



POSTMENOPAZAL DÖNEMDE ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ NEDENİ OLAN OVERİN GRANÜLOSA HÜCRELİ TÜMÜRÜ : OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR DERLEMESİ

GRANULOSA CELL TUMOR OF THE OVARY IN A POSTMENOPAUSAL PATIENT WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA : REPORT OF A CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE

Mustafa Coşan TEREK¹ Levent AKMAN¹ Osman ZEKİ OĞLU² Yılmaz DİKMEN¹
Serdar ÖZŞENER¹ M. Sait YÜCEBİLGİN¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı , Bornova, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı , Bornova, İzmir

Anahtar Kelimeler: granüloza hücreli tümör, over, postmenopozal vaginal kanama

Key Words: granulosa cell tumor, ovary, postmenopausal vaginal bleeding

ÖZET

Granüloza hücreli tümör, seks kord stromal kaynaklı, nadir görülen ve sıklıkla östrojen gibi seks steroidleri sentezleyebilen bir over tümörüdür. Bu çalışmada proliferatif endometrium bulunan ve cerrahi sonrası overin granüloza hücreli tümörü saptanan bir olgu sunulmuştur. Yetmiş yaşında postmenopozal uterin kanama nedeniyle başvuran olguda, transvajinal sonografide kalın ve düzensiz endometrium saptanarak endometrial örnekleme yapılmıştır. Histopatoloji sonucunun atipisiz endometrial hiperplazi gelmesi üzerine abdominal total histerektomi ve bilateral salpingooforektomi uygulanan hastada; materyallerin histopatolojik incelenmesi sonucunda sağoverde granüloza hücreli tümör saptanmıştır.

ABSTRACT

Granulosa cell tumor of the ovary is one of the sex cord stromal tumors of the ovary and often has the ability to secrete sex steroids such as estrogen. In our article we present a patient who showed proliferative endometrium preoperatively and granulosa cell tumor of ovary after the surgical exploration. We report a 70-year-old patient with postmenopausal vaginal bleeding. We performed endometrial sampling from the patient who had thick and irregular endometrium on transvaginal sonography. The biopsy result was simple endometrial hyperplasia without atypia. We performed a total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. Histopathological examination of the ovaries revealed a granulosa cell tumor of right ovary.

GİRİŞ

Granüloza hücreli tümör (GHT), overin nadir görülen seks kordonu stromal kaynaklı tümörüdür. Seks kord stromal tümörlerin %70' ini oluşturur. Diğer seks kord stromal komponentlerle de birlikte görülebilir.

Yazışma adresi : Mustafa Coşan TEREK, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Bornova, İzmir

Makalenin geliş tarihi: 17. 12. 2003 ; kabul tarihi: 24. 03. 2004

En sık granüloza-teka hücreli tümöre rastlanır. Stroma komponentinden salgılanan östrojen nedeniyle hormon aktif tümörlerdir GHT, juvenil ve erişkin tip olmak üzere kendi içinde farklı klinik ve histopatolojik özellikler gösteren iki gruba ayrılır (1). Juvenil tip, olguların yaklaşık %5' ini oluşturur. Juvenil GHT, prepubertal kız ve 30 yaş altındaki kadınlarda görülür (2). Klinik olarak, izoseksüel prekoks psuedopuberte veya büyük kitlesi olan hastalarda abdominal veya pelvik ağrı ortaya çıkabilir.

Bu hastalar, erken evre ve iyi prognoza sahiptirler. Daha sık görülen erişkin tip GHT, en sık premenopozal ve postmenopozal kadınlarda görülür. Endometriumun, tümörden salınan östrojene uzun süreli maruziyeti sonucu ortaya çıkan postmenopozal kanama ve tümöral kitlenin büyük ve hemorajik olması nedeniyle oluşan abdominal veya pelvik ağrı en yaygın gözlenen iki bulgudur (3).

