

## Tumor de las células de la granulosa. Caso clínico

*Drs. Rosana González, Beatriz Tupaz, Esther D'Hoy, Gitz Miranda, Miriam Naranjo de Gómez, Victoria García de Barriola, Gonzalo Müller*

*Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández", Caracas. Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly", Universidad Central de Venezuela*

*RESUMEN: Presentamos a una paciente de 50 años, V gestas V paras, quien consulta en nuestro centro por presentar dolor y aumento de volumen del abdomen. Posterior a estudios paraclínicos es llevada a quirófano con diagnóstico de tumor abdominal de etiología a precisar. Se realiza laparotomía practicándose protocolo de ovario. El estudio anatomopatológico final reportó tumor de las células de la granulosa. La incidencia reportada en la literatura es 3 % a 9 %.*

*Palabras clave: Neoplasias ováricas. Granulosa*

*SUMMARY: We present a 50 year old patient, V gravida, V para, who presented increased abdominal volume and pain. After several laboratory studies, a laparotomy (ovarian protocol) was performed with a previous diagnosis of abdominal tumor of unknown etiology: Giant ovarian tumor. Pathology studies reported a granulosa cell tumor. The incidence reported in the literature is 3 %-9 %.*

*Key words: Ovarian neoplasm. Granulosa.*

### INTRODUCCIÓN

Los tumores de las células de la granulosa representan las neoplasias menos frecuentes de las lesiones malignas de ovario, ocurren entre el 3 % y 9 % (1,2). En Venezuela la frecuencia encontrada es menor al 5 % (3,4). Alrededor del 50 % ocurren en mujeres posmenopáusicas, solamente un 5 % se presentan en mujeres prepúberes (5).

Existen factores que elevan el riesgo de padecer esta enfermedad y desde 1981 cuando el *Familial Ovarian Cancer Registry* empieza a estudiarlos encuentra que existen desde factores genéticos, herencia autosómica dominante, con penetrancia variable, hasta los factores epidemiológicos (6) que incluyen la nuliparidad (7), la infertilidad (8), edad de inicio temprano de menarquía y menopausia, uso

de anticonceptivos orales (9), dieta rica en grasas animales saturadas (10) y dentro de sus hábitos higiénicos el uso del talco cosmético en el área genital, a pesar de que este factor es controversial para algunos autores (11-13).

Debido a que este tumor presenta una tendencia a romperse, las pacientes a menudo consultan con un cuadro de comienzo brusco de dolor abdominal; aumento de volumen a nivel de hipogastrio (1), y sangrado genital irregular; por ser endocrinológicamente activos, conllevan a un agrandamiento de la mama o hipersensibilidad de la misma, constituyendo esta característica un posible motivo de consulta. En esta nota clínica se presenta un nuevo caso de tumor de células de la granulosa.

### Caso clínico

Paciente femenina de 50 años, V gestas, V paras,

*Recibido: 21-05-02*

*Aceptado para publicación: 19-03-03*

fecha de última menstruación: incierta, quien consulta por presentar aumento de volumen a nivel abdominal de dos meses de evolución acompañado de dolor en fosa ilíaca izquierda y flanco izquierdo, de moderada intensidad, no irradiado, tipo cólico, atenuado con analgésicos; sintomatología que se exacerba y se añaden vómitos de contenido alimentario, en dos oportunidades, motivos por los cuales consulta en nuestro centro decidiéndose su ingreso.

**Antecedentes personales:** Quiste de ovario derecho diagnosticado en 1999 no tratado.

**Antecedentes familiares:** no contributorios.

**Antecedentes gineco-obstétricos:** menarquía: 12 años, ritmo menstrual: 30/7 días y desde hace 6 meses irregular/15 días, eumenorreica, primeras relaciones sexuales: 20 años. Número parejas sexuales: 2. Niega uso de anticonceptivos orales y dispositivos intrauterinos.

**Hábitos psicobiológicos:** Niega alcohólicos, tabáquicos, drogas.

**Al examen funcional:** niega pérdida de peso. Refiere disminución del apetito desde hace 15 días. Hábito intestinal conservado.

