

Adiuwantowa chemioterapia raka jajnika według schematu paklitaksel/cisplatyna u kobiet powyżej 70. roku życia – analiza przebiegu leczenia i toksyczności

Adjuvant chemotherapy of ovarian cancer using paclitaxel/cisplatin protocol in women over 70 – analysis of treatment course and toxicity

Вспомогательная химиотерапия рака яичника согласно схеме паклитаксел/цисплатин у женщин в возрасте более 70 лет – анализ процесса лечения и токсичности

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej II Wydziału Lekarskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Stelmachów

² Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej II Wydziału Lekarskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Stelmachów

Correspondence to: Paweł Stanirowski, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej II Wydziału Lekarskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa, tel.: 784 017 736, e-mail: pawel666stan@interia.pl

Praca była prezentowana i zdobyła pierwszą nagrodę na kongresie studenckim: 6th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warszawa, 7-9 maja 2010 r.

Contribution presented at the 6th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warsaw, 7th-9th May, 2010

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Cel: Analiza przebiegu chemioterapii I rzutu z wykorzystaniem schematu paklitaksel/cisplatyna u kobiet powyżej 70. roku życia chorujących na raka jajnika. Dodatkowo oceniano toksyczność tego leczenia w badanej grupie pacjentek. **Materiał i metody:** Badaniem retrospektywnym objęto grupę 25 pacjentek z rozpoznaniem rakiem jajnika, które miały ponad 70 lat w momencie rozpoczęcia terapii (grupa badana), oraz grupę 25 pacjentek w wieku poniżej 70 lat w trakcie trwania terapii (grupa kontrolna). Pacjentki z obu grup zostały poddane pierwotnemu zabiegowi operacyjnemu i następnej chemioterapii: paklitaksel (135 mg/m²) i cisplatyną (75 mg/m²). Toksyczność terapii oceniano według Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0 (CTCAE). **Wyniki:** Pacjentki z obu grup nie różniły się znacząco w odniesieniu do stopnia klinicznego zaawansowania. U kobiet z grupy badanej odnotowano istotny wzrost odsetka raka jajnika o niskim stopniu histologicznego zróżnicowania w porównaniu z grupą kontrolną. Średnie stężenie markera CA-125 przed rozpoczęciem leczenia było podobne w obu grupach. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby podanych cykli chemioterapii oraz odsetka zgonów w trakcie terapii. Odsetek pacjentek wymagających czasowego przerwania terapii lub odstąpienia od jej kontynuowania był podobny w obu grupach. Wśród pacjentek z grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną nie wykazano znaczącej statystycznie różnicy w odniesieniu do odsetka pacjentek, które osiągnęły remisję. Częstość występowania powikłań hematologicznych, niewydolności nerek, neurotoksyczności i hepatotoksyczności była podobna w obu grupach. W obu grupach nie stwierdzono występowania powikłań kardiologicznych. Odsetek pacjentek wymagających transfuzji krwi w obu grupach był podobny. **Wnioski:** Przebieg i toksyczność terapii oraz odpowiedź kliniczna nie są czynnikami zależnymi od wieku pacjentki podczas stosowania schematu paklitaksel/cisplatyna w leczeniu raka jajnika.

Słowa kluczowe: rak jajnika, chemioterapia adiuwantowa, paklitaksel, cisplatyna, toksyczność

Summary

Aim of paper: Analysis of clinical course of 1st line chemotherapy acc. to paclitaxel/cisplatin protocol in women over 70 with ovarian cancer. Secondary endpoint was treatment-related toxicity in this population of patients. **Material and**

method: This retrospective study included 25 patients over 70 with confirmed diagnosis of ovarian cancer at the beginning of their therapy (study group) and 25 patients under 70 continuing their therapy (control group). All patients underwent primary surgery and received adjuvant chemotherapy (paclitaxel 135 mg/m² and cisplatin 75 mg/m²). Treatment-related toxicity was assessed using Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0 (CTCAE). **Results:** Patients in both groups did not differ significantly in clinical stage of their disease. Women in the study group presented a significantly higher proportion of poorly differentiated ovarian cancer as compared with controls. Baseline mean CA-125 level was similar in both groups. No significant intergroup differences occurred concerning the number of chemotherapy cycles delivered or mortality rate during the therapy. Proportion of patients requiring delay or cessation of treatment was similar in both groups. No significant difference was observed in remission rates between study and control groups. Incidence of hematologic complications, renal failure, neurotoxicity and hepatotoxicity was similar in both groups. No cardiologic complications were noticed in this population of patients and proportion of patients who required blood transfusion was similar in both groups. **Conclusions:** Course of treatment, toxicity and clinical response are not age-dependent in patients with ovarian cancer receiving paclitaxel/cisplatin protocol.

