

Retrospektivní studie případů pacientek s tuboovariálními karcinomy (n = 510) s analýzou hlavních faktorů vlivu na PFS a OS – zkušenost komplexního onkologického centra z období 2010–2019

Retrospective study of patients with tubo-ovarian cancers (n = 510) and an analysis of main factors influencing PFS and OS – the experience of a comprehensive oncology center during 2010–2019

Vokurka S.¹, Ambrožová M.², Ngo O.², Vaněček V.³, Fiala O.¹, Votavová M.¹, Hes O.⁴, Presl J.⁵, Ferda J.⁶, Fínek J.¹

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň

² Institut biostatistiky a analýz, LF MU Brno

³ Ústav farmakologie a toxikologie, LF v Plzni UK

⁴ Šiklův ústav patologie, LF v Plzni UK a FN Plzeň

⁵ Gynekologicko-porodnická klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň

⁶ Klinika zobrazovacích metod LF v Plzni UK a FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Malignity C56 jsou významná onemocnění. V ČR byla za r. 2018 hlášena incidence 956 případů a mortalita 637 (data Ústavu zdravotnických informací a statistiky). Dominantní skupinu zde představují karcinomy. Páteří 1. linie léčby je dostatečně radikální chirurgický výkon, v naprosté většině případů s chemoterapií s karboplatinou (paklitaxel/karboplatina). Analýzy výsledků léčby center ČR jsou prezentovány ojediněle. **Soubor pacientů a metody:** Pacientky s nově diagnostikovaným a morfologicky verifikovaným tuboovariálním karcinomem v období 2010–2019 a v aktivní péči Komplexního onkologického centra FN Plzeň. Byly sledovány základní faktory s možným vlivem na dobu od diagnózy do progresu (progression free survival – PFS) nebo úmrtí (overall survival – OS): stav dosažení kompletní remise (complete remission – CR) v 1. linii léčby (ano vs. ne), grade (low = 1–2 vs. high = 3–4), stadium (1 vs. 2 vs. 3 vs. 4), typ (serózní vs. neserózní, nespecifikovaný), věk (< 65 let vs. ≥ 65 let), rok diagnózy (2010–2012 vs. 2017–2019). Pro analýzu PFS a OS byl využit Kaplan-Meierův odhad funkce přežití, log-rank test a byly stanoveny mediány přežití. **Výsledky:** Registrováno bylo n = 510 pacientek, z toho pro PFS validních n = 498 a pro OS n = 507. Byl prokázán statisticky významný rozdíl v křivkách přežití ($p \leq 0,001$) u PFS dle stadia: I (medián přežití t. č. nedosažen), II (49 měsíců), III (16 měsíců), IV (14 měsíců); dle gradingu: low (36 měsíců) vs. high (19 měsíců); dle dosažení CR: ano (33 měsíců) vs. ne (11 měsíců); dle věku: < 65 let (23 měsíců) vs. ≥ 65 let (15 měsíců). Statisticky významné rozdíly v OS ($p \leq 0,019$) byly zaznamenány rovněž dle stadia: I (medián t. č. nedosažen), II (medián t. č. nedosažen), III (36 měsíců), IV (27 měsíců); dle gradingu: low (87 měsíců) vs. high (46 měsíců); dle dosažení CR: ano (91 měsíců) vs. ne (18 měsíců); dle věku: < 65 let (66 měsíců) vs. ≥ 65 let (32 měsíců). Statisticky významný rozdíl PFS a OS dle typu malignity a roku diagnózy nebyl prokázán. **Závěr:** Uváděný soubor lze považovat za reprezentativní a neselektovaný. Potvrzujeme obecně očekávané výsledky, které jsou výstupem komplexní multioborové spolupráce se zásadní pozicí chirurgických resekcí (pozn. u nerezekabilních případů byl stav CR při chemoterapii s příp. beva-

Podpořeno z programu Cooperatio, vědní oblast ONCO.

