

Michał Starnawski¹, Mariusz Bidziński²

Received: 02.05.2006

Accepted: 24.05.2006

Published: 30.06.2006

Is optimal surgical cytoreduction an independent prognostic factor for women with advanced ovarian cancer?

Czy optymalność zabiegu może być traktowana jako niezależny czynnik rokowniczy u chorych na zaawansowanego raka jajnika?

Можно ли рассматривать оптимальность операции в качестве независимого прогностического фактора у больных страдающих развитым раком яичника?

¹ Roche Polska Sp. z o.o.

² Centrum Onkologii w Warszawie, Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiecth.

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

Correspondence to: Centrum Onkologii w Warszawie, Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiecth, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, mbidzinski@coi.waw.pl

Source of financing: Department own sources

Summary

In Poland ovarian cancer is on fifth place regarding morbidity and fourth most common cause of cancer-related death in women. Surgical cytoreduction followed by paclitaxel and platinum-based chemotherapy is standard of care in advanced ovarian cancer. The aim of this study was to assess, if optimal surgical cytoreduction is an independent prognostic factor in this group of patients. Clinical data of 358 women with FIGO stage III ovarian cancer treated in Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre – Institute, Warsaw, between 1995 and 1999 were assessed. Primary endpoint was PFS. Multivariable analysis showed that optimal surgical cytoreduction was not independent prognostic factor. Optimal surgery was statistically less frequently performed in older patients ($p=0.06$; borderline statistical significance), FIGO stage III C and patients with performance status 1 or 2 according to WHO criteria ($p<0.001$). Grade and FIGO stage were identified as independent prognostic factors for PFS. Median PFS were 11.4 and 5.7 months in optimally and suboptimally cytoreduced group respectively. We conclude that optimal surgical cytoreduction was not independent prognostic factor in this group of patients because there was correlation between surgical resectability and certain clinical factors.

Key words: ovarian cancer, surgery, optimal cytoreduction, residual disease

Streszczenie

Rak jajnika jest piątym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet i czwartą co do częstości przyczyną zgonów w Polsce. Leczenie operacyjne z następową chemioterapią, opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z paklitakselem, jest podstawową metodą terapii przypadków zaawansowanego raka jajnika. Celem niniejszej pracy była odpowiedź na pytanie, czy optymalność zabiegu może być traktowana jako niezależny czynnik rokowniczy u chorych na raka. Badaną grupę stanowiło 358 kobiet leczonych w Centrum Onkologii w Warszawie w latach 1995-1999 z powodu raka jajnika w III stopniu zaawansowania wg FIGO. Głównym punktem końcowym stosowanym w analizie był czas do progresji choroby (PFS). Na podstawie wyników analizy wieloczynnikowej stwierdzono, że optymalność zabiegu operacyjnego nie może

być traktowana jako niezależny czynnik rokowniczy w tej grupie chorych. Uznano, że zabieg optymalny był istotnie rzadziej wykonywany u pacjentek, u których rozpoznano nowotwór w późniejszym wieku ($p=0,06$; na granicy istotności) oraz u pacjentek z FIGO III C i pacjentek ze stanem sprawności wg WHO 1-2 ($p<0,001$). Czynniki wpływającymi niezależnie na długość czasu do progresji choroby były stopień zróżnicowania histologicznego oraz stopień zaawansowania wg FIGO. Mediany czasu do progresji choroby wynosiły: w przypadku chorych operowanych optymalnie – 11,4 miesiąca, a grupie, w której takiego zabiegu nie udało się wykonać – 5,7 miesiąca. W badanej grupie chorych wykazano związek pomiędzy rodzajem zabiegu a występowaniem pewnych cech klinicznych, dlatego też optymalność zabiegu nie powinna być traktowana jako niezależny czynnik rokowniczy.

Słowa kluczowe: rak jajnika, chirurgia, optymalna cytoredukcja, choroba resztkowa

Содержание

Rak jajnika является пятым по частоте появления злокачественным новообразованием у женщин и четвертой по частоте причиной смертности в Польше. Операционное лечение с последующей химиотерапией, основанной на производных платины при сочетании с Паклитакселом является основным методом терапии случаев развитого рака яйчника. Цель представленной работы состояла в том, чтобы дать ответ на вопрос можно ли рассматривать оптимальность операции в качестве независимого прогностического фактора у больных страдающих раком. Исследуемая группа состояла из 358 женщин, которые лечились в Центре Онкологии в Варшаве в 1995-1999 годах в связи с раком яйчника в третьей степени развития согласно FIGO. Главным окончательным пунктом применяемым во время анализа было время до прогрессии болезни. На основании результатов многофакторного анализа установлено, что оптимальность операции не может рассматриваться в качестве независимого прогностического фактора у этой группы больных. Признано также, что оптимальная операция действительно реже проводилась у пациенток, у которых новообразования были обнаружены в более позднем возрасте ($p=0,06$; на границе действительности), а также у пациенток в третьей степени согласно FIGO Ц и пациенток при состоянии исправности согласно Всемирной Организации Здравоохранения 1-2 ($p=0,001$). В качестве факторов влияющих независимо на продолжительность времени свободного от прогрессии болезни были признаны – степень гистологической дифференциации и степень развития согласно FIGO. Среднее время свободное от болезни составляло: в случае больных оперируемых оптимально – 11,4 месяца, а в группе где такой операции не удалось сделать – 5,7 месяца. В исследуемой группе больных доказана связь между характером операции и появлением определенных клинических признаков. Поэтому оптимальность операции не может рассматриваться в качестве независимого прогностического фактора.

