

## Yolk sac tumour – characteristics of patient's group and treatment outcome

Guz pęcherzyka żółtkowego – charakterystyka grupy chorych oraz wyniki leczenia

Опухоль желточного пузыря – характеристика группы больных и результаты лечения

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik Kliniki: doc. dr hab. n. med. M. Bidziński

Correspondence to: Magdalena Miedzińska-Maciejewska, Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, ul. W. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: magdam@kkcmkp.pl

Source of financing: Department own sources

### Summary

**Introduction:** Yolk sac tumour is a very rare, highly aggressive germ cell neoplasm of ovaries. **The aim of the paper:** The aim of this paper is to present the group of patients, diagnosed with EST, treated in Department of Gynaecological Oncology, Cancer Centre, Warsaw, between 1994-2001. **Material and methods:** 11 patients were involved into the analysis. Yolk sac tumour was diagnosed in 13.25% of all patients with malignant germ cell tumours of reproductive organs. All patients were operated primarily outside our Centre. **Results:** The patients age varied from 16 to 44 years of age. Stage I according to FIGO classification was diagnosed in 6 patients (54.5%), 1 patient was with stage II, 2 patients in stage III and 2 patients in IV. All patients received 3 to 7 cycles of chemotherapy based on BEP regimen. I line therapy allowed to obtain 9 complete remissions, 1 stabilization of disease, and 1 case of progression. Recurrence of disease was found in 2 patients after about 6 months from first line treatment. Treatment failures (disease progression or recurrence) was reported in 3 patients that is in 27.7%. 3 patients were lost to follow-up during the first 4 months from prior chemotherapy. Within the rest of the group, no deaths were reported during observation period lasting from 2.6 to more than 10 years. In 3 patients the conservative surgery was performed; one successful pregnancy with delivery of healthy neonate was reported. **Conclusions:** The cure of the patients with yolk sac tumour is possible nowadays. Also it is possible to preserve fertility. But such outcome require to introduce the therapy as soon as possible, meaning optimal and proper staging surgery as well as intensive and early introduced chemotherapy.

**Key words:** yolk sac tumour/endodermal sinus tumour, malignant germ cell tumours, treatment, chemotherapy, surgery

### Streszczenie

**Wstęp:** Guz pęcherzyka żółtkowego jest bardzo rzadko występującym, bardzo agresywnym nowotworem germinalnym jajników. **Cel pracy:** Celem pracy jest przedstawienie grupy chorych z tym rozpoznaniem, leczonych w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych w Warszawie w latach 1994-2001. **Materiał i metody:** Analizie poddano 11 pacjentek. Guz pęcherzyka żółtkowego został rozpoznany u 13,25% chorych z guzami germinalnymi narządu rodnego. Wszystkie pacjentki miały przeprowadzony pierwotny zabieg operacyjny poza naszym ośrodkiem. **Wyniki:** Wiek chorych mieścił się w przedziale 16-44 lata. Pierwszy stopień zaawansowania według FIGO zdiagnozowano u 6 chorych (54,5%), drugi u jednej kobiety, stopień trzeci – u dwóch i czwarty u kolejnych dwóch kobiet. Wszystkie chore otrzymały od 3 do 7 cykli chemioterapii według schematu BEP. Na zakończenie leczenia pierwszorazowego uzyskano 9 odpowiedzi całkowitych, jedną stabilizację choroby i jedną progresję. Wznowa wystąpiła u dwóch pacjentek po około pół roku od zakończenia leczenia. Łącznie niepowodzenia, czyli progresję choroby lub też jej wznowę, odnotowano u 3 chorych, co stanowiło 27,7%. Trzy chore znikły z obserwacji w okresie do 4 miesięcy od zakończenia chemioterapii. U po-

zostałych pacjentek nie odnotowano zgonów podczas obserwacji trwającej od 2,6 roku do powyżej 10 lat. Z trzech chorych, które miały wykonany zabieg operacyjny oszczędzający narząd rodny, jedna zaszła w ciążę i urodziła zdrowe dziecko. **Wnioski:** Wyleczenie pacjentki z guzem pęcherzyka żółtkowego jest obecnie możliwe. Możliwe jest także zachowanie u niej płodności. Wymaga to jednak szybkiego zastosowania leczenia składającego się z radykalnego i poprawnie wykonanego pod względem diagnostycznym zabiegu operacyjnego oraz intensywnej, wcześniej wdrożonej chemioterapii.

