

Ocena wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych u kobiet chorych na raka jajnika w okresie 5-letniej obserwacji

The evaluation of selected clinical and biochemical parameters in women with ovarian cancer in a 5-year observation period

Wiesława Bednarek¹, Iwona Wertel¹, Barbara Marzec-Kotarska², Alicja Ćwiklińska³, Jan Kotarski¹

¹ Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski

² Samodzielna Pracownia Genetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; kierownik Pracowni: dr hab. n. med. Janusz Kocki

³ Okręgowy Szpital Kolejowy w Lublinie; ordynator: dr n. med. Iroslaw Szymański

Przeгляд Menopauzalny 2011; 2: 106–113

Streszczenie

Wstęp: Rak jajnika jest nowotworem charakteryzującym się znaczną śmiertelnością. Trwają liczne badania mające na celu określenie wpływu parametrów klinicznych i biochemicznych na rokowanie, czas przeżycia i terapię w raku jajnika. Ocena CA 125 służy głównie monitorowaniu przebiegu choroby, wykrywaniu nawrotu oraz odpowiedzi na chemioterapię. Nasiloną ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) w tkance nowotworowej sprzyja proliferacji komórek, zahamowaniu apoptozy i nasileniu procesu angiogenezy.

Materiał i metody: W pracy badano 74 pacjentki chore na raka jajnika po leczeniu operacyjnym i chemioterapii. Przeprowadzono analizę parametrów klinicznych [wiek chorych, typ budowy histopatologicznej guza, stopień zróżnicowania nowotworu, stopień zaawansowania choroby wg FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*), radykalność zabiegu operacyjnego], jak i stężenie CA 125 w surowicy krwi oraz ekspresję EGFR w tkance nowotworowej w odniesieniu do 5-letniego przeżycia.

Wyniki: Parametrami klinicznymi istotnie różnicującymi 5-letnie przeżycie są: stopień zróżnicowania histologicznego guza, stopień zaawansowania klinicznego guza wg FIGO, rozległość zabiegu operacyjnego oraz wystąpienie wznowy. Największe odsetki przeżyć dotyczyły chorych z wysokim stopniem zróżnicowania histologicznego, niskim stopniem zaawansowania klinicznego, po rozległym zabiegu operacyjnym oraz bez wznowy. Analiza wieloczynnikowa nie wykazała wpływu markera EGFR na przeżycie 5-letnie chorych na raka jajnika. Wykazano natomiast istotny i jednoczesny wpływ ostatniego wyniku markera CA 125, rozległości zabiegu operacyjnego, rozpoznania histopatologicznego oraz stopnia zaawansowania klinicznego.

Wnioski: Wyniki sugerują istotny i jednoznaczny wpływ stężenia CA 125, rozpoznania histopatologicznego i stopnia zaawansowania klinicznego oraz rozległości zabiegu operacyjnego na 5-letnie przeżycie pacjentek z rakiem jajnika.

Słowa kluczowe: rak jajnika, CA 125, EGFR.

Summary

Introduction: Ovarian cancer is a neoplasm characterised by considerable mortality. The aim of numerous studies which have been conducted is to determine the impact of clinical and biochemical parameters on ovarian cancer prognosis, survival and treatment. Serum CA 125 is mainly used to monitor treatment, detect recurrence and predict response to chemotherapy. Increased epidermal growth factor receptor (EGFR) cancer tissue expression facilitates cell proliferation, apoptosis inhibition and increase of angiogenesis.

Material and methods: A group of 74 patients treated with surgery and chemotherapy due to ovarian cancer were included in the study. The analysis of clinical parameters (age, tumour histology and grading, clinical stage

Adres do korespondencji:

Wiesława Bednarek, I Klinika i Katedra Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin, tel. +48 81 532 78 47, faks +49 81 532 06 08

according to FIGO, type of surgery) as well as CA 125 concentration and EGFR cancer tissue expression in relation to 5-year survival rates was performed.

Results: 5-year survival rates were significantly related to: histological grading, clinical FIGO stage, the extent of primary surgery and cancer recurrence. The best predictors of increased survival rates in ovarian cancer patients were: high histological grade, low clinical FIGO stage, optimal debulking and no recurrence. Statistical multivariate analysis did not demonstrate the influence of EGFR on 5-year survival rate in ovarian cancer patients. However, the considerable and unequivocal impact of the last result of CA 125 concentration, the extent of surgical treatment, histological diagnosis and clinical FIGO stage, in relation to 5-year survival rate, was demonstrated.

Conclusion: The results suggest a considerable and significant impact of CA 125 concentration, histological diagnosis, clinical FIGO stage, and optimal debulking, on the 5-year survival rates of patients with ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, CA 125, EGFR.