Ключевые слова: рак яйчника, хирургия, циторедукция оптимальная, болезнь остаточная

INTRODUCTION

In Poland ovarian cancer is on fifth place regarding morbidity and fourth most common cause of cancer-related death in women. 3371 new cases and 2271 deaths were recorded in 2003. Highest morbidity is in women between 45 and 59 of age. Ovarian cancer is leading cause of death in women with malignancies of reproductive system⁽¹⁾.

Over 25 400 new cases and 14 000 deaths were recorded in the USA alone in 2003⁽²⁾. In 70% cases tumour was at stage III or IV FIGO stage at the time of diagnosis. Despite the progress in treatment less than 20% of women with advanced disease will have prolonged survival⁽³⁾. There is an estimation than less than 50% of women will not live more than 5 years⁽⁴⁾. Main reason for such high mortality in course of ovarian cancer is difficulty in diagnosing disease at early stage, which is due to lack of appropriate screening tools and lack of symptoms. According to FIGO report, covering period of 1996-1998, 5-year survival rates were accordingly for stage III A – 49.2%, stage III B – 40.8%, stage III C – 28.9%⁽⁵⁾. In

WSTĘP

Rak jajnika jest piątym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet i czwartą co do częstości przyczyną zgonów w Polsce. W 2003 roku zarejestrowano 3371 przypadków zachorowań i 2271 zgonów. Największą liczbę zachorowań notuje się u kobiet w wieku pomiędzy 45. a 59. r.ż. Rak jajnika jest najczęstszą przyczyną zgonów kobiet z powodu nowotworów narządów płciowych⁽¹⁾.

W Stanach Zjednoczonych szacuje się, że w 2003 roku u około 25 400 kobiet zdiagnozowano raka jajnika, a u około 14 000 kobiet był on przyczyną śmierci⁽²⁾. W ok. 70% przypadków nowotwór ten jest rozpoznawany w III lub IV stopniu zaawansowania wg FIGO. Pomimo postępu w leczeniu mniej niż 20% chorych z ww. grupy będzie miało szansę na długoletnie przeżycie⁽³⁾. Ocenia się, że 5-letnie przeżycia w raku jajnika nie przekraczają 50%⁽⁴⁾. Główną przyczyną tak wysokiej śmiertelności w przebiegu tego nowotworu są trudności w rozpoznaniu choroby we wczesnym stopniu zaawansowania, co wynika z braku odpowiednich narzędzi do badań prze-

	N=358
Age (years) <i>Wiek (lata)</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Mean (standard deviation) <i>Średnia (odchylenie standardowe)</i>	(23, 85) 56.6 (11.4)
WHO 0 1 2	N = 357 156 (44%) 192 (54%) 9 (3%)
Ca 125 at baseline <i>Ca 125 wyjściowo</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	N = 266 (5, 27224) 250 (82, 1014)
Optimal cytoreduction <i>Zabieg optymalny</i> Suboptimal cytoreduction <i>Zabieg nieoptymalny</i>	150 (42%) 208 (58%)
Histology <i>Typ histologiczny</i> 1 serous <i>1 surowiczny</i> 2 mucinous <i>2 śluzowy</i> 3 endometrioid <i>3 endometrioidalny</i> 4 clear cell <i>4 jasnokomórkowy</i> 5 undifferentiated <i>5 niezróżnicowany</i> 6 mixed <i>6 mieszany</i> 7 other or unknown <i>7 inny lub brak danych</i>	N = 358 177 (49%) 28 (8%) 58 (16%) 13 (4%) 40 (11%) 18 (5%) 24 (7%)
Grade <i>Stopień zróżnicowania histologicznego (grade)</i> 1 2 3	N = 242 15 (6%) 94 (39%) 133 (55%)
FIGO stage <i>Stopień zaawansowania wg FIGO</i> III A III B III C	N = 282 22 (8%) 50 (18%) 210 (74%)

Table 1. Patients' characteristic

Tabela 1. Ogólna charakterystyka badanej grupy

advanced stage disease group, women with grade 1 or 2 histology, FIGO stage III who had optimal cytoreduction had highest probability of long-term survival.