**Słowa kluczowe:** guz pęcherzyka żółtkowego, złośliwe guzy germinalne, leczenie, chemioterapia, chirurgia

## Содержание

**Введение:** Опухоль желточного пузыря – это очень редко появляющееся, но очень агрессивное герминальное новообразование яичников. **Цель работы:** Цель работы состояла в том, чтобы представить группу больных с указанным rozpoznaniem, которые лечились в Клинике Новообразований Женских Половых Органов в Варшаве в течение 1994-2001 гг. **Материал и методы:** Анализировались данные 11 пациенток. Опухоль желточного пузыря была обнаружена у 13.25% больных с герминальными опухолями детородного органа. У всех пациенток была проведена первичная операция вне нашего Центра. **Результаты:** Возраст больных находился в границах от 16 до 44 лет. Первая степень развития согласно ФИГО была обнаружена у шести больных (54.5%), вторая – у одной женщины, третья степень – у двух а четвертая у очередных двух пациенток. Все больные получили от трех до семи циклов химиотерапии согласно схеме БЭП. После окончания первой очереди лечения было получено девять полных ответов. Один свидетельствовал о стабилизации болезни а один – о ее прогрессии. Рецидив был обнаружен у двух пациенток в течение около полугода после окончания терапии. Рассматривая совместно все неудачи, то есть прогрессию болезни и ее рецидив, можно сказать, что это относилось к трем больным, а это составляло 27.7%. Три больные исчезли из поля наблюдения в течение до четырех месяцев после окончания химиотерапии. У остальных пациенток не было отмечено смерти во время наблюдения, которое продолжалось от 2.6 года до более 10 лет. Из трех больных, у которых была проведена операция сохраняющая детородный орган, одна пациентка стала беременной и родила здорового ребенка. **Выводы:** Излечение пациентки с опухолью желточного пузыря в настоящее время возможно. Также возможно сохранение у нее способности деторождения. Однако для этого необходимо быстрое применение терапии состоящей из радикальной и правильно проведенной с диагностической точки зрения операции и интенсивной, рано предпринятой, химиотерапии.

**Ключевые слова:** опухоль желточного пузыря, злокачественные герминальные опухоли, лечение, химиотерапия, хирургия

## INTRODUCTION

**Y**olk sac tumour (endodermal sinus tumour, EST) first described by Teilum in 1959<sup>(1)</sup> is highly aggressive, malignant neoplasm of female genital tract, affecting mainly young women between 20-30 years of age. These neoplasms are found very rarely, accounting for about 10% of malignant germ cell tumours in adults to 22% in children<sup>(2)</sup>. It shows extra embryonal texture differentiating into the yolk sac, allantois and extra embryonal mesenchyme. Due to very rare incidence, little attention is paid to this neoplasm in gynaecological or oncological textbooks; hardly few lines. But this disease should be mentioned and remembered because due to the last years' progress it is possible not only to cure the patients but also such effective treatment that enables women to preserve their hormonal and reproductive functions. It seems justified to present the current knowledge of this rare and very aggressive neoplasm.

## WSTĘP

**G**uz pęcherzyka żółtkowego (*yolk sac tumor/endodermal sinus tumor*, EST) opisany przez Teilum w 1959 roku<sup>(1)</sup> jest bardzo złośliwym nowotworem narządów płciowych młodych kobiet, głównie dwudziesto-, trzydziestolatek. Na szczęście występuje bardzo rzadko, stanowiąc jedynie od około 10% nowotworów germinalnych jajnika u dorosłych do 22% u dzieci<sup>(2)</sup>. Wykazuje utkanie pozazarodkowe, czyli pęcherzyka żółtkowego, omoczni czy mezenchymy pozazarodkowej. Z uwagi na rzadkie występowanie w dostępnych podręcznikach ginekologii czy onkologii poświęca się mu niewiele uwagi, zaledwie kilka linijek tekstu. Warto jednak o nim pamiętać, gdyż dzięki postępowi, jaki się dokonał w ostatnich latach, możliwe jest obecnie nie tylko całkowite wyleczenie chorych, ale także takie poprowadzenie skutecznego leczenia, aby po jego zakończeniu kobiety zachowały czynność hormonalną i zdolność do

## OBJECTIVE

The purpose of this paper is to present the group of patients with EST treated in our Department between 1994 and 2001. Both clinical-morphological features and treatment modes with its results are presented. Concomitantly, we describe the current guidelines concerning the procedures in this rare, highly malignant but potentially curable neoplasm.

## MATERIAL AND METHODS

Between August 1994 and July 2001, 11 patients with diagnosis of pure EST were treated in Department of Gynaecological Oncology, Memorial Cancer Centre – Maria Skłodowska-Curie Institute, Warsaw. This number accounts for 13.25% of all patients with germ cell tumours treated during this time. All patients were operated on primarily outside our Centre, and 1 patient was directed to our Centre after surgery and I line chemotherapy failure. The analysis comprised the clinico-morphological features of the examined group, treatment methods, as well as direct and distant outcome.

