

Napovedni dejavniki pri raku jajčnikov Prognostic factors in ovarian cancer

Iztok Takač*

Ključne besede
jajčnika novotvorbe
prognoza

Key words
ovarian neoplasms
prognosis

Izvelek. Upoštevanje napovednih dejavnikov pri raku jajčnikov omogoča pravilno načrtovanje zdravljenja, spremljanje bolnic in oceno poteka bolezni. Nekateri so odvisni le od lastnosti raka in bolnice same, na druge pa lahko vplivamo z načinom zdravljenja. Bolnice z dobro diferenciranimi tumorji nižjih stadijev, diploidno količino DNA v tumorskih celicah, negativnimi bezgavkami, popolno citoredukcijo pri operaciji in boljšim splošnim stanjem lahko upajo na ugoden potek bolezni. Slabše diferencirani tumorji, aneuploidna količina DNA v celicah, preostali tumor po operaciji, obsežni zasevki, povišane vrednosti tumorskih označevalcev po operaciji, ascites, napredovali stadij, starost in slabo splošno stanje bolnic napovedujejo neugoden potek bolezni.

Abstract. In ovarian cancer the recognition of the prognostic factors allows an accurate planning of treatment, monitoring of patients and evaluation of the course of disease. Some factors depend only on the characteristics of the cancer and the patient herself, others may be influenced by the method of treatment. Patients with well differentiated lower stage tumors, diploid DNA contents in tumor cells, negative lymph node findings, total operative cytoreduction, and improved general condition may hope for a favorable course of disease. Poorly differentiated tumors, aneuploid DNA contents in cells, remaining tumor after surgery, extensive metastases, increased tumor marker values after the operation, ascites, progressed stage, advanced age and poor general condition of the patient mean an unfavorable prognosis.

Uvod

Rak jajčnikov se lahko razvija na številne načine. Poznavanje dejavnikov, ki napovedujejo način poteka bolezni, omogoča pravilno načrtovanje zdravljenja. Napovedni dejavniki so opazovane značilnosti ali značilnosti, ki jih lahko zberemo na osnovi opazovanja v času t in omogočajo napoved drugih značilnosti (npr. odsotnost ali pojav bolezni ter preživetje) v času t_1 , pri čemer je $t_1 > t$.

Napovedne dejavnike delimo v neposredne, ki so na voljo ob ugotovitvi bolezni ali operaciji, in pozne, ki jih ugotovimo kasneje.

Lahko jih delimo tudi v opazovane, ki jih opazimo pri bolnici, in vpeljane, ki od bolnice niso neposredno odvisni (npr. postopki zdravljenja).

Neposredni opazovani dejavniki

Ugotovimo jih ob ugotovitvi bolezni, torej pred začetkom zdravljenja. Nanje ne moremo vplivati. Na razpolago so zgodaj in so osnova za načrtovanje zdravljenja. Mednje sodijo:

*As. dr. Izток Takač, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2101 Maribor.

starost, stanje organizma (*performance status*), stadij, velikost tumorja, velikost zasevkov, stanje bezgavk, histološka vrsta tumorja, peritonealni zasevki, slabokrvnost, ascites in stopnja diferenciacije tumorja.

Preden jih uporabimo za oceno napovedi, moramo odkriti njihovo medsebojno povezanost. Ničelna hipoteza predvideva, da med njimi ni nikakršne povezanosti. Verjetnost te trditve izračunamo s Fisher-Yatesovim testom ali testom hi-kvadrat.

Nekatere skupine značilnosti so tesno povezane med seboj. Velikost tumorja ni značilno povezana z ostalimi dejavniki. Starost je povezana s stanjem organizma (*Karnofsky performance statusom*). Tesno sta povezana tudi histološka vrsta in diferenciacija tumorja. Enako velja za ascites, peritonealne zasevke, stanje bezgavk in stadij.

Zanimiva je primerjava velikosti tumorja in zasevkov, saj med njima ni značilne povezanosti. Medtem ko velikost primarnega tumorja ne vpliva na preživetje, je slednje zelo odvisno od velikosti zasevkov (1, 2).