**Al examen físico:** regulares condiciones generales, afebril, hidratada, palidez cutáneo mucosa moderada. Tensión arterial: 140/80 mmHg, frecuencia cardíaca: 98x'. Frecuencia respiratoria: 22x'. Cardiopulmonar: ruidos cardíacos regulares rítmicos sin soplos, ruidos respiratorios presentes y simétricos en ambos campos pulmonares sin adventicios.

**Abdomen:** blando, deprimible, ruidos hidro-aéreos presentes, doloroso a la palpación profunda en hemiabdomen inferior, sin signos de irritación peritoneal, se palpa masa de consistencia dura, no móvil, de bordes definidos, que llega a cicatriz umbilical. **Genitales:** de aspecto y configuración normal; vagina normotérmica, cuello largo, posterior, permeable al pulpejo del dedo en orificio cervical externo, fondo de saco vaginal derecho impresiona abombado, doloroso. No se logra precisar fondo de útero ni anexos por la masa tumoral, no se aprecia sangrado. **Tacto rectal:** esfínter tónico, ampolla vacía, masa tumoral palpable, móvil, dolorosa. **Extremidades:** Sin edema, ni várices. Reflejos osteotendinosos: II/IV.

**Laboratorio:** hemoglobina: 8,8 g/dL, hematocrito: 30,3 %, glóbulos blancos: 17 140 mm<sup>3</sup>, segmentados: 78 %, linfocitos: 14 %, monocitos: 5 %, eosinófilos: 3 %, plaquetas: 333 000, tiempo de protrombina: 12,1/12,8 seg, tiempo parcial de

tromboplastina (PTT): 28,5/24,6 seg, transaminasa glutámico oxalacética: 55,7 UI/L, transaminasa glutámico pirúvica: 45 UI/L, bilirrubina total: 0,74 mg/dL, bilirrubina indirecta: 0,51 mg/dL, glicemia: 77 mg/dL, úrea: 9,2 mg/dL, creatinina: 0,7 mg/dL, Subunidad β gonadotropina coriónica: negativa, Ca 125: 176,7 UI/L, antígeno carcinoembrionario: 1,1 ng/mL, HIV: negativo - VDRL: negativo.

Impresión diagnóstica: 1. Tumor abdominal de etiología a precisar 2. Síndrome anémico

Se transfunde una unidad de concentrado globular y se pasa a hospitalización para realización de estudios paraclínicos.

Ecosonograma pélvico transvaginal (Figuras 1 y 2): útero en anteversoflexión: L:110 mm, T: 82 mm, AP: 62 mm. Superficie irregular, miometrio heterogéneo, endometrio engrosado de 21 mm. Imagen redondeada heterogénea que ocupa la totalidad de la pelvis; mide aproximadamente 230 mm x 127 mm x 116 mm con reforzamiento posterior y sombras laterales que no guardan relación o continuidad con órganos abdominales o pélvicos. Conclusión: 1. Tumor ecomixto gigante: quiste de ovario 2. Fibromatosis uterina

Colposcopia: fondo leucoplásico periorificial y atipias vasculares en hora 12.

Ecosonograma abdominal: Hígado: parénquima sin alteraciones morfológicas visibles. Vías biliares no distendidas; vesícula biliar plenificada sin imágenes en su interior. Bazo y riñones: sin alteraciones morfológicas visibles. Grandes vasos: vena cava inferior, porta, aorta abdominal con trayecto, calibre y paredes conservadas. Resto sin alteraciones morfológicas visibles. Conclusión: ecosonograma abdominal sin alteraciones, útero aumentado de tamaño.

Urografía de eliminación: hidronefrosis izquierda y dilatación ureteral izquierda.

Citología cervical: células superficiales intermedias maduras con cambios coilocíticos. Hiperqueratosis, acantosis. Infiltrado inflamatorio severo.

Biopsia de cuello: virus papiloma humano, metaplasia escamosa.

Biopsia de endometrio: tipo proliferativo, hipoestrogénico.

Tomografía axial computarizada: 1. Imagen sugestiva de hemangioma hepático en segmento inferior derecho (Figura 3). 2. Derrame pleural derecho. 3. Ascitis. 4. A considerar fibroma de útero. 5. Tumor de ovario izquierdo (Figura 4).

## TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA



Figura 1. Imagen ocupando la totalidad de la pelvis.



Figura 2. Corte transversal de útero.



Figura 3. Tomografía axial computarizada: hemangioma hepático.



Figura 4. Tomografía axial computarizada: tumor de ovario.

Interconsulta con Servicio de Neumonología: el pequeño derrame pleural derecho no necesariamente contraindica intervención y debe correlacionarse con la clínica y hallazgos paraclínicos de la paciente.

Permanece 15 días en hospitalización reali-

zándose estudios paraclínicos y con igual evolución de la sintomatología, se transfunden 2 unidades de concentrado globular y se lleva a quirófano donde se realiza laparotomía media supra e infraumbilical con los siguientes hallazgos: 1. Líquido ascítico

libre en cavidad: 200 cm<sup>3</sup> aproximadamente. 2. Tumor de ovario derecho gigante torcido, superficie irregular, consistencia renitente, de aproximadamente 30 cm de diámetro. 3. Útero aumentado a 2 veces de su tamaño normal, superficie regular. 4. Ganglio linfático ilíaco común derecho de aproximadamente 1 cm. Se procede a realizar aspiración de líquido ascítico, resección de tumor de ovario, histerectomía abdominal total, ooforosalingectomía izquierda, exéresis ganglio ilíaco común derecho e izquierdo, apendicectomía y omentectomía parcial.

La paciente permanece hospitalizada durante 3 días posteriores a su intervención quirúrgica evolucionando satisfactoriamente.

El material remitido a anatomía patológica reveló el siguiente resultado: estudio macroscópico: lesión tumoral que pesa 2 900 g, mide 20x16x10 cm. La superficie externa es blanco amarillenta con áreas pardo oscuras, aspecto multinodular (Figura 5). Al corte es heterogénea y muestra abundantes quistes, el mayor de 5 cm de diámetro, algunos con contenido gelatinoso, color verdoso. En otras áreas se observan zonas blanco amarillentas nodulares, la mayor de 3,5 cm de diámetro (Figura 6). En una de sus caras el tumor muestra segmento de trompa uterina que mide 8 cm de longitud por 0,8 cm de diámetro.

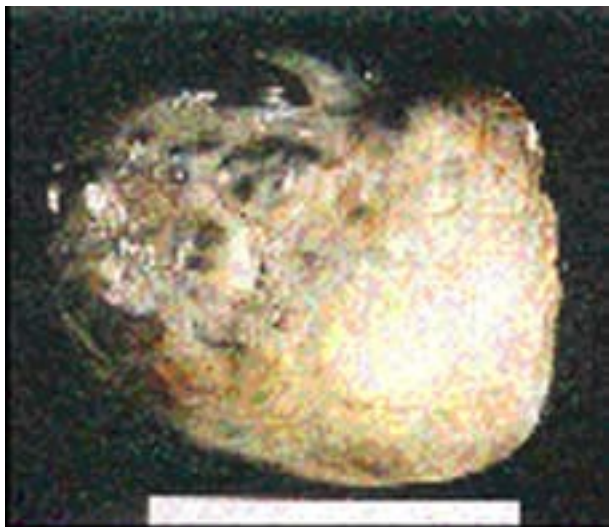


Figura 5. Aspecto macroscópico: superficie externa.

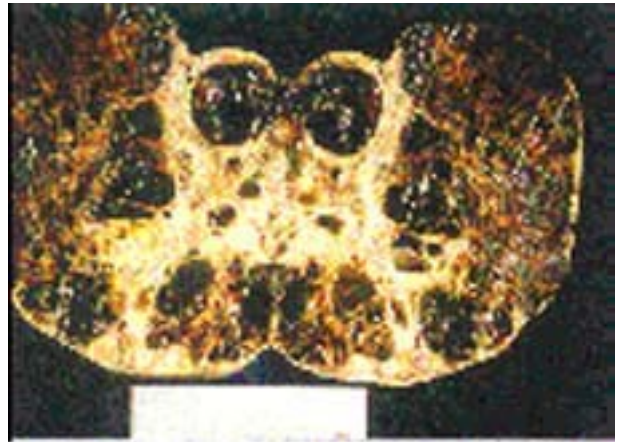


Figura 6. Aspecto macroscópico: Superficie de corte heterogénea, múltiples quistes con contenido gelatinoso.

