

Adam Cieminski, Jan Lewandowski, Janusz Emerich

Received: 10.02.2011

Accepted: 10.03.2011

Published: 29.04.2011

Wznowa ziarniszczaka jajnika po 7 latach od pierwotnego, oszczędzającego leczenia operacyjnego – opis przypadku, przegląd piśmiennictwa

Recurrence of granulosa cell tumor of the ovary 7 years after primary sparing surgery – case report and review of the literature

Рецидив гранулезоклеточной опухоли яичника по истечении семи лет после первичного, берегательного операционного лечения – описание случая, обзор литературы

Oddział Ginekologii i Położnictwa w Ustce, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Słupsku. Ordynator Oddziału: dr n. med. Adam Cieminski
Correspondence to: Oddział Ginekologii i Położnictwa w Ustce, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Słupsku, ul. Mickiewicza 12, 76-270 Ustka, tel.: 59 815 42 20

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Ziarniszczak jajnika jest rzadkim nowotworem gonadalnym, który stanowi 1-5% wszystkich guzów złośliwych jajnika. Występuje w dwóch postaciach histologicznych: dojrzałej (95% przypadków), zazwyczaj w 5. dekadzie życia, oraz młodzieńczej, u młodych kobiet. W większości przypadków rozpoznawany jest w I stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO. Należy do guzów hormonalnie czynnych wydzielających estrogeny, rzadziej androgeny. Choć jest guzem o niskim potencjale złośliwości i charakteryzuje się wolnym wzrostem, pomimo zastosowania prawidłowego postępowania leczniczego często odnotowuje się wznowy w odległym czasie od pierwotnego rozpoznania. Przedstawiono przypadek występowania ziarniszczaka jajnika u młodej kobiety, u której po prawidłowym, oszczędzającym leczeniu operacyjnym po 7 latach stwierdzono wznowę choroby. Zastosowano laparoskopię, w czasie której, w trakcie usuwania zmiany, doszło do rozerwania guza, jak również wykazano proces nowotworowy w obrębie pozostawionego jednego jajnika po pierwotnej operacji. Z uwagi na obecność zmian nowotworowych w pozostawionym jajniku i rozsiew procesu z powodu rozerwania guza w czasie laparoskopii przeprowadzono radykalne postępowanie chirurgiczne, usuwając pozostawione przydatki, macicę, a także dokonano oceny zaawansowania procesu. Wykazano ognisko przetrwałej choroby w obrębie otrzewnej miednicy. Chora zakwalifikowana do leczenia adiuwantowego chemioterapią systemową (BEP). Podstawą leczenia ziarniszczaka jest leczenie chirurgiczne – zarówno oszczędzające, w przypadku młodych kobiet z wczesnym stopniem zaawansowania klinicznego, jak i radykalne. Istotny etap terapii stanowi zastosowanie adiuwantowej chemioterapii, rzadziej radioterapii. Nawroty choroby występują w 10-33% przypadków zarówno w obrębie miednicy, jak i – częściej – poza nią. W grupie chorych ze wznową okres 10-letniego przeżycia wynosi 57%. Przedstawiono przegląd literatury dotyczącej ziarniszczaka jajnika.

Słowa kluczowe: ziarniszczak jajnika, leczenie chirurgiczne, chemioterapia adiuwantowa, wznowa, przegląd piśmiennictwa

Summary

Granulosa cell tumor of the ovary is a rare gonadal tumor, accounting for 1-5% of all malignant ovarian tumors. It may take two histological forms: mature (95%), occurring mostly in the 5th decade, and juvenile, developing mostly in young women. In most cases, it is diagnosed at FIGO stage I. The tumor is hormonally active, secreting estrogens and/or, rarely, androgens. While being a slow-growing and moderately malignant, even after appropriate therapy, it often recurs several years after first diagnosis. We present a case of granulosa cell tumor of the ovary in a young woman, 7 years after diagnosis and correct, sparing surgical treatment. At laparoscopy, during tumor removal, the lesion has been torn apart, and also tumor tissue was detected in contralateral ovary, spared during primary surgery. Due to invasion of existing ovary and dissemination after tumor rupture at laparoscopy, radical surgery was opted for, with excision of existing adnexae, uterus and subsequent staging. Persistent tumor focus was found within the pelvic peritoneum. The patient was referred for adjuvant treatment by chemotherapy (the BEP protocol). Currently, management of granulosa cell tumor relies in surgery, both sparing (in the case of young women at an early clinical stage), and radical. An important aspect of treatment is adjuvant chemotherapy, rarely – radiotherapy. Recurrence rate is estimated at 10-33% of all cases, both within the pelvis and, even more frequently, out of it. Ten-year survival rate in patients with recurrence is estimated at 57%. A review of pertinent literature is included.

