

METASTATSKI TUMORI JAJNIKA: UČESTALOST I NAJČEŠĆA LOKALIZACIJA PRIMARNOG TUMORA

Zorica Stanojević¹, Biljana Djordjević² i Olivera Dunjić³

Jajnik je jedna od glavnih endokrinih žlezda, izvor je fertiliteta žene i u isto vreme organ u kome može da nastane najveći broj histoloških varijeteta malignih tumora. Najbrojniji među primarnim tumorima su epitelni tumori. Metastatski tumori jajnika (MTJ) posledica su direktnog širenja tumora sa susednih organa, transtubarnog ili transperitonealnog širenja, kao i hematogene, limfogene i jatrogene diseminacije.

Cilj rada je da se ispita učestalost MTJ i utvrdi najčešća lokalizacija primarnog malignog tumora.

Studijsku grupu čini 488 bolesnica sa histopatološki verifikovanim malignim tumorom jajnika koje su lečene u Klinici za onkologiju Kliničkog centra u Nišu u periodu od 1998. do 2005. godine. U cilju određivanja porekla MTJ, pored histopatološkog i kliničkog pregleda, korišćene su i radiološke, endoskopske i radioizotopske tehnike.

Epitelni maligni tumor imalo je 398 (81,56%) bolesnica, tumor porekla polnih traka i strome 29 (5,94%), tumor porekla germinativnih ćelija 14 (2,87%) bolesnica i mezenhimni tumor koji nije specifičan za ovarijum 6 (1,23%). Kod 41 (8,40%) bolesnice verifikovan je MTJ. U jajnik je najčešće metastazirao karcinom endometrijuma (30/41, ili 73,17%). Osam bolesnica (19,51%) imalo je karcinom dojke, 2/41 (4,88%) karcinom želuca i 1/41 (2,44%) kolorektalni karcinom. Prosečna starost bolesnica sa MTJ bila je značajno veća ($p < 0,05$) u odnosu na bolesnice sa primarnim malignim epitelnim tumorom jajnika.

Metastatski tumori čine značajnu grupu (8,40%) ovarijumskih neoplazmi. Metastaze karcinoma endometrijuma i kolona dijagnostikovane su tokom histopatološke analize primarnog tumora. Svi karcinomi dojke dijagnostikovani su pre utvrđivanja sekundarnih depozita u jajnicima, dok je u oba slučaja sa karcinomom želuca dijagnoza primarnog tumora postavljena kasnije. *Acta Medica Medianae* 2007;46(4):5-9.

Ključne reči: jajnik, metastatski tumori, endometrijum, dojka, želudac, kolorektum

Klinika za onkologiju Kliničkog centra u Nišu¹
Institut za patologiju Medicinskog fakulteta u Nišu²
Institut za patofiziologiju Medicinskog fakulteta u Nišu³

Kontakt: Zorica Stanojević
Klinika za onkologiju Kliničkog centra
Bulevar dr Zorana Đinđića 48
18 000 Niš, Srbija
Tel: 018/ 233 967
E-mail: dr.stanojevic@yahoo.com

Uvod

Jajnik je organ genitalnog sistema žene koji je najčešće zahvaćen metastazama. Oko 5-10% svih adneksalnih masa otkrivenih prilikom fizikalnog pregleda su metastatski tumor jajnika (MTJ), mada se stopa incidencije sekundarnih tumora u ovom organu kreće i do 40% u zavisnosti od područja u kome je studija izvedena (1). Prosečne godine života žena sa MTJ manje su u odnosu na one koje imaju žene sa primarnim tumorom jajnika epitelnog porekla (2). Ovakav nalaz pripisuje se dobroj prokrvljenosti jajnika kod žena u

premenopauzi, kao i činjenici da je prevalencija karcinoma dojke i želuca, koji često metastaziraju u jajnik, najveća oko menopauze (3).