Surgery is currently intervention of the first choice in all cases of ovarian cancer. Radical resection or maximal surgical debulking is standard management of the disease. Correct surgical procedure allows accurate staging, which can be followed by appropriate adjuvant therapy. It was proved that women with residual disease less than 2 cm (or better 0.5 cm) live statistically longer comparing to those with the remaining tumour bigger than that^(6,7). Women with stage III C or IV ovarian cancer optimally cytoreduced had median overall survival 17.8 months and only 6.7 months if residual disease was larger than 2 cm⁽⁸⁾. Currently first line chemotherapy is based on combination of platinum compounds and paclitaxel. In second line treatment choice of chemotherapy regimen depends on time from the completion of first line therapy. As more agents emerge it is possible now to individualize patients' treatment. New biological agents such as monoclonal antibodies bevacizumab and pertuzumab provide an exiting option for the future⁽⁹⁻¹¹⁾. Development of new compounds may result in better outcomes and prolongation of survival without compromising quality of life of the patients.

OBJECTIVE

The aim of this study was to assess, if optimal surgical cytoreduction was an independent prognostic factor in this group of patients.

MATERIAL AND METHODS

Clinical records of women with ovarian cancer (ICD 10 – C56) treated in Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre – Institute, Warsaw, between 1995 and 1999 were selected from the institution database. Data of 358 women meeting selection criteria were assessed. Optimal and suboptimal surgical cytoreduction were performed in 150 and 208 cases respectively. This translates to 42% and 58% of total study population.

Surgical cytoreduction was assessed on basis of individual patient's records and was defined as optimal when residual disease was smaller than 2 cm⁽¹²⁾.

Data of 189 patients were included in multivariable analysis – in the rest of cases there were missing data, which excluded those patients.

Progression-free survival (PFS) was the primary endpoint. Overall survival (OS) was the secondary endpoint. All parameters were characterized using standard methods: means and standard deviations or medians for continuous variables and frequency tables for categorical variables. Multivariate logistic regression model was used to investigate the influence of clinical factor on type of the surgical procedure (optimal or suboptimal). Back-

siewowych oraz braku objawów klinicznych na wczesnym etapie rozwoju choroby.

Wg raportu FIGO dotyczącego okresu 1996-1998, odsetek 5-letnich przeżyć w stopniu III zaawansowania raka jajnika wynosi: dla stopnia III A – 49,2%, dla stopnia III B – 40,8%, dla stopnia III C – 28,9%⁽⁵⁾. W grupie chorych z zaawansowanym rakiem jajnika największe szanse na długoletnie przeżycie mają kobiety z dobrze- lub średniozróżnicowanym (G1 i G2) rakiem w stopniu III wg FIGO, u których przeprowadzono skuteczną cytoredukcję z pozostawieniem niewielkich zmian resztkowych. Leczenie operacyjne jest zasadniczą metodą terapii wszystkich przypadków raka jajnika. Podstawową obowiązującą zasadą jest usunięcie nowotworu w całości lub maksymalne zmniejszenie masy guza. Właściwie wykonany zabieg chirurgiczny pozwala na określenie stopnia zaawansowania choroby oraz zastosowanie odpowiedniego leczenia uzupełniającego.

Udowodniono, że kobiety, u których pozostawione resztkowe zmiany nowotworowe były mniejsze niż 2 cm (a najlepiej 0,5 cm) żyły znamiennie dłużej w porównaniu z tymi, u których pozostawione fragmenty guza przekraczały te wymiary^(6,7). W grupie kobiet w stopniu zaawansowania III C i IV raka jajnika, u których zabieg operacyjny wykonano w sposób optymalny, mediana całkowitego przeżycia wynosiła 17,8 miesiąca, a tylko 6,7 miesiąca w grupie kobiet z pozostawionymi zmianami przekraczającymi 2 cm⁽⁸⁾.

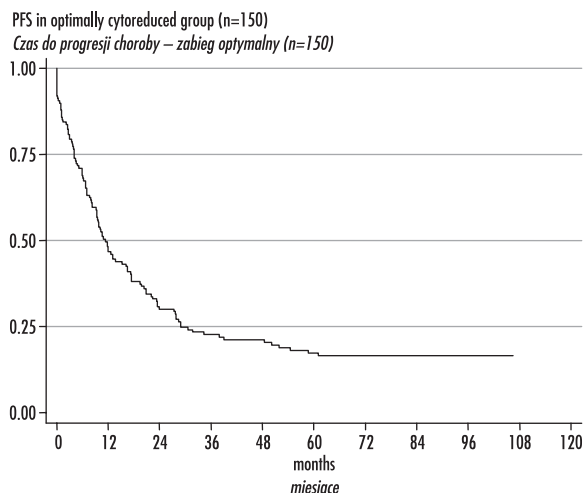
Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy chemioterapia I linii zaawansowanego raka jajnika oparta jest na pochodnych platyny w skojarzeniu z paklitakselem. W leczeniu II linii wybór chemioterapii zależy od czasu, który upłynął od zakończenia leczenia I linii. Możliwa jest coraz większa indywidualizacja terapii chorych z tym nowotworem ze względu na wprowadzanie coraz większej liczby nowych leków. Nowe możliwości wiążą się również z rozwojem leków biotechnologicznych, takich jak np. przeciwciała monoklonalne – bewacizumab i pertuzumab⁽⁹⁻¹¹⁾. Rozwój innowacyjnych leków i metod terapii daje nadzieję na poprawę wyników leczenia, a tym samym na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia chorych bez pogorszenia jego jakości.

