

Magdalena Miedzińska-Maciejewska, Paweł Kubik, Mariusz Bidziński

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Rola chemioterapii w leczeniu złośliwych nowotworów jajników wywodzących się z komórek rozrodczych

The role of chemotherapy in malignant ovarian germ cell tumors' treatment

Adres do korespondencji:

lek. Magdalena Miedzińska-Maciejewska
Klinika Nowotworów Narządów Płciowych
Kobięcych
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii
Skłodowskiej-Curie
ul. W. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
tel.: (022) 546 25 78
faks: (022) 648 44 71

STRESZCZENIE

Złośliwe nowotwory germinalne stanowią niecałe 5% wszystkich złośliwych guzów jajników. Występują głównie u dziewcząt oraz młodych kobiet i charakteryzują się bardzo agresywnym przebiegiem. Do grupy złośliwych nowotworów z komórek zarodkowych należą różne podtypy histopatologiczne, w tym: rozrodczak, guz pęcherzyka żółtkowego, potworniak niedojrzały, rak zarodkowy, kosmówczak zarodkowy jajnika i złośliwy mieszany guz germinalny, różniące się nie tylko cechami morfologicznymi i histologicznymi, ale także przebiegiem naturalnym oraz rokowaniem. W ostatnich latach dzięki wprowadzeniu skutecznych leków cytostatycznych osiągnięto ogromny postęp w leczeniu tych guzów, co znacząco poprawiło uzyskiwane wyniki. Wcześniej były to choroby o zdecydowanie niepomyślnym rokowaniu z dużym odsetkiem niepowodzeń i zgonów, obecnie zalicza się je do grupy nowotworów o jednym z najwyższych wskaźników wyleczeń. Prawdłowo przeprowadzony zabieg operacyjny oraz wcześniej włączona intensywne chemioterapia pozwalają na uzyskanie trwałych wyleczeń u ponad 80% chorych. Równocześnie dzięki dużej wrażliwości nowotworów tej grupy na cytostatyki możliwe jest obecnie przeprowadzanie znacznie mniej okaleczających zabiegów operacyjnych, co ma na celu zachowanie czynności hormonalnej oraz narządu rodnej kobiety. Obecnie główne kierunki poszukiwań dotyczą nie tyle możliwości skuteczniejszego leczenia i czynników pozwalających przewidzieć jego niepowodzenia, co zmniejszenia toksyczności i poprawy jakości życia. Zachowanie prawidłowej aktywności hormonalnej pacjentki i możliwości posiadania własnego potomstwa po wyleczeniu stało się nieodłączną składową założeń planu postępowania terapeutycznego.

Słowa kluczowe: złośliwe guzy germinalne, guzy jajnika, leczenie, chemioterapia, BEP

ABSTRACT

Malignant ovarian germ cell tumors account for less than 5% of all malignant ovarian tumors. They are very aggressive and occur primarily in girls and young women. Malignant germ cell tumors can be subdivided into different histopathological types as follows dysgerminoma, yolk sac tumor, immature teratoma, embryonal carcinoma, ovarian choriocarcinoma and mixed germ cell tumor, which differ not only in morphology and histopathology, but they have also different natural behaviour and outcomes. In the last years, thanks to the introduction of highly effective cytostatic drugs to their treatment, the prognosis have dramatically improved. From definitely fatal disease with a high failure and death-rate they have moved up to the group of malignancies with the excellent outcomes. Correctly performed surgical intervention and early intensive chemotherapy account to above 80% of survival rates. In addition, thanks to a great chemosensitivity of these tumors group it is possible to conduct less excessive surgeries and retain the fertility and normal hormonal activities. Nowadays the main point of interest are not only the possibilities of more effective treatment and searching of predictive factors but reduction of toxicity and quality of life

improvement. And normal hormonal activity and child bearing potential after the treatment is now the routine part of standard protocol for the management plan.

Key words: malignant germ cell tumors, ovarian tumors, treatment, chemotherapy, BEP

Praca powstała ze środków własnych autorów.

