

Napovedni model uspešnosti primarne citoredukcije pri zdravljenju raka jajčnikov

Sebastjan Merlo

Izvleček

Izhodišča: Rak jajčnikov je sedmi najpogostejši rak pri ženskah in osmi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Zaradi pomanjkanja učinkovitih diagnostičnih postopkov in nespecifičnih simptomov ga v 75% primerov odkrijemo v napredovali fazi. Vrenodst tumorskega markerja CA-125 je povišana pri več kot 85% žensk z napredovalim epiteljskega raka jajčnikov.

Vzorec in metode: Na Onkološkem Inštitutu v Ljubljani je bila izvedena retrospektivna raziskava 253 bolnic, ki so bile zdravljene zaradi raka jajčnikov, FIGO stadij IIIC in IV. Bolnice so bile razdeljene v dve skupini, glede na osnovni način zdravljenja. V prvo skupino (NACT) je bilo vključenih 215 bolnic, v drugo skupino (PDS) pa 38 bolnic. Analizirali smo pomen predoperativnih serumskih vrednosti tumorskega markerja CA-125 na obseg citoreduktivnega posega.

Rezultati: Mediana vrednost tumorskega markerja CA-125 je bila nižja v PDS skupini v primerjavi z NACT skupino (499 IU/ml v primerjavi z 972 IU/ml). Celokupno preživetje je bilo nižje v NACT skupini, kot v PDS skupini (25 mesecev (95 % IZ: 20.6–29.5) in 46 mesecev (95 % IZ: 32.9–62.1). Obdobje brez ponovitve bolezni je bilo v NACT skupini 8 mesecev (95 % IZ: 6.4–9.5) in 18 mesecev (95 % IZ: 12.5–23.4) v PDS skupini.

Zaključki: Predoperativna vrednost tumorskega markerja CA-125 do 500 IU/ml je obetajoč napovedni dejavnik za doseg vsaj optimalne primarne citoreduktivne operacije.

Ključne besede: rak jajčnikov, tumorski marker, CA-125, primarna citoredukcija, predoperativna kemoterapija

Uvod

Rak jajčnikov je sedmi najpogostejši rak pri ženskah in osmi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Zaradi pomanjkanja učinkovitih diagnostičnih postopkov in nespecifičnih simptomov ga v 75% primerov odkrijemo v napreduječi fazi. Vrenodst tumorskega markerja CA-125 je povišana pri več kot 85% žensk z napredujočim epitelijskim rakom jajčnikov.

Vzorec in metode

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana je bila izvedena retrospektivna opazovalna študija, od januarja 2005 do decembra 2014. Zbiranje podatkov in njihovo analizo je odobrila institucionalna etična komisija.

V študijo je bilo vključenih dvesto triinpetdeset žensk z napredujočim rakom jajčnikov. Vse ženske so imele histološko potrjene stopnje FIGO IIIC in IV EOC (epitelijskega ovarijskega karcinoma). Ženske so bile razdeljene v dve skupini glede na njihovo začetno zdravljenje. Prvo skupino je sestavljalo 215 žensk, ki so prejemale NACT (na osnovi karboplatina in paklitaksela), sledil je IDS (intervalna citoreduktivna operacija). Drugo skupino je sestavljalo 38 žensk, zdravljenih s PDS (primarno citoreduktivno operacijo), ki ji je sledila ACT (adjuvantna kemoterapija) (3 ciklusi, enakega režima kot NACT). Izbira žensk za specifično zdravljenje je temeljila na zmožnosti izvedbe popolne resekcije ali doseganja rezidualne bolezni 1 cm ali manj. Ta odločitev je temeljila na predoperativnih slikovnih preiskavah (CT trebuha in prsnega koša) in/ali diagnostični laparoskopiji. Nivo predoperativnega CA-125 ni vplival na odločitev o primarnem načinu zdravljenja. Kadar je bila možnost doseganja popolne ali vsaj optimalne citoredukcije ocenjena kot nizka, je bil izbran NACT. Bolnike smo ocenili kot primarno neoperabilne (majhna verjetnost preostale bolezni < 1 cm), če je tumor segal do medenične stene, če je bila prisotna karcinoza črevesja, črevesne seroze ali mezenterija ali če so slikovne preiskave pokazale širjenje tumorja v oddaljene organe. Čas od NACT do IDS je bil 4-6 tednov, interval od PDS do ACT pa 3-4 tedne za vse vključene bolnice.

