

Osnovne značilnosti raka jajčnikov The basic characteristics of ovarian cancer

*Iztok Takač, **Darja Arko, ***Borut Gorišek

Ključne besede
jajčnik novotvorbe

Izvleček. Vzrokov razvoja raka jajčnikov ne poznamo. Nekatere ženske imajo povečano tveganje za nastanek te nevarne bolezni, ki je najpogostejši vzrok smrti med ginekološkimi raki. Rak se najpogosteje razvije iz celic površinskega epitelijskega jajčnikov. Iz njih lahko nastanejo različne histološke vrste raka. Razlikujemo serozne, mucinozne, endometrioidne, svetlocelične, mešane, nediferencirane in neklasificirane rake ter maligne Brennerjeve tumorje jajčnikov. Z ozirom na stopnjo diferenciacije razlikujemo dobro, zmerno in slabo diferencirane tumorje. Posebna skupina so mejno maligni tumorji, ki imajo svojstvene histološke in biološke lastnosti. Manjši del malignih tumorjev je posledica zasevkov rakov drugih organov. Rak jajčnikov se širi predvsem neposredno po trebušni votlini, prav tako pa limfogeno v retroperitonealni prostor in hematogeno v oddaljene organe. Glede na razširjenost malignih celic razlikujemo štiri stadije raka. Stadij določimo na osnovi kirurškega posega in histopatološke preiskave.

Key words
ovarian neoplasms

Abstract. The etiology of ovarian cancer is unknown. Some women, however, seem to be at great risk for the development of this serious disease, which is the major killer among gynaecologic malignancies. The tumor most frequently arises from the superficial ovarian epithelium. A variety of histologic types of ovarian cancer can be identified: serous, mucinous, endometrioid, clear-cell, mixed, undifferentiated, unclassified and Brenner ovarian tumours. As to the degree of differentiation, we distinguish between well differentiated, moderately and poorly differentiated carcinomas. Borderline malignant tumours with specific histologic and biologic features form a separate group. Less frequently, malignant tumours occur as a result of metastatic spread directly to the abdominal cavity via lymphatic channels into the retroperitoneal space, and hematogenously to more distant organs. According to the extent of malignant spread, determined on the basis of surgical and histologic findings, ovarian cancers are classified in four clinical stages. The stage is determined on the basis of surgical findings and histologic examination.

Vzroki nastanka raka jajčnikov

Naše znanje o vzroku nastanka malignih novotvorb je še vedno omejeno. Rak jajčnikov je pogostejši med prebivalstvom z manjšim številom družinskih članov (1). Če ženska ni rodila nobenega otroka, to predstavlja značilno povečan dejavnik tveganja za nastanek raka jajčnikov (2). Donošena nosečnost ima zaščitni učinek, ki je večji z vsako naslednjo nosečnostjo (3). Nedonošena nosečnost ne zmanjša tveganja za vznik raka jajčnikov (4). Zaščitni učinek nosečnosti ni odvisen od starosti ob prvi zanositvi (2).

Oralna hormonska kontracepcija zmanjša tveganje za nastanek raka jajčnikov. Daljša uporaba veča zaščitni učinek (5).

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

**Darja Arko, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2101 Maribor.

***Doc. dr. Borut Gorišek, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2101 Maribor.

Na osnovi ugotovitve, da nosečnost in oralna kontracepcija zmanjšujeta tveganje za nastanek raka jajčnikov, se je uveljavilo prepričanje o pomenu nenehnih ovulacij pri nastanku raka jajčnikov (6). Zmanjševanje števila ovulacij zmanjša izpostavljenost epitelijski inkluzijskih cist delovanju z estrogeni bogate folikularne tekočine in pogostnost poškodb površinskega epitelijskega. Po drugi strani pa podaljšano dojenje, ki prav tako zavira ovulacijo, ne štiti pred nastankom raka jajčnikov (3). Enako velja za uživanje eksogenih estrogenov (7). Zato zaščitni učinek nosečnosti in oralne kontracepcije najverjetneje ni posledica zaviranja gonadotropinov. Odstranitev maternice in zapora jajcevodov zmanjšujejo pogostnost raka jajčnikov (3). Različne snovi (npr. smukec) se zelo hitro prenašajo iz spodnjega dela ženskih rodil skozi jajcevode na površino jajčnikov. Na osnovi omejenih dejstev se je uveljavilo prepričanje o pomenu zunanjih rakotvornih dejavnikov pri nastanku raka jajčnikov. Velik del krivde so zvalili na smukec, saj so kristale smukca našli v tkivih adenokarcinomov jajčnikov, in ker so ženske, ki so uporabljale smukec v posip ali na vložkih, pogosteje zbolele za rakom jajčnikov (1, 5). Smukec dejansko ni nikoli povzročal raka, kar pa ne velja za azbest, s katerim so bili pogosto onesnaženi preparati smukca (3). Ne smemo pozabiti, da ženske redno uporabljajo več kot 200 kemičnih snovi, kot so deodoranti, svečke, kontracepcijska sredstva in sredstva za nego kože, od katerih imajo morda nekatere tudi rakotvorno delovanje (5).

Za razliko od verjetnega učinka ovulacije in zunanjih rakotvornih dejavnikov so genetski dejavniki zanesljivo vključeni pri nastanku raka jajčnikov. V nekaterih družinah se bolezen pojavlja v več generacijah z značilno povečano pogostnostjo (8). Nagnjenost k nastanku raka jajčnikov se najverjetneje deduje avtosomno dominantno (9).

Kajenje, uživanje kave in alkohola, različna prehrana ter virusne okužbe najverjetneje ne vplivajo na nastanek raka jajčnikov (5).

Epidemiologija

Rak jajčnikov je najpogostejši vzrok smrti med ginekološkimi malignomi (3). Umrljivost je dvakrat večja od umrljivosti zaradi raka vratu maternice in trikrat večja od umrljivosti zaradi raka endometrija. V desetletnem obdobju med letoma 1978 in 1987 je bila povprečna letna groba incidenčna mera raka jajčnikov v Sloveniji 13,2 (10). Incidenca narašča do starosti 65 let, nakar postopno pada. Pri nas je najvišja med 60. in 64. letom (10). Rak jajčnikov je pogostejši v državah zahodne poloble in pri ženskah iz višjih družbeno-gospodarskih slojev.

Genetski dejavniki

Rak jajčnikov v družinski anamnezi je najpomembnejši dejavnik tveganja (11). Pri sorodnicah prvega kolena bolnic z rakom jajčnikov je bolezen trikrat pogostejša kot v ostali populaciji (12). Poznavanje genetskih dejavnikov je pomembno za ustrezno spremljanje posameznic s povečanim tveganjem in odkrivanje raka jajčnikov v populaciji.