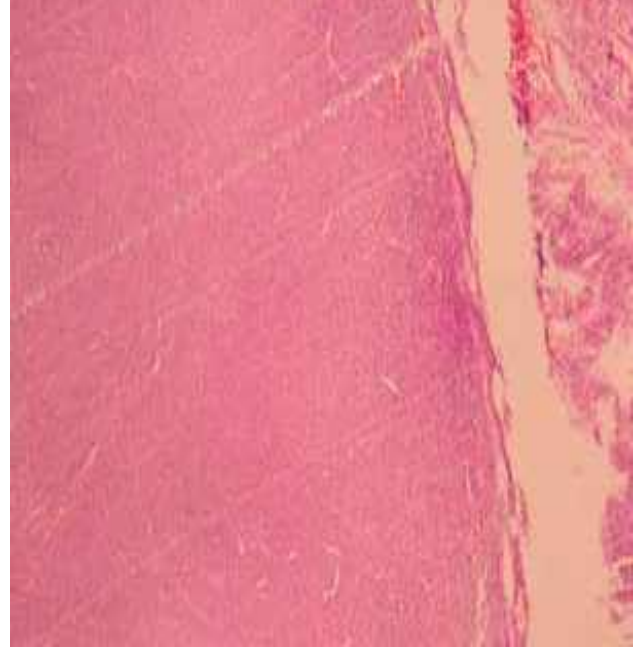
Bu tümörün, görüntüleme bulguları iyi tanımlanmıştır. Östrogen etkisindeki uterustaki değişikliklerin (yoğunluk sinyali, myometrium kalınlığı, bileşke bölgesi, uterus büyüklüğü) değerlendirilmesi en iyi magnetik rezonans görüntüleme ile olasıdır (4). Sonografide büyük, ekojenik, septalı kistik kitle veya solid kitle gözlenir. Hemoraji, spesifik olmasa bile yaygın ve karakteristik bir bulgudur. Klinik bulgular ile beraber, spesifik olmasa bile destekleyici görüntüleme bulguları ile hastalığın preoperatif tanısını konması mümkün olabilir (3). GHT, potansiyel malign tümörlerdir. Kesin doku tanısı, evreleme ve tümörün çıkarılması için cerrahi gereklidir. Genel olarak, abdominal total histerektomi ve bilateral salpingooforektomi uygulanır. Fertilitésinin korunmasını isteyen genç kadınlarda, konservatif olarak unilateral salpingooforektomi yapılabilir. Bu hastalarda eşlik edebilecek endometrial kanser riski, endometrial biyopsi ile dışlanmalıdır ve cerrahi sırasında tümörün overdesi varlığı ve diğer overde de tümör olasılığı araştırılmalıdır. Tümörden salınan bazı belirteçler, hastalığın postoperatif takibinde kullanılır. Özellikle postmenopozal kadınlarda inhibin ve son zamanlarda müllerian inhibe edici faktör tümörün progresyonunu göstermede yararlı bulunmuştur (5). Preoperatif dönemde, tümörün histolojisinden şüphelenmediği için genellikle bu belirteçlere bakılmaz. GHT' de tümörün doğal eğilimi, ilk tanıdan yıllar sonra relaps etmesidir. Bu yüzden uzun yaşam, hastalığın düzenli fizik muayene ve serum tümör belirteçleri ile takibi ile olasıdır.

OLGU

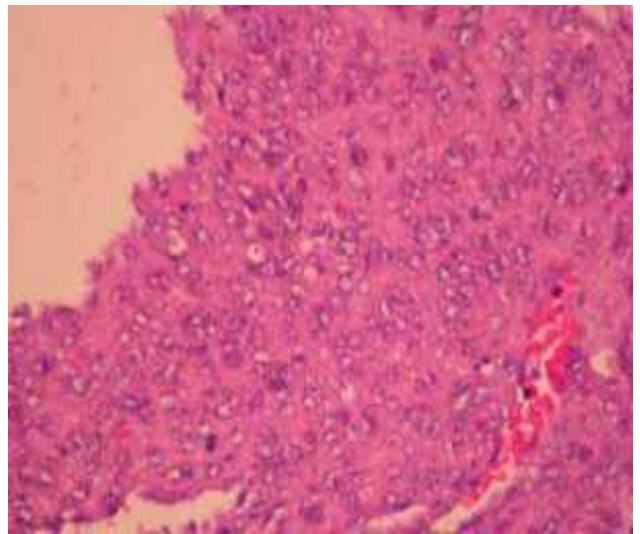
Yirmi yıldır postmenopozal dönemde olan 70 yaşındaki olgu, uterin kanama yakınlması ile kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde; 5 yıldır hipertansiyon ve yeni tanı konmuş diabetes mellitus hastalığı mevcuttu. Soygeçmişinde özellik saptanmadı. Hemogram, tam idrar tahlili ve glukoz yüksekliği dışında rutin biyokimya tetkiklerinde özellik yoktu. Bimanuel digital muayenede, uterus normal cesamette ve adneksler non-palpabl bulundu.

