

Impact of time-interval between surgery and institution of chemotherapy on prognosis in FIGO stage III ovarian cancer patients

Wpływ odstępu czasu między zabiegiem operacyjnym a rozpoczęciem chemioterapii na rokowanie u chorych z rakiem jajnika w III stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO

Влияние промежутка времени между операцией и началом химиотерапии на предсказания у больных страдающих раком яичника в третьей степени клинического развития согласно ФИГО

¹ Roche Polska Sp. z o.o.

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

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

Correspondence to: doc. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński, Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum

Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: mbidzinski@coi.waw.pl

Source of financing: Department own sources

Summary

Ovarian cancer is the 5th most common malignancy in Polish women and is the 4th most common cause of death. Surgical treatment with subsequent platinum derivatives-based chemotherapy combined with paclitaxel is the cornerstone of treatment of far advanced cases. The aim of this paper was to analyze patients treated since 1995 thru 1999 for FIGO stage III ovarian cancer. The primary end-point was progression-free survival (PFS). Based on our results, time interval between surgery and institution of chemotherapy had no influence on PFS in the study population. Median PFSs for particular quartiles were 8.4 months, 4.9 months, 7.8 months and 7.2 months respectively. Survival curves for these subgroups did not differ significantly (log rank test, $p=0.74$). Similar results were obtained when analyzing two groups of patients: those undergoing optimal surgical resection and those, in whom optimal procedure was impossible. In conclusion, time interval between surgery and adjuvant chemotherapy does not influence prognosis measured as progression-free survival in FIGO stage III ovarian cancer patients.

Key words: ovarian cancer, surgery, time interval, chemotherapy

Streszczenie

Rak jajnika jest piątym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce i zajmuje czwarte miejsce wśród najczęstszych przyczyn zgonów. 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 analiza chorych leczonych 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 statystycznej nie stwierdzono, aby odstęp czasu pomiędzy zabiegiem operacyjnym a rozpoczęciem chemioterapii miał wpływ na długość czasu do progresji choroby w badanej populacji. Mediany czasu do progresji choroby dla poszczególnych kwartyli wynosiły 8,4 miesiąca, 4,9 miesiąca, 7,8 miesiąca oraz 7,2 miesiąca. Krzywe przeżycia dla tych grup nie różniły się w sposób istotny statystycznie – test log rank: $p=0,74$. Podobnie sytuacja wyglądała w przypadku analizy dwóch grup pacjentek – tych, u których wykonano optymalną resekcję chirurgiczną, i w grupie kobiet, u których nie udało się przeprowadzić optymalnego zabiegu chirurgicznego. Należy zatem wysnuć wnio-

sek, że odstęp czasu pomiędzy chirurgią i adiuwantową chemioterapią nie ma wpływu na rokowanie mierzone jako czas do progresji choroby w grupie chorych z rakiem jajnika w III stopniu zaawansowania wg FIGO.

Słowa kluczowe: rak jajnika, chirurgia, odstęp czasu, chemioterapia

Содержание

Рак яичника является пятым по частоте появления злокачественным новообразованием у женщин в Польше и занимает четвертое место среди наиболее часто встречающихся причин смерти. Операционное лечение при последующей химиотерапии основанной на производных платины в сочетании с паклитакселом принадлежит к основным методам терапии случаев развитого рака яичника. Цель настоящей работы состояла в том, чтобы сделать анализ данных больных, которые лечились в течение 1995-1999 гг. в связи с раком яичника в третьей стадии развития согласно ФИГО. Главным последним пунктом применяемым при анализе было время до нарастания (прогрессирования) болезни (ПФС). На основании результатов статистического анализа не констатировано, чтобы промежуток (интервал) времени между операцией и началом химиотерапии влиял на продолжительность болезни до возобновления болезни в исследуемой группе. Среднее время до возобновления болезни для отдельных четвертей (кварталов) составляло 8,4 месяца; 4,9 месяца; 7,8 месяца и 7,2 месяца. Кривые периода жизни для рассматриваемых групп не отличались статистически существенным образом испытание лог ранк: $p=0,74$. Аналогично выглядело положение при анализе двух групп пациенток одной, в которой была проведена оптимальная хирургическая резекция, и другой, в которой не удалось сделать оптимальную хирургическую операцию. Поэтому можно сделать вывод, что интервал времени между хирургией и вспомогательной химиотерапией не влияет на предсказания измеряемые временем до возобновления болезни в группе больных страдающих раком яичника в третьей стадии развития согласно ФИГО.