Estudio microscópico del tumor de ovario: células de tamaño mediano con citoplasma eosinófilo, núcleos ovoides con hendidura (aspecto en “grano de café”). Estas células se disponían en trabéculas, cordones, en forma difusa y en ocasiones delimitando estructuras macrofoliculares (Figura 7). Se identificaron los característicos cuerpos de Call-Exner, constituidos por células tumorales dispuestas alrededor de un material eosinófilo (Figura 8).

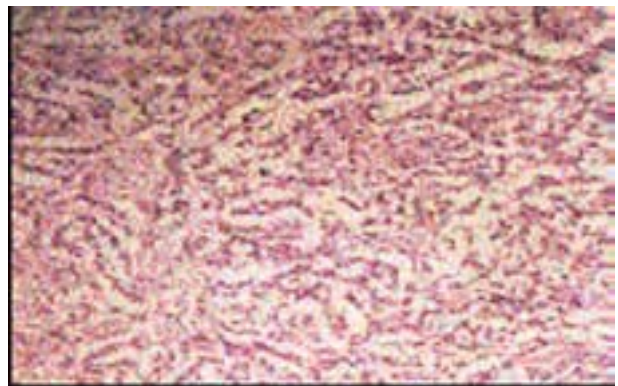


Figura 7. Aspecto microscópico: disposición de las células tumorales en trabéculas (HE - 250x).

## TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA

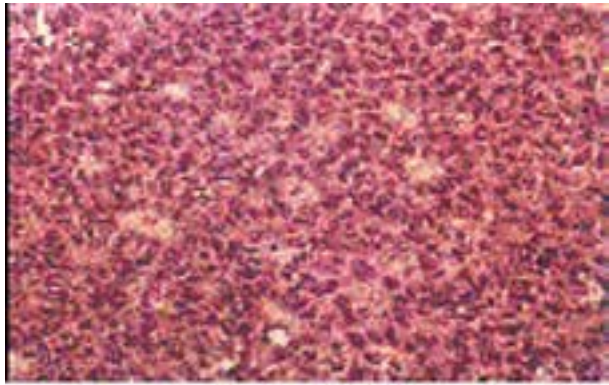


Figura 8. Aspecto microscópico: cuerpos de Call-Exner (HE - 250x).

La inmunotinción para alfa inhibina mostró positividad (color ocre) en las células tumorales corroborando el diagnóstico (Figura 9).

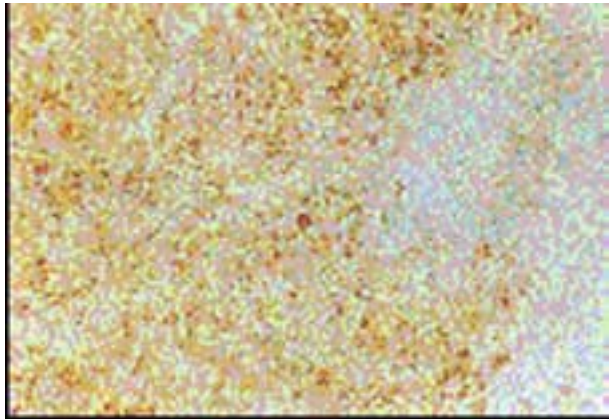


Figura 9. Inmunohistoquímica para alfa inhibina: positividad expresada por el color ocre en las células tumorales.

**Conclusión diagnóstica: Anexo derecho:** Ovario derecho: tumor de células de la granulosa (20x16x10 cm, unilateral) con patrón macrofolicular, microfolicular, sólido y giriforme. Cápsula indemne. Trompa uterina: salpingitis crónica. **Útero:** hiperplasia endometrial simple sin atipias, leiomioma intramural con degeneración hialina.