Wstęp

Znajomość charakterystyki biologicznej nowotworu złośliwego umożliwia wyróżnienie czynników prognostycznych i predykcyjnych mających podstawowe znaczenie dla rokowania i podjęcia decyzji terapeutycznych. Czynniki prognostyczne dostarczają informacji o prawdopodobnym przebiegu choroby, podczas gdy czynniki predykcyjne określają potencjalną reakcję na rodzaj planowanego leczenia [1, 2]. Niektóre parametry mogą mieć jednocześnie znaczenie prognostyczne i predykcyjne.

Markerem nowotworowym wykorzystywanym od lat 80. ub. wieku jest CA 125. Stężenie tego białka w surowicy oceniane jest u wszystkich kobiet z rozpoznaniem guzem miednicy mniejszej [3]. Zwiększone stężenie tego markera można stwierdzić u 85% pacjentek chorych na raka jajnika [4]. W większości są to chore z zaawansowanymi klinicznie stopniami nowotworu. Szacuje się, że tylko u 60% pacjentek z chorobą we wczesnym etapie jej rozwoju obserwuje się istotne zwiększenie stężenia tego markera [5, 6]. Ocena CA 125 służy głównie monitorowaniu przebiegu choroby, wykrywaniu nawrotu oraz odpowiedzi na chemioterapię.

Neoangiogeneza jest kluczowym procesem dla wzrostu i dalszego rozwoju raka jajnika, a wyniki zastosowanego leczenia uzależnione są od jej tempa i nasilenia. Badania modulatorów angiogenezy umożliwiają określenie wpływu procesu powstawania nowych naczyń na przebieg kliniczny choroby [1]. Jednym z takich czynników angiogennych jest receptor naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) należący do rodziny receptorów biorących udział w regulacji wzrastania komórki, jej ukierunkowywania oraz śmierci. Zaburzenia związane ze zwiększoną ekspresją tych receptorów, a także ich mutacje odgrywają istotną rolę w progresji nabłonkowych nowotworów złośliwych jajnika [7]. Nasiloną ekspresją EGFR w tkance nowotworowej sprzyja proliferacji komórek, zahamowaniu apoptozy i nasileniu procesu angiogenezy [8].

Zaburzenia w regulacji aktywacji receptora EGFR zostały stwierdzone m.in. w nowotworach złośliwych: jelita grubego, pęcherza moczowego, jajnika oraz w raku

sutka [9]. Liczne badania kliniczne potwierdziły zależność pomiędzy nasiloną ekspresją EGFR a przebiegiem choroby nowotworowej po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu [10].

Cel pracy

Celem pracy była wieloczynnikowa analiza uwzględniająca parametry kliniczne, stężenie CA 125 i ekspresję receptora EGF (*epidermal growth factor*) w tkance nowotworowej w odniesieniu do 5-letniego przeżycia oraz określenie ich znaczenia prognostycznego u chorych na raka jajnika.

Materiał i metody

Do analizy włączono 74 pacjentki z rozpoznaniem rakiem jajnika, leczone w I Katedrze i Klinice Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w latach 1999–2004. Zebrano dokładne dane dotyczące przebiegu choroby. We wszystkich przypadkach rozpoznanie kliniczne zostało potwierdzone badaniem histopatologicznym. Leczenie chirurgiczne polegało na usunięciu macicy z przydatkami z resekcją sieci większej i wszystkich możliwych do usunięcia widocznych zmian przerzutowych (leczenie radykalne) lub laparotomii z częściową cytoredukcją guza (leczenie nieradykalne). U wszystkich chorych chemioterapia uzupełniająca zawierała cisplatynę i paklitaksel. Regularne badania kontrolne większości chorych umożliwiły zebranie informacji o przebiegu choroby. W niektórych przypadkach informacje uzyskano z Biura Ewidencji Ludności.

Do modelu statystycznego włączono następujące dane: wiek chorych, typ budowy histopatologicznej guza, stopień zróżnicowania nowotworu, stopień zaawansowania choroby wg klasyfikacji FIGO (*International Federation of Gynaecology and Obstetrics*), radykalność zabiegu operacyjnego, stężenie markera CA 125 w surowicy pobranej bezpośrednio po zabiegu, po chemioterapii pierwszorzutowej i wynik ostatniego oznaczenia zanotowanego w dokumentacji chorej oraz ekspresję EGFR w tkance guza.

Do badań immunohistochemicznych wykorzystano reprezentatywne bloczki parafinowe zawierające wy-cinki z raków jajnika. Do oceny ekspresji EGFR użyto zestawu EGFR pharmDx™ kit system (DakoCytomation) służącego do automatycznego barwienia. Kontrolę stanowiły firmowe skrawki kontrolne (EGFR pharmDx™ Control slides) dołączone do zestawu przez producenta.

Odczyny immunohistochemiczne ekspresji EGFR oceniano w 500 komórkach nowotworowych w 5 polach widzenia w powiększeniu 400 ×. Stopień nasilenia odczynu określano w zależności od liczby komórek wykazujących dodatni odczyn immunohistochemiczny wg następującej skali:

- 0 – brak odczynu lub odczyn dodatni w < 10% komórek nowotworowych;
- 1 – odczyn dodatni w 11–25% komórek nowotworowych;
- 2 – odczyn dodatni w 26–50% komórek nowotworowych;
- 3 – odczyn dodatni w > 50% komórek nowotworowych.