CEL PRACY

Ocena, czy optymalność zabiegu może być traktowana jako niezależny czynnik rokowniczy u chorych na raka jajnika w III stopniu zaawansowania wg FIGO.

MATERIAŁ I METODY

Spośród historii chorób zgromadzonych w systemie komputerowym Centrum Onkologii, obejmujących lata 1995-1999 i dotyczących osób hospitalizowanych z powodu raka jajnika (rozpoznanie wg ICD-10 – C56), z grupy wstępnie wyselekcjonowanych pacjentek do ana-



In optimally cytoreduced group median PFS was 11.4 months [95% CI: 9.3 – 16.5]
W przypadku chorych, u których udało się wykonać zabieg optymalny, mediana czasu do progresji choroby wynosiła 11,4 miesiąca [95% CI: 9,3 – 16,5]

Fig. 1. Progression free survival in patients optimally cytoreduced

Rys. 1. Czas do progresji u chorych, u których wykonano optymalny zabieg operacyjny

ward selection procedure with 0.1 level for staying in the model was used to identify predictors at 0.05 level of significance. Model's goodness-of-fit was checked with

lize zakwalifikowano 358 chorych. U 150 z nich przeprowadzono optymalny zabieg operacyjny, a u 208 nieoptymalny zabieg chirurgiczny. Stanowiło to odpowiednio 42% i 58% badanej grupy.

Oceny optymalności zabiegu dokonywano, opierając się na opisie zabiegu znajdującym się w historii choroby, który był definiowany jako optymalny, gdy pozostawione zmiany nowotworowe były mniejsze niż 2 cm⁽¹²⁾.

W analizach wieloczynnikowych grupa badana musiała zostać znacznie zawężona – do 189 chorych, ze względu na brak kompletnych danych.

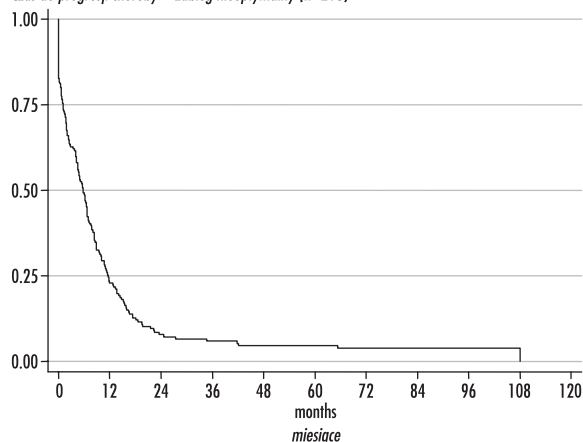
Głównym punktem końcowym stosowanym w analizie był czas do progresji choroby (*progression-free survival*, PFS) a drugorzędowym – czas całkowitego przeżycia (*overall survival*, OS). Badane parametry opisano za pomocą średnich i odchyłeń standardowych oraz median w przypadku cech o charakterze ciągłym lub tabel częstości w przypadku cech o charakterze kategoriowym. W celu zbadania wpływu wybranych czynników klinicznych na rodzaj wykonanego zabiegu (optymalny/nieoptymalny) posłużono się wieloczynnikowym modelem regresji logitowej. Dopasowanie modelu sprawdzono, stosując test Hosmera-Lemeshowa (H-L). Metodą krokowej eliminacji z poziomem 0,1 dla pozostania w modelu wybrano czynniki istotne statystycznie na poziomie 0,05. Krzywe przeżycia wykreślono za pomocą metody Kaplana-Meiera.

N=189, 87 optimal surgery n=189, 87 zabiegów optymalnych	OR [95% CI]	P
Age at diagnosis >56 Wiek rozpoznania >56	0.53 [0.27 – 1.04]	0.06
Grade 2 vs. 1 3 vs. 1		>0.1 >0.1
Histology* Typ histologiczny* 2-4 vs. 1 5-7 vs. 1		>0.1 >0.1
FIGO III B vs. III A III C vs. III A/III B	0.14 [0.06 – 0.32]	>0.1 <0.001
Interval between surgery and 1 chth >40 days Czas operacja – 1 chth > 40 dni		>0.1
WHO 1-2 vs. 0	0.27 [0.14 – 0.52]	<0.001
H-L test: p = 0.64 Dopasowanie H-L: p=0,64 * Histology: 1 – serous, 2 – mucinous, 3 – endometrioid, 4 – clear cell, 5 – undifferentiated, 6 – mixed, 7 – other or unknown *Typ histologiczny: 1 – surowiczy, 2 – śluzowy, 3 – endometrioidalny, 4 – jasnokomórkowy, 5 – niezróżnicowany, 6 – mieszany, 7 – inny lub brak danych		

Table 2. Correlation of different clinical factors and optimal surgical cytoreduction

