

Tumor de células de la granulosa

Granulosa Cell Tumor

Ana Redondo Villatoro¹ <https://orcid.org/0000-0003-4535-0824>

Leticia Azcona Sutil¹ <https://orcid.org/0000-0002-8064-7319>

Zoraida Frías Sánchez^{2*} <https://orcid.org/0000-0001-8402-3661>

Álvaro Gutiérrez Domingo³ <https://orcid.org/0000-0002-6968-7029>

Julián Jiménez Gallardo¹ <https://orcid.org/0000-0001-6929-1887>

Inmaculada Rodríguez Jiménez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5636-977X>

Alfredo Polo Velasco¹ <https://orcid.org/0000-0002-1953-8623>

Maria Nieves Cabezas Palacios¹ <https://orcid.org/0000-0001-5281-2965>

Manuel Pantoja Garrido¹ <https://orcid.org/0000-0001-8711-4083>

¹Hospital Universitario Virgen Macarena, Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología. Sevilla, España.

²Hospital Universitario Virgen del Rocío, Unidad de Gestión Clínica de Ginecología y Patología Mamaria. Sevilla, España.

³Hospital Universitario Virgen Macarena, Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica. Sevilla, España.

*Autor para correspondencia: fszoraida@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El tumor de células de la granulosa representa 2-5 % de las neoplasias de ovario. Aunque su clínica viene dada por el aumento de estradiol secretado por el tumor, en muchas ocasiones se manifiesta con clínica muy inespecífica. El diagnóstico de sospecha se basa en la combinación de la sintomatología con las pruebas de imagen compatibles y la determinación de inhibina. Su manejo resulta controvertido. Como abordaje quirúrgico estándar se realiza una resección completa que incluye histerectomía abdominal total, salpingooforectomía bilateral y estratificación quirúrgica. Se ha

demostrado que el estadio de la enfermedad es el factor pronóstico más importante en términos de supervivencia.

Objetivos: Presentar una serie de casos clínicos con tumor de células de la granulosa para determinar las diversas formas de presentación, y establecer protocolos de diagnóstico y tratamiento unificados, a partir de una revisión bibliográfica exhaustiva.

Métodos: Se realiza una búsqueda en las bases de datos de Medline vía PubMed con las palabras claves obtenidas del MeSH: "*granulosa cell tumour; stromal ovarian tumor; ovary carcinoma*", y se seleccionan con preferencia los trabajos referidos al diagnóstico, tratamiento y pronóstico de esta neoplasia.

Presentación de caso: Presentamos una serie de casos de tumores de células de la granulosa que fueron diagnosticados y tratados en nuestro hospital.

Conclusiones: Los tumores de células de la granulosa son tumores con bajo grado de malignidad y diseminación preferentemente local. Su pronóstico es bastante bueno, con una tasa de supervivencia de 10 años en más del 80 % de los casos.

Palabras clave: tumor de células de la granulosa; tumor del estroma ovárico; carcinoma ovárico.

ABSTRACT

Introduction: The granulosa cell tumor represents 2 - 5% of ovarian neoplasms. Although its symptoms are due to the increase in estradiol secreted by the tumor, on many occasions it exhibits with very nonspecific symptoms. The diagnosis of suspicion is based on the combination of the symptoms with compatible imaging tests and the determination of inhibin. Its management is controversial. The standard surgical approach is a complete resection that includes total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, and surgical stratification. The stage of the disease has been shown to be the most important prognostic factor in terms of survival.

Objectives: To present a series of clinical cases with granulosa cell tumors to determine the various forms of presentation, and to establish unified diagnosis and treatment protocols, based on an exhaustive bibliographic review.

Methods: A search was carried out in the Medline databases via PubMed with the key words "*granulosa cell tumor; stromal ovarian tumor; ovary carcinoma*", from MeSH. Preference is shown for works referring to the diagnosis, treatment and prognosis of this neoplasm.

Case report: We present a series of cases of granulosa cell tumors that were diagnosed and treated in our hospital

Conclusions: Granulosa cell tumors are tumors with a low degree of malignancy and preferentially local dissemination. Its prognosis is quite good, with a 10-year survival rate in more than 80% of cases.

Keywords: granulosa cell tumor; ovarian stromal tumor; ovarian carcinoma.