Transvaginal sonografik incelemede endometrium 23 mm kalınlığında, heterojen ve düzensiz görünümde idi. Uterus ve her iki adnekte sonografik patoloji gözlenmedi. Olguya, endometrial örnekleme yapıldı. Biyopsi sonucu, proliferatif endometrium olarak geldi. Bunun üzerine, hastaya abdominal total histerektomi ve bilateral salpingooforektomi uygulandı. Materyallerin histopatolojik incelemesi sonucunda, basit endometrial hiperplazi (atipisiz), hiperplastik tip endometrial polip, sol over

kortikal hiperplazi ve sağ over granuloza hücreli tümör olarak geldi. Over makroskopik olarak solid olup kesit yüzeyi sarı turuncu renkte idi. Mikroskopik değerlendirilmede ise diffüz paterne sahip (Resim 1), kahve çekirdeği görünümünde nukleuslar içeren yuvarlak ve oval hücreler izlendi (Resim 2). Tümör hücreleri, immunhistokimyasal incelemede inhibin ile diffüz olarak boyandı (Resim 3). Hasta, düzenli fizik muayene ve serum tümör belirteçleri ile jinekoloji onkoloji birimimizde takibe alındı.



Resim 1: Diffüz paterne sahip granuloza hücreli tümörden genel görünüm (Hematoksilen & eozin x40)



Resim 2: Tümör hücrelerinin nukleusunda kahve çekirdeği görünümü (Hematoksilen & eozin x400)



Resim 3: Granuloza hücreli tümörde yaygın inhibin pozitifliği (anti-inhibin x100)

TARTIŞMA

GHT, tüm over kanserlerinin %2-5' ini oluşturan nadir tümörlerdir. Overdeki granülosa hücrelerinden köken alırlar ve östrogen hormonu üretirler. Overin, aktif hormon üreten stroması ndan köken alan bu tümörler, seks kord stromal tümörler olarak anılırlar ve bu grubun %70' ini oluşturur. Bu tümör, düşük dereceli malignensi olarak kabul edilir fakat prognozu çok iyidir. Bazen genç hastalarda, sadece unilateral salpingooforektomi yeterli olmaktadır (6). Bu yüzden overin diğer malign tümörlerinden ayırdedilerek preoperatif tanısını konması önemlidir (3).

GHT, her yaşta görülebilir. Erken yaşta görülmesi nadirdir ve juvenil tip olarak adlandırılır. En sık perimenopozal ve postmenopozal dönemde gözlenir. Ortalama tanı yaşı 50-54' tür (7). Gelişmiş ülkelerde insidansı 0,4-1,7/100000 olarak bildirilmiştir (8).

GHT' de epitelyal kaynaklı over tümörlerinden farklı olarak gelişiminde kalıtsal yatkınlık bilinmemektedir. Ayrıca paritenin, oral kontraseptif ve fertilité ilaçları kullanımıyla bu tümörle ilişkisi gözlenmemiştir (7,9).

Endometriumun, tümörden salınan östrogene uzun süreli maruz kalması sonucunda ortaya çıkan endometrial hiperplazi veya endometrial adenokarsinom nedeniyle, kanama en sık rastlanılan belirtidir (10). Östrogen etkisi ile glandüler hiperplazi, atipik adenomatöz hiperplazi, adenokarsinoma in situ, invaziv karsinom gibi birçok uterin patoloji bu hastalarda gözlenebilir (8,9). GHT' li hastaların %5-10' unda endometrial adenokarsinom gelişebilir (7,8,11) ve endometrial adenokarsinom, GHT' nin ilk işareti olabilir (12). Buna karşın, GHT' den şüphe edilip cerrahi evreleme uygulanan hastalarda rastlanılan uterin kanser tanılabilir. GHT' de gözlenen adenokarsinom iyi differansiyedir. Ayrıca, artmış östrogen nedeniyle, memelerde büyüme ve hassasiyet gözlenebilir (14). Menarş

öncesi kızlarda izoseksüel prekoks psuedopuberte nadiren gözlenir (5,13).