Wstęp

Złośliwe nowotwory germinalne stanowią niecałe 5% wszystkich złośliwych guzów jajników. Ze względu na ich rzadkie występowanie dotychczas nie przeprowadzono badań prospektywnych, a wszystkie doniesienia stanowią niekontrolowane opracowania retrospektywne. Wszystkie typy guzów zarodkowych wywodzą się z gonocytów, czyli premejotycznych komórek zarodkowych. Stanowią heterogenną grupę nowotworów, charakteryzującą się dużym zróżnicowaniem morfologicznym i histologicznym (tab. 1). Różnice dotyczą także ich przebiegu naturalnego oraz rokowania. Nowotwory germinalne jajnika występują głównie u dziewcząt i młodych kobiet. Stanowią 70–90% wszystkich guzów jajnika wykrywanych w tym wieku. Na szczęście jedynie 5% z nich to nowotwory złośliwe i w większości przypadków wykrywa się je na wczesnym etapie rozwoju choroby. W ocenie stopnia zaawansowania guzów germinalnych, tak jak w przypadku nowotworów nabłonkowych jajnika, obowiązuje klasyfikacja *Federation Internationale de Gynecologie Oncologique* (FIGO) [1].

O rzadkim występowaniu złośliwych nowotworów germinalnych świadczą także dane Kliniki Nowotworów Narządów Płciowych Kobiety Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, gdzie w latach 1990–2001 leczono jedynie 83 pacjentki z tym rozpoznaniem (materiał własny).

W ciągu ostatnich lat osiągnięto ogromny postęp w leczeniu tych nowotworów przebiegających przeważnie bardzo agresywnie. Wcześniej były to choroby o prze-

biegu śmiertelnym, obecnie uznaje się je za nowotwory o jednym z najwyższych wskaźników wyleczeń. Obecnie całkowite przeżycia wynoszą znacznie powyżej 80%, a we wczesnych stopniach zaawansowania nawet ponad 95% [2–4]. Lepsze wyniki uzyskuje się w leczeniu rozrodczaków, guzów o niższym stopniu zaawansowania oraz po wykonaniu radykalnego zabiegu operacyjnego. Podstawą leczenia pozostaje chirurgia, jednak wcześniej włączona intensywne chemioterapia pozwala na zwiększenie odsetka wyleczeń, a także umożliwia przeprowadzanie mniej okaleczających zabiegów operacyjnych z zachowaniem narządu rodnej kobiety [5].

Rozrodczak

Rozrodczak (*dysgerminoma*) jest to najczęściej spotykany podtyp złośliwego nowotworu germinального (45–50%) [4]. W 80–90% przypadków rozpoznaje się go u młodych kobiet w drugiej i trzeciej dekadzie życia [6]. Zwykle jest to guz o czystym utkaniu, postaci mieszanej z innymi strukturami zarodkowymi i pozazarodkowymi, jak elementy guza pęcherzyka żółtkowego, raka zarodkowego i kosmówczaka złośliwego, stanowią jedynie około 7%. Rozrodczak jest bardzo złośliwym nowotworem, szybko rośnie, nacieka narządy sąsiednie, daje przerzuty odległe oraz często wznowy. Zwykle jest jednostronny, jednak w 8–15% występuje obustronnie [7]. Jest hormonalnie nieczynny. Około 15–20% tych nowotworów wykrywa się w ciąży lub niedługo po porodzie [8].

Dość często w przypadku rozrodczaka współistnieją nieprawidłowości rozwojowe narządów płciowych. Zaburzenia cieleno-płciowe stwierdza się mniej więcej w 5% przypadków. Czynnikiem ryzyka wystąpienia rozrodczaka są dysgenезja gonad z kariotypem 46XY, mozaicyzm 45X/46XY, gen SRY(+) oraz zespół braku wrażliwości na androgeny.