Do celów statystycznych za ekspresję niską przyjęto: brak odczynu lub odczyn obecny w mniej niż 26% komórek nowotworowych, a za ekspresję wysoką odczyn obecny w ponad 26% komórek nowotworowych.

Oznaczenia stężeń antygenu CA 125 dokonywane były przy użyciu zestawów VIDAS CA 125 II (bioMerieux France). Na analizatorze immunoserologicznym kompatybilnym z zestawem dokonano pomiaru metodą enzymoimmunofluorescencyjną.

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Do oceny istnienia różnic bądź zależności między analizowanymi parametrami niemierzalnymi użyto tabel wielodzzielczych i testu jednorodności lub niezależności χ^2 . Do porównania dwóch grup niezależnych użyto testu U Manna-Whitneya. Natomiast do porównania więcej niż dwóch grup użyto testu H Kruskala-Wallisa i porównań wielokrotnych *post-hoc*. Do przeanalizowania i porównania przeżycia po zabiegu w czasie obserwacji użyto analizy przeżycia. Zastosowano procedurę estymacji funkcji przeżycia metodą Kaplana-Meiera na podstawie ciągłych czasów przeżycia. Do oceny wpływu zmiennych ilościowych porządkowych lub ciągłych użyto modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Przyjęto 5-procentowy błąd wnioskowania i związany z nim poziom istotności $p < 0,05$, wskazujący na obecność istotnych statystycznie różnic bądź zależności. Analizy statystyczne przeprowadzono w oparciu o oprogramowanie komputerowe Statistica v. 7.1 (StatSoft, Polska).

Wyniki

Do analizy zakwalifikowano 74 kobiety chore na raka jajnika. Średnia wieku wynosiła 52,6 ± 9,5 roku (mediana 51 lat, zakres od 32 do 77 lat). Wśród nich było 28 kobiet przed menopauzą (37,8%) i 46 po menopauzie (62,2%).

Tab. I. Rozkład parametrów klinicznych i stężenia antygenu CA 125

		Liczba chorych [%]	
rozpoznanie histopatologiczne	śluzowy	23	31,1
	endometrioidalny	17	23,0
	surowiczy	34	45,9
stopień zróżnicowania histologicznego	G1	21	28,4
	G2	21	28,4
	G3	32	43,2
stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO	I	26	35,1
	II	11	14,9
	III	37	50,0
zabieg chirurgiczny	R	41	55,4
	N	33	44,6
CA 125 po zabiegu chirurgicznym	do 35 U/ml	41	55,4
	> 35 U/ml	33	44,6
CA 125 po chemioterapii	do 35 U/ml	61	82,4
	> 35 U/ml	13	17,6
CA 125 ostatni wynik	do 35 U/ml	47	63,5
	> 35 U/ml	27	36,5
wznova biochemiczna	brak	44	59,5
	występuje	30	40,5
wznova kliniczna	brak	42	56,8
	występuje	32	43,2
przeżycie 5-letnie	żyje	49	66,2
	zgon	25	33,8

W badanej grupie chorych najczęściej występującym typem histopatologicznym nowotworu złośliwego jajnika był rak surowiczy – 45,9%, a najrzadszym rak endometrioidalny – 23%. Najczęściej stwierdzano niski stopień zróżnicowania histologicznego – G3 (43,2%) oraz wysoki stopień zaawansowania klinicznego – III (50%). Radykalna operacja wykonana była u 41 chorych (55,4%). Stężenie antygenu CA 125 powyżej normy (> 35 U/ml) w surowicy krwi po zabiegu chirurgicznym stwierdzono w 33 przypadkach (44,6%), po chemioterapii pierwszorazowej w 13 (17,6%), a podwyższony ostatni wynik dotyczył 27 chorych (36,5%). Rozkład parametrów klinicznych przedstawiono w tabeli I. Wiek chorych nie był związany z budową histologiczną, stopniem zróżnicowania i zaawansowaniem klinicznym raka jajnika ($p > 0,05$). W badanej grupie chorych stwierdzono w trakcie 5-letniej obserwacji występowanie wznovy biochemicznej w 30 przypadkach (40,5%), wznovy klinicznej w 32 (43,2%) oraz 25 zgonów (33,8%).

