

Anniina Färkkilä ja Leila Unkila-Kallio

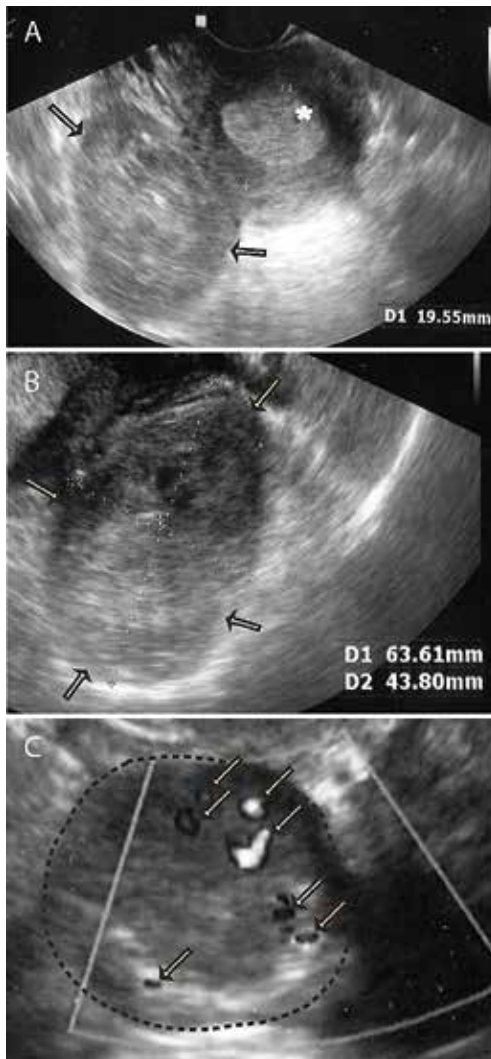
Munasarjan granuloosasolukasvaimen diagnostiikka ja seuranta tarkentuvat

Munasarjan granuloosasolukasvain (GSK) on harvinainen, hormonaalisesti aktiivinen munasarjasyöpä, jonka tyypillisiä oireita ovat erilaiset gynekologiset vuotohäiriöt. Aikuistyyppin GSK todetaan yleisimmin levinneisyysasteessa I, jolloin ennuste on hyvä. Kolmanneksella näistäkin potilaista tauti kuitenkin uusii keskimäärin 4–7 vuoden kuluttua toteamisesta. Uusiutuminen johtaa puolella potilaista kuolemaan. Uusiutuneen GSK:n hoidossa perinteiset solunsalpaajat voivat olla tehottomia ja kohdennettujen hoitomuotojen tehosta on vain vähän näyttöä. Seurannassa herkiksi ja tarkoiksi merkkiaineiksi ovat osoittautuneet seerumin inhibiini B ja Müllerin tiehyitä surkastuttava peptidi. GSK on syntymekanismiltaan erityinen, sillä lähes kaikissa kasvaimissa on pistemutaatio *FOX L2*-geenin säätelijässä. Tautimekanismien tuntemus on parantanut diagnostiikkaa ja potilaiden seuranta, mutta hoidon kehittämiseksi tarvitaan jatkossa kansallista ja kansainvälistä yhteistyötä.

Granuloosasolukasvain on ei-epiteliaalinen munasarjasyöpä, joka luokitellaan sukupienan strooman kasvaimiin. Kaikista munasarjasyövistä GSK:n osuus on 5–8 %. Suomessa todetaan vuosittain 30–40 uutta tapausta (1). GSK ilmenee kahtena erilaisena alatyypinä: nuoruustyyppin (5 %) ja aikuistyyppin kasvaimena (95 %). Molemmat ovat tyypillisesti hormonaalisesti aktiivisia ja erittävät muun muassa estrogeeniä, mutta alatyypin molekulaarinen tausta ja kliininen käyttäytyminen ovat erilaisia (2). Nuoruustyyppin GSK:n tyypillinen oire on ennenaikainen puberteetti tai jo kookas vatsan kasvain. Aikuistyyppin GSK:lle on tyypillistä hormonaalisista oireista johtuva varhainen toteaminen, mutta siitä huolimatta myöhäinen uusiutumistaipumus jopa kolmanneksella potilaista. Patologille GSK:n diagnoosi voi olla haasteellinen, ja kansainvälisissä aineistoissa GSK:n diagnoosi on muuttunut noin kolmasosassa tapauksista joko hyvän- tai pahanlaatuisemmaksi kasvaimeksi (3). Tässä katsauksessa keskitymme aikuistyyppin GSK:een, sen parantuneeseen diagnostiikkaan ja seurantaan sekä nykytietoon sen syntymekanismeista ja hoidon uusista mahdollisuuksista.

