

گزارش یک مورد تومور سلول گرانولوزا جوانان تخمدان واریانت آناپلاستیک

دکتر معصومه غریب^۱، دکتر فاطمه همایی شانديز^۲، دکتر قدرت الله مداح^۳،
دکتر بهنوش مهدی زاده^{۴*}

۱. استادیار گروه آسیب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دانشیار گروه رادیوانکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استاد گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دستیار تخصصی آسیب شناسی کلینیکال و سرجیکال، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۳/۰۹

خلاصه

مقدمه: واریانت آناپلاستیک تومور سلول گرانولوزا جوانان، یکی از نادرترین بدخیمی‌های تخمدان می‌باشد. هدف از این گزارش مورد، توصیف یک مورد تومور سلول گرانولوزا جوانان تخمدان واریانت آناپلاستیک در یک دختر ۱۴ ساله با تظاهر خونریزی غیرطبیعی رحمی و بزرگی تدریجی شکم می‌باشد.

معرفی بیمار: بیمار در بدو تشخیص با اینهیبین آ و ب بیشتر از ۵۰۰ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و توده تخمدانی حدود ۱۵×۲۰×۳۰ سانتی‌متر تحت سالپینگوآوو فورکتومی یک‌طرفه قرار گرفت و تشخیص تومور سلول گرانولوزا تخمدان جوانان برای وی مطرح گردید که پیگیری نداشته و ۱۰ ماه بعد با آسیت، توده مجدد و متاستاز به کبد و دوردست مراجعه کرده است، بیمار تحت کموتراپی چهار نوبت با رژیم BEP (بلثومایسین، اتوپوزاید، سیس‌پلاتین) و ۵ نوبت پکلی‌تاکسول و کربوپلاتین و سپس لاپاراتومی با هدف متاستاتکتومی قرار گرفت که به علت وسعت درگیری، درمان امکان‌پذیر نبوده است. در نهایت ۵ ماه پس از جراحی دوم، بیمار فوت شد.

نتیجه‌گیری: این گزارش مورد، مؤید نیاز به پیگیری دقیق بیماران مبتلا به تومور سلول گرانولوزا جوانان تخمدان و توجیه مناسب بیمار و قیم ایشان جهت تجویز درمان‌های ادجوانت مورد نیاز برای پیشگیری از عود بیماری می‌باشد.

کلمات کلیدی: آناپلازی، بدخیمی تخمدان، تومور گرانولوزای جوانان، گزارش مورد

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر بهنوش مهدی‌زاده؛ دانشکده پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۴۶۹۱۵۷؛
پست الکترونیک: mehdizadeh_68@yahoo.com

مقدمه

تومورهای سلول گرانولوزا تخمدان^۱ توموری نادر و جزء شایع‌ترین تومورها از دسته تومورهای استرومای طناب جنسی^۲ هستند. این تومورها بالغ بر ۰.۵٪ تومورهای تخمدان را به خود اختصاص داده و بر اساس تظاهر بالینی، سن بیمار و ویژگی‌های هیستولوژی به دو زیرگروه اصلی شامل تومورهای سلول گرانولوزا تخمدان بالغین^۳ (بالغ بر ۹۵٪ موارد) و تومورهای سلول گرانولوزا تخمدان جوانان (کمتر از ۰.۵٪ موارد) تقسیم می‌شوند (۳-۱). تومورهای سلول گرانولوزا تخمدان جوانان^۴ در سنین کمتر از ۳۰ سال و با تظاهر توده شکمی و اختلال هورمون‌های جنسی تظاهر می‌یابند. در پاتوژنر تومورهای سلول گرانولوزا تخمدان مسیرهای ژنی مختلفی همچون PI3K/AKT، TGF- β و Notch دخیل می‌باشد (۴). در این گروه از بدخیمی‌های تخمدان، سلول نئوپلاستیک دارای بیان اینهیبین آلفا، ویمنتین، پروتئین S-100، CD99، CD10، ماده مهارکننده مولر^۵، ER، WT-1 و PR مثبت می‌باشند (۵). یکی از زیرگروه‌های تشخیصی بسیار نادر از تومورهای سلول گرانولوزا تخمدان، واریانت آناپلاستیک می‌باشد که در واقع به تومورهایی با تمایز بسیار ضعیف و الگو رشد صفحه‌ای^۶ اطلاق می‌گردد که پس از نمونه‌گیری گسترده گسترده و بررسی‌های متعدد، ویژگی‌هایی منطبق بر تومورهای سلول گرانولوزا تخمدان جوانان از جمله وجود فولیکول‌های معمولی را از خود بروز می‌دهند که به‌نظر می‌رسد این تومورها بسیار بدخیم هستند (۶). واریانت آناپلاستیک تومورهای سلول گرانولوزا تخمدان تاکنون به‌خوبی شناخته نشده و عمده اطلاعات حاصل از گزارش مورد بیماران مختلف می‌باشد که گزارش‌های رأو و همکاران (۲۰۱۶) و روسترهوز و همکاران (۲۰۱۶) از جمله این مطالعات می‌باشد (۲، ۹). در این مورد به توصیف یک تومور گرانولوزای جوانان، واریانت آناپلاستیک پرداخته می‌شود.