Metastatski tumori mogu da se zamene sa primarnim tumorima jajnika (4,5). Razlog treba tražiti i u činjenici da u jajnik najčešće metastaziraju tumori koji su histopatološki slični primarnim tumorima ovog organa. Po učestalosti formiranja sekundarnih depozita u jajnicima izdvajaju se karcinomi kolona, želuca, dojke i endometrijuma, kao i limfomi i leukemije (3,6,7,8). Ovarijumske metastaze registrovane su kod 32-38% bolesnica sa karcinomom dojke, 28-35% žena sa kolorektalnim karcinomom i 16% bolesnica sa tumorima genitalnog trakta (endometrijum, grlić materice, vagina, vulva) (9). Poslednjih godina, posebna pažnja posvećuje se mucinoznim tumorima apendiksa, pankreasa i bilijarnog trakta koji se često šire u ovarijume simulirajući tako mucinozni granični tumor ili mucinozni karcinom jajnika (10). Znatno ređe u jajnik mogu da metastaziraju i drugi maligni epitelni tumori, ali i sarkomi i blastomi (11-27).

Postoje razlike u načinu metastaziranja primarnih tumora u ovarijum. Direktno širenje tumora sa susjednih organa prisutno je kod karcinoma jajovoda, tela materice i kolorektuma, transtubarno širenje kod karcinoma endometrijuma, a transperitonealno širenje kod tumora abdominalnih organa, u prvom redu apendiksa, želuca, pankreasa i bilijarnog sistema (8,28). Moguća je i hematogena i limfogena diseminacija, kao i jatrogeno širenje prilikom laparoskopije ili laparotomije (8,28,29).

Ovarijumske metastaze mogu da se otkriju prilikom kontrolnih pregleda koji se sprovode u okviru tercijarne prevencije kod bolesnica prethodno lečenih zbog karcinoma dojke, želuca i kolorektuma, ali i u vreme eksplorativne laparotomije koja se sprovodi zbog prisutne adneksalne mase. Samo u 1,5% slučajeva karcinom dojke se otkriva posle dijagnostikovanja njegovih metastaza u jajniku, dok se kod bolesnica sa gastrointestinalnim karcinomom metastaze u jajniku otkrivaju uglavnom u vreme hirurške terapije primarnog tumora (5,30). U 35% slučajeva sa Krukenbergovim tumorom dijagnoza primarnog tumora digestivnog trakta prethodi dijagnozi metastaza tog tumora u jajniku (31). Simptomatologija MTJ je nespecifična. Najčešći simptomi su uvećanje trbuha, osećaj težine i napetosti usled prisustva ascitesa, dizurične tegobe, opstipacija i vaginalno krvarenje.

Inače, MTJ su bilateralni u 70% slučajeva i manifestuju se kao multipli superficijalni ili parenhimatozni, uglavnom solidni, čvorovi različite veličine. Sami jajnici mogu da budu neznatno uvećani, ali i dijametra većeg od 10 cm. Prisustvo implantata na površini jajnika, multinodularnost i intravaskularni tumorski embolusi od koristi su pri postavljanju dijagnoze MTJ koji je dospao u ovaj organ preko abdominalne duplje ili lumena jajovoda (8).

Histopatološki izgled većine MTJ sličan je onom koji se sreće kod karcinoma jajnika. Stoga je diferencijalna dijagnoza između primarnih i sekundarnih malignih tumora jajnika teška ukoliko se sprovodi samo na osnovu kliničkih i histopatoloških karakteristika tumora. Imunohistohemija ima vrlo važnu ulogu u diferencijalnoj dijagnozi primarnih i metastatskih tumora ovarijuma, a time i značaj u primeni adekvatne terapije i proceni prognoze (8).

Prisustvo metastaza u jajnicima znak je loše prognoze primarnog tumora koji ne vodi poreklo sa genitalnih organa. Hirurška terapija je neophodna kako u dijagnostičke svrhe tako i u cilju otklanjanja simptoma. Citoreduktivna hirurgija se primenjuje kod određenog broja bolesnica sa ciljem da se produži život i poboljša njegov kvalitet.

Cilj rada je da se ispita učestalost MTJ i utvrdi najčešća lokalizacija primarnog malignog tumora.