Tveganje posameznice

Ženska, katere mati ali sestra je zbolela za rakom jajčnikov, ima trikrat večje tveganje za nastanek te bolezni. Tveganje se večja s starostjo in v sedemdesetem letu doseže

2,5 %, kar pomeni, da le vsaka štirideseta sorodnica bolnic z rakom jajčnikov zbolí za enako boleznijo (13).

Ženske, katerih dve sorodnici prvega kolena sta zboleli za rakom jajčnikov, imajo doživljenjsko tveganje za enako bolezen 30 % in spadajo v skupino z visoko stopnjo tveganja (12). Tem ženskam lahko ponudimo tri možnosti: ali da ne naredimo ničesar ali jim predlagamo presejanje ali pa profilaktično odstranitev jajčnikov. Učinkovitost presejanja zaenkrat ni zanesljivo dokazana. Z njim začnemo okoli 25. leta starosti ali vsaj pet let pred starostjo najmlajše sorodnice z rakom. Presejanje obsega klinični pregled, ultrazvok in določanje prisotnosti tumorskega označevalca CA 125 v serumu. Preglede ponavljamo vsakih 6–12 mesecev (14). Po zaključeni reprodukciji svetujemo profilaktično odstranitev jajčnikov. Mnenja o upravičenosti tega postopka so deljena, saj je znano, da se rak trebušnice lahko pojavi tudi po odstranitvi jajčnikov (15). Za rak trebušnice je namreč značilen prav tako neugoden potek bolezni kot za rak jajčnikov. Vsekakor pa ima ženska z odstranjenimi jajčniki mnogo manj možnosti, da zbolí za ginekološkim malignomom, vključno z rakom dojk, če že ne moremo preprečiti nastanka raka trebušnice.

Odkrivanje raka jajčnikov v populaciji

Čeprav je družinska obremenjenost pomembna za posameznice, si z njo ne moremo pomagati pri odkrivanju raka jajčnikov v celotni populaciji. S presejanjem žensk, katerih ena sorodnica je imela rak jajčnikov, odkrijemo okoli 3 %, tistih z dvema sorodnicama z rakom pa še dodatni 1 % vseh rakov jajčnikov v populaciji. Svetovanje vsaki ženski, naj prihaja z namenom zgodnjega odkrivanja raka jajčnikov na ginekološke preglede enkrat ali dvakrat letno, ni smiselno (16). Še vedno namreč nimamo na voljo uspešnih presejalnih metod.

Morfogeneza raka jajčnikov

V embrionalnem razvoju pokriva jajčnike celomski epitelij paramezonefrosa, ki ima sposobnost pluripotentne diferenciacije celic. Ta sposobnost se ohrani tudi kasneje, tako da se celice lahko razvijejo v migetalčne cilindrične (kot v jajcevodih), cilindrične (kot v endometriju), mucin proizvajajoče cilindrične (kot v endocerviksu) in ploščate (kot na ektocerviksu). Kasneje prekriva jajčnike plast trebušnice, ki je nadaljevanje mezotelija, s katerim so prekriti ostali organi medenice in trebušne votline. Iz te plasti ali s površine jajčnikov ali pa iz epitelija inkluzijskih cist v skorji jajčnikov izhajajo epitelijski tumorji jajčnikov (17). Diferenciacija seroznega epitelija površine jajčnikov ali inkluzijskih cist v epitelij jajcevodov ima za posledico nastanek seroznih tumorjev. Mucinozni tumorji nastanejo z diferenciacijo epitelijskih celic v endocervikalne celice, endometrioidni tumorji pa z diferenciacijo epitelijskih celic v celice endometrija. Mešani epitelijski tumorji jajčnikov so sestavljeni iz različnih vrst diferenciranih celic. Redkejši obliki sta svetlo-celični (angl. *clear-cell*) in Brennerjev tumor, ki nastaneta z diferenciacijo celic, ki izvirajo iz mezonefrosa in so prav tako mezoteljskega izvora.

Maligna pretvorba

Maligni tumorji jajčnikov lahko nastanejo na tri načine:

- z maligno pretvorbo epitelija benignega tumorja jajčnika,
- z maligno pretvorbo epitelija inkluzijske ciste in
- z maligno pretvorbo celic jajčnika.

Možnost maligne pretvorbe benignih tumorjev jajčnikov je že dolgo znana (18). Nekateri smatrajo, da so maligni pretvorbi podvrženi le nekateri benigni tumorji (19). Raziskave o starostni porazdelitvi tumorjev so pokazale, da se maligni tumorji jajčnikov pojavljajo kasneje kot benigni tumorji. Razlika je večja za serozne kot za mucinozne tumorje. Razlika v starosti ob pojavu benignih in malignih tumorjev podpira teorijo o maligni pretvorbi benignih tumorjev.

Maligno pretvorbo benignega tumorja vidimo le redko. Pojavlja se predvsem v endometrioidnih, mucinoznih in Brennerjevih tumorjih. Pogostnost tovrstnih sprememb ni znana.

Še manj je znanega o mehanizmu maligne pretvorbe epitelija inkluzijskih cist ali površine jajčnikov. Kljub velikemu številu histopatološko pregledanih jajčnikov le redko nalletimo na »mikroskopski« rak jajčnikov, tudi pri ženskah s povečanim tveganjem.

Mejno maligni (angl. *borderline*) tumorji

V to skupino uvrščamo tumorje, katerih celice in njihova arhitektonska ureditev kažejo znake malignosti, vendar brez znakov vdora v stromo. Po eni strani mejijo na benigne, po drugi pa na jasno maligne tumorje. Taylor je leta 1929 uporabil naziv »semimaligni tumorji« za serozne tumorje jajčnikov s potrebušničnimi vsadki brez malignega poteka bolezni (20). Kasneje so se uporabljali še nazivi »intermediarni tumorji«, »tumorji z nizkim malignim potencialom« in, morda najpogosteje, »*borderline* tumorji«. V želji po poenostavitvi so nastali nazivi »intraepitelijska neoplazija jajčnika«, »*in situ* karcinom jajčnika« ter »neinvazivni karcinom jajčnika« (21).

Mejno maligni tumorji so opredeljeni na osnovi svojih tkivnih značilnosti. Po WHO-klasifikaciji so to tumorji, ki imajo nekatere, vendar ne vseh izmed malignih značilnosti: razporeditev epitelijskih celic v plasti, nahajanje skupkov celic na oddaljenih mestih od njihovega izvora, mitoze in nepravilnosti jeder, ki so med benignimi in malignimi spremembami, vendar brez vdora malignih celic v stromo (22).

