

Zgodnje odkrivanje in presejanje raka jajčnika – želja ali resničnost

Screening and early detection of ovarian cancer – a wish or reality

Igor But*

Ključne besede
jajčnik novotvorbe – diagnostika
tumorski markerji

Key words
ovarian neoplasms – diagnosis
tumor markers biological

Izvleček. Rak jajčnika je glavni vzrok smrti med ginekološkimi raki. Zgodnja diagnoza je prejšnja stvar naključja kot znanstvenega dosežka. Naše možnosti za izboljšanje 5-letnega preživetja bi bile boljše, če bi lahko zgodaj odkrivali oz. diagnosticirali mejno maligne tumorje. Objavljene so diagnostične metode, ki so sicer nespecifične. Zdi se, da sta določevanje vrednosti tumorskega označevalca CA 125 v serumu in ultrazvočna preiskava najbolj obetavni metodi zgodnjega odkrivanja raka jajčnika.

Abstract. Cancer of the ovary is the major killer among gynaecologic cancers. Early diagnosis is generally made by chance rather than by making use of refined scientific methods. Early detection of ovarian carcinoma and identification of borderline tumors would help us improve the currently low 5-year survival in these patients. Nonspecific diagnostic procedures are reviewed. Serum CA 125 assay and ultrasound examination seem to be the most promising methods for early diagnosis of ovarian carcinoma.

Nekateri kazalci raka jajčnika

Rezultati obdelave podatkov Registra za rak Republike Slovenije kažejo, da zavzema rak jajčnika s svojim 5-odstotnim deležem osmo mesto med raki pri ženskah in predstavlja 27 % vseh rakov sistema rodil (1).

Pojavnost raka zmerno narašča, v povprečju za 1,5 % letno. Podatki za Maribor kažejo, da je bilo v desetletnem obdobju 150 novoodkritih primerov te hude bolezni. Groba incidenčna mera znaša 15,63, kumulativna pa 1,38, kar pomeni, da bo ena izmed 70 novorojenk do dopolnjenega 75. leta starosti zbolela za rakom jajčnika (1, 2).

Rak jajčnika redko zasledimo pred 40. letom starosti, pozneje pa pojavnost postopoma narašča, doseže višek med 65. in 75. letom starosti in nato pade. S starostjo bolnic pa sorazmerno raste tudi malignost tumorjev. Pri ženskah, mlajših od 45 let, je le eden izmed 15 tumorjev jajčnika malignen. Pri ženskah, starejših od 50 let, pa je malignen vsak tretji tumor jajčnika (3).

Ker raki jajčnika v zgodnji fazi bolezni ne povzročajo težav oz. so le-te nespecifične, jih odkrijemo relativno pozno. Tako je ob postavitvi diagnoze že več kot 70 % rakov v napredovali fazi, kar pomeni, da niso omejeni samo na malo medenico. Zaradi tega je visoka smrtnost, ki je pri raku jajčnika največja in zavzema 57 % vseh smrti zaradi ginekoloških rakov in tako presega skupno smrtnost endometrijskega raka in raka materničnega

*Mag. Igor But, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2101 Maribor.

vratu (2, 3). Po podatkih Barberja je rak jajčnika v starosti od 40 do 44 let četrti in v starosti od 80 do 84 let peti vodeči vzrok smrti pri ženskah (3). Kljub napredku v diagnostiki in zdravljenju v zadnjem času pa ostaja petletno preživetje nizko (35 %). Če bolezen odkrijemo dovolj zgodaj (tumor stadija I in II), preživi dobo petih let več kot 70 % bolnic (67–79 %), pri napredovali bolezni (tumor stadija III in IV) pa je petletno preživetje bistveno nižje (10–15 %) (4, 5). Vse to so dejstva, ki narekujejo odkritje neke metode, ki bi omogočala zgodnejšo diagnozo, saj je le-ta porok uspešnega zdravljenja.

Metode zgodnjega odkrivanja in presejanja

Izraz zgodnja diagnoza pomeni odkritje raka v začetni fazi. Le-ta je bila do sedaj prej stvar naključja kot strokovnega dosežka (6). Težava je v tem, ker rak jajčnika v začetni fazi zaradi položaja jajčnika v mali medenici ne povzroča kliničnih simptomov oz. jih povzroča le malo, pa še ti so nespecifični (6, 7). Pojav bolečin v zgodnji fazi bolezni pomeni prej zaplet v smislu zavrtitve (torzije) ali razpoka (rupture) tumorozno spremenjenega jajčnika. Velja pravilo, da je treba diagnostično razjasniti vsako zadebelitev v predelu adneksov, še posebej, če je bolnica v obdobju po menopavzi.

