

Zdravljenje bolnic z rakom jajčnikov Treatment of patients with ovarian cancer

Iztok Takač*

Ključne besede
jajčnik, novotvorbe – zdravljenje
novotvorba, stadij

Key words
ovarian neoplasms – therapy
neoplasm staging

Izvleček. Bolnice z rakom jajčnikov zdravimo individualno. Osnovni način zdravljenja je operacija, pri kateri natančno ugotovimo razširjenost bolezni in skušamo odstraniti čim večjo količino tumorja. Zaradi narave širjenja raka so pogosto potrebni obsežni in zahtevni posegi v trebušni votlini. Po operaciji večino bolnic zdravimo s citostatiki. Uporabljamo kombinacije različnih citostatikov, med katerimi so najpomembnejši preparati cisplatine. Nekatere bolnice zdravimo s perkutanim obsevanjem ali intraperitonealno aplikacijo radioaktivnih snovi. Uporaba raznih regulatorjev imunskega sistema ima pri zdravljenju raka omejeno vlogo. Enako velja za nekatere hormone. Rezultati zdravljenja bolnic z rakom jajčnikov niso takšni, kot bi želeli. Poglaviti vzrok temu je dejstvo, da večino primerov odkrijemo v napredovalem stadiju bolezni. Ob stadiju bolezni, vrsti in diferenciaciji tumorja, prizadetosti bezgavk ter vsebnosti DNA, vpliva na preživetje bolnic tudi način zdravljenja.

Abstract. Patients with ovarian cancer are treated individually. The basic method of treatment is the operation, precisely revealing the spread of disease and removing as much of the tumor as possible. Due to the nature of cancer spread, extensive and demanding operative procedures in the abdominal cavity are often necessary. Following surgery, most patients are treated with cytostatics. Combinations of different cytostatics are used, cisplatin preparations being the most important. Some patients are treated with percutaneous irradiation or intraperitoneal application of radioactive substances. Various immune system regulators play only a limited part in cancer treatment. The same is true of some hormones. The results of treatment in ovarian cancer patients are not such as we would like them to be. The main reason lies in the fact that most cases are discovered in the progressed stage of disease. Apart from the stage of disease, the type and differentiation of the tumor, lymph node involvement and DNA ploidy, the method of treatment also greatly affects patient survival.

Uvod

Osnovno zdravljenje bolnic z rakom jajčnikov obsega ustrezno kirurško določitev razširjenosti bolezni z največjim možnim zmanjšanjem tumorske mase. Pri večini bolnic zdravljenje nadaljujemo s citostatiki. V nekaterih primerih bolnice obsevamo z ionizirajočimi žarki. Uspeh zdravljenja skušamo izboljšati tudi z uporabo nekaterih zdravil, kot so hormoni, interferoni, interlevkini in monoklonska protitelesa.

Prikazane so prednosti in pomanjkljivosti posameznega načina zdravljenja raka jajčnikov.

*As. dr. Izток Takač, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

Kirurško zdravljenje bolnic z rakom jajčnikov

Priprava bolnic na operacijo

Pri vseh bolnicah s tumorji adneksov skušamo še pred operacijo ugotoviti naravo tumorja, ne glede na starost in splošno stanje. S kliničnim pregledom le redko uspemo zanesljivo določiti benignost ali malignost procesa. Splošno slabo stanje bolnice nakazuje malignen proces, vendar lahko kaheksijo povzročajo tudi benigni tumorji. Če sumimo, da je tumor malignen, pripravimo bolnico na obsežen operativni poseg. Določimo vrednost elektrolitov v serumu in jih po potrebi korigiramo. Izvršimo preiskave krvne slike, delovanja srca, pljuč in ledvic. Bolnicam z izlivi v trebušni ali plevralni votlini s punkcijo in citološko preiskavo eksudata olajšamo simptome in potrdimo razširjenost bolezni. Z intravensko urografijo lahko odkrijemo pomike ali zapore sečil. Razširitev sečnih izvodil prikažemo tudi z ultrazvokom (UZ). Črevo pregledamo z rektoskopijo, kolonoskopijo ali irigografijo. Endoskopske in radiološke preiskave zgornjega dela prebavil lahko prikažejo razširjenost ali primarno lokalizacijo tumorja. Zasevke v jetrih prikažemo z UZ, računalniško tomografijo ali magnetno resonanco. Zasevki v jetrih niso kontraindikacija za laparotomijo.

Bolnico pripravimo za morebitno resekcijo črevesa. Obsežnejše posege vršimo pod zaščito z antibiotiki.

Pred operacijo določimo še vrednosti tumorskih označevalcev v serumu.

Z bolnico se pogovorimo o načrtovani operaciji ter njenimi posledicami in morebitnimi zapleti.

Načini operacije različnih stadijev

Mejno maligni tumorji

Ustrezno zdravljenje bolnic z mejno malignimi tumorji je težavno in negotovo, prav tako kot narava teh tumorjev. V preteklosti je veljalo prepričanje, da serozni mejno maligni tumorji ne ogrožajo življenja bolnic, kljub številnim vsadkom na peritoneju (1). Stadij IV je zelo redek (2). Pri bolnicah v stadijih I ali II mejno malignih tumorjev najdemo zasevke v pelvičnih bezgavkah v 27 %, v paraaortnih pa v 7 % (3).

Intraoperativno ugotavljanje narave tumorja z zmrzlim rezom je težavno, tudi če preiščemo različna področja tumorja. Bolnicam, ki so zaključile z reprodukcijo, odstranimo maternico in adneksa na obeh straneh. Razširjenost bolezni lahko ugotovimo edino z limfadenektomijo. Omentum lahko ohranimo. Zasevke na peritoneju odstranimo v čim večji možni meri. Nekateri poročajo o spontani regresiji zasevkov po odstranitvi primarnega tumorja (4). Bolnice z zasevki, ki invazivno vraščajo v peritonej, imajo slabšo možnost preživetja kot tiste z zasevki brez invazije (2).

Slabe možnosti preživetja imajo tudi bolnice s *pseudomyxoma peritonei* (5). Tumorske mase skušamo odstraniti v celoti, pregledamo omentum in izvršimo sistematsko limfadenektomijo. Pri mladih ženskah z mejno malignimi tumorji stadija I lahko odstranimo

samo prizadete adneксе, vendar je potreben natančen pregled trebušne votline, kot pri zgodnjem raku.

Naravo mejno malignih tumorjev lahko ugotavljamo z določanjem vsebnosti DNA in morfometrijo (indeks mitotske aktivnosti in volumski odstotek epitelijskega) (6, 7). Namen teh raziskav je odkriti bolnice z visokim tveganjem, ki jih moramo zdraviti bolj radikalno.

Stadij I

Kirurški posegi ob ohranitvi rodnosti

Mladim bolnicam brez otrok omogočimo kasnejšo rodnost z ohranitvijo neprizadetega jajčnika. Do ponovitve raka pride pri 20 % bolnic v stadiju I. Nekateri smatrajo, da je enostranska adnekssektomija upravičena predvsem pri mucinoznih cistadenokarcinomih stadija I (8, 9).

Oba jajčnika sta zajeta z malignim procesom v 10 % mucinoznih in 33 % seroznih rakov (10). Po konzervativnem zdravljenju in kemoterapiji je možna normalna zanositev in donositev (11). Pogoji za neradikalno zdravljenje raka jajčnikov so:

- stadij IA,
- dobro diferenciran tumor,
- mlada ženska, ki še želi roditi,
- normalna medenica,
- inkapsuliran tumor brez zarastlin,
- ni invazije ovojnice, limfnih poti ali mezoovarija,
- negativni peritonealni izpirki,
- negativna biopsija nasprotnega jajčnika in omentuma,
- možnost natančnega spremljanja bolnice,
- odstranitev preostalega jajčnika po zaključeni reprodukciji (12).

