

Retrospektywna analiza wyników leczenia ziarniszcza jajnika

Long-term outcome analysis in the treatment of granulosa cell tumors

Rzepka Jakub^{1,2}, Kuc-Rajca Małgorzata², Zalewski Kamil³,
Dańska-Bidzińska Anna⁴, Bidziński Mariusz⁵

¹ Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej II WL WUM, Warszawa, Polska

² Klinika Onkologii, Europejskie Centrum Zdrowia, Otwock, Polska

³ Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa, Polska

⁴ II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii WUM, Warszawa, Polska

⁵ Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP, Szpital Bielański, Warszawa, Polska

Streszczenie

Wstęp: Ziarniszcza jajnika (GCT – granulosa cell tumor) należą do nowotworów wywodzących się ze sznurów płciowych i zrębu jajnika. Charakteryzują się najczęściej małą dynamiką choroby oraz późnymi nawrotami. Ich rzadkie występowanie sprawia, że naturalny przebieg, leczenie i rokowanie nadal nie są dobrze poznane i udokumentowane.

Materiał i metody: Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji pacjentek z rozpoznaniem ziarniszcza jajnika, leczonych w Centrum Onkologii – Instytucie w Warszawie w latach 1988-2008. Przeanalizowano cechy kliniczno-patomorfologiczne badanej grupy oraz sposoby i wyniki leczenia.

Wyniki: Zebrano dokumentację 148 chorych. Większość pacjentek zdiagnozowana została w stopniu I wg FIGO (87,5%). U wszystkich pacjentek leczenie rozpoczęto od zabiegu operacyjnego. Czterdzieści osiem (32,6%) pacjentek pozostawiono wyłącznie w obserwacji. U 57,1% operowanych zdecydowano o włączeniu leczenia uzupełniającego – chemioterapii lub radioterapii. Średni czas do progresji wyniósł 133,5 miesiąca (11,1 lat) i był istotnie dłuższy u pacjentek leczonych uzupełniająco metodą chemioterapii w porównaniu do tych leczonych radioterapią (148 vs 91 miesiąca; $p=0,028$). Całkowite przeżycia w badanej grupie chorych wyniosły 173,7 miesiąca i były dłuższe w grupie pacjentek leczonych metodą chemioterapii (165 vs 121 miesiący; $p=0,068$). Wznowa choroby wiązała się z istotnie gorszym rokowaniem.

Wnioski: Ziarniszcza jajnika powinny być postrzegane jako potencjalnie wyleczalne nowotwory jajnika z niskim odsetkiem niepowodzeń leczenia. Leczenie powinno odbywać się w wykwalifikowanych ośrodkach, mających doświadczenie w leczeniu nowotworów jajnika i przebiegać zgodnie z pełnym protokołem chirurgicznym – patologicznym. Warunkiem prowadzenia skutecznego leczenia jest szybkie rozpoznanie choroby i wdrożenie odpowiedniego leczenia. Zgodnie ze stanem obecnej wiedzy schemat leczenia uzupełniającego oparty na bleomycynie, cisplatynie i etopozydzie (BEP) jest najkorzystniejszym wyborem dla pacjentek z bardziej zaawansowaną chorobą wymagających leczenia uzupełniającego.

Słowa kluczowe: **ziarniszcza jajnika / leczenie operacyjne / chemioterapia / czas do progresji / przeżycia całkowite /**

Adres do korespondencji:

Jakub Rzepka
Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej II WL WUM
Polska, 03-242 Warszawa, ul. Kondratowicza 8
tel./fax: +22 810 11 75
e-mail: kuba.rzepka@gmail.com

Otrzymano: 12.01.2012
Zaakceptowano do druku: 11.06.2012

Abstract

Introduction: Granulosa cell tumors of the ovary (GCT) are derived from the sex cords and the ovarian stroma. Their natural history, however, is indolent with a very favorable long-term prognosis. Their extreme rarity represents a limitation in our understanding of their natural history, management, and prognosis.

Material and methods: Retrospective analysis of patient documentation treated for GCT between 1988-2008 at the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre, Warsaw, was performed. Clinical and pathological features of the study group, as well as methods and results of the treatment were analyzed.

Results: Medical documentation of 148 patients was analyzed. The majority of patients was classified as FIGO stage I (87,5%). Surgery was performed as primary treatment in all cases. Forty eight patients (32,6%) were held for observation stays, whereas 57,1% were qualified to receive adjuvant treatment: chemo- or radiotherapy. Mean progression free survival was 133,5 months (11,1 years) and was significantly longer in patients treated with the chemotherapy regimen when compared to radiotherapy (148 vs 91 months respectively; $p=0,028$). Overall survival was 173,7 months and was significantly longer in patients treated with adjuvant chemotherapy vs. RTH (165 vs. 121 months; $p=0,068$). Recurrence of the disease was associated with poorer prognosis.

