

**Maciej Stukan**

**Ocena czynników prognostycznych w raku jajnika  
na podstawie przebiegu operacji pierwotnej, leczenia  
chemicznego jak też operacji cytoredukcyjnych.**

**rozprawa na stopień doktora nauk medycznych**

Praca wykonana  
w Katedrze i Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej  
Akademii Medycznej w Gdańsku  
Kierownik i Promotor: Prof. dr hab. n med. Janusz Emerich  
Gdańsk 2007

## Spis treści:

1. Wprowadzenie.	4
2. Wstęp.	9
2.1. Patogeneza i czynniki ryzyka.	10
2.2. Patofizjologia raka jajnika.	12
2.3. Histopatologia raka jajnika.	13
2.4. Stopień zaawansowania klinicznego raka jajnika.	13
2.5. Zakres operacji pierwotnej.	14
2.6. Rozpoznanie i badania przesiewowe w celu wczesnego wykrywania raka jajnika.	15
2.7. Niezaawansowany rak jajnika.	17
2.8. Zaawansowany rak jajnika.	18
2.9. Chemioterapia w zaawansowanym raku jajnika.	20
2.10. Operacja sprawdzająca w leczeniu raka jajnika.	22
2.11. Wznowa raka jajnika.	22
2.12. Wtórna cytoredukcja.	23
2.13. „Wznowa raka jajnika jako choroba przewlekła”.	24
3. Czynniki prognostyczne w raku jajnika.	26
3.1. Wiek i stan ogólny chorych.	26
3.2. Stopień zaawansowania klinicznego.	26
3.3. Typ histologiczny i stopień zróżnicowania histopatologicznego.	27
3.4. Zabieg cytoredukcyjny.	28
3.5. Wodobrzusze.	29
3.6. CA 125.	30
3.7. Operacja typu „second-look”.	30
3.8. Dodatkowe czynniki prognostyczne.	30
3.9. Rodzaj zastosowanej chemioterapii.	31
3.10. Czynniki prognostyczne we wznowie raka jajnika.	32
4. Cele pracy.	33
5. Materiał i metody.	34
- Potencjalne czynniki prognostyczne dla całej grupy 1000 chorych z rakiem jajnika (FIGO I – IV).	36
- Parametry opisujące zmiany w jamie brzusznej (MI-1)	40
- Parametry opisujące zmiany w jamie brzusznej (MI-2)	41
- Potencjalne dodatkowe czynniki prognostyczne dla chorych w I stopniu zaawansowania.	43
- Potencjalne dodatkowe czynniki prognostyczne dla chorych z zaawansowanym rakiem jajnika.	44

- Potencjalne czynniki prognostyczne dla chorych z wznową raka jajnika.	45
- Obliczenia statystyczne.	49
6. Wyniki.	51
6.1. Długość obserwacji i 5-letnie przeżycia.	51
6.2. Charakterystyka badanych grup chorych.	51
- charakterystyka chorych w I – IV stopniach zaawansowania	52
- charakterystyka chorych w I stopniu zaawansowania	56
- charakterystyka chorych w zaawansowanym raku jajnika	59
- charakterystyka chorych operowanych z powodu wznowy	64
6.3. Wyniki dla całej grupy 1000 chorych.	69
6.3.1. Analiza jednoczynnikowa.	70
6.3.2. Analiza wieloczynnikowa i modele prognostyczne.	78
6.3.3. Wyniki analizy przy użyciu sieci neuronowej.	83
6.4. Analiza dla grupy chorych w I stopniu zaawansowania klinicznego.	84
6.4.1. Analiza jednoczynnikowa.	84
6.4.2. Analiza wieloczynnikowa.	90
6.5. Wyniki dla grupy chorych w stopniach zaawansowania IIB – IV.	94
6.5.1. Analiza jednoczynnikowa.	94
6.5.2. Analiza wieloczynnikowa.	112
6.5.3. Określenie grupy ryzyka i modele prognostyczne.	115
6.6. Wyniki dla grupy chorych operowanych z powodu wznowy raka jajnika.	120
6.6.1. Analiza jednoczynnikowa.	120
6.6.2. Analiza wieloczynnikowa i modele prognostyczne.	129
7. Dyskusja.	135
7.1. Grupa w I – IV stopniach zaawansowania klinicznego.	136
7.2. Grupa w I stopniu zaawansowania.	141
7.3. Grupa z zaawansowanym rakiem jajnika.	143
7.4. Wznowa raka jajnika.	147
7.5. Modele prognostyczne.	149
7.6. Model prognostyczny otrzymany przy użyciu sieci neuronowej.	151
7.7. Podsumowanie.	154
8. Wnioski.	155
9. Piśmiennictwo.	157
10. Załącznik nr 1.	171
11. Streszczenie.	172
12. Tabela skrótów używanych w tekście.	174

## 1. Wprowadzenie.

*„Medycyna jest nauką niepewności i sztuką prawdopodobieństwa.” – Sir William Osler, 1904.*

Podstawami praktyki klinicznej w medycynie są diagnoza, leczenie, profilaktyka i prognozowanie. Pierwsze trzy oparte są na działaniu. Prognozowanie jest sztuką i nauką o przewidywaniu i jest oparte na wiadomościach otrzymanych w czasie diagnozy i na doświadczeniach z przeszłości. Wiedza na temat przebiegu choroby i prognozowanie jest integralną częścią procesu podejmowania decyzji dotyczących leczenia [59].

Czynniki prognostyczne można zdefiniować jako zespół cech, które korelują z przeżyciem i określają dalszy przebieg choroby. Ogólnie czynniki prognostyczne odzwierciedlają cechy biologiczne nowotworu (np. typ histologiczny, stopień zróżnicowania komórek nowotworowych), zakres choroby (np. stopień zaawansowania klinicznego), cechy pacjenta (np. wiek, stan zdrowia) [1].

Czynnik prognostyczny jest zmienną, która może tłumaczyć, wyjaśniać pewne różnice w przebiegu choroby i wynikach leczenia jakie są ogólnie przewidziane dla pacjenta z konkretną chorobą.

Wyniki badań nad czynnikami prognostycznymi w chorobach nowotworowych mogą ułatwiać podejmowanie decyzji terapeutycznych, przyczyniać się do lepszego projektowania badań klinicznych nad nowymi formami leczenia chorych, tłumaczyć w pewnym zakresie patogenezę nowotworu oraz stanowić ważną informację dla pacjenta i jego rodziny [32].

Czasami czynniki prognostyczne mają bardzo duże znaczenie dla planowania leczenia. U chorych z rakiem jajnika, w stopniu zaawansowania Ia lub Ib, o wysokim stopniu zróżnicowania histologicznego można odstąpić od leczenia uzupełniającego chemioterapią.

Dwa fundamentalne procesy w medycynie, diagnoza i prognoza, różnią się pod względem ram czasowych. Diagnoza polega na określeniu pewnego stanu lub sytuacji, która już

istnieje, natomiast prognoza odnosi się do określenia zdarzeń w przyszłości, przez co może podlegać zmianom w czasie i nigdy nie jest zmienną stałą. Prognoza jest określeniem, które trudno zdefiniować i rozpatruje się je w kategoriach prawdopodobieństwa. Czynniki, które określa się w celu przewidywania wyników w przyszłości, prognozowania, muszą być oznaczone w jednej chwili czasu. Kontekst, w którym przewiduje się przyszłość musi być „zamrożony” w czasie [59].

Czynniki prognostyczne można podzielić na następujące grupy [Gospodarowicz]:

1. Czynniki opisujące guz (ang. tumor-related) – to zmienne przedstawiające cechy nowotworu i jego wpływ na chorego. Najbardziej charakterystycznymi czynnikami opisującymi guz (tumor-related) są te zawarte w opisie badania histopatologicznego – typ histologiczny guza lub stopień zróżnicowania histologicznego (ang. grade). Jednym z najważniejszych czynników w chorobach nowotworowych jest stopień zaawansowania choroby określany w klasyfikacji TNM lub innej specyficznej dla konkretnego nowotworu (np. wg FIGO). Dodatkowymi czynnikami opisującymi guz mogą być np. masa i wielkość nowotworu, liczba zmian guzowatych, stężenia specyficznych markerów (np. Ca-125). Inną grupą czynników związanych z guzem są te, które opisują biologię nowotworu, włączając w to wykładniki proliferacji, procent komórek w fazie S, ekspresję MIB-1, Ki-67. Receptory hormonalne, markery molekularne i genetyczne należą także do czynników opisujących guz. Zgłaszane przez chorego objawy miejscowe lub ogólne są powodowane przez guz lub charakter jego wzrostu i powinny być również zaliczane do czynników związanych z guzem.
2. Czynniki opisujące chorego (ang. host-related). Są związane z danymi demograficznymi i zalicza się tutaj takie zmienne jak wiek chorego, rasa, płeć, współistniejące inne choroby, waga ciała. Bardzo ważnym czynnikiem w tej grupie jest stan ogólny chorego. Można także wymienić inne zmienne opisujące pacjenta, np. stan zdrowia psychicznego lub nałogi.
3. Czynniki środowiskowe (ang. environment-related) – opisują wpływ otoczenia na pacjenta. Czynniki środowiskowe mogą być związane z pojedynczym pacjentem lub

grupą chorych. Można tu wymienić czynnik lekarza leczącego, system i dostępność do ochrony zdrowia, miejsce zamieszkania, status socjoekonomiczny, edukacja pacjentów i personelu medycznego, wyposażenie techniczne jednostek leczniczych. Jednym z ważniejszych czynników w tej grupie jest wykształcenie, doświadczenie i umiejętności lekarza opiekującego się chorych z nowotworem złośliwym.

4. Jest grupa czynników, których nie można zaliczyć do żadnej z powyższych grup. Można tu np. wymienić stężenie hemoglobiny lub płytek krwi, które mogą być efektem wpływu choroby nowotworowej, czynników zależnych od chorego lub środowiska, w którym pacjent żyje.

Powyższy podział czynników prognostycznych jest teoretyczny i wydaje się trudny do przyjęcia dla lekarza klinicysty. Zaproponowano inny podział, który w lepszy sposób wyróżnia istotność czynników, przedstawiony poniżej:

Podział kliniczny czynników prognostycznych [Gospodarowicz]:

1. Czynniki zasadnicze – to takie, które stanowią podstawę rozpoznania i podejmowania decyzji terapeutycznych. Bez znajomości tych czynników lekarz nie może poprawnie zdiagnozować pacjenta i zaproponować planu leczenia (wymienić można np. stopień zaawansowania choroby nowotworowej, typ histologiczny guza, stopień zróżnicowania histologicznego (tumor-related), wiek i stan ogólny chorego, współwystępujące inne choroby (host-related), jakość leczenia (environment related).
2. Dodatkowe czynniki prognostyczne – to takie, które pozwalają na dokładniejsze prognozowanie przebiegu choroby i wyników leczenia w przypadku indywidualnego pacjenta; nie są niezbędne do podejmowania decyzji co do leczenia (np. masa nowotworu, przerzuty w węzłach chłonnych (tumor-related), płeć, rasa (host-related), status socjoekonomiczny, doświadczenie lekarza (environment-related).
3. Nowe i obiecujące czynniki prognostyczne – to takie, które zostały zidentyfikowane jako ważne i istotne w prognozowaniu przebiegu choroby i wyników leczenia, ale nie zostały jeszcze włączone jako pojęcia funkcjonujące w codziennej praktyce klinicznej. Nie ma

również wystarczających dowodów na znaczenie tych czynników lub obserwacje są niezgodne wśród różnych badaczy (np. ekspresja p53, frakcja komórek w fazie S (tumor-related), współpraca chorego z lekarzem (host-related), dostęp i jakość systemu opieki zdrowotnej, edukacja (environment-related)).

Znajomość czynników prognostycznych jest pomocna dla lekarza i systemu opieki zdrowotnej dla planowania leczenia i dodatkowej opieki. Na podstawie zmiennych opisujących stan choroby w momencie diagnozy można przewidywać przebieg i wyniki leczenia, oraz określić chorych ze złą i dobrą prognozą, dla których można zastosować różne metody lecznicze, a czasami od nich odstąpić. Niezwykle ważnym aspektem znajomości czynników prognostycznych jest właściwe projektowanie badań klinicznych nad nowymi sposobami terapii lub nowymi lekami, szczególnie w chemioterapii, tak aby w sposób najbardziej obiektywny i świadomy porównywać wyniki wprowadzanej metody terapeutycznej.

Bardzo ważnym aspektem w znajomości czynników prognostycznych jest określenie rokowania dla indywidualnego pacjenta i przedstawienie jemu i jego rodzinie planu leczenia i prognozy co do wyleczenia lub ryzyka niepowodzenia. Dla życia pojedynczego pacjenta i jego rodziny są to bardzo ważne wiadomości, szczególnie w obecnych czasach, kiedy ludzie są członkami pewnej społeczności, mają zobowiązania, które wymagają działania i zmian w chwili pojawienia się choroby nowotworowej.

Niestety zawsze analizując czynniki prognostyczne należy mieć na uwadze, że oceniamy szereg zmiennych biologicznych i w żaden sposób nie jesteśmy w stanie stworzyć narzędzia, które z matematyczną precyzją określałoby przewidywaną długość życia, szansę na wyleczenie lub ryzyko wznowy choroby. *„Medycyna jest nauką niepewności i sztuką prawdopodobieństwa.” – Sir William Osler, 1904.*

Sformułowanie doskonałego zestawu czynników prognostycznych i modelu pozwalającego przewidywać przebieg choroby i wyniki leczenia jest tym bardziej trudne, że cały czas zmieniają się schematy leczenia, które nie pozostają bez wpływu na długość przeżycia i jakość życia, a jak dowodzą badania epidemiologiczne poprawiają rokowanie chorych na

przestrzeni czasu. Przewrotnie, często analiza czynników prognostycznych pozwala wyłonić grupę chorych o znacznie gorszym rokowaniu, a od takiej grupy zazwyczaj rozpoczyna się wdrażanie nowych, obiecujących leków i metod terapii.



## 2. Wstęp.

Rak jajnika stanowi około 23% nowotworów złośliwych narządu rodno kobiety, ale jest przyczyną 47% zgonów z powodów onkologicznych w ginekologii. Cztery procent nowych zachorowań i 5% zgonów z powodu nowotworu złośliwego jest spowodowane przez raka jajnika. Ryzyko zachorowania dla kobiet w USA jest wyliczane na 1:70 [65]. Szacowano, że w 2005 roku, w USA było 22 220 nowych zachorowań i 16 210 zgonów z powodu raka jajnika [83].

Zachorowalność na raka jajnika wzrasta wraz z wiekiem, a największe liczebności chorych są w grupie wiekowej 60 – 64 lata, większość chorych znajduje się w przedziale 40 – 84 lata, chociaż nowotwór ten może występować w różnym wieku. Wartość współczynnika zachorowalności mieści się w granicach 9 – 17/100000 i jest najwyższy w krajach uprzemysłowionych, z wyłączeniem Japonii [65]. Najwyższą zachorowalność stwierdza się w Ameryce Północnej i północnej Europie, niższą w Ameryce Środkowej i Południowej, a najniższą w Azji i Oceanii. Najwyższe standaryzowane współczynniki zachorowalności zanotowano w Yukon w Kanadzie – 19,9, a następnie w Austrii – 15,1, wśród kobiet rasy białej na Hawajach i Wielkiej Brytanii - 14,2. Najniższą zachorowalność zanotowano w Afryce w Mali i w Algierii (współczynnik standaryzowany odpowiednio 0,7 i 1,2), oraz w Qidong (Chiny) i Indiach (1,2). W Europie wysoką zachorowalność stwierdzono w wielu krajach: Austrii, Danii, Irlandii, Norwegii i Szwecji (standaryzowane współczynniki wynosiły odpowiednio 15,1, 14,0, 13,6, 13,3, 13,2 i 12,4) [105].

W Polsce w roku 2002 zanotowano 3267 nowych zachorowań (standaryzowany współczynnik – 11,3) i 2171 zgonów (6,9) z powodu raka jajnika. Był to szósty z najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce (5,7%), a w województwie pomorskim czwarty (6,9%) (248 nowych przypadków w 2002 roku i 129 zgonów). Pod względem umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce w roku 2002 rak jajnika był na 4 miejscu (5,8%), w województwie pomorskim na 5 miejscu (5,4%). Wskaźnik liczby zachorowań do liczby zgonów w powodu nowotworu złośliwego jajnika wynosił 1,5 w 2002 roku w Polsce [181].

Ogólny wskaźnik 5-letniego przeżycia uległ poprawie od 1974 roku, od wartości 37% do 44% [83]. Dla stopnia zaawansowania I, 5-letnie przeżycie wynosi 77,4% (w tym IA – 89,3%, IC – 78,2%), dla stopnia II – 70,6%, dla III – 39,6% (w tym IIIC – 28,9%), IV – 13,4% [69].

## **2.1. Patogeneza i czynniki ryzyka.**

Rak jajnika powstaje w komórkach nabłonka pokrywającego jajnik. Do inicjacji onkogenezy może dochodzić w komórkach nabłonkowych uwięzionych w pęcherzykach okluzyjnych, we wgłobieniach nabłonka powstałych podczas procesu gojenia „rany” po owulacji [91]. Ostatnie badania przedstawiają model mutacji genetycznych, do których dochodzi we wczesnych postaciach raka surowiczego i śluzowego, powstających w nabłonkowych torbielkach okluzyjnych [56, 92].

Czynniki ryzyka raka jajnika można podzielić na związane z reprodukcją lub genetyką.

Do czynników „reprodukcyjnych” zalicza się płodność i stosowanie doustnej antykoncepcji.

W dużym wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym w USA stwierdzono, że ryzyko raka jajnika obniża się o 40% po pierwszym porodzie donoszonej ciąży, i o kolejne 14% przy następnych ciążach [176]. Cięższe zakończone poronieniem lub przedwcześnie zdają się mieć słabe działanie ochronne w stosunku do raka jajnika i wpływ ten jest znacznie mniejszy niż w przypadku ciąż donoszonych. Podobnie okres karmienia piersią nieznacznie obniża ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy jajnika [139].

W dużej, populacyjnej analizie stwierdzono, że ryzyko raka jak również innych nowotworów złośliwych jajnika zmniejsza się u kobiet, które rodziły. Dla raka jajnika ryzyko względne u rodzących 5 i więcej razy wynosiło 0,4 w porównaniu z nieródkami [139].

Stosowanie doustnej hormonalnej antykoncepcji powoduje zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jajnika. Przyjmowanie preparatów przez 3 i więcej lat obniża ryzyko o 30-50%. W literaturze różnie jest interpretowany ochronny mechanizm działania tabletek antykoncepcyjnych na wystąpienie raka jajnika. Sugerowano, że estrogeny z progestagenami hamując owulację zmniejszają liczbę uszkodzeń nabłonka powierzchniowego jajnika, a w tym miejscu, podczas gojenia może dochodzić do onkogenezy [47, 139]. Tymczasem, Schildkraut i wsp badali wpływ składu tabletek

antykonceptyjnych na ryzyko raka jajnika i stwierdzili, że większa zawartość progestagenów wpływa bardziej ochronnie i to nawet po stosunkowo krótkim czasie stosowania [148]. W drugim dużym badaniu epidemiologicznym nie stwierdzono korelacji między zawartością progestagenów w tabletkach antykonceptyjnych a siłą działania ochronnego w stosunku do zachorowania na raka jajnika. Autorzy tego badania podają również, że zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jajnika jest podobne dla kobiet, które zaprzestały przyjmowanie doustnej antykoncepcji więcej niż 30 lat przed badaniem, jak dla tych, które odstawiły tabletki hormonalne w czasie krótszym niż 10 lat [118]. Progestageny biorą udział w procesie apoptozy, która jest bardzo ważnym procesem eliminacji komórek z nieprawidłowym DNA [140, 148]. W metaanalizie stwierdzono zmniejszenie ryzyka raka jajnika o 10-12% na każdy rok przyjmowania doustnej antykoncepcji [67].

Czynniki genetyczne mogą być przyczyną dziedzicznych predyspozycji do zachorowania na raka jajnika (około 10% wszystkich chorych). Wyróżnia się dwa zespoły genetyczne, w których istnieje większe niż w populacji ogólnej ryzyko zachorowania na raka jajnika: 1. Zespół rak piersi – rak jajnika, związany z mutacjami w genach supresorowych BRCA1 i BRCA2. 2. Zespół Lynch II, w którym u członków rodziny występują zachorowania na raka okrężnicy, piersi, jajnika, endometrium i prostaty (ryzyko wystąpienia raka jajnika u kobiet, w ciągu całego życia wynosi 10 – 13%) [97, 158]. U kobiet z mutacją w genie BRCA stwierdzono wzrost o 28 – 40% ryzyka wystąpienia raka jajnika w ciągu życia [49]. Nowotwory, które występują u chorych z mutacjami w genach BRCA mają najczęściej typ surowiczny, rozpoznawane są w młodszym wieku, mediana 48 lat [142]. Niektórzy badacze podają, że nosicielki mutacji w genie BRCA mają lepsze rokowanie co do przeżycia w porównaniu z chorymi bez mutacji [17]. Stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka jajnika u nosicielek mutacji genu BRCA, jeżeli wykonano u tych pacjentek profilaktyczne wycięcie jajników [86, 138, 159]. Istnieje także przekonanie, że kobiety z mutacją w BRCA mają większe ryzyko zachorowania na pierwotnego raka otrzewnej. Stwierdzono, że nosicielki mutacji miały 11,3 razy relatywnie większe ryzyko wystąpienia u nich raka jajowodu i 37,7 razy większe relatywne ryzyko rozwinięcia się u nich pierwotnego raka otrzewnej, w

porównaniu z grupą kobiet bez zmian w genie BRCA. Nosicielki mutacji w genie BRCA, po profilaktycznym usunięciu jajników mogą zachorować na pierwotnego raka otrzewnej [93].

## **2.2. Patofizjologia raka jajnika.**

Uważa się, że rak jajnika jest klonem jednej komórki, w której doszło do złożonych zmian genetycznych. Teoretycznie najpierw powstaje zmiana brodawkowata, która wyrasta do światła torbieli lub torbielki okluzyjnej jajnika, a później dochodzi do naciekania ściany i przejścia nowotworu poza torbiel. Wyróżnia się trzy możliwości przejścia komórek raka poza jajnik. Pierwsza to bezpośrednie naciekanie otaczających tkanek (jajowody, macica, pęcherz moczowy, prostata). Druga możliwość to przerzuty komórek naczyniami chłonnymi do węzłów miednicznych i paraaortalnych. W niskich stopniach zaawansowania klinicznego raka jajnika stwierdzano obecność komórek nowotworowych w węzłach chłonnych nawet u 20% chorych, natomiast w zaawansowanych stadiach odnotowano częstsze występowanie przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych [25, 177]. Po trzecie, z miejsca, w którym doszło do naciekania powierzchni jajnika komórki nowotworowe mogą rozprzestrzeniać się w całej jamie brzusznej, a mechanizmy przesuwania tych komórek to ruchy oddechowe przepony, perystaltyka jelit i zmiany w pozycji ciała. Ostatni sposób rozsiewu komórek raka jajnika jest najbardziej niekorzystny z tego powodu, że dochodzi do szybkiego rozprzestrzenia się nowotworu w całej jamie brzusznej, z możliwymi wszczepami na każdym narządzie (jelita, wątroba, sieć większa) [10].

### **2.3. Histopatologia raka jajnika. [65, 150]:**

Klasyfikacja histologiczna nabłonkowych guzów jajnika (uproszczona):

- I. Guzy surowicze.
- II. Guzy śluzowe.
- III. Guzy endometrioidalne.
- IV. Guzy jasnokomórkowe.
- V. Guzy Brennera
- VI. Guzy o mieszanej, nabłonkowej strukturze.
- VII. Guzy niezróżnicowane lub niesklasyfikowane raki.

Stopień zróżnicowania histologicznego guza (Grade).

G1 – wysokozróżnicowany

G2 – średni stopień zróżnicowania

G3 - niskozróżnicowany

Gx – stopień zróżnicowania nie możliwy do oceny

### **2.4. Stopień zaawansowania klinicznego raka jajnika. [65, 151]:**

I. Guz ograniczony do jajników

A. Guz ograniczony do jednego jajnika

B. Guzy ograniczone do obu jajników

C. Guzy ograniczone do jednego lub obu jajników oraz:

pęknięcie torebki, guz na powierzchni jajnika, komórki nowotworowe w płynie lub popłuczynach z jamy brzusznej

II. Zajęcie narządów miednicy małej

A. Naciek na macicy lub jajowodach

B. Naciek innych tkanek miednicy małej

C. IIA/B z dodatnim wynikiem badania na obecność komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach z jamy brzusznej

III. Przerzuty wewnątrztrzewnowe poza miednicą mniejszą i/lub przerzuty do węzłów chłonnych pozaotrzewnowych lub pachwinowych

A. Mikroskopowe przerzuty potwierdzone histologicznie

B. Naciek śródtrzewnowy nie przekracza średnicy 2cm (węzły chłonne nie zajęte)

C. Nacieki śródtrzewnowe o średnicy większej niż 2cm i/lub zajęte węzły pozaotrzewnowe / pachwinowe

IV. Przerzuty odległe (wysięk nowotworowy opłucnej, przerzuty do mięszu wątroby)

## **2.5. Zakres operacji pierwotnej.**

Dzięki operacji pierwotnej można postawić ostateczne rozpoznanie raka jajnika, a zakres oraz cel zabiegu są ściśle określone i uwarunkowane stopniem zaawansowania. Jest to bardzo ważny etap leczenia chorych z nowotworem jajnika. Zalecane procedury chirurgiczne to: otwarcie jamy brzusznej w linii środkowej, pobranie popłuczyn do badania histologicznego, usunięcie guza jajnika, jajników, jajowodów i macicy, dokładna ocena makroskopowa i palpacyjna narządów jamy brzusznej, wycięcie sieci większej, biopsja węzłów chłonnych miednicznych i paraaortalnych, wycięcie wyrostka robaczkowego w przypadku guzów śluzowych, oraz ślepe biopsje otrzewnej z całej jamy brzusznej [64, 65, 154]. Wykonanie powyższych procedur warunkuje prawidłowe zdiagnozowanie chorej w I stopniu zaawansowania, ponieważ w sytuacji, gdy nie stwierdza się zmian makroskopowych, możliwe są mikro przerzuty w wymienionych wyżej tkankach, i w takim przypadku ograniczenie operacji do wycięcia macicy z przydatkami lub usunięcie tylko guza jajnika, może spowodować błędną ocenę stopnia zaawansowania i przez to później błędy w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Leczenie operacyjne oszczędzające może być zastosowane w wybranej grupie chorych, które chcą jeszcze urodzić dziecko, a warunki są

następujące – laparotomia z procedurami opisanymi powyżej, ale bez wycięcia macicy i z pozostawieniem makroskopowo niezmienionego drugiego jajnika, nie powinno się pobierać biopsji ani wycinków. Konieczne jest śródoperacyjnie badanie histopatologiczne guza jajnika, w którym stwierdza się, że ma on charakter nowotworu złośliwego [65].

Celem operacji pierwotnej w zaawansowanym raku jajnika jest maksymalna cytoredukcja, czyli wycięcie tkanki nowotworowej (guzów jajników z naciekami na otaczające tkanki i przerzutów z całej jamy brzusznej) w możliwie największym zakresie, tak aby po zabiegu nie pozostawiono makroskopowych zmian guzowatych, lub były one mniejsze niż 1cm. Opis operacji cytoredukcyjnych jest zawarty w dalszym akapitach tekstu.

## **2.6. Rozpoznanie i badania przesiewowe w celu wczesnego wykrywania raka jajnika.**

Niestety, tylko około 19% chorych jest diagnozowana z chorobą ograniczona tylko do jajników, a około 9% z nowotworem naciekającym tylko tkanki w miednicy mniejszej. U większości chorych (68%) rozpoznanie następuje już w chwili rozsiewu choroby w całej jamie brzusznej (lub poza) [83]. Rozpoznanie raka jajnika w zaawansowanym stopniu klinicznym znacznie pogarsza rokowanie.

Nie ma charakterystycznych objawów dla chorych z rakiem jajnika. Kobiety z guzem jajnika mogą nie zgłaszać żadnych dolegliwości. W zaawansowanym stadium choroby mogą występować niespecyficzne objawy, takie jak bóle brzucha lub podbrzusza (70% w II – IV i 50% w I), powiększenie obwodu brzucha (52% w III i IV), zaparcia i objawy ze strony układu moczowego (30%), duszność spowodowana wodobrzuszem lub płynem w jamach opłucnowych. Rak jajnika może występować w każdym wieku, ale najczęściej chore są między 40 i 70 rokiem życia, przy czym pacjentki w starszym wieku mają bardziej zaawansowaną chorobę w chwili rozpoznania (średnia wieku 50 lat w stopniach I i II, i 56 lat w III i IV) [160]. U pacjentki z guzem jajnika według klinicystów zaleca się:

- zebranie dokładnego wywiadu w kierunku czynników ryzyka raka jajnika, występowania innych nowotworów u niej i członków jej rodziny;
- wykonanie badania przedmiotowego z oceną piersi, badaniem ginekologicznym i badaniem „per rectum”;

- wykonanie badania ultrasonograficznego sondą przezpochwową;
- wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej w celu wykluczenia lub stwierdzenia przerzutów w płucach;
- można wykonać tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy małej w celu oceny zaawansowania choroby;
- jeżeli istnieje podejrzenie naciekania przewodu pokarmowego zaleca się wykonanie radiologicznego badania z podaniem kontrastu lub kolonoskopię, w celu wykluczenia pierwotnego nowotworu w jelicie [65].

Wiadomo jest z literatury, że wykrycie zmian nowotworowych w niskich stopniach klinicznego zaawansowania w sposób znaczący poprawia wyniki leczenia jak też przeżycia. Sądzone, że marker nowotworowy CA 125, badanie ultrasonograficzne i połączenie tych dwóch metod badawczych mogłoby przyczynić się do częstszego wykrywania raka jajnika w I i II stopniu zaawansowania. Niestety tylko około połowa chorych z niezaawansowanym rakiem jajnika ma podwyższone stężenia CA 125, powyżej wartości referencyjnych [10]. CA 125 nie jest specyficznym markerem, ponieważ jego stężenie w surowicy może być podwyższone w innych chorobach, także o niezłośliwym charakterze jak endometrioza, i nie tylko w schorzeniach ginekologicznych (w marskości wątroby, niewydolności krążenia, gruźlicy, sarkoidozie) [79]. W przeprowadzonych badaniach na dużych populacjach kobiet nie udowodniono, aby oznaczenia markera CA 125 [38], badania ultrasonograficzne sondą przezpochwową [117] lub połączenie oznaczeń CA 125 z badaniem USG [26] mogły spełniać funkcję badań przesiewowych w celu wczesnego wykrywania raka jajnika.

Największe nadzieje wiąże się z badaniami nad macierzami – analiza spektrum surowicy krwi. Określono 100% czułości i 95% specyficzności tej metody w wykrywaniu chorych na raka jajnika [130]. Obecnie nie ma dowodów na to, aby istniały badania o charakterze przesiewowym dla wczesnego wykrywania raka jajnika, chociaż zaleca się oznaczanie CA 125 i wykonywanie USG TV u kobiet z grupy ryzyka raka jajnika [10].



## 2.7. Niezaawansowany rak jajnika.

Według danych FIGO u około 30% chorych jest wykrywany we wczesnym stopniu klinicznym (I i II). Chore z guzem ograniczonym do jednego lub dwóch jajników, o wysokim stopniu zróżnicowania histologicznego mają 5-letnie przeżycia powyżej 90% i można u nich odstąpić od następnego leczenia cytostatykami. Potencjalne czynniki prognostyczne dla wystąpienia wznowy we wczesnym raku jajnika to stopień zróżnicowania histologicznego, typ histologiczny guza, pęknięcie guza jajnika podczas zabiegu, zrosty z torbielą jajnika, istnienie wodobrzusza [36, 172]. W dużym badaniu nad chorymi w I stopniu zaawansowania stwierdzono, że najważniejszym czynnikiem dla przewidywania ryzyka wznowy był stopień zróżnicowania histologicznego – stwierdzenie G3 w stosunku do G1 zwiększało ryzyko nawrotu choroby prawie o 9 razy [168].

Stwierdzono, że czynnik ludzki, specjalizacja i doświadczenie lekarza operującego, ma bardzo duże znaczenie w prawidłowym określeniu stopnia zaawansowania nowotworu u chorych ze zmianami makroskopowymi ograniczonymi do jajników. Istotne jest wykonanie wszystkich zalecanych procedur chirurgicznych (wymienione wcześniej) podczas operacji pierwotnej. Stwierdzono, że ginekolodzy onkolodzy przestrzegali zaleceń u 97% chorych, ginekolodzy u 52% i chirurdzy ogólni u 35% [108].

Na podstawie wyników łącznej analizy dwóch dużych randomizowanych badań klinicznych (EORTC i ICON) nad zastosowaniem chemioterapii w niezaawansowanym raku jajnika (nie analizowano chorych w stopniach IA i IB, G1) stwierdzono istotne różnice pomiędzy grupami chorych, które były poddane leczeniu adjuwantowemu (5-letnie przeżycia 82%) i tym, które były tylko poddane obserwacji po operacji (5-letnie przeżycia 74%). Odnotowano także różnice w czasie wolnym od choroby, na korzyść grupy pacjentek, które otrzymały leczenie uzupełniające. W badaniu EORTC przyjęto wyraźne kryteria włączenia do programu: chore w stopniu klinicznym IA-IB z guzem średnio- i niskozróżnicowanym (G2-G3), chore w stopniu IC-IIA, i chore w stopniach IA-IIA z typem jasnokomórkowym raka jajnika. W analizie tej grupy chorych nie wykazano różnic w długości przeżycia pomiędzy chorymi, które otrzymały chemioterapię i tymi, które były tylko obserwowane po operacji. Analiza podgrupy wykazała

pozytywny wpływ leczenia uzupełniającego na długość przeżycia u pacjentek, u których wykonano niepełny zakres operacji (nie wszystkie, wymagane procedury chirurgiczne) [14]. Dla chorych w stopniu zaawansowania IA-IB, z nowotworem o wysokim stopniu zróżnicowania histologicznego (G1), u których wykonano zabieg operacyjny wg standardów opisanych powyżej, mają bardzo dobre rokowanie i stosowanie uzupełniającego leczenia nie poprawia rokowania co do długości przeżycia ani ryzyka wystąpienia wznowy [65].

## **2.8. Zaawansowany rak jajnika.**

Okolo 70% chorych z rakiem jajnika jest rozpoznawanych w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego [63]. Standardem leczenia jest zabieg cytoredukcyjny z następową chemioterapią. [65]. Celem operacji pierwotnej w zaawansowanym raku jajnika jest wycięcie tkanki nowotworowej (guzów jajników z naciekami na otaczające tkanki i przerzutów z całej jamy brzusznej) w możliwie największym zakresie, tak aby po zabiegu nie pozostawiono makroskopowych zmian guzowatych (cytoredukcja całkowita), lub były one mniejsze niż 1cm (cytoredukcja optymalna) [10, 39, 105].

W 1934 roku pierwszy raz wprowadzono pojęcie chirurgii cytoredukcyjnej w raku jajnika.

Meigs uważał, że aby uzyskać większą skuteczność radioterapii pooperacyjnej należało usunąć jak najwięcej tkanki nowotworowej [110]. Kolejne doniesienie na temat cytoredukcji pojawiło się w 1968 roku [116], ale dopiero w publikacji Griffithsa z 1975 roku udokumentowano prawie liniową zależność między wielkością tkanki nowotworowej pozostawionej po zabiegu a długością przeżycia chorych z rakiem jajnika [60].

Nie przeprowadzono randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych na temat wpływu leczenia cytoredukcyjnego, ale bardzo liczne analizy retrospektywne i prospektywne potwierdzają istotny wpływ tego typu operacji na długość przeżycia i ryzyko wystąpienia wznowy. Ponadto można wymienić kilka teorii określających w jaki sposób chirurgiczne pomniejszenie masy nowotworu może wpływać na przebieg choroby: 1. Chirurgiczna cytoredukcja potencjalnie usuwa klony komórek opornych na cytostatyki, 2. Wycięcie dużych zmian guzowatych powoduje usunięcie słabo unaczynionych tkanek nowotworowych, przez co poprawia się dostęp cytostatyków w odpowiednich stężeniach do pozostałych komórek

raka, 3. Im mniejsza objętość guza tym szybsze działanie cytostatyków i większa szansa na uzyskanie klinicznej remisji, 4. Zmniejszenie masy nowotworowej powoduje poprawę stanu ogólnego, apetytu, a to warunkuje prawidłowe odżywianie i stan układu immunologicznego chorej [10]. Na podstawie teoretycznego modelu matematycznego dla badania związku wrażliwości guza na leki i odsetka spontanicznych mutacji, stworzonego przez Goldie i Coldmana, przewiduje się, że prawdopodobieństwo nie stwierdzenia komórek chemoopornych spada, gdy guz osiągnie pewien krytyczny rozmiar, zdeterminowany przez jego biologiczną zdolność do spontanicznych mutacji [57]. Praktycznie oznacza to, że mniejsze guzy mogą być bardziej efektywnie leczone chemioterapią.

Udowodniono, że pierwotna chirurgiczna cytoredukcja jest bardzo ważnym etapem w leczeniu chorych na raka jajnika, a najważniejszym czynnikiem prognostycznym przedstawiającym efekt końcowy operacji jest średnica największej zmiany guzowatej pozostawionej w jamie brzusznej po zabiegu (ang. residual disease, R, choroba resztkowa). Definicja optymalnej cytoredukcji zmieniała się w czasie przyjmując wartości  $R < 1,5$  cm do  $R < 3$  cm [9, 60]. Najczęściej przyjmowaną wartością graniczną była wielkość 2 cm. Obecnie przyjęto, że optymalna cytoredukcja to taka, w której R jest mniejsze niż 1 cm [30, 106], jednak liczni uczeni, klinicyści sugerują, że celem w leczeniu operacyjnym raka jajnika powinna być całkowita, a nie optymalna cytoredukcja [41, 81]. Mediana i pięcioletnie przeżycia w grupie chorych z zaawansowanym rakiem jajnika po cytoredukcji do  $R < 1$  cm wynosiły odpowiednio 56 miesięcy i 50%, zaś w innych grupach: R pomiędzy 1 i 2 cm – 31 miesięcy i 31%,  $R > 2$  cm – 28 miesięcy i 21% [30], a różnice istotne statystycznie zachodziły tylko pomiędzy grupami  $R < 1$  cm i R 1-2 cm, oraz  $R < 1$  cm i  $R > 2$  cm. W innym opracowaniu nie stwierdzono różnic w medianie przeżycia w zależności od wielkości pozostawionych zmian nowotworowych jeżeli były one większe niż 2 cm [73].

Jak wynika z wielu prac klinicznych, określenie wielkości guzków jest zależne od operatora, więc ma cechy subiektywnej oceny. Udowodniono znamienne różnice w określaniu wielkości tych samych zmian przez różnych lekarzy [137]. Pojęcie cytoredukcji całkowitej to usunięcie tkanek nowotworu w taki sposób, że po operacji nie stwierdza się makroskopowych zmian w jamie brzusznej, i to powinno być celem pierwotnej operacji cytoredukcyjnej [41].

Jak wykazano usuwanie makroskopowo niezmiennych węzłów chłonnych miednicznych i paraaortalnych nie poprawia długości przeżycia pacjentów w porównaniu z usuwaniem tylko zmienionych węzłów [125].

W wybranych przypadkach, według literatury, gdy nie udało się wykonać optymalnej cytoredukcji, można rozważyć cytoredukcję odroczoną w czasie (interval debulking), po podaniu 3 kursów chemioterapii, którą kontynuuje się po leczeniu operacyjnym. Wykazano istotne wydłużenie czasu wolnego od choroby i przeżycia chorych poddanych takiej procedurze, w porównaniu z pacjentami, którzy po nieoptymalnej cytoredukcji otrzymali tylko chemioterapię. Odroczone leczenie operacyjne może mieć zastosowanie u chorych, którzy z przyczyny złego stanu ogólnego i przeciwwskazań nie mogli być poddani leczeniu operacyjnemu na początku [24]. Takie samo badanie przeprowadzono w USA przez GOG i nie wykazano, aby odroczone cytoredukcja miała wpływ na wydłużenie życia lub czasu wolnego od choroby. Stwierdzono natomiast, że wielkość zmian guzowatych przed rozpoczęciem drugiego zabiegu miała istotne znaczenie prognostyczne co do przeżycia – odsetek zgonów wśród chorych, u których stwierdzano zmiany większe niż 1cm był o 71% wyższy niż tych, u których zmiany były mniejsze niż 1cm [141].

Istnieją również opinie podważające wartość cytoredukcji w leczeniu raka jajnika, a ich autorzy uważają, że czynniki biologiczne nowotworu determinują zarówno to czy możliwa będzie optymalna cytoredukcja jak i wrażliwość nowotworu na chemioterapię [34, 76]. W dużej meta-analizie stwierdzono, że każde zwiększenie o 10% odsetka chorych z optymalną cytoredukcją poprawiało medianę przeżycia o 4,1%, natomiast wprowadzenie analogów platyn do leczenia raka jajnika spowodowało wzrost mediany przeżycia o 53% [76].

## **2.9. Chemioterapia w zaawansowanym raku jajnika.**

Standardem postępowania jest zastosowanie u każdej chorej z zaawansowanym rakiem jajnika chemioterapii systemowej złożonej z pochodnej platyn i taksanów. Skuteczność pochodnych platyn, szczególnie cisplatyny potwierdzono w randomizowanych badaniach w późnych latach '80 [120, 173]. Meta-analizy oceniające ponad 40 randomizowanych badań, potwierdziły poprawę rokowania u chorych, gdy zastosowano chemioterapie opartą na

pochodnych platyn, w porównaniu z innymi kombinacjami [29, 174]. W późnych latach '80 i wczesnych '90 ustalono, że paclitaxel może być skuteczny w leczeniu raka jajnika. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez GOG porównywano grupy chorych otrzymujących cyklofosfamid z cisplatyną i paclitaxel z cisplatyną i stwierdzono istotne różnice w czasie wolnym od choroby (13 vs. 18 miesięcy,  $p=0,01$ ) i w długości przeżycia (24 vs. 38 miesięcy,  $p<0,001$ ) [109]. Karboplatyna jest pochodną platyn i powoduje mniej objawów ubocznych i powikłań związanych z leczeniem chemicznym niż cisplatyna (pierwsza działa mielotoksycznie, druga nefrotoksycznie). W kolejnych randomizowanych badaniach stwierdzono podobną skuteczność kombinacji chemioterapii, gdy zastosowano cisplatynę lub carboplatynę, przy czym potwierdzono mniejszy odsetek działań niepożądanych w ramieniu z karboplatyną [13, 123].

Obecnie zalecane schematy chemioterapii raka jajnika przedstawia się następująco:

- Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> przez 3 godziny i Karboplatyna AUC\* 6 przez 1 godzinę
  - Paclitaxel 135mg/m<sup>2</sup> przez 3 godziny i Cisplatyna 75mg/m<sup>2</sup> przez 6 godzin
  - Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> przez 3 godziny i Cisplatyna 75mg/m<sup>2</sup> przez 6 godzin
- podawanie co 3 tygodnie, sześć razy [65].

\* AUC – objaśnienie w tabeli skrótów.

Rola chemioterapii dootrzewnowej (IPC) w leczeniu raka jajnika jest kontrowersyjna, chociaż wyniki ostatnich badań GOG wykazały bardzo optymistyczne wyniki. Główne przyczyny wątpliwości co do uznania IPC za standard leczenia są związane z wyższą toksycznością oraz powikłaniami związanymi z podawaniem cytostatyków dootrzewnowo. Badania potwierdzające wyższą skuteczność IPC nad chemioterapią dożylną (IV) w leczeniu I linii (po zabiegu operacyjnym) przeprowadzono w 1996 roku, jednak wadą tego programu był brak stosowania paclitaxelu [2]. Trzy kolejne badania nie potwierdziły pozytywnego wpływu IPC [52, 136, 178]. Markman wykazał, że chore które otrzymały IPC po operacji pierwotnej miały istotnie dłuższy czas do wznowy ( $p=0,01$ ) oraz granicznie istotne dłuższe przeżycia ( $p=0,05$ ). Wadą tego programu był fakt zastosowania 2 cykli chemioterapii wysokodawkowej przed podaniem IPC [102].

Grupa GOG przeprowadziła randomizowane badania kliniczne, w których porównano wpływ chemioterapii dożylniej i dootrzewnowej w pierwszej linii leczenia chorych z rakiem jajnika lub pierwotnym rakiem otrzewnej w stopniu zaawansowania III wg FIGO, u których wykonano cytoredukcję z pozostawieniem guzków mniejszych niż 1cm. Pierwsza grupa otrzymała paclitaxel i cisplatynę dożylnie (IV), druga paclitaxel dożylnie i cisplatynę dootrzewnowo (IP). Tylko 42% chorych z grupy IP otrzymało wszystkie 6 zaplanowanych cykli chemioterapii, ale w tej grupie stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie o 5,5 miesiąca czasu do wystąpienia wznowy (23,8 vs. 18,3 miesiąca;  $p=0,05$ ) i wydłużenie całkowitego przeżycia o 15,9 miesiąca (65,6 vs. 49,7;  $p=0,03$ ). W grupie IP stwierdzono więcej powikłań i efektów ubocznych chemioterapii oraz gorszą jakość życia podczas leczenia, w porównaniu z grupą, która otrzymywała cytostatyki dożylnie. Po roku obserwacji nie stwierdzono już różnic w jakości życia między badanymi grupami [5].

#### **2.10. Operacja sprawdzająca w leczeniu raka jajnika.**

Operacja sprawdzająca (SL) jest zabiegiem przeprowadzanym u chorych z rakiem jajnika, u których stwierdza się całkowitą remisję kliniczną po zakończeniu pierwszej linii leczenia, a celem jest ustalenie reakcji na zastosowanie leczenia. Nie stwierdzono, aby fakt wykonania operacji SL wpływał na długość przeżycia, chociaż informacje o stanie choroby uzyskane w trakcie tego zabiegu mają znaczenie w rokowaniu [65].

#### **2.11. Wznowa raka jajnika.**

U większości chorych na raka jajnika choroba jest rozpoznawana w zaawansowanym stopniu klinicznym (60 – 70%). Przy zastosowaniu leczenia operacyjnego z następową chemioterapią można uzyskać 70 – 80% remisji. Wznowa choroby jest obserwowana u prawie 75% przypadków zdiagnozowanych w zaawansowanym stopniu klinicznym [111]. U chorych, u których stwierdzono wznowę najczęściej stosowane są cytostatyki, a także leczenie operacyjne, hormonoterapię oraz w wybranych przypadkach radioterapię. Chorych dzieli się w zależności od czasu jaki upłynął od zakończenia pierwszej linii chemioterapii do wystąpienia wznowy i jeżeli czas ten był dłuższy niż 6 miesięcy to przyjmuje się, że pacjent

miał nowotwór wrażliwy na pochodne platyn (platinum-sensitive), jeżeli natomiast czas był krótszy niż 6 miesięcy to przyjmuje się, że taki rak jajnika wykazuje oporność na cytostatyki (platinum-resistant) [104]. Stwierdzono, że im dłuższy czas między zakończeniem leczenia I linii i wznową tym lepsze rokowanie [103].

U chorych z nowotworem wrażliwym na pochodne platyn, u których wystąpiła wznowa, w badaniu ICON 4 stwierdzono istotne wydłużenie czasu przeżycia i czasu wolnego od choroby, gdy stosowano połączenie dwóch leków – paclitaxel i karboplatyna (odpowiednio 29 i 12 miesięcy), w porównaniu z grupą, która otrzymywała tylko karboplatynę w monoterapii (odpowiednio 24 i 9 miesięcy) [127]. Dla chorych, u których wystąpiła znaczna neurotoksyczność po paclitaxelu podaje się inne cytostatyki takie jak: gemcytabinę [132] lub liposomalną doxorubicynę [131].

Według literatury, u chorych z nowotworem wykazującym oporność na pochodne platyn są wymieniane dwie możliwości postępowania. Pierwsza to zakwalifikowanie do programów badawczych, druga to kontynuacja chemioterapii, ale bez pochodnych platyn (liposomalna doxorubicyna, topotekan, etopozyd, gemcytabina), przy czym odpowiedź na leczenie stwierdza się u 10 – 15% chorych, którzy otrzymywali powyższe leki z monoterapii lub w postaci kombinacji dwóch, trzech wymienionych wyżej leków [65].

## **2.12. Wtórna cytoredukcja.**

Wtórne chirurgiczne zabiegi cytoredukcyjne mają duże znaczenie w leczeniu wznowy raka jajnika i mogą być zastosowane w pewnym etapie postępowania z chorymi, po zakończonej pierwszej linii leczenia (operacja pierwotna i chemioterapia). Na podstawie zbiorczej analizy stwierdzono, że mediana długości przeżycia chorych, jeżeli wykonano cytoredukcję optymalną (różne definicje, z  $R < 0,5\text{cm}$ ,  $R < 1\text{cm}$  i  $R < 2\text{cm}$ ) wynosiła 9 – 56,9 miesiąca, jeżeli natomiast wykonano cytoredukcję nieoptymalną to mediana przeżycia zawierała się między  $< 8$  a 25,1 miesiąca. Najlepsze wyniki leczenia obserwowano, kiedy podczas operacji z powodu wznowy udało usunąć się wszystkie makroskopowe zmiany nowotworowe. Autorzy podają różne mediany długości przeżycia – od 29 do 100 miesięcy, i te wyniki są lepsze niż w grupach chorych, u których wykonano cytoredukcję optymalną ( $R < 1\text{cm}$ ) [114]. W

podsumowaniu pracy poglądowej autorstwa Munkahara stwierdzono, że w żadnym badaniu, w którym chore z wznową raka jajnika otrzymały tylko chemioterapię, długości przeżycia były tak optymistyczne jak u chorych leczonych operacyjnie z następowym podaniem cytostatyków [114].

Jednym z najważniejszych czynników prognostycznych dla wyników leczenia wznowy raka jajnika jest czas od zakończenia I linii leczenia do wystąpienia nawrotu. Stwierdzono to zarówno w pracach na temat leczenia operacyjnego jak i chemioterapii [105, 114]. Chorzy operowani po czasie wolnym od choroby dłuższym niż 24 miesiące od zakończenia I linii leczenia są grupą, w której wtórne leczenie chirurgiczne może przynieść największe korzyści [65, 82, 163], chociaż jeżeli uda się usunąć wszystkie makroskopowe zmiany to pozytywny wpływ na długość przeżycia można obserwować nawet w czasie operacji SL [74].

Ustalono czynniki dla opisanego optymalnych kandydatów do wtórnej cytoredukcji: 1. Czas od stwierdzenia remisji do wznowy choroby dłuższy niż 12 miesięcy. 2. Potencjalna możliwość wykonania całkowitej cytoredukcji. 3. Remisja po chemioterapii pierwszej linii. 4. Dobry stan ogólny chorej. 5. Młodszy wiek pacjentki [8].

### **2.13. „Wznowa raka jajnika jako choroba przewlekła”.**

Omawiając problem wznowy raka jajnika należy zauważyć pojawiającą się w literaturze nową koncepcję podejścia do leczenia tej choroby. Dla wielu pacjentów, u których następuje nawrót choroby, można znamienne przedłużyć czas życia i zmniejszyć dolegliwości przy odpowiednim zastosowaniu chemioterapii i leczenia operacyjnego. Dla takiej grupy chorych można przyjąć koncepcję, że „rak jajnika jest chorobą przewlekłą” i niemożliwe jest całkowite wyleczenie, ale zmniejszenie objawów nawracającej choroby poprzez umiejętne stosowanie dostępnych metod leczenia (chemioterapia lub leczenie operacyjne np. w przypadkach niedrożności przewodu pokarmowego, pojedynczego guza w jamie brzusznej lub odległego przerzutu). Autorzy koncepcji raka jajnika jako choroby przewlekłej, dla lepszego zrozumienia problemu porównują chorych z rakiem jajnika do chorych np. z cukrzycą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Podkreśla się, że istotą określenia raka jajnika jako choroby przewlekłej jest zrozumienie, że realnym celem leczenia wznowy lub przetrwałej



choroby nowotworowej jajnika jest przedłużenie życia z dobrą lub czasami bardzo dobrą jakością życia. O ile czasami udaje się zmniejszyć dolegliwości bólowe lub poprawić wydolność ogólną przy zastosowanym leczeniu możliwe są poważne powikłania i istotne pogorszenie jakości życia (neurotoksyczność, zakażenia przez osłabienie układu odpornościowego itp.) [101].

### **3. Czynniki prognostyczne w raku jajnika.**

Najważniejszymi czynnikami prognostycznymi w raku jajnika są wiek i ogólny stan zdrowia chorych w chwili zdiagnozowania, stopień zaawansowania klinicznego, stopień zróżnicowania histologicznego, typ histologiczny guza, wodobrzusze, zakres operacji cytoredukcyjnej (choroba resztkowa i liczba guzków pozostawionych po zabiegu), rodzaj chemioterapii [31, 39, 72, 73, 88, 121, 170].

#### **3.1. Wiek i stan ogólny chorych.**

Większość dużych analiz potwierdza, że wiek i stan ogólny chorych (najczęściej określany w skali ZUBROD-ECOG-WHO, ang. PS – performance status) mają istotny wpływ na wyniki leczenia określając starszy wiek oraz zły stan ogólny w chwili zdiagnozowania jako niekorzystne czynniki rokownicze co do przeżycia [11, 31, 50, 88]. Chore starsze niż 65 lat miały znacząco krótszy czas przeżycia w porównaniu z pacjentkami w wieku poniżej 50 lat – średni czas wynosił odpowiednio 33 i 61 miesięcy. Efekt taki pozostawał nawet w grupie chorych, u których po zabiegu cytoredukcyjnym nie pozostawiono makroskopowych zmian nowotworowych (całkowita cytoredukcja) [175]. U chorych w starszym wieku znacząco częściej stwierdzano nowotwór średnio i niskozróżnicowany, w zaawansowanym stopniu klinicznym, a zabieg cytoredukcyjny częściej był nieoptymalny [129, 165, 175].

#### **3.2. Stopień zaawansowania klinicznego.**

Przeżycie jest bezpośrednio zależne od stopnia zaawansowania klinicznego raka jajnika [16]. Odsetek pięcioletnich przeżyć wynosi dla stopnia I – 74%, II – 58%, III – 30%, IV – 19% [6].

Pięcioletnie przeżycia u chorych w I stopniu zaawansowania, u których wykonano wszystkie procedury operacyjne wynosi 82-95%, natomiast gdy nie przeprowadzono zalecanych czynności dla oceny zakresu choroby 64-78% [70, 126].

### 3.3. Typ histologiczny i stopień zróżnicowania histopatologicznego.

Nie udowodniono, aby typ histologiczny raka jajnika miał znaczenie prognostyczne [16].

Stwierdzono natomiast, że typ śluzowy raka w niezaawansowanym stopniu klinicznym rokuję tak samo jak łagodne surowicze i śluzowe guzy jajnika, jednak w III i IV stopniu ma wyraźnie złe rokowanie, być może z powodu oporności na analogi platyn [16]. Typ jasnokomórkowy stanowi 5-10% raków jajnika. Znaczenie prognostyczne tego typu jest niejednoznaczne, jednak wielu autorów zaleca leczenie chemiczne nawet w I stopniu zaawansowania [50, 65]. Niekorzystne rokowanie tego typu histologicznego jest stwierdzane przez licznych autorów w analizach wieloczynnikowych [41, 99, 121, 122, 145]. Z drugiej strony obserwowane lepsze rokowanie u chorych z typem jasnokomórkowym i śluzowym może wynikać z częstszego diagnozowania we wczesnym stopniu klinicznym [11]. Pięcioletnie przeżycia u chorych z typem śluzowym raka jajnika we wczesnym stadium wynoszą 96%, jednak w zaawansowanym stopniu klinicznym, dla typów śluzowego, jasnokomórkowego i niskozróżnicowanego jest to już tylko 22% [70]. Większość badań nad czynnikami prognostycznymi na dużej liczbie chorych, w analizach wieloczynnikowych nie potwierdza niezależnego wpływu typu histologicznego na przeżycie chorych z rakiem jajnika [20, 30, 31, 70, 72, 87, 98, 167, 168, 170].

Wartość prognostyczna stopnia zróżnicowania histologicznego została ogólnie przyjęta, [16, 31, 70, 75, 88, 96], szczególnie we wczesnym stopniu zaawansowania [16, 50, 113, 168, 169], określając dobre rokowanie u chorych z guzem o wysokim stopniu zróżnicowania (G1), w przeciwieństwie do średnio- (G2) i niskozróżnicowanych (G3). Są jednak doniesienia, które nie potwierdzają niezależnego znaczenia prognostycznego stopnia zróżnicowania histologicznego [18, 85, 121, 165, 170, 171], jednak większość z tych opracowań dotyczyło tylko zaawansowanego raka jajnika (FIGO III i IV). Jakościowa ocena stopnia zróżnicowania histologicznego jest subiektywna i obserwuje się dużą zmienność opisywanych wyników w zależności od badającego, przez to wartość prognostyczna tego parametru jest obniżona [16, 39]. Istnieją inne metody analizy patologii nowotworowego guza jajnika – są to ilościowe analizy morfometryczne, z których takie jak średni obszar i objętość jądra komórkowego w komórce lub tzw. odchylenie standardowe z obszaru zajmowanego przez jądro komórkowe

(ang. SDNA) są opisywane jako niezależne czynniki prognostyczne [18, 15, 149, 154], zaś inne, jak np. indeks aktywności mitotycznej (MAI), procent objętości nabłonka (VPE), nie mają takiej wartości [18, 149, 154].

### **3.4. Zabieg cytoredukcyjny.**

Zabieg cytoredukcyjny jest uznanym, jednym z ważniejszych czynników prognostycznych z udowodnionym niezależnym wpływem na przeżycie [16, 21, 30, 31, 41, 42, 70, 73, 85, 87, 90, 96, 121, 170, 171].

Choroba resztkowa (residual disease, R) jest to wymiar największej zmiany nowotworowej pozostawionej w jamie brzusznej po operacji i jest sposobem przedstawienia zakresu zabiegu cytoredukcyjnego. Stwierdzono, że każde zwiększenie o 10% odsetka chorych z optymalną cytoredukcją było związane ze 4,1 – 5,5% wzrostem średniego czasu przeżycia [21, 76], natomiast każde zwiększenie o 10% odsetka chorych z całkowitą cytoredukcją wydłużało czas przeżycia o 6,9% [76].