Ключевые слова: рак яичника, хирургия, промежуток (интервал) времени, химиотерапия

INTRODUCTION

Ovarian cancer is the 5th most common malignant neoplasm in Polish women and is the 4th most common cause of death. In 2003, registered were 3371 new cases and 2271 deaths associated therewith. The peak incidence concerns women in the 45-59 y. age range. Ovarian cancer is the most frequent cause of mortality associated with female reproductive system malignancies⁽¹⁾. In the USA in 2003, annual incidence of ovarian cancer was estimated at about 25 400 new cases and about 14 000 women died thereof⁽²⁾. In about 70% of cases, the tumour is detected in FIGO stages III and IV. In spite of much progress in therapy, less than 20% of patients in these clinical stages will have a chance for long-term survival⁽³⁾. It is estimated, that 5-years survival rate in ovarian cancer does not exceed 50%⁽⁴⁾. The main cause of such a high mortality in ovarian cancer is difficulty with diagnosing the disease at an early stage due to the lack of suitable tools for screening tests and lack of symptoms at an early clinical stage. According to the FIGO report concerning the period 1996-1999, 5-year survival rates in grade III ovarian cancer are: grade III A – 49.2%, grade III B – 40.8% and grade III C – 28.9%⁽⁵⁾.

Surgical treatment is the cornerstone of treatment in all ovarian cancer cases. According to current medical

WSTĘP

Rak jajnika jest piątym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce i zajmuje czwarte miejsce wśród najczęstszych przyczyn zgonów. W 2003 roku zarejestrowano 3371 przypadków zachorowań i 2271 zgonów. Największa liczba zachorowań przypada na kobiety 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 około 14 000 kobiet zmarło z powodu tej choroby⁽²⁾. W około 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⁾. Głównym powodem tak wysokiej śmiertelności w przebiegu nowotworu jajnika są trudności w rozpoznaniu choroby we wczesnym stopniu zaawansowania, co wynika z braku odpowiednich narzędzi do badań przesiewowych 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 wyno-

knowledge, 1st line chemotherapy for advanced ovarian cancer is based on platinum derivatives combined with paclitaxel. Choice of 2nd line chemotherapy depends on time elapsed since termination of 1st line treatment. An increasing individualization of therapeutic protocols in these patients has been made possible due to introduction of an ever-increasing number of new drugs. New perspectives are also associated with the development of novel biotechnological drugs, e.g. monoclonal antibodies such as bevacizumab and pertuzumab⁽⁶⁻⁸⁾. Development of novel drugs and therapies raise hope for improvement of treatment outcomes and this for a better overall survival of these patients without compromising their quality of life. In the literature, there are only a few publications assessing the influence of time interval between surgery and initiation of chemotherapy on effectiveness of treatment of late-stage patients.

OBJECTIVE

Determination of possible correlations between therapeutic response in patients with FIGO grade III ovarian cancer, measured as progression-free survival, and time interval between surgery and institution of chemotherapy.

MATERIAL AND METHODS

A review of medical records accumulated in the Centre of Oncology data-base encompassing the period 1995-1999 and concerning patients hospitalized for ovarian cancer (ICD-10 code: C56) yielded 358 patients suitable for analysis. For the sake of scientific precision, 4 patients were excluded because in their case time interval between surgery and initiation of chemotherapy could not be reliably determined. In the study group, optimal surgical resection has been performed in 150 women (42%), while non-optimal procedure was carried out in 204 cases (58%). Characteristics of the entire study population is presented in table 1.

Multivariate analysis required significant truncation of the study group to 189 patients due to incomplete data. In order to determine the correlation between progression-free survival and time delay between surgery and chemotherapy, we used multivariate proportional hazard model. The primary end-point adopted was progression-free survival. Survival curves were traced according to the Kaplan-Meier method.

RESULTS

Results of statistical analysis proved, that independent factors affecting progression-free survival were histological grade and FIGO clinical stage (table 2).

In our material, time interval between surgery and initiation of chemotherapy did not influence progression-free survival. Median times to disease progression for partic-

si: dla stopnia III A – 49,2%, dla stopnia III B – 40,8%, dla stopnia III C – 28,9%⁽⁵⁾.

Leczenie operacyjne jest podstawową metodą terapii wszystkich przypadków nowotworu jajnika. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy chemioterapia I linii zaawansowanego raka jajnika oparta jest na pochodnych platyny w skojarzeniu z paklitaksem. 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 wprowadzenie coraz większej liczby nowych leków. Nowe możliwości wiążą się również z rozwojem leków biotechnologicznych, takich jak np. przeciwciała monoklonalne – bevacizumab i pertuzumab⁽⁶⁻⁸⁾. Rozwój nowych preparatów i metod terapii daje nadzieję na poprawę wyników leczenia, a tym na samym wydłużeniu czasu całkowitego przeżycia chorych bez pogorszenia jego jakości.

W literaturze niewiele jest publikacji, w których oceniano wpływ odstępu czasu między zabiegiem operacyjnym a wdrożeniem leczenia chemicznego na skuteczność leczenia chorych w zaawansowanym stadium choroby.