Conclusions: GCTs are potentially curable neoplasms of the ovary with low treatment failure rates. Quick diagnosis and appropriate treatment in centers experienced in ovarian cancer surgery are the necessary conditions to obtain good results. The stage of the disease remains the most important prognostic factor. Chemotherapy with the use of bleomycine etoposide and cisplatin should be considered in patients who require adjuvant treatment.

Key words: **granulosa cell tumor / treatment / surgery / chemotherapy / outcome / progression free survival /**

Wstęp

Ziarniszczaki jajnika (GCT – *granulosa cell tumor*) należą do nowotworów wywodzących się ze sznurów płciowych i zrębu jajnika. W tej grupie stanowią do 70% wszystkich przypadków, natomiast tylko od 2 do 7% wśród wszystkich nowotworów złośliwych jajnika [1]. Ziarniszczaki jajnika charakteryzują się najczęściej małą dynamiką choroby oraz często bardzo późnymi nawrotami. Ich rzadkie występowanie sprawia, że naturalny przebieg, leczenie i rokowanie nadal nie są dobrze poznane i udokumentowane.

Wyróżnia się dwa typy histologiczne ziarniszczaków jajnika. Typ młodzieńczy, stanowiący do 5% wszystkich przypadków występuje głównie u dziewczynek i młodych kobiet i może być związany z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym. Zazwyczaj rozpoznawany jest we wczesnym stadium i wiąże się z pomyślnym rokowaniem [2-4].

Typ dojrzały ziarniszczaka spotykany jest znacznie częściej. Występuje głównie u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, jednakże zdarzają się przypadki rozpoznania choroby w każdym wieku. W związku ze znaczną odmiennością kliniczną i patologiczną obu typów ziarniszczaków należy rozpatrywać je osobno [5].

Ziarniszczaki należą do guzów hormonalnie czynnych. Nadprodukcja estrogenów oraz ciągła ekspozycja tkanek na ich działanie tłumaczy najczęstsze objawy kliniczne związane z chorobą. U około 2/3 pacjentek dochodzi do krwawienia z dróg rodnych. Jako skutek hiperestrogenizmu często stwierdza się współwystępowanie rozrostów *endometrium* z odsetkiem zmian atypowych sięgającym od 24 do 80% oraz przypadki współwystępowania wysokozróżnicowanego raka *endometrium* (ok. 5%) [1,6,7].

Wśród objawów, poza krwawieniem z dróg rodnych, często współistnieją dolegliwości bólowe brzucha. Do rozpoznania choroby dochodzi często w trakcie diagnostyki „ostrego brzucha”, związanego ze skręceniem guza, krwotoku do guza lub krwotoku dootrzewnowego z pękniętego guza [5].

Ziarniszczaki w około 70-90% przypadków rozpoznawane są w I stopniu wg klasyfikacji FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) i dotyczą jednego jajnika [1, 6, 8]. Ze względu na dużą ilość prac, w których protokół operacyjny nie zawierał pełnego stadiu śródoperacyjnego, dane te mogą być zafałszowane.

Rokowanie u kobiet z rozpoznaniem ziarniszczakiem jajnika jest dobre. Ogółem przeżycia wieloletnie sięgają 75-90% [1, 8]. Pięcioletnie przeżycia chorych w I stopniu zaawansowania choroby wynoszą 92-100% [8].

Choroba w III i IV stopniu zaawansowania występuje dość rzadko i związana jest ze złym rokowaniem, podobnym jak w raku jajnika. W tych stopniach zaawansowania 5 lat przeżywa od 0 do 22% chorych [8, 9, 10].

W pracy podsumowujemy wieloletnie doświadczenie naszego ośrodka w leczeniu ziarniszczaków jajnika. Do analizy włączone są pacjentki leczone na przestrzeni wielu lat co pozwoliło nam porównać skuteczność stosowania zarówno chemioterapii jak i radioterapii jako leczenia uzupełniającego.

Materiał i metody

Przeprowadzono retrospektywną analizę wszystkich pacjentek z rozpoznaniem ziarniszczakiem jajnika, leczonych w Centrum Onkologii – Instytucie w Warszawie w latach 1988-2008. Przeanalizowano wszystkie przypadki z rozpoznaniem ziarniszczaka jajnika - postaci dorosłych. W analizowanym okresie odnotowano jedynie pięć przypadków postaci młodzieńczej ziarniszczaka. Do analizy włączono tylko pacjentki z postacią dorosłych operowane pierwotnie w naszym ośrodku oraz te, które zgłosiły się na leczenie uzupełniające, u których dostępny był protokół chirurgiczny. Zebrano dane dotyczące stopnia zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania, dane śródoperacyjne, histopatologiczne, dotyczące sposobu leczenia uzupełniającego oraz ich wpływ na nawrót choroby, czas do nawrotu oraz całkowite przeżycia u tych pacjentek. Szczególną uwagę zwrócono na analizę

