

Preživetje bolnic z rakom jajčnikov*

Survival of Patients with Ovarian Cancer*

Vesna Zadnik**

ključne besede
jajčnik novotvorbe – epidemiologija
preživetje
napoved

key words
ovarian neoplasms – epidemiology
survival rate
prognosis

Izvleček. V retrospektivni študiji smo analizirali podatke o 282 bolnicah, ki so bile med letoma 1990 in 1992 primarno zdravljene zaradi epiteljskega ovarijskega malignoma na Onkološkem inštitutu in Ginekološki kliniki v Ljubljani. Vse smo sledili do leta 1997.

Preživetja smo računali s Kaplan-Meierjevo metodo, relativna tveganja pa s Coxovim regresijskim modelom.

Petletna preživetja glede na različne napovedne dejavnike so naslednja: pri mejno malignih tumorjih 74, pri karcinomih 38%; po stadijih (I–IV): 88, 48, 26 in 12%; po stopnji diferenciacije (1–3) 69, 49, 26%; pri mlajših od 50 let 61, pri starejših 31%. Bolnice z ostankom tumorja, ki je bil po operaciji manjši od 1 cm, preživijo prvih pet let v 73%, ostale pa v 18%.

Če prilagodimo napovedne dejavnike med seboj, imajo v celotnem vzorcu in v skupini z višjimi stadiji (III in IV) še vedno značilen vpliv na preživetje: stadij, starost nad 50 let, vrsta primarnega zdravljenja in velikost ostanka po operaciji. Za skupino z nižjimi stadiji (I in II) pa vrsta primarnega zdravljenja nima značilnega pomena.

Poznavanje vpliva napovednih dejavnikov na preživetje z epiteljskim rakom jajčnika omogoča pregled nad stanjem pri nas in primerjavo z drugimi centri po svetu.

Abstract. Data from 282 patients who were first treated for epithelial ovarian malignoma at the Institute of Oncology and Gynecological clinic in Ljubljana between 1990 and 1992 were analysed retrospectively. The patients were followed through 1997.

The survival rates were determined by Kaplan-Meier method. For establishment of hazard ratios Cox analysis was used.

The five-year survival rates for different prognostic factors are as follows: 74% for borderline patients and 38 for patients with carcinomas; by stage (I–IV) 88, 48, 26 and 12%; by cancer grades (1–3) 69, 49, 26%, respectively. Concerning age 50 older patients survive five years in 31%, but younger in 61%. The group with the diameter of residual implants after surgery smaller than 1 cm has 73% five-year survival, but the other group 18%.

After multivariate analysis the prognostic factors which were still significant are: stage, age higher than 50, the diameter of residual implants after first surgery greater than 1 cm, and type of primary treatment for the whole cohort and the one of higher stages (III and IV). The type of primary treatment was not significant for the group with the lower stages (I and II) of cancer.

An understanding of the influence of these prognostic factors on the survival rate in epithelial ovarian malignoma offers the opportunity to survey the situation in Slovenia and to compare our cohort with those in cancer centres throughout the world.

*Objavljeno delo je bilo nagrajeno s Prešernovim priznanjem študentom za leto 1998.

**Vesna Zadnik, štud. med., Inštitut za socialno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana, Oddelek za epidemiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana.

Uvod

Tumorji (rak) jajčnikov

Malignomi jajčnikov so med najpogostejšimi malignimi boleznimi pri ženskah, preživetje bolnic pa je v primerjavi z drugimi ginekološkimi malignomi nizko. Na preživetje vplivajo značilnosti bolnic, tumorja, vrsta zdravljenja in kakovost zdravstvene oskrbe. Pomembno je, da v ustanovah, ki zdravijo bolnice, ugotavljajo in spremljajo uspešnost zdravljenja in iščejo možnosti za njegovo izboljšanje.

Rak jajčnikov lahko vznikne iz vseh treh vrst celic, ki sestavljajo jajčnik: iz epitelijskih, kličnih in celic strome. Najpogostejši so epitelijski tumorji (več kot 90 %), ki jih obravnava tudi ta raziskava.

Epidemiologija raka jajčnikov

Pojavnost raka jajčnikov je največja v razvitih deželah, v Severni Ameriki, zahodni in severni Evropi. Po podatkih 7. zvezka Incidenca raka na petih celinah je bila v obdobju 1988–92 starostno standardizirana incidenca najvišja v nekaterih področjih Kanade (20,0/100.000), na Poljskem (14,0/100.000), Norveškem (13,3/100.000), najnižja pa v nekaterih področjih azijskih držav, na Tajskem npr. 4,29/100.000. Slovenija se je s starostno standardizirano incidenco 10,5/100.000 v tem obdobju uvrstila v srednjo tretjino svetovne lestvice (1).

V Sloveniji je leta 1995, po podatkih Registra raka za Slovenijo, na novo zbolelo za rakom jajčnikov 192 žensk (18,8/100.000). Ta rak je bil s 5-odstotnim deležem na 8. mestu vseh ženskih rakov (2). Pojavnost se je od 1963. do 1975. leta zmerno povečevala, od takrat pa je dokaj ustaljena (3, 4).

Čeprav se 5-letno populacijsko preživetje bolnic, zbolelih v naši državi v letih 1963 do 1990 izboljšuje, je 5-letno preživetje še vedno majhno. Pri bolnicah, ki so zbolele v letih 1983–87, je bilo opazovano 5-letno preživetje 23,4-odstotno, relativno pa 26,3-odstotno (3).

Dejavniki tveganja še niso dovolj raziskani. Mednje sodi starost, saj je bolezen pogostejša po 50. letu. V večji meri zbole vajo ženske, ki niso nikoli rodile, tveganje se zmanjšuje s številom porodov (5). Domnevajo, da je povezava med nosečnostjo in rakom jajčnikov lahko posredna zato, ker med nosečnostjo in dojenjem ni ovulacij, ali pa neposredna zaradi spremembe hormonskega okolja (6). Ženske, ki jemljejo oralne hormonske kontraceptive, so za približno 40 % manj ogrožene, ker le-ti preprečijo ovulacijo podobno kot nosečnost (teorija mikotravme) (7). V etiologijo so vpleteni tudi genetski dejavniki. V eni od raziskav se je izkazalo, da so sorodnice bolnic prvega reda 3,6-krat bolj ogrožene, da zbolijo za tem rakom, sorodnice drugega reda pa 2,9-krat (8). Ženske z genoma BRCA 1 in BRCA 2 so bolj ogrožene, da zbolijo za rakom dojk in rakom jajčnikov (9). Ocenili so, da imajo ženske, nosilke gena BRCA 1, 26-odstotno kumulativno tveganje, da zbolijo za rakom jajčnikov do 70. leta starosti, pri nosilkah gena BRCA 2 je to tveganje precej manjše, manj kot 10-odstotno (10).

Najpogostejše histološke vrste epitelijskih tumorjev jajčnikov

Epitelijske tumorje jajčnikov razvrščamo po histoloških značilnostih v sedem osnovnih razredov. Mednarodno združenje ginekologov in porodničarjev (*International Federation*

of *Gynaecologists and Obstetricians, FIGO*) priporoča uporabo razvrščanja po Mednarodni histološki razvrstitvi tumorjev št. 9, ki jo je leta 1973 objavila Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) (11). Med histološkimi vrstami fiziološko ni bistvenih razlik.

Tumor razvrstimo v določen histološki razred glede na celični tip, lokacijo in naravo malignosti. Glede na naravo malignosti ločimo tri vrste tumorjev: benigne, mejno maligne (*borderline*) in maligne (invazivne karcinome). Mejno maligni (mejni) tumorji imajo boljšo prognozo od malignih. Jedra mejno malignih celic so spremenjena, opazna je proliferativna aktivnost, ne rastejo pa infiltrativno in destruktivno.

1. SEROZNI CISTOMI IN KARCINOMI

Ciste so napolnjene s serozno tekočino. Imajo papilarno strukturo. Podobne so epiteli-ju jajcevoda. Med malignomi so najpogostejši tumorji.

2. MUCINOZNI CISTOMI IN KARCINOMI

Izločajo mucin, sicer pa so podobni seroznim. Najpogostejše so benigne v obliki velikih cistomov. Pojavljajo se v vseh treh stopnjah malignosti.

3. ENDOMETROIDNI TUMORJI

Posnemajo strukturo endometrija.

4. SVETLOCELIČNI (angl. *CLEAR CELL*) TUMORJI

Imajo svetlo citoplazmo.

5. NEDIFERENCIRANI KARCINOMI

Tumor je premalo diferenciran, da bi ga lahko uvrstili v katerokoli drugo skupino.

6. MEŠANI EPITELIJSKI TUMORJI

Sem se razvrščajo tumorji, ki so sestavljeni iz dveh ali več malignih tumorjev, vendar nobeden od njih ne prevladuje.

7. NEKLASIFICIRANI TUMORJI

Razvrstitev ni bila možna, npr. zaradi nekroze, ali pa ni bila opravljena. V raziskavi jih nismo dodatno analizirali.