Key words: ovarian cancer, adjuvant chemotherapy, paclitaxel, cisplatin, toxicity

Содержание

Цель работы: Анализ процесса химиотерапии первой проекции при использовании схемы паклитаксел/цисплатин у женщин в возрасте более 70 лет страдающих раком яичника. Дополнительно оценивалась токсичность этого лечения в исследуемой группе пациенток. **Материал и метод:** Ретроспективным исследованием была охвачена группа 25 пациенток с rozpoznанным раком яичника, которые в моменте начала терапии были в возрасте более 70 лет (исследуемая группа), и группа 25 пациенток в возрасте менее 70 лет во время лечения (контрольная группа). У пациенток обеих групп была проведена первичная операция, а после этого химиотерапия: паклитаксел (135 мг/м²) и цисплатин (75 мг/м²). Токсичность терапии оценивалась согласно КТКАЕ (сокращенное название на английском языке). **Результаты:** Пациентки из обеих групп не отличались заметным образом относительно степени клинического развития. У женщин исследуемой группы было отмечено существенное увеличение процента рака яичника с небольшой степенью гистологической разновидности при сравнении с контрольной группой. Средняя концентрация маркера КА-125 до начала лечения была подобной в обеих группах. Не было отмечено статистически существенной разницы между группами относительно количества применяемых циклов химиотерапии и процента смерти во время терапии. Процент пациенток, которые нуждались во временном перерыве в терапии или в ее полном окончании, был аналогичен в обеих группах. Среди пациенток исследуемой группы в сравнении с контрольной группой не была отмечена статистически заметная разница относительно процента, которые достигли ремиссии. Частота появления гематологических осложнений была подобной в обеих группах. Не было отмечено появления кардиологических осложнений. Процент пациенток, которые нуждались в переливании крови в обеих группах был аналогичный. **Выводы:** Процесс и токсичность терапии, а также клинический ответ не являются факторами зависящими от возраста пациенток во время применения схемы паклитаксел/цисплатин при лечении рака яичника.

Ключевые слова: рак яичника, химиотерапия вспомогательная, паклитаксел, цисплатин, токсичность

WSTĘP

W Polsce w 2007 roku zarejestrowano 3214 zachorowań (10,4/100 000 – standaryzowany współczynnik zachorowalności) i 2485 zgonów (7,2/100 000 – standaryzowany współczynnik umieralności) spowodowanych rakiem jajnika⁽¹⁾. Nowotwór ten pod względem zachorowalności zajmuje 5. miejsce i 3. miejsce pod względem umieralności wśród wszystkich rozrostów złośliwych w populacji polskich kobiet. Jest ponadto główną przyczyną zgonów wśród kobiet chorujących na nowotwory złośliwe narządów płciowych. Uważa się, że szczyt zachorowań na raka jajnika przypada na 5. i 6. dekadę życia. Obserwowany na przestrzeni lat postęp w dziedzinie medycyny powoduje systematyczne zwiększanie się w populacji ogólnej odsetka osób starszych, a w konsekwencji stały wzrost liczby kobiet chorujących na raka jajnika po ukończeniu 70. roku życia. W roku 2007 ta grupa kobiet

INTRODUCTION

In 2007, 3214 new cases of ovarian cancer and 2485 deaths associated therewith were registered in Poland (standard incidence and mortality coefficients were 10.4 per 100 000 and 7.2 per 100 000, respectively)⁽¹⁾. Cancer of this location is the 5th most common cause of morbidity and 3rd most common cause of mortality among all malignancies affecting Polish women. Furthermore, it is the leading cause of mortality in women presenting with a malignancy of the genital system. In general opinion, peak incidence of ovarian cancer is in the 5th and 6th decades. Progress in medicine occurring over time results in a continuous increase of proportion of elderly people in general population, leading to an ever increasing number of women over 70 affected with ovarian cancer. In 2007, this group of women accounted for 27% of all newly diagnosed cases of this tumor in Poland, compared with 21.9% in

stanowiła 27% wszystkich nowo rozpoznanych przypadków tego nowotworu w Polsce. Dla porównania odsetek ten w roku 1999 wynosił 21,9%⁽¹⁾. Dane z piśmiennictwa wskazują, że pacjentki powyżej 70. roku życia chorujące na raka jajnika rzadziej otrzymują standardową chemioterapię bądź zastosowane dawki są zredukowane w porównaniu z leczeniem stosowanym u młodszych pacjentek⁽²⁻⁵⁾.