معرفی بیمار

دختر ۱۴ ساله باکره بدون سابقه شخصی و یا خانوادگی از بیماری قابل ذکر با شکایت از خونریزی غیرطبیعی رحمی به‌صورت خونریزی واژینال زیاد و طول کشیده از ۸ ماه قبل از مراجعه و بزرگی تدریجی شکم از ۳ ماه قبل به مرکز درمانی مراجعه نمود. در معاینه بالینی توده حجیم لگنی با گسترش به نواحی پری امبلیکال لمس گردید. با توجه به یافته‌های بالینی، جهت بیمار سونوگرافی شکم درخواست شد که در آن توده با اکوی میکس و نواحی سالیید و کیستیک به ابعاد ۱۲۵×۱۶۵×۲۵۰ میلی‌متر در حفره شکم و لگن با منشأ احتمالی از تخمدان گزارش شد. در ادامه برای بیمار مارکرهای تومورال و سی‌تی اسکن شکم و لگن درخواست شد که آزمایشات بدو تشخیص بدین‌صورت بود: اینهیبین آ برابر ۵۶۷ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)، اینهیبین ب بیشتر از ۹۷۹ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و CA125 برابر ۵/۸ U/mL (واحد بر میلی‌لیتر) بود که سطوح همه این مارکرها بالاتر از حد نرمال بود. در سی‌تی اسکن انجام شده، توده کسیتیک با اینترنال سپتا و ندولاریته سالیید به ابعاد ۱۵۳×۲۰×۳۴۷ میلی‌متر در شکم و لگن مشاهده شد (شکل ۱ قسمت A). سپس بیمار با تشخیص احتمالی بدخیمی تخمدان، تحت عمل جراحی سالپینگوآوووفورکتومی چپ قرار گرفت که توده حجیم با منشأ تخمدان چپ بدون هیچ‌گونه پارگی تحت رزکسیون قرار گرفت. همچنین جهت مرحله‌بندی بیمار، حفره شکم تحت بررسی قرار گرفت و جهت بیمار امنکتومی صورت پذیرفت.

در بررسی پاتولوژی در ماکروسکوپی یک تخمدان بزرگ مولتی لکوله با نواحی سالیید و کیستیک به‌اندازه ۱۶×۲۱×۳۲ سانتی‌متر و وزن ۲۶۰۰ گرم مشاهده شد. در بررسی میکروسکوپی ضایعه نئوپلازیک با طرح سالیید و ماکروفولیکولار با نواحی میکروکیستیک شامل ترشحات ائوزینوفیل متشکل از سلول‌های توموری با سیتوپلاسم لوتئینیزه و هسته بیضی با میتوز فراوان (۳۰-۲۵ در ۱۰HPF) و نکروز بیش از ۵۰٪ حجم تومور بدون درگیری کپسول و لوله فالوپ مشاهده شد

