

Eva-Britt Tågsjö, överläkare, onkologkliniken (*eva-britt@ltkalmar.se*)

Gheorghe Andreescu, överläkare, kvinnokliniken

Per Rosenberg, med dr, överläkare, kliniken för gynekologisk onkologi; samtliga Universitetssjukhuset, Linköping

# Jacobs index – enkelt sätt att avgöra om bäckentumör hos kvinna är malign

Redan 1975 visade Griffiths [1] att graden av tumörreduktion vid primär ovarialcancerkirurgi är starkt korrelerad till överlevnad. Han rapporterade då en serie patienter som genomgick primär cytoreduktiv kirurgi följt av cytostatikabehandling med en alkylare. Eftersom den kemoterapeutiska behandlingen var densamma hos alla patienter kunde man bestämma överlevnaden som en funktion av mängd kvarvarande tumör vid kemoterapins början. Medianöverlevnaden var direkt korrelerad till mängden (diametern) kvarvarande tumör [2]. Efter Griffiths originalarbete [1] har ett flertal rapporter [3, 4] bekräftat betydelsen av primär cytoreduktiv kirurgi.

För att uppnå optimala förutsättningar för primär kirurgisk tumörreduktion hos en kvinna med en bäckenresistens där malignitet inte kan uteslutas är det viktigt att preoperativt planera och samla resurser och kompetens.

Jacobs och medarbetare har konstruerat ett lättberäknat index som enligt författarna med stor säkerhet preoperativt förutsäger malignitet/icke malignitet hos kvinnor med bäckenresistens [1].

För att värdera metoden i Sverige genomfördes denna studie.

## Studiedesign

Totalt inkluderades 272 kvinnor >30 år där explorativ kirurgi planerades på grund av en, vid gynekologisk undersökning, påvisad bäckenresistens. Patienterna rekryterades från kvinnoklinikerna vid sjukhusen i Eksjö, Värnamo, Jönköping, Kalmar, Västervik och Linköping.

Förutom rutinmässig preoperativ utredning beräknades index enligt Faktaruta 1. Analyserna av tumörmarkören CA-125 utfördes vid laboratorier vid sjukhusen i Norrköping (normalvärde <35 U/l) respektive Jönköping (normalvärde <20 U/l) med Meia-teknik (microparticle enzyme immuno assay). Skillnaden i referensområde ändrar inte utfallet i resultatet.

## Resultat

Av 272 inkluderade var 263 evaluerbara. 68 av de evaluerbara patienterna hade ett index >200 (medelvärde 5 924 sic!). 53 av dessa patienter hade verifierad malign sjukdom (77 procent) varav 47 (69 procent) hade ovarialcancer (Tabell I). Sta-



## SAMMANFATTAT

En av de viktigaste prognostiska faktorerna vid ovarialcancerkirurgi är graden av tumörreduktion.

Jacobs och medarbetare har beskrivit en enkel metod för att preoperativt värdera risken för malignitet hos kvinnor med bäckenresistens där kirurgi planeras.

Ett index baserat på tre enkla variabler: menopausstatus, ultraljudsfynd (poängsumma) och värdet av tumörmarkören CA-125 beräknas, och ett värde >200 förutsäger med hög säkerhet malignitet.

Metoden har under perioden 1998–2000 prövats i sydöstra sjukvårdsregionen på sammanlagt 263 evaluerbara patienter med bäckentumör. 68 patienter hade ett index >200. Av dessa visade sig 53 ha en verifierad malignitet varav 47 en gynekologisk cancer (92 procent specificitet och 89 procent sensitivitet).

Studien bekräftar att Jacobs index kan vara en enkel och billig hjälp att planera kirurgi för kvinnliga patienter med bäckenresistens, där tillräcklig gynekologisk och annan kompetens finns.

diefördelningen bland patienterna med ovarialcancer framgår av Tabell II.