Stopnja diferenciacije

Stopnja diferenciacije označuje morfološko sliko tumorskega tkiva. V raziskovalni nalogi uporabljamo način razvrščanja (FIGO) (11):

- 1 – Dobro diferenciran tumor.
- 2 – Zmerno diferenciran tumor.
- 3 – Slabo diferenciran ali nediferenciran tumor.
- 0 – Stopnje diferenciacije ni bilo mogoče določiti ali pa ni bila določena.

Opredelitev stadijev primarnih tumorjev jajčnikov

V nasprotju z nekaterimi drugimi tumorji stadijev tumorjev jajčnikov ni mogoče določiti le na podlagi kliničnega pregleda in nekaterih preiskav (RTG, UZ, biološki označevalci tumorja). Stadij bolezni je mogoče določiti s kirurškim pregledom trebušne votline (laparotomija ali laparoskopija). Razvrstitev za tumorje jajčnikov je bilo narejenih že kar

nekaj. Od leta 1992 je v veljavi razvrstitev, ki jo je določila Mednarodna zveza ginekologov in porodničarjev (FIGO) (11); posamezen stadij je razdeljen še na podstadije:

- STADIJ I: Tumor je omejen na jajčnika.
- STADIJ Ia: Tumor je omejen na en jajčnik; na površini jajčnika ni tumorja; ovojnica ni prizadeta. Ascitesa ni.
- STADIJ Ib: Tumor je omejen na oba jajčnika; na površini jajčnikov ni tumorja; ovojnica ni prizadeta. Ascitesa ni.
- STADIJ Ic: Enako kot stadij Ia ali Ib, vendar pa je prisotna ena od naslednjih sprememb: tumor na površini jajčnika, počena ovojnica, v ascitesu ali peritonealnih izpirkih so rakave celice.

- STADIJ II: Tumor na enem ali obeh jajčnikih, ki se širi v malo medenico.
- STADIJ Ia: Tumor se širi in/ali zaseva v maternico in/ali jajcevoda.
- STADIJ IIb: Tumor se širi v druga tkiva male medenice.
- STADIJ IIc: Tumor se širi v malo medenico (stadij IIa ali IIb), hkrati pa je prisotna še ena od naslednjih sprememb: tumor na površini jajčnika, počena ovojnica, v ascitesu ali peritonealnih izpirkih so prisotne rakave celice.

- STADIJ III: Tumor na enem ali obeh jajčnikih z mikroskopsko dokazanimi zasevki na peritoneju izven male medenice in/ali zasevki v regionalnih bezgavkah. Tudi površinski zasevki na jetrih tumor uvrščajo v stadij III.
- STADIJ IIIa: Mikroskopsko potrjeni zasevki na površini trebušnice izven male medenice. Regionalne bezgavke niso prizadete.
- STADIJ IIIb: Zasevek na trebušnici izven male medenice je makroskopski, a ni večji kot 2 cm v svojem največjem premeru. Regionalne bezgavke niso prizadete.
- STADIJ IIIc: Zasevek na trebušnici izven male medenice je večji kot 2 cm in/ali zasevek v regionalnih bezgavkah.

- STADIJ IV: Oddaljeni zasevki, zasevki v jeternem parenhimu uvrščajo tumor v stadij IV. Plevralni izliv mora biti citološko pozitiven, da uvrstimo bolezen v stadij IV.

Klinična slika in diagnoza

Klinično se vsi tumorji kažejo zelo podobno. Prevladujejo nespecifični znaki, kot so: bolečine v spodnjem delu trebuha, bolečine v žlički, pogosto uriniranje, spremembe v mesečnem perilu, predmenstrualne bolečine. Ko se bolezen razširi, se začne v trebušni votlini nabirati tekočina, zastajati začneta seč in blato, pojavi se težko dihanje in hujšanje (12).

Bolezen diagnosticiramo z ginekološkim pregledom. V pomoč je določitev ravni bioloških označevalcev tumorja (> 30 U/ml označevalca CA 125 – pomeni 58 % verjetnost za bolezen) (13). Diagnozo nam dokončno potrdi šele kirurški poseg (14, 15).

Diferencialno diagnostično moramo pomisliti na benigne ciste jajčnikov, policistično obolenje jajčnikov in endometrioza, pa tudi druge vrste tvorbo v trebušni votlini (karcinom sigme, divertikli ipd.).

Napovedni dejavniki preživetja bolnic

Napovedni dejavniki so tiste značilnosti bolezni, ki omogočajo, da predvidimo potek bolezni in napovemo verjetnost preživetja za posamezno bolnico. Preživetje bolnic z rakom jajčnikov je odvisno predvsem od pravočasnega primarnega zdravljenja, ki je tem uspešnejše, čim manj je bolezen na začetku razširjena. Poleg napredovale bolezni so slabi napovedni dejavnik preživetja tudi visoka stopnja malignosti tumorja, velika začetna razsejanost tumorja, večji ostanek tumorja po operaciji, višja starost bolnic in njihovo slabo stanje zmogljivosti (*performance status*) (14). Vsi ti napovedni dejavniki so pomembni, saj lahko na tej osnovi načrtujemo način in agresivnost zdravljenja.

Zdravljenje

Vrsta zdravljenja je odvisna predvsem od stadija, v katerem je bolezen odkrita.

Zdravljenje bolnic z zgodnjimi stadiji bolezni

Primarno zdravljenje je ponavadi operacija. Pri začetnih stadijih in nizkih stopnjah diferenciacije je to večinoma tudi dokončno zdravljenje. Če pa je stopnja diferenciacije visoka in stadij višji od Ib, moramo uporabiti dodatno zdravljenje. Le-to je lahko kemoterapija ali pa obsevanje. Obsevanje ima omejeno uporabo (14). Kemoterapijo lahko izvajamo z enim samim zdravilom ali kot kombinacijo različnih. Študije so pokazale, da kombinacije več zdravil niso bolj uspešne kot kombinacija le dveh. Dokazano je, da imajo najboljši učinek preparati, ki vsebujejo platinum.

Zdravljenje bolnic z napredovalimi stadiji bolezni

Tudi pri teh je primarna operativna odstranitev tumorja napovedno najpomembnejša. Izvesti je treba čim bolj temeljitejšo odstranitev. Po operaciji zdravljenje nadaljujemo s kemoterapijo ali pa z obsevanjem. Pri vseh naših bolnicah je citostatska shema vsebovala preparate platinuma (cis- ali karboplatin).

Namen raziskovalne naloge

V raziskovalni nalogi smo analizirali preživetje bolnic, ki so bile med 1. 1. 1990 in 31. 12. 1992 primarno zdravljene zaradi epiteljskega raka jajčnikov na Onkološkem inštitutu in Ginekološki kliniki v Ljubljani. Bolnice smo spremljali do 31. 3. 1997.

Namen raziskovalne naloge je bil s primernimi statističnimi metodami (Kaplan-Meirejeva metoda preživetja, logrank test, Coxov regresijski model):

1. ugotoviti, kakšno je bilo preživetje bolnic, zdravljenih v opazovanem obdobju, in ga primerjati z rezultati iz preteklih let;
2. ugotoviti, kakšno je preživetje bolnic glede na dejavnike, ki so se v drugih raziskavah izkazali, da pomembno vplivajo na preživetje. Napovedni dejavniki, ki smo jih analizirali, so:
 - narava tumorja,
 - histološka vrsta,
 - starost,

- stadij,
- stopnja diferenciacije,
- različni načini zdravljenja,
- velikost ostanka po operativni odstranitvi tumorja;

3. z multivariatno regresijsko analizo ovrednotiti skupni vpliv napovednih dejavnikov na preživetje.

Osnovna domneva je bila, da vsi analizirani napovedni dejavniki statistično značilno vplivajo na preživetje.

Rezultati analize naj bi bili v pomoč klinikom pri ovrednotenju uspešnosti zdravljenja in v oporo pri oblikovanju smernic za enotno obravnavo bolnic z rakom jajčnikov.

Bolnice in metode dela

Bolnice

V raziskavo je vključenih 282 bolnic. Kot datum zaključka opazovanja smo upoštevali datum smrti, za žive pa smo spremljanje zaključili 31. 3. 1997. Petindvajset bolnic je prišlo na kontrolni pregled po 31. 3. 1997, zato smo pri njih kot datum zaključka opazovanja upoštevali datum zadnjega kontrolnega pregleda.

Vse podatke smo zbrali iz popisov bolezni. Opisne podatke je bilo treba šifrirati po merilih, ki jih priporoča FIGO (11). Zbrani so bili naslednji podatki: identifikacija bolnice (osebna številka, datum rojstva in datum diagnoze), stadij (stadij FIGO, velikost tumorja pred operacijo), histologija (histološka vrsta, stopnja diferenciacije), zdravljenje (vrsta, datum, število zdravljenj), stanje po prvi operaciji (velikost ostanka, število ostankov), naslednje operacije (datum, vrsta, status ob operaciji, status po operaciji), pri živih bolnicah stanje ob zaključku raziskave, pri umrlih vzrok in datum smrti.