Petletno preživetje bolnic s primarnimi tumorji, manjšimi od 2 cm, je 44,5 %, tistih s tumorji, večjimi od 5 cm, pa 38,2 %. Enako obdobje preživi 40,0 % bolnic z zasevki, velikimi 1–2 cm, in le 10,3 % bolnic z zasevki, večjimi od 5 cm.

Odvisnost preživetja od dejavnikov, ki so značilno povezani z velikostjo zasevkov, kot npr. stadij, je prav tako značilna. Petletno preživetje bolnic s tumorji v stadiju I je 86 %, v stadiju II 51 %, v stadiju III 30 % in v stadiju IV 6 %. Razlike med navedenimi vrednostmi so statistično značilne. Tako velja stadij še vedno za enega najpomembnejših napovednih dejavnikov pri raku jajčnikov (3).

Histološka vrsta tumorja je relativno slab napovedni dejavnik preživetja, saj razlike v preživetju med posameznimi histološkimi vrstami niso statistično značilne (4, 5). Na preživetje bolnic s tumorjem v stadiju I značilno vpliva stopnja diferenciacije tumorja (5). Bolnice z aneuploidnimi tumorji v stadiju III imajo značilno slabši potek kot tiste z diploidnimi tumorji (6). Slabokrvnost (koncentracija hemoglobina pod 120 g/l) je neodvisni napovedni dejavnik, ki napoveduje prisotnost biološko agresivnega tumorja (7). Zanesljivejšo oceno vpliva različnih napovednih dejavnikov na preživetje bolnic z rakom jajčnikov omogoča metoda modeliranja verjetnosti preživetja z regresijskim modelom ali modelom proporcionalnega tveganja (8, 9). Tovrstni model omogoča natančnejše zaključke od navadne univariatne ali multivariatne razvrstitve bolnic (10). Bistvo metode je v hkratnem upoštevanju vseh napovednih dejavnikov in oceni njihove značilnosti.

S tovrstno metodo so ugotovili naslednje značilne napovedne dejavnike preživetja:

- stanje organizma (*Karnofsky performance status*),
- FIGO-stadij,
- velikost preostalega tumorja,
- stopnja diferenciacije tumorja,
- ascites in
- mesto (ustanova) zdravljenja (11).

Neposredni vpeljani dejavniki

Obsegajo neposredne (kirurške) postopke in podatke v zvezi z njimi, kot sta način operacije in velikost preostalega tumorja. Tudi ti dejavniki so lahko povezani med seboj. Velikost preostalega tumorja po operaciji je značilno povezana z velikostjo zasevkov pred operacijo, saj razširjenost bolezni navadno predstavlja slabo možnost popolne odstranitve tumorja.

Glede na vrsto operacije lahko bolnice z rakom jajčnikov delimo v tiste brez operacije, tiste s paliativno operacijo ter tiste s popolno abdominalno histerektomijo, obojestransko adneksektomijo ter citoredukcijo. Pri slednji skupini je limfadenektomija lahko opravljena ali ne, nadalje pa jo lahko razdelimo še na osnovi velikosti preostalega tumorja po operaciji.

Vrsta operacije je značilno povezana s stanjem organizma (in s tem s starostjo) ter s stadijem (in s tem z velikostjo zasevkov).

Vrsta operacije vpliva na velikost preostalega tumorja po operaciji in s tem na verjetnost preživetja.

Petletno preživetje bolnic s tumorji vseh stadijev brez operacije je 0 %, po paliativni operaciji okoli 5 % in po popolni abdominalni histerektomiji z obojestransko adneksektomijo ter citoredukcijo od 18 do 76 %, odvisno od preostalega tumorja po operaciji. Bolnice s preostalim tumorjem in z limfadenektomijo imajo značilno boljše preživetje od bolnic s preostalim tumorjem in brez limfadenektomije. Tovrstne razlike ne moremo potrditi pri bolnicah brez preostalega tumorja po operaciji. Če upoštevamo še stadij, lahko potrdimo ugoden vpliv limfadenektomije na preživetje bolnic brez preostalega tumorja po citoreduktivni operaciji.