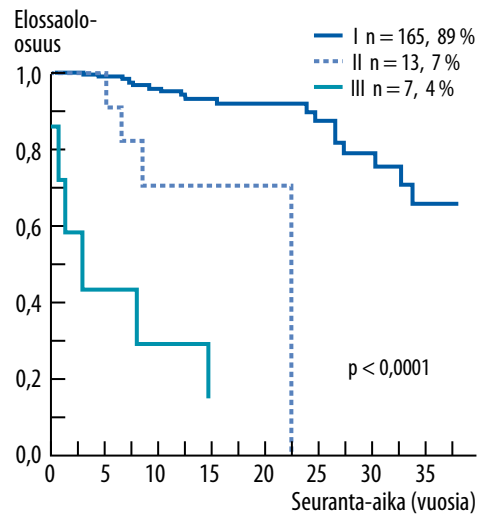
Kliininen kuva ja ennustetekijät

Tyypillisesti aikuistyyppin GSK ilmenee vaihdevuosi-iässä tai sen jälkeen. Alle puolet (40 %) kasvaimista todetaan hedelmällisessä iässä (3). Tavallisimmat kasvaimen aiheuttamat oireet ovat estrogeenierityksestä aiheutuvat gynekologiset vuotohäiriöt ja vatsakivut (3,4) (**TAULUKKO**). Ennen vaihdevuotia tyypillinen vuotohäiriö on kuukautisten poisjänti ja välivuodot, kun taas vaihdevuosien jälkeen yleisin oire on yllättävä kohtuverenvuoto. GSK voi löytyä myös sattumalta gynekologisen tutkimuksen yhteydessä. Puhjetessaan tämä verekäs kasvain voi aiheuttaa äkillisen verivatsan, joka vaatii päivystysleikkauksen. Yleisoireet ovat harvinaisia. Kaikukuvauus osoittaa yleensä toispuolisen munasarjakasvaimen, jolla on kiinteä, osin kystinen rakenne ja korostunut verenkierto (**KUVA 1**, **TAULUKKO**). Vuotohäiriöön liittyy usein paksuuntunut kohdun limakalvo, jonka kudonäytteestä voi paljastua samanaikainen kohdunrungon syöpä tai sen esiaste (5). Kohdunkaulan irtosolunäytteessä voi näkyä munasarjatilanteeseen nähden korostunut estrogeenivaikutus. Kasvainmerkkiaineet poikkeavat usein ikäryhmän ja munasarjatilan mukaisista viitearvoista (**TAULUKKO**).



KUVA 1. Tyypillisiä GSK-löydöksiä gynekologisessa kaikututkimuksessa. Kookas, pääosin kiinteä munasarjakasvain (nuolet) ja samalla todetaan paksuuntunut (20 mm) kohdun limakalvo (asteriski). Kiinteä, toispuolinen 6,4 x 4,4 cm:n kokoinen munasarjamuutos (nuolet). Levinneisyysluokan Ia kasvaimessa ei tyypillisesti näy askiteista eli vapaata nestettä vatsaontelossa. Doppler-kaikukuvauksella tutkittaessa kasvaimessa (katkoviiva) näkyy kohtalaisen runsas verenkierto (nuolet).

Gynekologinen vuotohäiriö ja hidaskasvutapa vaikuttavat siihen, että GSK todetaan useimmiten varhaisessa vaiheessa, toisen munasarjan kapselin sisälle rajoittuneena (levinneisyysaste Ia). Tällöin ennuste on erinomainen: 10 vuoden tautispesifinen eloonjäämisennuste on 90–97 % (3,4,6). Korkeammassa levinnei-



KUVA 2. Kaplan–Meierin elossaolokäyrät tautikohtaisesta kuolleisuudesta suomalaisessa, histologisesti varmistetussa GSK-aineistossa eri levinneisyysasteiden (I–III) mukaan (3). Levinneisyysasteessa I todetulla GSK:lla ennuste on hyvä ja 25 vuoden tautikohtainen eloonjääminen on yli 90 %. Vatsaonteloon levinneessä II–III levinneisyysasteen taudissa ennuste on selvästi huonompi, 10 vuoden kuluessa 30–70 % potilasta menehtyy.

syysasteissa (II–III) ennuste on selvästi huonompi: 10 vuoden eloonjäämisennuste on 30–70 % (3). Kun GSK-aineistoissa on tehty histologinen diagnoosien varmistus, levinneisyysastetta IV todettiin erittäin harvoin (3). Eri levinneisyysasteiden esiintyvyys ja vaikutukset tautikohtaiseen eloonjäämisennusteeseen histologisesti vahvistetussa suomalaisessa aineistossa on esitetty **TAULUKOSSA** ja **KUVASSA 2**.