## RESULTS

The patients age varied from 16 to 44 years of age (average 26). No children are treated in Cancer Centre in Warsaw. In all patients the disease itself was diagnosed due to the diagnostic procedures of associating symptoms. The most frequent complaints were pain and not precisely described enlargement of abdominal circumference. Less frequently, the disease was associated with menstrual disorders, evident ascites or palpable mass within the abdominal cavity. The symptoms duration before the definite diagnosis was from 3 to 177 days (average 45); in 6 patients (54.5%) it was shorter than one month. It is worth noticing that in our group of patients, no patients reported any complaints for digestive tract being so characteristic for ovarian cancer.

6 patients (54.5%) were evaluated as stage I according to FIGO classification, 1 patient in stage II, 2 patients in stage III, and 2 in stage IV. At the time of the first visit in our Department, 6 patients (54.5%) had no residual disease after surgery. 2 patients had local recurrence after optimal primary surgery, 1 patient with primarily disseminated disease after excision of pelvic tumour. 2 patients were directed to our Centre due to progression after prior non-optimal surgery. 3 patients were operated conservatively; the uterus and at least part of healthy ovary were intact, however in other 8 patients (72.7%) TAH and BSO were performed (table 1).

The time between primary surgery and first visit to our Department was 7 to 289 days (average 50). But the time between the primary surgery and introduction of chemotherapy was from 11 to 152 days (average 43). All patients

posiadania własnego potomstwa. Celowe wydaje się więc rozpropagowanie najnowszej wiedzy na temat tego rzadkiego i bardzo agresywnego nowotworu.

## CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie grupy chorych z EST leczonych w naszej Klinice w latach 1994-2001, zarówno cech kliniczno-morfologicznych, jak i sposobów leczenia oraz uzyskanych wyników. Równocześnie opisujemy aktualne zalecenia dotyczące postępowania w tym rzadkim, bardzo złośliwym, ale jednocześnie potencjalnie wyleczalnym nowotworze.

## MATERIAŁ I METODY

Między sierpniem 1994 a lipcem 2001 roku w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie leczonych było 11 pacjentek z rozpoznaniem czystym EST. Stanowiły one 13,25% wszystkich naszych chorych z guzami germinalnymi narządu rodowego leczonych w tym okresie. Wszystkie pacjentki miały przeprowadzony pierwotny zabieg operacyjny poza naszym ośrodkiem, a jedna chora została skierowana już po niepowodzeniu zarówno leczenia operacyjnego, jak i chemioterapii pierwszego rzutu. Analizie poddano cechy kliniczno-morfologiczne badanej grupy, metody ich leczenia, a także wyniki bezpośrednie i odległe.

## WYNIKI

Wiek chorych mieścił się w przedziale 16-44 lata (średnio 26 lat). Centrum Onkologii w Warszawie nie prowadzi leczenia dzieci. U wszystkich pacjentek choroba została rozpoznana w związku z włączoną diagnostyką towarzyszących jej objawów. Najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami były ból i niesprecyzowane bliżej powiększenie się obwodu brzucha, rzadziej chorobie towarzyszyły zaburzenia miesiączkowania, ewidentne wodobrzusze czy wyczuwalny guz w obrębie jamy brzusznej. Czas trwania objawów przed postawieniem rozpoznania dla całej grupy wynosił od 3 do 177 dni (średnio 45 dni), przy czym u sześciu chorych (54,5%) był on krótszy niż miesiąc. Warto zauważyć, że w naszej grupie chorych żadna pacjentka nie zgłaszała dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego tak charakterystycznych dla raka jajnika. W pierwszym stopniu zaawansowania według FIGO (Federation Internationale de Gynecologie Oncologique) było 6 chorych (54,5%), w drugim – jedna pacjentka i po dwie w stopniu trzecim i czwartym. W chwili zgłoszenia się do naszej Kliniki 6 kobiet było bez choroby makroskopowej po leczeniu chirurgicznym (54,5%). Dwie chore były z nawrotem lokalnym po radykalnym zabiegu operacyjnym, jedna – z chorobą pierwotnie rozsianą po wycięciu guza z miednicy małej. U dwóch pacjentek przy-

received BEP regimen; the number of cycles was 3 to 7 (average 6).

Due to the lack of preoperative AFP concentration determination we do not know the initial value of this marker. The first AFP determination was performed before the start of chemotherapy. This concerns to 10 patients; among them in 3 patients the AFP levels were within normal level, while in 7 patients were highly elevated – from 273 to 22 845 ng/ml. The normalization of marker level was reported just after one cycle of chemotherapy in 3 patients, after two cycles in other 3 patients, and after three cycles of therapy the AFP levels were normal in all patients. In none of the cases the abnormal level

czyną skierowania do Kliniki była progresja choroby po przeprowadzonym wcześniej nieradykalnym leczeniu chirurgicznym. U trzech kobiet wykonano zabieg oszczędzający macicę i przynajmniej część zdrowego jajnika, natomiast u pozostałych ośmiu pacjentek (72,7%) usunięto macicę z przydatkami (patrz tabela 1).

