

Regresja markera CA 125 po dwóch kursach neoadjuwantowej chemioterapii jako czynnik prognostyczny u chorych na raka jajnika i pierwotnego surowiczego raka otrzewnej poddawanych interwałowej operacji cytoredukcyjnej

CA 125 regression after two cycles of neoadjuvant chemotherapy as prognostic factor in patients with advanced ovarian cancer and primary peritoneal serous cancer who underwent interval surgical cytoreduction

Gąsowska-Bodnar Agnieszka¹, Bodnar Lubomir², Wcisło Gabriel Benedykt²,
Jerzak Małgorzata Maria¹, Szczylik Cezary², Baranowski Włodzimierz¹

¹ Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

² Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

Streszczenie

Cel pracy: Ocena regresji stężenia markera CA 125 w trakcie neoadjuwantowej chemioterapii (NAC), u chorych na raka jajnika (OC) i pierwotnego surowiczego raka otrzewnej (PPSC) poddawanych interwałowej operacji cytoredukcyjnej (IOC) jako czynnika prognostycznego.

Materiał i metody: Analizie retrospektywnej poddano 31 kolejnych chorych z rozpoznaniem OC lub PPSC w stadium zaawansowania FIGO IIIc lub IV, u których wykonano laparoskopię/ laparotomię zwiadowczą, a następnie poddawano NAC zawierającej analogi platyny. Do oceny statystycznej zastosowano współczynnik regresji markera nowotworowego CA 125 (RCA 125) zdefiniowany jako \log_{10} (CA 125 po 2 pełnych kursach NAC/CA 125 wyjściowe). Mediana RCA 125 wyniosła: -0,788, którą wykorzystano do dychotomizacji grupy.

Optymalną IOC przeprowadzono u 67,74% (21/31), suboptymalną cytoredukcję wykonano u 25,81% (8/31), zaś u 6,45% (2/31) nie wykonano zabiegu z powodu progresji choroby.

Wyniki: Analiza jednoczynnikowa wykazała związek pomiędzy uzyskanym czasem do progresji a wielkością RCA 125, co potwierdzono w analizie wieloczynnikowej HR 0,27 (95%CI, 0,15-0,96; p=0,0118). Analogicznie, w analizie jednoczynnikowej zauważono związek pomiędzy całkowitym czasem przeżycia a wielkością RCA 125 oraz zakresem IOC.

Adres do korespondencji:

Agnieszka Gąsowska-Bodnar
Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny,
00-909 Warszawa, ul. Szaserów 128
e-mail: agnga@mp.pl

Otrzymano: 28.12.2007

Zaakceptowano do druku: 30.01.2008

Gąsowska-Bodnar A, et al.

W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że RCA 125 był niezależnym korzystnym czynnikiem prognostycznym, HR-0,18 (95%CI, 0,07-0,56; $p=0,004$). Zaobserwowano większą częstość uzyskiwania optymalnych cytoredukcji w przypadku wysokiego RCA 125 ($p=0,0278$, $U=50,0$).

Wnioski: Współczynnik regresji stężenia markera CA 125 w trakcie NAC ma znaczenie prognostyczne u pacjentek z OC i PPSC. Wysoki RCA 125 jest korzystnym czynnikiem predykcyjnym dla możliwości uzyskania optymalnej IOC.

Słowa kluczowe: **rak jajnika / CA 125 / neoadjuwantowa chemioterapia /
/ interwałowa operacja cytoredukcyjna /**

Abstract

Objectives: The aim of our study was to assess the prognostic role of CA 125 regression during neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with ovarian cancer (OC) or primary peritoneal serous carcinoma (PPSC) that underwent interval debulking surgery (IOC).

Material and methods: Thirty one patients with advanced OC or PPSC (FIGO stage IIIc and IV) who underwent initial exploratory surgery, followed by NAC containing platinum analogs, have been analyzed, retrospectively. We have used a regression coefficient (RCA 125), which was calculated as following: \log_{10} (CA 125 level measured after two cycles of NAC/baseline CA 125) for statistical analysis. The median value of RCA 125 reached -0.788 and has been used to dichotomize. Optimal IOC has been performed in 67.74% (21/31) patients, suboptimal in 25.81% (8/31) patients and 6.45% (2/31) of patients did not undergo IOC due to the progression of the disease.

Results: We have noted significant correspondence between time to progression and RCA 125 in univariate analysis, which we have also confirmed in multivariate analysis (HR 0.27; 95%CI, 0.15-0.96; $p=0.0118$). Similarly, we have observed significant relationship between overall survival, RCA 125 and extension IOC in univariate analysis. Multivariate analysis confirmed that RCA 125 was independent prognostic factor, HR-0.18 (95%CI, 0.07-0.56; $p=0.004$). In case of patients with high RCA 125, a greater rate of optimal debulking cytoreduction ($p=0.0278$, $U=50.0$) has been observed.

Conclusions: RCA 125 after two courses of NAC appears to be an important prognostic factor in patients with OC or PPSC, who underwent IOC. High RCA125 during NAC seems to be a good predictive factor in order to achieve optimal IOC.

