

Metode odkrivanja raka jajčnikov Ovarian cancer detection methods

Iztok Takač*

Ključne besede

jajčnika, novotvorbe – diagnostika
diagnostično slikanje
tumorski označevalci

Key words

ovarian neoplasms – diagnosis
diagnostic imaging
tumor markers biological

Izvleček. Odkrivanje zgodnjih oblik raka jajčnikov je težavno. Bolezen v zgodnji fazi nima značilnih znakov. Še najpogosteje jo odkrijemo z ultrazvokom. Koncentracija tumorskega označevalca CA 125 v zgodnji fazi bolezni navadno ni povišana. Klinični pregled omogoča ugotavljanje večjih tumorjev, ki so pogosto znak napredovale bolezni. Pri ugotavljanju narave tumorjev ima nepogrešljivo vlogo ultrazvok, dodatne slikovne podatke pa dobimo še z računalniško tomografijo in magnetno resonanco. Z imunoscintigrafijo prikažemo kopičenje označenih protiteles v predelu tumorjev ali zasevkov. Laparoskopija omogoča neposreden pogled v trebušno votlino in odvzem tkiv za histopatološko preiskavo. Merjenje koncentracije tumorskega označevalca CA 125 se uporablja tudi za spremljanje stanja bolnic po operaciji in kemoterapiji. Uporabno je tudi merjenje koncentracije nekaterih drugih označevalcev, ki jih uporabljamo posebej ali v kombinaciji. Prisotnost malignih celic v izlivih telesnih votlin ugotavljamo s citološkimi preiskavami, dokončno naravo in razširjenost novotvorbe pa z laparotomijo. Z metodami količinske patologije skušamo oceniti biološke značilnosti tumorjev, potek bolezni pa s pomočjo receptorjev steroidnih hormonov ter onkogenov. Za opredelitev narave redkih tumorjev uporabljamo imunohistokemične metode.

Abstract. Detecting early stages of ovarian cancer is a difficult task because of the absence of characteristic signs in this phase of the disease. The tumor is most frequently found on ultrasound examination. In the early phase of ovarian cancer the tumor marker CA 125 usually is not increased. Larger tumors, which are characteristic of advanced stages of the disease, can be discovered on gynaecological examination. Ultrasound is an indispensable tool for determining the nature of the tumor. Further data on the malignancy are provided by computed tomography and magnetic resonance imaging. Immunoscintigraphy reveals the accumulation of marked antibodies in the areas of the malignant growth and metastases. Laparoscopy allows a direct visualisation of the abdominal cavity and the obtaining of specimens for histopathological studies. The tumor marker CA 125 is also used for the follow up of patients after surgery or chemotherapy. There are some other markers that can be used alone or in combination with other markers. The presence of malignant cells in excretions from the body cavities is determined by cytology, and the ultimate nature and spread of malignancy by laparotomy. The biological pattern of the tumor is assessed using the quantitative pathological methods, and the course of the disease by steroid hormone receptors and oncogen measurements. The nature of rare tumors is determined by immunohistochemical methods.

Simptomi in znaki

Rak jajčnikov povzroča simptome najpogosteje šele takrat, ko se prične širiti iz medenice v trebušno votlino. Pritisk na organe v trebušni votlini lahko povzroči občutek napetosti, povečan obseg trebuha, izgubo teka, slabost, bruhanje, zaprtje in drisko. Pritisk

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

na sečila lahko povzroči motnje mikcije. Večina simptomov ni specifična in mnoge bolnice jim ne posvečajo dovolj pozornosti. Ženske z zgodnjimi znamenji bolezni poiščejo pomoč pri zdravniku šele po treh ali štirih mesecih (1).

Tumorji jajčnikov, ki izločajo hormone, povzročijo nastanek simptomov pogosto zelo zgodaj. Ženski spolni hormoni povzročijo lažno prezgodnjo puberteto (*pseudopubertas praecox*), sekundarno amenorejo, disfunkcionalne krvavitve in hiperplazijo žlez endometrija. Redki maligni tumorji izločajo androgene, ki povzročajo maskulinizacijo.

Odkrivanje zgodnjega raka jajčnikov

Ker ne poznamo natančne morfogeneze raka jajčnikov, je odkrivanje zgodnjih oblik težavno. Čeprav je večina rakov cističnih, se občasno pojavljajo tudi solidne oblike tumorjev, ki so pogosto manjši od 5 cm in zgodaj zasevajo. Takšnih je okoli 5 % rakov (2). Sistematsko klinično odkrivanje raka jajčnikov trenutno ni možno. Večino zgodnjih rakov odkrijemo naključno.

Še vedno velja pravilo, da je vsak tipljiv adneksalni tumor po menopavzi sumljiv za raka. Žal pa je večina tipljivih novotvorb že v napredovalem stadiju. Morda bo napredek tehnologije v prihodnosti omogočil zgodnejše odkrivanje raka in s tem izboljšal možnosti ozdravitve bolnic s to zahrbtno boleznijo.

Ultrazvok

Ultrazvok (UZ) omogoča vidnost majhnih, netipljivih tumorjev jajčnikov. Bhan in Campbell sta s transabdominalnim UZ pregledala 5540 žensk, starejših od 45 let in z negativnim rezultatom kliničnega pregleda. Odkrila sta 112 benignih in 7 malignih tumorjev jajčnikov v stadijih IA in IB. Zaradi številnih lažnopolozitivnih izvidov je bila pozitivna napovedna vrednost za rak le 1,5 % (3).

Število lažnopolozitivnih rezultatov lahko zmanjšamo z uporabo transvaginalnega UZ. Van Nagell in sodelavci so pregledali 1300 žensk, starejših od 40 let, ki niso imele nobenih simptomov, in našli 27 tumorjev, med katerimi sta bila dva maligna v stadiju I (4). V novejšem času se za odkrivanje malignoma jajčnikov uporablja tudi barvni doplerjev UZ. Maligni tumorji so drugače ožiljeni in imajo drugačen pretok krvi od benignih, kar ugotavljamo z analizo pomikov doplerjevih frekvenc. Zanesljivost doplerskih preiskav pri odkrivanju zgodnjega raka jajčnikov se giblje med 60 in 95 %, kar pomeni, da lahko s to metodo spregledamo dobršen del malignih tumorjev (5–8).

