

Tumores de la granulosa, presentación de 3 casos

Drs. Manuel Escalante¹, Manuel Santos².

RESUMEN

Los tumores de células de la granulosa en ovario representan aproximadamente de 2 % a 5 % de todos los tumores de ovario. En la presente investigación, se realizó una revisión de las historias clínicas de las tres pacientes que presentaban este diagnóstico, en el caso 1 paciente intervenida quirúrgicamente fuera de la institución por tumor de ovario torcido, quien presentó una evolución negativa de su cuadro hasta fallecer; el caso 2 paciente diagnosticada en estadios avanzados, la cual recibió quimioterapia adyuvante y posteriormente tratamiento quirúrgico; mientras que el caso 3 es una paciente intervenida por torsión de ovario, posterior a resultado de biopsia es reintervenida para completar cirugía estadificadora y recibió tratamiento adyuvante. El principal síntoma presentado por estas pacientes fue el dolor abdominal y, a pesar de lo precoz de los síntomas, una de ellas murió al poco tiempo de haber iniciado su sintomatología.

Palabras clave: Tumor de ovario, Tumor de la Granulosa, Cordones sexuales.

SUMMARY

Granulosa cells tumors in ovary, account for approximately 2 to 5% of all ovarian tumors. In the present investigation, a review of the clinical histories of the three patients presenting this diagnosis was made. In the case 1, patient surgically removed from our institution by a twisted ovarian tumor, who presented a negative evolution of her condition until she died; the case 2 was a patient diagnosed in advanced stage, who received adjuvant chemotherapy and later surgical treatment; while case 3 is a patient undergoing torsion of ovary, after biopsy result is reinterpreted to complete staging surgery and received adjuvant treatment. The main symptom presented by our patients was abdominal pain and that despite the early symptoms, one of them died shortly after having started their symptoms.

Key words: Tumors in ovary, Granulosa cells tumors, Sexual cords.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células de la granulosa representan aproximadamente del 2 % al 5% de los tumores de ovario, pertenecen al grupo de tumores de los cordones sexuales (representan 70 % de los casos en este grupo), y están íntimamente relacionados con el desarrollo del ovocito (1, 2).

Estos tumores presentan dos subtipos, el tumor de células de la granulosa del adulto (forma más frecuente) y la forma juvenil, que se presenta antes de la pubertad. Estas neoplasias producen esteroides sexuales y una serie de péptidos requeridos en la foliculogénesis y ovulación (2).

Los tumores de la granulosa en la forma del adulto, se presentan con más frecuencia en mujeres peri y posmenopáusicas, con un pico de incidencia entre los 50 y 55 años, mientras que la forma juvenil representa aproximadamente el 5 % de todos los tumores de células de la granulosa (TCG) (2).

Por lo general, estos tumores son diagnosticados en etapas tempranas de la enfermedad y por tanto tienen mejor pronóstico que los tumores epiteliales de ovario. Se caracterizan por presentar una historia natural de la

¹Especialista en Obstetricia y Ginecología. Adjunto al departamento de Obstetricia y Ginecología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela. ²Doctor en Medicina y Cirugía. Universidad Autónoma de Barcelona-España. Profesor Asociado del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Los Andes. Mérida - Venezuela.

Trabajo realizado en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA). Departamento de Obstetricia y Ginecología. Servicio de Ginecología. Mérida-Venezuela.

Trabajo realizado sin ayuda financiera de instituciones públicas o privadas. Sin conflictos de interés.

enfermedad larga y, aproximadamente, 25 % presenta recurrencia de la enfermedad (2).

La cantidad de casos nuevos de tumores de células de la granulosa varía desde 0,58 a 1,6/100 000 mujeres al año, observándose con más frecuencia en premenopáusicas o en la posmenopausia temprana, con una media de edad de 51 años, y un rango de 9 a 93 años, según lo investigado por Kottarathil y col. (2) mientras que Thomakos y col. (3) reportaron que más de 50 % se diagnosticaron antes de los 20 años.