14 av de 195 patienterna med ett index mindre än 200 hade malign sjukdom (7 procent), varav 12 (6 procent) hade invasiv ovarialcancer (6 patienter hade seropapillär och 3 patienter mükinos ovarialcancer, 2 patienter hade ovariell granulöscellstumör och 1 patient ett lågmalignt stromacellssarkom utgåendet från ovarium). 2 patienter (1 procent) med ett index under 200 hade en annan, icke gynekologisk cancer.

Av de 12 patienterna med invasiv ovarialcancer och ett index mindre än 200 var 6 i stadium I, 3 i stadium II och 3 i stadium III (Tabell II).

Samtliga 9 (5 procent) patienter med borderlinetumörer

## II Fakta 1

### Beräkning av Jacobs index

#### Vaginal ultraljudsundersökning (U)

Multicystisk resistens: 1 poäng

Bilaterala resistenser: 1 poäng

Solida partier: 1 poäng

Ascites: 1 poäng

Intraabdominella metastaser: 1 poäng

0–1 poäng: U=1

2–5 poäng: U=3

#### Menopausstatus (M)

Pre- och perimenopausal: M=1

Postmenopausal (12 månader sedan senaste menstruation alternativt  $\geq 50$  år om tidigare hysterektomi): M=2

#### CA-125

Värdet av tumörmarkören CA-125 uttryckt i U/l

Jacobs index räknades fram genom att multiplicera värdet för ovanstående variabler enligt  $U \times M \times CA-125$ . Ett värde över 200 indikerar enligt Jacobs hög risk för malignitet.

**Tabell I.** Morfologisk diagnos hos 68 patienter med index >200.

Morfologisk diagnos	Antal
<i>Gynekologiska maligniteter</i>	
Seropapillär ovarialcancer	31
Mukinös ovarialcancer	5
Endometroid ovarialcancer	5
Klarcellig ovarialcancer	1
Odifferentierad ovarialcancer	1
Müllersk blandtumör	3
Granulosacellstumör	1
	47
<i>Icke gynekologiska maligniteter</i>	
Bröstcancermetastas	2
Peritonealcancer	2
Gallblåsecancer	1
Lymfom	1
	6
<i>Benign sjukdom</i>	
Endometriosis	3
Annan benign sjukdom	12
	15

hade ett index <200 med ett medianvärde på 60. 7 av dessa befanns vara i stadium I, 1 i stadium II och 1 i stadium III.

## II Diskussion

I Jacobs originalarbete [2] användes 0 som minsta möjliga ultraljudspoäng. I ett försök att uppnå bättre diskriminering mellan malign och icke malign sjukdom satte vi, i likhet med andra författare [5], minsta möjliga ultraljudspoäng (U) till 1.

Brytpunkten för index är naturligtvis arbiträr och kan sättas högre eller lägre med åtföljande effekt på sensitivitet och specificitet. Liksom tidigare författare [2, 5-8] anser vi att värdet 200 är optimalt, det vill säga ger den bästa avvägning-

**Tabell II.** Stadiefördelning enligt FIGO (the International Federation of Gynecology and Obstetrics) hos de 47 patienterna med ovarialcancer och index >200 och de 12 patienterna med ovarialcancer och index <200.

	Index >200 (N)	Index <200 (N)
Stadium 0	1	-
Stadium I	5	6
Stadium II	4	3
Stadium III	33	3
Stadium IV	4	-
Summa	47	12

**Tabell III.** Specificitet och sensitivitet om brytpunkt för index sätts till 200. Resultat från denna och tidigare studier.

Författare	Antal patienter	Specificitet (procent)	Sensitivitet (procent)
Jacobs 1990 [2]	143	97	85
Prys-Davies 1993 [6]	124	89	78
Tingulstad 1996 [7]	173	96	71
Hagen 1998 [5]	365	92	71
Denna studie	271	92	89

en mellan specificitet och sensitivitet. Höjning av brytpunkten för index har testats av Hagen och medarbetare [5, 6], men detta sänkte sensitiviteten utan att väsentligt öka specificiteten.

Malkasian och medarbetare [9] har studerat värdet av CA-125 hos pre- respektive postmenopausala kvinnor med ovarialcancer och funnit en högre sensitivitet och specificitet hos den postmenopausala kvinnan, och det är ju inom denna grupp de flesta patienterna finns.