Według klinicystów zakres zabiegu cytoredukcyjnego zależy w dużym stopniu od doświadczenia lekarza operującego. Procent chorych, u których osiągnięta jest optymalna cytoredukcja waha się od mniej niż 25% (wtedy mediana przeżycia wynosi 22,7 miesiąca) do 75% (mediana przeżycia 33,9 miesiąca) w zależności od ośrodka, w którym wykonany został zabieg [21]. Największy odsetek chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, u których wykonano cytoredukcję do  $R < 1$  cm wynosił 98,8% [41]. Porównywano długość przeżycia chorych w zależności od tego czy lekarz operujący był ginekologiem onkologiem, ginekologiem czy chirurgiem. Najlepsze wyniki stwierdzono, gdy operatorem był lekarz ze specjalizacją ginekologii onkologicznej (mediana przeżycia chorych - 29 miesięcy), a najgorsze, gdy zabieg wykonywał chirurg ogólny (mediana przeżycia - 10 miesięcy) [87]. W kilku analizach wykazano, że specjalizacja lekarza operującego była niezależnym czynnikiem prognostycznym dla przeżycia chorych z rakiem jajnika [43, 87, 166].

Chociaż choroba resztkowa jest najczęściej używanym parametrem do określenia zakresu zabiegu cytoredukcyjnego, nie zawsze czynnik ten ma niezależną wartość prognostyczną. Być może dlatego, że ważna jest całkowita objętość pozostawionej tkanki nowotworowej, a

nie wielkość największej zmiany guzowatej. Różnie bowiem rokują chore z pozostawionymi po zabiegu kilkoma zmianami mniejszymi niż 2 cm, a inaczej gdy stwierdza się drobnoguzkowy rozsiew nowotworowy. Dlatego liczba postawionych guzków po operacji ma wartość prognostyczną w wielu analizach [9, 16, 96], szczególnie w grupie chorych, u których wykonano optymalną cytoredukcję [51, 72], a niektórzy nawet stwierdzają, że to właśnie ten parametr ma wpływ na przeżycie, a choroba resztkowa (R) traci niezależne znaczenie prognostyczne w analizie wieloczynnikowej [157].

Niektórzy autorzy negują wartość optymalnej cytoredukcji w IV stopniu zaawansowania raka jajnika [15, 58], jednak większość doniesień potwierdza dłuższe przeżycia chorych, u których wykonano zabieg z  $R < 2$  cm [20, 35, 95, 115]. Stwierdzono nawet, że pozytywny efekt optymalnej cytoredukcji był widoczny niezależnie od lokalizacji guza przerzutowego stanowiącego o IV stopniu zaawansowania, a jedynymi niezależnymi czynnikami prognostycznymi były wielkość choroby resztkowej w jamie brzusznej i wiek chorych [35].

### **3.5. Wodobrzusze.**

Wodobrzusze jest negatywnym czynnikiem prognostycznym w raku jajnika [1, 31, 39, 88, 121], zarówno w zaawansowanym [30, 41, 84, 99, 157], jak i we wczesnym stopniu klinicznym [36, 50, 113], jednak nie ma tak istotnego znaczenia jak np. stopień zaawansowania klinicznego lub zakres zabiegu cytoredukcyjnego. Dowodem na to jest duża liczba badań nad chorymi w zaawansowanym stopniu klinicznym, w których analiza wieloczynnikowa nie wykazała niezależnego znaczenia prognostycznego wodobrzusza [11, 19, 21, 27, 54, 75, 85, 96, 122, 164, 170, 171]. Również Vergote w dużym wieloośrodkowym badaniu nad chorymi we wczesnym raku jajnika nie stwierdził, aby wodobrzusze było niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [168].

### **3.6. CA 125.**

Podwyższone stężenia markera nowotworowego CA 125 w surowicy jest negatywnym czynnikiem prognostycznym we wczesnym raku jajnika [39]. Nie stwierdzono aby oznaczenia tego markera miały znaczenie rokownicze dla chorych z zaawansowaną chorobą. Należy zauważyć, że u połowy pacjentów z typem śluzowym nowotworu wartość CA 125 jest w granicach normy.

### **3.7. Operacja typu „second-look”.**

Fakt wykonania oraz przebieg zabiegu SL mogą mieć cechy czynników prognostycznych. W grupie chorych w stopniu zaawansowania IIIc i IV, u których po operacji pierwotnej nie pozostawiono zmian większych niż 1 cm, stwierdzono tylko dwa niezależne czynniki prognostyczne co do przeżycia – fakt przeprowadzenia operacji typu „second-look” oraz liczba guzów pozostawionych po operacji pierwotnej [51]. Współczynnik ryzyka zgonu w tej grupie chorych wynosił 0,38 jeżeli wykonano zabieg SL, w porównaniu z obserwacją kliniczną. Przeprowadzenie zabiegu SL może dostarczyć informacji na temat stanu choroby, co ma znaczenie prognostyczne, ponieważ jeżeli stwierdzana jest przetrwała choroba nowotworowa, to chore ze zmianami mikroskopowymi rokuje znacznie lepiej niż inne [107], a stwierdzenie przetrwałej choroby o wymiarach większych niż 1 cm rokuje źle, nawet jeżeli zostanie przeprowadzona całkowita cytoredukcja w trakcie zabiegu SL [8, 37, 146].

### **3.8. Dodatkowe czynniki prognostyczne.**

Ploidia DNA jest ważnym i uznanym czynnikiem prognostycznym zarówno we wczesnym jak i zaawansowanym raku jajnika. Stwierdzenie aneuploidii rokuje źle, szczególnie w I i II stopniu zaawansowania [16, 50, 112, 154, 169]. Parametr nazywany indeksem DNA (DI) wyraża stopień aneuploidii DNA. W szczególnej grupie chorych w stopniu zaawansowania Ia – IIa, z guzem o wysokim stopniu zróżnicowania histologicznego, stwierdzono, że DI był jedynym istotnym czynnikiem prognostycznym co do przewidywania czasu wolnego od choroby i nie zachodziła zależność DI od innych czynników klinicznych i morfometrycznych [149].

Mutacja p53 jest stwierdzana w 40 – 60% zaawansowanego i około 15% wczesnego raka jajnika. Nadekspresja p53 w III i IV stopniu związana jest z 10 – 20% obniżeniem odsetka pięcioletnich przeżyć [16]. Istnieją sprzeczne doniesienia określające p53 jako istotny czynnik prognostyczny w raku jajnika [55, 148], we wczesnym stopniu klinicznym [152, 154], oraz negujące jego wartość prognostyczną [68, 77, 84]. Bardzo ciekawej obserwacji dokonał Eltabbakh i wsp. stwierdzając, że jedynym czynnikiem pozwalającym niezależnie przewidzieć możliwość wykonania optymalnej cytoredukcji u chorych w III i IV stopniu zaawansowania jest ocena ekspresji p53. Gdy wykryto nadekspresję p53, prawdopodobieństwo wykonania doszczętnego zabiegu istotnie zmniejszyło się [45]. Marker proliferacji Ki-67 może mieć wartość prognostyczną w raku jajnika [16, 84]. Kaern w swoim badaniu wydzielił dwie grupy chorych o skrajnie różnym rokowaniu i stwierdził, że w grupie z krótkim czasem przeżycia (mediana 16 miesięcy) u każdej chorej odnotowano ekspresję Ki-67 [84].

Ekspresja EGFR (receptor czynnika wzrostu naskórka) w guzie jest związana z gorszym rokowaniem w raku jajnika [19, 152].

Bardzo istotnym molekularnym czynnikiem prognostycznym we wczesnym raku jajnika jest VEGF (naczyniowy śródnabłonkowy czynnik wzrostu). Jego nadekspresja związana jest ze złym rokowaniem. Ponadto w analizie wieloczynnikowej nie stwierdzono, aby inne czynniki kliniczne miały znaczenie rokownicze, jeżeli była nadekspresja VEGF. Średnie przeżycia w zależności od ekspresji VEGF wynosiły 18 (wynik pozytywny) i 120 miesięcy (wynik negatywny) [124].

Kilka dodatkowych czynników morfometrycznych oraz ich znaczenie prognostyczne przedstawiono w akapicie o typie histologicznym.

### **3.9. Rodzaj zastosowanej chemioterapii.**

Kilku autorów rozpatruje rodzaj zastosowanej chemioterapii jako czynnik prognostyczny, ponieważ tak jak zabieg cytoredukcyjny, leczenie adjuwantowe jest terapią, która ma wpływ na ostateczny wynik. W dużych meta-analizach stwierdzano znacząco lepsze rokowanie u chorych, u których zastosowano analogi platyn w porównaniu z innym leczeniem [76, 170],

jednak obecnie standardem jest podawanie analogów platyn w chemioterapii raka jajnika i błędem byłoby stosować inne schematy.

### **3.10. Czynniki prognostyczne we wznowie raka jajnika.**

Uznanymi czynnikami prognostycznymi we wznowie raka jajnika co do przeżycia są czas od zdiagnozowania i zakończenia ostatniej chemioterapii do wystąpienia wznowy (im dłuższy czas tym lepsze rokowanie), wielkość, lokalizacja i liczba zmian nowotworowych (małe, nieliczne zmiany, najlepiej zlokalizowane w miednicy małej są pozytywnymi czynnikami), typ histologiczny guza (złe rokowanie w typie śluzowym), stan ogólny chorej (lepszy stan zdrowia, zarówno określony przed operacją pierwotną jak i w chwili stwierdzenia wznowy poprawia wyniki leczenia) oraz stężenie hemoglobiny (zła prognoza przy niskich wartościach) [39, 40, 111].



#### **4. Cele pracy.**

1. Ocena znanych czynników prognostycznych u chorych na raka jajnika.
  
2. Określenie niezależnych czynników prognostycznych, które mają wpływ na długość przeżycia w grupach chorych z rakiem jajnika:
  - a. w stopniach zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji FIGO I – IV
  - b. w stopniu I
  - c. w zaawansowanym raku jajnika
  - d. u chorych operowanych z powodu wznowy raka jajnika
  
3. Próba określenia nowych czynników prognostycznych na podstawie oceny przebiegu operacji pierwotnej, chemioterapii i operacji cytoredukcyjnych z powodu wznowy procesu nowotworowego.
  
4. Wyznaczenie modeli prognostycznych i grup ryzyka dla chorych z rakiem jajnika:
  - a. w stopniach zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji FIGO I – IV
  - b. w stopniu I
  - c. w zaawansowanym raku jajnika
  - d. u chorych operowanych z powodu wznowy raka jajnika

## **5. Materiał i metody.**

Dokonano retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej chorych operowanych z powodu raka jajnika w latach 1989 – 2005 w Klinice Ginekologii Akademii Medycznej w Gdańsku.

Z książek operacyjnych odszukano dane chorych operowanych z powodu raka jajnika, a następnie po otrzymaniu pełnej dokumentacji medycznej (historia choroby) uzyskano pełne informacje, które posłużyły do analizy.

Wszystkie dane medyczne dla każdej włączonej do badania chorej były oceniane i określone osobiście przez autora rozprawy doktorskiej. Nie korzystano z usług osób trzecich.

Pierwotny zabieg był wykonany w Klinice Ginekologii Akademii Medycznej w Gdańsku (n=924, tj. 92,4% chorych) lub w szpitalach Trójmiasta (n=76, tj. 7,6% chorych).

Informacje na temat przeżycia chorych uzyskano z:

- wpisu w dokumentacji medycznej
- informacji z Wojewódzkiego Centrum Onkologii, Gdańsk
- rozmowy telefonicznej z pacjentką lub rodziną
- informacji z Urzędów Miast właściwych miejscu zameldowania chorych.

Dane na temat przeżycia całej badanej grupy ustalono w styczniu 2007, a okres obserwacji dla chorych obliczano od czasu operacji pierwotnej do chwili zgonu lub chwili zakończenia badania tj. styczeń 2007.

### **5.1. Warunki włączenia danych (dostępne w dokumentacji medycznej) opisujących chore na raka jajnika do analizy czynników prognostycznych określanych podczas operacji pierwotnej:**

1. Oryginalny wynik badania histopatologicznego, z potwierdzeniem pierwotnego, nabłonkowego nowotworu złośliwego (raka) jajnika.
2. Każda chora musiała być poddana leczeniu chirurgicznemu.
3. Cały i czytelny protokół operacyjny.
4. Karty wypisowe z chemioterapii.
5. Zebrany, czytelny wywiad medyczny zawierający opis dolegliwości chorej, wywiad położniczo-ginekologiczny, informacje na temat innych współistniejących chorób i przebytych operacji, oraz dokumentacja z obserwacji w trakcie hospitalizacji.

### **5.2. Warunki wyłączenia z analizy czynników określanych podczas operacji pierwotnej:**

1. Wynik ostatecznego badania histopatologicznego inny niż nabłonkowy, złośliwy nowotwór jajnika, lub brak badania w dokumentacji medycznej.
2. Chore ze złośliwym nowotworem jajnika o charakterze przerzutowym (nie pierwotny).
3. Chore z nowotworem łagodnym jajnika.

4. Chore z nowotworem o granicznej złośliwości (borderline ovarian tumor).
5. Brak oryginalnego, pełnego i czytelnego opisu zabiegu operacyjnego (protokołu).
6. Brak ogólnego wywiadu medycznego oraz dokumentacji z obserwacji w trakcie hospitalizacji.
7. Brak dokumentacji z chemioterapii.

### **5.3. Warunki włączenia danych (dostępne w dokumentacji medycznej) opisujących chore z wznową raka jajnika do analizy czynników prognostycznych:**

1. Wynik badania histopatologicznego potwierdzający wznowę raka jajnika.
2. Każda chora musiała być poddana leczeniu chirurgicznemu z powodu wznowy.
3. Cały i czytelny protokół operacyjny.
4. Karty wypisowe z chemioterapii.
5. Każdy przypadek z wznową musiał mieć pełną dokumentację medyczną i określone czynniki prognostyczne z pierwotnego leczenia operacyjnego (z czasu pierwszej operacji i diagnozy), czyli każdy przypadek z wznową był wcześniej w grupie 1000 chorych, które posłużyły do analizy czynników prognostycznych z chwili leczenia pierwotnego.

### **5.4. Warunki wyłączenia z analizy czynników określanych w czasie wznowy:**

1. Brak lub wynik badania histopatologicznego nie potwierdzający charakteru nabłonkowego nowotworu złośliwego zmian guzowatych.
2. Brak opisu zabiegu operacyjnego.
3. Przypadek każdej chorej operowanej z powodu wznowy, ale chora ta nie była włączona do analizy czynników prognostycznych w chwili diagnozy (1000 przypadków).

**Stosując powyższe kryteria, do analizy włączono 1000 chorych operowanych z powodu raka jajnika.**

### **5.5. Ocena czynników prognostycznych w podgrupach.**

Dokonano osobnych analiz czynników określonych przy operacji pierwotnej dla:

1. Całej grupy 1000 chorych, niezależnie od stopnia zaawansowania.
2. Grupy chorych w I stopniu zaawansowania klinicznego (n=187)  
Zdecydowano się analizować taką grupę, ponieważ w I stopniu klinicznego zaawansowania można wyróżnić odrębne, charakterystyczne dla tej grupy potencjalne czynniki prognostyczne, oraz nie funkcjonuje tu pojęcie cytoredukcji oraz choroby resztkowej.

3. Grupy chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, w stopniach klinicznych IIB – IV (n=797) (dodatkowo analizowano osobno grupę chorych w stopniach III – IV).  
Zdecydowano się analizować grupę chorych w stopniu zaawansowania IIB-IV a nie III-IV (ogólnie przyjęte kryterium podziału na wczesny i zaawansowany rak jajnika) ponieważ:
- cytoredukcja i pojęcie choroby resztkowej (R) może być zastosowane w IIB (np. naciek na esicę, prostatę, pęcherz moczowy)
  - taki podział zastosowano w literaturze [90, 175].

W celu oceny czynników prognostycznych, określonych we wznowie raka jajnika analizowano:

1. Grupę 147 chorych, u których wystąpiła wznowa raka jajnika po czasie wolnym od choroby dłuższym niż 6 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia.

## **5.6. Potencjalne czynniki prognostyczne dla całej grupy 1000 chorych z rakiem jajnika (FIGO I – IV).**

Poniżej wymieniono analizowane czynniki oraz ich opis i wartości jakie mogą przyjmować.

### **5.6.1. Czynniki zasadnicze.**

1. Stopień zaawansowania klinicznego raka jajnika wg FIGO.

W analizie zastosowano podział na 4 główne stopnie zaawansowania:

- I. Guz ograniczony do jajników
- II. Zajęcie narządów miednicy mniejszej
- III. Przerzuty wewnątrztrzewnowe poza miednicą mniejszą i/lub przerzuty do węzłów chłonnych pozaotrzewnowych lub pachwinowych
- IV. Przerzuty odległe (wysięk nowotworowy opłucnej, przerzuty do mięszu wątroby)

2. Typ histologiczny guza.

W analizie wyróżniono następujące typy histologiczne nowotworu:

- I. Guzy surowicze.
- II. Guzy śluzowe.
- III. Guzy endometrioidalne.
- IV. Guzy jasnokomórkowe.
- V. Guzy o mieszanej, nabłonkowej strukturze.
- VI. Guzy niezróżnicowane lub niesklasyfikowane raki.

oraz użyto następującego podziału stopnia zróżnicowania histologicznego:

G1 – wysokozróżnicowany

G2 – średni stopień zróżnicowania

G3 - niskozróżnicowany

Gx – stopień zróżnicowania nie możliwy do oceny

3. Wiek chorych w chwili operacji i diagnozy raka jajnika.

4. Stan ogólny chorego.

Oceniano wg skali ECOG/WHO/Zubrod [119]:

0 – Bez dolegliwości

1 – Występują dolegliwości, ale wystarczy pomoc ambulatoryjna. Ograniczony w wykonywaniu forsownych zajęć. Może wykonywać lekką pracę, np. praca w domu lub biurze.

2 – Występują objawy. Czas spędzony w łóżku lub siedzący tryb życia mniej niż 50% dnia. Wystarczy opieka ambulatoryjna. Jest w stanie całkowicie wykonywać podstawowe czynności fizjologiczne, ale nie jest w stanie wykonać żadnej pracy.

3 - Występują znaczne objawy choroby. Zmuszony do leżącego lub siedzącego trybu życia przez więcej niż 50% dnia. Zdolny tylko w ograniczonym zakresie wykonywać podstawowe czynności.

4 – Całkowity brak wydolności. Nie jest w stanie wykonywać żadnych czynności, w tym także podstawowych fizjologicznych. Tylko leżący tryb życia.

5 – Zgon.

5. Wodobrzusze.

Na podstawie opisu zabiegu operacyjnego odnotowano występowanie wodobrzusza. Przyjęto wartość 500 ml i więcej (jeżeli podano w opisie wartość) lub subiektywne stwierdzenie operującego (nie podano wartości liczbowej objętości, ale napisano, że wodobrzusze występowało) jako definicję występowania wodobrzusza.

Definicja występowania wodobrzusza oparta na odczuciu operującego była w klasyfikacji stopni zaawansowania raka jajnika wg klasyfikacji FIGO z 1973 [3] i taka też została przyjęta przez Vergote w pracy na temat czynników prognostycznych w I stopniu zaawansowania raka jajnika [168].

6. Średnica największej zmiany pozostawionej w jamie brzusznej po operacji (Choroba resztkowa, R, ang. residual disease)

Przyjęto następujące przedziały określające średnicę największego guza pozostawionego po operacji pierwotnej:

- R = 0 cm – po zabiegu nie stwierdzano makroskopowych zmian patologicznych
- R < 2 cm – stwierdzano makroskopowe zmiany guzowate o średnicy mniejszej niż 2 cm
- R (2-5) cm – średnica największego guza zawierała się w przedziale 2 –5 cm
- R > 5 cm – średnica największego guza przekraczała wymiar 5 cm.

Protokół każdej z operacji był analizowany przez autora rozprawy doktorskiej. Wartość R odczytano tak jak podawał operator, chociaż w znaczącej większości przypadków nie było to jednoznacznie napisane w protokole. Wtedy dokładna analiza opisanych zmian, które stwierdzano po otwarciu jamy brzusznej i czynności dokonanych podczas zabiegu pozwoliła autorowi ocenić wielkość R.

Wartość R zmieniała się w czasie. Obecnie obowiązuje kryterium przyjęte przez GOG (R mniejsze lub większe od 1cm) [30].

Analiza została przeprowadzona w dużym przedziale czasowym, w którym stosowano różne definicje wielkości choroby resztkowej. Najbardziej ogólna to granica 2 cm.

Określenia wartości R miały charakter subiektywny z dwóch powodów:

- była to praca retrospektywna – ocena na podstawie protokołów operacyjnych
- ocena wielkości zmian w jamie brzusznej w czasie operacji ma charakter subiektywny i może istotnie różnić się w zależności od osoby oceniającej, co zostało udowodnione w pracy Prefontainea [137].

Przyjęto wartość 2 cm, za graniczą ponieważ:

- analiza została przeprowadzona w dużym przedziale czasowym (1989-2005 – zmieniały się zalecenia odnośnie cytoredukcji optymalnej: R<2cm, potem R<1cm)
- ocena wartości R jest subiektywna [137]

Przyjęto przedziały (2-5)cm i >5cm, ponieważ:

- często operacje miały duży zakres cytoredukcji, uzyskano znaczne pomniejszenie masy nowotworu, ale nie osiągnięto wartości R < 2 cm, np. z powodu pozostawienia płaskiego nacieku na jelicie grubym, który nie upośledzał drożności przewodu pokarmowego (R:2-5cm), lub dużego nacieku w przestrzeni zaotrzewnowej lub nadbrzuszu (R>5cm)
- na podstawie analizy protokołów operacyjnych było możliwe określenie powyższych przedziałów

## 5.6.2. Dodatkowe czynniki prognostyczne.

### 1. Współwystępujące inne choroby.

W celu oceny wpływu innych chorób niż rak jajnika na długość przeżycia przyjęto Indeks Charlson [28], z jedną modyfikacją – jeżeli występowały inne nowotwory złośliwe to nie uwzględniano ich w ocenie wartości indeksu, ale stworzono osobny parametr do oceny wpływu tego schorzenia na długość przeżycia (czynnik opisywany poniżej).

Indeks Charlson stanowił sumę wartości punktowych przyznanych za współistnienie innych chorób na podstawie poniższego kryterium:

Tabela 1. Kryteria określania indeksu Charlson.

Wartość liczbowa	Choroba
1	Zawał mięśnia serca Choroba wieńcowa Nabyta wada serca Choroby naczyń obwodowych Nadciśnienie Choroby mózgowo-naczyniowe Demencja Przewlekła choroba płuc Choroby tkanki łącznej Choroba wrzodowa Łagodna postać choroby wątroby Cukrzyca Inne choroby endokrynologiczne
2	Porażenie połowicze Średniociężka i ciężka choroba nerek Cukrzyca z powikłaniami narządowymi Białaczka Chłoniak
3	Średniociężka i ciężka choroba wątroby
6	AIDS

### 2. Współwystępujące inne nowotwory złośliwe.

Na podstawie analizy dokumentacji medycznej wyróżniono trzy możliwe stany:

- nie było innego nowotworu złośliwego
- współwystępowanie raka piersi

- współwystępowanie innego nowotworu złośliwego

### 3. Masa nowotworu (MI – metastatic index).

W celu ogólnego określenia liczby, miejsca i charakteru zmian przerzutowych w jamie brzusznej stworzono indeks, który można zdefiniować jako sumę wartości określających wielkość zmian guzowatych w różnych miejscach w jamie brzusznej (nadbrzusze, przepona, sieć większa, jelito cienkie, jelito grube, miednica, przestrzeń zaotrzewnowa, otrzewna ścienna). Jest to parametr podobny do Peritoneal Cancer Index (PCI), stworzony przez chirurgów do oceny zmian przerzutowych w jamie brzusznej [44, 80, 162]. Zamiarem autora było zastosowanie PCI, jednak nie było to możliwe z powodu charakteru opisów zabiegów operacyjnych, szczególnie opis zmian na jelicie cienkim (podział na cztery odcinki), oraz podział miednicy na obszary. Na podstawie własnych obserwacji klinicznych (podczas operacji chorych z rakiem jajnika) stworzono parametr MI. Autor przyznaje, że w celu oceny całkowitej masy nowotworu bardziej trafny jest PCI, jednak po pierwsze nie było możliwe przyjęcie tego parametru, a po drugie chciano uwzględnić specyfikę raka jajnika i sposobu operowania tej jednostki chorobowej. Nie było celem określenie całkowitej masy nowotworu.

Tabela 2. Parametry opisujące zmiany w jamie brzusznej przedstawiono wg następującej definicji (MI-1):

Sieć większa	0-bez zmian, 1-drobne guzki, 2-duże ruchome guzy, ale nie obejmujące całej sieci, 3-sieć „deskowata” (cała powierzchnia sieci zmieniona przez jednolity, twardy naciek nowotworowy).
Jelito cienkie	0-bez zmian, 1-drobne guzki, 2-większe guzy lub płaskie nacieki bez upośledzenia drożności jelita, 3-naciek krezki lub guzy powodujące niedrożność jelita.
Jelito grube	0-bez zmian, 1-drobne guzki, 2-większe guzy lub płaskie nacieki bez upośledzenia drożności jelita, 3-guzy powodujące niedrożność jelita.  Uwaga: nie dotyczy zmian na esicy i prostaty – zawarte w opisie miednicy.
Przepona	0-bez zmian, 1-drobne guzki, 2-płaskie nacieki na powierzchni



Węzły chłonne	0-bez zmian, 1-zmienione węzły chłonne, pojedyncza grupa, 2- zmienione węzły chłonne, kilka grup węzłów (zmienione węzły chłonne to takie, w których histologicznie stwierdzono przerzuty komórek nowotworowych lub wg opinii operatora były one zmienione i bardzo podejrzane o zmiany przerzutowe (nie zawsze je wycinano).
Miednica	0-tylko guzy jajników, 1-drobne guzki na otrzewnej, 2-płaskie nacieki na otrzewnej, 3-nacieki lub guzy esicy lub prostaty, 4-obraz miednicy „zamurowanej” (miednica „zamurowana” to stwierdzanie zmian guzowatych i nacieków szczelnie wypełniających miednicę małą, często z zatartymi granicami tkankowymi).
Nadbrzusze	0-bez zmian, 1-drobne guzki, 2-duże guzy na narządach nadbrzusza tj. na żołądku, śledzionie, wątrobie, okolicy trzustki.
Rozsiew drobnoguzkowy (peritonitis carcinomatosus)	0-nie stwierdzano, 1-pojedyncze guzki, 2-liczne guzki („peritonitis carcinomatosus” to przerzuty nowotworowe w jamie brzusznej na powierzchni otrzewnej ściennej i trzewnej, w postaci drobnych guzków).

Tabela 3. Uproszczone parametry opisujące zmiany w jamie brzusznej (MI-2), wg następującej definicji (wyjaśnienie w analizie chorych z zaawansowanym rakiem jajnika):

Sieć większa	0-bez zmian, 1-drobne guzki lub duże ruchome guzy, ale nie obejmujące całej sieci, 2-sieć „deskowata” (cała powierzchnia sieci zmieniona przez jednolity, twardy naciek nowotworowy).
Jelito cienkie	0-bez zmian, 1-drobne guzki lub większe guzy lub płaskie nacieki bez upośledzenia drożności jelita, 2-naciek krezki lub guzy powodujące niedrożność jelita.

Jelito grube	0-bez zmian, 1-drobne guzki lub większe guzy lub płaskie nacieki bez upośledzenia drożności jelita, 2-guzy powodujące niedrożność jelita.  Uwaga: nie dotyczy zmian na esicy i prostaty – zawarte w opisie miednicy.
Przepona	0-bez zmian, 1-drobne guzki lub płaskie nacieki na powierzchni.
Węzły chłonne	0-bez zmian, 1-zmienione węzły chłonne, pojedyncza grupa lub kilka grup węzłów (zmienione węzły chłonne to takie, w których histologicznie stwierdzono przerzuty komórek nowotworowych lub wg opinii operatora były one zmienione i bardzo podejrzane o zmiany przerzutowe (nie zawsze je wycinano).
Miednica	0-tylko guzy jajników, 1-drobne guzki na otrzewnej, 2-płaskie nacieki na otrzewnej, 3-nacieki lub guzy esicy lub prostaty lub obraz miednicy „zamurowanej” (miednica „zamurowana” to stwierdzanie zmian guzowatych i nacieków szczelnie wypełniających miednicę małą, często z zatartymi granicami tkankowymi).
Nadbrzusze	0-bez zmian, 1-drobne guzki, 2-duże guzy na narządach nadbrzusza tj. na żołądku, śledzionie, wątrobie, okolicy trzustki.
Rozsiew drobnoguzkowy (peritonitis carcinomatosa)	0-nie stwierdzano, 1-pojedyncze guzki, 2-liczne guzki („peritonitis carcinomatosa” to przerzuty nowotworowe w jamie brzusznej na powierzchni otrzewnej ściennej i trzewnej, w postaci drobnych guzków).

4. Liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) w trakcie zabiegu lub w okresie okołoperacyjnym (odczytane z dokumentacji medycznej).

Przyjęto przedziały:

- nie przetaczano KKCz
- przetoczono 1 – 2 jednostek
- przetoczono 3 – 5 jednostek

- przetoczono więcej niż 5 jednostek

5. Grupa krwi.

Przyjęto cztery możliwe wartości: A, B, AB, 0.

6. Czynniki Rh krwi.

Przyjęto dwie możliwe wartości: Rh-plus i Rh-minus.

7. Stan hormonalny.

Z dokumentacji medycznej, wywiadu położniczo-ginekologicznego odczytano, czy chora była w okresie po-, czy przedmenopauzalnym.

**5.7. Potencjalne dodatkowe czynniki prognostyczne dla podgrup.  
(określane podczas operacji pierwotnej).**

**5.7.1. Rak jajnika w I stopniu zaawansowania klinicznego:**

1. Pęknięcie torbieli jajnika.

Z protokołu operacyjnego uzyskano informację, czy w trakcie zabiegu doszło do pęknięcia torbieli jajnika (w której później stwierdzono nowotwór złośliwy).

2. Zrosty guza jajnika z otoczeniem.

Z protokołu operacyjnego uzyskano informację, czy w trakcie zabiegu stwierdzono zrosty guza jajnika z otoczeniem.

3. Zabieg pierwotny przeprowadzony dwuetapowo.

Na podstawie informacji z wywiadu i protokołu operacyjnego, wydzielono dwie podgrupy:

- grupa, w której wykonano jedną operację z powodu raka jajnika (możliwy zakres zabiegu to wycięcie tylko guza jajnika, wycięcie macicy z przydatkami lub wycięcie macicy z przydatkami i siecią większą i pobraniem biopsji do oceny stopnia zaawansowania) i na podstawie wyników zdecydowano o dalszym postępowaniu,
- grupa, w której pierwotny zabieg przeprowadzono dwuetapowo – wykonano operację w ograniczonym zakresie (wycięcie guza jajnika tylko lub wycięcie macicy z przydatkami), a po krótkim czasie, przed decyzją o ew. leczeniu uzupełniającym, wykonano drugi zabieg, w trakcie którego wycięto sieć większą i pobrano liczne biopsje w celu oceny stopnia zaawansowania

#### 4. Sposób wykonania śródoperacyjnej oceny stopnia zaawansowania.

Na podstawie informacji z protokołu operacyjnego – zakres zabiegu, wydzielono dwie podgrupy:

- chore, u których wykonano wszystkie procedury chirurgiczne wymagane do prawidłowej oceny stopnia zaawansowania (minimum to wycięcie macicy z przydatkami, sieci większej, biopsje i wymazy otrzewnowe; wyjątek to chore, u których zastosowano leczenie oszczędzające – możliwe pozostawienie macicy i drugiego, niezmiennego jajnika)
- chore, u których nie wykonano wszystkich zalecanych procedur chirurgicznych w celu oceny stopnia zaawansowania – przypadki, które potencjalnie mogły być zdiagnozowane w wyższym niż I stopień zaawansowania.

#### 5.7.2. Rak jajnika w zaawansowanym stopniu klinicznym IIB – IV:

##### 1. Zabieg pierwotny przeprowadzony dwuetapowo.

Przyjęto dwie możliwości:

- przeprowadzono jedną operację pierwotną i następnie zalecono następną chemioterapię
- przeprowadzono laparotomię zwiadowczą (w szpitalu rejonowym) a następnie, bez stosowania cytostatyków, wykonano powtórne otwarcie jamy brzusznej i zabieg cytoredukcyjny (najczęściej u chorych kierowanych ze szpitali rejonowych do kliniki)

##### 2. Wykonanie zabiegów na przewodzie pokarmowym.

Wydzielono dwie grupy chorych:

- nie wykonywano zabiegów na przewodzie pokarmowym (możliwe wycięcie zmiany z okolicy jelita lub z powierzchni (surowicówki) jelita)
- wykonano zabieg na przewodzie pokarmowym (np. wycięcie odcinka jelita i zespolenie lub wyłonienie stomii przez powłoki brzuszne)

##### 3. Wykonanie nakłucia jamy brzusznej i upuszczenie płynu przed leczeniem operacyjnym.

Wydzielono dwie grupy chorych:

- u których wykonano paracentezę przed operacją pierwotną
- u których nie wykonano paracentezy

##### 4. Liczba guzków pozostawionych po operacji.

Ze względu na retrospektywny charakter analizy i formę opisu zabiegów wydzielono następujące możliwe wyniki:

- nie pozostawiono guzków po operacji
- pozostawiono pojedyncze guzki
- pozostawiono liczne guzki
- pozostawiono płaskie nacieki i liczne guzki

5. Przerzuty na jelicie cienkim – przyjęto możliwe warianty jak w opisie MI-2 (Tabela 3).
6. Przerzuty na jelicie grubym – przyjęto możliwe warianty takie jak w opisie MI-2.
7. Przerzuty w węzłach chłonnych – przyjęto możliwe warianty takie jak w opisie MI-2.
8. Rozsiew drobnoguzkowy w jamie brzusznej – przyjęto możliwe warianty takie jak w opisie MI-2.
9. Zmiany w miednicy małej i dużej – przyjęto możliwe warianty takie jak w opisie MI-2.
10. Zmiany na przeponie – przyjęto możliwe warianty takie jak w opisie MI-2.
11. Zmiany w sieci większej – przyjęto możliwe warianty takie jak w opisie MI-2.
12. Zmiany w nadbrzuszu – przyjęto możliwe warianty takie jak w opisie MI-2.

### **5.8. Potencjalne czynniki prognostyczne dla chorych operowanych z powodu wznowy raka jajnika.**

- I. Czynniki określone podczas operacji pierwotnej.
  1. Stopień zaawansowania choroby nowotworowej.
  2. Typ histologiczny guza.
  3. Stopień zróżnicowania histologicznego.
  4. Choroba resztkowa, R.
  5. Liczba guzków pozostawionych po operacji.
  6. Rodzaj chemioterapii:
    - PC
    - TP
    - bez chemioterapii
  7. Współwystępujące inne choroby (Indeks Charlson).
  8. Współwystępujące inne nowotwory złośliwe.
  9. Masa nowotworu (MI-2).
  10. Grupa krwi.
  11. Czynniki Rh krwi.
- II. Czynniki opisujące stan choroby i sposób leczenia operacyjnego w chwili wznowy:
  12. Wiek chorych w chwili wznowy.
  13. Czas bez objawów choroby od czasu zakończenia I linii leczenia i uzyskania remisji do chwili operacji z powodu wznowy (DFI).
  14. Stwierdzenie wodobrzusza w czasie operacji z powodu wznowy:
    - tak
    - nie
  15. Liczba miejsc w jamie brzusznej, w których stwierdzono wznowę:  
Przyjęto dwie możliwości:
    - do 2 miejsc

- 3 i więcej
16. Wielkość największej zmiany guzowatej:  
Wyznaczono wartość graniczą 10 cm i przyjęto dwie możliwości:
- mniejszy niż 10 cm
  - większy niż 10 cm
17. Choroba resztkowa:  
Przyjęto trzy możliwe wartości:
- $R = 0$  cm
  - $R < 2$  cm
  - $R > 2$  cm
18. Liczba guzków pozostawionych po operacji:  
Określenia takie jak w grupie z rakiem jajnika w stopniu zaawansowania IIA-IV.
19. Zastosowanie chemioterapii dootrzewnowej po leczeniu operacyjnym:  
Przyjęto dwie możliwości:
- zastosowano IPC
  - nie stosowano IPC
20. Wykonanie zabiegów na przewodzie pokarmowym:  
Określenia takie jak w grupie z rakiem jajnika w stopniu zaawansowania IIA-IV.
21. Masa nowotworu (MI-REC):  
Wartość MI-REC określano wg kryteriów z parametru MI-2 z operacji pierwotnej, przy czym wartość opisująca zmiany w sieci większej zastąpiono wartością opisującą zmiany w więzadłach żołądkowo-poprzecznym i śledzionowo-poprzecznym.
22. Przerzuty na jelicie cienkim – przyjęto możliwe warianty takie jak w opisie MI-2.
23. Przerzuty na jelicie grubym – przyjęto możliwe warianty takie jak w opisie MI-2.
24. Przerzuty w węzłach chłonnych – przyjęto możliwe warianty takie jak w opisie MI-2.
25. Rozsiew drobnoguzkowy w jamie brzusznej – przyjęto możliwe warianty takie jak w opisie MI-2.
26. Zmiany w miednicy małej i dużej – przyjęto możliwe warianty takie jak w opisie MI-2.
27. Zmiany na przeponie – przyjęto możliwe warianty takie jak w opisie MI-2.
28. Zmiany w więzadłach żołądkowo-poprzecznym i śledzionowo-poprzecznym – przyjęto możliwe warianty takie jak w opisie MI-2 dla zmian w sieci większej.
29. Zmiany w nadbrzuszu – przyjęto możliwe warianty takie jak w opisie MI-2.

### **5.9. Dodatkowe czynniki prognostyczne, nie poddane analizie wieloczynnikowej.**

#### 1. Rodzaj zastosowanej chemioterapii I linii.

Wyróżniono dwie możliwości:

- chemioterapia wg schematu PC
- chemioterapia wg schematu TP

Przyczyny odrzucenia rodzaju zastosowanej chemioterapii z analizy wieloczynnikowej:

- Prognozowanie polega na zebraniu informacji na temat stanu choroby w danej chwili, czyli w czasie diagnozy i zabiegu pierwotnego określa się czynniki prognostyczne i na ich podstawie podejmuje się decyzje co do dalszego postępowania. Kontekst, w którym stawia się prognozę musi być „zamrożony w czasie” [59], a chemioterapia jest procesem rozplanowanym w czasie.
- Decyzja o włączeniu leczenia uzupełniającego wynika z czynników, które są określone podczas diagnozy raka jajnika, a schematy chemioterapii są podyktowane wynikami randomizowanych badań klinicznych.
- W dużych, poważnych badaniach naukowych na temat czynników prognostycznych w raku jajnika nie analizowano czynnika chemioterapii [31], a jeżeli analizowano to tylko jako dwie możliwości: była chemioterapia lub nie [23], a to czy decyduje się na włączenie leczenia uzupełniającego zostało omówione w punktach powyżej.
- W analizowanej grupie 1000 chorych, u 74 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika nie podano chemioterapii lub podano tylko pierwszy kurs z powodu złego stanu ogólnego chorych, stanu terminalnego lub wczesnego zgonu. Włączenie tych chorych do analizy ogólnej w charakterze osobnej grupy mogłoby spowodować błędne wyciąganie wniosków.

## 2. Okres leczenia i diagnozy raka jajnika (porównanie dwóch przedziałów czasowych: 1989-1998 i 1999-2005).

Nie włączano tego czynnika do analizy wieloczynnikowej, ponieważ nawet jeżeli okazałoby się, że jest to niezależny czynnik prognostyczny, wiadomość taka miałaby cechy wartości poznawczej, a nie praktycznej informacji dla oceny chorych leczonych w czasie teraźniejszym i w przyszłości.

## 3. Występowanie powikłań pooperacyjnych.

W celu analizy powikłań pooperacyjnych jako czynnika prognostycznego zastosowano podział powikłań wg Kusamura [89]:

G1 – nie było powikłań

G2 – małe powikłania (np. ropienie rany pooperacyjnej, zapalenie płuc)

G3 – ciężkie powikłania (konieczna interwencja chirurgiczna lub opieka medyczna na oddziale intensywnej terapii)

G4 – zgon w trakcie hospitalizacji

W analizowanej grupie 1000 chorych z rakiem jajnika stwierdzono 42 zgony w trakcie hospitalizacji (4,2%) – powikłanie typu G4. Z tego powodu czynnik powikłań oceniano

tylko w analizie jednoczynnikowej (nie wykazano różnic między grupami z powikłaniami G1, G2, G3). Analiza wieloczynnikowa wykazałaby niezależną istotność powikłań pooperacyjnych jak czynnika prognostycznego co do przeżycia, gdyby włączyć również przypadki z G4. Taki wynik jest pozbawiony sensu, a usunięcie 42 przypadków z G4 z całej analizy mogłoby spowodować odrzucenie przypadków ze skrajnymi, negatywnymi czynnikami prognostycznymi, z grupy czynników podstawowych.

#### **5.10. Potencjalne czynniki prognostyczne, które nie były oceniane.**

Z powodu braku danych nie analizowano czynników wymienionym poniżej:

1. Stężenie CA 125 - nie analizowano CA 125 ponieważ nie było oznaczenia tego markera u 38,8% (n=388) chorych przed operacją pierwotną.
2. Poziom hemoglobiny (brak danych u 10,5% przypadków)
3. Poziom płytek krwi (brak danych u 17,7% przypadków).
4. Poziom białka całkowitego (brak danych u 12,1% przypadków) i stężenie albumin w surowicy (nie oznaczano rutynowo – brak w historiach chorób)



## 5.11. Obliczenia statystyczne.

### 5.11.1. Analiza klasyczna.

Analiza przeżycia była głównym narzędziem do porównywania wyników w grupach. Za poziom istotności przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

Analizę jednoczynnikową zmiennych kategoryzowanych wykonano przy użyciu metody Kaplana-Meiera i testu log-rank, a w wybranych przypadkach, gdy zachodziło przecinanie się krzywych przeżycia w czasie zastosowano test Wilcozona wg Gehana [12, 78]. Zmienne niekategoryzowane były analizowane przy użyciu regresji Coxa.

Długość przeżycia określona na osi x wykresów przedstawiono w dniach.

Do określenia niezależnych czynników prognostycznych oraz opracowania modelu przeżycia chorych na raka jajnika, w celu znalezienia funkcji przeżycia, posłużono się metodą proporcjonalnego hazardu Coxa [33, 156], która pozwala na wyliczenie prawdopodobieństwa przeżycia określonego czasu jako funkcji wybranych parametrów wg wzoru:

$$S(t, X_i) = \{S_0(t)\}^{\exp R}$$

gdzie:  $S(t, X_i)$  jest prawdopodobieństwem przeżycia czasu (t) chorej z liczbą (i) ocenianych parametrów o wartościach X;  $S_0(t)$  jest podstawową (bazową) funkcją przeżycia czasu t w rozpatrywanej grupie chorych; R jest wartością wskaźnika ryzyka wyliczonego na podstawie parametrów X.

Do wyznaczenia ostatecznego modelu zastosowano metodę selekcji wstecznej, systematycznie usuwając zmienne, które nie miały istotności statystycznej ( $p > 0,05$ ), zaczynając od tej z największą wartością p. Selekcję rozpoczęto od modelu zawierającego wszystkie, potencjalne czynniki prognostyczne (włączając czynniki, które okazały się nieistotne statystycznie w analizie jednoczynnikowej), a zakończono przy modelu zawierającym tylko zmienne o  $p < 0,05$ . Istotność współczynników regresji poszczególnych parametrów modelu sprawdzono testem Walda. Sprawdzenie założenia o proporcjonalnym hazardzie dokonano za pomocą formalnego testu na istotność interakcji zmienna \* funkcja czasu.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA wersja 7.1.

### 5.11.2. Analiza przy zastosowaniu sieci neuronowej.

Drugim narzędziem, które zastosowano w celu wyznaczenia modelu prognostycznego dla chorych na raka jajnika była sztuczna sieć neuronowa (artificial neural network).

Sieci neuronowe są bardzo wyrafinowaną techniką modelowania, zdolną do odwzorowywania nadzwyczaj złożonych funkcji. W praktyce same konstruują potrzebne użytkownikowi modele, ponieważ automatycznie uczą się na podanych przez niego przykładach [78]. Do stworzenia modelu użyto całą grupę 1000 chorych na raka jajnika w stopniach zaawansowania I – IV. Na podstawie wprowadzenia wszystkich potencjalnych czynników prognostycznych oraz długości przeżycia sieć neuronowa skonstruowała model

(„nauczyła się”), który służy do wyznaczenia prawdopodobnego czasu przeżycia indywidualnej chorej. Pierwotny model składał się z wielu neuronów wejściowych, jednej warstwy ukrytej i jednego neuronu wyjściowego, a sieć miała strukturę jednokierunkową (nie zastosowano sprzężenia zwrotnego). Metodą wykluczania i dodawania czynników prognostycznych stworzono ostateczny model, który zawierał 8 neuronów wejściowych (czynników prognostycznych), jedną warstwę neuronów ukrytych i jeden neuron wyjściowy (przewidywana długość przeżycia). Porównywano wyniki otrzymane z sieci neuronowej z faktycznym czasem przeżycia chorych, i na tej podstawie wyznaczono model z najmniejszym błędem (różnicą między obliczeniami a czasem faktycznym).

Do obliczeń zastosowano program MATLAB 6.5.

#### 5.11.3. Analiza statystyczna a czas obserwacji.

Do analizy włączono chore operowane do roku 2005. Czas zakończenia badania nastąpił w styczniu 2007. Okres obserwacji dla części chorych był krótszy niż 5 lat. Może to utrudniać przedstawienie procentu 5 letnich przeżyć, gdyż obliczenia czasu obserwacji dla przypadków „uciętych” (nazewnictwo statystyczne) będzie krótsze niż 5 lat. Nie było jednak głównym celem pracy przedstawienie procentowe ilości chorych przeżywających 5 lat, a wyznaczenie czynników prognostycznych dla długości przeżycia. Włączenie do analizy chorych o łącznej długości obserwacji krótszej niż 5 lat (lata operacji i włączenia chorych: 2002-2005) nie było błędem pod względem metodologii statystycznej analizy przeżycia i analizy wieloczynnikowej w celu wykrycia niezależnych czynników prognostycznych [12, 31, 78, 156].

Pięcioletnie przeżycia wyznaczono z wykresów Kaplana-Meiera.

## **6. Wyniki.**

### **6.1. Długość obserwacji i 5-letnie przeżycia.**

#### **6.1.1. Grupa 1000 chorych (cała analizowana grupa, w stopniach zaawansowania I-IV):**

- informacje na temat zgonu lub przeżycia w chwili zakończenia obserwacji uzyskano u 996 chorych, u 4 przypadków nie udało się uzyskać informacji na temat zgonu lub przeżycia (0,4%)
- odnotowano 639 zgonów (63,9%) w chwili zakończenia obserwacji
- mediana długości obserwacji dla tych chorych, które żyły w chwili zakończenia obserwacji wynosiła 2000 dni (66,6 miesiąca) (zakres 14 – 6606 dni, 0,5 – 220 miesięcy)
- 5-letnie przeżycia dla całej grupy wynosiły 38,75%

#### **6.1.2. Grupa chorych w I stopniu zaawansowania:**

- analizowano 187 przypadków
- odnotowano 47 zgonów (25,1%) w chwili zakończenia obserwacji
- mediana czasu obserwacji chorych, które nie zmarły do czasu zakończenia obserwacji wynosiła 2198 dni (73,3 miesiąca) (zakres: 556 – 6423 dni)
- 5-letnie przeżycia dla chorych w I stopniu zaawansowania wg FIGO wynosiły 83,75%

#### **6.1.3. Grupa chorych w stopniach zaawansowania IIB-IV:**

- analizowano 797 przypadków
- odnotowano 586 zgonów (73,5%) w chwili zakończenia obserwacji
- mediana długości obserwacji w grupie chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, które nie zmarły do chwili zakończenia obserwacji wynosiła 1819 dni (60,6 miesiąca) (zakres: 14 – 6606 dni)
- 5-letnie przeżycia dla grupy z zaawansowanym rakiem jajnika wynosiły 27,5%

#### **6.1.4. Grupa chorych operowanych z powodu wznowy raka jajnika, po czasie wolnych od choroby (DFI) dłuższym niż 6 miesięcy:**

- informacje na temat zgonu lub przeżycia w chwili zakończenia obserwacji uzyskano dla każdego przypadku (n=147)
- w grupie chorych z wznową odnotowano 110 (74,8%) zgonów w chwili zakończenia obserwacji
- mediana czasu obserwacji w grupie chorych, które żyły w chwili zakończenia badania wynosiła 684 dni (22,8 miesiąca) (zakres: 36 – 3806 dni, 1 – 126,9 miesiąca).
- 2-letnie przeżycia w badanej grupie chorych operowanych z powodu wznowy wynosiły 39%, 5-letnie przeżycia – 8,6%.

## **6.2. Charakterystyka badanych grup chorych.**

Poniżej przedstawiono w czterech tabelach charakterystykę odpowiednich grup chorych na raka jajnika (wg podziału wymienionego w celach pracy).

Tabela 4. Charakterystyka chorych w I - IV stopniach zaawansowania klinicznego.

Obserwacja	Liczność	Procent
kompletna	639	63,9
ucięta	361	36,1
Grupa krwi	Liczność	Procent
A	410	41,0
B	197	19,7
AB	87	8,7
"0"	306	30,6
Rh	Liczność	Procent
plus	822	82,2
minus	178	17,8
Wodobrzusze	Liczność	Procent
nie	484	48,4
tak	516	51,6
Indeks Charlson	Liczność	Procent
0	536	53,6
1	272	27,2
2	117	11,7
3	50	5,0
4	18	1,8
5	2	0,2
6	4	0,4
10	1	0,1
PS	Liczność	Procent
0	209	20,9
1	588	58,8
2	200	20,0
3	3	0,3

Wiek	Liczność	Procent
<45 lat	198	19,8
46 - 60 lat	440	44,0
> 60 lat	362	36,2
Stan hormonalny	Liczność	Procent
przed OM	367	36,7
po OM	633	63,3
OM-ostatnia miesiączka		
Inne nowotwory współistniejące	Liczność	Procent
rak piersi	35	3,5
inny nowotwór	58	5,8
nie było	907	90,7
Lata operacji	Liczność	Procent
1989-1998	427	42,7
1999-2005	573	57,3
Typ histologiczny guza jajnika	Liczność	Procent
serosus	568	56,8
mucinosus	90	9,0
endometrioid	115	11,5
clarocellulare	72	7,2
nondiff	126	12,6
mix	20	2,0
adenocarcinoma	9	0,9
Stopień zróżnicowania histologicznego	Liczność	Procent
G1	234	23,4
G2	328	32,8
G3	375	37,5
Gx	63	6,3
St zaawansowania klinicznego wg FIGO	Liczność	Procent
I	187	18,7
II	125	12,5
III	582	58,2
IV	106	10,6

Wielkość guza jajnika	Liczność	Procent
< 4x4cm	175	17,5
4 - 10 cm	405	40,5
> 10cm	420	42,0
Ilość guzków po operacji	Liczność	Procent
nie było	477	47,7
pojedyncze	146	14,6
liczne	232	23,2
płaskie nacieki	145	14,5
Wartość MI-1	Liczność	Procent
0 - 2	335	33,5
3 - 6	148	14,8
7- 10	247	24,7
11 - 13	186	18,6
14 - 20	84	8,4
Wielkość choroby resztkowej R	Liczność	Procent
0 cm	400	40,0
0 - 2 cm	324	32,4
2 - 5 cm	136	13,6
> 5 cm	140	14,0
Powikłania pooperacyjne	Liczność	Procent
G1	904	90,4
G2	29	2,9
G3	25	2,5
G4	42	4,2
Ilość przetoczonych jednostek ME	Liczność	Procent
0	554	55,4
1 - 2	319	31,9
3 - 5	117	11,7
> 5	10	1,0
ME-masa erytrocytarna	0	0,0

Chemioterapia I linii.	Liczność	Procent		
PC	616	61,6		
TP	255	25,5		
Inne i wczesne zgony	129	12,9		
inna chemioterapia tj.: monoterapia pochodnymi platyn lub schematy trzylekowe np. PAC				
Chemioterapia I linii	Liczność	Procent		
PC	616	61,6		
TP	255	25,5		
inna	19	1,9		
nie było chemioterapii	36	3,6		
wczesny zgon (do 51 dni po operacji)	74	7,4		
	N	Mediana	Min	Max
WIEK	1000	55,5	17,5	87,8
MI-1 dla CAŁOŚCI	1000	7,0	0,0	20,0
MI-2 dla CAŁOŚCI	1000	6,0	0,0	14,0

Tabela 5. Charakterystyka chorych w Ia-Ic stopniach zaawansowania klinicznego.

Obserwacja	Liczność	Procent
ucięta	140	74,9
kompletna	47	25,1
<b>Grupa krwi</b>		
Grupa krwi	Liczność	Procent
A	70	37,4
B	32	17,1
AB	19	10,2
"0"	66	35,3
<b>Rh</b>		
Rh	Liczność	Procent
plus	151	80,7
minus	36	19,3
<b>Wodobrzusze</b>		
Wodobrzusze	Liczność	Procent
nie	158	84,5
tak	29	15,5
<b>Indeks Charlson</b>		
Indeks Charlson	Liczność	Procent
0	117	62,6
1	44	23,5
2	15	8,0
3	7	3,7
4	4	2,1
<b>PS</b>		
PS	Liczność	Procent
0	70	37,4
1	104	55,6
2	12	6,4
3	1	0,5
<b>Stan hormonalny</b>		
Stan hormonalny	Liczność	Procent
przed OM	98	52,4
po OM	89	47,6
OM-ostatnia miesiączka		



Inne nowotwory współistniejące	Liczność	Procent
rak piersi	2	1,1
inny nowotwór	13	7,0
nie było	172	92,0

Lata operacji	Liczność	Procent
1989-98	82	43,9
1999-2005	105	56,1

Zabieg 2-etapowy	Liczność	Procent
nie	164	87,7
tak	23	12,3

Ocena stopnia zaawansowania	Liczność	Procent
wszystkie procedury chirurgiczne	156	83,4
nie wszystkie zalecane procedury	31	16,6

Typ histologiczny guza jajnika.	Liczność	Procent
serosus	59	31,6
mucinosus	47	25,1
endometrioid	36	19,3
clarocellulare	26	13,9
non diff	14	7,5
mixed	5	2,7

Stopień zróżnicowania histologicznego	Liczność	Procent
G1	80	42,8
G2	56	29,9
G3	36	19,3
Gx	15	8,0

St. zaawansowania klinicznego wg FIGO	Liczność	Procent
Ia	71	38,0
Ib	9	4,8
Ic	107	57,2

Wielkość guza jajnika	Liczność	Procent		
do 4x4cm	7	3,7		
4x4 - 10x10cm	72	38,5		
> 10 cm	108	57,8		
<hr/>				
Zrosty guza jajnika z otoczeniem	Liczność	Procent		
nie	142	75,9		
tak	45	24,1		
<hr/>				
Pęknięcie torbieli jajnika	Liczność	Procent		
nie	144	77,0		
tak	43	23,0		
<hr/>				
Chemioterapia I linii.	Liczność	Procent		
PC	105	56,1		
TP	46	24,6		
<hr/>				
Chemioterapia I linii.	Liczność	Procent		
PC	105	56,1		
TP	46	24,6		
Inna	1	0,5		
nie było	34	18,2		
wczesny zgon	1	0,5		
inna chemioterapia tj.: monoterapia pochodnymi platyn lub schematy trzylekowe np. PAC.				
	N	Mediana	Min	Max
WIEK	187	51,4	17,5	79,8

Tabela 6. Charakterystyka chorych w IIB - IV stopniach zaawansowania klinicznego.

Obserwacja	Liczność	Procent
ucięta	211	26,5
kompletna	586	73,5
<b>Grupa krwi</b>		
Grupa krwi	Liczność	Procent
A	334	41,9
B	163	20,5
AB	66	8,3
"0"	234	29,4
<b>Rh</b>		
Rh	Liczność	Procent
plus	657	82,4
minus	140	17,6
<b>Wodobrzusze</b>		
Wodobrzusze	Liczność	Procent
nie	312	39,1
tak	485	60,9
<b>Indeks Charlson</b>		
Indeks Charlson	Liczność	Procent
0	411	51,6
1	222	27,9
2	100	12,5
3	43	5,4
4	14	1,8
5	2	0,3
6	4	0,5
10	1	0,1
<b>PS</b>		
PS	Liczność	Procent
0	135	16,9
1	473	59,3
2	187	23,5
3	2	0,3

Wiek	Liczność	Procent
<45 lat	131	16,4
46 - 60 lat	349	43,8
> 60 lat	317	39,8
<hr/>		
Stan hormonalny	Liczność	Procent
przed OM	262	32,9
po OM	535	67,1
OM-ostatnia miesiączka		
<hr/>		
Inne nowotwory współistniejące	Liczność	Procent
rak piersi	33	4,1
inny nowotwór	43	5,4
nie było	721	90,5
<hr/>		
Lata operacji	Liczność	Procent
1989-1998	340	42,7
1999-2005	457	57,3
<hr/>		
Zabieg cytoredukcyjny 2 etapowy	Liczność	Procent
nie	738	92,6
tak	59	7,4
<hr/>		
Zabiegi na PP	Liczność	Procent
nie	717	90,0
tak	80	10,0
PP-przewód pokarmowy		
<hr/>		
Typ histologiczny guza jajnika	Liczność	Procent
serosus	503	63,1
mucinosus	42	5,3
endometrioid	77	9,7
clarocellulare	43	5,4
nondiff	108	13,6
mix	15	1,9
adenocarcinoma	9	1,1

Stopień zróżnicowania histologicznego	Liczność	Procent
G1	151	18,9
G2	267	33,5
G3	331	41,5
Gx	48	6,0
<hr/>		
St zaawansowania klinicznego wg FIGO	Liczność	Procent
II	109	13,7
III	582	73,0
IV	106	13,3
<hr/>		
Wielkość guza jajnika	Liczność	Procent
< 4x4cm	165	20,7
4 - 10 cm	325	40,8
> 10cm	307	38,5
<hr/>		
Paracenteza przed operacją	Liczność	Procent
nie	749	94,0
tak	48	6,0
<hr/>		
Ilość guzków pozostawionych po operacji	Liczność	Procent
nie było	274	34,4
pojedyncze	146	18,3
liczne	232	29,1
płaskie nacieki	145	18,2
<hr/>		
Wartość MI-1	Liczność	Procent
0 - 2	133	16,7
3 - 6	147	18,4
7- 10	247	31,0
11 - 13	186	23,3
14 - 20	84	10,5
<hr/>		
Rozsiew drobnoguzkowy	Liczność	Procent
nie było	235	29,5
pojedyncze guzki	158	19,8
liczne guzki	404	50,7

Zmiany w nadbrzuszu	Liczność	Procent
bez zmian	502	63,0
pojedyncze, małe guzy	172	21,6
duże guzy	123	15,4
<hr/>		
Zmiany w miednicy	Liczność	Procent
tylko guzy jajników	60	7,5
pojedyncze guzki	154	19,3
płaskie nacieki na otrzewnej	273	34,3
płaskie nacieki/guzy odcinka esiczo-prostniczego	211	26,5
"miednica zamurowana"	99	12,4
<hr/>		
Węzły chłonne	Liczność	Procent
niezmienione	664	83,3
zmienione - jedna grupa	78	9,8
zmienione - więcej niż jedna grupa	55	6,9
<hr/>		
Zmiany na przeponie	Liczność	Procent
bez zmian	408	51,2
pojedyncze guzki	305	38,3
płaskie nacieki	84	10,5
<hr/>		
Jelito grube	Liczność	Procent
niezmienione	394	49,4
pojedyncze guzki	140	17,6
duże guzy	219	27,5
niedrożność	44	5,5
<hr/>		
Jelito cienkie	Liczność	Procent
niezmienione	360	45,2
pojedyncze guzki	312	39,1
duże guzy	84	10,5
niedrożność / naciek krezki	41	5,1
<hr/>		
Sieć większa	Liczność	Procent
niezmieniona	232	29,1
drobne guzki	125	15,7
duże guzy pojedyncze	100	12,5
deskowaty naciek	340	42,7

Wielkość choroby resztkowej R	Liczność	Procent
0 cm	197	24,7
0 - 2 cm	324	40,7
2 - 5 cm	136	17,1
> 5 cm	140	17,6

Powikłania pooperacyjne	Liczność	Procent
G1	708	88,8
G2	26	3,3
G3	22	2,8
G4	41	5,1

Ilość przetoczonych jednostek ME	Liczność	Procent
0	381	47,8
1 - 2	296	37,1
3 - 5	110	13,8
> 5	10	1,3

ME-masa erycycytarna

Chemioterapia I linii.	Liczność	Procent
PC	505	63,4
TP	199	25,0
Inne i wczesne zgony	93	11,7

inna chemioterapia tj.:  
monoterapia pochodnymi platyn lub  
schematy trzylekowe np. PAC.