Analiza występowania wznovy biochemicznej oraz klinicznej z uwzględnieniem parametrów klinicznych wykazała, że stopień zróżnicowania histologicznego, zaawansowania klinicznego wg FIGO i rozległość zabiegu chirurgicznego miały istotny wpływ na występo-

Tab. II. Rozkład parametrów klinicznych z uwzględnieniem występowania wznowy biochemicznej i klinicznej oraz przeżycia w trakcie 5-letniej obserwacji

	Wznowa biochemiczna	Wznowa kliniczna	Przeżycie 5-letnie
rozpoznanie histopatologiczne	$\chi^2 = 2,43$ $p = 0,30$	$\chi^2 = 1,33$ $p = 0,51$	$\chi^2 = 0,56$ $p = 0,76$
stopień zróżnicowania histologicznego	$\chi^2 = 15,65$ $p = 0,0004$	$\chi^2 = 17,72$ $p = 0,000$	$\chi^2 = 11,12$ $p = 0,004$
stopień zaawansowania klinicznego	$\chi^2 = 18,11$ $p = 0,0001$	$\chi^2 = 20,65$ $p = 0,00003$	$\chi^2 = 16,19$ $p = 0,0003$
zabieg chirurgiczny	$\chi^2 = 4,85$ $p = 0,03$	$\chi^2 = 7,32$ $p = 0,007$	$\chi^2 = 11,48$ $p = 0,0007$

Tab. III. Rozkład ekspresji EGFR z uwzględnieniem rozpoznania histopatologicznego raka jajnika, zróżnicowania histologicznego i stopnia zaawansowania klinicznego raka jajnika

ekspresja EGFR	Rozpoznanie histopatologiczne			Analiza statystyczna
	śluzowy	endometrioidalny	surowiczy	
niska	14 (60,9%)	8 (47,1%)	19 (55,9%)	$\chi^2 = 0,76$ $p = 0,68$
wysoka	9 (39,1%)	9 (52,9%)	15 (44,1%)	
stopień zróżnicowania histologicznego				
ekspresja EGFR	G1	G2	G3	$\chi^2 = 7,83$ $p = 0,02$
	niska	17 (81,0%)	9 (42,9%)	
wysoka	4 (19,0%)	12 (57,1%)	17 (53,1%)	
stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO				
ekspresja EGFR	I	II	III	$\chi^2 = 5,58$ $p = 0,06$
	niska	19 (73,1%)	4 (36,4%)	
wysoka	7 (26,9%)	7 (63,6%)	19 (51,4%)	

wanie zarówno wznowy biochemicznej, jak i klinicznej ($p < 0,05$). Wznowa biochemiczna lub kliniczna występowały tym częściej, im niższy był stopień zróżnicowania histologicznego i im wyższy stopień zaawansowania klinicznego oraz w przypadku nieradykalnego zabiegu chirurgicznego. Budowa histopatologiczna guza nie miała związku z wystąpieniem wznowy ($p > 0,05$) (tab. II).

Analiza przeżycia 5-letniego z uwzględnieniem parametrów klinicznych wykazała istotne różnice w rozkładzie stopnia zróżnicowania histologicznego, stopnia zaawansowania klinicznego wg FIGO i rozległości zabiegu chirurgicznego ($p < 0,05$). Zgony występowały tym częściej, im niższy był stopień zróżnicowania histologicznego i im wyższy stopień zaawansowania klinicznego oraz w przypadku nieradykalnego zabiegu chirurgicznego i gdy wystąpiła wznowa procesu nowotworowego. Uwzględniając występowanie wznowy, stwierdzono istotnie krótszy czas przeżycia chorych w trakcie 5-letniej obserwacji ($p < 0,05$) (tab. II).

Wyniki oceny ekspresji receptora EGF w grupie badanych raków przedstawiono w tabeli III.

Ekspresja receptora EGF nie różniła się istotnie pomiędzy różnymi rodzajami histopatologicznymi zmian złośliwych jajnika ($p > 0,05$). Niska ekspresja EGFR charakteryzowała raki wysokozróżnicowane G1 (81%),

a wysoka ekspresja raki w stopniu G2 i G3 (odpowiednio 57,1% oraz 53,1%). Stopień zaawansowania klinicznego choroby w sposób istotny różnicował nasilenie ekspresji receptora EGF. Słabe odczyny barwne obserwowane były przeważnie w zmianach nowotworowych u chorych z I stopniem zaawansowania klinicznego (73,1%), natomiast wysoka ekspresja miała miejsce w większości raków w stopniu II wg FIGO – 63,6%. Raki w stopniu III nie wykazywały zróżnicowania ekspresji EGFR ($p = 0,06$).

Uwzględniając występowanie wznowy biochemicznej, stwierdzono istotne różnice w ekspresji EGFR. U ponad 70% pacjentek, u których wystąpiła wznowa biochemiczna, zaobserwowano wysoką ekspresję receptora EGF w zmianie nowotworowej. Niska ekspresja obecna była u ponad 70% kobiet, u których nie stwierdzono wznowy biochemicznej. Uwzględniając występowanie wznowy klinicznej, stwierdzono istotne różnice w ekspresji EGFR. Wysoka ekspresja charakteryzowała pacjentki, u których wystąpiła wznowa kliniczna – 75% (tab. IV). W trakcie pięcioletniej obserwacji przeżycia stwierdzono występowanie istotnych różnic w ekspresji EGFR. Osiemdziesiąt procent pacjentek, które zmarły w tym czasie, charakteryzowało się wysoką ekspresją EGFR.

