

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН  
ФАКУЛТЕТ ЗДРАВНИ ГРИЖИ**

---

---

**КАТЕДРА АКУШЕРСКИ ГРИЖИ**

**Д-Р НИКОЛАЙ ЛЪЧЕЗАРОВ ЛАЗАРОВ**

**Гл.асистент в Катедра Акушерство и гинекология**

**Тракийски Университет- Медицински факултет**

**Стара Загора**

**ПРЕЖИВЯЕМОСТ И ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ  
ПАЦИЕНТКИ С ЕПИТЕЛЕН ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ I–II  
СТАДИЙ**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА  
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“  
НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ 03.01.45 – Акушерство и гинекология**

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ**

**ПРОФ. Д-Р ГРИГОР ГОРЧЕВ, Д.М.Н.**

**ОФИЦИАЛНИ РЕЦЕНЗЕНТИ:**

**ПРОФ. Д-Р СТЕФАН ИВАНОВ, Д.М**

**ПРОФ. Д-Р СЛАВЧО ТОМОВ, Д.М.**

**ПЛЕВЕН 2013г**

**Дисертационният труд съдържа 210 страници и е онагледен с 16 таблици, 43 цветни фигури и 4 приложения. Библиографията обхваща 209 литературни източници, 15 на кирилица и 194 на латиница.**

## **Summary:**

**The present study has two major goals. The first one is to present the picture of overall survival and disease free survival of patients with epithelial ovarian cancer stage I - II. The second goal is to find, analyze and define the most important prognostic factors influencing the survival of patients with early stage epithelial ovarian cancer.**

**There has been made a comprehensive review of the current literature, considering the problem.**

**The author is using an original method of cumulating the risk in order to form prognostic groups.**

**The research is based on 254 cases of early ovarian cancer.**

**The data was collected from the medical records of female patients with early ovarian cancer, registered during the period 2000 – 2005 in the oncological centers in Stara Zagora and Bourgas. The period of observation was 12 years (2000 - 2012).**

**To the including criteria answered 215 female patients.**

**Calculating the significance of all factors with statistical software package MedCalc version 12.2.1.0 has distinguished the most important of them.**

**Using different regression and covariant analyzes was defined the cumulative influence of the factors.**

**Based to the cumulative influence of the factors were created prognostic groups with exponential growth of the risk of recurrence and disease specific death.**

**Early symptoms and early diagnosis as a prognostic factor are taken under consideration.**

**After analyzes and discussion conclusions have been made.**

## ВЪВЕДЕНИЕ

Овариалният рак е хетерогенно и бързо прогресиращо заболяване, което се характеризира с разрастване на ракови клетки, образувани в единия или в двата яйчника. Засяга съседни и отдалечени органи и протича с понижено качество на живот и лоша прогноза. Поради „тихия” си ход и липсата на специфични ранни симптоми, то често се открива в напреднал стадий.

### Честота:

В глобален мащаб, ежегодно с овариален рак се диагностицират приблизително 225 000 жени, а около 140 000 годишно умират . Според сборни статистически данни на здравни организации от целия свят, ракът на яйчника е на **осмо** място сред най - разпространените злокачествени заболявания при жените, на **второ** сред гинекологичните малигнени тумори и е **лидер** по смъртност от рак на репродуктивната система в света (5% от всички починали от рак).

В САЩ овариалният рак е най – смъртоносният от всички гинекологични ракови заболявания и представлява петата най- честа причина за раково – свързана смъртност . (*National Cancer Society: Cancer Facts & Figures*).

Според последни изчисления на *American Cancer Society* за 2012 г. в Америка се очаква:

- Около 22 280 жени да бъдат новодиагностицирани с овариален рак.
- Около 15 500 жени да починат от овариален рак.

Рискът една жена да заболее от рак на яйчника до края на живота си е 1: 71, а рискът да почине от рак на яйчника - 1: 95.

В Австралия ракът на яйчника е на **девето** място по честота и на **второ** като най – често диагностициран гинекологичен рак.

Данните сочат, че броят на жените с диагноза овариален рак е нарастнал от 835 случая през 1982 г. до 1272 през 2008г. , а **възрастово-стандартизираната заболяемост** за същия период е намаляла- от 12,5 ( през 1982 г.) до 10,6 ( през 2008 г. ). Очакваната прогноза е през 2015 г. да бъдат диагностицирани нови 1488 случая на жени с овариален карцином.

Средната възраст , на която е поставена първата диагноза овариален рак е 63 г.

#### Смъртност

- Овариалният рак е 7 – мата най – честа причина за смърт от злокачествени заболявания сред жените в Австралия .

Рискът от смърт от овариален рак преди 85 г. намалява : от 1 : 87 през 1982 до 1: 106 през 2008г.

#### Преживяемост

- Относителната 5-годишна преживяемост за австралийките с рак на яйчника е повишена значително : от 33% през 1982г. – 1987г. до 40% през 2000г. – 2006 г.
- Установено е, че през 2006 г. е имало 8 216 живи жени, диагностицирани с рак на яйчника в предходните 25 години ..

#### Тежест на заболяването

Овариалният рак е четвъртата по значимост причина за тежест на заболяването при жени, наброяващо 12 900 години непълноценен живот **disability-adjusted life years (DALYs)**.

В Обединеното Кралство овариалният рак е на **пето място** сред неоплазмите и е **втори по честота** сред гинекологичните малигноми , след рака на матката. През 2009 г. са регистрирани приблизително 7000 нови случая на рак на яйчника, което прави около 19 жени ежедневно с диагноза овариален карцином.

За 1 година ( 2008г. ) в Европа например, се диагностицират около 45 000 жени с рак на яйчника, а глобално в света- 225 000 жени.

Честотата на новооткритите случаи на рак на яйчника за различните страни варира в широки граници. В Япония честотата е 3,1 на 100 000 жени , в Обединеното Кралство- 17 на 100 000 и в Швеция- 21 на 100 000. В САЩ честотата на новооткритите случаи е 33 на 100 000.

Епителният овариален рак се среща най-често при бели жени в индустриално развитите страни на Северна Америка и Западна Европа , и най-рядко в Индия и Азия. Азиатките са с най- нисък риск от заболяемост , което не се отнася до тези, които се преместят да живеят в Америка или Европа.

Най- висок риск от заболяемост от овариален карцином е установен сред скандинавките.

Смъртността е малко по – висока при кавказките, в сравнение с афро –американките.

В **България** , по данни на **Националния раков регистър** , ежегодно се откриват 862 нови случая на рак на яйчника. Това означава, че този вид рак е **шестият** най-често срещан рак при жените след този на гърдата, кожата, матката, дебелото черво и шийката на матката. Очаква се през 2012 година броят на новозаболените жени да достигне до 943 случая .

Общо над 7000 жени в България живеят с рак на яйчника.

При 57% от пациентките, за съжаление, ракът на яйчника се открива , едва когато метастазира , поради което не може да бъде напълно излекуван.

Всяка година от рак на яйчника в България умират около 400 жени.

*Повече от половината жени с рак на яйчника умират в рамките на 5 години.*

Статистиките за рака често използват коефициентът **"петгодишен период на преживяване"** , за да се даде по-ясна представа за очакваната продължителност на живот на хората с определен вид рак. За съжаление , този коефициент потвърждава колко смъртоносен е ракът на яйчника. По данни на световните статистики , **само 45%** от жените с рак на яйчника ще бъдат живи след пет години, в сравнение с **до 89%** от жените с рак на гърдата (<http://www.rocche-oncology.bg>).

Според съвременните тенденции , в прогнозата на което и да е злокачествено заболяване, освен чисто статистическата продължителност на живота (преживяемост), фигурират и понятия като **преживяемост без заболяване (без рецидив)** и **качество на живота**. Прогнозата за рака на яйчника отразява и предвижда вероятния ход и изход от заболяването, базирайки се на оценка на определени показатели, които наричаме **прогностични фактори**.

## **ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

### **ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО:**

**Анализ на преживяемостта на пациентки с епителен овариален карцином I – II стадий, оценка и систематизиране на прогностичните фактори, влияещи на хода и изхода на това заболяване.**

### **ЗАДАЧИ:**

- 1. Да се представи и анализира структурата на общата преживяемост и преживяемостта без рецидив при пациентки с епителен овариален карцином I – II стадий.**
- 2. Да се проучат потенциалните прогностични фактори и тяхното самостоятелно и комбинирано влияние върху общата преживяемост и преживяемостта без рецидив.**
- 3. Да се открият и анализират статистически сигнификантните прогностични фактори, влияещи върху общата преживяемост и преживяемостта без рецидив.**
- 4. Да се съставят прогностични групи при пациентки с ранен епителен овариален рак**



# МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

## МАТЕРИАЛ

Проведеното проучване представлява ретроспективен анализ, проследяващ 12 – годишен период (2000 – 2012 г.), който включва 254 новодиагностицирани пациентки с рак на яйчника I – II ст, регистрирани в периода 2000 – 2005 г.

Този времеви интервал беше умишлено подбран по две причини:

1. Да си дадем сметка къде се намираме в началото на новото хилядолетие .
2. Това е възможно най – съвременния период, за който можем да проследим 5 – годишната преживяемост на пациентките .

Като източник на информация използвахме раковите регистри на онкологичните диспансери в областите Стара Загора и Бургас. Документите, които пряко изследвахме бяха история на заболяването и онкологичните досиета на пациентките, заедно с приложените епикризи, консултации, изследвания, лечения и декурзуси.

