

## Zdravljenje malignih germinalnih tumorjev pri ženskah – naše izkušnje

E. Škof, C. Grašič Kuhar, B. Zakotnik in O. Cerar

### Uvod

Maligni germinalni tumorji ovarijev so redki, predstavljajo namreč manj kot 5 % vseh ovarijskih tumorjev. Po podatkih Registra raka so leta 2003 zaradi malignih germinalnih tumorjev ovarijev zbolele štiri bolnice. V nasprotju s klasičnimi epiteljskimi tumorji ovarijev, ki se večinoma pojavljajo pri pomenopavzalnih ženskah, se maligni germinalni tumorji večinoma pojavljajo pri mlajših bolnicah (10–30 let). Ti tumorji rastejo zelo hitro, zato so bolnice pogosto sprejete v bolnišnico prek urgentne službe z različnimi diagnozami (akutno vnetje slepiča, zunajmaternična nosečnost, perforacija votlega organa itd.). Redkeje, kot bi si mislili, je prvi znak te bolezni ginekološka krvavitev. Zaradi prekomernega izločanja humanega horiogonadotropina (HCG) lahko pride do prezgodnje pubertete.

Poznamo več histoloških tipov malignih germinalnih tumorjev ovarijev: disgerminom, nezrel teratom, tumor endodermalnega sinusa (t. i. yolk sac tumor oz. tumor rumenjakeve vrečke), embrionalni karcinom, horiokarcinom in mešano-celični tumorji. Glede na histološki tip tumorja lahko v serumu najdemo povečane vrednosti HCG (disgerminom), alfafetoproteina (AFP; tumor endodermalnega sinusa), in/ali povečane vrednosti laktatne dehidrogenaze (LDH), in/ali povečane vrednosti CA-125 (nespecifična tumorska označevalca, ki sta lahko zvečana pri vseh histoloških oblikah).

Obseg bolezni (stadij) se določa enako kot pri klasičnih epiteljskih tumorjih – uporablja se t. i. klasifikacija FIGO, v kateri poznamo štiri stadije. V stadiju I gre za bolezen, omejeno na ovarij, medtem ko stadij IV pomeni napredovalo (metastatsko) bolezen. V nasprotju s klasičnimi epiteljskimi tumorji ovarijev je pri germinalnih tumorjih bolezni večinoma v začetnem stadiju (stadij I), večinoma na enem ovariju. Izjema so disgerminomi, kjer sta pri 10–15 % bolnic prizadeta oba ovarija (1).

Raziskave, ki so bile opravljene v preteklosti, pred obdobjem kemoterapije, so pokazale, da se je bolezen pogosto ponovila, čeprav so bili tumorji radikalno odstranjeni. Takrat so te bolnice pogosto umirale zaradi ponovitve bolezni. Od leta 1970 pa je prišlo do velikega napredka v zdravljenju tovrstnih tumorjev. Takrat se je začelo uporabljati zdravljenje s kemoterapijo na podlagi cisplatina, kar je omogočilo izrazito izboljšanje preživetja bolnic z germinalnimi tumorji (preživetje in ozdravitev čez 80 % bolnic). Ob izboljšanju preživetja in velikem deležu ozdravitev pa je vedno bolj poudarjeno preprečevanje poznih posledic zdravljenja, predvsem ohranitev plodnosti.

Kirurško zdravljenje je postalo čedalje manj radikalno. Sprva so bile bolnice operirane enako kot bolnice s klasičnimi epiteljnimi karcinomi ovarijev, kjer je potrebna obojestranska odstranitev ovarijev z jajcevodoma, odstranitev maternice

in omentuma. Po taki operaciji so bolnice postale sterilne. Pozneje so raziskave pokazale, da zaradi visoke občutljivosti tumorjev na kemoterapijo obsežne, mutilantne operacije niso potrebne. Enostranska odstranitev prizadetega ovarija s pripadajočim jajcevodom je zadostna, seveda pod pogojem, da drugje v trebuhu ni videti znakov bolezni in da je drugi ovarij makroskopsko po videzu normalen. V takem primeru tudi biopsija tega ovarija zaradi nevarnosti zapletov ni potrebna (2).

Zaradi visoke občutljivosti germinalnih tumorjev na kemoterapijo so po operaciji vse bolnice deležne adjuvantnega zdravljenja s kemoterapijo, razen bolnice z nezrelim teratomom stadija FIGO Ia brez razpoka tumorja med operacijo, pri katerih je verjetnost ponovitve bolezni zelo majhna. Kemoterapija po shemi BEP (bleomicin, etoposid, cisplatin) je postala zlati standard v zdravljenju malignih germinalnih tumorjev ovarijev (3, 4).