Tabela 2. Zależność między różnymi czynnikami klinicznymi a rodzajem wykonanego zabiegu operacyjnego

PFS in suboptimally cytoreduced group (n=208)
Czas do progresji choroby – zabieg nieoptymalny (n=208)



In suboptimally cytoreduced group (residual disease ≥ 2 cm) median PFS was 5.7 months [95% CI: 4.4 – 6.7]

W grupie chorych, u których nie udało się wykonać zabiegu optymalnego (zabieg oceniono jako nieoptymalny), mediana czasu do progresji choroby wynosiła 5,7 miesiąca [95% CI: 4,4 – 6,7]

Fig. 2. Progression free survival in patients suboptimally cytoreduced

Rys. 2. Czas do progresji choroby w grupie chorych, u których nie udało się wykonać optymalnego zabiegu operacyjnego

WYNIKI

Na podstawie wyników analizy statystycznej stwierdzono, że optymalność zabiegu operacyjnego nie może być traktowana jako niezależny czynnik rokowniczy w tej grupie chorych. Wykazano bowiem związek pomiędzy rodzajem zabiegu a występowaniem pewnych cech klinicznych. Uznano, że zabieg optymalny był istotnie rzadziej wykonywany u pacjentek, u których rozpoznano chorobę w późniejszym wieku ($p=0,06$; na granicy istotności) oraz u pacjentek z FIGO III C, a także pacjentek ze stanem sprawności wg WHO 1-2 ($p<0,001$). Wyniki tej analizy przedstawia tabela 2. Czynnikiem wpływającym niezależnie na długość czasu do progresji choroby były stopień zróżnicowania histologicznego oraz stopień zaawansowania wg FIGO (tabela 3). Pacjentki z nowotworem w stopniu 2 lub 3 zróżnicowania histologicznego charakteryzowały się większym ryzykiem progresji choroby (odpowiednio $p=0,01$ i $p=0,03$). Większe ryzyko progresji choroby stwierdzono również u chorych z rakiem jajnika w stopniu zaawansowania III C wg FIGO niż u pacjentek z nowotworem w stopniu zaawansowania III A lub III B ($p=0,005$). W przypadku kobiet, u których udało się wykonać zabieg optymalny, mediana czasu do progresji choroby wynosiła 11,4 miesiąca [95% CI: 9,3 – 16,5]. W grupie chorych, u których nie udało się wy-

N=189, 154 events N=189, 154 zdarzenia	HR [95% CI]	P
Age at diagnosis >56 Wiek rozpoznania >56		>0,1
Grade 2 vs. 1 3 vs. 1	2.3 [1,1 – 4,9] 2.3 [1,1 – 4,8]	0.01 0.03
Histology* Typ histologiczny* 2-4 vs. 1 5-7 vs. 1		>0.1 >0.1
FIGO III B vs. III A III C vs. III A/III B	1.74 [1.18 – 2.56]	>0.1 0.005
Surgery (optimal vs. suboptimal) Zabieg (optymalny vs nieoptymalny)		–
Interval between surgery and 1 chth >40 days Czas operacja – 1 chth >40 dni		>0.1
WHO 1-2 vs. 0		>0.1

* Histology: 1 – serous, 2 – mucinous, 3 – endometrioid, 4 – clear cell, 5 – undifferentiated, 6 – mixed, 7 – other or unknown

* Typ histologiczny: 1 – surowiczy, 2 – śluzowy, 3 – endometrioidalny, 4 – jasnokomórkowy, 5 – niezróżnicowany, 6 – mieszany, 7 – inny lub brak danych

Table 3. Progression free survival

Tabela 3. Czas do progresji choroby

Hosmer-Lemeshow test statistics. Survival probability was calculated using Kaplan-Meier method.

RESULTS

Multivariable analysis showed that optimal surgical cytoreduction was not independent prognostic factor in this group of patients. We found correlation between surgical resectability and certain clinical factors. Optimal surgery was statistically less frequently performed in older patients ($p=0.06$; borderline statistical significance), FIGO stage III C and patients with performance status 1 or 2 according to WHO criteria ($p<0.001$). The results are shown in table 2. Grade and FIGO stage were identified as independent prognostic factors for PFS (table 3). Women with grade 2 or 3 histology had higher risk for disease progression ($p=0.01$ and $p=0.03$ respectively). Patients with stage III C had also higher risk for disease progression comparing to those with less advanced tumour ($p=0.005$).

Median PFS were 11.4 [95% CI: 9.3 – 16.5] and 5.7 [95% CI: 4.4 – 6.7] months in optimally and suboptimally cytoreduced group respectively. Survival curves are shown on figures 1 and 2.

DISCUSSION

This is a retrospective analysis with all its limitations, although it enables to limit bias caused by often very strict exclusion and inclusion criteria in clinical trials. In many prospectively run studies selection of patients slows down the recruitment and eventually results in smaller patient population. This is group also sometimes very different from those women, who are seen in routine practice. On the other hand caution should be exercised in interpretation of the results retrospective study.