Czas od zabiegu chirurgicznego do zgłoszenia się do naszej Kliniki wynosił 7-289 dni (średnio 50 dni). Natomiast czas od operacji do wdrożenia chemioterapii – od 11 do 152 dni (średnio 43 dni). Wszystkie chore otrzymały chemioterapię według schematu BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna). Ilość cykli wynosiła od 3 do 7 (średnio 6 cykli).

Number of patients <i>Liczba chorych</i>	11
Age <i>Wiek</i>	16-44 years (median 26, SD 8) <i>16-44 lata (mediana 26, SD 8)</i>
Age of menarche <i>Wiek pierwszej miesiączki</i>	12-15 years (median 14) <i>12-15 lat (mediana 14)</i>
FIGO staging: <i>Stopień zaawansowania wg FIGO:</i>	
I	6 (54.5%)
II	1 (9.1%)
III	2 (18.2%)
IV	2 (18.2%)
Symptoms incidence (some of patients reported several symptoms): <i>Występowanie objawów (u części chorych występowało kilka objawów):</i>	11 (100%)
pain <i>ból</i>	5 (45.5%)
abdominal circumference enlargement <i>powiększenie obwodu brzucha</i>	5 (45.5%)
menstrual disorders <i>zaburzenia miesiączkowania</i>	2 (18.2%)
ascites <i>wodobrzusze</i>	1 (9.1%)
tumour <i>guz</i>	1 (9.1%)
Treatment prior to first visit to the Department: <i>Leczenie przeprowadzone przed zgłoszeniem się do Kliniki:</i>	
surgery <i>leczenie chirurgiczne</i>	10 (90.9%)
surgery and chemotherapy <i>chirurgia i chemioterapia</i>	1 (9.1%)
Clinical stage at the time of first visit to the Department: <i>Zaawansowanie choroby w chwili zgłoszenia się do Kliniki:</i>	
without any symptoms of disease <i>bez widocznych oznak choroby</i>	6 (54.5%)
local recurrence <i>nawrót lokalny</i>	2 (18.2%)
disease disseminated primarily <i>choroba pierwotnie rozsiana</i>	1 (9.1%)
progression after treatment <i>progresja po leczeniu</i>	2 (18.2%)

Table 1. Clinical characteristics of analysed group of patients

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna analizowanej grupy chorych

of HCG was found. Ca 125 was elevated in 2 patients with stage IV, as well as in 1 patient with FIGO stage III, with the local recurrence after surgery, found within the pelvis minor.

As a result of chemotherapy, 9 complete remissions were obtained, confirmed by clinical examination, image evaluation (ultrasound or CT of abdomen and pelvis minor) and normalization of marker serum level. Thos accounts for 81.8% of the whole group. In 1 patient stabilization of disease was confirmed, while in 1 patient we observer progression during treatment. The recurrence was found in 2 patients with FIGO stage II and III after 5.5 and 6.1 months from prior treatment, respectively. In one case, only the marker serum level increase was observed, while in the second case the local recurrence within pelvis minor was diagnosed. Both patients were again treated with BEP regimen chemotherapy. 1 patient required the change of chemotherapy regimen due to further progression – VIP regimen was introduced (vinblastine, ifosphamide, cisplatin) and then complete remission was confirmed. This patients is alive up to now (5.5 years), free of disease. In second patient also progression during II line of BEP chemotherapy was observed, but no further chemotherapy was administered due to bad tolerance and lack of patients compliance. This patient is also alive now, living with local recurrence for 2 years after withdrawing of chemotherapy. All treatment fail-

W związku z brakiem oceny stężenia AFP przed zabiegiem operacyjnym, nie posiadamy wyjściowego poziomu markera. Pierwsze oznaczenie AFP było wykonane przed rozpoczęciem chemioterapii. Dotyczy to 10 chorych, wśród których u 3 z nich stężenia były w granicach normy, natomiast u pozostałych 7 znacznie podwyższone – od 273 do 22 845 ng/ml. Już po jednym kursie chemioterapii nastąpiła normalizacja markera u trzech pacjentek, po dwóch kursach u kolejnych trzech, a po trzech cyklach już u wszystkich chorych stężenia AFP powróciły do normy. W żadnym przypadku nie stwierdzono nieprawidłowego poziomu HCG. Ca 125 było podwyższone u dwóch kobiet w stopniu zaawansowania FIGO IV, a także u jednej w stopniu FIGO III z nawrotem lokalnym w obszarze miednicy małej po leczeniu chirurgicznym.