Zelo pomemben dejavnik pri odločanju o načinu operacije je želja in odločitev bolnice, ki mora biti seznanjena s prednostmi in pomanjkljivostmi tovrstnih posegov.

Običajni posegi v stadiju I

Bolnicam v stadiju I priporočamo totalno abdominalno histerektomijo, obojestransko adnekssektomijo in omentektomijo. Pri 8,9 % bolnic najdemo mikroskopske zasevke v omentumu (13). Nekateri priporočajo limfadenektomijo le bolnicam v stadiju IB ali več, drugi pa tudi v stadiju IA z velikim tumorjem. Mnenja o zdravljenju bolnic z raztrganjem ovojnice so deljena (14–16). Pri bolnicah z dobro diferenciranimi tumorji stadija IA zadošča samo odstranitev prizadetih adneksov.

Stadij II

Operativni poseg obsega histerektomijo, obojestransko adnekssektomijo, omentektomijo in limfadenektomijo. Potrebno je odstraniti vsa žarišča malignoma na peritoneju medenice.

Stadij III

Namen operacije je odstraniti čim več malignega tkiva. Pogosto malignom zajema črevo, omentum, prepono in površino jeter ali vranice. Limfadenektomija je sestavni del citoreduktivne operacije. Njena vloga pri nepopolni odstranitvi tumorja ni jasna.

Stadij IV

Oddaljeni zasevki pričajo o agresivni biološki naravi tumorja. S citoredukcijo v trebušni votlini in odstranitvijo zasevkov v jetrih, pljučih ali možganih skušamo zmanjšati volumen tumorja, kar je pomembno za kemoterapijo. Vloga intraabdominalne citoredukcije pri bolnicah z neoperabilnimi zasevki ni jasna. Lahko pripomore kot paliativen poseg ali v primeru tumorjev, občutljivih za citostatike. Enako velja za limfadenektomijo.

Ocena operabilnosti

Operabilnost bolnic z rakom jajčnikov stadijev III in IV zavisi od starosti in splošnega stanja bolnice, razširjenosti bolezni in znanja ter pripravljenosti operaterja, doseči optimalno citoredukcijo.

Znanje in spretnost ekipe lahko povečata pogostnost optimalne citoredukcije s 56 na 87 % (17).

Cilj vsake operacije mora biti optimalna citoredukcija, tudi v primeru zasevkov v jetrih in karcinomatozi peritoneja.

Citoredukcija

Obseg citoredukcije značilno vpliva na učinkovitost zdravljenja bolnic s citostatiki (18, 19).

Najpomembnejši dejavnik je premer največjega preostalega tumorja po operaciji, ki je v obratnem sorazmerju s preživetjem bolnic (20, 21). Dejstva, ki upravičujejo obsežno citoredukcijo, so:

- v velikih, slabo prekrvljenih tumorjih težje dosežemo učinkovite koncentracije citostatikov,
- celična rast je hitrejša v manjših, dobro prekrvljenih tumorjih, ki so zato občutljivejši na citostatike,
- manjši tumorji potrebujejo manj ciklov kemoterapije, s tem pa je možnost indukcije rezistence zmanjšana,
- z odstranitvijo velikih tumorjev vzpodbudimo imunski odziv in odstranimo kolonije fenotipsko rezistentnih celic (22).

Pri bolnicah z obsežnimi tumorji daje primarna kemoterapija slabše rezultate preživetja kot primarna operacija (23). Kombinirana kemoterapija je pri bolnicah z majhnim rezidualnim tumorjem uspešnejša od monoterapije (24). Uspešnost kemoterapije je pogojena s citoreduktivno operacijo in je ne more nadomestiti (25). S primarno kemoterapijo tudi ne moremo spremeniti primarno inoperabilnih tumorjev v operabilne (24).

Citoredukcija ne povečuje obolevnosti ali slabše kvalitete življenja po operaciji. Prav tako ne podaljša časa do začetka kemoterapije. Enako velja za sistematsko limfadenektomijo.

Kirurgija v medenici

Maternico in adneксе odstranimo transabdominalno, pri čemer pazimo, da ne povzročimo raztrganja ovojnice tumorjev zgodnjih stadijev. Zasevke na peritoneju odstranimo, po možnosti s 5 mm zdravega tkiva.

Tumorje stadija I lahko odstranimo tudi laparoskopsko, pri čemer je pomembno, da ne povzročimo razsoja celic v trebušni votlini. V ta namen uporabljamo endoskopske vrečke. Pri laparoskopiji lahko odvzamemo material za citološko preiskavo in izvršimo biopsije tkiv, možna pa je tudi laparoskopska limfadenektomija.

V primeru, da je celotna medenica izpolnjena s tumorjem, lahko operativni poseg izvršimo retroperitonealno (26).

Kirurgija v trebušni votlini

Resekcija omentuma je sestavni del vsake operacije, ne glede na makroskopski videz in stadij bolezni. Navadno odstranimo le infrakolični del omentuma, gastro-mezokoličnega pa le v primeru makroskopsko vidnih zasevkov v njem. Pogosto je omentum obsežno infiltriran z rakom in spremenjen v ploščo, ki pokriva vijuge črevesa in sega v medenico. V primeru obsežnih zarastlin skušamo omentum mobilizirati z resekcijo le-teh v stranskih predelih spodnjega dela trebušne votline. Zasevke v peritoneju izrežemo z zdravim robom. Peritonealizacija ni potrebna. Zasevke na površini jeter skušamo odstraniti. Karcinomatoza peritoneja verjetno predstavlja novonastalo obolenje in ne zasevkov (27). Tovrstna bolezen je zelo občutljiva na zdravljenje s citostatiki.

Kirurgija črevesa

Izolirane zasevke lahko odstranimo s seroze kateregakoli dela črevesa. Včasih je potrebno resecirati obsežna področja črevesa. Rak najpogosteje prizadene rektosigmoidni kolon, ozko črevo, slepič in preostale dele širokega črevesa (28).

Večina avtorjev priporoča rutinsko apendektomijo pri vseh bolnicah z rakom jajčnikov. Sodobne kirurške tehnike omogočajo termino-terminalne anastomoze črevesa. Redko je potrebna terminalna kolostomija. Pri delni kolektomiji moramo ohraniti vsaj 60 cm, pri totalni pa vsaj 150 cm ozkega črevesa (29). Prizadetost in resekcija črevesa ne poslabšata preživetja bolnic.

Kirurgija prepone

Sestavni del operacije je natančen pregled peritonealne površine prepone. Zasevke, ki ležijo za koronarnim ligamentom ali so skriti za večjimi tumorskimi implantati sprednje površine jeter, porte hepatis in male pečice, lahko spregledamo. Resekcija zasevkov z diafragme lahko predstavlja zadnjo stopnjo popolne citoredukcije. V primeru obsežnih tumorjev lahko skoraj v celoti odstranimo peritonej prepone (30). Zasevke lahko odstranimo s škarjami, diatermijo, kirurškim ultrazvočnim aspiratorjem ali laserjem (31). Paziti moramo, da ne povzročimo pnevmotoraksa. Zasevke, ki zajemajo celotno debelino prepone, odstranimo s torakoabdominalnim posegom. Manjše defekte prepone zašijemo

s tekočim šivom. Vezivni del lahko nadomestimo s kolagenskimi presadki. Torakalno votlino obvezno dreniramo.

Kirurgija jeter

Zasevke v parenhimu jeter delimo v štiri skupine:

- skupina I: posamezni zasevki,
- skupina II: številni zasevki v enem režnju,
- skupina III: številni zasevki pretežno v enem režnju, vendar tudi v resektabilnih delih sosednjih režnjev,
- skupina IV: številni zasevki v vseh segmentih (32).