CEL PRACY

Celem pracy była analiza przebiegu chemioterapii I rzutu według schematu paklitaksel/cisplatyna oraz oceną jej toksyczności u kobiet powyżej 70. roku życia z rozpoznaniem rakiem jajnika w materiale własnym.

MATERIAŁ I METODY

Przeprowadzono retrospektywną analizę przebiegu chemioterapii I rzutu u 50 kobiet, u których rozpoznano raka jajnika podczas hospitalizacji w Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Warszawie pomiędzy styczniem 2006 a grudniem 2009 roku. Grupa badana obejmowała 25 kobiet w wieku ≥ 70 lat w momencie rozpoczęcia leczenia, grupę kontrolną stanowiło 25 kobiet

1999⁽¹⁾. Literature data indicate that patients over 70 affected with ovarian cancer less often receive standard chemotherapy or administered doses are reduced as compared with management regimen instituted in younger patients⁽²⁻⁵⁾.

AIM OF PAPER

The aim of this paper was an analysis of course of 1st line chemotherapy according to the paclitaxel/cisplatin protocol and evaluation of its toxicity in women over 70 with a diagnosis of ovarian cancer based on own material.

MATERIAL AND METHOD

Retrospective analysis of clinical course of 1st line chemotherapy encompassed 50 women with ovarian cancer, treated at the Department of Obstetrics, Gynecology and Oncologic Gynecology of Warsaw Medical University since January 2006 thru December 2009. Study group consisted of 25 women over 70 at the time of initiation of treatment, while control group consisted of 25 women under 70. All patients initially underwent surgical treatment – transabdominal hysterectomy, bilateral adnexectomy and partial omentectomy. Subsequently, all patients received adjuvant chemotherapy according to the paclitaxel/cisplatin

	Grupa badana (n=25) Study group (n=25)	Grupa kontrolna (n=25) Control group (n=25)	p
Wiek (lata) Patients' age (years)	72,2±2,6	50,6±7,8	p<0,0001
Stopień zaawansowania klinicznego według FIGO: FIGO stage:			
I	8%	24%	NI
II	4%	12%	NI
III	80%	56%	NI
IV	8%	8%	NI
Stopień histologicznego zróżnicowania: Histological grade:			
G1	0%	0%	NI
G2	40%	72%	p<0,03
G3	60%	28%	p<0,03
Rodzaj nowotworu złośliwego: Type of malignancy:			
Rak surowiczy (ca. serosum) Serous cancer (ca. serosum)	80%	68%	NI
Rak śluzowy (ca. mucinosum) Mucinous cancer (ca. mucinosum)	4%	8%	NI
Rak endometrioidalny (ca. endometrioides) Endometrioid cancer (ca. endometrioides)	12%	16%	NI
Rak jasnokomórkowy (ca. clarcellulare) Clear-cell cancer (ca. clarcellulare)	4%	8%	NI
Średnie stężenie markera CA-125 przed rozpoczęciem leczenia (IU/ml) Mean baseline CA-125 (IU/ml)	901,7±1150,4	866,6±2007,3	NI
NI – parametr nieistotny statystycznie NI – non-significant			

Tabela 1. Skład kliniczny chorych w analizowanych grupach
Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study

	Grupa badana (n=25) <i>Study group (n=25)</i>	Grupa kontrolna (n=25) <i>Control group (n=25)</i>	p
Liczba podanych cykli chemioterapii w odniesieniu do ogółu chorych <i>Proportion of patients receiving specified number of chemotherapy cycles</i>			
1	100%	100%	NI
2	96%	96%	NI
3	92%	96%	NI
4	88%	96%	NI
5	84%	92%	NI
6	84%	92%	NI
Czasowe przerwanie chemioterapii <i>Temporary delay in chemotherapy</i>	12%	12%	NI
Przerwanie chemioterapii <i>Termination of chemotherapy</i>	8%	4%	NI
Remisja procesu nowotworowego <i>Clinical remission rate</i>	33,3%	60,9%	NI
Zgony <i>Mortality rate</i>	8%	4%	NI
NI – parametr nieistotny statystycznie <i>NI – non-significant</i>			

