

PRACE ORYGINALNE • ORIGINAL PAPERS

Rewolucja Gordona Rustina – miejsce oznaczania markera CA125 w nadzorze nad chorymi z rakiem jajnika

The Gordon Rustin revolution – the measurement of CA125 in the surveillance of patients with ovarian cancer

RADOSŁAW MĄDRY^{1, A, B, D-F}, AGNIESZKA ADAMCZAK-RATAJCZAK^{2, B, E, F}¹ Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. med. Janina Markowska

² Katedra i Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. med. Teresa Torlińska

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie **Wstęp.** Marker CA125 jest podstawowym markerem w monitorowaniu leczenia raka jajnika. Po leczeniu pierwszorazowym oprócz badania klinicznego i badań obrazowych, oznaczanie CA125 było standardem. Wzrost CA125 poprzedza kliniczne objawy wznowy od 4 do 6 miesięcy.

Materiał i metody. Badanie MRC OV05/EORTC 55955 odpowiedziało na pytanie, czy rozpoczęcie leczenia pacjentek, u których doszło jedynie do wzrostu markera CA125 bez objawów klinicznych, wydłuża czas przeżycia.

Wyniki. Badanie wykazało, że rozpoczęcie leczenia jedynie na podstawie wzrostu CA125 nie wydłuża czasu przeżycia. Autorem był Gordon Rustin – człowiek, dzięki którego pracom zdefiniowano pojęcie progresji choroby opartej na zmianie stężeń CA125. Teraz dostarczył dowodów opartych na prospektywnym randomizowanym badaniu klinicznym, które zmieniają zasady nadzoru.

Wnioski. Według Rustina można zrezygnować z oznaczania CA125 po leczeniu I rzutu bez wpływu na czas przeżycia.

Słowa kluczowe: rak jajnika, CA125, nadzór, wznowa.

Summary **Background.** CA125 is a key marker in the monitoring of ovarian cancer treatment. Until now, the measurement of CA125 levels was the standard in the follow up to the first line of treatment (in addition to clinical examination and imaging tests). An increase in the CA125 marker has been found to precede the recurrence of cancer at 4 to 6 months.

Material and methods. The MRC OV05/EORTC 55955 study has responded to the question of whether the treatment of patients who observed an only asymptomatic rise of CA125 would result in an increase in survival.

Results. It was shown that an early start of treatment, as compared to a delay in treatment, does not affect survival. The originator of the study was Gordon Rustin, whose work defined the concept of disease progression based on changes in CA125 levels.

Conclusions. He has provided evidence based on a prospective randomized clinical trial, which has changed the rules for surveillance following treatment.

Key words: ovarian cancer, CA125, follow up, recurrence.

Wstęp

Marker CA125 jest podstawowym markerem w monitorowaniu leczenia raka jajnika. Po leczeniu I-rzutowym oprócz badania klinicznego i badań obrazowych oznaczanie markera CA125 było standardem. Organizacje takie, jak European Society of Medical Oncology (ESMO) [1] oraz National Comprehensive Cancer Network [2] (NCCN), zalecają oznaczanie markera co 3 miesiące. Wzrost CA125 poprzedza kliniczne objawy wznowy od 4 do 6

miesiący. Pacjentkom z bezobjawowym wzrostem CA125 proponuje się różne strategie od obserwacji, przez leczenie hormonalne tamoksifenem [3], aż do chemioterapii. Korzyść z chemioterapii stosowanej w przypadku wzrostu markera CA125 bez objawów klinicznych nie była nigdy poparta dowodami opartymi na prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych. Celem odpowiedzi na pytanie, czy rozpoczęcie leczenia pacjentek, u których doszło jedynie do wzrostu markera CA125 bez objawów klinicznych wydłuża czas przeżycia,

było badanie przeprowadzone przez UK Medical Research Council oraz European Organization for Research and Treatment of Cancer (MRC OV05/EORTC 55955) [4]. Pierwszym autorem tej pracy jest Gordon Rustin – badacz od lat zajmujący się CA125.