Skupina IV izključuje kirurški poseg (33).

Zasevke v jetrih je smotrno odstraniti, kadar je možno odstraniti primarni tumor in so zasevki v jetrih posamezni in ni hkrati prisoten več kot en resektabilen zasevek v drugih organih.

Zasevke v jetrih lahko odstranimo s segmentno resekcijo, hemihepatektomijo ali trisegmentektomijo. Majhne zasevke v robu jeter izrežemo z 1 cm zdravega tkiva. Veliki ali številni zasevki (skupini II in III), kakor tudi globoko ležeči zasevki, zahtevajo obsežno resekcijo. Umrljivost po segmentektomiji je 0–4 %, po lobektomiji pa 6–10 %.

Kirurgija pljuč

Pred resekcijo pljuč moramo natančno oceniti obsežnost izvenpljučne bolezni (34). Resektabilne zasevke v pljučih ima okoli 1 % bolnic z napredovalim rakom (35). Ugoden potek bolezni lahko pričakujemo pri bolnicah z obdobjem med primarnim tumorjem in zasevki v pljučih daljšim od enega leta (36). Enako velja za bolnice, katerih tumor se podvoji v več kot 40 dnevih (37). Velikost, število in lega zasevkov ne vpliva na preživetje (38). Pet let preživi od 20 do 30 % bolnic (39, 40). Večina zasevkov v pljučih se nahaja subplevralno. Odstranimo jih lahko brez obsežne resekcije. V večini primerov zadošča segmentektomija. Velike, centralno ležeče zasevke odstranimo z lobektomijo ali pneumonektomijo. Boljša od lateralnega pristopa je mediana vzdolžna sternotomija, saj omogoča pregled obeh plevralnih votlin (41).

Limfadenektomija

Zanimivo poglavje v ginekološki onkologiji je problem retroperitonealne limfadenektomije. Med vsemi ginekološkimi malignomi rak jajčnikov najpogosteje zaseva v bezgavke. Nekateri priporočajo le selektivno odstranitev bezgavk (42–44). Makroskopsko ni spremenjenih 71 % pelvičnih in 96 % paraaortnih bezgavk z zasevki (45). Zasevke v bezgavkah najdemo pri tretjini bolnic v stadijih I in II (46). Učinek kemoterapije na zasevke v bezgavkah je dvomljiv (42). Zasevke v bezgavkah najdemo pri okoli 64 % bolnic v stadiju III pred kemoterapijo, po njej pa pri okoli 59 % bolnic (47–49). Bolnice z zasevki v bezgavkah imajo bistveno slabše možnosti preživetja kot tiste brez njih (50, 51). Zasevki v bezgavkah, ki vztrajajo še po kemoterapiji, ostanejo tam do smrti bolnice (52). Odstranitev pozitivnih bezgavk je sestavni del optimalne citoredukcije. Sistematsko limfadenektomijo izvršimo po intraperitonealni citoredukciji, vendar pred morebitno resekcijo črevesa.

Dodatno zdravljenje bolnic z rakom jajčnikov

Dodatno (adjuvantno) zdravljenje obsega zdravljenje s citostatiki (kemoterapijo), obsevanje, imunoterapijo in hormonsko zdravljenje.

Kemoterapija

Rak jajčnikov je bolezen, ki se pogosto ponovi, tudi po popolni odstranitvi tumorja v trebušni votlini. To dejstvo in občutljivost raka na citostatike sta podlaga zdravljenja bolnic s citostatiki. Učinkovitost kemoterapije je omejena s heterogenostjo raka jajčnikov in preostalo količino tumorja po operaciji (53). Pogoji dolgoročnega preživetja po kemoterapiji je optimalna citoreduktivna operacija pred njo (54, 55). Velikost preostalega tumorja je pomembnejši napovedni dejavnik preživetja kot izbira določene sheme citostatikov na osnovi platine (56). Učinkovitost kemoterapije lahko ugotovljamo s *second-look* laparoskopijo, ki jo navadno izvršimo po šestih cikli kemoterapije (57). Le pri 35 % bolnic v stadijih III in IV, ki nimajo kliničnih znakov bolezni, le-teh ne ugotovimo tudi pri *second-look* laparotomiji, ki pa je seveda agresivnejša preiskovalna metoda od laparoskopije (58). Kot *second-look* metoda je laparoskopija skoraj v celoti nadomestila laparotomijo, saj omogoča bistveno hitrejšo rehabilitacijo bolnice. V primerih, ko v trebušni votlini ne vidimo makroskopskih ostankov bolezni, si dodatno pomagamo s citološko preiskavo izpirka trebušna votline (59). Optimalnega števila ciklov kemoterapije zaenkrat ne poznamo (56). S kombinirano kemoterapijo dosežemo višjo stopnjo remisije, vendar ne boljšega preživetja kot z monoterapijo (60).

Kemoterapija z enim citostatikom

Stopnja odziva na zdravljenje z alkilirajočimi agensi je 30–50 % (61). Nekateri zdravijo bolnice v stadiju I samo z melfalanom. Učinkoviti so tudi ciklofosamid, klorambucil, doksorubicin, 5-fluorouracil, metotreksat in paclitaksel. Bolnice v stadiju IA-B z G1-2, zdravljene po operaciji z melfalanom, niso imele boljšega preživetja kot tiste, ki jih niso zdravili s citostatiki (62). Podaljšano zdravljenje z melfalanom lahko po 4–5 letih inducira nastanek akutne nelimfocitne levkemije (63). Nekateri menijo, da moramo rak v stadiju IC ali več smatrati kot sistemsko bolezen in ga zdraviti s kombinirano kemoterapijo šest ciklov (56).

Kombinirana kemoterapija

Omogoča širši spekter protitumorskega delovanja in se najpogosteje uporablja pri napredovalem raku. Z njo dosežemo delno remisijo v 20–40 % in kompletno remisijo v 30–40 % primerov (53). Kombinacije s platino dajejo boljše rezultate od ostalih kombinacij. Shema CAP (ciklofosamid, doksorubicin, cisplatina) je nadomestila enako učinkovita shema CP (ciklofosamid in cisplatina), ki je kemoterapija izbora pri napredovalem raku (64). Preživetje bolnic, ki prejemajo citostatike po načrtovani shemi, je boljše od preživetja bolnic, ki jim moramo odmerke zmanjšati ali podaljšati obdobja med cikli (65).

Manj toksični analog cisplatine je karboplatina. Je skoraj povsem brez nefrotoksičnosti in nevrotoksičnosti, gastrointestinalna toksičnost pa je manj izražena. Lahko jo dajemo

ambulantno, brez hidracije. S karboplatino in cisplatino, samostojno ali v kombinaciji s ciklofosfamidom, lahko dosežemo enake stopnje remisije (66). Nekateri smatrajo, da bo sta v bodoče karboplatina in ciklofosfamid kombinacija izbora (67). Vse bolj se uveljavlja tudi paclitaksel, bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z drugimi citostatiki.

Kljub napredku kemoterapije ostaja preživetje bolnic z napredovalim rakom slabo. V teku so raziskave s številnimi novimi citostatiki in njihovimi kombinacijami. Toksičnost citostatikov skušamo zmanjšati z zaščitnimi sredstvi, kot so mesna, glutation, ondansetron in dejavniki stimulacije kolonij granulocitov. Odpornost proti obstoječim citostatikom skušamo preprečiti z verapamilom, dipiridamolom, 3-aminobenzamidom in inhibitorji popravljanja DNA, kot sta metilksantin ter pentoksifilin (68).