Uporabljene statistične metode dela

Kaplan-Meirjeva metoda

Kaplan-Meirjeva metoda je ena od metod, s katerimi računamo kumulativne verjetnosti preživetja (17, 18). Dandanes je to metoda, ki se največ uporablja v kliničnih študijah preživetja, če poznamo začetek in konec opazovanja bolnika, to je čas, ko smo sledili bolniku. Ta čas imenujemo čas preživetja ali kar preživetje (19).

Preživetje določimo z odstotkom bolnikov, ki so v izbranem časovnem obdobju od ugotovitve diagnoze še živi (20). Preživetje običajno ocenjujemo po enem, treh, petih in desetih letih po diagnozi (4).

V praksi se pri obdelavi podatkov v analizah preživetja pojavi veliko bolnikov, ki jim nismo sledili do smrti ali do časa zaključka raziskave. Lahko, da smo jih zaradi kakršnegakoli razloga izgubili iz evidence, ali pa smo jih enostavno začeli prepozno slediti glede na čas začetka analize preživetja. Takim opazovanjem pravimo krnjena opazovanja.

S Kaplan-Meierjevo metodo izračunamo preživetje vsakič, ko nastopi smrt/krnjenje vsaj enega bolnika.

Logrank test

Logrank test (LR) je ena od metod, s katero lahko naredimo statistično primerjavo preživetij dveh populacij (21). Osnovni statistični test, ki ga uporablja LR, je χ^2 -test (22). LR smo uporabili za primerjavo podskupin istega vzorca. Z njim lahko pokažemo, ali ima neka podskupina statistično različno preživetje ali ne (npr. ali bolnice v stadiju I povprečno živijo dlje kot bolnice v preostalih treh stadijih).

Coxova regresija

Preživetje posameznika je odvisno od številnih napovednih dejavnikov. Kateri od njih imajo statistično pomemben vpliv na preživetje v našem vzorcu, preverimo z LR. V praksi ne deluje noben napovedni dejavnik ločeno od drugih. Če pri računanju preživetja upoštevamo vse napovedne dejavnike hkrati, je analiza veliko bolj natančna in realna. To dosežemo s statističnimi modeli. Dandanes se v ta namen največ uporablja model Coxove regresije (18, 23).

Računalniška obdelava

Vse statistične obdelave smo opravili z računalniškim paketom STATA 5 (24). Izpeljava dodatnih algoritmov se nahaja v literaturi (25). Za obliko kot jo zahteva statistični program za analizo smo uporabili STAT/TRANSFER (26).

Rezultati

Značilnosti bolnic

Narava in histološka vrsta tumorjev

Razporeditev bolnic glede na histološko vrsto je prikazana v tabeli 1. Od 282 bolnic je večina imela maligne tumorje, 23 pa mejno maligne.

Tabela 1. *Epitelijski raki jajčnikov: razporeditev po histološki vrsti in naravi.*

Histološka vrsta	Število	Odstotek
Nerazvrščeni	2	0,71
Serozni mejni	11	3,90
Serozni karcinomi	129	45,74
Mucinozni mejni	10	3,55
Mucinozni karcinomi	18	6,38
Endometroidni karcinom	59	20,92
Svetlo celični	9	3,19
Nediferencirani	41	14,54
Mešani	3	1,06
Skupaj	282	100,00

Zaradi različnega obnašanja mejnih in malignih tumorjev (karcinomov) smo delali analize ločeno. Vzorec smo zato razdelili na dve skupini – glede na naravo tumorja.

V vzorcu imamo samo 21 bolnic z mejno malignimi tumorji, zato je nesmiselno iskati kakršnekoli statistične značilnosti te skupine. Uporabili jo bomo le kot primerjavo z malignimi tumorji. Vse nadaljnje značilnosti so značilnosti malignih epitelijskih tumorjev jajčnika.

Nerazvrščene tumorje smo izključili iz analize.

Starost

Ženske iz našega vzorca so bile na dan diagnoze stare med 21,1 in 86 let. Spremenljivka starost je zvezna in je normalno porazdeljena ($\mu = 57,6$ $\delta = 11,6$).

Glede na starost smo bolnice razdelili v 5 razredov:

Razred 1: mlajše od 40 let;

Razred 2: stare med 40 in 49 let;

Razred 3: stare med 50 in 59 let;

Razred 4: stare med 60 in 69 let;

Razred 5: stare 70 let in več.

Tabela 2. *Karcinomi: razporeditev po starostnih razredih.*

Starostni razred	Število	Odstotek
do 39	20	7,72
40–49	42	16,22
50–59	81	31,27
60–69	84	32,43
70 in več	32	12,36
Skupaj	259	100,00

V nadaljni analizi smo bolnice po starosti razdelili v 2 skupini, mlajše od 50 let (62 bolnic) in starejše od 50 let (197 bolnic). Ta razdelitev nam v grobem loči ženske kot pred in po-menopavzne (tabela 3).

Tabela 3. *Karcinomi: razporeditev po starosti manj in več kot 50 let.*

Starost	Število	Odstotek
manj kot 50 let	62	23,94
več kot 50 let	197	76,06
Skupaj	259	100,00

Stadij

Pri več kot polovici bolnic smo tumor diagnosticirali v stadiju III. Vzorec pa je premajhen, da bi ga analizirali še po podstadijih.

Tabela 4. *Karcinomi: razporeditev po stadijih in podstadijih.*

Stadij	Število po podstadijih	Število v celem stadiju	Odstotek stadija
Ia	18	52	20,07
Ib	1		
Ic	33		
Ila	0	21	8,11
Ilb	2		
Ilc	19		
IIla	7	145	56,00
IIlb	18		
IIlc	120		
IV	41	41	15,82
Skupaj	259	259	100,00

Stopnja diferenciacije

Pri 10 % tumorjev stopnja diferenciacije ni bila določena. Le-teh nismo upoštevali pri nadaljnji analizi vpliva stopnje diferenciacije na preživetje bolnic.

Razporeditev stopnje diferenciacije po stadijih nam kaže tabela 5:

Tabela 5. *Karcinomi: stopnje diferenciacije po stadijih.*

Stopnja diferenciacije	Stadij I	Stadij II	Stadij III	Stadij IV	Skupaj	Odstotek
0	4	1	14	9	28	10,81
1	24	5	12	1	24	16,22
2	13	6	32	4	55	21,24
3	11	9	87	27	134	51,74
Skupaj	52	21	145	41	259	100,00

Zdravljenje

Bolnice iz našega vzorca so bile zdravljene na različne načine (tabela 6). Večina je bila operirana. Največkrat se je uporabila operacija v kombinaciji s kemoterapijo (66 %). Načine zdravljenja, ki so se uporabljali redko, smo združili v kategorijo »ostalo« in jih izključili iz nadaljnjih analiz vpliva zdravljenja. Med temi 23 bolnicami jih je 8 bilo zdravljenih izključno s kemoterapijo, 12 so jih po operaciji obsevali, 1 pa so obsevali pred operacijo. Pri 2 so uporabili kombinacijo kemo- in radioterapije.

Tabela 6. Karcinomi: vrste zdravljenja po stadiju (krġ – kirurško zdravljenje, CT – kemoterapija, RT – obsevanje).

Vrsta zdravljenja	Stadij I	Stadij II	Stadij III	Stadij IV	Skupaj	Odstotek
krġ	14	2	5	3	24	9,27
krġ + CT	31	11	106	25	173	66,79
krġ + CT+RT	1	7	27	4	39	15,06
ostalo	6	1	7	9	23	8,88
Skupaj	52	21	145	41	259	100,00

Velikost ostanka tumorja po operaciji

Velikost ostanka tumorja po operaciji kot dejavnik, ki lahko vpliva na preživetje, smo opazovali pri bolnicah, ki so bile najprej operirane, šele nato pa so bile morebiti zdravljene na druge načine. Takih bolnic je bilo 240. Kako se razporejajo bolnice glede na velikost ostanka, kaže tabela 7. Število bolnic z večjim ostankom tumorja se večja s stadijem.

Tabela 7. Karcinomi: velikost ostanka po prvi operaciji po stadijih.