Recibido: 16/01/2020

Aceptado: 01/02/2020

Introducción

El ovario tiene la capacidad de originar tumores de estirpes histológicas diferentes, que se dividen en dos grandes grupos, por un lado, los tumores epiteliales (85 - 90 %) y por otro los no epiteliales (10 - 15 %).⁽¹⁾ Dentro de los tumores no epiteliales existe una amplia variedad de subtipos: aquellos derivados de las células germinales o de los cordones sexuales, tumores mesenquimales, entre otros.^(1,2) El tumor de células de la granulosa (TCG) se agrupa dentro de los tumores de los cordones sexuales y del estroma, suponiendo el 70 % de estos, y representa el 2 – 5 % de las neoplasias ováricas.^(1,2) Fueron descritos por primera vez en el año 1859 por *Rokitansky*.⁽³⁾ Generalmente se trata de un tumor con un bajo grado de malignidad, de lenta evolución y diseminación preferentemente local. En raras ocasiones presentan una localización extraovárica. El comportamiento de este tumor se caracteriza por una tasa más elevada de recidiva que los tumores epiteliales de ovario, presentando a pesar del dato, mejor pronóstico que estos últimos.⁽⁴⁾ Son tumores funcionantes productores de estrógenos, ya que proceden de las células teca luteinizantes y derivan de la secreción de esta hormona su sintomatología. La forma de presentación clínica más frecuente es la distensión abdominal y el sangrado uterino anormal que se puede acompañar de hiperplasia endometrial, pubertad precoz y virilización, a causa del hiperestrogenismo ovárico, secundario al aumento de los niveles de estradiol en sangre.^(4,5) El diagnóstico de sospecha se basa en la combinación de sintomatología con pruebas de imagen compatibles, pero el de certeza lo ofrece la anatomía patológica. La ecografía transvaginal resulta la prueba de imagen más costo-

efectiva.⁽⁵⁾ En casos en los que el diagnóstico de sospecha de malignidad por ecografía es dudoso, la resonancia magnética (RM) es de utilidad y ofrece una precisión diagnóstica en torno al 93 %. La tomografía axial computarizada (TAC) está indicada en el estudio de extensión de la enfermedad. El tratamiento y estadificación es común a los tumores epiteliales, y la cirugía es el pilar fundamental del tratamiento.^(1,2) En el seguimiento del TCG puede ser útil la determinación de inhibina sérica, que estará aumentada cuando exista enfermedad activa. El estadio clínico en el momento del diagnóstico, es el factor pronóstico de supervivencia y recurrencia más importante en esta patología.⁽⁶⁾

Los objetivos del presente artículo son realizar una revisión bibliográfica exhaustiva sobre este tipo de tumor infrecuente, pero con características propias que lo distinguen de los tumores epiteliales de ovario y presentar una serie de casos clínicos para poder señalar las diversas formas de presentación, y establecer protocolos de diagnóstico y tratamiento unificados.

A continuación, se presentan tres casos clínicos de tumores de células de la granulosa diagnosticados y tratados en nuestro centro hospitalario.

Presentación de casos

CASO 1: Se expone el caso de una mujer de 45 años nuligesta, que presentaba como antecedentes personales de interés: asma, reacciones atópicas y rinoconjuntivitis recurrente. Fue intervenida 6 años antes de un quiste epidérmico de mama derecha. Se derivó a consulta de Ginecología General por metrorragia anemizante de cuatro meses de evolución, tras amenorrea previa de 8 meses. La exploración ginecológica fue normal y se observó en la ecografía un endometrio de 19 mm con patrón heterogéneo y en la región anexial derecha, dos quistes de diferente ecogenicidad, cuyo diámetro máximo conjunto era de 63,5 mm. Se solicitó una RM, que tuvo como hallazgo una imagen compatible con una masa ovárica derecha heterogénea indeterminada (Fig. 1).

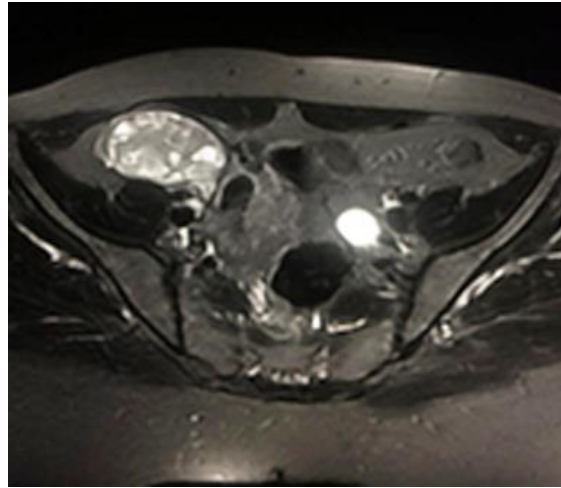


Fig. 1 - RNM abdomino-pélvica: masa ovalada, heterogénea e hiperintensa de 6,6 cm.

Los marcadores tumorales fueron negativos y se realiza una biopsia endometrial en consulta. Durante el proceso la paciente acudió al servicio de urgencias por un cuadro de dolor abdominal severo, acompañado de hipotensión y pérdida de consciencia. Se realizó un hemograma en el que se observaron cifras de hemoglobina de 6,3 gr/dL, a partir de un valor previo de 10,6 gr/dL. Se realizó una TAC de urgencia donde se evidencia una complicación hemorrágica de la masa anexial derecha anteriormente descrita. Por lo tanto, se indicó una laparotomía exploratoria de urgencia y se realizó anexectomía derecha por quiste anexial torsionado, roto y con sangrado activo, asociado a hemoperitoneo masivo (Fig. 2).