Всички пациентки са клинично и хирургично стадирани и имат хистопатологичен резултат за морфологичен тип и степен на диференциране на тумора.

## МЕТОДИ

Показателите, обект на нашето търсене въведохме в предварително създадени **анкетни карти**, които ползвахме при събиране на данните.

### АНКЕТНА КАРТА

Показателите: ДНК – плоидност, хормонален рецепторен статус и нуклеарен грейдинг бяха предварително заложи за проучване, но впоследствие отпаднаха от изследването поради инсуфициентност на данните.

### СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Събраната информация беше въведена в табличен вид и обработена със статистически софтуерен пакет *MedCalc, версия 12.2.1.0*. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избано  $p < 0.05$ .

За целите на проучването бяха използвани следните статистически методи :

- 1. Дескриптивен анализ** – честотата на признаците по групи и подгрупи в табличен вид.

2. **Вариационен анализ** – за оценка на характеристиките на основната тенденция и разсейването на данните.
3. **Графичен анализ** - за онагледяване на резултатите.
4. **T- тест** - за проверка на хипотези за различие.
5. **Chi – square** за определяне честотата на класифициращите нива и връзката между два класифициращи фактора.
6. **Метод на Каплан –Майер** – за оценка на времето до настъпване на изследваното събитие.
7. **Кокс – пропорционална регресия**- за анализ на ефекта на няколко рисковани фактора върху преживяемостта.
8. **Log Rank test** – за сравняване на криви на преживяемостта.
9. **ROC-curve-** за анализ на съотношението чувствителност/специфичност на моделите.
10. **Hosmer & Lemeshow test**– за оценка на съответствие на логистичните регресионни модели.

За създаване и дефиниране на прогностични групи използвахме оригиналната „Класифицираща методика чрез кумулиране на риск“.

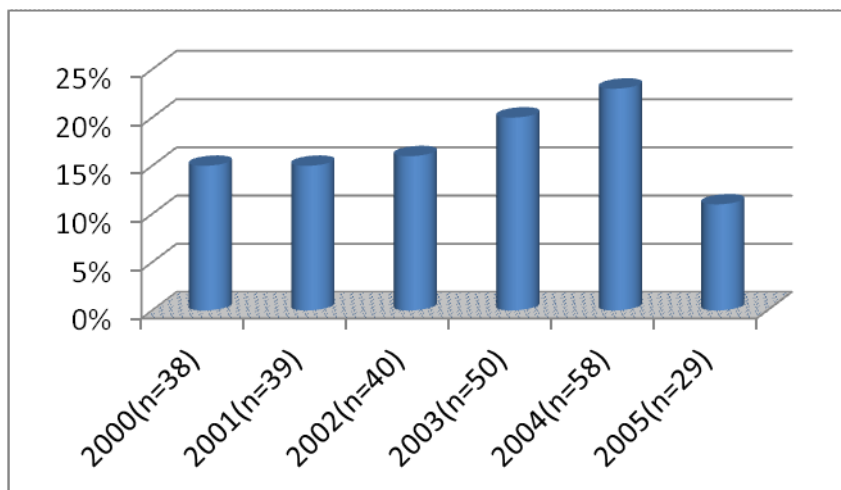
Тя ще бъде подробно разгледана в едноименния раздел.

## СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### ПРЕЖИВЯЕМОСТ

За настоящото проучване бяха разгледани онкологичните досиета на 254 новорегистрирани пациентки с овариален карцином I – II стадий за периода 2000 – 2005г. Ето какво е разпределението на случаите по години (фиг. 2):

**Фиг. 2**



#### Разпределение на случаите по години

Най – много регистрирани пациентки със ранен стадий на овариален рак има през 2003г. и 2004г. (близо половината от случаите). Най – малко през 2005г.

От изследваните 254 пациентки, от проучването бяха изключени общо 39 пациентки, от които 17 - поради непълнота на данните, 15- поради неепителен хистологичен тип (от тях:10 - гранулозоклетъчни, 2 - дисгерминома, 1 - ендодермален синусов тумор, 1- Сертоли – Лайдигов тумор и една малигнизирала дермоидна киста) и 7 – починали, поради други причини, различни от изследваното заболяване.

На включващите критерии отговориха 215 случая на епителен овариален карцином, диагностициран и регистриран в ранен стадий (st.I – II).

За всички пациентки беше проследена общата преживяемост, преживяемост без рецидив и 5-годишна преживяемост.

### **Обща преживяемост**

От 215 пациентки с ранен стадий на рак на яйчника , към момента на проучването живи са били 155 жени, което означава, че специфичната за заболяването обща преживяемост е 72.1 % от изследваната група.

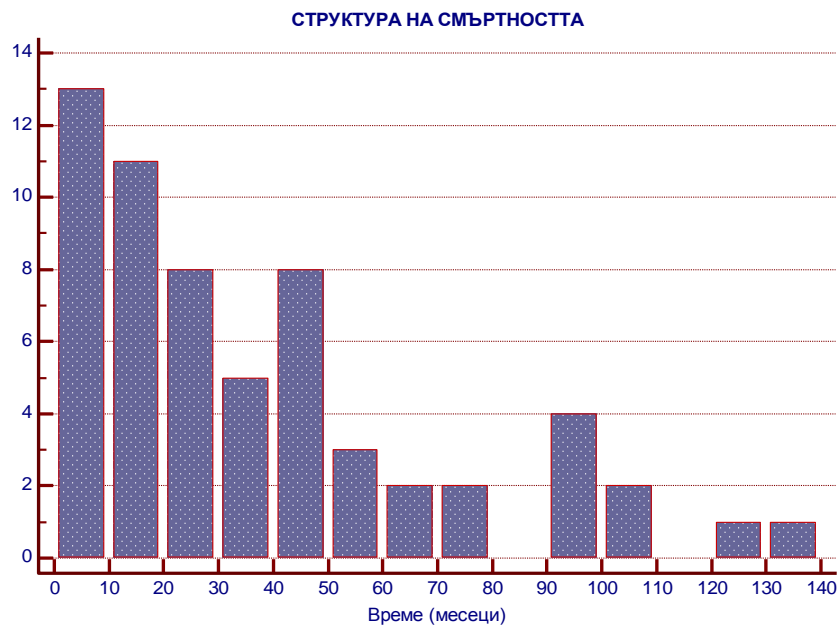
За същия период (2000 – 2005г.) от пациентките с ранен епителен овариален карцином са починали 67 пациентки, от които при 60 причината е била изследваното заболяване, 4 са починали от друго онкологично заболяване и 3 от друго неонкологично заболяване.

Най – кратката обща преживяемост е била 1 месец, а най – продължителната – 146 месеца (малко повече от 13 г.). Средната изчислена обща преживяемост на изследваната група е 98 месеца (CI = 95%, 94.9 – 102.1;  $p < 0.0001$ ).

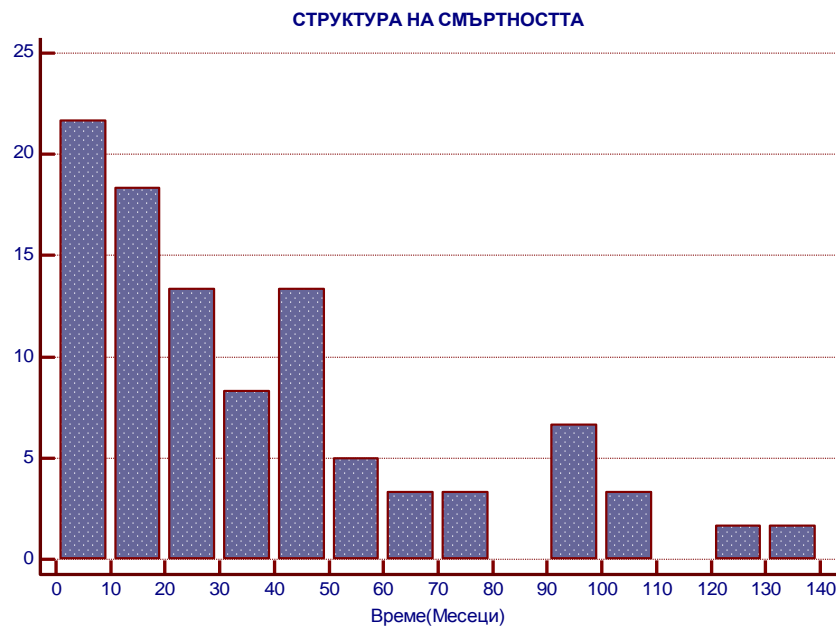
В групата на починалите най – кратката преживяемост е била 1 месец а най – продължителната – 130 месеца, със средна преживяемост – 28, 00 месеца (CI = 95%, 19.0 до 42.0 м.;  $p = 0.0014$ ).

**На фиг. 3 и 4** са показани съответно броя и честотата в проценти на смъртните случаи при жените с ранен рак на яйчника по месеци след операцията.

**Фиг. 3**



**Фиг. 4**



Най – голяма смъртност се наблюдава между 1-ви и 20 –и следоперативен месец (около 40% от смъртните случаи; n = 24), след това 20 –и до 50 – и месец (35% от смъртните случаи; n = 21). Любопитен факт представлява липсата на екзитуси между 80-90–ия и 110 – 120 месеци, което означава, че при пациентки достигнали 80 и 110 месеца постоперативна преживяемост, би могло да се прогнозира със сигурност поне още 10 месеца живот, но предвид размера на извадката, това заключение вероятно няма значителна статистическа стойност.