Supported from the Cooperatio program, ONCO science area.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická
klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 6. 2022

Přijato/Accepted: 17. 7. 2022

cizumabem jen 9 %). Srovnání výsledků podle období léčby (2010–2012 vs. 2017–2019) neukázalo rozdíly a pro zhodnocení efektu bevacizumabu nebo nověji udržovací léčby PARPi či koncentrace operativy do komplexních onkologických center by bylo nutné další sledování nebo multicentrická spolupráce. Soubor dat z reálné praxe může být cenný zdroj pro další analýzy a výzkum.

Klíčová slova

gynekologie – onkologie – karcinom ovaria

Summary

Background: C56 malignancies are significant diseases. In the Czech Republic, the incidence of 956 and mortality of 637 cases were reported in 2018 (data from the registry of the Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic). Carcinomas are a dominant group. The backbone of first-line treatment is a sufficiently radical surgery and chemotherapy with carboplatin (paclitaxel/carboplatin) in the vast majority of cases. Analyses of treatment outcomes in CZ centers are presented infrequently. **Patients and methods:** Patients with a new diagnosis and morphologically verified tubo-ovarian cancer in the period 2010–2019 and active care within comprehensive oncology centre FN Plzeň. Basic factors with possible influence on time from diagnosis to progression (progression-free survival – PFS) or death (overall survival – OS) were monitored: the state of complete remission (CR) in the first line of treatment (yes vs. no), grade (low = 1–2 vs. high = 3–4), stage (1 vs. 2 vs. 3 vs. 4), type (serous vs. non-serous, unspecified), age (< 65 years vs. ≥ 65 years), year of diagnosis (2010–2012 vs. 2017–2019). The Kaplan-Meier estimate of survival function, log-rank test and median survival were used for PFS and OS analysis. **Results:** Registered n = 510 patients, of which n = 498 valid for PFS and n = 507 for OS. A statistically significant difference in survival curves ($P \leq 0.001$) was demonstrated for PFS according to the stage: I (median survival not reached), II (49 months), III (16 months), and IV (14 months); by grading: low (36 months) vs. high (19 months); according to CR achievement: yes (33 months) vs. no (11 months); by age: < 65 years (23 months) vs. ≥ 65 years (15 months). Statistically significant differences in OS ($P \leq 0.019$) were also recorded according to the stage: I (median not reached), II (median not reached), III (36 months), IV (27 months); by grading: low (87 months) vs. high (46 months); according to CR achievement: yes (91 months) vs. no (18 months); by age: < 65 years (66 months) vs. ≥ 65 years (32 months). A statistically significant difference between PFS and OS according to the type of malignancy and the year of diagnosis was not proven. **Conclusion:** The presented set can be considered representative and unselected. We confirm the generally expected results, which are the result of a comprehensive multidisciplinary cooperation with the crucial position of surgical resections (note: in unresectable cases, the state of CR during chemotherapy with potentially bevacizumab was only 9%). Comparison of the results by treatment period (2010–2012 vs. 2017–2019) did not show differences and further monitoring or multicentre cooperation would be needed to evaluate the effect of bevacizumab, or more recently PARPi maintenance treatment, or the concentration of surgery in complex cancer centers. The real world data file can be a source for further analysis and research.