W wyniku przeprowadzonej chemioterapii uzyskano 9 odpowiedzi całkowitych potwierdzonych badaniem klinicznym, obrazowym (USG lub TK jamy brzusznej i miednicy) i normalizacją markera. Stanowi to 81,8% całej grupy chorych. U jednej chorej uzyskano stabilizację choroby, a u jednej nastąpiła progresja w trakcie leczenia. Wznowa wystąpiła u dwóch pacjentek, z II i III stopniem zaawansowania według FIGO po 5,5 i 6,1 miesiąca od zakończenia leczenia. W jednym przypadku obserwowano wyłącznie wzrost stężenia markerów, a w drugim rozpoznano wznowę miejscową w obszarze miednicy

Type of surgical procedure: <i>Rodzaj zabiegu operacyjnego:</i> unilateral adnexectomy <i>jednostronne usunięcie przydatków</i> unilateral adnexectomy and partial resection of second ovary <i>jednostronne usunięcie przydatków i częściowe drugiego jajnika</i> TAH and BSO <i>usunięcie macicy z przydatkami</i>	1 (9.1%) 2 (18.2%) 8 (72.7%)
BEP chemotherapy in all patients – number of cycles <i>Chemioterapia BEP u wszystkich chorych – ilość kursów</i>	3-7 (median 5.6) <i>3-7 (mediana 5,6)</i>
Results <i>Wyniki</i>	9 CR (81.8%) 1 SD (9.1%) 1 PD (9.1%)
Recurrence <i>Wznowa</i>	2 (18.2%)
Time interval to recurrence <i>Czas do wznowy</i>	164 and 184 days <i>164 i 184 dni</i>
Observation time: <i>Okres obserwacji:</i> less than 4 months <i>poniżej 4 miesięcy</i> 2-3 years <i>2-3 lata</i> more than 7 years <i>powyżej 7 lat</i>	3 (27.3%) 1 (9.1%) 7 (63.6%)

Tabela 2. Treatment mode and results within analysed group of patients

Tabela 2. Rodzaj leczenia oraz wyniki terapii w analizowanej grupie chorych

ures in the examined group – progression or recurrence – were reported in 3 patients that accounts for 27.7% of all. No deaths were observed during observation period, however 1 patient with progression after I line of treatment was lost to follow-up. In 2 patients the follow-up time was short – 2.8 and 3.2 months, in 1 patient was 2.6 years, but in the rest 7 patients was more than 7 years. Among 3 patients after conservative surgery, 1 patient became pregnant after 2.5 years from last cycle of chemotherapy and delivered healthy child (table 2).

## DISCUSSION

Due to the rare incidence of EST the examined groups of patients are usually small (few to dozen or so), and collected for many years that significantly complicates to compile the recommendations of obligatory procedures. Mainly EST are analysed as a subgroup of malignant germ cell tumours, therefore the detailed data concerning the pure EST are not always available. Among the recent data, one of the most numerous, collected for 20 years, group of 23 patients with endodermal sinus tumour was described by Lai et al.<sup>(3)</sup>; Ayhan et al.<sup>(4)</sup> presented 22 patients, Chow et al.<sup>(5)</sup> – 15 patients, Tangir et al.<sup>(6)</sup> – 12 patients, Tewari et al.<sup>(7)</sup> presented 8 patients. The number of our group collected by 7 years, presenting 13.25% of all malignant germ cell tumours does not differ from the other data. Any reliable statistical analysis is not possible with so small numbers of patients, and are connected with many disagreements.

Regarding the successes of chemotherapy during the last years, the attitude to yolk sac treatment was possible to change. Very extensive surgery was replaced with conservative surgery preserving reproductive organs and early introduction of chemotherapy. Such approach is not possible in all cases, however, more and more patients preserve their hormonal and reproductive functions after successful therapy. Within our group, only 3 patients were operated with fertility sparing approach that accounts for 27.3%. This analysis involves patients from 1994 to 2001; operations were performed in different gynaecological departments in different parts of Poland. The lack of direct access to chemotherapy department could cause more radical surgical procedures. Chemotherapy for EST should be started as soon after surgery as possible, specially after conservative surgery. In our analysis, the time interval between surgery and first cycle of chemotherapy was 43 days, that is probably connected with problems of immediate admissions to chemotherapy departments. All patients received chemotherapy based on BEP regimen that is recommended in the treatment of EST for 20 years.