Upravičenost presejanja vseh žensk z ultrazvokom in drugimi metodami za odkrivanje raka je zaradi nizke pojavnosti bolezni vprašljiva. Na 10.000 pregledanih žensk lahko pričakujemo le 1–2 primera raka (9). Trenutno velja prepričanje, da je presejanje upravičeno le za ženske z visokim tveganjem za nastanek raka jajčnikov (10). Tudi pri tem se moramo zavedati, da na današnji stopnji razvoja nobena UZ-metoda še ni povsem zanesljiva v določanju malignosti tumorjev.

Tumorski označevalci

Serumske koncentracije CA 125 so lahko povišane 1–60 mesecev pred kliničnim odkritjem raka (11). Polovica bolnic v stadijih I in II ima vrednosti CA 125 višje od 65 U/ml, še večji delež bolnic pa višje od 35 U/ml (12). Koncentracija CA 125 je povišana tudi pri nekaterih benignih stanjih, kot so endometrioza, adenomioza, leiomiomi, nosečnost, vnetja, peritonitis in menstruacija. Zaradi relativne pogostnosti omenjenih stanj in relativne redkosti raka lahko računamo s 15–30 lažnopoljativnimi izvidi na vsak odkrit rak jajčnikov.

Zanesljivost odkrivanja raka lahko povečamo s kombinacijo različnih metod. Jacobs in sodelavci so s kombinacijo kliničnega pregleda ali UZ ter določanja CA 125 dosegli specifičnost 99,6 %, ki omogoča okoli 10 % pozitivno napovedno vrednost (13). To pomeni, da odkrijemo en rak pri 10 laparotomijah. Občutljivost UZ še poveča uporaba transvaginalnih tipal, specifičnost pa barvni doplerjev UZ z analizo pretoka krvi (14). V triletnem prospektivnem spremljanju 5550 žensk, starejših od 40 let, ki so bile brez simptomov, so z določanjem CA 125, enkrat na leto, ugotovili višje vrednosti od 30 U/ml v 175 primerih (15). Med njimi je bilo 6 bolnic z rakom, od katerih so bile 4 v zgodnjem stadiju. V času raziskave so za rakom zbolele tudi tri ženske, ki niso imele povišanih vrednosti CA 125. Z določanjem CA 125 lahko torej odkrijemo le del bolnic z zgodnjim rakom jajčnikov.

Z rakom lahko računamo pri 80–90 % bolnic po menopavzi z adneksalnimi tumorji in vrednostmi CA 125 nad 50–65 U/ml (16, 17). Določanje CA 125 pred menopavzo je manj zanesljivo. Bolnice po menopavzi s sumljivimi adneksalnimi tumorji in normalnimi vrednostmi CA 125 moramo operirati, saj je negativna napovedna vrednost tega označevalca le 72–82 %.

Določanje nekaterih drugih tumorskih označevalcev, kot sta TAG-72 in CA 15-3, ni izboljšalo zanesljivosti razlikovanja med benignimi in malignimi tumorji, saj vsako povečanje občutljivosti spremlja precejšnje zmanjšanje specifičnosti preiskovalne metode (18). Fragment gonadotropina v urinu (UGF) je povišan pri 82 % bolnic z rakom (19). Zanesljivost UGF v razlikovanju med benignimi in malignimi tumorji jajčnikov je podobna zanesljivosti CA 125, nekoliko večja je le, če uporabimo obe metodi hkrati. V tem primeru je občutljivost metode za rak 86 % in specifičnost 98,8 % (20).

Ker CA 125 in ostali trenutno znani označevalci niso izraženi pri vseh rakah, pričakujemo razvoj novih protiteles z večjo občutljivostjo in specifičnostjo, s katerimi bomo lahko razlikovali med benignimi in malignimi tumorji in odkrivali rak v zgodnjem stadiju.

Odkrivanje kliničnega raka jajčnikov

Klinični pregled

Tumor jajčnika, ki doseže določeno velikost, povzroči povečanje trebuha in njegovega obsega. Še pogosteje je povečanje trebuha posledica kopičenja proste tekočine v trebušni votlini (ascitesa). Povečanje obsega trebuha pogosto opazijo bolnice same. V ležečem

položaju je trebušna stena nad ravno prsnega koša in je lahko asimetrično izbočena. Tumor običajno zlahka otipamo. Za ascites sta značilna valovanje tekočine in zamolkina pri perkusiji. V napredovalem stadiju lahko otipamo vozličke v predelu popka, povečana jetra z neravnim robom in zadebeljeno, grčasto pečico v zgornjem delu trebuha.

V zgodnjem stadiju lahko z bimanualnim ginekološkim pregledom ugotovimo gladek in premakljiv tumor. Napredovali tumorji so običajno veliki, nepravilni in vozličasti. Materica je pogosto pomaknjena proti simfizi, križnici ali vstran, vendar jo običajno lahko razlikujemo od tumorja. Z rektalno preiskavo otipamo trd, vozličast tumor in njegov odnos do danke. Sprednja stena danke je lahko zadebeljena ali infiltrirana s tumorjem. Z bimanualnim ginekološkim pregledom lahko otipamo neboleče grčice v Douglasovem prostoru, kar je znak napredovelega procesa.

Ultrazvok

Preiskava z UZ je pomembna za ugotavljanje narave adneksalnih tumorjev in načrtovanje zdravljenja.

Z UZ lahko dokaj zanesljivo razlikujemo med benignimi in malignimi tumorji jajčnikov. Herrmann in sodelavci so s pregledom 258 bolnic s tumorji adneksov ugotovili 83 % občutljivost UZ za malignom, 93 % specifičnost, 73 % pozitivno napovedno vrednost in 96 % negativno napovedno vrednost (21). Schramm in Mikorey – Lechner trdita, da je UZ zanesljivejša metoda razlikovanja med benignimi in malignimi tumorji od ginekološkega pregleda in računalniške tomografije (CT) (22). Ista avtorja navajata 82 % občutljivost UZ, 68 % specifičnost, 48 % pozitivno napovedno vrednost in 91 % negativno napovedno vrednost. Ustrezne vrednosti za ginekološki pregled so bile 74 %, 51 %, 35 % in 85 %, za CT pa 68 %, 56 %, 35 % in 83 %. Vloga UZ in CT pri ugotavljanju zasevkov v pečici in na potrebušnici je omejena na velike tumorje (23). Z UZ zlahka ugotovimo ascites, zaporo sečil in zasevke v jetrih. Občutljivost UZ za ugotavljanje zasevkov v jetrih je 90 %, specifičnost pa 96 % (24). Z UZ lahko prikažemo le okoli 80 % bezgavk, večjih od 2 cm (25).