Key words: **ovarian cancer – CA 125 / ovarian cancer – chemotherapy /
/ chemotherapy – neoadjuvant therapy / gynecological surgical procedures –
– interval surgical cytoreduction /**

Wstęp

Rak jajnika nadal pozostaje poważnym problemem zarówno diagnostycznym, jak i leczniczym, pomimo dużego postępu we współczesnej ginekologii onkologicznej. Według ostatniego Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2005 roku odnotowano 3355 przypadków raka jajnika, co stanowi 5,4% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet (piąte miejsce po raku piersi, płuca, trzonu macicy oraz jelita grubego). Jednocześnie w tym samym roku zmarło aż 2357 chorych z tego powodu, co powoduje że rak jajnika jest czwartą przyczyną zgonów spośród nowotworów złośliwych występujących u kobiet oraz pierwszą spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych [1]. Wysoka śmiertelność w tej grupie pacjentek wynika z wykrywania choroby u około 70% przypadków w stadium zaawansowanym tj. III i IV stopniu wg klasyfikacji FIGO (*Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique*) [2]. Głównym powodem tego zjawiska jest brak charakterystycznych objawów choroby oraz brak czułych i swoistych testów dla wczesnego wykrywania raka jajnika [3].

Termin chemioterapia neoadjuwantowa został po raz pierwszy wprowadzony przez Frei w roku 1982 dla określenia terapii poprzedzającej operację guzów litych o zbyt dużym zasięgu do chirurgicznej ablacji [4].

Taki sposób postępowania zwiększa wskaźnik optymalnej operacji cytoredukcyjnej, zmniejsza zakres chirurgii, śmiertelność, skraca czas hospitalizacji oraz poprawia jakość życia [5]. Według Bristowa i wsp. [6] chore na zaawansowanego raka jajnika pozostają grupą pacjentek, u których w 40% przypadków istnieje możliwość przeprowadzenia operacji cytoredukcyjnej z pozostawieniem zmian nowotworowych o średnicy poniżej 2cm. Autorzy ci stwierdzają, że istnieje pozytywny związek pomiędzy stopniem maksymalnej cytoredukcji a medianą przeżycia badanych. Zaobserwowano, że każde 10% zwiększenie redukcji masy nowotworowej wiąże się z wydłużeniem mediany czasu przeżycia o 5,5%.

U kobiet z suboptymalnym wynikiem operacji cytoredukcyjnej stosowanie standardowej chemioterapii pozwoliło na odniesienie zdecydowanie mniejszej korzyści z takiego leczenia w porównaniu z grupą operowaną w sposób optymalny. Dla tych kobiet alternatywą pozostaje wykonanie odroczonej operacji cytoredukcyjnej po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej. W kolejnej metaanalizie, dotyczącej wpływu stosowania pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym u 835 pacjentek chorych na raka jajnika Bristow i wsp. [7] stwierdzili, że każde zwiększenie stopnia maksymalnej cytoredukcji o 10%, wydłuża medianę czasu przeżycia o 1,9 miesiąca.

Regresja markera CA 125 po dwóch kursach neoadjuwantowej chemioterapii...

Markery nowotworowe są wykorzystywane w grupach zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworu, ułatwiają monitorowanie wyników terapii, a w okresie remisji klinicznej służą przede wszystkim do wczesnego wykrywania nawrotu choroby. W raku jajnika powszechnie stosuje się do tego celu oznaczanie antygenu nowotworowego CA125. Jest to glikoproteina o wysokim ciężarze cząsteczkowym składająca się z krótkiego końca cytoplazmatycznego, domeny transbłonowej oraz długiej glikozylowanej domeny zewnątrzkomórkowej. Do wykrywania CA 125 stosuje się dwie grupy przeciwciał: OC125-podobne lub M11-podobne rozpoznające dwa różne epitopy w oddzielnych domenach antygenowych tego markera. Przy założeniu, że wartość progu odcięcia wynosi 35U/ml czułość badania antygenu CA125 określa się na 78% a specyficzność na 76% [8-10].

Cel pracy

Celem naszej pracy była ocena przydatności regresji markera CA125 u chorych na zaawansowanego raka jajnika, poddanych chemioterapii neoadjuwantowej i interwałowej operacji cytoredukcji jako czynnika prognostycznego i predykcyjnego na możliwość uzyskania optymalnej cytoredukcji w trakcie operacji interwałowej.

Materiał i metody

Charakterystyka pacjentek

Retrospektywnej analizie poddano wszystkie kolejne chore leczone w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej oraz Klinice Onkologii WIM pomiędzy styczniem 2003 roku a sierpniem 2007 r. spełniające następujące kryteria:

- wszystkie chore miały potwierdzone histopatologicznie rozpoznanie raka jajnika lub pierwotny surowiczy rak otrzewnej po operacji zwiadowczej,
- podwyższony poziom markera CA125 (powyżej 70U/ml) w dniu rozpoczęcia chemioterapii neoadjuwantowej,
- zaawansowany rak jajnika lub pierwotny surowiczy rak otrzewnej w stadium IIIC lub IV z potwierdzoną cytologicznie obecnością komórek nowotworowych w płynie z jamy opłucnowej ale bez zmian o charakterze przerzutowym w narządach miękkich,
- zastosowano chemioterapię opartą o pochodne platyny o założeniu neoadjuwantowym.

Analizie poddano 31 chorych, w której mediana wieku wyniosła 58 lat (w przedziale od 39 do 79 lat). Charakterystyka badanej grupy została przedstawiona w tabeli I.