Chemioterapia I linii	Liczność	Procent
PC	505	63,4
TP	199	25,0
inna	18	2,3
nie było	2	0,3
wczesny zgon (do 51 dni po operacji)	73	9,2

	N	Mediana	Min	Max
WIEK	797	56,8	20,3	87,8
MI-1 dla IIB-IV	797	9,0	0,0	20,0
MI-2 dla IIB-IV	797	7,0	0,0	14,0
MI-2 dla III-IV	688	8,0	0,0	14,0

Tabela 7. Charakterystyka chorych z wznową raka jajnika po DFI>6 miesięcy.

Obserwacja	Liczność	Procent
kompletna	110	74,8
ucięta	37	25,2
PS określony przed OP		
PS określony przed OP	Liczność	Procent
0	48	32,7
1	79	53,7
2	20	13,6
OP-operacja pierwotna		
Indeks Charlson		
Indeks Charlson	Liczność	Procent
0	88	59,9
1	33	22,4
2	16	10,9
3	8	5,4
4	2	1,4
Inne nowotwory współistniejące		
Inne nowotwory współistniejące	Liczność	Procent
rak piersi	6	4,1
inny nowotwór	6	4,1
nie było	135	91,8
Typ histologiczny guza jajnika		
Typ histologiczny guza jajnika	Liczność	Procent
serosus	94	63,9
mucinosus	5	3,4
endometrioid	16	10,9
clarocellulare	12	8,2
nondiff	14	9,5
mix	5	3,4
adenocarcinoma	1	0,7
Stopień zróżnicowania histologicznego		
Stopień zróżnicowania histologicznego	Liczność	Procent
G1	25	17,0
G2	51	34,7
G3	65	44,2
Gx	6	4,1



St zaawansowania klinicznego wg FIGO	Liczność	Procent
I	28	19,0
II	17	11,6
III	94	63,9
IV	8	5,4
Ilość guzków pozostawionych po OP		
	Liczność	Procent
nie było	76	51,7
pojedyncze	26	17,7
liczne	37	25,2
płaskie nacieki	8	5,4
OP-operacja pierwotna		
Wielkość choroby resztkowej R, po OP		
	Liczność	Procent
0 cm	62	42,2
0 - 2 cm	59	40,1
2 - 5 cm	19	12,9
> 5 cm	7	4,8
OP-operacja pierwotna		
Rodzaj chemioterapii I linii		
	Liczność	Procent
PC	93	63,3
TP	42	28,6
nie było	12	8,2
DFI przedziały [miesiące]		
	Liczność	Procent
6-12	47	32,0
13-18	39	26,5
19-24	24	16,3
24-36	16	10,9
>36	21	14,3
DFI-czas wolny od choroby		
Wodobrzusze w czasie wzowy		
	Liczność	Procent
nie	126	85,7
tak	21	14,3

Ilość miejsc wznowy	Liczność	Procent
do 2	49	33,3
powyżej 2	98	66,7
Wielkość największego guza, w czasie wznowy	Liczność	Procent
do 10 cm	114	77,6
powyżej 10 cm	33	22,4
Ilość guzków po operacji z powodu wznowy	Liczność	Procent
nie było	81	55,1
pojedyncze	15	10,2
liczne	36	24,5
płaskie nacieki	15	10,2
Wielkość choroby resztkowej R, po oper. wznowy	Liczność	Procent
R=0cm	62	42,2
R<2cm	50	34,0
R>2cm	35	23,8
IPC po operacji wznowy	Liczność	Procent
nie	115	78,2
tak	32	21,8
IPC-chemioterapia dootrzewnowa		
Zabiegi na PP	Liczność	Procent
nie	124	84,4
tak	23	15,6
PP-przewód pokarmowy		
Parametry opisujące MI-2:		
Rozsiew drobnoguzkowy	Liczność	Procent
nie	76	51,7
pojedyncze	19	12,9
liczne	52	35,4

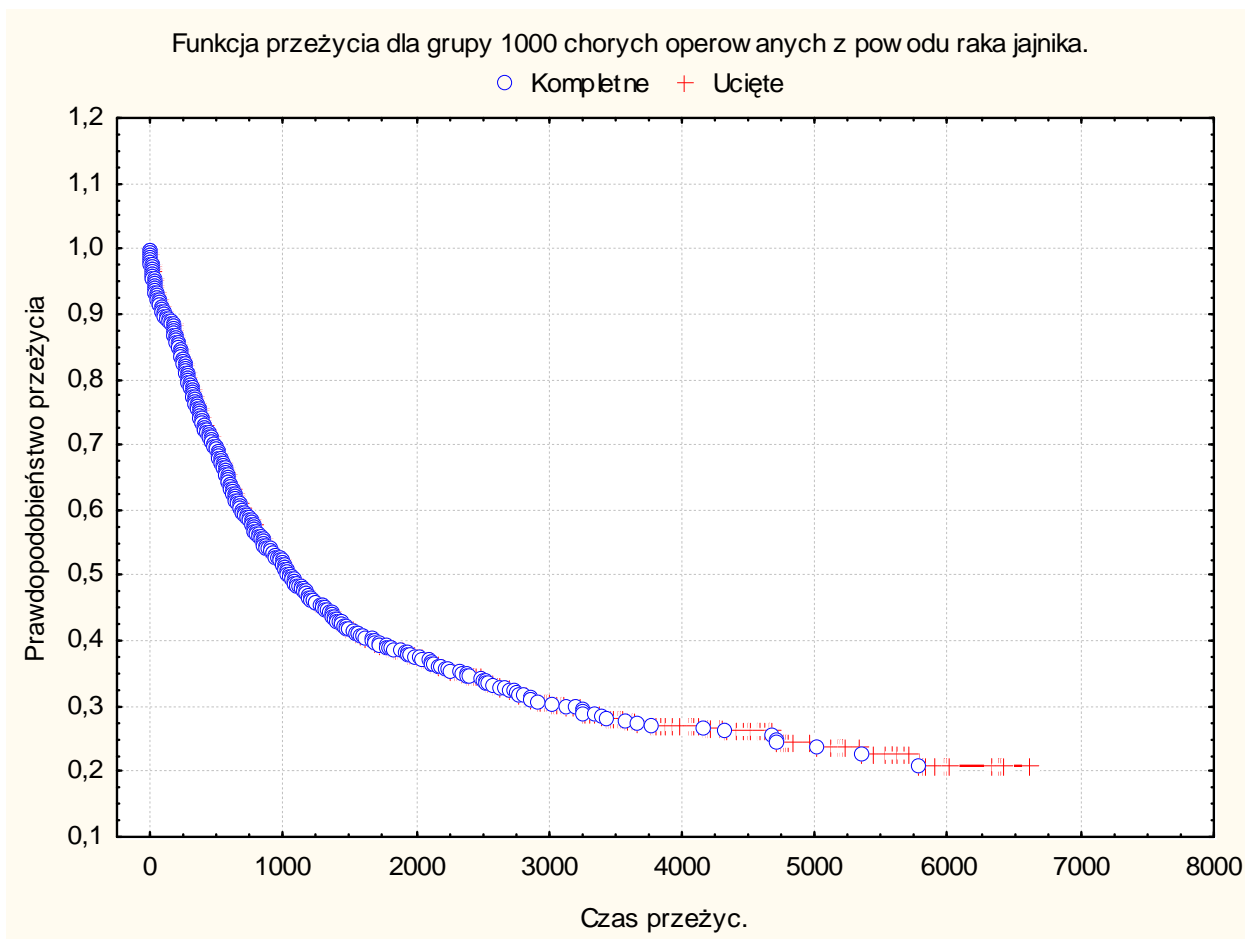
Zmiany w nadbrzuszu	Liczność	Procent
bez zmian	108	73,5
pojedyncze, małe zmiany	18	12,2
duże guzy	21	14,3
<hr/>		
Zmiany w miednicy	Liczność	Procent
bez zmian	42	28,6
guzki	37	25,2
płaskie nacieki otrzewnej	37	25,2
naciek jelita grubego / miednica zamurowana	31	21,1
<hr/>		
Węzły chłonne	Liczność	Procent
bez zmian	96	65,3
zmienione (jedna lub wiele grup)	51	34,7
<hr/>		
Zmiany na przeponie	Liczność	Procent
bez zmian	115	78,2
guzki lub płaskie nacieki	32	21,8
<hr/>		
Jelito grube	Liczność	Procent
bez zmian	102	69,4
guzki / płaskie nacieki / guzy bez upośł drożności	45	30,6
<hr/>		
Jelito cienkie	Liczność	Procent
bez zmian	83	56,5
guzki / płaskie nacieki / guzy bez upośledzenia drożności	55	37,4
niedrożność / naciek krezki	9	6,1
<hr/>		
Więzadło żołądkowo-poprzecznice	Liczność	Procent
bez zmian	127	86,4
guzki lub ruchome duże guzy	16	10,9
naciek deskowaty	4	2,7

	N	Mediana	Min	Max
MI-2 określone podczas OP	147	6,0	0,0	13,0
WIEK w chwili wznowy	147	55,2	28,1	89,1
DFI [miesiące]	147	16,1	5,5	81,8
MI-2-REC (określone podczas operacji wznowy)	147	4,0	1,0	12,0
OP-operacja pierwotna				
DFI-czas wolny od choroby				

### 6.3. Wyniki dla całej grupy 1000 chorych.

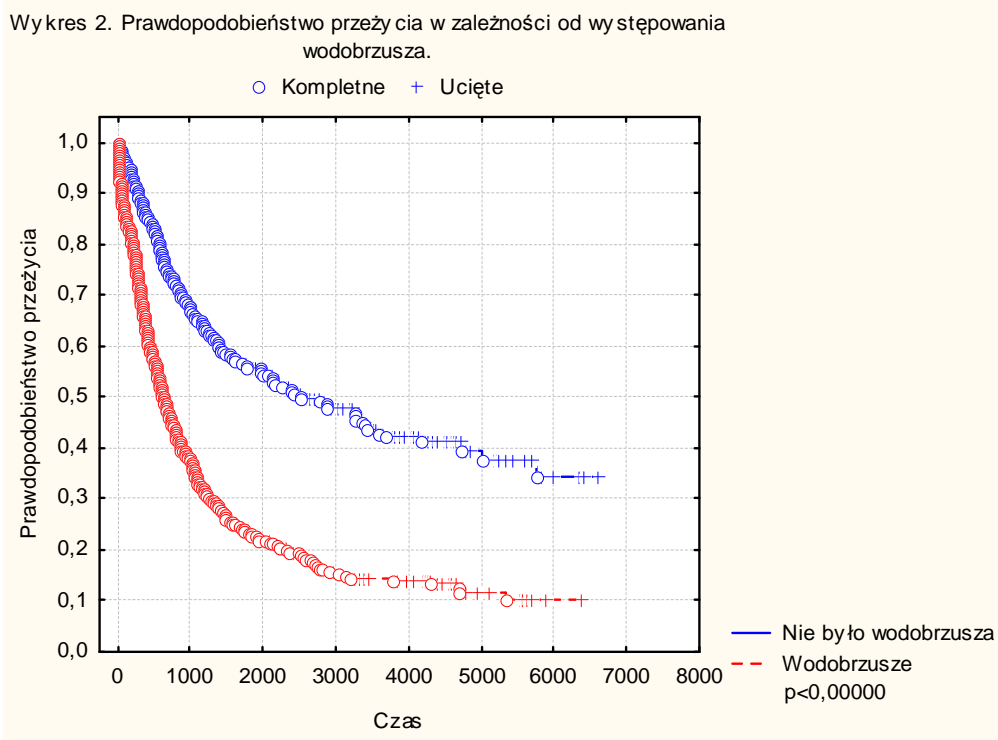
Krzywa Kaplana-Meiera dla całej grupy. Zgon nastąpił w ciągu 370 dni (12 miesięcy) u 25% chorych, w ciągu 1052 dni (35 miesięcy) u 50% i w ciągu 4704 dni (157 miesięcy, 13 lat) u 75% chorych.

Wykres 1. Funkcja przeżycia dla grupy 1000 chorych operowanych z powodu raka jajnika.

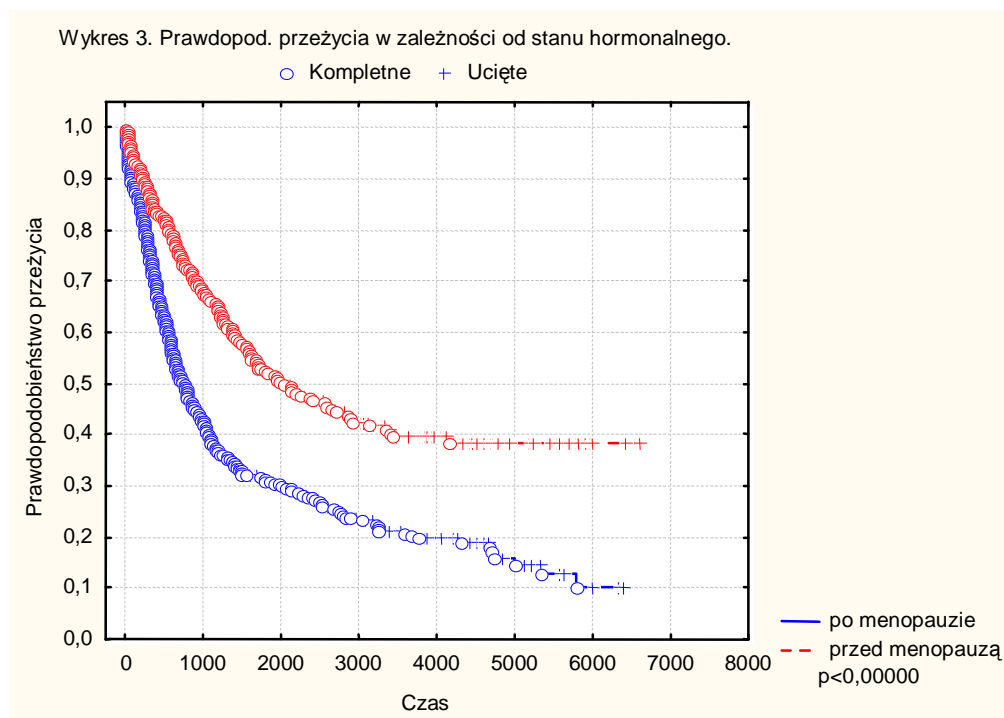


### 6.3.1. Analiza jednoczynnikowa czynników o potencjalnej wartości prognostycznej dla grupy 1000 chorych z rakiem jajnika (FIGO I-IV).

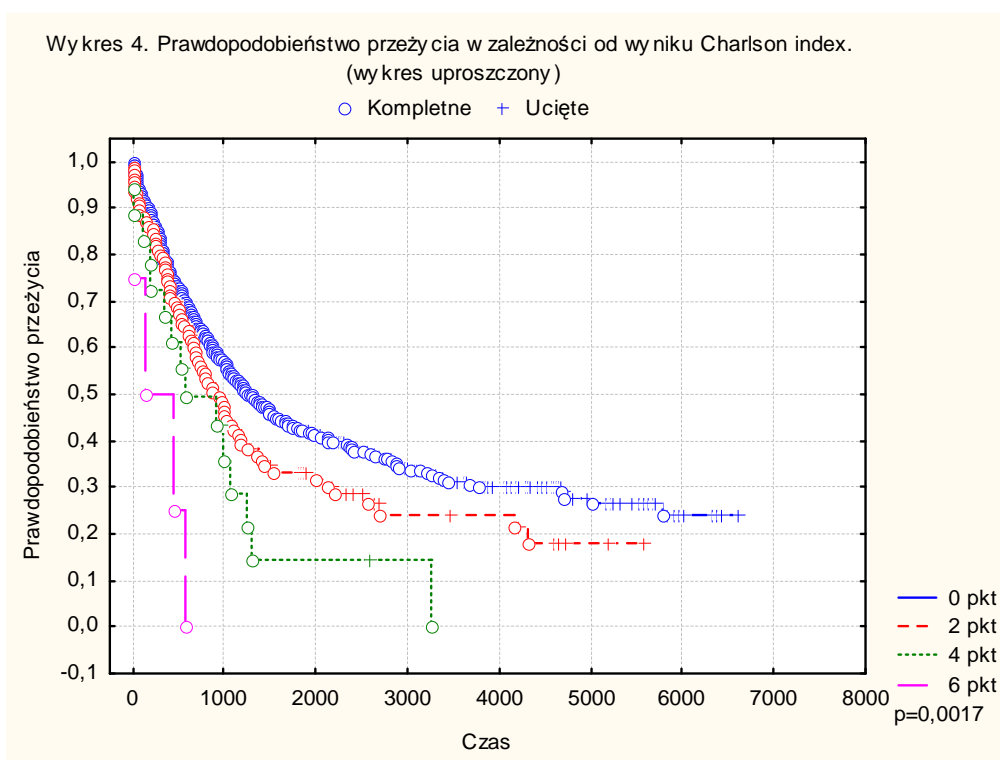
1. Wodobrzusze. Test log-rank.  $P < 0,00000$ . Stwierdzenie wodobrzusza rokowało gorzej.



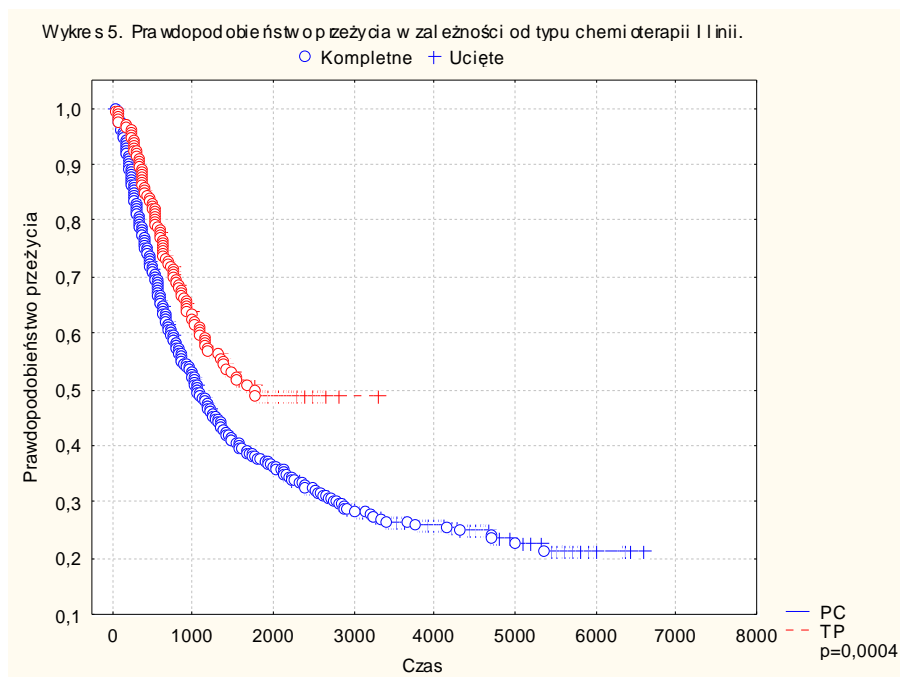
2. Stan hormonalny. Test log-rank,  $p < 0,00000$ . Gorsze rokowanie dla chorych w okresie po menopauzie. Wykres 3. Analizując stan hormonalny dokonany został przybliżony podział chorych na grupy wiekowe poniżej i powyżej 51 roku życia (to wartość mediany dla wieku ostatniej miesiączki w grupie badanej, która była w wieku pomenopauzalnym).



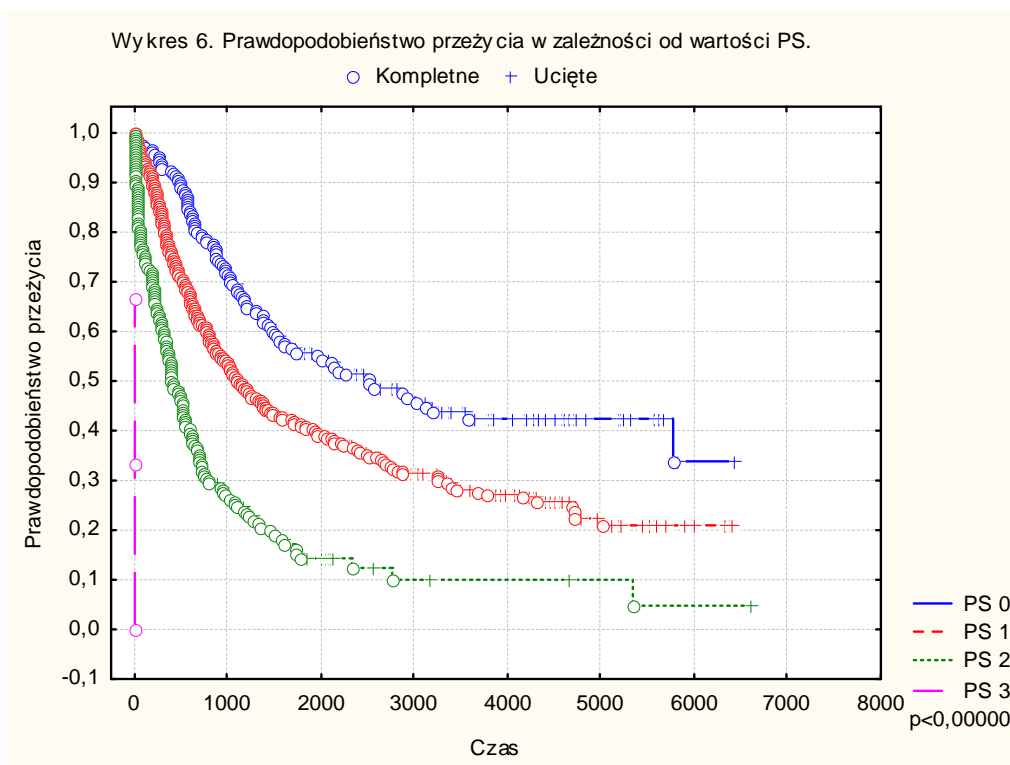
3. Czas operacji i diagnozy – 1989-1998 vs 1999-2005. Test log-rank  $p=0,21$ . Bez wykresu. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami.
4. Grupa krwi.  $p=0,23$ . Bez wykresu. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami.
5. Czynniki Rh krwi. Test log-rank,  $p=0,52$ . Bez wykresu. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami.
6. Współistniejące inne nowotwory: rak piersi, inne, nie było innych nowotworów.  $P=0,69$ . Bez wykresu. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami.
7. Indeks Charlson.  $p=0,0017$ . Wykres uproszczony, nr 4. Stwierdzono, że im większa wartość indeksu tym gorsze rokowanie dla chorych. Wykazano istotny wpływ współistniejących chorób na długość przeżycia chorych z rakiem jajnika (tylko w analizie jednoczynnikowej).



8. Rodzaj chemioterapii I linii. Test log-rank  $p=0,0004$ . Wykres 5. Porównywano przeżycie chorych, które otrzymały schemat PC lub TP. Nie porównywano przypadków, które otrzymały inny rodzaj chemioterapii lub w ogóle nie były poddane leczeniu chemicznemu.

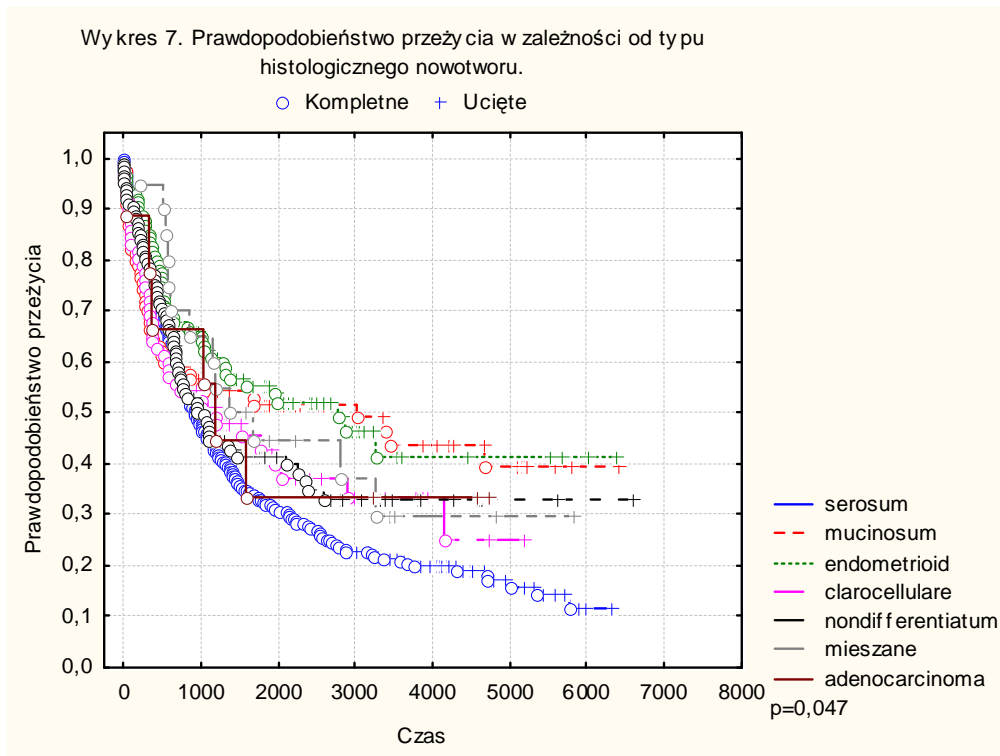


9. Stan ogólny oceniany w skali PS.  $p=0,00000$ . Wykres 6. Wykazano istotne różnice w długości przeżycia w zależności od stanu ogólnego chorych przed operacją z powodu raka jajnika. Im gorszy stan ogólny tym krótsze przeżycie.

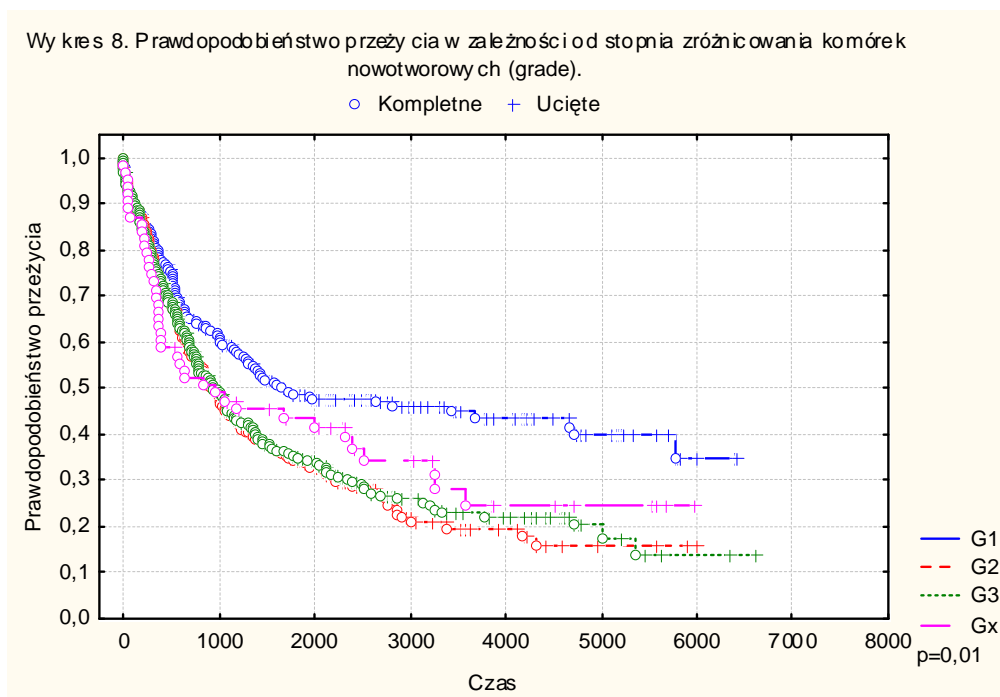




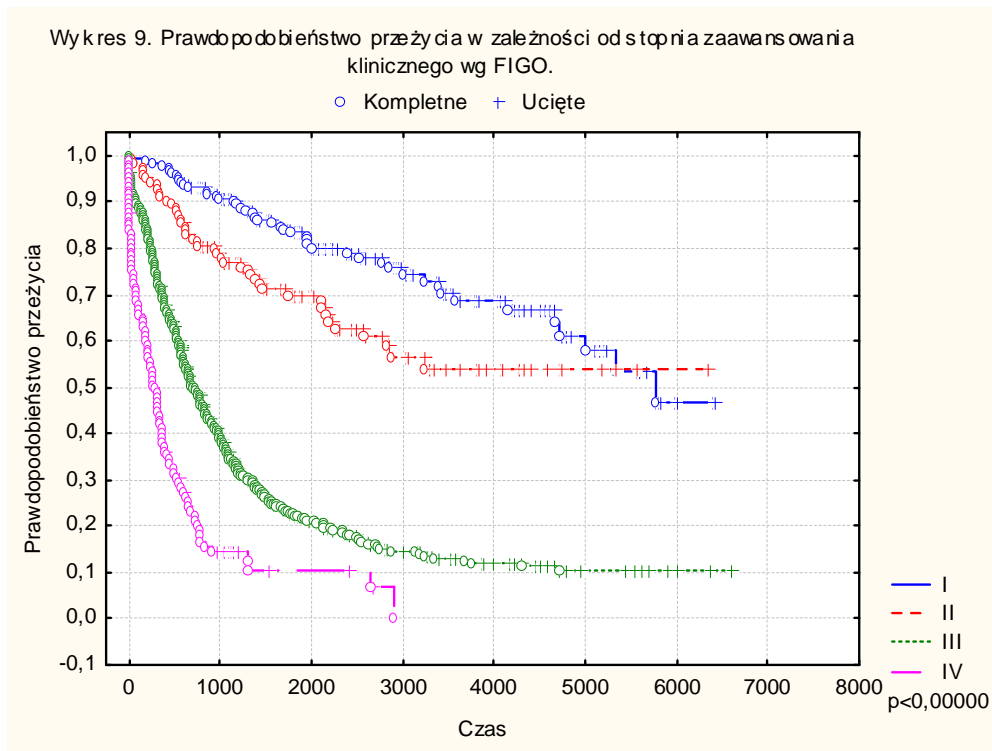
10. Typ histologiczny guza jajnika.  $P=0,047$ . Na wykresie zwraca uwagę lepsze rokowanie typów śluzowego i endometrioidalnego, oraz gorsze rokowanie dla typu surowiczego w obserwacji długotrwałej, zaś w krótkim czasie od diagnozy gorsze rokowanie było dla typów śluzowego i jasnokomórkowego.



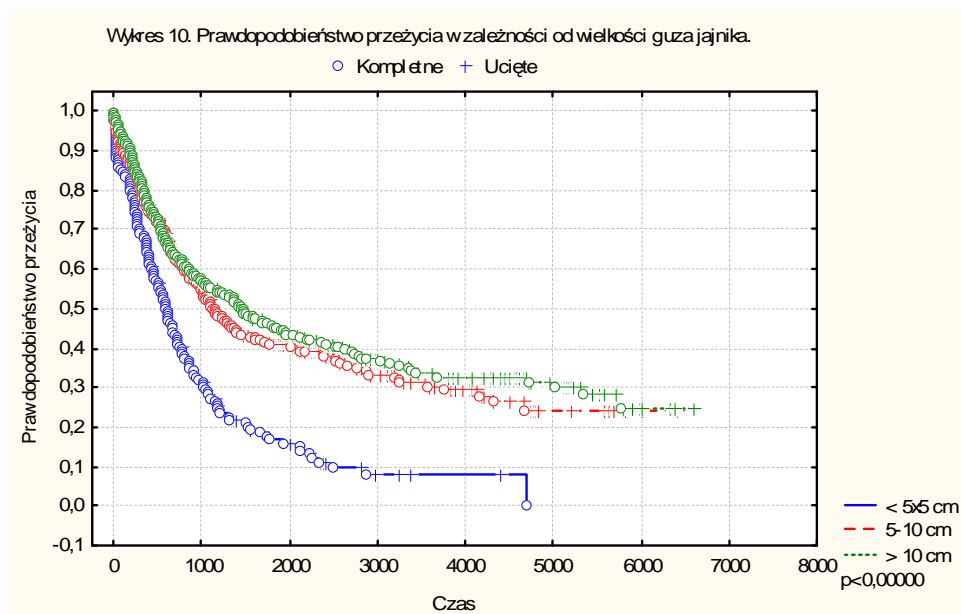
11. Stopień zróżnicowania histologicznego (grade).  $P=0,01$ . Na wykresie widoczne lepsze rokowanie dla G1 w porównaniu z innymi typami. Dokonano analizy porównawczej grup z G2 i G3 i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.



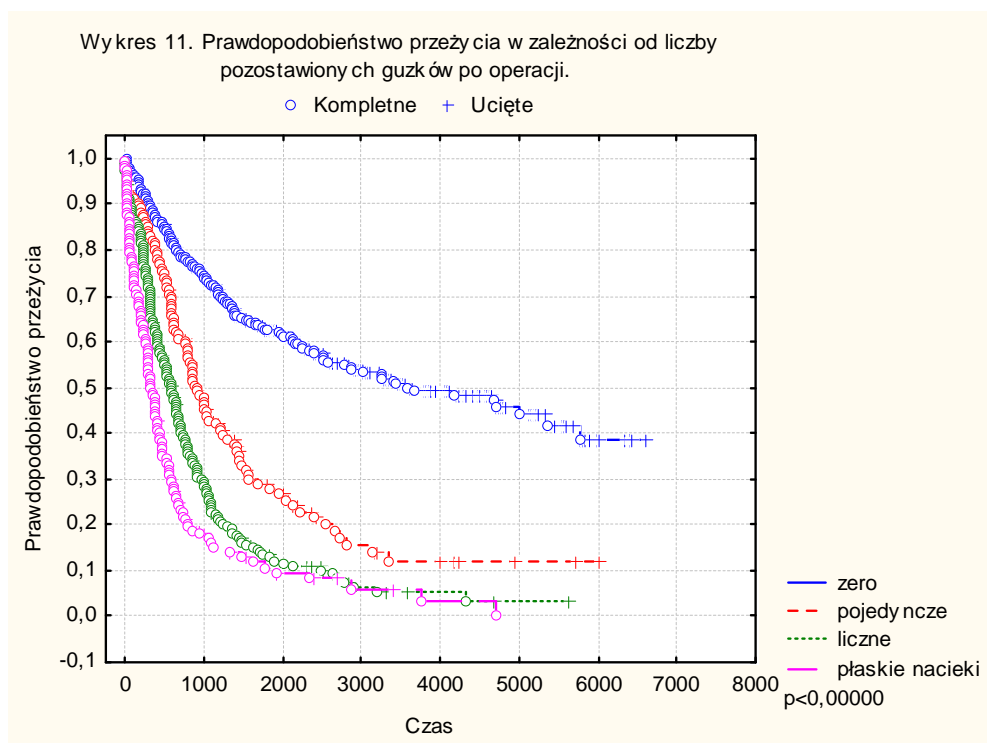
12. Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji FIGO.  $P < 0,00000$ . Wykres 9. Im wyższy stopień zaawansowania tym gorsze rokowanie. Na wykresie widoczne duże różnice między stopniami I i II a III i IV.



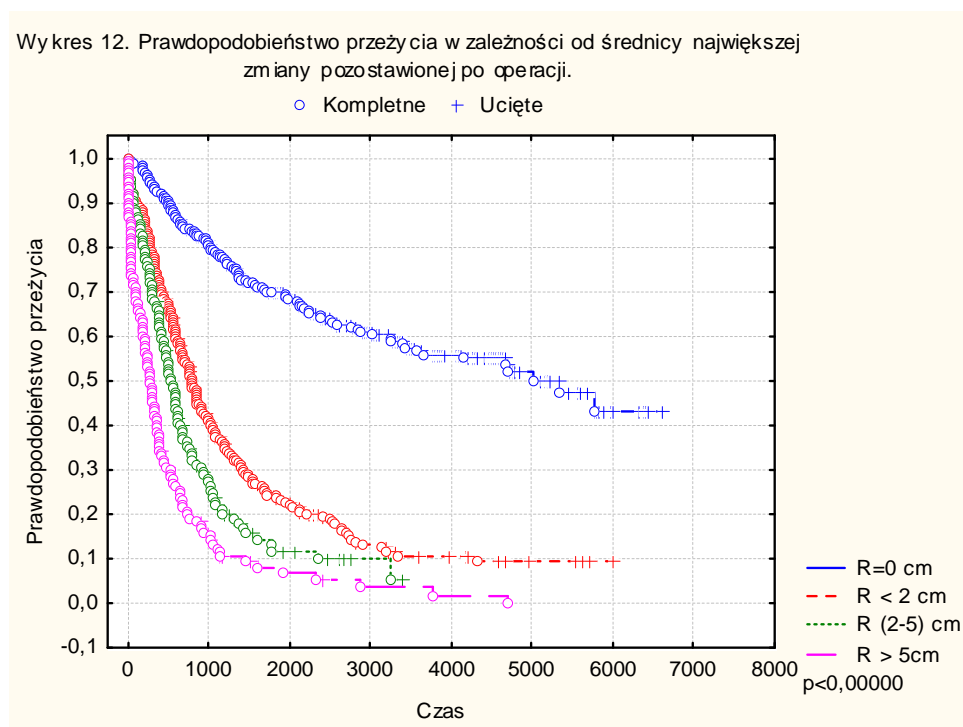
13. Wielkość pierwotnego guza jajnika.  $P < 0,00000$ . Na wykresie nr 10 widoczne jest, że guzy o niewielkich rozmiarach rokują znacznie gorzej niż guzy większe. Można to tłumaczyć tym, że guzy o dużych rozmiarach są częściej spotykane w niskim stopniu zaawansowania klinicznego – w niezaaansowanym raku jajnika duże guzy stanowiły 56%, w zaawansowanym 38%.



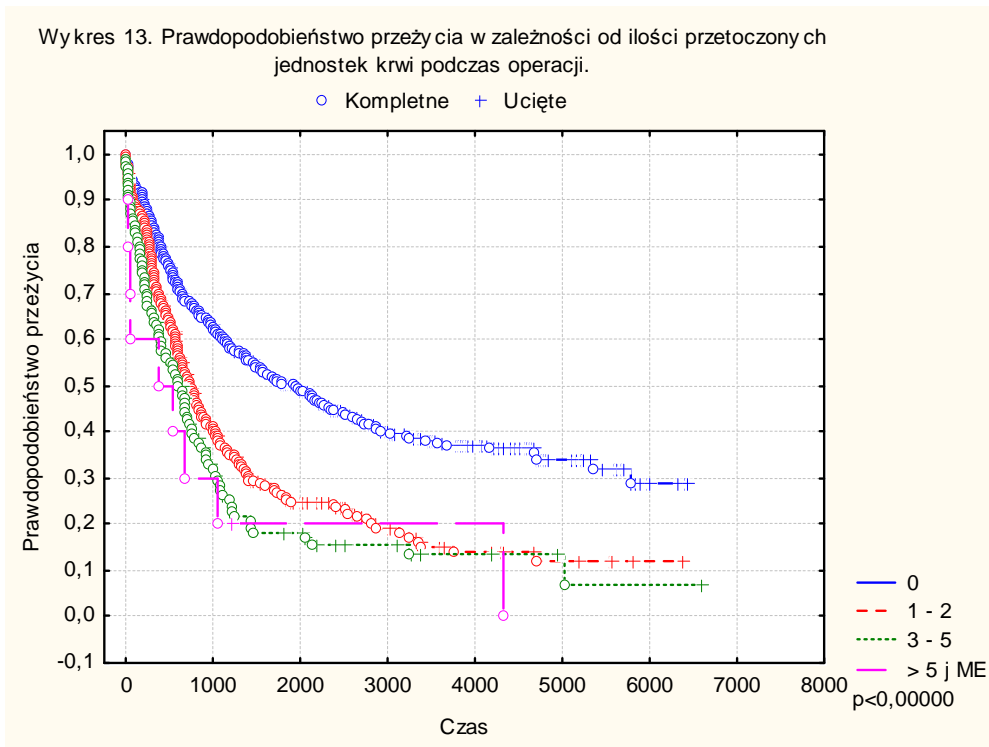
14. Liczba pozostawionych guzków w jamie brzusznej po operacji.  $P < 0,00000$ . Wykres 11.  
Im więcej guzków pozostawiono po operacji, tym krótsze przeżycia.



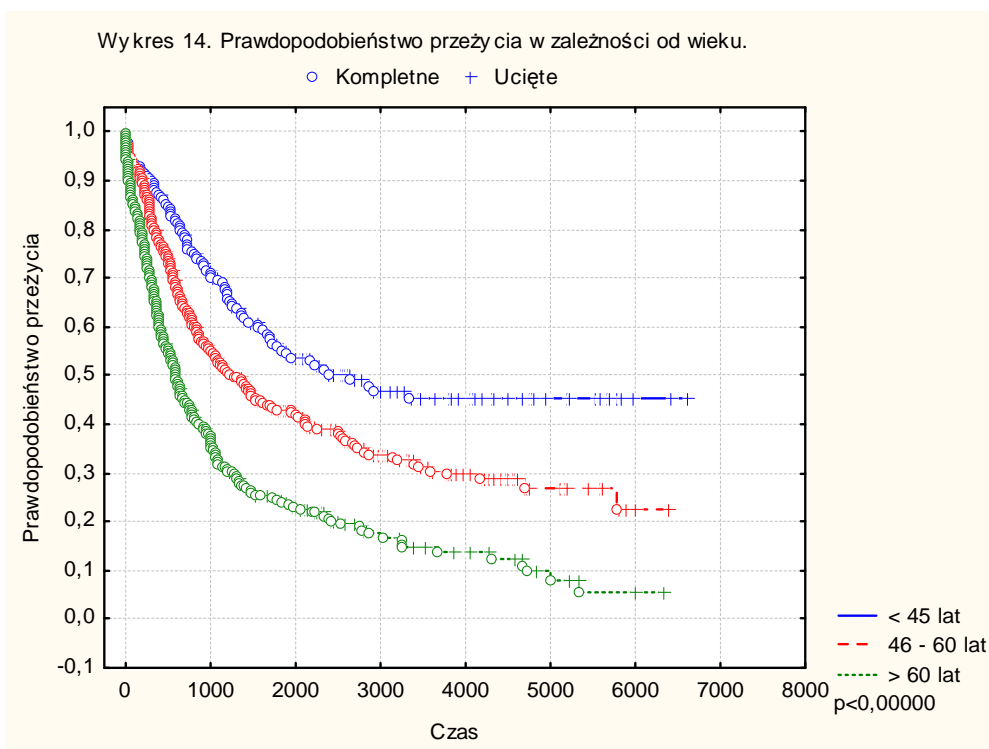
15. Wielkość największej zmiany pozostawionej w jamie brzusznej po operacji (choroba resztkowa, R).  $P < 0,00000$ . Wykres 12. Porównano osobno grupy z  $R(2-5)cm$  i  $R > 5cm$  i stwierdzono istotne statystycznie różnice w analizie jednoczynnikowej (test log-rank,  $p = 0,00001$ ).



16. Ilość przetoczonych jednostek krwi podczas operacji.  $P < 0,00000$ . Wykres 13.

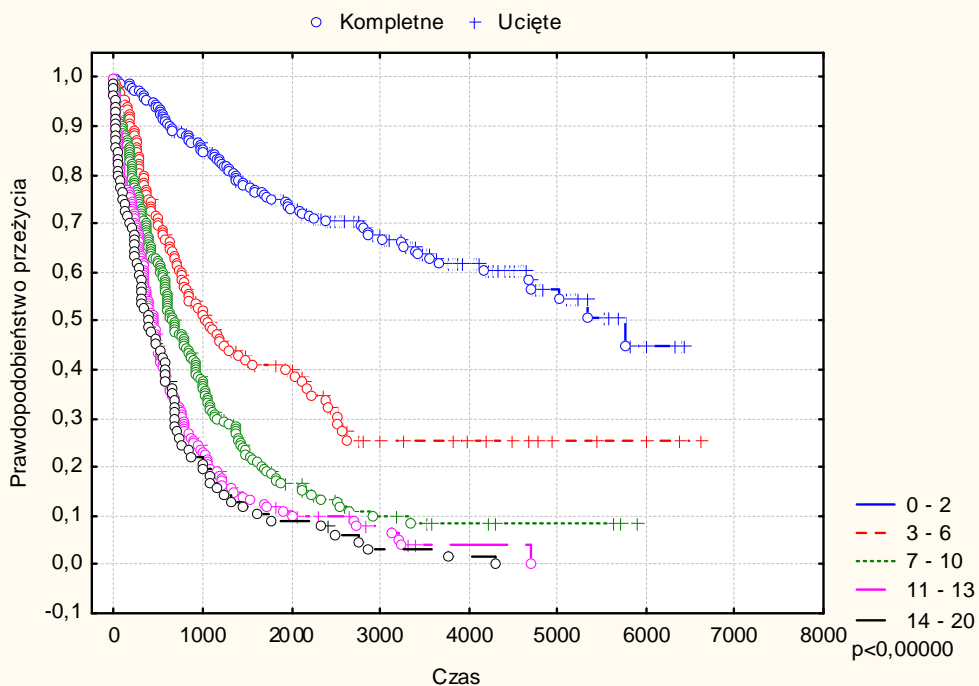


17. Wiek.  $P < 0,00000$ . Wykres 14. Wydzielono poniższe grupy wiekowe w celu wizualnego przedstawienia różnic w przeżyciu w zależności od wieku. W analizie wieloczynnikowej wiek wprowadzono jako zmienną ciągłą, bez podziałów na poniższe kategorie. Medianę wieku i zakresy przedstawiono w tabelach opisujących grupy.



18. Metastatic indeks (MI-1).  $P < 0,00000$ . Wykres 15. Między grupami o wartościach (11-13) i (14-20) nie ma różnic istotnych statystycznie. Między innymi grupami są istotne różnice

Wykres 15. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od wyniku Metastatic index.



statystyczne w analizie jednoczynnikowej.

### 6.3.2. Analiza wieloczynnikowa dla całej grupy 1000 chorych.

#### 6.3.2.1. Model dla CAŁOŚCI, z MI-2.

N=1000						
Zmienna zależna: CZAS						
Zmn.wsk.ucin.: kompletna / ucięta						
Chi <sup>2</sup> = 509,196 df = 6 <u>p = 0,0000</u>						
	Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
Wodob0,	1,76080	0,093264	1,887975	1,192534	3,56445	0,059038
PS	0,330496	0,070149	4,711329	1,391658	22,19662	0,000002
WIEK	0,018679	0,003395	5,501288	1,018855	30,26417	0,000000
FIGO	0,452839	0,073296	6,178184	1,572771	38,16996	0,000000
R	0,245002	0,054341	4,508613	1,277624	20,32759	0,000007
MI 2	0,057650	0,017132	3,365150	1,059345	11,32424	0,000766

Na podstawie powyższych wyników stwierdzono, że niezależnymi czynnikami prognostycznymi w raku jajnika były wiek chorych, stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji FIGO, wielkość największej zmiany pozostawionej w jamie brzusznej po operacji (R), stan ogólny chorej przed zabiegiem, wartość parametru MI-2 oraz wodobrzusze (na granicy istotności).

Czynnik prognostyczny	współczynnik ryzyka	wartość p
Wodobrzusze	1,19	0,06
PS		0,000002
PS 0	1,0	
PS 1	0,76	
PS 2	1,9	
PS 3	70	
Wiek	1,019	0,000000
St zaawansowania		0,000000
I	1,0	
II	1,46	
III	2,18	
IV	2,84	
Choroba reszkowa (R)		0,000007
R=0cm	1,0	
R<2cm	1,15	
R(2-5)cm	1,42	

R>5cm	2,0	
MI-2	1,060	0,0008

#### 6.3.2.1.1. Model prognostyczny.

Na podstawie powyższych wyników, stworzono model prognostyczny dla wyznaczenia grup chorych o dobrym, średnim i złym rokowaniu i obliczono parametr R (ryzyka) dla modelu wg wzoru:

$$R = 0,176080(\text{Wodobrzusze}) + 0,330496(\text{PS}) + 0,018679(\text{Wiek}) + 0,452839(\text{St zaawans}) + 0,245002(\text{R}) + 0,057650(\text{MI-2})$$

gdzie odpowiednie parametry mogą przyjmować wartości:

Wodobrzusze: 0-nie ma wodobrzusza; 1-jest wodobrzusze

PS: możliwe wartości to 0, 1, 2, 3, 4. (wg skali opisanej w rozdziale o metodach)

Wiek: wiek chorej w latach

Stopień zaawansowania: możliwe wartości to 1, 2, 3, 4

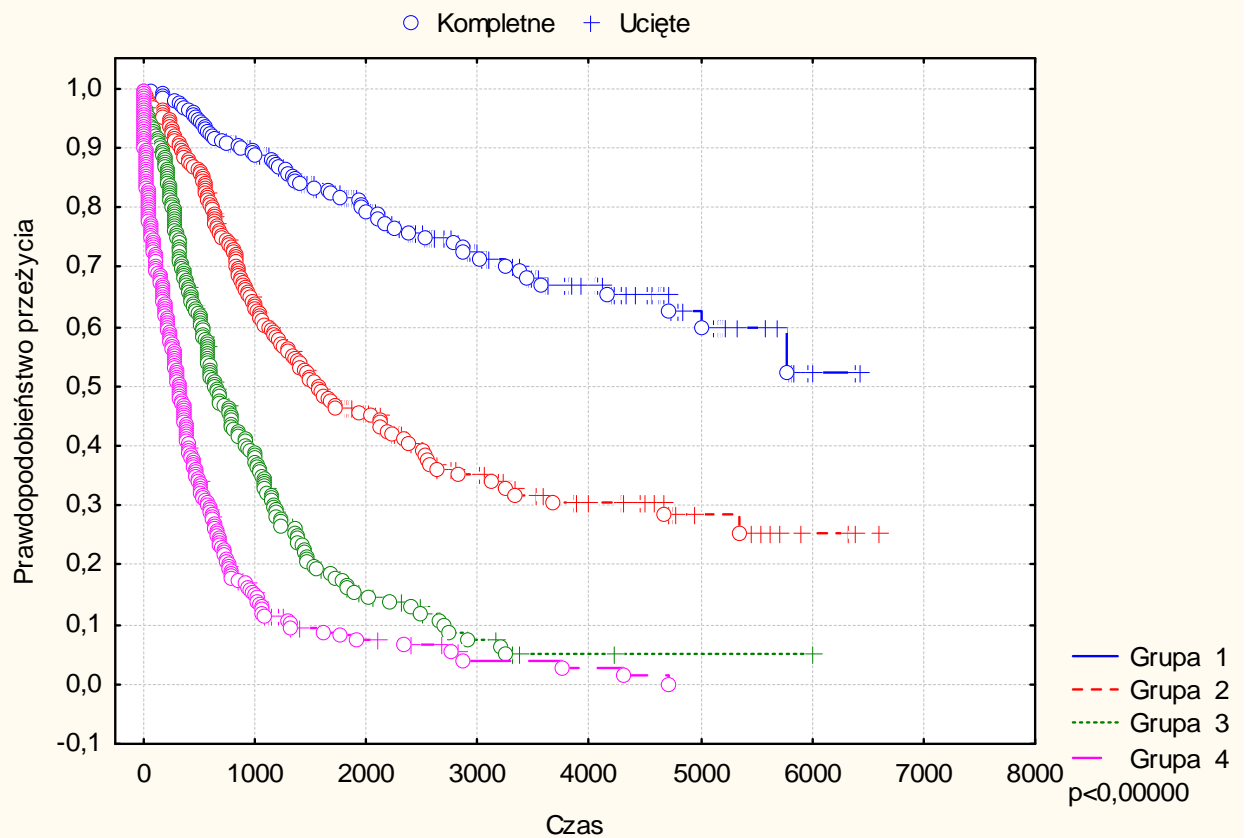
R: możliwe wartości to 1-R=0cm, 2-R<2cm, 3-R(2-5)cm, 4-R>5cm

MI-2: możliwe wartości w zakresie 0 – 15 (wg skali opisanej w rozdziale o metodach)

Następnie wyznaczono 4 przedziały (grupy ryzyka) o równej liczebności przypadków, w zależności od wartości parametru R modelu.

Wykres nr 16 przedstawia dobre rozróżnienie między czterema grupami ryzyka. Wartość p dla analizy 4 krzywych przeżycia jest mniejsza niż 0,00000, oraz taka istotność utrzymuje się przy porównaniu grup 1 z 2, 2 z 3, 3 z 4.

Wykres 16. Praw dopodobieństw o przeżycia dla 4 grup ryzyka.  
(FIGO I- IV; n=1000)



**Mediana przeżycia dla grup ryzyka wynosi odpowiednio:**

Grupy ryzyka	mediana czasu przeżycia	zakresy wartości parametru R
Grupa 1	2013 dni	1,201 – 2,588
Grupa 2	1183 dni	2,589 – 3,632
Grupa 3	594 dni	3,633 – 4,267
Grupa 4	316 dni	4,268 – 5,782



**6.3.2.2. Poniżej przedstawiam model na powyższych warunkach, ale zamiast MI-2 zastosowano MI-1.**

N=1000

Zmienna zależna: CZAS

Zmn.wsk.ucin.: kompletna / ucięta

Chi<sup>2</sup>= 506,734 df = 6 p = 0,0000

	Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
Wodob	0,206276	0,091315	2,258947	1,229092	5,10284	0,023893
PS	0,328770	0,070088	4,690788	1,389258	22,00349	0,000003
WIEK	0,018285	0,003399	5,379848	1,018453	28,94277	0,000000
FIGO	0,474829	0,071532	6,637975	1,607739	44,06271	0,000000
MI 1	0,039389	0,013150	2,995401	1,040175	8,97243	0,002743
R	0,247012	0,055807	4,426185	1,280195	19,59111	0,000010

Na podstawie dwóch powyższych analiz wieloczynnikowych można zauważyć, że:

- w pierwszym i drugim modelu znajduje się czynnik MI, zarówno MI-1, jak i MI-2
  - MI-1 ma mniejszą istotność statystyczną niż MI-2 (odpowiednio: p=0,003 i p=0,00002)
-

### 6.3.2.3. Analiza chorych w I-IV stopniach zaawansowania, u których wartość R określono na R=0cm.

Przeprowadzono analizę wieloczynnikową grupy chorych z rakiem jajnika w stopniach zaawansowania I – IV, przy ograniczeniu liczby analizowanych przypadków do tych, u których wykonano całkowitą cytoredukcję z R=0cm. Była to grupa 400 chorych. Okazało się, że niezależnymi czynnikami prognostycznymi w tej grupie były wiek chorych, stopień zaawansowania klinicznego i liczba przetoczonych jednostek krwi w okresie okołoperacyjnym. Poniżej przedstawiam wydruk z analizy statystycznej z wartościami p.

N=400

Zmienna zależna: CZAS

Zmn.wsk.ucin.: kompletna / ucięta

Chi<sup>2</sup>= 68,9717 df = 3 p = ,00000

	Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
WIEK	0,031541	0,007009	4,499852	1,032044	20,24867	0,000007
FIGO	0,576364	0,096833	5,952112	1,779555	35,42763	0,000000
ME	0,317021	0,129364	2,450617	1,373031	6,00552	0,014267

gdzie ME oznacza liczbę przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych.

Stopień zaawansowania klinicznego w chwili diagnozy okazał się najistotniejszym czynnikiem. Można pośrednio wnioskować, że pomimo bardzo dużego znaczenia leczenia chirurgicznego i czynnika ludzkiego w rokowaniu, nie można pomijać samej biologii nowotworu jajnika – objawiającej się zaawansowaniem choroby w chwili diagnozy (nieistotne w analizie wieloczynnikowej okazały się typ i stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu, czyli sposób opisanie różnic w budowie („biologii”) guza).

### 6.3.2.4. Analiza z uwzględnieniem podziału na różne lata, w których rozpoznano i leczono chorych na raka jajnika.

Przeprowadzono analizę wieloczynnikową z dodaniem do modelu regresji Coxa zmiennej opisującej czas diagnozy i leczenia chorych na raka jajnika wg podziału na okresy 1989 – 1998 i 1999 – 2005 i okazało się, że czynnik ten ma niezależne znaczenie prognostyczne. Chore leczone w latach 1999 – 2005 miały lepsze rokowanie. Współczynnik ryzyka wynosił 0,8 w porównaniu z chorymi zdiagnozowanymi w latach wcześniejszych. W związku z tym, że wynik nie ma sensu praktycznego nie projektowano modelu prognostycznego z wyznaczeniem grup ryzyka.