Nekoliko boljša je zanesljivost ugotavljanja malignih tumorjev z barvnim doplerjevim UZ. Z njim lahko ocenimo ožiljenost tumorjev, kakor tudi izmerimo nekatere parametre pretoka krvi v žilah (7). Za maligne tumorje je značilno, da navadno vsebujejo večje število krvnih žil, pretok v njih pa je povečan (5). Občutljivost transvaginalnega barvnega doplerjevega UZ za ugotavljanje malignih tumorjev je 82 %, specifičnost 97 %, pozitivna napovedna vrednost 94 %, negativna napovedna vrednost 92 % in zanesljivost 92 % (26). To pomeni, da z uporabo te metode spregledamo 18 od 100 rakov, za 8 od 100 navidezno benignih pa se kasneje izkaže, da so maligni. Tako ostaja barvni doplerjev UZ dopolnilna metoda za oceno narave tumorjev jajčnikov.

Računalniška tomografija

S CT lahko prikažemo okoli 90 % tumorjev jajčnikov (27). Malignost nakazujejo debele stene, solidna področja, nepravilne in papilarne strukture, kalcifikacije, ascites in morebitni

zasevki. Velikim tumorjem pogosto ne moremo določiti strani izvora. Maternico navadno dobro razlikujemo od tumorja, saj se njena gostota po uporabi kontrasta poveča. Ugotovimo lahko manjše količine ascitesa, spregledamo pa zasevke velikosti 1–2 cm v pečici, oporku in na potrebušnici. Določanje stadija s CT je zanesljivo v okoli 62–85 % (27, 28).

Preostali tumor po kemoterapiji lahko prikažemo s CT v 59–78 %, specifičnost preiskave pa je 71–100 % (29). CT omogoča tudi ciljno aspiracijsko biopsijo tovrstnih tumorjev.

Magnetna resonanca

Vloga magnetne resonance (MR) pri odkrivanju raka še ni povsem določena. Zaradi možnosti vidnosti številnih presekov in izjemnega kontrasta mehkih tkiv je pomembnejša ali vsaj enaka kot UZ in CT (30, 31). Slabosti metode so nizka specifičnost, visoka cena, nedostopnost in dolg čas preiskave. Videz raka na MR-sliki je odvisen od strukture tumorja in izbrane pulzne frekvence (T1 ali T2). Struktura raka je lahko cistična s številnimi nepravilnimi pregradami, cistična in solidna ali samo solidna.

Cistične in solidne tumorje vidimo z uravnovešenimi posnetki T1 kot heterogene strukture srednje gostote. Uravnovešeni posnetki T2 prikažejo tekočino cist kot področja visoke gostote, solidna tkiva pa kot strukture srednje gostote. Gostota prikaza je odvisna od vsebnosti beljakovin in mucina v tekočini (30). Z MR lahko prikažemo zadebelitev ovojnice tumorja in notranje pregrade (32). Možno je tudi ugotavljanje teratomov (33).

MR omogoča ugotavljanje vdora raka v sosednje organe, prizadetost bezgavk in prisotnost ascitesa (34, 35). Prikažemo lahko tudi zasevke na površini jeter (36). Vsadkov v potrebušnici, manjših od 2 cm, z MR navadno ne vidimo.

Kontrasti za intravensko uporabo izboljšajo sposobnost prikaza z MR, predvsem omejitev tumorja, razmejitev solidnih in cističnih področij ter izvor tumorja (31). Žal tudi z uporabo kontrasta ne moremo zanesljivo razlikovati med benignimi in malignimi tumorji. Pomen MR pri določanju stadija raka je zelo omejen (32). MR trenutno nima primarne vloge pri ugotavljanju raka jajčnikov.

Imunoscintigrafija

Z uporabo protiteles proti karcinoembrionalnemu antigenu (CEA), markiranih z ^{131}J , so Goldenberg in sodelavci uspeli lokalizirati večino rakov (37). Nagell in sodelavci so z isto tehniko prikazali vse primarne in 67 % sekundarnih rakov jajčnikov, večjih od 2 cm (38). Razen protiteles proti CEA se uporabljajo še poliklonska protitelesa proti alfa-fetoproteinu (AFP) in humanem horionskem gonadotropinu (hCG).

O uporabi monoklonskih protiteles je leta 1982 poročal Epenetos. Uporabil je z J^{123} označena protitelesa proti sestavini membrane maščobnih delcev človeškega mleka (angl. *human milk fat globule – HMFG*) (39). Ugotovil je, da se je v tumorju nakopičilo približno 0,6 % vbrizganega odmerka. Občutljivost z ^{123}J označenih HMFG za odkrivanje raka je okoli 95 %, specifičnost pa le okoli 20 % (40). Z izboljšano tehniko preiskave lahko dosežemo 80 % občutljivost in 75 % specifičnost (41). Nekaterim je uspelo odkriti celo

tumorje, velike le 15 mm (42). Epentos je na osnovi raziskav s protitelesi proti posteljični alkalni fosfatazi (PAF) zaključil, da prikaz protiteles vedno nakazuje prisotnost tumorja, nezmožnost njihovega prikaza pa ga ne izključuje (43).

Monoklonska protitelesa OC 125 so naperjena proti antigenu CA 125, ki je prisoten v večini nemucinoznih rakov. Uporablja se le njihov del, to je fragment $F(ab')_2$. Z uporabo OC 125 $F(ab')_2$, označenega z ^{131}J odkrijemo 72–86 % rakov, večjih od 2 cm (44, 45). V primerjavi z MR daje uporaba ^{131}J -OC 125 boljše rezultate v primerih razširjene ali metastatske bolezni, slabše pa pri tumorjih in depozitih, manjših od 1 cm (46). Še boljše rezultate dajejo protitelesa OC 125, označena z ^{111}In .