Materijal i metode

Studijsku grupu čini 488 bolesnica sa histopatološki verifikovanim malignim tumorom jajni-

ka koje su lečene u Klinici za onkologiju Kliničkog centra u Nišu u periodu od 1998. do 2005. godine. Sve bolesnice su prethodno operisane, bilo radikalno po protokolu za operativno lečenje karcinoma jajnika ili je rađena reduktivna hirurgija u slučaju "bulky" tumora. Kod 81 (16,60%) bolesnice urađena je samo dijagnostička i *staging* hirurgija. Indikacije za hiruršku intervenciju bile su palpabilna masa u karlici, ili u karlici i abdomenu, pozitivan ehosonografski nalaz, prisustvo slobodne tečnosti u trbuhu, pozitivna citologija i povećane serumske vrednosti tumorskog markera CA-125.

Za morfološku analizu korišćeni su biopsijski uzorci ili uzorci operativno odstranjenih organa. Oni su fiksirani u 10% neutralnom formalinu, obrađeni u aparatu za automatsku obradu tkiva i uklopljeni u parafin. Preparati debljine 5 μ m bojeni su rutinskom hematoksilin-eozin (HE) metodom.

U cilju određivanja porekla metastatskog tumora, pored histopatološkog i kliničkog pregleda, korišćene su i radiološke, endoskopske i radioizotopske tehnike, a po potrebi kompjuterizovana tomografija i nuklearna magnetna rezonancija. Pri utvrđivanju ovarijumskih metastaza karcinoma endometrijuma od presudnog značaja bila je, pored histopatološke forme tumora, i veličina tumora u oba organa, kao i intraoperativni nalaz na osnovu koga su patolog i operator zajedno donosili odluku o poreklu primarnog tumora.

Dobijeni rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina, standardna devijacija, interval varijacije (minimum-maksimum) i indeks strukture (%). Procena značajnosti utvrđenih razlika vršena je Studentovim t-testom. Razlike su smatrane značajnim za vrednost $p < 0,05$.

Rezultati

Distribucija malignih tumora jajnika prikazana je u Tabeli 1. Od ukupno 488 bolesnica sa malignim tumorom jajnika, epitelne maligne tumore imalo je 398 (81,56%) bolesnica, tumore porekla polnih traka i strome 29 (5,94%) bolesnica, tumore porekla germinativnih ćelija 14 (2,87%) bolesnica i mezenhimne tumore koji nisu specifični za ovarijum njih 6 ili 1,23%. Kod 41 (8,40%) bolesnice verifikovan je histopatološki MTJ.

Prosečna starost bolesnica sa primarnim karcinomom jajnika je $54,50 \pm 12,5$ godina (opseg 16-79 godina), dok je kod bolesnica sa metastatskim karcinomom prosečna starost veća i iznosi $59,17 \pm 8,97$ (opseg 37-75 godina). Ove razlike su statistički značajne (t-test, $p < 0,05$).

Distribucija metastatskih tumora jajnika u zavisnosti od porekla i histopatoloških karakteristika primarnog tumora data je u Tabeli 2. U jajnik je najčešće metastazirao karcinom endometrijuma (30/41, ili 73,17%) i to endometrioidnog tipa koji je histopatološki verifikovan kod 25 (60,97%) bolesnica. Kod preostalih pet bolesnica, ovarijumske metastaze svetloćelijskog karcinoma endometrijuma nađene su kod 3 (7,32%) bolesnice, a u jajnicima dve (4,88%) bolesnice verifikovane su metastaze seroznog karcinoma endometrijuma. Svi karcinomi endometrijuma

endometrioidnog tipa su u vreme hirurške intervencije bili u FIGO stadijumu IIIA, za razliku od svetloćelijskih i seroznih karcinoma koji su u vreme eksplorativne laparotomije bili u FIGO stadijumu IIIB ili IIIC.

Od ukupno 11 (26,83%) karcinoma ekstragenitalne lokalizacije sa ovarijumskim metastazama, osam bolesnica (8/41, ili 19,51%) je imalo karcinom dojke, dve (2/41, ili 4,88%) bolesnice su imale karcinom želuca, dok je jedna bolesnica (1/41, ili 2,44%) imala karcinom kolona (Tabela 2).

