

Zasady leczenia guzów gonadalnych jajnika

Sex cord stromal tumors of the ovary: principles of management

Принципы лечения гонадных опухолей яичника

Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Janina Markowska
Correspondence to: Prof. dr hab. n. med. Janina Markowska, Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Guzy gonadalne jajnika są rzadko występującymi nowotworami, które stanowią około 7% nowotworów złośliwych jajnika. Rozwijają się one zarówno z elementów gonady żeńskiej, jak i męskiej oraz z komórek podścieliska i fibroblastów. W tej grupie guzów najczęściej występują ziarniszczeniaki, które są odpowiedzialne za występowanie prawie 70% złośliwych guzów gonadalnych. Dzieli się je na postać dojrzałą, stanowiącą 95% ziarniszczeniaków, i młodzieńczą, która stanowi jedynie 5% przypadków w tej grupie. Podstawę leczenia stanowi zabieg operacyjny, który jest niezbędny do ostatecznego rozpoznania histopatologicznego. U pacjentek z niskim stopniem zaawansowania, chcących zachować płodność, zasadne jest leczenie oszczędzające z jednostronnym usunięciem przydatków. Z kolei u kobiet z zaawansowaną chorobą i po menopauzie wskazane jest przeprowadzenie zabiegu radykalnego: wycięcie macicy z przydatkami i maksymalna redukcja guza. Większość guzów rozpoznaje się w stadium I według FIGO. Pacjentki w I stopniu zaawansowania mają bardzo dobre rokowanie (5-letnie przeżycia: 84-95%) i nie wymagają dalszego leczenia. Zaleca się wyłącznie długoletnią, dokładną obserwację. W zaawansowanych przypadkach (FIGO >II) niezbędne jest leczenie uzupełniające. Najczęściej rozpatrywane postępowanie pierwszego rzutu to chemioterapia według schematu BEP (bleomycyna + etopozyd + cisplatyna). Pomocne w monitorowaniu przebiegu choroby są markery nowotworowe, szczególnie inhibina i estradiol. Do guzów gonadalnych zalicza się również guzy z grupy otoczkowiakowłókniaków, grupę guzów z komórek Leydiga i Sertoliego, jak również niezwykle rzadkie: *gynandroblastoma* oraz guzy sznurów płciowych i zrębu z obrączkowatymi cewkami.

Słowa kluczowe: guzy gonadalne, ziarniszczeniaki, guzy z komórek Leydiga i Sertoliego, grupa otoczkowiakowłókniaków, *gynandroblastoma*, guzy sznurów płciowych i zrębu z obrączkowatymi cewkami, leczenie

Summary

Sex cord stromal tumors of the ovary are rare neoplasms that account for only 7% of all ovarian malignancies. They are derived from the sex cords and the ovarian stroma or mesenchyme. Most common in this group is granulosa cell tumor that accounts for approximately 70% of malignant sex cord stromal tumors and divides into adult and juvenile type. Surgery remains the mainstay of initial management and is necessary to establish a definitive tissue diagnosis. In patients wishing to preserve their fertility unilateral salpingo-oophorectomy seems to be reasonable. In patients with advanced disease and in postmenopausal women total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and complete surgical staging should be performed. Most of these tumors are classified as stage I at the time of diagnosis. Patients with stage I disease have a very good prognosis (5-years survival 84-95%) and do not require adjuvant treatment. Only long-term, careful follow-up is recommended. In advanced stages adjuvant chemotherapy with BEP is usually considered standard first line. Serum tumor markers are very useful in follow-up, especially inhibins and estradiol. Other sex cord stromal tumors include tumors from thecoma-fibroma group, Sertoli-Leydig cell tumors and very rare gynandroblastoma and sex cord tumors with annular tubules.

Key words: sex cord stromal tumors, granulosa cell tumor, thecoma-fibroma group, Sertoli-Leydig cell tumors, gynandroblastoma, sex cord tumors with annular tubules, management

Содержание

Гонадные опухоли яичника принадлежат к редко появляющимся новообразованиям. Они составляют около 7% злокачественных новообразований яичника. Они развиваются как из элементов женской половой железы (гонады), так и мужской, а также из клеток остова и фибробласта. В этой группе опухолей наиболее часто появляются гранулезоклеточные опухоли, которые отвечают за появление почти 70% злокачественных гонадных опухолей. Они делятся на зрелые, которые составляют 95% гранулезоклеточных опухолей, и молодые, которые составляют только 5% в данной группе. Основой лечения является проведение соответствующей операции, которая необходима для окончательного гистопатологического распознавания. У пациенток с небольшой степенью развития заболевания, желающих сохранить плодородность, обосновано сберегательное лечение при односторонней резекции придатков. С другой стороны, у женщин с развитой степенью заболевания и после менопаузы целесообразно проведение радикальной операции – удаление матки с придатками и максимальное уменьшение опухоли. Большинство опухолей распознается в первой стадии согласно ФИГО. Пациентки в первой стадии развития заболевания имеют очень хорошие предсказания (5-летний период продолжительности жизни: 84-95%) и не нуждаются в дальнейшей терапии. Рекомендуется исключительно многолетнее тщательное наблюдение. В случаях более развитого заболевания (ФИГО выше 2) необходимо дополнительное лечение. Наиболее часто рассматриваемым поведением при первой очередности является химиотерапия согласно схеме БЭП (блеомицин + этопозид + цисплатин). При мониторинге процесса заболевания полезны также маркеры новообразований, особенно ингибин и эстрадиол. К гонадным опухолям относятся также опухоли из группы теком фиброматозных, опухоли из клеток Лейдига и Сертоли, а также очень редкие – арренобластома и опухоли половых канатиков и стромы с кольцевидными трубками.