AFP (alpha-fetoprotein), synthesized and secreted by yolk sac cells is a very useful tool in primary diagnostics, when monitoring the results of therapy, and for detecting recurrence after chemotherapy end<sup>(8)</sup>. One should remember

małej. Obie pacjentki były leczone ponownie chemioterapią BEP. Jedna z powodu kolejnej progresji wymagała zmiany chemioterapii na schemat VIP (winblastyna, ifosfamid, cisplatyna), po zastosowaniu którego stwierdzono całkowitą odpowiedź. Pacjentka od 5,5 roku (do chwili obecnej) żyje bez oznak choroby. U drugiej chorej także nastąpiła progresja w trakcie II rzutu BEP, jednak nie włączono kolejnej linii leczenia z uwagi na złą tolerancję i rezygnację kobiety z dalszej terapii. Pacjentka żyje do chwili obecnej (2 lata po zakończeniu chemioterapii) ze wznową miejscową. Łącznie niepowodzenia leczenia naszej grupy, czyli progresję choroby lub też jej wznowę, odnotowano u 3 chorych, co stanowi 27,7%. Nie stwierdzono zgonów w trakcie obserwacji, z tym że chora, u której nastąpiła progresja choroby po leczeniu I rzutu, znikła z obserwacji po opuszczeniu Kliniki. U dwóch pacjentek okres obserwacji był krótki – 2,8 i 3,2 miesiąca, u jednej wynosił 2,6 roku, natomiast u pozostałych 7 kobiet powyżej 7 lat. Z trzech chorych, które miały wykonany zabieg operacyjny oszczędzający narząd rodny, jedna zaszła w ciążę po 2,5 roku od zakończenia chemioterapii i urodziła zdrowe dziecko (patrz tabela 2).

## DYSKUSJA

Z uwagi na rzadkie występowanie nowotworu pęcherzyka żółtkowego badane grupy chorych są z reguły nieliczne, zwykle kilku-, kilkunastoosobowe i zbierane są na przestrzeni wielu lat, co znacznie utrudnia zaproponowanie wiążących zaleceń. Przeważnie stanowią jedynie analizowaną podgrupę złośliwych guzów germinalnych jajników będących głównym celem badania i nie zawsze są dostępne szczegółowe dane odnoszące się do grupy czystych EST. Wśród nowszych doniesień jedną z największych, zbieranych przez 20 lat, 23-osobową grupę pacjentek z EST opisali Lai i wsp.<sup>(3)</sup>, Ayhan i wsp.<sup>(4)</sup> przedstawili grupę 22 chorych, Chow i wsp.<sup>(5)</sup> grupę liczącą 15 chorych, Tangir i wsp.<sup>(6)</sup> grupę 12-osobową, Tewari i wsp.<sup>(7)</sup> opisali grupę obejmującą 8 pacjentek. Liczebność naszej grupy, zbieranej przez 7 lat, stanowiącej 13,25% ogółu guzów germinalnych, nie odbiegała od przedstawionych danych światowych. Jakikolwiek wiarygodne opracowania statystyczne przy tak małej liczebności grup są niemożliwe i wiążą się z dużymi rozbieżnościami.

W związku z sukcesami zastosowania chemioterapii w ostatnich latach możliwa była zmiana podejścia do leczenia guza pęcherzyka żółtkowego. Zabiegi operacyjne o rozległym zakresie zastąpiono operacjami oszczędzającymi narząd rodny z wczesnym włączaniem intensywnego leczenia cytostatykami. Oczywiście, nie jest to możliwe we wszystkich przypadkach, jednak coraz więcej chorych po wyleczeniu zachowuje czynność hormonalną i płodność. W naszej grupie jedynie trzy chore miały wykonany zabieg operacyjny oszczędzający narząd rodny, co stanowiło 27,3%. Analiza objęła chore z lat 1994-2001, a operacje były wykonywane na oddziałach ginekologicz-

that elevated levels of AFP may associate with also other diseases, like hepatic disorders. Perhaps in the future, the other markers specific for EST, like renal cell carcinoma antigen<sup>(9)</sup> or GGTP<sup>(10)</sup>, will show their clinical usefulness. In our group we obtained 72.7% of distant survivals. Such outcome is fully satisfying regarding the fact of delays in introducing chemotherapy that was mentioned earlier. The current recommendations on EST treatment<sup>(11,12)</sup> include the necessity of primary surgery with optimal cytoreduction and complete staging procedures (tumour resection, partial resection of second ovary, omentectomy, pelvic and para-aortic lymphadenectomy or at least lymph nodes biopsy, multiple peritoneal biopsies, peritoneal washing). Due to very young age of patients with EST, the conservative surgery should be always considered, remembering the facts that this neoplasm is very rarely bilateral and presents very high chemosensitivity. In all cases of EST, regardless of surgery performed and stage, the immediate chemotherapy administration is necessary. From the 80-ties up till now the recommended chemotherapy regimen is BEP<sup>(13)</sup> with cisplatin as the basic cytostatic drug. The cytotoxic treatment should be short but of high intensity. In stage I, 3 to 4 cycles are recommended, and in stages II to IV – 4-6 cycles. At least one course should be administered after the normalization of AFP serum level. In cases of gross residual disease after primary surgery the number of consolidating cycles should be from 2 to 3. Radiotherapy or second-look operations after chemotherapy completion with AFP normal values are not currently recommended. Chemotherapy according to BEP regimen is currently the standard treatment, however, the discussions on some modifications improving efficacy of this treatment and reducing the toxicity are continued:

- It is not definite, which BEP regimen (5- or 3-days) should be reference regimen. In Poland 5-days regimen is recommended. However, results of many papers indicate that reducing the number of days with the dose increase may be well tolerated, effective, and less troublesome for patients. Some other modifications – 2-days regimen may also be found<sup>(14)</sup>;
- In more advanced stages the neoadjuvant chemotherapy is more willingly used before radical surgery;
- The opinions appear that bleomycin should be avoided in teen-ager patients due to the risk of pulmonary fibrosis that may reach even 2%;
- In cases of low risk factors, cisplatin in combination with etoposide may appear sufficient enough, while in young patients with high risk factors, ifosfamide may be added to cisplatin and etoposide instead of bleomycin.

## CONCLUSIONS

The complete cure of the patient with EST is currently possible. Moreover, it is possible to preserve patient's

no-położniczych w różnych rejonach Polski. Brak bezpośredniego dostępu do oddziału chemioterapii mógł często powodować znacznie radykalniejsze postępowanie chirurgiczne. Chemioterapia w przypadkach EST powinna być wdrażana jak najwcześniej po leczeniu chirurgicznym, zwłaszcza oszczędzającym. W naszej analizie odstęp czasowy pomiędzy chirurgią a podaniem pierwszego kursu cytostatyków wyniósł średnio 43 dni, co jest właśnie najpewniej związane z dużym rozproszeniem chorych i problemami z szybkim ich pokierowaniem do oddziałów chemioterapii. Wszystkie pacjentki otrzymały rekomendowaną od około dwudziestu lat chemioterapię według schematu BEP.

Bardzo użytecznym narzędziem w diagnostyce wstępnej, monitorowaniu leczenia oraz w wykrywaniu nawrotu choroby po zakończonej chemioterapii jest alfa-fetoproteina (AFP) syntezowana i wydzielana przez komórki guza pęcherzyka żółtkowego<sup>(8)</sup>. Należy oczywiście pamiętać, że zwiększone stężenia AFP mogą towarzyszyć również innym schorzeniom, zwłaszcza wątroby. Być może w przyszłości znajdą zastosowanie kliniczne także i inne markery specyficzne dla EST, np. antygen komórek raka nerki (*renal cell carcinoma antigen*)<sup>(9)</sup> czy gamma-glutamylotranspeptydaza (GGTP)<sup>(10)</sup>.

W naszej grupie chorych uzyskaliśmy 72,7% odległych przeżyć. Biorąc pod uwagę omawiane już wcześniej duże opóźnienia we włączeniu chemioterapii, jest to wynik w pełni zadowalający.

Obecne zalecenia dotyczące leczenia EST<sup>(11,12)</sup> obejmują konieczność przeprowadzenia pierwotnego zabiegu operacyjnego zapewniającego optymalną cytoredukcję z pełną diagnostyką stopnia zaawansowania, czyli resekcją guza, klinową resekcją drugiego jajnika, usunięcie sieci, węzłów chłonnych okołoaortalnych i biodrowo-zaślonoowych (przynajmniej biopsje), liczne biopsje otrzewnej, pobranie płynu otrzewnowego do badania cytologicznego. Z uwagi na młody wiek chorych zawsze należy rozważyć wykonanie zabiegu oszczędzającego narząd rodny, zwłaszcza przy niezmiernie rzadkim obustronnym występowaniu tego nowotworu i jego wysokiej chemiowrażliwości. W każdym przypadku EST, niezależnie od rodzaju wykonanego zabiegu operacyjnego i stopnia zaawansowania, konieczne jest szybkie zastosowanie chemioterapii. Od końca lat osiemdziesiątych aż do chwili obecnej zalecanym programem jest BEP<sup>(13)</sup>. Podstawowym lekiem w tym schemacie jest cisplatyna. Stosowane leczenie cytostatykami powinno być krótkie, ale o dużej intensywności. W I stopniu zaawansowania od 3 do 4 kursów, a w stopniach II-IV od 4 do 6. Przynajmniej jeden kurs powinien być podany już po uzyskaniu normalizacji AFP. W przypadku pozostawionej dużej masy guza po pierwotnym zabiegu operacyjnym ilość kursów konsolidujących powinna wynosić od 2 do 3. Nie zaleca się obecnie stosowania radioterapii czy też operacji „drugiego wglądu” po zakończeniu leczenia przy uzyskanej normie AFP.

reproductive functions. But the condition is to begin treatment as soon as possible; treatment that should consist of optimal surgery and proper staging procedures, as well as intensive early introduced chemotherapy. It should be emphasized that such treatment should be conducted in highly specialized centres of gynaecological oncology, having at their disposal all tools and procedures in histopathologic, laboratory and radiologic diagnostics as well as chemotherapy and intensive care departments.