Ukupna učestalost bilateralnih metastatskih tumora jajnika bila je 70,73%. Sve ovarijumske metastaze karcinoma koji ne vode poreklo sa genitalnih organa bile su bilateralne, dok je kod karcinoma endometrijske bilateralnost metastatskih depozita evidentirana kod 18 (59,99%) bolesnica.

Ovarijumske metastaze karcinoma endometrijske i karcinoma kolona dijagnostikovane su tokom histopatološke analize primarnog tumora. Svi karcinomi dojke dijagnostikovani su pre utvrđivanja sekundarnih depozita u jajnicima, dok je u oba slučaja sa karcinomom želuca dijagnoza primarnog tumora postavljena posle verifikacije sekundarnih depozita u jajnicima.

Diskusija

Metastatski tumori jajnika čine značajnu grupu ovarijumskih neoplazmi ne samo zbog stope incidencije već i zbog dijagnostičkih problema koji nastaju kada u jajnik metastaziraju tumori koji su histopatološki slični primarnim tumorima ovog organa (1,8). Klinički i histopatološki kriterijumi koji se koriste u diferencijalnoj dijagnozi primarnih i metastatskih karcinoma ovarijuma su stadijum bolesti, veličina tumora, histološki tip i histološki gradus tumora, prisustvo angioin vazije, bilateralnost i multinodularnost tumora, kao i inicijalni klinički simptomi (8). Podatak o prethodno lečenom ili postojećem primarnom tumoru u nekom drugom organu je izuzetno značajan pri histopatološkoj evaluaciji malignih tumora jajnika (32). Ukoliko histopatološki nalaz upućuje na MTJ, neophodno je da se postoperativno sprovede dopunska dijagnostika u cilju pronalaženja primarnog tumora. Prisustvo metastaza u jetri ili plućima u odsustvu ekstenzivne peritoneumske diseminacije nije uobičajeno za primarni maligni tumor jajnika.

Postoje brojni razlozi zbog kojih je teško da se utvrdi realna učestalost MTJ. Jedan od razloga je i taj što je u nekim studijama učestalost MTJ utvrđena na osnovu autopsije, a u drugim na osnovu intraoperativnog i biopsijskog nalaza (33). Postoje i geografske razlike u učestalosti sekundarnih tumora jajnika koje se mogu objasniti različitom prevalencijom pojedinih primarnih karcinoma. U jednoj studiji sprovedenoj u Japanu metastatski karcinom jajnika zabeležen je u čak 40% slučajeva svih ovarijumskih neoplazmi što se može objasniti činjenicom da karcinom želuca, koji inače često metastazira u jajnik, ima najveću prevalenciju u ovoj zemlji (34). I konačno, makroskopski nepromenjen jajnik pri eksploraciji koja se sprovodi u okviru hirurške intervencije

kod kolorektalnog karcinoma, ali i kod drugih malignih tumora lokalizovanih u abdomenu, može da sadrži mikroskopski vidljive sekundarne depozite. U našoj seriji sekundarni tumori jajnika verifikovani su u 8,40% slučajeva što je u saglasnosti sa podacima iz literature prema kojima MTJ čine 5-10% svih ovarijumskih neoplazmi (1,35-37).

Prema podacima, bolesnice sa MTJ mlađe su od bolesnica sa malignim tumorom ovarijuma epitelnog porekla, što se može pripisati činjenici da je prevalencija karcinoma dojke i želuca, koji često metastaziraju u jajnik, najveća oko menopauze (2,3). U ovom istraživanju, bolesnice sa MTJ su statistički značajno starije od bolesnica sa primarnim karcinomom jajnika, što je i razumljivo s obzirom na to da su kod velike većine (73,17%) bolesnica ovarijumske metastaze poticale od karcinoma endometrijske. Inače, karcinom endometrijske se najčešće javlja u postmenopauzi sa vrhom incidencije oko 62. godine života (8).