Recientemente se ha evaluado la presencia de anomalías cromosómicas en los casos de pacientes con tumores de células de la granulosa, detectando anomalías como trisomía 12, monosomía 22 y delección del cromosoma 6. En la forma juvenil, los estudios citogenéticos han encontrado trisomía 12 y delección en cromosoma 6q. Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 se han asociado a un alto riesgo para cáncer de ovario y mama, pero no se ha podido establecer un incremento del riesgo para presentar tumores de células de la granulosa en las portadoras de estas mutaciones. La exposición continua a fármacos inductores de la ovulación como los moduladores selectivos de receptores de estrógeno, el citrato de clomifeno y las gonadotropinas podrían incrementar el riesgo de presentar TCG (2).

Estos tumores se presentan comúnmente como masas unilaterales que presentan áreas sólidas y quísticas, la mayoría de ellas puede medir más de 10 cm, pero el tamaño puede ser variable, entre 3 y 24 cm (2). Las células de la granulosa son pequeñas células pálidas, de forma redonda a ovaladas con núcleos característicos en grano de café (ranuras nucleares longitudinales). Los tumores de células de la granulosa bien diferenciados tienen un patrón microfolicular, macrofolicular, trabecular, insular, sólido tubular y tubular hueco. El patrón microfolicular es el más común, presentan en el 30 % de los casos, cuerpos de Call-Exner característicos, que son pequeños anillos de células de la granulosa que rodean a núcleos encogidos o material fluido eosinofílico. Estos tumores que presentan un patrón difuso pueden ser confundidos con un carcinoma poco diferenciado en el corte congelado, por lo cual el patrón nuclear puede ayudar a obtener el diagnóstico, ya que, los núcleos que presentan las células de tumores de la granulosa son uniformes y pálidos, mientras que los carcinomas

indiferenciados tienen núcleos hipercromáticos, sin ranuras, de tamaño y forma desiguales. Atipia nuclear y múltiples figuras mitóticas son comunes en los carcinomas indiferenciados a diferencia de los TCG (2).

Los síntomas que presentan los TCG, son usualmente inespecíficos y similares a los que se presentan en los casos de cáncer epitelial de ovario, como dolor (41,1 %) y distensión abdominal (26,4 %), masa ovárica palpable (45,5 %). También existen síntomas relacionados con el hiperestrogenismo, como pubertad precoz, aumento desarrollo mamario, incremento del vello púbico, sangrado vaginal. Las pacientes en edad reproductiva pueden presentar alteraciones en el patrón menstrual (menorragia, sangrado intermenstrual o amenorrea), mientras que las pacientes posmenopáusicas tienen como signo más común el sangrado genital. Alrededor de 25 % a 50 % de los casos de TCG están asociados con hiperplasia endometrial y el cáncer endometrial se observa en 5 % a 13 % de casos (2).

Radiológicamente los TCG pueden aparecer como una masa sólida, con o sin cambios hemorrágicos o fibróticos, un quiste multilocular o un tumor completamente quístico. A diferencia de los tumores epiteliales, los TCG generalmente se limitan al ovario y no tienen proyecciones papilares intraquísticas. La incidencia de la diseminación peritoneal es baja y rara vez son bilaterales. El útero agrandado con un endometrio engrosado se observa debido a la acción estrogénica, la presencia de ascitis es muy rara.

A partir de una serie de estudios retrospectivos, se establecieron como factores pronósticos para tumores de células de la granulosa, la edad, el tamaño del tumor, la rotura del tumor, la actividad mitótica, la atipia nuclear, la sobreexpresión de p53, Ki-67 y el estadio de la enfermedad (2). Un estudio que evaluó la importancia de la ruptura del tumor, demostró una disminución en la supervivencia a 25 años de 86 % al 60 % en los pacientes con enfermedad en etapa IA, en comparación con los pacientes en estadio IC (2).

PRESENTACIÓN DE LAS HISTORIAS

Caso 1: paciente de 28 años, quien fue intervenida quirúrgicamente, en un centro médico privado, por presentar dolor abdominal de fuerte intensidad, compatible con torsión de ovario izquierdo, el 6 de

noviembre de 2015. Fue referida a la institución, el mismo día de la intervención quirúrgica, por presentar alteraciones en el perfil hepático y coluria posterior al cumplimiento de concentrado globular. Fue evaluada por el servicio de Urología quienes diagnosticaron: 1) Tumoración retroperitoneal por plastrón ganglionar; 2) Quiste renal derecho, Boniak 1; 3) Azoemia pre-renal multifactorial. El servicio de Gastroenterología realizó endoscopia digestiva superior encontrando tumoración en *fundus* gástrico que infiltra el cardias. No se encontró en la historia clínica el resultado histopatológico de esta evaluación.