Rak jajčnika je bolezen, ki zahteva presejanje. To je potrebno, ker:

- je rak jajčnika glavni vzrok smrti med ginekološkimi raki,
- se najpogosteje pojavlja pri ženskah, ki so v obdobju po menopavzi in pri sorodnicah bolnic z rakom jajčnika,
- ima pri nekaterih predklinični stadij (benigni in mejno maligni tumorji) in
- ima dobro petletno preživetje v prvem stadiju bolezni (> 70 %) (2).

Idealna metoda presejanja bi morala odkriti bolezen v zgodnji, še neinvazivni ali pre-maligni fazi, morala bi biti visoko specifična in občutljiva, imeti bi morala visoko pozitivno napovedno vrednost. Presejalna metoda mora biti varna, lahko in hitro izvedljiva, neškodljiva, neboleča, sprejemljiva za vse bolnice in ekonomsko upravičena. Učinkovitost metode se kaže kot sposobnost izločanja bolnih med zdravimi. Občutljivost je delež obolelih, pri katerih je izid preizkusa pozitiven. Visoka občutljivost preizkusa pomeni majhno število neugotovljenih primerov bolezni in je ključni dejavnik pri presejanju. Specifičnost je delež zdravih z negativnim izidom preizkusa. Presejalni preizkus za rak jajčnika mora imeti občutljivost blizu 100 % in specifičnost večjo od 92 % (2).

Metode zgodnjega odkrivanja vključujejo: klinični ginekološki pregled, citološko preiskavo z aspiracijo dobljene tekočine Douglasovega prostora, ultrazvočni pregled s trebušnim in nožničnim tipalom ter doplerjem in določanje tumorskih označevalcev. Od teh metod sta najbolj obetavna ultrazvok in določanje tumorju pridruženega antigena, tumorskega označevalca CA 125 (2, 8).

Klinični ginekološki pregled

Klinični ginekološki pregled predstavlja pomemben del ocene stanja rodil, vendar lahko ob pregledu odkrijemo le malo asimptomatskih rakov. Rak jajčnika se namreč lahko nahaja globoko v mali medenici. Bolnice so lahko močnejše postave ali pri preiskavi ne

sodelujejo. Pri starejših bolnicah nožnični pregled otežuje ozka, neelastična nožnica. Vse to so možni razlogi, ki otežujejo oz. onemogočajo otipanje. Kot metoda presejanja ima prednost, ker je relativno poceni in lahko izvedljiva. Glavna omejitev metode je zelo slaba občutljivost in specifičnost, saj na ta način lahko odkrijemo le en primer raka na okvirno 10 tisoč nožničnih pregledov in še takrat, ko rak tipamo, je le-ta verjetno že v napredovali fazi (9).

Citološka preiskava

Citološka preiskava tekočine, dobljene s punkcijo Douglasovega prostora (kuldocenteza), po mnenju avtorjev tudi ni dobra presejalna metoda. Postopek je boleč, dokaz malignih celic pa v glavnem pomeni, da tumor ni več v zgodnji fazi bolezni (2). Citološka preiskava se kot diagnostična metoda uporablja le poredkoma. V poštev pride pri starih bolnicah z velikim tveganjem, kjer opeativni poseg ne pride v poštev, z ultrazvočno preiskavo pa odkrijemo ekspanzivni proces v mali medenici ali trebušni votlini, obdan s prosto tekočino. Pri teh bolnicah lahko diagnozo raka jajčnika postavimo na podlagi celic, dobljenih s paracentezo (10).