Yleensä hyvästä ennusteestaan huolimatta GSK:lla on taipumus myöhäiseen uusiutumiseen. Joka kolmannella levinneisyysasteen I potilaalla tauti uusii. Keskimääräinen aika uusiutumiseen on 4–7 vuotta taudin toteamisesta (3,6). Uusiutumista alle puolet ilmenee viiden vuoden seurannan aikana, kun taas 10 vuoden kuluessa todetaan niistä suurin osa (80 %). Myöhäisimmät uusiutumiset on todettu jopa 30–40 vuoden kuluttua (6,7). Ensimmäinen uusiutuma sijaitsee lähes poikkeuksetta vatsaontelossa lantion alueella, kaukaisempia veritai imuteitse levinneitä etäpesäkkeitä tavataan harvoin (6). Varsin todennäköinen uusiutumis-

TAULUKKO. Aikuistyyppin granuloosasolukasvaimen tyypilliset oireet ja löydökset.

Toteamisikä (3)	53 vuotta (vaihteluväli 18–87 v)	
Oireet (3)	Vuotohäiriöt Alavatsakipu Vatsan turvotus Oireeton Yleisoireet	45 % 26 % 14 % 14 % 2 %
Kliiniset löydökset (3, 6)	Toispuoleinen munasarjakasvain Puhjennut kysta	97 % 8–15 %
Kaikututkimus (29)	Kiinteä tai osin kystinen kasvain – runsaasti verisuonittunut – ”hunajakennonäkymä” – monilokeroinen Paksu kohdun limakalvo	
Verinäytteet ¹ (30)	Inhibiini B AMH Estradioli Gonadotropiinit Ca-125	Suurentunut Suurentunut Normaali tai suurentunut Normaalit tai pienentyneet Normaali tai lievästi suurentunut
Kohdunkaula Kohdun limakalvo (3,5)	Papa Imunäytteen kudostutkimus	Estrogeeni vaikutus Hyperplasia 26–40 % Adenokarsinooma 6–7 %
Levinneisyysaste (3)	I Kasvain rajoittuu munasarjoihin Ia Vain toisessa munasarjassa Ib Molemmissa munasarjoissa Ic Munasarjakapselin ulkopuolella tai puhjennut II Munasarjoissa ja lantiossa III Munasarjoissa ja muualla vatsaontelossa tai imusolmukkeissa IV Etäpesäkkeitä kaukaisemmissa elimissä, kuten maksassa tai keuhkoissa	85–89 % 51 % 2 % 29 % 9 % 4 % 0 %

¹ Ikä ja vaihdevuositalanne huomioitava

mekanismi on paikallinen eli vatsaonteloon jää ”nukkuvia” syöpäsoluja, jotka alkavat jakautua uudelleen vuosien kuluttua sopivan ärsykkeen saatuaan (8). Uusiutunutta tautia sairastavista noin puolet kuolee GSK:een (3).

Ainut kliininen ennustetekijä kasvaimen uusiutumismuutokselle ja eloonjäämiselle on toistuvasti ollut levinneisyysaste (3). Jos kasvain ulottuu munasarjakapselin ulkopuolelle lantiossa (levinneisyysaste Ic) on uusiutumismuutos suurempi kuin kapselin sisäisellä kasvaimella (Ia) (3,6). Kudostasolla muun muassa suuri tumatypian aste, geenisäätelijä GATA-4:n ja onkogeeni *HER2*:n suuri ilmentyminen liittyvät taudin uusiutumismuutokseen (7). Tumatypiaa lukuun ottamatta näitä taudin uusiutumiseen liittyviä kudosten ennustetekijöitä ei vielä kuitenkaan käytetä kliinisessä työssä.