En cuanto a los valores de laboratorio, se encontraron todos dentro de límites normales, con excepción de la alfa-fetoproteína que se encontró elevada, con valor de 19 UI/ml.

El resultado de la biopsia del ovario izquierdo reportó un tumor de los cordones sexuales, neoplasia maligna de células de la granulosa.

La paciente presentó una evolución desfavorable, con marcada distensión abdominal, ascitis y disnea. El cuadro empeoró y falleció el 26 de enero de 2016.

Caso 2: se trata de paciente de 69 años quien inició su enfermedad actual en 2015, cuando le diagnosticaron cáncer de ovario derecho estadio IVA, por lo cual recibió 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante. Al examen físico, se evidenció el abdomen aumentado de tamaño, con una tumoración móvil de 30 x 30 cm, aproximadamente, móvil, no dolorosa, el útero y los anexos fueron de difícil precisión, el resto del examen estaba sin alteraciones. Los paraclínicos se encontraron dentro de límites normales, excepto el dímero D que estaba positivo en 1,3 mg/l y el Ca 125 con un valor de 40,5 UI/ml.

La paciente ingresó el 26 de abril de 2016 y el 11 de mayo del mismo año se realizó la intervención quirúrgica evidenciando: múltiples adherencias de colon a pared pélvica derecha e izquierda, cara posterior y borde superior de útero, múltiples implantes en peritoneo parietal, así como en epiplón, parte de trompas y útero sugestivo de carcinomatosis, útero pequeño, ovario izquierdo de 3 x 3 cm, color nacarado,

irregular, multilobulado, ambos con áreas discretamente achocolatadas, de consistencia dura.

Se realizó histerectomía total abdominal, salpingooforectomía bilateral, adherenciólisis, cito reducción incompleta y linfadenectomía pélvica.

El material remitido para estudio histopatológico reveló el siguiente resultado:

- Epiplón: infiltración por lesión neoplásica maligna pobremente diferenciada con zonas de necrosis.
- Ovarios: tumor de células de la granulosa, moderadamente diferenciado con zonas de necrosis.
- Útero: miometrio con calcificación de la capa media de Monckeberg.
- Trompas de Falopio: infiltración de la adventicia por lesión neoplásica maligna.
- Implante de peritoneo parietal derecho: infiltración por lesión neoplásica maligna.

La paciente fue evaluada por el servicio de Oncología en junio de 2015, quienes planificaron y cumplieron quimioterapia de inducción, siendo revalorada por última vez en febrero de 2017, cuando no evidenció alteración en los exámenes paraclínicos solicitados para el seguimiento oncológico, quedando pendiente que la paciente reciba la quimioterapia de mantenimiento.

Caso 3: se trata de una paciente de 47 años quien inició la enfermedad actual el 13 de abril de 2016, caracterizada por dolor en fosa iliaca izquierda de fuerte intensidad, por lo que fue evaluada y se diagnosticó tumoración de ovario izquierdo torcida, motivo por el cual es llevada a mesa operatoria de emergencia, evidenciando durante la cirugía: 300 cc de sangre libre en cavidad, tumor en ovario izquierdo de 12 x 10 cm, de coloración violácea, la cual se rompe durante su extracción, múltiples miomas subserosos. Ante dichos hallazgos realizaron ooforectomía izquierda y miomectomía. Se recibió reporte histológico del ovario izquierdo, el cual informó: tumor de células de la granulosa con patrón trabecular sólido y áreas de degeneración quística, compromiso de la cápsula presente, actividad mitótica menor a 5 en 10 campos de alto poder.

La paciente presenta dímero D positivo en 0,44 mg/l, el resto de los exámenes paraclínicos se encontraron dentro de límites normales.