Monoklonska protitelesa MOV 18 so visoko specifična za rak, saj reagirajo z 79 % epitelijskih tumorjev jajčnikov in le 2 % drugih epitelnih tumorjev. Reagirajo pa tudi z večino ostalih ginekoloških rakov. Z ^{131}J markiranimi protitelesi MOV 18 odkrijemo 89 % tumorjev v medenici in 61 % tumorjev v trebušni votlini (47).

Monoklonska protitelesa OV-TL3 reagirajo z glikoproteini celičnih površin 90 % rakov, vključno z mucinoznimi raki. Z uporabo ^{111}In -OV-TL3 $F(ab')_2$ odkrijemo 67 % depozitov tumorjev, večjih od 1 cm, kar je več kot z UZ (23 %) ali CT (53 %) (48).

Pri bolnicah z ugotovljenim rakom jajčnikov še pred operacijo omogoča imunoscintigrafija določanje razširjenosti bolezni (45). Prednost tehnike je pregled celotnega organizma brez povečanega ionizirajočega sevanja in s tem odkrivanje zasevkov na potrebušnici, v bezgavkah, jetrih, pljučih in kosteh še pred operacijo.

Trenutno je najpomembnejše področje uporabe imunoscintigrafije odkrivanje ponovitve bolezni.

Laparoskopija

Laparoskopija kot operativni poseg za bolnico ne predstavlja tolikšne travme, da je ne bi mogli uporabiti za razjasnitev nejasnih bolezenskih znakov (49). Z laparoskopijo lahko ugotavljamo prisotnost in obsežnost preostalega tumorja pred nadaljnjim zdravljenjem. Nekateri priporočajo »odprto laparoskopijo«, pri kateri uvedemo laparoskop skozi 20–25 mm dolgo vreznino pod popkom in se na ta način izognemo možnosti predrnja črevesa (50). Med posegom lahko razrešimo zarastline, pregledamo trebušno votlino in odvzamemo vzorce tkiva za histološko preiskavo. V zadnjem času nadomeščajo odprto laparoskopijo posebni optični trokarji, ki omogočajo varno in nadzorovano uvajanje laparoscopa v trebušno votlino.

Nekateri uporabljajo laparoskopijo za spremljanje bolnic z zgodnjim rakom. Pri ponavljanju laparoskopije vsakih 6 mesecev lahko računamo s predrtjem črevesa pri vsaki petnajsti bolnici (51). Zavedati se moramo tudi, da kljub negativnim laparoskopskim, citološkim in histološkim izvidom ponovitve raka ne moremo preprečiti.

Uporaba laparoskopije kot *second-look* operacije je omejena zaradi pogostih zarastlin in slabega dostopa do retroperitonealnega prostora. Zanesljivost laparoskopije pri ugotavljanju ponovitve je med kliničnim pregledom z UZ in laparotomijo. Pri tretjini bolnic z negativnim laparoskopskim izvidom nastopi ponovitev (52, 53).

V zadnjem času se pojavljajo tudi številni novi instrumenti, kot na primer optična Verresova igla in laparoskopni premera pod 2 mm, ki omogočajo minimalno invazivne diagnostične postopke v trebušni votlini.

Tumorski označevalci

Najzanesljivejši označevalec za spremljanje stanja bolnic z epitelijskim rakom jajčnikov je antigen CA 125. Ta glikoprotein molekulske mase od 220 do preko 1000 kDa se nahaja na površini celic jajcevodov, endometrija, potrebušnice, poprsnice, osrčnika in sapnic. Zelo malo ga je na površini normalnih jajčnikov. Vrednost CA 125 je povišana pri okoli 80 % epitelijskih rakov. Redkeje je povišan pri mucinoznih tumorjih. Višje vrednosti zasledimo tudi pri rakah endometrija, jajcevodov, endocerviksa, trebušne slinavke, dojk, pljuč in črevesa, zato ga ne moremo uporabljati za ugotavljanje izvora raka. Z zaporednim določanjem serumskih ravni CA 125 lahko spremljamo potek bolezni pri bolnicah z epitelijskim rakom, saj je v 80–93 % v sorazmerju z nazadovanjem, ustaljenostjo ali napredovanjem bolezni (54). Progresivni dvig vrednosti CA 125 napoveduje ponovitev in ga lahko zasledimo približno 3 mesece prej, kot lahko odkrijemo rast tumorja z drugimi metodami (55). Naglo znižanje vrednosti CA 125 v času zdravljenja napoveduje ugoden potek bolezni. Bolnice z normalizacijo koncentracije CA 125 v treh mesecih, sedemkratnim znižanjem v 60 dnevih ali zmanjšanjem za polovico v 20 dnevih so dalj časa brez ponovitve in imajo podaljšano preživetje (56–58). Pred *second-look* laparotomijo ima 20 % bolnic povišano raven CA 125, 80 % pa normalno (59). V prvi skupini so našli tumor pri 95 %, v drugi pa pri 50 % bolnic. Normalne vrednosti CA 125 torej ne izključujejo prisotnosti raka.

V seču in serumu bolnic z rakom lahko odkrijemo tudi številne druge antigene, kot so karcinoembrionalni antigen (CEA), CA 19-9, HMFG, CA 15-3, TAG 72, posteljnična alkalna fosfataza, tkivni peptidni antigen, sialična kislina, povezana z lipidi, NB/70 K ter urinski fragment gonadotropinov (UGF). Žal nobeden med njimi ni zanesljivejši od CA 125, česar ne moremo izboljšati niti s kombinacijo različnih označevalcev. CEA, CA 19-9 in TAG 72 so zanesljivejši od CA 125 le v primeru mucinoznih tumorjev.

Dejavnik stimulacije kolonizacije makrofagov (MCSF) je dimer, ki stimulira monocitopoezo in povzroča kemotakso makrofagov. Njegova koncentracija je povišana pri okoli 70 % bolnic z rakom (60).

Onkogen HER-2/neu je molekula celične površine in je prekomerno izražen pri nekaterih bolnicah z rakom. Izvencelična sestavina tega onkogene se sprošča v obtok in omogoča odkrivanje in spremljanje bolezni. Zanesljivost metode zaenkrat še ni povsem znana.