Key words

gynecology – oncology – ovarian cancer

Úvod

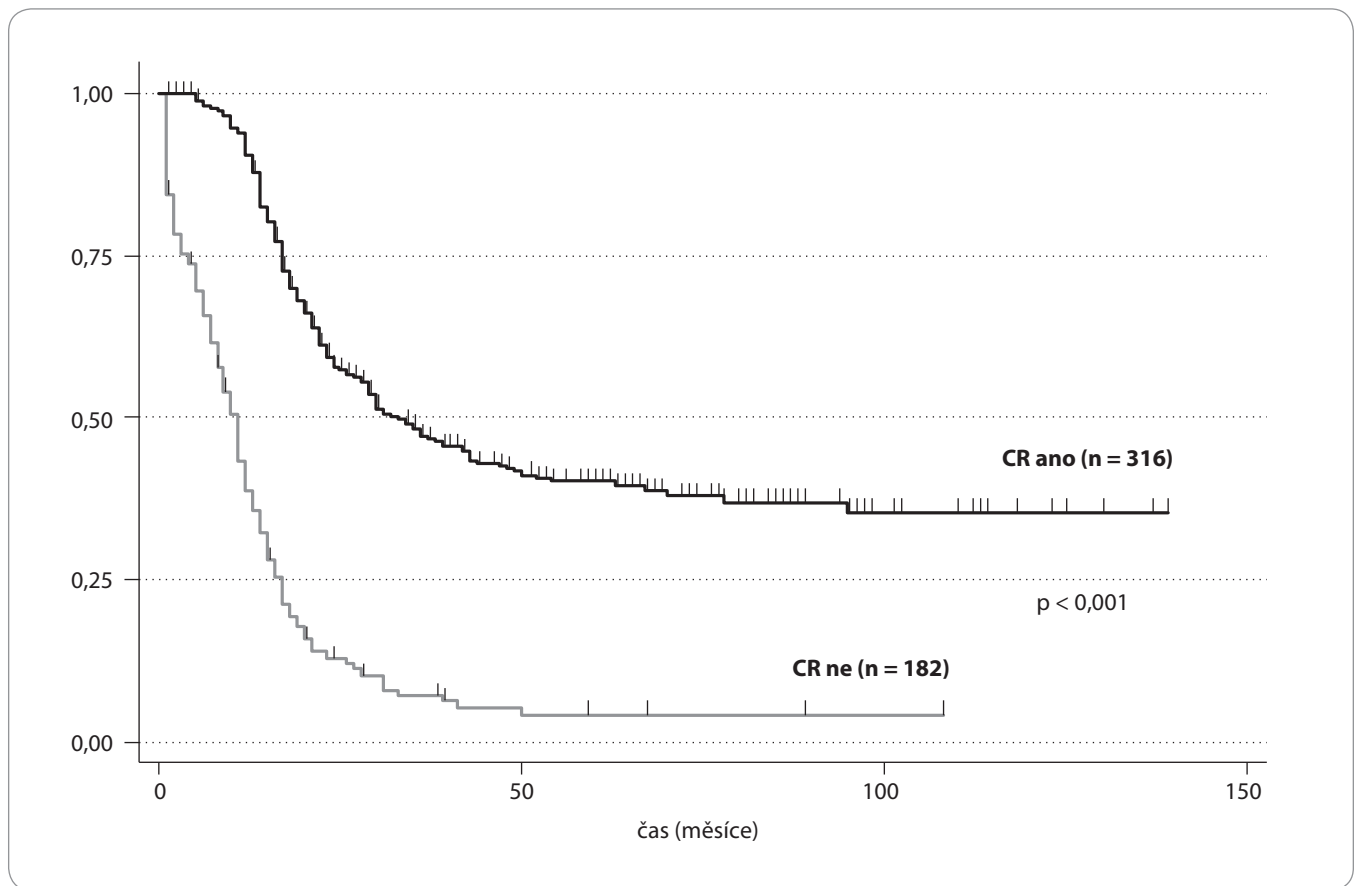
Malignity skupiny C56 dle Mezinárodní statistické klasifikace nemocí pro onkologii (MKN-O-3) jsou velmi významná onemocnění. V ČR byla za r. 2018 hlášena ze strany Ústavu zdravotnických informací a statistiky incidence 956 případů a mortalita v 637 případech, v období 2014–2018 bylo pouze 23 % nově diagnostikovaných zachyceno v časném klinickém stadiu I a II, je patrný lehký pokles incidence i mortality [1]. Dominantní histologickou skupinu v rámci ovariálních, resp. tuboovariálních malignit a primárního peritoneálního karcinomu představují tuboovariální karcinomy. Páteří 1. linie léčby je dostatečně radikální chirurgický výkon, v naprosté většině případů s chemoterapií s karboplatinou (paklitaxel/karboplatina), ať už v adjuvantním, nebo neoadjuvantním záměru, případně paliativně [2]. Analýzy výsledků léčby z jednotlivých pracovišť center ČR, resp. data z reálné praxe (real world data), jsou prezentovány ojedinele a prakticky v našem písemnictví chybí, dohledáno Kulhavý et al [3].

višť center ČR, resp. data z reálné praxe (real world data), jsou prezentovány ojedinele a prakticky v našem písemnictví chybí, dohledáno Kulhavý et al [3].