W badaniu, laparotomię (laparoskopię) zwiadowczą zdefiniowano jako wstępną operację, w trakcie której wykonano pobranie wycinków do badania histopatologicznego z chorobowo zmienionych tkanek w jamie brzusznej oraz jajników (dopuszczalne było także diagnostyczne wycięcie obu jajników). Zaawansowanie choroby jako wstępnie nieoperacyjne definiowano, kiedy nasz zespół chirurgów (składający się z przynajmniej dwóch doświadczonych ginekologów) określał, że osiągnięcie optymalnej cytoredukcji z pozostawieniem zmiany poniżej 1cm nie jest możliwe do uzyskania w standardowej procedurze. Neoadjuwantową chemioterapię określono w pracy jako wstępne leczenie przed odroczonej operacji cytoredukcyjną zawierającą pochodne platyny zarówno w mono-

Tabela I. Charakterystyka pacjentek.

Liczba pacjentek	n = 31
Wiek, mediana, przedział (w latach)	58 (39-79)
Stan ogólny wg WHO:	
• 0	6,45% (2/31)
• 1	74,19% (23/31)
• 2	19,35% (6/31)
Powierzchnia ciała (m ²)	1,72 (95%CI; 1,63-1,8)
Zaawansowanie wg FIGO:	
• IIIC	90,33% (28/31)
• IV	9,67% (3/31)
Rodzaj chemioterapii neoadjuwantowej:	
• Paklitaksel/ Cisplatyna	16,14% (5/31)
• Paklitaksel/ Karboplatyna/ Caelyx	32,26% (10/31)
• Paklitaksel/ Karboplatyna	29,03% (9/31)
• Karboplatyna	22,57% (7/31)
Typ histologiczny:	
• Surowiczy	64,53% (20/31)
• Endometrialny	19,35% (6/31)
• Śluzowy	3,22% (1/31)
• Pierwotny surowiczy rak otrzewnej	9,68% (3/31)
• Niezróżnicowany	3,22% (1/31)
CA 125, średnie stężenie, 95% CI (U/ml)	
Przed NAC	3531,10 (95% CI, 255,52-6806,68)
Po II kursach NAC	1270,10 (95% CI, 84,07-3380,92)
Optymalna IOC	67,74% (21/31)
Suboptymalna IOC	25,81% (8/31)
Nie wykonano IOC z powodu progresji choroby	6,45% (2/31)
Odpowiedź kliniczna wg RECIST na NAC:	
• CR	12,90% (4/31)
• PR	74,20% (23/31)
• SD	6,45% (2/31)
• PD	6,45% (2/31)

Objaśnienia: BSA - CR - całkowita odpowiedź, PR - częściowa odpowiedź, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja, CI - przedział ufności, NAC - neoadjuwantowa chemioterapia, IOC - interwałowa operacja cytoredukcyjna

terapii, jak i w schematach skojarzonych z innymi cytostatykami, takimi jak: paklitaksel, liposomalna doksorubicyna.

Protokół interwałowej operacji cytoredukcyjnej zakładał wycięcie macicy z obustronnym usunięciem przydatków, sieci większej, obustronnie węzłów chłonnych biodrowych oraz okołoaortalnych a także, o ile było to konieczne w celu osiągnięcia radykalności zabiegu, częściową resekcję innych organów jamy brzusznej i miednicy mniejszej tzn. jelit, śledziony, trzustki, pęcherza moczowego. Zabieg operacyjny określano jako optymalny, jeżeli zmiany nowotworowe pozostawione w jamie brzusznej nie przekraczały średnicy 1cm, natomiast wynik zabiegu określano jako suboptymalny, gdy wymiar zmian resztkowych przekraczał ten wymiar.

U wszystkich pacjentek oznaczano poziom markera CA125 przed każdym kursem chemioterapii neoadjuwantowej. Do oceny wpływu stężenia CA 125 zastosowano współczynnik regresji tego markera zdefiniowanego jako:

$$\log_{10} \left(\frac{\text{CA 125 po dwóch kursach chemioterapii}}{\text{CA 125 wyjściowe przed leczeniem}} \right)$$

Analiza statystyczna

Czas wolny od progresji (TTP) oraz całkowity czas przeżycia (OS) ocenialiśmy w wszystkich pacjentów. Używaliśmy testu log-rank w estymatorze Kaplana-Meiera do analizy przeżyć i wpływu zmiennych na czas całkowitego przeżycia (analiza jednoczynnikowa). Czynniki wpływające na przeżycie chorych oceniano przy użyciu testu proporcjonalnego hazardu Coxa (tj. metody Walda) poprzez włączenie wszystkich istotnych zmiennych uzyskanych w analizie jednoczynnikowej.

Do porównania wyników nie spełniających założeń rozkładu normalnego stosowano test nieparametryczny – test Manna-Whitney'a (test U).

Analizę wykonaliśmy wykorzystując pakiet statystyczny STATISTICA PL (wersja 7.0). Do wszystkich testów statystycznych przyjęliśmy poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki

W badanej grupie średni poziom markera CA 125 przed chemioterapią neoadjuwantową wyniósł 3531,10 (95% CI, 255,52-6806,68), natomiast po II kursach leczenia uzyskano stężenie tego markera w 1270,10 (95% CI, 84,07-3380,92). Mediana współczynnika regresji markera CA 125 wyniosła -0,788, którą wykorzystano do dychotomizacji grupy.

