

Received: 06.06.2007

Accepted: 14.06.2007

Published: 30.06.2007

Analysis of prognostic value of CA 125 relating to effectiveness of surgery and symptom-free survival in patients with FIGO stage III ovarian cancer

Analiza wartości prognostycznej markera CA 125 w przewidywaniu skuteczności chirurgii oraz przeżyć bezobjawowych u chorych na raka jajnika w III stopniu zaawansowania

Анализ прогностического значения маркера КА 125 для предсмотра эффективности хирургии и продолжительности жизни без симптомов больных страдающих раком яичника в третьей степени прогрессивного развития

Correspondence to: Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Source of financing: Department own sources

Summary

Aim of paper: The aim of paper was to assess the prognostic value of preoperative CA 125 level in patients with late-stage ovarian cancer, particularly in correlation with optimal cytoreduction rate and duration of symptom-free survival. **Material and methods:** Retrospective analysis included 76 patients with FIGO stage III ovarian cancer. Using the uni- and multivariate models, prognostic value of the following parameters was assessed: preoperative CA 125 level, clinical stage, histological type and grade of maturity in correlation with quality of cytoreduction and symptom-free survival. **Results:** Baseline CA 125 serum level in the entire study population ranged from 35 to 9740 IU (median: 1117 IU). Optimal cytoreduction rate for the entire population was: 73.7% for CA 125 level below 288 IU, 47.4% for CA 125 level 288-1118 IU, 26.3% for CA 125 level 1119-2880 IU and 15.8% for CA 125 above 2880 IU ($p=0.019$; χ^2). In the logistic-regression model, only CA 125 level had a significant influence on quality of cytoreduction. Analysis of correlation of other prognostic factors on symptom-free survival revealed, that only CA 125 and histological maturity grade correlated significantly with survival. **Conclusions:** Preoperative serum CA 125 level is significantly correlated with optimal cytoreduction rate achieved, as well as with risk of death and symptom-free survival.

Key words: CA 125 level, advanced ovarian cancer, CA 125 prognostic value, cytoreductive surgery in ovarian cancer, CA 125 follow-up

Streszczenie

Cel: Celem analizy była ocena znaczenia prognostycznego przedoperacyjnego poziomu CA 125 u chorych na zaawansowanego raka jajnika, ze szczególnym uwzględnieniem jego wpływu na odsetek optymalnych cytoredukcji oraz na czas przeżyć bezobjawowych. **Materiał i metody:** Retrospektywnej analizie poddano 76 chorych na raka jajnika w III stopniu zaawansowania (FIGO). Wykorzystując mono- i wielowariantowy model, dokonano oceny prognostycznej przedoperacyjnego poziomu CA 125, a także stopnia zaawansowania, typu histologicznego oraz stopnia dojrzałości histologicznej na stopień uzyskanej cytoredukcji oraz na czas przeżyć bezobjawowych. **Wyniki:** Wyjściowy poziom CA 125 w całej analizowanej populacji wyniósł od 35 do 9740 IU (mediana 1117 IU). Odsetek optymalnych cytoredukcji w całej badanej grupie chorych wyniósł 40,8%, zaś dla chorych w poszczególnych grupach prognostycznych odpowiednio: 73,7% – CA 125 <288 IU, 47,4% – CA 125 =288-1118 IU, 26,3% – CA 125 =1119-2880 IU i 15,8% – CA 125 >2880 IU ($p=0,019$; χ^2). W modelu logistyczno-regresyjnym jedynie poziom CA 125 miał znamienny wpływ na po-

ziom cytoredukcji. Ocena wpływu analizowanych czynników prognostycznych na przeżycia bezobjawowe wykazała, że tylko CA 125 oraz stopień dojrzałości histologicznej miały znamieny wpływ na przeżycia. **Wnioski:** Przedoperacyjny poziom CA 125 ma istotne znaczenie w przewidywaniu optymalnej cytoredukcji, ma też znamieny statystycznie wpływ na ryzyko zgonu i przeżyć bezobjawowych.

Słowa kluczowe: poziom CA 125, zaawansowany rak jajnika, wartość prognostyczna CA 125, chirurgia cytoredukcyjna w jaku jajnika, obserwacja CA 125

Содержание

Цель работы: Цель проведенного анализа состояла в том, чтобы оценить значение прогностического дооперационного уровня КА 125 у больных страдающих прогрессивно развивающимся раком яичника при обращении особенного внимания на его влияние на процент оптимальных циторедукций и на время продолжительности жизни без симптомов болезни. **Материал и метод:** Ретроспективный анализ включал 76 больных страдающих раком яичника в третьей степени развития согласно ФИГО. При использовании моно- и многовариантной модели была сделана прогностическая оценка дооперационного уровня КА 125, а также степени развития, гистологического типа и степени гистологической зрелости, а также их влияния на полученную циторедукцию и продолжительность жизни без симптомов заболевания. **Результаты:** Начальный уровень КА 125 во всей рассматриваемой популяции составлял от 35 до 9740 международных единиц (в среднем 1117 единиц). Процент оптимальных циторедукций для всей рассматриваемой группы больных составлял 40,8%, а больных в отдельных прогностических группах соответственно: 73,7% КА 125 <288 единиц; 47,4% КА 125 =288-1118 единиц; 26,3% КА 125=1119-2880 единиц и 15,8% КА 125 >2880 единиц ($p=0,019$; χ^2). В логистически-регрессивной модели только уровень КА 125 имел знаменательное влияние на уровень циторедукции. Анализ влияния рассматриваемых прогностических факторов на продолжительность жизни без симптомов болезни привел к выводу, что только КА 125 и степень гистологической зрелости имели знаменательное влияние на продолжительность жизни. **Выводы:** Дооперационный уровень КА 125 имеет существенное значение для предсказания оптимальной циторедукции. Имеет также знаменательное статистическое влияние на риск смерти и проживания без симптомов болезни.