¹ Granulosa cell tumor

² sex cord-stromal tumor

³ adult granulosa cell tumors

⁴ juvenile granulosa cell tumors

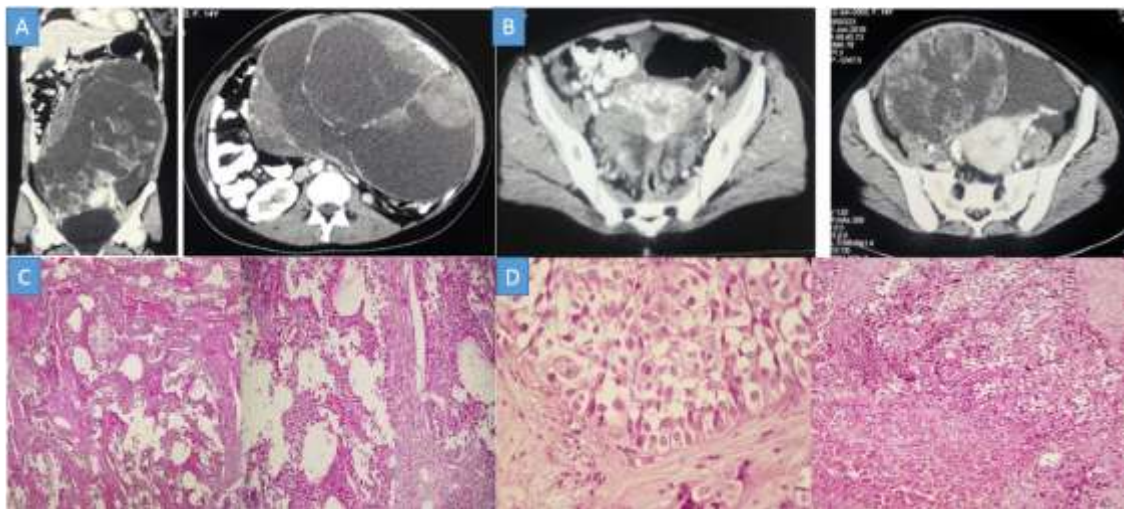
⁵ Mullerian inhibiting substance

⁶ sheet-like growth

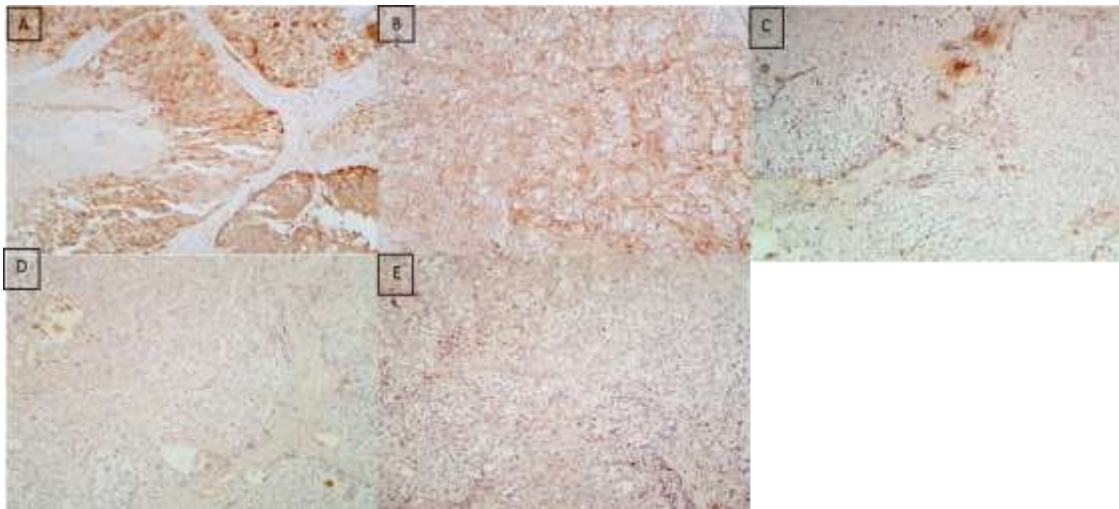
و ۵ نوبت پکلی تاکسول و کربوپلاتین تجویز گردید. سپس بیمار تحت جراحی جهت رزکسیون تومور تخمدان راست و متاستاتکتومی کبد و طحال قرار گرفت و در حین عمل توده حجیم لگن با دست‌اندازی به رحم، مثانه و سکوم با متاستازهای متعدد لوب راست و ناف کبد و متاستاز در مزوی روده باریک و امنتوم و با سیدینگ پریتون در پاراکولیک‌ها و همچنین متاستاز طحالی بود. برای این بیمار، نمونه لنف نود مزانتر و امنتوم به پاتولوژی ارسال شد که در بررسی میکروسکوپی آن، نئوپلاسمی متشکل از صفحات و جزایر سلولی سالیید با سلول‌های با آتیپی زیاد با نکروز فراوان و تغییرات دسموپلاستیک همراه با اجسام پسوناما رؤیت شد (شکل ۱ قسمت D) که با توجه به نمای غیراختصاصی میکروسکوپی و سابقه قبلی توده تخمدان، تشخیص *undifferentiated tumor* (تومور تمایز نیافته) گذاشته شد که جهت تعیین نوع دقیق تومور، ایمونوهیستوشیمی درخواست شد که در نتایج آن *CK*، *WT1* و *CD117* منفی و *Inhibin* و *Calretinin* مثبت بود (شکل ۲). با توجه به یافته‌های ایمونوهیستوشیمی و نمای میکروسکوپی تشخیص تومور گرانولوزای جوانان، واریانت آناپلاستیک گذاشته شد. به‌علت عدم تحمل درمان، بیمار کاندید درمان نگهدارنده و تسکینی شد و در پیگیری‌های انجام شده، بیمار بعد از ۵ ماه فوت کرد.