Dobre wyniki leczenia rozrodczaka są wynikiem wysokiej promienio- i chemiowrażliwości komórek guza. W ostatnich latach bardzo poprawiły się wyniki leczenia tego nowotworu. Obecnie odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ponad 90%. Jednocześnie około 50% kobiet leczonych oszczędzająco zachodzi w ciążę po wyleczeniu choroby nowotworowej.

Guz pęcherzyka żółtkowego

Guz pęcherzyka żółtkowego (EST, *yolk sac tumor*, *endodermal sinus tumor*) opisał Teilum w 1959 roku [9]. Najczęściej występuje u 20–30-letnich kobiet. Jego ko-

Tabela 1. Podtypy histologiczne złośliwych nowotworów germinalnych

Table 1. The histologic types of malignant germ cell tumors

Rozrodczak (*dysgerminoma*)

Non-dysgerminoma:

- guz pęcherzyka żółtkowego (*endodermal sinus tumor/yolk sac tumor*)
- potworniaki niedojrzały (*teratoma immaturum/malignum*)
- rak zarodkowy (*carcinoma embryonale*)
- kosmówczak zarodkowy (*nongestational choriocarcinoma*)

Mieszany guz złośliwy germinalny (*tumor mixtus mesodermalis malignus*)

mórki różnicują się w kierunku tkanek pozazarodkowych. Swoją budową wykazuje duże podobieństwo do utkania pęcherzyka żółtkowego, omoczni czy mezenchymy pozazarodkowej. Szerząc się głównie wewnątrztrzewnowo, należy do najzłośliwszych nowotworów jajnika. Na szczęście występuje bardzo rzadko, stanowiąc jedynie od około 10% nowotworów germinalnych jajnika u dorosłych do 22% u dzieci [4, 10, 11]. Wytwarza α -fetoproteinę (AFP, *alpha-fetoprotein*), która jest bardzo pomocnym wskaźnikiem zarówno w rozpoznawaniu choroby, monitorowaniu leczenia, jak i w obserwacji po zakończonej terapii. Wprowadzenie skutecznej chemioterapii po zabiegu operacyjnym pozwala obecnie na uzyskanie długotrwałych odpowiedzi u ponad 70% chorych [11].

Potworniak niedojrzały/złośliwy

Potworniak niedojrzały/złośliwy (*teratoma immaturum/malignum*) składa się z komórek częściowo zróżnicowanych somatycznie w stadium zarodka, które budują przypominają tkanki płodowe. Komórki tego podtypu mogą pochodzić z jednego lub więcej listków zarodkowych: ekto-, mezo- lub endodermy. Jest to dość częsty podtyp i stanowi 25–30% wszystkich guzów germinalnych [4]. Występuje głównie w wieku młodzieńczym. Nowotwór jest bardzo złośliwy, rośnie szybko, wcześniej nacieka sąsiednie narządy i ma skłonność do wczesnego dawania przerzutów. Duże znaczenie jako czynnik prognostyczny ma stopień złośliwości (G, *grading*), który jest uwarunkowany obecnością domieszki niedojrzalej tkanki nerwowej [12].

Rak zarodkowy

Rak zarodkowy (*embryonal carcinoma*) budową i przebiegiem choroby bardzo przypomina raka pęcherzyka żółtkowego. Z tego podtypu wyróżnili go w 1976 roku Kurman i Norris [10]. Jest to najmniej zróżnicowany guz germinalny, którego komórki zatrzymały się na poziomie prymitywnej zygoty i mogą się różnicować w inne podtypy. Wytwarza alfa-fetoproteinę (AFP) i ludzką gonadotropinę łożyskową (hCG, *human chorionic gonadotropin*), które są pomocne głównie w monitorowaniu leczenia i wczesnym wykrywaniu wznowy.