Key words: granulosa cell tumor of the ovary, surgical treatment, adjuvant chemotherapy, recurrence, review of literature

Содержание

Гранулезоклеточная опухоль яичника является редким гонадным новообразованием, которое составляет 1-5% всех злокачественных опухолей яичника. Появляется в двух гистологических видах: зрелом (95% случаев), обычно в пятом десятилетии жизни, а также раннем – у молодых женщин. В большинстве случаев обнаруживается в первой степени клинического развития согласно классификации ФИГО. Принадлежит к гормонально действенным опухолям, которые выделяют эстрогены, реже андрогены. Хотя рассматриваемая опухоль отличается небольшим потенциалом злокачественности и характеризуется медленным развитием и несмотря на применение правильного терапевтического поведения часто встречаются рецидивы в более отдаленное время после первичного распознавания. В статье представлен случай появления гранулезоклеточной опухоли яичника у молодой женщины, у которой после правильного оберегательного операционного лечения после семи лет был констатирован рецидив заболевания. Была применена лапароскопия, во время которой, при удалении появившегося изменения, произошел разрыв опухоли, а также был обнаружен процесс новообразования в области одного яичника оставшегося после первой операции. Принимая во внимание наличие изменений связанных с новообразованиями в сохранившемся яичнике, рассеивание процесса в связи с разрывом опухоли во время лапароскопии была проведена радикальная хирургическая операция связанная с удалением сохранившихся придатков матки, а также была оценена степень развития происходящего процесса. Был установлен очаг пережитой болезни в области брюшины таза. Больная была определена для вспомогательного лечения при использовании системной химиотерапии (БЭП). Основным способом лечения гранулезоклеточной опухоли является хирургическое лечение, оберегательное в случае молодых женщин с ранней степенью клинического развития, а также радикальное. Существенным этапом терапии является применение вспомогательной химиотерапии, реже радиотерапии. Рецидивы болезни отмечаются в 10-33% всех случаев, как в области медного таза, так и чаще, вне его. В группе больных с рецидивом период 10-летнего продолжения жизни составляет 57%. В статье представлено также обозрение литературы относящейся к гранулезоклеточной опухоли яичника.

Ключевые слова: гранулезоклеточная опухоль яичника, лечение хирургическое, химиотерапия вспомогательная, рецидив, обозрение литературы

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 34, została przyjęta na Oddział Ginekologiczno-Położniczy w Ustce w celu leczenia operacyjnego z powodu wznowy ziarniszcza jajnika po 7 latach od pierwotnego, oszczędzającego leczenia operacyjnego.

PRZEBIEG CHOROBY

2003 r. – rozpoznanie ziarniszcza jajnika i pierwotne oszczędzające leczenie operacyjne

Pacjentka, lat 26, zgłosiła się do szpitala w Michigan w USA w sierpniu 2003 roku z powodu pękniętego guza jajnika lewego

CASE REPORT

The patient, aged 34, was admitted to the Department of Gynecology and Obstetrics in Ustka for surgical treatment because of recurrent granulosa-cell tumor of the ovary, 7 years after primary sparing surgical treatment.

COURSE OF DISEASE

2003 – first diagnosis of granulosa cell tumor of the ovary and primary sparing surgical treatment

The patient, by then 26, was hospitalized in Michigan, USA, in August 2003, due to ruptured tumor of her left ovary with

z krwawieniem do jamy brzusznej. W trakcie laparotomii wykonanej w trybie pilnym stwierdzono pęknięty guz jajnika lewego. W badaniu histopatologicznym doraźnym rozpoznano ziarniszcza jajnika lewego.