Z intraperitonealno kemoterapijo skušamo omejiti širjenje raka v trebušni votlini in izven nje. Želimo doseči visoke koncentracije citostatikov v tkivih in nizke v plazmi. Uporabljajo se snovi z visoko molekularno maso, slabo topnostjo v lipidih in počasnim izločanjem iz trebušne votline. Sem sodijo cisplatina, 5-fluorouracil, mitoksantron, citozin arabinozid in etopozid. Za tovrstno zdravljenje je značilna precejšnja intraperitonealna toksičnost.

Obsevanje

Osnovna načina obsevanja bolnic z rakom jajčnikov sta megavoltna teleradioterapija in intraperitonealni vnos radioaktivnih koloidov. Način intraperitonealnega širjenja raka omejuje uporabo ostalih tehnik zdravljenja z ionizirajočim sevanjem, kot so brahiterapija, intraoperativno obsevanje in hipertermija.

Zgodnji rak jajčnikov

Teleradioterapija

V preteklosti so bolnice v stadijih I in II po operaciji zdravili z obsevanjem medenice. Prospektivne randomizirane raziskave niso potrdile upravičenosti tovrstnega zdravljenja (69, 70). Kombinacija obsevanja medenice in intraperitonealnih radiokoloidov povzroča obsežne poškodbe črevesa (71). Obsevanje celotne trebušne votline je le nekoliko učinkovitejše od kemoterapije z enim citostatikom. Petletno preživetje bolnic, ki so jih po operaciji obsevali, je bilo 62 %, tistih, ki so jih zdravili z melfalanom, pa 61 % (72).

Uspešnost zdravljenja z obsevanjem je odvisno od stadija, diferenciacije in preostalega tumorja po operaciji. Tumorje v medenici, manjše od 2 cm, uspešno uničimo z dozo 50 Gy, ki jo lahko apliciramo na medenico. Zgornji abdomen prenese le doze 25–30 Gy, ki zadostujejo samo za uničenje mikroskopskih tumorjev (73).

Popularna metoda obsevanja celotne trebušne votline je bila *moving strip* tehnika, pri kateri razdelimo trebušno votlino na 2,5 cm široke preseke, ki jih z osmimi do desetimi obsevanji 4–5 presekov dnevno s kobaltovo teleradioterapijo obsevamo do 22,5–28,0 Gy (74).

Visokoenergijski linearni pospeševalci omogočajo uporabo *open field* tehnike, pri kateri obsevamo celotno trebušno votlino z okoli 20 frakcijami po 1,0–1,5 Gy do skupne doze 20–30 Gy (75).

Pri obeh načinih obsevanja dodamo medenici še 20–25 Gy v več frakcijah. Preživetje in obdobje do recidiva sta po obeh načinih obsevanja enaka, poškodbe črevesa pa so manj pogoste po *open field* (1 %) kot po *moving strip* (6 %) tehniki (76).

Intraperitonealni radioaktivni koloidi

Najpogosteje uporabljana elementa sta radioaktivno koloidno zlato (^{198}Au) in fosfor (^{32}P). Učinkovit doseg obsevanja s ^{32}P je le okoli 2 mm. Prospektivne randomizirane raziskave o učinkovitosti kemoterapije z melfalanom in obsevanja s ^{32}P pri bolnicah v stadijih IA–IIC niso pokazale razlik v preživetju, ki je v obeh skupinah okoli 80 %. Intraperitonealna radioterapija ni primerna za bolnice z makroskopskimi rezidualnimi tumorji, z zasevki v bezgavkah ter z obsežnimi zarastlinami v trebušni votlini. Običajna doza ^{32}P je 15 mCi, ki ga dajemo v 1000 ml fiziološke raztopine. Po aplikaciji bolnico več ur pogosto obračamo (77).

Napredovali rak jajčnikov

Okoli 15 % bolnic z dobro diferenciranim rakom v stadiju III in z makroskopskim rezidualnim tumorjem po operaciji lahko ozdravimo z obsevanjem celotne trebušne votline (75). Obsevanje bolnic s slabo diferenciranimi tumorji navadno ni učinkovito.

Z obsevanjem lahko zdravimo tudi bolnice po kemoterapiji, pri katerih najdemo pri *second-look* laparoskopiji ali laparotomiji mikroskopsko ali makroskopsko prisoten tumor. Triletno obdobje brez ponovitve po obsevanju celotne trebušne votline lahko pričakujemo pri okoli 30 % bolnic s preostalim tumorjem, manjšim od 5 mm, ki je ali dobro diferenciran ali omejen na področje, ki prenese dozo 40–50 Gy (78). Intraperitonealno obsevanje s ^{32}P po kemoterapiji in *second-look* laparotomiji daje okoli 50 % delež recidiva v petih letih (79). Boljši rezultat je posledica bolje diferenciranih in mikroskopskih tumorjev, ki jih zdravimo z intraperitonealnim obsevanjem. Vpliv zunanjega in intraperitonealnega obsevanja na izboljšano preživetje po pozitivni *second-look* laparoskopiji ali laparotomiji, v primerjavi s kemoterapijo, zaenkrat ni dokazan (80).

Pri 30–40 % bolnic z negativno *second-look* laparotomijo kasneje nastopi ponovitev bolezni (81). V glavnem sestavljajo to skupino bolnice v stadiju III z obsežnim preostalim, navadno slabo diferenciranim tumorjem. Te bolnice lahko zdravimo z zunanjim obsevanjem ali intraperitonealnim ^{32}P , uspeh dosežemo v do 75 % (82).

Toksičnost obsevanja

Po obsevanju celotne trebušne votline lahko pričakujemo akutno gastrointestinalno toksičnost, ki sestoji iz slabosti, bruhanja, driske, hujšanja in zmanjšanja telesne teže. Tovrstni pojavi navadno ne vplivajo na potek zdravljenja (83). Pogost pojav je zmanjšanje števila levkocitov in trombocitov, zaradi katerega včasih začasno prekinemo zdravljenje. Intraperitonealno obsevanje s ^{32}P le občasno povzroča občutek slabosti.

Pozna toksičnost zunanjega obsevanja celotne trebušne votline je omejena na poškodbe ozkega črevesa s posledično zaporo le-tega. Tveganje je odvisno od predhodnih kirurških posegov, kemoterapije, načina obsevanja, doze in morebitnega dodatnega obsevanja

medenice, bezgavk ali preostalega tumorja (83). Tveganje zapore črevesa je pri bolnicah, obsevanih z *open field* tehniko in dodatnim obsevanjem medenice 2–4 % (83). Pri napredovali bolezni, številnih laparotomijah in kemoterapiji, je tveganje zapore črevesa pri enaki tehniki 20–25 % (78). Če opustimo dodatno obsevanje medenice, je tveganje manjše od 5 % (84). Zato se dodatnemu obsevanju skušamo izogniti, če je le možno.

Tveganje zapore črevesa po intraperitonealnem obsevanju s ^{32}P je 1–5 % (79, 82).

Konsolidacijsko obsevanje po kemoterapiji

Najboljši način dodatnega (adjuvantnega) zdravljenja bolnic z napredovalim rakom še ni znan. Nekateri skušajo rezultate zdravljenja izboljšati s kombinirano kemoradioterapijo. Preživetje je nekoliko boljše pri bolnicah, katerih preostali tumorji so manjši od 2 cm (85). V raziskavi na 21 radikalno operiranih bolnicah v stadiju III so po treh letih ugotovili odsotnost bolezni pri 76 % bolnic, zdravljenih s kemoradioterapijo, in pri 28 % bolnic, zdravljenih samo s kemoterapijo (86). Na osnovi teh in predhodno objavljenih podatkov lahko sklepamo, da lahko kombinirana kemoradioterapija podaljša obdobje brez ponovitve pri radikalno operiranih bolnicah (87).