Inhibin sekresyonundaki düzensizlik infertilite nedeni olabilir (9). Premenopozal dönemde menstrüel düzensizlik, menoraji, sekonder amenore bu hastalarda ilk belirti olabilir. GHT sıklıkla, büyük ve vasküler yapıları ndan dolayı hemorajik tümörlerdir. Bu yüzden hastalar, tümörün diğer bir sık belirtisi olan kalıtsal, lokalize abdominal ya da pelvik ağrı tanılarları (8,15). Overin torsiyone olması halinde, daha ani başlangıçlı pelvik ağrı meydana gelir. Bu tümörler bazen akut batın tablosu oluştururlar. Hemorajik rüptür ile batın içine kanayabilirler ve gençlerde aynen rüptüre ektopik gebeliği taklit edebilirler (7,8,15). Premenopozal dönemde ani başlangıçlı abdominal ağrı, abdominal distansiyon ve hipotansiyon tümörün batın içine kanaması sonucu olabilir. Hastaların çoğunda ele gelen abdominal veya pelvik kitle mevcuttur (7,15).

Östrogenin etkisiyle, uterusu meydana gelen değişiklikler görüntüleme yöntemleri ile saptanabilir. Spesifik olmasa bile bu tümörün görüntüleme bulgularını iyi bilinmesi, diğer malign over tümörlerinden preoperatif tanısını olası kılar. Uterustaki değişikliklerin değerlendirilmesi, sagittal kesitin gerekli olduğu magnetik rezonansla inceleme ile mümkündür. Bilgisayarlı tomografi yöntemi ile değerlendirme zordur (16). Endometrial kalınlık ve uterus boyutlarını ölçülmesi esastır. Magnetik rezonans incelemede hastanın yaşına göre tipik görüntü, yoğunluk sinyali, myometrium kalınlığı ve bileşke bölgesinin durumu görülür. Tümör sonografide septalı kistik kitleler veya yaygın kistik kistler içeren solid kitleler olarak (17); bilgisayarlı tomografik görüntülemelerde düşük dansiteli solid kitleler olarak (18); magnetik rezonans görüntülemelerde ise değişik sayı da hemorajik ve kistik komponentler içeren solid kitleler olarak gözlenirler (19). Magnetik rezonans görüntülemelerde büyük uterus ve incelmış endometrium saptanır. Bu bulguların bilgisayarlı tomografik inceleme ile değerlendirilmesi zordur. Büyük multiseptalı kistik kitle (ortalama 14,5 cm) ve içinde kistik kistler içeren solid kitle (ortalama 5,3 cm) en sık rastlanılan iki görüntü olarak bulunmuştur (3).

Makroskopik olarak tümör; tek taraflı, büyük, kistik ovarian kitle olarak görülür. Hormon aktif olan tümörlerin, kesit yüzeyleri lipid içeriği nedeniyle sarı renklidir. Mikroskopik olarak; granülosa hücreleri; diğer seks kord stromal elementlerle beraber birlikte veya tek başına görülebilirler. Granülosa hücreleri küçük, düz, yuvarlak veya oval hücrelerdir. Karakteristik kahve çekirdeği nükleusuna sahiptirler. Hastaların %30-60' ında karakteristik olan Call-Exner cisimcikleri gözlenir (7,8). Bu cisimcikler, iyi farklılaşmış granülosa hücreleri tarafından, sıvı ve hücreli kalıntıları çevreleyen küçük kistik alanlardır. GHT; mikrofolliküler, trabeküler, insular ve diffüz varyant olmak üzere çeşitli histolojik paternler gösterir (8,13). Nadir olarak diffüz pattern intraoperatif frozen kesitlerde az differansiye

karsinom ile karışabilir (13). Bu ayrı mı yapmak için, nükleer görüntü çok yardımcıdır.

