

Received: 2015.02.19
Accepted: 2015.08.25
Published: 2015.12.02

Rak jajnika – od biologii do kliniki*

Ovarian cancer – from biology to clinic

Katarzyna Aleksandra Kujawa, Katarzyna Marta Lisowska

Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział Gliwice

Streszczenie

Rak jajnika jest przyczyną największej liczby zgonów spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych. Choroba ma początkowo bezobjawowy przebieg i dlatego wykrywa się ją zwykle w zaawansowanych stadiach, gdy całkowite wyleczenie jest najczęściej niemożliwe. Wprawdzie u większości chorych obserwuje się bardzo dobrą odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu, opartą na pochodnych platyny i taksanach, jednak w późniejszym czasie zazwyczaj dochodzi do wznowy i pojawia się lekooporność. Mimo wielu lat badań, wciąż nie ma biomarkerów o odpowiedniej czułości i swoistości diagnostycznej ani innych skutecznych metod diagnostycznych umożliwiających badania przesiewowe.

Główne kierunki badawcze skupiają się obecnie na poszukiwaniu biomarkerów diagnostycznych, a także prognostycznych i predykacyjnych. Poszukuje się również nowych metod terapii celowanej, nakierowanej na blokowanie swoistych dla guza szlaków molekularnych, odpowiedzialnych za jego rozwój i ekspansję.

Ostatnie lata przyniosły radykalną zmianę w rozumieniu etiologii raków jajnika, burząc klasyczną teorię o ich jednolitym pochodzeniu z nabłonka pokrywającego jajnik. Od dawna istniejące wątpliwości, poparte zebranymi w ostatnich latach dowodami, pozwalają dziś postawić tezę, że znaczny odsetek raków surowicznych ma początek w ogniskach zezłośliwiałego nabłonka jajowodu. Raki endometrioidalne i jasnokomórkowe natomiast prawdopodobnie wywodzą się z endometriozy. Te fakty każą przededefiniować dotychczasowe podejście do diagnostyki tego nowotworu, a także do profilaktyki u kobiet z dziedziczną predyspozycją do zachorowania. Nowy sposób myślenia o istocie raka jajnika powinien też dać impuls dla nowych kierunków w badaniach podstawowych i próbach klinicznych.

W pracy omówiono najnowszą wiedzę na temat czynników ryzyka i epidemiologii raka jajnika, a także dowody na heterogenne pochodzenie różnych typów histologicznych tego nowotworu. Przedstawiono także mechanizmy działania niektórych leków terapii celowanej, które wykazują obiecujące wyniki w badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe: rak jajnika • etiologia • markery molekularne • terapie celowane • badania kliniczne

Summary

Ovarian cancer is the most frequent cause of deaths from among gynecologic malignancies. Due to its asymptomatic development the disease is frequently diagnosed at an advanced, incurable stages. Although ovarian cancers usually respond well to the first line chemotherapy based on platinum compounds and taxanes, majority of patients develop recurrence and chemo-resistance. Despite many years of studies there is still lack of reliable diagnostic mar-

*-Praca finansowana z grantu NCN 2012/04/MNZ2/00133.

kers as well as other diagnostic methods enabling early detection and suitable for screening. Thus, current studies are aimed on finding new biomarkers with diagnostic, prognostic and predictive potential as well as on the search for the new therapeutic targets.

Interestingly, an understanding of ovarian cancer etiology has changed fundamentally within recent years. The classical theory, claiming that ovarian cancers originate from ovarian surface epithelial cells, was undermined. Currently, there is a lot of evidence that majority of serous ovarian cancers have its origin in malignant tubal epithelium, while endometrioid and clear cell ovarian cancers develop most likely from endometriosis.

These new findings will have an impact on diagnostic approaches as well as on the prevention options for women with genetic predisposition to ovarian cancer. The new knowledge about an origin of different histological types of ovarian cancer may open new pathways in basic research and clinical studies.

In this paper we report current knowledge about ovarian cancer risk factors, we also present the arguments for extraovarian origin of the majority of ovarian cancers and stress the mechanisms of action of new drugs for targeted therapies that show most promising results in the current clinical trials.

Keywords: ovarian cancer • etiology • molecular markers • targeted therapies • clinical trials

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?CID=1184451>

Word count: 5016
Tables: 2
Figures: 6
References: 72

Adres autorki:

dr hab. Katarzyna Marta Lisowska, Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział Gliwice, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-101 Gliwice; e-mail: klisowska@io.gliwice.pl

Wykaz skrótów:

AKT – rodzina kinaz serynowo-treoninowych (AKT1, AKT2, AKT3); **ARID1A** – gen kodujący białko należące do rodziny SWI/SNF (AT rich interactive domain 1A); **ATM** – gen kodujący kinazę serynowo-treoninową (ataxia telangiectasia mutated); **ATR** – gen kodujący kinazę serynowo-treoninową zatrzymującą widełki replikacyjne w obecności uszkodzeń w DNA (ataxia telangiectasia and Rad3-related protein); **BMI** – wskaźnik masy ciała (Body Mass Index); **BRAF** – protoonkogen (B-Raf proto-oncogene); **CCNE1** – cyklina E1; **CTNNB1** – gen kodujący β-kateninę (catenin, beta 1); **DAVBLH** – deacetylohydrazyd winblastyny; **EGF** – naskórkowy czynnik wzrostu; **EMT** – przejście epithelialno-mezenchymalne; **EpCAM** – białko adhezyjne (epithelial cellular adhesion molecule); **Fcy** – receptor powierzchniowy na komórkach układu odpornościowego; **FDR** – określa procent cech (genów) uznanych niesłusznie za istotne (wyniki fałszywie pozytywne); (false discovery rate); **FIGO** – Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa (Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique); **FRa** – receptor folianowy α; **HER2/neu** (inaczej ERBB2) – powierzchniowy receptor czynnika wzrostu; **HG-SOC** – niskozróżnicowany rak surowicy jajnika (high-grade serous ovarian carcinoma); **HOXA** – podklasa białek rodziny homeobox (homeobox A cluster); **Ki67** – marker proliferacji komórkowej; **KRAS** – protoonkogen (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog); **LG-SOC** – dobrze zróżnicowany rak surowicy jajnika (low-grade serous ovarian carcinoma); **MAPK** – kinaza białkowa aktywowana mitogenami (mitogen-activated protein kinase); **NBS1** – gen kodujący nibrynę – białko naprawy DNA (Nijmegen breakage syndrome); **NOTCH3** – białko receptorowe Notch3; **OSE** – nabłonek pokrywający jajnik (ovarian surface epithelium); **p16** – inhibitor cyklinozależnej kinazy; **PARP** – polimeraza poli(ADP-rybozy); **PAX8** – czynnik transkrypcyjny (Paired box gene 8); **PFS** – czas wolny od progresji choroby (progression free survival); **PLD** – pegylowana doksorubicyna liposomalna (pegylated liposomal doxorubicin); **PIK3CA** – gen kodujący podjednostkę katalityczną kinazy PI3K (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha); **PIGF** – łożyskowy czynnik wzrostu (placental growth factor); **PPP2R1A** – gen kodujący regulatorową podjednostkę fosfatazy 2 (protein phosphatase 2, regulatory subunit A, alpha); **PTEN** – fosfataza, białko supresorowe (phosphatase and tensin

homolog); **RAD51** – gen kodujący białko biorące udział w naprawie DNA; **RSF1** – gen kodujący białko biorące udział w remodelowaniu chromatyny oraz transkrypcji wirusa zapalenia wątroby typu B (remodeling and spacing factor 1); **STIC/TIC** – surowiczy śród nabłonkowy rak jajowodu (serous tubal intraepithelial carcinoma); **TGF- α** – transformujący czynnik wzrostu; **TNF- α** – czynnik nekrozy nowotworów; **VEGF** – naczyniowo-śródnabłonkowy czynnik wzrostu.