Mejno malignih je okoli 8–15 % seroznih in okoli 20 % mucinoznih tumorjev jajčnikov. Možnosti preživetja bolnic z mejno malignimi tumorji so med možnostmi preživetja bolnic z benignimi in malignimi tumorji jajčnikov.

Serozni mejno maligni tumorji

Zanje je značilna makroskopsko in mikroskopsko vidna papilarna zgradba, ki je kompleksnejša, gostejša in bolj strnjena kot pri benignih seroznih papilarnih tumorjih.

Mikroskopske značilnosti seroznih mejno malignih tumorjev obsegajo večplastnost epitelija, brstičasta izbočenja, celične atipije in povečano število mitoz. Zadoščata že dva izmed naštetih kriterijev, da tumor uvrstimo v to skupino. Najpomembnejša značilnost

pa je vsekakor odsotnost vdora malignih celic v stromo. Tumorji lahko vsebujejo psamomska telesca ali pa je prisotno vnetje v stromi in nekroze. Serozni mejno maligni tumorji so obojestranski v 14–70 %, kar je posledica hkratne rasti v obeh jajčnikih. Izven jajčnikov so razširjeni v 16–59 %, najpogosteje v medenici ali redkeje na drugih mestih trebušne votline. Omenjeni »vsadki« so verjetno posledica samostojne in ne metastatske rasti.

Mucinozni mejno maligni tumorji

Predstavljajo okoli 20 % mucinoznih tumorjev jajčnikov. Zanje so značilne enake mikroskopske lastnosti kot za serozne mejno maligne tumorje. Razlika med njimi je v tem, da so spremembe v seroznih tumorjih navadno enakomerno razporejene in obsegajo ves tumor, v mucinoznih pa so navadno vidne le v določenem delu tumorja. To pomeni, da je natančna in sistematska histološka preiskava tumorja nadvse pomembna, če hočemo zanesljivo izključiti invazivno rast. Nekateri priporočajo en odvzem vzorca tkiva za vsak 1–2 cm največjega premera tumorja (23). Mucinozni mejno maligni tumorji so obojestranski v 5–10 % in pri njih le redko opazimo »vsadke«.

Endometrioidni mejno maligni tumorji

So redki. Delimo jih v dve skupini. Prvo skupino tvorijo tumorji s področjem proliferacije endometrijalnih žleznih struktur, ki je podobna tisti, ki jo vidimo pri atipični hiperplaziji endometrija. Drugo skupino tvorijo cistadenofibromi, pri katerih so nekatera področja žlez spremenjena v smislu atipične hiperplazije.

Biološke značilnosti mejno malignih tumorjev

Čeprav se na prvi pogled dozdeva, da so mejno maligni tumorji prehodna stopnja med benignimi in malignimi tumorji, za to nimamo nobenih dokazov. Vzrok temu je diagnoza, ki skoraj vedno temelji na popolnoma odstranjenem tumorju, in torej ne moremo ugotavljati njegovega naravnega poteka. Vsaka kasnejša ponovitev je lahko posledica predhodno prisotnih malignih žarišč, ki jih med operacijo nismo odkrili in odstranili.

Mejno maligni tumorji lahko mnogo let ostanejo nespremenjeni, lahko pa tudi zasevajo ali se ponavljajo.

Fox smatra, da obstajata dve vrsti mejno malignih tumorjev (24). Eni se pojavljajo v istem tumorju skupaj z benignimi in malignimi spremembami ter predstavljajo vmesno stopnjo v razvoju raka. Tovrstni so pogostejši pri mucinoznih in redkejši pri seroznih tumorjih. Drugi so homogenega videza in predstavljajo »statično« novotvorbo.

Z morfometrijo lahko napovemo naravni potek mejno malignih tumorjev (25). Najpomembnejša morfometrična napovedna dejavnika sta indeks mitotične aktivnosti in prostorski odstotek epitelija.

Veliko si obetamo tudi od določanja vsebnosti DNA v celicah tumorjev. Obstajata dve skupini mejno malignih tumorjev: eni z diploidno ali evploidno količino DNA, drugi pa z anevploidno količino DNA (26). Ponovitve in smrti zaradi tumorja nastopajo le v skupini z anev-

ploidnimi tumorji. Ugotovili so, da je količina DNA pomembnejši neodvisni napovedni dejavnik poteka bolezni od zgradbe tkiva in stadija (27).

Zgodnji invazivni rak jajčnikov

Invazivni rak jajčnikov je lahko zgodnji z ozirom na dva dejavnika, histološkega in kliničnega.

Histološki zgodnji invazivni rak jajčnikov

Večina teh tumorjev daje videz mejno malignih tumorjev s posameznimi mesti vdora malignih celic v stromo. Vdor malignih celic v stromo je bistvena značilnost, po kateri se invazivni rak jajčnikov razlikuje od mejno malignega tumorja. Prepoznavanje invazivnosti navadno ne povzroča težav. Posamezne maligne celice ali njihovi skupki se širijo v stromo. V stromi navadno opazimo reakcijo, ki sestoji iz edema, kronične vnetne infiltracije in povečane gostote celic strome. Možnosti preživetja bolnic s tovrstnimi tumorji so dobre (24).

Predklinični zgodnji invazivni rak jajčnikov

V to skupino uvrščamo tumorje, manjše od 5 cm, ki jih navadno ne odkrijemo s kliničnim pregledom. Sem sodijo tudi nekateri histološki zgodnji raki jajčnikov. Večino tovrstnih tumorjev odkrijemo pri histološkem pregledu navidezno normalnih jajčnikov. Čeprav so ti tumorji po velikosti majhni, so biološko pogosto zelo napredovali in slabo diferencirani. Sklepamo lahko, da ne izvirajo iz predhodno benignih tumorjev. V skupino predkliničnih rakov jajčnikov spada okoli 4 % seroznih in 2 % mucinoznih rakov (19).

Histopatologija raka jajčnikov

Epitelijski rak jajčnikov

Maligni epitelijski tumorji jajčnikov, ki jih včasih poenostavljeno imenujemo »adenokarcinomi«, obsegajo:

- serozne adenokarcinome,
- mucinozne adenokarcinome,
- endometrioidne adenokarcinome,
- maligne Brennerjeve tumorje,
- svetlocelične (angl. *clear-cell*) adenokarcinome,
- mešane adenokarcinome,
- nediferencirane karcinome in
- neklasificirane adenokarcinome.