Uwzględniając pięcioletnie przeżycie, stwierdzono istotne różnice w rozkładzie stężenia CA 125 w surowicy chorych w trakcie leczenia ($p < 0,05$) (tab. V). Pacjentki, które zmarły w ciągu 5 lat, miały najczęściej zwiększone stężenie CA 125 w trakcie leczenia. Uwzględniając występowanie wznowy klinicznej, stwierdzono istotne różnice w stężeniu CA 125 w surowicy pacjentek w trakcie leczenia ($p < 0,05$) (tab. VI). U pacjentek, u których wystąpiła wznowa kliniczna, stwierdzano najczęściej zwiększone stężenie CA 125 w trakcie leczenia. Stężenie antygenu CA 125 w trakcie leczenia istotnie różnicowało przeżycie 5-letnie ($p < 0,05$). U chorych ze stężeniem CA 125 do 35 U/ml

w trakcie leczenia odsetek 5-letnich przeżyć był wyższy i wynosił od 80,3% do 95,7%.

Dokonano analizy całkowitego czasu przeżycia w trakcie 5-letniej obserwacji parametrów klinicznych i biochemicznych. Średni czas przeżycia w trakcie 5-letniej obserwacji wynosił $47,2 \pm 19,8$ miesięcy. Uwzględniając występowanie wznowy, stwierdzono istotnie krótszy czas przeżycia chorych w trakcie 5-letniej obserwacji ($p < 0,05$). Przeciętny czas przeżycia u chorych ze wznową wyniósł ok. 2 lata. Odsetek 5-letnich przeżyć w badanej grupie chorych na raka jajnika wynosił 66,2%, a mediana czasu przeżycia 60 miesięcy. Ekspresja EGFR istotnie różnicowała 5-letnie przeżycie. U cho-

Tab. IV. Rozkład ekspresji EGFR z uwzględnieniem występowania wznowy biochemicznej i klinicznej oraz przeżycie lub zgon chorych w trakcie 5-letniej obserwacji

Wznowa biochemiczna			Analiza statystyczna
ekspresja EGFR	brak	występuje	
niska	33 (75,0%)	8 (26,7%)	$\chi^2 = 16,87$ $p = 0,00004$
wysoka	11 (25,0%)	22 (73,3%)	
Wznowa kliniczna			Analiza statystyczna
ekspresja EGFR	brak	występuje	
niska	33 (78,6%)	8 (25,0%)	$\chi^2 = 21,10$ $p < 0,00001$
wysoka	9 (21,4%)	24 (75,0%)	
Przeżycie 5-letnie			Analiza statystyczna
ekspresja EGFR	zgon	żyje	
niska	5 (20,0%)	36 (73,5%)	$\chi^2 = 19,15$ $p = 0,00001$
wysoka	20 (80,0%)	13 (26,5%)	

Tab. V. Rozkład stężenia antygenu CA 125 w trakcie leczenia z uwzględnieniem występowania wznowy klinicznej

		Wznowa kliniczna		Analiza statystyczna
		brak	występuje	
CA 125 po zabiegu chirurgicznym	do 35 U/ml	32 (76,2%)	9 (28,1%)	$\chi^2 = 16,98$ $p = 0,00004$
	> 35 U/ml	10 (23,8%)	23 (71,9%)	
CA 125 po chemioterapii	do 35 U/ml	42 (100%)	19 (59,4%)	$\chi^2 = 17,99$ $p = 0,00002$
	> 35 U/ml	0 (0,0%)	13 (40,6%)	
CA 125 ostatni wynik	do 35 U/ml	42 (100%)	5 (15,6%)	$\chi^2 = 52,21$ $p < 0,00001$
	> 35 U/ml	0 (0,0%)	27 (84,4%)	

Tab. VI. Rozkład stężenia antygenu CA 125 w trakcie leczenia z uwzględnieniem przeżycia w trakcie 5-letniej obserwacji

		Przeżycie 5-letnie		Analiza statystyczna
		zgon	żyje	
CA 125 po zabiegu chirurgicznym	do 35 U/ml	5 (20,0%)	36 (73,5%)	$\chi^2 = 19,15$ $p = 0,00001$
	> 35 U/ml	20 (80,0%)	13 (26,5%)	
CA 125 po chemioterapii	do 35 U/ml	12 (48,0%)	49 (100%)	$\chi^2 = 27,42$ $p < 0,00001$
	> 35 U/ml	13 (52,0%)	0 (0,0%)	
CA 125 ostatni wynik	do 35 U/ml	2 (8,0%)	45 (91,8%)	$\chi^2 = 46,66$ $p < 0,00001$
	> 35 U/ml	23 (92,0%)	4 (8,2%)	

rych z niską ekspresją EGFR odsetek przeżyć 5-letnich był wyższy i wynosił 87,8% ($p < 0,05$).