WPROWADZENIE

Rak jajnika nie należy do najczęstszych nowotworów atakujących kobiety, ale jest jednym z najbardziej zabójczych. W 2012 r. na całym świecie zdiagnozowano łącznie ok. 239 tys. nowych zachorowań i odnotowano prawie 152 tys. zgonów z powodu raka jajnika [22].

Statystyki zachorowalności wykazują pewną zależność od statusu ekonomicznego danego regionu: w skali świata rak jajnika jest siódmym pod względem częstości nowotworem u kobiet, ale w krajach rozwiniętych plasuje się na piątym miejscu [53]. Przykładowo, standaryzowane względem wieku wskaźniki zachorowań na 100 tys. kobiet wynoszą 11,7 zachorowań w Wielkiej Brytanii, 8,0 - w USA, 5,2 - w Brazylii i 4,1 - w Chinach [52].

Nowotwór najczęściej jest diagnozowany w późnym stadium zaawansowania (III-IV stadium wg FIGO), co znacznie zmniejsza szansę na całkowite wyleczenie. Pięcioletni wskaźnik przeżycia dla chorych w I stadium choroby wynosi 70-80%, spada natomiast do 15% w przypadku chorych w IV stadium zaawansowania [39]. Przyczyną późnego rozpoznania jest bezobjawowy przebieg choroby w jej początkowych stadiach, a także nieswoistość pojawiających się później objawów, które często są mylone z innymi schorzeniami.

Rak jajnika jest chorobą heterogenną, wyróżnia się różne typy histologiczne: surowiczy, endometrioidalny, jasnokomórkowy, śluzowy, guzy Brennera, może też występować typ mieszany i rak nieodróżniony (undifferentiated). Najczęstszy jest rak surowiczy, który stanowi ok. 70% przypadków raka jajnika, następnie endometrioidalny (9-11%), jasnokomórkowy (12-13%), mieszany (6%) i śluzowy (3%). Raki surowicze mogą wykazywać różny stopień zróżnicowania histologicznego, co ma duże znaczenie kliniczne. Prawie 90% raków surowiczych stanowią bardzo agresywne i trudno leczące się raki niskozróżnicowane (high-grade serous ovarian carcinoma, HG-SOC), a jedynie 10% - raki dobrze zróżnicowane (low-grade serous ovarian carcinoma, LG-SOC), o lepszym rokowaniu [48].

W ciągu ostatnich 10 lat radykalnie zmieniła się wiedza na temat pochodzenia histologicznego raka jajnika. Do niedawna przyjmowano za pewnik, że choroba wywodzi się z komórek nabłonka pokrywającego jajnik, jednak w świetle nowych dowodów należy uznać, że przeważający odsetek raków jajnika pochodzi z innych struktur (m.in. jajowodu i endometriozy). Te nowe fakty mają duże znaczenie zarówno dla profilaktyki, jak i wykrywania nowotworu. Powinny być także uwzględniane przy planowaniu badań klinicznych oraz prac eksperymen-

talnych, zwłaszcza dotyczących poszukiwania nowych markerów diagnostycznych i nowych celów terapeutycznych. Te zagadnienia zostaną szerzej omówione w dalszej części pracy.

Mimo postępów w rozumieniu biologii tego nowotworu, wyniki leczenia nie poprawiły się znacząco w ostatnich latach. Nowych nadziei na skuteczniejsze leczenie zaawansowanej choroby upatruje się w zastosowaniu różnych rodzajów terapii celowanej oraz w indywidualizacji leczenia. Krótkie omówienie prowadzonych obecnie na świecie badań klinicznych przedstawiono w ostatniej części przeglądu.

PRZYCZYNY RAKA JAJNIKA

Do najważniejszych znanych czynników zwiększających ryzyko zachorowania na ten nowotwór zalicza się predyspozycje genetyczne, które ujawniają się m.in. jako:

- rodzinne występowanie raka jajnika,
- rodzinna historia raka piersi i jajnika,
- rodzinne występowanie niepolipowatego raka okrężnicy-odbytniczego (tzw. zespół Lyncha, związany z mutacjami w genach naprawy DNA: *hMSH1*, *hMSH2*, *hPMS1* i *hPMS2*) [3].

Rodzinna historia raka piersi i raka jajnika może, ale nie musi, mieć podłoże w postaci dziedzicznej mutacji w genach supresorowych *BRCA1* lub *BRCA2*. Znaczny odsetek rodzinnych nowotworów piersi i jajnika ma jednak nieustalone podłoże genetyczne.

W badaniach populacyjnych obserwuje się zwiększone ryzyko zachorowania na raka jajnika u kobiet, które wcześniej pokwitały, późno weszły w okres menopauzy, u nieródek oraz w przypadku stosowania terapii stymulującej owulację. W 1971 r. egipski ginekolog, Mahmoud Fathalla zasugerował, że ma to związek z liczbą cykli owulacyjnych w życiu kobiety – większa liczba owulacji zwiększa ryzyko rozwoju raka. Teoria „nieustannej owulacji” (incessant ovulation), jako przyczyny raka jajnika mówi, że każda owulacja wiąże się z rozerwaniem nabłonka pokrywającego jajnik w miejscu uwolnienia komórki jajowej, co uruchamia mechanizmy stymulujące gojenie i stwarza sposobność do powstawania i gromadzenia zmian genetycznych (np. w genie *TP53*) [18]. Owulacja, powodując wytworzenie lokalnego stanu zapalnego, może też stymulować proliferację komórek nabłonka pod wpływem wydzielanych cytokin i czynników wzrostu [31]. Późniejsze badania wykazały m.in., że częsta owulacja wiąże się z obniżonym pozio-

mem przeciwiwał przeciwko mucynie 1 (mucin 1, MUC1 – glikoproteina ulegająca nadekspresji w raku jajnika) i zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka jajnika u kobiet między 46 a 60 rokiem życia [64].

Przytoczone dane dobrze korelują z innymi obserwacjami, które wskazują na protekcyjne znaczenie liczby przebytych ciąży, długości okresów karmienia piersią oraz stosowania antykoncepcji hormonalnej hamującej owulację. Skutek protekcyjny mają także późne pokwitanie i wczesna menopauza. Oprócz skrócenia okresu, w którym kobieta podlega cykлом menstruacyjnym, zjawiska te mają też związek ze stanem epigenomu – niedawne badania wskazują, że wiek pokwitania jest skorelowany ze wzorem metylacji genomu [14].

Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej w okresie pomenopauzalnym zwiększa ryzyko rozwoju raka jajnika typu endometrioidalnego i jasnokomórkowego [55]. Przyjmowane estrogeny powodują wzrost stężenia białka c-myc oraz TGF- α , a także uczestniczą w regulacji ekspresji receptora naskórkowego czynnika wzrostu, EGFR [3]. Natomiast stosowanie terapii gonadotropinami, w ramach leczenia niepłodności, może mieć znaczenie w progresji raka jajnika i wzrostu jego inwazyjności [8].

