

NEOPLASIAS MALIGNAS NÃO-EPITELIAIS DO OVÁRIO: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 49 CASOS

Malignant non-epithelial ovarian neoplasia: a retrospective study of 49 cases

EDDIE FERNANDO CANDIDO MURTA¹ JURANDYR MOREIRA DE ANDRADE² MAURÍCIO MESQUITA SABINO DE FREITAS² SÉRGIO BIGHETTI³

O objetivo deste trabalho foi uma análise retrospectiva de 49 casos de neoplasia maligna ovariana de origem não-epitelial atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto durante o período de janeiro de 1977 a dezembro de 1992. Foram analisados a idade, paridade, número de gravidezes, estadiamento, citorredução, tratamento e sobrevida. Do total de 49 casos, 21 eram derivados dos cordões sexuais/estroma, 12 eram tumores derivados das células germinativas, 9 metastáticos, 4 indiferenciados e 3 de origem incerta. De 21 casos de tumores derivados do cordão sexual/estroma, 18 (85,7%) foram classificados em estágio I e 3 (14,3%) em estágio II. Dos 12 casos de tumores das células germinativas, 6 (50%) eram estágio I, 4 (33,3%) eram estágio III e 2 (16,7%) eram estágio II. A cirurgia foi o tratamento de escolha em 13 (61,8%) dos 21 casos de tumores derivados dos cordões sexuais/estroma e em 5 (41,7%) dos 19 casos de tumores das células germinativas. A sobrevida nos casos de tumores derivados dos cordões sexuais/estroma aos 2 e 5 anos de tratamento foi no estágio I de 93,7% e 81,8% e no estágio III de 66,7% e 0%. A sobrevida nos tumores de células germinativas aos 2 e 5 anos foi nos estádios I e II de 100% e 87,5% e no estágio III de 50% e 0%, respectivamente. Este resultado sugere que há melhor prognóstico nas pacientes tratadas nos estádios iniciais.

Unitermos: Ovário - tumor das células germinativas. Tumor dos cordões sexuais/estroma - tratamento - sobrevida.

Keywords: Ovary - germinative cell tumors. Sexcord/stromal tumors - treatment - survival.

1 - Pós-Graduando a Nível de Doutorado do Depto de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP.

2 - Professor Doutor do Depto de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP.

3 - Professor Associado do Depto de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP.

Introdução

Os tumores malignos não-epiteliais do ovário apresentam diferenças clínicas e evolutivas em relação às neoplasias epiteliais, o que reflete no tipo de tratamento e na sobrevida das pacientes. Os tumores de origem germinativa apresentam maior incidência nas crianças e mulheres jovens, enquanto que os tumores da célula da granulosa apresentam pico de incidência durante a menarca (6). O tratamento é principalmente cirúrgico, sendo empregado em associação com a quimioterapia e/ou radioterapia dependendo do tipo histológico. A cirurgia visa também determinar a extensão da doença para avaliação prognóstica e a conduta pós-operatória. A citorredução deve ser praticada na doença avançada, como indicada nos tumores epiteliais (11). O estadiamento dos tumores não-epiteliais é o mesmo empregado para os tumores epiteliais malignos, entretanto, dependendo do tipo histológico, a evolução clínica é diferente, como por exemplo os tumores de origem das células, que frequentemente apresentam metástases para os linfonodos retro-

Endereço para correspondência: Dr. Eddie Fernando Candido Murta - R. Barão do Amazonas, 2.362, ap. 21 - CEP 14025-110 - Ribeirão Preto - SP.

peritoneais, sendo também a via sangüínea um importante meio de disseminação (8).