Ключевые слова: уровень КА 125, прогрессивно развивающийся рак яичника, прогностическое значение КА 125, циторедукционная хирургия при раке яичника, наблюдение КА 125

INTRODUCTION

Ovarian cancer is the third most common malignancy of female genital organs⁽¹⁾. In spite of a progress denoted recently in the diagnosis and therapy, this tumour type is still the main cause of morbidity in females. Insidious clinical course and lack of effective methods for detecting the condition at an early phases result in up to 75% of cases being diagnosed in the III and IV clinical stages. In such cases, prognosis is grim and the expected 5-year survival rate does not exceed 25%⁽¹⁾.

The cornerstone of management of locally advanced ovarian cancer is cytoreductive surgery. Its main purpose is to remove all macroscopic foci of tumour and create thus optimal conditions for adjuvant chemotherapy. Definition of optimal cytoreduction underwent several modifications. According to current criteria, optimal cytoreduction should result in leaving behind residual foci of less than 1 cm, thereby reducing the risk of death by about 30% as compared with patients where optimal cytoreduction could not be achieved⁽²⁾. Unfortunately, in many clinical situations the stage of the disease, its location and poor condition of the patient severely

WSTĘP

Rak jajnika jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem narządów płciowych kobiecych⁽¹⁾. Pomimo dokonanego w ostatnich latach postępu w diagnostyce i leczeniu nowotwór ten jest główną przyczyną umieralności kobiet. Podstępny przebieg kliniczny oraz brak skutecznych metod rozpoznawania we wczesnym stadium rozwoju powodują, że aż 75% raków jajnika rozpoznawanych jest w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego. W takich przypadkach rokowanie jest bardzo poważne, a uzyskiwany odsetek 5-letnich przeżyć nie przekracza 25%⁽¹⁾.

Podstawową metodą leczenia przypadków zaawansowanego miejscowo raka jajnika jest chirurgia cytoredukcyjna. Jej głównym celem jest usunięcie w miarę możliwości wszystkich makroskopowych ognisk nowotworu i stworzenie w ten sposób optymalnych warunków do zastosowania adiuwantowej chemioterapii. Definicja optymalnej cytoredukcji podlegała kilkakrotnym zmianom. Współczesnym kryterium uzyskania optymalnej cytoredukcji jest pozostawienie ognisk nowotworu o wymiarach nieprzekraczających 1 cm, co zmniejsza ryzyko zgonu o ok. 30% w stosunku do pacjentów, u których

delimit scope of surgery to such a point, that in 50-70% of women significant cytoreduction is impossible or burdened with a high risk of severe complications⁽³⁾. Furthermore, suboptimal extent of primary surgery does not result in prolongation of survival⁽³⁾.

An alternative option in patients with far-advanced ovarian cancer is implementation of neoadjuvant chemotherapy, aiming at induction of regression of the disease process with concomitant improvement of the patient's general condition prior to planned surgery. Potential benefits associated with such an approach include increased probability of optimal cytoreduction and lower risk of severe complications⁽⁴⁾. In the context of the above-mentioned data, of particular importance is a prospective analysis of available clinical data aiming at selection of optimal treatment option in late-stage ovarian cancer patients: primary surgery or neoadjuvant chemotherapy. Many authors emphasize a significant prognostic role of baseline CA 125 level as to optimal cytoreduction achieved⁽⁵⁾.

The aim of the present paper was to assess prognostic value of preoperative serum CA 125 level in predicting optimal cytoreduction rate and of the impact of elevated values of this parameter on symptom-free survival in patients with FIGO stage III ovarian cancer.

MATERIAL AND METHODS

Clinical analysis encompassed a group of 76 women treated initially for an advanced ovarian cancer at the Dept. of Female Genital Neoplasms of the Centre of Oncology in Warsaw, Poland, since January 2002 thru December 2005. Upon a detailed clinical exam supplemented by imaging studies (sonography and computed tomography of the abdomen) and assessment of CA 125 serum level, after obtaining an appropriate consent, the patients underwent surgery aiming at maximal cytoreduction. All procedures were performed by a team of 6 experienced gynaecologists oncologists. As a rule, laparotomy was performed by a midline incision. Depending on clinical situation found at laparotomy, the extent of surgery was consistent with currently in force surgical protocol and included: hysterectomy, adnexectomy, omentectomy, pelvic and periaortal lymphadenectomy as well as excision of all visible metastatic foci. For maximal cytoreduction, several cases required segmental bowel excision, both small and large, as well as splenectomy or pelvic or diaphragmatic peritoneal stripping. Assay of CA 125 serum level was performed using the ELISA test in the laboratory of our Centre. Normal level of CA 125 was below 35 IU/ml.

Surgical specimens were subjected to microscopic examination. Histological type and degree of histological maturity of the tumour were classified according to WHO criteria. Statistical analysis evaluated the impact of preoperative CA 125 level and other widely recog-

nie uzyskano optymalnej cytoredukcji⁽²⁾. Niestety w wielu sytuacjach klinicznych stopień zaawansowania nowotworu, jego lokalizacja oraz upośledzony stan ogólny chorych powodują, że uzyskanie znaczącej cytoredukcji u 50-70% kobiet jest niemożliwe lub obarczone wysokim ryzykiem ciężkich powikłań⁽³⁾. Ponadto suboptymalny zakres operacji pierwotnej nie powoduje wydłużenia czasu przeżycia⁽³⁾.

Alternatywnym sposobem postępowania u pacjentów z podejrzeniem zaawansowanego raka jajnika jest zastosowanie neoadiuwantowej chemioterapii, której zadaniem jest spowodowanie regresji procesu nowotworowego z towarzyszącą poprawą stanu ogólnego przed planowaną operacją. Potencjalne korzyści z takiego postępowania to zwiększenie szans na optymalną cytoredukcję i zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań⁽⁴⁾. W kontekście powyższych danych szczególnego znaczenia nabiera prospektywna analiza dostępnych danych klinicznych, mająca na celu wybór optymalnego postępowania – pierwotnej chirurgii lub neoadiuwantowej chemioterapii, u chorych na zaawansowanego raka jajnika. Wielu badaczy podkreśla znaczącą rolę predykcyjną wyjściowego poziomu CA 125 na uzyskanie optymalnej cytoredukcji⁽⁵⁾.