U 67,74% (21/31) chorych wykonano optymalną operację cytoredukcyjną, natomiast suboptymalny zabieg przeprowadzono u 25,81% (8/31). Dwie analizowane chore (6,45%) nie zakwalifikowano do odroczonej operacji cytoredukcyjnej z powodu progresji choroby w trakcie NAC. Typ surowiczy raka jajnika rozpoznano u 64,53% (20/31), śluzowy 3,22% (1/31), endometrialny 19,35% (6/31), pierwotnego surowiczego raka otrzewnej stwierdzono u 9,68% (3/31) oraz typ niezróżnicowany u 3,22% (1/31) chorych.

Analiza jednoczynnikowa wykazała związek pomiędzy czasem wolnym od progresji a wielkością współczynnika regresji markera CA 125. (Tabela II).

Mediana TTP w grupie chorych z osiągniętym wysokim współczynnikiem regresji wyniosła 16,6 miesiąca, natomiast w grupie z niską wartością tego parametru wyniosła 10,3 miesiąca (log-rank test, $p=0,0285$). (Rycina 1).

Pozostałe analizowane parametry kliniczno- patologiczne, takie jak: wiek chorych, typ histopatologiczny, zakres odroczonej operacji cytoredukcyjnej, stan sprawności ogólnej, uzyskana odpowiedź w badaniach obrazowych według kryteriów RECIST, liczba podanych kursów chemioterapii neoadjuwantowej oraz zastosowanie paklitakselu nie wpłynęły istotnie statystycznie na czas wolny od progresji.

W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że współczynnik regresji markera CA 125 był niezależnym korzystnym czynnikiem prognostycznym czasu wolnego od progresji HR 0,27 (95% CI, 0,15-0,96). (Tabela III).

Badając wpływ wybranych parametrów kliniczno-patologicznych za pomocą analizy jednoczynnikowej stwierdzono związek pomiędzy czasem całkowitego przeżycia a wielkością współczynnika regresji markera CA 125 oraz zakresem odroczonej operacji cytoredukcyjnej. (Tabela IV).

Mediana OS w grupie chorych, u których osiągnięto optymalną cytoredukcję wyniosła 32,9 miesiąca natomiast pacjentki, u których uzyskano suboptymalną cytoredukcję lub też nie poddano IOC z powodu progresji choroby w trakcie

Tabela II. Wpływ zmiennych na czas do progresji (TTP) u chorych podanych chemioterapii neoadjuwantowej (analiza jednoczynnikowa).

Zmienna	Liczba (%)	Mediana przeżycia	Wartość p
Wiek			
> 65 lat	24 (77,4%)	13,0	0,6031
< 65 lat	7 (22,6%)	10,2	
Stadium FIGO			
IIIc	28 (90,3%)	13,1	0,6078
IV	3 (9,7%)	8,6	
Histopatologia			
Surowiczy	23 (74,2%)	5,3	0,4558
Inne	6 (25,8%)	13,7	
Zakres IOC			
Optymalna	21 (67,7%)	5,9	0,2365
Suboptymalna lub brak	10 (32,3%)	14,0	
PS			
0-1	24 (77,4%)	13,2	0,6530
2	6 (19,35%)	9,6	
Liczba kursów NAC			
3	22 (71%)	13,3	0,0834
> 3	9 (29%)	8,5	
NAC			
zawierająca paklitaksel	24 (74,4%)	10,6	0,7169
bez paklitaksel	7 (22,6%)	13,5	
R CA 125			
Niski	15 (51,6%)	10,3	0,0285*
Wysoki	16 (48,4%)	16,6	
Badania końcowe po NAC			
CR+PR	27 (87,1%)	12,5	0,5832
SD+PD	4 (12,9%)	10,6	

Objaśnienia: R CA 125 – współczynnik regresji markera nowotworowego CA 125 zdefiniowanego jako \log_{10} (CA 125 po 2 pełnych kursach NAC/CA 125 wyjściowe przed leczeniem); † podano wartość 25 percentyla przeżyjących ponieważ nie osiągnięto mediany, w nawiasie umieszczono medianę, NO – nie osiągnięto; * korelacja statystycznie znamienne ($p < 0,05$); PS – stan sprawności ogólnej według ECOG.

Tabela III. Wpływ zmiennych na czas do progresji (TTP) w analizie wieloczynnikowej.

Zmienne	Analiza wieloczynnikowa	
	Ryzyko względne (95% CI)	Wartość prawdopodobieństwa (p)
Współczynnik regresji markera CA 125	0,27 (0,15- 0,96)	P=0,0118
Liczba kursów NAC	NS	NS

Objaśnienia: CI – przedział ufności, NAC – neoadjuwantowa chemioterapia, NS – nieznamienne statystycznie

NAC mediana czasu przeżycia wyniosła 15,7 miesiąca (test log-rank, $p=0,012$). 2-letnie przeżycie chorych z wysokim współczynnikiem regresji wyniosło 75% natomiast w grupie z niską wartością tego parametru wyniosło 26% (log-rank test, $p=0,0023$). (Rycina 2).