Nabłoniak kosmówkowy jajnika

Nabłoniak kosmówkowy jajnika (*choriocarcinoma ovarii*) jest rzadkim guzem komórki jajowej różnicującej się jedynie w kierunku struktur pozazarodkowych — cytotrofoblastu. Obraz histopatologiczny nabłonia-

ka przypomina przerzuty ciężowej choroby trofoblastycznej do jajnika. Guz ten w żaden sposób nie wiąże się ciążą wewnątrz- ani pozamaciczną. Bardzo ważne jest rozróżnienie kosmówczaka związanego z ciążą od niezwiązanego, ponieważ rokowanie w tym ostatnim jest bardzo złe. Leczenie w tych przypadkach jest dużo trudniejsze i znacznie mniej skuteczne [13]. Guz wytwarza gonadotropinę łożyskową (hCG), która jest niezmiernie czułym wskaźnikiem aktywności choroby. Nabłoniak kosmówkowy jajnika jest nowotworem wyjątkowo złośliwym, który bardzo wczesnie szerzy się poprzez krew. Guzy przerzutowe często znajdują się w płucach. Jako homologiczny guz występuje niezmiernie rzadko. Obecność komórek tego podtypu w innych guzach germinalnych pogarsza rokowanie, gdyż zwykle wiąże się z dużą złośliwością i prawdopodobieństwem istnienia przerzutów do narządów odległych.

Mieszany guz złośliwy germinalny

Złośliwy mieszany guz germinalny (*tumor mixtus mesodermalis malignus*) to nowotwór złożony z co najmniej dwóch złośliwych elementów komórkowych guzów zarodkowych. W jego skład mogą wchodzić różne podtypy nowotworów germinalnych; są to wymienione kolejno według częstości występowania: rozrodczak, rak pęcherzyka żółtkowego, potworniak, nabłoniak kosmówkowy i rak zarodkowy. W zależności od budowy może wydzielać hCG lub AFP. Występuje rzadko, stanowiąc 5–10% wszystkich guzów germinalnych [4].

Leczenie złośliwych guzów germinalnych

Obecnie zalecanym postępowaniem terapeutycznym jest leczenie skojarzone — połączenie chirurgii z chemioterapią. W związku z sukcesami zastosowania chemioterapii w ostatnich latach możliwa była zmiana podejścia do leczenia złośliwych guzów germinalnych. Zabiegi operacyjne o rozległym zakresie zastąpiono operacjami oszczędzającymi narząd rodny z wczesnym włączeniem intensywnego leczenia cytostatykami, które przeważnie jedynie przejściowo zaburzają czynność hormonalną, umożliwiając kobietom posiadanie własnego potomstwa w przyszłości. Oczywiście nie jest to możliwe we wszystkich przypadkach, jednak coraz więcej chorych po wyleczeniu zachowuje czynność hormonalną i płodność.

Zasadą leczenia nowotworów jajnika u dziewcząt i kobiet pragnących posiadać dzieci jest możliwie oszczędzające leczenie chirurgiczne. W niektórych ośrodkach takie postępowanie stosuje się nawet u około 80% pacjentek [14–16]. Podczas zabiegu operacyjnego należy

dążyć do całkowitego usunięcia guza nowotworowego, co zmniejsza prawdopodobieństwo ewentualnej wznowy jednocześnie powinno się dążyć do utrzymania czynności hormonalnej i rozrodczej. Poza zapewnieniem optymalnej cytoredukcji zabieg operacyjny powinien umożliwić dokonanie pełnej i pewnej diagnostyki stopnia zaawansowania choroby. Umożliwia to usunięcie guza jajnika z narządem rodym w przypadku wykonywania operacji radykalnej lub samego guza z klinową resekcją drugiego jajnika przy operacji oszczędzającej, usunięcie sieci, węzłów chłonnych okołoaortalnych i biodrowo-zasłonowych lub wykonanie przynajmniej biopsji tych węzłów. Do badania histopatologicznego należy dostarczyć liczne biopaty otrzewnej oraz pobrać płyn z jamy otrzewnej do badania cytologicznego. Zawsze w przypadku operowania chorej z nowotworem germinalnym należy rozważyć zabieg oszczędzający narząd rodny ze względu na zwykle młody wiek pacjentek oraz dużą skuteczność leczenia cytostatycznego [17]. Jakość wykonania zabiegu operacyjnego jest czynnikiem prognostycznym, a przy prawidłowym protokole chirurgiczno-patologicznym pozwala w wybranych przypadkach uniknąć leczenia uzupełniającego.