Tabela 2. Porównanie przebiegu leczenia w grupie badanej i kontrolnej
Table 2. Treatment course in both groups of patients

w wieku <70 lat. U wszystkich pacjentek I etapem leczenia był zabieg operacyjny – wycięcie macicy drogą brzuszną, obustronne usunięcie przydatków i częściowa resekcja sieci większej. Następnie wszystkie pacjentki otrzymały uzupełniającą chemioterapię według schematu paklitaksel/cisplatyna – paklitaksel w dawce 135 mg/m² w pierwszym dniu terapii w 24-godzinym wlewie dożylnym, a cisplatynę w dawce 75 mg/m² w dniu następnym. Całość leczenia obejmowała 6 kursów podawanych co 21 dni. Oceniono następujące parametry: stopień klinicznego zaawansowania nowotworu, stopień histologicznego zróżnicowania i rodzaj, liczbę kursów chemioterapii. Określano liczbę przypadków, w których wystąpiła konieczność czasowego przerwania terapii bądź jej terminacji, odsetek zgonów i remisji oraz toksyczność leczenia. Za kryteria remisji uznano normalizację stężenia markera CA-125, brak ognisk nowotworowych w badaniach obrazowych oraz brak objawów klinicznych po zakończeniu leczenia. Toksyczność terapii oceniano według Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0 (CTCAE). Do analizy statystycznej wykorzystano test t-Studenta. Za istotne statystycznie uznano wartości $p < 0,05$.

WYNIKI

Charakterystykę kliniczną chorych przedstawiono w tabeli 1. Średni wiek pacjentek w grupie badanej wynosił 72,2, a w grupie kontrolnej 50,6 roku ($p < 0,0001$). Pacjentki z obu grup nie różniły się pod względem stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu według klasyfikacji FIGO (stopień I: 8 vs 24%; stopień II: 4 vs 12%; stopień III: 80 vs 56%; stopień IV: 8 vs 8%). W grupie badanej odnotowano istotny wzrost odsetka nowotworów o niskim stopniu histologicznego zróżnicowania (G3)

protocol: paclitaxel – 135 mg/m² as a 24-hours' intravenous infusion on day 1 and cisplatin – 75 mg/m² on day 2. Complete protocol consisted of 6 cycles every 21 days. The following parameters were included in the analysis: clinical stage, histological type and differentiation grade, number of delivered chemotherapy cycles. Recorded were also: number of patients requiring temporary delay or termination of therapy, mortality and remission rates, as well as any signs of treatment-related toxicity. Criteria of remission included: normalization of CA-125 level, lack of neoplastic foci on imaging studies, lack of clinical symptoms upon completion of treatment. Treatment-related toxicity was assessed using the Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0 (CTCAE). Statistical analysis was performed using the Student's t-test. Statistically significant were considered p-values under 0.05.

RESULTS

Clinical characteristics of patients are summarized in table 1. Mean age of patients in the study group and in the control group was 72.2 and 50.6 years, respectively ($p < 0.0001$). No significant intergroup differences were noticed concerning clinical stage of the tumor acc. to FIGO classification (stage I: 8% vs. 24%; stage II: 4% vs. 12%; stage III: 80% vs. 56% and stage IV: 8% vs. 8%). A significantly higher proportion of poorly differentiated tumors (G3) was seen in the study group as compared with controls (60% vs. 28%; $p < 0.03$). Intermediate-grade tumors (G2) in study and in control group accounted for 40% and 72%, respectively ($p < 0.03$). Incidence of particular types of ovarian cancer in both groups was similar (serous cancer: 80% vs. 68%; endometrioid cancer: 12% vs. 16%;