Celem przedstawionego opracowania była ocena wartości prognostycznej przedoperacyjnego poziomu CA 125 w przewidywaniu optymalnej cytoredukcji oraz wpływ powyższego parametru na przeżycia bezobjawowe u chorych na raka jajnika w stopniu klinicznym III wg FIGO.

MATERIAŁ I METODY

Przedmiotem analizy klinicznej było 76 kobiet leczonych pierwotnie z powodu podejrzenia zaawansowanego raka jajnika w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobietych Centrum Onkologii w Warszawie, w okresie między styczniem 2002 r. a grudniem 2005 r. Po dokładnej ocenie klinicznej, uzupełnionej badaniami obrazowymi (USG, CT jamy brzusznej), oraz ocenie poziomu markera CA 125 w surowicy, a także po uzyskaniu zgody chore kwalifikowano do operacji z założeniem wykonania maksymalnej cytoredukcji. Wszystkie operacje przeprowadził jeden doświadczony zespół 6 ginekologów onkologów Kliniki. Zgodnie z przyjętą zasadą laparotomię przeprowadzano poprzez wykonanie cięcia pośrodkowego. W zależności od zastanej podczas laparotomii sytuacji klinicznej zakres zabiegu operacyjnego odpowiadał wymogom współcześnie obowiązującego protokołu operacyjnego i obejmował: wycięcie macicy z przydatkami, sieci większej, węzłów chłonnych miednicy, okołoaortalnych oraz makroskopowych ognisk nowotworu. Dla uzyskania maksymalnej cytoredukcji konieczne było w szeregu przypadków wykonanie resekcji segmentowych jelit – zarówno cienkiego, jak i grubego, usunięcia śledziony czy też strippingu otrzewnowego miednicy lub okolicy podprzeponowej.

nized factors, e.g. FIGO stage, histological type and grade on radicality of surgery and symptom-free survival. The CA 125 variable was arbitrarily stratified for 4 groups of patients of similar size.

Logical regression model was used to assess the influence of selected prognostic parameters, including CA 125 on completeness of cytoreduction. Univariate analysis was based on the standard χ^2 test. Multivariate analysis assessed the influence of prognostic factors on symptom-free survival using the Cox proportional risk model⁽⁶⁾. In both cases, the model included the following variables as potential prognostic factors: FIGO stage, histological type and grade of maturity, as well as CA 125 level. All tests were performed setting the level of statistical significance at 0.05. Survival curves for the entire analyzed population and for particular prognostic groups were constructed using the Kaplan-Meier method⁽⁷⁾. Differences in survival rate were assessed by the log-rank test.

RESULTS

Detailed clinical characteristics of the study population is presented in the table 1.

The patients' age ranged from 38 to 85 years (median 59.3 years).

After surgery and based on results of surgical staging, FIGO stage III C ovarian cancer has been diagnosed in 67 patients (88.1%). Most frequently diagnosed histological types were serous cancer (n=63; 82.9%) and endometrial cancer (n=7; 9.2%). Immature tumours predominated in this patient population and were diagnosed in 57 cases (75%). Moderately mature tumours were seen in 19 patients (25%).

Preoperative CA 125 level ranged from 25 to 9740 IU (median 1117 IU).

Oncological outcome of surgeries performed was as follows: optimal cytoreduction (residual tumour of less than 1 cm) was obtained in 56 patients (73.7%). Among the 20 patients who did not achieve optimal cytoreduc-

Oznaczenie poziomu CA 125 w surowicy przeprowadzono testem ELISA w laboratorium Centrum Onkologii. Norma poziomu CA 125 wynosiła 35 IU/ml.

Materiał tkankowy poddawano badaniu mikroskopowemu. Typ histologiczny oraz stopień dojrzałości histologicznej nowotworu klasyfikowano zgodnie z wymogami klasyfikacji WHO. W analizie statystycznej oceniono wpływ przedoperacyjnego poziomu CA 125, a także innych uznanych czynników, jak stopień zaawansowania FIGO, typ histologiczny i stopień dojrzałości nowotworu na radykalizm operacji oraz czas przeżycia bezobjawowego. Zmienną w postaci poziomu CA 125 arbitralnie skategoryzowano dla czterech równych liczbowo grup chorych.

Do oceny wpływu wybranych parametrów prognostycznych, w tym CA 125, na stopień cytoredukcji zastosowano model regresji logitowej. W analizie jednowariantowej użyto standardowego testu χ^2 .

W ocenie wielowariantowej wpływu wybranych czynników prognostycznych na czas przeżyć bezobjawowych zastosowano model proporcjonalnego ryzyka Coksa⁽⁶⁾. W obu przypadkach do modelu jako potencjalne czynniki prognostyczne włączono: stopień zaawansowania FIGO, typ histologiczny, stopień dojrzałości histologicznej i poziom CA 125. Wszystkie testy wykonano dla poziomu istotności statystycznej równej 0,05. Krzywe przeżycia dla całej analizowanej populacji oraz dla poszczególnych grup prognostycznych wyznaczono, posługując się metodą Kaplana-Meiera⁽⁷⁾. Różnice w przeżyciach oceniono testem log-rank.

WYNIKI

Szczegółową charakterystykę kliniczną analizowanej grupy przedstawia tabela 1.