Petletno preživetje bolnic s tumorjem v stadiju III po citoreduktivni operaciji brez preostalega tumorja in limfadenektomiji je 66,7 %, brez nje pa le 20,0 %, kar je značilna razlika.

Najpomembnejši samostojni napovedni dejavnik po operaciji je količina preostalega tumorja (1, 12). Rakar in sodelavci so ugotovili, da je pet let preživel 67 % bolnic brez preostalega tumorja po operaciji, 33 % bolnic s preostalim tumorjem, manjšim ali enakim 2 cm, in le 7 % bolnic s preostalim tumorjem, večjim od 2 cm (13). Važna je tudi vrsta operacije. Petletno preživetje bolnic s tumorjem v stadiju I po totalni abdominalni histerektomiji z obojestransko adneksektomijo je 84 %, kar je značilno več kot 62 % po enostranski adneksektomiji (4).

Raziskave neposrednih opazovanih in vpeljanih dejavnikov potrjujejo ugoden učinek agresivne citoredukcije in limfadenektomije na potek raka. Rezultati zdravljenja, ki vključuje limfadenektomijo, so celo pri stadiju III za 10 % boljši, kot pri ostalih bolnicah, vključno s tistimi brez limfadenektomije (14). Bolnice s tumorji, ki jih uvrstimo v stadij III zaradi prisotnosti zasevkov v retroperitonealnih bezgavkah, imajo boljše preživetje od tistih, ki jih uvrstimo v isti stadij zaradi razširjenosti tumorja izven medenice (15). Serozni adenokarcinomi in slabo diferencirani tumorji pogosteje zasevajo v retroperitonealne bezgavke (16). Obsežni zasevki, ascites, napredovali stadij, slab *Karnofsky performance status* in starost so neugodni napovedni dejavniki.

Pri bolnicah s tumorji v stadijih I–III lahko z uspešno citoredukcijo dosežemo stopnje preživetja med 66 in 85 %. Optimalno ali suboptimalno citoredukcijo lahko dosežemo pri okoli 68 % bolnic z rakom jajčnikov (17). Natančno kirurško določanje stadija, ki vključuje tudi limfadenektomijo, priporočajo tudi pri navidezno zgodnjih oblikah raka (18).

Pozni opazovani dejavniki

Med napovednimi dejavniki, ki jih lahko opazujemo v poteku bolezni, so tudi tumorski označevalci v serumu. Zelo pomembna je metodologija zbiranja in vrednotenja tovrstnih podatkov. Enkratne meritve označevalcev, katerih rezultati so ovrednoteni kot normalni ali dvignjeni nad normalo, nakazujejo pomen posameznih označevalcev, kot sta CA 125 in CEA (19). Vrednotenje ravnih označevalcev otežkočata učinek vrste tumorjev na specifičnost in širok razpon vrednosti označevalcev v serumu (20, 21). Predoperativne vrednosti CA 125 so odvisne tudi od stopnje diferenciacije tumorja (22). Mejna vrednost 35 E/ml za CA 125 je za predoperativno diagnostiko koristnejša od vrednosti 65 E/ml, saj ima prva pri bolnicah s tumorjem v stadiju I občutljivost 87 %, druga pa le 47 % (23). Označevalec CA 125 ni dovolj občutljiv, da bi lahko izključil subklinično bolezen. To pomeni, da vrednost titra CA 125 pod mejno vrednostjo ne izključuje bolezni (po zaključenem zdravljenju, na primer s kirurškim posegom in kemoterapijo lahko sicer dosežemo normalizacijo tumorskega označevalca, bolezen pa ni nujno ozdravljena). Spremembe v ravnih antigena (znižanje, zvišanje ali če je nespremenjen) so na splošno soodvisne z odgovorom na zdravljenje. Bolnice s trajno zvišano ravno označevalca CA 125 še tri mesece po zdravljenju imajo običajno odporen tumor. Trajno zvišana raven CA 125 med zdravljenjem, ali če se raven celo zvišuje, kaže na neustrezno zdravljenje. Koristno je meritve tumorskih označevalcev razširiti. Zaradi individualnih razlik in prepoznavanja trenda moramo meritve ponavljati v določenem časovnem zaporedju (24). Odziv tumorja lažje ugotovimo z določanjem kombinacije več tumorskih označevalcev. V ta namen uporabljamo linearno diskriminantno analizo (25). S pomočjo te metode lahko uvrstimo bolnice v skupino z ugodnim in skupino z neugodnim potekom bolezni.