Cuello uterino: metaplasia escamosa madura e inmadura, cambios coilocíticos sugestivos de infección por el virus del papiloma humano, hiperplasia de la capa basal. Cervicitis crónica. **Anexo izquierdo:** ovario atrófico, cuerpos albicans. Trompa uterina: salpingitis crónica. **Ganglio linfático derecho:** hiperplasia sinusoidal reactiva. **Epiplón:** fragmento de tejido fibroadiposo con congestión vascular e inflamación crónica focal. **Apéndice cecal:** hiperplasia folicular.

En vista de que no se procesó el líquido ascítico por extravío del mismo por parte de la paciente, se le refiere al Hospital Oncológico Padre Machado para evaluación y decidir tratamiento quimioterápico.

## DISCUSIÓN

De todos los cánceres ginecológicos las lesiones malignas de ovario representan el 3 % (1). El cáncer de ovario ocupa el tercer lugar de los cánceres del tracto genital precedido del cáncer del cuello y el cáncer de endometrio (14-17). La incidencia de estos tumores se ubica entre 1,4 % y 9,9 % con una media del 3 % encontrándose que existe una importante variación de un país a otro, como es el caso de los países escandinavos y del Norte de América en los que alcanza el 15 por 100 000 en edades comprendidas entre 40 y 44 años (1).

En Venezuela para el año 1987 era la novena causa de muerte por cáncer en las mujeres (18), mientras que para el año 1996 los tumores malignos de ovario constituyeron la décima causa de muerte, ocupando la segunda posición entre los tumores del área ginecológica (3).

En lo referente a los tumores de los cordones sexuales y del estroma representan menos del 5 % de todos los tumores malignos de ovario (4,19).

Los tumores de ovario pueden aparecer a cualquier edad, cada variedad histológica tiene su máxima incidencia entre los 45-60 años (20). Los tumores de las células de la granulosa se presentan en el 50 % de los casos en mujeres posmenopáusicas (5,21), y sólo un 5% en mujeres prepúberes (22-25).

Al igual que para otros tumores del ovario, las manifestaciones clínicas de los tumores de las células de la granulosa son inespecíficos (26-29), pudiendo presentarse cuadros de comienzo brusco de dolor abdominal, trastornos en el ritmo menstrual, aumento de volumen abdominal y agrandamiento o hipersensibilidad mamaria producto del aumento en los niveles de estrógenos y progesterona en sangre

(30-34), manifestaciones clínicas que concuerdan con lo hallado en nuestro caso. Se encuentra ascitis en el 10 % de los casos y rara vez se acompaña de derrame pleural a diferencia de nuestro caso.

Los tumores de las células de la granulosa varían desde unos pocos milímetros hasta 20 cm o más de diámetro. Generalmente son unilaterales (33), tienen superficie lisa lobulada. Desde el punto de vista anatomopatológico en el aspecto macroscópico suelen ser sólidos y quísticos, con áreas de hemorragia y de color amarillo por su contenido lipídico. Microscópicamente se pueden observar cierto número de patrones entre ellos, el microfolicular con los característicos cuerpos de Call-Exner, macrofolicular, trabecular, insular y difuso, sin guardar estos relación con el pronóstico (33-36). También puede usarse, de más reciente aparición, la alfa inhibina que puede usualmente distinguir a los tumores de los cordones sexuales de otras metástasis (37-39). Hallazgos que estuvieron presentes en nuestra paciente y con lo cual fue corroborado el diagnóstico del origen de este tumor por la positividad de la alfa inhibina.

Dentro de la evaluación paraclínica, los de mayor ayuda en el diagnóstico son los referidos a los estudios por imágenes y los marcadores tumorales (40). Dentro de los primeros de vital importancia el ultrasonido tanto abdominal como transvaginal, permite la evaluación de las masas abdomino-pélvicas; así como también la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética (20). Con respecto a los marcadores tumorales para este tipo de tumor son de gran utilidad la alfa-fetoproteína, el Ca 125 y la inhibina, por encontrarse los mismos elevados (30), como fue reportado en nuestro caso. También se mencionan en la literatura otras técnicas, entre ellas la punción del fondo de saco vaginal posterior, para la aspiración de líquido peritoneal y el estudio del contenido celular, método poco usado en la actualidad (41).