Wiek chorych wynosił od 38 do 85 lat (mediana 59,3 roku). Po operacji i uwzględnieniu wyników stagingu chirurgicznego u 67 (88,1%) kobiet zdiagnozowano raka jajnika w III C stopniu zaawansowania (FIGO). Najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym był

Optimal cytoreduction <i>Optymalna cytoredukcja</i>	CA 125 (IU)				Total <i>Razem</i>
	<288	288-1118	1119-2880	>2880	
No <i>Nie</i>	5 26.3%	10 52.6%	14 73.7%	16 84.2%	45 59.2%
Yes <i>Tak</i>	14 73.7%	9 47.4%	5 26.3%	3 15.8%	31 40.8%
Total <i>Razem</i>	19 100.0%	19 100.0%	19 100.0%	19 100.0%	76 100.0%

Table 1. Correlation of degree of cytoreduction obtained and baseline CA 125 serum level

Tabela 1. Zależność stopnia uzyskanej cytoredukcji od wyjściowego poziomu CA 125 w surowicy

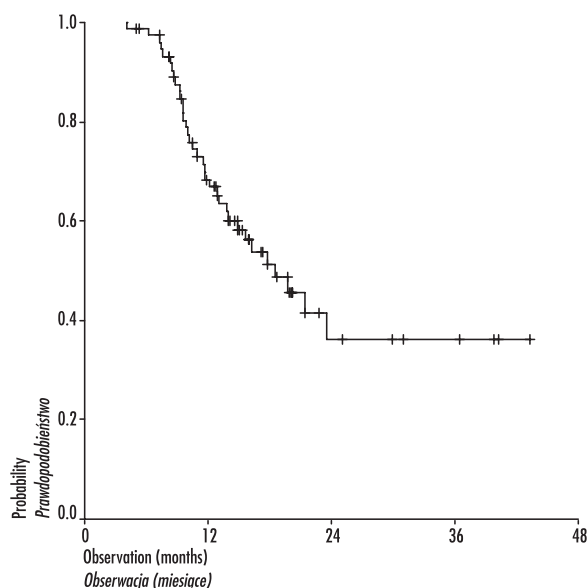


Fig. 1. Disease-free survival
Rys. 1. Czas wolny od choroby

tion, in 5 cases (25%) residual foci were 3 cm in diameter and in 15 cases (75%) – over 3 cm.

Assessment of correlation between baseline CA 125 level and degree of cytoreduction achieved revealed statistically significant differences. In the group of patients with CA 125 below 288 IU, the proportion of optimal cytoreductions was 73.7%, while in the 288-1118 and 1119-2880 ranges – 47.4% and 26.3%, respectively. The lowest rate of optimal cytoreductions (15.8%) was seen in patients with baseline CA 125 level exceeding 2880 IU. Cumulative results are presented in the table 2. Detected differences are statistically significant ($p=0.019$).

In the univariate model, analysis of correlation between prognostic factors and degree of cytoreduction revealed that only baseline CA 125 level is a significant predictor of optimal cytoreduction ($p=0.012$). The remaining analyzed factors, i.e. clinical stage, histological type and grade had no significant prognostic value.

Analysis of survival data revealed, that the rates of 12- and 24-months' symptom-free survival were 68% and 36%, respectively. In the Cox multivariate model, only CA 125 and histological grade exerted a significant influence on symptom-free survival ($p=0.037$ and $p=0.019$, respectively).

The risk of treatment failure in a highly malignant G3 tumour was 2.7-fold greater than in the case of a mod-

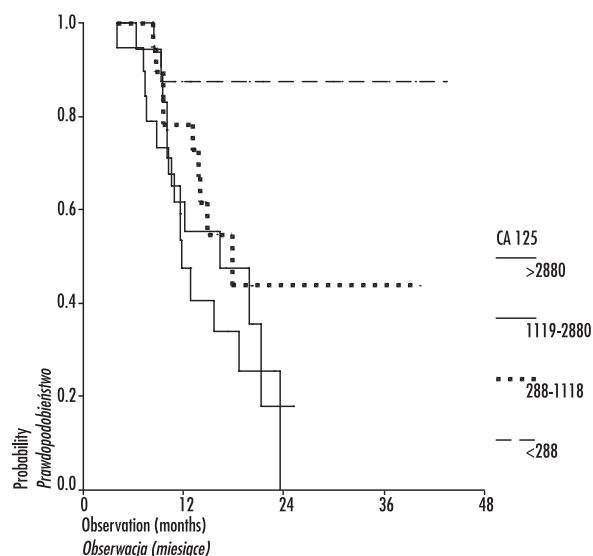


Fig. 2. Correlation of disease-free survival and baseline CA 125 level

Rys. 2. Czas wolny od choroby w porównaniu z poziomem CA 125

rak surowicy – 63 przypadki (82,9%) i endometrialny – 7 przypadków (9,2%). W analizowanym materiale dominowały raki o niskim stopniu dojrzałości. Tę postać nowotworu rozpoznano u 57 pacjentek (75%). Nowotwór o średnim stopniu zróżnicowania zdiagnozowano u 19 (25%) chorych.

Przedoperacyjny poziom CA 125 w surowicy zawierał się w przedziale 25-9740 IU (mediana 1117 IU).

Wynik onkologiczny przeprowadzonych operacji przedstawiał się następująco: optymalną cytoredukcję (zmiany reszkowe <1 cm) uzyskano u 56 kobiet (73,7%). Spośród 20 chorych, u których nie uzyskano optymalnej cytoredukcji, w 5 (25%) przypadkach pozostawione ogniska nowotworu miały wymiar do 3 cm, a w 15 (75%) – powyżej 3 cm.

Ocena zależności między wyjściowym poziomem CA 125 a stopniem uzyskanej cytoredukcji wykazała znamienne statystycznie różnice. W grupie pacjentek z poziomem CA 125 <288 IU odsetek optymalnych cytoredukcji wynosił 73,7%, a w przedziale 288-1118 IU oraz 1119-2880 IU odpowiednio 47,4% i 26,3%. Najniższy odsetek optymalnych cytoredukcji (15,8%) uzyskano u chorych z wyjściowym poziomem CA 125 przekraczającym 2880 IU. Zbiorczo wyniki te prezentuje tabela 2. Stwierdzone różnice są znamienne statystycznie ($p=0,019$).