Mnenja o napovedni vrednosti povišanih označevalcev so različna. Nekateri menijo, da je že samo povišanje koncentracije označevalca nad normalno znak neugodnega poteka bolezni (54). Drugi so prepričani, da daje takšno napoved le pooperativno povišanje za 50–100 %, glede na koncentracijo pred operacijo (61). Pri bolnicah s predoperativno povišanimi serumskimi koncentracijami CA 125 napovedujejo podatki o serumski koncentraciji po operaciji ali kemoterapiji uspešnost zdravljenja in prognozo bolezni ter dovoljujejo individualizacijo zdravljenja (61).

Kombinacija tumorskih označevalcev

Nekateri priporočajo za spremljanje stanja bolnic z rakom uporabo kombinacije različnih tumorskih označevalcev, saj naj bi bila zanesljivejša od posameznih označevalcev (63, 64).

S kombinacijo merjenja koncentracije tumorskih označevalcev skušamo nadomestiti slabosti merjenja koncentracije posameznih označevalcev. Uporaba razlikovalne analize omogoča razlikovanje med skupino bolnic z ugodno in neugodno napovedjo. Pri tej metodi najprej izračunamo srednje vrednosti in koeficient porasta ali znižanja vsakega izmed določenih označevalcev, nato pa določimo dejavnik vpliva in mejno vrednost, na osnovi katere uvrstimo bolnice v eno ali drugo skupino. Značilno vrednost p , ki kaže, v katero skupino spada vsaka bolnica, izračunamo s pomočjo srednjih vrednosti, koeficientov porasta ali znižanja in dejavnikov vpliva. Na ta način lahko z določanjem koncentracije CEA, feritina, TPA in CA 125 zanesljivo napovemo potek bolezni v 92 % primerov (65). Slabost metode je predvsem zahtevna statistična obdelava podatkov.

Citološka preiskava

Rak jajčnikov je najpogostejši vzrok nastanka malignih eksudatov pri ženskah. Celice najdemo posamezno ali v različno velikih papilarnih strukturah. Za atipične celice so značilna pleomorfnost jedra z izrazitimi jedrci, vakuolizirana citoplazma in različno pogoste mitoze. Pri seroznih rakih pogosto najdemo psamomska telesca. Nekateri raki proizvajajo mucin, ki včasih otežkoča prepoznavanje celic.

Citološka preiskava med laparoskopijo aspirirane tekočine iz vsebine tumorja se opušča, saj so obsežne multicentrične raziskave pokazale, da je zanesljivost citološke diagnostike le 25 % (66).

Laparotomija

Občasno odkrijemo rak z laparotomijo zaradi nejasnih simptomov v trebuhu. Možno je, da naletimo na razširjeno bolezen, pri kateri je težko ugotoviti mesto izvora raka. Če se to zgodi v bolnišnici, kjer ni posebej usposobljenega osebja, priporočamo natančen pregled trebušne votline, odvzem primernih vzorcev za histopatološko preiskavo, zašitje trebušne stene in napotitev bolnice v ustrezni center.

Eden od ciljev primarne operacije je točna eksploracija trebušne votline in klasifikacija bolezni, kar lahko dosežemo le prek vzdolžnega laparotomijskega reza (67).

Količinska patologija

Parametri količinske patologije imajo pri tumorjih jajčnikov diagnostičen in napovedni pomen. Morfometrične značilnosti imajo zanesljivejšo napovedno vrednost od histološke vrste, diferenciacije in celo obsežnosti bolezni (68). Pomembni morfometrični dejavniki so površina in oblika jeder, indeks mitotične aktivnosti (MAI) ter prostorninski odstotek epitelija (VPE). Petletno preživetje bolnic v stadiju I z MAI pod 30 in VPE pod 65 je 91 %, z MAI pod 30 in VPE nad 65 67 % in bolnic z MAI nad 30 le 38 % (69). Določanje vseb-

nosti DNA v tumorju poveča zanesljivost napovedi (70). Petletno preživetje bolnic v stadiju I z diploidnimi tumorji je 68 %, z aneuploidnimi pa le 37 %.

Morfometrične dejavnike, predvsem MAI in VPE, lahko uporabimo tudi za napoved odziva na kemoterapijo s cisplatinom (71). Preživetje bolnic v napredovalih stadijih raka lahko dokaj zanesljivo napovemo na osnovi izmerjene srednje površine jeder, vsebnosti DNA, MAI in VPE (72, 73).

Receptorji steroidnih hormonov

Progesteronske receptorje (PR) zasledimo v 84 %, estrogenske (ER) pa v 35 % epiteljskih celic jajčnikov (74). Koncentracije PR so okoli 50–950 fmol/mg proteinov, ER pa okoli 5–15 fmol/mg proteinov. Pogostnost PR je nekoliko nižja v benignih in značilno nižja v malignih tumorjih jajčnikov. Maligni tumorji pogosteje vsebujejo več ER kot normalni jajčniki. V raziskavi na 89 bolnicah z rakom je bilo 53 % tumorjev ER-pozitivnih, 40 % PR-pozitivnih, 33 % ER- in PR-pozitivnih ter 40 % ER- in PR-negativnih (75). Funkcionalne receptorje (ER in PR) najdemo pri okoli 30 % rakov, kar so potrdile tudi imunohistokemične raziskave (76). Obe vrsti receptorjev hkrati najpogosteje zasledimo v seroznih in endometrioidnih tumorjih (77).

Bolnice z ER- in PR-pozitivnimi tumorji imajo boljše možnosti preživetja (75, 78). Okoli 15 % bolnic ugodno reagira na zdravljenje s tamoksifenom, ne glede na status receptorjev (79). Zaenkrat ni dovolj podatkov o upravičenosti ter učinkovitosti hormonskega zdravljenja bolnic z rakom jajčnikov.

Onkogeni

Z ugotavljanjem izražanja posameznih onkogenov skušamo napovedati potek in ponovitev bolezni. Množenje in prekomerno izražanje onkogene HER-2/*neu* najdemo pri 26 % bolnic z rakom in je v sorazmerju s preživetjem (80).

Množenje onkogene c-myc nastopa pri 50 % seroznih adenokarcinomov in napoveduje agresivno bolezen (81).

Množenje in prekomerno izražanje onkogene Ki-ras ni povezano s potekom bolezni in tudi ni značilno za posamezne histološke vrste raka (82).

Spremembe onkogene c-fms v veliki meri ustrezajo kliničnim parametrom tumorja (stadij in diferenciacija) ter so povezane z agresivnostjo in neugodnim izidom bolezni (83).