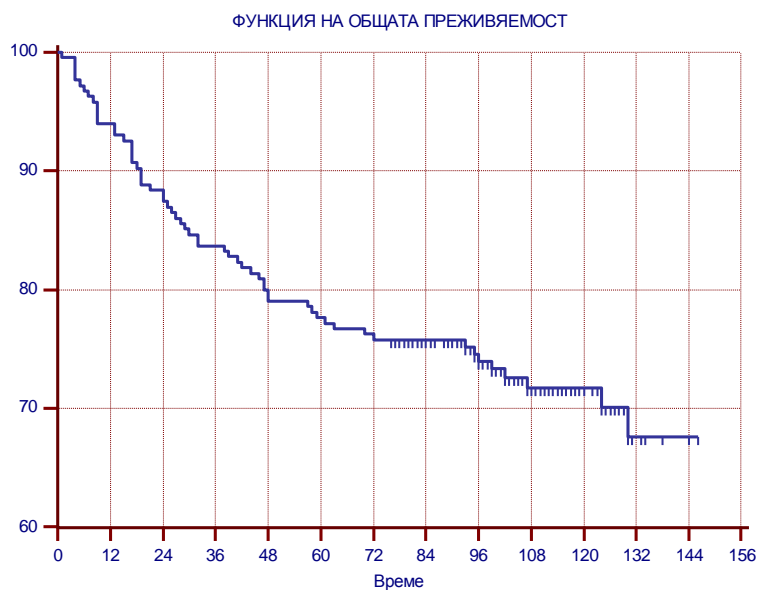
За анализ на общата преживяемост бе използван метода на Каплан – Майер. Изследваното събитие беше смърт на пациентка от изследваното онкологично заболяване (овариален карцином I – II ст.).

Средното време на проследяване е било 88.3 месеца (95% CI, 83.0 – 93.6 мес.;  $p < 0.0001$ ), а средната обща преживяемост е 98.00 мес.(95% CI, 94.9 – 102.0 мес.)

Най – краткото проследяване е било 1 месец при една от пациентките, починала на следващия месец след регистрирането, а най – продължителното – 146 месеца.

**На фиг. 5** е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост. Вижда се, че най – стръмния участък на графиката е през първите 24 месеца след операцията.

**Фиг. 5**

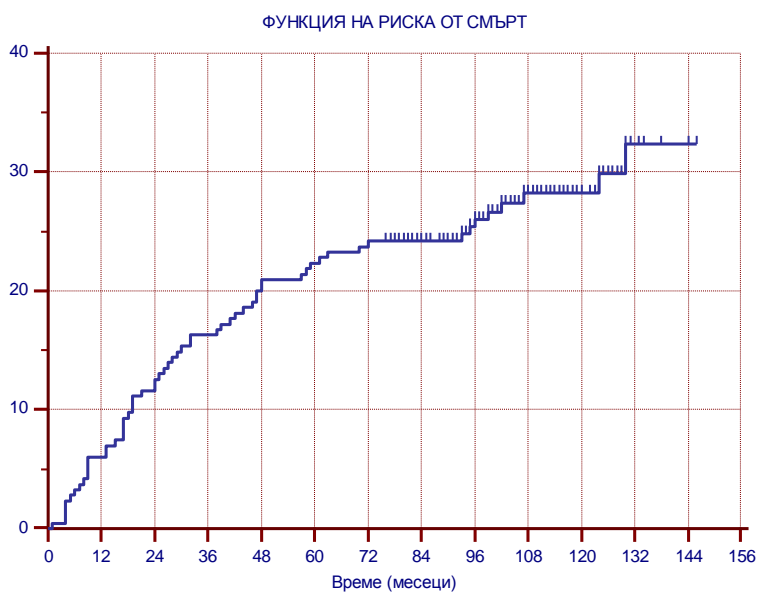


Тригодишната обща преживяемост е около 84%, петгодишната около 77%, а десетгодишната – около 72%.

Сумарната обща преживяемост на разглежданата група е 19 256 човекомесеца.

Кривата на кумулативния риск за летален изход нараства най – стръмно през първите 4 постоперативни години (фиг. 6).

**Фиг. 6**

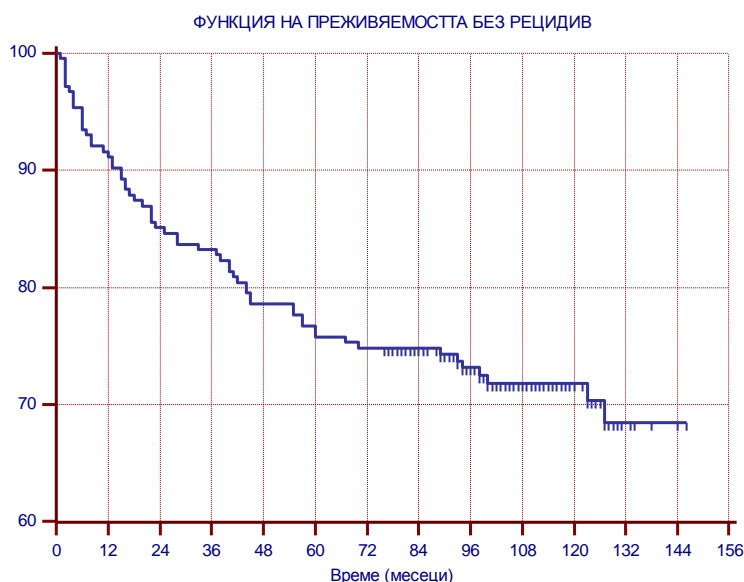




## Преживяемост без прогресия

Преживяемостта без прогресия също бе анализирана по метода на Каплан - Майер. Изследваното събитие тук е настъпването на рецидив, а другият показател – времето до настъпването на събитието в месеци (фиг. 7).

**Фиг. 7**



От 215 пациентки с епителен овариален рак 61 са получили рецидив – около 28.4 %.

Най – голяма честота на изследваното събитие се наблюдава през първите две години ( $n=32$  52.5 %). Повечето релапси са се случили през първите 5 години (83.6%).

Най – рано е настъпил рецидив на първия месец от заболяването (при една пациентка, починала месец след операцията), а най – късно на 127 – и месец (11 –та година). Прави впечатление наличието на рекурентно

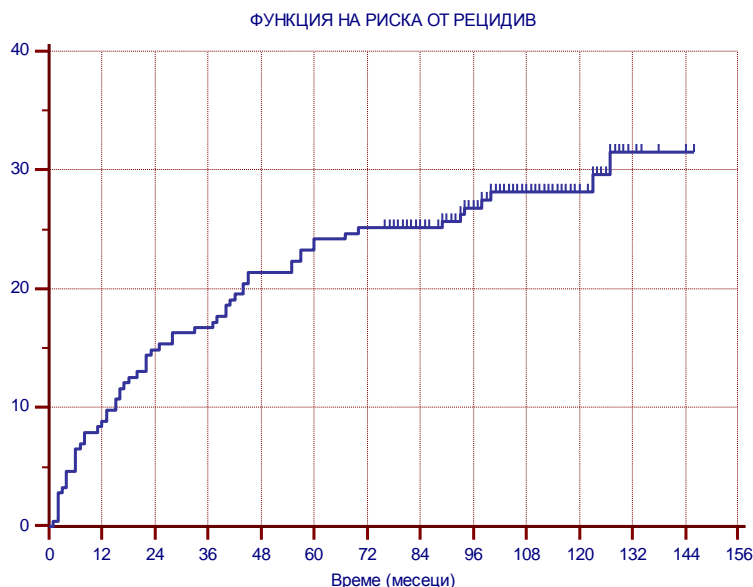
заболяване на 11 – тата година от операцията (два случая) и липсата на  
такова през 10 –тата година.

Тригодишната преживяемост без рецидив е около 83%, петгодишната  
около 76 %, а десетгодишната – около 72%.

Максималната регистрирана преживяемост без рецидив към март 2012г. е  
146 месеца, което е малко над 12 години.

На фиг. 8 е показана кривата на кумулативната вероятност за  
преживяемост без рецидив. С вертикални отсечки са отбелязани т. нар.  
„прекъснати случаи“, включващи пациентките останали без рецидив в края  
периода на проучването.

**Фиг. 8**



Сумираната преживяемост без прогресия на групата е 18 946  
човекомесеца.

## Петгодишна преживяемост

Броят на пациентките, преживели повече от 5 години след поставяне на диагнозата логично е по – голям (n= 170), затова 5- годишната обща преживяемост за изследвания период е 77.2%.

Както беше споменато по – горе изследваната група беше събрана от два областни региона: Област Стара Загора и Област Бургас. Общата 5 – годишна преживяемост почти не се различава за двете области (78.1% и 77.3%, съответно).