Podatki o vplivu kemoterapije po shemi BEP na plodnost pri ženskah kažejo na to, da po štirih ciklih BEP bolnice večinoma ponovno postanejo plodne, seveda pod pogojem, da so bile zdravljene z ohranitveno operacijo (2, 5, 6). V Sloveniji do sedaj nismo imeli podatkov o preživetju bolnic, ki so bile zdravljene zaradi malignih germinalnih tumorjev ovarijev.

Namen naše naloge je bil:

- Ugotoviti, kakšno je preživetje bolnic (celokupno preživetje in preživetje brez ponovitve bolezni), ki so bile zdravljene zaradi malignih germinalnih tumorjev ovarijev na Onkološkem Inštitutu v Ljubljani.
- Ugotoviti plodnost bolnic po končanem zdravljenju.

### Metode

V retrospektivno klinično raziskavo smo vključili bolnice, ki so bile zaradi malignih germinalnih tumorjev ovarijev zdravljene na Onkološkem Inštitutu v Ljubljani od 1. 1. 1990 do 31. 12. 2000. Podatke o bolnicah, o vrsti in poteku zdravljenja smo pridobili iz bolnišničnega arhiva na Onkološkem Inštitutu ter Registra raka RS. Plodnost smo opredelili kot ponovno vzpostavitev redne menstruacije po končanem zdravljenju. Podatki so bili statistično obdelani s programom SPSS, 13. izdaja. Celokupno preživetje in preživetje brez bolezni smo izračunali z metodo po Kaplan-Meierju. Za primerjavo med skupinami smo uporabili test hi-kvadrat po Pearsonu in t-test po Studentu.

### Rezultati

*Klinične značilnosti:* V opazovanem obdobju (11 let) je bilo na Onkološkem Inštitutu zaradi malignih germinalnih tumorjev

ovarijev zdravljenih 23 bolnic. Mediana starost bolnic je bila 25 (15–67) let. Osemnajst bolnic je bilo predmenopavzalnih, štiri bolnice so bile pomenopavzalne, en(a) bolnik(ica) je imel(a) Klinefelterjev sindrom (47, XXY).

**Histološki tipi in stadiji bolezni:** V tabeli 1 so prikazani tumorji glede na histološki tip in stadij bolezni. Najpogostejša histološka oblika tumorjev je bil nezreli teratom (43 % bolnic). Največ bolnic je imelo stadij I (48 % bolnic). V tabeli 2 so prikazani tumorski označevalci pri različnih histoloških vrstah tumorjev.

Histološki tip	Stadij FIGO				Skupaj
	I	II	III	IV	
Nezreli teratom	6	1	2	1	10
Disgerminom	2	1	1	1	5
Mešanocelični tumor	0	0	1	4	5
Tumor endodermalnega sinusa	3	0	0	0	3
Skupaj	11	2	4	6	23

**Tabela 1.** Prikaz tumorjev glede na histološki tip in stadij bolezni.

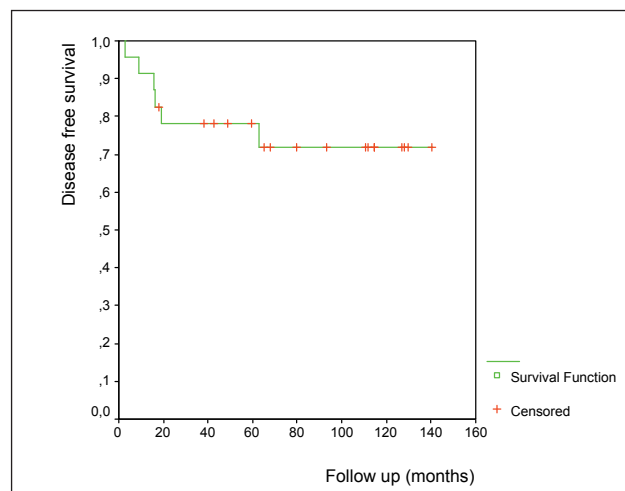
Histološki tip tumorja	AFP	HCG	CA-125
	povečan/določen		
Disgerminom	0/1	2/2	2/2
Tumor endodermalnega sinusa	3/3	0/1	3/3
Nezreli teratom	3/3	3/9	6/7
Mešanocelični tumor	3/4	1/2	2/3
Skupaj (n = 23)	9/11	6/14	13/15