Seroznih je okoli 40–45 %, endometrioidnih 25–30 %, mucinoznih 10 %, svetloceličnih 5 %, nediferenciranih pa je okoli 10–15 % malignih tumorjev. Ostali adenokarcinomi so zastopani le v manjšem deležu.

Histogeneza

Večina adenokarcinomov izhaja iz površinskega epitelijskega jajčnikov (5). Ta epitelij nastane iz celomskega epitelijskega, ki v embrionalnem obdobju pokriva nefrogenitalne grebene in z uvihanjem katerega nastanejo Müllerjevi in Wolffovi vodi. Površinski epitelij jajčnikov ohrani sposobnost diferenciacije v vse vrste Müllerjevih vodov, zato lahko iz njega nastanejo serozni (jajcevodni), endometrioidni (endometriji) in mucinozni (endocerviks) adenokarcinomi. Izvor svetloceličnih adenokarcinomov še ni povsem pojasnjen, čeprav je znano, da izhajajo iz Müllerjevih vodov in predstavljajo neke vrste endometrioidno novotvorbo (28). Brennerjevi tumorji nastanejo iz uroepitelijskega Wolffovih vodov (29). Adenokarcinomi, ki ne izhajajo iz površinskega epitelijskega, so redki. Sem sodijo endometrioidni in svetlocelični adenokarcinomi, ki se razvijejo v žariščih endometrioze, ter mucinozni adenokarcinomi s prebavnim epitelijem, ki nastanejo z intestinalno metaplazijo površinskega epitelijskega ali se razvijejo v teratomu (30, 31).

Makroskopske značilnosti

Pri vseh histoloških tipih adenokarcinomov so makroskopske značilnosti podobne. Navadno so tumorji veliki, z gladko ali neravno površino, na kateri so lahko izrastki. Na rezni ploskvi so lahko cistični, delno cistični ali solidni. Cistična področja so navadno multilokularna in vsebujejo serozno ali mucinozno tekočino, ki je bistra, motna, krvavkasta ali krvava. V svetline cist pogosto molijo mesnati, čvrsti vozlički ali krhke papile, ki lahko izpolnjujejo celotno votlino ciste. Solidna področja so krhka, mehka, mesnata ali elastična. Barva je bela, rumenkasta ali siva. Pogosta značilnost so žarišča krvavitvev in odmrta tkiva.

Histološke značilnosti

Dobro diferencirani serozni adenokarcinomi imajo najpogosteje papilarno zgradbo. Papile so nežne, razvejane in včasih zrasle med seboj. Podprte so z rahlim vezivnim tkivom in obdane z invazivnim epitelijem, katerega celice so podobne celicam epitelijskega jajcevodov. Nekatera področja kažejo acinusno zgradbo. Slabo diferencirani serozni adenokarcinomi imajo pretežno solidno zgradbo, s skupki celic, urejenimi v acinuse in nepravilne papile. Zmerno diferencirani tumorji vsebujejo mešana področja papilarne, acinusne in solidne zgradbe. Značilnost seroznih adenokarcinomov so psamomska telesca, ki jih najpogosteje najdemo v dobro diferenciranih tumorjih.

Za dobro diferencirane mucinozne adenokarcinome sta značilni lokularna (septirana) in acinusna (grozdasta) zgradba. Epitelij sestavljajo cilindrične, mukus secernirajoče celice, ki kažejo različno stopnjo atipij, mitotične aktivnosti in ureditve v več slojev. Acinusi zmerno diferenciranih tumorjev so nepravilni in delno izpolnjeni z izrastki atipičnega epitelijskega. Slabo diferencirani tumorji sestojijo iz solidnih področij anaplastičnih celic, med katerimi se nahajajo slabo izoblikovani acinusi.

Endometrioidni adenokarcinomi so podobne zgradbe kot adenokarcinomi endometrija. Acinusna zgradba je dobro izražena. Epitelijske celice spominjajo na žlezni epitelij endometrija v fazi proliferacije, vendar kažejo precejšnjo stopnjo pleomorfizma in atipije.

Stroma tumorja spominja na stromo jajčnika in ne endometrija. Pogosto najdemo tudi papilarno zgradbo. Pri slabo diferenciranih tumorjih pogosto najdemo ploščatocelično metaplazijo in žarišča svetlih celic.

Maligni Brennerjev tumor je redka novotvorba. V bistvu gre za tumor prehodnega epitelijskega (prehodnocelični), ki spominja na podobne tumorje mehurja. Lahko raste kot čvrst tumor, možna pa so tudi papilarna področja. Pogosto so v njem žarišča ploščatocelične diferenciacije. Novotvorbo razvrstimo kot maligni Brennerjev tumor le takrat, kadar ob maligni obstaja tudi benigna ali proliferativna komponenta Brennerjevega tumorja. V nasprotnem primeru jo enostavno imenujemo prehodnocelični rak (32).

Svetlocelični raki imajo kompleksno histološko zgradbo tubulov, acinusov, papil, cist in snopov celic. Papile včasih tvorijo glomeruloidne strukture, tubuli in acinusi pa so obdani s svetlimi ali podkovanikom (žebcljem za podkovanje kopitarjev) podobnimi celicami. Ciste so obdane z neznačilnim, sploščenim ali endometrioidnim epitelijem. Svetle celice pogosto, a ne vedno, rastejo v skupkih.

Diferenciacija raka jajčnikov

Histološka diferenciacija je pomemben napovedni dejavnik raka jajčnikov, še posebej v stadijih I in II (33). Žal med patologi ni enotnega dogovora o načinu opredelitve diferenciacije novotvorb jajčnikov. Sistem, ki ga je uvedel Broders, upošteva delež nediferenciranih celic v novotvorbi. Njegova slabost je velika subjektivnost in zato otežkočena primerljivost. Večina patologov določa diferenciacijo na osnovi arhitektonske zgradbe tumorja. Slabost te razvrstitve je prav tako velika subjektivnost in težave v opredelitvi zmerno diferenciranih tumorjev ter dejstvo, da ne upošteva celičnih atipij v tumorju.

Primarni serozni papilarni rak potrebušnice

Tovrstni tumorji se razvijejo na potrebušnici medenice in trebušne votline ter predstavljajo novotvorbe sekundarnega Müllerjevega sistema (34). Navadno so serozni in obsegajo vse stopnje od benignih in mejno malignih do malignih tumorjev. Primarni serozni papilarni raki potrebušnice, ki se najverjetneje razvijejo iz benignih predstopenj, so lahko solitarni, pogosteje pa so številni. Histološka zgradba je enaka kot pri seroznih papilarnih adenokarcinomih jajčnikov (35).

Potek bolezni je podoben kot pri primarnih seroznih tumorjih jajčnikov ustreznega stadija in diferenciacije (36).