Hoito ja seuranta

Sekä primaarisen että uusiutuneen GSK:n ensisijainen hoitomuoto on leikkaus, jossa kasvainkudos poistetaan mahdollisimman täydellisesti (9,10). Munasarjakapselin ulkopuolelle ulottuvassa tai uusiutuneessa GSK:ssa käytetään ensilinjan liitännäishoitona platinapohjaisia sytostaattiyhdistelmiä (bleomysiini, etoposidi ja sisplatiini tai karboplatiini) (11). Tutkimusten mukaan uusiutuneessa, edenneessä taudissa hoitovaste saavutetaan noin 22–35 %:lla potilaista (4,11). Uusiutuneeseen GSK:een on käytetty myös hormonaalisia hoitoja, kuten aromaataasin estäjiä tai GnRH-analogeja tai antagonisteja. Niiden teho on takautuvissa tutkimuksissa kuitenkin ollut hyvin vaihteleva, 18–71 %, eikä niistä ole etenevää tutkimusnäyttöä (11,12).

Ydinasiat

- ▶ Munasarjan granuloosiasolukasvain (GSK) on hormonaalisesti aktiivinen, harvinainen sukupienakasvaimiin kuuluva munasarjasyöpä.
- ▶ Ennuste on yleensä hyvä, mutta joka kolmannella potilaalla tauti uusi ja johtaa kuolemaan puolella potilaista.
- ▶ Aikuistyyppin GSK:n diagnoosin vahvistaa yksittäinen pistemutaatio *FOXL2*-geenin säätelijässä.
- ▶ Suomalaisen aineiston perusteella AMH ja inhibiini B ovat tarkkoja ja herkkiä merkkiaineita GSK-potilaiden seurannassa.

Uusiutunutta tautia sairastaville potilaille olisi tärkeää löytää kohdennettuja, taudin etene- mistä hidastavia hoitomuotoja, joissa huomioitaisiin GSK:n hidas kasvutapa, perinteisten solunsalpaajien rajallinen teho sekä merkittävät haittavaikutukset.

GSK:t ovat tyypillisesti verkkäitä, ja ne ilmentävät voimakkaasti verisuonikasvutekijä VEGF:ää ja sen reseptoria VEGFR-2:ta (13). Vaiheen II kliinisessä tutkimuksessa VEGF-vasta-aine bevasitsumabi oli aktiivinen uusiutuneessa aikuistyyppin GSK:ssa (14). Taudin harvinaisuuden vuoksi satunnaistetut etenevät tutkimukset eri hoitomuotojen tehosta ovat haastavia toteuttaa. Jatkotutkimuksia tarvitaan myös liitännäishoidosta hyötyvien potilaiden tunnistamiseen.

Perinteisesti GSK-potilaita on leikkauksen jälkeen seurattu kuten muitakin munasarjasyöpää potevia: kliinisellä tutkimuksella, seerumimerkkiaineilla ja seurantakäynneillä noin 3–5 vuoden ajan toteamisesta (15,16). GSK:lle toimivia merkkiaineita ovat granuloosisolujenkin tuottamat inhibiini B ja Müllerin tiehyitä surkastuttava peptidi (AMH) (17). Molempien merkkiaineiden seerumipitoisuudet ovat suoraan verrannollisia kasvaimen kokoon. Taudin seurannassa inhibiini B ja AMH ovat osoittautuneet herkkyydeltään (92–93 %) ja tarkkuudeltaan (81–83 %) yhdenveroisiksi, mutta niiden yhdistelmän käyttäminen parantaa taudin