Ключевые слова: гонадные опухоли, гранулезоклеточные опухоли, опухоли из клеток Лейдига и Сертоли, группа теком фиброматозная, арренобластома, опухоли половых канатиков и стромы с кольцевидными трубками, лечение

WSTĘP

Wśród rzadko występujących nowotworów jajnika wyróżnia się grupę guzów gonadalnych. Nowotwory te rozwijają się z elementów gonady żeńskiej, takich jak komórki ziarniste i tekalne, elementów gonady męskiej – komórek Leydiga i Sertoliego, jak również z komórek podścieliska i fibroblastów. Podział nowotworów gonadalnych jajnika zamieszczono w tabeli 1. Należy zaznaczyć, iż guzy gonadalne stanowią około 5% wszystkich nowotworów jajnika i około 7% nowotworów złośliwych⁽¹⁾. Ograniczona wiedza na temat ich naturalnego przebiegu, leczenia oraz rokowania wynika przede wszystkim z rzadkiego występowania tych schorzeń. W związku z tym zasady postępowania zostały wypracowane w oparciu o badania przeprowadzone na nielicznych grupach. Dodatkowo część uzyskanych informacji w tym obszarze badawczym ekstrapolowano z wiedzy dotyczącej leczenia nabłonkowych nowotworów złośliwych jajnika⁽²⁾. Przy ustalaniu stopnia zaawansowania klinicznego przyjęto klasyfikację Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO), podobnie jak w przypadku nowotworów nabłonkowych jajnika.

GUZY Z KOMÓREK ZIARNISTYCH

W Europie i Ameryce częstość zachorowań na ziarniszczaki szacuje się na 0,98 przypadku na 100 000 kobiet rocznie. Jest ona prawie dwa razy większa od występującej na terenie Azji i Afryki (0,55)⁽³⁾. Ziarniszczaki odpowiadają za występowanie prawie 70% złośliwych guzów gonadalnych oraz 2-5% wszystkich nowotworów jajnika⁽⁴⁾. Warto podkreślić, że ponad 95% guzów występuje jednostronnie, a około 80% diagnozowanych jest w stadium I według FIGO⁽²⁾. Ziarniszczaki osiągają

INTRODUCTION

Rare ovarian malignancies include a group of gonadal tumors. They originate from such components of female gonads as granular and thecal cells and from such components of male gonads as Leydig and Sertoli cells as well as from stromal cells and fibroblasts. Classification of gonadal tumors of the ovary is presented in table 1. Noteworthy is that gonadal tumors account for just 5% of all ovarian tumors and for about 7% of malignant tumors of the ovary⁽¹⁾. Limited data concerning their natural course, treatment and prognosis is mainly due to their rare occurrence. Therefore, principles of management have been developed based on studies encompassing relatively small numbers of patients. Furthermore, some information in this area has been extrapolated from data concerning treatment of epithelial malignant ovarian tumors⁽²⁾. Determination of clinical stage was based on the FIGO staging system, like in the case of epithelial cancers of the ovary.

GRANULOSA CELL TUMORS

In Europe and America, the annual incidence of granulosa cell tumors is estimated at 0.98 cases per 100 000 women, which is nearly twice as that seen in Asia and Africa (0.55 per 100 000)⁽³⁾. Granulosa cell tumors account for nearly 70% of all malignant gonadal tumors and for 2-5% of all tumors of the ovary⁽⁴⁾. Noteworthy is that over 95% of these tumors are unilateral and about 80% are diagnosed at FIGO stage I⁽²⁾. At presentation, granulosa cell tumor attain a mean diameter of 12 cm, but their size may reach 40 cm. They may rupture and cause intra-abdominal bleeding, resulting in acute pain and require an emergency surgical treatment⁽⁴⁾.

średnio 12 cm, choć spotyka się także 40-centymetrowe. Czasami dochodzi do pęknięć i wylewów krwotocznych do jamy brzusznej, które mogą dawać ostre dolegliwości bólowe i być wskazaniem do operacji z przyczyn naglących⁽⁴⁾.

Wśród ziarniszczyków wyróżnia się postać dojrzałą (95%) i młodzieńczą (5%). Postać dojrzała występuje najczęściej w okresie okołomenopauzalnym, pomiędzy 50. a 54. rokiem życia⁽²⁾. Dominującym objawem są nieprawidłowe krwawienia maciczne, które wynikają z produkcji hormonów, głównie estrogenów, przez zmienione nowotworowo komórki. Stymulacja hormonalna powoduje głównie prosty rozrost *endometrium*, jednak często obserwuje się również rozrost atypowy (24-80%), a nawet raka gruczołowego (5-13%)⁽²⁻⁴⁾. Dodatkowo stwierdza się objawy wynikające z masy guza, takie jak bóle brzucha i powiększenie jego obwodu⁽⁴⁾. Postać młodzieńcza ziarniszczyków w 50% diagnozowana jest przed 10. rokiem życia i w 80% do 20. roku życia⁽³⁾. Objawy są związane z produkcją hormonów i dają obraz pseudodojrzenia. Do najczęściej ujawniających się w tym okresie symptomów należy zaliczyć: powiększenie gruczołów piersiowych, pojawienie się owłosienia łonowego i pachowego, sekrecję śluzu pochwowego i nieregularne krwawienia maciczne. Czasami dochodzi też do produkcji hormonów androgennych, co skutkuje objawami wirylicacji. W przypadku guzów diagnozowanych po okresie dojrzewania najczęściej stwierdza się bóle oraz powiększenie obwodu brzucha i nieregularne miesiączki^(2,5).