Se realizó el diagnóstico de cáncer de ovario estadio IC2. En vista de los resultados histológicos, se llevó a mesa operatoria nuevamente, evidenciando en acto quirúrgico: ausencia de líquido libre, epiplón sin tumoraciones, peritoneo adherido a cara anterior y posterior de útero, el cual se encontraba aumentado de tamaño, superficie irregular, multilobulado. Se realizó lavado de cavidad abdominal; trompa y ovario derecho adheridos a colon sigmoide, el ovario derecho presentaba lesión quística que se rompió accidentalmente, visualizando secreción achocolatada. Se realizó: histerectomía total abdominal, salpingooforectomía derecha y omentectomía.

El material obtenido durante la cirugía es enviado para su evaluación histológica, teniendo como resultado:

- Ovario derecho: endometriosis, cuerpos *albicans*, quistes foliculares.
- Útero: endometrio atrófico, pólipo endometrial y leiomiomas. Trompa derecha de histología conservada.
- Ganglio pélvico: hiperplasia folicular reactiva.
- Nódulo peritoneo parietal: fibrosis.
- Epiplón: tejido adiposo maduro.

Fue evaluada por el servicio de Ginecología y en el seguimiento oncológico se evidenció hallazgo tomográfico de ganglios en región pélvica derecha, se solicitó evaluación por el servicio de Oncología médica, quienes iniciaron tratamiento con quimioterapia. Actualmente la paciente completó tratamiento oncológico y no hay evidencias de recidivas.

DISCUSIÓN

El 2 % de los tumores de ovario se encuentran representados por tumores de células de la granulosa, este tipo de tumor pertenece al grupo de tumores de los cordones sexuales-estroma gonadal que en conjunto representan 8 % de las neoplasias ováricas.

Se ha establecido que los tumores de células de la granulosa pueden presentarse a cualquier edad, pero son

más frecuentes durante la perimenopausia, en el presente reporte, el promedio de edad entre las pacientes fue de 48 años (28-69 años), mientras que en la investigación realizada por González-Díaz y col. (4), se encontró que la mediana de edad fue entre 50 y 54 años (4).

En cuanto a los factores pronósticos de los tumores de células de la granulosa, diversos autores han establecido que, además del estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico (factor predictor de supervivencia más importante), existen también otros aspectos relacionados con el comportamiento agresivo del tumor; dentro de estos aspectos se encuentran: ruptura del tumor, atipia nuclear, tumor mayor a 5 cm, aneuploidía e índice mitótico mayor a 5 mitosis en 10 campos de alto poder (1, 5 - 8). En la presente investigación se pudo evidenciar que algunas de estas características estaban presentes en las pacientes, como son tamaño del tumor (>5cm), estadio avanzado de la enfermedad (Estadio IV) pero con un índice mitótico menor a 5 mitosis en 10 campos.

Se conoce que el estadio de la enfermedad, la atipia y el elevado índice mitótico son los factores más importantes en relación con la supervivencia, por lo cual es importante registrar y exigir la presencia de esta información en todos los casos con tumores de la granulosa, ya que también son importantes para decidir iniciar tratamiento con quimioterapia, buscando con ello una mejor supervivencia libre de enfermedad.

Diversos autores han demostrado que la etapa de la enfermedad, la edad y la presencia o ausencia de enfermedad residual posterior a la cirugía, son factores pronósticos importantes (3, 8 - 10). Una limitante relevante en este estudio, y en cualquiera que estudie tumores de la granulosa, es la escasa cantidad de pacientes, lo cual concuerda con lo indicado por Thomakos y col. (3) en su investigación.

La quimioterapia adyuvante es recomendada a partir del estadio IC al IV, por autores como Padilla y col. (1), y las guías prácticas en oncología de la *National Comprehensive Cancer Network* (11), siendo esta la conducta adoptada en dos de los casos publicados en la presente investigación. Sin embargo, como lo señalan Tamura y col. (12), no existen indicaciones, ni protocolos de tratamiento establecidos para los tumores de la granulosa, debido a lo infrecuentes que son y que

no se ha realizado un estudio clínico a gran escala. En general, se recomienda quimioterapia para pacientes con enfermedad residual, pacientes con alto riesgo de recurrencia (ruptura tumoral, estadio IC o mayor), lo cual concuerda con el tratamiento recibido por dos de las pacientes. La paciente que no recibió adyuvancia, se debe a lo agresivo de su enfermedad y su evolución negativa, en la que ni siquiera pudo estadificarse la enfermedad, por las condiciones de la paciente y la muerte temprana a causa de la enfermedad (12).