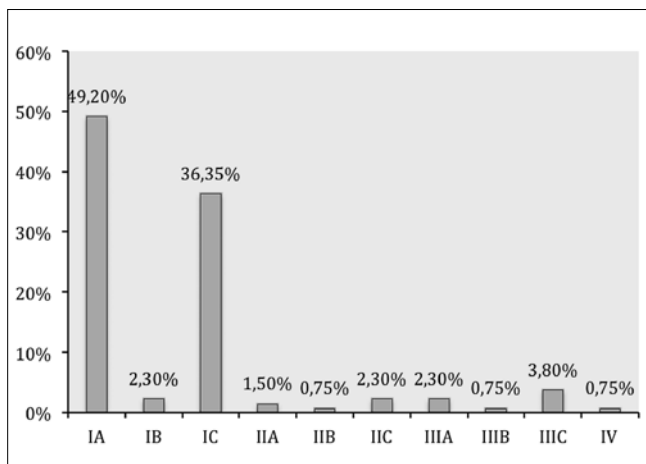
pacjentek z I stopniem zaawansowania nowotworu, ze względu na częstość rozpoznawania choroby w tym stadium, oraz ze względu na brak danych wskazujących na jednoznaczny sposób postępowania u tych chorych.

Do opracowania wyników użyto oprogramowania Statistical Package for Social Science software, wersja 15.0 (SPSS Inc., IL, USA).

Wyniki

Charakterystyka pacjentek i guza

Do analizy włączono ostatecznie 147 pacjentek z pierwotnym rozpoznaniem ziarnistaczaka jajnika typu dorosłych. Mediana wieku pacjentek wyniosła 51 lat (18-96 lat). W chwili rozpoznania choroby 47,3% pacjentek było przed menopauzą. Zdecydowana większość pacjentek zdiagnozowana została w stopniu I wg FIGO (87,85%). Stopień III i IV wg FIGO stwierdzono u 8 chorych (7,6%). Stopień zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania oceniany wg FIGO przedstawiono na wykresie 1.



Wykres 1. Stopień zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania choroby, oceniany wg FIGO.

U 15 pacjentek (11,5%) stwierdzono przedoperacyjnie obecność płynu w jamie brzusznej, jednakże tylko 6 z nich (4,6%) miało wodobrzusze większe niż 500ml. Nie stwierdzono wodobrzusza u żadnej chorej z nawrotem choroby.

Zakres operacji

U wszystkich analizowanych pacjentek leczenie rozpoczęto od zabiegu operacyjnego. U 92,7% z nich wykonano operację radykalną – bez pozostawienia zmian makroskopowych. Macicę usunięto u 82,1% pacjentek. Pozostałe chore, u których zdecydowano pozostawić macicę miały w ostatecznym badaniu histopatologicznym potwierdzony stopień zaawansowania choroby IA. U wszystkich kobiet z analizowanej grupy usunięto przydatki, z tego u 69,7% obustronnie. Sieć większą usunięto u 48 pacjentek co stanowiło 34%. Węzły chłonne biodrowo-zasłonowe wycięto u 8 pacjentek (6,1%) a okołoaortalne u 7 (5,3%). Średnia wielkość guza oceniona śródoperacyjnie wynosiła 11,39 cm, przy czym największa stwierdzona zmiana miała średnicę 40 cm przy stopniu zaawansowania IA.

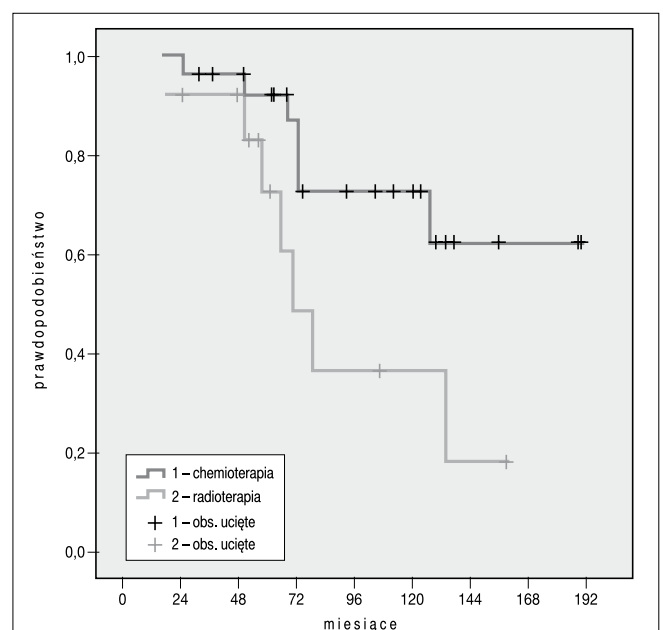
Leczenie uzupełniające

48 (32,6%) pacjentek pozostawiono wyłącznie w obserwacji. Wśród tych chorych znalazło się 6 pacjentek ze stopniem zaawansowania IC (pozostałe w stopniu IA). Chore te pozostawiono w obserwacji, ze względu na zbyt długi czas (od 5 do 8 miesięcy) jaki upłynął od operacji do momentu zgłoszenia się pacjentki na leczenie uzupełniające.