Ostane tumorja	Stadij I	Stadij II	Stadij III	Stadij IV	Skupaj	Odstotek
podatek ni znan	0	1	1	0	2	0,8
ni makroskopsko viden	51	14	18	2	85	35,4
manjši od 1 cm	1	3	21	2	27	11,2
večji/enak kot 1 cm	0	3	96	27	126	52,5
Skupaj	52	21	136	31	240	100,00

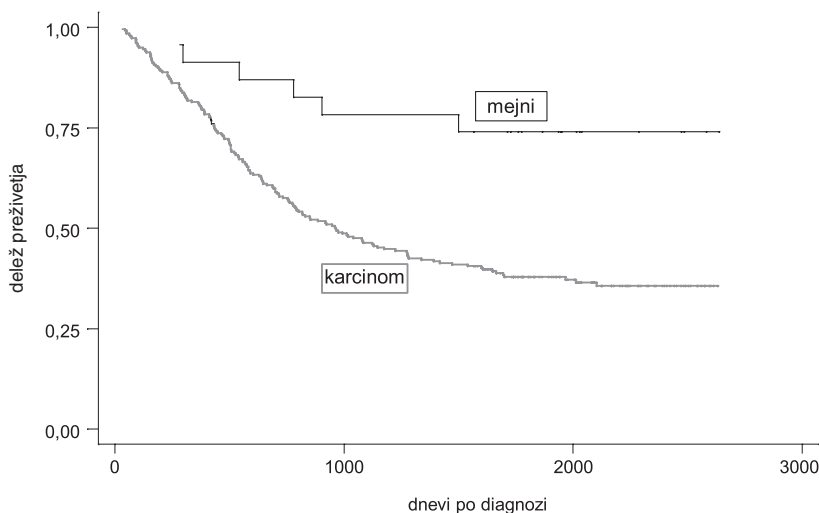
Preživetje bolnic glede na posamezne značilnosti

Narava tumorja in histološka vrsta malignih tumorjev

Bolnice z mejno malignimi tumorji so preživele obdobje petih let veliko bolje kot tiste s karcinomi (74 proti 38 %). Razliko nam prikažeta slika 1 in tabela 8. Bolnice s karcinomom imajo 3-krat manjšo možnost za preživetje kot tiste z mejno malignim tumorjem.

Naredili smo logrank test. Glede na dobljeno vrednost χ^2 (12,02 pri dveh stopnjah prostosti) lahko z 0,05 % tveganjem trdimo, da se preživetje bolnic z mejno malignimi tumorji in karcinomi statistično značilno razlikuje.

Vpliv histološke vrste na preživetje smo določili samo za karcinome. (tabela 8). Ker je število žensk pri dveh histoloških vrstah premajhno, ni smiselno, da računamo njihove samostojne preživetvene krivulje. To sta skupini svetlo celičnih tumorjev (9 bolnic) in mešanih epitelijskih tumorjev (3 bolnice). Ostane nam vzorec 247 žensk.



Slika 1. Epitelijski rak jajčnikov: preživetje glede na naravo tumorja.

Logrank test nam da rezultate za primerjavo različnih histoloških vrst, pri katerih lahko zaključimo, da razlika v preživetju med različnimi histološkimi vrstami statistično ni značilna ($\chi^2(3) = 4,77$; $p > \chi^2 = 0,19$). Histološka vrsta statistično značilno ne vpliva na preživetje bolnic z malignim tumorjem na jajčniku.

Starost

Preživetje po starostnih razredih nam kažeta slika 2 in tabela 8:

Logrank test kaže, da je preživetje glede na starost statistično značilno ($\chi^2(4) = 46,92$; $p > \chi^2 = 0,00$).

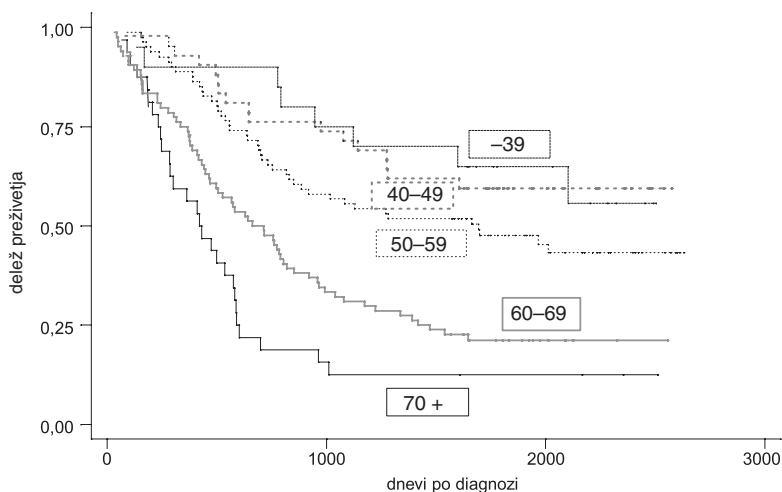
Izračun nam kaže, da se verjetnost preživetja manjša z naraščajočo starostjo ob diagnozi. Skok relativnih tveganj je največji ob prehodu 50. leta (menopavza). Zato je smiselno narediti analizo preživetja po starosti nad in pod 50. letom (tabela 8, slika 3).

Ženske, ki so starejše od 50 let, imajo 2,5-krat večjo verjetnost, da bodo umrle zaradi raka jajčnikov kot mlajše.

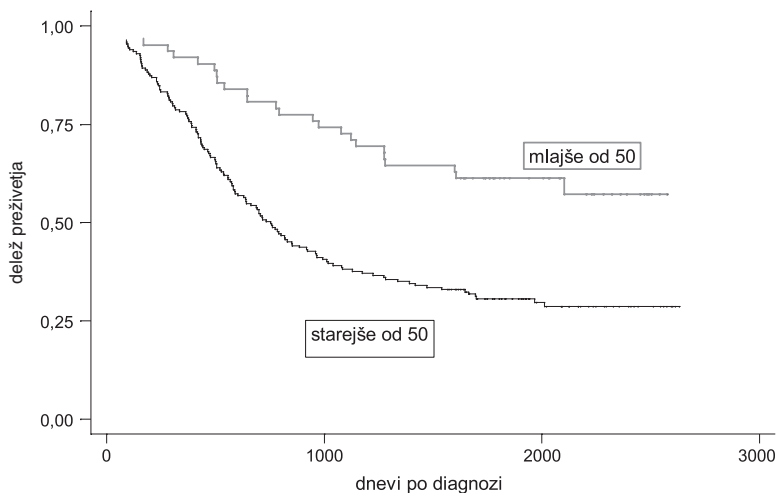
Stadij

Najboljše preživetje imajo bolnice v stadiju I, najslabše pa tiste v stadiju IV (slika 4, tabela 8). Coxova univariatna analiza kaže, da imajo bolnice s stadijem IV 22-krat večjo verjetnost, da bodo umrle zaradi raka jajčnikov kot tiste s stadijem I.

Glede na rezultate LR lahko trdimo, da stadij statistično značilno vpliva na preživetje ($\chi^2(2) = 13,57$; $p > \chi^2 = 0,00$).



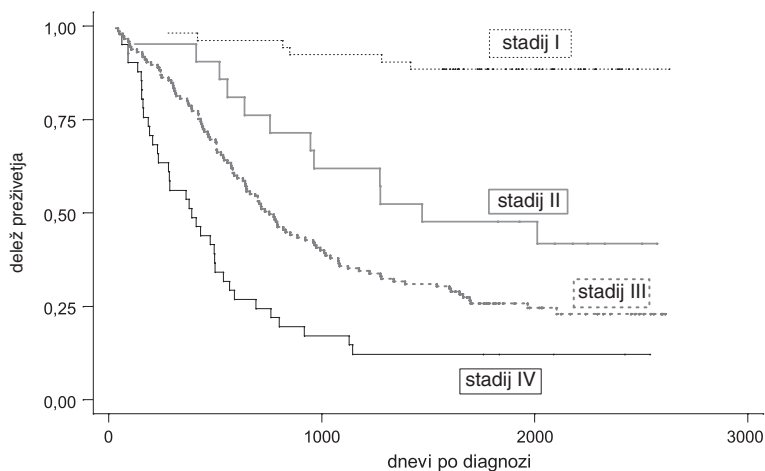
Slika 2. Karcinomi: preživetje po starostnih razredih.



Slika 3. Karcinomi: preživetje mlajših in starejših od 50 let.

Stopnja diferenciacije

Preživetje glede na stopnjo diferenciacije nam kažeta slika 5 in tabela 8. V analizi nismo upoštevali primerov, pri katerih stopnja diferenciacije ni bila določena. Bolnice s slabo diferenciacijo imajo 3-krat večjo verjetnost, da bodo umrle zaradi karcinoma jajčnikov kot tiste z dobro diferenciranimi tumorji.



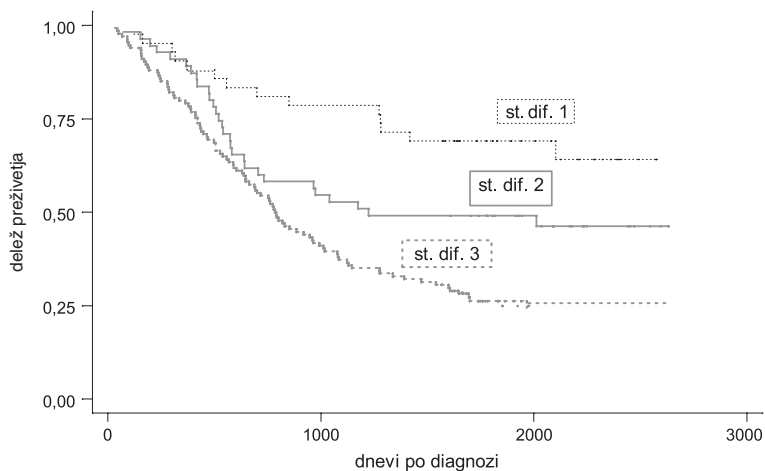
Slika 4. Karcinomi: preživetje po stadiju.