**Tabela 2.** Prikaz tumorskih označevalcev pri različnih histoloških vrstah tumorjev.

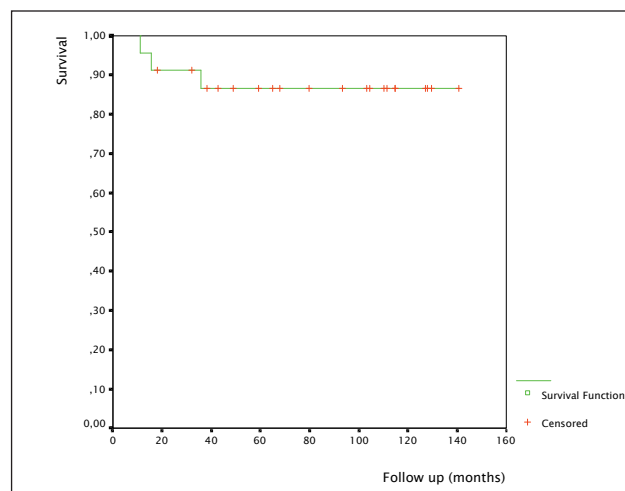
**Kirurško zdravljenje:** Vse bolnice so bile najprej zdravljene z operacijo. Pri 13/15 (87 %) bolnic, ki so bile mlajše od 39 let, je bila napravljena enostranska odstranitev ovarija in pripadajočega jajcevoda. V enem primeru je bil razlog za odstranitev obeh ovarijev in jajcevodov pri bolniku(ici), stari 15 let, Klinefelterjev sindrom (47, XXY), druga bolnica, stara 25 let, je imela mešanocelični tumor v stadiju IIc. Osem bolnic je bilo starih 39 let ali več – pri vseh je bila opravljena obojestranska odstranitev ovarijev in jajcevodov z ali brez odstranitve maternice. Omentum je bil odstranjen pri vseh bolnicah, ki so imele stadij II, III ali IV, v stadiju I pa pri 3 bolnicah.

**Adjuvantno zdravljenje:** S pooperativno (adjuvantno) kemoterapijo je bilo zdravljenih 21/23 (91 %) bolnic. Vse so bile zdravljene s kemoterapijo, ki je vključevala cisplatin – 17 po shemi BEP (bleomicin, etoposid, cisplatin), 1 po shemi EP (etoposid, cisplatin), 2 po shemi BVP (bleomicin, vinblastin, cisplatin), 1 po shemi CC (ciklofosamid, cisplatin). Dve bolnici nista bili deležni adjuvantnega zdravljenja s kemoterapijo – ena bolnica je imela nezreli teratom stadija Ia, druga je imela nezreli teratom stadija IV, pri kateri je bilo zdravljenje s kemoterapijo zaradi pooperativnih zapletov odloženo. Pri obeh bolnicah je prišlo do ponovitve oz. napredovanja bolezni. Takrat sta bili zdravljeni s kemoterapijo po shemi BEP (3 cikli). Pri obeh je bila dosežena popolna remisija bolezni. **Preživetje:** V opazovanem medianem obdobju 68 (11–140) mesecev je bilo preživetje brez ponovitve bolezni 74-odstotno (slika 1), celokupno preživetje 87-odstotno (slika 2). Dve bolnici sta bili izgubljeni s sledenja. Pri 6 bolnicah se je bolezen ponovila v medianem obdobju 16 (3–63) mesecev po operaciji. Ob ponovitvi bolezni so bile 4 bolnice zdravljene z

operacijo in kemoterapijo s cisplatinom, ena je bila zdravljena samo s kemoterapijo, ena pa s paliativnim obsevanjem. Pri 2 bolnicah je bila dosežena popolna remisija bolezni, ena bolnica je bila še živa z rezidualno boleznijo, tri so umrle. Preživetje bolnic, ki so bile zdravljene s t. i. ohranitveno operacijo (enostransko odstranitvijo ovarija in jajcevoda), je bilo enako preživetju bolnic, pri katerih je bila napravljena obojestranska odstranitev ovarijev in jajcevodov – rezultatov zaradi majhnega vzorca bolnic ne prikazujemo. **Plodnost:** Pri 13/15 bolnic, ki so bile mlajše od 39 let, je bila napravljena enostranska odstranitev ovarija in pripadajočega jajcevoda. Pri 10/13 (77 %) bolnicah je prišlo do normalizacije menstruacije, ena bolnica je rodila zdravega otroka.