#### BIBLIOGRAPHY:

#### PISMIENICTWO:

1. Teilum G.: Endodermal sinus tumours of the ovary and testis. Comparative morphogenesis of the so-called mesoepithroma ovarii (Schiller) and extraembryonic (yolk sac-allantoic) structures of the rat's placenta. *Cancer* 1959; 12: 1092-1105.
2. 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.
3. Lai Ch.H., Chang T.Ch., Hsueh S. i wsp.: Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol. Oncol.* 2005; 96: 784-791.
4. Ayhan A., Taskiran C., Bozdag G. i wsp.: Endodermal sinus tumour of the ovary: the Hacettepe University experience. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 123: 230-234.
5. Chow S.N., Yang J.H., Lin Y.H. i wsp.: Malignant ovarian germ cell tumours. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1996; 53: 151-158.
6. Tangir J., Zelterman D., Ma W., Schwartz P.E.: Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumours of the ovary. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101: 251-257.
7. Tewari K., Cappuccini F., Disaia P.J. i wsp.: Malignant germ cell tumours of the ovary. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95: 128-133.
8. Romero R., Schwartz P.E.: Alpha fetoprotein determinations in the management of endodermal sinus tumours and mixed germ cell tumours of the ovary. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981; 141: 126-131.
9. Yan M., Ghorab Z., Nadji M.: Renal cell carcinoma antigen is expressed by yolk sac tumours and yolk sac elements of embryonal carcinomas. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2003; 11: 113-115.
10. Hanigan M.H., Frierson H.F.Jr., Abeler V.M. i wsp.: Human germ cell tumours: expression of gamma-glutamyl transpeptidase and sensitivity to cisplatin. *Br. J. Cancer* 1999; 81: 75-79.
11. Gitsch G.: Management of ovarian germ cell tumours. 3<sup>rd</sup> European Conference: Perspectives in Gynaecologic Oncology. Nice, France, 2006: 93-98.
12. Lu K.H., Gershenson D.M.: Update on the management of ovarian germ cell tumours. *J. Rep. Med.* 2005; 50: 417-425.
13. Gershenson D.M., Kavanagh J.J., Copeland L.J. i wsp.: Treatment of malignant nondysgerminomatous germ cell

Chemioterapia według schematu BEP jest w chwili obecnej leczeniem standardowym, jednak toczą się dyskusje nad pewnymi modyfikacjami postępowania mającymi na celu zwiększenie skuteczności leczenia i jednocześnie zminimalizowanie jego toksyczności:

- Nie jest rozstrzygnięte, który schemat BEP, pięciodniowy, powinien być schematem referencyjnym. W Polsce zalecana jest chemioterapia pięciodniowa. Niemniej jednak wyniki wielu prac wskazują, że zmniejszenie ilości dni z podniesieniem dawki może być dobrze tolerowane, skuteczne, a jednocześnie mniej uciążliwe dla pacjentki. Można znaleźć także pewne dalsze modyfikacje, jak np. schemat dwudniowy<sup>(14)</sup>;
- W stopniach zaawansowanych coraz chętniej stosowana jest chemioterapia neoadiuwantowa przed radykalnym leczeniem operacyjnym;
- Pojawiają się opinie, że należy unikać stosowania bleomycyny u chorych nastoletnich ze względu na ryzyko zwłóknienia płuc, które może wynosić nawet do 2%;
- W przypadkach o niskim ryzyku wystarczającym schematem może okazać się cisplatyna z etopozydem, natomiast przy wysokim ryzyku u młodych chorych postuluje się dołączanie ifosfamid do cisplatyny i etopozydu zamiast bleomycyny.

#### PODSUMOWANIE

Wyleczenie chorej z EST jest obecnie możliwe. Co więcej, możliwe jest także zachowanie u niej płodności. Wymaga to jednak szybkiego zastosowania leczenia składającego się z radykalnego i poprawnie wykonanego pod względem diagnostycznym zabiegu operacyjnego oraz intensywnej, wcześniej wdrożonej chemioterapii. Podkreślenia wymaga fakt, że powinno być ono prowadzone w wysokospecjalistycznych ośrodkach ginekologii onkologicznej dysponujących pełnym zapleczem diagnostyki patomorfologicznej, laboratoryjnej i obrazowej, z oddziałem chemioterapii i intensywnej terapii.

tumours of the ovary with vinblastine, bleomycin and cisplatin. *Cancer* 1986; 57: 1731-1737.

14. Tay S.K., Tan L.K.: Experience of a 2-day BEP regimen in postsurgical adjuvant chemotherapy of ovarian germ cell tumours. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2000; 10: 13-18.