Podobnie jak w przypadku nabłonkowego raka jajnika, podstawą leczenia ziarniszczyków jest usunięcie macicy z obustronnym

Granulosa cell tumors are classified into mature and juvenile types (95% and 5%, respectively). The mature form develops most often at perimenopausal age, between 50 and 54 years⁽²⁾. The predominating sign is abnormal uterine bleeding, as a result of hormones – mainly estrogens – produced by malignant cells. Hormonal stimulation leads to endometrial hyperplasia, although equally frequent is atypical hyperplasia (24-80%) or even adenocarcinoma (5-13%)⁽²⁻⁴⁾. Other symptoms result from the mere tumor mass and include abdominal pain and increased waist circumference⁽⁴⁾. In about 50% of the cases, juvenile type of granulosa cell tumor is diagnosed in girls under 10 and in 80% – under 20 years of age⁽³⁾. Symptoms associated with production of sex hormones are puberty-like. Most often described are: increased breasts, appearance of axillary and pubic hair, vaginal mucous discharge and irregular menses. Sometimes, the tumor may produce androgens, resulting in signs of virilization. In cases diagnosed after puberty, predominate abdominal pain, increased waist circumference and irregular menses^(2,5).

Like in the case of epithelial ovarian cancer, the cornerstone of granulosa cell tumor treatment is hysterectomy with bilateral adnexectomy and complete staging, i.e. omentectomy and peritoneal smears, lavage and biopsy. Lymphadenectomy is in this setting a debatable matter and may be omitted^(1-4,6). In young women planning procreation with a unilateral tumor (FIGO stage I), recommended course of action is sparing surgery with unilateral adnexectomy. In this setting, uterine curettage is mandatory in view of frequent coexistence of endometrial lesions⁽²⁻⁶⁾.

Grupa guzów z komórek ziarnistych i podścieliska <i>Granulosa cell and stromal tumors</i>	
Guzy z komórek ziarnistych (ziarniszczyk, <i>folliculoma</i>) <i>Granulosa cell tumors (granuloma, folliculoma)</i>	Ziarniszczyk – postać dojrzała <i>Granuloma – mature form</i>
	Ziarniszczyk – postać młodzieńcza <i>Granuloma – juvenile form</i>
Grupa otoczkowiakowłókniaków (<i>thecoma-fibroma</i>) <i>Thecoma-fibroma group</i>	Otoczkowiak (<i>thecoma</i>) <i>Thecoma</i>
	Włókniak (<i>fibroma</i>) <i>Fibroma</i>
	Włókniakomięsak (<i>fibrosarcoma</i>) <i>Fibrosarcoma</i>
	Szklwiejący guz podścieliskowy (<i>sclerosing stromal tumor</i>) <i>Sclerosing stromal tumor</i>
Grupa guzów z komórek Leydiga i Sertoliego (<i>androblastoma</i>) <i>Leydig and Sertoli cell tumors (androblastoma)</i>	
Guz z komórek Leydiga <i>Leydig cell tumor</i>	
Guz z komórek Sertoliego <i>Sertoli cell tumor</i>	
Guz z komórek Leydiga i Sertoliego <i>Sertoli-Leydig cell tumor</i>	
Gynandroblastoma <i>Gynandroblastoma</i>	
Guzy sznurów pęciowych i zrębu z obrączkowatymi cewkami (<i>sex cord tumors with annular tubules, SCTAT</i>) <i>Sex cord tumors with annular tubules (SCTAT)</i>	

Tabela 1. Podział guzów gonadalnych jajnika⁽²⁾

Table 1. Classification of sex cord stromal tumors⁽²⁾

wycięciem przydatków i kompletnym stagingiem, a więc omentektomią, pobraniem wymazów, popłuczyn i biopsją otrzewnej. Limfadenektomia jest w tym przypadku kwestią dyskusyjną i może zostać pominięta^(1-4,6). U młodych kobiet planujących potomstwo, z guzem ograniczonym tylko do jednego jajnika (FIGO I), zaleca się leczenie oszczędzające w postaci jednostronnego usunięcia przydatków. W tym przypadku konieczne jest jednak wyłeczkowanie jamy macicy ze względu na często współistniejące zmiany *endometrium*⁽²⁻⁶⁾.

Należy zaznaczyć, że najważniejszymi czynnikami prognostycznymi są stopień zaawansowania klinicznego oraz wiek pacjentki⁽⁷⁾. Poza tym jako negatywne czynniki prognostyczne wymienia się: wielkość guza powyżej 10-15 cm, pęknięcie guza przed operacją, wysoki indeks mitotyczny oraz zajęcie przestrzeni limfatycznych przez komórki nowotworowe⁽²⁾. Rokowanie jest bardzo dobre, co wiąże się z tym, że ponad 90% przypadków diagnozuje się w stadium I choroby⁽³⁾. Przeżycia 5- i 10-letnie w zależności od stopnia zaawansowania przedstawiono w tabeli 2.