	Grupa badana (n=25) <i>Study group (n=25)</i>	Grupa kontrolna (n=25) <i>Control group (n=25)</i>	p
Neutropenia <i>Neutropenia</i>			
Stopień I <i>Grade I</i>	28%	32%	NI
Stopień II <i>Grade II</i>	12%	20%	NI
Stopień III <i>Grade III</i>	12%	12%	NI
Stopień IV <i>Grade IV</i>	0%	4%	NI
Niedokrwistość <i>Anemia</i>			
Stopień I <i>Grade I</i>	88%	84%	NI
Stopień II <i>Grade II</i>	56%	44%	NI
Stopień III <i>Grade III</i>	24%	12%	NI
Stopień IV <i>Grade IV</i>	0%	0%	NI
Transfuzja krwi <i>Blood transfusion</i>	24%	12%	NI
Małopłytkowość <i>Thrombocytopenia</i>			
Stopień I <i>Grade I</i>	12%	20%	NI
Stopień II <i>Grade II</i>	12%	8%	NI
Stopień III <i>Grade III</i>	8%	4%	NI
Stopień IV <i>Grade IV</i>	0%	0%	NI
Aminotransferaza alaninowa ALT/aminotransferaza asparagininowa AST <i>Alanine aminotransferase ALT/aspartate aminotransferase AST</i>			
Stopień I <i>Grade I</i>	28%	28%	NI
Stopień II <i>Grade II</i>	0%	4%	NI
Stopień III <i>Grade III</i>	0%	0%	NI
Stopień IV <i>Grade IV</i>	0%	0%	NI
Kreatynina <i>Creatinin</i>			
Stopień I <i>Grade I</i>	12%	0%	NI
Stopień II <i>Grade II</i>	4%	0%	NI
Stopień III <i>Grade III</i>	0%	0%	NI
Stopień IV <i>Grade IV</i>	0%	0%	NI
NI – parametr nieistotny statystycznie <i>NI – non-significant</i>			

Tabela 3. Porównanie toksyczności chemioterapii w analizowanych grupach
Table 3. Treatment-related toxicity in both groups of patients

	Grupa badana (n=25) <i>Study group</i> (n=25)	Grupa kontrolna (n=25) <i>Control group</i> (n=25)	p
Wymioty <i>Vomiting</i>	24%	52%	p<0,03
Biegunka <i>Diarrhea</i>	8%	0%	NI
Zaparcia <i>Constipation</i>	0%	4%	NI
Neuropatia obwodowa <i>Peripheral neuropathy</i>	52%	28%	NI
Łysienie <i>Alopecia</i>	84%	76%	NI
Zakrzepica żył głębokich <i>Deep vein thrombosis</i>	12%	8%	NI
Niewydolność nerek <i>Renal failure</i>	12%	0%	NI
Niedoczynność tarczycy <i>Hypothyroidism</i>	0%	4%	NI
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stop) <i>Palmar-plantar erythrodysesthesia – PPE</i>	0%	4%	NI
NI – parametr nieistotny statystycznie <i>NI – non-significant</i>			

Tabela 3. Porównanie toksyczności chemioterapii w analizowanych grupach (cd.)

Table 3. Treatment-related toxicity in both groups of patients (cont.)

w porównaniu z grupą kontrolną (60 vs 28%; p<0,03). Nowotwory w stopniu średnim (G2) stanowiły 72% przypadków w grupie kontrolnej i 40% w grupie badanej (p<0,03). Poszczególne rodzaje raka jajnika występowały w obu grupach z podobną częstością (*ca. serosum*: 80 vs 68%; *ca. endometrioides*: 12 vs 16%; *ca. mucinosum*: 4 vs 8%; *ca. claro-cellulare*: 4 vs 8%). Średnie stężenie markera nowotworowego CA-125 przed rozpoczęciem leczenia było wyższe wśród pacjentek powyżej 70. roku życia, jednakże różnica nie była istotna statystycznie (901,7 vs 866,6 IU/ml).

Nie zaobserwowano znaczących statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby podanych cykli chemioterapii. Wśród kobiet z grupy badanej 84% otrzymało pełne leczenie składające się z 6 cykli, a w grupie kontrolnej – 92%. Ze względu na objawy niepożądane 12% pacjentek z grupy badanej wymagało czasowego przerwania chemioterapii, a u 8% przerwano ją definitywnie. W grupie kontrolnej odsetki te wynosiły odpowiednio 12 i 4%. Odsetek zgonów w trakcie terapii w obu grupach był podobny (8 vs 4%). Nie wykazano różnicy istotnej statystycznie w odsetku remisji choroby w obu grupach (33,3 vs 60,9%).