It has been long time for we know that prognosis for the ovarian cancer patients relates mostly to the extent of the disease at the time of diagnosis. It is assumed that in Poland 70% of all ovarian cancer patients present to the physician with already stage III (approx. 40% cases) or stage IV (approx. 30% cases) disease. It is commonly accepted that women with locally advanced disease benefit from the radical surgery and volume of the residual tumour is the prognostic factor⁽¹³⁾.

In 1974 Giffiths was the first to show that survival of women with advanced ovarian cancer relates to radical surgery. In retrospective analysis it was found that mean survival for women with no residual tumour was 39 months. Patients with residual disease not exceeding 0.5 cm lived 29 months, 18 months with tumour mass 0.6-1.5 cm and if the residual disease was greater than 1.5 cm mean survival was only 11 months⁽¹⁴⁾.

Two meta-analyses did not give a definitive answer to question about the impact of radical surgery on survival. Hunter and colleagues analysed 58 studies of

konać zabiegu optymalnego (zabieg oceniono jako nieoptymalny), mediana czasu do progresji choroby wynosiła 5,7 miesiąca [95% CI: 4,4 – 6,7]. Krzywe przeżycia dla obu grup chorych przedstawiają rysunki 1 i 2.

DYSKUSJA

Niniejsza analiza ma charakter retrospektywny, więc obciążona jest wszystkimi ograniczeniami dotyczącymi takich badań, ale jednocześnie pozwala uniknąć kilku zarzutów, które stawia się kontrolowanym badaniom klinicznym z ich precyzyjnymi kryteriami włączenia i wykluczenia. W wielu prospektywnych badaniach restrykcyjny dobór powoduje bardzo wolne zbieranie grupy chorych, a tym samym mniejszą ich liczebność, oraz fakt, że grupa badana często znacznie odbiega od populacji, z którą lekarze spotykają się w codziennej praktyce lekarskiej. Z drugiej jednak strony retrospektywny charakter analizy nakłada określone ograniczenia, o których trzeba szczególnie pamiętać w interpretacji wyników. Od dawna wiadomo, że rokowanie w przypadku raka jajnika zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania choroby. Zakłada się, że w Polsce około 70% chorych znajduje się pierwotnie w III (około 40%) lub IV stopniu (około 30%) zaawansowania wg FIGO. Uważa się również, że w przypadku kobiet, u których proces nowotworowy ma charakter lokoregionalny, ważnym czynnikiem rokowniczym jest rozległość resekcji chirurgicznej i wielkość pozostawionych zmian nowotworowych⁽¹³⁾.

Griffiths w 1974 roku jako pierwszy wykazał, że przeżycie kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika zależy od stopnia radykalności zabiegu operacyjnego. W analizie retrospektywnej stwierdzono, że pacjentki bez pozostawionych zmian resztkowych żyły średnio 39 miesięcy. Kobiety z pozostawionymi zmianami resztkowymi poniżej 0,5 cm żyły średnio 29 miesięcy; 18 miesięcy, gdy zmiany były wielkości 0,6-1,5 cm; a te chore, u których zmiany były większe niż 1,5 cm, żyły średnio tylko 11 miesięcy⁽¹⁴⁾.

Przeprowadzone dwie metaanalizy nie rozstrzygnęły kwestii wpływu optymalności zabiegu chirurgicznego na przeżycie chorych z rakiem jajnika. Hunter i wsp. przeanalizowali 58 badań obejmujących 6962 chorych pod kątem wpływu maksymalnej cytoredukcji na przeżycie u kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika. W podsumowaniu stwierdzili, że optymalność zabiegu ma mniejszy wpływ na długość czasu całkowitego przeżycia, natomiast większy wpływ wywiera fakt leczenia cisplatyną⁽¹⁵⁾. Druga metaanaliza przeprowadzona przez Allena i wsp. objęła 12 badań kobiet z rakiem jajnika w III i 4 badania dotyczące chorych w IV stopniu zaawansowania wg FIGO. Celem jej była ocena wpływu zmian pozostawionych po operacji na całkowite przeżycie. Wykazano w niej, że pozostawienie zmian mniejszych niż 2 cm koreluje z wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia zarówno w grupie kobiet z rakiem jajnika w III, jak i w IV stopniu

6962 women and the prognostic value of optimal surgical procedure for survival. In conclusion they stated that radical surgery is less important while the administration of cisplatin plays bigger role⁽¹⁵⁾. In second meta-analysis Allen and colleagues included 12 studies in women with stage III and 4 studies in women with stage IV ovarian cancer. The aim was to assess the relationship between presence of the residual disease and overall survival. They proved that residual tumour smaller than 2 cm correlated positively with survival in patients with stage III and stage IV carcinoma of the ovary. Authors concluded however that it might reflect rather tumour biology and patients with less aggressive disease could respond better to chemotherapy than those who had suboptimal cytoreduction⁽⁷⁾.