N=1000

Zmienna zależna: CZAS

Zmn.wsk.ucin.: kompletna / ucięta

Chi<sup>2</sup>= 512,761 df = 6 p = 0,0000

	Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
PS	0,352528	0,069761	5,05336	1,422659	25,53647	0,000000
WIEK	0,019975	0,003425	5,83132	1,020176	34,00435	0,000000
<b>Lata</b>	<b>-0,226504</b>	<b>0,084347</b>	<b>-2,68540</b>	<b>0,797316</b>	<b>7,21136</b>	<b>0,007248</b>
FIGO	0,470931	0,073146	6,43825	1,601485	41,45112	0,000000
R	0,247291	0,054290	4,55502	1,280552	20,74820	0,000005
MI 2	0,062337	0,016201	3,84777	1,064321	14,80533	0,000119

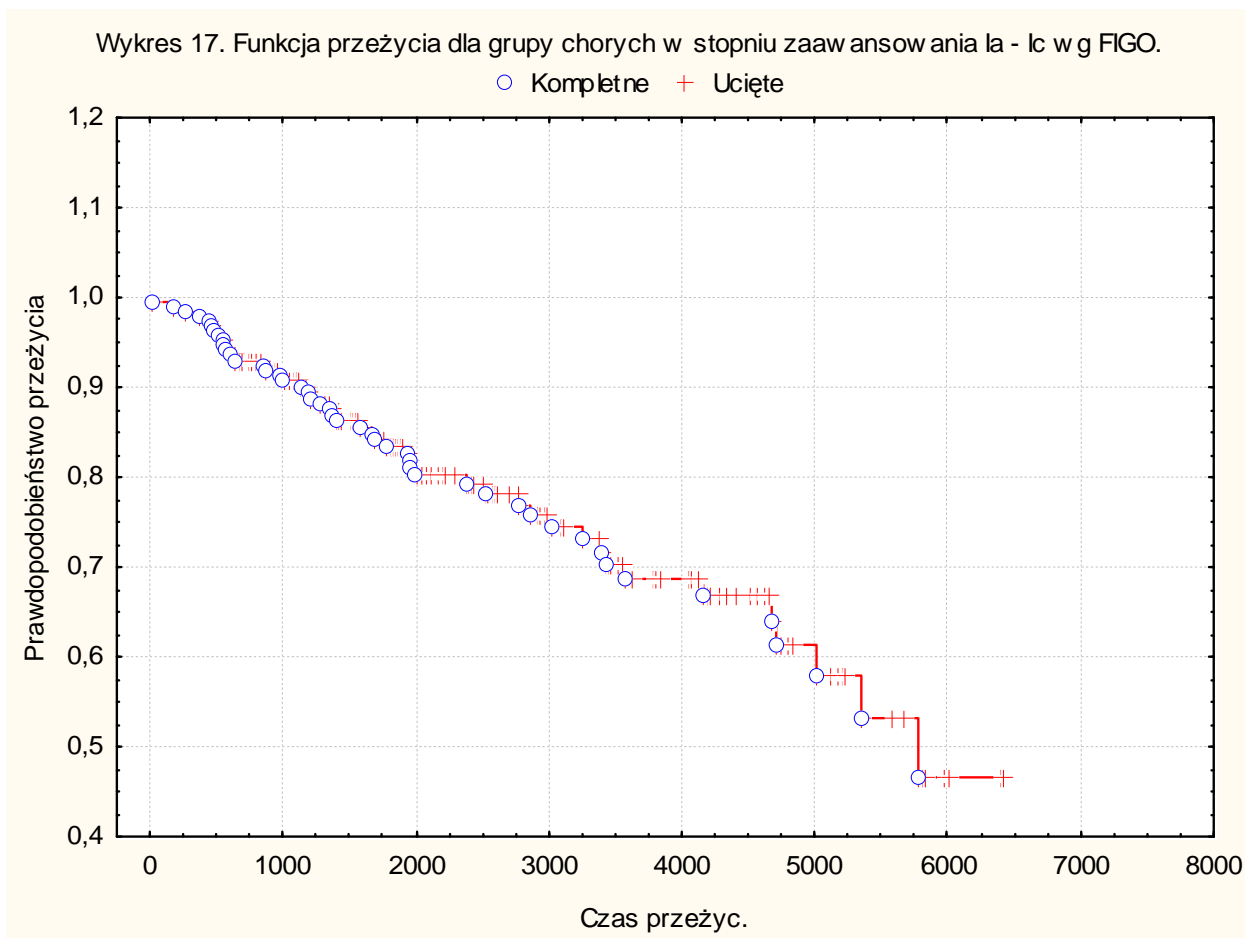
### 6.3.3. Wyniki analizy przy użyciu sieci neuronowej dla całej grupy 1000 chorych na raka jajnika.

Poszukując model stworzony z sieci neuronowej, z takim zestawem czynników prognostycznych, aby błąd oznaczenia był najmniejszy zidentyfikowano następujące istotne zmienne, które miały wpływ na długość przeżycia chorych: stopień zaawansowania klinicznego, wodobrzusze, typ i stopień zróżnicowania histologicznego guza jajnika, wiek i stan ogólny chorych, wielkość choroby resztkowej i wartość MI-2. Nie wyznaczono istotności poszczególnych czynników, ale opracowano model, który analizując wartości poszczególnych zmiennych, wyznacza przewidywaną długość przeżycia z dokładnością do 121 dni (4 miesiące), przy czym model z takim błędem opisuje 70% populacji chorych na raka jajnika. Gdy analizie poddano całą badaną populację wielkość błędu wynosiła 532 dni (17 miesięcy).

Wyniki z analizy sieci neuronowej przedstawiają przewidywaną długość przeżycia dla indywidualnego pacjenta i mogą być wyznaczone na bieżąco przy użyciu programu komputerowego, dlatego w tekście nie przedstawiono wyników w bardziej obszernym zakresie. Obsługa oryginalnego oprogramowania jest stosunkowo skomplikowana, dlatego na podstawie analizy sieci neuronowej stworzono prosty do użytku program komputerowy, którego wydruk przedstawiono na załączniku nr 1 (strona 171). Obsługa polega na zaznaczaniu kliknięciem danych klinicznych z dostępnej listy i zatwierdzenie do obliczeń, a wynik jest przedstawiany w postaci liczby dni.

#### 6.4. Analiza dla grupy chorych z zaawansowaniem IA - IC. N=187.

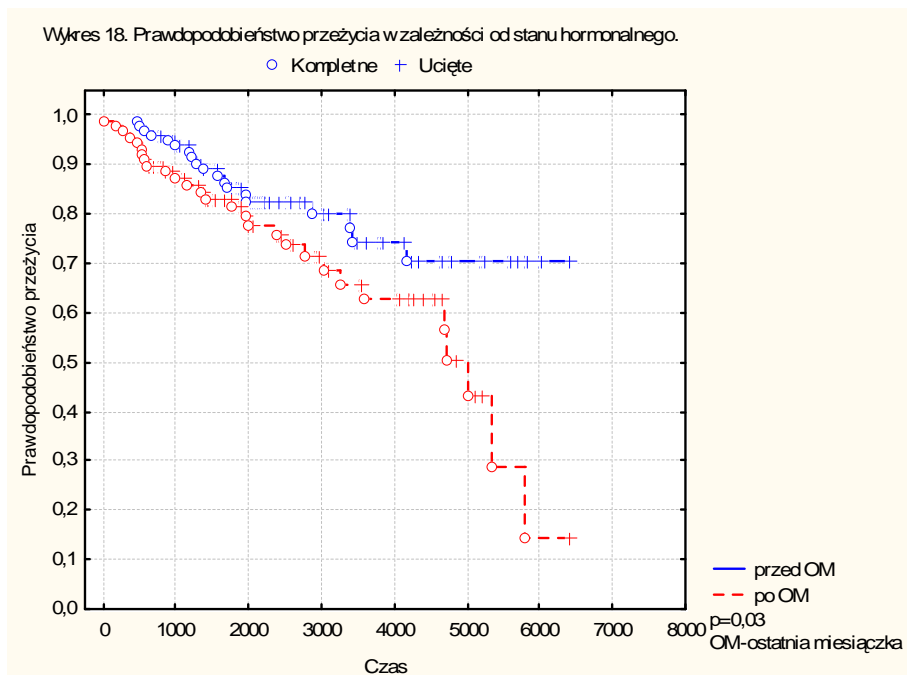
Krzywa Kaplana-Meiera dla całej grupy. Po czasie 2952 dni (8 lat) nastąpił zgon 25% chorych, zaś po 5551 dniach (15 lat) 50%.



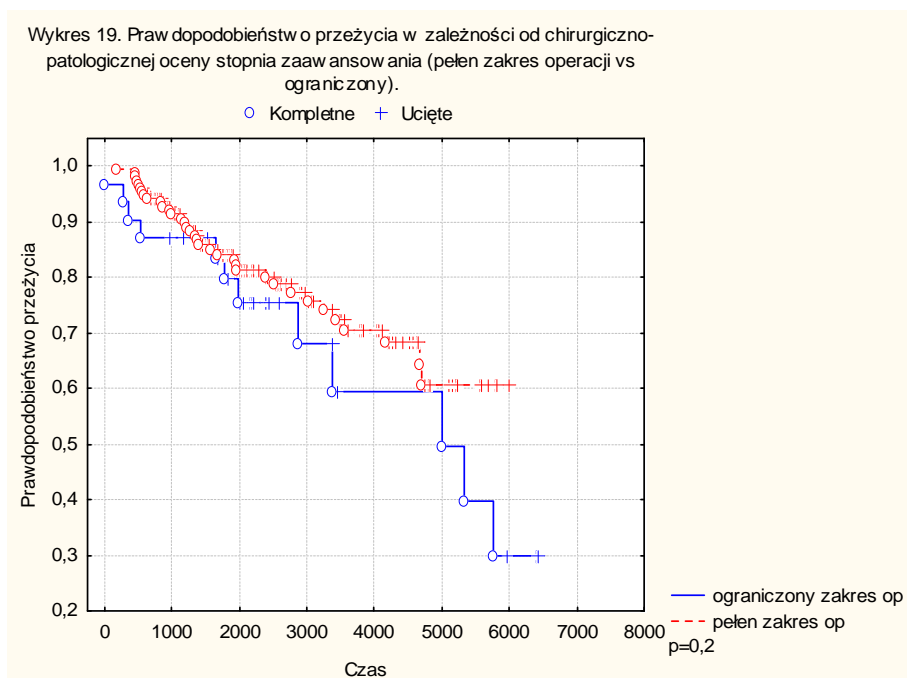
##### 6.4.1. Analiza jednoczynnikowa dla grupy chorych z zaawansowaniem IA - IC. N=187.

1. Grupa krwi.  $P=0,79$ . Bez wykresu.
2. Czynniki Rh krwi. Test log-rank.  $P=0,998$ . Bez wykresu.
3. Wodobrzusze. Test log-rank.  $P=0,38$ . Bez wykresu.
4. Okres zdiagnozowania i leczenia – lata 1989-1998 vs 1999-2005. Test log-rank.  $P=0,42$ . Bez wykresu.
5. Czy zabieg pierwotny był dwuetapowy. Test log-rank.  $P=0,99$ . Bez wykresu.
6. Indeks Charlson.  $P=0,70$ . Bez wykresu.
7. Typ histologiczny guza jajnika.  $P=0,72$ . Bez wykresu.
8. Wielkość guza jajnika.  $P=0,40$ . Bez wykresu.

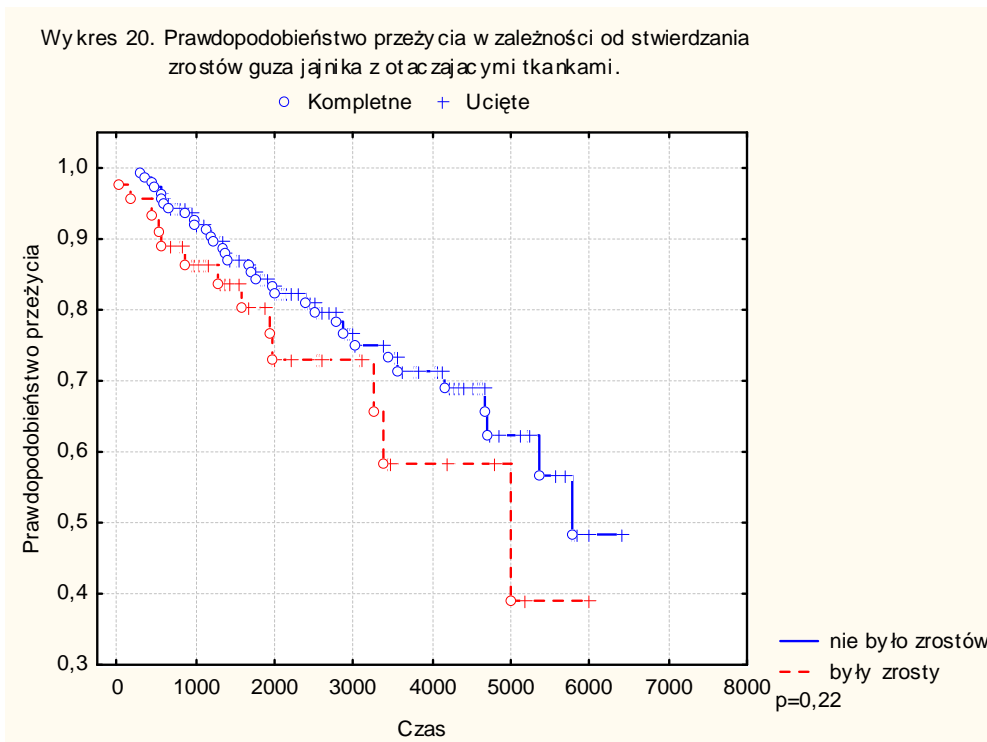
9. Stan hormonalny. Test log-rank.  $P=0,03$ . Gorzej rokuje chore zdiagnozowane w okresie pomenopauzalnym, jednak znacząca różnica jest widoczna w odległym czasie od diagnozy, więc nie można wykluczyć wpływu wieku. Wykres 18.



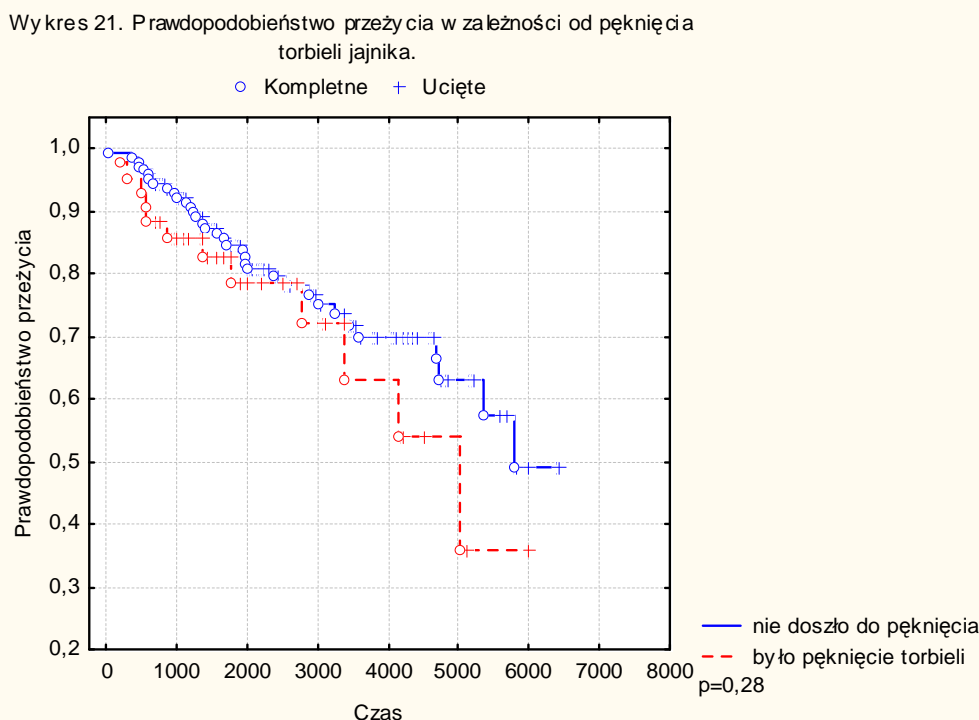
10. Sposób wykonania operacji pierwotnej – zakres wykonania zalecanych procedur chirurgicznych (np. poza wycięciem guza jajnika również wycięcie sieci większej, pobranie ślepych biopsji (staging)). Test log-rank.  $P=0,2$ . Test Wilcozona wg Gehana ( $p=0,38$ ). Ocena wizualna wykresu krzywych przeżycia pokazuje gorsze rokowanie w krótkim i odległym czasie od operacji dla grupy chorych, u których wykonano zabieg operacyjny bez przeprowadzenia wszystkich zalecanych procedur, czyli chore te mogły być nieprawidłowo zakwalifikowane jako I stopień zaawansowania (z nazewnictwa angielskiego – understaged).



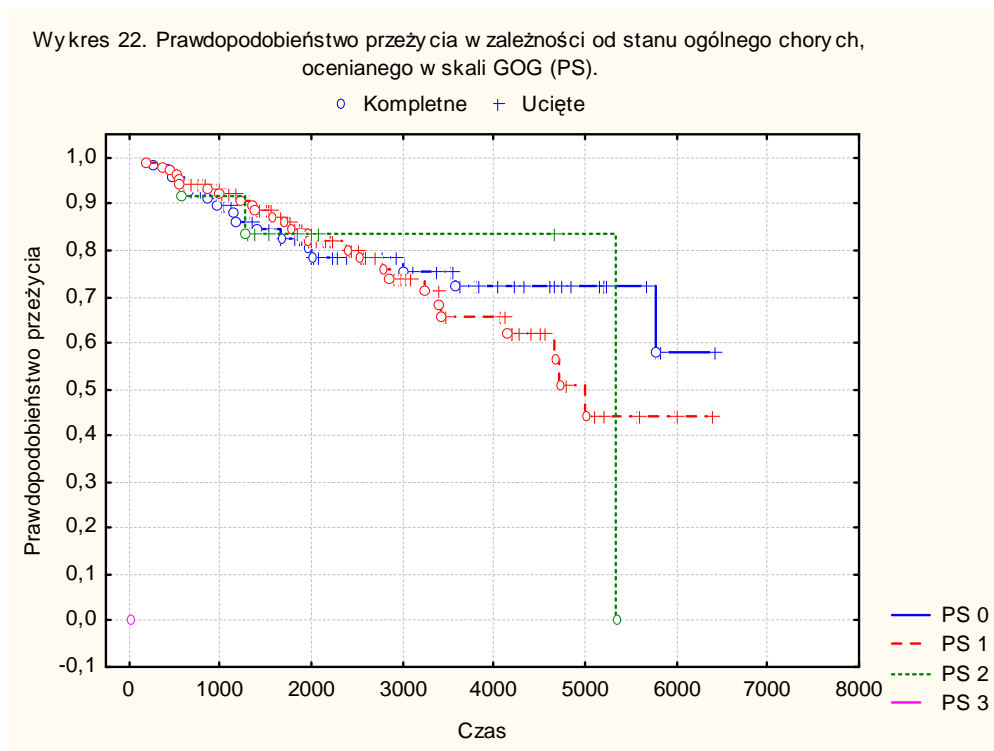
11. Zrosty z guzem. Test log-rank.  $P=0,22$ . Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, jednak na wykresie krzywe przeżycia nie porywają się – widoczne jest nieco krótsze przeżycia dla chorych, u których były zrosty guza z otaczającymi tkankami.



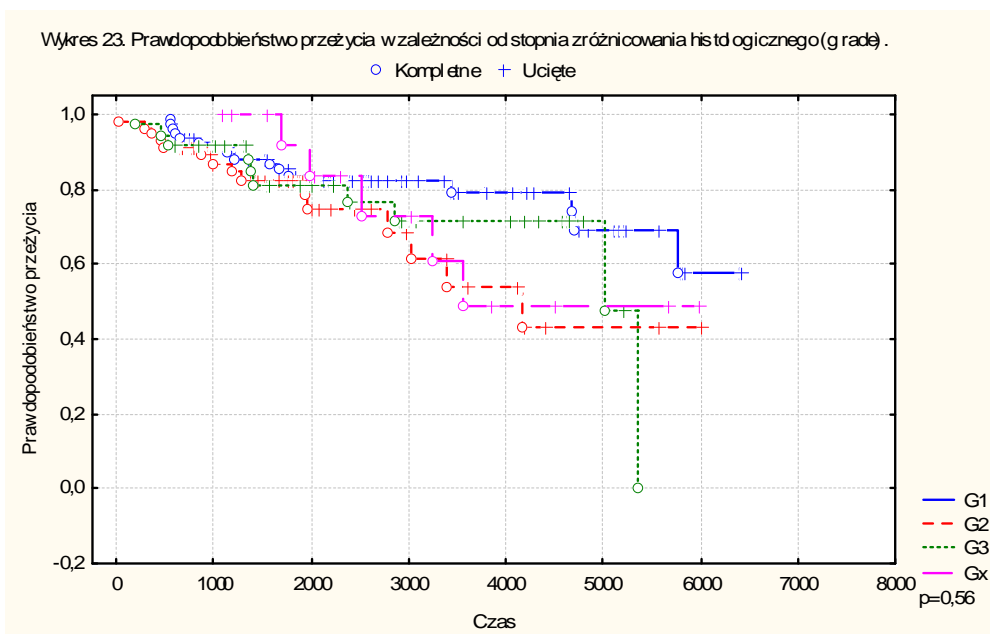
12. Pęknięcie torbieli podczas operacji i wylanie się treści do jamy brzusznej. Test log-rank.  $P=0,28$ . Test Wilcoxona wg Gehana,  $P=0,37$ . Wykres 21. Oceniając wykres można zauważyć gorsze rokowanie w odległym czasie obserwacji dla chorych, u których doszło do pęknięcia torbieli jajnika w trakcie zabiegu, choć różnica nie jest istotna statystycznie, nawet w teście log-rank, który lepiej ocenia końcową część krzywej przeżycia.



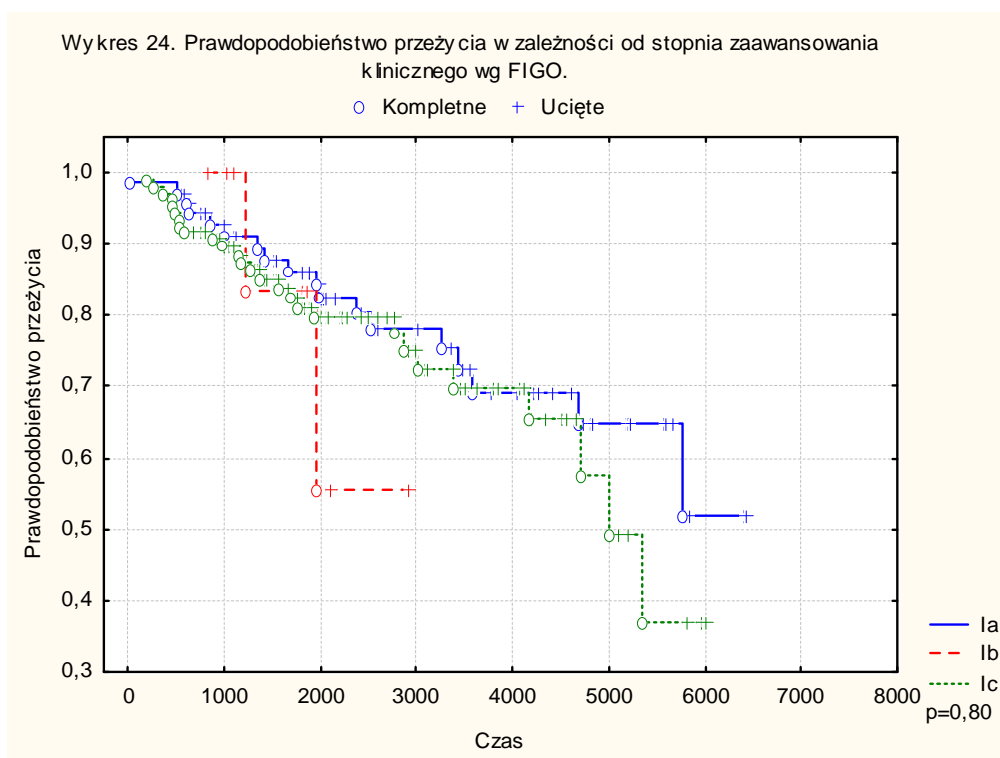
13. Stan ogólny chorych przed operacją, w skali GOG (PS).  $p=0,04$ . Otrzymano istotność statystyczną, ponieważ był jeden przypadek oceniony na PS 3, i chora ta zmarła w bardzo krótkim czasie po operacji (wykres 22). Grupy oceniane na PS 0, 1 i 2 miały odpowiednio następujące licznosci 70, 104 i 12. Porównanie grup o różnym PS, z pominięciem opisanego przypadku z PS 3, wykazało brak różnic istotnych statystycznie ( $p=0,99$ ). Wykres nr 22 dla całości (zwraca uwagę odstający przypadek z PS 3).



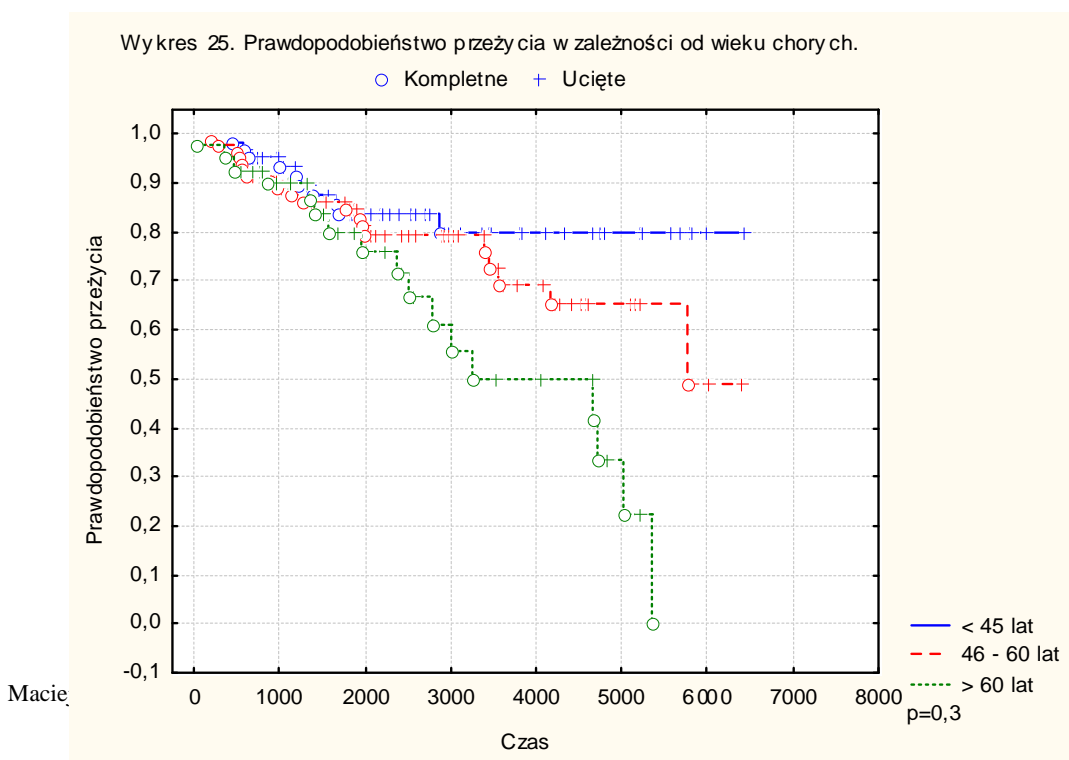
14. Stopień zróżnicowania histologicznego (grade).  $P=0,52$ . Wykres 23 – widoczne nieco lepsze rokowanie w odległym czasie dla chorych z G1.



15. Stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO, Ia, Ib, Ic.  $P=0,80$ . Wykres 24. Nie stwierdzono istotnych różnic w długości przeżycia.

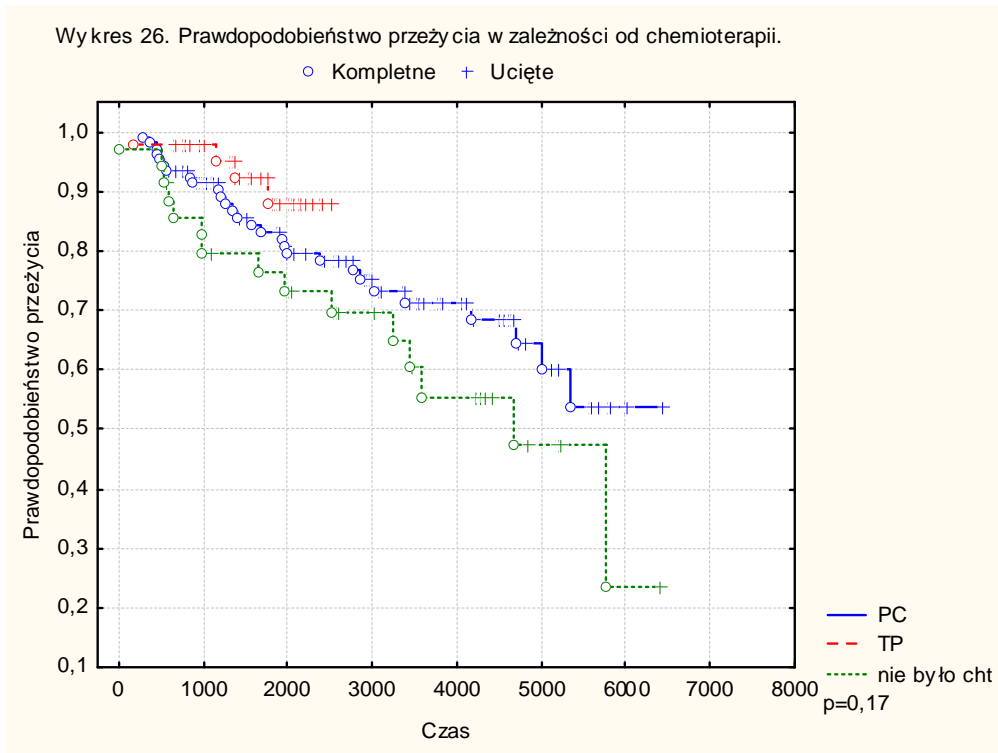


16. Wiek chorych z podziałem na 3 grupy.  $P=0,3$ . Wykres 25. Chociaż analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic, na wykresie widoczne jest lepsze rokowanie dla chorych w młodszym wieku, szczególnie dla obserwacji odległych. Nie można wykluczyć wpływu samego wieku. Podział na grupy wiekowe został przeprowadzony na potrzeby analizy jednoczynnikowej, ponieważ w modelu regresji Coxa wiek został wprowadzony jako zmienna ciągła.

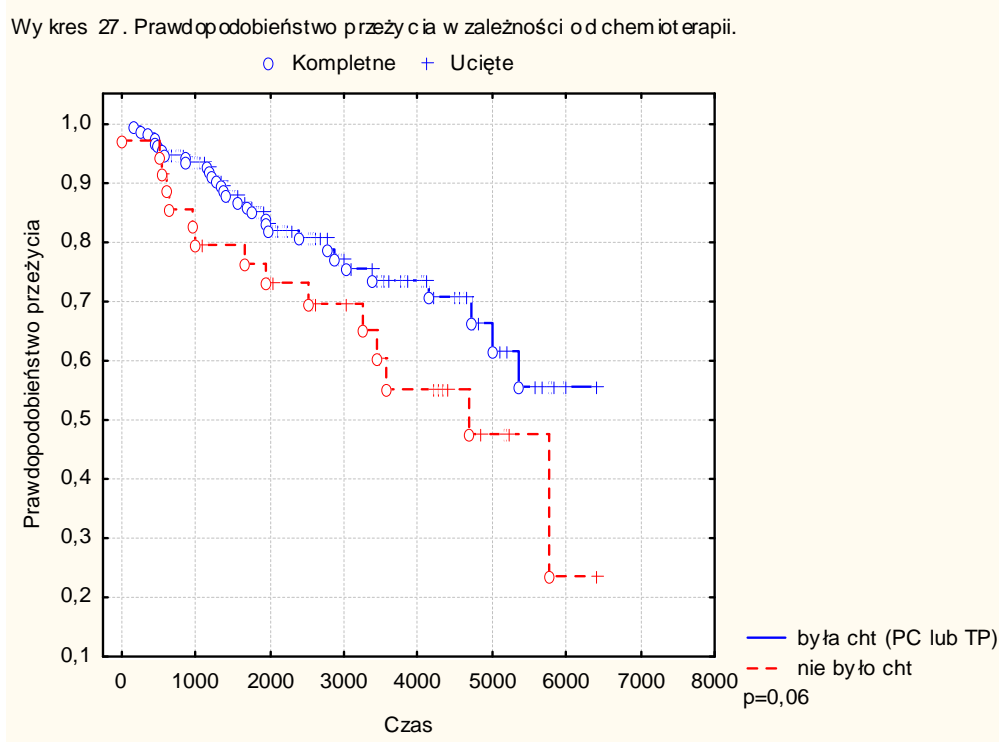




17. Rodzaj podanej chemioterapii I linii, z uwzględnieniem chorych, u których nie zastosowano leczenia uzupełniającego. P=0,14. Wykres 26.



Analiza jednoczynnikowa zmiennej „chemioterapia I linii”, rozważanej w kategorii dychotomicznej – podano lub nie chemioterapię, wykazała graniczne wartości istotności statystycznej,  $p=0,06$  (test log-rank). Wykres 27.



#### 6.4.2. Analiza wieloczynnikowa dla grupy chorych w stopniach zaawansowania IA – IC.

1. Obliczono model regresji dla wszystkich potencjalnych czynników prognostycznych i nie stwierdzono czynników, które miały niezależne znaczenie prognostyczne dla długości przeżycia. Wartość p dla całej analizy wieloczynnikowej wynosiła 0,408. Czynniki chemioterapii (była lub nie) okazały się na granicy istotności z  $p=0,06$ .
2. Wyniki analiz jednoczynnikowej i wieloczynnikowej są zgodne z obserwacjami i zaleceniami na temat analizy chorych na raka jajnika w stopniu Ia – Ic wg klasyfikacji FIGO. Przyjęcie czasu zgonu za punkt końcowy obserwacji nie jest właściwe. Bardziej zasadne merytorycznie (oraz stosowane przez autorów opublikowanych prac) jest przyjęcie czasu wystąpienia wznowy jako punktu końca obserwacji.
3. Dokonano usuwania z modelu ze wszystkimi potencjalnymi czynnikami prognostycznymi, kolejno zmiennych nieistotnych statystycznie, czyli z  $p>0,05$ , rozpoczynając od tych o największej wartości p. Jako wynik otrzymano, że tylko wiek jest niezależnym czynnikiem prognostycznym co do przeżycia. Wadą tego modelu było włączenie czynnika chemioterapii w postaci PC lub TP lub bez chemioterapii. Kolejny model opisuje te same zmienne z przyjęciem czynnika chemioterapii jak zmiennej dychotomicznej (była czy nie).
4. Model regresji z uwzględnieniem czynnika chemioterapii jako zmiennej dychotomicznej (podano lub nie podano czy nie) po wstępnej analizie z wszystkimi potencjalnymi czynnikami okazał się również nieistotny statystycznie. Dokonano usuwania z modelu zmiennych kolejno od tych z największą wartością p, aż do uzyskania modelu ze zmiennymi z  $p<0,05$ . Przy takich założeniach otrzymano dwa modele: pierwszy zawierający tylko zmienną wiek (taki sam jak we wcześniejszej analizie), drugi zawierający trzy zmienne – wiek, chemioterapia i stopień zaawansowania klinicznego (Ia, Ib, Ic) z jednym zastrzeżeniem, że zmienna stopnia zaawansowania była o granicznej istotności statystycznej ( $p=0,055$ ).

### Model pierwszy (tylko wiek):

N=187

Zmienna zależna: CZAS

Zmn.wsk.ucin.: kompletna / ucięta

Chi<sup>2</sup>= 7,99361 df = 1 p = ,00470

	Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
WIEK	0,034558	0,012358	2,796515	1,035162	7,820498	0,005169

### Model drugi (wiek, FIGO, chemioterapia (tak / nie)):

N=187

Zmienna zależna: CZAS

Zmn.wsk.ucin.: kompletna / ucięta

Chi<sup>2</sup>= 14,5477 df = 3 p = ,00225

	Beta	Błąd Standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
WIEK	0,032872	0,012412	2,648374	1,033419	7,013883	0,008092
FIGO	0,402158	0,209145	1,922868	1,495047	3,697422	0,054505
Cht:	1,071290	0,435078	2,462296	2,919142	6,062903	0,013810

Na podstawie powyższych analiz z modeli regresji, próbowano wydzielić grupy ryzyka.

Obliczono wartość R (ryzyka) z modeli i w zależności od wartości określono 3 grupy, dzieląc chorych w stopniu zaawansowania IA-IC na trzy równe liczbowo podgrupy. Poniższy wykres jak też wynik obliczeń statystycznych wykazał brak różnic między grupami, więc model powyższy nie opisuje badanej grupy w zadawalający sposób. Również porównania między podgrupami 1 i 2, 1 i 3, 2 i 3 nie wykazały istotnych różnic statystycznych.

### Wzór dla modelu drugiego:

$$R = 0,032872(\text{Wiek}) + 0,402158(\text{St zaawans}) + 1,071290(\text{Chemio})$$

gdzie zmienne mogły przyjmować następujące wartości:

Wiek – w latach

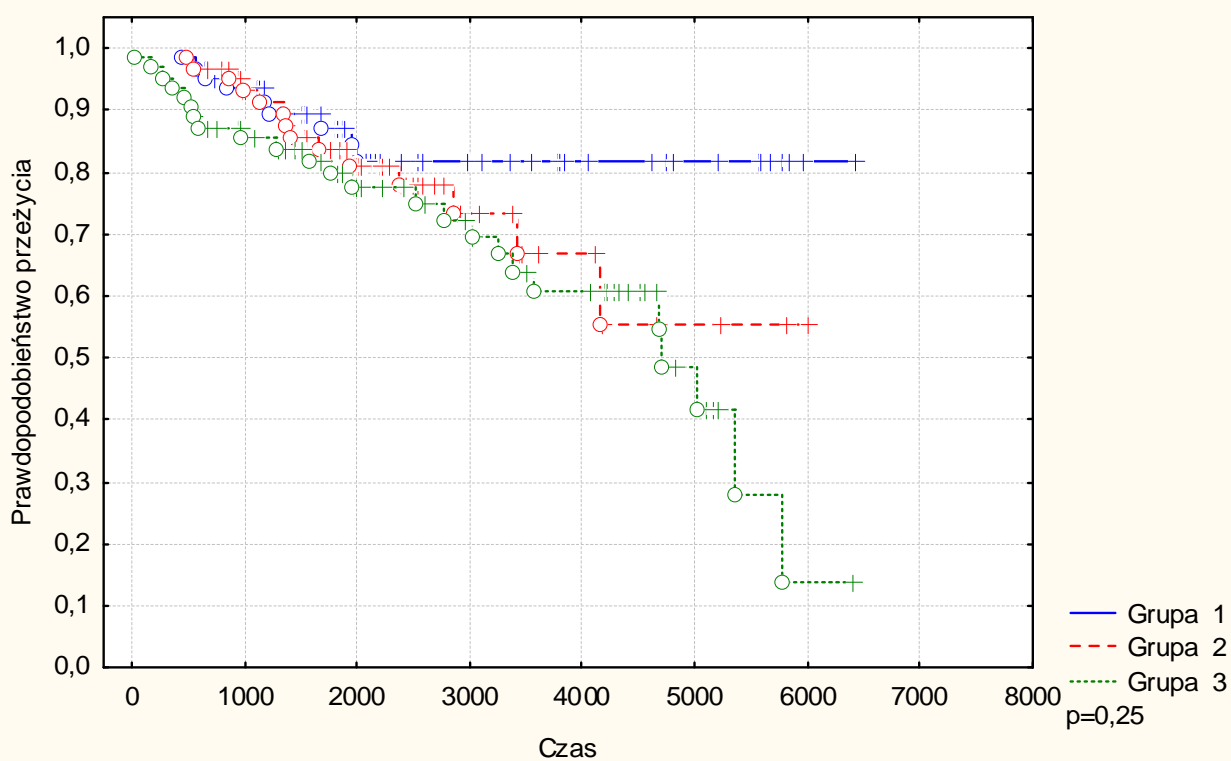
Stopień zaawansowania: możliwe wartości 1, 2, 3

Chemioterapia: 0-nie było cht, 1-była cht.

Wykres 28. Praw dopodobieństw o przeżycia dla w yznaczony z modelu grup ryzyka dla FIGO IA-IC.

(model: wiek, st zaawans, w odbrz)

○ Kompletne + Ucięte

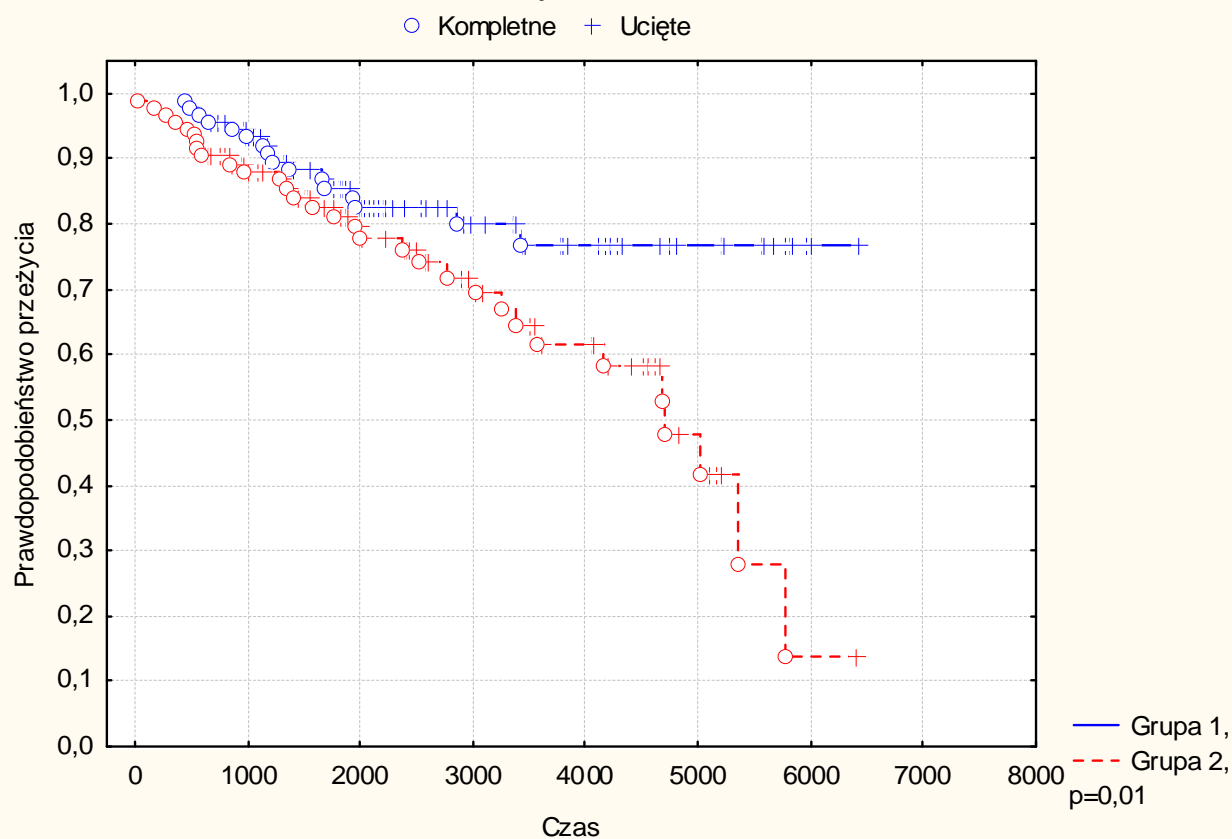


### Wzór dla modelu pierwszego (zmienna: wiek)

$$R = 0,034558(\text{Wiek})$$

Przy wyznaczaniu dwóch grup ryzyka dla powyższego wzoru, okazało się, że 51 lat było graniczną wartością wieku, dzielącą populację na dwie równe grupy pod względem wartości wskaźnika R.

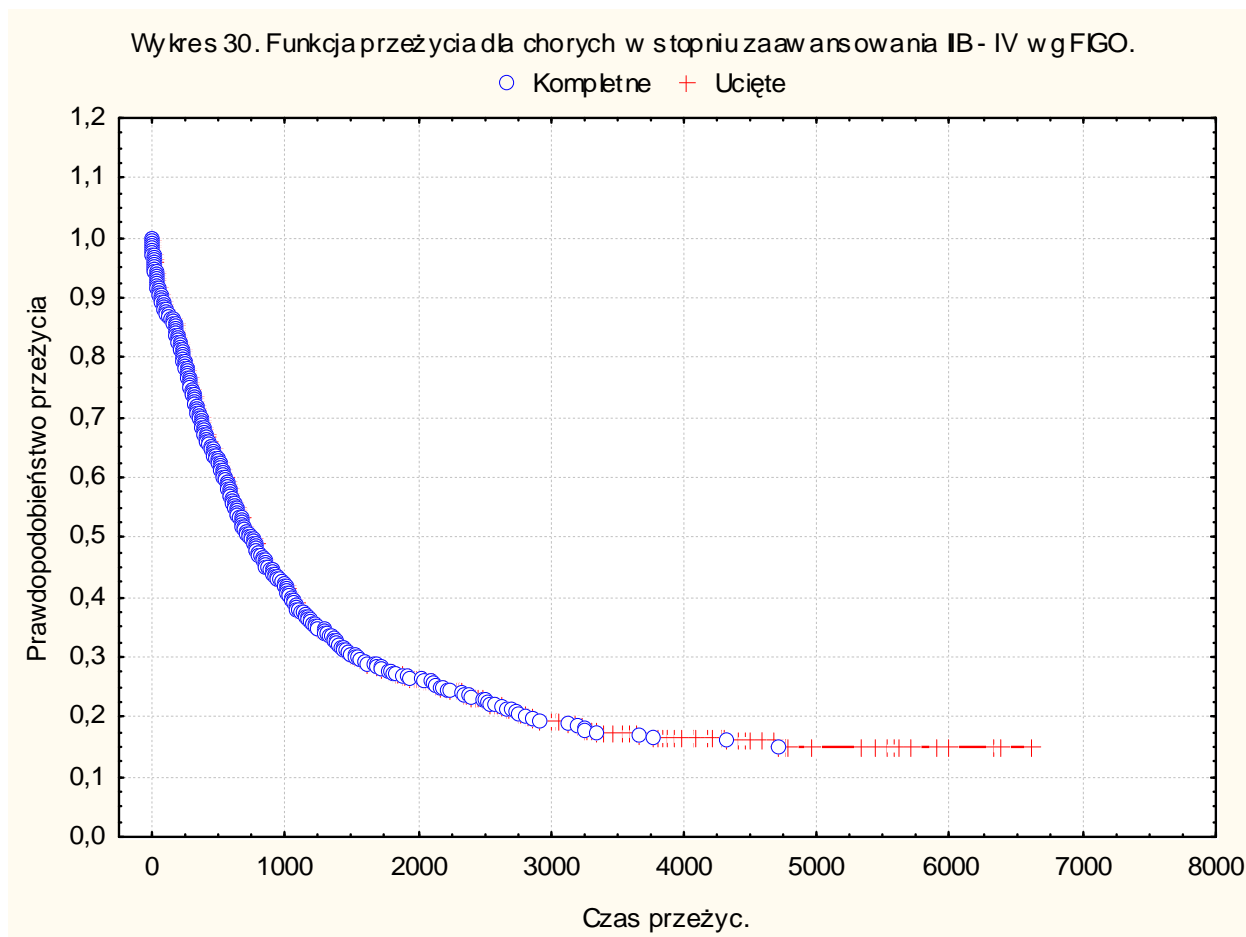
Wykres 29. Praw dopodobieństw o przeżycia w zależności od w artości modelu dla FIGO I ze zmienną "wiek".



## 6.5. Wyniki dla grupy chorych w stopniach zaawansowania IIB – IV. N=797.

Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera dla całej grupy. U 25% chorych zgon nastąpił w ciągu 291 dni (10 miesięcy), u 50% w ciągu 745 dni (25 miesięcy), u 75% w ciągu 2175 dni (72 miesiące, 6 lat).

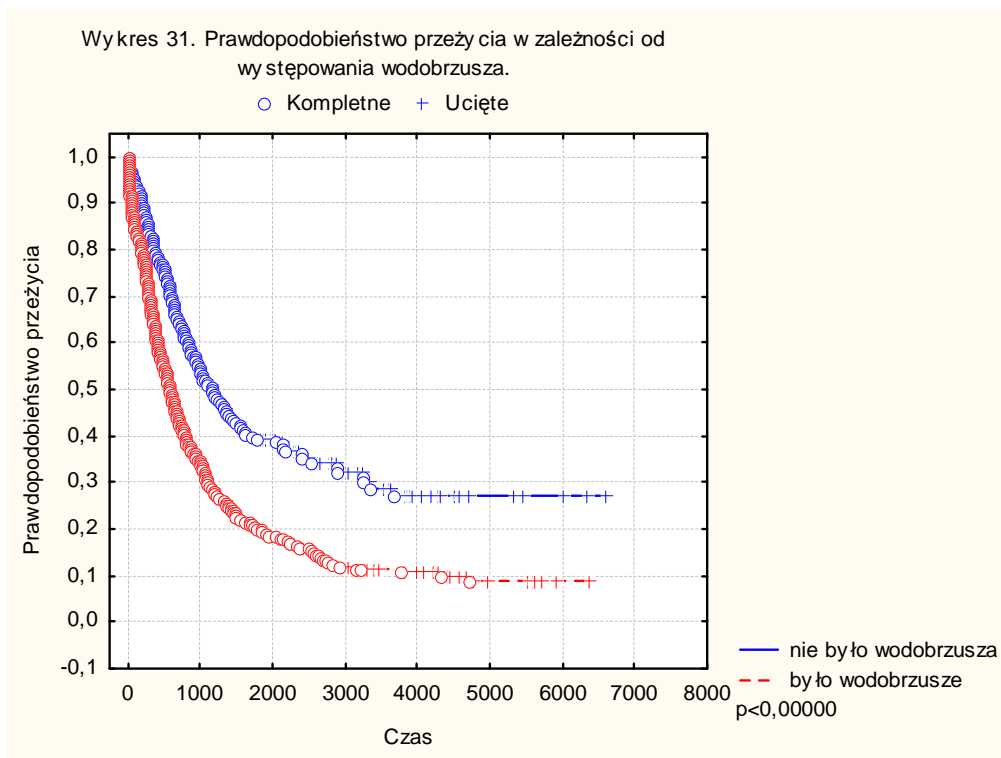
Analiza jednoczynnikowa dla grupy chorych w stopniach zaawansowania IIB – IV



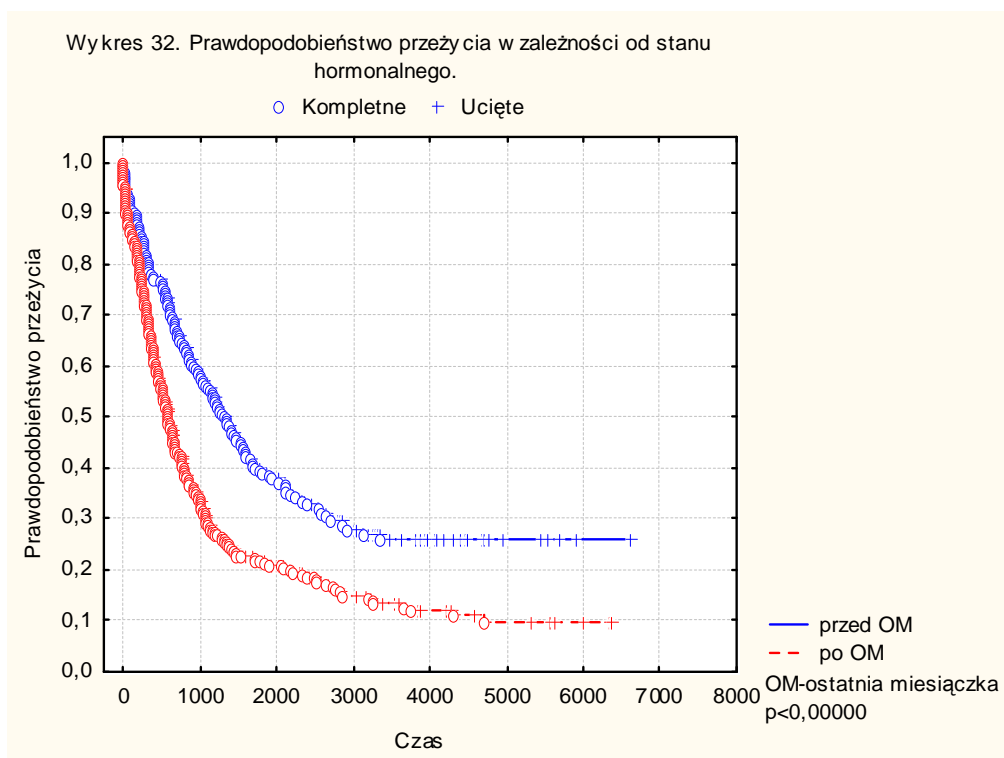
### 6.5.1. Analiza jednoczynnikowa.

1. Grupa krwi.  $p=0,18$ . Bez wykresu.
2. Czynniki Rh. Test log-rank.  $P=0,27$ . Bez wykresu.
3. Zabieg pierwotny przeprowadzony w 2 etapach. Test log-rank.  $P=0,59$ . Bez wykresu.
4. Okresy diagnozy i leczenia. Lata 1989-1998 i 1999-2005. Test log-rank.  $P=0,26$ . Bez wykresu.
5. Inne nowotwory współistniejące u chorych z rakiem jajnika – nie było, rak piersi, inny.  $p=0,5$ . Bez wykresu.

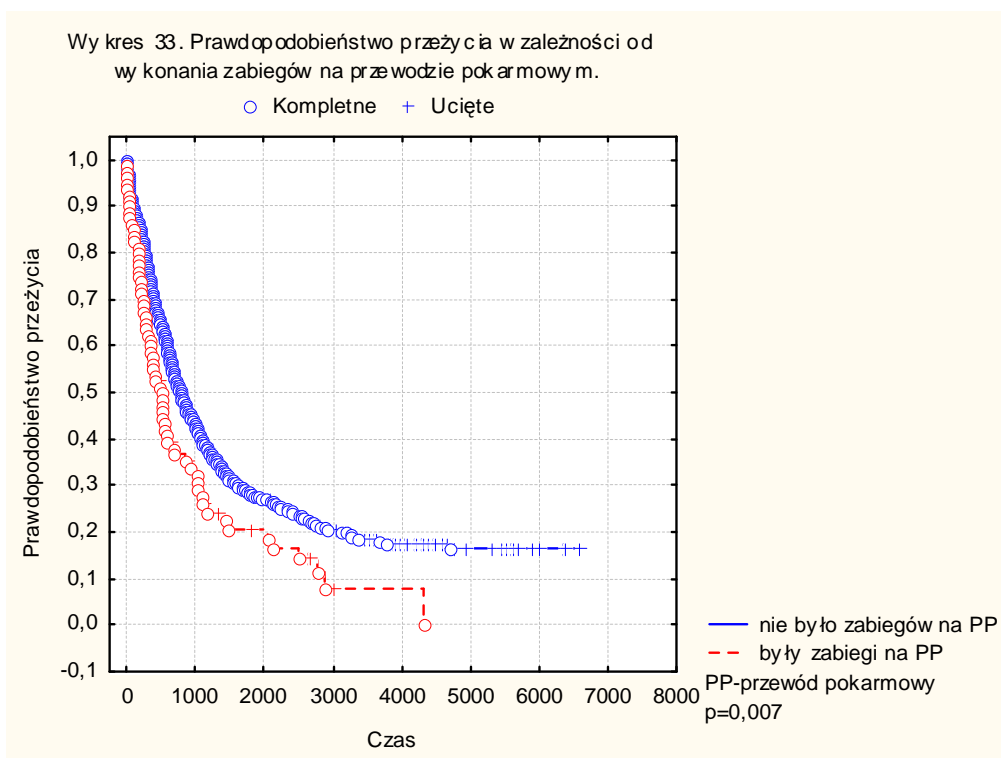
6. Wodobrzusze. Test log-rank.  $P < 0,00000$ . Stwierdzenie wodobrzusza było niekorzystnym czynnikiem prognostycznym.



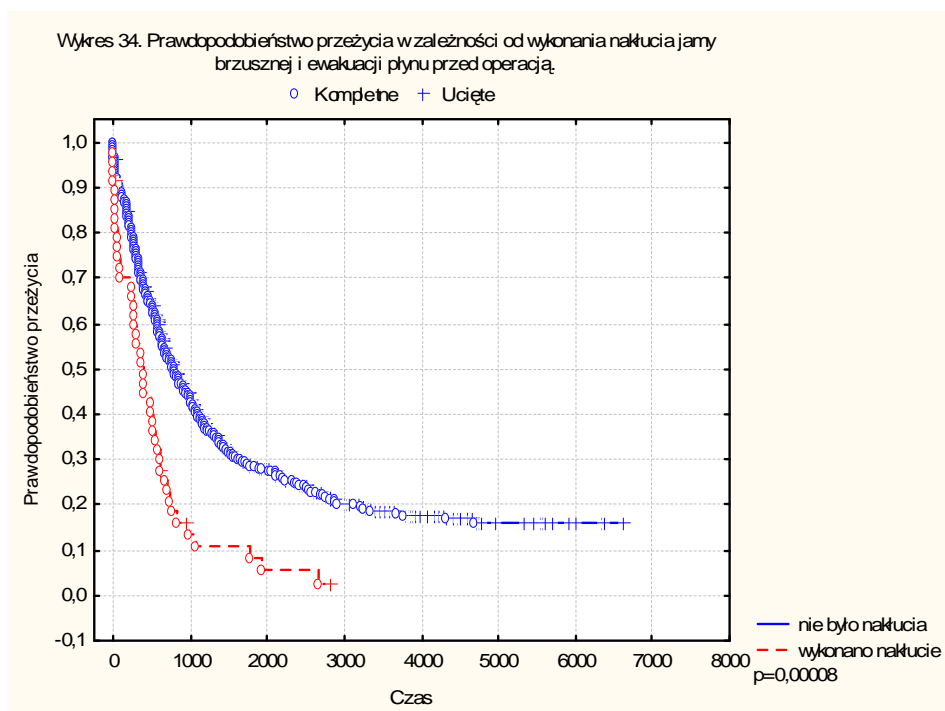
7. Stan hormonalny. Test log-rank.  $P < 0,00000$ . Wykres 32. Wnioskowanie jest niejednoznaczne i wątpliwe, ponieważ grupa jest podzielona na dwa przedziały wiekowe, z granicą około wartości 50 lat (średni wiek OM).



8. Zabiegi na przewodzie pokarmowym (PP). Test log-rank.  $P=0,007$ . Wykres 33. Gorsze rokowanie u chorych, u których była konieczność wykonania zabiegów na PP.