Maligni zasevki v jajčnikih

Jajčniki so tarča zasevanja različnih malignomov. Maligne celice dosežejo jajčnike z neposrednim širjenjem iz okolice, površinskim vsajanjem ter z razsojem z mezgo in krvjo. Metastatskih ali sekundarnih je okoli 15 % rakov jajčnikov (37). Organi izvora malignih celic so najpogosteje želodec, široko črevo, dojka in endometrijski (38). Redkeje zasevajo v jajčnike raki ledvic, pljuč, mehurja in kože. Sekundarni raki jajčnikov so pogosto obojestranski. Njihova histološka zgradba je podobna primarni novotvorbi. Zanje sta značilni vozličavost in prisotnost malignih celic v svetlini žil.

Posebna oblika sekundarnega raka jajčnikov je Krukenbergov tumor, za katerega so značilne celice pečatnice. Organi izvora so lahko želodec, široko črevo, dojka, žolčnik, slepič in sečni mehur.

Metastatski tumorji pogosto povzročijo posebno reakcijo strome jajčnikov, ki luteinizira in tvori hormone (39).

Širjenje raka jajčnikov

Lokalno širjenje

Maligne celice se luščijo s papilarnih struktur in prodirajo skozi ovojnico tumorja v okolno tkivo. Ni znano, pri kateri najmanjši velikosti tumorja se dogajata oba procesa. Maligne celice se zbirajo v retrouterinem izbočenju in se lepijo na zunanji ter notranji list potrebušnice. Tako lahko nastanejo miliarni zasevki na potrebušnici ali večje tumorske mase. Rak prizadene oba jajčnika v približno tretjini primerov (40).

Širjenje v trebušni votlini

Odlučene maligne celice sledijo toku potrebušnične tekočine in se naselijo na zunanjem in notranjem listu potrebušnice. Negativni hidrostatski tlak v trebušni votlini pripomore k širjenju malignih celic v smeri proti glavi, predvsem proti desnemu delu trebušne prepone (41). Maligne celice se naselijo na površini jeter, vranice in pečice (42). Z zaprtjem mezgovnih poti prepone pripomorejo k tvorbi ascitesa. S širjenjem skozi prepono dosežejo plevralno votlino in povzročijo karcinomatozo popljučnice.

Pri bolnicah, umrlih zaradi raka jajčnikov, najdemo tumorsko tkivo na zunanjem listu potrebušnice v 83 %, širokem črevesu v 50 % in tankem črevesu v 44 % (43). Zasevke na površini jeter ima okoli 16 % bolnic v stadiju III in okoli 55 % bolnic v stadiju IV.

Okoli 46 % bolnic v stadiju III in okoli 9 % v stadiju IV ima zasevke v pečici (44). Zasevke v jetrih najdemo pri 43 % bolnic v stadiju IV. Širjenje raka po potrebušnici pogosto prizadene prebavne organe. Wu opisuje tri oblike zasevkov v prebavila (45):

- številni, majhni površinski vozlički na potrebušnici tankega črevesa,
- infiltracija mezenterija in
- obsežno zajetje črevesne stene, predvsem sigme in rektuma.

Veliki konglomeratni tumorji lahko povzročijo zaporo črevesa.

Možen je tudi miliarni razsoj po potrebušnici. Histopatološko teh tumorjev ne moremo razlikovati od primarnih seroznih papilarnih rakov potrebušnice, ki nastanejo iz ostanikov Müllerjevega epitelijskega (46). Možno je, da primarni rak jajčnikov stimulira multifokalni razvoj bolezni (47).

Širjenje z mezgo

Je najpogostejši način širjenja raka jajčnikov, ki nastopi, ko maligne celice prestopijo mehanske in imunološke ovire organizma.

Mezgovni kanali jajčnika se združijo in tvorijo subovarijski splet v hilusu jajčnika. Od tam odteka mezga na več načinov. Del mezge odteka po šestih do osmih mezgovnih žilah ob krvnih žilah jajčnikov v paraaortne bezgavke med razcepiščem aorte in prepono (41). Del mezge pa odteka skozi široki ligament v obturatorne bezgavke (48). Med obturatornimi, zunanjimi iliakalnimi, medialnimi in lateralnimi notranjimi iliakalnimi ter paraaortnimi bezgavkami obstajajo številne anastomoze (49). Del mezge odteka po okroglem ligamentu v zunanje iliakalne in dimeljske bezgavke (50). Številni načini mezgovne drenaže omogočajo prizadetost različnih skupin retroperitonealnih bezgavk. Pri obdukciji najdemo zasevke v medeničnih bezgavkah v 48–80 %, v paraaortnih pa v 58–78 % (51, 43). Praviloma so zasevki nekoliko pogostejši v medeničnih kot paraaortnih bezgavkah. S sistematsko limfadenektomijo najdemo zasevke v medeničnih bezgavkah v 64–71 %, v paraaortnih pa v 38–67 % (52). Verjetnost zasevkov v medeničnih bezgavkah narašča s stadijem bolezni (53). V stadiju I (z ozirom na širjenje v trebuhu) jih najdemo pri 14–24 %, stadiju II 37–50 %, stadiju III 64–73 % in stadiju IV pri 73–100 % bolnic. V povprečju pa jih najdemo pri 60 % bolnic z rakom jajčnikov (52, 54). Ista avtorja ugotavljata, da ima večina bolnic manj kot deset pozitivnih bezgavk, ki se navadno nahajajo v eni ali dveh skupinah, in da velikost zasevkov narašča s številom pozitivnih bezgavk. Zasevki se največkrat naselijo v skupini zunanjih iliakalnih bezgavk (44).

Mezga iz področja prepone in področij popljučnice, ki so v stiku s prepono, odteka v mediastinalne, nato pa v supraklavikularne bezgavke in bezgavke ob mišici scalenus. Del mezge odteka v *cisterno chyli* prsnega mezgovoda (55). Zasevki v skalenusovih bezgavkah nakazujejo prisotnost generalizirane bolezni (44). Prisotni so pri 12 % bolnic v stadiju III in 57 % bolnic v stadiju IV (56).

Širjenje s krvjo

Vzrok relativno dolgotrajni omejenosti raka jajčnikov na trebušno votlino je najverjetneje zapora mezgovnih kanalov v predelu prepone. Razsoj s krvjo v oddaljene organe je redek in se navadno pojavi v poznem obdobju bolezni. Pri obdukciji najdemo zasevke v jetrih pri 48 %, v pljučih pri 34 %, v vranici pri 19 %, v ščitnici pri 15 %, v trebušni slinavki pri 12 %, v kosteh pri 12 %, v ledvicah pri 6 %, v koži pri 5 %, v možganih in v dojki pa pri 3 % bolnic z rakom jajčnikov (43).