Em relação aos tumores derivados dos cordões sexuais/estroma, o tratamento é a anexectomia ou a ooforectomia unilateral em pacientes jovens, que tenham tumor restrito a um ovário e desejam manter a capacidade reprodutiva. Os demais casos são tratados com histerectomia abdominal total associada à anexectomia bilateral (17). Apresentam-se com os seguintes tipos histológicos: 1 - Mesodérmico misto: indiferenciado; 2 - Célula germinativa: teratomas (cístico maturo e imaturo), disgerminoma, carcinoma embrionário, tumor do seio endodérmico, células germinativas misto, poliembrioma, coriocarcinoma; 3 - Cordão sexual/estroma: células da granulosa, tecoma, fibrotecoma, células de Sertoli e Leydig, ginandoblastoma; 4 - Célula esteróide; 5 - Metastáticos; 6 - Origem incerta (12).

Para melhor avaliar os diferentes tipos de neoplasias não-epiteliais ovarianas, fizemos um estudo retrospectivo de 49 casos atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC da FMRP) entre janeiro de 1977 a dezembro de 1992.

Material e métodos

No período de janeiro de 1977 a dezembro de 1992 foram atendidos 352 casos de neoplasias ovarianas no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sendo que 119 (33,8%) eram malignas e 233 (66,2%) benignas.

Dos 119 casos de neoplasia maligna, 49 eram neoplasias não-epiteliais e foram o objeto de estudo deste trabalho e coletou-se do prontuário das pacientes: idade, paridade, número de gravidezes e abortos, sinais e sintomas, estadiamento, citorredução, tratamento e a sobrevida em 2 e 5 anos com o tempo de seguimento contado até dezembro de 1993.

A análise estatística do tempo de sobrevida baseou-se no teste não-paramétrico de Mann-Whitney e teste para duas proporções, considerados como significativos quando $P < 0,05$.

Os dados foram analisados nos cordões sexuais/estroma, germinativos e metastáticos.

Resultados

A análise do estadiamento dos tumores germinativos, quanto à frequência, está representada na tabela 1. A tabela 2 mostra a distribuição histológica no total de 12 casos de tumores de células germinativas. A avaliação de frequência quanto ao tipo de tratamento e quanto à cirurgia empregada está representada nas tabelas 3 e 4, respectivamente. A avaliação da citorredução demonstrou que em 7 casos (58,3%) esta foi completa e em 5 (41,7%) adequada. Os tratamentos

Tabela 1 - Distribuição da frequência do estadiamento clínico-cirúrgico em 12 casos de neoplasias germinativas atendidos no HC da FMRP entre 1977 e 1992

Estadiamento	N	%
I	6	50
II	2	16,7
III	4	33,3
Total	12	100

Tabela 2 - Distribuição histológica do total de 12 casos de tumores de células germinativas atendidos no HC da FMRP entre 1977 e 1992

Tipo histológico	N	%
Disgerminoma	3	25
Tu seio endodérmico	3	25
Teratoma imaturo	2	16,7
Gonadoblastoma	2	16,7
Misto	1	8,3
Coriocarcinoma	1	8,3
Total	12	100

Tabela 3 - Distribuição da frequência quanto ao tipo de tratamento realizado em 12 casos de neoplasias germinativas atendidos no HC da FMRP entre 1977 e 1992. CIR = cirurgia; QT = quimioterapia; RT = radioterapia

Tratamento	N	%
Cirurgia	5	41,7
CIR+QT	3	25
CIR+QT+RT	3	25
CIR+RT	1	8,3
Total	12	100

quimioterápicos mais utilizados nos estádios I e II foram em 2 casos: vincristina (V) + actinomicina D (Act D) + ciclofosfamida (C) + adriamicina (A); e em outros 2 casos: V + Act D + metotrexate (Mtx) + A. Nos estádios III e IV foram utilizados os seguintes esquemas: Act D + 5-fluorouracil (5Fu) + C e A + C + 5Fu + Mtx. A radioterapia foi empregada em 4 casos: em 2 casos nos estádios I e II e em outros 2 nos estádios III e IV: em 1 caso em cada grupo de estadiamento realizou-se telecobaltoterapia ou acelerador linear. A sobrevida está expressa na tabela 5.