Jak wskazuje raport z 2014 r., opracowany przez World Cancer Research Fund i American Institute for Cancer Research, innym markerem wykazującym korelację z ryzykiem zachorowania na raka jajnika jest wzrost osobniczy osiągnięty w wieku dorosłym [52]. Jak się wydaje, u podstawy tej korelacji leżą czynniki, które promują szybsze tempo wzrostu i rozwoju w okresie płodowym i w dzieciństwie. Te procesy pozostają pod wpływem gospodarki hormonalnej (stężenia estrogenu i innych hormonów), stężenia czynników wzrostu, insuliny, itp. czynników, które mogą wpływać na ryzyko raka w przyszłości. Te same czynniki mogą też być przyczyną wcześniejszego pokwitania. Zależność między wzrostem a ryzykiem raka jajnika jest znamienna statystycznie we wszystkich badaniach analizujących tę korelację i wykazuje liniową zależność (dose response). Dowody na istnienie tej zależności zostały uznane w cytowanym raporcie za przekonujące („convincing”), co reprezentuje najwyższy stopień wiarygodności w przyjętej przez autorów skali.

Słabiej udowodniony („probable”) jest związek otyłości (wyrażonej jako współczynnik BMI) z ryzykiem raka jajnika. Tkanka tłuszczowa jest nie tylko rezerwarem energetycznym, ale także aktywnym metabolicznie narządem wytwarzającym czynniki prozapalne oraz regulujące podziały komórkowe. U osób otyłych tkanka tłuszczowa jest mocno infiltrowana przez makrofagi, które stymulują adipocyty do wytwarzania czynników prozapalnych (TNF- α , interleukin, białka C-reaktywnego czy leptyny). Otyłość wpływa także na zwiększenie stężenia insuliny oraz insulinopodobnych czynników wzrostu we krwi.

BUDOWA I EMBRIOGENEZA JAJNIKA

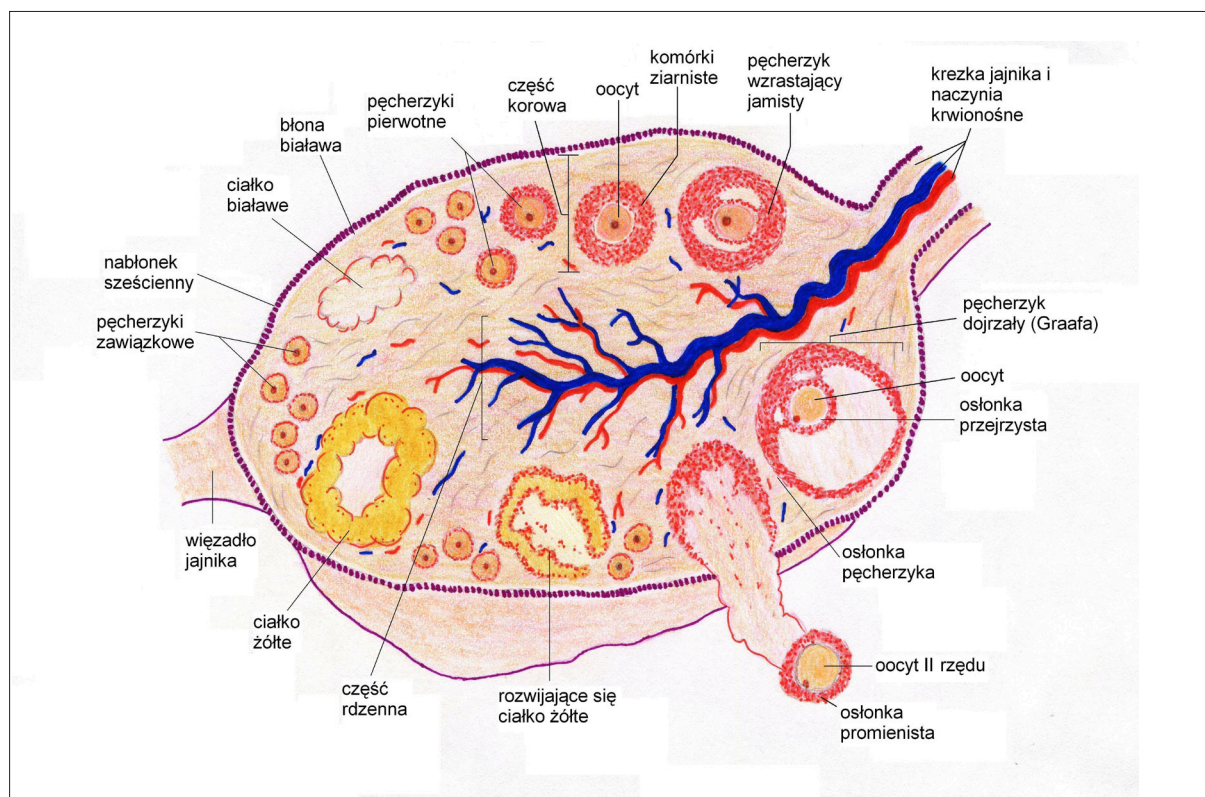
Jajnik jest gruczołem parzystym leżącym wewnątrztrzewnowo, w pobliżu bocznych ścian miednicy mniejszej, ma owalny kształt, a jego wymiary u dojrzałej kobiety wynoszą 2,5–5 cm długości i 1,5–3 cm szerokości. Jajniki są umocowane do ścian macicy za pomocą łącznotkankowych więzadeł [34].

Jajnik jest jednym z bardziej złożonych narządów ciała ludzkiego, a jego funkcje są realizowane przez różne typy komórek (ryc. 1). Pokryty jest jednowarstwowym nabłonkiem sześciennym (kostkowym) pochodzenia mezotelialnego, leżącym na błonie podstawnej, poniżej której znajduje się błona biaława utworzona z tkanki łącznej włóknistej, zawierającej liczne włókna kolagenowe. Powierzchnia jajnika jest pofałdowana i pofałdowanie to pogłębia się wraz z wiekiem, powodując niekiedy powstawanie torbieli (inclusion cysts).

Do rozważań o pochodzeniu histologicznym raka jajnika przydatne będzie krótkie przypomnienie najważniejszych etapów embriogenezy układu moczowo-płciowego. Wspólny zawiązek obu układów wywodzi się z mezodermy (ryc. 2). W czasie fałdowania się zarodka, z mezodermy pośredniej powstaje po każdej stronie pnia aorty podłużny fałd, tzw. grzebień moczowo-płciowy. Jedną jego część, zwaną grzebieniem nerkotwórczym, daje początek struktrom układu moczowego. Pozostała część, tworząc grzebienie płciowe (sznury płciowe), bierze udział w różnicowaniu układu płciowego [4,42].