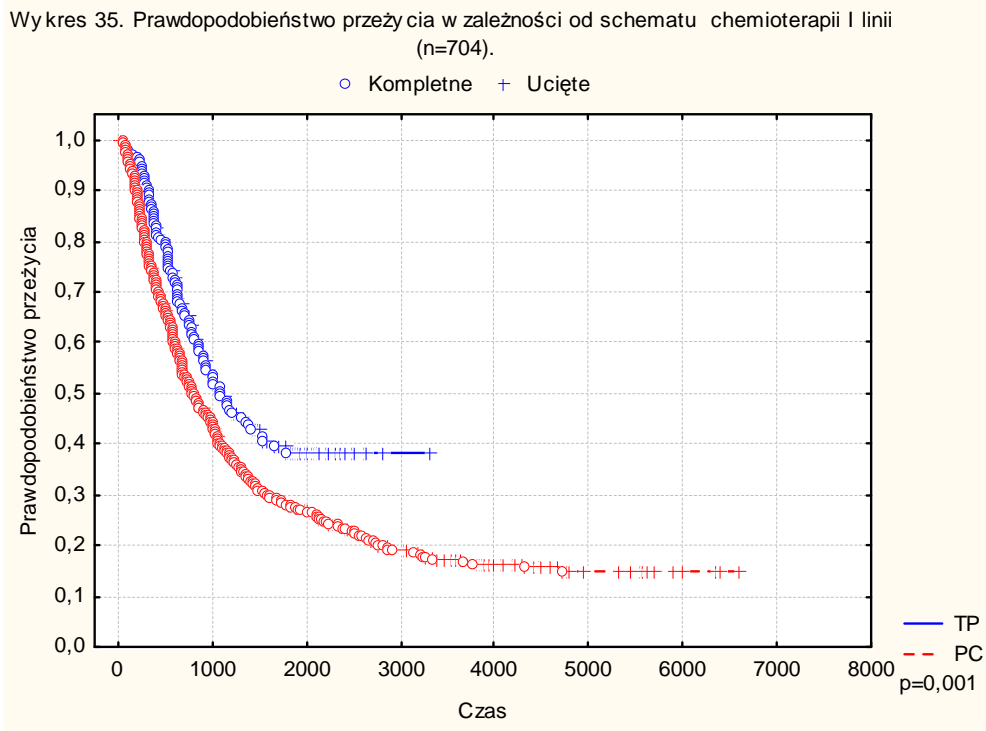


9. Nakłucie jamy brzusznej i ewakuacja płynu przed operacją. Test log-rank.  $P=0,00008$ . Wykres 34. Grupa, w której przeprowadzono taki zabieg rokuje gorzej. Jest to istotne w analizie jednoczynnikowej. Procedurę paracentezy wykonuje się najczęściej ze wskazań klinicznych, jako leczenie objawowe.

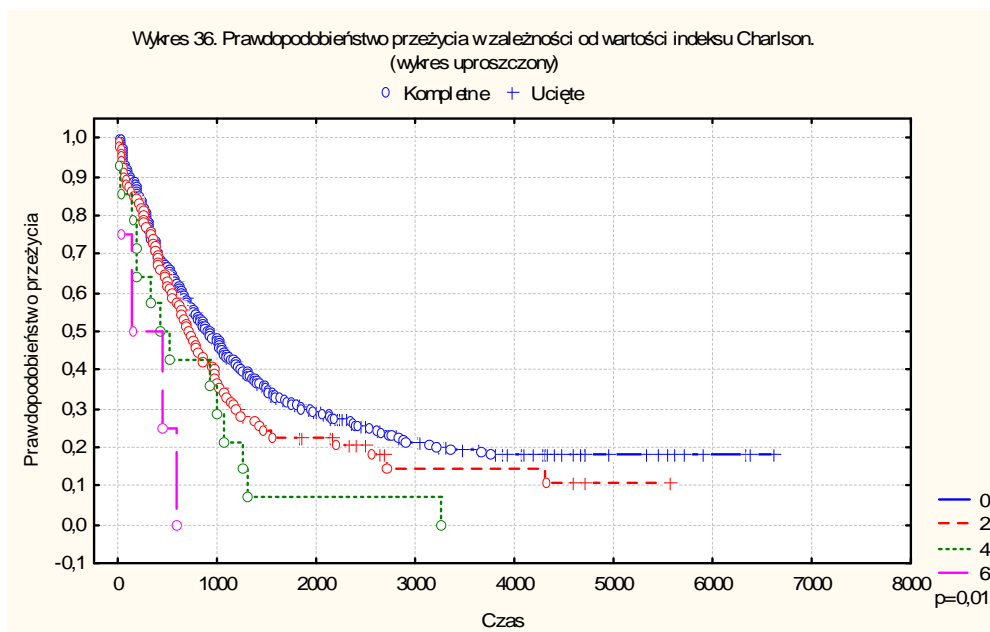




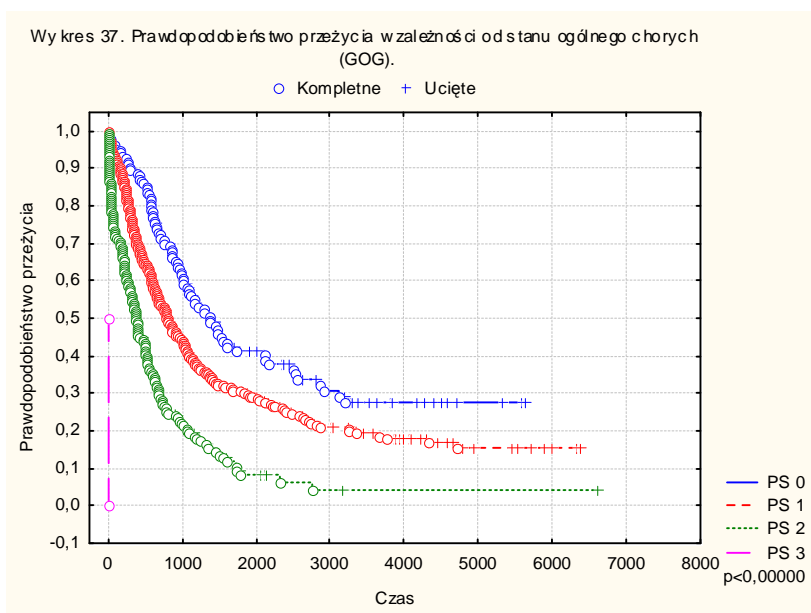
10. Rodzaj podanej chemioterapii I linii, PC lub TP. Analiza jednoczynnikowa z pominięciem innych schematów chemioterapii, oraz chorych, które nie otrzymały leczenia z powodu złego stanu zdrowia. Test log-rank.  $P=0,001$ . Gorsze rokowanie dla chorych, które otrzymały schemat PC w porównaniu z TP. Wykres 35.



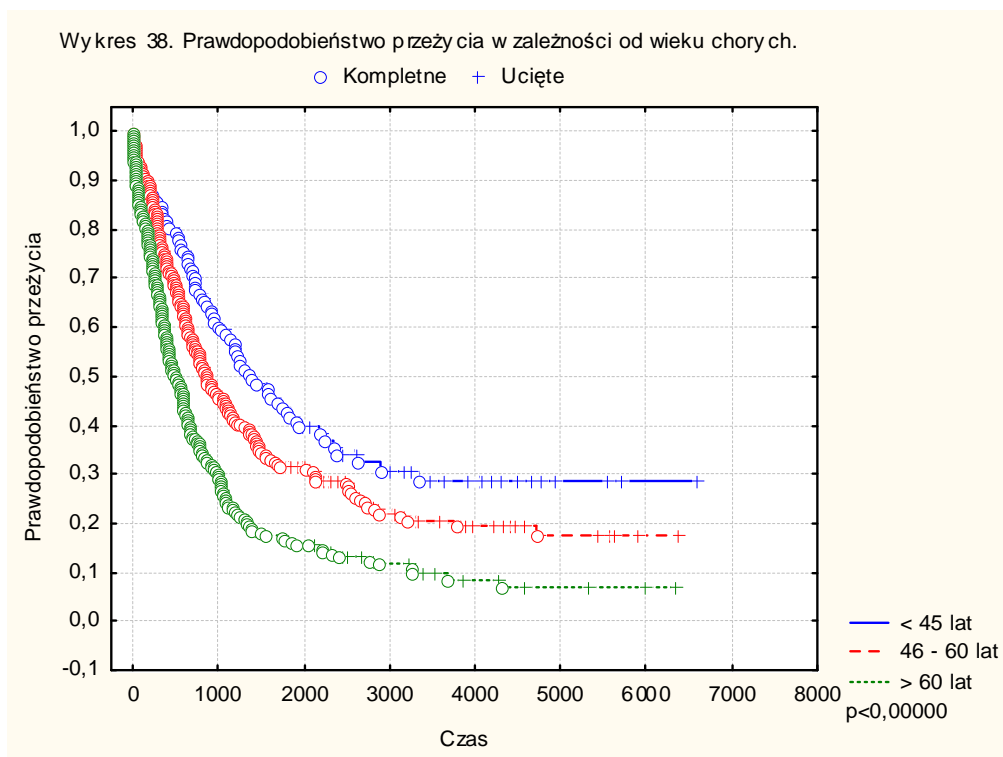
11. Indeks Charlson.  $p=0,01$ . Wykres nr 36, uproszczony z wyróżnieniem wartości 0, 2, 4, 6 (pominięte 1, 3, 5 i 10). Stwierdzono, że im większe obciążenie chorobami współwystępującymi tym gorsze rokowanie.



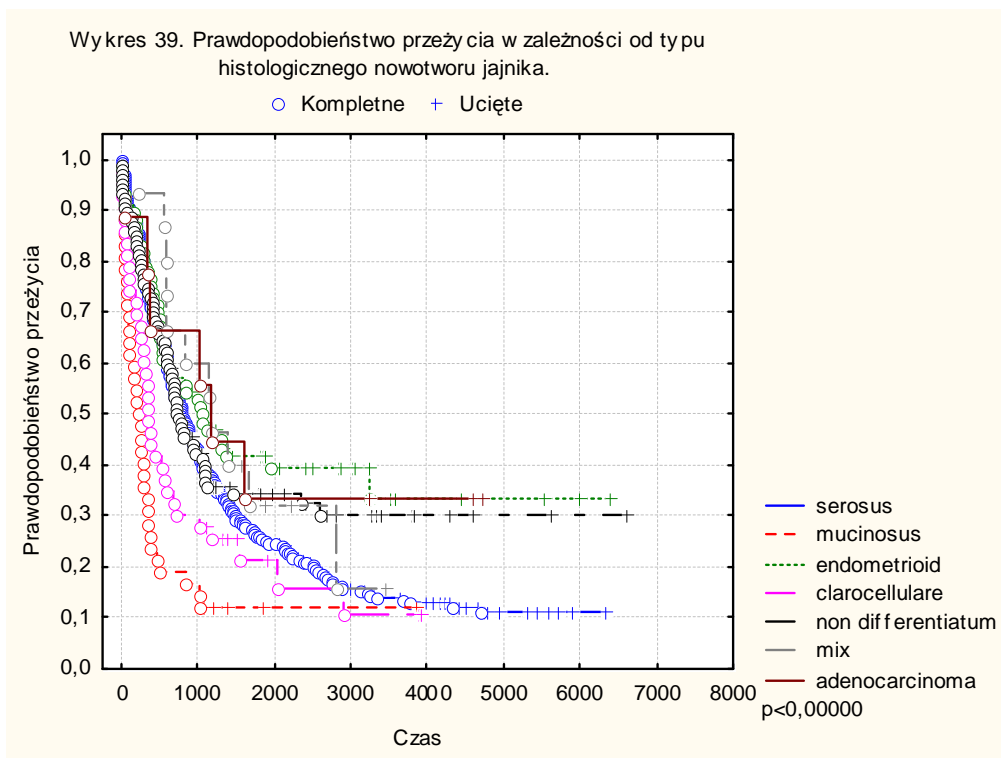
12. Stan ogólny chorych (PS) w skali GOG.  $P < 0,00000$ . Wykres 37. Im gorszy stan ogólny tym krótsze przeżycia.



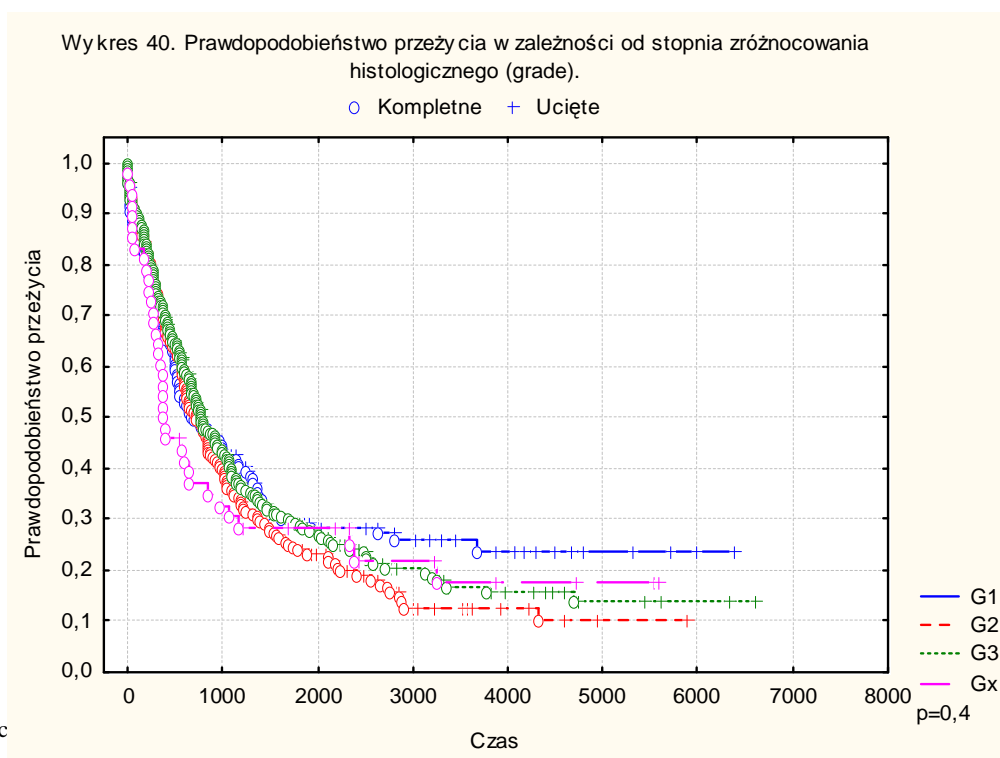
13. Wiek chorych. Podział na 3 grupy wiekowe, dla potrzeby analizy jednoczynnikowej.  $P < 0,00000$ . Wykres 38. Im starszy wiek, tym gorsze rokowanie.



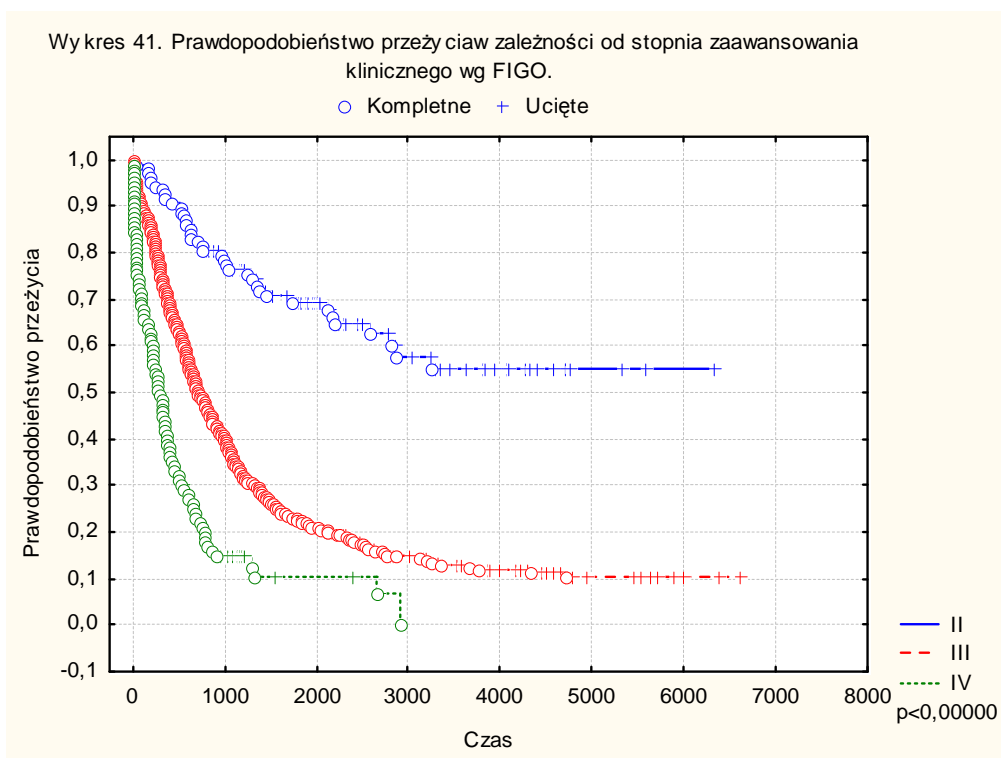
14. Typ histologiczny nowotworu jajnika.  $P < 0,00000$ . Na wykresie (nr 39) krzywych przeżycia widoczne jest gorsze rokowanie dla chorych z typem śluzowym i jasnokomórkowym raka jajnika, a lepsze dla chorych z typem endometrioidalnym, w całym czasie obserwacji, tzn. zarówno na początku leczenia jak i w odległym czasie.



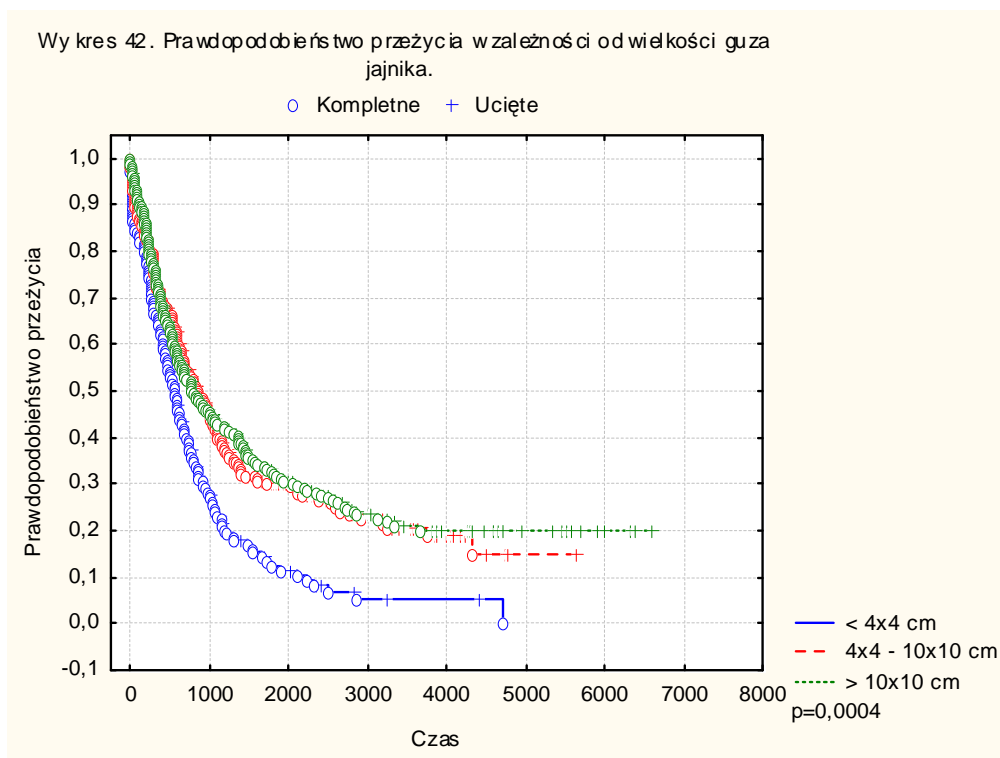
15. Stopień zróżnicowania histologicznego (grade).  $P = 0,4$ . Analiza z pominięciem Gx wykazała jeszcze mniejszą istotność zmiennej z  $p = 0,8$ . Wykres 40.



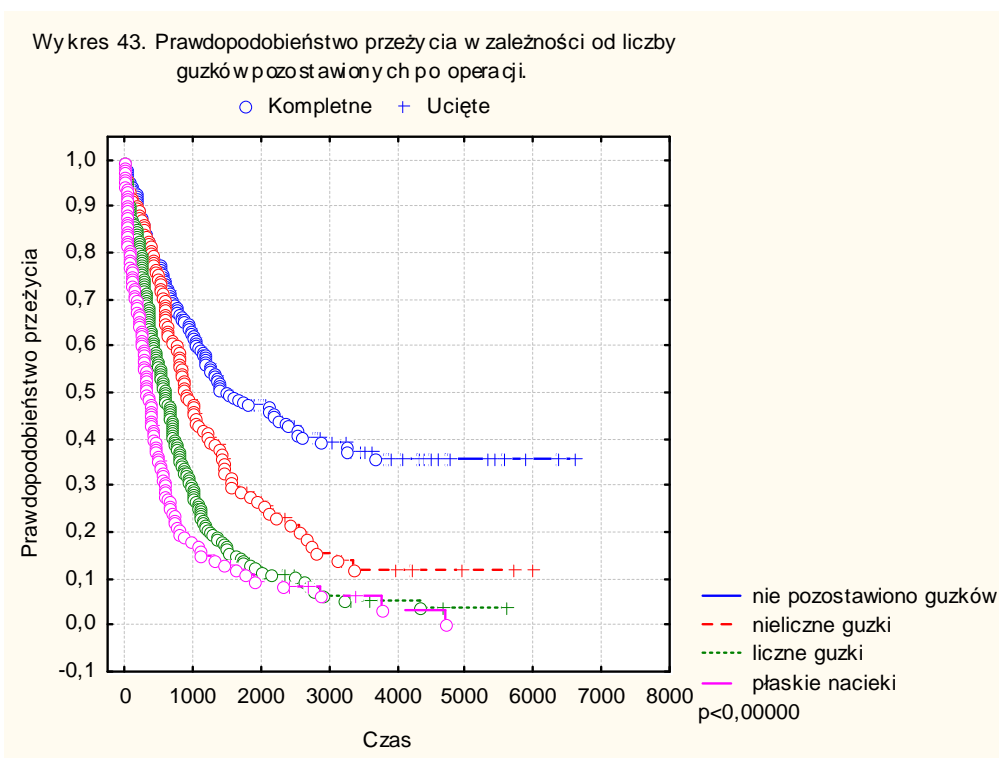
16. Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji FIGO.  $P < 0,00000$ . Wykres 41. Im wyższy stopień zaawansowania tym gorsze rokowanie.



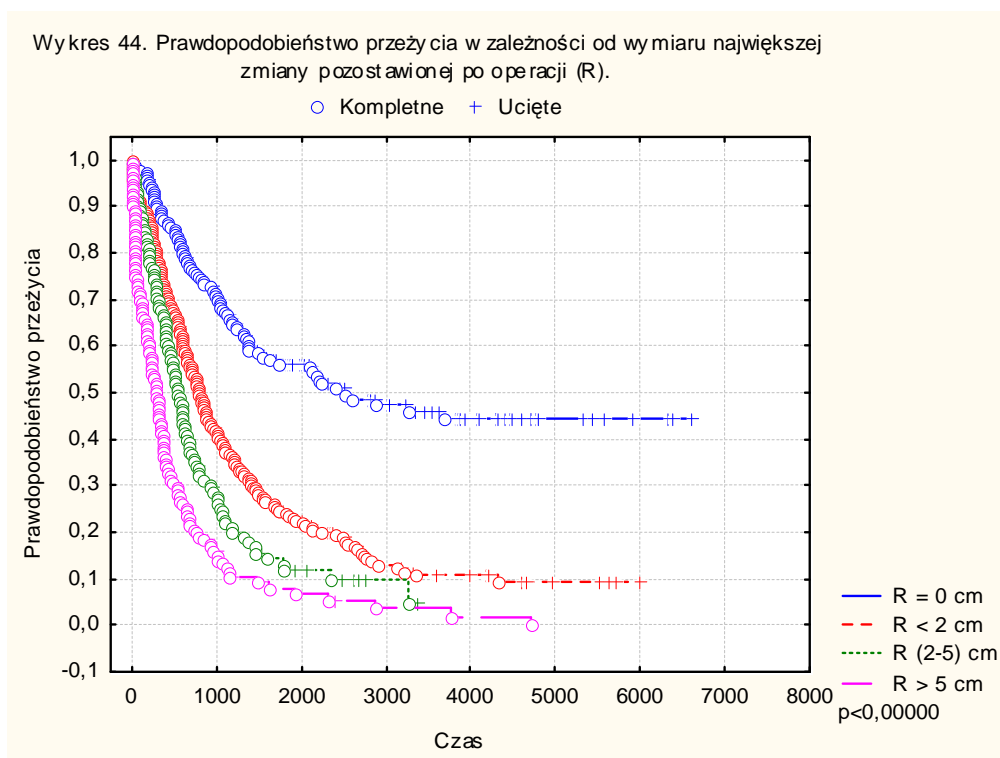
17. Wielkość guza jajnika. Wykazano gorsze rokowanie dla chorych z małymi guzami jajników. Omówione przy analizie całej grupy 1000 chorych (FIGO I-IV). Wykres 42.



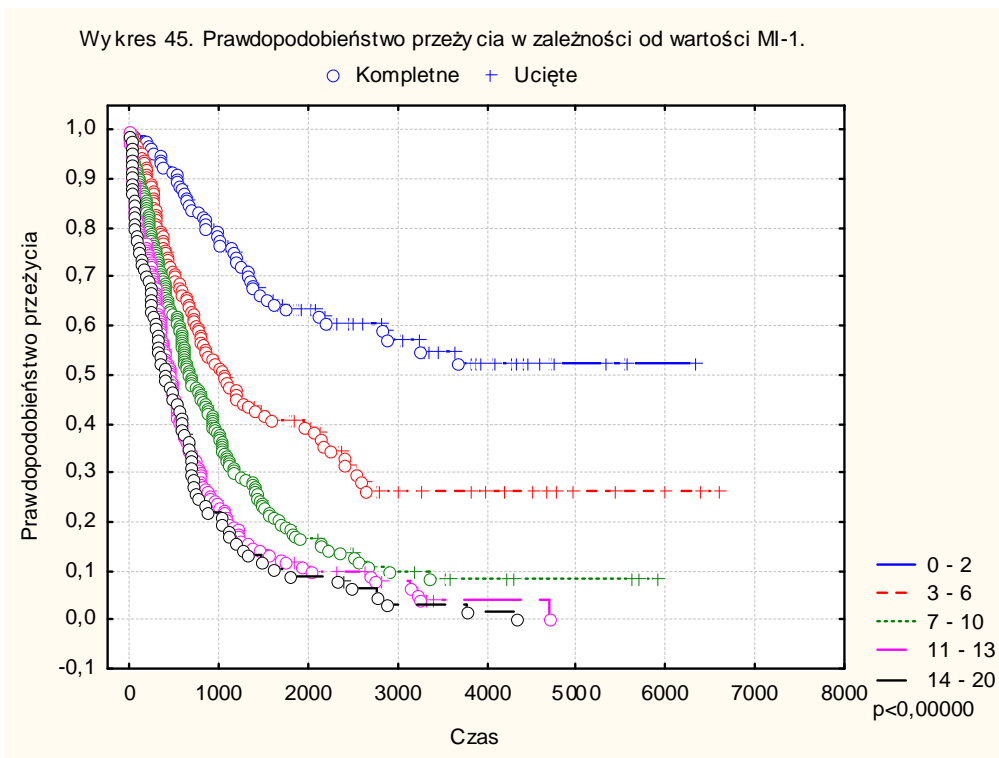
18. Liczba guzków pozostawionych w jamie brzusznej po operacji.  $P < 0,00000$ . Wykres 43.  
 Im bardziej liczne były guzki pozostawione po zabiegu, tym gorsze rokowanie.



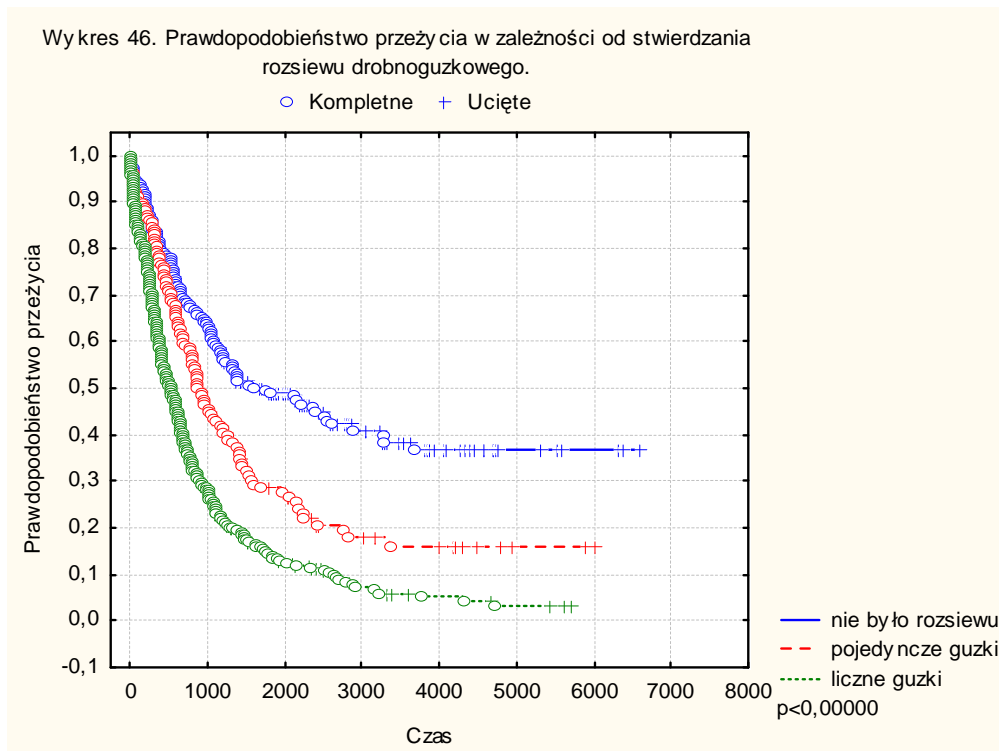
19. Średnica największej zmiany pozostawionej w jamie brzusznej po operacji (R).  
 $P < 0,00000$ . Wykres 44. Stwierdzono istotne statystycznie różnice między wszystkimi grupami, w tym między  $R < 2$  i  $R(2-5)$ cm, oraz między  $R(2-5)$ cm i  $R > 5$ cm.



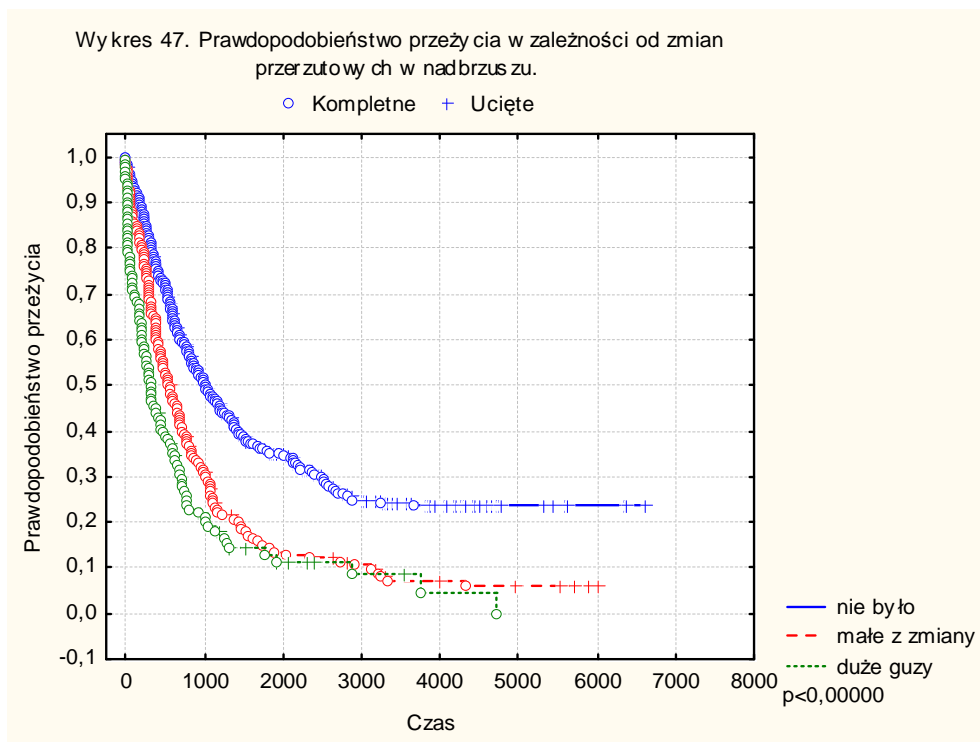
20. Wartość parametru MI-1.  $P < 0,00000$ . Wykres 45. Dla potrzeby analizy jednoczynnikowej wydzielono przedziały. Im większa wartość MI-1 tym gorsze rokowanie.



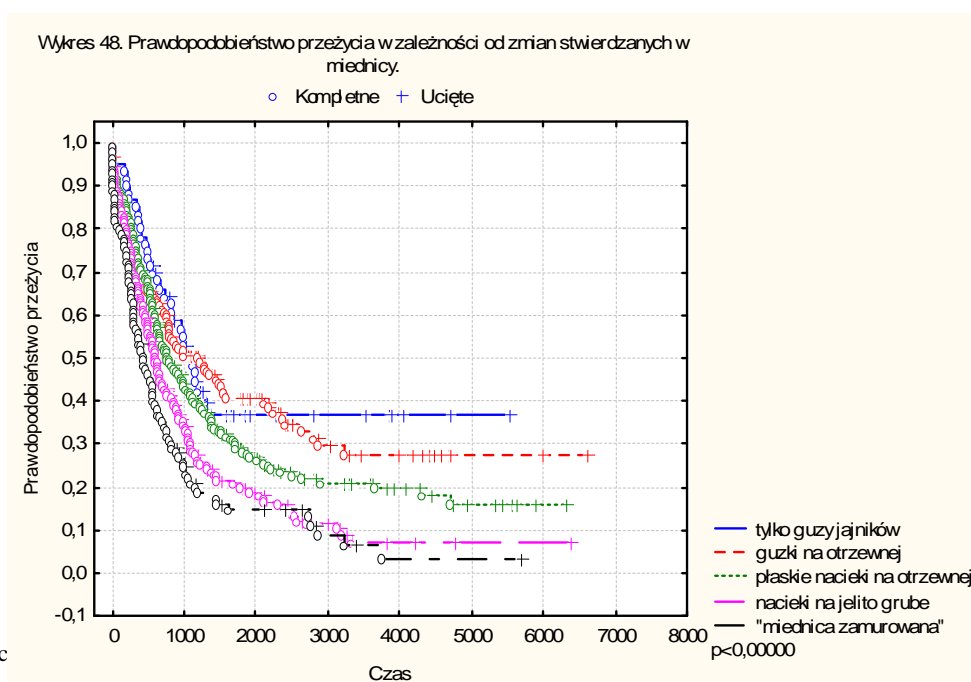
21. Rozsiew drobnoguzkowy.  $P < 0,00000$ . Wykres 46. Stwierdzenie „peritonitis carcinomatosa” okazało się negatywnym czynnikiem prognostycznym.



22. Zmiany przerzutowe w nadbrzuszu.  $P < 0,00000$ . Dokonano również analizy porównawczej między grupami z małymi i dużymi guzami w nadbrzuszu i stwierdzono istotność statystyczną, ale mniejszą ( $p = 0,001$ ). Wykres 47, dla całości pokazuje małe różnice między grupami, gdzie stwierdzano jakieś zmiany w nadbrzuszu i duże różnice między grupami bez zmian i ze zmianami.

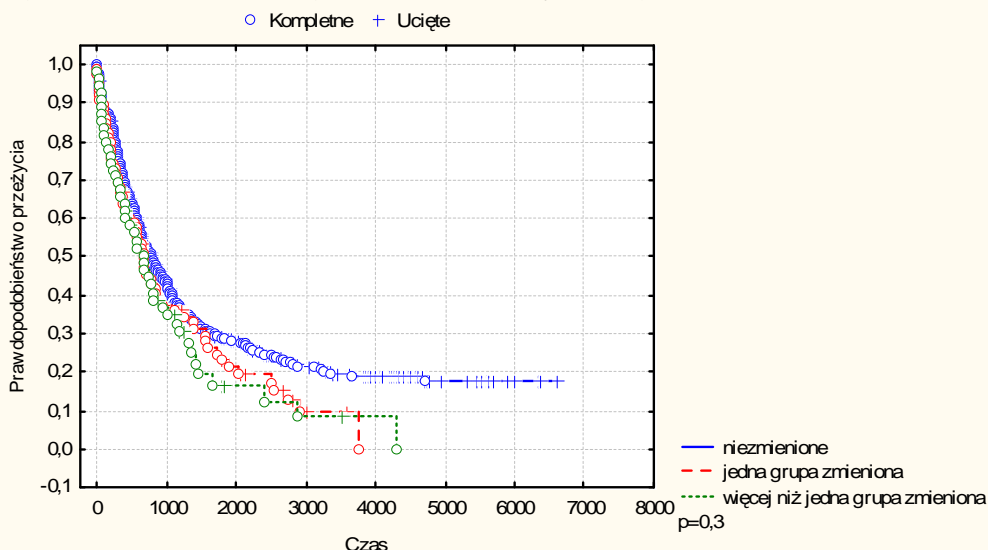


23. Zmiany stwierdzone w miednicy małej i dużej.  $P < 0,00000$ . Im wyższy parametr tym gorsze rokowanie. Na wykresie widoczne małe różnice między grupami z dwoma najniższymi krzywymi. Porównano grupy z naciekiem na jelito grube i z obrazem „miednicy zamurwanej” i stwierdzono statystycznie graniczne różnice ( $p = 0,06$ ).



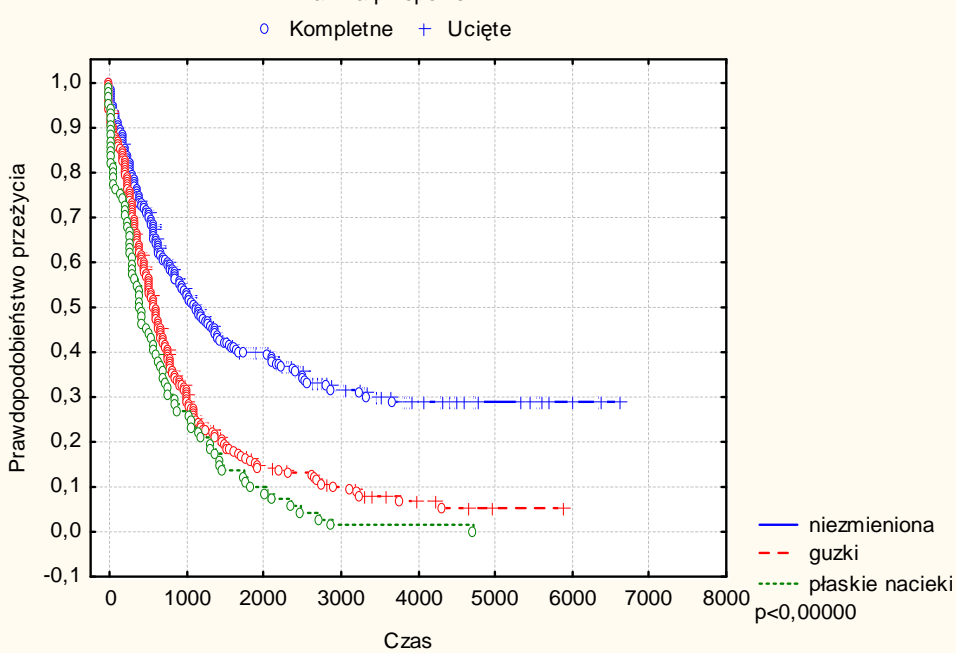
24. Węzły chłonne. Analiza trzech możliwości – niezmienione, zmieniona jedna grupa węzłów, zmienione więcej niż jedna grupa węzłów.  $P=0,3$ . Widoczna na wykresie różnica między grupą bez zmian w węzłach chłonnych i grupami ze zmienionymi węzłami chłonnymi (jedna lub wiele grup) w odległym czasie obserwacji.

Wykres 49. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od stanu węzłów chłonnych.



25. Zmiany na przeponie z wyróżnieniem trzech możliwości – przepona niezmieniona lub guzki na przeponie lub płaskie nacieki na przeponie. Stwierdzono istotne statystycznie różnice między grupami bez zmian i z guzkami ( $p<0,00000$ ), oraz bez zmian i z płaskimi naciekami ( $p<0,00000$ ), nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami z guzkami i z płaskimi naciekami ( $p=0,07$ ). Wykres 50.

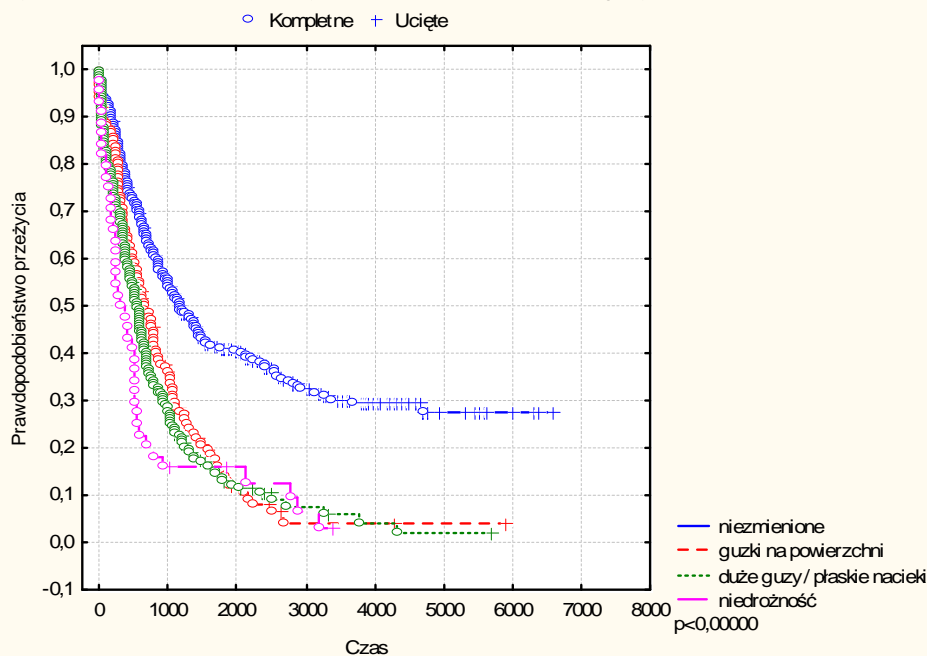
Wykres 50. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od stwierdzanych zmian na przeponie.





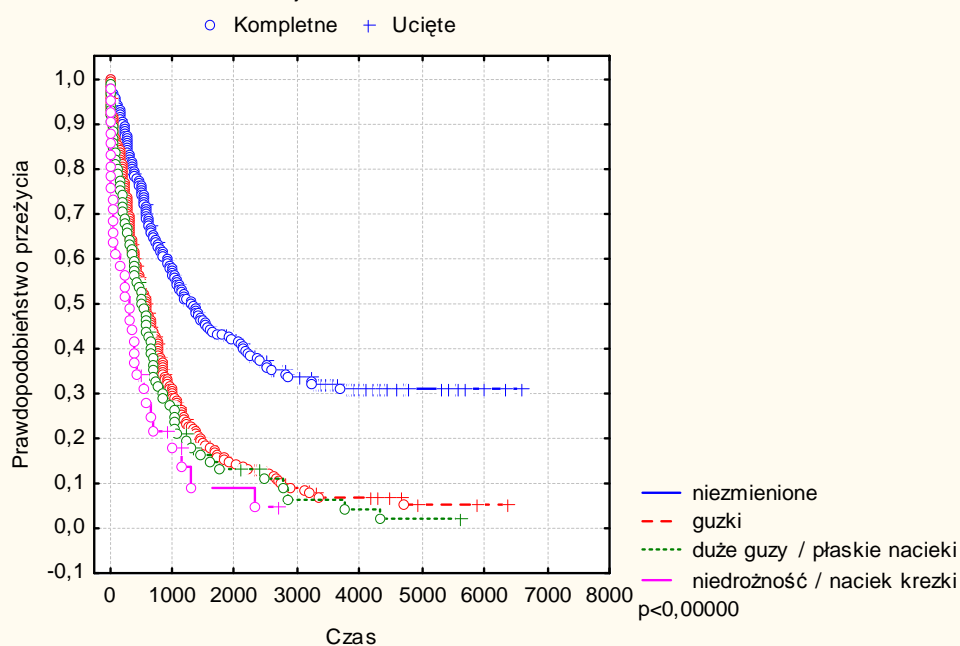
26. Zmiany na jelicie grubym.  $P < 0,00000$ . Wykres 51. Im większe zmiany przerzutowe tym gorsze rokowanie. Dokonano porównania grupy z guzkami na powierzchni jelita z grupą z dużymi guzami lub płaskimi naciekami na ścianę jelita grubego, ale bez upośledzenia drożności i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ( $p=0,35$ ).

Wykres 51. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od zmian na jelicie grubym

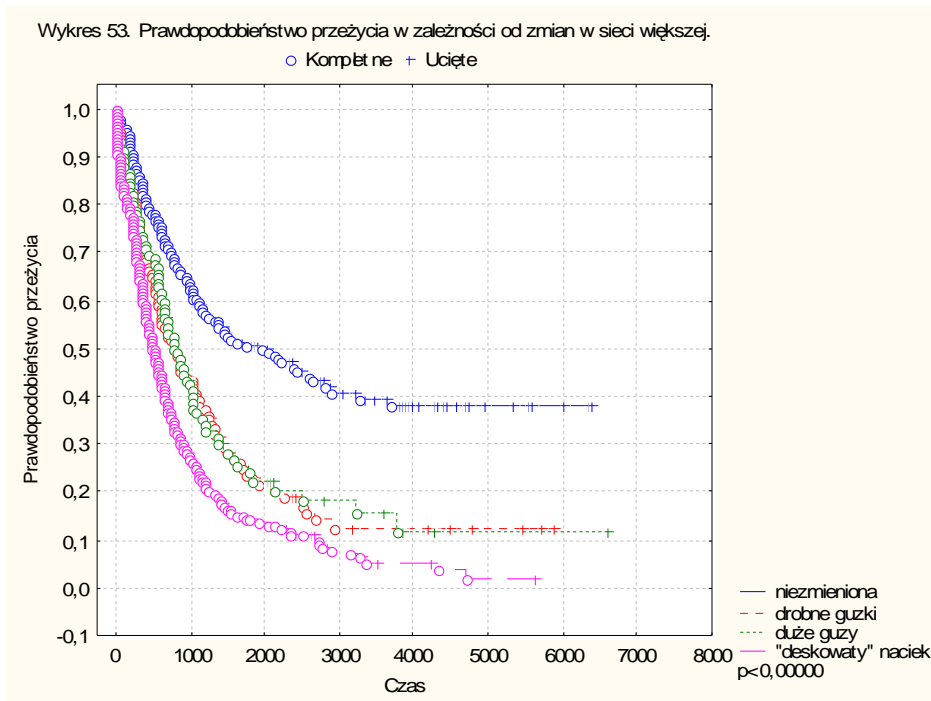


27. Zmiany na jelicie cienkim.  $P < 0,00000$ . Wykres 52. Im większe zmiany przerzutowe tym gorsze rokowanie. Dokonano porównania grupy z guzkami na powierzchni jelita z grupą z dużymi guzami lub płaskimi naciekami na ścianę jelita cienkiego, ale bez upośledzenia drożności i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ( $p=0,54$ ).

Wykres 52. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od zmian na jelicie cienkim.

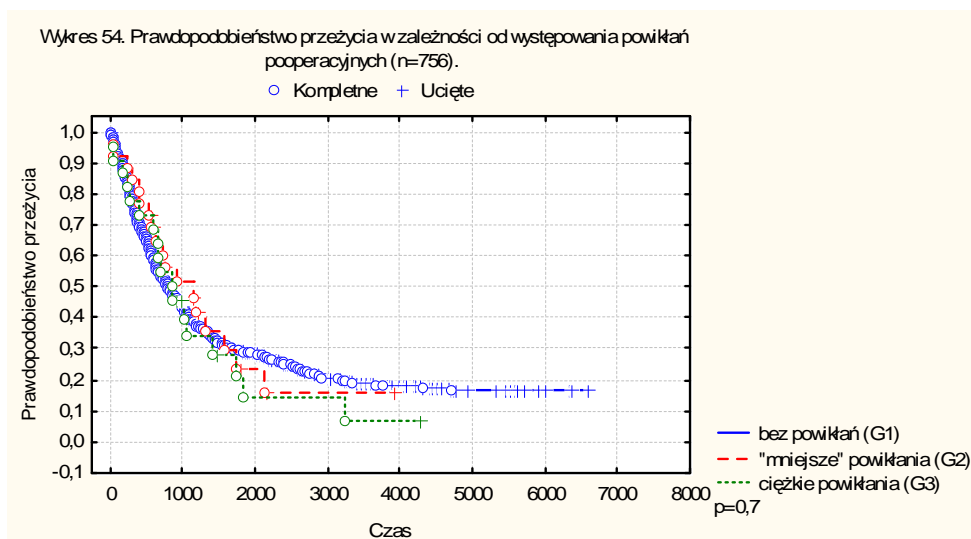


28. Zmiany w sieci większej.  $P < 0,00000$ . Stwierdzono istotne statystycznie różnice między grupami bez zmian w sieci i z małymi, ruchomymi guzami lub z drobnymi guzkami, między grupami z siecią bez zmian i z „deskowatym” naciekiem, oraz między grupami z małymi, ruchomymi guzami lub drobnymi guzkami i z siecią „deskowatą”. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami z drobnymi guzkami w sieci i z małymi, ruchomymi guzami. Wykres 53.



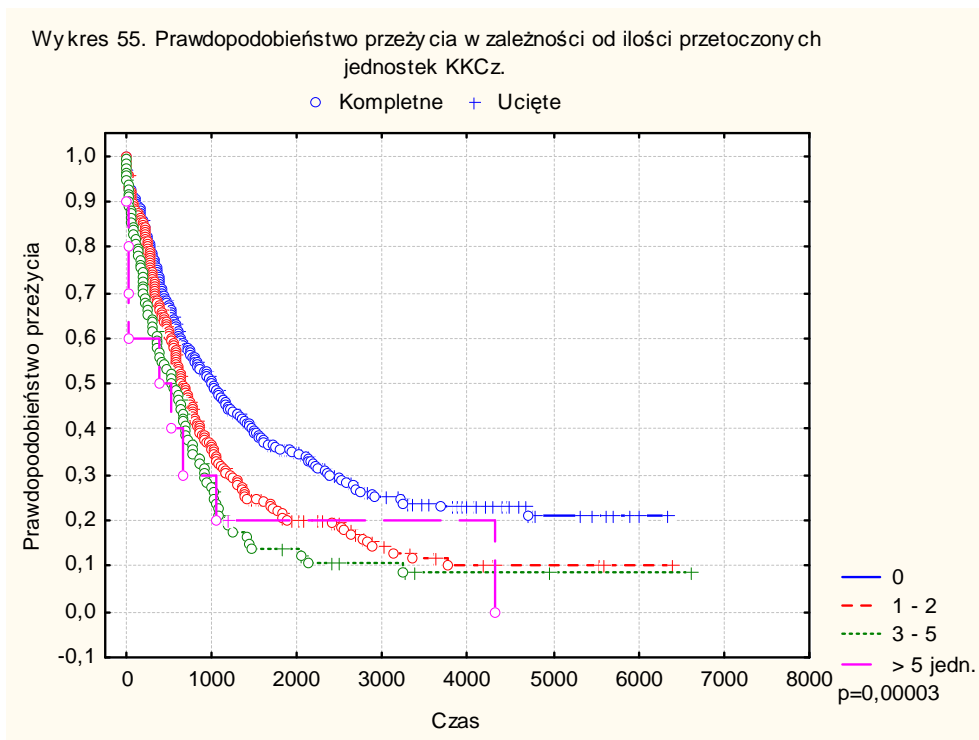
29. Powikłania pooperacyjne wg klasyfikacji G1-G4 opisanej w rozdziale o metodach.

Przedstawiono wykres z pominięciem G4 (zgon w trakcie hospitalizacji). Nie stwierdzono, aby powikłania pooperacyjne, niezależnie od ciężkości, miały wpływ na długość przeżycia. Tego parametru nie wprowadzano do analizy wieloczynnikowej, ponieważ były tam chore ze zgonem w trakcie hospitalizacji, a to miało znaczący wpływ na identyfikację niezależnych czynników co do przeżycia, natomiast informacja, że powikłanie typu G4 ma duży wpływ na długość przeżycia nie ma sensu logicznego.



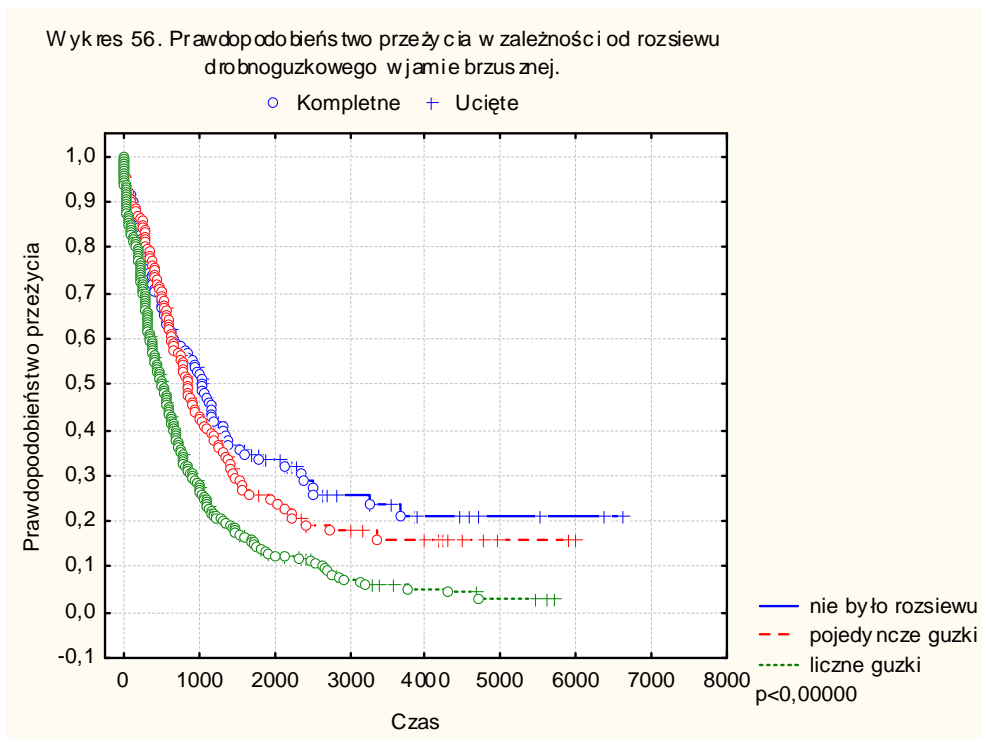
30. Ilość przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych (KKCz).  $P=0,00003$ .

Wykres 55. W analizie jednoczynnikowej okazało się, że im więcej jednostek krwi przetoczono, tym było gorsze rokowanie co do przeżycia. Konieczność uzupełniania niedoborów krwi wynika z wskazań i prawdopodobnie jest proporcjonalne do zakresu zabiegu i stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu jak też długości trwania operacji.

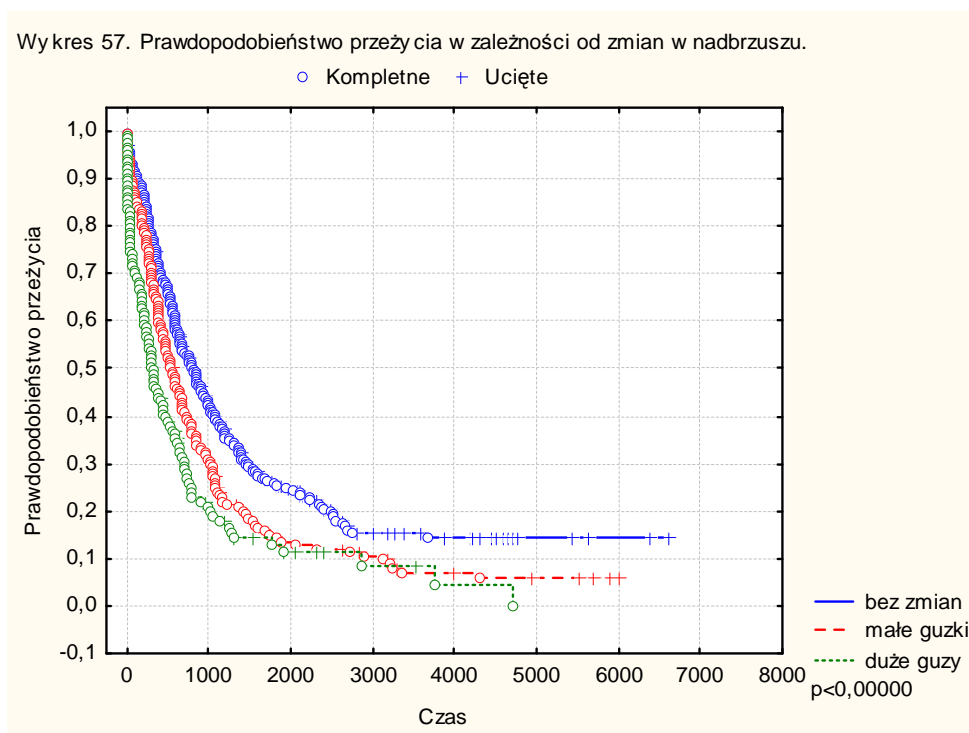


6.5.1.1. Analizy jednoczynnikowe zmiennych opisujących przerzuty w jamie brzusznej w grupie chorych z zaawansowaniem III-IV (dla porównania z grupą IIB-IV).

1. Rozsiew drobnoguzkowy w jamie brzusznej.  $P < 0,00000$ . Stwierdzono istotny wpływ na długość przeżycia.

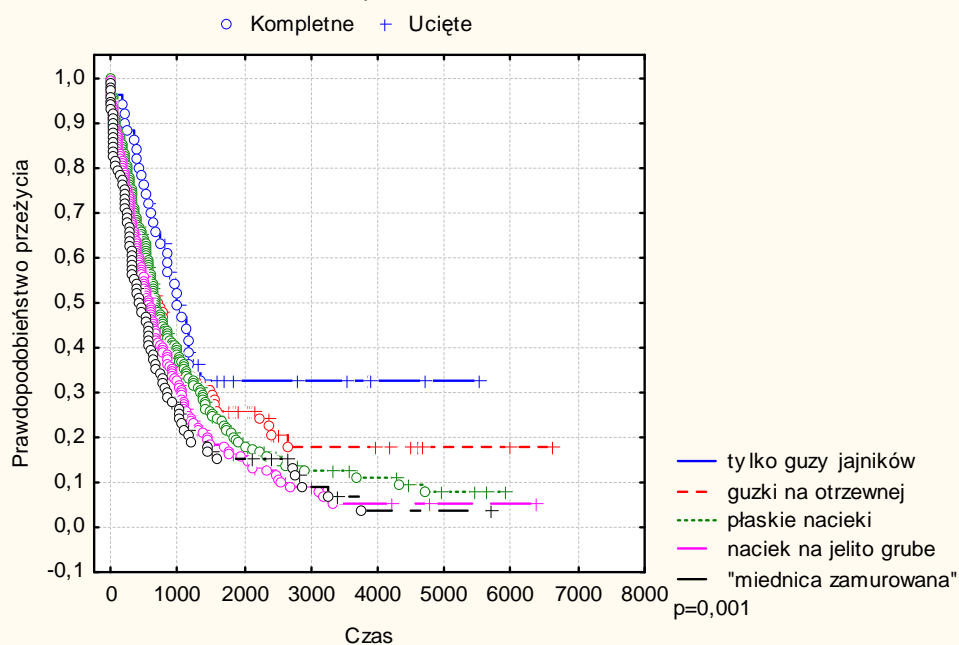


2. Nadbrzusze.  $P < 0,00000$ . Różnica między obecnością małych zmian i dużych w nadbrzuszu była istotna statystycznie ale słabsza,  $p = 0,001$ . Wykres 57.