CEL PRACY

Określenie ewentualnej zależności pomiędzy odpowiedzią na leczenie wśród chorych na raka jajnika w III stopniu zaawansowania wg FIGO, mierzoną jako czas do progresji choroby (PFS), a odstępem czasowym między zabiegiem operacyjnym a rozpoczęciem chemioterapii.

MATERIAŁ I METODY

Spośród historii chorób zgromadzonych w systemie komputerowym Centrum Onkologii obejmujących lata 1995-1999 i dotyczących chorych hospitalizowanych z powodu raka jajnika (rozpoznanie wg ICD-10 – C56) do analizy zakwalifikowano 358 pacjentek. Ponieważ oceniano wpływ czasu od operacji do rozpoczęcia chemioterapii na rokowanie chorych, konieczne było wyłączenie 4 chorych, w przypadku których nie można było rzetelnie określić tego odstępu czasu. Spośród tej grupy optymalny zabieg operacyjny przeprowadzono u 150 (42% badanej grupy) chorych, a nieoptymalny u 204 (58% badanej grupy) kobiet. Charakterystykę całej grupy przedstawia tabela 1. W analizie wieloczynnikowej grupa badana musiała zostać znacznie zawężona – do 189 chorych, ze względu na brak kompletnych danych. W celu zbadania zależności pomiędzy czasem do wystąpienia progresji a odstępem czasu między zabiegiem operacyjnym a rozpoczęciem chemioterapii wykorzystano wieloczynnikowy model proporcjonalnego ryzyka. Głównym punktem końcowym stosowanym w analizie był czas do progresji choroby (*progression-free survival*, PFS). Krzywe przeżycia wykreślono za pomocą metody Kaplana-Meiera.

ular quartiles were: 8.4 months for the subgroup, where aforementioned time interval was at most 27 days, 4.9 months for time interval of 28-40 days, 7.8 months for time interval 41-50 days and 7.2 months for time interval of over 50 days. Survival curves for these subgroups did not differ significantly (log rank test; $p=0.74$) (fig. 1).

Similar results were obtained when analyzing 2 groups of patients: those, who underwent optimal surgical resection and those, where such a resection was impossible. The results are presented in figures 2 and 3. In the case of patients undergoing optimal surgery, median progression-free survival times for the first subgroup (time interval from surgery to chemotherapy less than or equal to 40 days) and for the second subgroup (time interval over 40 days) were 10.5 and 13 months, respectively ($p=0.55$). In patients, where optimal procedure was impossible to perform, median progression-free survival times for both groups (less than 40 days delay and over 40 days delay) were 4.6 and 6.6 days, respectively ($p=0.10$).

DISCUSSION

Oncologists treating women with ovarian cancer usually initiate adjuvant chemotherapy as soon as possible after surgery. Sometimes patients receive their first course of chemotherapy before discharge from the hospital where surgery has been performed. Some clinical trials' protocols provide for inclusion of such patients only, who have had their chemotherapy started within the first 4-6 after cytoreductive surgery. The rationale for such a prompt initiation of cytotoxic treatment relies in tumour growth characteristics and tumour kinetics model, sug-

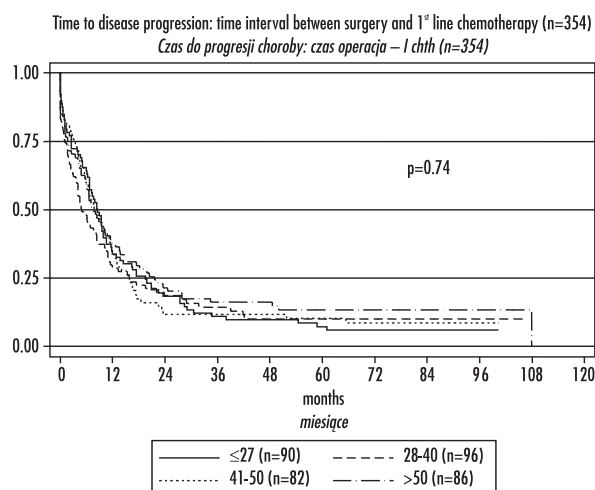


Fig. 1. Time to disease progression depending on time interval between surgery and initiation of 1st line chemotherapy

Rys. 1. Czas do progresji choroby w zależności od odstępu czasu pomiędzy zabiegiem operacyjnym a rozpoczęciem chemioterapii I linii

WYNIKI

Na podstawie wyników analizy statystycznej dowiedziono, że czynnikami wpływającymi niezależnie na długość czasu do progresji choroby były stopień zróżnicowania histologicznego oraz stopień zaawansowania wg FIGO (tabela 2).

Nie stwierdzono, aby odstęp czasu pomiędzy zabiegiem operacyjnym a rozpoczęciem chemioterapii miał wpływ na długość czasu do progresji choroby w badanej populacji.