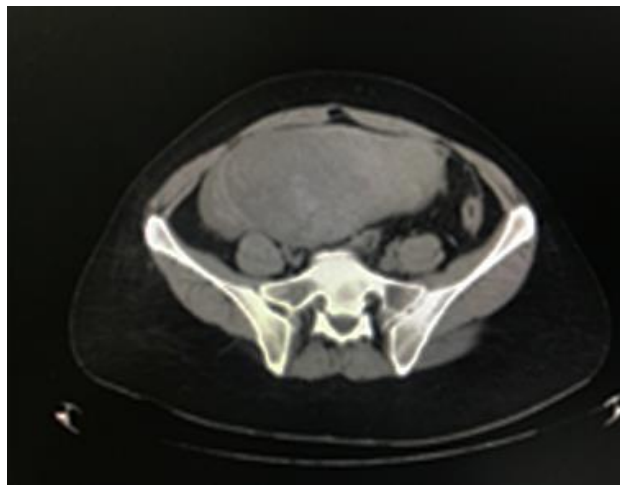
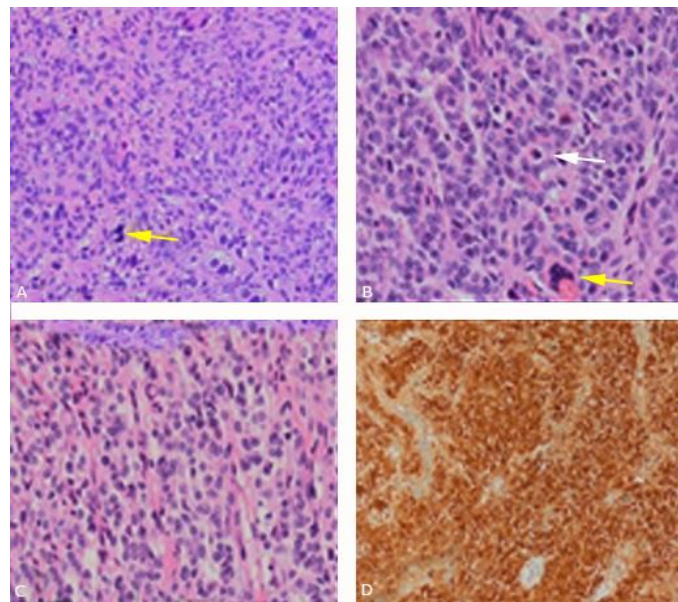


Fig. 2 - TAC abdomino-pélvico: masa heterogénea de diferentes densidades con contenido hemático de aproximadamente 18x12x7,5cm sugestiva de complicación hemorrágica de la lesión anexial derecha.

La evolución postoperatoria de la paciente fue favorable. El resultado anatomopatológico de la biopsia endometrial realizada en consulta reveló una hiperplasia endometrial con un foco de 1 mm de neoplasia endometrial intraepitelial. Posteriormente, se obtuvo también el resultado histológico de la anexectomía derecha realizada, que se informó como: presencia en el ovario de un tumor de células de la granulosa del adulto, con zonas bien diferenciadas donde se aprecian cuerpos de *Call-Exner*, con predominio de células sarcomatoides poco diferenciadas, con un apreciable pleomorfismo nuclear. No se observan alteraciones significativas en la trompa uterina derecha” (Fig. 3).



Notas: A) Áreas poco diferenciadas del tumor con evidente pleomorfismo nuclear y presencia de figuras de mitosis atípicas (flecha) (HE,10x). B) A mayor aumento vemos zonas del tumor mejor diferenciadas con células, escaso citoplasma, núcleo redondo/ovalado y presencia de cuerpos de Call-Exner (células dispuestas en torno a un espacio vacío con fluído eosinofílico en su interior) (flecha blanca). Además, vemos células de tipo sarcomatoide con núcleos “abigarrados” (flecha amarilla) (HE,20x). C) Otra área del tumor que, aunque poco diferenciada, no muestra atipia significativa, ni áreas sarcomatoides (HE,20x). D) Se observa inmunorreacción positiva para Calretitina (Calretinina,10x).

Fig. 3 - Tumor de células de la granulosa del adulto con áreas sarcomatoides.

Ante estos hallazgos, se decidió indicar una cirugía programada terapéutica y de estadiaje. Se realizó de nuevo una laparotomía media con histerectomía total, anexectomía izquierda, linfadenectomía aortocava y pélvica bilateral, omentectomía, apendicectomía, peritonectomía anterior y de fondo de saco de *Douglas*, lavado peritoneal y toma de muestra para citología. La intervención se desarrolló dentro de lo previsto y se consideró R0 (ausencia de tumor residual). El posoperatorio fue favorable y se decide alta domiciliaria a los cinco días de la intervención. El diagnóstico