Nie zaleca się obecnie rutynowego stosowania operacji „drugiego wglądu” po zakończeniu leczenia i uzyskaniu całkowitej odpowiedzi klinicznej i markerowej.

Od lat 40. do 80. XX wieku radioterapia była standardową metodą terapeutyczną uzupełniającą chirurgię. Napromienianie w znacznym stopniu poprawiało wyniki leczenia, jednak było przyczyną trwałej bezpłodności.

Wprowadzenie w latach 80. chemioterapii pozwoliło zarówno na znaczne poprawienie rokowania, jak i zachowanie zdolności reprodukcyjnych [18–20]. Zastosowanie schematów chemioterapii, których podstawą jest cisplatyna, bleomycyna i etopozyd, umożliwia wyleczenie w 85–100% przypadków. Podejmując decyzję o włączeniu chemioterapii, uwzględnia się następujące czynniki:

- typ histopatologiczny guza;
- stopień złośliwości histologicznej (G) w przypadku potworniaków;
- objętość pozostawionej masy nowotworu po zabiegu chirurgicznym;
- czynniki ogólne, takie jak stan ogólny chorej i choroby współistniejące.

Po leczeniu chirurgicznym można zaniechać stosowania chemioterapii u chorych, u których w wyniku wykonania radykalnego zabiegu operacyjnego z pełną oceną stopnia zaawansowania (*staging*) rozpoznano rozrodzaka w stopniu I według klasyfikacji FIGO lub potwornika o złośliwości G1 w stopniu I. We wszystkich pozostałych przypadkach obowiązuje zastosowanie chemioterapii (tab. 2). Stosowane leczenie cytostatykami powinno być krótkie, ale o dużej intensywności. Liczba podawanych kursów waha się od 3 do 6 w zależności od stopnia zaawansowania i, w przypadku potworniaków, złośliwości histologicznej nowotworu oraz pozostawionej masy guza. Bardzo istotna jest także możliwość monitorowania odpowiedzi na leczenie z obserwacją tempa normalizacji specyficznych wskaźników (tab. 3) w przypadkach, kiedy ich wartości były wyjściowo podwyższone oraz badań obrazowych. W przypadku choroby „dodatniej markerowo” należy podać przynajmniej jeszcze jeden kurs chemioterapii już po uzyskaniu normalizacji wartości markera. Natomiast przy pozostawionej dużej masie guza po pierwotnym zabiegu operacyjnym liczba kursów konsolidujących powinna wynosić 2–3 [2].

Nowym nurtem jest coraz chętniej stosowana w chorobie zaawansowanej, zwłaszcza w onkologii dziecięcej, chemioterapia neoadiuwantowa, zalecana przed radykalnym leczeniem operacyjnym.

Mimo już sporego doświadczenia nadal dużo kontrowersji budzi rodzaj stosowanej chemioterapii. Od połowy lat 80. zmienił się skład zalecanego schematu z wcześniejszej stosowanego połączenia winkrystyny, aktynowy-

Tabela 2. Miejsce chemioterapii w poszczególnych podtypach złośliwych nowotworów germinalnych w zależności od stopnia zaawansowania

Table 2. The use of chemotherapy by malignant germ cell tumor type and stage

Podtyp guza	Stopień FIGO	Leczenie
Dysgerminoma	I	Chirurgia (pełen <i>staging</i> !)
	II–IV	Chirurgia + 3–4 kursy chth BEP
Rak pęcherzyka żółtkowego	I	Chirurgia + 3–4 kursy chth BEP
	II–IV	Chirurgia + 4–6 kursów chth BEP
Potworniak złośliwy	I G1	Chirurgia (pełen <i>staging</i> !)
	I G2/G3	Chirurgia + 3–4 kursy chth BEP
	II–IV	Chirurgia + 4–6 kursów chth BEP