Genelde ayrı m hemotoksilen-eozin boyama ile yapı lı r. Zor olgularda, immunohistokimyasal boyama yöntemlerinden faydalanılır (20). GHT, bazen diğer seks kordonu stromal tümör komponentleri ile bulunabilir. Yaygın olarak granülosa-teka hücreli tümörlere rastlanır.

GHT' den şüphelenilen hastalarda başlı ca tedavi seçimi cerrahidir. Cerrahi; kesin doku tanısı, evreleme ve kitleyi ayırmak için yapı lması gereklidir. Cerrahi yaklaşım, epitelyal over karsinomundan farkı zdır. Üst batın gözlemini sağlayacak orta hat median kesiyi, dakkatlı bir omentum, diafragma altı, parakolik oluk ve barsak seroza incelemesini içerir (21). Evreleme için parsiyel omentektomi, paraaortik ve pelvik lenf nodu örnekleme, periton biyopsisi ve sitolojik inceleme için peritoneal yıkama yapı lır. Nadir olarak akut batın ve kist rüptüründe, hemoperitoneum izlenebilir. Hastaların %78-91' i evre I' dir. İleri evre hastalarda çeşitli pelvik ve abdominal organlar ve periton etkilenir. Karaciğer, akciğer veya kemiğe metastazlar nadiren görülür (8,9).

Postmenopozal dönemdeki hastalara, tipik olarak abdominal total histerektomi ve bilateral salpingooforektomi uygulanır. Fertilitésinin korunmasını isteyen hastalarda konservatif yaklaşım olarak dikkatli evreleme sonrası nda evre la hastalarda unilateral salpingooforektomi ile konservatif tedavi uygulanabilir. Konservatif yaklaşım hastalarda, aynı zamanda olabilecek endometrial karsinomu dışlamak için mutlaka endometrial biyopsi yapı lması gerekmektedir. Tümörün, overin dışı na yayılı mı olmadığı ve ek uterin karsinomun eşlik etmediği dışlanmalıdır. Unilateral salpingooforektomi yapı lırken, hastaların % 2-8' inde tümörün bilateral olabileceği gözönüne alınmalıdır. Over ve uterusu aynı anda tutabilecek endometriod tip karsinoma akla getirilmelidir. Bu yüzden çocuk arzusu olan hastalarda, diğer overin çıkarılması ve total abdominal histerektominin yapı lması tartışılmalıdır. GHT' de evreleme epitelyal over tümörlerinde kullanılan sisteme adapte edilmiştir (7).

Bu tümörün hormon aktif olması, postoperatif dönem takibinde çeşitli tümör belirteçlerinin kullanılması sağlar. GHT' de ilk saptanan madde östrodioldür. Östrodiol hastalığın aktivitesini göstermede güvenilir bir belirteç değildir (22). Çünkü hastaların yaklaşık % 30' unda progresyonda östrodiolün artmadığı gözlenmiştir.

Müllerian inhibe edici madde (MIS), erkeklerde testiküler sertoli hücrelerinde yapı lır ve fetal müllerian kanalları n gerilemesine neden olur. Kadı nlarda, gelişen folliküllerdeki granülosa hücrelerinden salgılanır. Reprodüktif dönemde yüksek olan düzeyleri, postmenopozal dönemde saptanamaz. Çalışmalarda, GHT' de progresif dönemlerde düzeyin yükseldiği ve remisyonunda saptanmadığı görülmüştür

(23). Diğer jinekolojik ve malign kanserlerin % 93' ünde düzeyleri normaldir. Sonuç olarak MIS, son zamanlarda tümörün aktivitesini göstermede güçlü bir belirteç olarak kullanılmaktadır.

Inhibin, normal over folliküllerinde granülosa hücrelerinde yapı lır. FSH' yı güçlü negatif feed-back ile düzenler. Postmenopozal dönemde düzeyi düşüktür. Çalışmalarda rezidü tümör ve rekkürens hastalıklarda inhibin düzeyinin arttığı ve FSH düzeyinin azaldığı saptanmıştır (14). Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadı nlarda inhibinin hastalığın aktivitesini belirlemede, östrodiolden daha güvenilir olduğu bulunmuştur (24). Inhibin ayrı ca müsinöz over karsinomlarında da düzeyi arttığı için GHT için spesifik değildir.