anatomopatológico postquirúrgico mostró un foco de hiperplasia glandular compleja sin signos de malignidad en el endometrio, con ausencia de infiltración neoplásica a nivel de parametrios, epiplon, ganglios aortocavos, iliacos y apéndice cecal. En el estudio de extensión realizado mediante TAC no se evidenció recidiva local ni enfermedad a distancia. Se instauró por parte de la unidad de Oncología Médica tratamiento quimioterápico con dos ciclos de BEP (bleomicina, fosfato de etopósido y cisplatino), más G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) con buena respuesta. Tras completar el tratamiento quimioterápico, sin signos de enfermedad neoplásica ni recurrencia, la paciente presentó como efecto secundario a la terapia, una neumonitis y parestesias en miembro inferior izquierdo, que fueron mejorando clínicamente. Las citologías de vagina realizadas de forma periódica en la consulta de Ginecología Oncológica resultaron negativas, al igual que las exploraciones sonográficas. La paciente continúa en seguimiento actualmente, después de dos años desde la intervención.

CASO 2: Se expone el caso de una mujer de 58 años de edad, sin antecedentes de interés, que fue derivada a la consulta de Ginecología por hallazgo en RM lumbar de: “Probables quistes en área anexial situados al límite del campo de visión y es aconsejable su estudio específico.” En la exploración realizada se palpó una masa fija, dura y adherida a cara posterior de útero en fondo de saco vaginal. La ecografía transvaginal mostró en área anexial derecha una imagen sólida muy heterogénea con cavidades en su interior de aspecto alargado e irregular de 93x47 mm, compatible con cistoadenoma o cistoadenocarcinoma, sin apreciarse sombra acústica, pero con un estudio Doppler positivo. El algoritmo ROMA (Algoritmo de Riesgo de Malignidad Ovárica) fue del 15,8 % (valor de normalidad en postmenopausia < 29,9 %) y el resto de los marcadores tumorales aportaron un bajo riesgo de neoplasia epitelial de ovario (CA19,9 6 U/mL, CA125 11,2 U/mL, CEA 1,91 ng/mL y proteína HE-4 87,6 pmol/L). La TAC mostró una masa de localización parauterina derecha sólida con componente quístico de 95x64 mm (Fig. 4).

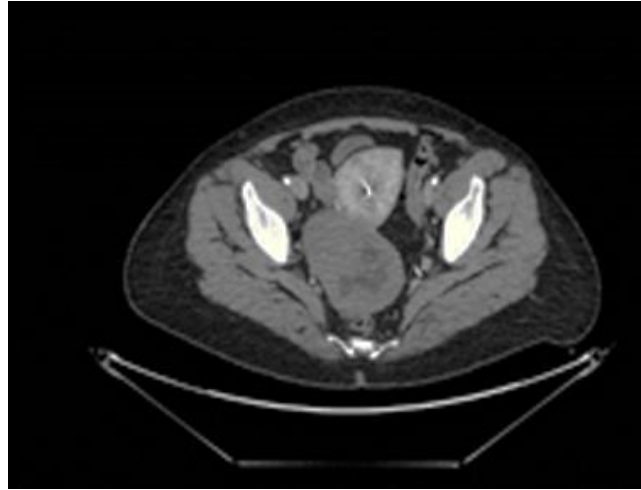


Fig. 4 - TAC abdomino-pélvico: Masa parauterina sólida con componente quístico-necrótico de 95x64 mm, con DIU normoposicionado.

Ante estos hallazgos, se indicó una anexectomía bilateral con histerectomía total, omentectomía y apendicectomía. El informe anatomopatológico definitivo muestra un TCG del adulto con patrón predominante difuso y presencia de cuerpos de *Call-Exner*, positivo para CD99, Inhibina y CD56 en el estudio inmunohistoquímico. Además, a nivel endometrial se halló una hiperplasia glandular simple sin atipias. Dos meses después del diagnóstico de la enfermedad (durante la primera revisión), la paciente permanecía asintomática, sin necesidad de tratamientos adyuvantes. Actualmente, el seguimiento por consulta de Ginecología Oncológica sigue siendo normal.

CASO 3: Presentamos el caso de una mujer de 57 años de edad, sin antecedentes de interés salvo por un bloqueo tubárico bilateral, que acudió al servicio de urgencias de ginecología por dolor abdominal intenso de comienzo súbito. A la exploración presentaba un abdomen distendido con signos de defensa peritoneal y hemoglobina de 7,8 g/dL. En los estudios de imagen realizados (ecografía y TAC) se visualizaban signos de hemoperitoneo asociados a una masa heterogénea de 10 cm en zona anexial izquierda. Se realizó una anexectomía izquierda laparoscópica de urgencia y el informe anatomopatológico posterior revela un TCG tipo adulto, por lo que se tuvo que programar en un segundo tiempo una cirugía de estadiaje, en la que se realizó una anexectomía derecha con histerectomía total y omentectomía, sin objetivarse signos de afectación local ni metastásica a distancia. Los marcadores tumorales no se encontraban elevados (CEA 1.5 ng/mL, alfa-fetoproteína 1,7 ng/mL y β -HCG 2,5 mU /mL). Dos años y seis meses después del diagnóstico mantiene revisiones, con TAC y citologías normales, la paciente

presentó signos compatibles con una recidiva de la enfermedad en una prueba de control: masa de aspecto heterogéneo de 34x22 mm en lecho quirúrgico de región anexial izquierda, y otra de 22 mm a nivel contralateral, adyacente al borde derecho de sigma (Fig. 5).