Naredili smo logrank test. Stopnja diferenciacije statistično značilno vpliva na preživetje bolnic ($\chi^2(3) = 26,47$; $p > \chi^2 = 0,00$).

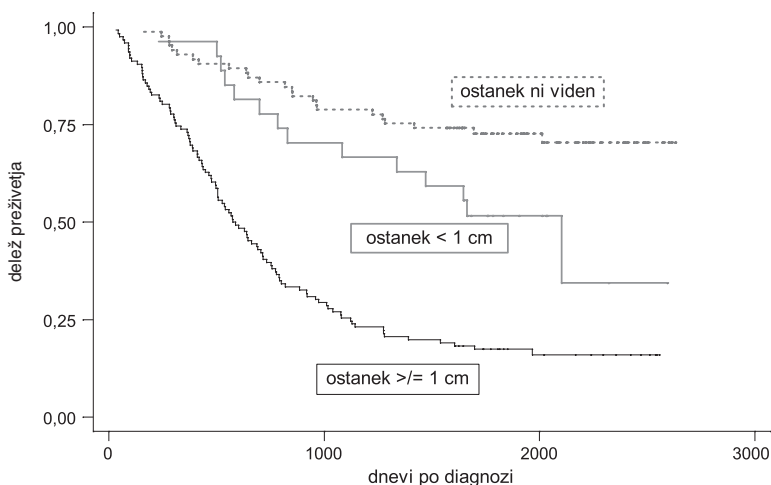
Zdravljenje

S KMM smo izračunali preživetje pri različnih vrstah zdravljenja (tabela 8).

Po opravljenem LR-testu se je izkazalo, da razlike niso statistično značilne ($\chi^2(3) = 3,17$; $p > \chi^2 = 0,205$).



Slika 5. Karcinomi: preživetje po stopnji diferenciacije.



Slika 6. Karcinomi, pri katerih je bila za prvo zdravljenje izbrana operacija: preživetje glede na velikost ostanaka tumorja.

Tabela 8. Karcinomi preživetje po napovednih dejavnikih: univariantna analiza vpliva napovednih dejavnikov (i. z. – interval zaupanja, krg – kirurško zdravljenje, CT – kemoterapija, RT – obsevanje).

NAPOVEDNI DEJAVNIK	1. leto	2. leto	3. leto	4. leto	5. leto	Relativno tveganje	95 % – i. z.*
Mejni tumorji	0,91	0,87	0,78	0,74	0,74	1	
Karcinomi	0,82	0,60	0,46	0,41	0,38	3,2	1,5–7,4
Serozni karcinomi	0,85	0,60	0,45	0,39	0,35		
Mucinozni karcinomi	0,78	0,50	0,44	0,44	0,44		
Endometroidni karcinom	0,88	0,64	0,63	0,56	0,54		
Nediferencirani	0,59	0,37	0,29	0,27	0,22		
do 39 let	0,90	0,85	0,75	0,70	0,65	1	
40–49 let	0,93	0,76	0,71	0,62	0,60	1,1	0,5–2,5
50–59 let	0,89	0,67	0,56	0,48	0,43	1,6	0,8–3,4
60–69 let	0,74	0,48	0,31	0,21	0,21	3,3	1,6–6,8
70 let in več	0,56	0,19	0,12	0,12	0,12	5,3	2,4–1,6
Mlajše od 50 let	0,92	0,81	0,73	0,65	0,61	1	
Starejše od 50 let	0,78	0,51	0,38	0,34	0,31	2,5	1,6–3,8
Stadij I	0,98	0,96	0,92	0,88	0,88	1	
Stadij II	0,95	0,76	0,62	0,52	0,48	6,1	2,3–16,4
Stadij III	0,81	0,51	0,36	0,31	0,26	11,0	4,8–25,0
Stadij IV	0,54	0,24	0,17	0,12	0,12	21,9	9,2–52,3
Stopnja diferenciacije 1	0,90	0,81	0,79	0,69	0,69	1	
Stopnja diferenciacije 2	0,91	0,60	0,53	0,49	0,49	1,9	2,1–8,4
Stopnja diferenciacije 3	0,78	0,54	0,37	0,32	0,26	3,2	1,0–3,6
Krg*	0,71	0,71	0,67	0,63	0,56		
Krg + CT*	0,84	0,60	0,47	0,41	0,39		
Krg + CT + RT*	0,90	0,51	0,41	0,36	0,30		
Ni makroskopsko viden	0,93	0,86	0,79	0,74	0,73	1	
Manjši od 1 cm	0,93	0,76	0,66	0,66	0,51	2,0	1,0–3,8
Večji/enak kot 1 cm	0,73	0,41	0,26	0,20	0,18	5,6	3,6–8,7

Ostane tumorja po prvi operaciji

Analiza preživetja glede na ostanek po prvi operaciji nam pokaže, da je preživetje žensk, pri katerih je bil ostanek tumorja večji od 1 cm, za 5-krat slabše od tistih, pri katerih ostanek po operaciji ni bil makroskopsko viden. Bolnice, ki ostanka niso imele definiranega, smo izključili iz analize (slika 6, tabela 8).

Za testiranje statistične značilnosti razlik je bil narejen LR. Razlike so statistično značilne ($\chi^2(2) = 76,10$; $p > \chi^2 = 0,00$).

Multivariatna analiza preživetja

V model Coxove regresije smo postopno vključevali obravnavane napovedne dejavnike: stadij, starost, stopnjo diferenciacije, vrsto primarnega zdravljenja in velikost ostanka tumorja po operativni odstranitvi tumorja. (tabela 9). Naredili smo skupno analizo vsega vzorca in ločeno za tumorje, diagnosticirane v nižjih stadijih (stadij I in II), ter tiste, diagnosticirane v višjih stadijih (stadij III in IV). Pri starosti nismo upoštevali vseh starostnih razredov, ampak smo vzorec bolnic razdelili na mlajše od 50 let in starejše od 50 let. V vseh treh modelih se je stadij izkazal za napovedni dejavnik, ki ima največji vpliv na preživetje. Stopnja diferenciacije se sama po sebi ni izkazala za statistično značilno v nobenem modelu. Ima pa vpliv na delovanje ostalih napovednih dejavnikov, saj se relativna tveganja po prilagoditvi na stopnjo diferenciacije spremenijo. Starost nad 50 let in velikost ostanka po prvi operaciji nad 1 cm so statistično značilni napovedni dejavniki v vseh treh modelih. Vrsta primarnega zdravljenja pa je značilna samo za celoten vzorec in pa skupino z višjimi stadiji. Operacija v kombinaciji s kemoterapijo ali pa še

Tabela 9. Multivariatna analiza napovednih dejavnikov pri bolnicah s karcinomom jajčnikov. (i. z. – interval zaupanja, krg – kirurško zdravljenje, CT – kemoterapija, RT – obsevanje).

Napovedni dejavnik	VSI STADIJI		NIŽJI STADIJI (I, II)		VIŠJI STADIJI (III, IV)	
	Relativno tveganje	95 % i. z.	Relativno tveganje	95 % i. z.	Relativno tveganje	95 % i. z.
Stadij I	1		1		–	–
Stadij II	8,2	3,0–22,7	5,8	1,6–21,5	–	–
Stadij III	10,8	4,6–6,7	–	–	1	
Stadij IV	20,1	7,8–51,6	–	–	1,9	1,3–2,8
Starost pod 50 let	1		1		1	
Starost nad 50 let	2,1	1,4–3,3	6,2	1,1–33,0	2,0	1,2–3,1
Krg	1		1		1	
Krg + CT	0,4	0,3–0,7	0,5	0,1–1,8	0,4	0,2–0,7
Krg + CT + RT	0,4	0,2–0,7	0,7	0,1–3,5	0,4	0,2–0,7
Ni makroskopsko viden	1		1		1	
Manjši od 1 cm	0,9	0,5–1,9	0,6	0,1–3,2	0,9	0,5–2,0
Večji/enak kot 1 cm	2,3	1,4–3,9	5,1	1,0–26,5	2,2	1,3–3,9
Stopnja diferenciacije 1	1		1		1	
Stopnja diferenciacije 2	0,6	0,3–1	0,4	0,8–1,9	0,6	0,3–1,1
Stopnja diferenciacije 3	0,6	0,4–1	0,8	0,3–4,2	0,6	0,3–1,0

z dodano radioterapijo pripomore k boljšemu preživetju, kot če je bila uporabljena samo operacija.