Mediany czasu do progresji choroby dla poszczególnych kwartyli wynosiły odpowiednio: 8,4 miesiąca w grupie, w której odstęp czasu między operacją a rozpoczęciem chemioterapii wynosił 27 dni lub mniej; 4,9 miesiąca w grupie, w której odstęp ten wynosił między 28 a 40 dni; 7,8 miesiąca w grupie, w której odstęp czasu między operacją a rozpoczęciem chemioterapii wynosił między 41 a 50 dni; 7,2 miesiąca a w grupie, w której ten odstęp czasowy wynosił ponad 50 dni. Krzywe przeżycia dla tych grup nie różniły się w sposób istotny statystycznie – test log rank: $p=0,74$ (rys. 1).

Podobnie sytuacja wyglądała w przypadku analizy dwóch grup pacjentek – pierwszej, w której wykonano optymalną resekcję chirurgiczną, i w grupie, w której nie udało się przeprowadzić optymalnego zabiegu chirurgicznego. Ilustrują to rysunki 2 i 3. W przypadku pacjentek z wykonanym zabiegiem optymalnym mediany czasu do progresji choroby dla obu grup: pierwszej, w której odstęp między zabiegiem operacyjnym a chemioterapią wynosił ≤40 dni, oraz drugą, w której odstęp ten był >40 dni, wy-

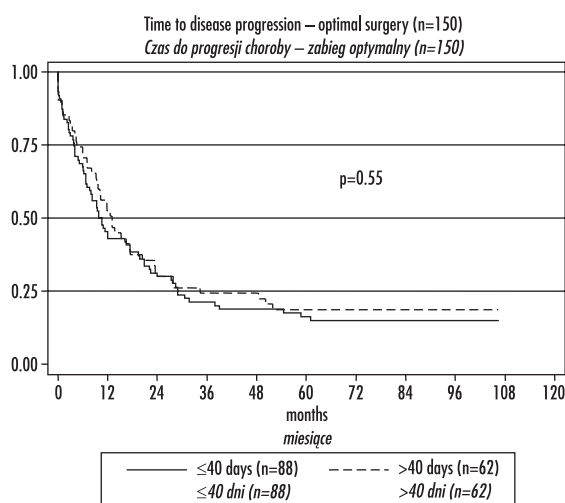


Fig. 2. Time to disease progression depending on time interval between surgery and initiation of 1st line chemotherapy in patients undergoing optimal surgery

Rys. 2. Czas do progresji choroby w zależności od odstępu czasu pomiędzy zabiegiem operacyjnym a rozpoczęciem chemioterapii I linii w grupie chorych operowanych optymalnie

gesting that chemotherapy is most effective when residual tumour mass is small and its cells are at the same growth phase.

nosiły odpowiednio 10,5 i 13 miesięcy ($p=0,55$). U chorych, u których nie udało się wykonać zabiegu optymalnego, mediany czasu do progresji choroby dla obu grup:

	n=358
Age (years) Wiek (lata) (Range) (min., maks.) Mean (standard deviation) Średnia (odchylenie standardowe)	(23, 85) 56.6 (11.4)
WHO 0 1 2	n=357 156 (44%) 192 (54%) 9 (3%)
Baseline CA125 level CA125 wyjściowo (Range) (min., maks.) Median (25%, 75%) Mediana (25%, 75%)	n=266 (5, 27224) 250 (82, 1014)
Optimal surgery Zabieg optymalny Non-optimal surgery Zabieg nieoptymalny	150 (42%) 208 (58%)
Histological type Typ histologiczny 1 serous 1 surowiczy 2 mucous 2 śluzowy 3 endometrioidal 3 endometrioidalny 4 clear-cell 4 jasnokomórkowy 5 undifferentiated 5 niezróżnicowany 6 mixed 6 mieszany 7 other or unknown 7 inny lub brak danych	n=358 177 (49%) 28 (8%) 58 (16%) 13 (4%) 40 (11%) 18 (5%) 24 (7%)
Histological differentiation grade Stopień zróżnicowania histologicznego (grade) 1 2 3	n=242 15 (6%) 94 (39%) 133 (55%)
Clinical stage according to FIGO Stopień zaawansowania wg FIGO III A III B III C	n=282 22 (8%) 50 (18%) 210 (74%)

Table 1. General characteristics of the study population
Tabela 1. Ogólna charakterystyka badanej grupy