Analizując wpływ pozostałych cech kliniczno-patologicznych takich jak: wiek chorych, typ histopatologiczny, stan sprawności ogólnej, uzyskana odpowiedź w badaniach obrazowych według kryteriów RECIST, liczba podanych kursów chemioterapii neoadjuwantowej oraz zastosowanie paklitakselu nie zauważono istotnie statystycznego wpływu na czas wolny od progresji.

Regresja markera CA 125 po dwóch kursach neoadjuwantowej chemioterapii...

Tabela IV. Jednoczynnikowa analiza zmiennych u chorych poddanych chemioterapii neoadjuwantowej według czasu całkowitego przeżycia (OS).

Zmienna	Liczba (%)	Mediana przeżycia	Wartość p
Wiek			
> 65 lat	24 (77,4%)	25,6	0,5010
< 65 lat	7 (22,6%)	15,8	
Stadium FIGO			
IIIc	28 (90,3%)	22,8	0,7972
IV	3 (9,7%)	27,1	
Histopatologia Surowiczy	23 (74,2%)	27,1	0,9403
inne	6 (25,8%)	24,3	
Zakres IOC			
Optymalna	21 (67,7%)	32,9	0,0120*
Suboptymalna lub brak	10 (32,%)	15,7	
PS wg ECOG			
0-1	24 (77,4%)	24,4	0,9312
2	6 (19,35%)	20,3	
Liczba kursów NAC			
3	22 (71%)	27,1	0,4801
> 3	9 (29%)	21,3	
NAC			
zawierająca paklitaksel	24 (74,4%)	27,1	0,3169
bez paklitakselu	7 (22,6%)	18,2	
R CA 125			
Niski	15 (51,6%)	26% (15,7) †	0,0023*
Wysoki	16 (48,4%)	75% (N O) †	
Badania końcowe po NAC			
CR+PR	27 (87,1%)	33,8	0,3117
ND+PD	4 (12,9%)	29,1	

Objaśnienia: R CA 125 – współczynnik regresji markera nowotworowego CA 125 zdefiniowanego jako \log_{10} (CA 125 po 2 pełnych kursach NAC/CA 125 wyjściowe przed leczeniem); † podano 2-letnie przeżycie chorych, w nawiasach podano medianę, NO – nie osiągnięto; * korelacja statystycznie znamienne ($p < 0,05$).

Tabela V. Wpływ zmiennych na czas całkowitego przeżycia w analizie wieloczynnikowej.

Zmienne	Analiza wieloczynnikowa	
	Ryzyko względne (95% CI)	Wartość prawdopodobieństwa (p)
Współczynnik regresji markera CA 125	0,18 (0,07 – 0,56)	P=0,004
Zakres IOC	NS	NS

Objaśnienia: CI – przedział ufności, IOC – interwałowa operacja cytoredukcyjna, NS – nieznamienne statystycznie

W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że współczynnik regresji markera CA 125 był niezależnym korzystnym czynnikiem prognostycznym HR 0,18 (95%CI, 0,07-0,56). (Tabela V). Dla pozostałych analizowanych paramertów nie zaobserwowano znaczenia prognostycznego.

Analizując wpływ parametrów kliniczno-patologicznych na możliwość uzyskania optymalnej cytoredukcji zauważono istotny wpływ regresji markera CA 125 po dwóch kursach chemioterapii neoadjuwantowej ($p=0,0197$, $U=47,0$). Stwierdzono większą częstość wykonania optymalnej cytoredukcji w przypadku wysokiego współczynnika regresji markera CA 125 ($p=0,0278$, $U=50,0$). (Tabela VI).

Tabela VI. Ocena wpływu wybranych parametrów kliniczno-patologicznych na możliwość uzyskania optymalności IOC.

Parametr kliniczno-patologiczny	Liczba (%)	U	Poziom p
Wiek			
> 65 lat	24 (77,4%)	108,0	0,9342
< 65 lat	7 (22,6%)		
Stadium FIGO			
IIIc	28 (90,3%)	109,0	0,9671
IV	3 (9,7%)		
Histopatologia Surowiczy	23 (74,2%)	101,0	0,6474
inne	6 (25,8%)		
PS wg ECOG			
0-1	21 (67,7%)	100,0	1,0000
2	10 (32,%)		
Liczba kursów NAC			
3	22 (71%)	109,5	0,9835
> 3	9 (29%)		
NAC zawierająca paklitaksel bez taksanu	24 (77,4%)	102,0	0,3303
	7 (19,35%)		
R CA 125, mediana (95% CI)	-0,788 (95% CI, -0,984 do -0,623)	47,0	0,0197*
R CA 125			
Niski	15 (51,6%)	50,0	0,0278*
Wysoki	16 (48,4%)		
Odpowiedź wg RECIST po NAC			
CR+PR	27 (87,1%)	109,5	0,9835
ND+PD	4 (12,9%)		

Objaśnienia: R CA 125 – współczynnik regresji markera nowotworowego CA 125 zdefiniowanego jako \log_{10} (CA 125 po 2 pełnych kursach NAC/ CA 125 wyjściowe przed leczeniem); * różnice znamienne statystyczne ($p < 0,05$); PS – stan sprawności ogólnej według ECOG; NAC – chemioterapia neoadjuwantowa; FIGO – klasyfikacja zaawansowania raka jajnika; RECIST – kryteria odpowiedzi klinicznej.

Tabela VII. Parametry okołoperacyjne IOC po chemioterapii neoadjuwantowej.