Vsi trije modeli so statistično značilni:

model celotnega vzorca: $\chi^2(10) = 137,03$; $p > \chi^2 = 0,000$;

model nižjih stadijev: $\chi^2(8) = 26,38$; $p > \chi^2 = 0,001$;

model višji stadijev: $\chi^2(8) = 48,46$; $p > \chi^2 = 0,000$.

Razpravljanje

Znanje o preživetju bolnic z rakom jajčnikov je relativno široko. Žal pa je preživetje teh bolnic še vedno skromno. Preživetje bolnic z malignomi jajčnikov iz številnih svetovnih centrov že od leta 1958 spremlja Mednarodna zveza ginekologov in porodničarjev in objavlja v letnih poročilih (analiza FIGO). Onkološki inštitut in Ginekološka klinika v Ljubljani že od samega začetka prispevata svoje podatke, zbrane po enotni metodologiji. Do zadnjega poročila za leta 1990–92, ki je bilo objavljeno 1998 (27), so bili poleg skupnih podatkov analizirani tudi podatki posameznih centrov, seveda tudi slovenski (11, 28). V zadnjem poročilu je objavljena samo skupna analiza. Številne druge študije analizirajo razne dejavnike, ki bi lahko prispevale k preživetju.

Petletno preživetje bolnic, ki so bile med letoma 1990 in 1992 primarno zdravljene na Onkološkem inštitutu in Ginekološki kliniki v Ljubljani, je bilo pri karcinomu 38 % (povprečna življenjska doba po diagnozi je 954 dni), pri mejnih tumorjih pa 74 %. Deleža sta podobna tistim v analizi FIGO (42 %, 86 %) (27). Do razlike pri preživetju bolnic z mejno malignimi tumorji pride, ker je naš vzorec zajel samo 23 takih bolnic, kar je premalo za zanesljivo analizo.

Petletno preživetje našega vzorca je znatno ugodnejše, kot so bila petletna preživetja bolnic z rakom jajčnikov v Sloveniji v prejšnjih obdobjih. Preživetje bolnic iz naših dveh klinik za obdobje 1987–89 je bilo 27 % (11). Preživetje se z leti tako v svetu (11, 27, 28) kot tudi pri nas (4) izboljšuje zaradi odkrivanja bolezni v nižjih stadijih, predvsem pa zaradi novih načinov zdravljenja (npr. kemoterapija s preparati s platinomom) (29).

Populacijsko preživetje za obdobje 1983–88 je bilo v Sloveniji 23 % (4). Novejšega podatka v literaturi žal nismo zasledili. Do razlik pride zaradi več dejstev: V populacijskem preživetju so upoštevane vse bolnice, za katere vemo, da so zbolele za rakom jajčnikov. Nekatere od teh sploh niso bile zdravljene ali pa so bile zdravljene samo simptomatsko, kar seveda zmanjša preživetje. Raziskava FIGO (11, 27), pa tudi primerjava populacijskih preživetij med registri raka v študiji Eurocare (30) kaže, da se preživetja ne razlikujejo samo glede značilnosti tumorja, starosti žensk ob diagnozi ali načina zdravljenja, pač pa tudi glede na bolnišnico prvega zdravljenja. Tudi v Sloveniji bi bilo zanimivo preveriti, kakšno je preživetje bolnic, ki so primarno zdravljene v drugih bolnišnicah. Možno bi namreč bilo, da je populacijsko preživetje nižje tudi zaradi drugačne primarne zdravstvene oskrbe bolnic v drugih slovenskih zdravstvenih ustanovah.

Število dejavnikov, ki vplivajo na napoved poteka bolezni, ni končno in je značilno za vsako posamezno bolnico. Upoštevati moramo značilnosti tumorja, vrsto zdravljenja, kakovost

zdravstvene oskrbe in individualne značilnosti bolnic. Ker je bil eden osnovnih namenov raziskave primerjava našega vzorca z analizo FIGO, smo se pri izbiri potencialnih napovednih dejavnikov preživetja za naše bolnice držali podatkov, dobljenih z vprašalnikom FIGO (27). Tako smo v raziskovalni nalogi preverjali vpliv histološke vrste, starosti ob diagnozi, stadija, stopnje diferenciacije, različnih načinov zdravljenja in velikosti ostanka po operativni odstranitvi tumorja.

Histološka vrsta se v analizi ni izkazala za statistično pomemben napovedni dejavnik preživetja. Rezultat je presenetljiv, saj je prav histološka vrsta dejavnik, ki se v večini raziskav pojavlja kot značilni napovedni dejavnik (11, 14, 27–29). V svoji raziskavi je NCI (31) primerjal preživetja po seroznih karcinomih s preživetjem pri ostalih in ugotovil statistično pomembno razliko. Tudi ta možnost je bila – neuspešno – preverjena v naši raziskavi. Neznačilnost histološke vrste pri našem vzorcu gre po vsej verjetnosti na račun premajhnega vzorca.

Starost bolnic ob postavitvi diagnoze se je izkazala za statistično pomemben napovedni dejavnik. Petletno preživetje po starostnih razredih se je s starostjo manjšalo (s 65 % za ženske, mlajše od 40 let, na 12 % za ženske, starejše od 70 let). Ženske, ki jim diagnosticirajo raka jajčnikov pri sedemdesetih ali kasneje, živijo povprečno le še 477 dni. Deleži preživetja so podobni kot v analizi FIGO (27), kljub temu, da so pri FIGU testirali ožje starostne razrede, saj so imeli veliko večji vzorec. Preživetje bolnic v Sloveniji je 325 dni za ženske, starejše od 75 let (4). K manjšemu preživetju populacije poleg 5 let starejšega starostnega razreda prispevajo še vsi že omenjeni dejavniki, ki razlikujejo naš vzorec od populacije.

Glede na zgoraj povedano lahko zaključimo, da je skupno preživetje odvisno od povprečne starosti bolnic ob diagnozi. V našem vzorcu je to 57,6 let, z najnižjo vrednostjo pri 21 in najvišjo pri 86 letih. Iz podatkov Registra raka za Slovenijo za leta 1990, 1991 in 1992 (32–34) izračunamo, da je bila srednja starost bolnic, zbolelih za rakom jajčnikov, v Sloveniji 59,3 leta. Naš vzorec je povprečno mlajši, kar je tudi lahko razlog za boljše preživetje od populacijskega.

Starost je zvezna spremenljivka. Dokazali smo, da se porazdeljuje normalno, kar nam omogoča izvajanje marsikaterega statističnega testa tudi v nadaljnjih raziskavah (22). Glede na to, da na naših dveh klinikah ne izbirajo bolnic, lahko trdimo, da je vzorec naključen. Na osnovi povprečja in standardne deviacije vzorca N (57,6; 11,6) lahko z veliko mero zanesljivosti izračunamo povprečje in standardno deviacijo za populacijo (21). Na podlagi normalne porazdelitve populacije lahko ugotovimo verjetnost, da bo naključno izbrana bolnica dodeljena točno določenemu starostnemu razredu, za katerega smo izračunali verjetnost preživetja (20). Preprost račun bi nam pokazal, kakšno teoretično preživetje ima vsaka zdravljena bolnica, ki ni iz našega vzorca, če predpostavimo, da bo padla v izbrani starostni razred.

Preverili smo tudi vpliv starosti nad 50 let na preživetje bolnic v našem vzorcu. Bolnice, starejše od 50 let, imajo petletno preživetje 31 %, mlajše pa 61 %. Statistična razlika med tema dvema starostnima razredoma je večja, kot je razlika med posameznimi, v nalogi opredeljenimi starostnimi razredi. Zaključimo lahko, da se pri 50. letu pojavi še dodaten

dejavnik, ki vpliva na napoved bolnic, a ni neposredno povezan s starostjo, za katero že vemo, da je pomemben napovedni dejavnik (35). Ta dejavnik je po vsej verjetnosti menopavza in z njo povezane hormonske spremembe.

Stadij ob diagnozi je statistično pomemben za prognozo bolnic iz našega vzorca. Petletna preživetja po naraščajočem stadiju so: 88, 48, 26 in 12 %. Ženske s stadijem IV živijo povprečno 390 dni po diagnozi, s stadijem III 756 dni in s stadijem II 1476 dni. V primerjavi z izsledki drugih avtorjev (36, 37) so preživetja nižjih stadijev enaka, v višjih pa so v našem vzorcu nekoliko višja. Z rezultati analize FIGO (27) rezultatov našega vzorca ne moremo primerjati, saj so tam izračunali preživetje za posamezne podstadije, za kar pa je imel naš vzorec premalo bolnic.