W grupie badanej neutropenię, niedokrwistość i małopłytkowość stopnia III stwierdzono odpowiednio u 12, 24 i 8% pacjentek, zaś w grupie kontrolnej – u 12, 12 i 4% pacjentek. W obu grupach nie odnotowano przypadków występowania podwyższonych stężeń kreatyniny, aminotransferazy alaninowej bądź asparaginianowej w zakresie odpowiadającym stopniowi III w skali CTCAE. Stężenie kreatyniny było podwyższone jedynie

mucinous cancer: 4% vs. 8% and clear-cell cancer: 4% vs. 8%). Mean baseline CA-125 level was higher in patients over 70, but the difference was not significant (901.7 IU/ml vs. 866.6 IU/ml). No statistically significant difference was noticed in number of chemotherapy courses administered: 84% of patients in the study group and 92% in the control group completed the entire protocol (6 cycles). Due to adverse effects of chemotherapy, temporary delay of treatment was necessary in 12% and definitive interruption thereof – in 8% of patients in the study group. In the control group, corresponding proportions were 12% and 4%. Mortality rate in both groups was similar (8% vs. 4%). No statistically significant intergroup difference was seen in remission rate (33.3% vs. 60.9%).

Grade III neutropenia, anemia and thrombocytopenia was noticed in 12%, 24% and 8%, respectively, in the study group and in 12%, 12% and 4%, respectively, in the control group. No cases of elevated level of creatinin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, consistent with CTCAE grade III, were reported. Creatinin level was slightly elevated in the study group only (grade I – 12%; grade II – 4%). No cases of cardiac complications were documented in either group. Furthermore, no significant differences were noticed in the incidence of diarrhea (8% vs. 0%), constipation (0% vs. 4%), alopecia (84% vs. 76%), peripheral neuropathy (52% vs. 28%), deep-vein thrombosis (12% vs. 8%) and renal failure (12% vs. 0%). Vomiting was seen more frequently in the control group as compared with the study group (24% vs. 52%; p<0.03). More patients in the

wśród pacjentek z grupy badanej – w stopniu I u 12%, w stopniu II u 4%. W obu grupach nie stwierdzono występowania powikłań kardiologicznych. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do częstości występowania biegunek (8 vs 0%), zaparć (0 vs 4%), lysienia (84 vs 76%), neuropatii obwodowej (52 vs 28%), zakrzepicy żył głębokich (12 vs 8%) oraz niewydolności nerek (12 vs 0%). Odnotowano znamienne wzrost częstości epizodów wymiotów wśród pacjentek z grupy kontrolnej w porównaniu z grupą badaną (24 vs 52%; $p < 0,03$). Konieczność przetoczenia krwi występowała częściej u pacjentek powyżej 70. roku życia, jednakże różnica ta nie była istotna statystycznie (24 vs 12%).

OMÓWIENIE

W materiale własnym nie wykazano różnic w częstości rozpoznania raka jajnika w III i IV stopniu klinicznego zaawansowania u kobiet powyżej 70. roku życia w porównaniu z grupą kobiet młodszych. Podobne spostrzeżenia przedstawili w swoich doniesieniach Cress i wsp.⁽⁵⁾ oraz Merino i wsp.⁽⁶⁾ Odmienne wyniki uzyskali Eisenhauer i wsp.⁽⁷⁾ Być może różnica ta jest spowodowana liczebnością badanych grup. Według danych z piśmiennictwa u starszych kobiet chorych na raka jajnika częściej niż w populacji pozostałych pacjentek występują postaci nisko zróżnicowane^(6,8). Związek ten potwierdzają wyniki własne. Podobnie jak u innych autorów, w naszym materiale rak srurowczy i endometrioidalny były to kolejno najczęściej występujące rodzaje raka jajnika niezależnie od wieku pacjentki^(5,6,9,10).