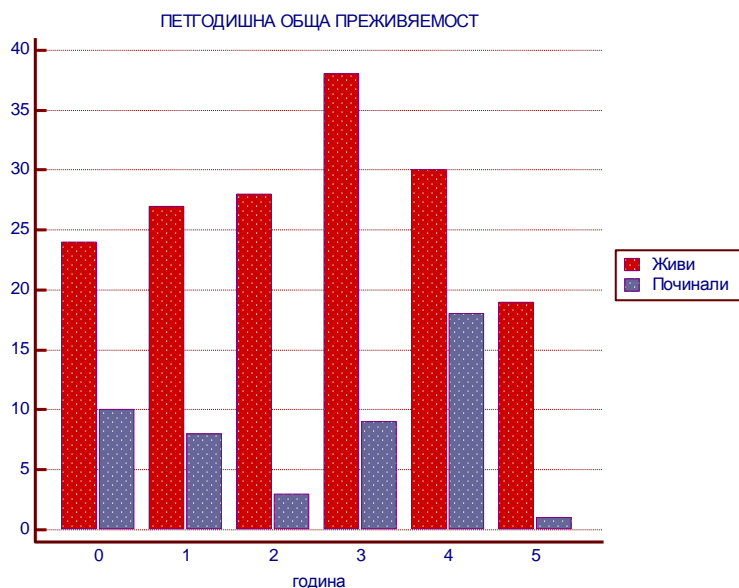
На табл.N-2 е представена общата, специфична за заболяването, 5- годишна преживяемост за периода 2000 – 2005г. по години.

**Таблица 2**

	Година на регистрация						
	0	1	2	3	4	5	
Живи след 5г.	24	27	28	38	30	19	166 (77,2%)
Починали до 5 г.	10	8	3	9	18	1	49 (22,8%)
Общ брой	34 (15,8%)	35 (16,3%)	31 (14,4%)	47 (21,9%)	48 (22,3%)	20 (9,3%)	215
5-годишна преживяемост	70.6%	77.1%	90.3%	80.9%	62.5%	95%	77.2%

Броят на пациентките в двете категории по година на регистрация е показан на **фиг. 9**.

**Фиг. 9**



Най – добра 5-годишна обща преживяемост показват пациентките, регистрирани през 2005г. с 95 %, следвани от регистрираните през 2002г. с 90.3 %.

Най - малка 5 – годишна преживяемост имат жените, диагностицирани през 2004г. – 62.5 %.

Средната преживяемост в рамките на 5 – години на изследваната група е 77.2 %.

**На табл. 3** е показана 5-годишната преживяемост без прогресия, разпределена по години.

**Таблица 3**

За 5 – години	Години						
	0	1	2	3	4	5	
Без рецидив	24	26	27	37	31	18	163 (75,8%)
С рецидив	10	9	4	10	17	2	52 (24,2%)
Общ брой	34 (15,8%)	35 (16,3%)	31 (14,4%)	47 (21,9%)	48 (22,3%)	20 (9,3%)	215
5 – годишна преживяемост без рецидив	70.5%	74.2%	87.1%	78.7%	64.6%	90 %	75.8%

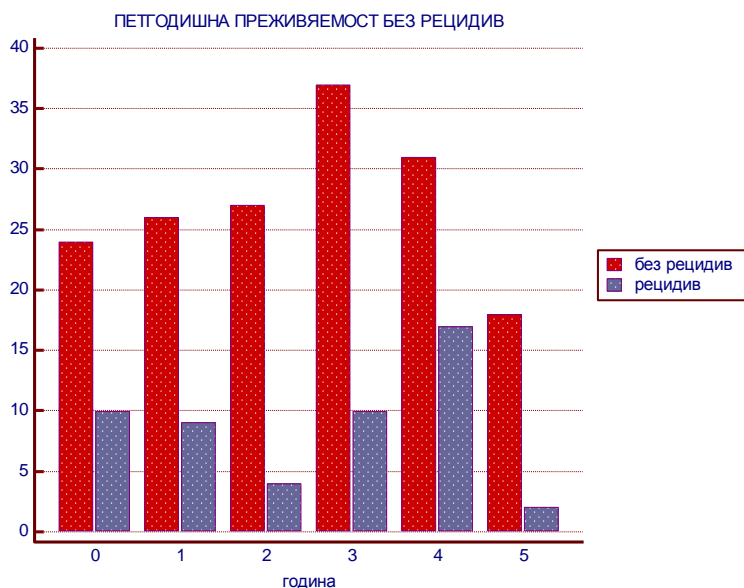
P < 0.0001

Петгодишна преживяемост без прогресия бе установена при 163 пациентки (75.8%).

Най – добра петгодишна преживяемост без рецидив имат групата пациентки, регистрирани през 2005г. - 90%, следвани от регистрираните през 2002г. с 87.1% (фиг. 10).

Най – ниска петгодишна преживяемост без прогресия имат диагностицираните през 2004г. – 64.6%.

**Фиг. 10**



### **Дискусия:**

Най- висока преживяемост показват пациентките регистрирани през 2005г. Дали това се дължи на по – съвременни методи на третиране или подобрена идентификация на ранни стадии с логично подобряване на преживяемостта можем само да гадаем. Петгодишната преживяемост не е равностойна на излекуване , както по- рано се приемаше . Вижда се, че от близо 80% обща преживяемост и преживяемост без рецидив на петата година, след десетата година тези проценти спадат на 72%. Това означава, че не всички пациентки , преминали тази времева граница са свободни от заболяването.

Ние използвахме петгодишната преживяемост само като показател за сравняване на тенденции в общата преживяемост и времето на настъпване на рецидив. Освен това за изследване на групи регистрирани през различни години е добре да имаме равни периоди на

проследяване , за да бъде по – обективен анализът и достоверна оценката ни.

## **ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ**

Прогностичните фактори за ранните стадии на рака на яйчника могат да се разделят в три основни групи:

- 1. Фактори , свързани с пациента .**
- 2. Фактори , свързани с тумора .**
- 3. Фактори , свързани с приложеното лечение.**

По този начин , подредени по групи и според наличната информация , бяха разгледани и проучени най – вероятните прогностични фактори:

### **1. Фактори , свързани с пациента**

- **Възраст**
- **Съболестност**

### **2. Фактори , свързани с тумора**

- **Туморен обем**
- **Стадий**
- **Екстрагенитално тазово разпространение**
- **Хистологичен вариант**
- **Туморен грейдинг**
- **Туморни маркери**
- **Асцит и перитонеална цитология**
- **Рецидив**
- **Билатерален процес**

### **3. Фактори свързани с приложеното лечение**

- Хирургично лечение
- Адювантна химиотерапия

## **АНАЛИЗ НА ПРОГНОСТИЧНИТЕ ФАКТОРИ**

### **Анализ на факторите, влияещи върху общата преживяемост**

За да се анализират най – значимите от всички вероятни фактори използвахме метода на Каплан – Майер, а оценката на влияние с Logrank test. С ROC – curve анализ се определиха праговите стойности. Въведени за анализ бяха 19 потенциални прогностични показатели.

Чрез еднофакторен регресионен анализ във връзка с влиянието им върху общата преживяемост се оцениха като статистически достоверни следните фактори:

- 1. Възраст (по групи) (  $p=0.0001$ ))**
- 2. Възраст до и над 40г. ( $p=0.001$ )**
- 3. Туморни маркери ( $p<0.0001$ )**
- 4. Са 125 ( $p<0.0001$ )**
- 5. Стадий I-II ( $p<0.0001$ )**
- 6. Подстадии ( $p<0.0001$ )**
- 7. Туморен обем ( $p=0.004$ )**
- 8. Тазово разпространение ( $p<0.001$ )**
- 9. Туморен грейдинг( $p<0.0001$ )**
- 10.Билатерален процес( $p<0.05$ )**
- 11.Химиотерапия ((моно с/у комбинирана) ( $p=0.005$ ))**



Количествената оценка на показателите със статистически сигнификантно влияние върху общата преживяемост се проведе чрез регресия на Кокс(табл. 14).

**Таблица 14**

Covariate	B	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Туморни маркери	1,4045	0,3112	<0,0001	4,0737	2,2206 to 7,4729
Възрастови групи	0,3437	0,09695	0,0004	1,4102	1,1673 to 1,7036
Подстадии	0,2846	0,08612	0,0009	1,3293	1,1238 to 1,5724
Туморен обем	-0,5151	0,1601	0,0013	0,5975	0,4372 to 0,8164
Туморен Грейдинг	0,7830	0,1761	<0,0001	2,1880	1,5520 to 3,0848

За оценка на комбинираното влияние на сигнификантните фактори използвахме множествена логистична регресия (Forward). Отчетохме и въведохме категоризиращите променливи и в крайния вариант на уравнението останаха четири от прогностичните фактори (**табл. 15**).

**Таблица 15**

Variable	Coefficient	Std. Error	P	Odds Ratio	95% CI
+ТМ след опер.	1,90755	0,49865	0,0001	6,7365	2,5350 to 17,9019
Подстадий =ПС	2,24398	0,57491	0,0001	9,4308	3,0561 to 29,1023

Тум. Грейдинг=2	1,54482	0,41844	0,0002	4,6871	2,0641 to 10,6437
Тум. Грейдинг=3	2,56791	0,55065	<0,0001	13,0386	4,4311 to 38,3662
Constant	-2,5556				

При туморен Грейд 3 (нискодиференциран карцином) рискът от летален изход е 13 пъти по – голям. При Грейд 2 рискът е приблизително 5 пъти по -голям.

Наличието на позитивен туморен маркер след операцията води до около 7 пъти по-голям риск от летален изход.