Stopnja diferenciacije je pomemben napovedni dejavnik v naši analizi. Preživetja, ki smo jih izračunali po naraščajoči stopnji diferenciacije, so: 69, 49 in 26 %. Rezultat je skladen s FIGO (27) samo glede statistične značilnosti. Do razlike v odstotkih pride zaradi drugačnega združevanja bolnikov pri FIGO in pri nas. V ostalih študijah (31, 38) pa stopnje diferenciacije ne analizirajo samostojno, ampak vedno v navezavi na stadij. Predpostavljali so, da stopnja diferenciacije verjetno ni samostojen napovedni dejavnik, ampak je nekako pod vplivom stadija. Domneva se je v kasnejši analizi izkazala za točno tudi pri našem vzorcu.

Nove metode zdravljenja naj bi precej pripomogle k boljšemu preživetju bolnic z rakom jajčnikov. Predvsem naj bi močno izboljšalo napoved zdravljenje s preparati s platinumom (cisplatin) (29). Vse naše bolnice, ki so bile zdravljene s kemoterapijo, so dobivale preparate s platinumom. Glede na zgornjo trditev bi morala imeti ta skupina boljše preživetje od tiste, ki je bila npr. samo operirana. Rezultati nam kažejo ravno nasprotno: vrsta zdravljenja se v našem vzorcu ni izkazala za statistično pomemben napovedni dejavnik. V analizi, kjer smo vpliv zdravljenja prilagodili z drugimi napovednimi dejavniki (Coxova regresija), se je izkazalo, da je vrsta zdravljenja v našem vzorcu vendarle statistično značilni napovedni dejavnik. Do neznačilnosti v samostojni analizi je verjetno prišlo zaradi različnega razporejanja vrste zdravljenja po stadijih (tabela 6). Stadij je namreč najpomembnejši napovedni dejavnik in kot tak občutno vpliva na ostale, poleg tega pa je tudi vrsta zdravljenja odvisna od stadija.

Velikost ostanka po operativni odstranitvi tumorja se je izkazala za statistično pomemben napovedni dejavnik v našem vzorcu. Petletno preživetje je 73 %, če ostanek ni makroskopsko viden, 51 %, če je manjši od 1 cm, in 18 %, če je večji ali enak 1 cm. Zadnja skupina ima povprečno preživetje 573 dni, če pa je ostanek manjši od 1 cm, je povprečno preživetje 2098 dni. Primerjava z analizo FIGO ni možna, saj je bilo združevanje podatkov drugačno od našega. Potrdili pa smo domnevo, da velikost ostanka statistično značilno vpliva na preživetje (11, 27, 29, 31, 37). Van der Burg je v svoji študiji (39) ugotovil, da živijo bolnice, katerih ostanek po operaciji je manjši od 1 cm, 810 dni več od tistih, ki imajo ostanek večji ali enak 1 cm. Ta čas je za skoraj polovico krajši od časa, izračunanega pri našem vzorcu (1525 dni). Do razlike v rezultatih pride zaradi vpliva stadija. Razlike v razporeditvi glede na različne stadije nam pokažeta tabela 7. Van der Burg se je vplivu stadija izognil tako, da je v svojem vzorcu obravnaval samo bolnice

s stadijem III in IV. Pri našem vzorcu taka analiza ni bila možna, saj je število bolnic premajhno. Vplivu stadija smo se izognili z multivariatno analizo.

Ob analiziranju napovednih dejavnikov, kot smo ga predstavili doslej v tem razpravljanju, se moramo ves čas zavedati, da noben napovedni dejavnik ne deluje ločeno od drugih. Vsi hkrati sooblikujejo napoved bolezni. Veliko bolj realen vpogled na pomen posameznih napovednih dejavnikov dobimo, če jih prilagodimo med seboj. To naredimo z matematičnimi modeli – v naši nalogi z multivariatno analizo po Coxu.

Sestavili smo tri modele. V prvem smo analizirali celoten vzorec naenkrat (tabela 9). Ker pa se je že v prvih analizah stadij izkazal za najpomembnejši napovedni dejavnik, smo zgradili še dva modela z ozirom na stadij – za nižje (I in II) (tabela 9) in za višje (III in IV) (tabela 9) stadije. Še bolj zanimivi bi verjetno bili rezultati, če bi zgradili model za vsak stadij posebej, kot je to navada v analizah FIGO (11, 27), a je naš vzorec na žalost premajhen. V Coxov model smo postopoma vključevali izbrane napovedne dejavnike po vrstnem redu, kot nam ga kaže tabela 9. Sproti smo računali statistično značilnost modela. Napovedni dejavnik, ki nam ga je model predstavil kot statistično neznačilnega, smo izključili. V vseh treh postavljenih modelih je bila to histološka vrsta. Razloge, zakaj je histološka vrsta v našem vzorcu neznačilna, smo navedli že na začetku razpravljanja.

Za daleč najpomembnejši napovedni dejavnik se je v vseh treh modelih izkazal stadij. Relativna tveganja s prehodom iz enega stadija v drugega se veliko bolj spremenijo kot relativna tveganja pri kateremkoli drugem napovednem dejavniku. Intervali zaupanja so sicer široki, a še vedno je preživetje bolnice v stadiju I v 95 % vsaj za 7,8-krat, večje kot tiste v stadiju IV.

Napovedni dejavniki z manjšim vplivom na preživetje so starost nad 50 let (stanje po menopavzi), vrsta zdravljenja in ostanek po operaciji, večji kot 1 cm. Za prvi in tretji napovedni dejavnik rezultat ni presenetljiv, saj so se iste težnje pokazale že v univariatni analizi.

Zanimiv je zasuk pri napovedni vrednosti za preživetje glede na vrsto zdravljenja. Če uporabimo poleg z operativnega zdravljenja še kemoterapijo, imajo bolnice tako v celotnem vzorcu kot pri višjih stadijih statistično večje možnosti za preživetje. Isto velja, če tema dvema načinoma zdravljenja dodamo še obsevanje. To so rezultati, ki smo jih na podlagi literature pričakovali. Identični so rezultati v analizi FIGO (27). Kemoterapijo po operaciji kot zdravljenje izbora v višjih stadijih pa priporočajo tudi Peckham (14), Devita (29) in NCI (31). Res pa je, da se je v zadnjem času kot zdravilo, alternativno preparatom s platinomom, pojavil preparat paclitaxel (Taxol), ki sam ali pa v kombinaciji s platinastimi preparati močno povečuje preživetje zdravljenih bolnic (31, 40). Študija te vrste na našem vzorcu bi bila v prihodnje zelo zanimiva.

Vrsta zdravljenja v nižjih stadijih se tudi po multivariatni analizi ni izkazala kot napovedni dejavnik. To je razumljivo, saj se tumorji v nižjih stadijih večinoma popolnoma odstranijo z operacijo in je kemoterapija kot zdravljenje izbora uporabljena redkeje kot v višjih stadijih (tabela 6). Rezultati se skladajo z rezultati FIGO (27). Do enakih zaključkov je prišel Vergote (41).

Stopnja diferenciacije je bil edini napovedni dejavnik preživetja, ki se v multivariatni analizi ni izkazal za statistično značilnega, kljub temu da je le-to po univariatni analizi bil. Razlog za to smo že nakazali v prvem delu razpravljanja. Stopnja diferenciacije je močno povezana s stadijem bolezni (31, 38). Tabela 5 kaže, da se tudi v našem vzorcu višje stopnje diferenciacije pojavljajo v višjih stadijih in nasprotno. Zato lahko razložimo statistično značilnost stopnje diferenciacije pri univariatni analizi s posrednim vplivom stadija. V multivariatni analizi smo ta vpliv odstranili in prišli do realnejših rezultatov.

Na primeru analize vrste zdravljenja in stopnje diferenciacije se je tudi v naši raziskavi izkazala vrednost multivariatnih analiz za vse študije preživetja.

V različnih študijah so raziskovali vpliv številnih drugih možnih napovednih dejavnikov pri bolnicah s tumorji jajčnikov. Nekateri so se izkazali za statistično neznačilne (npr. vrsta preparata, osnovanega na platinumu) (42), drugi pa so bili statistično značilni (npr. stanje zmogljivosti (35), nivo albumina v krvi (35), razmerje med raznimi biološkimi označevalci tumorja (43)). V vseh raziskavah so uporabili podobne statistične metode kot mi.

Vse našete dejavnike – predvsem pa stanje zmogljivosti, ki se je izkazalo za zelo pomemben napovedni dejavnik – bi bilo zanimivo analizirati tudi v našem vzorcu. Žal podatki o teh dejavnikih niso del vprašalnika FIGO, na katerem smo zasnovali svojo analizo. So pa podatki, npr. o stanju zmogljivosti, na popisnih listih nekaterih bolnic in bi jih bilo v prihodnje vsekakor treba analizirati.

Z vključitvijo večje skupine bolnic (daljše časovno obdobje) in s prospektivno zastavljenimi študijami bi lahko dodatno analizirali vpliv načina zdravljenja na preživetje po podstadijih, vpliv odmerka kemoterapevtika na preživetje in vpliv zaporedja zdravljenja na preživetje. Za klinike bi bila pri načrtovanju zdravljenja zelo pomembna analiza, ki bi nam dala odgovor na dilemo, ali je neoadjuvantna kemoterapija pred operacijo v primerjavi z operacijo in adjuvantno kemoterapijo boljša ali slabša odločitev.