Materiał i metody

Celem pracy jest przedstawienie istoty zmian, jakie niesie z sobą publikacja wyników badania MRC OV05/EORTC 55955 na zasady nadzoru nad pacjentami z rakiem jajnika po leczeniu I rzutu. W badaniu tym pacjentki, które uzyskały całkowitą remisję z normalizacją CA125, były poddawane badaniom co 3 miesiące. Wynik oznaczenia CA125 nie był dostępny lekarzom oraz pacjentom. W przypadku wzrostu CA125 3 razy powyżej limitu pacjenci byli randomizowani w stosunku 1 do 1 do grupy poddawanej wczesnej chemioterapii lub do grupy poddanej obserwacji do czasu wystąpienia objawów klinicznych. Chemioterapię rozpoczynano w ciągu 28 dni od dnia stwierdzenia wzrostu CA125. W trakcie prowadzenia badania z 1442 pacjentów włączonych wzrost markera wystąpił u 529 (37%) chorych, których zrandomizowano do dwóch grup – poddanej wczesnemu leczeniu (265) oraz odroczonego leczeniu (264). W okresie obserwacji (56,9 miesięcy) doszło do 370 zgonów (186 w grupie z wczesną chemioterapią oraz 184 w grupie z opóźnioną chemioterapią). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia między dwiema grupami, które wynosiły odpowiednio 25,7 miesiąca w grupie z wczesną chemioterapią vs 27,1 miesiąca w grupie z opóźnioną chemioterapią.

Wyniki

Wyniki badania przedstawiono na ASCO (2009) oraz w „Lancecie” (2010). Rustin i wsp. wykazali, że rozpoczęcie leczenia jedynie na podstawie wzrostu CA125 w porównaniu z leczeniem w chwili wystąpienia objawów klinicznych nie wydłuża czasu przeżycia. Według Rustina można odstąpić od

oznaczania markera CA125 u chorych po leczeniu bez wpływu na czas przeżycia. Wczesna chemioterapia nie poprawia jakości życia chorych [6].

Dyskusja

Wyniki badania powinny spowodować istotną zmianę w podejściu do nadzoru nad pacjentami z rakiem jajnika. Powszechnie akceptuje się niestosowanie chemioterapii u pacjentów z bezobjawowym wzrostem CA125. Wniosek o braku celowości oznaczania CA125 jest jednak akceptowany znacznie trudniej.

Zaprzestanie oznaczania CA125 w okresie po zakończeniu leczenia I rzutu wpłynie na wiele zagadnień: opóźni rozpoznawanie wznowy przez wydłużenie czasu wolnego od choroby, co wpłynie na zwiększenie się odsetka pacjentów [5], którzy spełniać będą kryteria platynowrażliwości (wznowa powyżej 6 miesięcy) [5], zmniejszy liczbę kolejnych chemioterapii, a także zmniejszy nasilenie leku i uzależnienia od oznaczania CA125 [6].

Powinno to jednak poprzedzać poinformowanie pacjenta o celach leczenia po zakończeniu leczenia I rzutu, roli oznaczania CA125 w tej sytuacji oraz stworzeniu możliwości szybkiej konsultacji lekarskiej w chwili pojawienia się objawów. Obecnie większość pacjentów nie rozumie celów leczenia raka jajnika po zakończeniu leczenia I rzutu [7]. Pacjentka powinna mieć przekazaną listę „ważnych” objawów oraz podlegać monitoringowi telefonicznemu przez przeszkolone pielęgniarki. Krytycy odstąpienia od oznaczania CA125 wskazują na niemożność wykrycia pacjentów z wczesną wznową, którzy mogliby odnieść korzyść z zastosowania leczenia chirurgicznego oraz skrócenie czasu, jaki pozostaje lekarzowi na wybór kolejnej chemioterapii [8].

Wnioski

Konieczna jest modyfikacja strategii nadzoru nad pacjentkami oraz edukacja personelu i pacjentek w celu zaprzestania oznaczania CA125 po leczeniu I rzutu z rakiem jajnika.

Piśmiennictwo

1. Aebi S, Castiglione M. (On behalf of the ESMO Guidelines Working Group). Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncology* 2009; 20(Suppl. 4): 21–23.
2. [Http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf).
3. Van Der Velden J, Gitsch G, Wain GV, et al. Tamoxifen in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5(4): 301–305.
4. Rustin GJS, van der Burg MEL, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomized trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1155–1163.

5. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9: 389–393.
6. Parker PA, Kudelka A, Basen-Engquist K, et al. The associations between knowledge, CA125 preoccupation, and distress in women with epithelial ovarian cancer. *Gynaecol Oncology* 2006; 100: 495–500.
7. Oskay-Oezcelik G, du Bois A, Fasching P, et al. What do patients think about CA-125 monitoring in the follow-up? Results from a multicenter trial in 1,060 patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: abstract 5522.
8. Oksefjell H, Sandstad B, Trope C. The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 286–292.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Radosław Mądry

Klinika Onkologii, Oddział Ginekologii Onkologicznej UM

ul. Łąkowa 1/2

60-878 Poznań

Tel.: (61) 854-90-20, 501 149-213

E-mail: radoslaw.madry@oncology.usoms.poznan.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.03.2011 r.

Po recenzji: 4.04.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 11.04.2011 r.