که تشخیص تومور سلول گرانولوزا تخمدان جوانان مطرح گردید که در مرحله IA پرخطر قرار داشت (شکل ۱ قسمت C). بعد از انجام جراحی بیمار جهت پیگیری مراجعه نداشته است.

۱۰ ماه پس از عمل جراحی بیمار به‌علت افزایش سایز شکم مجدداً مراجعه نموده که در بررسی اولیه در سونوگرافی شکم و لگن آسیب فراوان به همراه توده آدنکس راست و متاستاز کبدی مطرح و در آزمایشات میزان استرادیول برابر ۱۳۵ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)، اینهیبین آ بیشتر از ۱۰۰۰ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)، اینهیبین ب بیشتر از ۱۰۰۰ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و CA125 برابر ۴۵ (واحد بر میلی‌لیتر) تعیین گردید. در سی‌تی اسکن شکم و لگن، تصویر ضایعات سالیید و هایپودنس کبدی و طحالی مطرح‌کننده متاستاز به این دو ارگان به همراه توده سالیید و کیستیک به دیامتر ۸۰×۵۵ میلی‌متر در محل آدنکس راست مطرح‌کننده ضایعه تومورال تخمدان راست و نواحی هایپودنس در محل آناتومیک آدنکس چپ و لترال عضله پسواس چپ و LUQ مطرح‌کننده متاستاز پریتونئال مشاهده شد. بیمار تحت کموتراپی چهار نوبت با رژیم BEP قرار گرفت که بعد از این دوره درمانی شواهد پیشرفت بیماری در سی‌تی اسکن شکم و لگن به همراه افزایش مارکر داشته که به همین علت رژیم درمانی عوض شده



شکل ۱- سی‌تی اسکن شکم و لگن قبل درمان (A) و هنگام عود (B) به همراه تصاویر ریزبینی با میکروسکوپ نوری جراحی اولیه (C) و هنگام عود (D)



شکل ۲- بررسی ایمونوهیستوشیمی تومور (A: Calretinin مثبت، B: Inhibin مثبت، C: WT1 منفی، D: CK منفی، E: CD117 منفی)