In 1989 Omura et al. published their results of a randomized trial, comparing a cisplatin – cyclophosphamide-based protocol with a three-drugs protocol, whereby the third drug was doxorubicin. This study included 349 women with stage III ovarian cancer undergoing optimal surgery, i.e. residual tumour tissue did not exceed 1 cm. Their results were almost identical in both arms, both in terms of progression-free survival (median times: 22.7 and 24.6 months; $p=0.5$), negative outcomes of second-look surgery (30.2% and 32.8%) and overall survival time (median times: 31.2 and 38.9 months). Multivariate analysis was used to define any prognostic factors affecting overall survival. It revealed that such factors included patients' age, extent of surgical resection, histological type (clear-cell cancer) and time interval between surgery and initiation of chemotherapy. The latter factor was also the least significant of all the above mentioned and did not predict progression-free survival⁽⁹⁾. These authors did not define causes contributing to delayed onset of chemotherapy, e.g. women after more aggressive surgery might have required more time to recover and to qualify for adjuvant treatment. Another study aiming at defining the impact of time interval between surgery and initiation of chemotherapy was performed by Warwick et al. It included 362 patients participating in two other trials conducted at the West Midlands Ovarian Cancer Study Group (WMOCSG) since 1981 thru 1986. These authors noticed, that patients with a longer interval tended to have a worse prognosis.

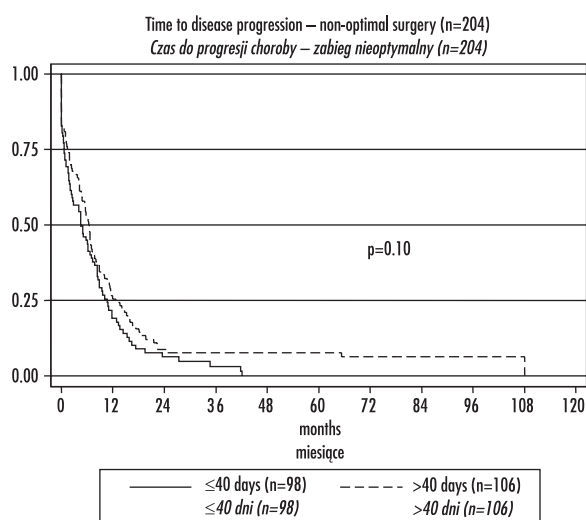


Fig. 3. Time to disease progression depending on time interval between surgery and initiation of 1st line chemotherapy in the group of patients where optimal surgery was impossible

Rys. 3. Czas do progresji choroby w zależności od odstępu czasu pomiędzy zabiegiem operacyjnym a rozpoczęciem chemioterapii I linii w grupie chorych, u których nie udało się przeprowadzić optymalnego zabiegu chirurgicznego

pierwszej, w której odstęp między zabiegiem operacyjnym a chemioterapią wynosił ≤ 40 dni, oraz drugą, w której odstęp ten był > 40 dni, wynosiły odpowiednio 4,6 i 6,6 miesiąca ($p=0,10$).

DYSKUSJA

Onkolodzy leczący chore z rakiem jajnika zwykle rozpoczynają uzupełniającą chemioterapię możliwie szybko po zabiegu operacyjnym. Czasem zdarza się nawet, że pacjentka otrzymuje pierwszy cykl chemioterapii przed wypisaniem ze szpitala, w którym dokonano zabiegu operacyjnego. Niektóre protokoły badań klinicznych przewidują włączanie do badania tylko tych kobiet, u których chemioterapię podano nie później niż w 4-6 tygodni od operacji cytoredukcyjnej. Tak szybkie rozpoczynanie leczenia cytotoksycznego uzasadnia się charakterystyką wzrostu nowotworu i modelami kinetyki guza sugerującymi, że chemioterapia jest najskuteczniejsza, gdy guz jest mały i jego komórki są w tej samej fazie wzrostu.

W 1989 Omura i wsp. opublikowali wyniki randomizowanego badania, w którym porównali schemat zawierający cisplatynę w skojarzeniu z cyklofosfamidem ze schematem trójlekowym, w którym trzecim lekiem była doksorubicyna. Badanie to objęło 349 kobiet z rakiem jajnika w III stopniu zaawansowania, u których wykonano optymalny zabieg operacyjny, tzn. pozostawione zmiany nowotworowe były mniejsze lub równe 1 cm. Wyniki były niemal identyczne dla obu ramion – zarówno w zakresie czasu do progresji choroby (mediana 22,7 miesiąca i 24,6 miesiąca, $p=0,5$), negatywnych wyników operacji *second-look* (30,2% i 32,8%), jak i czasu całkowitego przeżycia (mediana 31,2 miesiąca i 38,9 miesiąca). W analizie wieloczynnikowej badacze szukali czynników mających predykcyjny wpływ na całkowite przeżycie. Stwierdzili, że należały do nich wiek chorej, optymalność zabiegu operacyjnego, typ histologiczny (rak jasnokomórkowy) i wreszcie odstęp czasu między zabiegiem operacyjnym a rozpoczęciem chemioterapii. Ten ostatni był również czynnikiem najmniej istotnym statystycznie spośród ww. wymienionych i nie był czynnikiem predykcyjnym dla długości czasu do progresji choroby⁽⁹⁾. Badacze nie znaleźli także przyczyn, z powodu których mogło dochodzić do opóźnienia rozpoczęcia chemioterapii, np. kobiety po bardziej agresywnym leczeniu operacyjnym mogły wolniej wracać do zdrowia i kwalifikować się do leczenia uzupełniającego.