Onkogeni, ki morda sodelujejo v razvoju raka jajčnikov, so še *mas* in *int-2* (84, 81).

Čeprav je dandanes jasno, da nekateri onkogeni dejansko sodelujejo pri nastanku in razvoju raka, trenutno ne razpolagamo z dovolj podatki, na osnovi katerih bi te onkogene lahko uporabili v klinične namene.

Imunohistokemija

Antigen CA 125 je izražen pri 89,9 % seroznih, 17,7 % mucinoznih, 65,8 % endometrioidnih in 52,8 % svetloceličnih (angl. *clear-cell*) rakov (85–87). Izražen je tudi pri raku endometrija ter raku debelega črevesa in danke. Za ugotavljanje prisotnosti tega antigena

uporablamo monoklonska protitelesa OC 125, v novejšem času pa tudi M 2 in M 11, ki so primerna za v parafinu fiksirano tkivo. Mucinozni in endometrioidni raki proizvajajo CEA. Za primarne rake je značilno žariščno (fokalno) obarvanje. Zasevni tumorji iz prebavil kažejo difuzno obarvanje za CEA. Primarne in sekundarne tumorje jajčnikov lahko razlikujemo tudi s prikazom antigenov OA-3 in Mov-18, ki so visoko specifični za primarni rak jajčnikov. Na enak način lahko razlikujemo poreklo malignih celic v ascitesu.

S protitelesom OV 632, ki se veže na površino celic seroznih rakov, lahko razlikujemo med rakastimi in mezoteljskimi celicami v izlivih telesnih votlin.

HCG lahko prikažemo v vseh vrstah malignih epiteljskih tumorjev jajčnikov. AFP se nahaja v tumorjih endodermalnega sinusa in občasno v drugih tumorjih zarodnega epitelijskega. Z njim uspešno razlikujemo tumorje endodermalnega sinusa od ostalih rakov jajčnikov. Epitelijske rake lahko prepoznamo z določanjem pankarcinomskih antigenov PEM in ESA. Ker so raki keratin pozitivni, jih lahko prepoznamo tudi s prikazom vmesnih filamentov. Tako lahko razlikujemo granulocelice in maligne mezodermalne tumorje od nediferenciranih karcinomov. Maligni potencial mejno malignih tumorjev ter invazivnih rakov lahko ugotavljamo tudi s protitelesi proti receptorjem epidermalnega rastnega faktorja, HER-2/*neu* ali glikoproteina P.

Sklep

Rak jajčnikov je nevarna bolezen. V zgodnji fazi bolezni ne kaže značilnih znakov. Ko se ti pojavijo, je bolezen pogosto že neozdravljiva. Z različnimi preiskovalnimi metodami skušamo bolezen odkriti takrat, ko še obstaja dejanska možnost ozdravitve. V ta namen uporabljamo anamnezo, klinični pregled, ultrazvok, tumorske označevalce, računalniško tomografijo, magnetno resonanco, imunoscintigrafijo, laparoskopijo in laparotomijo. Prisotnost malignih celic ugotavljamo s citološkimi metodami, njihov biološki potencial pa s količinsko patologijo, določanjem receptorjev steroidnih hormonov ter onkogenov. Razlikovanje med nekaterimi redkimi tumorji omogočajo imunohistokemične metode. Kot trenutno najdostopnejše in najzanesljivejše metode za ugotavljanje zgodnjih oblik raka jajčnikov uporabljamo predvsem bimanualni ginekološki pregled, dvodimenzionalni in barvni doplerjev ultrazvok z vaginalnim tipalom, tumorski označevalec CA 125 in laparoskopijo.

Zahvala

Avtor se zahvaljuje prevajalki Marijani Gajšek Marchetti za pomoč pri obdelavi rokopisa.

Literatura

1. Uršič-Vrščaj M. Rak jajčnika. In: Frasn AP, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Onkološki inštitut v Ljubljani, 1994: 305–8.
2. Scully RE. Minimal cancer of the ovary. In: Burghardt E, Holzer E, eds. *Clinics in oncology*. Philadelphia: Saunders, 1982: 379–87.
3. Bhan V, Campbell S. Ultraschall als Screening-Verfahren zur Entdeckung von Ovarialtumoren. *Gynäkologie 1986; 19*: 135–41.

4. Van Nagell JR Jr, DePriest PD, Puls LE, et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women by transvaginal sonography. *Cancer* 1991; 68: 458–62.
5. Sawicki W, Spiewankiewicz B, Cendrowski K, Stelmachow J. Transvaginal colour flow imaging in assessment of ovarian tumor neovascularization. *Eur J Gynaec Oncol* 1997; 18: 407–9.
6. Anandakumar C, Chew S, Wong YC, Chia D, Ratnam SS. Role of transvaginal ultrasound color flow imaging and Doppler waveform analysis in differentiating between benign and malignant ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 280–4.
7. Kurjak A, Schulman H, Sosic A, Zalud I, Shalan H. Transvaginal ultrasound, color flow, and Doppler waveform of the postmenopausal adnexal mass. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 917–21.
8. Monteagudo A, Heller D, Husami N, Levine RU, McCaffrey R, Timor – Tritsch IE. Ovarian steroid cell tumors: sonographic characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 282–8.
9. Kovačić J. Rana dijagnostika zloćudnih tumora i njezine mogućnosti. In: Kurjak A, ed. *Ginekologija i perinatologija*. Zagreb: Naprijed, 1989: 127–34.
10. Creasman WT, DiSaia PJ. Screening in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 7–10.
11. Bast RC Jr, Siegal FP, Runowicz C, et al. Elevation of serum CA 125 prior to diagnosis of an epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 115–20.
12. Zurawski VR Jr, Knapp RC, Einhorn N, et al. An initial analysis of preoperative serum CA 125 levels in patients with early stage ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 7–14.
13. Jacobs A, Sommers G, Homan S, et al. Therapy of ovarian carcinoma: the relationship of dose level and treatment intensity to survival. *Gynecol Oncol* 1988; 31: 233–45.
14. Bourne T, Campbell S, Steer C, Whitehead MI, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *Br Med J* 1989; 299: 1367–70.
15. Einhorn N, Sjøvall K, Schoenfeld DA, et al. Early detection of ovarian cancer using the CA 125 radioimmunoassay (RIA). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9: 607–9.
16. Einhorn N, Bast RC Jr, Knapp RC, Tjernberg B, Zurawski VR Jr. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 414–6.
17. Malkasian GD Jr, Knapp RC, Lavin PT, et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 341–6.
18. Soper JT, Hunter VJ, Daly L, Tanner M, Creasman WT, Bast RC Jr. Preoperative serum tumor associated antigen levels in women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 249–54.
19. Cole LA, Schwartz PE, Wang YX. Urinary gonadotropin fragment (UGF) in cancers of the female reproductive system, 1: sensitivity and specificity, comparison with other markers. *Gynecol Oncol* 1988; 31: 82–90.
20. Cole LA, Nam JH, Chambers JT, Schwartz PE. Urinary gonadotropin fragment, a new tumor marker, 2: differentiating a benign from a malignant pelvic mass. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 391–4.
21. Herrmann U, Locher GW, Goldhirsch A. Sonographic patterns of ovarian tumors: prediction of malignancy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 777–81.
22. Schramm T, Mikorey – Lechner S. Spezielle gynäkologische Ultraschall Diagnostik. In: Schramm T, Glöning KP, eds. *Pränatale und gynäkologische Sonographie*. Stuttgart: Enke, 1989: 225–54.
23. Lund B, Jacobsen K, Rasch L, Jensen F, Olesen K, Feldt – Rasmussen K. Correlation of abdominal ultrasound and computed tomography scans with second- or third-look laparotomy in patients with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 279–83.
24. Schoelmerich J, Volk B, Neuer C, et al. Aussagefähigkeit der Sonographie bei Lebermetastasen. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109: 326–9.
25. Kerr – Wilson RHJ, Shingleton HM, Orr JW, et al. The use of ultrasound and computed tomography scanning in the management of gynecologic cancer patients. *Gynecol Oncol* 1984; 18: 54–61.
26. Takač I. Barvni doplerjev ultrazvok tumorjev jajčnikov. Doktorsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 1997.
27. Rohde U, Steinbrich W. Röntgendiagnostik des Ovarialkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung der Computertomographie. *Strahlentherapie* 1982; 158: 717–21.