**Slika 1.** Preživetje brez ponovitve bolezni pri bolnicah z malignimi germinalnimi tumorji ovarijev.



**Slika 2.** Celokupno preživetje bolnic z malignimi germinalnimi tumorji ovarijev.

## Razprava

Rezultati naše raziskave kažejo, da imajo bolnice, ki so bile zdravljene zaradi malignih germinalnih tumorjev ovarijev na Onkološkem Inštitutu v Ljubljani, veliko verjetnost za ozdravitev. Glede na to, da gre večinoma za mlajše bolnice, ki želijo po končanem zdravljenju imeti ohranjeno plodnost,

jih je treba zdraviti s t. i. ohranitveno operacijo – enostransko odstranitvijo prizadetega ovarija in pripadajočega jajcevoda. Po operaciji sledi zdravljenje s kemoterapijo, ki vključuje cisplatin (shema BEP ali EP).

Ko primerjamo svoje podatke s podatki iz tuje literature, je treba vedeti, da obstajajo razlike v starosti bolnic, histoloških tipih tumorjev in razlike v stopnji razširjenosti bolezni (stadij) – ti dejavniki lahko vplivajo na različno zdravljenje bolnic, s tem pa na preživetje in plodnost bolnic po končanem zdravljenju.

Obojestranska odstranitev ovarijev in jajcevodov je bila napravljena pri bolniku(ici), starem(ri) 15 let, s Klinefelterjevimi sindromom (47, XXY), kar je v skladu s priporočili. V primeru bolnice, stare 25 let, ki je imela mešanocelični tumor v stadiju IIC, pa najverjetneje obojestranska odstranitev ovarijev in jajcevodov ni bila potrebna.

Vse bolnice, razen dveh, so bile zdravljene z adjuvantno kemoterapijo, ki je vključevala cisplatin (81 % bolnic je prejelo shemo BEP). Ena bolnica, ki ni prejela adjuvantne kemoterapije, je imela nezreli teratom v stadiju Ia, kjer adjuvantno zdravljenje ni potrebno. Pri drugi bolnici, ki je imela nezreli teratom v stadiju IV, pa so bili pooperativni zapleti razlog, da ni prejela adjuvantnega zdravljenja s kemoterapijo. Pri obeh bolnicah, ki nista prejeli adjuvantnega zdravljenja, je prišlo do ponovitve oz. napredovanja bolezni. Obe bolnici sta takrat prejeli kemoterapijo po shemi BEP. Pri obeh je prišlo do popolne remisije bolezni.

Menimo, da so naši rezultati, ki kažejo na 74-odstotno preživetje brez ponovitve bolezni in na 87-odstotno celokupno preživetje, primerljivi s podatki iz literature, kjer se preživetja gibljejo od 80 % pa do skoraj 100 %. Ohrabrujoče je, da je bilo z ohranitveno operacijo zdravljenih kar 87 % bolnic, ki so bile mlajše od 39 let. To govori o tem, da so naši kirurgi (ginekologi) po vsej Sloveniji dobro seznanjeni z zdravljenjem teh sicer zelo redkih tumorjev. Pri 77 % bolnic se je po končanem

zdravljenju vzpostavila redna menstruacija, ki je pogoj za poznejše potomce pri teh bolnicah. V času opazovanja je ena bolnica rodila zdravega otroka.

### Sklep

S to raziskavo smo ugotovili, da je pričakovano preživetje naših bolnic z malignimi germinalnimi tumorji primerljivo z drugimi centri v tujini. Enostranska odstranitev ovarija in pripadajočega jajcevoda ter adjuvantno zdravljenje s kemoterapijo po shemi BEP je priporočljivo zdravljenje bolnic, ki si želijo po končanem zdravljenju imeti potomce, brez strahu, da bi s tem vplivali na njihovo preživetje.

### Viri

1. De Palo G, Pilotti S, Kenda R, et al. Natural history of dysgerminoma. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 799–807.
2. Tangir J, Zelterman D, Ma W, Schwartz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 251–7.
3. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ cell tumor with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316: 1435–40.
4. Loerher PJ, Johnson D, Elson P, et al. Importance of bleomycin in favourable-prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 470–6.
5. Brewer M, Gershenson DM, Herzog CE, et al. Outcome and reproductive function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2670–5.
6. Gershenson DM. Menstrual and reproductive function after treatment with combination chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6: 270–5.