Soubor pacientů a metody

Byly konsekutivně zařazeny všechny pacientky s nově diagnostikovaným a morfologicky verifikovaným karcinomem tuboovariálním v období 2010–2019 a s aktivní péčí poskytnutou v Komplexním onkologickém centru FN Plzeň. Pacientky se statisticky vedenou diagnózou C56 bez verifikace patologem nebyly zařazeny. Byla sledována doba od diagnózy do progresu karcinomu (progression free survival – PFS) a úmrtí pacientky (overall survival – OS). Pro analýzu PFS a OS byl využit Kaplan-Meierův odhad funkce přežití, log-rank test a byly stanoveny mediány přežití. Pacientky, u kterých nenastala sledovaná událost, byly cenzorovány. Jako čas cen-

zorování byl brán počet měsíců od stanovení diagnózy, kdy byla pacientka naživu. V případě analýzy progresu karcinomu u pacientek, které zemřely, byl za čas cenzorování považován počet měsíců od stanovení diagnózy do úmrtí pacientky. Bylo sledováno několik faktorů s možným vlivem na PFS a OS: stav dosažení kompletní remise (CR) v 1. linii léčby (ano vs. ne), grade (low = 1–2 vs. high = 3–4), stadium (1 vs. 2 vs. 3 vs. 4), typ (serózní vs. nesorózní, nespecifikovaný), věk (< 65 let vs. ≥ 65 let a < 70 let vs. ≥ 70 let), rok stanovení diagnózy (2010–2012 vs. 2017–2019). V rámci každého faktoru a sledované události byly porovnávány křivky přežití a také mediány přežití, tedy doba, do které u poloviny pacientek nastala pozorovaná událost. Pacientky, které neměly v rámci příslušné analýzy validně vyplněné záznamy, byly z analýzy vyřazeny.



Graf 1. Vliv stavu dosažení kompletní remise v rámci 1. linie léčby na dobu do progresse.
CR – kompletní remise