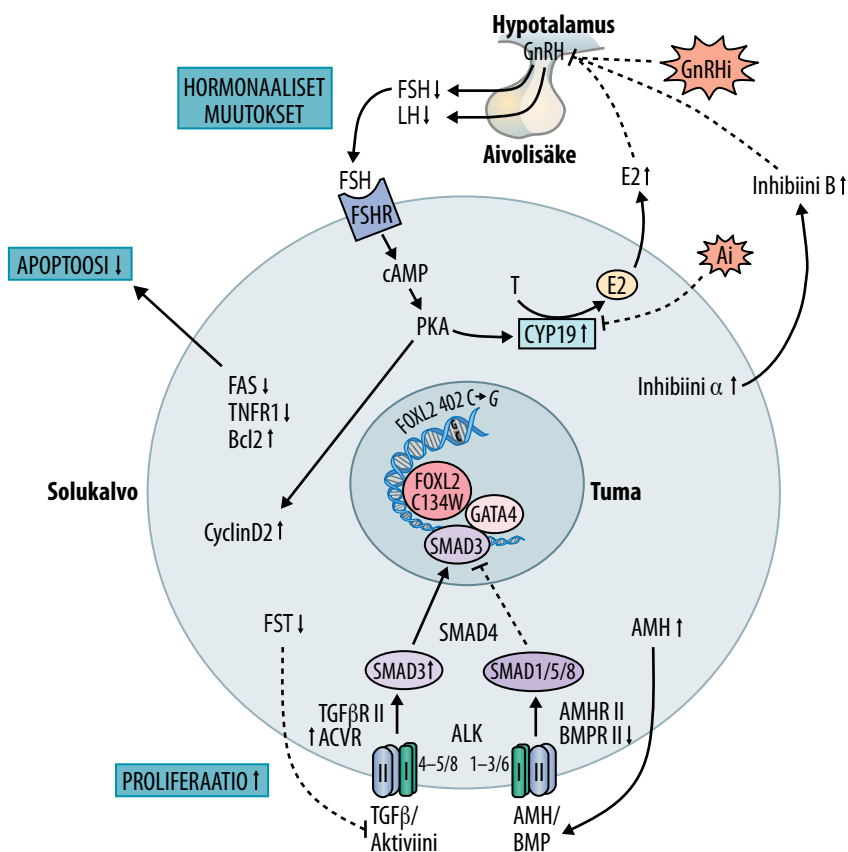
uusiutuman toteamista (17). On hyvä muistaa, että inhibiini B on myös musinoottisen munasarjasyövän merkkiaine, kun taas toimivien munarakkuloiden granuloosiolut tai GSK ovat ainoa AMH:n lähde naisilla. Hoidetun GSK:n seurannassa merkkiaineepitoisuudet voivat nousta jopa vuosia ennen uusiutuman kliinistä toteamista, mutta tämän kliininen merkitys potilaiden ennusteeseen on vielä epäselvä (17).

Yksittäinen pistemutaatio johtaa GSK:n syntyyn

GSK:t ovat kromosomeiltaan stabiileita, ja kasvaimen solut vastaavat toiminnaltaan ja geenien ilmentymiseltään munasarjan pienten follikkeleiden jakautuvia granuloosioluja (2). GSK:n syntymekanismi alkoi selvitä, kun vuonna 2009 löydettiin yksittäinen somaattinen pistemutaatio (402C->G, C134W) *FOXL2*-geenin säätelijässä (18). Normaali *FOXL2*-proteiini toimii kasvunrajoitegeeninä granuloosioluissa ja säätelee solujen jakautumista ja erilaistumista. GSK:ssa 402C->G-mutaation on todettu johtavan muutokseen proteiinin luennan jälkeisessä muokkauksessa (19). Tämä vaikeuttaa *FOXL2*:n sitoutumista muihin geeninsäätelijöihin, mikä johtaa muutokseen kohdegeenien ilmentymisessä (20). Lopputuloksena on granuloosisolujen vähentynyt herkkyys ohjelmoidulle solukuolemalle, apoptoosille. Löydös on erittäin spesifinen aikuistyyppin GSK:lle, ja se löytyy 95–97 %:lta tapauksista. Mutaatio on osoittautunut olennaiseksi GSK:n erotusdiagnostiikassa, mutta kansainvälistä virallista suositusta sen käytöstä ei ole vielä tehty (21).

FOXL2-mutaation suhteen villityyppien GSK:en biologiasta tiedetään toistaiseksi erittäin vähän. Muita toistuvasti esiintyviä somaattisia mutaatioita tästä kasvaimesta ei ole toistaiseksi löydetty.

Koska GSK:n syntymekanismi pohjautuu ennen kaikkea häiriintyneeseen geeninsäätelyyn, tehokkaiden hoitomuotojen kehittämiseksi tarvitaan yhä tarkempaa tietoa kasvaimen kasvua edistävästä signaalireiteistä. Kaavakuva GSK:n signaalireiteistä on esitetty **KUVASSA 3**. GSK:t ilmentävät vahvasti sekä estrogeeni- että FSH-reseptoreita (2). *FOXL2*-mutaation



KUVA 3. Kaavakuva GSK-solusta ja kasvaimen syntyyn johtavista viestireiteistä. Somaattinen *FOXL2*:n 402C>G (C134W) -mutaatio granulosaosolussa johtaa GSK:n syntyyn aiheuttamalla geeninsäätelyn muutoksia, jotka lisäävät proliferaatiota, vähentävät apoptoosia ja aiheuttavat hormonaalisia muutoksia. Lisäksi GSK:ssa toimii useita kasvaimen kasvua rajoittavia viestireittejä. Nuolet ylöspäin kuvaavat *FOXL2*:n 402C>G -mutaatioon liittyvää lisääntynyttä ilmentymistä ja nuolet alaspäin vähentynyttä ilmentymistä. Yhtenäiset nuolet kuvaavat aktivoivaa viestireittiä ja katkoviivat estävää viestireittiä.