FIGO — *Federation Internationale de Gynecologie Oncologique*; BEP — bleomycyna, endoksan, cisplatyna

Tabela 3. Markery guzów terminalnych

Table 3. Germ cell tumors' markers

Podtyp guza	AFP	hCG	Inne
Rozrodczak	-	+/-	ewentualnie CA 125, LDH, ALP, hiperkalcemia
Guz pęcherzyka żółtkowego	+	-	
Potworniak złośliwy	+/-	-	ewentualnie CA 125, LDH
Rak zarodkowy	+	+	
Nabłoniak kosmówkowy	-	+	

AFP (*alfa-fetoprotein*) — alfa-fetoproteina; hCG (*human chorionic gonadotropin*) — ludzka gonadotropina łożyskowa; CA 125 (*ovarian cancer antigen 125*) — antygen raka jajnika 125; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; ALP (*alkaline phosphatase*) — fosfataza alkaliczna

cyny D i cyklofosfamidu (schemat VAC) lub cisplatyny, winblastyny i bleomycyny (schemat PVB). W zaawansowanej chorobie odpowiedzi uzyskiwano jedynie u około połowy chorych [21], a toksyczność i tolerancja leczenia były niezadowalające. Obecnie powszechnie uznany standardem jest schemat BEP, czyli bleomycyna, endoksan i cisplatyna [2, 22]. Jednak dawki leków i rytm ich podawania bardzo się różnią w poszczególnych badaniach. Trwają dyskusje dotyczące pewnych modyfikacji postępowania, których celem jest zwiększenie skuteczności leczenia przy jednoczesnym zminimalizowaniu jego toksyczności. Największym zainteresowaniem otacza się możliwości ograniczenia uszkodzenia przez cytostatyki szpiku, tkanki płucnej oraz gonad. Ze względu na młody wiek chorych oraz będące wynikiem skutecznej terapii długie okresy przeżycia po leczeniu problemem stają się także nowotwory wtórne, głównie ostra białaczka szpikowa [23]. Dotychczas nie wykazano bezsprzecznej przewagi któregośkolwiek ze stosowanych schematów. Skuteczność wydaje się podobna, natomiast istniejące różnice w toksyczności są niewielkie. Nie rozstrzygnięto, który schemat chemioterapii BEP — standardowy 5-dniowy [24] lub jego 3-dniowa modyfikacja

[2, 22, 25] — powinien być schematem referencyjnym. W polskich wytycznych Narodowego Funduszu Zdrowia, zgodnie z zaleceniami *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* [26] zaleca się chemioterapię 5-dniową. Niemniej jednak wyniki wielu prac wskazują, że zmniejszenie liczby dni ze zwiększeniem dawki może być dobrze tolerowane, skuteczne, a jednocześnie mniej uciążliwe dla pacjentek. Można znaleźć także pewne dalsze modyfikacje, jak na przykład schemat 2-dniowy [27]. Niektóre dostępne w piśmiennictwie warianty schematu BEP podano w tabeli 4.

W związku z dążeniem do zminimalizowania działań niepożądanych chemioterapii pojawiają się opinie, że należy unikać stosowania bleomycyny u chorych w wieku kilkunastu lat ze względu na ryzyko nieodwracalnego zwłóknienia płuc, które może osiągnąć nawet 2%. W przypadkach chorych, u których ryzyko jest małe, głównie przy leczeniu uzupełniającym rozrodczaka, schematem być może wystarczającym okaże się cisplatyna lub karboplatyna z etopozydem [2, 22, 28], natomiast u młodych chorych, u których ryzyko jest duże, postuluje się dołączanie ifosfamidu do cisplatyny i etopozydu zamiast bleomycyny [22].