El tratamiento definitivo de estas tumoraciones en el 98 % de los casos (que se encuentran en etapa IA de la FIGO) suele ser la resección quirúrgica (26,30), sin embargo, debe tenerse presente el grado de la lesión, así como también la edad y la paridad de la paciente, para establecer los criterios de tratamiento (42-44).

El pronóstico de estos tumores es de una morbilidad prolongada y tendencia a las recidivas tardías, lo que refleja su biología de bajo grado. Las tasas de supervivencia a los 10 años es cercana al 90 %, a los 20 años disminuye a un 75 % (19). La mayor

parte de los tipos histológicos tienen el mismo pronóstico, pero el tipo difuso poco diferenciado tiene peor pronóstico (45,46).

Nuestro caso se presenta en forma muy similar a lo descrito por la literatura; tanto en el aspecto clínico como en el anatomopatológico; sin embargo, debido a la baja frecuencia y número de tumores pertenecientes a este grupo de neoplasias, se requiere de una sospecha clínica permanente en los diagnósticos diferenciales de estas masas tumorales, para establecer el tratamiento y pronóstico de la paciente.

## REFERENCIAS

1. González Merlo J. Ginecología. 7ª edición. Barcelona: Editorial Masson; 1997:521-547.
2. Spencer H. Granulosa-theca cell tumour of the ovaries. A late metastasizing tumour. *West Indian Med J* 1999;48(1):33-35.
3. División de sistemas estadísticos MSAS. División de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela. 1996.
4. Rodríguez A, Urdaneta N, Bittar M, Vera A, Undreimer E. Tumores del estroma ovárico. Análisis de 8 casos. *Acta Oncol Venez* 1986;19(3):51-63.
5. Ryan K, Berkowitz R, Barbieri R, Dunaif A. Kistners's gynecology and women's health. 7ª edición. 1999:166-188.
6. Bohórquez de Rodríguez H. Consideraciones sobre el cáncer del ovario, con especial referencia al tumor de células claras. *Rev Facultad Med Zulia* 1975;7:96-113.
7. Hartge P, Schittnan M, Hoover R. A case-control study of epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:10-16.
8. Whittemore A, Wu M, Paffenbarger R. Epithelial ovarian cancer and the ability to conceive. *Cancer Res* 1989;49:4047-4052.
9. Casagrande J, Pike M, Ross R. Incesant ovulation and ovarian cancer. *Lancet* 1979;2:170-173.
10. Rose P, Doyar A, Wynder. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate and colon and per capita food consumption. *Cancer* 1986;58:2363-2371.
11. Henderson W, Hamilton T, Griffiths K. Talc in normal and malignant ovarian tissue. *Lancet* 1979;1:499.
12. Longo L, Young R. Cosmetic talc and ovarian cancer. *Lancet* 1979;2:349-351.
13. Whittemore A, Wu M, Paffenbarger R. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer: II Exposure to talcum powder, tobacco, alcohol and coffee. *Am J Epidemiol* 1988;128:1228-1240.
14. Scully R. Ovarian tumors. A review. *Am J Pathol* 1977;87:686-720.
15. Langley F, Fox H. Ovarian tumors. Classification,

## TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA

- histogenesis, aetiology. En: Fox H, editor. Hainess and Taylor's Obstetrical and Gynaecologic Pathology. 4ª edición. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1987.p.542-555.
16. Young R, Scully R. Sex cord-stromal, steroid cell, and other ovarian tumors with endocrine, paraendocrine and paraneoplastic manifestations. En: Kurman R, editor. Blaustein's pathology of the female genital tract. 4ª edición. New York: Springer-Verlag; 1995.p.783-847.
  17. Young R, Scully R. Ovarian sex cord-stromal tumors recent progress. *Int J Gynaecol Pathol* 1982;1:101-123.
  18. Capote Negrín L. Epidemiología del cáncer en Venezuela. *Rev Venez Oncol* 1990;2:1-6.
  19. Rosai J. Ovary tumors classifications. *Surgical Pathology of Ackerman*. 7ª edición. New York: The CU Mosby Co.; 1989:1120-1126.
  20. Berek J, Hillard P, Adashi E. *Ginecología de Novak*. 12ª edición. México: Editorial Mc Graw-Hill Interamericana; 1997:1155-1230.
  21. Briceño R. Sobre un caso de tumor de células de la granulosa. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1951;11:217-227.
  22. Colmenares AM. Sobre un caso de tumor a células de la granulosa. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1942;2:160-167.
  23. Díaz J, Peña J, Fuenmayor R. Tumores del ovario. Exposición y experiencia. *Bol Soc Venez Cir* 1964;18:1183-1191.
  24. Montbrun F, Hernández C, Zamora A, Liska B, Ricoveri Y. Los tumores de ovario en el Servicio de Cirugía No. 1 del Hospital Vargas. *Bol Soc Venez Cir* 1968;22:523-543.
  25. Lima Camejo J. Ensayo de clasificación de los tumores ováricos. *Bol Inst Oncología Luis Razetti* 1959;2:21.
  26. Aure C, Sucre A, Galavis F, Domínguez O. Tumores de ovario. *Bol Soc Venez Cir* 1976;30:43-49.
  27. Natera M, Mathinson L, Segovia L. Tumores del ovario en el hospital General del IVSS en San Félix en el período 1969-1970. *Bol Soc Venez Cir* 1971;25:491-496.
  28. Targett C. Estrogen excretion in case of theca granulosa cell tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:859-861.
  29. Stenwing J, Hazekamp J, Beecham J. Granulosa cell tumors of the ovary. A clinic pathological study of 118 cases with long term follow up. *Gynecol Oncol* 1979;7:136-152.
  30. Copenlad L, Jarrell J, McGregor J. *Ginecología*. 1ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1994:1053-1065.
  31. Paiva de Álvarez S, Jiménez Villegas E, Guevara E. Carcinoma de células claras de ovario. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1987;47:43-45.
  32. Aure J, Hueg K, Kolstad P. Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma. Long-term follow up of 990 cases. *Obstet Gynecol* 1971;37:1-9.
  33. López L, Rodríguez O, Suárez J, Schwarz H, López C. Tumores malignos de ovario. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1970;30:345-349.
  34. Travieso G. Los tumores funcionantes activos del ovario. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1947;7:4-76.
  35. Jiménez E, Moreno J. Tumor de la granulosa. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1980;40:209-211.
  36. Dolinar J, Menolascino F, Naranjo M, García V. Tumores de los cordones sexuales y del estroma ovárico. Experiencia de once años. Instituto anatomopatológico "Dr. José A O'Daly". *Rev Obstet Ginecol Venez* 1998;58(2):95-106.
  37. Zheng W, Sung C, Hanna I, DePetris G, Lambert G, Steinhoff M. Alpha and beta subunits of inhibin/activin as sex cord-stromal differentiation markers. *Int J Gynecol Pathol* 1997;16:263-271.
  38. Yaziji H, Gown A. Immunohistochemical analysis of gynecologic tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:64-78.
  39. McCluggage W. Value of inhibin staining in gynecological pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:79-85.
  40. Díaz Bruzual A. Diagnóstico de los tumores de ovario. *Bol Soc Venez Cir* 1964;18:663-673.
  41. Jiménez J, Lerner J, Moreno J, Maneiro P. Citología peritoneal en la pesquisa de tumores malignos de ovarios. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1974;34:77-85.
  42. Montbrun F. Tratamiento quirúrgico de los tumores de ovario. *Bol Soc Venez Cir* 1964;18:675-696.
  43. Garbari V, Gómez M, Moreno R. Estudio retrospectivo comparativo de los tumores de ovario, entre el Hospital Universitario de Caracas y la Maternidad Concepción Palacios. *Rev Cir Venez* 1986;39:127-131.
  44. Millán García R. Radioterapia en el cáncer de ovario. *Acta Oncol Venez* 1985;18:17-40.
  45. Rivero M. Radioterapia y quimioterapia del cáncer ovárico. *Bol Soc Venez Cir* 1964;18:705-729.
  46. Rincón Morales F. Carcinomas ováricos de bajo potencial maligno. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1989;49:143-145.