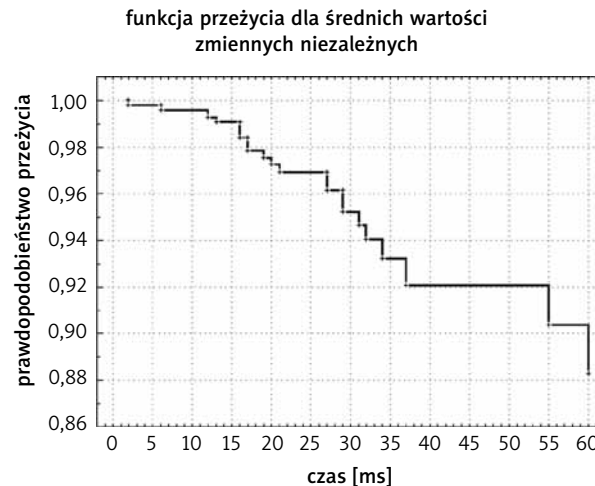
Parametrami klinicznymi istotnie różnicującymi 5-letnie przeżycie okazały się: stopień zróżnicowania histologicznego, stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO, radykalność zabiegu chirurgicznego oraz występowanie wznowy ($p < 0,05$). Największy odsetek 5-letnich przeżyć dotyczył chorych z wysokim stopniem zróżnicowania histologicznego – 95,2%, niskim stopniem zaawansowania klinicznego – 96,2%, po radykalnym zabiegu operacyjnym – 82,9% oraz chorych bez występującej wznowy – 100%.

Analiza wieloczynnikowa z zastosowaniem modelu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa z uwzględnieniem ekspresji EGFR w zmianie nowotworowej, stężenia antygenu CA 125 w surowicy w trakcie leczenia oraz parametrów klinicznych, takich jak rozpoznanie histopatologiczne, stopień zróżnicowania histologicznego, stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO, zakres zabiegu chirurgicznego oraz występowanie wznowy, wykazała istotny i jednoczesny wpływ na całkowite 5-letnie przeżycie parametrów, takich jak: ostatni wynik stężenia CA 125, radykalność zabiegu chirurgicznego, rozpoznanie histopatologiczne oraz stopień zaawansowania klinicznego nowotworu wg FIGO ($\chi^2 = 73,33$; $p < 0,00001$). Funkcję przeżycia dla średnich wartości uwzględnionych istotnych parametrów przedstawia rycina 1.

Dyskusja

Przeprowadzone badania nad długością przeżycia i pojawieniem się wznowy po leczeniu chorych z rakiem jajnika potwierdzają, że głównymi czynnikami prognostycznymi są: stopień zaawansowania klinicznego i zróżnicowania histologicznego oraz zakres operacji chirurgicznej. Przeżycie pacjentek z rakiem jajnika zależy od stadium zaawansowania klinicznego choroby w chwili rozpoznania. Analiza czasu przeżycia wykazała istotnie krótszy czas przeżycia w trakcie 5-letniej obserwacji u pacjentek, u których wystąpiła wznowa. W prezentowanych badaniach stwierdzono częstsze występowanie wznowy biochemicznej u pacjentek z niższym stopniem zróżnicowania histologicznego, z wyższym stopniem zaawansowania klinicznego oraz u pacjentek poddanych nierozległemu zabiegowi chirurgicznemu. Z wystąpieniem wznowy klinicznej wiązały się podobne zależności. Stwierdzono ponadto istotnie częstsze występowanie zgonów pacjentek, gdy stopień zróżnicowania histologicznego był niższy i gdy stopień zaawansowania klinicznego choroby był wyższy. Stwierdzono także istotnie częstsze występowanie zgonów, gdy przeprowadzony zabieg operacyjny był nieradykalny oraz u pacjentek, u których wystąpiła wznowa choroby nowotworowej.

Wyniki przeprowadzonych badań są zgodne z obserwacjami Chana i wsp. [11], którzy w 2008 r. dokonali wieloczynnikowej analizy przeżycia chorych z rakiem jajnika na



Ryc. 1. Funkcja przeżycia dla średnich wartości istotnych parametrów, tj. ostatniego wyniku CA 125, rozległości zabiegu chirurgicznego, rozpoznania histopatologicznego oraz stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu wg FIGO

przestrzeni 14 lat, od 1988 do 2001 r. Autorzy stwierdzili, że młody wiek, zabieg operacyjny, niski stopień zaawansowania choroby, nie-jasnokomórkowy typ histologiczny i wysoki stopień zróżnicowania guza były istotnymi czynnikami wpływającymi na całkowite przeżycie [11].