U chorych ze stopniem I zaawansowania klinicznego prowadzi się długoletnią obserwację, ponieważ wznovy mogą wystąpić nawet po 20 latach⁽¹⁾. W pozostałych stopniach zaawansowania oraz w przypadku stopnia I wysokiego ryzyka (pęknięta torebka, niskie zróżnicowanie, wodobrzusze z komórkami nowotworowymi, wysoki indeks mitotyczny) zaleca się leczenie uzupełniające^(1-4,6-8). Jako leczenie pierwszego rzutu stosuje się chemioterapię na bazie platyn. Dobre wyniki uzyskuje się przy wykorzystaniu schematu BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna) lub PVB (cisplatyna, winblastyna, bleomycyna)^(1,6,9-14). Alternatywą jest zastosowanie połączenia platyn z taksanami. Użycie tego schematu daje zbliżone wyniki leczenia, biorąc pod uwagę czas wolny od wznovy oraz całkowite przeżycia, a może być on mniej toksyczny dla pacjentki⁽¹⁴⁾. W przypadkach izolowanych zmian o niedużych rozmiarach dobre efekty daje również radioterapia⁽⁴⁾.

Ziarniszczaki rosną wolno, dlatego też wznovy obserwuje się późno – średnio 4-6 lat od rozpoznania⁽¹⁵⁾. Nie ma standardowego postępowania w przypadku wznovy procesu nowotworowego. Lepsze wyniki w leczeniu wznovy przynosi chemioterapia BEP aniżeli taksany z platynami⁽¹¹⁾. Pewne korzyści daje również zastosowanie terapii hormonalnej w postaci tamoksifenu, progestagenów, analogów LHRH oraz inhibitorów aromatazy^(1-2,6). Oczekuje się, że dobre wyniki leczenia przyniesie zastosowanie bewacyzumabu w monoterapii. Obecnie jednak lek ten jest w 2. fazie badań klinicznych w leczeniu wznovy ziarniszczaków⁽¹⁶⁾. Wybrane wyniki badań, z zastosowaniem różnych schematów chemioterapii, w odniesieniu do efektywności leczenia guzów gonadalnych zestawiono w tabeli 3.

W monitorowaniu przebiegu choroby pomocne jest oznaczenie stężenia estradiolu oraz inhibiny. Estradiol wydzielany jest przez guzy w około 70% przypadków, stąd jego oznaczenie jest ograniczone. Inhibiny (podjednostki A i B) to hormony glikoproteidowe produkowane w komórkach ziarnistych jajnika. Ich stężenie waha się w cyklu miesięczkowym, a sekrecja stymulowana jest głównie przez hormon folikulotropowy (FSH). W okresie pomenopauzalnym stężenie inhibiny jest nieoznaczalne^(2,15). W badaniach wykazano podwyższone stężenie inhibiny

Noteworthy is that the key prognostic factors are clinical stage and patient's age⁽⁷⁾. Additional negative predictive factors include tumor size over 10-15 cm, tumor rupture prior to surgery, high mitotic index and invasion of lymphatic spaces by tumor cells⁽²⁾. Prognosis is usually excellent, due to the fact that over 90% of the cases are detected at FIGO stage I⁽³⁾. Five- and 10-years survival rates depending on clinical stage at presentation are shown in table 2.

Patients diagnosed with FIGO stage I disease require several years' long follow-up, as recurrences have been reported even after 20 years⁽¹⁾. In other clinical stages and in high-risk stage I (ruptured tumor capsule, poor differentiation, ascites with tumor cells, high mitotic index), adjuvant treatment is recommended^(1-4,6-8). The first-line treatment consists in platinum-based chemotherapy. Favorable results were obtained using the BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) and the PVB protocols (cisplatin, vinblastine, bleomycin)^(1,6,9-14). A viable alternative is the use of platinum derivatives combined with taxanes. Application of this protocol ensures similar outcomes in terms of recurrence-free survival and overall survival, possibly being less toxic for the patient⁽¹⁴⁾. In the case of small and isolated lesions, good effects are obtained using radiotherapy⁽⁴⁾.

Granulosa cell tumors grow slowly, therefore recurrences develop late, mostly 4-6 years after initial diagnosis⁽¹⁵⁾. To date, no standard management of a recurrence has been developed. Facing with recurrent tumors, better results were obtained using BEP chemotherapy than taxanes with platinum⁽¹¹⁾. Hormonal therapy may prove beneficial, in the form of tamoxifen, progestagens, LHRH analogs and aromatase inhibitors^(1-2,6). Expected favorable results are associated with the use of bevacizumab in monotherapy. Currently phase II clinical trials of this drug in the treatment of recurrent granulosa cell tumor are underway⁽¹⁶⁾. Comparison of selected results of studies using various chemotherapy protocols in the treatment of gonadal tumors is summarized in table 3.

Assessment of serum estradiol and inhibin levels is helpful in the monitoring the course of disease. Estradiol is secreted by 70% of these tumors, therefore the value of this marker is limited. Inhibins (subunits A and B) are glycopeptide hormones produced in granular cells of the ovary. Their level varies widely during the menstrual cycle and secretion is stimulated mainly by follicle-stimulating hormone (FSH). In postmenopausal women, inhibin level is indeterminable^(2,15). Studies revealed elevated level of inhibin (particularly the B-subunit) prior to

Stopień zaawansowania według FIGO FIGO stage	5-letnie przeżycia (%) 5-years survival rate (%)	10-letnie przeżycia (%) 10-years survival rate (%)
I	90-100	84-95
II	55-75	50-65
III/IV	22-50	17-33

Tabela 2. Przeżycia 5- i 10-letnie w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego według FIGO dla ziarniszczaków⁽³⁾
Table 2. Granulosa cell tumors. Five- and 10-years survival depending on FIGO stage⁽³⁾

(szczególnie podjednostki B) przed operacją nawet u 89% badanych oraz u 85% pacjentek w czasie wznowy. Warto podkreślić, że podwyższone stężenia inhibiny wyprzedzały wznowę średnio o 11 miesięcy⁽¹⁵⁾. Obiecujące wyniki dotyczą również hormonu antymüllerowskiego, jednak niezbędne są dalsze badania w tym zakresie⁽¹⁷⁾.