Najpogostejši vzroki smrti pri napredovali bolezni so kaheksija, zapora črevesa ali sečil, jetrna koma ter odpoved srca (57).

Stadiji raka jajčnikov

Določanje stadija raka jajčnikov je vedno slonelo na ugotavljanju razširjenosti bolezni pri laparotomiji. Munnell in Taylor sta določala stadij na osnovi prizadetosti enega (stadij I) ali obeh jajčnikov (stadij II) ter širjenja raka v medenici (stadij III) in trebušni votlini (stadij IV) (58). Rutledge in Burns sta obstoječo razvrstitev nekoliko izpopolnila (59). V stadij I A sta uvrstila bolnice s prizadetostjo enega jajčnika, I B obeh jajčnikov, II A z odstranjenimi jajčniki in preostalimi zasevki v medenici, II B z zasevki v medenici z odstranitvijo jajčnikov ali brez nje, III A z odstranjenimi zasevki v trebušni votlini, III B z za-

sevki izven trebušne votline, IV A neoperabilne z biopsijo in IV B brez operacije. Kottmeierjeva razvrstitev je bila že nekoliko bolj podobna današnji (60). V stadij I A je uvrstil bolnice s prizadetostjo enega jajčnika in brez ascitesa, I B obeh jajčnikov in brez ascitesa, I C enega ali obeh jajčnikov z ascitesom, II A z razširitvijo raka na jajcevode ali maternico, II B z razširitvijo na druga tkiva medenice, III z razširjenostjo v trebušni votlini in IV z razširitvijo izven trebušne votline. Trenutno veljavna razvrstitev Mednarodnega združenja ginekologov in porodničarjev (FIGO) raka jajčnikov iz leta 1988 temelji na izvidih laparotomije. Obsega štiri stadije s podstadiji.

FIGO 1988 razvrstitev raka jajčnikov

Stadij I: tumor je omejen na jajčnike:

- I A: tumor je omejen na en jajčnik, brez ascitesa in negativni izpirki trebušne votline. Zunanja površina in ovojnica nepoškodovana;
- I B: tumor je omejen na oba jajčnika, brez ascitesa in negativni izpirki trebušne votline. Zunanji površini in ovojnici nepoškodovani;
- I C: tumor stadija I A ali I B s tumorjem na površini jajčnikov ali razpok ovojnice ali ascites ali izpirki z malignimi celicami.

Stadij II: tumor zajema en jajčnik ali oba s širjenjem v medenici:

- II A: širjenje ali zasevki v maternici ali jajcevodih;
- II B: širjenje na ostala tkiva medenice;
- II C: tumor stadija II A ali II B s tumorjem na površini jajčnikov ali razpok ovojnice ali ascites ali izpirki z malignimi celicami.

Stadij III: tumor zajema en jajčnik ali oba s potrebušničnimi vsadki izven medenice ali zasevki v retroperitonealnih ali dimeljskih bezgavkah ali zasevki na površini jeter, v pečici in črevesu:

- III A: tumor je makroskopsko omejen na medenico, v bezgavkah ni zasevkov, mikroskopski zasevki na površini potrebušnice;
- III B: tumor zajema en jajčnik ali oba, v bezgavkah ni zasevkov in zasevki na površini potrebušnice, ki niso večji od 2 cm;
- III C: zasevki v trebušni votlini, ki so večji od 2 cm, ali zasevki v retroperitonealnih ali dimeljskih bezgavkah.

Stadij IV: tumor zajema en jajčnik ali oba; oddaljeni zasevki, tudi zasevki v jetrnem parenhimu.

Razširjenost raka jajčnikov lahko potrdimo edino s citološko ali histološko preiskavo. Osamljene in majhne zasevke lahko spregledamo, zato je uvrstitev v nižji stadij pogostejša kot v višjega. Za okoli 31 % bolnic, primarno uvrščenih v stadija I in II, se z natančnim operativnim posegom izkaže, da spadajo v višji stadij (61). Okoli 35–52 % bolnic, ki jih operirajo kirurgi ali splošni ginekologi, ni zadovoljivo proučenih (62). Stadij III C pogosteje ugotovijo v centrih, kjer izvajajo sistematsko odstranitev bezgavk kot tam, kjer se zadovoljijo le z jemanjem vzorcev (angl. *sampling*) ali celo brez njega (63). Upoštevati moramo tudi nezanesljivost citoloških izvidov ascitesa in potrebušničnih izpirkov (64).

Kirurško določanje stadija raka jajčnikov

Kirurško in patološko določanje stadija je sestavni del zdravljenja bolnic z rakom jajčnikov.

Dolžina mediane laparotomije mora omogočiti pregled in otipanje celotne trebušne votline. Pregledamo in otipljemo jetra, ki jih moramo že pred operacijo pregledati z ultrazvokom, računalniško tomografijo ali magnetno resonanco. Otipamo tudi vranico, ledvici, želodec, burzo omentalis, pečico in črevesje. Subklinične zasevke skušamo odkriti z odstranitvijo medeničnih in paraaortnih bezgavk, infrakolično odstranitvijo pečice, biopsijami zunanega in notranjega lista trebušnice, odstranitvijo slepiča ter trebušnično citologijo. Samo klinični pregled daje napačne rezultate v 20–30 % (39, 60). Pri bolnicah z zgodnjim rakom najdemo zasevke v bezgavkah v okoli 20 % (65, 66). Pogostnost njihovega odkrivanja narašča z obsežnostjo odstranitve bezgavk. Zasevke v bezgavkah ima več kot dve tretjini bolnic v stadiju III (67). Klinični pregled medeničnih bezgavk z zasevki daje napačne rezultate v 71,4 %, paraaortnih pa v 96 % (39). Pri 3–33 % bolnic v stadijih I in II najdemo subklinične zasevke v pečici, zato jih moramo uvrstiti v višji stadij (39, 61, 66). Naključne biopsije trebušnice Douglasovega prostora, desnega in levega parakoličnega žleba ter desne polovice prepone odkrijejo zasevke v 6–24 % vzorcev (39, 61). Zasevke v preponi odkrijemo pri do eni tretjini bolnic z zgodnjim rakom (66, 68). Rutinska biopsija prepone je zaradi možnosti predrtja nevarna, zato skušajo nekateri dobiti material za citološko preiskavo s strganjem površine. S trebušničnimi izpirki najdemo rakave celice pri 22–45 % bolnic z zgodnjim rakom (39, 66). Možni so tudi lažno pozitivni izvidi. Lažno negativnih je lahko do 61,7 % izvidov (69). Trebušnične izpirke zajamemo iz medenične trebušnice, obeh parakoličnih žlebov in prepone. Za vsako področje navadno uporabimo 50–75 ml fiziološke raztopine. Če je prisoten ascites, ga seveda predhodno odstranimo in pošljemo na citološko preiskavo. Na histopatološko preiskavo moramo poslati tudi vse vzorce tkiv, sumljivih na zasevke (70). Po natančnem pregledu se moramo odločiti o obsežnosti operativnega posega glede na možnosti in koristnosti (71). Natančen kirurški poseg in histopatološka preiskava sta še posebej pomembna v zgodnjih stadijih raka jajčnikov (72). Z uporabo vseh omenjenih diagnostičnih metod lahko ugotovimo, da je kar 61,7 % bolnic ob postavitvi diagnoze že v napredovalem stadiju (III in IV) (73).