Výsledky

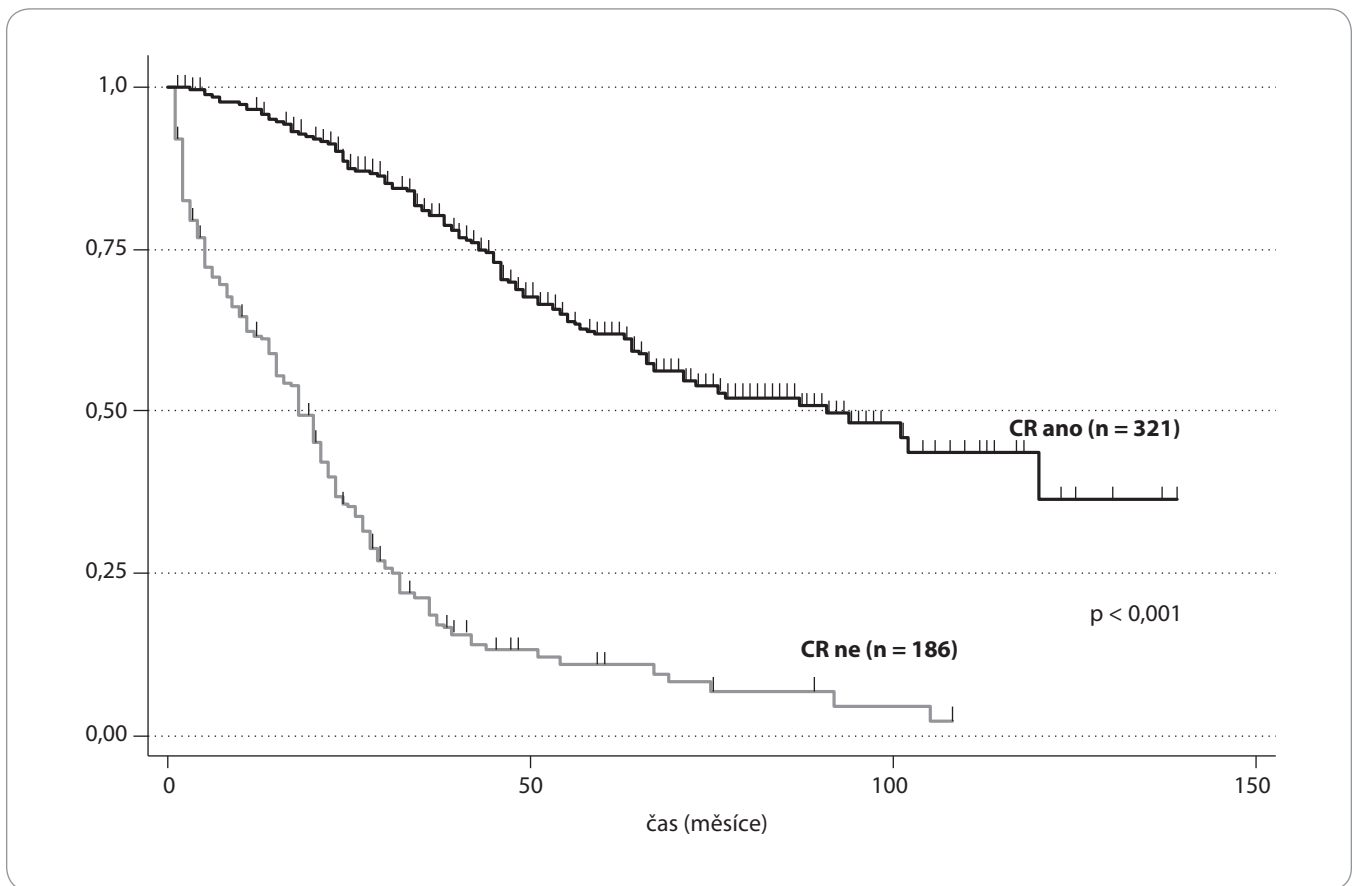
Konsekutivně bylo registrováno $n = 510$ pacientek, medián věku 63 (20 až 89) let. Pro analýzu PFS bylo validních $n = 498$ a pro OS $n = 507$ pacientek. Byl prokázán statisticky významný rozdíl v křivkách přežití u PFS dle stadia: I (medián přežití t. č. nedosažen), II (49 měsíců), III (16 měsíců), IV (14 měsíců), $p < 0,001$; dle gradingu: low (36 měsíců) vs. high (19 měsíců), $p = 0,001$; dle dosažení CR: ano (33 měsíců) vs. ne (11 měsíců), $p < 0,001$; dle věku: < 65 let (23 měsíců) vs. ≥ 65 let (15 měsíců), $p < 0,001$, resp. < 70 let (21 měsíců) vs. ≥ 70 let (15 měsíců), $p = 0,004$. Statisticky významné rozdíly v OS byly zaznamenány rovněž dle stadia: I (medián t. č. nedosažen), II (medián t. č. nedosažen), III (36 měsíců), IV (27 měsíců), $p < 0,001$; dle gradingu: low (87 měsíců) vs. high (46 měsíců), $p = 0,019$; dle dosažení CR: ano (91 měsíců) vs. ne (18 měsíců), $p < 0,001$; dle věku: < 65 let (66 měsíců)

vs. ≥ 65 let (32 měsíců), resp. < 70 let (53 měsíců) vs. ≥ 70 let (33 měsíců), $p < 0,001$. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl PFS a OS dle typu malignity serózní vs. nesorózní nebo nespecifikovaný (PFS: 20 vs. 19 měsíců, $p = 0,396$; OS: 47 vs. 45 měsíců, $p = 0,832$). Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl PFS a OS dle doby diagnózy v letech 2010–2012 vs. 2017–2019 (PFS: 20 vs. 18 měsíců, $p = 0,211$; OS: 54 vs. 47 měsíců, $p = 0,538$).

Diskuze

Uváděný soubor pacientek s patologem verifikovanou diagnózou karcinomu tuboovariálního původu lze přes retrospektivní charakter považovat za dostatečně reprezentující data reálné praxe (real world data) a bez selekce s ohledem na konsekutivnost zařazování, pomíneme-li vyloučení několika pacientek spíše vysokého věku a celkově velmi nepříznivého stavu s přiřazením diagnózy