Rozwój gonad przebiega z udziałem 1) pierwotnych komórek płciowych, 2) mezotelialnego nabłonka pochodzącego z mezodermy i 3) komórek mezenchymalnych, leżących bezpośrednio pod tym nabłonkiem. Rozwój gonad zaczyna się w czwartym tygodniu życia płodowego i początkowo przebiega w ten sam sposób u obu płci (gonada niezróżnicowana) [4,34]. Sześciotygodniowy zarodek ma dwie pary przewodów płciowych: przewody Wolffa (przewody śródnercza) przebiegające od śródnercza do steku oraz nowo powstałe przewody Müllera (przewody przyśródnerczowe), które biegną równolegle i także wnikają do steku. Różnicowanie się gonady w jajnik rozpoczyna się w 10 tygodniu życia płodu [4,42]. W przypadku żeńskich zarodków przewody Müllera ulegają dalszemu różnicowaniu, natomiast przewody Wolffa zanikają (ryc. 3). Przewód Müllera dzieli się na trzy odcinki: część głowową, środkową i ogonową; z dwóch pierwszych części powstaje jajowód, w wyniku połączenia odcinków ogonowych powstaje macica i górna część pochwy [4].

Podsumowując – dojrzały jajnik jest złożony z komórek różnego typu, które pełnią zróżnicowane funkcje – strukturalne, wydzielnicze i reprodukcyjne. Narząd jest pokryty jednowarstwowym nabłonkiem sześciennym pochodzenia mezotelialnego. Reszta żeńskiego układu rozrodczego, tj. jajowody, endometrium i górna część pochwy – wywodzą się z przewodów Müllera i są pokryte nabłonkiem müllerowskim.



Ryc. 1. Struktura jajnika. W jajniku wyodrębnia się dwie części: korową (strefę pęcherzykową) i rdzenną (strefę naczyniową). Kora jest zbudowana z podścieliska łącznotkankowego i komórek tkanki łącznej. Podścielisko składa się z włókien siateczkowych i kolagenowych. Wśród komórek tkanki łącznej występują fibroblasty, makrofagi i niezróżnicowane komórki mezenchymalne, które dojrzewają pod wpływem hormonów przysadkowych i przekształcają się w komórki tekalne. W komórkach tekalnych pod wpływem stymulującego działania hormonu luteinizującego (LH) wytwarzają się androgeny, które następnie ulegają aromatyzacji do estrogenów w obrębie komórek ziarnistych w procesie zależnym od działania hormonu folikulotropowego (FSH). W części korowej jajnika znajdują się pęcherzyki jajnikowe, w różnych stadiach dojrzewania. Poza tym, w obrębie części korowej jajnika znajduje się gruczoł śródmięszowy, którego zadaniem jest wydzielanie estrogenów. Część rdzenna jajnika jest zbudowana z tkanki łącznej, bardziej włóknistej niż kora i obfitującej w naczynia krwionośne. We wnętrzu jajnika, oprócz naczyń krwionośnych oraz pni nerwowych, znajdują się drobne kanaliki, które są pozostałością po śródnerzu

POCHODZENIE RAKA JAJNIKA

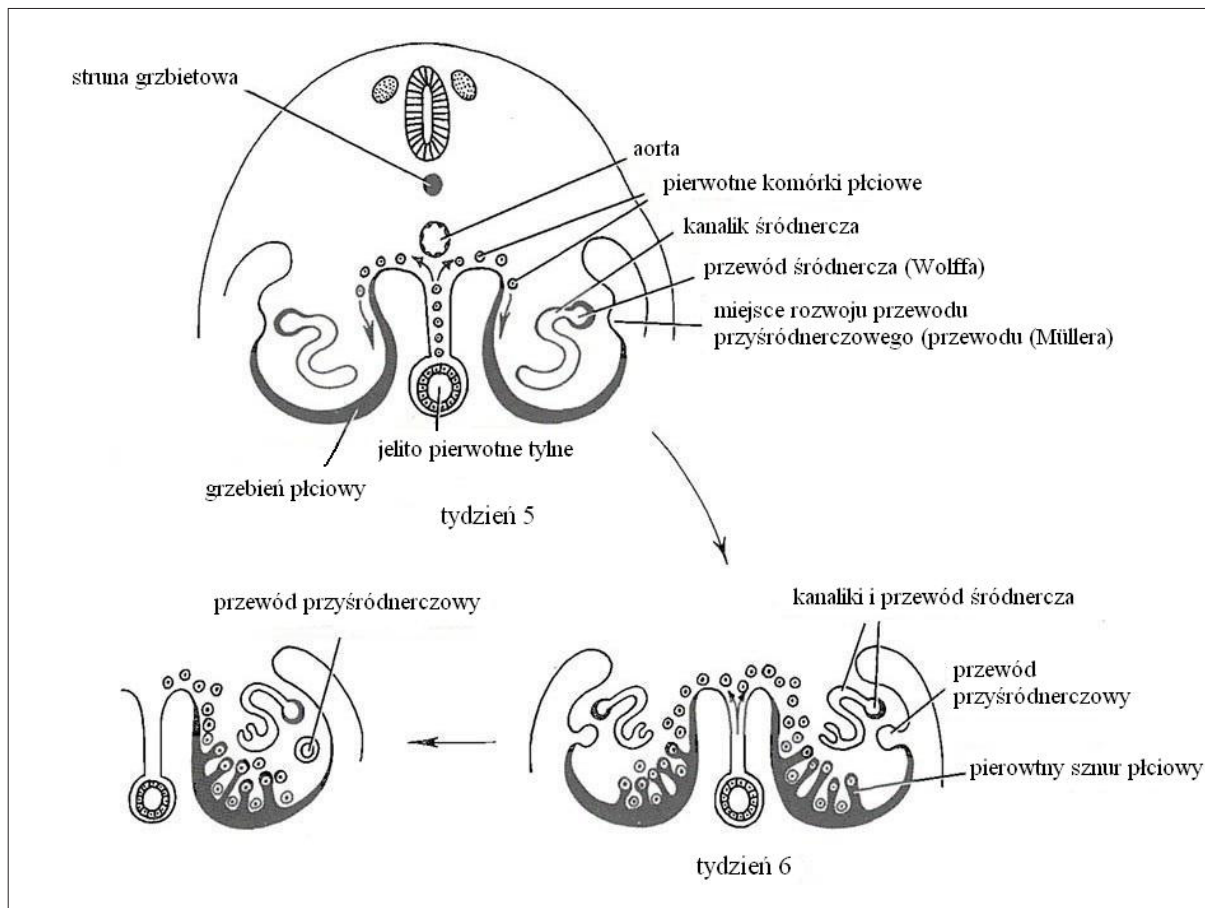
Klasyczna koncepcja powstawania raka jajnika została przedstawiona w 1872 r. przez Spencera Wellsa i obowiązywała do niedawna, mimo coraz większych wątpliwości, jakie wokół niej z czasem narosły [67]. Zgodnie z tą teorią inicjacja procesu nowotworowego następuje w komórkach mezotelialnego nabłonka pokrywającego jajnik (OSE). Występowanie różnych typów histologicznych, takich jak rak surowiczy, śluzowy, jasnokomórkowy, czy endometrioidalny, tłumaczono jako wynik wtórnego różnicowania komórek nabłonka OSE (metaplasja). Dzięki temu guzy różnych typów miały ostatecznie przypominać pod względem histologicznym tkanki jajowodu, endometrium czy kanału szyjki macicy. Przyjęto, że do procesu kancerogenezy dochodzi w obrębie torbieli inkluzyjnych, które powstają w wyniku inwazji nabłonka pokrywającego jajnik.