Una revisión Cochrane (2014), determinó que no se puede establecer un tratamiento ideal para los tumores de células de la granulosa, ya que son necesarios más estudios, con evidencias sólidas, para determinar la efectividad y seguridad de la cirugía, así como de la quimioterapia y radioterapia (13).

En cuanto al tratamiento quirúrgico, en estadios iniciales (estadio I), tiene utilidad realizar salpingooforectomía unilateral, con un pronóstico bastante bueno, como lo señalan Carrillo y col. (14), pero en etapas avanzadas, se debe realizar omentectomía total, resección de lesiones metastásicas y superficies peritoneales, salpingooforectomía bilateral, histerectomía, así como la disección de ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, que fue lo que se realizó en las dos pacientes tratadas quirúrgicamente y reportadas en esta investigación.

Según la investigación realizada por Bryk y col. (15), los tumores de células de la granulosa, tras una recaída, presentan un comportamiento más agresivo, dando como resultado que más de 50 % de los pacientes con recidiva fallecen, en esta investigación, por lo corto del seguimiento, no se observaron recidivas, pero si se observó una muerte a causa de la enfermedad a los dos meses de haberse diagnosticado, a pesar de que el tiempo medio de supervivencia en esta patología es de 25 años (15).

De igual forma, Bryk y col. (15) y Wilson y col. (16), encontraron que la ruptura tumoral y el estadio IC, son factores de riesgo significativos para la recurrencia de la enfermedad; las pacientes estudiadas por Bryk y col. (15), que se encontraban en estadio I de la enfermedad, fueron tratadas solamente con cirugía, mientras que la paciente del caso 3 de este reporte, que fue estadificada como IC2, recibió tratamiento con quimioterapia posterior a la cirugía. Esto concuerda

con el análisis realizado por los autores citados para el estadio IC específicamente, en el que se produjeron significativamente más recurrencias en pacientes sin cirugía de estadificación o quimioterapia adyuvante (15), por lo cual queda pendiente el seguimiento oncológico de esta paciente para poder evaluar recurrencia o recidiva de la enfermedad.

Los tumores de células de la granulosa, son usualmente funcionantes (secretan estrógenos), el síntoma más común es el sangrado uterino anormal y genera, incluso, desde hiperplasia endometrial hasta adenocarcinoma de endometrio. En el estudio realizado por Thomakos y col. (3), 58 % de las pacientes presentaron patología endometrial asociada, mientras que, en la presente investigación, ninguna de las pacientes presentó sangrado genital, ni alteraciones endometriales, el principal síntoma manifestado por las pacientes fue el dolor abdominal.

En este estudio, dos de las pacientes presentaron dolor abdominal como cuadro clínico inicial, debido a una torsión ovárica, esto concuerda con lo señalado en otros estudios que establecen que el dolor abdominal es una forma frecuente de presentación de los tumores de la granulosa (4,14).

El uso de marcadores tumorales en patología de ovario es frecuente, antes del tratamiento quirúrgico y después del mismo, durante el seguimiento oncológico. En el caso de tumores de la granulosa, uno de los marcadores tumorales usados es la inhibina, la cual es una hormona polipeptídica producida por las células de la granulosa de los folículos ováricos y es un potente regulador *feedback* negativo de la secreción de hormona folículo estimulante (FSH), la medición de esta hormona no está disponible en el centro, por lo cual, se estudiaron otros marcadores tumorales de uso frecuente en ovario, dos de las pacientes presentaron valores elevados de dímero D (>0,5 mg/l), y de ellas, una tuvo el Ca 125 positivo (40,5 UI/ml), la otra paciente estudiada solo presentó elevación de la alfafetoproteína, en 19 UI/ml.

Como lo señalan Abduly col. (17), los tumores de células de la granulosa tienen una presentación temprana de la sintomatología, por lo cual la supervivencia es buena, pero entre los casos que se presentan, una de las pacientes, a pesar de que los síntomas aparecieron precozmente, dado por una torsión ovárica, el desenlace o evolución

de la paciente fue fatal, llegando hasta la muerte en menos de dos meses de haber iniciado su enfermedad, mientras que Jozwicki y col. (18) reportaron una paciente con tumor de células de la granulosa que falleció 16 meses después de haber sido diagnosticada.