Fig. 5 - TAC tóraco-abdomino-pélvico: Nódulos sólidos a nivel pélvico en ausencia de ascitis, compatibles con implantes metastásicos peritoneales.

La tomografía por emisión de positrones (PET) mostró, además, varios depósitos patológicos de radiotrazador, sospechosos de recidiva tumoral intrabdominal a distintos niveles. Se instauró por parte de la unidad de Oncología médica un tratamiento sistémico con BEP (bleomicina, fosfato de etopósido y cisplatino) que fue sustituido por un esquema de carboplatino- paclitaxel, debido a una trombosis de miembros inferiores y herpes vulvar. El PET-TC de control mostró respuesta parcial al tratamiento con valores de hormona Antimulleriana e Inhibina-B de 7,4 ng/mL y 28 pg/mL, respectivamente. Actualmente, la paciente continúa en seguimiento, con tratamiento quimioterápico en la consulta de Ginecología Oncológica de nuestro centro.

Discusión

El TCG se agrupa dentro de los tumores derivados de los cordones sexuales y del estroma. Tiene una incidencia baja, lo que supone menos del 5 % del total de las neoplasias de ovario.^(7,8) Dada su baja frecuencia, su diagnóstico, manejo y tratamiento pueden constituir un desafío. Su rareza ha hecho imposible la existencia de estudios randomizados que permitan validar conductas protocolizadas, basadas en las decisiones de manejo en reportes

de casos o en revisiones que agrupan la experiencia de varios centros.⁽⁹⁾ Este tipo de tumor se puede dividir en dos formas, una adulta y otra juvenil, en función de la clínica y de los patrones histopatológicos. La forma juvenil representa un 5 % del total de casos que se diagnostican normalmente en la prepubertad y en mujeres menores de 30 años. Estas pacientes suelen presentar pseudopubertad precoz isosexual o dolor abdominopélvico.^(10,11) Se ha descrito aumento de su incidencia en pacientes con la enfermedad de Ollier (encondromatosis múltiple), síndrome de Maffucci (discondroplasia) o sometidas a tratamientos de infertilidad.^(2,12) Por el contrario, la forma adulta es la más frecuente, ocurre típicamente en mujeres de edad media o postmenopáusicas, con un marcado pico de incidencia entre los 50 - 55 años de edad.⁽¹³⁾ Las tres pacientes de los casos que reportamos pertenecían a la forma adulta de la enfermedad, ya que se diagnosticaron a los 45, 58 y 57 años de edad, respectivamente.

El diagnóstico de sospecha se basa en la combinación de los signos clínicos con las pruebas de imagen. Si bien es cierto que la distensión abdominal es la forma clínica más frecuente, la mayoría de las manifestaciones son secundarias al hiperestrogenismo, aunque en algunas ocasiones (como ocurrió en los casos 1 y 3), las pacientes debutan con formas más infrecuentes, como cuadros de abdomen agudo causado por hemoperitoneo o rotura del tumor,^(4,5) sin poder evitar, como en el caso 2, que su diagnóstico sea secundario a hallazgos accidentales. La ecografía transvaginal es la prueba de imagen más costo-efectiva,⁽⁵⁾ aunque al revisar su utilidad, vemos que no hay un patrón diagnóstico característico para este tumor y que solo priman los criterios generales sugerentes de malignidad.^(13,14) De hecho, algunos autores solo destacan el engrosamiento endometrial hiperplásico como hallazgo asociado más específico,^(13,14,15) circunstancia observada en los reportes 1 y 2. La mayoría de casos de TCG se diagnostican en estadios I y normalmente el pronóstico es bastante bueno, tal como reportan varios autores, una tasa de supervivencia a 10 años de más del 80 %.⁽¹⁶⁾ Sin embargo, la principal característica clínica de estos tumores es su tendencia a la recurrencia tardía, que oscila en torno al 20 % de las pacientes con TCG diagnosticadas en un estadio temprano.^(17,18) El tiempo promedio de recurrencia es de 5 años después del tratamiento quirúrgico del tumor primario, a pesar de que existan numerosos casos de recidiva descritos en la literatura después de 20 o 30 años.⁽¹⁹⁾ Por el contrario, otros trabajos mostraron TCG inusualmente agresivos con recurrencias rápidas, que conducen a malos resultados oncológicos,^(20,21) como en el caso 3, donde la paciente tuvo una recidiva de la enfermedad a los 30 meses del diagnóstico. Estos TCG agresivos tienen características histológicas distintas a los TCG convencionales, donde se destaca la

presencia de componentes sarcomatoides, así como altos índices mitóticos,^(22,23) presentes en el tumor de la paciente del caso 1. El estadio de la enfermedad ha demostrado ser el factor pronóstico de supervivencia más importante hasta el momento.^(10,16,17) Los estadios IC de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (es decir, presencia de derrame quirúrgico, rotura de la cápsula antes de la cirugía, células tumores en la superficie ovárica o lavado peritoneal positivo), en adelante, han demostrado ser un factor pronóstico importante e independiente para la recurrencia y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con TCG en etapa inicial.⁽²⁴⁾ Este estadio se correlacionaría con el de las pacientes de los casos 1 y 3, que debutaron con un cuadro de hemoperitoneo.