28. Triller J, Goldhirsch A. Computertomographie, primäre Laparotomie und second-look-Operation bei Ovarialkarzinomen. *Fortschr Röntgenstr* 1984; 140: 294–303.
29. Megibow AJ, Bosniak MA, Ho AG, Beller U, Hulnik DH, Beckmann EM. Accuracy of CT in detection of persistent or recurrent ovarian carcinoma: correlation with second-look laparotomy. *Radiology* 1988; 166: 341–4.
30. Dooms GC, Hricak H, Tscholakoff D. Adnexal structures: MR imaging. *Radiology* 1986; 158: 639–46.
31. Thurnher S, Hodler I, Baer S, Marincek B, von Schulthess GK. Gadolinium-DOTAT enhanced MR imaging of adnexal tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 939–42.
32. Hamlin DJ, Fitzsimmons JR, Pettersson H, Riggall FC, Morgan L, Wilkinson EJ. Magnetic resonance imaging of the pelvis: evaluation of ovarian masses at 0.15 T. *Am J Roentgenol* 1985; 145: 585–90.
33. Togashi K, Nishimura K, Itoh K, et al. Ovarian cystic teratomas: MR imaging. *Radiology* 1987; 162: 669–73.
34. Hricak H. MRI of the female pelvis: a review. *Am J Roentgenol* 1986; 146: 1115–22.
35. Dooms GC, Hricak H, Crooks LE, Higgins CB. Magnetic resonance imaging of the lymph nodes: comparison with CT. *Radiology* 1984; 153: 719–24.
36. Lupetin AR. Female pelvis. In: Stark DD, Bradley WG, eds. *Magnetic resonance imaging*. St Louis: Mosby, 1988: 1265–96.
37. Goldenberg DM, ed. *Cancer imaging with radiolabeled antibodies*. Boston: Kluwer, 1990: 23–5.
38. Nagell van JR, Kim E, Casper S, et al. Radioimmunodetection of primary and metastatic ovarian cancer using radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 1980; 40: 502–6.
39. Epentos AA, Britton KE, Mather S, et al. Targeting of iodine-123 labelled tumour-associated monoclonal antibodies to ovarian, breast and gastrointestinal tumours. *Lancet* 1982; 2: 999–1006.
40. Granowska M, Britton KE, Shepherd JH, et al. A prospective study of I-123 labelled monoclonal antibody imaging in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 730–6.
41. Granowska M, Nimmon CC, Britton KE, et al. Kinetic analysis and probability mapping applied to the detection of ovarian cancer by radioimmuno-scintigraphy. *J Nucl Med* 1988; 29: 599–607.
42. Pateisky N, Philipp K, Skodler WD, et al. Radioimmunodetection in patients with suspected ovarian cancer. *J Nucl Med* 1985; 26: 1369–76.
43. Epentos AA, Carr D, Johnson PM, et al. Antibody guided radiolocalisation of tumours in patients with testicular or ovarian cancer using two radioiodinated monoclonal antibodies. *Br J Radiol* 1986; 59: 117–25.
44. Chatal Jf, ed. *Monoclonal antibodies in immunoscintigraphy*. Boca Raton: CRC Press, 1989: 35–8.
45. Baum RP, Hör G. Immunszintigraphie gynäkologischer Tumoren. In: Käser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K, Zander J, eds. *Handbuch Gynäkologie und Geburtshilfe: Spezielle Gynäkologie 2*. Stuttgart: Thieme, 1988: 2448–55.
46. Perkins AC, Powell MC, Wastie ML, et al. A prospective evaluation of OC 125 and magnetic resonance imaging in patients with ovarian carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1990; 16: 311–6.
47. Buraggi GL, Crippa F, Gasparini M, et al. Preliminary results of the first diagnostic applications of a monoclonal antibody against ovarian cancer (MOV 18). *Eur J Nucl Med* 1989; 15: 9–15.
48. Massuger LFAG, Kenemans P, Claessens RAMJ, et al. Immunoscintigraphy of ovarian cancer with Indium-111-labeled OV-TL 3 F(ab')₂ monoclonal antibody. *J Nucl Med* 1990; 31: 1802–10.
49. Fras AP. Laparoskopija. *Med Razgl* 1991; 30: 359–66.
50. Hassan HM. A modified instrument and method for laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 886–9.
51. Wiltshaw E, Osborne J, Gallagher C. Laparoscopic follow-up of early ovarian cancer. In: Sharp F, Soutter WP, eds. *Ovarian cancer: the way ahead*. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1987: 35–7.
52. Berek JS, Griffiths CT, Leventhal JM. Laparoscopy for second look evaluation in ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 191–8.
53. Friedman RL, Eisenkop SM, Wang HJ. Second-look laparotomy for ovarian cancer provides reliable prognostic information and improves survival. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 88–94.
54. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309: 883–7.