Imunoterapija

Obsega zdravljenje z modifikatorji biološkega odgovora organizma. Učinkovitost uporabe posameznega modifikatorja biološkega odgovora je majhna. Njihova potencialna uporabnost se nanaša na premagovanje tumorske odpornosti na citostatike, odpravo tumorske blokade protiteles in podporo intenzivnejši kemoterapiji. Za te snovi velja, da so najučinkovitejše pri bolnicah z majhnimi tumorji.

Interferon

Interferon vzpodbuja izražanje tumorskih antigenov in s tem vezavo specifičnih monoklonskih protiteles imunskega sistema. Po intraperitonealni aplikaciji α -interferona bolnicam s prisotno boleznijo pri *second-look* laparotomiji so ugotovili popolno nazadovanje bolezni v 36 % (88). Odgovor je bil popoln le pri bolnicah z rezidualnimi tumorji, manjšimi od 5 mm.

Večina raziskav o učinku samega α -interferona pri napredovalem raku je razočarala (89). Več si obetamo od kombinacije interferona z drugimi modifikatorji in citostatiki (90). Polovica bolnic z majhnim preostalim tumorjem, zdravljena izmenjaje z intraperitonealno aplikacijo α -interferona in cisplatine, je bila brez znakov bolezni v povprečju 22 mesecev (91). Interferon je primeren tudi za zdravljenje neodzivnega ascitesa (89). Srednji in visoki odmerki interferona povzročajo vročino, mrzlice, izgubo apetita in slabost.

Interleukin-2

V pogojih *in vitro* limfociti bolnic z rakom jajčnikov niso sposobni poškodovati rakastih celic (92). Po stiku z interleukinom-2 (IL-2) limfociti postanejo sposobni uničiti rakaste celice. Po intraperitonealni aplikaciji IL-2 bolnicam z neodzivnim rakom so ugotovili odziv le v nekaterih primerih (93). Stranski učinki obsegajo mrzlice, driske in spremembe psihičnega stanja.

Monoklonska protitelesa

Monoklonsko protitelo OC 125 reagira s površinskim celičnim antigenom CA 125, ki je prisoten pri okoli 80 % bolnic z rakom jajčnikov. Po intraperitonealni aplikaciji z ^{131}J označenega OC 125 v dozi 120 mCi bolnicam z napredovalim rakom so ugotovili kratkotrajno zmanjšanje tumorja pri 15 % bolnic (94).

Dejavniki vzpodbujanja kolonij

Uspeh zdravljenja raka s preparati platine zavisi od odmerka citostatika (95). Odmerek cisplatine omejuje njena nevrotoksičnost, karboplatine pa njen mielosupresivni učinek. Izolacija in rekombinantna proizvodnja dejavnikov vzpodbujanja kolonij (*colony stimulating factors* – CSF) kostnega mozga omogoča uporabo višjih odmerkov kemoterapevtikov z dodajanjem specifičnega CSF (96). CSF v glavnem ne zmanjšajo padca števila levkocitov, pač pa skrajšajo obdobje nevtropenije. Zaenkrat še nimamo na voljo CSF, ki bi ščitil pred trombocitopenijo.

Hormonsko zdravljenje

Objektivni odgovor na zdravljenje z gestageni dosežemo pri 10–15 % bolnic, pri dodatnih 10 % pa dosežemo stabilizacijo bolezni (97, 98). S tamoksifenom dosežemo odziv pri 10 %, stabilizacijo pa pri 29 % bolnic (99–101). Pri bolnicah z napredovalim rakom kombinacija zdravljenja s kemoterapijo in tamoksifenom ni priporočljiva (102). S sproščajočim hormonom luteinizirajočega hormona (LHRH) dosežemo odgovor pri 15 % bolnic z napredovalim, na cisplatino odpornim rakom (103, 104). Tovrstno zdravljenje je zanimivo tudi za granulozacelične malignome jajčnikov (105). Čeprav vsebuje androgene receptorje okoli 70 % rakov, zdravljenje napredovalega raka z androgeni ni učinkovito (106). Učinek hormonskega nadomestnega zdravljenja pri bolnicah s prebolelim rakom jajčnikov zaenkrat ni povsem pojasnjen (107).

Rezultati zdravljenja raka jajčnikov

Računanje rezultatov zdravljenja bolnic z rakom jajčnikov je težavno. K temu pripomorejo številne pojavne oblike napredovale bolezni, ki vplivajo na izid zdravljenja. Primerjavo rezultatov otežkočajo različni načini izbire bolnic v raziskavah. Nekateri avtorji izključujejo bolnice iz raziskav na osnovi številnih izključitvenih dejavnikov, ki jih drugi ne upoštevajo. Primeri najpogostejše uporabljenih izključitvenih dejavnikov so:

- nezadostni zbrani podatki,
- odsotnost spremljanja bolnic,
- spremljanje manj kot 6 mesecev,
- predhodna kemoterapija ali obsevanje,
- obdobje med laparotomijo in vključitvijo v raziskavo, daljše od 6 tednov,
- bolnice, pri katerih je izvršena samo biopsija,
- zasevki v možganih,
- nepopolna kemoterapija,
- kemoterapija brez platine,

- težko obolenje srca,
- očistek kreatinina pod 70 ml/min,
- težke okužbe,
- nenormalni hematološki izvidi,
- starost nad 70 ali 75 let,
- nizek *performance status*,
- Karnofsky status pod 70 ali 50 ali 40,
- ocenjeno preživetje manj kot dva ali tri mesece,
- druga težka obolenja in
- sekundarni tumorji.

Na preživetje bolnic vpliva tudi premer največjega preostalega tumorja po citoreduktivni operaciji. Petletno preživetje v primerih brez preostalega tumorja je 67 %, pri tumorju, manjšem ali enakem 2 cm, 33 % in večjem od 2 cm samo 7 % (108). Popolna citoredukcija je možna pri 4–28 % bolnic v stadijih III in IV (109, 110). Po optimalni in suboptimalni citoredukciji je petletno preživetje 50 %, brez nje pa le 10 %, kar je značilna razlika (111).

Kakovost operacije je od znanja in spretnosti kirurške ekipe ter vpliva na rezultate zdravljenja. Možnost popolne resekcije tumorja odvisna še od premera največjega zasevka pred operacijo, prisotnosti peritonealne karcinoze, ascitesa ter stanja bezgavk (21).

Mejno maligni tumorji

V to skupino uvrščamo številne spremembe, ki segajo od benignih tumorjev preko atipičnih, a neinvazivnih hiperproliferacij do pravih rakov. To je razvidno tudi iz preživetja bolnic s tovrstnimi tumorji, ki se giblje med 70 in 100 %. Petletno preživetje bolnic s seroznimi mejno malignimi tumorji vseh stadijev se giblje med 91 in 100 %, z mucinoznimi pa med 69 in 100 % (112–115). Sodobne morfometrične in citofotometrične metode omogočajo ugotavljanje bolnic z neugodnim potekom bolezni. Ponovitve in smrt zaradi bolezni lahko pričakujemo predvsem pri bolnicah z aneuploidno vsebnostjo DNA v tumorju (7, 116).

Stadij I

Petletno preživetje bolnic v stadiju I je v glavnem nad 70 %. Nanj vplivajo podstadiji, histološka vrsta in diferenciacija tumorja ter način zdravljenja (117). Bolnice z mucinoznimi cistadenokarcinomi imajo boljše možnosti preživetja kot tiste s seroznimi karcinomi. Pet let preživi 70–95 % bolnic vseh podstadijev, 82–92 % stadija IA, 62–83 % stadija IB, 50–66 % stadija IC, 81–96 % z dobro diferenciranimi, 52–88 % z zmerno diferenciranimi in 46–80 % s slabo diferenciranimi tumorji (118–122). Po petih letih nima znakov bolezni 68–79 % bolnic (120).