بحث

سرطان تخمدان، سومین نئوپلاسم شایع در زنان پس از سرطان دهانه رحم و آندومتر است و تقریباً ۶٪ کل سرطان‌های موجود در زنان را تشکیل می‌دهد (۵). تومورهای تخمدانی به ۴ دسته کلی اپی‌تلیال، ژرم سل، سکس کورد و استرومال طبقه‌بندی می‌شوند. تومور سلول گرانولوزای تخمدان (GCT^۱) نوعی تومور از گروه سکس کورد استرومال می‌باشد که تمایز به سمت سلول‌های گرانولوزای فولیکول تخمدانی را نشان می‌دهد و دو نوع از این تومور شناخته شده شامل: تومورهای سلول گرانولوزا تخمدان بالغین و تومورهای سلول گرانولوزا تخمدان جوانان می‌باشند (۳-۱). تومورهای سلول گرانولوزا تخمدان جوانان در حدود ۵٪ تومورهای گرانولوزا را تشکیل می‌دهد که بیش از ۹۰٪ در ۳ دهه اول زندگی رخ می‌دهد. بلوغ زودرس کاذب در ۸۰٪ بیماران قبل از بلوغ مشاهده می‌شود. تظاهرات بیماران بعد از بلوغ شامل درد شکمی، تورم، نامنظمی قاعدگی، آمنوره و یا ترکیبی از این موارد است. تظاهرات ناشایع شامل شکم حاد (به‌علت پارگی و هموپریتونن)، تظاهرات آندروژنی و همراهی موردی با بیماری اولیر و یا سندروم مافوچی است و یک مورد همراهی با توبروس اسکروز نیز گزارش شده است. یافته‌های حین عمل به‌صورت آسیت، گسترش خارج تخمدانی ولی معمولاً محدود به

لگن به‌صورت ناشایع ممکن است مشاهده شود. در ماکروسکوپی شبیه به نوع بالغین اندازه آن از ۳-۳۲ سانتی‌متر متغیر است و ۲٪ به‌صورت دوطرفه است. شایع‌ترین پترن میکروسکوپی صفحات سلولی و فولیکول‌های گیر افتاده در میان آنها است که با اشکال و سایزهای مختلف هستند و در لومن ترشحات ائوزینوفیلیک تا بازوفیلیک مشاهده می‌شود. اجسام call-exner ندرتاً ممکن است مشاهده شود. فولیکول‌ها غالباً با سلول‌های گرانولوزا و گاهی سلول‌های تکا و یا ترکیبی از این‌ها پوشیده می‌شوند. این سلول‌های گرانولوزا سلول‌هایی گرد با سیتوپلاسم واکوئوله یا ائوزینوفیلیک فراوان، بدون شکاف هسته‌ای با هسته‌های هایپرکروم یا یوکروم با آتیپی خفیف تا شدید هسته‌ای و میتوز معمولاً فراوان هستند. یک یافته ناشایع دیگر سودوپاپیلا است که در هر دو نوع مشاهده می‌شود، ولی در نوع جوانان شایع‌تر است (۷). سن بیمار گزارش حاضر ۱۴ سال بود که در حدود متوسط سنی بروز این تومور است و بیمار با علائم بزرگی شکم و خونریزی غیرطبیعی رحمی مراجعه کرده که پس از جراحی توده‌ای با اندازه بزرگ با بزرگ‌ترین قطر ۳۲ سانتی‌متر داشت. تومور بیمار بسیار بزرگ‌تر از متوسط سایز تومور بود. سایز بزرگ تومور نیز منجر به پیش‌آگهی بدتری در این بیمار شده بود.

¹ Granulosa cell tumor

کاراکتریستیک این نئوپلاسم مانند فولیکول‌های تیپیک آن مشاهده شود (۸). در رابطه با بیمار مطرح شده نیز، در بررسی نمونه عود ابتدا تشخیص تومور تمایز نیافته گذاشته شد. با بررسی بیشتر و با کمک سابقه بیمار و رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی، تشخیص گرانولوزای جوانان تخمدان واریانت آناپلاستیک گذاشته شد. تاکنون چند مورد مشابه گزارش شده است که مختصراً در جدول ۱ قابل مشاهده است.