55. Niloff JM, Knapp RC, Lavin PT, et al. The CA 125 assay as a predictor of recurrence in epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 56–60.
56. Lavin PT, Knapp RC, Malkasian G, Whitney CW, Berek JC, Bast RC Jr. CA 125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 223–7.
57. Rustin GJ, Gennings JN, Nelstrop AE, Covarrubias H, Lambert HE, Bagshawe KD. Use of CA-125 to predict survival of patients with ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1667–71.
58. Hunter VJ, Daly L, Helms M, et al. The prognostic significance of CA 125 half-life in patients with ovarian cancer who have received primary chemotherapy after surgical cytoreduction. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1164–7.
59. Berek JS, Knapp RC, Malkasian GD, et al. CA 125 serum levels correlated with second-look operations among ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 685–9.
60. Kacinski BM, Stanley ER, Carter D, Chambers SK, Kohorn EI, Schwartz PE. Circulating levels of CSF-1 (M-CSF), a lymphohematopoietic cytokine, may be a useful marker of disease status in patients with malignant ovarian neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 159–64.
61. Kukuchi Y, Kizawa I, Koyama E, Kato K. Significance of serum tumor markers in patients with carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 561–6.
62. Antonič J. Tumorski označevalec CA 125 v ginekologiji. *Med Razgl* 1993; 32: 613–20.
63. Donaldson ES, Van Nagell JR Jr, Pursell S, et al. Multiple biochemical markers in patients with gynecologic malignancies. *Cancer* 1980; 45: 948–53.
64. Fukazawa I, Inaba N, Ota Y, et al. Serum levels of six tumor markers in patients with benign and malignant gynecologic disease. *Arch Gynecol Obstet* 1988; 243: 61–8.
65. Lahousen M. Der prädiktive Wert einer Tumormarkerkombination für das Monitoring beim Ovarialkarzinom. *Wien Klin Wochenschr* 1986; 10: 319–25.
66. Ribič – Pucelj M. Laparoskopsko operiranje adneksalnih tumorjev. In: Tomažević T, Ribič – Pucelj M, eds. *Endoskopske operacije v ginekologiji. Ljubljana: Ginekološka klinika v Ljubljani, 1997: 50–3.*
67. Rakar S, Štolf A, Kovačič J. Ovarijski karcinom: današnje stanje in perspektive. *Zdrav Vestn* 1994; 63: 569–71.
68. 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.
69. Baak JPA, Wisse-Brekemans ECM, Langley FA, et al. Morphometric data to FIGO stage and histological type and grade for prognosis of ovarian tumors. *J Clin Pathol* 1986; 39: 1340–6.
70. Erhardt K, Auer G, Forslund G, et al. Prognostic significance of nuclear DNA content in serous ovarian tumors. *Cancer Res* 1984; 44: 2198–202.
71. Baak JPA, Schipper NW, Wisse-Brekemans ECM, et al. The prognostic value of morphometrical features and cellular DNA content in cisplatin-treated late ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 1988; 57: 503–8.
72. Friedlander ML, Hedley DW, Swanson C, Russel P. Prediction of long-term survival by flow cytometric analysis of cellular DNA content in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 282–90.
73. Weger AR, Lundescher C, Mikuz G, et al. The value of morphometry to predict chemotherapy response in advanced ovarian cancer. *Path Res Pract* 1989; 185: 676–9.
74. Lantta M. Estradiol and progesterone receptors in normal ovary and ovarian tumours. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 497–503.
75. Harding M, Cowan S, Hole D, et al. Estrogen and progesterone receptors in ovarian cancer. *Cancer* 1990; 65: 486–91.
76. Masood S. Use of monoclonal antibodies in immunocytochemical localization of estrogen receptors in ovarian cancer. *Cancer Detect Prev* 1988; 12: 283–90.
77. Sutton GP, Senior MB, Strauss JF, Mikuta JJ. Estrogen and progesterone receptors in epithelial ovarian malignancies. *Gynecol Oncol* 1986; 23: 176–82.
78. Iversen OE, Skaarland E, Utaaker E. Steroid receptor content in human ovarian tumors: survival of patients with ovarian carcinoma related to steroid receptor content. *Gynecol Oncol* 1986; 23: 65–76.

79. Freedman RS, Saul PB, Edwards CL, et al. Ethinyl estradiol and medroxyprogesterone acetate in patients with epithelial ovarian cancer: a phase II study. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 369–73.
80. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/*neu* proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707–12.
81. Sasano H, Carleton TG, Wilkinson DS, Silverberg S, Comerford J, Hyde J. Proto-oncogene amplification and tumor ploidy in human ovarian neoplasms. *Hum Pathol* 1990; 21: 382–91.
82. van't Veer LJ, Hermens R, van den Berg Bakker LA, et al. *ras* Oncogene activation in human ovarian carcinoma. *Oncogene* 1988; 2: 157–65.
83. Kacinski BM, Carter D, Kohorn EI, et al. Oncogene expression in vivo by ovarian adenocarcinomas and mixed Müllerian tumors. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 379–92.
84. van't Veer LJ, van den Berg Bakker LA, Hermens RP, Deprez RL, Schrier PI. High frequency of *mas* oncogene activation detected in the NIH-3T3 tumorigenicity assay. *Oncogene Res* 1988; 3: 247–54.
85. 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.
86. Boerman OC, Massuger LFAG, Makkink WK, et al. Comparative in vitro binding characteristics and biodistribution in tumor-bearing athymic mice of anti-ovarian carcinoma monoclonal antibodies. *Anti-cancer Res* 1990; 10: 1289–96.
87. Welch WR, Niloff JM, Anderson D, et al. Antigenic heterogeneity in human ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 12–6.

Prispelo 13. 10. 1997