Parametr kliniczny, n=29	Wynik
Czas operacji- mediana, 95% przedział ufności (CI)	135 min (95% CI, 124-157)
Resekcja częściowa trzustki i śledziony	3,22% (1/29)
Resekcja jelita grubego	6,45% (2/29)
Częściowa resekcja pęcherza moczowego	3,22% (1/29)
Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz)	51,61% (16/29)
Krwotok	3,22% (1/29)
Reoperacje	3,22% (1/29)
Niedrożność przewodu pokarmowego	6,45% (2/29)
Liczba dni hospitalizacji- mediana, 95% przedział ufności (CI)	5 (95% CI, 5-6,4)

Pozostałe oceniane parametry kliniczno-patologiczne nie miały istotnego wpływu na zakres odroczonej operacji cytoredukcyjnej. Parametry zabiegów operacyjnych i powikłań przedstawiono w tabeli VII.

Gąsowska-Bodnar A, et al.

Mediana czasu operacji wynosiła 135 minut, a pobytu w szpitalu 5 dni. W celu osiągnięcia optymalności operacji pojedyncze chore wymagały usunięcia śledziony, częściowej resekcji trzustki lub pęcherza moczowego bądź odcinkowej resekcji jelita grubego. Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych było konieczne u 52% (16/29) chorych. Nie obserwowano zgonów u chorych poddanych procedurze IOC.

Dyskusja

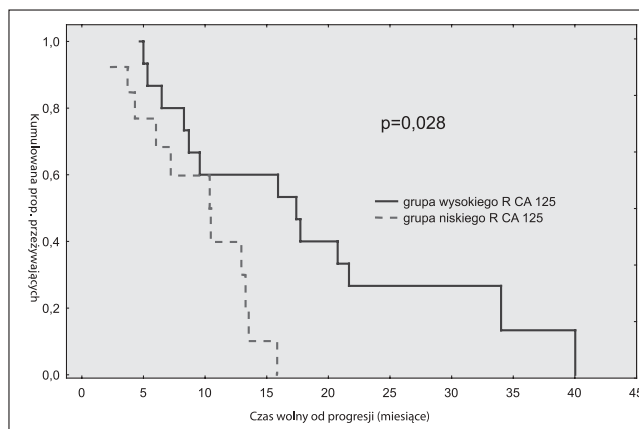
Standardem leczenia zaawansowanego raka jajnika jest wykonanie operacji cytoredukcyjnej, której celem jest maksymalne usunięcie zmian nowotworowych, następnie włącza się chemioterapię opartą na pochodnych platyny i paklitakselu [11]. Według Bristowa i wsp. [6] chore na raka jajnika w stadium III i IV wg FIGO są grupą, w której przeprowadzenie optymalnej operacji cytoredukcyjnej z pozostawieniem zmian nowotworowych poniżej 2cm średnicy jest możliwe zaledwie u około 40% leczonych. W przeprowadzonej metaanalizie 82 kohortowych badań w grupie 6885 chorych na zaawansowanego raka jajnika leczonych pochodnymi platyny, autorzy wykazali statystycznie znamiennej pozytywną korelację pomiędzy stopniem maksymalnej cytoredukcji, a medianą czasu przeżycia. Badacze ci wykazali, że każde zwiększenie o 10% maksymalnej cytoredukcji wiąże się ze zwiększeniem mediany czasu przeżycia o 5,5%.

W naszym badaniu stopień optymalnych operacji cytoredukcyjnych u pierwotnie nieoperacyjnych chorych wyniósł 67,74% (21/31), u pozostałych 25,81% (8/31) kobiet zakres operacji był suboptymalny, a u dwóch chorych w trakcie leczenia neoadjuwantowego stwierdzono progresję choroby nowotworowej i nie zostały zakwalifikowane do tej procedury.

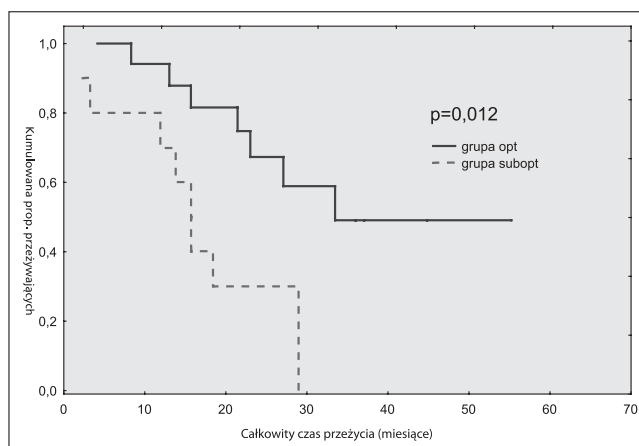
W odniesieniu do prospektywnego badania II fazy przeprowadzonego na grupie 63 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika w stadium III C, Kuhn i wsp. [12] uzyskali wyższy stopień 84% (26/31) optymalnych cytoredukcji z tym, że przyjęli jako parametr optymalności zabiegu 2cm jako wielkość zmian resztkowych. Badacze ci, wykazali znaczącą statystycznie poprawę uzyskanego odsetka operacji optymalnych w grupie otrzymującej neoadjuwantową chemioterapię przed właściwym leczeniem operacyjnym w porównaniu do grupy leczonej konwencjonalnie oraz znaczącą poprawę mediany czasu przeżycia 42 miesiące vs 23 miesiące w grupie leczonej konwencjonalnie.