Zakres wykonanego zabiegu (brak zgody pacjentki na leczenie radykalne): usunięcie przydatków po stronie lewej + staging obejmujący: badanie cytologiczne popłuczyn z jamy otrzewnej, wycięcie sieci większej, węzłów chłonnych biodrowych wewnętrznych strony lewej, biopsję węzłów chłonnych okołoaortalnych i pobranie wycinków z jamy brzusznej zgodnie z protokołem dla raka jajnika.

W ostatecznym wyniku badania histopatologicznego stwierdzono: *adult granulosa cell tumor* jajnika lewego o średnicy około 6 cm, pęknięta torebka guza, komórki nowotworowe: popłuczyny z jamy brzusznej (+), sieć większa (+), wycinki z jamy brzusznej (-), węzły chłonne miednicy (-), biopsja okołoaortalna negatywna; indeks mitotyczny 4/10 HPF, atypia jąder komórkowych (-).

Stopień zaawansowania wg FIGO – IIIA.

Zalecono obserwację.

2010 r. – wznowa choroby i następne leczenie po 7 latach od pierwotnej operacji

W czasie kontrolnego badania TK jamy brzusznej w kwietniu 2010 roku stwierdzono zmianę o średnicy około 25 mm rzutującą się w okolicy otrzewnej ściennej między macicą, pęcherzem moczowym i powłokami, w okolicy blizny po przebytej laparotomii.

W maju 2010 roku wykonano laparoskopię w jednym z ośrodków onkologicznych w Polsce, stwierdzając guzek otrzewnej o średnicy około 3 cm naciekający brzeg pęcherza moczowego. W czasie usuwania zmiany doszło do częściowego jej rozkałkowania oraz uszkodzenia ściany pęcherza moczowego, którą zaopatrzone pojedynczymi szwami. Pobrano wycinki z makroskopowo niezmiennego jajnika prawego, jak również wykonano histeroskopową biopsję *endometrium*.

Ostateczny wynik badania histopatologicznego: w obrębie usuniętego guzka i wycinków z jajnika prawego obecność komórek nowotworowych odpowiadających ziarniszcza, *endometrium* bez utkania nowotworu.

Z uwagi na stwierdzoną wznowę choroby w postaci guzka w miednicy mniejszej, jak również jego rozerwanie w trakcie laparoskopii i obecność nowotworu w obrębie pozostawionego jajnika, po rozmowie z chorą podjęto decyzję o wykonaniu relaparotomii i przeprowadzeniu radykalnego postępowania onkologicznego.

W czerwcu 2010 roku na Oddziale Ginekologiczno-Położniczym w Uście wykonano zabieg relaparotomii z usunięciem macicy z prawymi przydatkami, wycięciem pozostałości sieci większej i pobraniem licznych wycinków z jamy otrzewnej. W czasie operacji stwierdzono jajnik prawy z licznymi torbielkami wielkości do 1,5 cm. W całej jamie brzusznej nie znaleziono podejrzanego ogniska.

Ostateczny wynik badania histopatologicznego: brak komórek nowotworowych w obrębie narządu rodowego, w jednym z wycinków z otrzewnej ściennej ognisko o średnicy 1 mm zbudowane z komórek o utkaniu ziarniszcza pochodzącego z jajnika.

concomitant intraperitoneal bleeding. Emergency laparotomy revealed a ruptured tumor of the left ovary. Intraoperative histological study confirmed a granulosa cell tumor.

Due to lack of consent for radical treatment, the procedure consisted in left-sided adnexectomy and staging with cytological study of peritoneal lavage fluid, omentectomy, left-sided internal iliac lymphadenectomy, biopsy of periaortal lymph nodes and collection of tissue samples from the abdominal cavity, according to standard management of ovarian cancer.

Final histological diagnosis was: adult granulosa cell tumor of the left ovary, 6 cm large, with ruptured capsule, present tumor cells in peritoneal lavage fluid, invasion of the omentum, no tumor cells in tissue samples from the abdominal cavity, tumor-free pelvic and periaortal lymph nodes. Mitotic index: 4/10 HPF, lack of nuclear atypia.