Nožnični ultrazvok

Boljša diagnostična metoda je nožnični ultrazvok, ki nam je v pomoč pri razlikovanju patologije v predelu jajčnikov. Je zelo dobra metoda, saj jo odlikuje dobra občutljivost (82–95 %), neinvazivnost, velika dostopnost in relativno nizka cena pregleda, medtem ko so glavne pomanjkljivosti slaba ponovljivost preizkusa, kakor tudi relativno visok odstotek lažnopolozitivnih rezultatov, še posebej pri bolnicah, ki so v obdobju pred menopavzo (11). Pri razmejevanju benigno-maligno nam je v pomoč morfološki indeks, kjer se poleg eno- ali obojestranskih in uni- oz. multilokularnosti cist ocenjujejo še pregrade med cistami in se išče prisotnost trdnih delov oz. intracističnih razraščanj, zasevkov ter proste tekočine v trebušni votlini (12). Z uporabo morfološkega indeksa lahko znižamo število lažnopolozitivnih rezultatov, takrat pa, ko se ne moremo odločiti, ali je cista benigna ali maligna, nam je v pomoč doplerska preiskava, ki je prinesla v ultrazvočni pregled povsem novo razsežnost (11).

Ta metoda temelji na dejstvu, da maligni tumorji hitro rastejo, so močno ožiljeni in da stene novih žil vsebujejo le malo gladkega mišičja. Zato je upor toku krvi v žilah zmanjšan, pretok krvi pa povečan. Z barvnim doplerjem lahko odkrijemo področja nove ožiljenosti jajčnika (neovaskularizacija), ki lahko govori v prid zgodnjega nastanka tumorja, prikažemo lahko število, obliko in razpored tumorskega ožilja, medtem ko s pulzirajočim doplerjem odredimo hitrost toka in upor v krvnih žilah (2, 11). Pri razmejitvi med malignim in benignim tumorjem v predelu jajčnikov si pomagamo s t. i. pulzatilnimi in rezistenčnimi indeksi.

Pulzatilni indeks $[P_i = (A-B)/M]$ in rezistenčni indeks $[R_i = (A-B)/A]$ nam podajata razmerje med pretokom krvi v sistoli in diastoli in sta v primerjavi z benignimi tumorji pri rakah jajčnika zaradi nove ožiljenosti spremenjena (A – najvišja frekvenca pri sistoli, B – najvišja frekvenca na koncu diastole, M – srednja frekvenca) (13).

Veliko avtorjev je mnenja, da doplerjev ultrazvok pri oceni mas v predelu jajčnikov nima prednosti pred morfološkim indeksom, preiskavo naj bi uporabljali kot metodo drugega izbora za zmanjšanje števila lažnopolozitivnih izidov (14). Uporabnost doplerjevega ultrazvoka v presejalne namene pa omejuje tako slaba specifičnost metode kakor tudi slaba ponovljivost preiskave in subjektivna razlaga izvidov. Ocena posameznih diagnostičnih metod je prikazana v tabeli 1.

Tabela 1. Ocena uspešnosti posameznih metod v diagnostiki raka jajčnika (13, 15, 16). UZ – ultrazvok, RI – rezistenčni indeks, CT – računalniška tomografija, MR – jedrska magnetna resonanca, PNV – pozitivna napovedna vrednost, NNV – negativna napovedna vrednost, U – enote.

	Nožnični pregled	CA 125 v serumu (< 35 U/ml)	Ultrazvok (nožnični)	Doplerjev UZ (RI)	CT	MR
Občutljivost (%)	74	78	85	87	68	67
Specifičnost (%)	51	67	69	79	56	97
PNV (%)	35	–	68	81	35	95
NNV (%)	85	–	86	85	83	79

Računalniška tomografija in jedrska magnetna resonanca

Boljšo ločljivost in prostorsko orientacijo od nožničnega ultrazvočnega pregleda dosežemo z računalniško tomografijo in jedrsko magnetno resonanco, vendar so glavne slabosti omenjenih metod predvsem visoka cena preiskave in nedostopnost. V primerjavi z računalniško tomografijo pri ultrazvoku ni obsevanja, ni možne reakcije na kontrastno sredstvo, ultrazvok ima tudi prednost pri razločevanju cističnih in čvrstih tumorjev in seveda prej omenjeno nižjo ceno (11).

Aspiracijska biopsija

Aspiracijska biopsija tumorja pod kontrolo ultrazvoka prav tako ni priporočljiva diagnostična metoda, saj na ta način prekinemo mehanično mejo (kapsulo) tumorja in s tem omogočimo razširitev raka po trebušni votlini (11).