Pozni vpeljeni dejavniki

Obsegajo različne načine zdravljenja po operaciji, *second-look* operacije, operacije zaradi ponovitve in spremembe zdravljenja (*second-line* zdravljenje). Potek bolezni je odvisen od obdobja do pojava ponovitve, preostalega tumorja po primarni operaciji in zmanjšanja tumorja s sekundarno operacijo. Če pri *second-look* operaciji ne najdemo znakov malignoma, lahko računamo s petletnim preživetjem pri okoli 72 %, v nasprotnem primeru pa le pri okoli 10 % bolnic (26).

Zaradi številnih sprememb v kemoterapiji je vrednotenje napovednih dejavnikov, ki so povezani z njo, težavno. Prvotnemu zdravljenju z doksorubicinom in ciklofosamidom so že pred dvajsetimi leti dodali cisplatin (27). Nato so vpeljali še karboplatin, epirubicin in prednimustin (28). Uporablja se tudi topotekan, oralni etopozid, gemcitabin, navelbin in liposomni doksorubicin. Trenutno najpogosteje uporabljene, predvsem pri adenokarcinomih, so spojine platine, ciklofosamid, paclitaksel in docetaksel (29–33). Predvsem od slednjih dveh si obetamo še nekoliko uspešnejše zdravljenje te zahrbtno bolezni.

Petletno preživetje bolnic s tumorjem v stadiju III, ki prejmejo popolno kemoterapijo, je sicer nekoliko, vendar ne značilno boljše od preživetja bolnic, katerih zdravljenje s citostatiki ni popolno zaradi spremljajočih ter nacepljenih boleznih in stanj, ki ne dovoljujejo popolne kemoterapije ali manjšega števila zaporednih kemoterapij. To velja enako za bolnice s preostalim tumorjem po operaciji ali brez njega. Dolgotrajen učinek kemoterapije lahko pričakujemo predvsem pri bolnicah brez preostalega tumorja po operaciji, saj pet let preživi 66,7 % bolnic brez tumorja in le 21,1 % bolnic s preostalim tumorjem, ne glede na popolnost kemoterapije.

Zaključek

Poznamo številne napovedne dejavnike, s katerimi lahko ob ugotovitvi raka jajčnikov ali kasneje sklepamo na potek bolezni.

Analiza teh dejavnikov je pokazala, da trenutno temeljni načini zdravljenja, ki obsegajo korenito operacijo in agresivno dodatno zdravljenje, ne smejo odvrniti naše pozornosti od pomembnosti zgodnjega odkrivanja raka jajčnikov in s tem zagotavljanja ugodnih začetnih pogojev zdravljenja.

Zahvala

Avtor se zahvaljuje prevajalki Marijani Gajšek Marchetti za pomoč pri obdelavi rokopisa.