	B	Standard error Błąd std.	p	Relative risk Ryzyko względne
G3/G2 CA 125	1.000 0.530	0.503 0.174	0.047 0.002	2.717 1.699

Table 2. Parameters of the Cox model adopted
Tabela 2. Parametry przyjętego modelu Coksa

erately malignant G2 tumours. Higher CA 125 level and transition to poor-grade prognostic category resulted in a 1.7-fold increase in recurrence rate. Probability of recurrence depending on preoperative CA 125 level is shown in figure 2.

DISCUSSION

Ovarian cancer is the third most common malignancy of female genital organs in Poland⁽¹⁾. According to the most recent 2004 data, the incidence of this neoplasm is 10/100 000, resulting in about 3000 new cases per year⁽¹⁾. This is the main cause of mortality associated with genital neoplasms and is responsible for about 2000 deaths every year⁽¹⁾. The causes of such a high mortality rate of ovarian cancer are: our limited ability to detect the condition at an early stage and limited effectiveness of available therapeutic modalities, particularly in FIGO stages III and IV.

At present, standard treatment of advanced ovarian cancer consists in cytoreductive surgery followed by chemotherapy. The main goal of surgery is a precise determination of extent of the tumour (“surgical staging”) and maximally radical excision of tumour tissue. The notion of “cytoreductive surgery” is closely related to the term “optimal cytoreduction”.

In his fundamental paper from 1975, Griffith demonstrated an inverse correlation between size of residual tumour and proportion of surviving patients⁽⁸⁾. Furthermore, he noticed that patients with residual tumour of less than 1.5 cm survived significantly longer than their counterparts with a larger residual tumour mass⁽⁸⁾. Clinical experiences of subsequent decades entirely confirmed prognostic significance of degree of cytoreduction, as the most important prognostic factor in patients with ovarian cancer^(9,10). Definition of “optimal cytoreduction” underwent consecutive modifications. Currently, a generally accepted criterion of optimal cytoreduction is a residual lesion not exceeding 1 cm⁽¹¹⁾. In spite of an aggressive therapeutic approach, even in highly specialized gynaecology-oncology centres, optimal cytoreduction rate does not exceed 50%^(12,13). Unfortunately, in many cases achievement of this goal is impossible, mainly because of a far advanced tumour, unfavourable anatomical location of lesions and poor general condition of the patients. Suboptimal extent of cytoreductive surgery not only compromises favourable impact of surgery on survival, but also may contribute to an increase of severe complication rate⁽¹⁴⁾. A novel approach in the treatment of patients with late-stage ovarian cancer was the introduction of neoadjuvant chemotherapy. The main premise supporting this therapeutic modality was clinical experience, indicating a reduction of risk of complications with a concomitant increase of optimal cytoreduction rate⁽¹⁵⁾. Even though benefits of implementation of neoadjuvant chemotherapy have not been confirmed

W modelu jednowariantowym ocena wpływu analizowanych czynników prognostycznych na stopień cytoredukcji wykazała, że jedynie wyjściowy poziom CA 125 jest znaczącym predyktorem optymalnej cytoredukcji ($p=0,012$). Pozostałe czynniki poddane analizie, jak stopień klinicznego zaawansowania, typ histologiczny oraz stopień dojrzałości, nie miały istotnej wartości prognostycznej.

Analiza przeżyć badanej grupy wykazała, że prawdopodobieństwo przeżycia bezobjawowego 12 miesięcy i 24 miesiące wynosiło odpowiednio 68% i 36%. W modelu wielowariantowym Coksa wykazano, że tylko poziom CA 125 oraz stopień dojrzałości histologicznej miały znaczący statystycznie wpływ na przeżycia bezobjawowe ($p=0,037$ i $p=0,019$).

Ryzyko niepowodzenia w przypadku nowotworu G3 było 2,7 raza wyższe niż w przypadku nowotworu o średnim stopniu złośliwości G2. Im wyższe stężenie CA 125 i przejście do kolejnych grup prognostycznych, tym ryzyko wznowy wzrasta 1,7 raza. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby w zależności od przedoperacyjnego stężenia CA 125 ilustruje rys. 2.

OMÓWIENIE

Rak jajnika jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem narządów płciowych kobiecych w Polsce⁽¹⁾. Według najnowszych danych, pochodzących z 2004 r., zapadalność na ten nowotwór wynosi ok. 10/100000, co daje ponad 3000 zachorowań rocznie⁽¹⁾. Jest on główną przyczyną umieralności z powodu nowotworów narządu rodowego, odpowiedzialny jest za ponad 2000 zgonów⁽¹⁾. Przyczyną wysokiej umieralności z powodu raka jajnika jest zarówno ograniczona zdolność wykrywania tego nowotworu we wczesnych stadiach zaawansowania, jak również ograniczona skuteczność dostępnych metod leczenia, zwłaszcza w przypadku rozpoznania nowotworu w III i IV stopniu zaawansowania.

Współcześnie standardowe leczenie zaawansowanych przypadków nowotworu jajnika polega na zastosowaniu chirurgii cytoredukcyjnej z następową chemioterapią. Podstawowym celem chirurgii jest możliwie dokładne ustalenie stopnia zaawansowania nowotworu (staging chirurgiczny), a także usunięcie maksymalnej masy nowotworu. Z pojęciem chirurgii cytoredukcyjnej nieodłącznie związany jest termin „optymalnej cytoredukcji”. Griffith w fundamentalnej pracy z 1975 r. wykazał odwrotną zależność między rozmiarem resztkowej masy guza a odsetkiem przeżyć⁽⁸⁾. Stwierdził ponadto, że chore z pozostawionym nowotworem o średnicy < 1,5 cm żyły znacznie dłużej aniżeli pacjentki z guzem o większych rozmiarach⁽⁸⁾. Doświadczenia kliniczne kolejnych dekad w pełni potwierdziły znaczenie prognostyczne stopnia cytoredukcji jako najistotniejszego czynnika rokowniczego u chorych na zaawansowanego raka jaj-

yet by prospective clinical trials, hitherto gathered data indicate the need to identify these patients, who should start their treatment by chemotherapy. The topic of interest of several investigators was the usefulness of computed tomography and baseline CA 125 in predicting the outcome of surgical treatment in patients with advanced ovarian cancer^(15,16). Results of the latest papers concerning the significance of CT, allowed us to define radiological criteria useful in predicting inoperability, whose positive and negative prognostic value is 57% and 85%, respectively⁽¹⁶⁾. According to several authors, preoperative CA 125 serum level is a significant prognostic factor, both in predicting optimal cytoreduction and overall survival^(13,14,16).