Geeninsäätelijät *FOXL2* (C134W), *GATA4* ja *SMAD3* edistävät yhdessä kasvaimen kasvua. Proliferaatiota lisäävä TGF- β -reitti on aktiivinen GSK:ssa I ja II tyypisten reseptoreidensa kautta, mikä nostaa *SMAD3*-viestinviejän aktiivisuutta. GSK:ssa pienentynyt follistatiinin (FST) ilmentyminen lisää aktiiviinin stimuloivaa vaikutusta erityisesti, kun sen reseptorin (ACVR) ilmentyminen on lisääntynyt. TGF- β -reitintä vastavaikuttajan, AMH/BMP-reitin, viestinviejät *SMAD1/5/8* vähentävät proliferaatiota ja *BMPRII*-reseptorin ilmentyminen on vähentynyt *FOXL2*-mutaation johdosta. GSK:ssa voimakkaasti ilmentyvä AMH stimuloi tätä estävää reittiä, mikä rajoittaa kasvaimen kasvua. GSK:ssa ilmenee voimakkaasti myös proliferaatiota lisäävä *CyclinD2*.

Apoptoosia GSK:ssa vähentävät sekä apoptoosia edistävien tekijöiden (mm. *Fas* ja *TNFR1*) vähentynyt että sitä estävien tekijöiden (mm. *Bcl2*) lisääntynyt ilmentyminen.

Hormonaalisten muutosten taustalla on *FOXL2*-mutaatiosta johtuva lisääntynyt aromataasiensynteesin (*CYP19*) ilmentyminen, minkä seurauksena estradiolin (E2) taso kasvaimessa lisääntyy. Estradioli ja GSK:ssa vahvasti ilmenevä inhibiini (α kudoksessa, B verenkierrossa) estävät verenkierron kautta hypotalamuksen GnRH:n toimintaa, jolloin FSH- ja LH-eritys aivolisäkkeestä vähenee. Solukalvolla FSH sitoutuu reseptoriinsa ja viestireitin aktivoituminen saa aikaan aromataasin ja *CyclinD2*-proteiinin ilmentymisen. Negatiivisen säätelyn kautta pienentynyt FSH-pitoisuus vähentää sen kohdeproteiinien ilmentymistä ja rajoittaa kasvaimen kasvua. GSK:n hormonaalisena hoitona onkin käytetty muun muassa aromataasin estäjiä (AI) sekä GnRH-estäjiä.

Lyhenteet: AI = aromataasin estäjä; AMH = Müllerin tiehyitä surkastuttava peptidi; BMP = luun morfogeeninen tekijä; cAMP = syklinen AMP; E2 = estradioli; FSH = follikkelia stimuloiva hormoni; FST = follistatiini; GnRH = gonadotropiinin vapauttajahormonin estäjä (analogi tai antagonisti); TGF- β = transformoiva kasvutekijä beeta; T = testosteroni; -R-pääte = reseptori

tiedetään lisäävän androgeenien konversiota estrogeeniksi katalysoivan aromataasientsyymin ilmentymistä, mikä johtaa kasvaimen suureen estrogeenin tuotantoon (22). Estrogeenin mahdolliset auto- tai parakriiniset vaikutukset GSK:n mikroympäristössä vaativat vielä lisäselvityksiä, jotta estrogeenisynteesiä vähentävien hoitojen, kuten aromataasin estäjien, tehoa ja vaikutusmekanismeja voidaan arvioida.

Kasvaimen esiintyminen erityisesti vaihdevuosi-ikäisillä viittaa myös gonadotropiiniin mahdolliseen osuuteen GSK:n kasvussa. *FOXL2*-mutaation tiedetään vähentävän GnRH-reseptorin ilmentymistä ja muuntavan sen toimintaa lisäämällä GSK-solujen jakautumista (23). Lapsettomuushoidoissa käytetty GnRH-analogi ei ole kuitenkaan lisännyt GSK:n esiintyvyyttä väestössä (24). Kasvaimen verenkiertoon erittämät estradioli ja inhibiini B vaikuttavat myös negatiivisesti hypotalamukseen gonadotropiinieritykseen. Nämä endokriinisesti säädellyt munasarjan hormonit sekä niiden tasapaino ovat yksi mahdollinen mekanismi GSK-solujen nukkumisen ja myöhäisen uusiutumisen taustalla. Biologiselta taustaltaan ja käyttäytymiseltään GSK voisi olla erinomainen kohde hormonaalisille hoidoille niin uusiutumissa kuin niiden estossa. Tämä edellyttää vielä jatkotutkimuksia, mutta asetelma toisi tullessaan uuden näkökulman munasarjasyövän hoitoon.