Kolejnym badaniem, starającym się dać odpowiedź na pytanie o wpływ odstępu czasu między zabiegiem a rozpoczęciem chemioterapii, była analiza przeprowadzona przez Warwicka i wsp. Dotyczyła ona danych 362 chorych uczestniczących w dwóch badaniach prowadzonych przez West Midlands Ovarian Cancer Study Group (WMOCSG) w latach 1981 i 1986. Autorzy stwierdzili, że pacjentki z dłuższym odstępem czasu wydają się mieć gorsze rokowanie. Nie uznano jednak, w analizie

However, multivariate analysis did not confirm the role of time interval as an independent prognostic factor⁽¹⁰⁾. In 2002, Flynn et al. published an analysis of data concerning 472 patients from 4 randomized trials using platinum (cisplatin or carboplatin) combined with a taxane (paclitaxel or docetaxel) or cyclophosphamide-based protocols. Median time from surgery to initiation of chemotherapy was 22 days. These patients were thus subdivided in two subgroups: those, who started chemotherapy within less than 22 days and those, who started their chemotherapy after more than 22 days. Univariate analysis revealed a slightly shorter progression-free survival in the first subgroup (statistically non-significant; $p=0.14$). However, comparative analysis of this group with late-onset chemotherapy patients revealed a statistically significant difference in the patients' characteristics: there was higher proportion of women with over 2 cm of residual tumour in the late-onset chemotherapy group ($p=0.006$). Multivariate analysis including such factors, as extent of surgery, FIGO stage and patients' performance status, did not reveal any significant differences between these groups⁽¹¹⁾. Recently published Italian trial also failed to show, that time interval between surgery and initiation of chemotherapy has any predictive influence on therapeutic response. This factor had no prognostic influence on overall survival either. The authors analyzed treatment

wieloczynnikowej, aby odstęp czasu był niezależnym czynnikiem rokowniczym⁽¹⁰⁾. W 2002 roku Flynn i wsp. opublikowali analizę danych 472 pacjentek pochodzących z 4 randomizowanych badań schematów zawierających platynę (cisplatinę lub karboplatinę) w skojarzeniu z taksanem (paklitaksem lub docetaksem) bądź cyklofosfamidem. Mediana czasu od operacji do rozpoczęcia chemioterapii wynosiła 22 dni. Chore podzielono zatem na dwie grupy: te, które otrzymały leczenie przed upływem 22 dni, i te, które otrzymały je później. W analizie jednoczynnikowej stwierdzono nieznacznie krótszy czas do progresji choroby w pierwszej grupie (nieznamienne statystycznie, $p=0,14$). Porównując tę grupę z chorymi, u których chemioterapię wdrożono później, zauważono jednak statystycznie istotną różnicę w charakterystyce pacjentek. Dotyczyła ona wyższego odsetka kobiet z pozostawionymi zmianami nowotworowymi większymi niż 2 cm w grupie, w której rozpoczęto chemioterapię po upływie 22 dni ($p=0,006$). W analizie wieloczynnikowej, do której włączono takie czynniki jak, optymalność zabiegu, stopień zaawansowania wg FIGO i stan sprawności, nie stwierdzono różnic między tymi dwoma grupami chorych⁽¹¹⁾. Opublikowane niedawno badanie badaczy włoskich również nie wykazało, aby odstęp czasu między zabiegiem operacyjnym a rozpoczęciem chemioterapii miał predykcyjny wpływ na odpowiedź na leczenie. Czynniki ten

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
Histological type* 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. non-optimal) Zabieg (optymalny vs nieoptymalny)		–
Delay between surgery and 1 st chemotherapy >40 days Czas operacja – I chth >40 dni		>0.1
WHO 1-2 vs 0		>0.1

* Histological type: 1 – serous, 2 – mucous, 3 – endometrioidal, 4 – clear-cell, 5 – undifferentiated, 6 – mixed, 7 – other or unknown

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

Table 2. Time to disease progression
Tabela 2. Czas do progresji choroby

outcomes of 313 women with FIGO stage II C to IV ovarian cancer, treated by protocols including taxanes and platinum derivatives. Patients were subdivided into quartiles depending on time delay between surgery and initiation of chemotherapy (25% corresponded to 11 days, 50% – to 21 days and 75% – to 31 days)⁽¹²⁾.