O estadiamento clínico-cirúrgico dos tumores derivados

Tabela 4 - Distribuição da freqüência quanto ao tipo de tratamento cirúrgico empregado em 12 casos de neoplasias germinativas atendidos no HC da FMRP entre 1977 e 1992.

HAT = histerectomia abdominal total;

SOB = salpingooforectomia bilateral;

O = omentectomia; OB = ooforectomia bilateral;

OU = ooforectomia unilateral; EXER do

Tu = exérese do tumor; CIST BILAT = cistectomia bilateral

Cirurgia	N	%
HAT+ SOB + O	4	33,3
HAT+ SOB	3	25
OB ou U + O	3	25
CIST BILAT	1	8,3
EXER do Tu	1	8,3
Total	12	100

Tabela 5 - Índices de sobrevida observados aos 2 e 5 anos de seguimento no total de 12 casos de neoplasias germinativas atendidos no HC da FMRP entre 1977 e 1992

Estádio	I e II			III e IV		
	+	*	?	+	*	?
Seguimento						
2 anos	N	0	8	0	2	2
	%	100		50	50	
5 anos	N	1	7	0	3	0
	%	12,5	87,5	100	0	

+ = Óbitos; * = Pacientes vivas; ? = Pacientes não localizadas

Tabela 6 - Distribuição da freqüência do estadiamento clínico-cirúrgico no total de 21 casos de neoplasias dos cordões sexuais/estroma atendidos no HC da FMRP entre 1977 e 1992

Estádio	N	%
I	18	85,7
III	3	14,3
Total	21	100

dos cordões sexuais/estroma está representado na tabela 6. Na tabela 7 estão os dados relativos à freqüência de distribuição histológica no total de 21 casos de tumores derivados dos cordões sexuais/estroma. Os tipos de tratamentos utilizados, geral e cirúrgico, estão representados nas tabelas 8 e 9, respectivamente. A avaliação da citorredução demonstrou que

em 17 casos (81%) esta foi completa, em 3 (14,3%) adequada e em apenas 1 caso (4,7%) inadequada. O tratamento quimioterápico mais utilizado nos estádios I e II foi o clorambucil com 3 casos, e com 1 caso o platínio (P) + A + C. Nos estádios avançados, utilizou-se em 1 caso PAC e em outro V + ActD + C + A. A telecobaltoterapia foi utilizada em 1 caso de estágio inicial e o acelerador linear em 1 caso de estágio avançado. Na tabela 10 encontram-se os índices de sobrevida aos 2 e 5 anos de seguimento.

Discussão

O estadiamento dos tumores germinativos é igual ao dos tumores epiteliais, sendo as metástases para os linfonodos retroperitoneais e sangüíneas as mais comuns. A cirurgia deve ter a incisão vertical e o tipo a ser realizado é dependente dos achados. O comprometimento de ambos os ovários é raro, com exceção dos disgerminomas puros e, portanto, a salpingooforectomia unilateral é o tratamento de escolha para preservar a fertilidade. Nos casos de disgerminoma puro, a biópsia do ovário contralateral deve ser realizada. Nos 3 casos de disgerminoma relacionados neste trabalho não houve bilateralidade. Essa característica foi detectada em somente um (7,7%) caso de gonadoblastoma.

Tabela 7 - Freqüência de distribuição histológica em 21 casos de tumores derivados dos cordões sexuais/estroma atendidos no HC da FMRP entre 1977 e 1992

Tipo histológico	N	%
Células da granulosa	12	57,1
Androblastoma	6	28,6
Células de Sertoli/Leydig	2	9,5
Misto	1	4,8
Total	21	100

Tabela 8 - Distribuição da freqüência quanto ao tipo de tratamento empregado no total de 21 casos de neoplasias dos cordões sexuais/estroma atendidos no HC da FMRP entre 1977 e 1992. CIR = cirurgia; QT = quimioterapia; RT = radioterapia

Tratamento	N	%
Cirurgia	13	61,8
CIR+QT	6	28,6
CIR+RT	1	4,8
CIR+QT+RT	1	4,8
Total	21	100

Tabela 9 - Distribuição da freqüência quanto ao tratamento cirúrgico realizado em 21 casos de neoplasias dos cordões sexuais/estroma atendidos no HC da FMRP entre 1977 e 1992.

