

lek. Szymon Piątek

**Ocena znaczenia zmian stężeń CA-125 uznawanych za  
prawidłowe w wykrywaniu wznowy raka jajnika**

**Rozprawa na stopień naukowy  
doktora nauk medycznych  
w zakresie medycyny**

Promotor: dr hab. n. med. Grzegorz Panek

I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik I Katedry i Kliniki prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą I Wydziału Lekarskiego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2018

## Streszczenie w języku polskim

### Wstęp

W Polsce rak jajnika jest piątym najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet oraz czwartym pod względem umieralności. Późne rozpoznanie, agresywny przebieg oraz wysoki odsetek nawrotów sprawiają, że jest to nowotwór złośliwy o niekorzystnym rokowaniu. Jednym z potencjalnych działań poprawiających rokowanie jest wczesne wykrycie wznowy. Zwiększenie stężenia CA-125 w surowicy powyżej górnej granicy normy poprzedza kliniczny lub radiologiczny nawrót raka jajnika o 4 miesiące. Jednak niejasne jest znaczenie zmian stężenia CA-125 w zakresie wartości referencyjnych u pacjentek po uzyskaniu remisji.

### Cel

Celem badania była ocena znaczenia zmian stężenia CA-125 w przedziale normy u chorych na raka jajnika z pełną remisją markerową, kliniczną oraz radiologiczną po zakończeniu leczenia I rzutu.

### Materiał i metody

Przedmiotem szczegółowej analizy było 168 chorych na raka jajnika leczonych w I Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii w Warszawie w latach 2012-2016. Do badania kwalifikowano pacjentki poddane leczeniu skojarzonemu, które uzyskały pełną remisję markerową (stężenie CA125 < 35 U/ml), kliniczną (brak objawów podmiotowych i przedmiotowych) oraz radiologiczną (brak zmian mierzalnych w miednicy oraz jamie brzusznej w tomografii komputerowej). Wszystkie chore odbywały wizyty kontrolne zgodnie ze schematem: co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, następnie co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata. Podczas wizyt kontrolnych monitorowano stężenie CA-125 w surowicy. Do potwierdzenia wznowy raka jajnika przyjęto kryteria radiologiczne (RECIST), kliniczne oraz mikroskopowe. Do oszacowania przeżycia wolnego od choroby użyto estymatora Kaplana-Meiera. Do oceny ryzyka wznowy użyto

uogólnionych modeli addytywnych zastosowanych do metody proporcjonalnych zagrożeń Cox'a.

## Wyniki

Mediana stężenia CA-125 po zakończeniu leczenia wyniosła 10.0 U/ml. Odsetek pacjentek z utrzymującym się stężeniem CA-125 w przedziale normy w 3. oraz 6. miesiącu od zakończenia leczenia wyniósł odpowiednio 93.88% oraz 69.05%. Wykazano, że zwiększenie stężenia CA-125 w przedziale normy związane jest z wyższym ryzykiem nawrotu. Ryzyko wznowy nie jest stałe dla danego stężenia (bądź różnicy stężeń) CA-125 i zależy od czasu od zakończenia leczenia. Zwiększenie poziomu CA-125 o  $> 5$  U/ml w ciągu 3. oraz 6. miesięcy od zakończenia leczenia powoduje wzrost ryzyka wznowy odpowiednio o  $HR = 7.6$  (95% CI: 3.55 - 16.24,  $p < 0.0001$ ) oraz  $HR = 5.29$  (95% CI: 2.99 - 9.35,  $p < 0.0001$ ). Ryzyko wznowy w przeliczeniu na 1 U/ml wyniosło w 3. oraz 6. miesiącu obserwacji odpowiednio  $HR = 8.3\%$  (95% CI: 1.05 - 1.12,  $p < 0.0001$ ) oraz  $HR = 1.8\%$  (95% CI: 1.01 - 1.03,  $p < 0.0001$ ). Ponadto stężenie CA-125 po zakończeniu leczenia było również związane z ryzykiem wznowy. Pacjentki, których stężenie CA-125 po uzyskaniu remisji wyniosło 11-25 U/ml oraz 26-35 U/ml miały istotnie wyższe ryzyko nawrotu niż chore ze stężeniem CA-125  $< 10$  U/ml i wyniosło ono odpowiednio  $HR = 1.87$  (95%CI: 1.25 - 2.8,  $p < 0.0024$ ) oraz 2.17 (95% CI: 1.14 - 4.1,  $p < 0.018$ ).

## Wnioski

Zwiększenie stężenia CA-125 o  $> 5$  U/ml w przedziale normy u pacjentek, które zakończyły leczenie I rzutu oraz uzyskały pełną remisję istotnie zwiększa ryzyko wznowy raka jajnika. Ryzyko wznowy nie jest stałe dla danego stężenia bądź zmiany stężeń CA-125 i zależy ono od czasu od zakończenia leczenia. Przeliczenie ryzyka wznowy na 1 U/ml umożliwia porównanie ryzyka nawrotu między poszczególnymi pacjentkami. Stężenie CA-125 w przedziale normy po zakończeniu leczenia związane jest z różnym ryzykiem nawrotu choroby.