El abordaje quirúrgico estándar consiste en una resección tumoral completa con histerectomía total, salpingooforectomía bilateral, omentectomía, biopsias y lavados peritoneales.^(8,11,18,12,25) Se plantea la cirugía conservadora para el subgrupo de pacientes que son diagnosticadas en edad fértil (entorno al 30 % del total) y en estadios I de la enfermedad, ya que solo son bilaterales en el 2-8 % de los casos.⁽²⁵⁾ La preservación de la fertilidad permite conservar el útero y al menos un ovario, siempre que se realice una estadificación completa, junto con una biopsia endometrial para descartar un carcinoma concomitante.^(13,14,15,16) A pesar de esto, el papel de la cirugía conservadora sigue siendo controvertido, ya que algunos autores sostienen que la tasa de recaída es mayor y la supervivencia más baja en aquellas pacientes en las que se lleva a cabo.^(26,27,28) Estudios recientes han relacionado la realización de linfadenectomía con un aumento de la supervivencia en pacientes intervenidas de TCG (en nuestra serie solo fue realizada en la paciente del caso 1). Aunque los resultados muestran como tanto el período libre de enfermedad, como la tasa global de supervivencia, fueron similares en el grupo de pacientes en el que se realizó linfadenectomía y en el que no se realizó. Por otro lado, otros trabajos muestran conclusiones contrarias, lo cual hace objetivo que la realización de linfadenectomía no solo no demostró un aumento de la supervivencia, sino que incrementó la morbilidad de la cirugía.⁽²⁹⁾

En cuanto al seguimiento de la enfermedad, los marcadores usualmente utilizados han sido los niveles de estradiol plasmático y de la subunidad alfa de la inhibina.^(30,31) Normalmente durante la menopausia los niveles de estradiol e inhibina se encuentran en baja concentración plasmática, asociándose a un incremento de la hormona foliculoestimulante (FSH). Sin embargo, en presencia de un TCG, los niveles tanto de inhibina como de estradiol se elevan, lo que se acompaña de un descenso de la FSH y un incremento de la secreción de progesterona^(30,31,32) Además, la inhibina es el marcador inmunohistoquímico

más específico para los tumores de ovario con diferenciación de tipo estromal y de los cordones sexuales y es útil también para la identificación de los TCG y para su diagnóstico diferencial con los carcinomas y sarcomas primarios o metastásicos, aunque no permite diferenciar entre las distintas estirpes neoplásicas de dicho subgrupo.^(32,33,34) Por otro lado, la sustancia inhibidora mülleriana y el CD99, al igual que la inhibina (aunque con menos especificidad), se expresan también en los tumores del estroma y de los cordones sexuales, siendo negativos en los carcinomas endometrioides con patrón de tipo cordones sexuales.^(34,35,36) Para finalizar, cabe reseñar que diversos estudios han sido diseñados en los últimos años con el fin de poder comprender la patogénesis molecular de esta enfermedad. En esta neoplasia no se objetiva la asociación entre la sobreexpresión de p53 y la recurrencia de la enfermedad, como sí ha sido descrita en muchos otros tumores.^(36,37) Por el contrario, la ausencia de p53 parece que puede predecir la sincronicidad con el cáncer endometrial.⁽³⁷⁾ Asimismo, la mayoría de los TCG muestran una mutación somática específica en la proteína FOXL2 (402 C-G).⁽³⁸⁾ Debido a su alta sensibilidad y especificidad, la determinación de dicha mutación es considerada como una herramienta útil para el diagnóstico de aquellos TCG de difícil identificación.⁽³⁹⁾

Los tumores de células de la granulosa son tumores con bajo grado de malignidad y diseminación preferentemente local. Su pronóstico es bastante bueno, con una tasa de supervivencia de 10 años en más del 80 % de los casos.