Results of own analysis confirmed the feasibility of predicting both optimal and suboptimal cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. Optimal cytoreduction has been achieved in 73.7% of patients with baseline CA 125 level below 288 IU/ml. A significantly lower proportion of optimal cytoreduction was achieved after passing consecutive thresholds of CA 125 level. This amounted to 26.3% and 15.8% for CA 125 level 1119-2880 IU and over 2880 IU, respectively. Results obtained are concordant with those reported by other authors^(15,16). In their material, CA 125 under 500 IU indicates a high probability of 70-80% of optimal cytoreduction, while levels exceeding 1000 IU reduce this value to less than 10%^(15,16). Cumulative rate of optimal cytoreductions in our patient population equal to 40.8% fits within the 20-60% range reported by other authors and is typical for centres experienced in oncological gynaecology⁽¹³⁻¹⁵⁾.

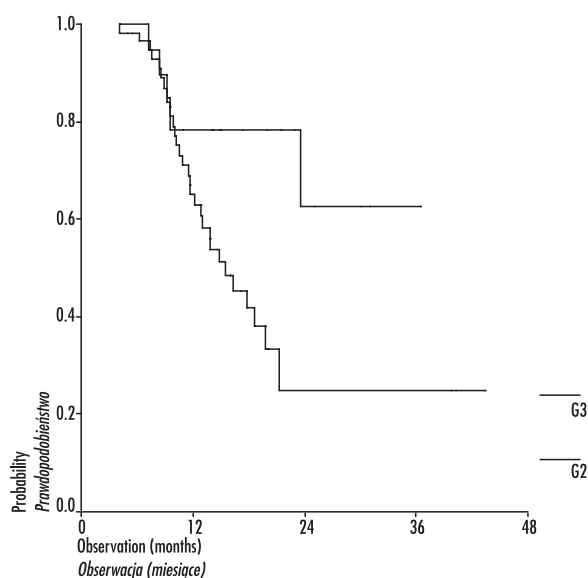


Fig. 3. Correlation of disease-free survival and histological grade

Rys. 3. Czas wolny od choroby w porównaniu ze stopniem histologicznej złośliwości

nika^(9,10). Definicja „optymalnej cytoredukcji” podlegała kolejnym modyfikacjom. Współcześnie powszechnie przyjętym kryterium jest pozostawienie zmian o średnicy nieprzekraczającej 1 cm⁽¹¹⁾. Mimo agresywnego podejścia terapeutycznego, nawet w wysoko specjalistycznych ośrodkach ginekologiczno-onkologicznych odsetek optymalnych cytoredukcji nie przekracza 50%^(12,13). Niestety w wielu przypadkach osiągnięcie tego celu nie jest możliwe głównie z powodu znacznego zaawansowania nowotworu, niekorzystnej lokalizacji anatomicznej zmian oraz upośledzonego stanu ogólnego pacjentek. Suboptymalny zakres operacji cytoredukcyjnych powoduje nie tylko ograniczenie korzystnego wpływu na przeżycia, ale również może przyczynić się do wzrostu odsetka ciężkich powikłań⁽¹⁴⁾. Nowym podejściem w leczeniu chorych na zaawansowanego raka jajnika było wprowadzenie chemioterapii neoadiuwantowej. Główną przesłanką przemawiającą za wdrożeniem takiego postępowania były doświadczenia kliniczne, których wyniki potwierdziły obniżenie ryzyka powikłań z jednoczesnym wzrostem odsetka optymalnych cytoredukcji⁽¹⁵⁾. Pomimo faktu że korzyści wynikające z zastosowania chemioterapii neoadiuwantowej nie znalazły jeszcze potwierdzenia w prospektywnych badaniach klinicznych, to dotychczasowe doświadczenia wskazują na potrzebę identyfikacji kobiet, które powinny rozpocząć leczenie od chemioterapii. Przedmiotem zainteresowania wielu badaczy była ocena przydatności tomografii komputerowej oraz wyjściowego poziomu CA 125 do przewidywania operacyjności chorych na zaawansowanego raka jajnika^(15,16). Wyniki najnowszych opracowań na temat znaczenia CT pozwoliły zdefiniować kryteria radiologiczne pomocne w przewidywaniu nieoperacyjności, których pozy-

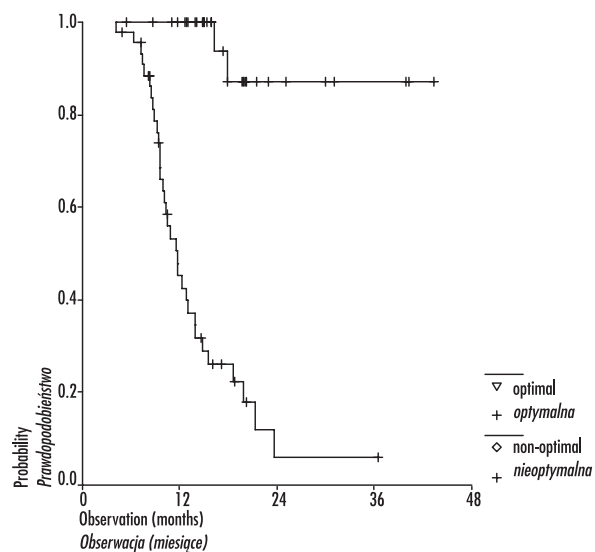


Fig. 4. Correlation of disease-free survival and quality of cytoreduction (optimal vs. suboptimal)