Рискът от екзитус за пациентките във ПС подстадий е по- висок с повече от 9 пъти . Туморният обем и възрастта отпаднаха като равностойни по значимост показатели за общата преживяемост, в крайния вариант на уравнението.

### **Анализ на факторите, влияещи върху преживяемостта без рецидив .**

Анализът на факторите влияещи върху преживяемостта без рецидив при жени с епителен овариален карцином се осъществи чрез методите на **Каплан-Майер и Logrank** – методи за оценка на количествено влияние.

Количествената оценка на факторите, имащи сигнификантно влияние върху преживяемостта без рецидив се проведе чрез **анализ тип регресия на Кокс.**

Вероятните прогностични фактори за оценка , които въведохме , са общо 19. Чрез еднофакторен регресионен анализ се определиха статистически достоверните фактори, влияещи върху преживяемостта без прогресия:

1. АХТ ( $P=0,002$ )
2. Туморни маркери ( $P<0,0001$ )
3. Възрастови групи ( $P=0,0001$ )
4. Са 125 ( $P<0,0001$ )
5. Стадий I –II ( $P<0,0001$ )
6. Подстадии ( $P<0,0001$ )
7. Туморен обем ( $P=0,003$ )
8. Тазово разпространение ( $P<0,001$ )
9. Туморен грейдинг ( $P<0,0001$ )

Прогностичните фактори , показали най – статистически сигнификантно влияние след Кокс – пропорционална регресия , бяха: всички туморни маркери, възрастови групи, стадий и туморен грейдинг.

След оценка за комбинирано влияние , чрез множествена логистична регресия (Forward) и отчитане на категоризираните променливи , в края

на уравнението останаха **четири сигнификантни прогностични фактори**, влияещи върху преживяемостта без рецидив (табл. 16).

**Табл. 16**

Variable	Coefficient	Std. Error	P	Odds ratio	95% CI
TM постоп.(+)=1	2,65412	0,53758	<0,0001	14,2124	4,9553 to 40,7632
Възrastови_групи =6 (>70г.)	2,51389	0,51532	<0,0001	12,3529	4,4990 to 33,9172
Подстадий =ПВ	2,09535	0,55013	0,0001	8,1283	2,7651 to 23,8935
Подстадий =ПС	2,95271	0,59074	<0,0001	19,1577	6,0186 to 60,9803
Constant	-2,4619				

Тест за съответствие на моделите ( Hosmer & Lemeshow test)  $P = 1,0000$ .

При статистически сигнификантните фактори, влияещи върху преживяемостта без рецидив има три промени в сравнение с общата преживяемост:

- Появява се фактора “Възrastови групи“ с подкатегория б-а възрастова група(>70г.).

- Туморният грейдинг отпадна от най – значимите за настъпване на рецидив фактори
- Появи се и подкатегория 5 на фактора подстадий (IIВ).

Рискът от развиване на рецидив при жените във II В подстадий е осем пъти по – висок, а във II С стадий – 19 пъти по - висок.

Жените на 70 и повече - годишна възраст , към времето на диагнозата, са изложени на 12 пъти по – висок риск от рецидив.

Рискът от рецидив при положителни туморни маркери след операцията е около 14 пъти по – висок.

## ПРОГНОСТИЧНИ ГРУПИ

### Прогностични групи за общата преживяемост

С помощта на еднофакторен Кокс – регресионен анализ бяха определени факторите, притежаващи статистически сигнификантно влияние върху общата преживяемост на пациентки с ранен епителен овариален рак. За оценка на кумулативното влияние на сигнификантните фактори бе използван **мултиплен (многофакторен) регресивен анализ**.

Според получените резултати и техните анализи можем да разделим пациентките в три прогностични групи с идеални граници според прогностичните фактори:

- С най-благоприятна прогноза са пациентките с клиничен IA до ПА подстадий, Грейд 1, с отрицателни туморни маркери след операцията.
- Неблагоприятна е прогнозата при умеренодиференцираните (Грейд 2), ПВ подстадий или положителни туморни маркери след операцията.
- Най–неблагоприятна прогноза имат пациентките с нискодиференцирани тумори (Грейд 3), ПС подстадий и високи стойности на туморните маркери след операцията .

Разбира се , такова идеално разпределение на пациентките на групи не се случва в действителност, затова съставянето на прогностичните групи протече по следната методика:

## **Класифицираща методика чрез кумулиране на риск .**

Този принцип на съставяне на прогностични групи има по – голяма практическа стойност и дава възможност за индивидуална оценка и подход към всеки случай.

Последователността на основните стъпки в методиката са :

### **1. Определяне рисковите прогностични фактори за летален изход.**

- Високи стойности на туморните маркери след операцията (>35 U/ml).
- Грейд 2 или 3 на тумора
- Подстадий ПВ или ПС

### **2. Оформяне и дефиниране на прогностични групи**

**Група с нисък риск** – това са пациентките, при които отсъстват рискови прогностични фактори.

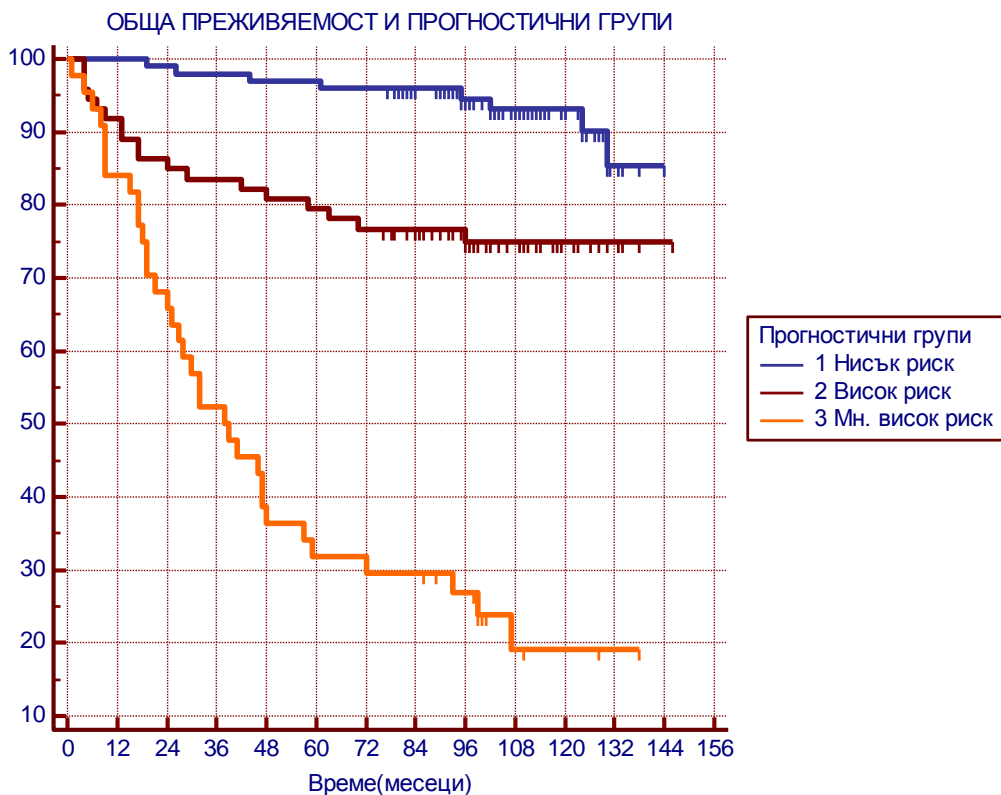
**Група с висок риск** – Пациентки с един от изброените рискови прогностични фактори.

**Група с много висок риск** - Пациентки с два или повече от изброените рискови фактори .

### 3. Графичен анализ на преживяемостта на прогностичните групи

Чрез графичен анализ по Метода на Каплан – Майер се визуализираха общата преживяемост (фиг. 40) и кумулативния риск (фиг. 41) на трите прогностични групи.

Фиг. 40



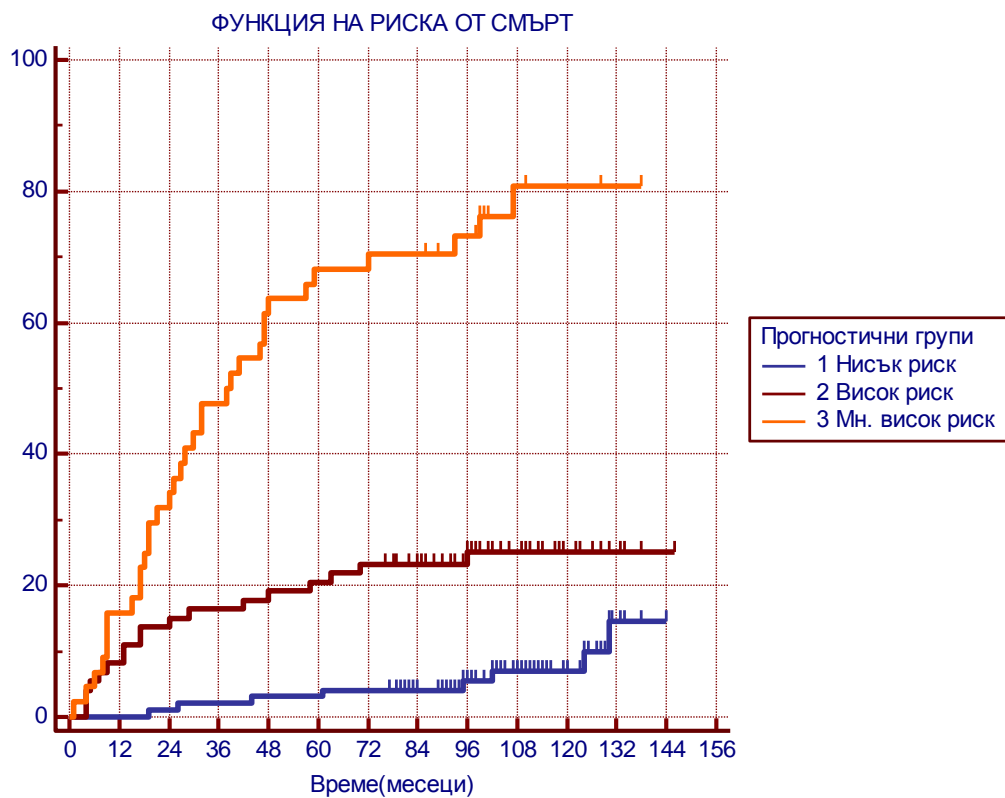
Графиката на групата с висок риск се приближава като характеристики до средната обща преживяемост на извадката.