FIGO stage IIIA.

Recommended course of action: close observation.

2010 – recurrence and retreatment 7 years after primary surgery

Control abdominal CT-scan in April 2010 revealed a lesion, 25 mm large, on parietal peritoneum, located between the uterus, urinary bladder and integuments, adjacent to the scar after past laparotomy.

In May 2010, laparoscopy performed at an oncological center in Poland, revealed a peritoneal tumor, about 3 cm large, infiltrating vesical margin. Attempted removal of the lesion resulted in its rupture and injury to the vesical wall, which was repaired by placing interrupted sutures. Tissue samples from grossly normal-appearing right ovary was obtained and a hysteroscopic endometrial biopsy was performed.

Final histological diagnosis: tumor cells present in the excised tumor and tissue samples from the right ovary, consistent with granulosa cell tumor; tumor-free endometrial samples.

Due to evident intrapelvic tumor recurrence, rupture of its capsule during laparoscopy and presence of tumor tissue in the right ovary, after discussing the case with the patient, a decision was made about relaparotomy and radical surgery.

In June 2010 at our center, the patient underwent relaparotomy with hysterectomy, right adnexectomy, residual omentectomy and collection of several specimens from the peritoneal cavity. At surgery, multiple cysts, up to 1.5 cm, were found within the right ovary. No suspicious-looking foci were found within the abdominal cavity.

Final histological diagnosis: tumor-free genital organs; a single peritoneal nodule, 1 mm large, consistent with granulosa cell tumor originating in the ovary.

The patient qualified for adjuvant chemotherapy according to the BEP protocol.

SUMMATION

In view of risk of delayed recurrence, long-term follow-up strongly recommended after primary treatment of granulosa cell tumor.