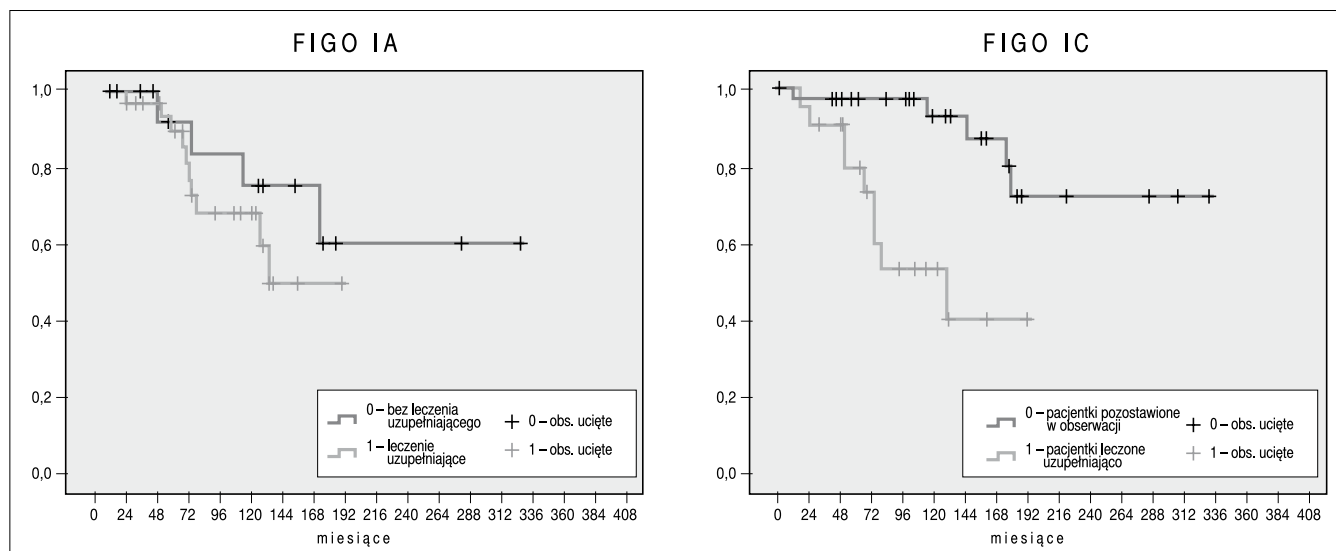
U 57,1% operowanych zdecydowano o włączeniu leczenia uzupełniającego opierając się na stopniu zaawansowania choroby. Ze względu na dokonujące się na przestrzeni lat zmiany sposobu leczenia uzupełniającego u chorych z ziarnistaczakiem jajnika, część pacjentek leczona była według „starych” zasad (radioterapia). Pacjentki, które leczone były w latach późniejszych, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami leczone były już metodą chemioterapii. Wśród wszystkich chorych leczonych uzupełniająco u 48,1% zastosowano chemioterapię wg schematu BEP (Cisplatyna 20 mg/m² dzień 1-5, Etopozyd 100 mg/m² dzień 1-5, Bleomycyna 15 mg/m² wlew 12-godzinny 1,8 i 15 dzień). Drugą grupę stanowiły chore leczone uzupełniająco metodą radioterapii wg schematu: pacjentki ze stopniem zaawansowania IA i IB otrzymały dawkę 3000 cGy na dolne pola jajnikowe, podaną w 15 frakcjach po 200 cGy oraz komin na węzły okołoaortalne. W przypadku pacjentek ze stopniem IC niezależnie czy był to pierwotnie IC czy doszło do uszkodzenia torebki guza w trakcie operacji, pacjentki otrzymywały dodatkowo dawkę 3000 cGy w 19 frakcjach na górne pola jajnikowe obejmujące całą jamę brzuszną aż do sklepień przepony. Po dawce ok 1500 cGy stosowano przesłony ołowiane na okolicę wątroby i nerek.

Czas obserwacji i nawrót choroby

Średni czas obserwacji wyniósł 97,5 miesiąca (od 1 do 327 m-cy). Nawrót choroby stwierdzono u 21 (14%) chorych. Dwa-dziesiąt dwa procent z nich miało stopień zaawansowania IA, 33% stopień zaawansowania IB a 27% stopień zaawansowania IC. Mediana wieku u pacjentek ze wznową i bez wznowy nie różniła się pomiędzy grupami (p=0,23).



Wykres 2. Porównanie średniego czasu do progresji choroby zależnie od metody leczenia uzupełniającego. (p=0,028).



Wykres 3. Porównanie czasu do nawrotu choroby u pacjentek ze stopniem zaawansowania IA i IC leczonych uzupełniająco i pozostawionych w obserwacji. (Odpowiednio: $p=0,028$; $p=0,013$).

Dane procentowe dotyczące odsetka wznów u pacjentek z bardziej zaawansowaną chorobą są niemiernodajne ze względu na małą ilość pacjentek w tych grupach.