Retrospective analysis of patients treated at the Centre of Oncology, like the studies by Flynn et al. and Gaducci et al., did not prove, that time interval between surgery and initiation of chemotherapy has any prognostic significance in patients with FIGO stage III ovarian cancer. Like in the first one of aforementioned studies, median time to progression was about 12 months. Analysis encompassed protocols using both cisplatin combined with cyclophosphamide and platinum derivatives combined with taxane. Noteworthy are converging results of presented studies in spite of different medians of time between surgery and chemotherapy. In our analysis this was 40 days, in the Scottish study – 22 days and in the Italian study – 21 days. This difference may be due to the fact, that the study by Flynn et al. analyzed data of patients treated in the scope of controlled clinical trials. Our analysis included only women treated in the setting of a routine clinical practice, thus not subjected to such a strict therapeutic regimen and restrictive inclusion and exclusion criteria. It should be also kept in mind, that causes of prolongation of time delay between surgery and initiation of chemotherapy in everyday clinical practice are varied. Patients may require more time to recover of an aggressive surgical procedure, while in diagnostically difficult cases determination of histological tumour type may require additional consultations, thus extending time before institution of adjuvant treatment. A randomized prospective trial, definitely elucidating this problem probably will be never carried out due to practically impossible recruitment of patients. Therefore it would be hard disagree with McGuire's statement that "in practice, surgeons and clinical oncologists should refrain their enthusiasm aiming at the earliest possible initiation of chemotherapy after surgery"⁽¹³⁾.

CONCLUSIONS

In the study population, time interval between surgery and initiation of chemotherapy had no influence on time to disease progression (for particular quartiles, median PFS times were 8.4 months, 4.9 months, 7.8 months and 7.2 months, respectively; $p=0.74$).

BIBLIOGRAPHY: PIŚMIENNICTWO:

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2005.

nie miał także znaczenia prognostycznego dla długości czasu całkowitego przeżycia. Autorzy przeanalizowali wyniki leczenia 313 kobiet z rozpoznaniem raka jajnika w stopniach od II C do IV wg FIGO, które otrzymały leczenie zawierające taksany i pochodne platyny. Chore podzielono na kwartyle w zależności od długości czasu, jaki upłynął między zabiegiem operacyjnym a rozpoczęciem chemioterapii (25% odpowiadało 11 dniom, 50% – 21 dniom, 75% – 31 dniom)⁽¹²⁾.

W przeprowadzonej retrospektywnej analizie pacjentek leczonych w Centrum Onkologii nie wykazano, podobnie jak w badaniach Flynna i wsp. oraz Gaducciego i wsp., aby odstęp czasu między zabiegiem a rozpoczęciem chemioterapii miał znaczenie rokownicze dla chorych z rakiem jajnika w III stopniu zaawansowania wg FIGO. Tak jak w pierwszym z wspomnianych badań, mediana czasu do progresji choroby wynosiła około 12 miesięcy. Analiza obejmowała schematy zawierające zarówno cisplatynę w skojarzeniu z cyklofosfamidem, jak i pochodne platyny w skojarzeniu z taksanem. Interesująca jest zbieżność wyników w przedstawionych pracach, pomimo różnych median czasu między zabiegiem operacyjnym a chemioterapią. W naszej analizie wynosiła 40 dni, w badaniu szkockim 22 dni i 21 dni w przypadku badania włoskiego. Różnica ta może wynikać z faktu, że w badaniu Flynna i wsp. analizie poddano dane chorych otrzymujących leczenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych. W naszej analizie uwzględniono jedynie kobiety leczone w ramach rutynowej praktyki klinicznej, a więc niepodlegające tak ścisłemu reżimowi terapeutycznemu i ograniczającym kryteriom włączenia i wyłączenia. Należy również pamiętać, że przyczyny wydłużenia odstępu czasowego między operacją a wdrożeniem chemioterapii w codziennej praktyce są różnorodne. Chora potrzebuje dłuższego czasu rekonwalescencji po agresywnym leczeniu chirurgicznym, a w przypadkach trudnych diagnostycznie określenie histopatologii guza może wymagać dodatkowych konsultacji, co wydłuża czas do rozpoczęcia leczenia uzupełniającego.

Nigdy zapewne nie zostanie przeprowadzone randomizowane, prospektywne badanie ostatecznie wyjaśniające ten problem ze względu na praktyczną niemożność rekrutacji chorych. Trudno zatem nie zgodzić się ze stwierdzeniem McGuire'a, że „w praktyce, chirurdzy i onkolodzy kliniczni powinni powstrzymać swój entuzjazm do jak najwcześniejszego rozpoczynania chemioterapii po zabiegu operacyjnym"⁽¹³⁾.

WNIOSKI

Nie stwierdzono w badanej grupie, aby odstęp czasu pomiędzy zabiegiem operacyjnym a rozpoczęciem chemioterapii miał wpływ na długość czasu do progresji choroby (mediany dla poszczególnych kwartyli odpowiednio 8,4 miesiąca, 4,9 miesiąca, 7,8 miesiąca oraz 7,2 miesiąca; $p=0,74$).