Beträffande kombination av olika tumörmarkörer, så som CA 15-3, C 19.9, TAG 72.3, CA 72.4 och TATI, har detta studerats av bland andra Gadducci och medarbetare [10] och Jacobs och medarbetare [11] utan att dessa visats väsentligen kunna bidra till den diagnostiska säkerheten, så flera studier behövs i detta ämne.

Naturligtvis kan klinisk undersökning kompletteras med exempelvis datortomografi eller magnetresonanstomografi ge en bra, kanske bättre, preoperativ indikation på att patienten har en avancerad tumorsjukdom. Fördelarna med den här beskrivna metoden är att alla de tre, i metoden använda, variablerna oftast ingår i den basala preoperativa utredningen och att de är billiga och enkla. Det enda extraarbetet blir således en enkel matematisk beräkning.

Enligt resultatet från denna studie, och om man avser att ha beredskap för ovarialcancerkirurgi om index >200, skulle 26 procent av kvinnorna med bäckentumör ha förberetts för avancerad kirurgi med mera extensiv preoperativ utredning och beredskap av urolog och tarmkirurgi med mera.

Om man anser att det bara är patienter som har ovarialcancer som ska förberedas för avancerad kirurgi skulle 8 procent att ha förberetts i alltför stor omfattning.

Om man anser att endast patienter med ovarialcancer stadium III och IV behöver förberedas för extensiv kirurgi skulle 13 procent att ha förberetts alltför extensivt.

Man kan också notera att patienterna med falskt negativt index i huvudsak utgjordes av patienter med ovarialcancer i lägre stadier. Dessa patienter kräver oftast inte så avancerad kirurgi och behöver vanligen därmed inte någon extensiv utredning eller beredskap av annan kompetens.

I vår studie överensstämmer resultatet beträffande sensitivitet och specificitet väl med tidigare gjorda studier [5-7], se

Tabell III. Man har i tidigare studie enligt Hagen och medarbetare [6] undersökt att lägga indexgränsen högre för att primärt urskilja avancerade ovarialcancerfall, men detta förbättrar inte specificiteten av betydelse.

Vi anser bestämt att Jacobs index på ovan beskrivna sätt är ett bra instrument för att preoperativt urskilja de patienter som skulle ha möjlighet till en bättre prognos om man kan förbereda och genomföra operationen på ett adekvat sätt och vid behov remittera till mer specialiserad klinik om kompetens saknas [5].

Detta bekräftas av en helt färsk avhandling från Trondheim av Tingulstad [8].

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

1. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian cancer. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975;42:101-4.
2. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate pre-operative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922-9.
3. Hacker NF, van der Burg ME. Debulking and intervention surgery. *Ann Oncol* 1993;4 Suppl 4:17-22.
4. Hoskins WJ. Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993;71 Suppl 4:1534-40.
5. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk of malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999;93:448-52.
6. Hagen B, Tingulstad S, Onsrud M, Moen M, Kiserud T, Elk-Nes S, et al. Preoperativ identifiering av malign tilstand blant kvinner med oppfylning i bekkenet. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1995;115:820-2.
7. Prys-Davies A, Jacobs I, Woolas R, Fish A, Oram D. The adnexal mass: Benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:927-31.
8. Tingulstad S. Centralisation of primary surgery for ovarian cancer. Feasibility and impact of survival. Trondheim: Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet; 2003.
9. Malkasian GD Jr, Knapp RC, Lavin PT, Zurawski VR Jr, Podratz KC, Stanhope CR, et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(2):341-6.
10. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, Moretti L, Mariani G, Bianco R, et al. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1992;44(2):147-54.
11. Jacobs IJ, Oram DH, Bast RC Jr. Strategies for improving the specificity of screening for ovarian cancer with tumor-associated antigens CA 125, CA 15-3, and TAG 72.3. *Obstet Gynecol* 1992;80:396-9.



= artikeln är referentgranskad