Nawrót choroby najczęściej obserwowano jako rozsiew śródopłuczynowy – 42,8%, wznowa miejscowa wykryta została u 28,6% pacjentek. Kolejną częstą lokalizacją zmian była wątroba – 23,8%. U pojedynczych pacjentek wznowę wykryto w płucach, węzłach chłonnych okołoaortalnych oraz w jednym przypadku jako guz nadnercza.

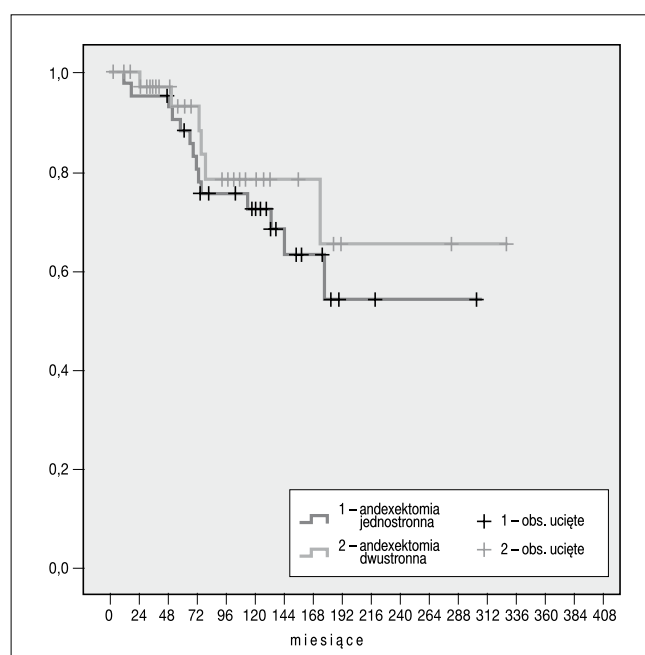
Średni czas do progresji wyniósł 133,5 miesiąca (11,1 lat) i był istotnie dłuższy u pacjentek leczonych uzupełniająco metodą chemioterapii w porównaniu do grupy leczonej metodą radioterapii (148 vs 91 miesiąca; $p=0,028$). Porównanie średniego czasu do progresji choroby zależnie od metody leczenia uzupełniającego przedstawia wykres 2.

Pacjentki leczone uzupełniająco metodą radio- lub chemioterapii miały istotnie krótszy czas do nawrotu choroby niż te pozostawione jedynie w obserwacji (odpowiednio: $p=0,028$; $p=0,013$). (Wykres 3).

Wykazano istotne różnice pomiędzy grupą pacjentek leczonych uzupełniająco a tymi pozostawionymi wyłącznie w obserwacji. Pacjentki pozostawione w obserwacji miały: istotnie mniejsze zmiany ocenione w trakcie operacji – 9,86cm vs 12,55cm ($p=0,032$); istotnie częściej usunięte węzły chłonne biodrowo-zasłonowe ($p<0,001$); znamienne częściej usuniętą sieć większą ($p=0,028$) oraz obustronne wycięte przydatki ($p=0,007$). Wszystkie chore, u których zdecydowano o leczeniu uzupełniającym miały usunięte przydatki tylko po jednej stronie. Fakt, czy pacjentka miała wycięte jajniki jedno- lub obustronnie nie miał istotnego wpływu na czas do progresji choroby ($p=0,453$). (Wykres 4).

Obecność wodobrzusza stwierdzonego śródoperacyjnie nie miała wpływu na wznowę choroby ($p=0,21$).

Nie wykazano zależności pomiędzy wdrożeniem leczenia uzupełniającego a czynnikami ryzyka, takimi jak: obecność wodobrzusza >500 ml, wielkość guza czy zakres przeprowadzonej operacji ($p=NS$).



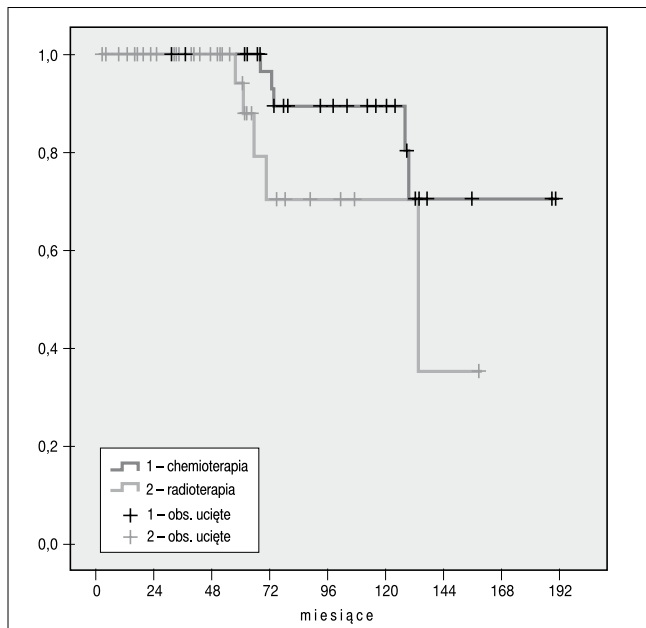
Wykres 4. Porównanie czasu do progresji choroby zależnie od zakresu operacji.