Przebieg I rzutu chemioterapii z wykorzystaniem paklitakselu i cisplatyny w grupie kobiet powyżej 70. roku życia nie różnił się od przebiegu w populacji chorych na raka jajnika^(8,11,12). Przeprowadzone obserwacje wykazały, że 88% pacjentek w zaawansowanym wieku otrzymało zalecane 6 cykli terapii według obowiązującego schematu. Zbliżony, aczkolwiek niższy odsetek wśród kobiet chorych na raka jajnika w III stopniu klinicznego zaawansowania uzyskali w swoim opracowaniu Winter i wsp.⁽⁹⁾ Nie stwierdzono, aby wiek pacjentki znacząco wpływał na częstość czasowego przerwania terapii bądź odstąpienia od niej^(11,12). Nie wykazano również, aby wiek pacjentki w momencie rozpoczęcia leczenia w sposób istotny determinował odpowiedź na leczenie, a tym samym na odsetek uzyskanych remisji. Potwierdzają ten brak zależności także Efstathiou i wsp.⁽⁸⁾, Ceccaroni i wsp.⁽¹¹⁾, Gronlund i wsp.⁽¹²⁾ oraz Bruchim i wsp.⁽¹³⁾. Opisywane we wcześniejszych badaniach różnice w odpowiedzi na leczenie są w znacznej mierze wynikiem rzadszego przeprowadzania zabiegów radykalnych u kobiet powyżej 70. roku życia, jak również efektem stosowania mniej skutecznych schematów chemioterapii⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Dane pochodzące z piśmiennictwa pokazują, że starsze pacjentki dobrze tolerują leczenie paklitakselu i cisplatyną, a występujące w trakcie działania niepożądane są w większości łatwe do opanowania, co potwierdziły nasze obserwacje^(2,11,12,18). W przeprowadzonym badaniu nie odnotowano znaczących różnic w toksyczności terapii pomiędzy grupą kobiet powyżej 70. roku życia a grupą kobiet młodszych. Częstość

study group required blood transfusion, but the difference did not reach statistical significance (24% vs. 12%).

DISCUSSION

In this population of patients, no differences were noticed in the incidence of ovarian cancer stages III and IV among women over 70 as compared with younger ones. Similar observations were presented by Cress et al.⁽⁵⁾ and Merino et al.⁽⁶⁾ Different results were obtained by Eisenhauer et al.⁽⁷⁾, which may be due to size of populations studied. According to literature data, elderly women with ovarian cancer more often harbor poorly differentiated tumor types^(6,8). Such a correlation was confirmed by this study too. In line with other publications, in our material serous and endometrioid cancer were the two most common tumor types, independent on patients' age^(5,6,9,10).

Course of 1st line chemotherapy using paclitaxel and cisplatin in the group of women over 70 did not differ from that seen in the entire population of women with ovarian cancer^(8,11,12). Our observations indicate that 88% of elderly patients received 6 chemotherapy cycles according to currently binding protocol. Similar, while lower proportion of women affected with FIGO stage III ovarian cancer was reported by Winter et al.⁽⁹⁾ In their material, patients' age did not influence the incidence of delay or interruption of treatment^(11,12). Patients' age at the time of treatment initiation did not determine in any significant way their therapeutic response and also their remission rate. This lack of correlation is confirmed by Efstathiou et al.⁽⁸⁾, Ceccaroni et al.⁽¹¹⁾, Gronlund et al.⁽¹²⁾ and Bruchim et al.⁽¹³⁾ Differences in therapeutic response reported in earlier publications mostly result from far less frequent performance of radical surgery in women over 70, as well as the use of less effective chemotherapy regimens⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Literature data indicate that elderly patients tolerate well the paclitaxel/cisplatin protocol, while treatment-related adverse effects are mostly easily controlled, which was also confirmed by our results^(2,11,12,18). Our study did not reveal any significant differences in drug-related toxicity between women over 70 and younger controls. Incidence of specific hematologic, gastrointestinal, hepatic, renal and neurological complications was similar to that reported by other authors^(8,11,12,17,19,20). Significant differences were only noticed concerning neutropenia grade III and IV, which in our study developed significantly less often^(11,17,20). Like Czernek et al.⁽¹⁷⁾, we have not observed paclitaxel-related cardiac complications, previously described by McGuire et al.⁽¹⁹⁾

CONCLUSIONS

1. Clinical characteristics of ovarian cancer in women over 70 does not differ from that in younger women, except for histological differentiation grade of the tumor.
2. Course and toxicity of therapy, as well as therapeutic response are not age-dependant in patients receiving paclitaxel/cisplatin protocol for ovarian cancer.

występowania poszczególnych powikłań hematologicznych, żołądkowo-jelitowych, hepatologicznych, nefrologicznych i neurologicznych była zbliżona do danych uzyskanych przez innych autorów^(8,11,12,17,19,20). Znaczące różnice zaobserwowano jedynie w odniesieniu do neutropenii III i IV stopnia, która w badaniu własnym występowała istotnie rzadziej^(11,17,20). Podobnie jak Czernek i wsp.⁽¹⁹⁾ nie stwierdzono występowania powikłań kardiologicznych wynikających z działania paklitakselu, jakie opisali McGuire i wsp.⁽¹⁷⁾