Wartość predykcyjna stężenia CA 125 w surowicy kobiet przed leczeniem operacyjnym nadal pozostaje kontrowersyjna [12, 13]. Dotyczy to przede wszystkim kobiet będących przed menopauzą, gdyż w niektórych stanach patologicznych stężenie CA 125 może się zwiększać niezależnie od choroby nowotworowej. Takie zwiększenie obserwuje się głównie w przypadku endometriozy czy mięśniaków macicy. Również stany zapalne w miednicy mniejszej, a nawet prawidłowo rozwijająca się ciąża mogą wpływać na zwiększenie stężenia CA 125. W związku z tym w grupie tych kobiet stwierdza się wyższy odsetek fałszywie pozytywnych wyników dotyczących badania stężenia omawianego antygenu [5, 14]. W prezentowanej pracy stężenie markera CA 125 w trakcie leczenia istotnie różnicowało przeżycie pacjentek. U chorych ze stężeniem poniżej 35 U/ml odsetek przeżycia w trakcie 5-letniej obserwacji był wyższy. Stwierdzono istotnie wyższe wartości stężenia CA 125 w trakcie leczenia u chorych, u których wystąpiła wznowa kliniczna oraz u chorych, które zmarły w trakcie 5-letniej obserwacji. Podobne wyniki uzyskali Riedinger i wsp. [13] w badaniu wielośrodkiem obejmującym 553 pacjentki. Autorzy wykazali, że chore, u których stężenie markera przed rozpoczęciem chemioterapii wynosiło poniżej 23 U/ml, charakteryzowały się dłuższym okresem wolnym od choroby oraz dłuższym czasem przeżycia w porównaniu z pacjentkami, u których stwierdzono większe stężenie CA 125. Cooper i wsp. [12] w analizie wieloczynnikowej wykazali, że stężenie CA 125 może być niezależnym czynnikiem prognostycznym w określeniu długości przeżycia

pacjentek. Zarówno w pracy Gadducciego i wsp. [15], jak i Högberga i Kågedala [16] stwierdzono, że zmniejszenie stężenia CA 125 w trakcie leczenia cytotatykami był istotnie skorelowany ze wskaźnikiem przeżycia i z wydłużonym okresem wolnym od choroby. Zwiększenie stężenia antygenu CA 125 w surowicy, związane zwykle ze zwiększoną jego produkcją, może być również wynikiem uszkodzenia tkanek, szczególnie w wyższych stopniach zaawansowania klinicznego raka jajnika, co potwierdzają liczne doniesienia naukowe [5, 17, 18].

Pomimo istnienia sprzecznych doniesień na temat przydatności oceny ekspresji EGFR w raku jajnika można sugerować, że badanie tego białka może być przydatnym klinicznie dodatkowym parametrem różnicującym bardziej agresywne postacie nowotworów [19, 20]. Uzyskane w omawianym badaniu wyniki wskazują, że podwyższona ekspresja EGFR dotyczy przede wszystkim raków wysokozaawansowanych i nie zróżnicowanych, które znacznie gorzej rokują klinicznie. Prawdopodobnie zwiększenie syntezy białka EGFR zachodzi podczas rozwoju guza nowotworowego, kiedy przybiera on bardziej agresywną postać. Potwierdzają to wyniki uwzględniające występowanie wznowy u pacjentek. Większość chorych, które zmarły w ciągu 5 lat obserwacji, charakteryzowała się podwyższoną ekspresją EGFR. Wyniki tych badań są odmienne niż dane uzyskane przez grupę badaczy pod kierunkiem Lin i wsp. [19]. Autorzy poddali analizie ekspresję sześciu markerów, w tym również EGFR, w tkankach raka jajnika [19]. W cytowanej publikacji wykazano istotnie wyższą ekspresję EGFR w raku surowiczym w porównaniu z rakiem śluzowym i endometrioidalnym. Nie stwierdzono natomiast, by zróżnicowanie histologiczne różnicowało ekspresję EGFR w poszczególnych grupach guzów złośliwych. Nadekspresja EGFR nie miała istotnego związku ze zwiększoną agresywnością badanych nowotworów ani nie wpływała na prognozowanie [19]. Do podobnych wniosków dotyczących ekspresji EGFR w raku jajnika doszli Elie i wsp. [21]. Zwiększoną ekspresję receptora stwierdzono w 33% przypadków. Nie wykazano istotnego związku EGFR z poszczególnymi parametrami klinicznymi, jak typ histologiczny, stopień zróżnicowania guza, obecność wodobrzusza lub jego brak. Francuscy badacze nie stwierdzili, aby badanie ekspresji EGFR miało wartość prognostyczną w określaniu przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji [21]. Ocena ekspresji receptora EGF może być uzupełnieniem w określaniu efektów odpowiedzi na selektywne terapie antyangiogenne. Od niedawna rodzina receptorów kinazy tyrozynowej typu I stanowi cel terapii nowotworowej. Badania doświadczalne wykorzystujące modele *in vitro* raków jajnika wykazały, że stosowanie przeciwciał blokujących receptor EGF może efektywnie hamować wzrost komórek raka jajnika mających ten receptor [22].