Komórki nabłonka jajnikowego mogą ulegać przejściu epitelialno-mezenchymalnemu (epithelial-mesenchymal transition, EMT). Ausperg i wsp. uważają, że jest to

mechanizm homeostatyczny, dzięki któremu komórki nabłonka włączone w wyniku owulacji w obręb podścieliska jajnika mogą w nim funkcjonować jako fibroblasty. Natomiast kiedy tracą zdolność do EMT pozostają w postaci torbieli inkluzyjnych, co może prowadzić do rozrostu i neoplazji [3].

Mikrośrodowisko panujące w torbielach sprzyja procesowi nowotworzenia, przy czym możliwe są dwa scenariusze:

- ponieważ nabłonek torbieli inkluzyjnej nie jest oddzielony od podścieliska błoną białawą, wytwarzane przez podścielisko czynniki wzrostowe i cytokiny, a także czynniki bioaktywne pochodzące z krwi, mają łatwiejszy dostęp do komórek nabłonka, co może sprzyjać nowotworzeniu;
- ewentualnie - cytokiny i hormony wydzielane przez komórki nabłonka jajnikowego i uwalniane do obszernej jamy ciała - w przypadku zamkniętej torbieli osiągają duże stężenia, co może prowadzić do neoplazji wskutek stymulacji autokrynnej [3].



Ryc. 2. Rozwój gonady niezróżnicowanej. Nabłonek mezotelialny wyścielający przednią i przyśrodkową powierzchnię śródnercza grubieje i wraz z namnażającymi się pod nim komórkami mezenchymy tworzy wypuklenie zwane grzebieniem płciowym. Grzebień leży po obu stronach zarodka, między śródnerczem a kreską grzbietową jelita tylnego. Z namnażającego się nabłonka mezotelialnego powstają palczaste wypustki, które wnikają w głąb mezenchymy tworząc pierwotne sznury płciowe. W tym stadium niezróżnicowana gonada jest zbudowana z części korowej – zewnętrznej oraz części rdzennej – wewnętrznej. Pierwotne komórki płciowe (gonocyty) migrują z pęcherzyka żółtkowego i wnikają do pierwotnych sznurów płciowych (wg [42], zmodyfikowano)

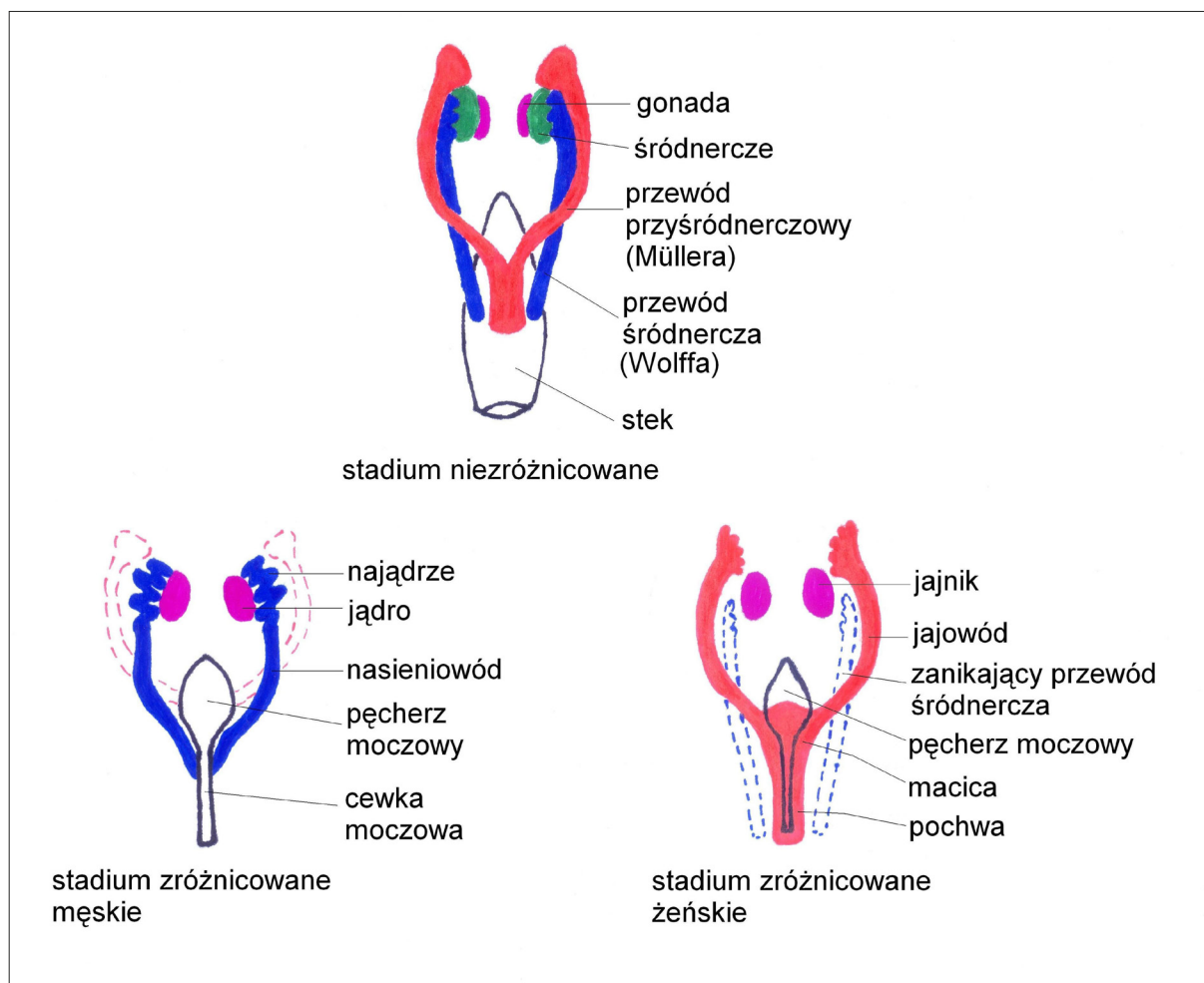
Jednak już w 1998 r., kanadyjski patolog Louis Dubeau poddał w wątpliwość przekonanie, że wszystkie raki jajnika wywodzą się z nabłonka pokrywającego jajnik. W pracy: „The cell of origin of epithelial ovarian tumors and the ovarian surface epithelium dogma: does the emperor has no cloths?” celnie podsumował i zilustrował przykładami histologicznymi liczne wątpliwości, jakie od dawna towarzyszyły patologom. Przede wszystkim zwrócił uwagę, że nabłonek niezłośliwych surowicznych gruczolaków jajnika jest bardzo podobny do nabłonka wyścielającego jajowód, a nabłonek gruczolaków śluzowych przypomina nabłonek kanału szyjki macicy, zaś guzów endometrioidalnych - endometrium. Nabłonki te są zupełnie różne od niskich, kuboidalnych komórek mezotelialnych otaczających jajnik (OSE) oraz narządy jamy brzusznej. Dubeau wskazywał, że gdyby nowotwory jajnika wywodziły się z OSE, powinny mieć cechy międzybłoniaków (mezoteliomy), a nie cechy guzów müllerowskich, a jest odwrotnie [15].