HAT = histerectomia abdominal total;

SOB = salpingooforectomia bilateral;

O = omentectomia; OD = ooforectomia à direita;

OU = ooforectomia unilateral;

A = apendicectomia

Cirurgia	N	%
OU	10	47,6
HAT+SOB+O	6	28,6
HAT+SOB	4	19
OD+A	1	4,7
Total	21	99,9

Tabela 10 - Índices de sobrevida observados aos 2 e 5 anos de seguimento no total de 21 casos de neoplasias derivadas dos cordões sexuais/estroma atendidos no HC da FMRP entre 1977 e 1992

Estádio		I e II			III e IV		
Seguimento		+	*	?	+	*	?
2 anos	N	1*	15	2	1	2	0
	%	6,25	93,75		33,3	66,7	
5 anos	N	2*	9	7	2	0	1
	%	18,2	81,8		100	0	

+ = Óbitos; * = Pacientes vivas; ? - Tempo de seguimento inferior ou perdido (estádios I e II: aos 2 anos de seguimento; em 1 caso o seguimento foi perdido e no outro houve tempo inferior de seguimento; aos 5 anos houve 6 casos com tempo inferior de seguimento e 2 casos com seguimento perdido. Estádios III e IV: aos 5 anos de seguimento houve um caso com o tempo de seguimento inferior).

* Óbitos não ligados ao câncer ovariano.

Se a biópsia de congelção demonstrar gônada disgenética ou doença maligna, a cirurgia deve ser complementada com salpingooforectomia bilateral. Se um teratoma benigno for encontrado (5% a 10% dos casos) somente a tumorectomia será realizada.

A cirurgia deve ser realizada com o objetivo de determinar-se a extensão da doença, prognóstico e a conduta pós-operatória. A citorredução deve ser praticada na doença avançada, como indicada nos tumores epiteliais.

As influências da citorredução sobre a biologia tumoral permanecem incertas. Os tumores germinativos são quimiossensíveis e, portanto, a ressecção de grandes massas é questionável. No estudo do Gynecology Oncology Group, em 15 (28%) de um total de 54 pacientes que tiveram a doença

ressecada completamente na primeira cirurgia a quimioterapia com vincristina, actinomicina e ciclofosfamida (VAC) falhou, em oposição a 15 pacientes (68%) com quimiorresistência de um total de 22 com ressecção incompleta (20). A maioria dos pacientes (82%) com doença macroscópica residual apresenta falha na quimioterapia em comparação com a doença residual mínima (55%) (25).

Os dados deste trabalho demonstram que a citorredução foi completa em 58,3% dos casos. A sobrevida nos estádios iniciais em 2 e 5 anos de seguimento foi em torno de 85%. Entretanto, dentre as pacientes com estágio avançado que foram seguidas no HC da FMRP, todas faleceram em 5 anos. Isto pode ser explicado não só pelo estadiamento, mas também pelo esquema quimioterápico utilizado.

O avanço da melhoria da resposta aos quimioterápicos, principalmente os que têm como base o platínio, tem possibilitado boas respostas mesmo nos casos de doença avançada. Baseado na experiência dos tumores germinativos testiculares, o uso do VAC possibilitou o aumento da longevidade em um número reduzido de pacientes (20). A experiência com o platínio, vimblastina e bleomicina (PVB) demonstrou maior porcentagem de pacientes apresentando intervalo livre de doença por mais tempo (18). A substituição da vimblastina pelo etoposide (E) possibilitou a redução de efeitos colaterais, como toxicidade neurológica, câibras abdominais e constipação intestinal. Este último esquema tem tido melhor aceitação e o uso da carboplatina tem sido preferido (1, 9, 12, 24).