Podobne wyniki uzyskali Chan i wsp. [13] oceniając wpływ chemioterapii neoadjuwantowej na jakość życia u 17 pacjentek. U 82,4% uzyskano odpowiedź po 3 kursach chemioterapii paklitaksel/ cisplatyna i przeprowadzono operację z pozostawieniem zmian mniejszych niż 2cm wśród 76,9% chorych. Mediana całkowitych przeżyć wyniosła 22,9 miesiąca a mediana czasu wolnego od choroby wyniosła 13,3 miesiąca. Pacjentki leczone chemioterapią neoadjuwantową miały lepszą jakość życia w porównaniu do chorych leczonych konwencjonalnie, ale nieznamiennej statystycznie. Autorzy zalecają chemioterapię neoadjuwantową dla chorych z zaawansowaną postacią raka jajnika, u których szansa wykonania optymalnej cytoredukcji jest niemożliwa.

Przeprowadziliśmy analizę potencjalnych czynników predykcyjnych dla możliwości osiągnięcia optymalnego wyniku operacji. Wśród analizowanych parametrów uzyskaliśmy

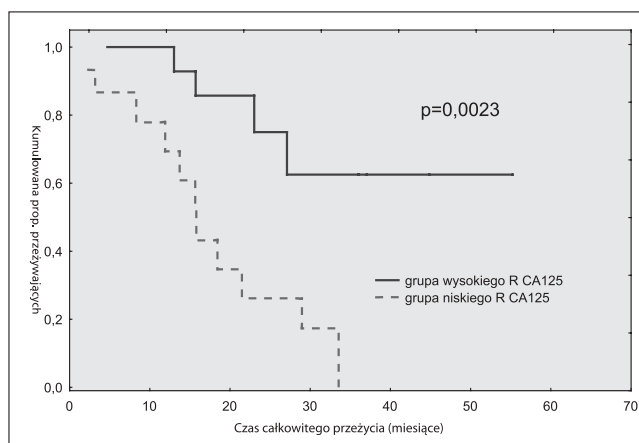


Rycina 1. Wpływ regresji markera CA 125 na czas do progresji.



Rycina 2. Czas całkowitego przeżycia w zależności od zakresu odczonej operacji cytoredukcyjnej.

Objaśnienia: opt – chore operowane optymalnie (choroba resztkowa poniżej 1cm średnicy); subopt – chore operowane suboptymalnie (choroba resztkowa powyżej 1cm średnicy).



Rycina 3. Czas całkowitego przeżycia w zależności od współczynnika regresji markera CA 125.

Objaśnienia: R CA 125 – współczynnik regresji markera nowotworowego CA 125 zdefiniowanego jako $\log_{10}(\text{CA 125 po 2 pełnych kursach NAC/CA 125 wyjściowe przed leczeniem})$.

Regresja markera CA 125 po dwóch kursach neoadjuwantowej chemioterapii...

znamienny statystycznie związek pomiędzy współczynnikiem regresji markera CA 125 a zakresem operacji cytoredukcyjnej. Stwierdziliśmy większą częstość optymalnych cytoredukcji w grupie z wysokim współczynnikiem regresji markera CA 125.

Poszukiwaniem nowych czynników predykcyjnych dla wyniku operacji zajmowali się Levine i wsp. [14], którzy określali rolę ekspresji genów ocenianych testem mikromacierzy oligonukleotydów RNA dla możliwości uzyskania maksymalnej cytoredukcji w trakcie pierwotnego zabiegu u 70 chorych na zaawansowanego surowiczego raka jajnika w stadium zaawansowanym (wg FIGO III B-IV). Optymalną cytoredukcję uzyskano u 45 pacjentek, suboptymalny zabieg zaś wykonano u 25 chorych. Analiza ekspresji genów w obu operowanych grupach nie wykazała statystycznie znamienych różnic i nie miała wpływu na możliwość uzyskania optymalnej cytoredukcji.

W naszym badaniu stwierdziliśmy, że wysoki współczynnik regresji jest korzystnym czynnikiem wpływającym na wydłużenie czasu do progresji. Mediana TTP w grupie chorych z osiągniętym wysokim współczynnikiem regresji wyniosła 16,6 miesiąca, natomiast w grupie z niską wartością tego parametru wyniosła 10,3 miesiąca. Analiza wieloczynnikowa, pokazała, że RCA125 jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym dla czasu do progresji.

Le i wsp. [15] określali rolę prognostyczną odpowiedzi według kryteriów CA 125 jako zmniejszenie o 50% wartości po trzech kursach chemioterapii neoadjuwantowej w stosunku do wyjściowego stężenia markera. Autorzy ci stwierdzili, że 83% chorych uzyskała odpowiedź według tych kryteriów. W analizie wieloczynnikowej odpowiedź nie miała znaczenia predykcyjnego dla czasu wolnego od progresji. Mediana czasu przeżycia w grupie chorych ze spadkiem wartości markera powyżej 50% wartości wyjściowej wyniosła 71 miesiące, natomiast w drugiej grupie mediana wyniosła 44 miesiące, ale różnica nie była znamieną statystycznie. Le i wsp. sformułowali wniosek, iż uzyskana odpowiedź według kryteriów CA 125 nie ma znaczenia prognostycznego.