Od czasu tej publikacji pojawiły się dalsze wątpliwości czy rak jajnika wywodzi się zawsze z komórek nabłonka pokrywającego jajnik, a co ważniejsze - także liczne

dowody na to, że może być inaczej. Zagadnienie to zostało szeroko omówione w pracy Ewy Nowak-Markwitz i Marka Spaczyńskiego zatytułowanej: „Rak jajnika - nowe spojrzenie na pochodzenie i histogenezę” [49]. Naszym zdaniem jest to jak dotąd jedyne polskie opracowanie poruszające ten temat.

Ginekolodzy onkologiczni są obecnie raczej zgodni, iż surowiczny rak jajnika w większości przypadków wywodzi się z komórek nabłonkowych jajowodu. Poza obserwacjami morfologicznymi, wskazanymi przez Dubeau, wykazano także zależności immunofenotypowe, potwierdzające jego hipotezę. Przykładowo, białka PAX8 czy HOXA, uznawane za markery nabłonka müllerowskiego są obecne zarówno w jajowodzie, jak i w raku surowicznym jajnika, co wskazuje na pokrewieństwo tych struktur. Kalretynina, czyli marker mezotelialny, ulega ekspresji w nabłonku pokrywającym jajnik, jednak zazwyczaj nie wykrywa się jej w raku surowicznym (ryc. 4) [36,41].

Raki endometrioidalne i jasnokomórkowe również mogą pochodzić z nabłonka müllerowskiego, a nie z OSE. Przyj-



Ryc. 3. Różnicowanie się narządów płciowych w ludzkim zarodku męskim i żeńskim. Zarodek w stadium niezróżnicowanym ma zarówno przewody Müllera, jak i Wolffa. W zarodku żeńskim przewód Wolffa zanika, a z przewodu Müllera tworzy się jajowód, macica i górna część pochwy. Jajowód wyścielony jest tzw. nabłonkiem müllerowskim, natomiast jajnik pokryty jest nabłonkiem mezotelialnym. Ekspresja markerów müllerowskich powszechnie występująca w niskozróżnicowanych rakach surowiczych jajnika była jedną ze wskazówek, że rak ten wywodzi się w większości przypadków z nabłonka jajowodu, a nie nabłonka jajnikowego

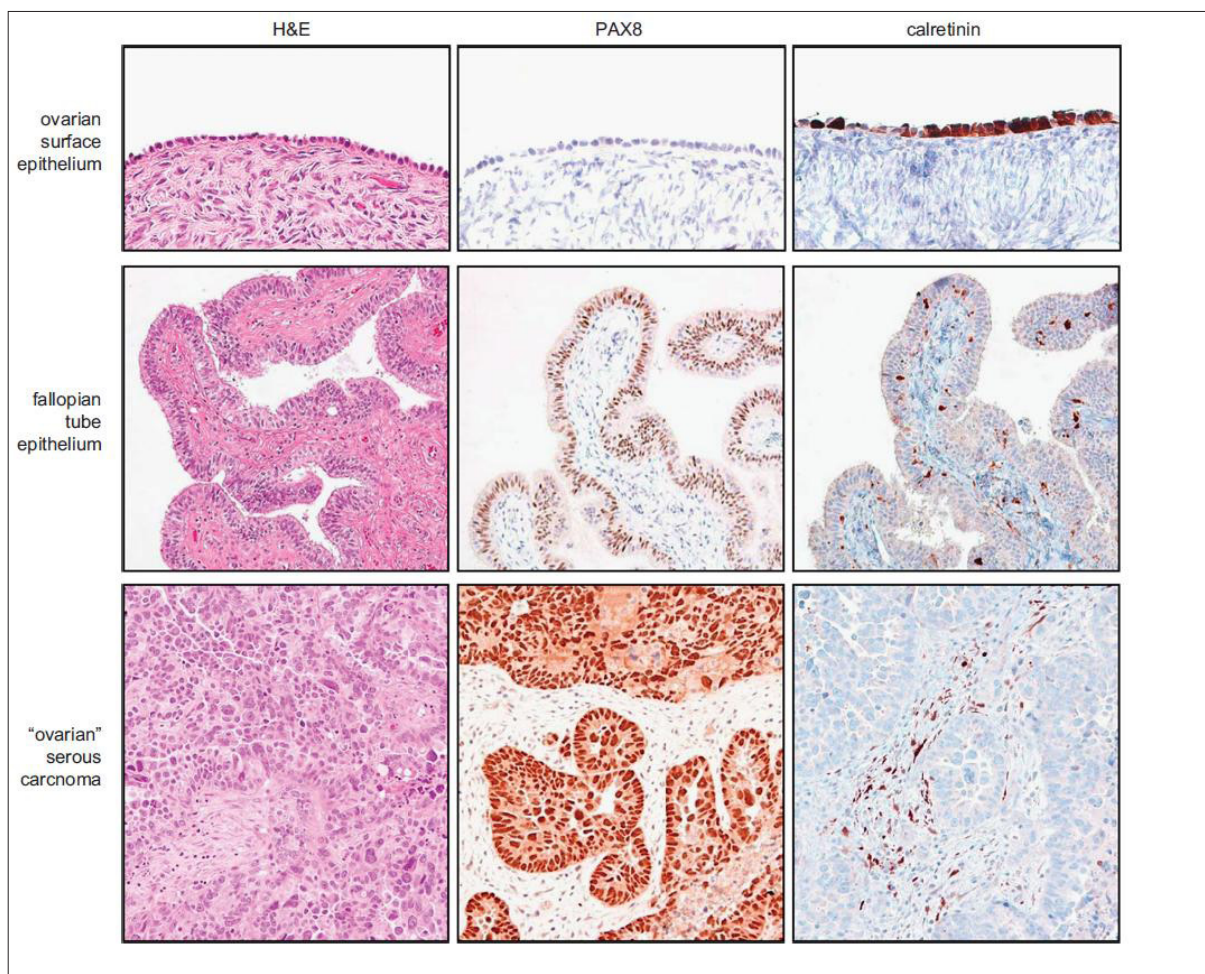
muje się, że mogą powstawać z ognisk endometriozy. Argumentem przemawiającym za tym jest m.in. protekcyjny skutek podwiązania jajowodów oraz histerektomii: oba zabiegi obniżają ryzyko raka jajnika, ale tylko tych dwóch typów histologicznych [56].

Zdarza się, że podczas menstruacji fragmenty endometrium docierają do jamy otrzewnej, wędrując w górę jajowodów (retrograde menstruation). Mogą one ulec implantacji w różnych miejscach, m.in. na powierzchni jajnika. Dobrze zróżnicowany rak endometrioidalny i jasnokomórkowy prawdopodobnie wywodzi się z torbieli endometrialnych jajnika. Zaobserwowano, że u kobiet z endometriozą, komórki endometrium pozostającego w macicy, często wykazują obecność takich samych zmian molekularnych, m.in. aktywację onkogennych szlaków sygnałowych. Prawdopodobnie obecność tych zmian ułatwia przeżycie i inwazję komórek endometrialnych w jajniku lub na powierzchni otrzewnej [69].

Raki typu endometrioidalnego, inaczej niż jasnokomórkowe, wykazują ekspresję receptorów estrogenowego i progesteronowego. To wskazuje, że choć wywodzą się z tych samych prekursorów, rozwijają się z udziałem odrębnych ścieżek kancerogenezy [69].