Графиката на групата с много висок риск е значително по стръмна и достига стойности под 20% в края на изследвания период.



Вижда се ясната разлика в тенденциите за обща преживяемост на различните графики, което обосновава подхода ни при избора на прогностичните групи.

**Фиг. 41**



Significance  $P < 0,0001$

Рискът от летален изход за втора прогностична група е четири пъти по – висок, а за трета – 18 пъти по висок.

## **Петгодишна преживяемост**

Петгодишната прогноза за преживяемост на диагностичните групи е :

1. Група с нисък риск – 97%
2. Група с висок риск – 79%
3. Група с много висок риск – 32%

## **Прогностични групи за преживяемостта без рецидив .**

Прогностично значимите от статистическа гледна точка показатели, влияещи върху преживяемостта без рецидив на пациентките с ранен епителен овариален рак се определиха чрез еднофакторна регресия. Комбинираното влияние на сигнификантните фактори бе оценено чрез мултиплен регресивен и логистичен анализ.

Според получените резултати и техните анализи можем да разделим пациентките в **три прогностични групи** с идеални граници , според прогностичните фактори:

- **С най – благоприятна прогноза** са пациентките под 40 г. или между 50-70г., с клиничен IA до IIA подстадий и отрицателни туморни маркери след операцията.
- **С неблагоприятна прогноза** са пациентките между 40 и 50 г., IIB подстадий или положителни туморни маркери след операцията

- **С най – неблагоприятна прогноза** са пациентките над 70г., ПС подстадий и високи стойности на туморните маркери след операцията (>35 U/ml.).

И тук е използвана същата методика , както при общата преживяемост:

### **1. Определяне рисковите прогностични фактори за възникване на рецидив.**

- Високи стойности на туморните маркери след операцията (>35 U/ml.).
- Възраст над 70г. или (втората по риск възр. гр.) 40 – 50г.
- Подстадий ПВ или ПС

### **2. Оформяне и дефиниране на прогностични групи**

**Група с нисък риск** – това са пациентките, при които отсъстват рискови прогностични фактори.

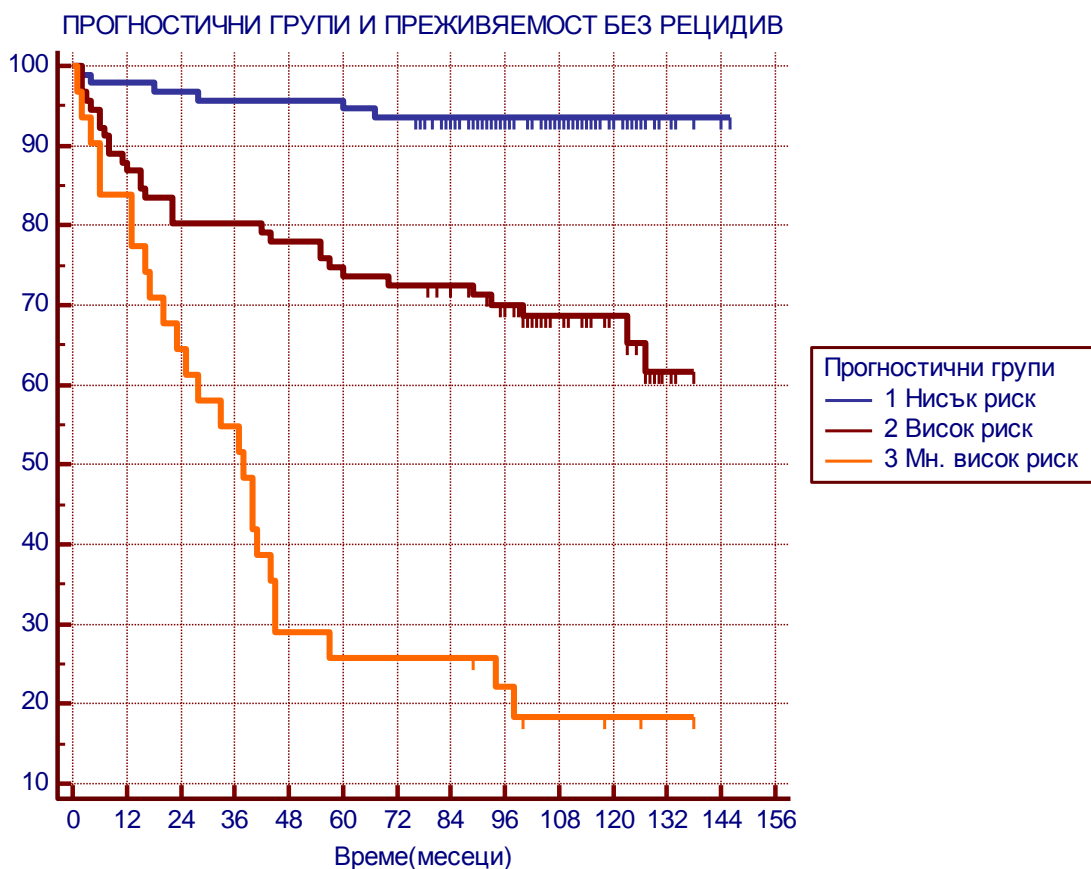
**Група с висок риск** – Пациентки с един от изброените рискови прогностични фактори.

**Група с много висок риск** - Пациентки с два или повече от изброените рискови фактора

### **3. Графичен анализ на преживяемостта на прогностичните групи**

Чрез Метода на Каплан – Майер се вижда сигнификантно понижаване на средната преживяемост до настъпване на рецидив с повишаване на риска в съответната рискова група (**фиг. 42**).

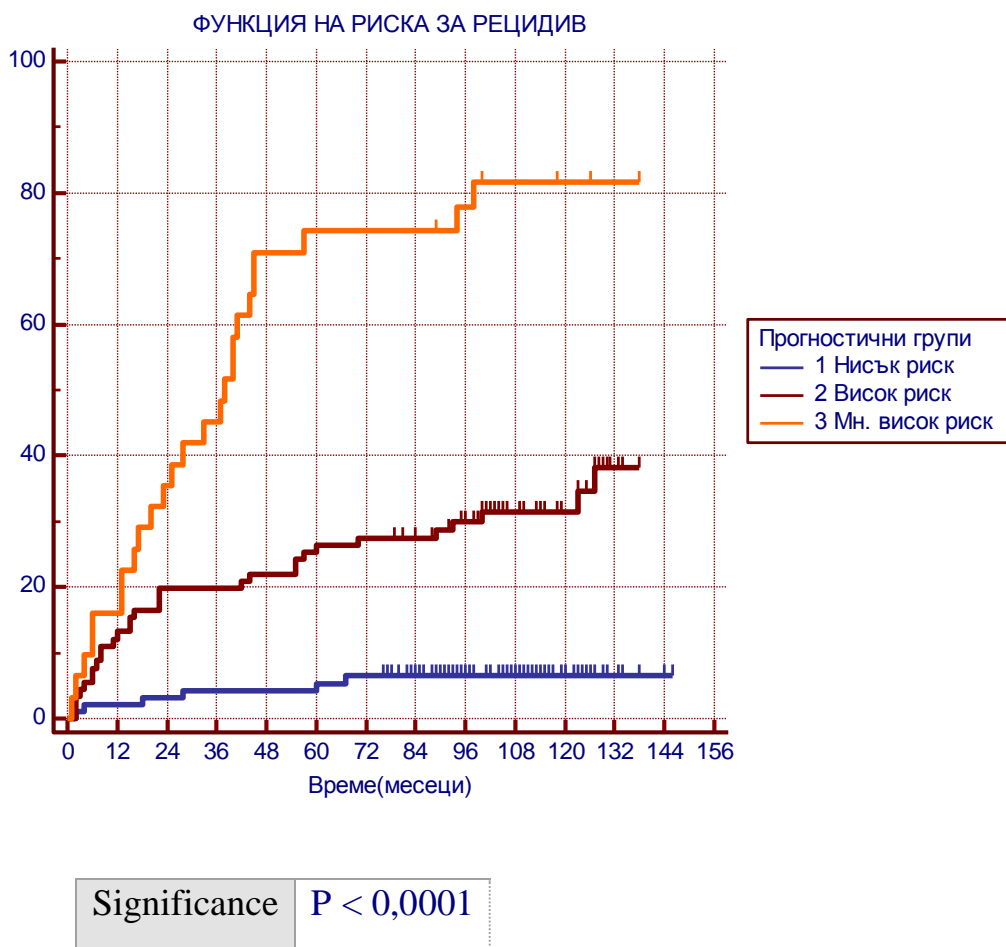
Фиг. 42.