Nos casos de disgerminoma, ocorrem diferenças quanto aos demais tumores germinativos: 1 - é mais comumente encontrado apenas no ovário na época do diagnóstico; 2 - 10% a 15% são bilaterais; 3 - o acometimento retroperitoneal é mais comum e 4 - é mais radiosensível. Dois terços das pacientes têm a doença limitada aos ovários. Tradicionalmente, estas pacientes eram tratadas com radioterapia pós-operatória ou eram observadas por causa da fertilidade. Para alguns autores, o esquema terapêutico empregado é um importante fator prognóstico (11), no entanto no estágio Ia, a salpingooforectomia deve ser realizada sem levar em consideração o tamanho do tumor (23). O seguimento deve ser cuidadoso, pois existe recorrência em torno de 15% a 25% dos casos, que por sua vez apresentam boa resposta à quimioterapia. Quanto à radioterapia, as pacientes com ressecção completa não apresentam recidivas. Já nas pacientes com doença residual, 30% a 40% apresentam recorrência. A quimioterapia com BEP apresenta bons resultados (9, 25) e deve ser utilizada no tratamento adjuvante. A radioterapia deve ser utilizada em pacientes idosas ou com outra doença grave que impossibilite o emprego da quimioterapia.

O tratamento de consenso dos tumores derivados dos cordões sexuais/estroma é a anexectomia ou a ooforectomia uni-

lateral em pacientes jovens, que tenham tumor restrito a um ovário e desejam manter a capacidade reprodutiva. Os demais casos são tratados com histerectomia abdominal total associada à anexectomia bilateral (17, 19, 22). A terapêutica adjuvante é controversa. Os critérios da utilização da radioterapia ou quimioterapia diferem entre os autores (4, 10, 22). Nesta revisão, o tratamento de escolha foi a cirurgia com 12 (60%) casos, ou cirurgia associada à quimioterapia (6 casos - 30%). O procedimento de histerectomia total (HAT) associada à salpingectomia bilateral (SOB) e à omentectomia foi realizado em 6 (30%) pacientes e a HAT + SOB em 4 (20%). Desse total de 10 pacientes, em um caso (10%) de estágio IIc, a paciente com 17 anos de idade foi submetida a cirurgia radical e o óbito ocorreu após 7 meses. Nas demais, todas com idade superior a 34 anos, a sobrevida média foi de $41,5 \pm 32,8$ meses. Nos 11 casos em que se optou pela ooforectomia unilateral, 3 (27,3%) pacientes tinham idade inferior a 20 anos, em duas o estágio era Ia e na outra IIc. Nesta última, a opção por cirurgia menos radical ocorreu por dificuldades técnicas e a cirurgia foi completada após a quimioterapia. A paciente foi a óbito após 21 meses da cirurgia. Nas outras 7 mulheres, o estágio era Ic em uma e Ia nas demais, sendo que em uma delas a cirurgia foi completada após 3 meses. Nas 6 restantes, a média de idade foi de $40,5 \pm 17,8$ anos e a sobrevida média de $12,7 \pm 14,6$ meses.

Existem trabalhos demonstrando que tumores das células da granulosa maiores que 15cm apresentam pior prognóstico (8), resultados não comprovados por outros autores (16). Esse tipo de tumor pode ser sólido ou cístico com áreas sólidas, ou até mesmo puramente cístico (14). A frequência da bilateralidade é de 2% a 10% (7, 8, 14) e o padrão histológico não é considerado fator prognóstico (8, 22), assim como o índice mitótico ou a presença de atipias celulares nos casos restritos a um ovário (8).

Os tumores de células da granulosa apresentam uma variedade juvenil que corresponde a 85% dos casos que ocorrem antes da puberdade, dos quais 5% têm comportamento maligno (18).