Przeżycia całkowite

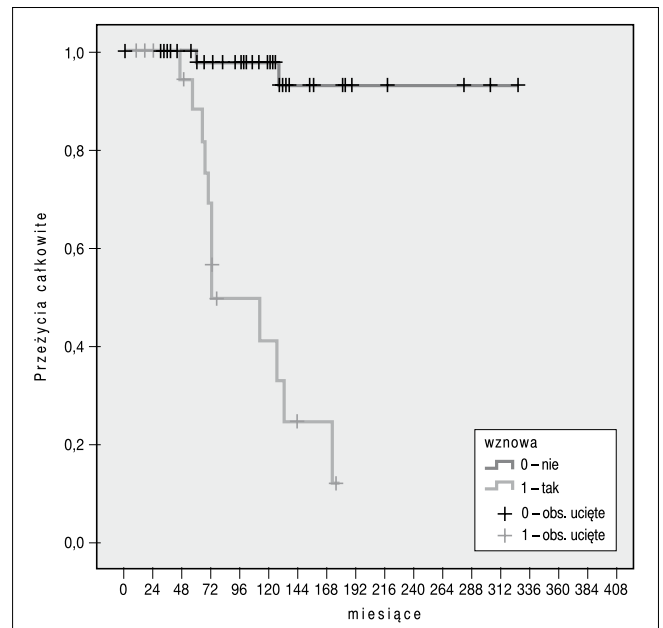
Całkowite przeżycia w badanej grupie chorych wyniosły 173,7 miesiąca i były dłuższe w grupie pacjentek leczonych metodą chemioterapii (165 vs 121 miesiący; $p=0,068$). Porównanie całkowitego czasu przeżycia zależnie od metody leczenia uzupełniającego przedstawiono na wykresie 5.

Pomimo, że rokowanie u pacjentek z rozpoznaniem ziarniszczakiem jajnika jest dobre, wykrycie nawrotu choroby wiązało się ze znacznie gorszym rokowaniem i istotnie krótszym odsetkiem przeżyć całkowitych ($p<0,001$). (Wykres 6)

Rzepka J, et al. Retrospektywna analiza wyników leczenia ziarnistaczaka jajnika.



Wykres 5. Porównanie całkowitego czasu przeżycia pacjentek zależnie od metody leczenia uzupełniającego ($p=0,068$).



Wykres 6. Porównanie całkowitego czasu przeżycia pacjentek z nawrotem choroby i bez ($p<0,001$).

Dyskusja

Sposób postępowania z pacjentkami, u których rozpoznano ziarnistaczaka jajnika wciąż stanowi nierozwiązany problem. Rzadkie występowanie tego nowotworu oraz długi czas do nawrotu choroby spowodowały, że w chwili obecnej nie mamy praktycznie żadnych prospektywnych i randomizowanych badań, na których moglibyśmy oprzeć swoje terapeutyczne decyzje. Większość dostępnej literatury dotyczącej GCT to głównie prace retrospektywne, oparte na niewielkiej grupie pacjentek. W naszym ośrodku na przestrzeni dwudziestu lat udało się zebrać reprezentatywną grupę blisko 150 chorych z rozpoznaniem ziarnistaczakiem jajnika i średnim czasem obserwacji istotnie dłuższym niż w większości opracowań, wynoszącym 8,1 lat [11, 12, 13].

Charakterystyka epidemiologiczna, rozkład wieku zachorowania, częstość występowania poszczególnych stopni zaawansowania nowotworu wśród naszych pacjentek były zbliżone do danych podawanych przez innych badaczy [5, 6, 7, 11].

W naszym materiale przeanalizowaliśmy pacjentki ze szczególnym uwzględnieniem tych z wczesnym stopniem zaawansowania wg FIGO – IA do IC. Pomimo faktu, że bardzo rzadko stwierdzano obecność wodobrzusza w trakcie pierwotnej operacji, wiele pacjentek z guzem ograniczonym do jednego jajnika znalazło się w grupie IC (25,4%). Analiza tych pacjentek wykazała stosunkowo częste uszkodzenie torebki guza w trakcie operacji i związane to było najczęściej z jego dużą objętością. Taki rozkład stopni zaawansowania również znajduje swoje odzwierciedlenie w literaturze [11].

Różnice w zakresie przeprowadzonej operacji związane były przede wszystkim ze stopniem zaawansowania choroby, niemniej jednak obserwowaliśmy różny zakres operacji u pacjentek z tym samym stopniem zaawansowania choroby. Dotyczyło to szczególnie młodych kobiet, które w chwili rozpoznania choroby miały plany prokreacyjne. Chęć posiadania potomstwa była przyczyną pozostawienia macicy u części młodych pacjentek

ze stopniem IA. Niewielki odsetek chorych, u których usunięto wężły chłonne związany był przede wszystkim z małą liczbą pacjentek z chorobą zaawansowaną. Niewątpliwie również brak twardych dowodów na korzyść płynącą z wykonywania limfadenektomii biodrowo-zaślonej jak i okołoaortalnej u chorych we wczesnych stopniach zaawansowania miał wpływ na odstąpienie u tych pacjentek od tej obciążającej i ryzykownej procedury.