Rys. 4. Czas wolny od choroby w zależności od poziomu cytoredukcji: optymalna versus nieoptymalna

Noteworthy is the fact, that in our experience even in the prognostically worse group of patients with baseline CA 125 level above 2880 IU, residual tumour mass in 16% of patients (i.e. in 1 out of 6 women operated on) measured less than 1 cm. Analysis of influence of selected prognostic factors on the outcome of surgery in a univariate model revealed, that only baseline CA 125 level was a significant predictor for optimal cytoreduction. Multivariate model showed that CA 125 level and histological grade have a significant influence of treatment outcome. Brockbank et al.⁽⁶⁾ demonstrated, that among several clinical and surgical-pathological factors, significant influence on residual tumour mass had baseline CA 125, age over 60 and ascites. A Mayo Clinic group evaluated the degree of resectability of lesions in 194 patients with a FIGO stage III C ovarian cancer, depending on several features characterizing the tumour, patient and surgeon⁽¹⁵⁾. Results of their analysis did not confirm a significant influence of CA 125 level (<750 IU vs. >750 IU). Significant correlations with optimal size of residual tumour foci were found for the patients' overall performance (acc. to ASA), micronodular dissemina-

tywna i negatywna wartość predykcijna wynosi odpowiednio 57% i 85%⁽¹⁶⁾. Przedoperacyjny poziom CA 125 w surowicy ma w opinii wielu badaczy istotną wartość prognostyczną w przewidywaniu zarówno optymalnej cytoredukcji, jak i wpływu na przeżycia^(13,14,16).

Wyniki przeprowadzonej własnej analizy potwierdziły możliwość przewidywania optymalnej i suboptymalnej cytoredukcji u chorych na zaawansowanego raka jajnika. Optymalną cytoredukcję uzyskano u 73,7% pacjentek z wyjściowym poziomem CA 125 <288 IU. Znamienne niższy odsetek cytoredukcji odnotowano po przekroczeniu kolejnych progów poziomu CA 125. Wynosił on odpowiednio 26,3% i 15,8% dla poziomów CA 125 = 1119-2880 IU i >2880 IU. Uzyskane wyniki zgodne są z danymi uzyskanymi przez innych badaczy^(15,16). W ich doświadczeniach CA 125 <500 IU wskazuje wysokie prawdopodobieństwo optymalnej cytoredukcji wynoszące 70-80%, podczas gdy poziom >1000 IU – odsetek ten zmniejsza się do wartości poniżej 10%^(15,16). Całkowity odsetek optymalnych cytoredukcji wynoszący 40,8%, uzyskany w naszej grupie, mieści się w przedziale 20-60% opisywanym przez in-

Information for contributors!

In order to ensure a higher KBN and Index Copernicus score for our journal "Ginekologia Onkologiczna", we ask you to comply with the following conditions when preparing your manuscripts for publication:

- Authors' **affiliation** should be clearly stated, providing the name of centre, address for correspondence, phone and fax number and e-mail address.
- Original paper should be preceded by an **abstract** counting **200-250 words**, while a review paper and case report should have abstracts **150-200 words** long. Abstract of original paper should be structured, i.e. should be subdivided into the following sections: introduction, material and method, results and conclusions.
- The number of **key words** should not be less than 5. Key words should not be a repetition of the title. At best, use key words from the MeSH catalogue.
- **Original paper** should include the following sections: introduction, material and method, results, discussion, conclusions, references.
- **References** should be listed in the **order of appearance**.

Informacja dla autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Ginekologia Onkologiczna” wyższą indeksację KBN i Index Copernicus, zwracamy się do Państwa o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Publikację należy opatrzyć **afiliacją** – z podaną nazwą ośrodka/ów, adresem do korespondencji, numerem telefonu, faksu, adresem e-mail.
- Praca oryginalna powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **200-250 słów**, a poglądowa i kazuistyczna – **150-200 słów**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: wstęp, materiał i metoda, wyniki, wnioski.
- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż 5. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
- **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: wstęp, materiał i metoda, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo.
- **Piśmiennictwo** należy ułożyć w **kolejności cytowania**.

tion and surgeon's experience (over 50% of radical resection in his/her clinical practice). The authors emphasize, that even in the high-risk group for treatment failure (ASA III-IV, massive tumour dissemination in preoperative assessment), the rate of optimal cytoreductions was 46%. In view of these results, the authors emphasize the role of surgeon, as one of most important factors influencing the outcome of primary surgery, although in many cases biological features of the neoplasm and its aggressiveness set limitations to operability of a particular case^(15,16).

The results of our analysis confirm the unquestionable prognostic value of baseline CA 125 level, measured by both the proportion of optimal cytoreductions and symptom-free survival rate. Obtained data do not enable an individual prognosis, i.e. selection of patients where optimal outcome of surgery is highly probable and those where neoadjuvant chemotherapy should be implemented. In view of our data, CA 125 level can not be the sole parameter qualifying patients to one of the two management protocols applied in advanced ovarian cancer. Poor general condition, high surgical risk and a set of prognostic parameters describing the neoplasm, in particular presence of distant metastases, are crucial in making a decision about surgery or chemotherapy as the prime therapeutic modality. Final conclusions may be defined only after finalization of prospective clinical trials performed by Gynaecologic Oncology Group and EORTC (protocol 55971)⁽¹⁶⁾.