Debido a lo infrecuente y a los retos diagnósticos en tumores de células de la granulosa, además de la tendencia que presentan a recidivas tardías, los estudios sobre su evolución clínica requieren un diagnóstico estandarizado, además de décadas de seguimiento.

Son necesarias guías histopatológicas y clínicas que permitan categorizar los tumores de células de la granulosa en los dos subtipos existentes (adulto y juvenil), ya que la edad no puede considerarse como el criterio definitivo.

Es importante realizar un seguimiento oncológico extenso en las dos pacientes que hasta ahora sobrevivieron a la enfermedad, debido al riesgo de recurrencia que presentan, además de poder estudiar el éxito del tratamiento adyuvante en proporcionar una mayor supervivencia libre de enfermedad.

REFERENCIAS

1. Padilla AL, Martínez N, Kuttothara A, Serrano A. Tumor de células de la granulosa. Factores de pronóstico adverso en un tumor infrecuente del ovario. *An Med (Mex)*. 2009; 54 (2): 109-113.
2. 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.
3. Thomakos N, Biliatis I, Koutroumpa I, Sotiropoulou M, Bamias 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.
4. González E, Fernández C, Salas J. Tumor de células de la granulosa, tipo adulto de ovario. *Prog Obstet Ginecol*. 2008; 51 (10): 593 - 604.
5. Tavassoli FA, Fujii S, Mooney E, Kiyokawa T, Gersell DJ, Schwartz P, *et al*. Sex cord- stromal tumours. En: Tavassoli FA y Devilee P editores. *Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. World Health Organization. Lyon: IARC Press; 2003. p. 146-161.
6. Ranganath R, Sridevi V, Shirley SS, Shantha V. Clinical and pathologic prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2008; 18 (5): 929 - 933.
7. Auranen A, Sundström J, Ijäs J, Grénman S. Prognostic Factors of ovarian granulosa cell tumor: A study of 35 patients and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17 (5): 1011 - 1018.
8. 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.
9. Schwartz PE, Smith JP. Treatment of ovarian stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol*. 1976; 125 (3): 402 - 411.
10. 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.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Versión 2.2009. Ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. (Actualizado 2009, revisado XXX). Disponible en: www.nccn.org/profesionales/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
12. Tamura R, Yokoyama Y, Yanagita T, Matsumura Y, Abe K, Taniguchi R, *et al*. Presentation of two patients with malignant granulosa cell tumors, with a review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2012; 10: 185.
13. Gurumurthy M, Bryant A, Shanbhag S. Effectiveness of different treatment modalities for the management of adult-onset granulosa cell tumours of the ovary (primary and recurrent). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (4): CD006912.
14. Carrillo LG, Flores D, Aguilar JM, García JM. Tumor de células de la granulosa tipo juvenil. *GAMO*. 2016; 15 (2): 93 - 97.
15. Bryk S, Färkkilä A, Bützow R, Leminen A, Tapper J, Heikinheimo M, *et al*. Characteristics and outcome of recurrence in molecularly defined adult-type ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol*. 2016; 143 (3): 571 - 577.
16. Wilson MK, Fong P, Mesnage S, Chrystal K, Shelling A, Payne K, *et al*. Stage I granulosa cell tumours: a management conundrum? Results of long-term follow up. *Gynecol Oncol*. 2015; 138 (2): 285 - 291.
17. Abdul Munem A, Al-Bahrani B, Mehdi I, Kamona A, Nadas AM. Aromatase inhibitors -- a viable option for recurrent granulosa cell tumour of ovary: overview and case report. *J Pak Med Assoc*. 2012; 62 (5): 505 - 507.
18. Jozwicki W, Brożyna AA, Walentowicz M, Grabiec M. Bilateral aggressive malignant granulosa cell tumour with essentially different immunophenotypes in primary and metastatic lesions comprising predominantly sarcomatoid and fibrothecomatous patterns - looking for prognostic markers: a case report. *Arch Med Sci*. 2011; 7 (5): 918 - 922.

Recibido el 15/11/2017

Aprobado el 22/2/2018