GATA4 on granuloosoluissa ilmenevä tärkeä kopiointitekijä, joka lisää GSK-solujen selviytymistä ja vähentää apoptoosia edistämällä kasvaimen kasvua (25). Se sitoutuu muun muassa *FOXL2*-proteiiniin, ja yhdessä ne sää-

televät hormonien synteesiin ja solun jakautumiseen osallistuvien geenien ilmentymistä (26). *GATA4*:n voimakas ilmentyminen on myös liitetty GSK:n suurentuneeseen uusiutumiskisään ja huonompaan ennusteeseen (7). *FOXL2*-mutaatio aiheuttaa myös muutoksia TGF- β -perheen proteiinien toiminnassa ja ilmentymisessä GSK:ssa (2). Näistä proteiineista inhibiini B ja AMH erittyvät verenkiertoon, joten ne toimivat erinomaisina GSK:n merkkiaineina (17). Kudostasolla AMH-signaali toimii GSK:n kasvunrajoitetekijänä (27). TGF- β -perheen tekijöillä voi tulevaisuudessa olla tärkeä rooli uusien kohdennettujen hoitomuotojen kehittämisessä.

Lopuksi

Lisääntyvä geneettinen tieto on muuttanut käsityksemme munasarjasyövästä laajaksi ryhmäksi ennusteeltaan erilaisia kasvaimia (28). GSK:lle spesifinen *FOXL2*:n 402C->G-mutaatio rajaa GSK:n ainutlaatuisiksi munasarjasyövän alaryhmäksi, jonka erityispiirteiden tuntemus on merkityksellistä taudin diagnostiikassa, potilaiden hoidossa ja seurannassa. *FOXL2*-mutaatio tulisi määrittää osana diagnostiikkaa, ja taudin merkkiaineina tulisi määrittää joko inhibiini B, AMH tai mielellään molemmat. Potilaiden hoidossa ja seurannassa on hyvä huomioida varhaisvaiheen GSK:n hyvä ennuste ja hidas kasvutapa mutta toisaalta myös kasvaimen mahdollinen uusiutuminen pitkänkin ajan kuluttua. Uusiutuneen GSK:n hoidon kehittäminen edellyttää kansallista ja kansainvälistä tutkimusyhteistyötä. ■

ANNIINA FÄRKKILÄ, LT, erikoistuva lääkäri, tutkijalääkäri
HYKS Naistenklinikka ja Lastenklinikan tutkimuslaboratorio

LEILA UNKILA-KALLIO, dosentti, naistentautien erikoislääkäri, osastonlääkäri
HYKS Naistenklinikka ja Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Anniina Färkkilä: Ei sidonnaisuuksia

Leila Unkila-Kallio: Koulutus- ja kongressikuluja yrityksen tuella (Gedeon Richter)