Ze względu na długi czas zbierania materiału oraz wprowadzanie nowych metod leczenia uzupełniającego a przede wszystkim kwalifikacji do takiego leczenia, w naszym materiale powstały dwie unikalne grupy pacjentek: leczone uzupełniająco metodą radioterapii oraz te, leczone metodą chemioterapii. W naszej analizie grupy te były jednakowe pod względem stopnia zaawansowania choroby oraz zakresu leczenia chirurgicznego, co pozwoliło na porównanie wybiórczo skuteczności chemioterapii jak i radioterapii jako leczenia uzupełniającego.

Przy obecnym stanie wiedzy nie dysponujemy żadnymi dowodami wspierającymi stosowanie terapii adjuwantowej w stopniu choroby IA. Największy odsetek wznów (9%) u pacjentek z pierwszym stopniem zaawansowania leczonych wyłącznie metodami chirurgicznymi podał Evans i wsp. [1]. W naszym materiale odsetek pacjentek ze wznową choroby był znacznie wyższy i wyniósł 11,6%, na co mogła mieć wpływ heterogenność grupy, związana przede wszystkim z faktem, że część pacjentek pierwotną operację miała wykonaną poza naszym ośrodkiem.

W przypadku wyższego stopnia zaawansowania do rozwiązania jest leczenie uzupełniające. Również pacjentki w stopniu I z dużym guzem, wysokim indeksem mitotycznym lub przedoperacyjnym pęknięciem guza powinny być traktowane jako kandydatki do leczenia uzupełniającego [5].

Niemniej jednak rzadkość występowania ziarnistaczaków jajnika niemożliwym czyni przygotowanie dobrego randomizowanego badania, które oceniłoby skuteczność leczenia uzupełniającego u pacjentek z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Dlatego też wybór sposobu postępowania opiera się głównie na

retrospektywnej ocenie dużych grup pacjentek i wyciąganych na podstawie ich leczenia wniosków na przyszłość.

Pomimo dobrej skuteczności leczenia uzupełniającego metodą radioterapii, chemioterapia wykazuje istotnie większą skuteczność i wydłuża czas do progresji choroby u pacjentek wymagających leczenia uzupełniającego. Nie bez znaczenia jest również odsetek powikłań występujących po radioterapii, szczególnie u pacjentek w stopniu zaawansowania IC, gdzie stosowano napromienianie na górne pola jajnikowe. Późniejsze powikłania ze strony przewodu pokarmowego stanowiły główne dolegliwości u tych pacjentek.

W literaturze brak jest badań na większych grupach pacjentek z GCT, u których zastosowano leczenie uzupełniające w postaci chemioterapii. Stosowana w naszym ośrodku chemioterapia wielolekowa oparta na cisplatynie, etopozydzie i bleomycynie uważana jest od wielu lat za podstawowy schemat w leczeniu guzów germinalnych [14, 15]. Pojawiły się doniesienia o skuteczności innych schematów leczenia, głównie opartych na platynie: PAC – cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid; PVB – cisplatyna, vinblastyna, bleomycyna. Schematy te pomimo wykazanej skuteczności na małych grupach pacjentek nie mogą być zalecane w leczeniu GCT ze względu na brak wystarczających dowodów na ich skuteczność [16, 17]. Wydaje się, że szczególnie warte dalszych badań jest zastosowanie monoterapii paclitaxelem u pacjentek z nawrotową chorobą [5, 18].

W naszym materiale pacjentki ze stopniem zaawansowania IA pozostawione wyłącznie w obserwacji miały istotnie dłuższy czas do progresji choroby niż te leczone uzupełniająco. Spowodowane to było najprawdopodobniej faktem, że były to pacjentki z rzeczywistym stopniem IA z wykonanym pełnym protokołem „stagingu” chirurgicznego. Podobna sytuacja wystąpiła u pacjentek ze stopniem IC, które pozostawione w obserwacji miały istotnie dłuższy czas do progresji choroby. W dalszej analizie tych chorych stwierdziliśmy, że pacjentki pozostawione w obserwacji miały pierwotnie wykonany szerszy zakres operacji.

Istotnie częściej wykonano u nich limfadenektomię, omentektomię oraz istotnie częściej obustronne wycięcie przydatków.

Kontrowersyjne wydaje się wykonywanie limfadenektomii u pacjentek ze stopniem IC. Pomimo istotnie dłuższego okresu bez nawrotu choroby u pacjentek po wykonanej limfadenektomii miedniczej, odsetek nawrotów choroby w postaci węzłowej jest marginalny.