Ziarniszczak (<i>granulosa cell tumor, folliculoma</i>) <i>Granulosa cell tumor, folliculoma</i>	
Epidemiologia <i>Epidemiology</i>	1-5% wszystkich guzów złośliwych jajnika, 70% nowotworów gonadalnych ^(1,2) <i>1-5% of all malignant ovarian tumors, 70% of gonadal tumors^(1,2)</i>
Etiologia <i>Etiology</i>	Ze sznurów płciowych, z komórek ziarnistych zrębu ⁽²⁾ <i>Sex cords, granular cells of stroma⁽²⁾</i>
Postacie histologiczne <i>Histological forms</i>	Postać dojrzała (<i>adult granulosa cell tumor, AGCT</i>) – 95% przypadków, zazwyczaj w 5. dekadzie życia Adult form (<i>adult granulosa cell tumor, AGCT</i>) – 95% of cases, peak in the 5 th decade Postać młodzieńcza (<i>juvenile granulosa cell tumor, JGCT</i>) ^(3,4) Juvenile form (<i>juvenile granulosa cell tumor, JGCT</i>) ^(3,4)
Charakterystyka <i>Characteristics</i>	Niski potencjał złośliwości – wolny wzrost, późne nawroty, nawet po kilkudziesięciu latach od pierwotnego leczenia ^(1,5) ; 70-87% rozpoznaw w I stopniu zaawansowania według FIGO ^(6,7) ; hormonalnie czynny: estrogeny, rzadziej androgeny ⁽³⁾ <i>Low malignancy potential, slow growth, late recurrences, even a few dozen years after primary treatment^(1,5); 70-87% diagnoses at FIGO stage I^(6,7); hormonally active: estrogens, rarely androgens⁽³⁾</i>
Markery laboratoryjne <i>Tumor markers</i>	Inhibina (podjednostka beta), AMH ^{*(8,9)} <i>Inhibin (subunit beta), AMH^{*(8,9)}</i>
Leczenie <i>Treatment</i>	
Operacyjne <i>Surgery</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Staging według FIGO • Staging acc. to FIGO • Jednostronne usunięcie przydatków, biopsja drugiego, makroskopowo niezmiennego jajnika, biopsja <i>endometrium</i> (młode kobiety planujące rozród) • <i>Unilateral adnexectomy, biopsy of normal-appearing contralateral ovary, endometrial biopsy (young women who will procreate)</i> • Całkowite wycięcie macicy z przydatkami (kobiety po zakończeniu prokreacji) • <i>Hysterectomy with bilateral adnexectomy (older women who will not procreate)</i> • Optymalna cytoredukcja (przypadki zaawansowane)^(1,3,10-12) • <i>Optimal cytoreduction (far-advanced cases)^(1,3,10-12)</i>
Leczenie uzupełniające <i>Adjuvant treatment</i>	
Chemioterapia – z wyboru (schematy BEP** lub PVB****) <i>Chemotherapy – treatment choice</i> (protocols BEP** or PVB****)	<ul style="list-style-type: none"> • I stopień zaawansowania według FIGO z niekorzystnymi czynnikami ryzyka • <i>FIGO stage I with unfavorable prognostic factors</i> • Zaawansowana postać choroby • <i>Late-stage disease</i> • Zabiegi nieradykalne • <i>Non-radical procedures</i> • Wznowy i przerzuty^(13,14) • <i>Recurrences and metastases^(13,14)</i>
Radioterapia <i>Radiotherapy</i>	Niższa skuteczność niż chemioterapii, postać zaawansowana, głównie nawroty ⁽¹⁵⁾ <i>Less effective than chemotherapy, indicated in far-advanced diseases, mainly recurrences⁽¹⁵⁾</i>
Hormonoterapia <i>Hormone therapy</i>	Zmiany nieoperacyjne albo nie reagujące na chemo- lub radioterapię ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ <i>Inoperable lesions and/or those not responding to chemo- and radiotherapy⁽¹⁶⁻¹⁸⁾</i>
Nawroty choroby <i>Recurrence of disease</i>	W miednicy (30-45%) i poza miednicą (55-70%) ⁽¹⁹⁾ <i>Intra- (30-45%) and extrapelvic (55-70%)⁽¹⁹⁾</i>
Czynniki prognostyczne <i>Prognostic factors</i>	Wiek <50. r.ż., stopień zaawansowania (najważniejszy), pęknięcie guza, wymiar guza (>10 cm), indeks mitotyczny (= lub > 4/10 HPF****), atypia jąder komórkowych, zajęcie naczyń limfatycznych, pierwotny zabieg nieradykalny ^(6,20,21) <i>Age <50, FIGO stage (most important), rupture of tumor, tumor size (>10 cm), mitotic index (= or > 4/10 HPF****), nuclear atypia, invasion of lymphatic vessels, primary non-radical procedure^(6,20,21)</i>
Rokowanie <i>Prognosis</i>	Okres przeżycia dla wszystkich stopni zaawansowania: 5-letnie – 87-90% ^(6,7) , 10-letnie – 60-90% ⁽¹⁾ <i>Survival rates for all FIGO stages: 5-year – 87-90%^(6,7), 10-year – 60-90%⁽¹⁾</i> Okres przeżycia 5-letniego w zależności od stopnia zaawansowania choroby według FIGO: I – 90-100% ^(22,23) , II – 70% ⁽²⁴⁾ , III-IV – 16% ⁽²³⁾ <i>5-year survival rate depending on FIGO stage: I – 90-100%^(22,23), II – 70%⁽²⁴⁾, III-IV – 16%⁽²³⁾</i> Wznowy: dotyczą 10-33% przypadków, okres przeżycia 10-letniego w grupie chorych z wznową – 57% ^(6,22) <i>Recurrence rate: 10-33%, 10-year survival rate in patients with recurrence: 57%^(6,22)</i>
<p>* Anti-Müllerian hormone** * Anti-Müllerian hormone ** Bleomycyna, etopozyd, cisplatyna ** Bleomycin, etoposide, cisplatin *** Cisplatyna, winblastyna, bleomycyna *** Cisplatin, vinblastine, bleomycin **** High power field **** High power field</p>	

Tabela 1. Charakterystyka ziarniszczaka jajnika
Table 1. Clinical characteristics of granulosa cell tumor

Chora zakwalifikowana do chemioterapii adiuwantowej według schematu BEP.