BIBLIOGRAPHY:

PIŚMIENICTWO:

1. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Cancer in Poland in 2004. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2006: 26-27.
2. Griffiths C.T.: Surgical resection of tumour bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. Natl Cancer Inst. Monogr. 1975; 42: 101-104.
3. Hoskins W.J., Bundy B.N., Thigpen T.J., Omura G.A.: The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol. Oncol. 1992; 47: 159-166.
4. Eisenkop S.M., Spirtos N.M., Friedman R.L. i wsp.: Relative influence of tumour volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. Gynecol. Oncol. 2003; 90: 390-396.
5. Vergote I., De Wever I., Tjalma W. i wsp.: Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. Gynecol. Oncol. 1998; 71: 431-436.
6. Brockbank E.C., Ind T.E., Barton D.P. i wsp.: Preoperative predictors of suboptimal primary surgical cytoreduction in women with clinical evidence of advanced primary epithelial ovarian cancer. Int. J. Gynecol. Cancer 2004; 14: 42-50.
7. Barlow T.S., Przybylski M., Schilder J.M. i wsp.: The utility of presurgical CA 125 to predict optimal tumour cyto-

nich autorów i jest wartością typową dla ośrodków doświadczonych w ginekologii onkologicznej⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Godny podkreślenia jest również fakt, że w naszych doświadczeniach nawet w najgorszej rokowniczo grupie chorych – pacjentek z wyjściowym poziomem CA 125 >2880 IU w niemal 16% przypadków, a więc u co szóstej kobiety, resztkowa masa nowotworu po operacji cytoredukcyjnej była mniejsza niż 1 cm. Analiza wpływu wybranych czynników prognostycznych na wynik operacji wykazała w modelu jednowariantowym, że jedynie wyjściowy poziom CA 125 był istotnym czynnikiem w przewidywaniu optymalnej cytoredukcji. W modelu wielowariantowym wykazano, że poziom CA 125 i stopień dojrzałości histologicznej mają istotny wpływ na wyniki. Brockbank i wsp.⁽⁶⁾ udowodnili, że spośród licznych czynników klinicznych i chirurgiczno-patologicznych znamieny statystycznie wpływ na wielkość rezydualnej masy guza miały wyjściowy poziom CA 125, wiek >60 lat i wodobrzusze. Grupa badaczy z Mayo Clinic dokonała oceny stopnia resekowalności zmian u 194 chorych na raka jajnika w stopniu III C, w zależności od szeregu czynników charakteryzujących nowotwór, pacjenta, a także chirurga⁽¹⁵⁾. Wyniki powyższej analizy nie potwierdziły znamienego statystycznie wpływu poziomu CA 125 (<750 IU vs >750 IU). Jedynie stan wydolności chorych wg ASA, wysiew drobnoguzkowy oraz doświadczenie chirurga (>50% radykalnych resekcji w praktyce klinicznej) były w sposób istotny skojarzone z optymalną wielkością rezydualnych ognisk nowotworu. Autorzy podkreślają fakt, że nawet w grupie wysokiego ryzyka niepowodzenia operacji (ASA 3-4, masywny wysiew nowotworu w ocenie przedoperacyjnej) odsetek optymalnych cytoredukcji wyniósł 46%. W świetle powyższych wyników autorzy wskazują na chirurga jako jednego z najistotniejszych czynników mających wpływ na wynik pierwotnej operacji, choć w wielu przypadkach biologiczne cechy nowotworu i jego „agresywność” stanowią o operacyjności przypadku^(15,16).

Wyniki naszej analizy potwierdzają niewątpliwą wartość prognostyczną wyjściowego poziomu CA 125 mierzoną zarówno odsetkiem optymalnych cytoredukcji, jak również długością przeżyć bezobjawowych. Uzyskane dane nie pozwalają jednak przewidzieć w kategoriach indywidualnych, u których pacjentek optymalny wynik operacji jest wysoce prawdopodobny, a u których kobiet powinna być zastosowana chemioterapia neoadjuwantowa. W świetle naszych danych poziom CA 125 nie może być jedynym czynnikiem kwalifikującym do jednego z dwóch sposobów postępowania u chorych na zaawansowanego raka jajnika. Upośledzony stan ogólny, wysokie ryzyko operacyjne, jak również zespół parametrów rokowniczych charakteryzujących nowotwór, zwłaszcza obecność przerzutów odległych, mają ogromne znaczenie w podjęciu decyzji, czy pierwotnym leczeniem będzie chirurgia, czy też chemioterapia. Ostateczne wnioski mogą zostać ustalone w wyniku prze-

- reduction of epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16: 496-500.
8. Kaplan E.L., Meier P.: Nonparametric estimation from incomplete observation. *J. Am. Stat. Assoc.* 1958; 53: 457-481.
 9. Cox D.R.: Regression models and life tables. *J. R. Stat. Soc.* 1972; 34: 187-220.
 10. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K. i wsp.: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1248-1259.
 11. Aletti G.D., Gostout B.S., Podratz K.C., Cliby W.A.: Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecol. Oncol.* 2006; 100: 33-37.
 12. Heintz A.P., Hacker N.F., Berek J.S. i wsp.: Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: feasibility and morbidity. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67: 783-788.
 13. Schwartz P.E., Rutherford T.J., Chambers J.T. i wsp.: Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. *Gynecol. Oncol.* 1999; 72: 93-99.
- _____
14. Dowdy S.C., Mullany S.A., Brandt K.R. i wsp.: The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 346-352.
 15. Memarzadeh S., Lee S.B., Berek J.S., Farias-Eisner R.: CA 125 levels are a weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2003; 13: 120-124.
 16. Cooper B.C., Sood A.K., Davis C.S. i wsp.: Preoperative CA 125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.* 2002; 100: 59-64.

Dear Contributors,

We kindly remind you, that according to the decree of the Minister of Health dating from the 2nd October 2004, concerning ways to comply with obligatory professional development of doctors and dentists, publication of a paper in the journal "Ginekologia Onkologiczna" indexed in the Index Copernicus, grants 20 additional educational points per paper to the author's professional educational agenda. The basis for verification is a bibliographical note about the paper.

Szanowni Autorzy,

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 2 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyków publikacja artykułu w czasopiśmie „Ginekologia Onkologiczna” – indeksowanym w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.