Stadij II

Petletno preživetje bolnic v stadiju II se giblje med 46 in 78 % (123, 124). Zaradi majhnega števila bolnic v tem stadiju rezultatov navadno ne prikazujemo v podstadijih. Po petih letih nima znakov bolezni 40 % bolnic.

Stadij III

Sem spada, žal, večina bolnic z rakom jajčnikov. Osnovno zdravljenje sestoji iz citoreduktivne operacije in kasnejše kemoterapije. Zaradi velikih razlik v izbiri bolnic, vključnih v raziskave ter samega zdravljenja, so tudi rezultati posameznih centrov zelo različni. Skupno petletno preživetje teh bolnic se giblje med 14 in 43 % (123). Najpomembnejša napovedna dejavnika preživetja v tem stadiju sta podstadij in prostornina preostalega tumorja po operaciji. Pri bolnicah brez preostalega tumorja je petletno preživetje 44–71 %, s tumorjem, manjšim od 2 cm, 20–43 % in večjim od 2 cm 9–19 % (75, 85, 125, 126). Po petih letih nima znakov bolezni 3–29 % bolnic (127).

Stadij IV

Rezultati zdravljenja bolnic v stadiju IV so slabi. Petletno preživetje se giblje med 0 in 27 % (128–131). Po petih letih nima znakov bolezni od 0–18 % bolnic (132, 133).

Zaključek

Zdravljenje raka jajčnikov je individualno in kombinirano. Bolnice z rakom jajčnikov zahtevajo natančno preoperativno obdelavo. Ugotoviti moramo splošno stanje in sposobnost bolnice na operativni poseg, kakor tudi razširjenost bolezni in prizadetost posameznih organov. Žal še ne razpolagamo s povsem zanesljivo, neinvazivno preiskovalno metodo, s katero bi lahko ugotovili naravo bolezni še pred operacijo. Pri operaciji skušamo odstraniti čim več rakastega tkiva, pri čemer so včasih potrebni obsežni kirurški posegi na raznih organih trebušne votline. S citostatiki skušamo uničiti maligne celice, ki so ostale v organizmu po operaciji. Bolnice lahko obsevamo v obliki teleradioterapije ali intraperitonealnega vnosa radioaktivnih snovi. Imunoterapija, ki je najučinkovitejša v primeru majhnih tumorjev, obsega zdravljenje z interferonom, interleukinom-2, monoklonskimi protitelesi ter dejavniki vzpodbujanja kolonij. Nekatere bolnice zdravimo z gestageni, tamoksifenom in analogi sproščevalcev gonadotropinov. Preživetje bolnic z rakom jajčnikov je odvisno predvsem od stadija bolezni, vrste in diferenciacije tumorja, prizadetosti bezgavk, vsebnosti DNA v celicah tumorja ter načina zdravljenja. Ker je skupno preživetje večine bolnic slabo, si moramo prizadevati za hitrejšo odkrivanje te zahrbtno bolezni.

Zahvala

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

Literatura

1. Taylor HC Jr. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1929; 48: 204.
2. Russel P. Borderline epithelial tumors of the ovary: a conceptual dilemma. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 11: 259–77.
3. Yazigi R, Sandstad J, Munoz AK. Primary staging in ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1988; 31: 402–8.

4. Gaudrault GL. Papillary carcinoma of the ovary: report of a case with prolonged dormancy and spontaneous regression of metastases. *N Engl J Med* 1961; 264: 398–9.
5. Nakashima N, Nagasaka T, Oiwa N, et al. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy in Japan. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 90–8.
6. Kühn W, Kaufmann M, Feichter GE, Rummel HH, Schmid H, Heberling D. DNA flow cytometry, clinical and morphological parameters as prognostic factors for advanced malignant and borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 360–7.
7. 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.
8. Munnell EW. Is conservative therapy ever justified in Stage Ia cancer of the ovary? *Am J Obstet Gynecol* 1969; 103: 641–50.
9. Hart WR, Norris HJ. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. *Cancer* 1973; 31: 1031–45.
10. Kottmeier HL. Surgical management: conservative surgery. In: Gentil F, Junqueira AC, eds. *Ovarian cancer*. New York: Springer, 1968: 35–7.
11. Bianchi UA, Schreiber C, Cavagnini A. Criteri di exeresi nella vulvectomia radicale. In: Pecorari D, Tosadori U, Gamper H, eds. *Incontri di ostetricia e ginecologia*. Merano: CIC Edizioni Internazionali, 1990: 109–14.
12. DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical gynecologic oncology*. St. Louis: Mosby, 1981:35–7.
13. Buchsbaum HJ, Lifshitz J. Staging and surgical evaluation of ovarian cancer. *Sem Oncol* 1984; 11: 227–37.
14. Decker DG, Webb MJ, Holbrook MA. Radiogold treatment of epithelial cancer of ovary: late results. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 751–8.
15. Grogan RH. Accidental rupture of malignant ovarian cysts during surgical removal. *Obstet Gynecol* 1967; 30: 716–20.
16. Munnell EW. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100: 790–805.
17. Heintz APM, Hacker NF, Berek JS, Rose TP, Munoz AK, Lagasse LD. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: feasibility and morbidity. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 783–8.
18. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma: symposium on ovarian cancer. *Nat Cancer Inst Monographs* 1975; 42: 1010–14.
19. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 413–20.
20. Hacker NF. Controversial aspects of cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 49–57.
21. Heintz APM, Van Oosterom AT, Baptist J, et al. The treatment of advanced ovarian carcinoma, 1: clinical variables associated with prognosis. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 347–58.
22. Hacker NF, Berek JS. Cytoreductive surgery for ovarian cancer. In: Albert DS, Surwit EA, eds. *Ovarian cancer*. The Hague: Nijhoff, 1985: 53–67.
23. Griffiths CT. Carcinoma of the ovary: surgical objectives. In: Sharp F, Soutter WP, eds. *Ovarian cancer: the way ahead*. London: Chameleon Press, 1987: 235–44.
24. Griffiths CT. Surgery at the time of diagnosis in ovarian cancer. In: Blackledge G, Chan KK, eds. *Management of ovarian cancer*. London: Butterworth, 1986: 60–75.
25. 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.
26. Hudson CH. Surgery for carcinoma of the ovary. In: Copleson M, ed. *Gynecologic oncology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981: 923–32.
27. Woodruff JD. The pathogenesis of ovarian neoplasia. *Johns Hopkins Med J* 1979; 144: 117–20.
28. 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.
29. Joyeux H, Szawlowski AW, Saint-Aubert B, Elazhary MM, Solassol C, Pujol H. Aggressive regional surgery for advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 1986; 57: 142–7.