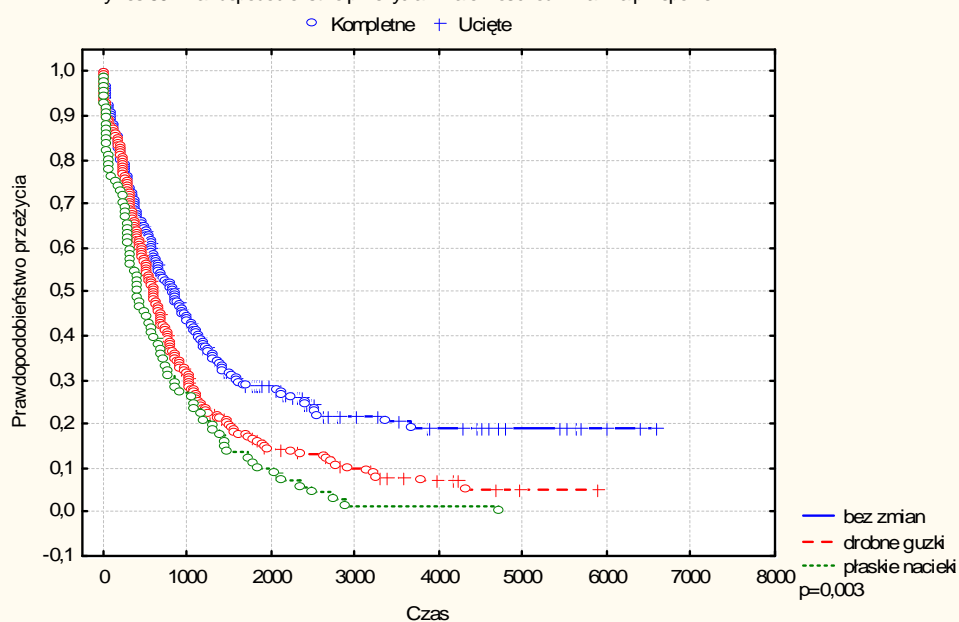
3. Zmiany w miednicy.  $P=0,001$ . Analizując osobno grupy stwierdzono różnice między skrajnymi opcjami, nie stwierdzono różnic między obrazem „miednicy zamurowanej” a naciekami na jelito grube. Można więc przyjąć te dwa określenia jako jeden opis zmian chorobowych w miednicy małej. Wykres 58.

Wykres 58. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od zmian w miednicy.



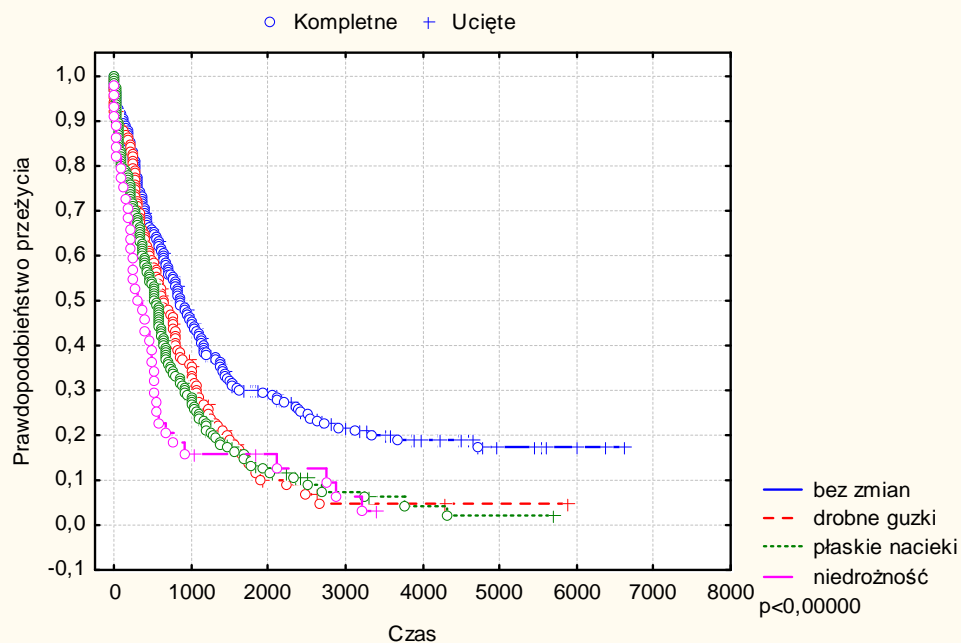
4. Węzły chłonne (trzy możliwości).  $P=0,89$ . Bez wykresu.
5. Przepona (trzy możliwości).  $P=0,003$ . Wykres 59. Stwierdzono istotne różnice między grupami bez zmian i ze zmianami drobnymi oraz bez zmian i z płaskimi naciekami; nie stwierdzono różnic między grupami z drobnymi guzkami i płaskimi naciekami na przeponie.

Wykres 59. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od zmian na przeponie.



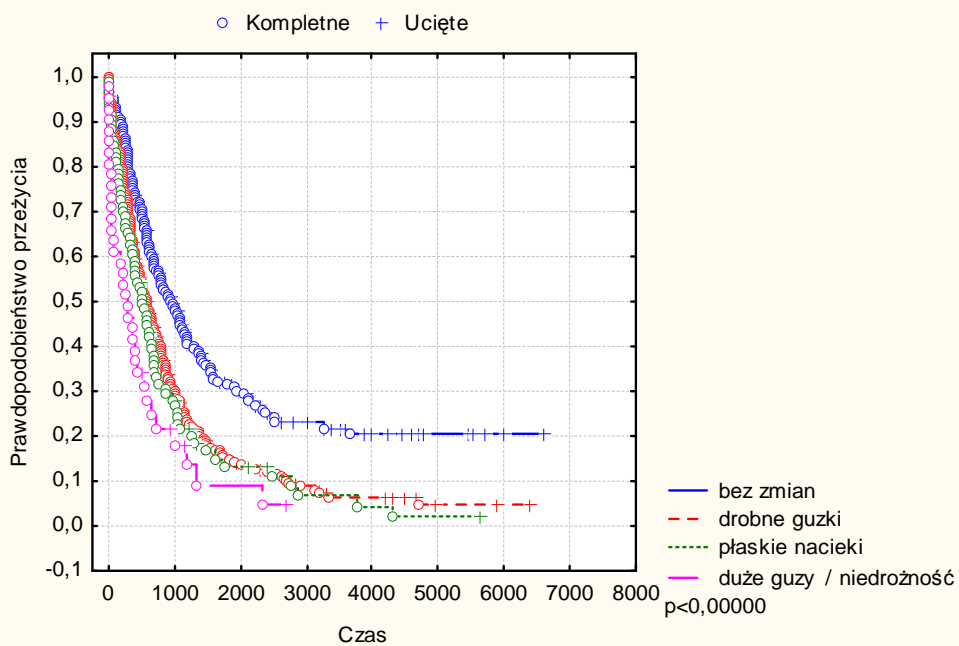
6. Zmiany na jelicie grubym.  $P < 0,00000$ . Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami z guzkami i płaskimi naciekami lub dużymi guzami bez cech niedrożności jelita, natomiast są różnice między innymi grupami. Wykres 60.

Wykres 60. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od zmian na jelicie grubym.

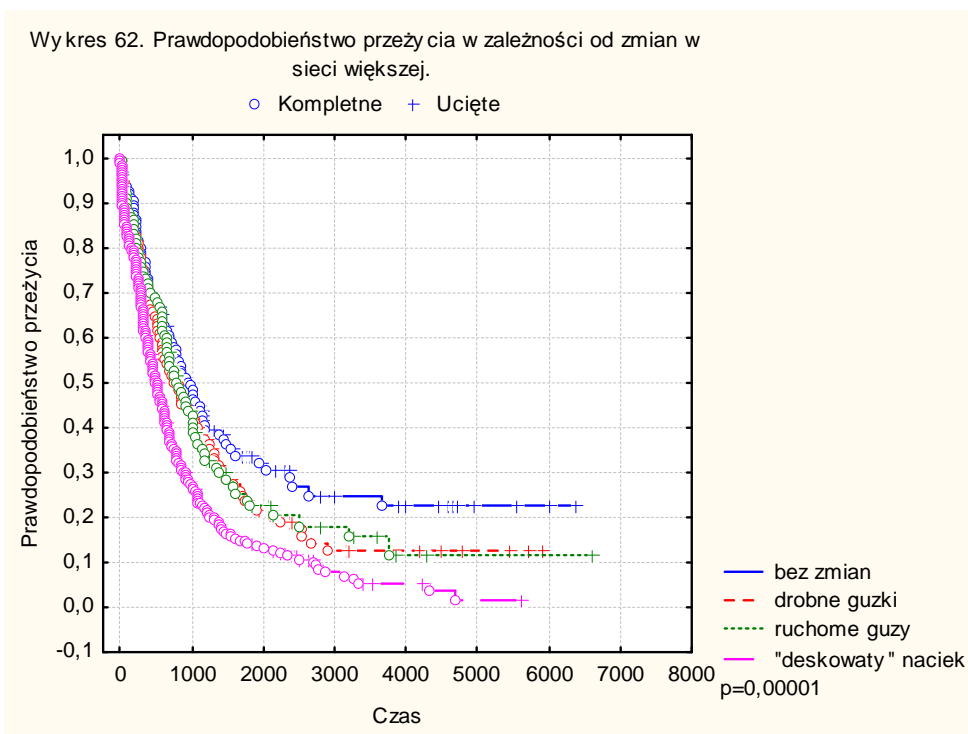


7. Zmiany na jelicie cienkim.  $P < 0,00000$ . Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami z guzkami i płaskimi naciekami lub dużymi guzami bez cech niedrożności. Wykres 61.

Wykres 61. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od zmian na jelicie cienkim.



8. Sieć większa.  $P=0,00001$ . Stwierdzono istotne różnice między grupami bez zmian, z drobnymi zmianami, ruchomymi guzami, a grupa z siecią „deskowatą”. Nie stwierdzono różnic między grupami z drobnymi guzkami i ruchomymi guzami. Stwierdzono różnice między grupami bez zmian a siecią „deskowatą”. Wykres 62.



Przy opracowywaniu parametru opisującego zmiany w jamie brzusznej (MI), po analizach jednoczynnikowych i wieloczynnikowych (dalej) dla grup IIB-IV i III-IV można określić następujące wnioski:

1. Można uprościć opisywanie zmian przerzutowych w jamie brzusznej.
2. Grupy IIB-IV i III-IV nie różnią się istotnie w analizie wieloczynnikowej, więc jako zaawansowany rak jajnika można traktować grupę IIB-IV, tym bardziej, że merytorycznie, z klinicznego punktu widzenia jest to racjonalne (wyjaśnienie w rozdziale o metodach).
3. W jednej analizie wieloczynnikowej nie można wprowadzać parametru MI i danych opisujących zmiany w jamie brzusznej, których suma daje wynik MI, ponieważ zachodzi osobliwa kowariancja parametrów i analiza modelem regresji hazardu Coxa nie jest możliwa.
4. Parametr MI dobrze opisuje stan kliniczny, ponieważ w analizie wieloczynnikowej okazał się niezależnym, istotnym czynnikiem, który może opisywać prawdopodobieństwo przeżycia.

Wobec powyższych wniosków przystąpiono do uproszczenia parametrów opisujących zmiany w jamie brzusznej i stworzono parametr MI-2, wg definicji opisywanej w rozdziale o metodach (Tabela 3). MI-2 oraz zmienne opisujące MI-2 będą dalej stosowane w analizie wieloczynnikowej.

**6.5.2. Analiza wieloczynnikowa dla grupy chorych w stopniach zaawansowania IIB – IV i III-IV.**

**Model dla grupy chorych w stopniach zaawansowania IIB-IV, z MI-1.**

N=797

Zmienna zależna: CZAS

Zmn.wsk.ucin.: kompletna / ucięta

Chi<sup>2</sup>= 288,171 df = 6 p = 0,0000

	Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
Ascit	0,202069	0,094840	2,130622	1,223933	4,53955	0,033128
PS	0,341547	0,073150	4,669103	1,407123	21,80052	0,000003
WIEK	0,017468	0,003558	4,909070	1,017622	24,09898	0,000001
FIGO	0,474137	0,095997	4,939061	1,606627	24,39432	0,000001
MI-1	0,038682	0,013317	2,904615	1,039440	8,43679	0,003680
R	0,240660	0,056111	4,288972	1,272088	18,39528	0,000018

Ascit – wodobrzusze; PS – stan ogólny chorych; R – choroba resztkowa.

**Model dla grupy chorych w stopniach zaawansowania IIB-IV, z MI-2.**

N=797

Zmienna zależna: CZAS

Zmn.wsk.ucin.: kompletna / ucięta

Chi<sup>2</sup>= 287,257 df = 5 p = 0,0000

	Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
PS	0,352512	0,072854	4,838615	1,422637	23,41220	0,000001
WIEK	0,017740	0,003537	5,015305	1,017898	25,15328	0,000001
FIGO	0,463276	0,096557	4,797947	1,589272	23,02029	0,000002
R	0,232151	0,054474	4,261670	1,261311	18,16183	0,000020
MI 2	0,067173	0,016345	4,109660	1,069481	16,88930	0,000040

MI-2 ma większą istotność niż MI-1.



**Model dla grupy chorych w stopniach zaawansowania III-IV, z MI-1.**

N=688

Zmienna zależna: CZAS

Zmn.wsk.ucin.: kompletna / ucięta

Chi<sup>2</sup>= 178,843 df = 6 p = 0,0000

	Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
Ascit	0,219402	0,099057	2,214894	1,245331	4,90576	0,026774
PS	0,370268	0,075863	4,880756	1,448122	23,82178	0,000001
WIEK	0,017483	0,003688	4,740431	1,017636	22,47169	0,000002
FIGO	0,362846	0,120405	3,013544	1,437414	9,08144	0,002584
MI-1	0,028947	0,014081	2,055764	1,029370	4,22616	0,039813
R	0,247042	0,057500	4,296348	1,280232	18,45861	0,000017

**Model dla grupy chorych w stopniach zaawansowania III-IV, z MI-2.**

N=688

Zmienna zależna: CZAS

Zmn.wsk.ucin.: kompletna / ucięta

Chi<sup>2</sup>= 176,971 df = 5 p = 0,0000

	Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
PS	0,379607	0,075585	5,022254	1,461710	25,22304	0,000001
WIEK	0,017514	0,003659	4,786420	1,017668	22,90981	0,000002
FIGO	0,368276	0,120074	3,067071	1,445241	9,40692	0,002163
R	0,235275	0,055804	4,216083	1,265257	17,77535	0,000025
MI 2	0,057069	0,017260	3,306399	1,058729	10,93227	0,000946

W grupie z zaawansowaniem III – IV również MI-2 wykazuje większą istotność niż MI-1.

Modele z MI-1 lub MI-2 bez parametrów opisujących zmiany w jamie brzusznej są identyczne dla grupy IIB-IV i III-IV, pod względem jakościowym, czyli zawierają ten sam zestaw niezależnych czynników. Różnią się współczynnikami ryzyka i poziomami istotności.

**Modele z parametrami opisującymi zmiany w jamie brzusznej (wg definicji dla MI-2), bez włączania do modelu zmiennych MI-2, MI-1.**

**Model dla IIB-IV, z parametrami opisującymi zmiany w jamie brzusznej (wg MI-2).**

N=797

Zmienna zależna: CZAS

Zmn.wsk.ucin.: kompletna / ucięta

Chi<sup>2</sup>= 296,031 df = 7 p = 0,0000

	Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
Ascit	0,183500	0,095364	1,924211	1,201415	3,70259	<u>0,054337</u>
PS	0,348569	0,072841	4,785338	1,417038	22,89946	0,000002
WIEK	0,018537	0,003560	5,207492	1,018710	27,11797	0,000000
FIGO	0,451677	0,096556	4,677850	1,570944	21,88228	0,000003
Carci	0,151967	0,059718	2,544716	1,164121	6,47558	0,010941
R	0,263494	0,049879	5,282621	1,301469	27,90609	0,000000
J gr	0,195785	0,077454	2,527747	1,216266	6,38950	0,011484

Ascit – wodobrzusze; Carci – rozsiew drobnoguzkowy; R – choroba resztkowa; J gr – zmiany na jelicie grubym.

**Model dla III-IV, z parametrami opisującymi zmiany w jamie brzusznej (wg MI-2).**

N=688

Zmienna zależna: CZAS

Zmn.wsk.ucin.: kompletna / ucięta

Chi<sup>2</sup>= 184,760 df = 7 p = 0,0000

	Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
Ascit	0,199869	0,099378	2,011203	1,221242	4,04493	0,044312
PS	0,375278	0,075585	4,964979	1,455396	24,65101	0,000001
WIEK	0,018241	0,003676	4,961905	1,018409	24,62050	0,000001
FIGO	0,356344	0,120177	2,965170	1,428099	8,79223	0,003027
Carci	0,123402	0,061861	1,994849	1,131340	3,97942	0,046068
R	0,261122	0,050897	5,130410	1,298386	26,32110	0,000000
J gr	0,161871	0,077823	2,079986	1,175709	4,32634	0,037535

W modelu dla stopni zaawansowania III-IV istotność czynników jest mniejsza – zmiany na jelicie grubym (p=0,04), carcinomatosis (0,05), ascites (p=0,04), oraz wartość statystyki Chi2 dla całego modelu jest mniejsza.

W związku z powyższymi wynikami, można przyjąć model dla stopni zaawansowania IIB-IV, jako model opisujący grupę z zaawansowanym rakiem jajnika. Takie same czynniki prognostyczne w grupach IIB-IV i III-IV są istotne i niezależne.

### 6.5.3. Określenie grupy ryzyka i modele prognostyczne.

#### Model Nr I, dla stopni zaawansowania IIB-IV, z MI-2, bez zmiennych opisujących.

N=797

Zmienna zależna: CZAS

Zmn.wsk.ucin.: kompletna / ucięta

Chi<sup>2</sup>= 287,257 df = 5 p = 0,0000

	Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
PS	0,352512	0,072854	4,838615	1,422637	23,41220	0,000001
WIEK	0,017740	0,003537	5,015305	1,017898	25,15328	0,000001
FIGO	0,463276	0,096557	4,797947	1,589272	23,02029	0,000002
R	0,232151	0,054474	4,261670	1,261311	18,16183	0,000020
MI 2	0,067173	0,016345	4,109660	1,069481	16,88930	0,000040

Na podstawie powyższych wyników stwierdzono, że niezależnymi czynnikami prognostycznymi w raku jajnika były wiek chorych (im starszy wiek tym gorsze rokowanie), stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji FIGO (im wyższy stopień tym gorsze rokowanie), wielkość największej zmiany pozostawionej w jamie brzusznej po operacji (R) (im większa tym gorsze rokowanie), stan ogólny chorej przed zabiegiem (im gorsza wydolność ogólna tym bardziej niepomyślne rokowanie), wartość parametru MI-2 (im wyższa wartość tym gorsze rokowanie).

#### Model prognostyczny nr I, dla zaawansowanego raka jajnika.

Na podstawie powyższych wyników, stworzono model prognostyczny dla wyznaczenia grup chorych o dobrym, średnim i złym rokowaniu i obliczono parametr R (ryzyka) dla modelu wg wzoru:

$$R = 0,3525(PS) + 0,01774(Wiek) + 0,4633(St\ zaawans) + 0,2322(R) + 0,06717(MI-2)$$

gdzie odpowiednie parametry mogą przyjmować wartości:

PS: możliwe wartości to 0, 1, 2, 3, 4. (wg skali opisanej w rozdziale o metodach)

Wiek: wiek chorej w latach

Stopień zaawansowania: możliwe wartości to 1, 2, 3, 4

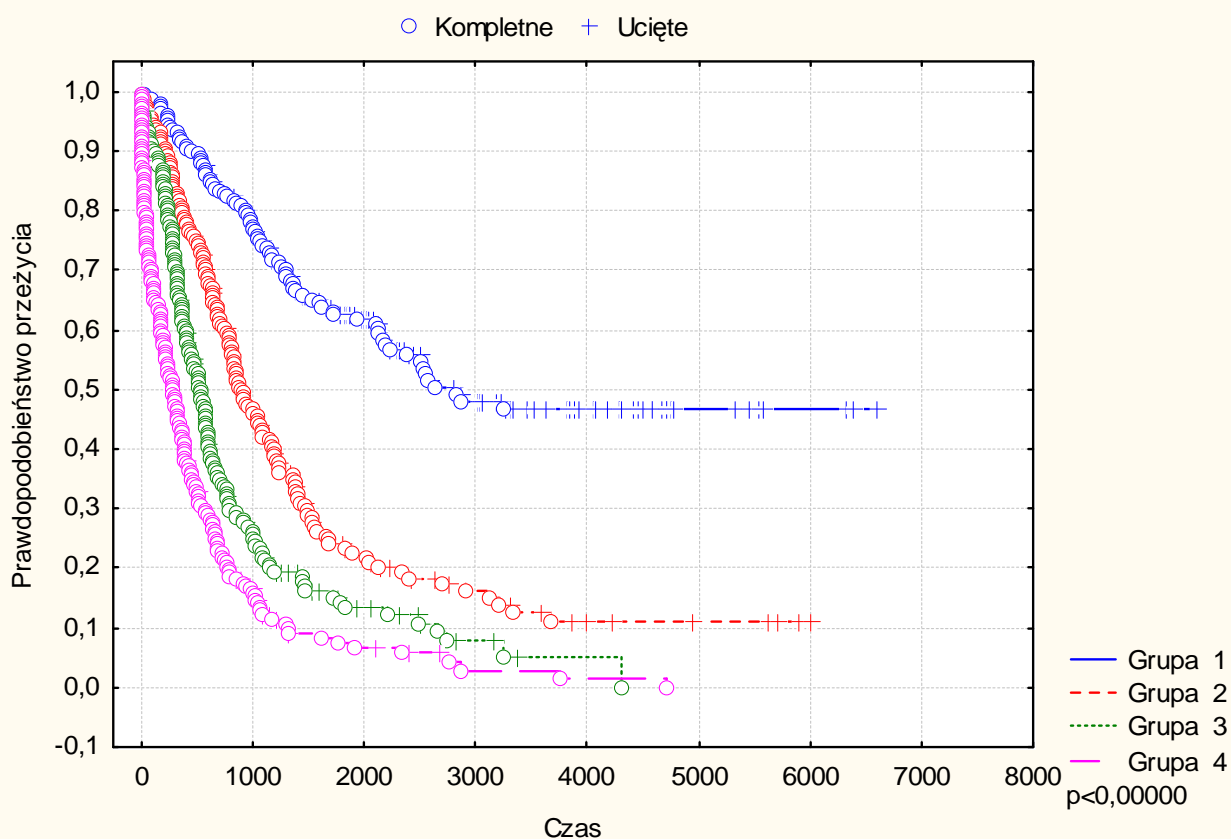
R: możliwe wartości to 1-R=0cm, 2-R<2cm, 3-R(2-5)cm, 4-R>5cm

MI-2: możliwe wartości w zakresie 0 – 15 (wg skali opisanej w rozdziale o metodach)

Następnie wyznaczono 4 przedziały (grupy ryzyka) o równej liczebności przypadków, w zależności od wartości parametru R modelu.

Wykres nr 63 przedstawia dobre rozróżnienie między czterema grupami ryzyka. Wartość p dla analizy 4 krzywych przeżycia jest mniejsza niż 0,00000, oraz taka istotność utrzymuje się przy porównaniu grup 1 z 2, 2 z 3, 3 z 4.

Wykres 63. Prawdopodobieństw o przeżycia w zależności od grup ryzyka z modelu I dla st. zaaw an. IIB-IV.



Mediana przeżycia dla grup ryzyka wynosi odpowiednio:

Grupy ryzyka	mediana czasu przeżycia	zakresy wartości parametru R
Grupa 1	1589 dni	1,6915 – 3,2739
Grupa 2	846 dni	3,2740 – 3,7926
Grupa 3	498 dni	3,7927 – 4,3399
Grupa 4	281 dni	4,3400 – 5,6923

**Model Nr II, dla stopni zaawansowania IIB-IV, z parametrami opisującymi zmiany w jamie brzusznej (wg MI-2).**

N=797

Zmienna zależna: CZAS

Zmn.wsk.ucin.: kompletna / ucięta

Chi<sup>2</sup>= 296,031 df = 7 p = 0,0000

	Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
Ascit	0,183500	0,095364	1,924211	1,201415	3,70259	0,054337
PS	0,348569	0,072841	4,785338	1,417038	22,89946	0,000002
WIEK	0,018537	0,003560	5,207492	1,018710	27,11797	0,000000
FIGO	0,451677	0,096556	4,677850	1,570944	21,88228	0,000003
Carci	0,151967	0,059718	2,544716	1,164121	6,47558	0,010941
R	0,263494	0,049879	5,282621	1,301469	27,90609	0,000000
J gr	0,195785	0,077454	2,527747	1,216266	6,38950	0,011484

Ascit – wodobrzusze; PS – stan ogólny chorej; Carci – rozsiew drobnoguzkowy; R – choroba resztkowa; J gr – zmiany na jelicie grubym.

Na podstawie powyższych wyników stwierdzono, że niezależnymi czynnikami prognostycznymi w zaawansowanym raku jajnika były wiek chorych (im starsze tym gorsze rokowanie), stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji FIGO (im wyższa wartość tym gorsze rokowanie), wielkość największej zmiany pozostawionej w jamie brzusznej po operacji (R) (im większa wartość tym gorsze rokowanie), stan ogólny chorej przed zabiegiem (im gorszy stan ogólny tym gorsze rokowanie), stwierdzenie rozsiewu drobnoguzkowego (jeżeli stwierdzono rozsiew to rokowanie było gorsze), zmiany na jelicie grubym (im większe zmiany na jelicie grubym tym gorsze rokowanie) oraz wodobrzusze (na granicy istotności) (stwierdzenie wodobrzusza rokowało gorzej).

**Model prognostyczny nr II, dla zaawansowanego raka jajnika.**

Na podstawie powyższych wyników, stworzono model prognostyczny dla wyznaczenia grup chorych o dobrym, średnim i złym rokowaniu i obliczono parametr R (ryzyka) dla modelu wg wzoru:

$$R = 0,1835(\text{Wodobrz}) + 0,3486(\text{PS}) + 0,01854(\text{Wiek}) + 0,4517(\text{St zaawans}) + 0,2635(\text{R}) + 0,1520(\text{Carcinomatosis}) + 0,1958(\text{J gr})$$

gdzie odpowiednie parametry mogą przyjmować wartości:

Wodobrzusze: 0-nie ma wodobrzusza; 1-jest wodobrzusze

PS: możliwe wartości to 0, 1, 2, 3, 4. (wg skali opisanej w rozdziale o metodach)

Wiek: wiek chorej w latach

Stopień zaawansowania: możliwe wartości to 1, 2, 3, 4

R: możliwe wartości to 1-R=0cm, 2-R<2cm, 3-R(2-5)cm, 4-R>5cm

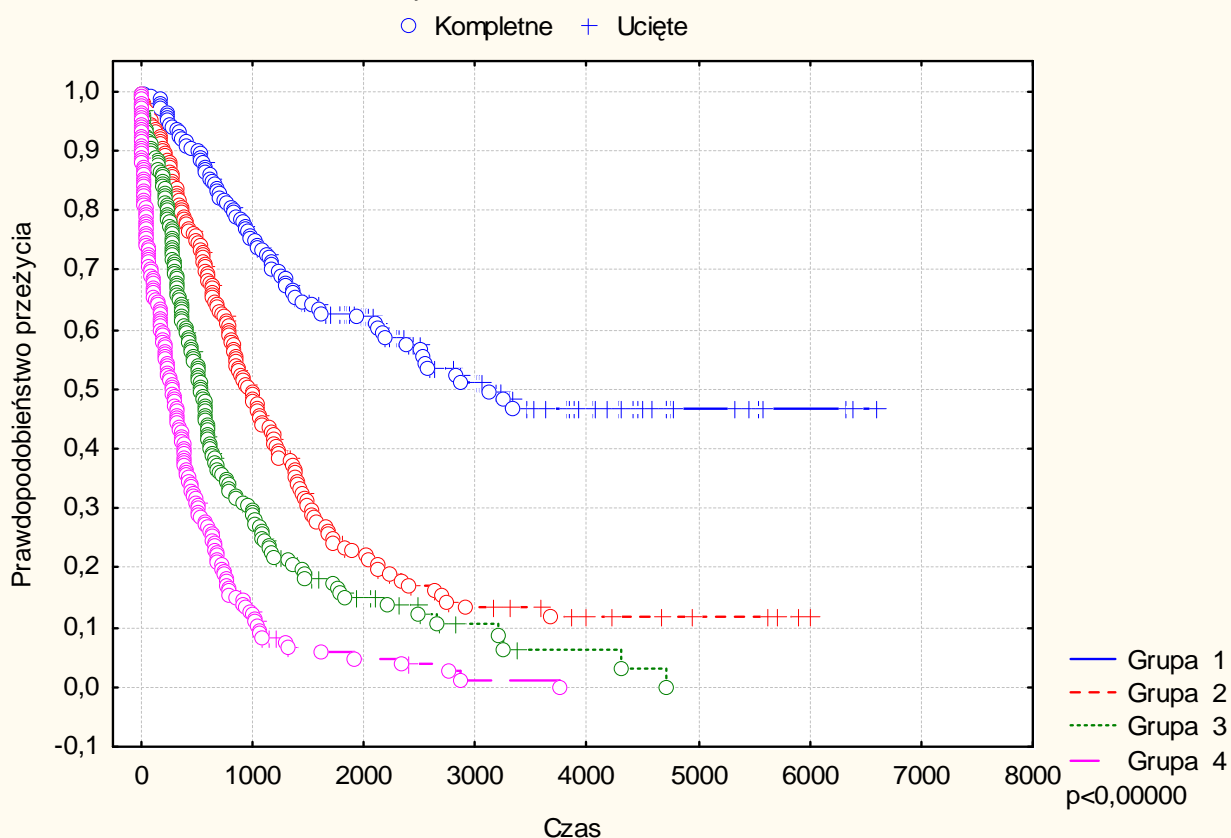
Carcinomatosis: możliwe wartości to 0-nie było rozsiewu, 1-pojedyncze guzki, 2-liczne guzki

Jelito grube: możliwe wartości to 0-bez zmian, 1-drobne guzki lub większe guzy lub płaskie nacieki bez upośledzenia drożności jelita, 2-guzy powodujące niedrożność jelita

Następnie wyznaczono 4 przedziały (grupy ryzyka) o równej liczebności przypadków, w zależności od wartości parametru R modelu.

Wykres nr 64 przedstawia dobre rozróżnienie między czterema grupami ryzyka. Wartość p dla analizy 4 krzywych przeżycia jest mniejsza niż 0,00000, oraz taka istotność utrzymuje się przy porównaniu grup 1 z 2, 2 z 3, 3 z 4.

Wykres 64. Praw dopodobieństw o przeżycia w zależności od grup ryzyka z modelu II dla chorych w st. zaaw an. IB-IV.

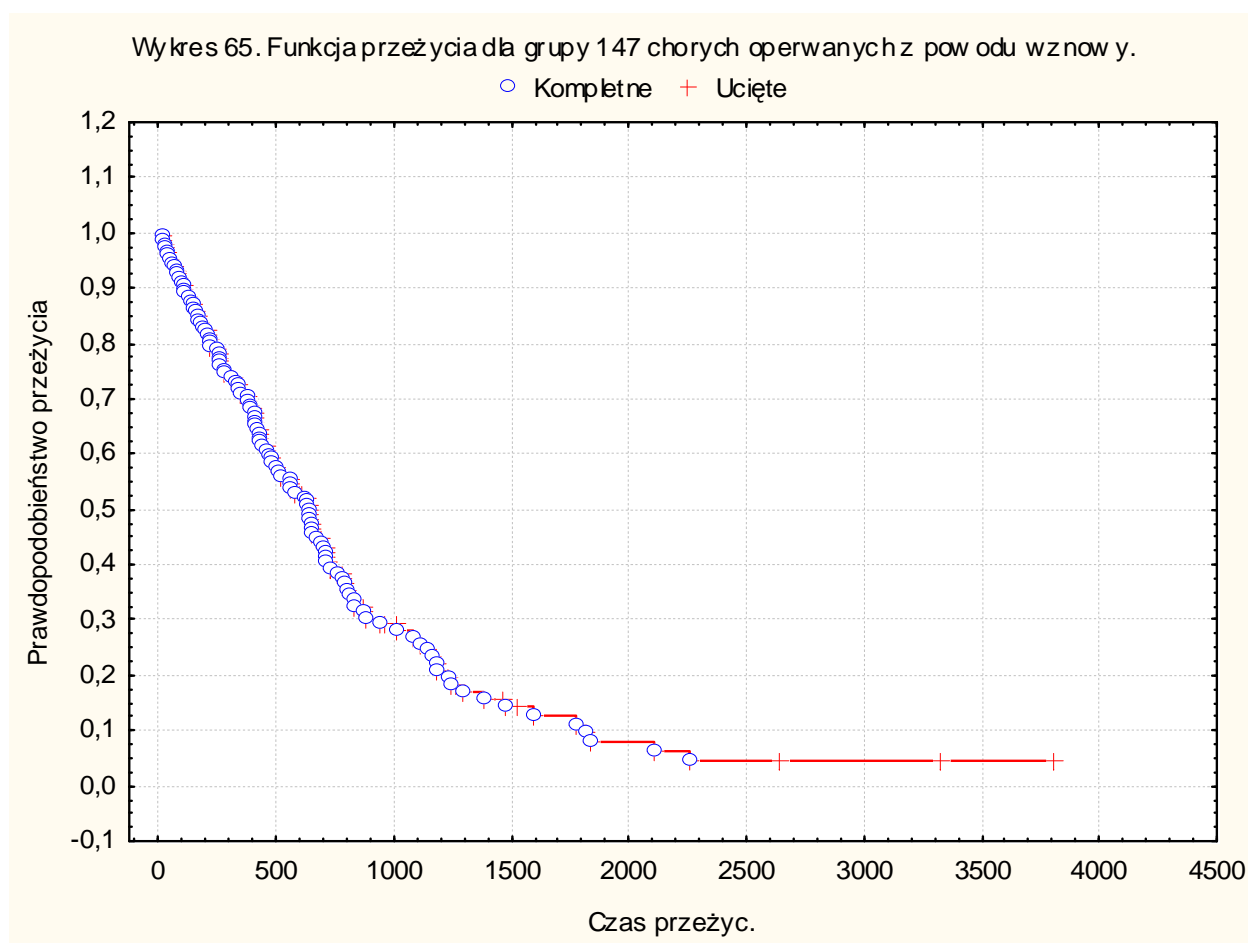


Mediana przeżycia dla grup ryzyka wynosi odpowiednio:

Grupa ryzyka	mediana czasu przeżycia	zakresy wartości parametru R
Grupa 1	1474 dni	1,6534 – 3,2908
Grupa 2	863 dni	3,2909 – 3,8568
Grupa 3	518 dni	3,8569 – 4,3840
Grupa 4	279 dni	4,3841 – 5,7386

## 6.6. Wyniki dla grupy chorych operowanych z powodu wznowy raka jajnika (n=147).

Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera dla całej grupy. 25% chorych zmarło w ciągu 278 dni (9 miesięcy), 50% w ciągu 636 dni (21 miesięcy) i 75% w ciągu 1128 dni (38 miesięcy).

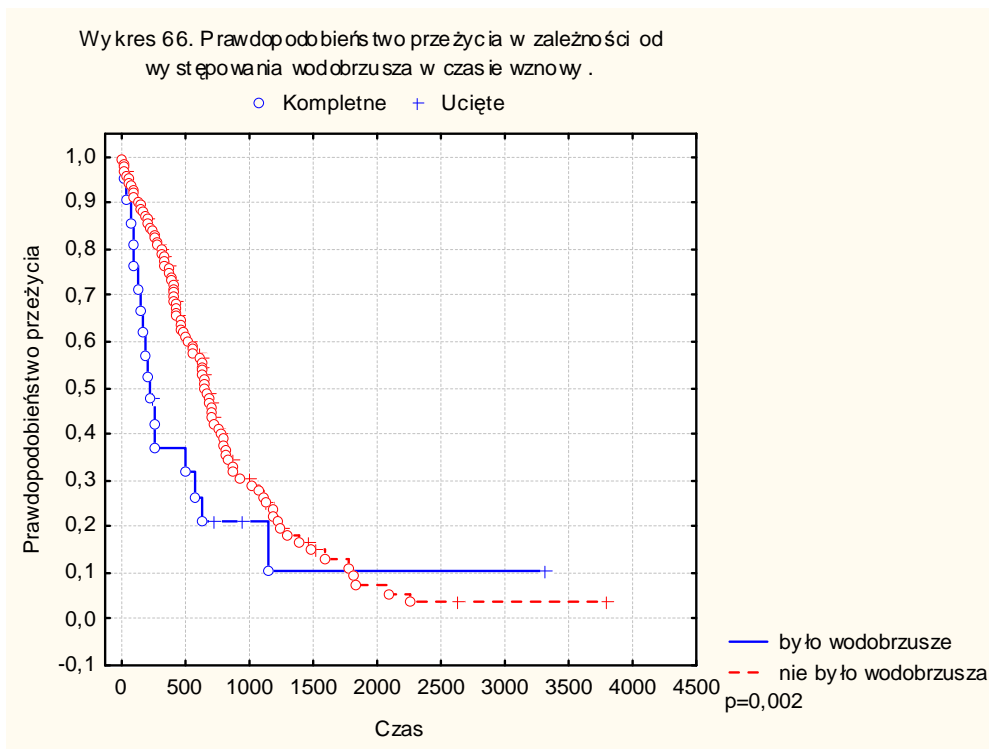


### 6.6.1. Analiza jednoczynnikowa dla 147 chorych ze wznową raka jajnika.

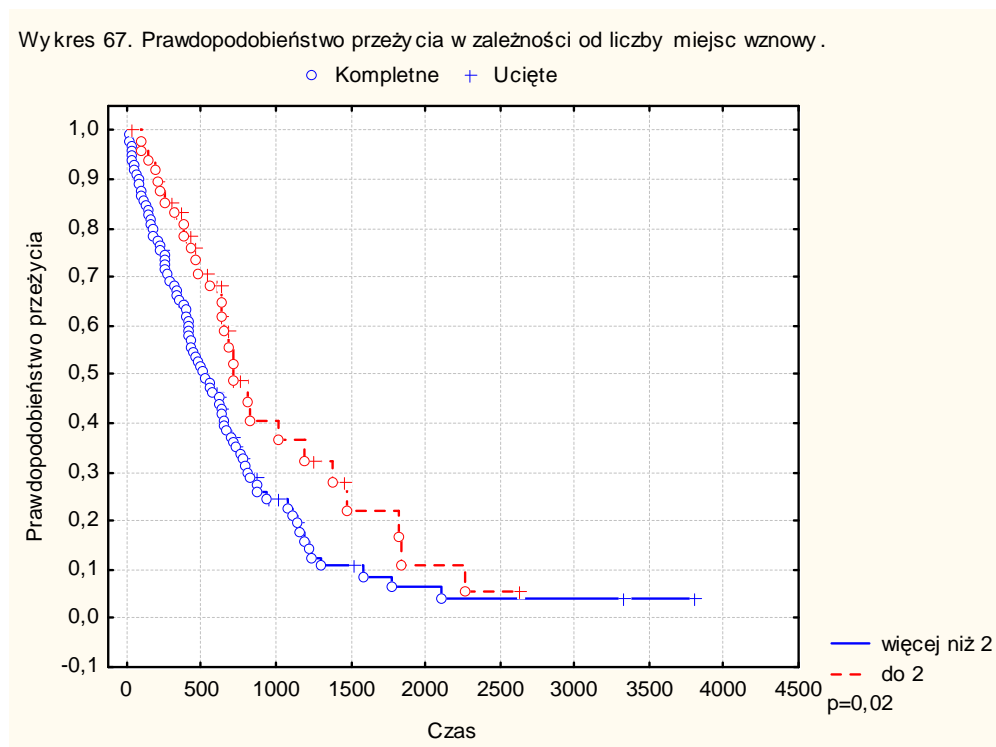
1. Lata operacji.  $P=0,49$ . Bez wykresu.
2. Operacje jelitowe. Test Wilcoxona wg Gehana.  $P=0,36$ . Bez wykresu.
3. Stan węzłów chłonnych.  $P=0,96$ . Bez wykresu.
4. Zmiany w więzadłach żołądkowo-poprzecznym i żołądkowo-śledzionowym.  $P=0,73$ . Bez wykresu.
5. Rodzaj chemioterapii I linii.  $P=0,5$ . Bez wykresu. Porównywano PC, TP i grupę chorych, która nie otrzymała chemioterapii.



6. Wodobrzusze. Test Wilcozona wg Gehana,  $P=0,02$ . Wykres 66. Gorzej rokują chore z wodobrzuszem.

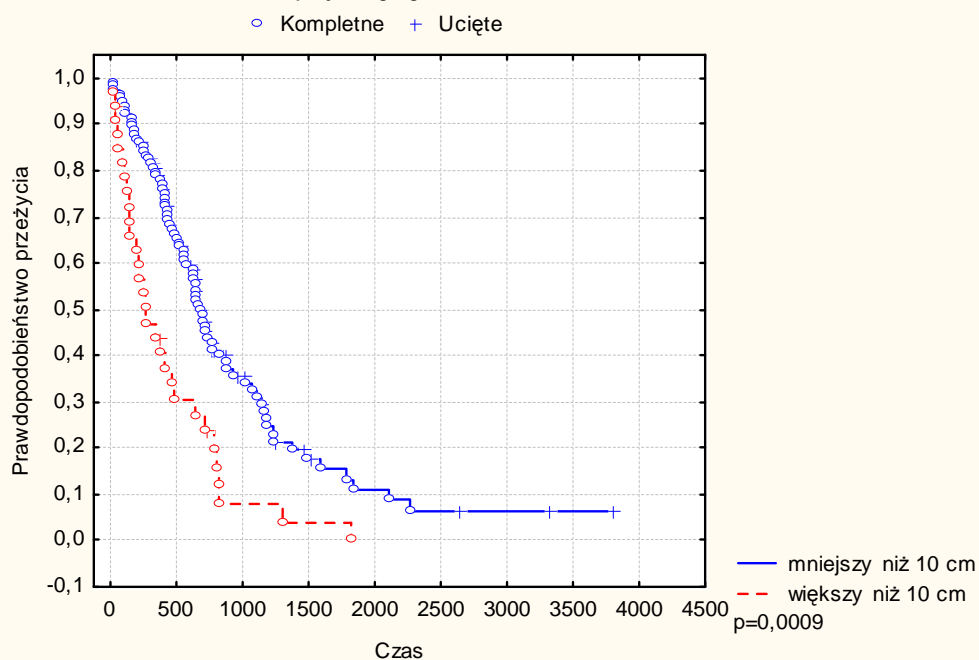


7. Liczba miejsc wznowy.  $P=0,02$ . Wykres 67. Lepiej rokowały chore z mniejszą liczbą miejsc wznowy.



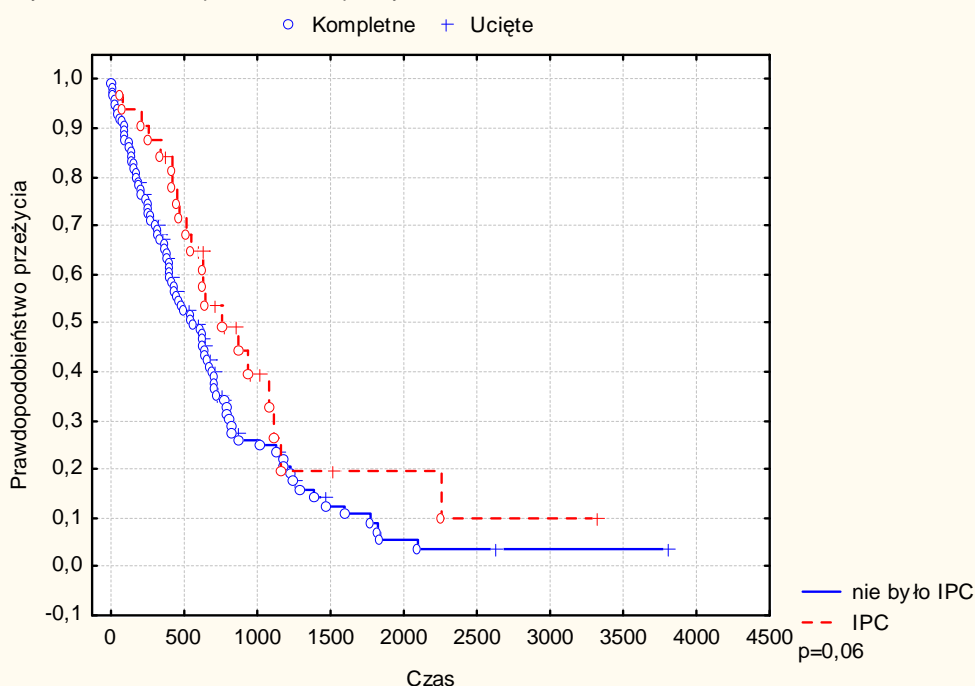
8. Wielkość największego guza w jamie brzusznej (to co stwierdza się po otwarciu powłok).  $P=0,0009$ . Wykres 68. Gorzej rokują chore, u których w trakcie operacji z powodu wznowy stwierdzono duże guzy.

Wykres 68. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od wielkości największego guza



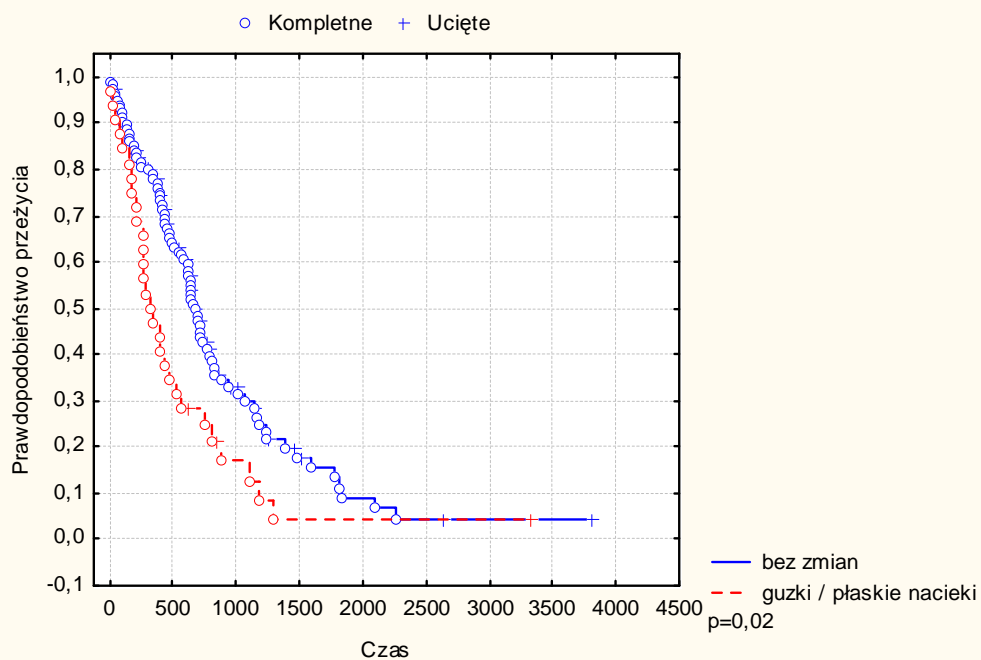
9. IPC po operacji wznowy.  $P=0,06$ . Nieco lepiej rokowały chore, u których zastosowano IPC. Wykres 69.

Wykres 69. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od zastosowania IPC.



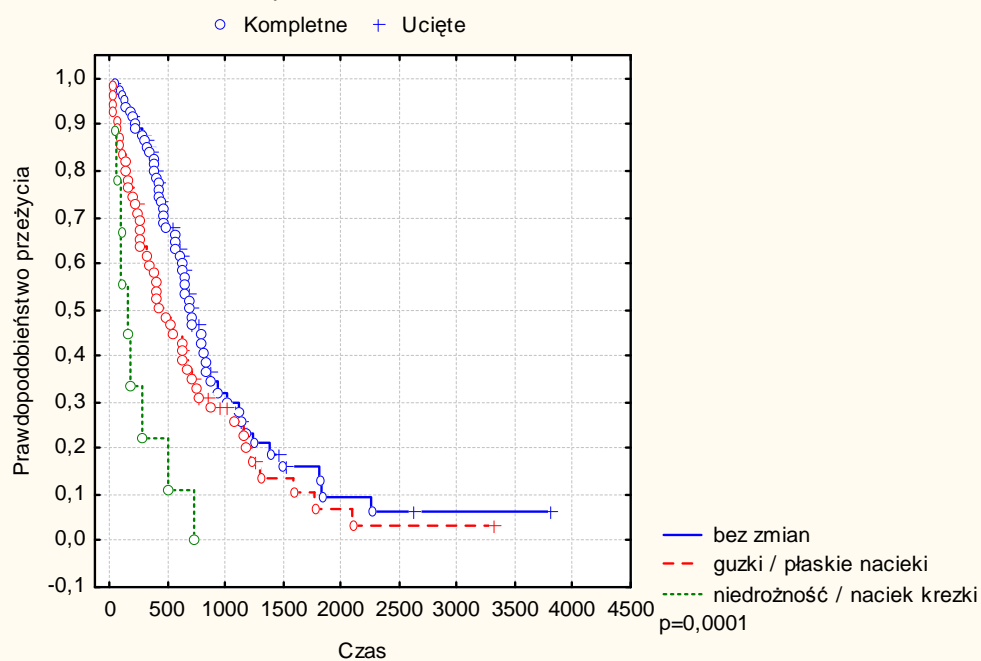
10. Zmiany na przeponie.  $P=0,02$ . Gorzej roją chore, u których stwierdzono zmiany na przeponie. Wykres 70.

Wykres 70. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od zmian na przeponie.



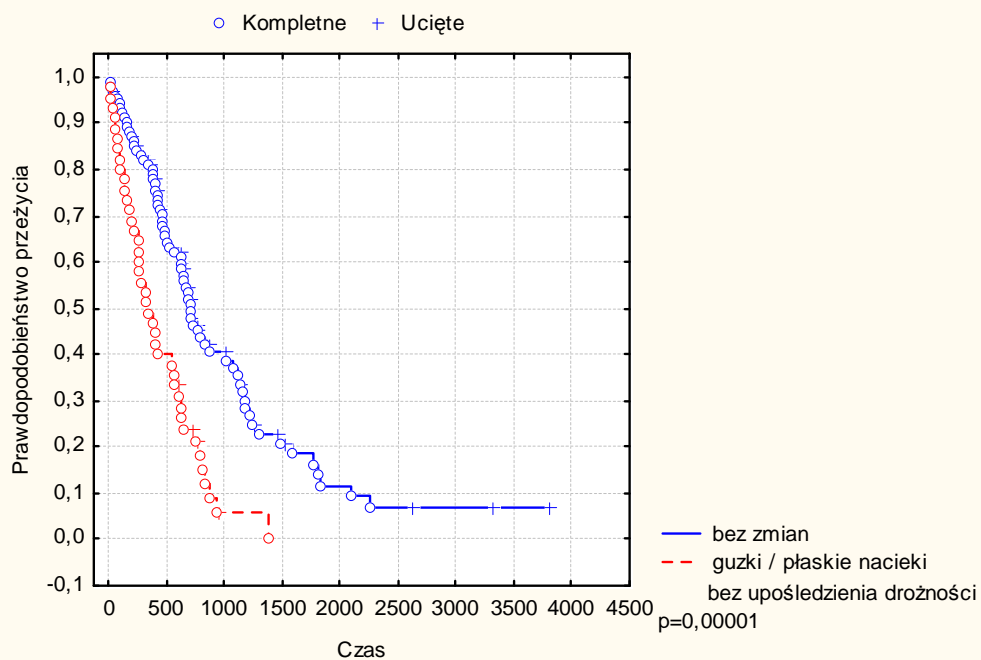
11. Zmiany na jelicie cienkim.  $P=0,0001$ . Gorsze rokowanie dla chorych, u których stwierdzono nacieki nowotworowe na jelicie cienkim lub niedrożność. Wykres 71.

Wykres 71. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od zmian na jelicie cienkim.



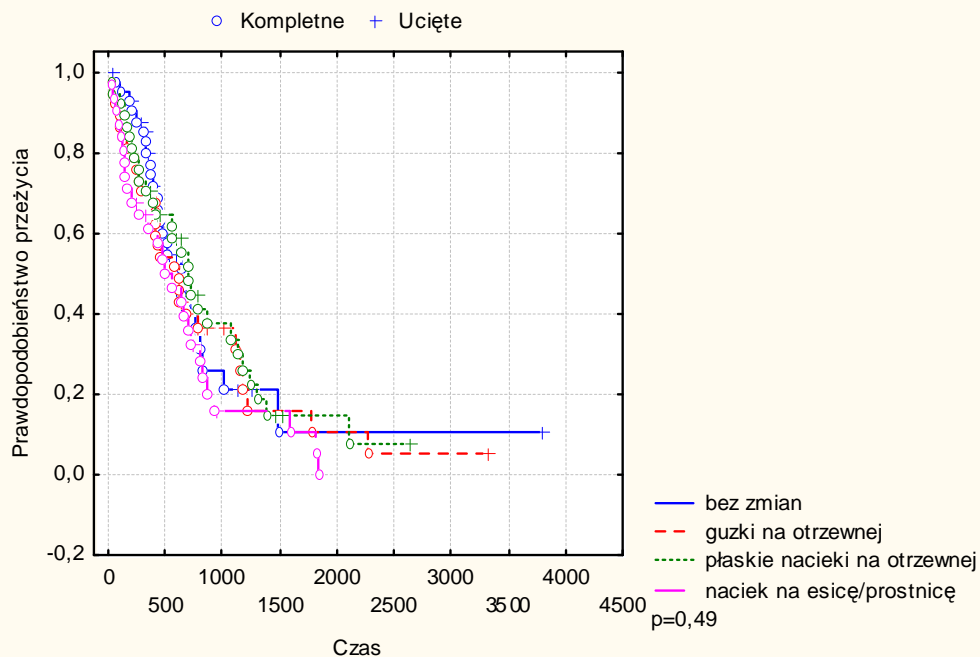
12. Zmiany na jelicie grubym.  $P=0,00001$ . Stwierdzenia nacieków nowotworowych na jelito grube w obrębie jamy brzusznej (nie miednicy) rokowało gorzej. Wykres 72.

Wykres 72. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od zmian na jelicie grubym.



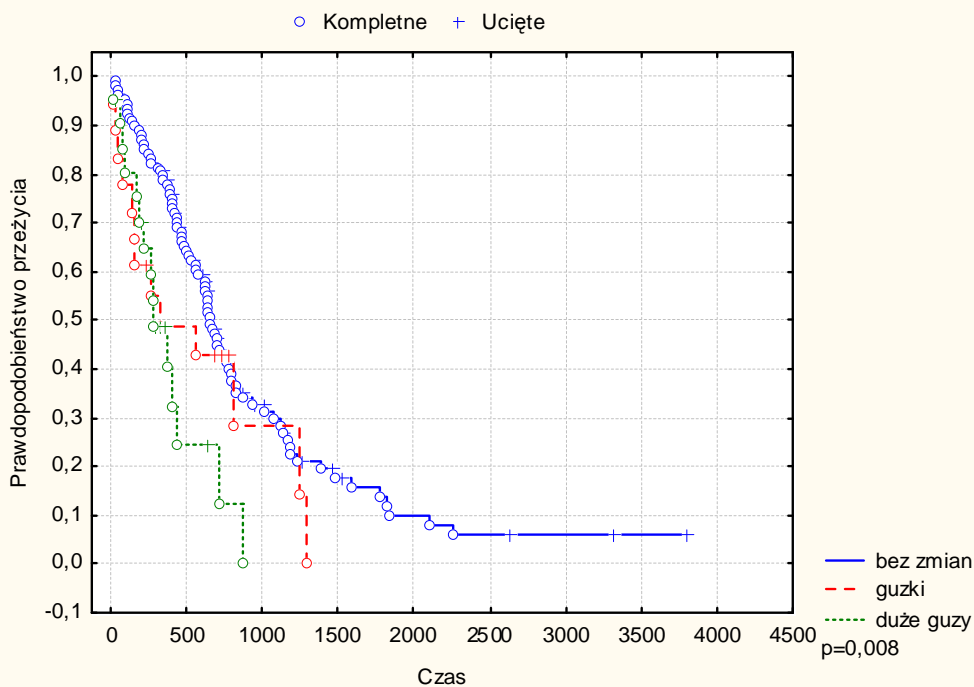
13. Miednica.  $P=0,49$ . Nie stwierdzono istotnych różnic w długości przeżycia w zależności od charakteru zmian w miednicy małej. Wykres 73.

Wykres 73. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od zmian w miednicy .



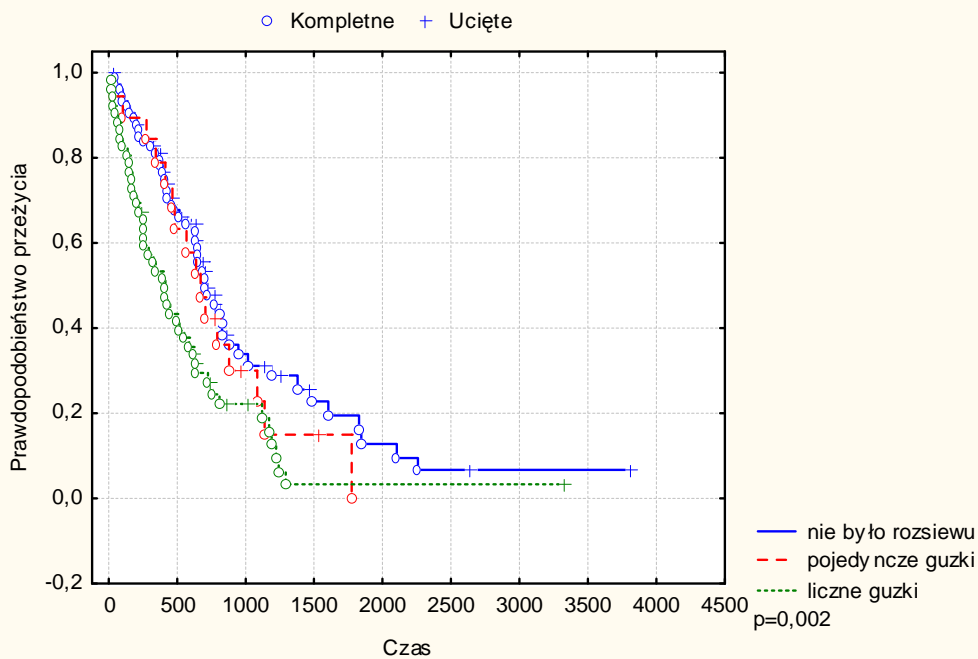
14. Zmiany w nadbrzuszu.  $P=0,009$ . Gorsze rokowanie dla chorych, u których stwierdzono duże zmiany guzowate w nadbrzuszu. Wykres 74.