Os tumores mistos associados a outros tumores dos cordões sexuais/estroma têm o mesmo prognóstico das formas puras (22).

No endométrio pode haver hiperplasia simples, glandular ou cística (6, 8, 22). O adenocarcinoma de endométrio é concomitante em 3% a 13% dos casos (8, 19, 22).

O tratamento é cirúrgico (17, 22), sendo que o estadiamento é clínico-cirúrgico e obedece aos tumores epiteliais. Para os casos avançados, a citorredução é importante para colaborar com o tratamento posterior (17, 19). No tipo juvenil a ooforectomia é recomendada, pois o estágio é inicial e as pacientes são jovens (2, 15, 21).

A radioterapia pode ser empregada nos casos de estádios I quando houver ruptura do tumor ou nos casos de estádios avançados com doença residual menor que 2cm. *Stenwing* et al. (22) indicam a radioterapia no esquema de 4.000 rads na pelve no estágio I nos casos com pior prognóstico ou nos avançados.

Nas pacientes relacionadas nesta revisão, a quimioterapia foi utilizada em 6 casos, sendo 4 iniciais e 2 avançados. A resposta nos casos avançados é frequentemente parcial (4, 22). Esquemas com 5-fluorouracil, actinomicina D e ciclofosfamida (19); platinum, adriamicina e ciclofosfamida (4, 10); platinum, vepeside e bleomicina são os mais utilizados (5).

As recorrências ocorrem entre 1 e 20 anos, com média de 9 anos. A sobrevida após a recorrência é de 2,6 anos (22). O estadiamento é considerado o mais importante fator prognóstico (3, 6, 8). Neste trabalho, todas as pacientes seguidas com estágio inicial estavam vivas após 5 anos da cirurgia. A literatura refere sobrevida de 90% a 95% aos 5 anos e 86% a 90% aos 10 anos de seguimento (14, 22).

Summary

A retrospective study of 49 cases of non-epithelial ovarian neoplasia was conducted in the Clinical Hospital of the Faculty of Medicine of Ribeirão Preto during the period from January 1977 to December 1992. We analysed age, parity, pregnancy, stage, citoreduction, treatment and survival. From the total of 49 cases, 21 were sexcord/stromal tumors, 12 were of germinative cells, 9 were metastatic, 4 undifferentiated e 3 of uncertain origin. From 21 cases of sexcord/stromal tumors, 18 (85.7%) were classified at stage I e 3 (14.3%) at stage II. Of 12 cases of germinative cells, 6 (50%) at stage I, 4 (33.3%) at stage III e 2 (16.7%) were at stage II. The treatment of chosen was surgery in 13 (61.8%) of the total of 21 cases of sexcord/stromal tumors and in 5 (41.7%) of 19 cases of germinative cell tumors. The survival rate in the sexcord/stromal tumors in 2 and 5 years of treatment was of 93.7% and 81.8% in stage I, and of 66.7% and 0% in the stage III. In the case of germinative cell tumors, the survival in 2 and 5 years was of 100% and 87.5%, respectively in stages I and II and in the stage III of 50% and 0%. This results suggest that there is a good prognosis in patients treated in initial stages.