WNIOSKI

1. Kobiety powyżej 70. roku życia pod względem charakterystyki klinicznej raka jajnika nie różnią się od populacji kobiet młodszych, z wyjątkiem stopnia histologicznego zróżnicowania nowotworu.
2. Przebieg i toksyczność terapii oraz odpowiedź kliniczna nie są czynnikami zależnymi od wieku pacjentki podczas stosowania schematu paklitaksel/cisplatyna w leczeniu raka jajnika.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Krajowa Baza Danych Nowotworowych. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie.
2. Lambrou N.C., Bristow R.E.: Ovarian cancer in elderly women. *Oncology (Williston Park)* 2003; 17: 1075-1081, discussion 1081, 1085-1086, 1091.
3. Markman M., Lewis J.L. Jr, Saigo P. i wsp.: Epithelial ovarian cancer in the elderly. *The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Cancer* 1993; 71 (supl.): 634-637.
4. Muñoz K.A., Harlan L.C., Trimble E.L.: Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 3408-3415.
5. Cress R.D., O'Malley C.D., Leiserowitz G.S., Campleman S.L.: Patterns of chemotherapy use for women with ovarian cancer: a population-based study. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1530-1535.
6. Merino M.J., Jaffe G.: Age contrast in ovarian pathology. *Cancer* 1993; 71 (supl.): 537-544.
7. Eisenhauer E.L., Tew W.P., Levine D.A. i wsp.: Response and outcomes in elderly patients with stages III-IV ovarian cancer receiving platinum-taxane chemotherapy. *Gynecol. Oncol.* 2007; 106: 381-387.
8. Efsthathiou E., Dimopoulos M.A., Bozas G. i wsp.: Advanced epithelial ovarian cancer in the elderly: chemotherapy tolerance and outcome. *Anticancer Res.* 2007; 27: 611-617.
9. Winter W.E. 3rd, Maxwell G.L., Tian C. i wsp.: Gynecologic Oncology Group Study: Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3621-3627.
10. Sajdak S., Spaczyński M., Kędzia H. i wsp.: Nowotwory jajnika. W: Spaczyński M. (red.): *Onkologia ginekologiczna*. Urban & Partner, Wrocław 1997: 205-242.
11. Ceccaroni M., D'Agostino G., Ferrandina G. i wsp.: Gynecological malignancies in elderly patients: is age 70 a limit to standard-dose chemotherapy? An Italian retrospective toxicity multicentric study. *Gynecol. Oncol.* 2002; 85: 445-450.
12. Gronlund B., Høgdall C., Hansen H.H., Engelholm S.A.: Performance status rather than age is the key prognostic factor in second-line treatment of elderly patients with epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1961-1967.
13. Bruchim I., Altaras M., Fishman A.: Age contrasts in clinical characteristics and pattern of care in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2002; 86: 274-278.
14. Wimberger P., Lehmann N., Kimmig R. i wsp.: AGO-OVAR: Impact of age on outcome in patients with advanced ovarian cancer treated within a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol. Oncol.* 2006; 100: 300-307.
15. Delgado G., Oram D.H., Petrilli E.S.: Stage III epithelial ovarian cancer: the role of maximal surgical reduction. *Gynecol. Oncol.* 1984; 18: 293-298.
16. Redman J.R., Petroni G.R., Saigo P.E. i wsp.: Prognostic factors in advanced ovarian carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1986; 4: 515-523.
17. McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. i wsp.: Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase III randomized trial in patients with suboptimal stage III/IV ovarian cancer (from the Gynecologic Oncology Group). *Semin. Oncol.* 1996; 23 (supl. 12): 40-47.
18. Cloven N.G., Manetta A., Berman M.L. i wsp.: Management of ovarian cancer in patients older than 80 years of age. *Gynecol. Oncol.* 1999; 73: 137-139.
19. Czernek U., Potemski P., Płużańska A.: Ocena skuteczności leczenia skojarzonego pierwszego rzutu chorych na raka jajnika. *Onkol. Pol.* 2009; 12: 7-11.
20. Ozols R.F., Bundy B.N., Greer B.E. i wsp.: Gynecologic Oncology Group: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3194-3200.