Wykres 74. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od zmian w nadbrzuszu.



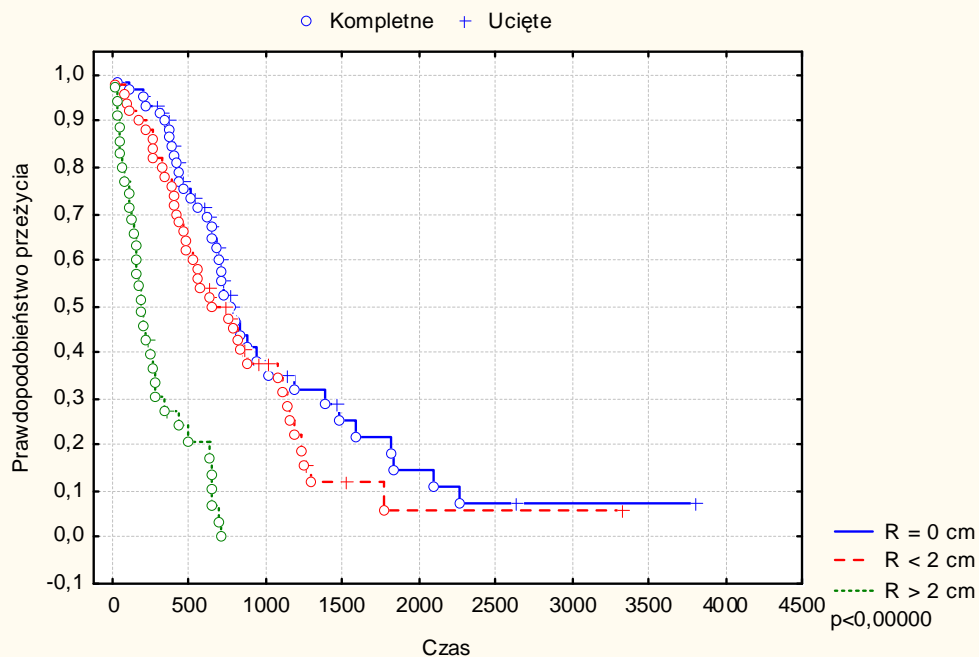
15. Rozsiew drobnoguzkowy.  $P=0,002$ . Stwierdzenie licznych guzków w jamie brzusznej było negatywnym czynnikiem rokowniczym. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami bez guzków i z pojedynczymi guzkami. Wykres 75.

Wykres 75. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od stwierdzenia rozsiewu drobnoguzkowego.

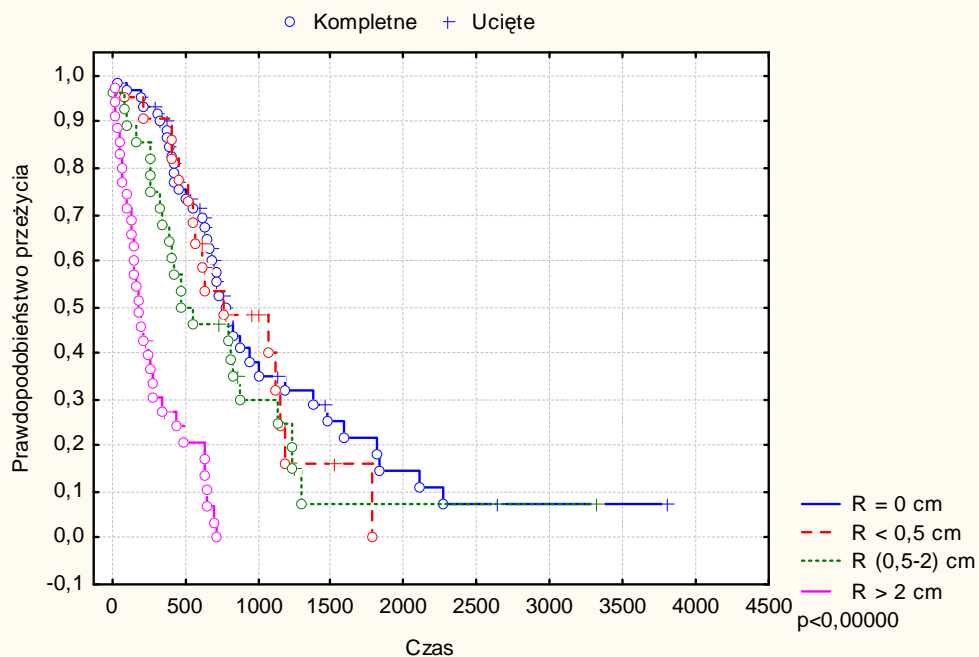


16. Wielkość największej zmiany pozostawionej po operacji (R).  $P < 0,00000$ . Nie stwierdzono różnic w długości przeżycia między grupami z  $R=0\text{cm}$  i  $R < 2\text{cm}$  ( $P=0,13$ ). Przedstawiono także drugi wykres (nr 77) z podziałem na więcej zakresów określających średnicę pozostawionych po operacji guzków. Porównano grupy  $R=0\text{cm}$  z  $R < 0,5\text{cm}$ , oraz  $R < 0,5\text{cm}$  z  $R(0,5-2)\text{cm}$  i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic. Wykresy 76 i 77.

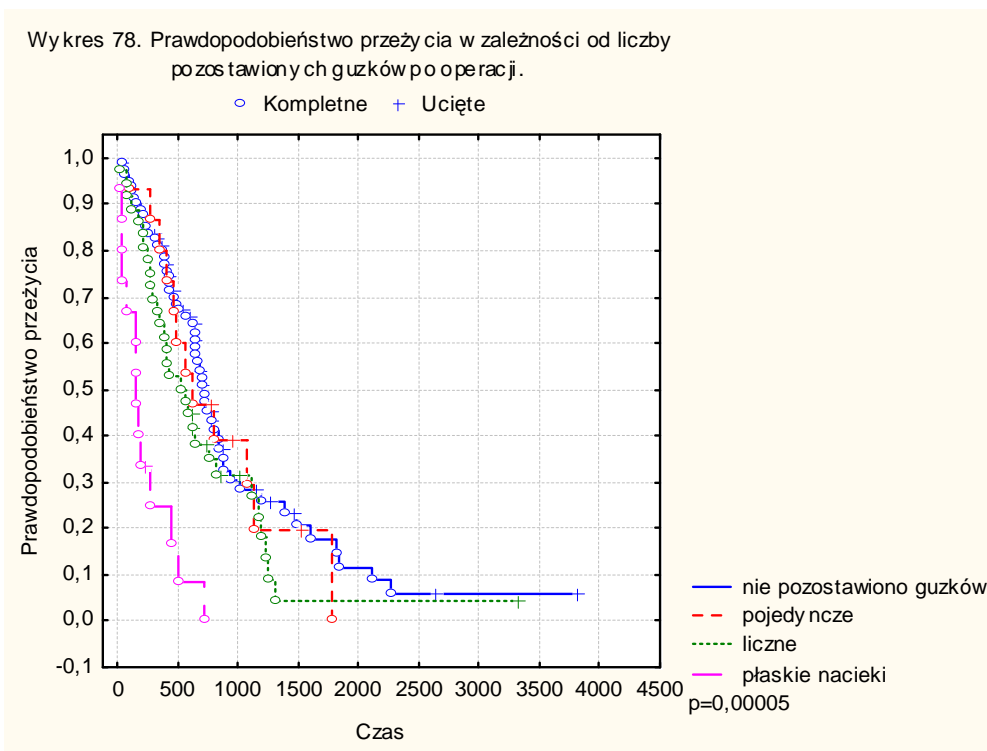
Wykres 76. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od średnicy największej zmiany guzowej pozostawionej po operacji (R).



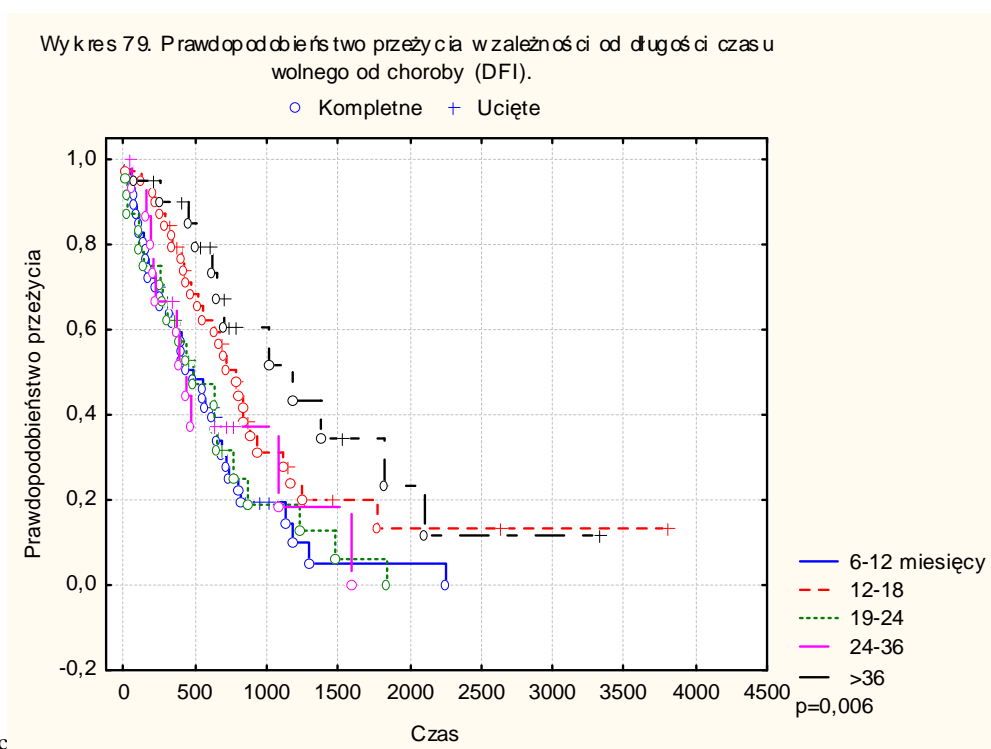
Wykres 77. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od średnicy największej zmiany guzowej pozostawionej po operacji.



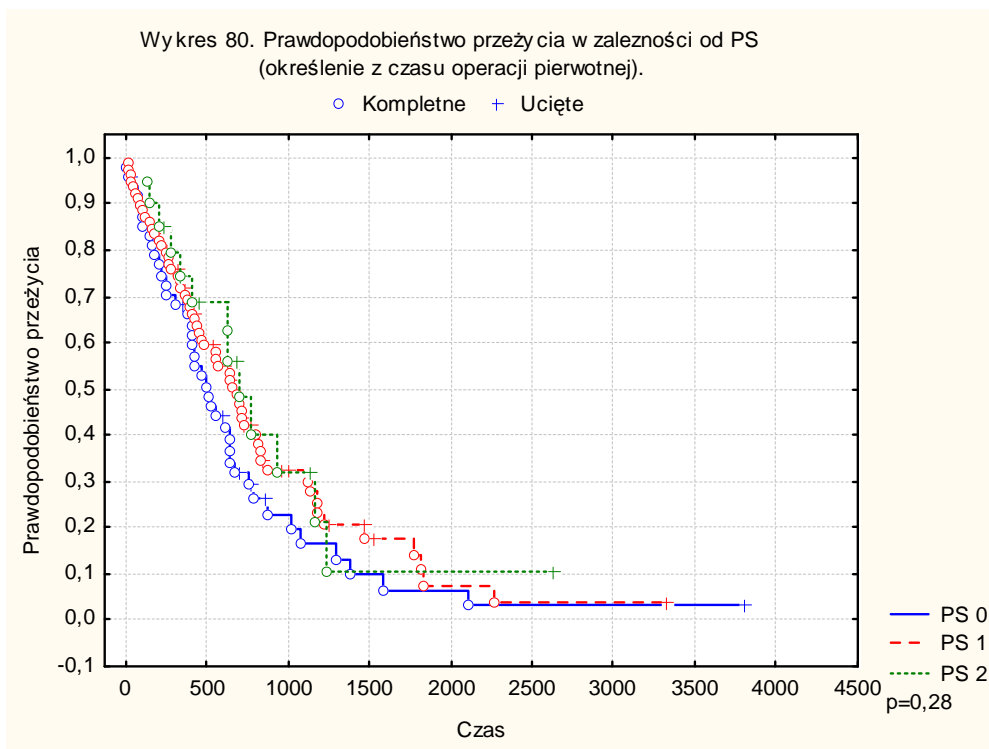
17. Liczba guzków pozostawionych po operacji.  $P=0,00005$ . Nie stwierdzono istotnych różnic w długości przeżycia między grupami gdzie nie pozostawiono guzków, zostały pojedyncze lub liczne. Istotne różnice stwierdzono natomiast między grupą, w której pozostały płaskie, liczne nacieki, w porównaniu z pozostałymi grupami. Można wnioskować, że parametr opisujący liczbę pozostawionych guzków po operacji nie ma znaczenia prognostycznego. Wykres 78.



18. Czas wolny od choroby (DFI).  $P=0,006$ . Wykres 79.



19. R określone po operacji pierwotnej. Bez wykresu. Nie stwierdzono wpływu tego parametru na przeżycie po operacji z powodu wznowy.
20. Liczba guzków pozostawionych po operacji pierwotnej.  $P=0,18$ , Bez wykresu.
21. Stopień zaawansowania określony w trakcie operacji pierwotnej.  $P=0,67$ . Bez wykresu.
22. Stopień zróżnicowania histologicznego określony w czasie diagnozy raka jajnika.  $P=0,19$ . Bez wykresu.
23. Typ histologiczny guza jajnika.  $P=0,09$ . Bez wykresu.
24. Współistnienie innych nowotworów złośliwych.  $P=0,43$ .
25. Indeks Charlson.  $P=0,98$ . Bez wykresu.
26. Stan ogólny chorej określony z czasu operacji pierwotnej.  $P=0,28$ . Wykres 80.





## 6.6.2. Analiza wieloczynnikowa dla grupy chorych operowanych z powodu wznowy raka jajnika.

### Model Nr I: z MI2-REC bez parametrów opisujących zmiany w jamie brzusznej.

N=147

Zmienna zależna: CZAS

Zmn.wsk.ucin.: kompletna / ucięta

Chi<sup>2</sup>= 53,2679 df = 3 p = ,00000

Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
MI2OP 0,070041	0,026281	2,665075	1,072552	7,10262	0,007701
Najwi 0,906247	0,232630	3,895663	2,475017	15,17619	0,000098
Rwzn 0,832022	0,147243	5,650679	2,297961	31,93018	0,000000

MI-2 REC – parametr opisujący zmiany w jamie brzusznej w czasie operacji z powodu wznowy; MI2OP – parametr opisujący zmiany w jamie brzusznej z czasu operacji pierwotnej; Najwi – średnica największej zmiany guzowatej: mniejsza lub większa niż 10cm; Rwzn – wielkość choroby resztkowej po operacji z powodu wznowy.

Stwierdzono brak istotnego znaczenia indeksu MI-2 REC opisującego zmiany w jamie brzusznej w czasie operacji wtórnej, natomiast znaczenia miało MI-2 z operacji pierwotnej (im większa wartość tym gorsze rokowanie). Przy założeniu włączenia do analizy MI-2 REC tylko parametr R (im większa wartość tym gorsze rokowanie) i wielkość największego guza w czasie wznowy (guz większy niż 10 cm rokował gorzej niż guz mniejszy) okazały się być niezależnymi czynnikami prognostycznymi.

Czynnik prognostyczny	współczynnik ryzyka	wartość p
MI-2 z oper pierwotnej	1,07	0,008
Największy guz		0,0001
< 10cm	1,0	
> 10cm	2,5	
Choroba resztkowa		0,000000
R=0cm	1,0	
R<2cm	1,6	
R>2cm	10,2	

### **Model prognostyczny Nr I, dla chorych operowanych z powodu wznowy raka jajnika.**

Na podstawie powyższych wyników, stworzono model prognostyczny dla wyznaczenia grup chorych o dobrym i złym rokowaniu i obliczono parametr R (ryzyka) dla modelu wg wzoru:

$$R = 0,070041(MI-2 OP) + 0,906247(Najw) + 0,832022(Rwzn)$$

gdzie odpowiednie parametry mogą przyjmować wartości:

MI-2 OP – parametr opisujący zmiany w jamie brzusznej stwierdzone w czasie operacji pierwotnej (diagnozy); możliwe wartości w zakresie 0 – 15 (wg skali opisanej w rozdziale o metodach, Tabela 3).

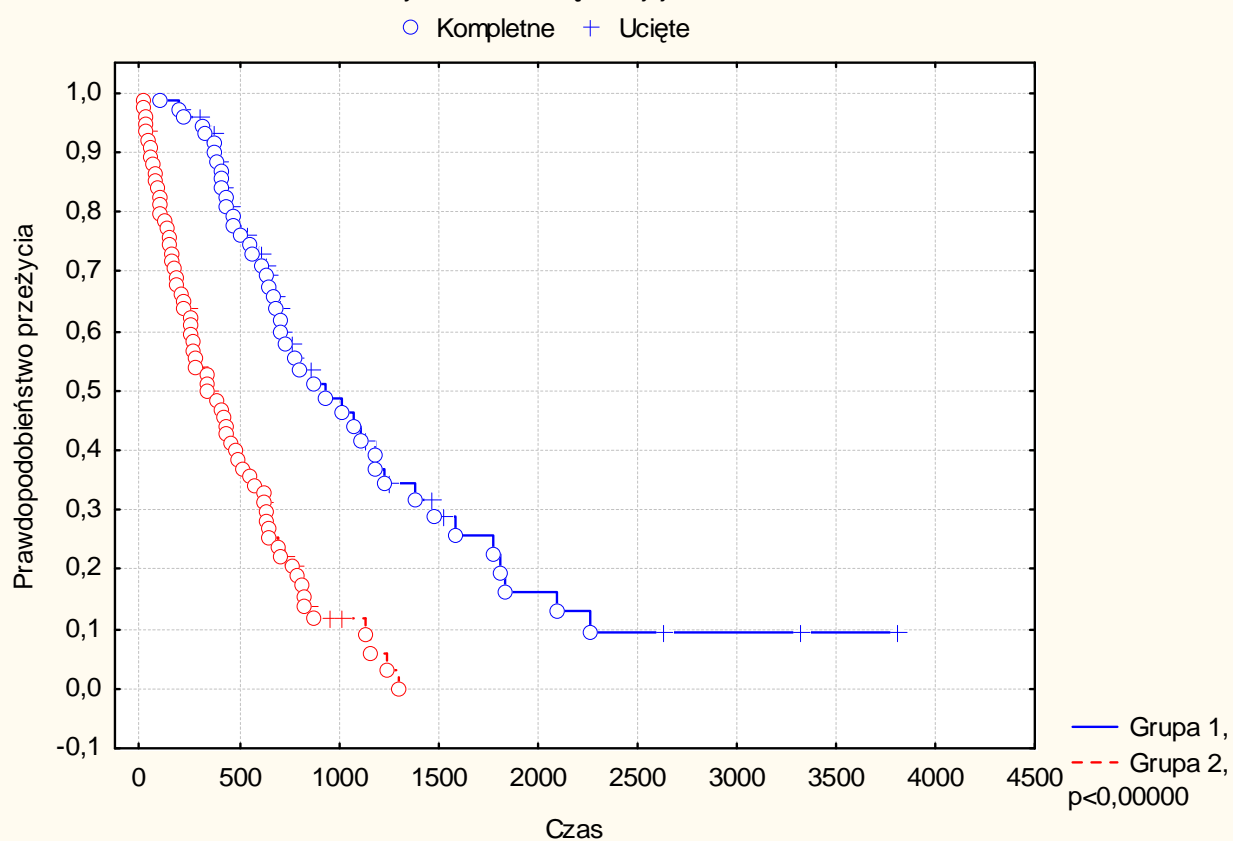
Najw – parametr opisujący wielkość największego guza stwierdzanego po otwarciu jamy brzusznej z powodu wznowy; możliwe wartości to 1-guz mniejszy niż 10cm, 2-guz większy niż 10cm.

Rwzn – wielkość największej zmiany pozostawionej po operacji z powodu wznowy; możliwe wartości 1-R=0cm, 2-R<2cm, 3-R>2cm.

Następnie wyznaczono 2 przedziały (grupy ryzyka) o równej liczebności przypadków, w zależności od wartości parametru R modelu.

Wykres 81 przedstawia dobre rozróżnienie między grupami ryzyka. Wartość p dla analizy krzywych przeżycia jest mniejsza niż 0,00000.

Wykres 81. Praw dopodobieństw o przeżycia w zależności od wartości R z modelu I dla chorych z w znow ą raka jajnika.



**Mediana przeżycia dla grup ryzyka wynosi odpowiednio:**

Grupy ryzyka	mediana czasu przeżycia	zakresy wartości parametru R
<b>Grupa 1</b>	<b>677 dni</b>	<b>1,7382 – 2,9905</b>
<b>Grupa 2</b>	<b>337 dni</b>	<b>2,9906 – 4,9388</b>

**Model Nr II: z parametrami opisującymi stan choroby w czasie wznowy (bez MI-REC)**

N=147

Zmienna zależna: CZAS

Zmn.wsk.ucin.: kompletna / ucięta

Chi<sup>2</sup>= 64,9504 df = 5 p = ,00000

	Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
MI2OP	0,059960	0,026823	2,23541	1,061794	4,99708	0,025397
Najw	0,614290	0,246657	2,49047	1,848345	6,20243	0,012763
Rwzn	0,825502	0,149195	5,53305	2,283026	30,61464	0,000000
IPC	-0,451923	0,254488	-1,77581	0,636403	3,15351	0,075773
J gr	0,681067	0,219980	3,09604	1,975985	9,58544	0,0019633

MI2OP – parametr opisujący zmiany w jamie brzusznej z czasu operacji pierwotnej; Najwi – średnica największej zmiany guzowatej: mniejsza lub większa niż 10cm; Rwzn – wielkość choroby resztkowej po operacji z powodu wznowy; IPC – chemioterapia dootrzewnowa; J gr – zmiany na jelicie grubym.

Stwierdzono, że niezależnymi czynnikami prognostycznymi dla długości przeżycia chorych operowanych z powodu wznowy były MI-2 z operacji pierwotnej (im większa wartość tym gorsze rokowanie), wielkość największej zmiany pozostawionej w jamie brzusznej po operacji (R) (im większa wartość tym gorsze rokowanie), wielkość największego guza w czasie wznowy (guz większy niż 10 cm rokował gorzej niż guz mniejszy), Zmiany na jelicie grubym (im większe nacieki tym gorsze rokowanie) oraz zastosowanie chemioterapii dootrzewnowej po operacji z powodu wznowy (na granicy istotności) (jeżeli była możliwość podania IPC to rokowanie było lepsze).

**Model prognostyczny Nr II, dla chorych operowanych z powodu wznowy raka jajnika.**

Na podstawie powyższych wyników, stworzono model prognostyczny dla wyznaczenia grup chorych o dobrym i złym rokowaniu i obliczono parametr R (ryzyka) dla modelu wg wzoru:

$$R = 0,059960 (MI-2 OP) + 0,614290 (Najw) + 0,825502 (Rwzn) + 0,681067(J gr) - 0,451923(IPC)$$

gdzie odpowiednie parametry mogą przyjmować wartości:

MI-2 OP – parametr opisujący zmiany w jamie brzusznej stwierdzone w czasie operacji pierwotnej (diagnozy); możliwe wartości w zakresie 0 – 15 (wg skali opisanej w rozdziale o metodach, Tabela 3).

Najw – parametr opisujący wielkość największego guza stwierdzonego po otwarciu jamy brzusznej z powodu wznowy; możliwe wartości to 1-guz mniejszy niż 10cm, 2-guz większy niż 10cm.

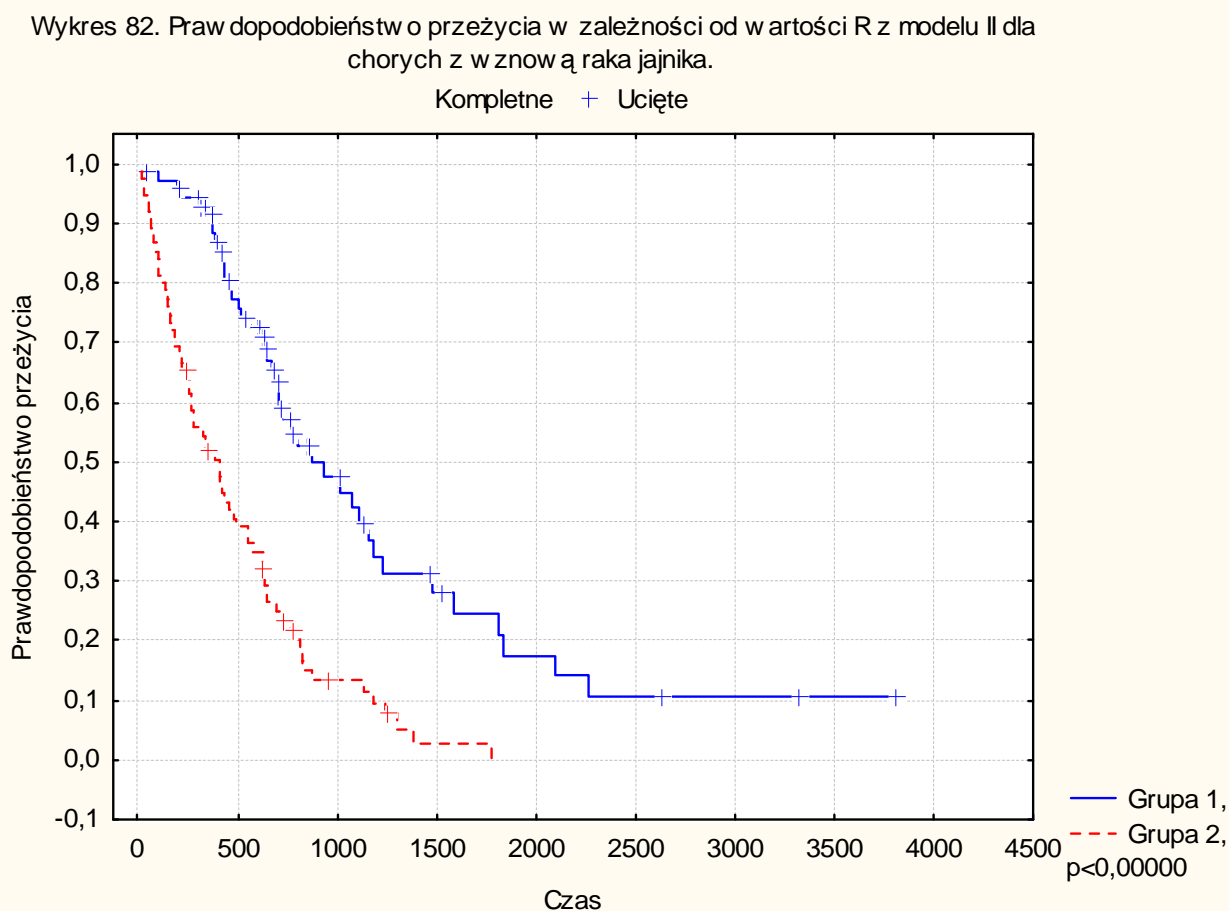
Rwzn – wielkość największej zmiany pozostawionej po operacji z powodu wznowy; możliwe wartości 1-R=0cm, 2-R<2cm, 3-R>2cm

J gr - możliwe wartości to 0-bez zmian, 1-drobne guzki lub większe guzy lub płaskie nacieki bez upośledzenia drożności jelita, 2-guzy powodujące niedrożność jelita

IPC – możliwe wartości: 0-nie było IPC, 1-była IPC.

Następnie wyznaczono 2 przedziały (grupy ryzyka) o równej liczebności przypadków, w zależności od wartości parametru R modelu.

Wykres 82 przedstawia dobre rozróżnienie między grupami ryzyka. Wartość p dla analizy krzywych przeżycia jest mniejsza niż 0,00000.



**Mediana przeżycia dla grup ryzyka wynosi odpowiednio::**

<b>Grupy ryzyka</b>	<b>mediana czasu przeżycia</b>	<b>zakresy wartości parametru R</b>
Grupa 1	662 dni	1,2877 – 2,4730
Grupa 2	353 dni	2,4731 – 4,9258

## 7. Dyskusja.

Według literatury najważniejszymi czynnikami prognostycznymi w raku jajnika są wiek i ogólny stan zdrowia chorych w chwili zdiagnozowania, stopień zaawansowania klinicznego, stopień zróżnicowania histologicznego, typ histologiczny guza, wodobrzusze, zakres operacji cytoredukcyjnej (choroba resztkowa i liczba guzków pozostawionych po zabiegu), rodzaj chemioterapii [31, 39, 72, 73, 88, 121, 133, 170].

Leczenie raka jajnika rozpoczyna się w chwili rozpoznania, podczas operacji pierwotnej, która jest jednym z najważniejszych etapów leczenia. Większość chorych zgłasza się z zaawansowaną chorobą nowotworową. U każdej pacjentki możemy określić wiele czynników, które różnicują populację chorych z rakiem jajnika, i może wydawać się nam, że pewne cechy mają znaczenie dla przewidywania wyników leczenia i długości przeżycia. Porównując różne wartości tylko jednej cechy może okazać się ona istotna w prognozowaniu, jednak w biologii zachodzi wiele interakcji między różnymi czynnikami, a efekt, w tym przypadku długość przeżycia, jest wynikiem wielu czynników oddziałujących na jeden organizm. Narzędzie, które służy do określenia niezależnych czynników prognostycznych to analiza wieloczynnikowa, która oprócz badania wpływu jednej zmiennej na końcowy efekt, bada również zależności między wieloma cechami.

W najczęstszych podziałach chorych z rakiem jajnika w zależności od stopnia zaawansowania wyróżnia się grupy z niezaawansowanym (wczesnym) (kryterium to I i II stopień) oraz zaawansowanym rakiem jajnika (III i IV) [154]. W literaturze analizowane były także osobno chore w stopniu zaawansowania III, IV lub grupa chorych z zaawansowaniem IIB – IV [90, 175].

W całej badanej, własnej populacji 1000 chorych stwierdzono istotny niezależny wpływ wielkości choroby resztkowej na długość przeżycia, dlatego uznano, że racjonalnie byłoby analizować osobno grupę w zaawansowaniu od IIB do IV, ponieważ już w stopniu IIB możemy oceniać efekt zabiegu chirurgicznego (R), np. przy usuwaniu nacieku z otrzewnej

pęcherzowej lub prostaty i esicy. Oddzielna analiza dotyczyć będzie grupy chorych w I stopniu zaawansowania, gdzie nie ma pojęcia cytoredukcji.

### **7.1. Grupa w I – IV stopniach zaawansowania klinicznego.**

W analizowanej populacji chorych z rakiem jajnika (grupa 1000 chorych), na podstawie przebiegu operacji pierwotnej stwierdzono, że niezależnymi czynnikami prognostycznymi dla długości przeżycia były wiek chorej ( $p < 0,000000$ ), stopień zaawansowania choroby nowotworowej ( $p < 0,000000$ ), wielkość największej zmiany pozostawionej po operacji (choroba reszkowa) ( $p = 0,000007$ ), stan ogólny chorej przed zabiegiem ( $p = 0,000002$ ), ilość i charakter zmian przerzutowych w jamie brzusznej stwierdzanych po otwarciu powłok (stworzony dla potrzeb analizy parametr MI-2) ( $p = 0,0008$ ) oraz stwierdzenie wodobrzusza (na granicy istotności statystycznej,  $p = 0,06$ ). Obliczono, że każdy przyrost wieku o jeden rok zwiększa ryzyko zgonu o 1,019. Chore w stopniach zaawansowania II, III i IV mają większe ryzyko zgonu o odpowiednio 1,46, 2,18 i 2,84 w porównaniu z pacjentkami w I stopniu. Pozostawienie w jamie brzusznej po operacji guzów większych niż 5 cm daje dwa razy większe ryzyko zgonu niż przy braku zmian makroskopowych po zakończeniu zabiegu. Dla chorych z  $R < 2$ cm ryzyko jest o 1,15 razy większe niż dla tych z  $R = 0$ cm, a gdy zmiany były wielkości między 2 i 5 cm to ryzyko wynosiło 1,42. Określenie stanu ogólnego chorej, w skali Zubrod na PS 2 powodowało zwiększenie ryzyka zgonu o 1,9 razy w porównaniu z chorymi ocenianymi na PS 0. Każde zwiększenie wartości parametru MI-2 o 1 jednostkę (możliwe wartości w granicach 0 – 15) zwiększało ryzyko zgonu o 1,060. Stwierdzenie wodobrzusza powodowało zwiększenie ryzyka o 1,19.

W analizie wieloczynnikowej nie stwierdzono niezależnego wpływu na długość przeżycia następujących czynników: typ histologiczny guza jajnika i stopień zróżnicowania histologicznego, współwystępowanie innych chorób, które mogły upośledzać wydolność ogólną i wpływać na modyfikacje postępowania medycznego np. skrócenia czasu zabiegu, podania mniejszej dawki chemioterapii.



Większość dużych analiz potwierdza, że wiek i stan ogólny chorych (najczęściej określany w skali ZUBROD-ECOG-WHO, ang. PS – performance status) mają istotny wpływ na wyniki leczenia określając starszy wiek oraz zły stan ogólny w chwili zdiagnozowania jako niekorzystne czynniki rokownicze co do przeżycia [11, 31, 50, 88]. Uważa się, że przyczyną może być fakt, iż chore w starszym wieku mają ograniczoną wydolność ogólną oraz współistniejące choroby. Te czynniki mogą być przyczyną częstszego odstępowania od radykalnego, agresywnego postępowania chirurgicznego, obniżania dawki i przesunięć w terminach podania chemioterapii [22, 98]. Inne analizy prospektywne badające wpływ wieku, stanu ogólnego i współistniejących chorób wśród pacjentek z dużych randomizowanych badań klinicznych wykazały, że wiek jest niezależnym czynnikiem prognostycznym. Wpływu na długość przeżycia nie miały modyfikacje dawek ani schematów chemioterapii. Nawet wprowadzenie leczenia analogami platyn w porównaniu z innymi lekami nie przełamało niekorzystnego wpływu wieku. Również stopień wydolności chorych nie zmieniał znaczenia wieku [165, 175]. W badaniach własnych na materiale chorych operowanych w Klinice Ginekologii z powodu nowotworu złośliwego jajnika stwierdziliśmy, że średni wiek zachorowania był wyższy w grupie pacjentek rodzących dwa lub więcej razy w porównaniu z nieródkami. Średni wiek zachorowania dla kobiet, które nie rodziły wynosił 51 lat, zaś dla tych, które rodziły 4 i więcej razy – 59 lat ( $p=0,004$ ). Nie stwierdzono zależności wieku zachorowania na raka jajnika od liczby ciąż ukończonych poronieniem [161].

Choroby współistniejące u kobiet z rakiem jajnika miały wpływ na zastosowane leczenie, ale nie wykazywały niezależnego znaczenia prognostycznego co do przeżycia [98].

Nie udowodniono, aby typ histologiczny raka jajnika miał znaczenie prognostyczne [16]. Stwierdzono natomiast, że typ śluzowy we wczesnym stopniu zaawansowania rokuje tak samo jak łagodne surowicze i śluzowe guzy jajnika, jednak w III i IV stopniu ma wyraźnie złe rokowanie, być może z powodu oporności na analogi platyn [16]. Typ jasnokomórkowy stanowi 5-10% raków jajnika. Znaczenie prognostyczne tego typu jest niejednoznaczne, jednak wielu autorów zaleca leczenie chemiczne nawet w I stopniu zaawansowania [65, 50].

Niekorzystne rokowanie tego typu histologicznego jest stwierdzane przez licznych autorów w analizach wieloczynnikowych [41, 99, 121, 122, 145]. W analizie jednoczynnikowej, na

wykresach przeżycia analizowanej grupy chorych w stopniach zaawansowania IIB-IV można zauważyć gorsze rokowanie dla chorych z typami jasnokomórkowym i śluzowym raka jajnika. Z drugiej strony obserwowane lepsze rokowanie u chorych z typem jasnokomórkowym i śluzowym może wynikać z częstszego diagnozowania we wczesnym stopniu klinicznym [11]. Pięcioletnie przeżycia u chorych z typem śluzowym raka jajnika we wczesnym stadium wynoszą 96%, jednak w zaawansowanym stopniu klinicznym, dla typów śluzowego, jasnokomórkowego i niskozróżnicowanego jest to już tylko 22% [70]. Większość badań nad czynnikami prognostycznymi na dużej liczbie chorych, w analizach wieloczynnikowych nie potwierdza niezależnego wpływu typu histologicznego na przeżycie chorych z rakiem jajnika [21, 30, 31, 70, 72, 87, 98, 167, 168, 170].

Wartość prognostyczna stopnia zróżnicowania histologicznego została ogólnie przyjęta, [16, 31, 70, 75, 88, 96], szczególnie we wczesnym stopniu zaawansowania [16, 50, 113, 168], określając dobre rokowanie u chorych z guzem o wysokim stopniu zróżnicowania (G1), w przeciwieństwie do średnio- (G2) i niskozróżnicowanych (G3). Są jednak doniesienia, które nie potwierdzają niezależnego znaczenia prognostycznego stopnia zróżnicowania histologicznego [18, 85, 121, 165, 170, 171], jednak większość z tych opracowań dotyczyło tylko zaawansowanego raka jajnika (FIGO III i IV). Warto zaznaczyć, że jakościowa ocena stopnia zróżnicowania histologicznego jest subiektywna i obserwuje się dużą zmienność opisywanych wyników w zależności od badającego, przez to wartość prognostyczna tego parametru jest obniżona [16, 39].

Istnieją opinie podważające wartość cytoredukcji w leczeniu raka jajnika, a ich autorzy uważają, że czynniki biologiczne nowotworu determinują zarówno to czy możliwa będzie optymalna cytoredukcja jak i wrażliwość nowotworu na chemioterapię [34, 76]. W dużej meta-analizie stwierdzono, że każde zwiększenie o 10% odsetka chorych z optymalną cytoredukcją poprawiało medianę przeżycia o 4,1%, natomiast wprowadzenie analogów platyn do leczenia raka jajnika spowodowało wzrost mediany przeżycia o 53% [76].

Dzięki agresywnej chirurgicznej cytoredukcji w zaawansowanym raku jajnika można zmienić biologię nowotworu i wartość prognostyczną stopnia zaawansowania klinicznego [90].

W analizie własnej, z grupy 1000 chorych wyłoniono grupę o liczebności 400, u której po zabiegu operacyjnym nie pozostawiono makroskopowych zmian nowotworowych (każdy przypadek określony na R = 0cm). W analizie wieloczynnikowej okazało się, że niezależnymi czynnikami prognostycznymi był stopień zaawansowania klinicznego, wiek chorych oraz ilość przetoczonych jednostek krwi podczas operacji pierwotnej. Na podstawie takiej analizy dowiadujemy się, że „biologia nowotworu”, przejawiająca się zaawansowaniem choroby nowotworowej w chwili diagnozy, ma duże i niezależne od postępowania chirurgicznego, znaczenie dla długości przeżycia chorych z rakiem jajnika. Interesujące jest, że w tej samej analizie nie wykazano aby inne zmienne opisujące „biologię nowotworu”, takie jak typ histologiczny i stopień zróżnicowania histologicznego miały niezależny wpływ na przeżycie. Niektórzy autorzy podają, że niekorzystne znaczenie prognostyczne wysokiego stopnia zaawansowania w chwili zdiagnozowania może być zmienione przez lekarza operującego. Chore w stopniu zaawansowania IIIc, u których wykonano zabieg cytoredukcyjny nie pozostawiając zmian makroskopowych [90] lub guzki mniejsze niż 1,5 cm [61] miały podobny czas przeżycia jak chore ze zmianami mikroskopowymi lub mniejszymi niż 2 cm w jamie brzusznej w chwili rozpoczęcia zabiegu. Inni autorzy nie potwierdzają powyższych obserwacji, podając, że chore z dużymi makroskopowo przerzutami w jamie brzusznej w chwili diagnozy rokują gorzej niż te ze zmianami mikroskopowymi lub mniejszymi niż 2 cm, pomimo przeprowadzenia całkowitej lub optymalnej cytoredukcji (<2cm) [64, 72].

Dodatkowa analiza wieloczynnikowa z dodaniem historycznego czynnika określającego czas diagnozy i leczenia (dwa przedziały lat: 1989 – 1998 i 1999 – 2005) wykazał niezależny wpływ okresu historycznego na długość przeżycia. Chore leczone w latach 1999 – 2005 miały dłuższe przeżycia, a ryzyko zgonu wynosiło 0,8 w porównaniu z grupą leczoną w latach wcześniejszych. Warto zauważyć, że w analizie jednoczynnikowej nie stwierdzono różnic w długości przeżycia w zależności od okresu leczenia (krzywa przeżycia pokrywały się, nie można zauważyć nawet tendencji). Na podstawie powyższych analiz można wnioskować, że poza leczeniem operacyjnym i podstawowymi czynnikami prognostycznymi był wpływ innego czynnika na długość przeżycia. Najprawdopodobniej jest to efekt leczenia

chemicznego, które zmieniało się w czasie na podstawie kolejnych badań randomizowanych, było ulepszone. W okresie 1999 – 2005 był na pewno znacząco większy odsetek chorych otrzymujących chemioterapię wg schematu TP. Warto tu zacytować pracę Pikiel i wsp., którzy analizowali podobną populację chorych z zaawansowanym rakiem jajnika. Stwierdzono lepsze wyniki leczenia schematem TP tylko w początkowym okresie obserwacji, natomiast w odległym czasie po operacji lepsze wyniki co do przeżycia odnotowano w grupie chorych, które otrzymały schemat PC chemioterapii [134].

### **CA 125.**

Podwyższone stężenia markera nowotworowego CA 125 jest negatywnym czynnikiem prognostycznym w niezaawansowanym raku jajnika [39]. Nie stwierdzono aby oznaczenia tego markera miały znaczenie rokownicze dla chorych z zaawansowaną chorobą. Należy zauważyć, że u połowy pacjentów z typem śluzowym nowotworu wartości CA 125 jest w granicach normy. Pojedyncze oznaczenie markera rzadko ma wartość prognostyczną, dlatego częściej rozpatruje się kilka pomiarów, a powolny spadek lub wzrost stężenia w czasie chemioterapii rokuje niepomyślnie [19]. Pojedynczy pomiar stężenia CA 125 przed operacją u chorych z wczesnym rakiem jajnika może mieć istotną, niezależną wartość prognostyczną dla przeżycia, pod warunkiem, że w trakcie zabiegu została przeprowadzona prawidłowa ocena stopnia zaawansowania (patrz wyżej) [126] – wtedy 5-letnie przeżycia u chorych z oznaczonym stężeniem < 30 U/ml wynosiło 95%, zaś u pacjentek z takim samym stężeniem CA 125, ale nieprawidłową oceną stopnia zaawansowania było to 70% (wtedy CA 125 nie ma znaczenia prognostycznego). Formą przedstawienia stężeń markera jest parametr nazywany regresją CA 125, matematycznie zdefiniowany jako  $\log_{10}(\text{CA 125 3 mo} / \text{CA 125 pre})$ , gdzie CA 125 3 mo jest stężeniem markera 3 miesiące po zabiegu, a CA 125 pre – przed zabiegiem [128]. Tak przedstawione pomiary CA 125 mają niezależną wartość prognostyczną dla przeżycia chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, jednak jest to parametr zależny od czasu, ponieważ silna korelacja zachodzi tylko w czasie pierwszych 12 miesięcy, natomiast dla oceny wyników w dłuższym czasie log CA 125 wydaje się tracić wartość prognostyczną. W wieloczynnikowej analizie raka jajnika uwzględniającej chorych ze

wszystkimi stopniami zaawansowania klinicznego nie stwierdzono niezależnego znaczenia prognostycznego log CA 125 dla przeżycia [31]. Z powodu istotnych braków danych na temat stężenia CA 125 przed operacją chorych poddanych analizie w niniejszej rozprawie nie oceniano CA 125 jako potencjalnego czynnika prognostycznego w analizie wieloczynnikowej.

## **7.2. Grupa w I stopniu zaawansowania.**

Analizowano czynniki prognostyczne u 187 chorych w I stopniu zaawansowania raka jajnika, pod kątem ich znaczenia na długość przeżycia. Pacjentki z niezaawansowaną chorobą mają bardzo dobre wyniki leczenia, w badanej grupie 5 letnie przeżycia wynosiły 84%. Wobec takich wyników analiza długości przeżycia może nie dostarczać przydatnych informacji. W literaturze, dla chorych z niezaawansowanym rakiem jajnika, określa się czynniki prognostyczne dla ryzyka wystąpienia wznowy choroby. Taki punkt odniesienia nie stanowił niestety przedmiotu niniejszej rozprawy.

Na podstawie wykonanych własnych analiz nie udało się określić czynników prognostycznych dla długości przeżycia chorych w I stopniu zaawansowania, zarówno w analizach jedno- jak i wieloczynnikowych. Można jednak zauważyć pewne tendencje oceniając kształt wykresu przeżycia, np. gorzej rokowały chore, u których nie wykonano wszystkich zalecanych procedur chirurgicznych w czasie operacji pierwotnej, co mogło skutkować błędnym zakwalifikowaniem chorych z zaawansowaną chorobą jako I stopień. Podobne tendencje można zauważyć, przy analizie zrostów guza z otoczeniem (gorsze rokowanie jeżeli były zrosty) i faktu pęknięcia torbieli jajnika i wylania się treści do jamy brzusznej (gorsze rokowanie jeżeli doszło do pęknięcia). Warto zauważyć, że typ histologiczny, stopień zróżnicowania histologicznego, stopień zaawansowania (IA, IB, IC) nie miały znaczenia prognostycznego nawet w analizie jednoczynnikowej, i nie można było zauważyć tendencji na wykresach.

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że istotnym i niezależnym czynnikiem decydującym o długości przeżycia może być wiek chorych. Należy zauważyć jednak, że na wykresie nr 29 krzywych przeżycia, dla chorych w wieku poniżej i powyżej 51 lat, różnice między grupami

pojawiają się dopiero po 6 –7 latach od operacji pierwotnej. Według kryteriów onkologicznych WHO pacjentka, która przeżyła 5 lat od diagnozy jest wyleczona i najprawdopodobniej przyczyną zgonu chorych w grupie starszych niż 51 lat nie był rak jajnika.

Inna analiza, którą wykonałem z wyznaczeniem modelu prognostycznego dla chorych z rakiem jajnika w I stopniu zaawansowania, wyłoniła trzy niezależne czynniki prognostyczne: wiek ( $p=0,008$ ), stopień zaawansowania ( $p=0,05$ ) i fakt zastosowania lub odstąpienia od leczenia chemicznego ( $p=0,01$ ). Nie udało się jednak, na podstawie powyższych czynników, wyróżnić grup ryzyka, które różniłyby się istotnie co do długości przeżycia.

Grupa chorych w I stopniu zaawansowania jest często osobno analizowana pod kątem określenia czynników prognostycznych i tak jak w żadnym z wyższych stopni zaawansowania czynniki te warunkują dalsze leczenie. Pacjentki w I stopniu wg FIGO, z typem histologicznym guza innym niż jasnokomórkowy, o wysokim (ew. średnim) stopniu zróżnicowania stanowią grupę o bardzo dobrym rokowaniu, a leczenie adjuwantowe nie poprawia wyników [16, 154]. Średnie pięcioletnie przeżycie w I stopniu zaawansowania wynosi 82,6% [168], zaś u chorych z guzem wysokozróżnicowanym, u których nie stwierdza się wodobrzusza ani zrostów z guzem jajnika przeżycie odpowiada 98% [36]. Najważniejsze czynniki prognostyczne dla ryzyka wystąpienia wznowy u chorych z wczesnym rakiem jajnika (I i II) to stopień zróżnicowania komórek nowotworowych, wiek chorych, pęknięcie guza jajnika, wodobrzusze, oraz zakres zabiegu operacyjnego (niepełna ocena stopnia zaawansowania) [36, 113, 126, 168]. Również typ jasnokomórkowy nowotworu stanowi o gorszym rokowaniu [145, 179, 169].

Podwyższone stężenia markera nowotworowego CA 125 jest negatywnym czynnikiem prognostycznym we wczesnym raku jajnika [39]. Wartość prognostyczna stopnia zróżnicowania histologicznego została ogólnie przyjęta, szczególnie we wczesnym stopniu zaawansowania [16, 50, 113, 168], określając dobre rokowanie u chorych z guzem o wysokim stopniu zróżnicowania (G1), w przeciwieństwie do średnio- (G2) i niskozróżniowanych (G3). Vergote określił, że niezależnymi czynnikami prognostycznymi dla

wystąpienia wznowy u chorych w I stopniu zaawansowania były stopień zróżnicowania histologicznego, pęknięcie torbieli jajnika, stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji FIGO z 1973 roku oraz wiek chorych. Stwierdzenie G3 w stosunku do G1 zwiększało ryzyko nawrotu choroby prawie o 9 razy [168].

Pięcioletnie przeżycia u chorych w I stopniu zaawansowania, u których wykonano wszystkie procedury operacyjne wynosiło 82-95%, natomiast gdy nie przeprowadzono zalecanych czynności dla oceny zakresu choroby 64-78% [70, 126].

### **7.3. Grupa z zaawansowanym rakiem jajnika.**

W najczęstszych podziałach chorych z rakiem jajnika w zależności od stopnia zaawansowania wyróżnia się grupy z wczesnym (kryterium to I i II stopień) oraz zaawansowanym rakiem jajnika (III i IV) [154]. W literaturze analizowane były także osobno chore w stopniu zaawansowania III, IV lub grupa chorych z zaawansowaniem IIB – IV [90, 175].

W niniejszej rozprawie dokonano analizy grup z zaawansowaniem IIB – IV oraz III – IV i porównano wyniki. Okazało się, że analiza wieloczynnikowa wyłoniła taki sam zestaw niezależnych czynników prognostycznych w obu grupach, różne były tylko poziomy istotności poszczególnych czynników oraz współczynniki ryzyka. Stwierdzono nawet mniejsze wartości  $p$  dla pojedynczych czynników w modelu prognostycznym opisującym chore w zaawansowaniu IIB – IV. Z tego powodu w celu stworzenia modelu prognostycznego i wyznaczenia grup ryzyka w populacji chorych z zaawansowanym rakiem jajnika wykorzystano wyniki z analizy chorych w zaawansowaniu IIB – IV.

Niezależnymi czynnikami prognostycznymi dla chorych z zaawansowanym rakiem jajnika (IIB – IV) były wiek ( $p=0,000001$ ) (im starszy wiek tym gorsze rokowanie), stan ogólny przed operacją ( $p=0,000001$ ) (chore w złym stanie ogólnym rokowały gorzej), stopień zaawansowania klinicznego ( $p=0,000002$ ) (im wyższy stopień tym gorsze rokowanie), wielkość największej zmiany pozostawionej w jamie brzusznej po operacji ( $p=0,000002$ ) (chore z dużymi zmianami rokowały gorzej) i parametr MI-2 opisujący zmiany przerzutowe

stwierdzone w jamie brzusznej po otwarciu powłok ( $p=0,00004$ ) (im wyższa wartość tym gorsze rokowanie).

W literaturze opisywano, że ilość i całkowita masa przerzutów nowotworowych w jamie brzusznej może być opisana za pomocą tzw. PCI (peritoneal cancer index). Parametr ten został użyty najpierw przez chirurgów do celów analizy chorych z rakiem okrężnicy [162]. Wykazano, że PCI [164] lub jego modyfikacja [42] mogą mieć niezależne znaczenie prognostyczne w raku jajnika. Autor niniejszej rozprawy nie zastosował PCI z powodu trudności w określeniu jego wartości na podstawie dostępnych opisów zabiegów operacyjnych.

Dokonano również analizy wieloczynnikowej z wprowadzeniem do modelu regresji parametrów opisujących zmiany przerzutowe w jamie brzusznej (stan jelita cienkiego, miednicy małej, w nadbrzuszu itd. wg definicji opisanej dla parametru MI-2). Jednocześnie nie włączano do analizy zmiennej MI-2, ponieważ jest ona sumą wartości przypisanych poszczególnym parametrom opisujących zmiany w jamie brzusznej (analiza wieloczynnikowa nie jest możliwa, ponieważ zachodzi osobliwa macierz korelacji i kowariancji). Wyniki obliczeń wykazały niezależne znaczenie czynników: wiek chorych ( $p<0,000000$ ), wielkość choroby resztkowej (R) ( $p<0,000000$ ), stan ogólny przed operacją ( $p=0,000002$ ), stopień zaawansowania klinicznego ( $p=0,000003$ ), stwierdzenie rozsiewu drobnoguzkowego (jeżeli tak to chore rokowały gorzej) ( $p=0,01$ ), stan jelita grubego z wyłączeniem odcinka esiczo-prostniczego w miednicy (im większe nacieki na jelito tym gorsze rokowanie) ( $p=0,01$ ) oraz wodobrzusze (stwierdzenie wodobrzusza stanowiło o gorszym rokowaniu ( $p=0,05$ )). Taki sam zestaw czynników otrzymano przy analizie grupy chorych w zaawansowaniu III – IV.

Warto zauważyć, że nie wykazano niezależnego znaczenia prognostycznego stanu choroby w miednicy mniejszej, a w opisie określano takie możliwości jak pojedyncze guzki na otrzewnej, nacieki na otrzewnej miednicy, nacieki na jelito grube (esica i prostata) oraz obraz tzw. „miednicy zamurowanej”. Można pośrednio domyślać się, że lekarze ginekolodzy, którzy operowali chore ujęte później w niniejszej analizie, dobrze orientowali się w chirurgii miednicy, włączając w to zabiegi na odcinku esiczo-prostniczym jelita grubego.



Zmiany opisywane w innych miejscach jamy brzusznej stwierdzane po otwarciu powłok, poza stanem jelita grubego i obrazem rozsiewu drobnoguzkowego nie miały niezależnego znaczenia prognostycznego, natomiast istotna okazała się wielkość choroby resztkowej, czyli można wnioskować, że zabieg cytoredukcyjny ma duże znaczenie dla wyników leczenia, niezależnie od naciekania różnych narządów w chwili rozpoczęcia operacji.

Nie stwierdzono aby stan węzłów chłonnych miał niezależne znaczenie prognostyczne.

Interesujące jest również stwierdzenie, że duże nacieki nowotworowe w nadbrzuszu nie miały niezależnego znaczenia prognostycznego.

Efekt postępowania cytoredukcyjnego może być opisany przez wielkość choroby resztkowej oraz ilość guzków pozostawionych po operacji, jednak nie wykazano aby ten ostatni miał niezależne znaczenie. Liczba postawionych guzków po operacji ma wartość prognostyczną w wielu analizach [9, 16, 96], szczególnie w grupie chorych, u których wykonano optymalną cytoredukcję [51, 72], a niektórzy nawet stwierdzają, że to właśnie ten parametr ma wpływ na przeżycie, a choroba resztkowa (R) traci niezależne znaczenie prognostyczne w analizie wieloczynnikowej [157].

Jest duża liczba badań nad chorymi w zaawansowanym stopniu, w których analiza wieloczynnikowa nie wykazała niezależnego znaczenia prognostycznego wodobrzusza [11, 19, 21, 27, 54, 75, 85, 96, 122, 164, 170, 171].

Z analizy wynika, że chore, u których wykonano tylko operację zwiadowczą przez lekarza, który nie posiada odpowiedniego doświadczenia, a istniała możliwość przesłania chorej do ośrodka referencyjnego i wykonania zabiegu cytoredukcyjnego to należy skorzystać z takiej możliwości, ponieważ na dużym własnym materiale nie wykazano, aby fakt wykonania najpierw laparotomii zwiadowczej i w krótkim czasie później pełnego zabiegu cytoredukcyjnego miało negatywny wpływ na długość przeżycia. Ponadto chore, u których pozostawiono guzy większe niż 5 cm (w tym także chore po operacji zwiadowczej, które nie były reoperowane) miały znacznie gorsze rokowanie.

Definicja optymalnej cytoredukcji zmieniała się w czasie przyjmując wartości  $R < 1,5$  cm do  $R < 3$  cm [9, 60]. Najczęściej przyjmowaną wartością graniczną była wielkość 2 cm. Obecnie

przyjęto, że optymalna cytoredukcja to taka, w której R jest mniejsze niż 1 cm [30,106], choć sugeruje się też, że celem w leczeniu operacyjnym raka jajnika powinna być całkowita, a nie optymalna cytoredukcja [41, 81]. Ocena wielkości zmian w jamie brzusznej ma charakter subiektywny i może istotnie różnić się w zależności od osoby oceniającej, co zostało udowodnione w pracy Prefontainea [137], dlatego też w niniejszej analizie nie dążyłem do określenia R jako większe lub mniejsze niż 1cm (wg aktualnych zaleceń), i uważam, że przedziały wartości R jako 2cm, 5cm należy traktować w sposób przybliżony.

Mediana i pięcioletnie przeżycia w grupie chorych z zaawansowanym rakiem jajnika po cytoredukcji do  $R < 1$  cm wynosiły odpowiednio 56 miesięcy i 50%, zaś w innych grupach: R pomiędzy 1 i 2 cm – 31 miesięcy i 31%,  $R > 2$  cm – 28 miesięcy i 21% [30], a różnice istotne statystycznie zachodziły tylko pomiędzy grupami  $R < 1$  cm i R 1-2 cm , oraz  $R < 1$  cm i  $R > 2$  cm. W innym opracowaniu nie stwierdzono różnic w medianie przeżycia w zależności od wielkości pozostawionych zmian nowotworowych jeżeli były one większe niż 2 cm [73].

Dzięki agresywnej chirurgicznej cytoredukcji w zaawansowanym raku jajnika można zmienić biologię nowotworu i wartość prognostyczną stopnia zaawansowania klinicznego [90].

Teoretycznie cytoredukcja poprzez usunięcie tkanek martwiczych powoduje lepszą dostępność cytostatyków do tkanki nowotworowej oraz stymuluje pozostałe komórki do przejścia w fazę aktywnego podziału, zwiększając ich chemiowrażliwość [90]. Na podstawie teoretycznego modelu matematycznego dla badania związku wrażliwości guza na leki i odsetka spontanicznych mutacji, stworzonego przez Goldie i Coldmana, przewiduje się, że prawdopodobieństwo nie stwierdzenia komórek chemoopornych spada, gdy guz osiągnie pewien krytyczny rozmiar, zdeterminowany przez jego biologiczną zdolność do spontanicznych mutacji [57]. Praktycznie oznacza to, że mniejsze guzy mogą być bardziej efektywnie leczone chemioterapią.

Wykonując zabieg na przewodzie pokarmowym (wycięcie fragmentu jelita, wykonanie stomii) wydaje się, że rokowanie u takiej chorej z rakiem jajnika jest złe. Przeprowadzona analiza nie wykazała, aby powyższe podejrzenia były uzasadnione.