PODSUMOWANIE

Długotrwała obserwacja, ze względu na możliwość występowania późnych nawrotów, stanowi istotny element postępowania po leczeniu ziarniszczaka jajnika.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Miller K., McCluggage W.G.: Prognostic factors in ovarian adult granulosa cell tumour. *J. Clin. Pathol.* 2008; 61: 881-884.
2. Schumer S.T., Cannistra S.A.: Granulosa cell tumor of the ovary. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1180-1189.
3. DiSaia P.J., Creasman W.T.: Ginekologia onkologiczna. Red. wydania polskiego Sikorski J., Czelej Sp. z o.o., Lublin 1999; 12: 429-432.
4. Young R., Dickersin G., Scully R.: Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. *Am. J. Surg. Pathol.* 1984; 8: 575-596.
5. East N., Alobaid A., Goffin F. i wsp.: Granulosa cell tumor: a recurrence 40 years after initial diagnosis. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2005; 27: 363-364.
6. Sehouli J., Drescher F.S., Mustea A. i wsp.: Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Res.* 2004; 24: 1223-1229.
7. Malstorm H., Hogberg T., Risberg B. i wsp.: Granulosa cell tumor of the ovary; prognostic factors and outcome. *Gynecol. Oncol.* 1994; 52: 50-55.
8. Mom C.H., Engelen M.J., Willemse P.H. i wsp.: Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol. Oncol.* 2007; 105: 365-372.
9. La Marca A., Volpe A.: Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2006; 64: 603-610.
10. Colombo N., Parma G., Zanagnolo V., Insinga A.: Management of ovarian stromal cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2944-2951.
11. Zanagnolo V., Pasinetti B., Sartori E.: Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2004; 25: 431-438.
12. Brown J., Sood A.K., Deavers M.T. i wsp.: Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol. Oncol.* 2009; 113: 86-90.
13. Bundy B.N., Hurteau J.A.: Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 1999; 72: 131-137.
14. Pecorelli S., Wagenaar H.C., Vergote I.B. i wsp.: Cisplatin (P), vinblastine (V) and bleomycin (B) combination chemotherapy in recurrent or advanced granulosa(-theca) cell tumours of the ovary. An EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group Study. *Eur. J. Cancer* 1999; 35: 1331-1337.
15. Wolf J.K., Mullen J., Eifel P.J.: Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol. Oncol.* 1999; 73: 35-41.
16. Freeman S.A., Modesitt S.C.: Anastrozole therapy in recurrent ovarian adult granulosa cell tumors: a report of 2 cases. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 755-758.
17. Martikainen H., Penttinen J., Huhtaniemi I., Kauppila A.: Gonadotropin-releasing hormone agonist analog therapy effective in ovarian granulosa cell malignancy. *Gynecol. Oncol.* 1989; 35: 406-408.
18. Hardy R.D., Bell J.G., Nicely C.J., Reid G.C.: Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2005; 96: 865-869.
19. Grabiec M., Kwiatkowski M., Walentowicz M., Greżlikowska U.: Current views of treatment of the ovarian granulosa-cell tumor. *Ginekol. Pol.* 2008; 79: 42-46.
20. Chan J.K., Zhang M., Kaleb V. i wsp.: Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary – a multivariate analysis. *Gynecol. Oncol.* 2005; 96: 204-209.
21. Bidziński M., Krynicki R., Linder B. i wsp.: Ziarniszczak jajnika – ocena wybranych czynników klinicznych i terapeutycznych w ich prognostycznym znaczeniu. *Ginekol. Pol.* 2001; 72: 1449-1454.
22. Vimla N., Kumar L., Kumar S. i wsp.: Granulosa cell tumours of ovary: variables affecting prognosis. *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* 2005; 26: 12-19.
23. Fontanelli R., Stefanon B., Raspagliesi F. i wsp.: Adult granulosa cell tumor of the ovary: a clinicopathologic study of 35 cases. *Tumori* 1998; 84: 60-64.
24. Wu L., Zhang W., Li L.: Prognostic factors in granulosa cell tumor of the ovary. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000; 35: 673-676.

Szanowni Prenumeratory!

Upzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów prenumerata czasopisma „**Current Gynecologic Oncology**”

– indeksowanego w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego.

Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.