Referências bibliográficas

- 1 - BAJORIN, D. F. et al. - *A randomized trial of etoposide + carboplatin vs. etoposide + cisplatin in patients with metastatic germ cell tumors.* Proc Am Soc Clin Oncol., 10:168-73, 1991.
- 2 - BISCOTTI, C. V.; HART, W. R. - *Juvenile granulosa cell tumors of the ovary.* Arch Pathol Lab Med., 113:40-51, 1989.
- 3 - BJORKHOLM, E.; PETTERSON, F. - *Granulosa cell and theca cell tumors. The clinical picture and long-term outcome for the radiumhemmet series.* Acta Obstet Gynecol Scand., 59:361-5, 1980.
- 4 - CAMLIBEL, F. T.; CAPUTO, A. T. - *Chemotherapy of granulosa cell tumors.* Am J Obstet Gynecol., 115:763-5, 1983.
- 5 - COLOMBO, N. et al. - *Vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary.* Obstet Gynecol., 67:265-8, 1986.
- 6 - EVANS III, A. T. et al. - *Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors.* Obstet Gynecol., 55:231-8, 1980.
- 7 - FOX, H. - *Sexcord-stromal tumors of the ovary.* J Pathol., 145:127-48, 1985.
- 8 - FOX, H.; AGRAWAL, K.; LANGLEY, F. A. - *A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factor influencing prognosis.* Cancer, 35:231-41, 1975.
- 9 - GERSHENSON, D. M. et al. - *Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin.* J Clin Oncol., 8:715-20, 1990.
- 10 - KAYE, S. B.; DAVIES, E. - *Cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin for the treatment of advanced granulosa cell tumor, using serum estradiol as a tumor marker.* Gynecol Oncol., 24:261-6, 1986.
- 11 - KREPART, G. et al. - *The treatment for dysgerminoma of the ovary.* Cancer, 41:986-90, 1978.
- 12 - LOEHRER, J. P. et al. - *A randomized trial of cisplatin plus etoposide with or without bleomycin in favorable prognosis disseminated germ cell tumors: an ECOG study.* Proc Am Soc Clin Oncol., 10:169-73, 1991.
- 13 - MERINO, M. J.; JAFFE, G. - *Age contrast in ovarian pathology.* Cancer, 71:537-44, 1993.
- 14 - NORRIS, H. J.; TAYLOR, H. B. - *Prognosis of granulosa-theca tumors of the ovary.* Cancer, 21:255-63, 1968.
- 15 - PYSHER, T. J.; HITCH, D. C.; KROUS, H. F. - *Bilateral juvenile granulosa cell tumors in a 4-month-old dysmorphic infant. A clinical, histologic, and ultrastructural study.* Am J Surg Pathol., 5:789-94, 1981.
- 16 - RIBEIRO, J. A. A. C. - *Tumor de células da granulosa do ovário: estudo de casos com a utilização da imunoistoquímica no diagnóstico diferencial.* Exame de qualificação de mestrado. Área de Tocoginecologia. Ribeirão Preto, 1991.
- 17 - SCHWARTZ, P. E. - *Sexcord-stromal tumors of the ovary.* In: Piver, M. S. - *Ovarian malignancies. Diagnostic and therapeutic advances.* New York, Churchill Livingstone, 1987.
- 18 - SCULLY, R. E. - *Ovarian tumors: a review.* Am J Pathol., 87:686-720, 1977.
- 19 - SLAYTON, R. E. - *Management of germ cell and stromal tumors of the ovary.* Semin Oncol., 11:299-303, 1984.
- 20 - SLAYTON, R. E. et al. - *Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary: a Gynecologic Oncology Group Study (a final report).* Cancer, 56:243-8, 1985.
- 21 - SPAUN, E.; GLAVIND, K. - *Cystic juvenile granulosa cell tumor of the ovary.* Acta Obstet Gynecol Scand., 67:177-80, 1988.
- 22 - STENWING, J. T.; HAZEKAMP, J. T.; BEECHAM, J. B. - *Granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathological study of 118 cases with long-term follow-up.* Gynecol Oncol., 7:136-40, 1979.
- 23 - THOMAS, G. M. et al. - *Current therapy for dysgerminoma of the ovary.* Obstet Gynecol., 70:268-75, 1987.
- 24 - WILLIAMS, S. D. et al. - *Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors.* Ann Intern Med., 111:22-7, 1989.
- 25 - WILLIAMS, S. D. et al. - *Chemotherapy of advanced ovarian dysgerminoma: trials of the Gynecology Oncology Group.* Proc Am Soc Clin Oncol., 9:155-60, 1991.