Results of GOG 52 study showed also that tumour volume before the surgery was inversely correlated with survival despite it was optimally cytoreduced (>1 cm)⁽¹⁶⁾. In 2005 Crawford and colleagues found that standard surgical approach to all women no matter the size and location of the tumour may not be beneficial for certain subset of patients. They suggested that proper selection might help to identify the group of patients with risk of the surgery outweighing potential benefit⁽¹⁷⁾.

Other authors indicated the importance of the aggressive surgery for the survival of patients. Aletti and colleagues performed retrospective analysis of data of 194 women with stage III C ovarian cancer. They found in multivariable analysis that residual tumour volume and aggressive surgery were independent predictors of survival⁽¹⁸⁾.

With all these mentioned it is relevant to answer the question, if optimal surgical cytoreduction is really an independent prognostic factor for survival?

It has to be remembered, that extent of the surgery relates to many factors with localization of the tumour and skill and experience of the surgeon being the most important. In Poland women with ovarian cancer are still treated not only in expert centres.

One of the first questions asked in this analysis was, which patients had optimal surgical debulking? It was even more important as analysed patients who had chemotherapy at Cancer Centre – Institute had very often surgery at the regional hospitals with different possibilities to perform radical procedures. We found that optimal surgery was statistically less frequently performed in older patients ($p=0.06$; borderline statistical significance), FIGO stage III C and patients with performance status 1 or 2 according to WHO criteria ($p<0.001$).

In 9 randomised studies patients with residual disease after primary surgery less than 2 cm were compared with those, who had remaining tumour larger than 2 cm. Mean survival in optimally cytoreduced group was 29.4 months and only 13.4 months in patients who were had suboptimal surgery. The results varied among the studies with survival ranging from 38 to 48 months

zaawansowania. Autorzy wskazali jednak, że korzyść ta może wynikać przede wszystkim z biologii guza i sugerować, że mniej agresywne nowotwory mogą być bardziej chemioterapijnie wrażliwe niż te, w przypadku których nie udało się przeprowadzić optymalnej cytoredukcji⁽⁷⁾. Wyniki badania GOG 52 udowodniły, że wielkość zmian przed operacją korelowała negatywnie z rokowaniem odnośnie do czasu całkowitego przeżycia, niezależnie od wykonanej optymalnej cytoredukcji (poniżej 1 cm)⁽¹⁶⁾. W opublikowanej w 2005 pracy Crawford i wsp. stwierdzili, że tradycyjne stosowanie radykalnej chirurgii u wszystkich pacjentów, niezależnie od lokalizacji i wielkości zmian nowotworowych, może być niewłaściwe dla pewnej grupy kobiet. Autorzy sądzą, że odpowiednia selekcja chorych może pomóc zidentyfikować grupę pacjentek, u których ryzyko zabiegu operacyjnego przewyższa potencjalne korzyści⁽¹⁷⁾. Inni autorzy natomiast podkreślają znaczenie agresywnego postępowania chirurgicznego dla wydłużenia czasu całkowitego przeżycia chorych. Aletti i wsp. przeanalizowali retrospektywnie dane 194 kobiet z rakiem jajnika w stopniu zaawansowania III C wg FIGO. W analizie wieloczynnikowej stwierdzili, że jedynymi niezależnymi czynnikami wpływającymi na przeżycie chorych były wielkość pozostawionych zmian nowotworowych i radykalność procedur operacyjnych⁽¹⁸⁾.

Warto zatem zadać sobie pytanie: czy rzeczywiście radykalność zabiegu może być traktowana jako niezależny czynnik rokowniczy u chorych z rakiem jajnika?

Nie można zapominać, że zakres operacji chirurgicznej zależy od wielu różnych czynników, z których najistotniejszymi są umiejscowienie zmian nowotworowych oraz umiejętności i doświadczenie operatora. Trzeba również pamiętać, że w Polsce leczenie kobiet z rakiem jajnika tylko przez wysoce wykwalifikowane specjalistyczne ośrodki wciąż nie jest standardem.

Jednym z pierwszych pytań, które postawiono w niniejszej analizie brzmiało, którym chorym wykonano zabieg optymalny? Było to szczególnie istotne, ponieważ pacjentki włączane do analizy, otrzymujące leczenie w Centrum Onkologii, były bardzo często operowane w szpitalach regionalnych z różną możliwością przeprowadzania radykalnych zabiegów. Po dokonaniu analizy okazało się, że zabieg optymalny był istotnie rzadziej wykonywany u kobiet, u których rozpoznano chorobę w późniejszym wieku ($p=0,06$; na granicy istotności) oraz u pacjentek z FIGO III C, a także u pacjentek ze stanem sprawności wg WHO 1-2 ($p<0,001$).

W zestawieniu dziewięciu randomizowanych badań porównano grupy chorych, w których po pierwotnej operacji cytoredukcyjnej pozostawione zmiany nowotworowych były mniejsze niż 2 cm, z grupą, w której zmiany te były większe niż 2 cm. Średni czas całkowitego przeżycia w grupie kobiet, u których wykonano zabieg optymalny wynosił 29,4 miesiąca, natomiast w grupie chorych z pozostawionymi zmianami większymi niż 2 cm czas ten wynosił już tylko 13,4 miesiąca. Występował jed-

in optimal and 6 to 26 months in women who were suboptimally cytoreduced⁽³⁾.