یک واریانت بسیار نادر تومور گرانولوزا جوانان، نوع آناپلاستیک است که در مقایسه با نوع معمول آتیپی هسته‌ای آن خیلی شدید است، اما هنوز آرشیوتکت قبلی حفظ شده است. این نئوپلاسم نواحی صفحه ماندی دارد که مشاهده آن به تنهایی نمی‌تواند منجر به تشخیص گرانولوزا سل تومور جوانان شود و بیشتر شبیه به یک کارسینوم تمایز نیافته است و تشخیص واریانت آناپلاستیک را در صورتی می‌توان مطرح کرد که با نمونه‌برداری کافی، قسمت‌هایی با ویژگی‌های

جدول ۱- کیس‌های مشابه گزارش شده در مطالعات قبلی

نویسنده	سن	یافته غیرمعمول	گسترش خارج تخمدان	پیگیری پس از جراحی
بیمار کنونی	۱۴	صفحات و نست‌های سالید با سلول‌های شدیداً آتیپیک با نکروز و میتوز فراوان و تغییرات دسموپلاستیک	متاستاز به کبد و طحال، پریتونئ	پس از ۴ دوره کموتراپی و جراحی مجدد فوت شد.
راؤ و همکاران (۲۰۱۶) (۲)	۱۵	فضاهای کیستیک فراوان، آناپلازی و نواحی شبیه سلول‌های سنسیشیتروفوبلاست	امنتال deposit	پس از ۴ دوره کموتراپی عود نداشت.
اسمیت و همکاران (۲۰۱۰) (۸)	۱۷	نواحی نکروز و خونریزی با سلول‌های بدوی و سلول‌های شبیه به هیپاتوسیت‌ها و افزایش آلفافیتوپروتئین سرم	سطح خارجی رحم، لیگامان گرد چپ و پریتونئ	در پیگیری ۱۵ ماهه عود نداشت.
روستروز و همکاران (۲۰۱۶) (۹)	۱۹	نکروز و میتوز فراوان با آناپلازی هسته‌ای	متاستاز کبد و پریتونئال اطراف ناف طحال	۳ ماه پس از جراحی با وجود شیمی‌درمانی متعدد با متاستاز مراجعه کرد.

بیمار نیز CK، WT1 و CD117 منفی و Inhibin و Calretinin مثبت بود.

سطح سرمی Inhibin در پیگیری این بیماران بسیار مفید است. برخلاف نوع بالغین GCT که دیرتر عود می‌کنند، تقریباً تمام موارد بدخیم JGCT در طی ۳ سال عود می‌کنند که موارد عود تحت کموتراپی قرار می‌گیرد (۲). در مورد بیمار حاضر نیز Inhibin در آزمایشات انجام شده ۱۰ ماه پس از جراحی اول مثبت شد و بیمار تحت شیمی‌درمانی قرار گرفت.

این تومورها معمولاً با توده لگنی بروز می‌کند و با روش‌های تصویربرداری تشخیص داده می‌شوند. درمان این تومورها هیستریکتومی کامل شکمی و سالپنگواووفورکتومی است و مهم‌ترین عامل پروگنوستیک در این تومورها، مرحله بیماری است. نقش درمان کمکی شامل شیمی‌درمانی و رادیوتراپی در مرحله I بیماری و بیماران که تومور آنها کاملاً برداشته شده است، ناشناخته است. روش‌های درمانی کمکی در موارد عود بیماری و بیماری متاستاتیک توصیه می‌شود (۱۱).

از تشخیص افتراقی‌های تومور سلول گرانولوزا بالغین، تومور کیسه زرده (شامل واریانت پلی‌وزیکولار ویتلین)، کارسینوم سلول کوچک از نوع هایپرکلسمیک (به‌خصوص واریانت large cell)، تکوما (در برابر JGCT تومور سلول گرانولوزا تخمدان جوانان بدون فولیکول یا با فولیکول اندک) کارسینوم سلول روشن، اندیفرانسیه و کارسینوم سروز با پترن غالب شبیه کارسینوم سلول ترانزیشنال (در برابر JGCT با سودوپاپیلا)، تومور سلول استروئیدی، لوتئوم حاملگی و ملانوم بدخیم متاستاتیک می‌باشد (۷).