U jajnik najčešće metastaziraju karcinomi endometrijske, dojke, kolona i želuca, ali i neoplazme hematopoeznog tkiva (3,38). Maligni tumor genitalnih organa žene koji najčešće metastazira u jajnik je karcinom endometrijske, dok su ovarijumske metastaze karcinoma jajovoda, grlića materice, vagine i vulve izuzetno retke (3,38). U ispitivanoj seriji, najveća učestalost sekundarnih tumora jajnika evidentirana je upravo kod karcinoma endometrijske (73,17%) i nije zabeležen ni jedan slučaj ovarijumskih metastaza malignih tumora drugih genitalnih organa. Kod karcinoma ekstragenitalne lokalizacije sa ovarijumskim metastazama, većina bolesnica (19,51%) je imala karcinom dojke, 4,88% bolesnica je imalo karcinom želuca, dok je 2,44% bolesnica imalo karcinom kolona što je u skladu sa podacima iz literature (3).

Ovarijumske metastaze su bilateralne u oko 70% slučajeva (9). Ukupna učestalost bilateralnih MTJ u našoj studiji bila je 70,73%. Sve ovarijumske metastaze karcinoma, koji ne vode poreklo sa genitalnih organa, bile su bilateralne, dok je kod karcinoma endometrijske bilateralnost metastatskih depozita evidentirana kod 18 (59,99%) bolesnica.

Ovarijumske metastaze karcinoma endometrijske i karcinoma gastrointestinalnog trakta uglavnom se verifikuju u vreme hirurške terapije i histopatološke analize primarnog malignog tumora. U 35% slučajeva sa Krukenbergovim tumorom dijagnoza primarnog tumora digestivnog trakta prethodi dijagnozi metastaza tog tumora u jajniku (31). Samo u 1,5% slučajeva karcinom dojke se otkriva posle dijagnostikovanja njegovih metastaza u jajniku (5). U našoj studiji, ovarijumske metastaze karcinoma endometrijske i karcinoma kolona dijagnostikovane su tokom histopatološke analize primarnog malignog tumora. Svi karcinomi dojke dijagnostikovani su pre utvrđivanja sekundarnih depozita u jajnicima, dok je u oba slučaja sa karcinomom želuca dijagnoza primarnog tumora postavljena posle verifikacije sekundarnih depozita u jajnicima.

Zaključak

Metastatski tumori čine značajnu grupu ovarijumskih neoplazmi (8,40%) i javljaju se kod mlađih bolesnica češće nego primarni maligni tumori jajnika. Metastaze karcinoma endometrijuma i kolona dijagnostikovane su tokom histopatološke analize primarnog tumora.

Svi karcinomi dojke dijagnostikovani su pre utvrđivanja sekundarnih depozita u jajnicima, dok je u oba slučaja sa karcinomom želuca dijagnoza primarnog tumora postavljena posle verifikacije njegovih sekundarnih depozita u ovarijumu.