Tumorski označevalci

Večina avtorjev je mnenja, da je razvoj tumorskih označevalcev nujno potreben za zgodnjo diagnozo raka jajčnika, saj je le pravočasna diagnoza ključni dejavnik uspešnega zdravljenja (2, 4). Raziskave tečejo v smeri odkritja tumorskega označevalca, s katerim bi lahko podali kakovostno (vrsta tumorja, histološki tip) in tudi količinsko oceno tumorske mase (število živih malignih celic), pri bolnicah pa bi ga lahko enostavno dokazali v telesnih tekočinah.

Po Lahousenu bi moral imeti idealni tumorski označevalec naslednje lastnosti:

- mora biti specifičen za raka,
- ne najdemo ga pri zdravih osebah in pri benignih tumorjih,
- rak mora odkriti v predtumorski, predklinični, neinvazivni fazi,

- količina označevalca mora biti sorazmerna masi raka,
- spreminjanje njegovih vrednosti mora slediti poteku bolezn in zdravljenju in
- dati mora minimalno lažnopolitvni in lažnonegativni izidov (17).

Vseh teh zahtev ne izpolnjuje še nobeden od do sedaj znanih označevalcev, še najbolj ustreza humani horionski gonadotropin (hCG) pri horiokarcinomu (17).

Rak je predvsem bolezen celice, zato je osnovna naloga določiti kakovostno oziroma količinsko razliko med normalno in maligno celico, na čemer bi lahko temeljila diagnoza, preprečevanje in zdravljenje. Zdi se, da tiči vzrok maligne pretvorbe celic in nastanka njihovih novih značilnosti v spremembah molekule DNA, kar je lahko podlaga za odkrivanje rakastih celic. Gre torej za snovi, ki se tvorijo v samih tumorskih celicah oz. tudi v drugih celicah, ki so pod vplivom tumorskih celic, dokažemo pa jih lahko v tkivih in telesnih tekočinah. Te snovi so ali povsem nove ali normalno prisotne v organizmu, vendar se njihova koncentracija poveča pod vplivom rakavega procesa. Dokazujemo jih v serumu oz. drugih telesnih tekočinah, kamor se sproščajo zaradi povečane prepustnosti membrane malignih celic ali zaradi smrti oz. lize le-teh. Te snovi lahko delimo v več skupin (17, 18). Prikazuje jih tabela 2.

Tabela 2. Razvrstitev tumorskih označevalcev (18).

Antigeni	Onkofetalni antigeni (CEA, AFP) Tkivni polipeptidni antigen (TPA) Tumorju pridruženi antigeni (CA 125, CA 15–3, CA 19–9, MCA, OCAA)
Hormoni	Humani horionski gonadotropin (hCG) Presnovki kateholaminov, estrogeni, progesteron ...
Beljakovine in glikoproteini posteljice	Humani placentarni laktogen, feritin α-2-glogin, β-1-glikoprotein
Encimi	Fosfoheksozna izomeraza (PH 1) Laktatna dehidrogenaza (LDH) Alkalna fosfataza (AF)
Razno	Poliamini, hidroksiprolin ...

Raziskave tečejo predvsem v smeri odkrivanja tumorju pridruženih antigenov, ki jih najdemo na površini malignih celic in jih pri normalni celici ni (prisotni so samo v določenem obdobju razvoja organizma ali pa v zelo nizkih koncentracijah). Za skupino teh označevalcev je značilna njihova relativno dobra občutljivost, vendar pa slabša specifičnost. Med vsemi je klinično najbolj uporaben karcinomski antigen CA 125.

Karcinomski antigen CA 125

Tumorski označevalec CA 125 je antigenska determinanta na glikoproteinu velike molekulske mase (220–1000 KD). Antigen prepozna monoklono protitelo OC 125, ki je imunoglobulin G in ga proizvajajo miške, imunizirane s celicami seroznega papilarnega

cistadenokarcinoma (19, 20). Ugotovitev, da se na molekuli tumorskega označevalca CA 125 nahajajo številni identični epitopi, ki jih protitelo OC 125 prepozna, pa je privedlo do razvoja radioimunometrične metode, s katero je možno količinsko ovrednotiti aktivnost tumorskega označevalca CA 125 v serumu in ostalih telesnih tekočinah.