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., Rosenberg S.A. (red.) *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. 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. 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.
7. Gordon M.S., Matei D., Aghajanian C. i wsp.: Clinical activity of pertuzumab (rhuMab 2C4) in advanced, refractory or recurrent ovarian cancer (OC), and the role of HER2 activation status. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (16S); Abstrakt 5051.
8. Nicodemus C.F., Berek J.S.: Monoclonal antibody therapy of ovarian cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2005; 5: 87-96.
9. Omura G.A., Bundy B.N., Berek J.A. i wsp.: Randomised trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 457-465.
10. Warwick J., Kehoe S., Earl H. i wsp.: Long-term follow-up of patients with advanced ovarian cancer treated in randomised clinical trials. *Br. J. Cancer* 1995; 72: 1513-1517.
11. Flynn P.M., Paul J., Cruickshank D.J. i wsp.: Does the interval from primary surgery to chemotherapy influence progression-free survival in ovarian cancer? *Gynecol. Oncol.* 2002; 86: 354-357.
12. Gaducci A., Sartori E., Landoni F. i wsp.: Relationship between time interval from primary surgery to the start of taxane/platinum based chemotherapy and clinical outcome of 313 patients with advanced epithelial ovarian cancer; results of a multicenter retrospective Italian study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 751-758.
13. McGuire W.P.: Perioperative morbidity and the rush to chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 665-666.

Piśmiennictwo do pracy Bogdana Waksmańskiego i Anity Olejek „Molekularne czynniki adhezyjne w szerzeniu się nabłonkowego raka jajnika” ze strony 193.

12. Faleiro-Rodrigues C., Macedo-Pinto I.M., Maia S.S. i wsp.: Biological relevance of E-cadherin-catenin complex proteins in primary epithelial ovarian tumours. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2005; 60: 75-83.
13. Beavon I.R.G.: Regulation of E-cadherin: does hypoxia initiate the metastatic cascade? *J. Clin. Pathol. Mol. Pathol.* 1999; 52: 179-188.
14. Voutilainen K.A., Anttila M.A., Sillanpaa S.M. i wsp.: Prognostic significance of E-cadherin-catenin complex in epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Pathol.* 2006; 59: 460-467.
15. Sengupta S., Xiao Y.J., Xu Y.: A novel laminin-induced LPA autocrine loop in the migration of ovarian cancer cells. *FASEB J.* 2003; 17: 1570-1572.
16. Ren J., Xiao Y.J., Singh L.S. i wsp.: Lysophosphatidic acid is constitutively produced by human peritoneal mesothelial cells and enhances adhesion, migration, and invasion of ovarian cancer cells. *Cancer Res.* 2006; 66: 3006-3014.
17. Kamat A.A., Fletcher M., Gruman L.M. i wsp.: The clinical relevance of stromal matrix metalloproteinase expression in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 1707-1714.
18. Agarwal R., D'Souza T., Morin P.J.: Claudin-3 and claudin-4 expression in ovarian epithelial cells enhances invasion and is associated with increased matrix metalloproteinase-2 activity. *Cancer Res.* 2005; 65: 7378-7385.
19. Sood A.K., Bhatta R., Kamat A.A. i wsp.: Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 369-375.
20. Wang F.Q., So J., Reierstad S., Fishman D.A.: Vascular endothelial growth factor-regulated ovarian cancer invasion and migration involves expression and activation of matrix metalloproteinases. *Int. J. Cancer* 2006; 118: 879-888.
21. Warrenfeltz S., Pavlik S., Datta S. i wsp.: Gene expression profiling of epithelial ovarian tumours correlated with malignant potential. *Mol. Cancer* 2004; 3: 27.
22. Genkinger J.M., Hunter D.J., Spiegelman D. i wsp.: Dairy products and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15: 364-372.
23. Mitra S.K., Hanson D.A., Schlaepfer D.D.: Focal adhesion kinase: in command and control of cell motility. *Nature Rev. Molecular Cell. Biology* 2005; 6: 56-68.
24. Bian D., Mahanivong C., Yu J. i wsp.: The G12/13-RhoA signalling pathway contributes to efficient lysophosphatidic acid-stimulated cell migration. *Oncogene* 2006; 25: 2234-2244.
25. Hsia D.A., Lim S.T., Bernard-Trifilo J.A. i wsp.: Integrin alpha4beta1 promotes focal adhesion kinase-independent cell motility via alpha4 cytoplasmic domain-specific activation of c-Src. *Mol. Cell Biol.* 2005; 25: 9700-9712.
26. Schlaepfer D.D., Mitra S.K.: Multiple connections link FAK to cell motility and invasion. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2004; 14: 92-101.