Sklep

Rak jajčnikov je nevarna bolezen, saj je še vedno najpogostejši vzrok smrti med raki spolovil. Vzroka za nastanek zaenkrat še ne poznamo. Nekateri znani dejavniki povečujejo tveganje za nastanek te bolezni, drugi ga zmanjšujejo, preprečiti pa je še ne znamo. Rak se lahko razvije v različne histološke vrste, katerih poznavanje je pomembno zaradi načrtovanja zdravljenja. Kot večina rakov se tudi rak jajčnikov širi neposredno v okolico, z mezgo in s krvjo. Širjenje v trebušni votlini je najznačilnejša lastnost raka jajčnikov. Glede na razširjenost raka uvrstimo vsako bolnico v stadij, ki ga določamo kirurško in patološko, torej po operaciji in histopatološkem pregledu med operacijo odvzetih tkiv.

Zahvala

Avtorji se zahvaljujejo prevajalki Marijani Gajšek Marchetti za pomoč pri obdelavi rokopisa.

Literatura

1. Booth M, Beral V. The epidemiology of ovarian cancer. In: Hudson CN, ed. *Ovarian cancer*. Oxford: Oxford U Pr, 1985: 22–44.
2. Franceschi S. Reproductive factors and cancers of the breast, ovary and endometrium. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1933–43.
3. Beral V. The epidemiology of ovarian cancer. In: Sharp F, Soutter WP, eds. *Ovarian cancer: the way ahead*. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1987: 21–31.
4. Hartge P, Schiffman MH, Hoover R, McGowan L, Leshner L, Norris HJ. A case-control study of epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 10–6.
5. Langley FA, Fox H. Ovarian tumours: classification, histogenesis and aetiology. In: Fox H, ed. *Haines and Taylor: obstetrical and gynaecological pathology*. Edinburgh: Churchill, 1987: 542–55.
6. Fathalla MF. Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasia. *Lancet* 1971; ii: 163.
7. Leeuwen FE van, Rookus MA. The role of exogenous hormones in the epidemiology of breast, ovarian and endometrial cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1961–72.
8. Lynch JH, Conway T, Lynch J. Hereditary ovarian cancer. In: Sharp F, Mason WP, Leake RE, eds. *Ovarian cancer: biological and therapeutic challenges*. London: Chapman and Hall Medical, 1990: 7–19.
9. Kullander S. Genetic perspectives in ovarian cancer. In: Sharp F, Mason WP, Leake RE, eds. *Ovarian cancer: biological and therapeutic challenges*. London: Chapman and Hall Medical, 1990: 21–3.
10. Pompe-Kirn V, Primic-Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. *Zemljevidi incidence raka v Sloveniji 1978–1987*. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1992: 74–5.
11. Schildkraut JM, Thompson WD. Familial ovarian cancer: a population-based case-control study. *Am J epidemiol* 1988; 128: 456–66.
12. Piver S. Ovarian carcinoma: a decade of progress. *Cancer* 1984; 54: 2706–15.
13. Ponder BAJ, Easton DF, Peto J. Risk of ovarian cancer associated with a family history: preliminary report of OPCS study. In: Sharp F, Mason WP, Leake RE, eds. *Ovarian cancer: biological and therapeutic challenges*. London: Chapman and Hall Medical, 1990: 3–6.
14. Bourne T, Campbell S, Steer C, Whitehead MI, Collins WP. Screening techniques for ovarian cancer. *Br Med J* 1989; 299: 1367–70.
15. Tobacman JK, Tucker MA, Kase R, Greene MH, Costa J, Fraumeni JR Jr. Intra-abdominal carcinosarcoma after prophylactic oophorectomy in ovarian cancer-prone families. *Lancet* 1982; ii: 795–7.
16. Kovačič J. Rana dijagnostika zločudnih tumorov i njezine mogućnosti. In: Kurjak A, ed. *Ginekologija i perinatologija*. Zagreb: Naprijed, 1989: 127–34.
17. Fenoglio CM, Castadot MJ, Ferenczy A, Richart RM. Serous tumors of the ovary, 1: ultrastructural and histochemical studies of the epithelium of the benign serous neoplasms, serous cystadenoma and serous cystadenofibroma. *Gynecol Oncol* 1977; 5: 203–18.
18. Novak ER, Woodruff JD. *Novak's gynecologic and obstetric pathology*. Philadelphia: Saunders, 1974: 379.
19. Scully RE. Minimal cancer of the ovary. In: Burghardt E, Holzer E, eds. *Clinics in oncology*. Philadelphia: Saunders, 1982: 379–87.
20. Taylor HC Jr. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1929; 48: 204.
21. Lauchlan SC. Non-invasive ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 158–69.
22. Serov SF, Scully RE. Histological typing of ovarian tumours. In: *International classification of tumours, vol 9*. Geneva: WHO, 1973: 17.
23. Hart WR, Norris HJ. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. *Cancer* 1973; 31: 1031–45.
24. Fox H. Pathology of early malignant change. In: Sharp F, Mason WP, Leake RE, eds. *Ovarian cancer: biological and therapeutic challenges*. London: Chapman and Hall Medical, 1990: 165–7.