Antigen CA 125 je leta 1981 odkril Bast s sodelavci in s pomočjo encimsko-immunskega testa preiskal serum 888 zdravih prostovoljk. Ugotovil je, da so vrednosti tumorskega označevalca CA 125 v serumu le v 1 % presegale mejo 35 U/ml. Pri bolnicah z benignimi ginekološkimi boleznimi je odstotek višji (6 %), za kar je v glavni meri odgovorna endometrijoza. Na podlagi teh izsledkov je bil določen razpon normalnih vrednosti tumorskega označevalca CA 125, kjer vrednost 35 U/ml predstavlja zgornjo mejo normale in to mejo danes upošteva večina laboratorijskih preizkusov. Antigen lahko v serumu dokažemo šele takrat, ko tumor, ki raste znotraj inkluzijske ciste, predre njeno steno in s tem omogoči prehod antigena v dobro prekrvljeno stromo jajčnika. Tumorji, ki rastejo na površini jajčnika, pa sproščajo antigen v potrebušnično votlino, od koder se preko mezigovnega sistema drenira v venski krvni obtok, kjer ga z občutljivim encimsko-immunskim testom tudi dokažemo. Raziskave so pokazale, da je možno antigen CA 125 dokazati v serumu kar pri 80 % bolnic z rakom jajčnika. Pri napredovali bolezni so predoperativne vrednosti tumorskega označevalca CA 125 v več kot 90 % povišane nad normalo, medtem ko je ta odstotek pri bolnicah z rakom v nižjem stadiju (stadij I in II po FIGO-razvrstitvi) manjši in znaša le 50 % (21) (FIGO – *Federation internationale de gynecologie et d'obstetrique*). Z imunohistokemičnimi metodami lahko prikažemo antigen na celični površini tkiv, ki izvirajo iz celomskega epitelija. Antigen lahko prikažemo na epiteliju endometrija, jajcevoda, endocerviksa in pri rakih, ki vzniknejo iz teh tkiv, medtem ko krovni epitelij jajčnika ne kaže te antigenske determinante (20). Pogosto pa tumorskega označevalca CA 125 ne uspejo dokazati pri rakih spolnih celic, rakih specializirane strome jajčnika ter pri mucinoznih rakih in Brennerjevih tumorjih. Nivo tumorskega označevalca CA 125 v serumu pa je lahko povišan tudi pri nekaterih drugih malignih in benignih boleznih ter stanjih (17, 21, 22).

Bolezni in stanja, pri katerih lahko dobimo pozitiven rezultat preizkusa na tumorski označevalec CA 125, so (22):

- raki dojke, pljuč, danke, trebušne slinavke, jajcevoda, jajčnika;
- ciroza jeter, akutno vnetje trebušne slinavke, granulomatozno vnetje potrebušnice (tuberkuloza);
- endometrijoza, vnetje v medenici, prekomerno draženje jajčnikov;
- prvo tromesečje nosečnosti, ob mesečnem perilu, nekaj tednov po laparotomiji.

Mnogo avtorjev povezuje visok nivo antigena v serumu z veliko količino tumorske mase in s slabo napovedjo bolezni (23–29). Na splošno velja, da so predoperativne vrednosti tumorskega označevalca CA 125 pri napredovali bolezni (tumorji stadija III in IV po FIGO-razvrstitvi) višje od vrednosti antigena v nižjih stadijih bolezni (tumorji stadija I in II po FIGO-razvrstitvi), kjer je količina tumorske mase manjša. Iz našega dela pa je razvidno, da je stopnja zrelosti tumorja tisti dejavnik, ki ne glede na stadij, pa tudi v posameznem stadiju, vpliva na predoperativni nivo tumorskega označevalca CA 125 (16). Vpliv stadija naj bi bil le posreden in kot tak posledica dejstva, da se dobro diferencirani karcinomi,

pri katerih so predoperativne vrednosti tumorskega označevalca CA 125 v serumu nižje, nahajajo v nižjih stadijih po FIGO-razvrstitvi, medtem ko se dediferencirani, anaplastični karcinomi, kjer so vrednosti tumorskega označevalca CA 125 visoke, nahajajo v višjih stadijih po FIGO-razvrstitvi (16).