30. Deppe G, Malviya VK, Boike G, Melone JM Jr. Use of Cavitron surgical aspirator for debulking of diaphragmatic metastases in patients with advanced carcinoma of the ovaries. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 455–6.
31. Montz FJ, Schlaerth JB, Berek JS. Resection of diaphragmatic peritoneum and muscle: role in cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 338–40.
32. Priesching A. Lebermetastasen. In: Priesching A, ed. *Leberresektionen*. Munich: Urban and Schwarzenberg, 1986: 90–102.
33. Blumgart LH, Allison DJ. Resection and embolisation in the management of secondary hepatic tumors. *World J Surg* 1982; 6: 32–45.
34. Roth JA. Treatment of metastatic cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott, 1989: 2261–75.
35. Vogt-Moykopf I, Probst G, Buelzebruck H. Results of surgical treatment of lung metastases. *Pneumology* 1990; 44: 142–9.
36. Morrow CE, Vassilopoulos PP, Grage TB. Surgical resection for metastatic neoplasms of the lung: experience at the University of Minnesota Hospitals. *Cancer* 1980; 45: 2981–5.
37. Joseph WL, Morton DL, Adkins PC. Prognostic significance of tumor doubling time in evaluating operability in pulmonary metastatic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61: 23–32.
38. Beattie EJ. Surgical treatment of pulmonary metastases. *Cancer* 1984; 54: 2729–31.
39. Fuller AF Jr, Scannell JG, Wilkins EW Jr. Pulmonary resection for metastases from gynecologic cancers: Massachusetts General Hospital Experience, 1943–1982. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 174–80.
40. Martini N, McCormack PM, Bains MS, et al. Surgery for solitary and multiple pulmonary metastases. *N Y State J Med* 1978; 78: 1711–13.
41. Vogt-Moykopf I, Meyer G. Surgical techniques in operations on pulmonary metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 34: 125–32.
42. Creasman WT, Abu-Ghazaleh S, Schmidt HJ. Retroperitoneal metastatic spread of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1978; 6: 447–50.
43. 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.
44. Monaghan JM. Surgical techniques used in achieving optimal resection of stage III cancer of the ovaries. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 39–48.
45. Buchsbaum HJ, Brady MF, Delgado G, et al. Surgical staging of carcinoma of the ovaries. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169: 226–35.
46. Wu PC, Qu JY, Lang JH, Huang RL, Tang MY, Lian LJ. Lymph-node metastases of ovarian cancer: a preliminary survey of 74 cases of lymphadenectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1103–8.
47. 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, 1983: 101.
48. Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Stettner H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 315–9.
49. Tulusan AH, Adam R, Reinhardt M, et al. Lymph-node metastases in epithelial ovarian cancer. In: Sharp F, Mason WP, Leake RE, eds. *Ovarian cancer: biological and therapeutic challenges*. London: Chapman and Hall, 1990: 443–5.
50. Burghardt E, Lahousen M, Stettner H. Die operative Behandlung des Ovarialkarzinoms. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1990; 50: 670–7.
51. Chen SS. Survival of ovarian carcinoma with or without lymph node metastasis. *Gynecol Oncol* 1987; 27: 368–72.
52. Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, Lau T. Metastatic patterns in histologic variants of ovarian cancer: a autopsy study. *Cancer* 1989; 64: 1508–13.
53. Petru E, Pickel H, Lahousen M, Heydarfadaei M. Combination chemotherapy in radically operated ovarian cancer. *Cancer Treat Res* 1990; 17: 329–34.
54. Neijt J, Huinink W, Van der Burg M, et al. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP-5 vs. CP) in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1157–68.

55. Sutton G, Stehman B, Ehrlich C. Chemotherapy of epithelial ovarian cancer. In: Piver S, ed. *Ovarian malignancies*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987: 163–85.
56. Köchli O, Sevin BU, Benz J, Petru E, Haller U. *Gynäkologische Onkologie*. Heidelberg: Springer, 1991: 46–9.
57. Uršič-Vrščaj M. Rak jajčnika. In: Fras AP, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1994: 305–8.
58. Gershenson DM, Copeland LJ, Wharton JT, et al. Prognosis of surgically determined complete responders in advanced ovarian cancer. *Cancer* 1985; 55: 1129–35.
59. Fras AP. Laparoskopija. *Med Razgl* 1991; 30: 359–66.
60. Klein B, Falkson G, Smit CF. Advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 1985; 55: 1829–34.
61. Schmähl D, Petru E. Cancer chemotherapy: current status and selected aspects of new drug development. *Interdiscip Science Rev* 1989; 14: 284–90.
62. Wharton JT, Edwards CL, Rutledge FN. Long-term survival after chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 997–1005.
63. Schmähl D, Petru E. Zweitumoren nach zytostatischer Chemotherapie mit Alkylantien beim Menschen; toxikologische Gesichtspunkte. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111: 833–5.
64. Gershenson DM, Wharton JT, Copeland LJ, et al. Treatment of advanced epithelial ovarian cancer with cisplatin and cyclophosphamide. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 336–41.
65. 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.
66. Meerphol H, Kühnle H, Sauerbrei W, Achterath W, Pfeleiderer A. Cyclophosphamide/cisplatin vs. cyclophosphamide/carboplatin in advanced ovarian carcinoma: a randomized multicenter study. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; 116: 1120–8.
67. Alberts D, Canetta R, Mason-Liddil N. Carboplatin in the first-line chemotherapy of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1990; 17: 54–60.
68. Boike G, Petru E, Sevin BU, et al. Chemical enhancement of cisplatin cytotoxicity in a human ovarian and a cervical cancer cell line. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 315–22.
69. Bush RS, Allt WEC, Beale FA, et al. Treatment of epithelial carcinoma of the ovary: operation, irradiation, and chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 692–704.
70. Hreshchysyn MW, Park RC, Blessing JA, et al. The role of adjuvant therapy in stage I ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 139–45.
71. Klaassen D, Starreveld A, Shelley W, et al. External-beam pelvic radiotherapy plus intraperitoneal radioactive chromic phosphate in early-stage ovarian cancer: a toxic combination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1801–4.
72. Klaassen D, Shelley W, Starreveld A, et al. Early-stage ovarian cancer: a randomized clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, melphalan, and intraperitoneal chromic phosphate. A National Cancer Institute of Canada clinical trials group report. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1254–63.
73. Schray MF, Martinez A, Cox R, Ballon S. Radiotherapy in epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors based on long-term experience. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 373–82.
74. Delcos L, Dembo AJ. Ovaries. In: Fletcher GH, ed. *Textbook of radiotherapy*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1980: 834–51.
75. Dembo AJ. Abdominopelvic radiotherapy in ovarian cancer: a 10-year experience. *Cancer* 1985; 55: 2285–90.
76. Dembo AJ, Bush RS, Beale FA, et al. A randomized clinical trial of moving-strip versus open-field whole abdominal irradiation in patients with invasive epithelial cancer of ovary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 97.
77. Currie JL, Bagne F, Harris C, et al. Radioactive chromic phosphate suspension: studies on distribution, dose absorption, and effective therapeutic radiation in phantoms, dogs, and patients. *Gynecol Oncol* 1981; 12: 193–218.
78. Schray MF, Martinez A, Howes AE, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: salvage whole abdominal irradiation for patients with recurrent or persistent disease after combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1433–7.