W analizie jednoczynnikowej zauważyliśmy związek pomiędzy czasem całkowitego przeżycia a wielkością współczynnika regresji stężenia markera CA 125 oraz zakresem odroczonej operacji cytoredukcyjnej. Mediana OS w grupie chorych, u których osiągnięto optymalną cytoredukcję wyniosła 32,9 miesiąca natomiast pacjentki, u których uzyskano suboptymalną cytoredukcję lub też nie poddano IOC z powodu progresji choroby w trakcie NAC mediana czasu przeżycia wyniosła 15,7 miesiąca. 2-letnie przeżycie chorych z wysokim RCA125 wyniosło 75%, natomiast w grupie z niską wartością tego parametru wyniosło 26%.

W odniesieniu do badania oceniającego przydatność współczynnika regresji obliczonego na podstawie pomiarów markera CA 125 od dnia rozpoczęcia chemioterapii neoadjuwantowej u chorych na zaawansowanego raka jajnika aż do dnia uzyskania normalizacji wartości lub przeprowadzenia odroczonej operacji cytoredukcyjnej, Tate i wsp. [16] stwierdzili, że chore z wyliczonym współczynnikiem powyżej -0,039 określane jako „odpowiadające” na NAC uzyskały statystycznie znamienne dłuższy czas przeżycia w stosunku do pacjentek określonych jako „nie odpowiadające” (3-letnie przeżycia wyniosły odpowiednio 70,5 % i 43,3%).

Bristow i wsp. [7] w metaanalizie, do której włączono 22 badania przeprowadzone na 835 pacjentkach w III i IV stadium zaawansowania wg FIGO przeanalizowali związek pomiędzy neoadjuwantową chemioterapią a całkowitym czasem przeżycia. Autorzy stwierdzili, że każde zwiększenie o 10% maksymalnej cytoredukcji podczas odroczonej operacji cytoredukcyjnej było związane z wydłużeniem mediany czasu przeżycia o 1,9 miesiąca. Zaobserwowali jednocześnie, że mediana OS była związana z zastosowaniem chemioterapii opartej na paklitakselu i cisplatynie oraz negatywnie korelowała z IV stadium zaawansowania wg FIGO. Każdy dodatkowy kurs chemioterapii przedoperacyjnej powyżej trzech obniżał medianę czasu przeżycia o 4,1 miesiąca.

Wnioski

Uzyskane wyniki wskazują, że współczynnik regresji markera CA 125 w trakcie chemioterapii neoadjuwantowej u chorych na zaawansowanego raka jajnika, kwalifikowanych do interwałowej operacji cytoredukcyjnej może mieć znaczenie prognostyczne. Wysoki współczynnik regresji tego markera jest korzystnym czynnikiem predykcyjnym wskazującym na możliwość uzyskania optymalnej operacji cytoredukcyjnej po zastosowanej chemioterapii neoadjuwantowej.

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa: Instytut Centrum Onkologii. 2005.
2. Winter W, Maxwell G, Tian C, [et al.]. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007, 25, 3621-3627.
3. Hensley M, Castiel M, Robson M. Screening for ovarian cancer: what we know, what we need to know. *Oncology.* 2000, 14, 1601-1607.
4. Frei E. Clinical cancer research: an embattled species. *Cancer.* 1982, 50, 1979-1992.
5. Ansquer Y, Leblanc E, Clough K, [et al.]. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma: a French multicenter study. *Cancer.* 2001, 91, 2329-2334.
6. Bristow R, Tomacruz R, Armstrong D, [et al.]. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002, 20, 1248-1259.
7. Bristow R, Chi D. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2006, 103, 1070-1076.
8. Eagle K, Ledermann J. Tumor markers in ovarian malignancies. *Oncologist.* 1997, 2, 324-329.
9. Rustin G, Marples M, Nelstrop A, [et al.]. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol.* 2001, 19, 4054-4057.
10. Bridgewater J, Nelstrop A, Rustin G, [et al.]. Comparison of standard and CA-125 response criteria in patients with epithelial ovarian cancer treated with platinum or paclitaxel. *J Clin Oncol.* 1999, 17, 501-508.
11. Kornafel J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. W: Ginekologia Onkologiczna. Pod red. Krzakowski M. Polska Unia Onkologii. 2003, 298-304.
12. Kuhn W, Rutke S, Späthe K, [et al.]. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynaecology and Obstetrics Stage III C ovarian carcinoma. *Cancer.* 2001, 92, 2585-2591.
13. Chan Y, Ng T, Ngan H, [et al.]. Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol.* 2003, 88, 9-16.
14. Levine D, Bonome T, Olshen A, [et al.]. Gene expression profiling of advanced ovarian cancers to predict the outcome of primary surgical cytoreduction. In: *40th Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology.* Ed. Grunberg S. New Orleans (USA). June 5-8, 2004. 2004, 448.
15. Le T, Hopkins L, Faught W, [et al.]. The lack of significance of Ca125 response in epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and delayed primary surgical debulking. *Gynecol Oncol.* 2007, 105, 712-715.
16. Tate S, Hirai Y, Takeshima N, [et al.]. CA125 regression during neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic factor for survival in patients with advanced ovarian serous adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2005, 96, 143-149.