Pochodzenie raków śluzowych i guzów Brennera jest wciąż niewyjaśnione, pewne dane sugerują, że mogą się wywodzić z nabłonka przejściowego umiejscowionego na granicy jajowodu i otrzewnej [37,59]. Ponadto raki śluzowe wykazują podobieństwo do nabłonka jelitowego oraz komórek gruczołowych kanału szyjki macicy [36].

Także analizy profilu ekspresji genów wydają się wskazywać na pokrewieństwo poszczególnych typów histologicznych raka jajnika z prawidłowymi nabłonkami różnych narządów. W 2005 r. Rebecca Marquez i wsp. zaobserwowali znamienne korelacje profilu ekspresji genów, mierzonej za pomocą mikromacierzy DNA, między: 1) rakiem surowiczym a nabłonkiem jajowodu,



Ryc. 4. Ekspresja markerów swoistych dla różnych typów nabłonka wskazuje, że niskozróżnicowany rak surowicy jajnika (HG-SOC) wywodzi się z nabłonka müllerskiego. Białko PAX8, marker nabłonka müllerskiego, które prawidłowo występuje w nabłonku jajowodu, wykrywane jest także w HG-SOC. Nie wykrywa się natomiast jego obecności w nabłonku jajnika. Kalretynina, marker nabłonka mezotelialnego występuje w nabłonku jajnika, ale nie ma jej w nabłonku jajowodu ani w komórkach raka (HG-SOC). Ovarian surface epithelium – nabłonek pokrywający jajnik, fallopian tube epithelium – nabłonek jajowodu, ovarian serous carcinoma - (niskozróżnicowany) rak surowicy jajnika, HG-SOC (wg [36] za zgodą Wolters Kluwer Healt, Inc.)

2) rakiem endometrioidalnym i jasnokomórkowym a nabłonkiem wydzielniczym macicy oraz 3) rakiem śluzowym a nabłonkiem jelita grubego. Autorzy uznali to za dowód, że poszczególne typy histologiczne upodobniają się do różnych nabłoneków wtórnie, w wyniku metaplastji [46]. Jak się dziś wydaje, podobieństwa te mają prawdopodobnie charakter pierwotny, a nie wtórny.

W wielu badaniach, wykonanych z użyciem mikromacierzy DNA, obserwowano bardzo wyraźne różnice w profilu ekspresji genów między rakami jajnika różnych typów histologicznych, jednak zazwyczaj nie było to szerzej omawiane. W naszym eksperymencie mikromacierzowym, w którym analizowaliśmy profile molekularne guza w zależności od różnych czynników klinicznych i patologicznych, typ histologiczny był cechą, która wiązała się ze zmianą ekspresji największej liczby genów (3526 transkryptów; False Discovery Rate <10%). Żaden inny analizowany przez nas czynnik (stopień zaawansowania klinicznego, stopień zróżnicowania

histologicznego, rodzaj odpowiedzi na chemioterapię, obecność mutacji *BRCA1* czy *TP53*, itp.), nie powodował tak dużej zmiany ekspresji genów [43,45]. Dla porównania, podobna analiza wykonana przez nas w raku piersi wykazała jedynie 11 transkryptów o zmienionej ekspresji (FDR<10%) między dwoma badanymi typami histologicznymi - przewodowym (*ca. ductale*) i rdzeniastym (*ca. medullare*) [44]. Naszym zdaniem tak duże różnice molekularne między rakami jajnika różnych typów histologicznych mogą wynikać z odmiennego pochodzenia tkankowego i różnych torów kancerogenezy.

Mechanizmy, które mogą prowadzić do rozwoju raka surowiczego jajnika z nabłonka jajowodu, przedstawili przekonująco Kurman i Shih [37]. Uważają, że złuszczone komórki nabłonkowe strzępków jajowodu mogą implantować się w miejscu, gdzie w czasie owulacji następuje przerwanie ciągłości nabłonka jajnika. Następnie, w wyniku włączenia do torbieli inkluzyjnych, komórki te mogą ulec zezłośliwieniu pod wpływem

lokalnego mikrośrodowiska (podwyższonego stężenia hormonów, cytokin i innych czynników bioaktywnych). Na duże prawdopodobieństwo takiego scenariusza wskazują zarówno bliskość anatomiczna strzępków jajowodu z powierzchnią jajnika, jak i wyjątkowa łatwość złuszczenia się komórek nabłonka jajowodu. Jak podają Piek i wsp., nawet tak delikatny zabieg jak płukanie jajowodów buforowanym roztworem soli fizjologicznej pozwala uzyskać wystarczającą liczbę komórek nabłonkowych do założenia hodowli komórkowej [54]. Drugi proponowany mechanizm kancerogenezy, uznawany za częściej występujący, polega na implantacji w jajniku już transformowanych nowotworowo komórek nabłonka jajowodu (serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC lub TIC), pochodzących z nabłonka w obrębie strzępków. Komórki te złuszcza się, ulegają implantacji na powierzchni jajnika i dalej proces nowotworowy rozwija się już w jajniku [36,37]. Warto zauważyć, że przy takim scenariuszu mamy *de facto* do czynienia z rakiem przerzutowym, co świetnie tłumaczy zarówno jego ogromną agresywność, jak i trudności z wczesną diagnostyką.

Za jajowodowym pochodzeniem raka surowiczego przemawia m.in. znany od dawna fakt, iż u kobiet z dziedziczną predyspozycją do raka jajnika, u których wykonuje się profilaktycznie salpingo-ooforektomię (zabieg usunięcia jajników i jajowodów) często wykrywa się raka *in situ* oraz wczesne zmiany inwazyjne właśnie w jajowodach [5,30,40]. Odkąd patolodzy, wyczuleni na taką możliwość, szczegółowo analizują materiał pooperacyjny od chorych na sporadycznego raka jajnika, także i u nich znajdują podobne zmiany w jajowodach [7]. Innym dowodem na prawdziwość tej teorii jest występowanie takich samych zmian molekularnych (mutacje w genie *TP53*, utrata funkcji *BRCA1/2*) w niskozróżnicowanym raku surowiczym jajnika (HG-SOC) i śródnabłonkowym raku surowiczym jajowodu (STIC), który należy uznać za zmianę prekursorową [30].

Obecnie przywiązuje się coraz większą wagę do szczegółowego badania histopatologicznego jajowodu w przypadku profilaktycznych operacji u kobiet z dziedziczną predyspozycją do raka jajnika. Analiza licznych preparatów tego rodzaju doprowadziła do konkluzji, że wczesną zmianą przednowotworową w jajowodzie jest pojawienie się komórek wydzielniczych mających tzw. „sygnaturę p53”. Sekwencja zdarzeń wygląda tak, jak przedstawiono niżej.

Prawidłowy nabłonek jajowodu jest zbudowany z komórek orzęsionych i komórek wydzielniczych, wykazujących ujemny odczyn immunohistochemiczny dla białka p53 oraz dla histonu γ H2AX (jest to histon H2AFX, ufosforylowany w pozycji seryny 139, co jest markerem obecności dwuniciowych pęknięć DNA w komórce) oraz indeks proliferacji (Ki67) na poziomie 1% komórek.

Nabłonek z sygnaturą p53 wykazuje dodatni odczyn dla p53 i γ H2AX w komórkach wydzielniczych, lecz indeks proliferacji dalej pozostaje na niskim poziomie.