In already mentioned paper Aletti and colleagues showed that women in poorer performance status (according to ASA score) less frequently underwent aggressive surgical procedures⁽¹⁸⁾. Similar finding was in older patients group. Analysis of data from 686 ovarian cancer patients enrolled in the studies run by AGO-OVAR group showed that younger patients more frequently had radical primary surgery which translated into prolonged survival. Researchers found also that survival benefit in younger women was greater comparing to those older than 65 despite that both groups had optimal cytoreduction⁽¹⁹⁾. In 2002 Bristow and colleagues published results of meta-analysis of 6885 women with advanced ovarian cancer. In conclusion, they suggested that in the setting of universal primary platinum-based therapy, the strongest clinician-driven predictor of survival is optimal surgical outcome. That is why consistent referral of patients to expert centres for initial surgery is necessary⁽²⁰⁾.

CONCLUSIONS

1. Optimal surgical cytoreduction was not independent prognostic factor in this group of patients, because it was statistically more frequently performed in younger and more fit patients whose tumour was less advanced.
2. In optimally cytoreduced group median PFS was 11.4 months.
3. In suboptimally cytoreduced group median PFS was 5.7 months.

BIBLIOGRAPHY: PIŚMIENNICTWO:

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2005.
2. Jemal A., Thomas A., Murray T., Thun M.: Cancer statistic. *Cancer J. Clin.* 2002; 52: 23-47.
3. Ozols R.F., Schwartz P.E., Eifel P.J.: Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. W: DeVita V.T., Hellman S., Rosenburg, S.A. (eds.) *Cancer. Principles and Practice of Oncology*; 6th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 1597-1632.
4. Harries M., Gore M.: Part I. Chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 529-536.
5. Heintz A.P., Odicino F., Maisonneuve P. i wsp.: Carcinoma of the ovary. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2003; 83 (supl. 1): 135-166.
6. Hacker N.F., Berek J.S., Lagasse L.D. i wsp.: Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.* 1983; 61: 413-420.
7. Allen D.G., Heintz A.P., Touw F.W.: A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1995; 16: 349-356.

nak dość duży rozrzut wyników pomiędzy poszczególnymi badaniami – w grupie kobiet operowanych optymalnie między 38-48 miesięcy, w grupie chorych, u których nie wykonano zabiegu optymalnego między 6-26 miesięcy⁽³⁾. W cytowanej już pracy Alettiego i wsp. autorzy wykazali, że kobiety w gorszym stanie ogólnym (wg klasyfikacji ASA) miały rzadziej wykonywane agresywne procedury chirurgiczne⁽¹⁸⁾. Podobnie jest w przypadku wpływu wieku na rokowanie chorych na raka jajnika. Przeprowadzona analiza danych 686 chorych włączonych do badań grupy niemieckiej (AGO-OVAR) wykazała, że u młodszych kobiet częściej możliwe było osiągnięcie całkowitego usunięcia zmian nowotworowych podczas zabiegu operacyjnego, co umożliwiło wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Badacze stwierdzili również, że korzyść w zakresie przeżycia była większa u młodszych chorych w porównaniu z pacjentkami po 65. roku życia, w podgrupie chorych bez pozostawionych zmian resztkowych⁽¹⁹⁾.

W 2002 Bristow i wsp. opublikowali wyniki metaanalizy obejmującej 6885 chorych na zaawansowanego raka jajnika. W konkluzji stwierdzili, że optymalność zabiegu jest najważniejszym czynnikiem predykcyjnym w tej grupie pacjentek, który jest zależny od lekarza. Dlatego też kobiety z rozpoznanym rakiem jajnika powinny być kierowane do referencyjnych placówek w celu leczenia operacyjnego⁽²⁰⁾.

WNIOSKI

1. Optymalność zabiegu operacyjnego nie może być traktowana jako niezależny czynnik rokowniczy, ponieważ dotyczyła ona statystycznie znamiennej części chorych w młodszym wieku i w lepszym stanie ogólnym oraz z nowotworem w niższym stopniu zaawansowania.
2. W przypadku chorych, u których udało się wykonać zabieg optymalny, mediana czasu do progresji choroby wynosiła 11,4 miesiąca.
3. W grupie pacjentek, u których nie udało się wykonać zabiegu optymalnego, mediana czasu do progresji choroby wynosiła 5,7 miesiąca.

8. Lambrou N., Gomez-Marin O., Mirhashemi R. i wsp.: Optimal surgical cytoreduction in patients with stage III and stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 653-658.
9. Burger R.A., Sill M., Monk B.J. i wsp.: Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer (EOC) or primary peritoneal cancer (PPC): A Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (16S): abstrakt 5009.

Dalszy ciąg piśmiennictwa znajduje się na stronie 89.