Tabela 4. Modyfikacje schematu chemioterapii BEP

Table 4. BEP chemotherapy regimen modification

Źródło	Bleomycyna	Etopozyd	Cisplatyna	Cykl
Katalog świadczeń NFZ 2006	15 mg/m ² 1 i 8 d.	100 mg/m ² 1–5 d.	20 mg/m ² 1–5 d.	21 d.
NCCN 2006 [26]	30 j./tydz.	100 mg/m ² 1–5 d.	20 mg/m ² 1–5 d.	21 d.
Lai C.H. i wsp. [2]	25 mg/m ² 1–3 d.	100 mg/m ² 1–3 d.	100 mg/m ² 1 d.	21 d.
Lu K.H., Gershenson D.M. [24]	30 j./tydz. lub 10–15 j. 1–3 d.	100 mg/m ² 1–5d.	20 mg/m ² 1–5 d.	21 d.
Dimopoulos M.A. i wsp. [25]	15 mg 1–3 d.	120 mg/m ² 1–3 d.	40 mg/m ² 1–3 d.	21 d.
Tay S.K., Tan L.K. [27]	15 mg 1–2 d.	120 mg/m ² 1–2 d.	100 mg/m ² 1 d.	28 d.
El-Lamie I.K. i wsp. [16]	15 mg/m ² (maks. 30 mg)/tydz.	150 mg/m ² 1–3 d.	100 mg/m ² 1 d.	21 d.
Chow S.N. i wsp. [22]	25 mg/m ² 1–3 d.	100 mg/m ² 1–3 d.	100 mg/m ² 1 d.	21 d.

W przypadku nawrotów można wdrożyć następujące schematy chemioterapii, które u większości chorych prowadzą do ponownego uzyskania odpowiedzi na leczenie [2, 24, 26]:

- TIP (paklitaksel/ifosfamid/cisplatyna);
- chemioterapia wysokodawkowa (karboplatyna z etopozydem) z przeszczepianiem komórek macierzystych krwi obwodowej;
- cisplatyna/etopozyd;
- docetaksel/karboplatyna;
- VIP (etopozyd/ifosfamid/cisplatyna);
- VeIP (winkrystyna/daktynomycyna/cyklofosfamid).

Podsumowanie

Dzięki postępom w zakresie chirurgii i chemioterapii możliwe jest obecnie nie tylko całkowite wyleczenie chorej ze złośliwym germinalem jajnika, ale także zachowanie u niej narządu rodności oraz czynności hormonalnej umożliwiającej posiadanie własnego potomstwa w przyszłości. Wymaga to jednak zastosowania poprawnego, nowoczesnego leczenia skojarzonego i opieki doświadczonych lekarzy. W polskich warunkach obecnie najważniejsze jest stosowanie się do istniejących standardów. Ze względu na rzadkie występowanie oraz szybki, agresywny przebieg złośliwych nowotworów z komórek zarodkowych jedynie większe ośrodki z bardziej doświadczonym personelem mogą pozwolić sobie na pewne indywidualizowanie podejścia w zakresie stosowanej chemioterapii.