KIRJALLISUUTTA

1. Unkila-Kallio L. Hormonihäiriön syyksi voi osoittautua munasarjan granulosaosolukasvain. *Duodecim* 2002;118:1641–6.
2. Jamieson S, Fuller PJ. Molecular pathogenesis of granulosa cell tumors of the ovary. *Endocr Rev* 2012;33:109–44.
3. Bryk S, Färkkilä A, Bützow R, ym. Clinical characteristics and survival of patients with an adult-type ovarian granulosa cell tumor: a 56-year single-center experience. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:33–41.
4. Wilson MK, Fong P, Mesnage S, ym. Stage I granulosa cell tumours: a management conundrum? Results of long-term follow up. *Gynecol Oncol* 2015;138:285–91.
5. van Meurs HS, Bleeker MC, van der Velden J, Overbeek LI, Kenter GG, Buist MR. The incidence of endometrial hyperplasia and cancer in 1031 patients with a granulosa cell tumor of the ovary: long-term follow-up in a population-based cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1417–22.
6. Mangili G, Ottolina J, Gadducci A, ym. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. *Br J Cancer* 2013;109:29–34.
7. Färkkilä A, Andersson N, Bützow R, ym. HER2 and GATA4 are new prognostic factors for early-stage ovarian granulosa cell tumor – a long-term follow-up study. *Cancer Med* 2014;3:526–36.
8. Strien L, Joensuu K, Heikkilä P. Kasvainsolujen uinuminen. *Duodecim* 2013;129:2245–52.
9. Munasarjasyöpä [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2012 [päivitetty 26.4.2012]. www.kaypahoito.fi.
10. 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:CD006912.
11. van Meurs HS, Buist MR, Westermann AM, Sonke GS, Kenter GG, van der Velden J. Effectiveness of chemotherapy in measurable granulosa cell tumors: a retrospective study and review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:496–505.
12. van Meurs HS, van der Velden J, Buist MR, van Driel WJ, Kenter GG, van Lonkhuijzen LR. Evaluation of response to hormone therapy in patients with measurable adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:1269–75.
13. Färkkilä A, Pihlajoki M, Tauriala H, ym. Serum vascular endothelial growth factor A (VEGF) is elevated in patients with ovarian granulosa cell tumor (GCT), and VEGF inhibition by bevacizumab induces apoptosis in GCT in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1973–81.
14. Brown J, Brady WE, Schink J, ym. Efficacy and safety of bevacizumab in recurrent sex cord-stromal ovarian tumors: results of a phase 2 trial of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 2014;120:344–51.
15. Colombo N, Peiretti M, Garbi A, ym. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 (Suppl 7):vii20–6.
16. Vuento M. Kuinka gynekologisen syövän seuranta tulisi järjestää? *Suom Lääkäril* 2014;69:3273–8.
17. Färkkilä A, Koskela S, Bryk S, ym. The clinical utility of serum anti-Müllerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors – a comparative study with inhibin B. *Int J Cancer* 2015;137:1661–71.
18. Shah SP, Köbel M, Senz J, ym. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med* 2009;360:2719–29.
19. Kim JH, Kim YH, Kim HM, ym. FOXL2 post-translational modifications mediated by GSK3 β determine the growth of granulosa cell tumours. *Nat Commun* 2014;5:2936.
20. Rosario R, Cohen PA, Shelling AN. The role of FOXL2 in the pathogenesis of adult ovarian granulosa cell tumours. *Gynecol Oncol* 2014;133:382–7.
21. Kommos S, Anglesio MS, Mackenzie R, ym. FOXL2 molecular testing in ovarian neoplasms: diagnostic approach and procedural guidelines. *Mod Pathol* 2013;26:860–7.
22. Fleming NI, Knower KC, Lazarus KA, Fuller PJ, Simpson ER, Clyne CD. Aromatase is a direct target of FOXL2: C134W in granulosa cell tumors via a single highly conserved binding site in the ovarian specific promoter. *PLoS One* 2010;5:e14389.
23. Cheng JC, Klausen C, Leung PC. Overexpression of wild-type but not C134W mutant FOXL2 enhances GnRH-induced cell apoptosis by increasing GnRH receptor expression in human granulosa cell tumors. *PLoS One* 2013;8:e55099.
24. Unkila-Kallio L, Leminen A, Tiitinen A, Ylikorkala O. Nationwide data on falling incidence of ovarian granulosa cell tumours concomitant with increasing use of ovulation inducers. *Hum Reprod* 1998;13:2828–30.
25. Kyrölähti A, Kauppinen M, Lind E, ym. GATA4 protects granulosa cell tumors from TRAIL-induced apoptosis. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:709–17.
26. Anttonen M, Pihlajoki M, Andersson N, ym. FOXL2, GATA4, and SMAD3 cooperatively modulate gene expression, cell viability and apoptosis in ovarian granulosa cell tumor cells. *PLoS One* 2014;9:e85545.
27. Anttonen M, Färkkilä A, Tauriala H, ym. Anti-Müllerian hormone inhibits growth of AMH type II receptor-positive human ovarian granulosa cell tumor cells by activating apoptosis. *Lab Invest* 2011;91:1605–14.
28. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609–15.

SUMMARY

Diagnosis and follow-up observation of granulosa cell tumor of the ovary are becoming more precise

Granulosa cell tumor of the ovary is a rare, hormonally active ovarian cancer, typical symptoms of which include various gynecological bleeding disorders. Adult granulosa cell tumor is most commonly detected at stage I, whereupon the prognosis is good. The disease, however, recurs in one third of stage I patients and leads to death in half of these. Conventional cytotoxic agents may be ineffective in the treatment of relapsed tumors. Inhibin B and anti-Müllerian hormone have proven to be sensitive and accurate markers. Knowledge about the disease mechanisms has improved the diagnostics and follow-up observation of the patients.