GUZY Z GRUPY OTOCZKOWIAKOWŁÓKNIAKÓW

Otoczkowiaki odpowiadają za około 0,5-1% guzów jajnika. Najczęściej występują u kobiet po menopauzie, a średni wiek zachorowania wynosi 59 lat⁽¹⁸⁾. W 90% występują jednostronnie i bardzo rzadko są złośliwe. Otoczkowiaki osiągają różne rozmiary (nawet 15 cm średnicy). Zazwyczaj mają charakter lity, ale zdarzają się również lito-cystyczne⁽¹⁹⁾. U kobiet w wieku rozrodczym, które chcą zachować płodność, zaleca się jednostronne wycięcie przydatków. Z kolei w przypadku kobiet w okresie okołomenopauzalnym oraz po menopauzie ze względu na aktywność hormonalną i rozrosty *endometrium* powinno się usunąć macicę z przydatkami. W leczeniu oszczędzającym należy pamiętać o biopsji *endometrium*⁽²⁰⁾.

Włókniaki to najczęściej występujące lite guzy jajnika. Mają charakter łagodny i występują zazwyczaj u kobiet po menopauzie. Osiągają rozmiary 3-24 cm i obserwuje się je również obustronnie⁽²¹⁾. Włókniaki jajnika mogą współwystępować z wodobrzuchem

surgery in up to 89% of patients and in up to 85% of patients presenting with a recurrence. Noteworthy is that elevation of inhibin level precedes clinical manifestation of a recurrence by a mean of 11 months⁽¹⁵⁾. Promising results were also obtained concerning the anti-Müllerian hormone, although further studies in this field are necessary⁽¹⁷⁾.

TUMORS OF THE THECOMA-FIBROMA GROUP

Thecomas account for only 0.5-1% of ovarian tumors. Most often affected are postmenopausal women, whereby the patients' mean age is 59⁽¹⁸⁾. In 90% of the cases they are unilateral and very rarely are frankly malignant. Thecomas may attain considerable size (even up to 15 cm in diameter). They are usually solid but solid-cystic forms may occur⁽¹⁹⁾. In women of procreative age, who wish to preserve their fertility, unilateral adnexectomy is recommended. On the other hand, in peri- and postmenopausal women, due to hormonal activity resulting in endometrial hyperplasia, hysterectomy with bilateral adnexectomy is warranted. When sparing treatment is considered, endometrial biopsy is mandatory⁽²⁰⁾.

Fibromas are the commonest solid ovarian tumors. They are benign in nature and usually develop in postmenopausal women. Their size varies from 3 to even 24 cm and may occur bilaterally⁽²¹⁾. Fibromas of the ovary may coexist with ascites and hydrothorax (the Meigs syndrome) which resolve after excision

Autor, rok Author, year	Liczba badanych No. of patients	Schemat chemioterapii Chemotherapy protocol	Odpowiedź Clinical response CR+PR (%)
Zambetti, 1990 ⁽⁹⁾	7	PVB	1. linia – 66 1 line – 66
Pecorelli, 1999 ⁽¹⁰⁾	38	PVB	1. linia – 52 1 line – 52 Wznowa – 77 Recurrence – 77
Gerhshenson, 1996 ⁽¹¹⁾	9	BEP	1. linia – 83 1 line – 83
Homesley, 1999 ⁽¹²⁾	57	BEP	1. linia – 68,8 1 line – 68,8 Wznowa – 51,2 Recurrence – 51,2
Pautier, 2008 ⁽¹³⁾	20	BEP	1. linia + wznowa – 90 1 line + recurrence – 90
Brown, 2005 ⁽¹⁴⁾	21	BEP	1. linia – 82 1 line – 82 Wznowa – 70 Recurrence – 70
	44	TK	1. linia – 82 1 line – 82 Wznowa – 46 Recurrence – 46
CR – całkowita remisja; PR – częściowa remisja; PVB – cisplatyna, winblastyna, bleomycyna; BEP – bleomycyna, etopozyd, cisplatyna; TK – taksany, karboplatyna CR – complete response; PR – partial response; PVB – cisplatin, vinblastine, bleomycin; BEP – bleomycin, etoposide, cisplatin; TK – taxanes, carboplatin			

Tabela 3. Porównanie wyników badań różnych schematów chemioterapii w odniesieniu do efektywności leczenia postaci zaawansowanych i nawrotów ziarniszczyków oraz guzów z komórek Sertoliego i Leydiga

Table 3. Comparison of results of studies with different chemotherapy protocols: treatment outcome with primary advanced and recurrent granulosa cell tumors and Sertoli-Leydig cell tumors

szem i płynem w jamie opłucnowej (zespół Meigsa), które ustępują po usunięciu zmienionego jajnika⁽²¹⁾. Duży problem diagnostyczny stanowią włókniaki komórkowe (*cellular fibroma*). Występują one niezwykle rzadko, a utkaniem przypominają włókniakomięsaki⁽²²⁾. Mają charakter łagodny, a ostateczna diagnoza opiera się na dokładnym badaniu histopatologicznym i immunohistochemicznym. Przyjmuje się, że w przypadku włókniaków komórkowych indeks mitotyczny jest mniejszy lub równy 3/10 HPF (*high power fields*), jednak wyższy indeks mitotyczny nie może być podstawą rozpoznania włókniakomięsaka⁽²²⁾.