Warto zauważyć, że w literaturze nie zawsze maksymalna cytoredukcja poprawia przeżycie chorych. Stwierdzono, że jeżeli zmiany nowotworowe obejmowały jelita, to mediana

przeżycia nie zmieniała się u tych chorych niezależnie od tego czy uzyskano całkowitą cytoredukcję czy nie [66, 81]. W mojej analizie wykazałem tylko negatywne znaczenie stwierdzania zmian na jelicie grubym.

#### **7.4. Wznowa raka jajnika.**

Analizowano grupę 147 chorych, u których wystąpiła wznowa raka jajnika, po okresie wolnym od objawów choroby (remisji) dłuższym niż 6 miesięcy. Obliczono dwa modele prognostyczne, pierwszy z włączeniem do analizy parametru MI-2 REC, który jest analogiczny do MI-2 z operacji pierwotnej, drugi model, do którego włączono parametry opisujące zmiany przerzutowe w jamie brzusznej, bez MI-2 REC. W analizie wieloczynnikowej określono, że niezależnymi czynnikami prognostycznymi dla długości przeżycia chorych operowanych z powodu wznowy były wielkość największej zmiany pozostawionej w jamie brzusznej po operacji (chore z  $R < 2\text{cm}$  miały 1,6 razy większe ryzyko zgonu niż chore z całkowitą cytoredukcją, natomiast współczynnik ryzyka dla grupy z  $R > 2\text{cm}$ , w porównaniu z  $R = 0\text{cm}$  wynosił aż 10,2) ( $p < 0,000000$ ), wielkość największego guza stwierdzanego w jamie brzusznej po otwarciu powłok (chore z guzem większym niż 10 cm miały 2,5 razy większe ryzyko zgonu niż te z mniejszym guzem, niezależnie od zakresu operacji cytoredukcyjnej) ( $p = 0,0001$ ), wartość parametru MI-2 określonego z operacji pierwotnej (wzrost wartości o jednostkę powodował wzrost ryzyka zgonu o 1,07) ( $p = 0,008$ ). Nie wykazano, aby parametr MI-2 określający kompleksowo stan choroby w czasie wznowy miał niezależne znaczenie prognostyczne. Z drugiej analizy i modelu ze zmiennymi opisującymi stan choroby poza wyżej wymienionymi czynnikami okazało się, że niezależną wartością prognostyczną mają także stan jelita grubego (z wyłączeniem odcinka w miednicy) (im większe nacieki na jelicie tym gorsze rokowanie,  $p = 0,002$ ) oraz na granicy istotności statystycznej, z  $p = 0,07$ , znaczenie w prognozowaniu miał fakt zastosowania chemioterapii dootrzewnowej po operacji cytoredukcyjnej (gdy były możliwości do podania IPC to ryzyko zgonu było 0,6 (czyli prawie o połowę mniejsze) w porównaniu z sytuacją braku możliwości do zastosowania IPC). Należy pamiętać, że istnieją pewne, ścisłe warunki, kiedy

chemioterapia dootrzewnowa może być podana, więc fakt jej zastosowania jest pochodną stanu choroby (np. zabieg całkowitej cytoredukcji, choroba w postaci drobnych guzków).

Pierwszym i do tej pory wiodącym ośrodkiem w Polsce, w którym stosuje się chemioterapię dootrzewnową u chorych na raka jajnika jest Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierowana przez Profesora Janusza Emericha. Metoda ta jest stosowana najczęściej i przynosi najlepsze efekty u chorych z przetrwałą chorobą nowotworową, stwierdzaną w czasie operacji typu „second look” lub po operacjach z powodu wznowy, gdy nie pozostawiono zmian makroskopowych lub tylko drobne guzki [46].

Należy zauważyć, że DFI ani PS nie okazały się niezależnymi czynnikami prognostycznymi. W analizie jednoczynnikowej nie stwierdzono różnic między chorymi w różną wartością PS, ale wykazano dłuższe przeżycia w grupie chorych z dłuższym czasem wolnym od choroby. Z wszystkich parametrów opisujących zmiany przerzutowe w jamie brzusznej tylko stan jelita grubego miał niezależne znaczenie prognostyczne.

W większości doniesień stwierdzono, że czas od zakończenia I linii leczenia do wznowy jest niezależnym czynnikiem prognostycznym, im dłuższy czas tym lepsze rokowanie po leczeniu wznowy [82, 53, 147, 163]. Nie potwierdza tego jeden autor, u którego w analizie jednoczynnikowej DFI okazał się istotny, z najdłuższymi przeżyciami chorych, gdy wznowa nastąpiła po 24 miesiącach, jednak w analizie wieloczynnikowej nie stwierdzono niezależnego wpływu DFI na długość przeżycia [180].

Warto podkreślić, że dla prognozowania wyników leczenia wznowy, jedynym niezależnym czynnikiem prognostycznym określonym w czasie operacji pierwotnej był parametr MI-2.

Podstawowe czynniki takie jak stopień zaawansowania, typ histologiczny, stopień zróżnicowania, wartość R, rodzaj chemioterapii I linii (PC lub TP) nie miały wpływu na wynik leczenia operacyjnego wznowy raka jajnika. Być może nawrót choroby nowotworowej jajnika należy w jakiś sposób traktować jako osobną jednostkę chorobową.

## 7.5. Modele prognostyczne.

Na podstawie analizy wieloczynnikowej można stworzyć matematyczny model, który po wprowadzeniu wartości poszczególnych danych klinicznych może przedstawić prawdopodobieństwo czasu przeżycia indywidualnych chorych poprzez wcześniejsze wyznaczenie współczynnika ryzyka. Ostateczna forma modelu może przybierać postać równania matematycznego [96, 171] lub diagramu [31].

Bardzo interesujący jest model przedstawiony przez Clark i wsp, ponieważ określenie mediany czasu przeżycia oraz prawdopodobieństwo przeżycia 2 i 5 lat dla indywidualnego pacjenta może być łatwo określone na czytelnym diagramie i nie wymaga skomplikowanych obliczeń matematycznych. W modelu tym znajdują się takie czynniki jak: wiek, stopień zaawansowania klinicznego, stopień zróżnicowania histologicznego, typ histologiczny, wodobrzusze, stan ogólny chorej, wielkość R, logarytm ze stężenia fosfatazy alkalicznej i wartość stężenia albumin w surowicy krwi [31].

Lund i Williamson stworzyli model prognostyczny w formie wzoru matematycznego do obliczenia współczynnika ryzyka, a na podstawie otrzymanej wartości określili grupy ryzyka. Wzór przyjmuje podobną postać jak te przedstawione w analizach w niniejszej rozprawie, a czynnikami, które tworzą zmienne we wzorze były: wielkość R, stan ogólnych chorej, ilość zmian przerzutowych w jamie brzusznej, typ histologiczny i stopień zróżnicowania histologicznego raka jajnika, oraz logarytm ze stężenia fosfatazy alkalicznej [96].

Kolejny wzór matematyczny modelu prognostycznego dla chorych z rakiem jajnika przedstawiono w pracy Hogberga [70], i wyglądał on następująco:

$$PI = 0,0373 * \text{wiek} + 0,5283 * \text{FIGO} + 0,03737 * \text{grade} + 0,2718 * R$$

Bardzo ciekawy pod względem merytorycznym model prognostyczny został przedstawiony w pracy Brinkhuisa [18], również w formie wzoru matematycznego. W modelu użyto określone wcześniej niezależne czynniki prognostyczne z włączeniem tzw. dodatkowego czynnika tj. SDNA (odchylenie standardowe od obszaru zajmowanego przez jądro komórkowe).

Ostatecznie również wyznaczono współczynniki ryzyka i na ich podstawie określono grupy ryzyka. Jeden ze wzorów przedstawiał się następująco:

$$FRS = 0,8856 * \text{FIGO} + 0,6035 * R + 0,5993 * \text{SDNA}.$$

Powyższe modele zostały stworzone przy użyciu regresji hazardu Coxa i ogólnie wyznacza się w nich pewną wartość współczynnika ryzyka, dla którego odczytuje się z tabeli mediany długości przeżycia lub prawdopodobieństwo przeżycia określonego czasu.

W niniejszej rozprawie wyznaczyłem kilka modeli prognostycznych z określeniem grup ryzyka i median czasu przeżycia, przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa jak też metody sieci neuronowej. Prognozowanie dla indywidualnego pacjenta polega na wprowadzeniu odpowiednich danych klinicznych do wyznaczonego wzoru matematycznego i obliczenie współczynnika ryzyka  $R$ . Następnie z tabel, które są przedstawione w rozdziale z wynikami, można odczytać jaka mediana czasu przeżycia odpowiada obliczonej wartości współczynnika  $R$ . Inaczej przedstawia się to w metodzie sieci neuronowej, gdzie prognozowany czas przeżycia jest wynikiem skomplikowanych interakcji i obliczeń wewnątrz sieci, która została „nauczona” na podstawie analizy 1000 przypadków. W celu ułatwienia prognozowania i ominięcia męczących obliczeń matematycznych stworzono na potrzeby niniejszej rozprawy doktorskiej program komputerowy, który po zaznaczeniu myszką odpowiednich okienek z danymi klinicznymi, oblicza prawdopodobny czas przeżycia. Jest to model prognostyczny wyznaczony przy użyciu sieci neuronowej na podstawie analizy całej grupy 1000 chorych na raka jajnika.

Analiza czynników prognostycznych u chorych z pierwszą wznową raka jajnika opisana przez Hoskinsa [71] przedstawia interesujący model z wyznaczeniem grup ryzyka, które są opisane przez pewne wartości poszczególnych czynników i jednocześnie znana jest mediana długości przeżycia dla każdej grupy. Model został stworzono przy pomocy zaawansowanej techniki obliczeń statystycznych, tzw. drzew klasyfikacyjnych Zastosowanie tego modelu do indywidualnego pacjenta nie wymaga obliczeń matematycznych. Na podstawie trzech czynników: czas od diagnozy do wystąpienia pierwszej wznowy, stopnia zróżnicowania histologicznego guza i stanu ogólnego chorej stwierdzanych w czasie zdiagnozowania raka jajnika, zidentyfikowano trzy grupy chorych. Grupa, w której czas do

wznowy był dłuższy niż 18 miesięcy oraz stwierdzano G1 lub G2 guza lub czas do wznowy był dłuższy niż 24 miesiące oraz stwierdzano G3, miała medianę przeżycia 18 miesięcy od wznowy i stanowiła grupę o dobrej prognozie. Chore, u których czas do wznowy był krótszy niż 18 miesięcy i były one w złym stanie ogólnym przed operacją pierwotną (PS 3) tworzyły grupę o złym rokowaniu z medianą przeżycia 1 miesiąc. Grupa o średnim rokowaniu była opisana jako: czas do wznowy między 18 i 24 miesiące i G3 guza lub czas do wznowy krótszy niż 18 miesięcy oraz dobry stan ogólny (PS 0-2) – mediana przeżycia wynosiła 6 miesięcy [71]. W Danii dokonano walidacji i ulepszenia indeksu prognostycznego opisanego powyżej. Analizowano 189 chorych z wznową raka jajnika i stwierdzono, że niezależnymi czynnikami prognostycznymi były stan wydolności ogólnej wg skali GOG (PS), czas wolny od choroby (DFI) oraz stężenie markera CA 125 przed operacją wznowy [62].

Na podstawie przykładu modeli prognostycznych Hoskinsa [71] i modyfikacji Gronlunda [62] można zauważyć, że wyznaczony zestaw czynników prognostycznych jest unikalny dla grupy chorych w danym regionie świata i nie można go w prosty sposób przenieść na inne populacje chorych. Być może dlatego nie stosuje się modeli prognostycznych w codziennej praktyce lekarskiej i warto poznać czynniki mające niezależne znaczenie w populacji chorych, którymi zajmujemy się na co dzień.

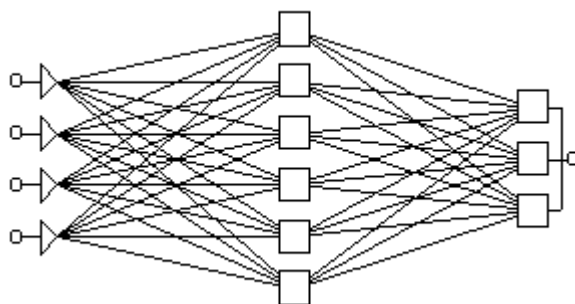
## **7.6. Model prognostyczny otrzymany przy użyciu sieci neuronowej.**

Zainteresowanie sieciami neuronowymi systematycznie rośnie. Są one z powodzeniem stosowane w bardzo wielu, bardzo różnych dziedzinach jak ekonomia, medycyna, technika, geologia czy fizyka. Sieci neuronowe mogą być zastosowane wszędzie tam, gdzie pojawiają się zadania związane z predykcją, klasyfikacją czy sterowaniem [78]. Sieci neuronowe w praktyce same konstruuje potrzebne użytkownikowi modele, ponieważ automatycznie uczą się na podanych przez niego przykładach. Odbywa się to w taki sposób, że użytkownik sieci gromadzi reprezentatywne dane pokazujące, jak manifestuje się interesująca go zależność, a następnie uruchamia algorytm uczenia, który ma na celu automatyczne wytworzenie w pamięci sieci potrzebnej struktury danych. Opierając się na tej samodzielnie stworzonej strukturze danych sieć realizuje potem wszystkie funkcje związane z eksploatacją

utworzonego modelu. Chociaż, użytkownik potrzebuje pewnej, w głównej mierze empirycznej wiedzy dotyczącej sposobu wyboru i przygotowania danych stanowiących przykłady, a także wyboru właściwego rodzaju sieci neuronowej oraz sposobu interpretacji rezultatów, to jednak poziom wymaganej od użytkownika wiedzy teoretycznej, niezbędnej do skutecznego zbudowania modelu, przy stosowaniu sieci neuronowych jest znacznie niższy niż w przypadku stosowania tradycyjnych metod statystycznych [78].

Jeżeli sieć ma mieć wartość użytkową, to musi posiadać wejścia – neurony wejściowe (służące do wprowadzania wartości zmiennych obserwowanych na zewnątrz) oraz wyjścia – neurony wyjściowe (np. prognozowana długość przeżycia lub prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego). W sieciach są również tzw. neurony ukryte, lub warstwy takich neuronów, a są to elementy sieci, których nie daje się bezpośrednio obserwować ani od strony wejścia, ani od strony wyjścia, dzięki nim może zachodzić wiele interakcji i wymiany informacji. Neurony wejściowe, ukryte i wyjściowe muszą zostać wzajemnie połączone [78]. Proste sieci mają strukturę jednokierunkową (tzw. feedforward ): sygnał przepływa w nich tylko w jednym kierunku - od wejść, poprzez kolejne neurony ukryte, osiągając ostatecznie neurony wyjściowe. Strukturę taką charakteryzuje zawsze stabilne zachowanie, co jest jej zaletą. Rysunek poniższy przedstawia typową, jednokierunkową sieć neuronową.

Rysunek 1. Schemat jednokierunkowej sieci neuronowej, z neuronami wejściowymi, jedną warstwą ukrytą i neuronami wyjściowymi [78].





Poszukując model stworzony z sieci neuronowej, z takim zestawem czynników prognostycznych, aby błąd oznaczenia był najmniejszy zidentyfikowano następujące istotne zmienne, które miały wpływ na długość przeżycia: wiek i stan ogólny chorych, stopień zaawansowania klinicznego, wodobrzusze, typ i stopień zróżnicowania histologicznego guza jajnika, wielkość choroby resztkowej i wartość MI-2. Nie wyznaczono istotności poszczególnych czynników, ale opracowano model, który analizując wartości poszczególnych zmiennych, wyznacza przewidywaną długość przeżycia z dokładnością do 121 dni (4 miesiące), przy czym model z takim błędem opisuje 70% populacji chorych na raka jajnika. Gdy analizie poddano całą badaną populację wielkość błędu wynosiła 532 dni (17 miesięcy).

W literaturze wykazano, że zastosowanie sieci neuronowych w analizie czynników prognostycznych daje dobre wyniki. Porównywano tą metodę z innymi narzędziami statystycznymi i stwierdzono, że lepsze obliczenia można uzyskać stosując sieci neuronowe dla licznosci badanej populacji w granicach 200 – 2000, oraz gdy zachodzą nieliniowe zależności między zmiennymi [143, 153]. Bardzo ciekawe wyniki, przy zastosowaniu sieci neuronowych, przedstawiono w analizie przeżycia chorych na raka przełyku. Ostateczny model prognostyczny pozwalający wyznaczyć przewidywaną długość przeżycia indywidualnego chorego (przy określeniu licznych czynników) jest on dostępny w sieci Internet [145].

W raku jajnika wykorzystano sieć neuronową do identyfikacji czynników prognostycznych w pracy Kappena i Neijta [85]. Stwierdzono, że to narzędzie może prognozować długość przeżycia przynajmniej tak samo dobrze jak metoda regresji, a czynniki prognostyczne mogą być zidentyfikowane. Obydwie metody wykazały, że choroba resztkowa, stopień zaawansowania, stan ogólny chorych były ważnymi czynnikami do przewidywania wyników leczenia. Sieć neuronowa zidentyfikowała dodatkowo, że wiek i ośrodek leczniczy (doświadczenie lekarza) są także istotnymi czynnikami prognostycznymi dla długości przeżycia [85].

Wadą sieci neuronowych jest to, że analiza jest przeprowadzona automatycznie i nie można poznać w jaki sposób został wygenerowany wynik badania („czarna skrzynka”). Pod względem wartości poznawczych, dla klinicysty, więcej informacji można uzyskać przy zastosowaniu klasycznego modelu regresji Coxa, w którym badacz może kolejno odrzucać czynniki, które nie mają znaczenia w ostatecznym modelu [143].

### **7.7. Podsumowanie.**

Pomimo bardzo dokładnego określenia czynników prognostycznych i przedstawieniu ich w formie modeli prognostycznych, obecnie nie mają one zastosowania w modyfikacji i indywidualizacji leczenia chorych z rakiem jajnika (poza wczesnym stopniem zaawansowania).

Na podstawie analizy czynników klinicznych w raku jajnika można wydzielić dwie grupy chorych o różnym rokowaniu – grupa o niskim ryzyku (stopień zaawansowania Ia lub Ib, wysoki stopień zróżnicowania histologicznego, typ histologiczny guza inny niż jasnokomórkowy) i grupa o wysokim ryzyku (stopień zaawansowania Ic lub wyższy, średnie lub niskie zróżnicowanie histologiczne, jasnokomórkowy typ histologiczny guza). Pacjenci z grupy o niskim ryzyku nie wymagają chemioterapii [16].

## 8. Wnioski.

1. Na podstawie przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami prognostycznymi w grupie 1000 chorych na raka jajnika w stopniach zaawansowania I – IV były: stopień zaawansowania klinicznego, wielkość zmian pozostawionym po operacji pierwotnej, wiek i stan ogólny chorych, charakter i wielkość zmian przerzutowych w jamie brzusznej określone parametrem MI-2, oraz wodobrzusze.
2. W analizie wieloczynnikowej nie udało się określić niezależnych czynników prognostycznych co do długości przeżycia dla grupy chorych w I stopniu zaawansowania klinicznego. Pięcioletnie przeżycie w tej grupie chorych wynosiło 84%.
3. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi w zaawansowanym raku jajnika były: stopień zaawansowania klinicznego, wiek i stan ogólny chorych, wielkość zmian pozostawionym po operacji pierwotnej, wartość parametru MI-2, stwierdzenie rozszewu drobnoguzkowego, charakter zmian na jelicie grubym (z wyłączeniem odcinka esiczo-prostniczego) oraz wodobrzusze.
4. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi w grupie chorych z wznową raka jajnika po czasie remisji dłuższym niż 6 miesięcy były: wielkość największego guza stwierdzanego po otwarciu jamy brzusznej, wielkość zmian pozostawionym po operacji, wartość parametru MI-2 określonego podczas operacji pierwotnej, charakter zmian na jelicie grubym (z wyłączeniem odcinka esiczo-prostniczego) oraz fakt zastosowania chemioterapii dootrzewnowej po zabiegu.
5. W analizie jednoczynnikowej stwierdzono lepsze rokowanie dla chorych, które po operacji otrzymywały chemioterapię wg schematu paclitaxel z pochodną platyny, w porównaniu z połączeniem cyklofosfamidu z pochodnymi platyn.
6. Określono nowy czynnik o znaczeniu prognostycznym dla długości przeżycia chorych na raka jajnika i był to parametr MI-2, opisujący charakter i wielkość zmian przerzutowych w jamie brzusznej stwierdzanych na początku operacji pierwotnej. Istotność tego czynnika była stwierdzana zarówno dla grupy chorych w stopniach zaawansowania I – IV, w zaawansowanym raku jajnika, jak i w chwili wznowy procesu nowotworowego.

7. Na podstawie oceny czynników prognostycznych udało się wyznaczyć grupy o niskim, średnim i wysokim ryzyku zgonu chorych na raka jajnika, oraz przewidywany czas przeżycia, a narzędziem to określającym są modele prognostyczne.
8. Dla badanej populacji 1000 chorych na raka jajnika w stopniach I – IV, wyznaczony przy użyciu sieci neuronowej model, pozwala prognozować długość przeżycia z dokładnością do 120 dni dla 70% populacji. Model ten, przedstawiony w formie programu komputerowego, może mieć zastosowanie kliniczne.
9. Do celów prognostycznych osobno można analizować chore w stopniach zaawansowania IIB – IV, określić tą grupę jako zaawansowany rak jajnika i postawić kilka osobnych wniosków:
  - a. Stwierdzenie dużych zmian guzowatych na jelicie grubym (z wyłączeniem odcinka esiczo-prostniczego) oraz rozsiewu drobnoguzkowego stanowiło o złym rokowaniu i było niezależnym od zakresu cytoredukcji czynnikiem.
  - b. Nie stwierdzono, aby zmiany nowotworowe naciekające inne tkanki i narządy, niż wymienione w punkcie 8a miały znaczenie dla długości przeżycia chorych, w szczególności zwraca uwagę brak istotności zmian naciekających odcinek esiczo-prostniczy okrężnicy oraz stwierdzenie „miednicy zamurowanej” przez naciek nowotworowy.
  - c. Nie stwierdzono aby konieczność wykonania zabiegu na przewodzie pokarmowym pogarszała rokowanie u chorych.
  - d. Jeżeli u chorej na raka jajnika wykonano tylko laparotomię zwiadowczą, a istnieje prawdopodobieństwo możliwości wykonania zabiegu cytoredukcyjnego w ośrodku o wyższej referencyjności, to należy taką pacjentkę skierować i poddać reoperacji, ponieważ fakt wykonania takiej procedury nie stanowi o złym rokowaniu, a chore ze zmianami większymi niż 5cm o operacji mają znacznie krótszy czas przeżycia niż te ze zmianami mniejszymi niż 2cm lub w granicach 2 – 5cm.

## 9. Piśmiennictwo.

1. Agarwal R, Kaye SB. Prognostic factors in ovarian cancer: how close we are to a complete picture? *Ann Oncol* 2005;16:4-6.
2. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, Franklin EW, Clarke-Pearson DL, Malviya VK, DuBeshter B. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996;335:1950-5.
3. Annual report on the results of treatment of carcinoma of the uterus, vagina and ovary. Stockholm. Radiumhemmet, 1973.
4. Ansell SM, Rapoport BL, Falkson G, Raats JI, Moeken CM. Survival determinants in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;50:215-20.
5. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA; Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:34-43.
6. Averette HE, Janicek MF, Menck HR. The National Cancer Data Base report on ovarian cancer. American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1995;76:1096-103.
7. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD. Rectosigmoid colectomy and reanastomosis to facilitate resection of primary and recurrent gynecologic cancer. *Obstet Gynecol* 1984;64:715-20.
8. Berek JS, Trope C, Vergote I. Surgery during chemotherapy and at relapse of ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 1:3-7.
9. Berman ML. Future directions in the surgical management of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90(2 Pt 2):S33-9.
10. Bhoola S, Hoskins WJ. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1399-410.
11. Bjorge T, Engeland A, Sundfor K, Trope CG. Prognosis of 2,800 patients with epithelial ovarian cancer diagnosed during 1975-94 and treated at the Norwegian Radium Hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:777-81.
12. Bland JM, Altman DG. The logrank test. *BMJ* 2004;328:1073.
13. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, Bauknecht T, Richter B, Warm M, Schroder W, Olbricht S, Nitz U, Jackisch C, Emons G, Wagner U, Kuhn W, Pfisterer J; Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1320-9.
14. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, Torri V, Marsoni S, Bonazzi C, Chiari S, Favalli G, Mangili G, Presti M, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic

- phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol*. 1995;6:887-93.
15. Bonnefoi H, A'Hern RP, Fisher C, Macfarlane V, Barton D, Blake P, Shepherd JH, Gore ME. Natural history of stage IV epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:767-75.
  16. Bosze P, Bast RC, Berchuck A, Burke HB, Buller RE, Creasman WT, Dubeau L, Fox H, Geisler HE, Geisler JP, Henson DE, Rustin GJ, Vermorken JB, Wells M, Wilbanks GD. Consensus statements on prognostic factors in epithelial ovarian carcinoma. Report of the Consensus Meeting organized by the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:513-26.
  17. Boyd J, Rubin SC. Hereditary ovarian cancer: molecular genetics and clinical implications. *Gynecol Oncol*. 1997;64:196-206.
  18. Brinkhuis M, Baak JP, Meijer GA, van Diest PJ, Mogensen O, Bichel P, Neijt JP. Value of quantitative pathological variables as prognostic factors in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Pathol* 1996;49:142-8.
  19. Brinkhuis M, Meijer GA, Baak JP. An evaluation of prognostic factors in advanced ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;63:115-24.
  20. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999;72:278-87.
  21. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-59.
  22. Bruchim I, Altaras M, Fishman A. Age contrasts in clinical characteristics and pattern of care in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;86:274-8.
  23. Brun JL, Feyler A, Chene G, Saurel J, Brun G, Hocke C. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:21-7.
  24. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobienska A, Colombo N, Favalli G, Lacave AJ, Nardi M, Renard J, Pecorelli S. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*. 1995;332:629-34.
  25. Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Stettner H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155:315-9.
  26. Buys SS, Partridge E, Greene MH, Prorok PC, Reding D, Riley TL, Hartge P, Fagerstrom RM, Ragard LR, Chia D, Izmirlian G, Fouad M, Johnson CC, Gohagan JK; PLCO Project Team. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1630-9. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:2183-4.

27. Chan JK, Loizzi V, Lin YG, Osann K, Brewster WR, DiSaia PJ. Stages III and IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: what prognostic factors are important? *Obstet Gynecol* 2003;102:156-61.
28. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40:373-383.
29. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *BMJ*. 1991;303:884-93.
30. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, Hoskins WJ. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;82:532-7.
31. Clark TG, Stewart ME, Altman DG, Gabra H, Smyth JF. A prognostic model for ovarian cancer. *Br J Cancer* 2001;85:944-52.
32. Concato J. Challenges in prognostic analysis. *Cancer*. 2001;91(8 Suppl):1607-14.
33. Cox DR. Regression models and life-table (with discussion). *J R Stat Soc (B)*1972;34:187-202.
34. Covens AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78(3 Pt 1):269-74.
35. Curtin JP, Malik R, Venkatraman ES, Barakat RR, Hoskins WJ. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 1997;64:9-12.
36. 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.
37. Dowdy SC, Constantinou CL, Hartmann LC, Keeney GL, Suman VJ, Hillman DW, Podratz KC. Long-term follow-up of women with ovarian cancer after positive second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 2003;91:563-8.
38. Einhorn N, Sjøvall K, Knapp RC, Hall P, Scully RE, Bast RC Jr, Zurawski VR Jr. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1992;80:14-8.
39. Eisenhauer EA, Gore M, Neijt JP. Ovarian cancer: should we be managing patients with good and bad prognostic factors in the same manner? *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 1:9-15.
40. Eisenhauer EA, Vermorken JB, van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients [see comments] *Ann Oncol* 1997;8:963-8.
41. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998;69:103-8.

42. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL, Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2003;90:390-6.
43. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang HJ. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992;47:203-9.
44. Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, Lasser P, Boige V, Rougier P, Ducreux M: Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001, 92:71-76.
45. Eltabbakh GH, Mount SL, Beatty B, Simmons-Arnold L, Cooper K, Morgan A. Factors associated with cytoreducibility among women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;95:377-83.
46. Emerich J. Nowoczesne metody diagnostyczno-lecznicze u chorych na raka jajnika ze szczególnym uwzględnieniem pooperacyjnej chemioterapii dootrzewnowej przy zastosowaniu wszczepianych cewników. Praca habilitacyjna. Akademia Medyczna w Gdańsku. 1993.
47. Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*. 1971;2:163.
48. Flynn PM, Paul J, Cruickshank DJ; Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Does the interval from primary surgery to chemotherapy influence progression-free survival in ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2002;86:354-7.
49. Frank TS. Testing for Hereditary Risk of Ovarian Cancer. *Cancer Control*. 1999;6:327-334.
50. Friedlander ML. Prognostic factors in ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998;25:305-14.
51. Friedman RL, Eisenkop SM, Wang HJ. Second-look laparotomy for ovarian cancer provides reliable prognostic information and improves survival. *Gynecol Oncol* 1997;67:88-94.
52. Gadducci A, Carnino F, Chiara S, Brunetti I, Tanganelli L, Romanini A, Bruzzone M, Conte PF. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol*. 2000 Feb;76(2):157-62.
53. Gadducci A, Iacconi P, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Riccardo Genazzani A. Complete salvage surgical cytoreduction improves further survival of patients with late recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2000;79:344-9.
54. Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, Maggino T, Maggioni A, Cosio S, Frassi E, LaPresa MT, Fuso L, Cristofani R. Relationship between time interval from primary surgery to the start of taxane- plus platinum-based chemotherapy and clinical outcome of



- patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicenter retrospective Italian study. *J Clin Oncol* 2005;23:751-8.
55. Geisler JP, Geisler HE, Miller GA, Wiemann MC, Zhou Z, Crabtree W. p53 and bcl-2 in epithelial ovarian carcinoma: their value as prognostic indicators at a median follow-up of 60 months. *Gynecol Oncol* 2000;77:278-82.
  56. Gemignani ML, Schlaerth AC, Bogomolny F, Barakat RR, Lin O, Soslow R, Venkatraman E, Boyd J. Role of KRAS and BRAF gene mutations in mucinous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2003;90:378-81.
  57. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727-33.
  58. Goodman HM, Harlow BL, Sheets EE, Muto MG, Brooks S, Steller M, Knapp RC, Berkowitz RS. The role of cytoreductive surgery in the management of stage IV epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1992;46:367-71.
  59. Gospodarowicz M, Mackillop W, O'Sullivan B, Sobin L, Henson D, Hutter RV, Wittekind C. Prognostic factors in clinical decision making: the future. *Cancer*. 2001;91(8 Suppl):1688-95.
  60. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975;42:101-4.
  61. Griffiths CT, Fuller AF. Intensive surgical and chemotherapeutic management of advanced ovarian cancer. *Surg Clin North Am* 1978;58:131-42.
  62. Gronlund B, Christensen IJ, Bulow-Lehnsby AL, Engelholm SA, Hansen HH, Hogdall C. Recurrent epithelial ovarian cancer: validation and improvement of an established prognostic index. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Nov 1;123(1):98-106.
  63. Guppy AE, Nathan PD, Rustin GJ. Epithelial ovarian cancer: a review of current management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005;17:399-411.
  64. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61:413-20.
  65. Hacker NF, Ngan HYS, Benedet JL. Red. Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecologic Cancers. Second Edition 2000.  
[http://www.figo.org/docs/staging\\_booklet.pdf](http://www.figo.org/docs/staging_booklet.pdf).
  66. Hammond RH, Houghton CR. The role of bowel surgery in the primary treatment of epithelial ovarian cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990;30:166-9.
  67. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Spencer TL, Rosner B, Stampfer MJ. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1992;80:708-14.
  68. Hartmann LC, Podratz KC, Keeney GL, Kamel NA, Edmonson JH, Grill JP, Su JQ, Katzmann JA, Roche PC. Prognostic significance of p53 immunostaining in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:64-9.

69. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the ovary. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;83 Suppl 1:135-66.
70. Hogberg T, Carstensen J, Simonsen E. Treatment results and prognostic factors in a population-based study of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;48:38-49.
71. Hoskins P, Tu D, James K, Pater J, Koski B. Factors predictive of survival after first relapse or progression in advanced epithelial ovarian carcinoma: a prediction tree analysis-derived model with test and validation groups. *Gynecol Oncol* 1998;70:224-30.
72. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992;47:159-66.
73. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:974-9; discussion 979-80.
74. Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E, Chapman D, Almadrones L, Saigo P, Markman M, Hakes T, Reichman B, Jones WB, et al. Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1989;34:365-71.
75. Van Houwelingen JC, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, van Oosterom AT, Neijt JP. Predictability of the survival of patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1989;7:769-73.
76. Hunter RW, Alexander ND, Soutter WP. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:504-11.
77. Ikeda K, Sakai K, Yamamoto R, Hareyama H, Tsumura N, Watari H, Shimizu M, Minakami H, Sakuragi N. Multivariate analysis for prognostic significance of histologic subtype, GST-pi, MDR-1, and p53 in stages II-IV ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:776-84.
78. Internetowy Podręcznik Statystyki - Sieci neuronowe. StatSoft.  
<http://www.statsoft.pl/textbook/stathome.html>
79. Jacobs IJ, Bast RC. The CA125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989;4:1-12.
80. Jacquet P, Sugarbaker PH: Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In *Peritoneal carcinomatosis: principles of management*. Edited by: Sugarbaker PH. Boston: Kluwer Academic publishers; 1996:359-374.
81. Jaeger W, Ackermann S, Kessler H, Katalinic A, Lang N. The effect of bowel resection on survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83:286-91.

82. Janicke F, Holscher M, Kuhn W, von Hugo R, Pache L, Siewert JR, Graeff H. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer*. 1992;70:2129-36.
83. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:10-30.
84. Kaern J, Aghmesheh M, Nesland JM, Danielsen HE, Sandstad B, Friedlander M, Trope C. Prognostic factors in ovarian carcinoma stage III patients. Can biomarkers improve the prediction of short- and long-term survivors? *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:1014-22.
85. Kappen HJ, Neijt JP. Advanced ovarian cancer. Neural network analysis to predict treatment outcome. *Ann Oncol* 1993;4 Suppl 4:31-4.
86. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Castiel M, Nafa K, Offit K. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002;346:1609-15.
87. Kehoe S, Powell J, Wilson S, Woodman C. The influence of the operating surgeon's specialisation on patient survival in ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 1994;70:1014-7.
88. Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin Surg Oncol* 1994;10:31-46.
89. Kusamura S, Deraco M, Baratti D, Inglese MG, Costanzo P, Favaro M, Manzi R, Gavazzi C. Cytoreductive surgery followed by intra peritoneal hyperthermic perfusion in the treatment of peritoneal surface malignancies: morbidity and mortality with closed abdomen technique. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22:207-212.
90. Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997;67:208-14.
91. Leitao MM Jr, Boyd J, Hummer A, Olvera N, Arroyo CD, Venkatraman E, Baergen RN, Dizon DS, Barakat RR, Soslow RA. Clinicopathologic analysis of early-stage sporadic ovarian carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:147-59.
92. Leitao MM, Soslow RA, Baergen RN, Olvera N, Arroyo C, Boyd J. Mutation and expression of the TP53 gene in early stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004;93:301-6.
93. Levine DA, Argenta PA, Yee CJ, Marshall DS, Olvera N, Bogomolny F, Rahaman JA, Robson ME, Offit K, Barakat RR, Soslow RA, Boyd J. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations. *J Clin Oncol*. 2003;21:4222-7.
94. Linasmita V, Pattaraarchachai J, Daengdeelert P. Prognostic factors for survival of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85:66-9.

95. Liu PC, Benjamin I, Morgan MA, King SA, Mikuta JJ, Rubin SC. Effect of surgical debulking on survival in stage IV ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997;64:4-8.
96. Lund B, Williamson P. Prognostic factors for overall survival in patients with advanced ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 1991;2:281-7.
97. Lynch HT, Watson P, Lynch JF, Conway TA, Fili M. Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at onset. *Cancer*. 1993;71(2 Suppl):573-81.
98. Maas HA, Kruitwagen RF, Lemmens VE, Goey SH, Janssen-Heijnen ML. The influence of age and co-morbidity on treatment and prognosis of ovarian cancer: a population-based study. *Gynecol Oncol* 2005;97:104-9.
99. Makar AP, Baekelandt M, Trope CG, Kristensen GB. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995;56:175-80.
100. Mano A, Falcao A, Godinho I, Santos J, Leitao F, Oliveira C, Caramona M. CA-125 AUC as a new prognostic factor for patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:529-34.
101. Markman M. Viewing ovarian cancer as a "chronic disease": what exactly does this mean? *Gynecol Oncol*. 2006;100:229-30.
102. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, Wadler S, Sickel J. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2001;19:1001-7.
103. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, Monk B, Copeland LJ, Alvarez RD, Jiang C, Alberts D; Southwest Oncology Group; Gynecologic Oncology Group. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:2460-5.
104. Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, Jones W, Almadrones L, Lewis JL Jr. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol*. 1991;9:389-93.
105. Markowska J. *Red. Onkologia Ginekologiczna*. Urban & Partner. Wrocław 2002.
106. McCreath WA, Chi DS. Surgical cytoreduction in ovarian cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2004;18:645-53.
107. McCreath WA, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Venkatraman ES, Caceres A, Bier R, Huh J, Cho J, Barakat RR, Chi DS. Identification of prognostic factors after positive second-look surgery in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;102:8-14.

108. McGowan L, Leshner LP, Norris HJ, Barnett M. Misstaging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1985;65:568-72.
109. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. 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.
110. Meigs JV. *Tumors of the Female Pelvic Organs.* New York, NY. Macmillan, 1934.
111. Michener CM, Belinson JL. Modern management of recurrent ovarian carcinoma. A systematic approach to a chronic disease. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:1277-85.
112. Milczek T, Klasa-Mazurkiewicz D, Emerich J, Debniak J. DNA ploidy and results of first line chemotherapy in ovarian cancer patients. *Ginekol Pol.* 2006;77:589-96.
113. Mizuno M, Kikkawa F, Shibata K, Kajiyama H, Suzuki T, Ino K, Kawai M, Mizutani S. Long-term prognosis of stage I ovarian carcinoma. Prognostic importance of intraoperative rupture. *Oncology* 2003;65:29-36.
114. Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;95:273-80.
115. Munkarah AR, Hallum AV 3rd, Morris M, Burke TW, Levenback C, Atkinson EN, Wharton JT, Gershenson DM. Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997;64:13-7.
116. Munnell EW. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. A report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952-1961. *Am J Obstet Gynecol* 1968;100:790-805.
117. van Nagell JR Jr, Higgins RV, Donaldson ES, Gallion HH, Powell DE, Pavlik EJ, Woods CH, Thompson EA. Transvaginal sonography as a screening method for ovarian cancer. A report of the first 1000 cases screened. *Cancer.* 1990;65:573-7.
118. Ness RB, Grisso JA, Klapper J, Schlesselman JJ, Silberzweig S, Vergona R, Morgan M, Wheeler JE. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. *Steroid Hormones and Reproductions.* *Am J Epidemiol.* 2000;152:233-41.
119. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
120. Omura G, Blessing JA, Ehrlich CE, Miller A, Yordan E, Creasman WT, Homesley HD. A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1986;57:1725-30.

121. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, Park RC. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1138-50.
122. Omura GA, Bundy BN, Berek JS, Curry S, Delgado G, Mortel R. Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1989;7:457-65.
123. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R; Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003;21:3194-200.
124. Paley PJ, Staskus KA, Gebhard K, Mohanraj D, Twiggs LB, Carson LF, Ramakrishnan S. Vascular endothelial growth factor expression in early stage ovarian carcinoma. *Cancer* 1997;80:98-106.
125. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:560-6.
126. Paramasivam S, Tripcony L, Crandon A, Quinn M, Hammond I, Marsden D, Proietto A, Davy M, Carter J, Nicklin J, Perrin L, Obermair A. Prognostic importance of preoperative CA-125 in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I epithelial ovarian cancer: an Australian multicenter study. *J Clin Oncol* 2005;23:5938-42.
127. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, Wheeler S, Swart AM, Qian W, Torri V, Floriani I, Jayson G, Lamont A, Trope C; ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*. 2003;361:2099-106.
128. Peters-Engl C, Obermair A, Heinzl H, Buxbaum P, Sevelde P, Medl M. CA 125 regression after two completed cycles of chemotherapy: lack of prediction for long-term survival in patients with advanced ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999;81:662-6.
129. Petignat P, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos AT, Rapiti E, Bouchardy C, Vlastos G. Poorer survival of elderly patients with ovarian cancer: a population-based study. *Surg Oncol* 2004;13:181-6.
130. Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, Levine PJ, Fusaro VA, Steinberg SM, Mills GB, Simone C, Fishman DA, Kohn EC, Liotta LA. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet*. 2002;359:572-7.

131. Pfisterer J, Ledermann JA. Management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol*. 2006;33(2 Suppl 6):S12-6.
132. Pfisterer J, Vergote I, Du Bois A, Eisenhauer E; AGO-OVAR,; NCIC CTG; EORTC GCG. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15 Suppl 1:36-41.
133. Pietrzak K. Czynniki prognostyczne a wyniki leczenia chorych na raka jajnika. Dom Wydawniczy Bellona. Warszawa 2002.
134. Pikiel J, Kobierski J, Klasa-Mazurkiewicz D, Milczek T, Emerich J. Long-term survival after primary surgery followed by chemotherapy for stage IIIc ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(Suppl 1):197 (Abstract 710).
135. Polverino G, Parazzini F, Stellato G, Scarfone G, Cipriani S, Bolis G. Survival and prognostic factors of women with advanced ovarian cancer and complete response after a carboplatin-paclitaxel chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2005;99:343-7.
136. Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, Giannikos L, Katsikas M, Kalahanis N, Karatzas G, Christodoulou K, Giannakopoulos K, Stamatiadis D, Katsilambros N. comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. *Oncology*. 1999;56:291-6.
137. Prefontaine M, Gelfand AT, Donovan JT, Powell JL. Reproducibility of tumor measurements in ovarian cancer: a study of interobserver variability. *Gynecol Oncol*. 1994;55:87-90.
138. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002;346:1616-22.
139. Riman T, Nilsson S, Persson IR. Review of epidemiological evidence for reproductive and hormonal factors in relation to the risk of epithelial ovarian malignancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Sep;83(9):783-95.
140. Rodriguez GC, Nagarsheth NP, Lee KL, Bentley RC, Walmer DK, Cline M, Whitaker RS, Isner P, Berchuck A, Dodge RK, Hughes CL. Progesterin-induced apoptosis in the Macaque ovarian epithelium: differential regulation of transforming growth factor-beta. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Jan 2;94(1):50-60.
141. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, Moore DH, Small JM; Gynecologic Oncology Group. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med*. 2004;351:2489-97.
142. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, Takahashi H, Morgan MA, LiVolsi VA, Berchuck A, Muto MG, Garber JE, Weber BL, Lynch HT, Boyd J. Clinical and pathological features

- of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med.* 1996;335:1413-6.
143. Sargent DJ. Comparison of artificial neural networks with other statistical approaches: results from medical data sets. *Cancer.* 2001;91(8 Suppl):1636-42.
144. Sato N, Akahira J, Kitamura T, Aoki M, Yoshinaga K, Okamura C, Utsunomiya H, Shimizu T, Niikura H, Ito K, Okamura K, Yaegashi N. Prognostic significance of second-look laparotomy for surgically confirmed early-stage epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study. *Int J Clin Oncol* 2003;8:40-4.
145. Sato F, Shimada Y, Selaru FM, Shibata D, Maeda M, Watanabe G, Mori Y, Stass SA, Imamura M, Meltzer SJ. Prediction of survival in patients with esophageal carcinoma using artificial neural networks. *Cancer.* 2005;103:1596-605.
146. Sawicki S. Ocena przydatności klinicznej operacji sprawdzającej w wieloetapowym leczeniu chorych na raka jajnika. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Akademia Medyczna w Gdańsku. 2007.
147. Scarabelli C, Gallo A, Carbone A. Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2001;83:504-12.
148. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, Moorman PG, Rodriguez GC. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:32-8.
149. Schueler JA, Cornelisse CJ, Hermans J, Trimpos JB, van der Burg ME, Fleuren GJ. Prognostic factors in well-differentiated early-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993;71:787-95.
150. Scully RE. Histological typing of ovarian tumors. 2<sup>nd</sup> ed. New York: World Health Organisation. Springer 1999.
151. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:889-92.
152. Skirnisdottir I, Seidal T, Sorbe B. A new prognostic model comprising p53, EGFR, and tumor grade in early stage epithelial ovarian carcinoma and avoiding the problem of inaccurate surgical staging. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:259-70.
153. Snow PB, Kerr DJ, Brandt JM, Rodvold DM. Neural network and regression predictions of 5-year survival after colon carcinoma treatment. *Cancer.* 2001;91(8 Suppl):1673-8.
154. Sonoda Y. Management of early ovarian cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:343-56.
155. Sood AK, Abu-Rustum NR, Barakat RR, Bodurka DC, Brown J, Donato ML, Poyner EA, Wolf JK, Gershenson DM. Fifth International Conference on Ovarian Cancer: challenges and opportunities. *Gynecol Oncol* 2005;97:916-23.
156. Stanisław A. Przystępny kurs statystyki. StatSoft Polska Sp. z o.o.. Kraków 1998.



157. Stoeckle E, Paravis P, Floquet A, Thomas L, Tunon de Lara C, Bussieres E, Macgrogan G, Picot V, Avril A. Number of residual nodules, better than size, defines optimal surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:779-87.
158. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med.* 1997;336:1401-8.
159. Struewing JP, Watson P, Easton DF, Ponder BA, Lynch HT, Tucker MA. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1995;17:33-5.
160. Stukan M, Pietrzak M. Clinical symptoms and age of women with ovarian carcinoma. 9<sup>th</sup> International Scientific Students' Conference. Abstract Book. 2001, str. 51.
161. Stukan M, Pietrzak M. Wpływ przebytych ciąż u pacjentek z rakiem jajnika na wiek zachorowania i stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoznania. *Nowiny Lekarskie* 2001;70:143-149.
162. Sugarbaker PH, Jablonski KA: Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995, 221:124-132.
163. Tay EH, Grant PT, Gebiski V, Hacker NF. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2002;99:1008-13.
164. Tentes AA, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadis G, Avgidou K. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:69-73.
165. Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, Williams S. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 1993;71(2 Suppl):606-14.
166. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Hagen B. The effect of centralization of primary surgery on survival in ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 2003;102:499-505.
167. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2003;101(5 Pt 1):885-91.
168. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, Gore ME, Kaern J, Verrelst H, Sjøvall K, Timmerman D, Vandewalle J, Van Gramberen M, Trope CG. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176-82.
169. Vergote IB, Kaern J, Abeler VM, Pettersen EO, De Vos LN, Trope CG. Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma: importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:40-52.

170. Voest EE, van Houwelingen JC, Neijt JP. A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival (measured with the log (relative risk] as main objectives. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:711-20.
171. Warwick J, Kehoe S, Earl H, Luesley D, Redman C, Chan KK. Long-term follow-up of patients with advanced ovarian cancer treated in randomised clinical trials. *Br J Cancer* 1995;72:1513-7.
172. Webb MJ, Decker DG, Mussey E, Williams TJ. Factor influencing survival in Stage I ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;116:222-8.
173. Williams CJ, Mead GM, Macbeth FR, Thompson J, Whitehouse JM, MacDonald H, Harvey VJ, Slevin ML, Lister TA, Shepherd JH, et al. Cisplatin combination chemotherapy versus chlorambucil in advanced ovarian carcinoma: mature results of a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1985;3:1455-62.
174. Williams CJ, Stewart L, Parmar M, Guthrie D. Meta-analysis of the role of platinum compounds in advanced ovarian carcinoma. The Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Semin Oncol.* 1992;19(1 Suppl 2):120-8.
175. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Hoppenau B, du Bois A; AGO-OVAR. Impact of age on outcome in patients with advanced ovarian cancer treated within a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2006;100:300-7.
176. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol.* 1992 Nov 15;136(10):1212-20.
177. Wu PC, Qu JY, Lang JH, Huang RL, Tang MY, Lian LJ. Lymph node metastasis of ovarian cancer: a preliminary survey of 74 cases of lymphadenectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155:1103-8.
178. Yen MS, Juang CM, Lai CR, Chao GC, Ng HT, Yuan CC. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;72:55-60.
179. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, Miller A, Park R, Major F Jr. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322:1021-7.
180. Zang RY, Li ZT, Tang J, Cheng X, Cai SM, Zhang ZY, Teng NN. Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: who benefits? *Cancer.* 2004;100:1152-61.
181. Zatoński W. Red. Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2002 roku. UMCS. Warszawa 2004.

## 10. Załącznik nr 1.

Wydruk przedstawiający graficzną formę programu komputerowego do obliczania prognozowanej długości przeżycia chorych na raka jajnika, na podstawie analizy sieci neuronowej.

**Prognozowanie długości przeżycia chorych na raka jajnika za pomocą sieci neuronowej**

Wodobrzusze	Nie	<input type="checkbox"/> Analizować wodobrzusze
Indeks Charlsona	0	<input type="checkbox"/> Analizować Indeks Charlsona
PS	0	<input type="checkbox"/> Analizować PS
Wiek w czasie operacji (w latach)	Wpisz wiek	<input type="checkbox"/> Analizować wiek w czasie operacji
Hist-pat	surowiczy	<input type="checkbox"/> Analizować Hist-pat guza jajnika
Grade	G1	<input type="checkbox"/> Analizować Grade
Figo	I	<input type="checkbox"/> Analizować Figo
R	I II III IV V	<input type="checkbox"/> Analizować R
Ilość ME		<input type="checkbox"/> Analizować ilość ME
MI 2	Wybierz    Wartość: 0	<input type="checkbox"/> Analizować MI 2

Ilość neuronów w warstwie środkowej: 50      Procent analizowanych przypadków przy analizie błędu: 70

**Los**

**Mi2**

Sieć większa	Bez zmian
Jelito cienkie	Bez zmian Drobne guzki lub duże ruchome guzy Sieć "deskowata"
Jelito grube	Bez zmian
Przepona	Bez zmian
Węzły	Bez zmian
Miednica	Tylko guzy jajników
Nadbrzusze	Bez zmian
Rozsiew drobnoguzkowy	Nie stwierdza się

**Niedotyczy zmian na esicy i prostaty**

**Zatwierdź**

## 11. Streszczenie.

Ocena czynników prognostycznych w raku jajnika na podstawie przebiegu operacji pierwotnej, leczenia chemicznego jak też operacji cytoredukcyjnych.

Maciej Stukan

Rak jajnika stanowi około 30% nowotworów złośliwych narządu rodno kobiety, ale jest najczęstszą przyczyną zgonu z powodów onkologicznych w ginekologii. Analiza czynników prognostycznych może dostarczać informacji na temat patofizjologii nowotworu oraz pozwala zidentyfikować chore o wysokim i niskim ryzyku zgonu z powodu choroby.

Celem pracy była ocena klinicznych czynników prognostycznych u chorych na raka jajnika i określenie modelu prognostycznego dla przewidywania długości przeżycia.

Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji medycznej grupy 1000 chorych operowanych z powodu raka jajnika (92% w Klinice Ginekologii AMG, 8% w szpitalach Trójmiasta) w latach 1989 – 2005. Oceniano czynniki dla całej populacji badanej, a także oddzielnie dla podgrup chorych w I i IIB – IV stopniach zaawansowania klinicznego wg FIGO. Dokonano także analizy 147 chorych operowanych z powodu wznowy raka jajnika po czasie remisji dłuższym niż 6 miesięcy (każdy przypadek miał określone szczegółowe czynniki z czasu operacji pierwotnej). Oceniano czynniki określone na podstawie przebiegu operacji oraz chemioterapii (zmiennych określających leczenie cytostatykami nie włączano do analizy wieloczynnikowej z powodu innego określenia czasowego tych czynników). W celu opisanie zmian przerzutowych w jamie brzusznej, które stwierdza się po otwarciu jamy brzusznej stworzono parametr MI-2, którego wartość liczbową zawierała się w granicach 0 – 15. Do oceny statystycznej zastosowano analizę jednoczynnikową: test log-rank oraz regresję Coxa, natomiast model proporcjonalnego hazardu Coxa oraz model sieci neuronowej użyto do analizy wieloczynnikowej. Okres obserwacji zakończono w styczniu 2007. Pełne informacje na temat przeżycia uzyskano dla 996 chorych. Za poziom istotności przyjęto  $p < 0,05$ .

Pięcioletnie przeżycia w całej badanej populacji wyniosło 38,8%. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi w grupie chorych na raka jajnika w stopniach zaawansowania I – IV były: stopień zaawansowania klinicznego, wielkość zmian pozostawionym po operacji pierwotnej, wiek i stan ogólny chorych, charakter i wielkość zmian przerzutowych w jamie brzusznej określone parametrem MI-2, oraz wodobrzusze. Porównywano grupy w stopniach zaawansowania IIB – IV i III – IV i stwierdzono taki sam zestaw niezależnych czynników prognostycznych w obu grupach, przy czym istotność statystyczna była większa przy analizie pierwszej grupy. Szczegółowa ocena przebiegu operacji pierwotnej w zaawansowanym raku

jajnika (IIB – IV) wykazała poza zestawem czynników wymienionych wyżej niezależne, negatywne znaczenie rozsiewu drobnoguzkowego oraz zmian na jelicie grubym (poza odcinkiem esiczo-prostniczym). Nie udało się określić niezależnych czynników prognostycznych dla długości przeżycia chorych w I stopniu zaawansowania. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi w grupie chorych z wznową raka jajnika po czasie remisji dłuższym niż 6 miesięcy były: wielkość największego guza stwierdzanego po otwarciu jamy brzusznej, wielkość zmian pozostawionym po operacji, wartość parametru MI-2 określonego podczas operacji pierwotnej, charakter zmian na jelicie grubym (z wyłączeniem odcinka esiczo-prostniczego) oraz fakt zastosowania chemioterapii dootrzewnowej po zabiegu. Określono modele prognostyczne, czyli narzędzia pozwalające określić przewidywaną długość przeżycia dla indywidualnej chorej na raka jajnika, przy wstawieniu do wzoru matematycznego odpowiednich wartości czynników wymienionych wyżej.

Analiza przy użyciu sieci neuronowej wykazała, że istotnymi czynnikami co do długości przeżycia, poza wyżej wymienionymi, były typ i stopień zróżnicowania histologicznego guza jajnika. Stworzony model ma formę programu komputerowego, w którym po zaznaczeniu myszką wybiera się odpowiednie wartości czynników i można przy użyciu tego narzędzia prognozować długość przeżycia z dokładnością do 120 dni, przy założeniu, że model taki opisuje 70% populacji chorych na raka jajnika.

Wnioski: Po analizie grupy 1000 chorych z rakiem jajnika określono zestaw niezależnych czynników prognostycznych, dzięki którym udało się stworzyć modele prognostyczne do przewidywania długości przeżycia dla indywidualnych pacjentek. Określony nowy parametr (MI-2) opisujący ilość i lokalizację zmian przerzutowych w jamie brzusznej stwierdzanych podczas operacji pierwotnej, okazał się niezależnym czynnikiem dla prognozowania zarówno dla chorych w chwili rozpoznania jak i po operacji z powodu wznowy raka jajnika.

## 12. Tabela skrótów używanych w tekście.

AUC	Area Under the Curve (pole pod krzywą stężeń) – miara ilości leku jak dociera do krążenia ogólnego w postaci niezmienionej. Sposób określania dawki cytostatyku.
CA 125	Cancer antigen 125 – marker nowotworowy, którego stężenie we krwi może być podwyższone w raku jajnika.
Cytoredukcja	Pomniejszenie masy tkanki nowotworowej przez chirurgiczne wycięcie; pojęcia stosowane w leczeniu operacyjnym raka jajnika – cytoredukcja pierwotna (c. podczas pierwszego zabiegu, w trakcie którego następuje jednocześnie diagnoza), cytoredukcja wtórna (c. w późniejszych etapach leczenia, np. w czasie operacji z powodu wznowy)
DFI	Disease Free Interval – czas wolny od objawów choroby. W tekście oznacza czas od zakończenia I linii leczenia (operacja i chemioterapia) do daty wykonania operacji z powodu wznowy raka jajnika.
EORTC	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer – organizacja zajmująca się onkologią ginekologiczną w Europie.
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics – Międzynarodowe Towarzystwo Położnictwa i Ginekologii, wyznacza standardy w położnictwie i ginekologii.
G1, G2, G3	Stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu (Grade); G1-wysokozróżnicowany, G2-średnizróżnicowany, G3-niskozróżnicowany.
GOG	The Gynecologic Oncology Group – organizacja zajmująca się onkologią ginekologiczną w Stanach Zjednoczonych Ameryki; wyznaczanie standardów postępowania w onkologii ginekologicznej, badania naukowe.
HR	Hazard Ratio – pojęcie statystyczne; współczynnik ryzyka definiujemy jako stosunek wartości ryzyka dla jednego pacjenta do wartości ryzyka dla innego pacjenta.
ICON	International Collaborative Ovarian Neoplasm (studies) – międzynarodowe badania kliniczne nad rakiem jajnika, projekty dotyczyły leczenia chemicznego, do tej pory były 4 edycje – ICON 1, ICON 2 i ICON 3, ICON 4.
IPC	IntraPeritoneal Chemotherapy – chemioterapia dootrzewnowa.
MI	Metastatic index – indeks określający rozległość zmian przerzutowych w jamie brzusznej i miednicy małej; parametr autorski. Możliwe trzy indeksy: MI-1 i MI-2 dla określenia zmian podczas operacji pierwotnej i MI2-REC dla opisanego zmian podczas zabiegu z powodu wznowy.
OM	Ostatnia miesiączka.
OP	Operacja pierwotna – pierwsza operacja wykonywana u chorej na raka jajnika. W czasie tego zabiegu następuje rozpoznanie nowotworu jajnika.
PC	Schemat chemioterapii w skład, którego wchodzi pochodna platyny (cisplatyna lub carboplatyna) i cyklofosfamid.
PCI	Peritoneal Cancer Index – indeks określający rozległość zmian nowotworowych w jamie brzusznej, główne zastosowanie w nowotworach przewodu pokarmowego.
PP	Przewód pokarmowy.
PS	Performance status – określenie ogólnego stanu zdrowia pacjenta, wydolności, możliwe skale oceny: Zubrod-ECOG (tu zastosowana), Karnofsky.
R	Residual Disease – choroba resztkowa, średnica największego guza pozostawionego w jamie brzusznej po operacji.
SL (SLO)	Second look operation – operacja sprawdzająca przeprowadzana u chorych z rakiem jajnika, po zakończonej I linii chemioterapii, u których stwierdza się kliniczną remisję.
TP	Schemat chemioterapii w skład, którego wchodzi pochodna platyny (cisplatyna lub carboplatyna) i paclitaxel.
USG TV	Badanie ultrasonograficzne (USG) sondą przezpochwową / transwaginalną (TV)