Podsumowując, wg przeprowadzonych badań parametrami klinicznymi istotnie różnicującymi 5-letnie prze-

życie są: stopień zróżnicowania histologicznego guza, stopień zaawansowania klinicznego guza wg FIGO, rozległość zabiegu operacyjnego oraz wystąpienie wznowy. Największe odsetki przeżyć dotyczyły chorych z wysokim stopniem zróżnicowania histologicznego, niskim stopniem zaawansowania klinicznego, po rozległym zabiegu operacyjnym oraz bez wznowy. Analiza wieloczynnikowa nie wykazała wpływu markera EGFR na przeżycie 5-letnie chorych na raka jajnika. Wykazano natomiast istotny i jednoczesny wpływ ostatniego wyniku markera CA 125, rozległości zabiegu operacyjnego, rozpoznania histopatologicznego oraz stopnia zaawansowania klinicznego.

Wnioski

Wieloczynnikowa analiza przeżycia wykazała istotny i jednoczesny wpływ stężenia CA 125, rozpoznania histopatologicznego i stopnia zaawansowania klinicznego oraz rozległości zabiegu operacyjnego na 5-letnie przeżycie pacjentek.

Piśmiennictwo

1. Bednarek W. [Markers and modulators of angiogenesis in ovarian cancer]. *Ginekol Pol* 2007; 78: 754-63.
2. Olszewski WT. Patomorfologiczne czynniki prognostyczne w raku piersi. *Nowa Med* 2002; 6: 2-5.
3. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68: 1331-7.
4. McGuire WP. CA-125 and early ovarian cancer: does this help the clinician or further muddy the water? *J Clin Oncol* 2005; 23: 5862-4.
5. Zurawski VR Jr, Orjaseter H, Andersen A, Jellum E. Elevated serum CA 125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer* 1988; 42: 677-80.
6. Menon U, Skates SJ, Lewis S, et al. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7919-26.
7. Maihle NJ, Baron AT, Barrette BA, et al. EGF/ErbB receptor family in ovarian cancer. *Cancer Treat Res* 2002; 107: 247-58.
8. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 4): S3-8.
9. Ellis LM. Epidermal growth factor receptor in tumor angiogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18: 1007-21.
10. Montgomery RB, Guzman J, O'Rourke DM, Stahl WL. Expression of oncogenic epidermal growth factor receptor family kinases induces paclitaxel resistance and alters beta-tubulin isotype expression. *J Biol Chem* 2000; 275: 17358-63.
11. Chan J, Fuh K, Shin J, et al. The treatment and outcomes of early-stage epithelial ovarian cancer: have we made any progress? *Br J Cancer* 2008; 98: 1191-6.
12. Cooper BC, Sood AK, Davis CS, et al. Preoperative CA 125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 59-64.
13. Riedinger JM, Wafflard J, Ricolleau G, et al. CA 125 half-life and CA 125 nadir during induction chemotherapy are independent predictors of epithelial ovarian cancer outcome: results of a French multicentric study. *Ann Oncol* 2006; 17: 1234-8.
14. Malkasian GD Jr, Knapp RC, Lavin PT, et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 341-6.
15. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, et al. The predictive and prognostic value of serum CA 125 half-life during paclitaxel/platinum-based

- chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 131-6.
16. Högberg T, Kågedal B. Serum half-life of the tumor marker CA 125 during induction chemotherapy as a prognostic indicator for survival in ovarian carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 423-9.
 17. Markowska J, Kopczyński Z, Szewierski Z, et al. The value of estimating CA 125 in fluids from benign or malignant cysts, in the exudate and blood serum in women with ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994; 15: 29-32.
 18. Maggino T, Gaducci A, Addaris D. Prospective study on clinical utility of CA-125 and CA-72.4 in preoperative diagnosis of postmenopausal patients with pelvic masses. In: Bonte J, Maggino T (eds). *Advances in gynecological oncology*. CIC Edizioni Intern. Roma 1995; 202-205.
 19. Lin CK, Chao TK, Yu CP, et al. The expression of six biomarkers in the four most common ovarian cancers: correlation with clinicopathological parameters. *APMIS* 2009; 117: 162-75.
 20. Bednarek W, Mazurek M, Cwiklińska A, Barczyński B. [Expression of selected angiogenesis markers and modulators in pre-, peri- and postmenopausal women with ovarian cancer]. *Ginekol Pol* 2009; 80: 93-8.
 21. Elie C, Geay JF, Morcos M, et al.; GINECO Group. Lack of relationship between EGFR-1 immunohistochemical expression and prognosis in a multicentre clinical trial of 93 patients with advanced primary ovarian epithelial cancer (GINECO group). *Br J Cancer* 2004; 91: 470-5.
 22. Sewell JM, Macleod KG, Ritchie A, et al. Targeting the EGF receptor in ovarian cancer with the tyrosine kinase inhibitor ZD 1839 ("Iressa"). *Br J Cancer* 2002; 86: 456-62.