Włókniakomięsaki jajnika są niezwykle rzadkie. Mogą powstawać jako ognisko pierwotne lub na bazie włókniaków. Występują zazwyczaj u kobiet po menopauzie o średniej wieku 58 lat, choć odnotowano pojedyncze przypadki u kobiet młodych⁽²³⁾. Zazwyczaj osiągają duże rozmiary (szybki wzrost) i są bardzo dobrze unaczynione. Makroskopowo, w przekroju poprzecznym, obserwuje się liczne ogniska martwicy i wylewy krwi⁽²⁴⁾. W rozpoznaniu różnicowym pomocne są badania immunohistochemiczne z obecnością Ki-67 oraz PCNA, jak również indeks proliferacyjny pomiędzy 6,5 a 7,5 i indeks mitotyczny >4/10 HPF⁽²⁴⁻²⁵⁾. Leczenie powinno być radykalne z kompletnym stagingiem. Z uwagi na bardzo rzadkie występowanie nie ma standardowego leczenia adiuwantowego. W opisywanych przypadkach stosowano, z dobrymi wynikami, chemioterapię według schematu: epirubicyna + ifosfamid + dakarbazyna oraz paklitaksel + cisplatyna⁽²⁵⁻²⁶⁾.

Szklwiący guz podścieliskowy jest bardzo rzadko występującym łagodnym nowotworem jajnika. Zazwyczaj obserwuje się go w 2. i 3. dekadzie życia. Objawy są niespecyficzne i wynikają z masy guza. Najczęściej nie wydziela on hormonów, jednak opisywane są przypadki aktywności androgennej dającej objawy wirylizacji. W tym przypadku stosuje się leczenie oszczędzające⁽²⁷⁾.

GRUPA GUZÓW Z KOMÓREK LEYDIGA I SERTOLIEGO

Nowotwory z tej grupy odpowiadają wyłącznie za występowanie 0,5% guzów i mniej niż 0,2% raków jajnika⁽²⁸⁾. Guzy zbudowane są, w różnych proporcjach, z komórek Leydiga i Sertoliego, często z występującymi elementami heterologicznymi. Postacie „czyste” spotyka się niezwykle rzadko⁽²⁹⁾. Większość przypadków występuje u kobiet młodych, do 30. roku życia. W 98% nowotwory te występują jednostronnie, osiągając rozmiary od 5 do 15 cm⁽¹⁸⁾. Produkcję androgenów i wirylizację obserwuje się w 70-85% zachorowań⁽³⁰⁾. W trakcie rozpoznania 90% pacjentek klasyfikuje się do grupy I stopnia zaawansowania klinicznego według FIGO. Tylko 20% guzów wykazuje złośliwość kliniczną, która wiąże się ze stopniem zróżnicowania⁽²⁰⁾. Rokowanie jest dobre, odsetek 5-letnich przeżyć wynosi aż 70-90%. Należy zaznaczyć, że wznovy pojawiają się szybko, ale i rzadko. Zaawansowane klinicznie przypadki wiążą się ze złym rokowaniem – śmiertelność w tej grupie osób wynosi prawie 100%⁽²⁾. Podobnie jak w przypadku ziarniszcaków podstawą jest leczenie operacyjne. U kobiet młodych, chcących zachować płodność

of the diseased ovary⁽²¹⁾. A considerable diagnostic problem is posed by cellular fibromas. They are extremely rare and may mimic fibrosarcomas by their microscopic appearance⁽²²⁾. They are benign in nature and final diagnosis is based on a detailed histological and immunohistochemical studies. It is assumed that mitotic index of cellular fibromas does not exceed 3 per 10 high power fields (HPF), while higher index does not justify a diagnosis of fibrosarcoma⁽²²⁾.

Fibrosarcoma of the ovary are extremely rare ovarian tumors. They may develop as primary tumor or evolve from a preexisting fibroma. They usually affect postmenopausal women at a mean age of 58, although isolated cases in younger women were reported⁽²³⁾. They usually attain considerable size (rapid growth) and are very vascularized. Macroscopically on cross-section they present multiple necrotic and hemorrhagic foci⁽²⁴⁾. Differential diagnosis relies in immunohistochemical studies assessing Ki-67 and PCNA as well as proliferation index (6.5-7.5) and mitotic index (over 4 per 10 HPF)⁽²⁴⁻²⁵⁾. Treatment should be radical with complete staging. Due to their rarity, no standard adjuvant treatment has been developed. In reported cases, favorable outcomes were obtained using chemotherapy according to protocols epirubicin + ifosfamide + dacarbazine and paclitaxel + cisplatin⁽²⁵⁻²⁶⁾.

Hyalinizing stromal tumor is a very rare benign ovarian tumor. It is usually detected in the second and third decade. Symptoms are non-specific and are associated with the mere tumor mass. Usually it does not secrete hormones, although cases of androgenous activity have been described, resulting in virilization. Treatment is a sparing one⁽²⁷⁾.

LEYDIG AND SERTOLI CELL TUMORS

Tumors of this group account for 0.5% of ovarian tumors and less than 0.2% of ovarian cancers⁽²⁸⁾. These tumors consist of Leydig and Sertoli cells at varying proportions, frequently with heterologic inclusions. “Pure” forms are extremely rare⁽²⁹⁾. Most cases are detected in young women under 30. In 98% of the cases, the tumors are unilateral, of about 5-15 cm in diameter⁽¹⁸⁾. Production of androgens and associated therewith virilization is seen in 70-85% of cases⁽³⁰⁾. At diagnosis, 90% of the patients are at FIGO stage I. Scarcely 20% of these tumors manifest clinical malignancy, which is associated with histological differentiation grade⁽²⁰⁾. Prognosis is favorable, with a 5-years’ survival rate of 70-90%. Noteworthy is that recurrences develop rapidly but rarely. Late-stage cases carry a poor prognosis with a mortality rate of nearly 100% in this group of patients⁽²⁾.