GHT' de en önemli klinik prognostik faktör evredir (8,11). Büyük tümör boyutu ve rüptür de kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle 10-15 cm den büyük tümörlerin evreden bağımsız olarak ölüm oranını arttırdığı gösterilmiştir (7,8,9). Ayrıca tümörde artmış mitotik indeks ve lenfovasküler alan invazyonunun prognozla ilişkisi bazı çalışmalarda saptanmıştır (25). Trizomi 12, trizomi 14, monozomi 22 gibi bazı sitogenetik anormallikler de GHT olgularında gösterilmiştir (26).

Evre I hastalarda yaşam %90' dır. Operasyon sonrası nda adjuvan terapi gerektirmezler. Yüksek riskli hastalarda, operasyon sonrası adjuvan terapi tümörün nadir görülmesi nedeniyle randomize çalışmalarda araştırılmamıştır. Yine de, yüksek riskli hastalarda adjuvan kemoterapi kullanılması bazı çalışmalarda uzatmış hastalığı yaşam ile ilişkili bulunmuştur (10). Bu nedenle, ileri evre hastalara postoperatif adjuvan terapi uygulanır. Bunlara ek olarak, yüksek rekürrens riski olan evre I hastalara da (büyük tümör boyutu, yüksek mitotik indeks, tümör rüptürü) adjuvan tedavi postoperatif dönemde düşünülmelidir. Adjuvan terapi olarak, son zamanlarda daha az toksik ve eşit etkili olduğu için PVB (platinum, bleomisin, vinblastin) kombinasyonu yerine BEP (bleomisin, etoposid, platinum) kombinasyonu kullanılmaktadır. Ayrıca paklitakselin tek başına veya platinum ile birlikte kullanılması halen araştırılmaktadır. Bazı çalışmalarda, tekrar eden veya yüksek riskli hastalarda radyasyonun yaşam süresini uzattığı gösterilmesine rağmen, bazı çalışmalarda postoperatif radyasyonun yaşam süresini değiştirmedeği belirtilmiştir (8,9).

GHT' li hastalar uzun dönem takip gerektirirler. Ortalama relaps zamanı tanıdan 4-6 yıl sonradır (9,11,27). Hastaların %30-45' inde rekürrens pelvistedir ve %55-70' i ekstrapelvik yayılmıştır (7,9,25). Relaps hastalıkta, tekrar cerrahi rezeksiyon yapılabilir. Eğer tümör yoğunluğu optimal azaltılmı ş ve tümör abdominal veya pelviste sınırlı ise radyoterapi, hücre azaltılması suboptimal ve yaygın ise geniş alan platinum bazlı kemoterapi tercih edilmelidir. Cevap almayan hastalarda hormonal tedavi, faydası tam gösterilememiş olsa da yapılabilir. Tümörün geç

relaps eğilimi olması nedeniyle uzun süreli olarak fizik muayene ve inhibin gibi belirteçler ile takibi gereklidir.

Postmenopozal dönemde vücut kitle indeksi düşük olgularda, endometrial örnekleme sonucunun endometrial hiperplazi gelmesi overde GHT varlığı açısından uyarıcı olmalıdır. Ondokuz GHT olgusunun sunulduğu bir seride olguların %40' ında endometrial hiperplazi olduğu saptanmıştır (28). Bizim olgumuzun da vücut kitle indeksi 20,8 idi.

Olgumuz da, kliniğimize postmenopozal kanama şikayeti ile başvurdu. Yapılan transvajinal sonografik incelemesinin-

de düzensiz, 23 mm kalınlığında endometrium saptandı. Endometrial biyopsi sonucu proliferatif endometrium olarak geldi. Hastaya abdominal total histerektomi ve bilateral salpingooforektomi uygulandı. Materyallerin, histopatolojik incelenmesi sonucunda rastlantısal olarak granüloza hücreli tümör saptandı. Östrojen maruziyeti sonucunda, uterus incelemesi basit endometrial hiperplazi (atipisiz) ve endometrial polip olarak geldi. Hastamızı düzenli fizik muayene ve tümör belirteçleri ile takibe aldık.