Zelo veliko uporabno vrednost ima spremljanje dinamike tumorskega označevalca CA 125 v spremljanju stanja bolnic z rakom jajčnika. Z zaporednim določevanjem tumorskega označevalca CA 125 v serumu lahko v skoraj 90 % spremljamo potek bolezni. Značilna je le podvojitev ali pa razpolovitev serumskih vrednosti označevalca. Hogberg in Kagedal menita, da je razpolovni čas tumorskega označevalca CA 125, ki je manjši od 20 dni, ugoden napovedni pokazatelj in kaže na uspešnost kemoterapevtskega zdravljenja (30). Upadanje vrednosti tumorskega označevalca CA 125 v serumu je v večini primerov posledica izboljšanja bolezni, medtem ko podvojitev vrednosti antigena kaže na napredovanje. Če se vrednosti antigena CA 125 po treh mesecih kemoterapevtskega zdravljenja nahajajo v mejah normale, potem z laparoskopijo običajno ugotovimo izboljšanje bolezni (23, 29). Izboljšanje bolezni pa kljub normalnim serumskim vrednostim tumorskega označevalca CA 125 ni vedno popolna. Patsner navaja, da je kljub normalnim vrednostim tumorskega označevalca CA 125 v serumu pri laparoskopiji v 32 % našel ostanke tumorske mase, večje od 2 cm (31). Če vrednosti antigena po treh mesecih kemoterapevtskega zdravljenja ne padejo v razpon normalnih vrednosti, potem gre običajno za umiritev oz. napredovanje bolezni. Na ponovni pojav tumorja nas opozarja naraščanje nivoja tumorskega označevalca CA 125, ki ga z zaporednim merjenjem v serumu lahko dokažemo že 3 do 4 mesece pred kliničnim prikazom bolezni (22–25).

Za dobro preživetje je torej bistvenega pomena zgodnja diagnoza, vendar je le-ta zaradi narave same bolezni, pomanjkanja kliničnih simptomov in učinkovitih presejalnih metod še oddaljena. Po odkritju tumorskega antigena CA 125 v začetku 80. let se je obetala zgodnejša diagnoza raka jajčnika, vendar pa uporabnost antigena v presejalne namene, predvsem pri bolnicah v obdobju pred menopavzo, omejujeta nekoliko slabša občutljivost in predvsem specifičnost preiskave. Menimo, da bo z razvojem tumorske biologije, genetike in imunologije v prihodnosti omogočeno odkritje takšnega idealnega označevalca, ki bo omogočil zgodnjo diagnozo raka jajčnika in bo zadostil kriterijem, potrebnim za presejanje.

Zaključek

Zdi se tudi, da je pri zgodnji diagnostiki in presejanju karcinoma jajčnika potreben pristop z različnih strani, kjer bi primarno mesto zavzemalo določevanje visoko občutljivih tumorskih označevalcev, medtem ko bi drugotno mesto, za zagotavljanje večje specifičnosti, zavzemal ultrazvočni pregled. Kot vemo, je najmanjši tumor, ki ga lahko ugotovimo klinično ali s katero od zgoraj opisanih slikovnih metod, reda velikosti 1 cm³ in tehta okvirno 1 g. Tumor te velikosti vsebuje najmanj bilijon (10⁹) celic in že ima nagnjenost k razsoju (11).

V prihodnosti bo svoje mesto v diagnostiki raka jajčnika nedvomno imela tudi citogenetika, kjer bomo iskali določene mutacije kromosomov in ugotavljali izraženost tumor-

supresorskih in protoonkogenov. Verjetno pa metoda kot taka ne bo splošno privzeta, ampak omejena le na skupino bolnic z visokim tveganjem (družinska obremenitev pri raku jajčnika, sindrom Lynch 2, dojka-ovarij sindrom, ...). Pri tej skupini bolnic je sedaj smiselno spremljanje dinamike tumorskega označevalca CA 125 in opravljanje periodičnih ultrazvočnih pregledov, ker pa presejanje ni v celoti zanesljivo, pa je za nekatere bolnice bolj sprejemljiva odstranitev jajčnikov. Vendar pa preventivna odstranitev jajčnikov po zaključeni želji ženske po otrocih v celoti ne pomeni zaščite pred rakom, saj je možen razvoj primarnega seroznega raka potrebušnice.