Like in the case of granulosa cell tumors, the key therapeutic modality is surgery. In young women wishing to preserve fertility and at an early clinical stage, sparing treatment is recommended. In the remaining cases, radical approach is warranted^(1-2,6). Patients at FIGO stage I with a well-differentiated tumor do not require further treatment except for close follow-up. To the contrary, high-risk stage I patients (poorly differentiated tumor) and those at higher FIGO stages require adjuvant treatment based on platin, BEP, VAC (vincristin, adriamycin, cisplatin) or carboplatin and paclitaxel. In recurrent disease,

i o niskim stopniu zaawansowania stosować należy leczenie oszczędzające. W pozostałych przypadkach zaleca się leczenie radykalne^(1-2,6). Chore w I stopniu zaawansowania i z dobrze zróżnicowanym nowotworem nie wymagają dalszego leczenia – zaleca się wyłącznie obserwację. Z kolei w stopniu I wysokiego ryzyka (niskie zróżnicowanie nowotworu) i w wyższych stopniach zaawansowania zaleca się leczenie uzupełniające oparte na platynie BEP, VAC (winkrystyna, adriamycyna, cisplatylna) lub na karboplatynie czy paklitakselu. W przypadku nawrotu choroby stosuje się chemioterapię, radioterapię i ewentualnie hormonoterapię^(1-2,6,20).

GYNANDROBLASTOMA

Gynandroblastoma opisano po raz pierwszy w 1930 roku, a do tychczas przedstawiono niespełna 40 przypadków. Jest to guz mieszany, składający się z komórek ziarnistych i Sertoliego. Objawem dominującym jest hirsutyzm z zaburzeniami lub wtórnym brakiem miesiączek⁽³¹⁾. Guz wykazuje się niskim potencjałem złośliwości. Opisano tylko jeden przypadek wznowy, która wystąpiła po 10 latach, przy czym pierwotnie pacjentka nie otrzymała leczenia adiuwantowego⁽³²⁾. Obecnie nie ma wypracowanych standardów postępowania. U młodych kobiet zaleca się leczenie oszczędzające, u starszych wycięcie macicy z przydatkami i regularną obserwację.

GUZY SZNURÓW PŁCIOWYCH I ZREBU Z OBRĄCZKOWATYMI CEWKAMI

Guzy te w większości przypadków są łagodne. Mogą występować w każdym wieku, jednak najczęściej w 3. i 4. dekadzie życia⁽³³⁾. Mogą wydzielać estrogeny i progesteron, a przez to wywoływać zaburzenia miesiączkowania lub nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych⁽²⁰⁾. Charakterystyczną cechą jest częste (30%) współwystępowanie z zespołem Peutza-Jeghersa (ZPJ). Zazwyczaj są jednostronne, natomiast przy współwystępowaniu z ZPJ prawie zawsze obustronne i małe⁽³³⁾. Osiągają średnicę poniżej 3,5 cm, jednak nielicznie opisywane guzy złośliwe miały dość duże rozmiary (średnica 11-22 cm) i indeks mitotyczny w granicach 7-10/10 HPF⁽³³⁻³⁴⁾. Rozprzestrzeniają się prawdopodobnie głównie drogą limfatyczną⁽³⁴⁾. Również w tym przypadku nie przyjęto standardowego leczenia. Sugeruje się, w zależności od wieku, leczenie oszczędzające lub radykalne, w obu przypadkach poszerzone o usunięcie węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych. W postaci zaawansowanej zastosowanie ma chemioterapia BEP lub radioterapia^(20,34). Ze względu na częste współwystępowanie (15%) guzów z nowotworami szyjki macicy (*adenocarcinoma*) zaleca się pobranie biopsji z tarczy i kanału szyjki macicy⁽³³⁾.

chemotherapy, radiotherapy and possibly hormonal therapy are instituted^(1-2,6,20).

GYNANDROBLASTOMA

Gynandroblastoma was first described in 1930 and hitherto only about 40 cases were reported. This is a mixed tumor, composed of both granulosa and Sertoli cells. Predominating sign is hirsutism with disturbed menses or secondary amenorrhea⁽³¹⁾. The tumor presents a low malignancy potential. A single case of recurrence has been described, which occurred after 10 years whereby the patient did not receive any adjuvant treatment⁽³²⁾. To date, no therapeutic standards have been developed. In young women, sparing approach is recommended, while older ones require hysterectomy with adnexectomy and close follow-up.