KAYNAKLAR

1. Fink D, Kubik-Huch RA, Wildermuth S. Juvenile granuloza cell tumor. *Abdom Imaging* 2001;26:5502-5503.
2. Calaminus G, Wessalowski R, Harms K. Juvenile granuloza cell tumor of the ovary in children and adolescents: Results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol* 1997;65:447-452.
3. Kim SH. Granuloza cell tumor of the ovary: Common findings and unusual appearances on CT and MR. *J Comp Assist Tomography* 2002;26:756-761.
4. Demas BE, Hricak H, Jaffe RB. Uterine MR imaging: effects of hormonal stimulation. *Radiology* 1986;159:123-126.
5. Lane AH, Lee MM, Fuller AF. Diagnostic utility of mullerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granuloza cell tumors. *Gynecol Oncol* 1999;73:51-55.
6. Marikowa K, Hatabu H, Togashi K. Granuloza cell tumor of the ovary: MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:1001-1004.
7. Fox H, Agrawal K, Langley FA. A clinicopathologic study of 92 cases of granuloza cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis. *Cancer* 1975;35:231-241.
8. Stenwig JT, Hazekamp JT, Beecham JB. Granuloza cell tumors of the ovary. A clinicopathological study of 118 cases with long-term follow up. *Gynecol Oncol* 1979;7:136-152.
9. Evans AT, Gaffey TA, Malkasian GD. Clinicopathologic review of 118 granuloza and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980;55:231-238.
10. Schumer ST, Cannistra SA. Granuloza cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180-1189.
11. Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B. Granuloza cell tumors of the ovary. Prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994;52:50-55.
12. Vesco KK, Carney ME. Granuloza cell tumor of the ovary. Extensive late recurrence after initial occult microscopic disease. *Obstet Gynecol* 1999;20:888-891.
13. Young RH, Scully RE. Sex cord-stromal, steroid cell, and other ovarian tumors with endocrine, paraendocrine and paraneoplastic manifestations, in Kurman RJ (ed): *Pathology of the Female Genital Tract* (ed 4). New York, NY, Springer, 1994, pp 783-847.
14. Lappohn RE, Burger HG, Bouma J, et al. Inhibin as a marker for granuloza-cell tumors. *N Engl J Med* 1989;321:790-793.
15. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises—Case 10-1995, a 56-year-old woman with abdominal pain, anemia, and a pelvic mass. *N Engl J Med* 1995;332:876-881.
16. Ko SF, Wan YL, Ng SH. Adult ovarian granuloza cell tumors: spectrum of sonographic and CT findings with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1227-1233.
17. Stein M, Koenigsberg M, Han M. US case of the day. Adult-type granuloza cell tumor. *Radiographics* 1996;16:200-203.
18. MacSweeney JE, King DM. Computed tomography, diagnosis, staging and follow-up pure granuloza cell tumor of the ovary. *Clin Radiol* 1994;49:241-245.
19. Varma DG, Thorneycroft IH, Degefu S. Magnetic resonance imaging of adult ovarian granuloza cell tumor. Case report. *Clin Imaging* 1990;14:55-58.
20. McCluggage WG. Value of inhibin staining in gynecologic pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:79-85.
21. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 1993;329:1550-1559.

22. 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;24:261-264.
23. Rey RA, Lhomme C, Marcillac I, 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;174:958-965.
24. Stein M, Koenigsberg M, Han M. US case of the day: Adult-type granulosa cell tumor. *Radiographics* 1996;16:200–203.
25. Fujimoto T, Sakuragi N, Okuyama K. Histopathologic prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:1069-1074.
26. Fletcher JA, Gibas Z, Donovan K. Ovarian granulosa-stromal cell tumors are characterized by trisomy 12. *Am J Pathol* 1991;138:515-520.
27. Hines JF, Khalifa MA, Moore JL. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1996;60:484-488.
28. Chua IS, Tan KT, Lim-Tan SK, Ho TH. A clinical review of granulosa cell tumours of the ovary cases in KKH. *Singapore Med J*. 2001;42:203-207.