25. Baak JPA, Fox H, Langley FA, Buckley CH. The prognostic value of morphometry in ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4: 186–91.
26. Dietel M, Arps H, Rohlf A, Bodecker R, Niendorf A. Nuclear DNA content of borderline tumors of the ovary: correlation with histology and significance for prognosis. *Pathol Anat* 1986; 409: 829–36.
27. Padberg BCH, Arps H, Franke U, et al. DNA cytophotometry and prognosis in ovarian tumors of borderline malignancy (OTBM): a clinicomorphological study of 80 cases. *Cancer* 1992; 69: 2510–4.
28. Scully RE, Barlow GS. »Mesonephroma« of ovary: tumor of Müllerian nature related to the endometrioid adenocarcinoma. *Cancer* 1967; 20: 1405–17.
29. Cummins PA, Fox H, Langley FA. An ultrastructural study of the nature and origin of the Brenner tumour of the ovary. *J Pathol* 1973; 110: 165–73.
30. Czernobilsky B. Endometrioid neoplasia of the ovary: a reappraisal. *Int J Gynecol Pathol* 1982; 1: 203–10.
31. Fenoglio CM. Overview article: ultrastructural features of the common epithelial tumors of the ovary. *Ultrastruct Pathol* 1980; 1: 419–44.
32. Austin RM, Norris HJ. Malignant Brenner tumors and transitional cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Pathol* 1987; 6: 29–39.
33. Silverberg SG. Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma. In: Nogales F, ed. *Ovarian pathology*. Berlin: Springer-Verlag, 1989: 85–109.
34. Lauchlan SC. The secondary Müllerian system. *Obstet Gynecol Surv* 1972; 27: 133–45.
35. Kannerstein M, Churg J, McCaughey WTE. Papillary tumors of the peritoneum in women: mesothelioma or papillary carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 306–13.
36. Dalrymple JC, Bannatyne P, Russell P, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a clinicopathologic study of 31 cases. *Cancer* 1989; 64: 110–5.
37. Demopoulos RI, Touger L, Dubin N. Secondary ovarian carcinoma: a clinical and pathological evaluation. *Int J Gynecol Pathol* 1987; 6: 166–75.
38. Russell P, Bannatyne P. *Surgical pathology of the ovaries*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989: 474.
39. Rainer S. Klinička ginekološka patomorfologija. In: Kurjak A, ed. *Ginekologija i perinatologija*. Zagreb: Naprijed, 1989: 213–40.
40. Buchsbaum HJ, Brady MF, Delgado G, et al. Surgical staging of carcinoma of the ovaries. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169: 226–35.
41. Averette HE, Lovecchio JL, Townsend PA. Retroperitoneal lymphatic involvement by ovarian carcinoma. In: Bender HG, Beck L, eds. *Carcinoma of the ovary, vol 7*. Stuttgart: Fischer Pub, 1983: 101.
42. Hoskins WJ. The influence of cytoreductive surgery on progression-free interval and survival in epithelial ovarian cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 59–71.
43. Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, Lau T. Metastatic patterns in histologic variants of ovarian cancer: a autopsy study. *Cancer* 1989; 64: 1508–13.
44. Pickel H, Lahousen M, Stettner H, Girardi F. The spread of ovarian cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 3–13.
45. Wu PC, Lang JH, Huang RL, Liu J, Tang MY, Lian LJ. Intestinal metastasis and operation in ovarian cancer: a report on 62 cases. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 95–108.
46. August CZ, Murad TM, Newton M. Multiple focal extraovarian serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4: 11–23.
47. Genadry R, Poliakoff S, Rotmensch J, Rosenhein NB, Parmely TH, Woodruff JD. Primary, papillary peritoneal neoplasia. *Obstet Gynecol* 1981; 5: 730–4.
48. Marcille M. Lymphatiques et ganglions ilio-pelviens. These pour le Doctorat en Medecine. *Med Trib* 1903: 165.
49. Barber HRK. Spread and treatment of advanced ovarian cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 23–9.
50. Plentl AA, Friedman EA. Lymphatic system of the female genitalia. In: Friedman EA, ed. *Major problems in obstetrics and gynecology*. Philadelphia: Saunders, 1973: 173.
51. Bergman F. Carcinoma of the ovary: a clinical-pathological study of 86 autopsied cases with special reference to mode of spread. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45: 211–31.

52. Wu PC, Lang JH, Huang RL, et al. Lymph-node metastasis and retroperitoneal lymphadenectomy in ovarian cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 143–55.
53. Burghardt E, Lahousen M, Stettner H. Die operative Behandlung des Ovarialkarzinoms. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1990; 50: 670–7.
54. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 103–6.
55. Williams PL, Warwick R. *Gray's anatomy*. Edinburgh: Churchill, 1980: 798.
56. Uršič-Vrščaj M. Rak jajčnika. In: Fras AP, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Onkološki inštitut v Ljubljani, 1994: 305–8.
57. Petru E, Pickel H, Tamussino K, et al. Pretherapeutic scalene lymph node biopsy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 262–4.
58. Munnell EW, Taylor HC Jr. Ovarian carcinoma: a review of 200 primary and 51 secondary cases. *Am J Obstet Gynecol* 1949; 58: 943–59.
59. Rutledge FN, Burns BC. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96: 761–72.
60. Kottmeier HL. Surgical management: conservative surgery. In: Gentil F, Junqueira AC, eds. *Ovarian cancer*. New York: Springer-Verlag, 1968: 35–7.
61. Young RC, Decker DG, Wharton JT, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *J Am Med Assoc* 1983; 250: 3072–6.
62. McGowan L, Leshner LP, Norris HJ, Barnett M. Misstaging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 568–72.
63. DiRe F, Fontanelli R, Raspagliesi F, DiRe E. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy in cancer of the ovary. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 131–42.
64. Spriggs AI. Cytology of peritoneal aspirates and washings. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1–3.
65. Knapp RC, Friedman E. Aortic lymph-node metastases in early ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 1013–7.
66. Piver MST, Barlow JJ, Lele SB. Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 100–4.
67. Burghardt E, Lahousen M, Stettner H. The significance of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in the operative treatment of ovarian cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 157–65.
68. Bagley CM, Young RC, Schein PS, Chabner BA, DeVita VT. Ovarian carcinoma metastatic to the diaphragm: frequently undiagnosed at laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 397–400.
69. Webb MJ. The role of staging procedures in therapy. In: Grundmann E, ed. *Cancer campaign, vol 7: carcinoma of the ovary*. Stuttgart: Fischer, 1983: 93–100.
70. Kos L. Operativna terapija ginekoloških malignih tumorov. In: Kurjak A, ed. *Ginekologija i perinatologija*. Zagreb: Naprijed, 1989: 135–74.
71. Rakar S, Štolfa A, Kovačič J. Ovarijski karcinom: današnje stanje in perspektive. *Zdrav Vestn* 1994; 63: 569–71.
72. Einhorn N. Ovarian Cancer – A Challenging Disease. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 10–3.
73. But I, Gorišek B. Preoperative Value of CA 125 as a Reflection of Tumor Grade in Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 166–72.