Cabe destacar que a pesar de que el diagnóstico y tratamiento en estadios precoces tiene muy buenos resultados en términos de supervivencia, la historia natural de la enfermedad tiende a la recurrencia tardía, sobre todo en aquellos casos en los que se ha realizado cirugía conservadora. Por tanto, en este subgrupo de pacientes en edad fértil sería conveniente la realización de estudios prospectivos, ya que los datos reportados hasta el momento son controvertidos. Además, su diagnóstico no siempre es sencillo, ya que las pacientes en muchas ocasiones presentan sintomatología inespecífica. Esto enfatiza la necesidad de continuar el estudio de la patogénesis molecular de la enfermedad y destacar el papel de la mutación en FOXL2 como herramienta diagnóstica. Dada su baja prevalencia, resulta fundamental reportar nuevos casos con el fin de profundizar en los conocimientos sobre este tipo de tumores, para conseguir unificar criterios y desarrollar unos protocolos para el manejo óptimo de estas pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Zaloudek CJ, States PN, Mooney EE and Young RH: Sex cord-stromal tumours - pure sex cord tumours. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS and Young RH: (6). (4th ed.). Lyon: IARC Press; 2014.
2. Frías Sánchez Z, Rodelgo del Pino A, Pantoja Garrido M, Rubio Valtueña J, Álvarez Bernardi J. Tumor de células de la Granulosa. Neoplasia estromal de los cordones sexuales. Revisión de la literatura, a propósito de dos casos clínicos. Rev. chil. obstet. ginecol. 2017;82(5):579-88. DOI: <https://doi.org/10.4067/s0717-75262017000500579>
3. Rokitansky CV. Uberabnormalitaten des corpus luteum. Allg Wien Med Z. 1859;4:253-8.
4. Iqbal A, Novodvorsky P, Lubina-Solomon A, Kew FM, Webster J. Juvenile granulosa cell tumour of the ovary presenting with hyperprolactinaemic amenorrhoea and galactorrhoea. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2016;2016:160006. DOI: <https://doi.org/10.1530/EDM-16-0006>
5. Azahouani A, Balahcen M. Juvenile granulosa tumor of the ovary: report of a case. Pan Afr Med J. 2015;21:114. DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.21.114.6453>
6. In Ho Lee, Chel Hun Choi, Dae Gy Hong, Jae Yun Song, Young Jae Kim, Kyung Tai Kim, et al. Clinicopathology characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. J Gynecol Oncol. 2011;22(3):188-95. DOI: <https://doi.org/10.3802/jgo.2011.22.3.188>
7. Stenwig JT, Hazekamp JT and Beecham JB. Granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathological study of 118 Analytical Cellular Pathology 9 cases with long-term follow-up. Gynecologic Oncology. 1979;7(2):136-52. DOI: [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(79\)90090-8](https://doi.org/10.1016/0090-8258(79)90090-8)
8. Seagle BL, Ann P, Butler S, Shahabi S. Ovarian granulosa cell tumor: A National Cancer Database study. Gynecol. Oncol. 2017;146:285-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.05.020>
9. Stuart GC, Dawson LM. Update on granulosa cell tumours of the ovary. Curr Opin Obstet Gynecol. 2003;15(1): 33-7. DOI: <https://doi.org/10.1097/00001703-200302000-00005>

10. Evans AT, Gaffey TA, Malkasian GD, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol.* 1980 Feb;55(2):231-8. DOI: <https://doi.org/10.3802/jgo.2011.22.3.143>
11. Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod. Pathol.* 2005;18 (Suppl. 2) S81–S98. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800311>
12. Levin G, Zigran R, Haj-Yahya R, Matan LS, Rottenstreich A. Granulosa cell tumor of ovary: a systematic review of recent evidence. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018;225:57–61. DOI: <https://doi.org/10.1016./j.ejogrb.2018.04.002>
13. Iavazzo C, Gkegkes ID, Vrachnis N. Fertility sparing management and pregnancy in patients with granulosa cell tumour of the ovaries. *J. Obstet. Gynaecol.* 2015;35(4): 331–5. DOI: <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.968107>
14. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018;29 (Supplement 4):iv1–iv18. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy001>
15. 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. DOI: <https://doi.org/10.1002./14651858.CD006912.pub2>
16. Bjorkholm E, Silfversward C. Prognostic factors in granulosa-cell tumors. *Gynecol Oncol*, 1981;11(3):261–74. DOI: [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(81\)90040-8](https://doi.org/10.1016/0090-8258(81)90040-8)
17. Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol*, 2009;52(1):50–5. DOI: <https://doi.org/10.3802/jgo.2009.20.3.158>
18. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *Journal of Clinical Oncology.* 2003;21(6):1180–9. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.10.019>
19. Hines JF, Khalifa MA, Moore JL, Fine KP, Lage JM, Barnes WA. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 1996;60(3):484–8. DOI: <https://doi.org/10.1006/gyno.1996.0078>