79. Potter ME, Partridge EE, Shingleton HM, et al. Intraperitoneal chromic phosphate in ovarian cancer: risks and benefits. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 314–8.
80. Podratz KC, Schray MF, Wieand HS, et al. Evaluation of treatment and survival after positive second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 1988; 31: 9–21.
81. Podratz KC, Malkasian GD, Wieand HS, et al. Recurrent disease after negative second-look laparotomy in stages III and IV ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988; 29: 274–82.
82. Varia M, Rosenman J, Venkatraman S, et al. Intraperitoneal chromic phosphate therapy after second-look laparotomy for ovarian cancer. *Cancer* 1988; 61: 919–27.
83. Schray MF, Martinez A, Howes A. Toxicity of open-field whole abdominal irradiation as primary postoperative treatment in gynecologic malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 397–403.
84. Kuten A, Stein M, Steiner M, et al. Whole abdominal irradiation following chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 273–8.
85. Fuks Z, Rizel S, Biran S. Chemotherapeutic and surgical induction of pathological complete remission and whole abdominal irradiation for consolidation does not enhance the cure of stage III ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 509–16.
86. Pickel H, Petru E, Lahousen M, et al. Consolidation radiotherapy following carboplatin-based chemotherapy in radically operated advanced ovarian cancer. *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 184–7.
87. Green J, Warenius H, Errington R, Myint S, Spearing G, Slater A. Sequential cisplatin/cyclophosphamide chemotherapy and abdominopelvic radiotherapy in the management of advanced ovarian cancer. *Br J Cancer* 1988; 58: 635–9.
88. Berek JS, Hacker NF, Lichtenstein A, et al. Intraperitoneal recombinant alpha-interferon for »salvage« immunotherapy in stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Res* 1985; 45: 4447–53.
89. Welander CE. Interferon in the treatment of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1988; 15: 26–9.
90. Grischke EM, Wallwiener D, Schmid H, Kaufmann M, Bastert G. Intraperitoneale Therapie des Ovarialkarzinoms über Portsysteme mit Zytostatika und Zytokinen. *Geburtsh u Frauenheilk* 1997; 57: 585–94.
91. Nardi M, Cognetti F, Pollera CF, et al. Intraperitoneal recombinant alpha-2-interferon alternating with cisplatin as salvage therapy for minimal residual disease ovarian cancer: a Phase II study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1036–41.
92. Boyer PJ, Berek JS, Zigelboim J. Lymphocyte activation by recombinant interleukin-2 in ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 793–7.
93. Chapman PB, Kolitz JE, Hakes TB, et al. A phase I trial of intraperitoneal recombinant interleukin-2 in patients with ovarian carcinoma. *Invest New Drugs* 1988; 6: 179–88.
94. Finkler NJ, Muto MG, Kassiss AI, et al. Intraperitoneal radiolabeled OC 125 in patients with advanced ovarian cancer. *Gynaecol Oncol* 1989; 34: 339–44.
95. Ozols RF, Young RC. Ovarian cancer. *Curr Probl Cancer* 1987; 11: 57–122.
96. Edmonson JH, Long HJ, Jefferies JA, et al. Amelioration of chemotherapy-induced thrombocytopenia by GM-CSF: apparent dose and schedule dependency. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1510–2.
97. Kauppila A. Progestin therapy of endometrial, breast and ovarian carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 441–50.
98. Slotman BJ, Rao BR. Ovarian cancer (review): etiology, diagnosis, prognosis, surgery, radiotherapy, chemotherapy and endocrine therapy. *Anticancer Res* 1988; 8: 417–34.
99. Myers AM, Moore GE, Major FJ. Advanced ovarian carcinoma: response to antiestrogen therapy. *Cancer* 1981; 48: 2368–70.
100. Landoni F, Epis A, Gorga G, Regallo M, Vassena L, Mangioni C. Hormonal treatment in advanced epithelial ovarian cancer. In: Panutti F, ed. *Antioestrogens in oncology: past, present and prospects*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984: 262–7.
101. Beecham J, Blessing J, Creasman W, Hatch K. Tamoxifen responsiveness, hormone receptors, and tumor grade: a prospective study of 105 advanced ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 1988; 29: 136–9.
102. Schwartz PE, Chambers JT, Kohorn EI, et al. Tamoxifen in combination with cytotoxic chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1989; 63: 1074–8.

103. Kavanagh JJ, Roberts W, Townsend P, Hewitt S. Leuprolide acetate in the treatment of refractory or persistent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 115–8.
104. Parmar H, Rustin G, Lightman SL, Phillips RH, Hanham IW, Schally AV. Response to D-Trp-6-luteinizing hormone-releasing hormone (Decapeptyl) microcapsules in advanced ovarian cancer. *Br Med J* 1988; 296: 1229–35.
105. Martikainen H, Penttinen J, Huhtaniemi I, Kauppila A. Gonadotropin-releasing hormone agonist analog therapy effective in ovarian granulosa-cell malignancy. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 406–8.
106. Kavanagh JJ, Wharton JT, Roberts WS. Androgen therapy in the treatment of refractory epithelial ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 537–8.
107. Uršič-Vrščaj M, Bebar S. Influence of exogenous hormones on the recurrence and progression of cancer. *Radiol Oncol* 1996; 30: 271–4.
108. Rakar S, Štolfa A, Kovačič J. Ovarijski karcinom: današnje stanje in perspektive. *Zdrav Vestn* 1994; 63: 569–71.
109. Neijt JP, Burg MEL, Vriesendorp R, et al. Randomised trial comparing two combination chemotherapy regimens (Hexa-Caf vs. Chap-5) in advanced ovarian carcinoma. *Lancet* 1984; 15: 594–600.
110. Cohen CJ, Goldberg JD, Holland JF, et al. Improved therapy with cisplatin regimens for patients with ovarian carcinoma (FIGO stages III and IV) as measured by surgical end-staging (second-look operation). *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 955–64.
111. Gorišek B. Rezultati liječenja primarnog karcinoma jajnika na Ginekološkom odelu Opće bolnice u Mariboru. *Gynaecol Perinatol* 1994; 3: 1–4.
112. Nikrui N. Survey of clinical behaviour of patients with borderline epithelial tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1981; 12: 107–19.
113. Rice LW, Berkowitz RS, Mark SD, Yavner DL, Lage JM. Epithelial ovarian tumors of borderline malignancy. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 195–8.
114. Bostwick DG, Tazelaar HD, Ballon SC, Hendrickson MR, Kempson RL. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Cancer* 1986; 58: 2052–65.
115. Kuoppala T, Heinola M, Aine R, Isola J, Heinonen PK. Serous and mucinous borderline tumors of the ovary: a clinicopathologic and DNA–ploidy study of 102 cases. *Int J Gynecol Cancer* 1996; 6: 302–8.
116. Zanetta G, Keeney GL, Cha SS, Wieand HS, Katzmman JA, Podratz KC. DNA index by flow cytometric analysis: An additional prognostic factor in advanced ovarian carcinoma without residual disease after primary operation. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 208–12.
117. Webb MJ, Decker DG, Mussey E, Williams TG. Factors influencing survival in stage I ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 222–8.
118. Swenerton KD, Hislop TG, Spinelli J, LeRiche JC, Yang N, Boyes DA. Ovarian carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 264–70.
119. Einhorn N, Nilsson B, Sjövall K. Factors influencing survival in carcinoma of the ovary. *Cancer* 1985; 55: 2019–25.
120. Sevela P, Vavra N, Schemper M, Salzer H. Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 2349–52.
121. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjørstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 263–73.
122. Decker DG. Mayo Clinic experience with epithelial ovarian cancer. *Clin Obstet Gynaecol* 1983; 10: 337–56.
123. Smith JP, Day TG Jr. Review of ovarian cancer at the University of Texas systems cancer center, M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 984–90.
124. Webb MJ. Cytoreduction in ovarian cancer: achievability and results. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 83–94.
125. Pflaiderer A. Die operative Therapie des Ovarialkarzinoms. *Arch Gynecol* 1987; 242: 26–35.
126. Bristow RE, Lagasse LD, Karlan BY. Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1996; 78: 2049–62.

127. Barlow JJ, Lele SB, Emrich LJ. Long-term survival rates with various chemotherapeutic regimens in stages III and IV ovarian adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 310–4.
128. Griffin TW, Hunter RA, Cederbaum AI, et al. Treatment of advanced ovarian cancer with sequential combination chemotherapy. *Cancer* 1987; 60: 2150–5.
129. Terashima Y, Ochiai K, Sasaki H, Yakushiji M, Hirabayashi K. Individualization of surgical treatment for ovarian cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 73–82.
130. Krušić J, Chylak V, Predanić A, Marić M, Ilijaš M, Delač J. Kombinirana terapija uznapredovalog raka jajnika. *Gynaecol Perinatol* 1992; 1: 18–9.
131. But I. Zgodnje odkrivanje in presejanje raka jajčnika – želja ali resničnost. *Med Razgl* 1997; 36: 203–11.
132. Krag KJ, Canellos GP, Griffiths CT, et al. Predictive factors for long-term survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 88–93.
133. Kehoe S, Herod J, van Geene P, et al. Intentional non-radical surgery and survival in advanced ovarian cancer: results of a pilot study. *Int J Gynecol Cancer* 1996; 6: 448–51.

Prispelo 20. 4. 1998