От фиг. 42 се вижда колко стръмно се спуска кривата на групата с много висок риск и до колко ниски стойности достига.

Преживяемостта без рецидив за първата група е със значително по-полегата графика и по-високи крайни стойности от тази на втората група, която е с подчертано по-полегата крива и по-високи крайни стойности от тази на третата група.

Фиг. 43



Рискът от настъпване на рецидив за втора прогностична група е 6 пъти по – висок а за трета прогностична група 21 пъти по – висок.

## РАННАТА ДИАГНОСТИКА КАТО ПРОГНОСТИЧЕН ФАКТОР

Все по – често в съвременната литература се срещат съобщения и проучвания, поставящи под съмнение или направо оборващи

митологизираното правило, че **„Ракът на яйчника няма ранни симптоми“**.

През 2011 г. Хипсли – Кокс и Коупланд разработват алгоритъм за определяне на риска от рак на яйчника при жени със и без симптоми. В тяхното групово проучване те използват прогностичен комплекс от симптоми, за да предвидят заболяемостта от рак на яйчника. Изследването им показва, че 10 % от жените с най – висок предсказан риск са били 63% процента от всички случаи на рак на яйчника, диагностицирани в следващите две години.

В нашето проучване само пет от жените са получили диагнозата си след профилактичен преглед.

При 107 жени е имало неспецифични оплаквания : болка, тежест, подуване, атипично кръвотечение, обстипация, гадене и др. Най – често единственият симптом е бил болката, срещан при 47% от жените. След тях са жените с два и повече симптома (34%).

Поради факта, че като настоящето изследване обхваща пациентки само с ранен стадий (I-II ) на овариален рак, може с основание да се твърди, че това са били ранни симптоми .

От жените с оплаквания , 90% са диагностицирани от IA до IIA стадий включително , а 83% от тях са живи.

Причината да обсъждаме ранната симптоматология, свързана с рака на яйчника е убеждението, че ранната диагностика може да бъде разглеждана като един от най- сериозните, дори **най – сериозния, благоприятен прогностичен фактор** за жените, страдащи от това заболяване. Достатъчно е да сравним общата преживяемост и

преживяемостта без прогресия при ранен и авансирал стадий , за да се убедим в това твърдение.

От 215 пациентки с ранен епителен овариален рак 105 са със съпровождаща маточна патология. Най чести са: лейомиома, аденомиоза, хиперплазия, карцином на ендометриума. Тези данни са в подкрепа на хиперестрогенната теория, като общ етиологичен фактор за гениталните малигнени заболявания.

Оказва се, че проблемът не е в липсата на ранни симптоми на рака на яйчника, а по- скоро в тяхното negliжиране и подценяване , в повечето случаи от самите пациентки.

Налага се необходимостта от разработване на алгоритъм, подобен на този на Хипсли – Кокс и Коупланд, който да включва симптомокомплекс и скринингови методи за прогноза на рисковите групи , който да бъде интегриран в профилактичното проследяване на женското население у нас . Това неминуемо ще доведе до подобрена ранна диагностика, а респективно и до по – добра преживяемост на пациентките с карцином на яйчника..

Дотогава би трябвало да използваме познатите ни, макар и не перфектни скринингови методи.

Все по – разпространено е схващането, че при жените над 40 г. възраст трябва поне веднъж в годината, а при допълнително рисковите популации и по – често , да се провежда вагинална ултрасонография на яйчниците и изследва нивото на Са – 125.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ракът на яйчника- най – смъртоносното от всички злокачествени заболявания на гениталиите при жените , ще бъде все повече и по– подробно изучаван като разновидности, агресивност, рекурентност и повлияване от различни видове терапии.

Оптимизиране на лечението на рака на яйчника трябва да се търси **в три основни направления :**

- проучване на различни схеми и режими на приложение на вече популярни медикаменти и методи .
- разработка и интегриране на нови експериментални методи .
- подобряване на диагностиката.

Анализираха се **общата преживяемост и преживяемостта без рецидив** , както и **петгодишната преживяемост** . .

Проведеният подробен анализ на прогностичните фактори в ранните стадии на епителен овариален рак, индивидуалното и груповото им влияние върху общата преживяемост , както и преживяемостта без рецидив , излъчи няколко сигнификантни, независими, прогностични фактори , с чиято помощ се създадоха прогностичните групи с различен по степен риск.



Хирургичното лечение остава основният метод за лечение на овариалния рак. Оптималното хирургично стадиране е прилагано по – рядко от необходимото.

Нашата надежда е, че систематизирането и анализът на данните, които проведохме ще послужат , както на лекарите , в чиито ръце е борбата с овариалния карцином , така и за бъдещите научни разработки в това направление.

Нашите проучвания затвърдиха убеждението , че ранни симптоми при овариален рак има – теза , споделяна от много съвременни автори.

Ранното откриване на епителен овариален карцином е стремеж повечето от пациентките да бъдат откривани в I-ви и II – ри стадий. На база сравнение на преживяемостта на тези стадии , с тази на авансиралия рак на яйчника, можем да причислим ранната диагностика като благоприятен прогностичен признак.

Актуализирането и оптимизирането на диагностиката и лечението на рака на яйчника у нас се налага като необходимост.

Прогностичните групи дават възможност за съчетаване на принципни указания и регламенти с индивидуален подход при лечение на това злокачествено заболяване.

## ИЗВОДИ

1. Най често срещаните злокачествени яйчникови тумори са епителните. От 254 пациентки, регистрирани с яйчникови малигноми в периода 2000 – 2005г., от проучването поради неепителен хистологичен вид отпаднаха само 15 (6%). Останалите 94% от ранните злокачествени яйчникови тумори са епителни карциноми.
2. Повечето смъртни случаи (75%) настъпват в първите четири години след операцията., а по – голяма част от рецидивите се случват през първите пет години - 83.6%.
3. Петгодишната обща преживяемост при ранен епителен овариален карцином не е равностойна на оздравяване (20% от починалите умират след петата година.), а петгодишната преживяемост без рецидив при ранен епителен овариален карцином не изключва рекурентно заболяване (15% от пациентките с релапс на заболяването получават рецидив след петата година).
4. Пациентките с епителен овариален рак във възрастова група 45 – 50г. спадат към високорисковите контингенти. Причината за по – ниската преживяемост в тази възраст вероятно се дължи на хиперестрогенната и хипергонадотропната фази на ендометриума, които се асоциират с усилена пролиферация и митотична активност на повърхностния епител на яйчника.

5. Пациентки с ранен епителен овариален рак до 40г. възраст са с благоприятна прогноза и с много добри шансове за оцеляване след оперативно лечение и адювантна химиотерапия според указанията .
6. Първичен тумор с размер над 10 см. носи повече от 2 пъти по – голям риск от летален изход за пациентките с ранен епителен овариален рак от туморите под 10 см.
7. Подстадий ІС, свидетелстващ за екстрагенитално разпространение с позитивна перитонеална цитология или малигнен асцит, би следвало да се интерпретира клинично като ІІІ стадий, поради значително по – ниските стойности на общата и петгодишната преживяемост, съпоставими със данни в световната литература, отговарящи на ІІІВ клиничен стадий.
8. Туморите с нисък малигнен потенциал ТНМП могат да се причислят към благоприятните прогностични фактори поради много добрата преживяемост (94.7%).
9. Има основание някои съвременни автори да предлагат грейдинг системата да бъде двустепенна. В нашата методика с натрупване на рискови фактори за оценка и определяне на прогностичните групи и туморите с Грейд 2 и тези с Грейд 3 повишават риска на групата с 1.
10. Въпреки все още спорните качества на изследването на Са-125 нивата като скринингов метод, неговата роля за проследяване

след операцията за наличие на рецидив и оценяване на химиотерапевтичното лечение е значителна.

11. Наличието на асцит, както и неговия обем не повлияват преживяемост и преживяемостта без прогресия при ранен епителен овариален рак. Присъствието на малигнени клетки в асцита вече оказва сигнификантно влияние на тези показатели.
12. Засягането и на двата яйчника от епителен овариален рак в ранен стадий очертава тенденция за по- лоша прогноза в сравнение с унилатералния процес по отношение на преживяемостта
13. Хирургичното стадиране на пациентки с ранен епителен овариален рак е често субоптимално. Около 1/3 от пациентките са подстадирани. Подобрената идентификация на действителен 1 ст. води до подобрена преживяемост на пациентките в тази група..
14. Пациентките с епителен овариален рак имат по – добра прогноза ако са оперирани според указанията, от онкогинеколози и в специализирани болнични заведения.
15. Адювантната химиотерапия при ранен епителен овариален рак подобрява общата преживяемост и преживяемостта без рецидив при следните групи пациентки:

**Всеки подстадий от IA до IC със туморен грейд 2 или 3**

**Пациентки с IV и по – висок стадий**

## **Субоптимално стадирани пациентки**

16. Оптимално стадирани пациентки с добре диференцирани тумори в стадии IA до IIА може да не се подлагат на АХТ, поради липсата на позитивен ефект върху преживяемостта на тази група.
17. Прилагането на три и повече химиотерапевтични агенти не подобрява общата преживяемост на пациентки, показани за адювантна химиотерапия
18. Независими прогностични фактори за общата преживяемост са клиничния подстадий, туморния грейдинг и постоперативните туморни маркери, а за настъпване на рецидив- клиничния стадий, постоперативните туморни маркери и възрастта.
19. Оформянето на прогностични групи въз основа на независимите прогностични фактори за общата преживяемост може да играе важна роля за индивидуалния подход при първичното хирургично и адювантно лечение, както и за режима на проследяване на пациентките.
20. Половината случаи с епителен овариален рак протичат със съпровождаща маточна патология.
21. Епителния овариален рак може да има ранни симптоми и те не бива да се подценяват. Ранната диагностика е един от най – значимите благоприятни фактори за рака на яйчника.