Zaključki

Iz raziskovalne naloge lahko naredimo naslednje zaključke:

1. Napovedni dejavniki, za katere se je v univariatni analizi izkazalo, da vplivajo na napoved poteka bolezni pri bolnicah z epitelijskim ovarijskim rakom, ki so bile v obdobju 1990–92 primarno zdravljene na Onkološkem inštitutu in Ginekološki kliniki v Ljubljani, so:
 - a) Narava tumorja: bolnice z mejno malignim tumorjem živijo 3-krat dlje od tistih s karcinomom. Od prvih jih pet preživi 74, od drugih pa 38 %.
 - b) Starost: relativno tveganje za smrt zaradi raka jajčnikov se s starostjo povečuje. Največja razlika v preživetju in relativnih tveganjih smrti je pri 50. letu starosti. Petletno preživetje bolnic, mlajših od 50 let je 61, starejših pa 31 %. Razlog za to je verjetno menopavza.

- c) Stadij: bolnice s stadijem IV imajo 22-krat večjo verjetnost, da bodo umrle zaradi raka jajčnikov kot tiste s stadijem I. Petletna preživetja po stadijih (I–IV) so: 88, 48, 26 in 12 %.
 - č) Stopnja diferenciacije: bolnice, ki so imele tumor razvrščen v skupino s stopnjo diferenciacije 3, so imele 3-krat večjo verjetnost smrti zaradi raka jajčnikov od tistih s stopnjo diferenciacije 1. Petletno preživetje prve skupine je 26, druge pa 69 %.
 - d) Velikost ostanka po operativni odstranitvi tumorja: bolnice, ki so imele po operaciji ostanek tumorja večji od 1 cm, so imele 6-krat večjo verjetnost smrti zaradi raka jajčnikov od tistih, ki niso imele makroskopsko vidnega ostanka. Preživetje prvih je 18, drugih pa 73 %.
 - e) Histološka vrsta in vrsta primarnega zdravljenja se v univariatni analizi nista izkazali za statistično pomemben napovedni dejavnik.
2. Če upoštevamo medsebojen vpliv vseh obravnavanih napovednih dejavnikov (Coxova multivariatna regresija), se izkaže, da je za našo skupino najpomembnejši napovedni dejavnik preživetja stadij. Starost in velikost ostanka po operaciji imata manjši vpliv na preživetje, stopnja diferenciacije pa ga sploh nima. Izkaže se tudi, da ima statistično pomemben vpliv na preživetje naših bolnic tudi vrsta primarnega zdravljenja, čeprav se je le-ta pri analizi posameznih napovednih dejavnikov izkazala za neznačilno.
 3. Dobili smo zelo podobne rezultate kot v drugih centrih po svetu. Razlike so verjetno bolj posledica majhnosti našega vzorca, kot pa drugačnega obravnavanja bolnic v naših ustanovah.
 4. Ob zaključku raziskave se odpirajo še nova vprašanja. Zanimivo bi bilo vedeti predvsem, kako vpliva na preživetje stanje zmogljivosti posamezne bolnice in zdravljenje s Taxolom ter kakšna so preživetja bolnic, zdravljenih drugod po Sloveniji.

Zahvala

Za mentorstvo se iskreno zahvaljujem doc. dr. Maji Primic Žakelj, dr. med., specialistki epidemiologije. Za dodatno strokovno pomoč pa še asis. mag. Vidi Stržinar, dr. med., specialistki ginekologije in prof. dr. Katarini Košmelj, dipl. inž. mat.

Literatura

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer incidence in five continents. Vol 7. *IARC Sci Publ* 1997; 143.
2. Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 1995. Ljubljana: 1998.
3. Pompe Kirn V, Primic Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Zemljevidi incidence raka v Sloveniji 1978–1987. Ljubljana: Onkološki inštitut; 1992.
4. Pompe Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk T. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963–1990. Ljubljana: Onkološki inštitut; 1995. p. 68–70.
5. Franceschi S. Reproductive factors and cancer of the breast, ovary and endometrium. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1933–43.
6. Daly MB, Bookman MA, Lerman CE. Female reproductive tract: cervix, endometrium, ovary. In: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL, ed. *Cancer prevention and control*. New York: Marcel Dekker Inc; 1995. p. 585–610.

7. Prentice RL, Thomas DB. On the epidemiology of oral contraceptives and disease. *Adv Cancer Res* 1987; 49: 285–401.
8. Schildkraut J, Thompson W. Familial ovarian cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 456–66.
9. Burke W, Daly M, Garber J. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. *JAMA* 1997; 277: 997–1003.
10. Ford D, Easton DF. The genetics of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995; 72: 805–12.
11. Pettersson F. *Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer Vol. 22*. Stockholm: FIGO; 1994. p. 38–43, 83–103.
12. Uršič-Vrščaj M. Rak jajčnika. In: Fras PA, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 1994. p. 305–9.
13. National Cancer Institute. Screening for ovarian cancer. (<http://imsdd.meb.uni-bonn.de/cancer-net/305145.html>).
14. Neijt JP, Allen DA, Colombo N. Carcinoma of the ovary. In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U, ed. *Oxford textbook of oncology Vol. 2*. Oxford: Oxford University Press; 1995. p. 1293–1308.
15. Rakar S. Možnosti zgodnjega odkrivanja raka jajčnika. In: Lindtner J, ed. *8. onkološki vikend, detekcija raka dojke, detekcija ginekološkega raka*. Šmarješke toplice: Slovensko zdravniško društvo; 1995. p. 68–70.
16. Armstrong BK, White E, Sarraci R. *Principles of exposure measurement in epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 197–209.
17. Esteve J, Benhamou E, Raymond L. *Statistical methods in cancer research Vol 4*. Descriptive epidemiology. Lyon: IARC; 1994.
18. Kahn HA, Sempes CT. *Statistical methods in epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 1989.
19. Clayton D, Hills M. *Statistical models in epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 1993.
20. Pagano M, Gauvreau K. *Principles of biostatistics*. Belmont: Duxbury press; 1993.
21. Freund JE, Simon GA. *Modern statistics*. 8th ed. New Jersey: Prentice Hall; 1992.
22. Adamič Š. *Temelji biostatistike*. Ljubljana: MF Inštitut za biomedicinsko informatiko; 1989.
23. Stare J. *Mere pojasnjene variabilnosti v analizi preživetja*. Doktorska disertacija. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, MF; 1994.
24. Stata Corporation. *STATA 5 Statistics, Data management, Graphics Vol 1–5*. College Station: Stata Press; 1997.
25. Harshbarger RJ, Reynolds JJ. *Mathematical applications for the management, life, and social sciences*. Toronto: 1989.
26. Circle Systems. *STAT/TRANSFER 3*. Seattle: Circle Systems; 1995.
27. Pecorelli S. FIGO Annual report on the results of treatment in gynecological cancer Vol 23. Milano: European Institute of Oncology, 1998: 75–102.
28. Pettersson F. *FIGO Annual report on the results of treatment in gynecological cancer Vol 21*. Stockholm: FIGO; 1990. p. 238–78.
29. Ozols RF, Schwartz EP, Eifel P. Ovarian cancer. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer principles & practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1502–39.
30. Berrino F, Sant M, Verdecchia A. *Survival of cancer patients in Europe: The Eurocare study*. Lyon: IARC; 1995.0
31. National Cancer Institute. Ovarian epithelial cancer. (<http://imsdd.meb.uni-bonn.de/cancernet/100950.html>).
32. Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 1990. Ljubljana: 1993.
33. Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 1991. Ljubljana: 1994.
34. Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 1992. Ljubljana: 1995.
35. Warwick J, Kehoe S, Earl H. Long-term follow-up of patients with advanced ovarian cancer treated in randomised clinical trials. *Br J Cancer* 1995; 72: 1513–7.
36. Chiara S, Lionetto R, Campora E. Long-term prognosis following macroscopic complete response at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 1995; 3: 296–301.
37. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: result of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 14: 1021–5.

38. Partridge EE. The validity and significance of substages of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 236–41.
39. Van der Burg MEL, Lent van M, Buyse M. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995; 10: 629–34.
40. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenhein. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Int Med* 1989; 4: 273–9.
41. Vergote IB, Vergote-De Vos LN, Abeler VM. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus of whole abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer* 1992; 3: 741–9.
42. Eisenhauer EA, Vermorken JB, Glabbeke van M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: A multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 963–8.
43. Kierkegaard O, Mogensen O, Mogensen B, Jakobsen A. Predictive and Prognostic Values of Cancer-Associated Serum Antigen (CASA) and Cancer Antigen 125 (CA 125) Levels Prior to Second-Look Laparotomy for Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 251–4.
44. Ferligoj A. *Osnove statistike na prosojnicah*. Ljubljana: Zenel Batagelj; 1994.

Prispelo 3. 6. 1999