Literatura

- Prat J, editor. Pathology of the ovary. Philadelphia: Saunders; 2004.
- Holtz F, Hart WR. Krukenberg tumours of the ovary: a clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer* 1982;50:2438-47.
- Singh N, Lowe D. Metastases in the ovary. In: Jakobs IJ, Shepherd JH, Oram DH, Blackett AD, Lu-esley DM, Berchuck A, et al. editors. Ovarian can-cer. 2nd edition. Oxford: University Press; 2002. p. 85-9.
- Young RH, Hart WR. Metastases from carcinoma of the pancreas simulating primary mucinous tumors of the ovary. A report of seven cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13(7):748-56.
- Petru E, Pickel H, Heydarfadai M, Lahousen M, Haas J, Schaidler H, et al. Nongenital cancers metastatic to ovary. *Gynecol Oncol* 1992;44(1): 83-6.
- Hann L, Lui D, Shi W, Bach A, Selland DL, Castieli M. Adnexal masses in women with breast cancer: US findings with clinical and histopathologic correlation. *Radiology* 2000;216:242-7.
- Tornos C, Soslow R, Chen S, Akram M, Hummer AJ, Abu-Rustum N, et al. Expression of WT1, CA 125 and GCDFP-15 as useful markers in the differential diagnosis of primary ovarian carcinomas versus metastatic breast cancer to the ovary. *Am J Surg Pathol* 2005;29(11):1482-9.
- Young RH, Scully RE. Metastatic tumours of the ovary. In: Kurman RJ, editor. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5th edition. New York: Springer-Verlag; 2002.p.1063-101.
- Prat J, Morice P. Secondary tumours of the ovary. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003. p.193-6.
- Ronnett BM, Kurman RJ, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Young RH. The morphologic spectrum of ovarian metastases of appendiceal adenocarcinomas: a clinico-pathologic and immunohistochemical analysis of tumors often misinterpreted as primary ovarian tumors or metastatic tumors from other gastrointestinal sites. *Am J Surg Pathol* 1997;21: 1144-55.
- Valappil VS, Toon GP, Anandaram SP. Ovarian metastasis from primary renal cell carcinoma: report of a case and review of literature. *Gynecol Oncol* 2004;94:846-849.
- Hammock L, Ghorab Z, Carmen R, Fernandez G. Metastatic renal cell carcinoma to the ovary: a case report and discussion of differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(3):123-6.
- Ishii Y, Itoh N, Takahashi A, Masumori N, Ikeda T, Tsukamoto T. Bladder cancer discovered by ovarian metastasis: cytokeratin expression is useful when making differential diagnosis. *Int J Urol* 2005; 12(1):104-7.
- Kardar AH, Lindstedt EM, Tulbah AM, Bazarbashi SN, Suhaibani HAS. Metastatic transitional cell carcinoma of the ovary from superficial bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32(1):73-76.
- Young RH, Scully RE. Ovarian metastases from cancer of the lung: problems in interpretation: a report of seven cases. *Gynecol Oncol* 1985; 21(3): 337-50.
- Irving JA, Young RH. Lung carcinoma metastatic to the ovary: a clinicopathologic study of 32 cases emphasizing their morphologic spectrum and problems in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2005;29(8):997-1006.
- Young RH, Gersell DJ, Clement PB, Scully RE. Hepatocellular carcinoma metastatic to the ovary: a report of three cases discovered during life with discussion of the differential diagnosis of hepatoid tumors of the ovary. *Hum Pathol* 1992;23(5):574-80.
- Logani S, Baloch ZW, Snyder PJ, Weinstein R, LiVolsi VA. Cystic ovarian metastasis from papillary thyroid carcinoma: a case report. *Thyroid* 2001; 11(11):1073-5.
- Ayhan A, Guney I, Saygan-Karamursel B, Taskiran C. Ovarian metastasis of primary biliary and gall-bladder carcinomas. *Eur J Gynecol Oncol* 2001; 22(5):377-8.
- Garcia A, De la Torre J, Castellvi J, Gil A, Lopez M. Ovarian metastases caused by cholangiocarcinoma: a rare Krukenberg's tumour simulating a primary neoplasm of the ovary: a two-case study. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 170(4): 281-4.
- Gupra D, Deavers MT, Silva EG, Malpica A. Malignant melanoma involving the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(6):771-80.
- Nakano J, Shimizu T, Hirota T, Muto M. An unusual female melanoma patient with late metastases to both skin and ovaries. *J Dermatol* 1998;25(2): 126-8.
- Bott-Kothari T, Aron BS, Bejarano P. Malignant thymoma with metastases to the gastrointestinal tract and ovary: a case report and literature review. *Am J Clin Oncol* 2000;23(2):140-2.
- Young RH, Scully RE. Alveolar rhabdomyosarcoma metastatic to the ovary: a report of two cases and discussion of the different diagnosis of small cell malignant tumors of the ovary. *Cancer* 1989; 64(4):899-904.
- Young RH, Kozakewich HPW, Scully RE. Metastatic ovarian tumors in children: a report of 14 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12(1):8-19.
- Green LK, Silva EG. Hepatoblastoma in an adult with metastasis to the ovaries. *Am J Clin Pathol* 1989;92(1):110-5.
- Moshfeghi DM, Wilson MW, Haik BG, Hill DA, Rodriguez-Galindo C, Pratt CB. Retinoblastoma metastatic to the ovary in a patient with Waarden-burg syndrome. *Am J Ophthalmol* 2002;133(5): 716-8.