Literatura

1. Pompe Kirn V, Primic Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Rak jajčnika. In: *Zemljevidi incidence raka v Sloveniji 1978–1987*. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1992: 73–5.
2. Tortolero-Luna. Epidemiology and screening of ovarian cancer. *Obstet Gyn Clin N Am* 1994; 21: 1–23.
3. Barber H. *Ovarian carcinoma. Etiology, diagnosis and treatment*. New York: Springer, 1993: 2–3.
4. Burghardt E, Lahousen M, Stettner H, Petru E. Results. Calculating survival rates. In: Burghardt E, ed. *Surgical gynecologic oncology*. Stuttgart, New York: Thieme, 1993: 474–87.
5. Baker VV. Molecular biology and genetics of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gyn Clin N Am* 1994; 21: 25–40.
6. Barber H. *Ovarian carcinoma. Etiology, diagnosis and treatment*. New York: Springer, 1993: 87–8.
7. Wikborn C, Pettersson F, Silfversward C, Moberg PJ. Symptoms and diagnostic difficulties in ovarian epithelial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 42: 261–4.
8. Hata K, Hata T, Manabe A, Sugimura, Kitao M. A critical evaluation of transvaginal doppler studies, transvaginal sonography, magnetic resonance imaging, and CA 125 in detecting ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 922–6.
9. MacFarlane L, Sturgis ML, Fetterman FS. Results of an experiment in control of cancer of female pelvic organs and a report of 15 years research. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 69: 294–8.
10. Barber H. *Ovarian carcinoma. Etiology, diagnosis and treatment*. New York: Springer, 1993: 92.
11. Barber H. *Ovarian carcinoma. Etiology, diagnosis and treatment*. New York: Springer, 1993: 95–6.
12. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 922–9.
13. Antonić J, Rakar S. Colour and pulsed doppler US and tumour marker CA 125 in differentiation between benign and malignant ovarian masses. *Anticancer Research* 1995; 15: 1527–32.
14. Oram DH, Jeyarajah AR. The Role of ultrasound and tumour markers in the early detection of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 93–45.
15. Burghardt E, Lahousen M, Stettner H, Petru E. Clinical cancer. Inspection and physical examination. In: Burghardt E, ed. *Surgical gynecologic oncology*. Stuttgart: Thieme, 1993.
16. But I. Preoperativna analiza serumskega CA 125 pri seroznem karcinomu jajčnika. Magistrska naloga. Ljubljana: Medicinska fakulteta v Ljubljani, 1994.
17. Lahousen M. Tumorski biljezi u karcinomu jajnika. *Jugosl ginekolog perinatol* 1987; 3–4: 73–5.
18. Novaković S, Serša G. Tumor markers in clinical oncology. *Adv Radiol Oncol* 1992; 2: 214–20.
19. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68: 133–7.
20. Kabawat SE, Bast RC, Welch WR, Knapp RC. Immunopathologic characterization of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid, and clear cell types. *AJCP* 1983; 79: 98–104.
21. Patsner B. Preoperative serum CA 125 levels in early stage ovarian cancer. *Eur J Gynaec Oncol* 1990; 5: 319–21.
22. Gorišek B, But I. Tumorski markeri u raku jajnika. Naše trogodišnje iskustvo. *Gynaecol Perinatol* 1992; 4: 189–92.

23. Brioschi PA, Irion O. Serum CA 125 in epithelial ovarian cancer. A longitudinal study. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 193–207.
24. Lambert J. The value of CA 125 serum assay in the management of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 193–5.
25. Welander CE. What do CA 125 and other antigens tell us about ovarian cancer biology? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: Suppl 155: 85–93.
26. Schilthuis MS, Alders JG, Bouma J, Kooi H, Fleuren GJ, Willemse PHB, Bruijn H. Serum CA 125 levels in epithelial ovarian cancer: relation with findings at second-look operations and their role in the detection of tumour recurrence. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 202–7.
27. Tholander B, Taube A, Lindgren A. Pretreatment serum levels of CA 125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen and placental alkaline phosphatase in patients with ovarian carcinoma: influence of histological type, grade of differentiation and clinical stage of disease. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 26–33.
28. Cruickshank DJ, Fullerton WT. The clinical significance of preoperative serum CA 125 in ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 692–8.
29. Vergote IB, Boermer OP. Evaluations of serum CA 125 levels in the monitoring of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 88–92.
30. Hoegberg T, Kagedal B. Serum half-life of the tumor marker CA 125 during induction chemotherapy as a prognostic indicator for survival in ovarian carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 423–9.
31. Patsner B, Day TG. Predictive value of CA 125 levels in advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 440–1.

Prispelo 21. 9. 1996