20. Ameryckx L, Fatemi HM, De Sutter P, Amy JJ. GnRH antagonist in the adjuvant treatment of a recurrent ovarian granulosa cell tumor: A case report. *Gynecol Oncol.* 2005;99:764–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.07.007>
21. Pectasides D, Papaxoinis G, Fountzilas G. Adult granulosa cell tumors of the ovary: A clinicopathological study of 34 patients by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Anticancer Res.* 2008;28:1421-7. DOI: <https://doi.org/10.4103/2F0976-7800.141211>
22. Sonoyama A, Kanda M, Ojima Y, Kizaki T, Ohara N. Aggressive granulosa cell tumor of the ovary with rapid recurrence: A case report and review of the literature. *Kobe J Med Sci.* 2015;61:109–14. DOI: <https://doi.org/10.1186.2F1477-7819-10-185>
23. 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;7:918–22. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2011.25573>
24. Babarovic E, Franin I, Klaric M. Adult Granulosa Cell Tumors of the Ovary: A retrospective study of 36 FIGO stage I Cases with Emphasis on Prognostic Pathohistological Features. *Analytical Cellular Pathology.* Volume 2018, Article ID 9148124. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/9148124>
25. Geetha P, Nair MK. Granulosa cell tumours of the ovary, *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2010;50(3):216–20. DOI: <https://10.1111/j.1479-828X.2010.01154.x>
26. Lauszus FF, Petersen AC, Greisen J, Jakobsen A. Granulosa cell tumor of the ovary a population-based study of 37 women with stage I disease. *Gynecol. Oncol.* 2001;81:456–60. DOI: <https://10.1007%2Fs13224-012-0224-y>
27. Wang D, Cao D, Jia C, Huang H, Yang J, Wu M, et al., Analysis of oncologic and reproductive out-comes after fertility-sparing surgery in apparent stage I adult ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol. Oncol.* 2018;151(2):275–81. DOI: <https://10.1016/j.ygyno.2018.09.004>
28. Pautier P, Lhomme C, Culine S, Duvillard P, Michel G, Bidart JM, et al. Adult granulosa-cell tumor of the ovary: retrospective study of 45 cases. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 1997;7:58–65. DOI: <https://10.1046/j.1525-1438.1997.00417.x>
29. Selçuk Erkılınç, Enes Taylan, Volkan Karatas. Does lymphadenectomy effect postoperative surgical morbidity and survival in patients with adult granulosa cell

tumor of ovary? J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019;45(5):1019–25. DOI: <https://10.1111/jog.13928>

30. Robertson DM, Stephenson T, Pruysers E, Burger HG, McCloud P, Tsigos A, et al. Inhibins/activins as diagnostic markers for ovarian cancer. Mol Cell Endocrinol. 2002;191(1):97-103. DOI: [https://10.1016/s0303-7207\(02\)00060-6](https://10.1016/s0303-7207(02)00060-6)

31. 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. DOI: <https://10.1006/gyno.1996.4520>

32. Woodruff TK. Role of inhibins and activins in ovarian cancer. Cancer Treat Res. 2002;107:293-302. DOI: <https://10.4067/S0717-75262003000500004>

33. Burger HG, Fuller PJ, Chu S, Mamers P, Drummond A, Susil B, et al. The inhibins and ovarian cancer. Mol Cell Endocrinol. 2001;180(1-2):145-8. DOI: [https://10.1016/S0303-7207\(01\)00519-6](https://10.1016/S0303-7207(01)00519-6)

34. Rishi M, Howard LN, Bratthauer GL, Tavassoli FA. Use of monoclonal antibody against human inhibinas a marker for sex cord-stromal tumors of the ovary. Am J Surg Pathol. 1997;21(5):583-9. DOI: <https://10.1097/00000478-199705000-00012>

35. Risbridger GP, Schmitt JF, Robertson DM. Activins and Inhibins in Endocrine and Other Tumors. Endocrine Reviews. 2001;22(6):836–58. Disponible en: DOI: <https://10.1210/EDRV.22.6.0450>

36. Millet I, Rathat G, Perrochia H, Hoa D, Mériageud S, Curros-Doyon F, et al. Imaging features of granulosa cell tumors of the ovary: about three cases. J Radiol. 2011;92(3):236–42. DOI: <https://10.1016/j.jradio.2011.02.002>

37. 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):1069-74. DOI: <https://10.1034/j.1600-0412.2001.801120.x>

38. Shah SP, Köbel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, et al. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. N Engl J Med. 2009;360(26):2719–29. DOI: <https://10.1056/NEJMoa0902542>

39. Kommos S, Anglesio MS, Mackenzie R, Yang W, Senz J, Ho J, et al. FOXL2 molecular testing in ovarian neoplasms: Diagnostic approach and procedural guidelines. Mod Pathol. 2013;26(6):860–7. DOI: <https://10.1038/modpathol.2012.226>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para presentar este trabajo.

Contribución de los autores

Ana Redondo Villatoro y Leticia Azcona Sutil (redacción del artículo).

Zoraida Frías Sánchez (redacción del artículo y encargada de la correspondencia).

Álvaro Gutiérrez Domingo (realización del estudio anatomopatológico y de la imagen/descripción del mismo en el trabajo).

Julián Jiménez Gallardo, Inmaculada Rodríguez Jiménez, Alfredo Polo Velasco, María Nieves Cabezas Palacios y Manuel Pantoja Garrido (revisión del artículo, diagnóstico y tratamiento de la paciente).