Piśmiennictwo

1. Zalel Y., Piura B., Elchalal U. i wsp. Diagnosis and management of malignant germ cell ovarian tumors in young females. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1996; 55: 1–10.
2. Lai C.H., Chang T.C., Hsueh S. i wsp. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol. Oncol.* 2005; 96: 784–791.
3. Tewari K., Cappuccini F., Disaia P.J. i wsp. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95: 128–133.
4. Ezzat A., Raja M., Bakri Y. i wsp. Malignant ovarian germ cell tumors. *Acta Oncol.* 1999; 38: 456–460.
5. Tangir J., Zelterman D., Ma W., Schwartz P.E. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101: 251–257.
6. Asadourian L.A., Taylor H.B. Dysgerminoma: an analysis of 105 cases. *Obstet. Gynecol.* 1969; 33: 370–373.
7. Curtin J.P., Morrow C.P., D'Ablaing G. i wsp. Malignant germ cell tumors of the ovary: 20-year report of vLAC-USC women's hospital. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1994; 4: 29–35.
8. Krepart G., Smith J.P., Rutledge F. i wsp. The treatment of dysgerminoma of the ovary. *Cancer* 1978; 41: 986–990.
9. Teilum G. Endodermal sinus tumors of the ovary and testis. Comparative morphogenesis of the so-called mesoepithelioma ovarii (Schiller) and extraembryonic (yolk sac-allantoic) structures of the rat's placenta. *Cancer* 1959; 12: 1092–1105.
10. Kurman R.J., Norris H.J. Endodermal sinus tumour of the ovary: a clinical and pathologic analysis of 71 cases. *Cancer* 1976; 38: 2404–2419.
11. Miedzińska-Maciejewska M., Dańska-Bidzińska A. Guz pęcherzyka żółtkowego — charakterystyka grupy chorych oraz wyniki leczenia. *Gin. Onkol.* 2006; 4: 38–45.
12. Norris H.J., Zirkin H.J., Benson W.L. Immature (malignant) teratoma of the ovary. *Cancer* 1976; 75: 767–770.
13. Axe S.R., Klei V.R., Woodruff J.D. Choriocarcinoma of the ovary. *Obstet. Gynecol.* 1985; 66: 111–114.
14. Low J.J., Perrin L.C., Crandon A.J. i wsp. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000; 89: 391–398.
15. Bafna U.D., Umadevi K., Kumaran C. i wsp. Germ cell tumors of the ovary: is there a role for aggressive cytoreductive surgery for nondysgerminomatous tumors? *Int. J. Gynecol. Cancer* 2001; 11: 300–304.
16. El-Lamie I.K., Shehata N.A., Abou-Loz S.K., El-Lamie K.I. Conservative surgical management of malignant ovarian germ cell tumors: the experience of the Gynecologic Oncology Unit at Ain Shams University. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2000; 21: 605–609.
17. Gitsch G. Management of ovarian germ cell tumours. 3rd European Conference: Perspectives in Gynaecologic Oncology. Nice, France 2006: 93–98.
18. Carlson R.W., Sikic B.I., Turbow M.M., Ballon S.C. Combination cisplatin, vinblastine, and bleomycin chemotherapy (PVB) for malignant germ-cell tumors of the ovary. *J. Clin. Oncol.* 1983; 1: 645–651.
19. Taylor M.H., DePetrillo A.D., Turner R. Vinblastine, bleomycin, and cisplatin in malignant germ cell tumors of the ovary. *Cancer* 1985; 56: 1341–1349.
20. Sawada M., Okudaira Y., Matsui Y., Nishiura H., Iwasaki T., Kasamatsu H. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin therapy of yolk sac (endodermal sinus) tumor of the ovary. *Gynecol. Oncol.* 1985; 20: 162–169.
21. Slayton R.E., Park R.C., Silverberg S.C. i wsp. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary: a Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer* 1985; 56: 243–248.
22. Chow S.N., Yang J.H., Lin Y.H. i wsp. Malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol. Obstet.* 1996; 53: 151–158.
23. Dark G.G., Bower M., Newlands E.S., Paradinas F., Rustin G.J.S. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 620–624.
24. Lu K.H., Gershenson D.M. Update on the management of ovarian germ cell tumors. *J. Reprod. Med.* 2005; 50: 417–425.
25. Dimopoulos M.A., Papadimitriou C., Hamilos G. i wsp. Treatment of ovarian germ cell tumors with a 3-day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study. *Gynecol. Oncol.* 2004; 95: 695–700.
26. Clinical Practice Guidelines in oncology — v.1.2006; National Comprehensive Cancer Network; www.nccn.org.
27. Tay S.K., Tan L.K. Experience of a 2-day BEP regimen in post-surgical adjuvant chemotherapy of ovarian germ cell tumors. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2000; 10: 13–18.
28. Williams S.D., Kauderer J., Burnett A.F., Lentz S.S., Aghajanian C., Armstrong D.K. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol. Oncol.* 2004; 95: 496–499.