SEX CORD TUMORS WITH ANNULAR TUBULES

These are mostly benign tumors. They may develop at any age, but peak at the 3rd and 4th decades⁽³³⁾. They may secrete estrogens and progesterone, thereby inducing disturbed menstruation or abnormal bleeding from the genital tract⁽²⁰⁾. A characteristic feature is frequent (30%) coexistence with Peutz-Jeghers syndrome. Tumors are usually unilateral, but in the setting of Peutz-Jeghers syndrome – nearly always bilateral and small⁽³³⁾. They do not exceed 3.5 cm in diameter, but rare reported malignant variants may reach considerable size of 11-22 cm and a mitotic index of 7-10 per 10 HPF⁽³³⁻³⁴⁾. They probably spread by lymphatic spaces⁽³⁴⁾. Also in this case, no generally accepted therapy standard exists. Depending on the patient's age, suggested treatment is either sparing or radical, in both cases extended to include pelvic and periaortal lymphadenectomy. Late stage disease requires adjuvant chemotherapy (BEP) or radiotherapy^(20,34). In view of frequent (15%) coexistence with cervical tumors (e.g. adenocarcinoma), biopsy of vaginal part and cervical canal is recommended⁽³³⁾.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Reed N., Millan D., Verheijen R. i wsp.: Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 31-36.
2. Colombo N., Parma G., Zanagnolo V., Insigna A.: Management of ovarian stromal cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2944-2951.
3. Pectasides D., Pectasides E., Psyrris A.: Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat. Rev.* 2008; 34: 1-12.
4. Schumer S.T., Cannistra S.A.: Granulosa cell tumor of the ovary. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1180-1189.
5. Schneider D.T., Calaminus G., Wessalowski R. i wsp.: Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2357-2366.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer. Adres: <http://www.nccn.org>.

7. Zhang M., Cheung M.K., Shin J.Y. i wsp.: Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary – an analysis of 376 women. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104: 396-400.
8. Jamieson S., Fuller P.J.: Management of granulosa cell tumour of the ovary. *Curr. Opin. Oncol.* 2008; 20: 560-564.
9. Zambetti M., Escobedo A., Pilotti S., De Palo G.: Cis-platinum/vinblastine/bleomycin combination chemotherapy in advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol. Oncol.* 1990; 36: 317-320.
10. 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.
11. Gershenson D.M., Morris M., Burke T.W. i wsp.: Treatment of poor-prognosis sex cord-stromal tumors of the ovary with the combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin. *Obstet. Gynecol.* 1996; 87: 527-531.
12. Homesley H.D., Bundy B.N., Hurteau J.A. i wsp.: 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.
13. Pautier P., Gutierrez-Bonnaire M., Rey A. i wsp.: Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2008; 18: 446-452.
14. Brown J., Shvartsman H.S., Deavers M.T. i wsp.: The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97: 489-496.
15. 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.
16. Manchana T., Ittiwut C., Mutirangura A., Kavanagh J.J.: Targeted therapies for rare gynaecological cancers. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 685-693.
17. Rey R.A., Lhommé C., Marcillac I. i wsp.: Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174: 958-965.
18. Shanbhogue A.K., Shanbhogue D.K., Prasad S.R. i wsp.: Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. *Radiographics* 2010; 30: 903-919.
19. Nocito A.L., Sarancone S., Bacchi C., Tellez T.: Ovarian thecoma: clinicopathological analysis of 50 cases. *Ann. Diagn. Pathol.* 2008; 12: 12-16.
20. DiSaia P.J., Creasman W.T.: *Clinical Gynecologic Oncology*. Wyd. 7, Elsevier 2007.
21. Leung S.W., Yuen P.M.: Ovarian fibroma: a review on the clinical characteristics, diagnostic difficulties, and management options of 23 cases. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2006; 62: 1-6.
22. Irving J.A., Alkushi A., Young R.H., Clement P.B.: Cellular fibromas of the ovary: a study of 75 cases including 40 mitotically active tumors emphasizing their distinction from fibrosarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30: 929-938.
23. Ducarme G., Wernert R., Fernandez-Valoni A., Voisin-Rigaud C.: Fibrosarcoma: a rare ovarian tumor. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006; 125: 141-142.
24. Kaya H., Sezik M., Ozkaya O. i wsp.: Color Doppler ultrasound in ovarian fibrosarcoma. *Gynecol. Oncol.* 2004; 94: 229-231.
25. Jiménez G.A., Castellví J., Benavente P.A. i wsp.: Ovarian fibrosarcoma: clinicopathologic considerations about the intraoperative and post-surgical procedures. *Case Report Med.* 2009: 802817.
26. Huang Y.C., Hsu K.F., Chou C.Y. i wsp.: Ovarian fibrosarcoma with long-term survival: a case report. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2001; 11: 331-333.
27. Irvanloo G., Nozarian Z., Sarrafpour B., Motahary P.: Sclerosing stromal tumor of the ovary. *Arch. Iran. Med.* 2008; 11: 561-562.
28. D'Souza L., Burgis J.T., Bacon J.L., Camps J.I.: A pure Sertoli cell tumor of the ovary in a 10-year-old female. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2007; 20: 257-259.
29. Oliva E., Alvarez T., Young R.H.: Sertoli cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 54 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29: 143-156.
30. Verdorfer I., Horst D., Höllrigl A. i wsp.: Sertoli-Leydig cell tumours of the ovary and testis: a CGH and FISH study. *Virchows Arch.* 2007; 450: 267-271.
31. Kapella M., Bakeland D., Blin V. i wsp.: Gynandroblastoma: a rare ovarian tumour. *Case report. Gynecol. Obstet. Fertil.* 2007; 35: 228-231.
32. Chivukula M., Hunt J., Carter G. i wsp.: Recurrent gynandroblastoma of ovary – a case report: a molecular and immunohistochemical analysis. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2007; 26: 30-33.
33. Lele S.M., Sawh R.N., Zaharopoulos P. i wsp.: Malignant ovarian sex cord tumor with annular tubules in a patient with Peutz-Jeghers syndrome: a case report. *Mod. Pathol.* 2000; 13: 466-470.
34. Shen K., Wu P.C., Lang J.H. i wsp.: Ovarian sex cord tumor with annular tubules: a report of six cases. *Gynecol. Oncol.* 1993; 48: 180-184.