28. Creasman WT, Lukeman J. Role of the falopian tube in dissemination of malignant cells in corpus cancer. *Cancer* 1972;20:456-7.
29. Israel SL, Helsei EV, Hausman DH. The challenge of metastatic ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1965;93:1094-101.
30. Gagnon Y, Tetu B. Ovarian metastases of breast carcinoma. A clinicopathologic study of 59 cases. *Cancer* 1989;64:892-98.
31. Mrad K, Morice P, Fabre A, Pautier P, Lhomme C, Duvillard P, et al. Krukemberg tumor: a clinicopathological study of 15 cases. *Ann Pathol* 2000; 20(3):202-6.
32. Yazigi R, Sandstad J. Ovarian involment in extra-genital cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34(1): 84-7.
33. Lamovec J, Bracko M. Metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma of the breast: an autopsy study. *J Surg Oncol* 1991;48(1):28-33.
34. James PD, Taylor CW, Templeton DH. Tumors of the female genitalia. In Templeton AC, editor. *Tumours in a tropical country*. New York: Springer-Verlag;1993. p.320-9.
35. Lash RH, Hart WR. Intestinal adenocarcinomas metastatic to the ovaries. A clinicopathologic evaluation of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1987;11: 114-21.
36. Ulbright TM, Roth LM, Stehman FB. Secondary ovarian neoplasia. A clinicopathologic study of 35 cases. *Cancer* 1984;53:1164-74.
37. Hart WR. Diagnostic challenge of secondary (metastatic) ovarian tumors simulating primary endometrioid and mucinous neoplasms. *Pathol Int* 2005;55(5):231-43.
38. Milosavljević M, Vukomanović P, Kutlešić R, Stefanović M, Vučetić D. Rekurentni mikroskopski granulocelularni tumor ovarijuma 21 godinu nakon prve operacije. *Acta Medica Medianae* 2007; 46(3):63-6.

METASTATIC TUMORS OF THE OVARY: THE RATE OF INCIDENCE AND THE MOST FREQUENT SITES OF PRIMARY TUMORS

Zorica Stanojevic, Biljana Djordjevic and Olivera Dunjic

Ovary is one of the main endocrine glands, also the source of female fertility and at the same time the organ with the largest number of histological varieties of malignant tumors. The most frequent among primary neoplasms are epithelial tumors. Secondary tumors of the ovary arise by direct tumor extension from adjacent organs or tissues, by transtubal or transperitoneal route, as well as hematogenously, limphogenously and by jatrogenic dissemination.

The aim of the study was to determine the frequency of metastatic ovarian tumors and to determine the most common sites of primary tumors.

The study group consisted of 488 patients with histopathologically confirmed malignant ovarian tumors treated at the Clinic of Oncology, Clinical Center Nis, in the period from January 1, 1998 to December 31, 2005. In order to determine the origin of metastatic tumors, beside histological and clinical examination, radiological, endoscopic and radioisotopic methods used.

Epithelial malignant tumors were found in 398/488 (81,56%) patients, sex cord tumors in 29/488 (5,94%) cases, germ cell tumors in 14/488 (2,87%) patients and mesenchimal tumors not specific for ovary in 6/488 (1,23%) cases. Metastatic ovarian tumors were verified in 41/488 (8,40%) patients. The most frequent ovarian secondary deposits derived from endometrial carcinoma (30/41, or 73,17%). Eight patients (19,51%) had breast carcinoma, 2/41 (4,88%) stomach carcinoma and 1/41 (2,44%) colorectal carcinoma. Average age of patients with metastatic ovarian tumors was significantly higher ($p < 0,05$) compared with patients with primary ovarian tumors.

Metastatic tumors are an important group of ovarian neoplasms (8,40%). Metastases of endometrial and colorectal carcinoma are diagnosed during histopathological analysis of the primary tumor. All breast carcinomas are diagnosed before their ovarian secondary deposits, while in both cases of stomach carcinomas diagnosis of primary tumor was confirmed later. *Acta Medica Medianae* 2007;46(4):5-9.

Key words: ovary, secondary tumors, endometrium, breast, stomach, colorectal