تعدادی از مارکرهای ایمنوهیستوشیمی برای این تومورها معرفی شده است که شامل Inhibin، FOXL2، SF-1 و WT1 می‌باشد. تشخیص JGCT را می‌توان با استفاده از مارکرهای ایمنوهیستوشیمیایی مانند Inhibin، CD99 و کالرتینین تأیید کرد. مارکرهای مانند EMA، کراتین و MART-1 معمولاً منفی هستند (۷، ۱۰). در مورد این

تومور، منجر به فوت بیمار شد. در این مقاله هم علاوه بر معرفی یک تومور نادر تخمدانی، رفتار تهاجمی و غیرمعمول این تومور نیز مورد توجه بود.

نتیجه گیری

این گزارش مورد، مؤید نیاز به پیگیری دقیق بیماران مبتلا به تومور سلول گرانولوزا جوانان تخمدان و توجه مناسب بیمار و قیم ایشان جهت تجویز درمان‌های ادجوانت مورد نیاز برای پیشگیری از عود بیماری می‌باشد.

بقا در stage 1 ۹۷٪ است، ولی در مراحل بالاتر ممکن است کشنده باشد. عود معمولاً در این تومور در ۳ سال اول بعد از عمل رخ می‌دهد. وجود یا عدم پارگی تومور، میزان میتوز، درجه غیرمعمول هسته‌ای، پلوئیدی DNA، اندکس پرولیفراتیو در استیج ۱ به‌عنوان فاکتور پروگنوستیک نیستند، درحالی‌که وقتی آتیپی هسته‌ای به‌صورت گسترده باشد و پترن فولیکولار از بین برود، گمان می‌رود که به نفع پروگنوز بدتر باشد (۱۰). بیمار معرفی شده در این مطالعه نیز در نمونه عود تومور با توجه به آتیپی هسته‌ای گسترده و از بین رفتن پترن فولیکولار پروگنوز بدتری داشت و با توجه به مرحله بالاتر

منابع

1. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *Journal of clinical oncology* 2003; 21(6):1180-9.
2. Rao AC, Kishore M, Monappa V. Juvenile Granulosa Cell Tumour: Anaplastic Variant with Omental Deposits. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(2):ED01-3.
3. Kalfa N, Philibert P, Patte C, Thibaud E, Pienkowski C, Ecochard A, et al. Tumeurs juvéniles de la granulosa: expression clinique et moléculaire [Juvenile granulosa-cell tumor: clinical and molecular expression]. *Gynecol Obstet Fertil* 2009; 37(1):33-44.
4. Li J, Bao R, Peng S, Zhang C. The molecular mechanism of ovarian granulosa cell tumors. *J Ovarian Res* 2018; 11(1):13.
5. Jamieson S, Fuller PJ. Management of granulosa cell tumour of the ovary. *Current opinion in oncology* 2008; 20(5):560-4.
6. Young RH. Ovarian sex cord-stromal tumours and their mimics. *Pathology* 2018; 50(1):5-15.
7. Clement PB, Young RH. Atlas of gynecologic surgical pathology. 4th ed. Saunders; 2008.
8. Smith R, Moss J, Shore I, El-Bahrawy MA. Juvenile granulosa cell tumour with hepatocyte-like cells and raised serum alpha-fetoprotein. *Histopathology* 2010; 57(4):637-41.
9. Rusterholz KR, MacDonald W. An Unusual Case of Juvenile Granulosa Cell Tumor of the Ovary. *Radiol Case Rep* 2016; 4(1):178.
10. McCluggage WG. Immunohistochemical and functional biomarkers of value in female genital tract lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25(2):101-20.
11. Roth LM. Recent advances in the pathology and classification of ovarian sex cord-stromal tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25(3):199-215.