PFS (progression free survival) je bil opredeljen kot čas od datuma zaključka zdravljenja do prvih radioloških znakov napredovanja bolezni. Povečanje serumske ravni CA-125 brez kliničnih znakov ponovitve se ni štelo za napredovanje bolezni, je pa vodilo v nadaljnje radiološke preiskave. OS (overall survival) je bil opredeljen kot interval med datumom diagnoze in datumom smrti.

Obseg preostale bolezni je temeljil na premeru največje posamezne lezije. Pri popolni resekciji ni bilo ostanka makroskopskih lezij, pri optimalni resekciji so imele lezije premer 1 cm ali manj, pri suboptimalni resekciji pa so bile lezije večje od 1 cm. Študija je izključila ženske z anamnezo drugih malignih tumorjev ali raka jajčnikov FIGO stadija I ali II in neepitelno histologijo raka jajčnikov.

Rezultati

Opravljen je bil retrospektivna analiza 253 bolnic z napredujočim EOC, ki so bili zdravljeni na Onkološkem inštitutu Ljubljana med januarjem 2005 in decembrom 2014. V skupino NACT je bilo vključenih 215 (84,9%) žensk, v skupini PDS pa 38 (15,1%) žensk. Bolnice v skupini PDS so bile statistično značilno mlajše (53,7 proti 62,2 let), z nižjo stopnjo bolezni (FIGO IIIC 89,5 % proti 66,6 %) in so imele nižje ravni CA 125 (499 ie/ ml proti 972 ie/ml).

Pri ženskah s PDS je imelo 23,7% (9/38) popolno resekcijo, 18,4% (7/38) optimalno resekcijo in 57,9% (22/38) suboptimalno resekcijo. Bolnice s popolno resekcijo so imele najnižjo raven CA-125 v času diagnoze, 359 ie/ml. Najvišja raven CA-125 je bila ugotovljena v skupini s suboptimalno resekcijo, 1522 ie/ml.

Pri bolnicah z NACT je imelo 57,6% (124/215) popolno resekcijo, 14,0% (30/215) optimalno resekcijo in 28,4% (61/215) suboptimalno resekcijo ($p=0,002$).

Raven CA-125 v skupini NACT s popolno resekcijo v času diagnoze je bila 943 ie/ml, po NACT pa 25 ie/ml (97,3% upad). Raven CA-125 v skupini NACT z optimalno resekcijo v času diagnoze je bila 1006 IU/ml, po NACT pa 36 IU/ml (96,4% upad). Raven CA-125 v serumu v skupini NACT s suboptimalno resekcijo v času diagnoze je bila 1063 ie/ml, po NACT pa 68 ie/ml (93,6% upad).

Če je predoperativna serumska raven CA-125 500 ie/ml, obstaja 59-odstotna možnost, da se doseže vsaj optimalna ciorredukcija.

Mediana OS v skupini NACT je bila 25 mesecev in 46 mesecev v skupini PDS ($p=0,009$).

PFS v skupini NACT je bil 8 mesecev in 18 mesecev v skupini PDS ($p=0,008$).

Zaključek

Mejna vrednost CA-125 pred operacijo 500 ie/ml je ustrezen prag za napoved uspešne PDS. Po NACT pa padec CA-125 za več kot 96,4 % napoveduje vsaj optimalno citoreduktivno IDS.

Literatura

1. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health* 2019; 11: 287–299. doi: 10.2147/IJWH.S197604.
2. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017; 317: 2402–2416. doi:10.1001/jama.2017.7112. doi: 10.2147/IJWH.S197604.
3. Neff RT, Senter L, Salani R. BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9: 519–531. doi: 10.1200/JCO.2003.01.068.
4. Bast RC. Status of Tumor Markers in Ovarian Cancer Screening. *J Clin Oncol* 2003; 21: 200s–220s. doi: 10.1200/JCO.2003.01.068.
5. Yawn BP, Barrette BA, Wollan PC. Ovarian Cancer: The Neglected Diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1277–1282. doi:https://doi.org/10.4065/79.10.1277.
6. Bottoni P, Scatena R. The Role of CA 125 as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol* 2015; 867: 229–244. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_14.

7. Yang W-L, Lu Z, Bast RC. The role of biomarkers in the management of epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2017; 17: 577–591. doi: 10.1080/14737159.2017.
8. Sundar S, Neal RD, Kehoe S. Diagnosis of ovarian cancer. *BMJ* 2015; 351: h4443. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h4443>.
9. Elies A, Rivière S, Pouget N, Becette V, Dubot C, Donnadieu A et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 18: 555–566. doi: 10.1080/14737140.2018.1458614.
10. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234–1244. doi: 10.1002/cncr.24149.