C56 na základě klinického obrazu, zobrazovacích metod, příp. hodnot laboratorních markerů CA-125 a HE4. Získané výsledky analýz lze považovat za poměrně validní s ohledem na četnost porovnávaných skupin. Výsledky patří mezi spíše očekávané, a lze je tedy chápat i jako určitou zpětnou kontrolu spolehlivosti vedené dokumentace. Jako zásadní faktory s dopadem na PFS a OS se tedy dále potvrzují především klinické stadium onemocnění a jeho grading. Vliv typu malignity nebyl zřetelně vyjádřen, nicméně zde je nutné vzít v úvahu prakticky trojnásobně větší četnost serózního typu ($n = 391$) oproti nesoróznímu nebo nespecifikovanému ($n = 119$), kde by velmi pravděpodobně část případů mohla být při revizi vzorků klasifikována jako serózní. Roli v dosažených výsledcích hraje věk pacientky, v této souvislosti jsme pozorovali jasný nepříznivý vliv věku nad 65 let. Další výzkum v této obecně ros-



Graf 2. Vliv stavu dosažení kompletní remise v rámci 1. linie léčby na dobu celkového přežití.
CR – kompletní remise

toucí věkové skupině pacientek by mohl přinést hlubší poznání aspektů souvisejících s jejich prognózou (např. komorbidita, polyfarmacie, chronologický vs. imunologický věk, vliv věku na volbu léčebného protokolu, operativy apod.). Křehkost (frailty) je běžná u pacientek s ovariálním karcinomem vyššího věku a může ovlivňovat výsledky operativy a OS [4–6]. Zásadním faktorem s dopadem na prognózu pacientky je pak stav dosažení kompletní remise na konci primoléčby, kde je rozdíl PFS a OS naprosto markantní (grafy 1 a 2). V tomto ohledu je pak pozorované prodloužení doby do progresu a celkového přežití jasným kvalitním výstupem komplexní multioborové spolupráce se zásadní pozicí chirurgických resekce (pozn. u neresekabilních případů byl stav CR při chemoterapii s příp. bevacizumabem dosažen jen u 9 % případů). S ohledem na kratší dobu sle-

dování pacientek z novějšího období (diagnóza rok 2017–2019) a relativně méně četnou léčbu s využitím bevacizumabu zatím nelze spolehlivě hodnotit vliv doby diagnózy na výsledky OS oproti době 2010–2012. Pro analýzu dopadu zavedení bevacizumabu nebo nověji udržovací léčby PARPi či koncentrace operativy do komplexních onkologických center by bylo nutné další sledování nebo ideálně multicentrická spolupráce.

Závěr

Data z reálné praxe jsou cenným zdrojem analýz a výzkumu, mohou být využita i pro zpětné hodnocení vedení dokumentace. Snaha o dosažení kompletní remise a včasný záchyt tuboovariálního karcinomu ve stadiích I–II jsou faktory s jasným dopadem na zlepšení prognóz pacientek s tímto onemocněním. Výzvou je pak léčba pacientek ve věku nad

65 let s obecně horšími prognostickými vyhlídkami.

Literatura

1. Krejčí D, Pehalová L, Talábová A et al. Novotvary 2018. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. [online]. Dostupné z: www.uzis.cz
2. Bednaříková M, Cibula D, Fischerová D, et al. Zhoubný novotvar ovarií a tuby (C56–57). In: Igor Kiss (ed.). Modrá kniha České onkologické společnosti. 28. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav 2022.
3. Kulhavý M, Kmoníčková E, Petera J et al. Terapie pokročilých stádií karcinomu ovaria, desetileté zkušenosti ústavu. *Klin Onkol* 1997; 10(4): 116–120.
4. Woopen H, Richter R, Ismael F et al. The influence of polypharmacy on grade III/IV toxicity, prior discontinuation of chemotherapy and overall survival in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016; 140(3): 554–558. doi: 10.1016/j.jgygno.2016.01.012.
5. Woopen H, Inci G, Richter R et al. Elderly ovarian cancer patients: an individual participant data meta-analysis of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO). *Eur J Cancer* 2016; 60: 101–106. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.008.
6. Joueidi Y, Dion L, Bendifallah S et al. Management and survival of elderly and very elderly patients with ovarian cancer: an age-stratified study of 1123 women from the FRANCOGYN group. *J Clin Med* 2020; 9(5): 1451. doi: 10.3390/jcm9051451.