## **ПРИНОСИ**

1. За пръв път в България е направено ретроспективно клинично - епидемиологично проучване, обхващащо 215 пациентки с ранен епителен овариален карцином, проследени в Онкологичните Диспансери на Стара Загора и Бургас за периода януари 2000г. – март 2012г.
2. Направен е подробен преглед и анализ на най – съвремените публикации в световната литература.
3. Показана е съвременна актуализация на патохистологичните стадии на рака на яйчника по FIGO и TNM класификации.
4. Създадена е анкетна карта за систематизирано събиране на данни за жени с ранен епителен овариален карцином.
5. Представено е разпределението на клиничните характеристики на пациентките, включени в извадката.
6. Анализирани са особеностите на общата преживяемост на проучваната група
7. Определени са факторите, влияещи върху преживяемостта без рецидив.
8. Определени са факторите, влияещи върху общата преживяемост
9. Направена е количествена оценка на индивидуалното и груповото влияние на сигнификантните прогностични фактори върху общата преживяемост.

10. Направена е количествена оценка на индивидуалното и груповото влияние на сигнификантните прогностични фактори върху преживяемостта без рецидив.
11. За пръв път в България е използвана оригинална класифицираща методика чрез кумулиране на риск за сформирание на прогностични групи.
12. За пръв път в България се обособяват три прогностични групи с различно висок риск от летален изход при ранен стадий на епителен овариален карцином.
13. За пръв път в България се обособяват три прогностични групи с различна степен на риск от възникване на рецидив при ранен стадий на епителен овариален карцином.
14. За пръв път в България се разглежда ранната диагностика като благоприятен прогностик за пациентките с епителен овариален карцином.
15. За пръв път в България се обсъждат ранни симптоми на овариалния карцином.

# ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение 1:

### АНКЕТНА КАРТА

#### 1. Източник

ЛАК

ИЗ

Друг

#### 2. Фамилна анамнеза

Положителна

Отрицателна

#### 3. Възрастова група

<40г.

40 – 45г.

>45г.

#### 4. Паритет

Нулипари 1 раждане 2 и повече раждания 1-во раждане след 30г.

#### 5. Менструален цикъл

Редовен

Интервал

Продължителност

Количество

Нередовен

#### 6. Менархе



Ранно

Навременно

Късно

**7. Менопаузален статус**

До 45г.

45-50г.

>50г.

**8. Предоперативно стадиране**

Чрез бимануална палпация

Чрез ехография

**9. Хормонално лечение**

**10. Първи симптом**

**11. Съпровождащи заболявания**

**12. Туморен обем**

**13. Наличие на асцит**

**14. Хирургично стадиране**

Без л. Дисекция

С л. Дисекция – тазова

С л. Дисекция – парааортална

**15. Стадий на заболяването**

I

II

III

IV

**16.Хистологичен вид**

**17.Туморен грейдинг**

G1

G2

G3

**18.Втори стадий засягане на:**

Матка

Тръба

**19.Газово разпространение на тумора**

**20.ДНК – плоидност**

**21.Перитонеална цитология**

Положителна

Отрицателна

**22.Хормонален рецепторен статус**

EP(-)

EP(-)

EP(+)

EP(+)

PP(-)

PP(+)

PP(+)

PP(-)

**23.Нуклеарен грейдинг (нуклеарна атипия) повишаващ грейдинг с  
1**

**24.Туморни маркери**

Ca125

ОССА

алфа - фетопротеин

**25.Вид хирургично лечение**

Оофоректомия

ЛХТ с двустранна аднексектомия, оментектомия, апендектомия

Лимфна дисекция

## **26.Обем на извършената лимфна дисекция**

Частична

Тазова

Парааортална

Екстензивна

Брой на л.в.

## **27.Адювантно лечение**

Химиотерапия

Хормонотерапия

Лъчетерапия

## **28.Преживяемост**

До 3 г.

3 - 5г.

5 – 10г.

>10г.

## **29.Усложнения в следствие на радикалната терапия**

Показателите: ДНК – плоидност, хормонален рецепторен статус и нуклеарен грейдинг бяха предварително заложиени за проучване, но впоследствие отпаднаха от изследването поради инсуфициентност на данните

## Приложение 2 :Актуална стадираща класификация за рак на яйчника

TNM	FIGO	ПАТОХИРУРГИЧНА НАХОДКА
TX		Първичен тумор не може да се изследва
T0		Няма доказателства за първичен тумор
T1	I	Тумор, ограничен в яйчниците (единия или двата)
T1a	IA	Туморът е ограничен в единия яйчник, интактна капсула, без тумор на повърхността на яйчника, без малигнени клетки в асцита и перитонеалните смивове
T1b	IB	Туморът е ограничен в двата яйчника, интактна капсула, без тумор на повърхността на яйчника, без малигнени клетки в асцита и перитонеалните смивове
T1c	IC	Туморът е ограничен в единия или двата яйчника с едно от следните: руптурирала капсула, тумор на повърхността на яйчника, малигнени клетки в асцита или перитонеалните смивове
T2	II	Туморът включва единия или двата яйчника с тазово разпространение
T2a	IIA	Разпространение и/или импланти в матката и/или тръбата (тръбите); без малигнени клетки в асцита или перитонеалните смивове

T2b	IIb	Разпространение към други тазови тъкани; без малигнени клетки в асцита или перитонеалните смивове
T2c	IIc	Тазово разпространение (T2a или T2b) с малигнени клетки в асцита и перитонеалните смивове
T3	III	Туморът включва единия или двата яйчника с микроскопски потвърдени перитонеални метастази извън таза
T3a	IIIa	Микроскопски перитонеални метастази извън таза (без макроскопски тумор)
T3b	IIIb	Микроскопски перитонеални метастази извън таза 2 см. или по – малко в най – големия си размер
T3c	IIIc	Микроскопски перитонеални метастази извън таза >2 см.
Регионални лимфни възли (N)		
TNM	FIGO	
NX		Регионалните лимфни възли не могат да бъдат изследвани
No		Няма регионални лимфни метастази
N1	IIIc	Метастази в регионалните лимфни възли

## Далечни метастази

TNM	FIGO	
M0		Няма далечни метастази
M1	IV	Далечни метастази ( изключва перитонеални метастази)

### Бележки:

- Наличието на немалигнен асцит не е класифицирано. Наличието на асцит не влияе на стадирането ако няма малигнени клетки
- Метастази на капсулата на ч. Дроб са **T3/стадий III**; на чернодробния паренхим – **M1/стадий IV**. Плевралния лаваж със позитивна цитология е **M1/стадий IV**.

Последно актуализиране 20 май 2011г. (C William Helm, MBCh, MA, FRCS(Edin), FRCS; Chief Jules E Harris, MD)

### Приложение 3:

**Пет – годишната преживяемост (закръглени до най – близкото цяло число) за епителен овариален рак по стадии от класификацията на FIGO :**

- Stage IA - 87%
- Stage IB - 71%
- Stage IC - 79%
- Stage IIA - 67%

- Stage IIB - 55%
- Stage IIC - 57%
- Stage IIIA - 41%
- Stage IIIB - 25%
- Stage IIIC - 23%
- Stage IV - 11%

Обща преживяемост – 46% (актуализирано 2012г.)

#### **Приложение 4:**

**Обща петгодишна преживяемост на пациентки с тумори с нисък малигнен потенциал (ТНМП) по стадии по FIGO:**

- Stage IA - 93%
- Stage IB - 90%
- Stage IC - 91%
- Stage IIA - 88%
- Stage IIB - 86%
- Stage IIC - 100%
- Stage IIIA - 29%
- Stage IIIB - 75%
- Stage IIIC - 62%
- Stage IV - 30%

**НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:**

- 1. Н. Лазаров, Л. Лазаров , С. Лазаров, Оперативното лечение - прогностичен фактор за пациентки с рак на яйчника I- II ст., Акуш и гинекол.**
- 2. Н. Лазаров, Л. Лазаров , С. Лазаров, РОЛЯ НА АДЮВАНТНАТА ХИМИОТЕРАПИЯ КАТО ПРОГНОСТИЧЕН ФАКТОР ЗА ПАЦИЕНТКИ С РАНЕН ЕПИТЕЛЕН ОВАРИАЛЕН РАК (I – II ст.), Акуш и гинекол**
- 3. Н. Лазаров, Л. Лазаров , С. Лазаров, Лапароскопия и ранен овариален рак, Акуш и гинекол**