Literatura

1. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 413–20.
2. Heintz APM, Van Oosterom AT, Baptist J, et al. The treatment of advanced ovarian carcinoma, I: clinical variables associated with prognosis. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 347–58.
3. Kurjak A, Pašalić L, Marton U, Kupešić S, Ilijaš M, Pavlič Z. Metode probira ili ranog otkrivanja raka jajnika. *Gynaecol Perinatol* 1994; 3: 75–81.
4. Sevela P, Vavra N, Schemper M, Salzer H. Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 2349–52.
5. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 263–73.
6. Khoo SK, Hurst T, Kearsley J, et al. Prognostic significance of tumor ploidy in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 284–8.
7. Obermair A, Handisurya A, Kaider A, Sevela P, Kölbl H, Gitsch G. The relationship of pretreatment serum hemoglobin level to the survival of epithelial ovarian carcinoma patients. *Cancer* 1998; 83: 726–31.
8. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B* 1972; 34: 187–202.
9. Lawless JF. *Statistical models and methods for lifetime data*. New York: Wiley; 1982. p. 45–9.
10. Swenerton KD, Hislop TG, Spinelli J, LeRiche JC, Yang N, Boyes DA. Ovarian carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 264–70.
11. van Houwelingen JC, ten Bokkel Huinink WW, van den Burg MEL, van Oosterom AT, Neijt JP. Predictability of the survival of patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 769–73.
12. Redman JR, Petroni GR, Saigo PE, Geller NL, Hakes TB. Prognostic factors in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 515–23.
13. Rakar S, Štolfa A, Kovačič J. Ovarijski karcinom: današnje stanje in perspektive. *Zdrav Vestn* 1994; 63: 569–71.

14. Burghardt E, Lahousen M. Limfadenektomija u sklopu operativnog liječenja raka jajnika. *Gynaecol Perinatol* 1992; 1: 167–9.
15. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to stage I/II patients and superior survival to other stage III patients. *Cancer* 1998; 83: 1555–60.
16. Baiocchi G, Raspagliesi F, Grosso G, et al. Early ovarian cancer: Is there a role for systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy? *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 103–8.
17. Gorišek B. Rezultati liječenja primarnog karcinoma jajnika na Ginekološkom odelu Opće bolnice u Mariboru. *Gynaecol Perinatol* 1994; 3: 1–4.
18. Schueler JA, Trimbos JB, Hermans J, Fleuren GJ. The yield of surgical staging in presumed early stage ovarian cancer: Benefits or doubts? *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 95–102.
19. Lavin PT, Knapp RC, Malkasian G, Whitney CW, Berek JC, Bast RC Jr. CA 125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 223–7.
20. Lahousen M, Stettner H, Pickel H, Urdl W, Pürstner P. The predictive value of a combination of tumor markers in monitoring patients with ovarian cancer. *Cancer* 1987; 60: 2228–32.
21. Niloff JM, Knapp RC, Lavin PT, et al. The CA 125 assay as a predictor of clinical recurrence in epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 56–60.
22. But I, Gorišek B. Preoperative value of CA 125 as a reflection of tumor grade in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 166–72.
23. Mimica M. Predoperacijske vrijednosti serumskog CA 125 u bolesnica s tumorima jajnika. *Gynaecol Perinatol* 1993; 2: 71–4.
24. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309: 883–7.
25. Stettner H. A tumour-marker combination versus second-look surgery in ovarian cancer, 2: mathematical model. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 209–12.
26. Kos L. Operativna terapija ginekoloških malignih tumora. In: Kurjak A, ed. *Ginekologija i perinatologija*. Zagreb: Naprijed; 1989. p. 135–74.
27. Ehrlich C. Treatment of advanced epithelial ovarian cancer using cisplatin, adiamycin, and cytoxan. *Clin Obstet Gynecol* 1983; 10: 325–35.
28. Petru E. Adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin/Epirubicin beim radikal operierten Ovarialkarzinom. *Arch Gynec Obstet* 1989; 245: 623–5.
29. Uršič Vrščaj M. Rak jajčnika. In: Fras AP, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 1994. p. 305–8.
30. Marth C, Trope C, Vergote IB, Kristensen GB. Ten-year results of a randomised trial comparing cisplatin with cisplatin and cyclophosphamide in advanced, suboptimally debulked ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1175–80.
31. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1–6.
32. Seetalarom K, Kudelka AP, Verschraegen CF, Kavanagh JJ. Taxanes in ovarian cancer treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9: 14–20.
33. Kaye SB. Is there any impact of new drugs on the outcome of treatment for ovarian cancer? *Educational book of the 23rd ESMO Congress, Athens. European society for medical oncology*, 1998; 23–6.

Prispelo 11. 11. 1998