W naszym materiale nie udało się znaleźć niezależnych czynników rokowniczych nawrotu choroby. W przeciwieństwie do innych autorów, nie potwierdziliśmy wartości prognostycznej wielkości guza (<5cm) oraz wieku pacjentek (<40 roku życia) na pojawienie się nawrotu choroby [16].

Przeżycia całkowite u pacjentek leczonych z powodu ziarnistaczaka jajnika są długie. 10 letnie przeżycia w stopniu I choroby wahają się zależnie od źródła od 85-95% [7, 19]. W naszym materiale 10-letnie przeżycie zanotowaliśmy u 89% chorych. Ze względu jednak na bardzo długi czas obserwacji i niewielkie prawdopodobieństwo nawrotu choroby, część chorych przekazywana była do placówek rejonowych w celu dalszej obserwacji co mogło zaburzyć dokładność naszej analizy.

Nawrót choroby niezależnie od lokalizacji wiązał się z istotnie gorszą prognozą. Wśród pacjentek z nawrotem, te które miały wznowę stwierdzoną pod postacią wszczepów otrzewnowych, miały najgorsze rokowanie i szybką progresję choroby.

Ograniczenia pracy wynikają głównie z jej retrospektywnego charakteru. Niemiernodajne dane oraz niewielka liczba pacjentek w zaawansowanym stopniu klinicznym nie pozwala wyciągnąć wartościowych wniosków w tej grupie chorych.

Wnioski

Ziarnistaczaki jajnika powinny być postrzegane jako potencjalnie wyleczalne nowotwory jajnika z niskim odsetkiem niepowodzeń leczenia. Leczenie powinno odbywać się w wykwalifikowanych ośrodkach, mających doświadczenie w leczeniu nowotworów jajnika i przebiegać zgodnie z pełnym protokołem chirurgicznym – patologicznym co pozwoli uniknąć dodatkowego, obciążającego leczenia uzupełniającego u chorych ze stopniem zaawansowania IA. Należy podkreślić, że leczenie uzupełniające u chorych na ziarnistaczaka w I stopniu klinicznego zaawansowania, leczonych operacyjnie zgodnie z protokołem chirurgicznym – patologicznym może nie poprawiać wyników leczenia w porównaniu do grupy poddanej wyłącznie obserwacji. Należy zatem uprawdopodobnić tę hipotezę poprzez przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego. Zgodnie ze stanem obecnej wiedzy schemat leczenia uzupełniającego oparty na bleomycynie, cisplatynie i etopozydzie (BEP) jest najkorzystniejszym wyborem dla pacjentek z bardziej zaawansowaną chorobą wymagających leczenia uzupełniającego.

Piśmiennictwo

1. Evans A, Gaffey T, Malikiasian G, Annegers J. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol.* 1980, 55, 231-236.
2. Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, Göbel U. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol.* 1997, 65, 447-452.
3. Scully R. Juvenile granulosa cell tumor. *Pediatr Pathol.* 1988, 8, 423-427.
4. Young R, Dickersin G, Scully R. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol.* 1984, 8, 575-596.
5. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007, 25, 2944-2951.
6. Schumer S, Cannistra S. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol.* 2003, 21, 1180-1189.
7. Koukourakis G, Kouloulas V, Koukourakis M, [et al.]. Granulosa cell tumor of the ovary: tumor review. *Integr Cancer Ther.* 2008, 7, 204-215.
8. Malmström H, Hogberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol.* 1994, 52, 50-55.
9. Hines J, Khalifa M, Moore J, [et al.]. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 1996, 60, 484-488.
10. Björkholm E, Silfverswärd C. Prognostic factors in granulosa-cell tumors. *Gynecol Oncol.* 1981, 11, 261-274.
11. Sehouli J, Drescher F, Mustea A, [et al.]. Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Res.* 2004, 24, 1223-1230.
12. Lee Y, Park N, Kim J, [et al.]. Characteristics of recurrence in adult-type granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Cancer.* 2008, 18, 642-647.
13. Pecorelli S, Wagenaar H, Vergote J, [et al.]. 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.
14. Gershenson D, Morris M, Congir A, [et al.]. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol.* 1990, 8, 715-720.
15. Williams S, Blessing J, Liao S, [et al.]. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1994, 12, 701-706.
16. Pectasides D, Papaxoinis G, Fountzilas G, [et al.]. adult granulosa cell tumors of the ovary: a clinicopathological study of 34 patients by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Anticancer Res.* 2008, 28, 1421-1427.
17. Pectasides D, Alevizakos N, Athanassiou A. Cisplatin-containing regimen in advanced or recurrent granulosa cell tumours of the ovary. *Ann Oncol.* 1992, 3, 316-318.
18. Tresukosol D, Kudelka A, Edwards C, [et al.]. Recurrent ovarian granulosa cell tumor: a case report of a dramatic response to Taxol. *Int J Gynecol Cancer.* 1995, 5, 156-159.
19. Miedzińska-Maciejewska M, Bobkiewicz P, Gawrychowski K. Malignant ovarian germ cell tumors-clinical characteristics and analysis of outcomes. *Ginekol Pol.* 2011, 82, 338-343.