Komórki TIC (STIC) charakteryzują się jeszcze silniejszymi odczynami dla p53 i γ H2AX oraz wysokim indeksem Ki67 [21,26,40]. W około 80-90% przypadków TIC występuje w obrębie strzępków jajowodu [17].

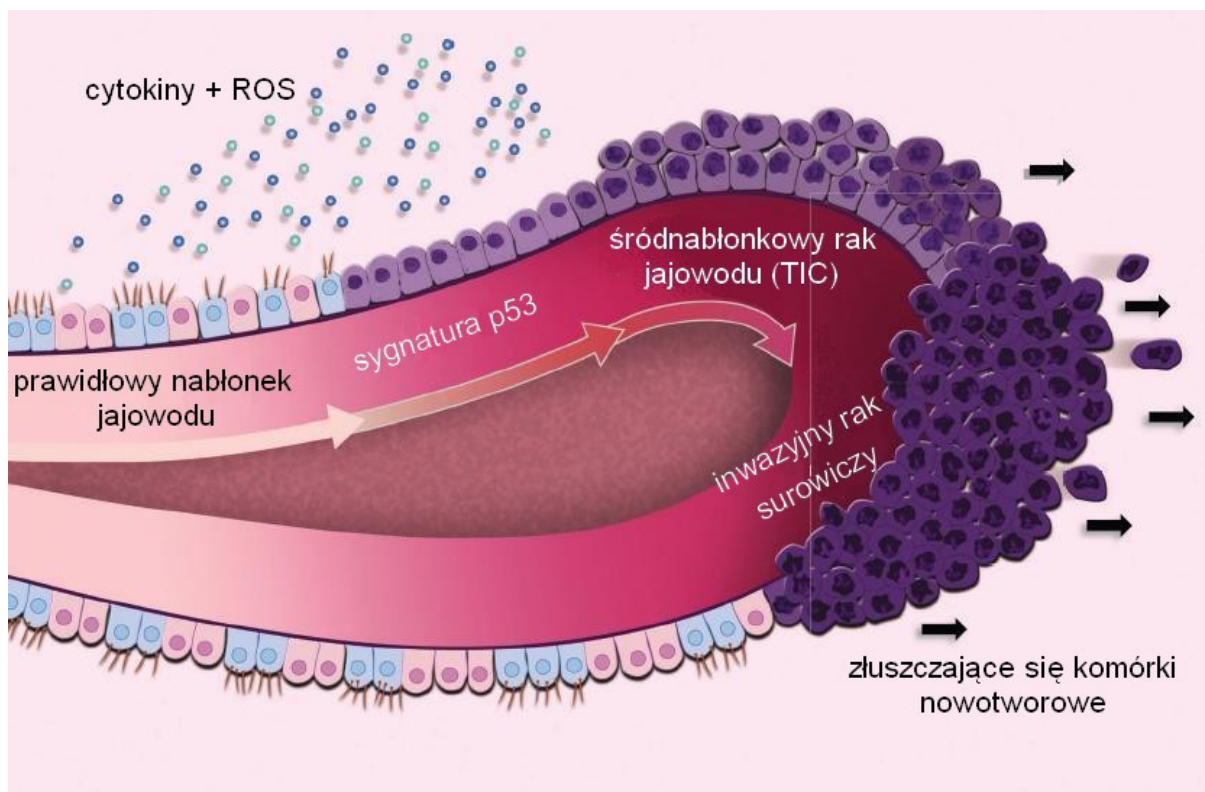
Łącząc w całość powyższe dane, można przyjąć, iż powtarzający się stres genotoksyczny związany z cyklami owulacji powoduje uszkodzenia DNA w nabłonku strzępków jajowodu, w tym mutacje genu *TP53*. Później następuje ekspansja klonalna komórek, które mają sygnaturę p53. Z czasem pojawiają się dalsze uszkodzenia DNA (w tym utrata funkcji *BRCA1/2*), które m.in. nadają komórkom zdolność do podwyższonej proliferacji, co prowadzi do rozwoju śródnabłonkowego raka jajowodu (TIC). W czasie progresji, komórki nowotworowe mogą ulegać złuszczeniu i implantacji na powierzchni jajnika lub otrzewnej (ryc. 5) [29]. Mutacja *TP53* jest zapewne warunkiem niezbędnym kancerogenezy HG-SOC, ale niewystarczającym, o czym świadczy to, że u kobiet z zespołem Li-Fraumeni (dziedziczna mutacja *TP53*) zachorowalność nie jest większa niż w populacji ogólnej. Utrata funkcji genów *BRCA1/2* jest obserwowana dopiero na etapie TIC, a nie występuje w komórkach z sygnaturą p53 [41].

Podsumowując, szacuje się, że około 70% niskozróżnicowanych raków surowiczych jajnika (HG-SOC) powstaje ze zmian nowotworowych (STIC) obecnych w dystalnej części jajowodu. Pozostały odsetek HG-SOC może się rozwijać w inny sposób. Część przypadków HG-SOC może pochodzić z prawidłowych komórek nabłonka strzępków jajowodu, które uległy implantacji w postaci torbieli inkluzyjnych w jajniku i późniejszemu zezłuszczeniu. Nie można wykluczyć, że niewielki odsetek HG-SOC, zgodnie z klasyczną koncepcją - powstaje z komórek nabłonka pokrywającego jajnik (OSE), które uległy metaplastacji müllerowskiej w torbielach inkluzyjnych [2]. Wykazano też, że w rzadkich przypadkach HG-SOC może powstawać z dobrze zróżnicowanego raka surowiczego jajnika (LG-SOC). Wtedy HG-SOC ma spektrum mutacyjne typowe dla LG-SOC (np. mutacje w genie *KRAS*), natomiast nie wykazuje mutacji w genie *TP53* [13]. Pochodzenie raków surowiczych jajnika przedstawia schemat na rycinie 6.

DUALISTYCZNY MODEL PATOGENEZY RAKA JAJNIKA

W 2004 r. Shih i Kurman zaproponowali tzw. dualistyczny model kancerogenezy jajnika. Koncepcja Dubeau nie była jeszcze wówczas powszechnie akceptowana, natomiast wyniki analiz klinicznych, histopatologicznych i molekularnych wskazywały niezbicie na silną heterogenność raków jajnika i sugerowały istnienie przynajmniej dwóch odrębnych ścieżek kancerogenezy. Obecnie model dualistyczny łączy się w spójną całość z wiedzą o pochodzeniu histologicznym raków jajnika.

Shih i Kurman zwrócili uwagę, że chociaż w przypadku raków endometrioidalnych, jasnokomórkowych i śluzowych można mówić o istnieniu prekursorów w postaci



Ryc. 5. Stopniowy rozwój inwazyjnego raka surowiczego z nabłonka jajowodu. W komórce wydzielniczej nabłonka jajowodu następuje mutacja genu TP53, cecha ta ulega ekspansji i pojawia się nabłonek z „sygnaturą p53”. Zmiany molekularne powodują rozwój ognisk śródnabłonkowego raka jajowodu (TIC), które przekształcają się w raka inwazyjnego. Złuszczone komórki raka inwazyjnego mogą implantować się na powierzchni jajnika i/lub otrzewnej. Komórki TIC obecne na powierzchni strzępek jajowodu, pozostające w kontakcie z powierzchnią jajnika, również mogą się tam implantować, zwłaszcza w miejscu uszkodzenia nabłonka jajnikowego (wg [29], zmodyfikowano)

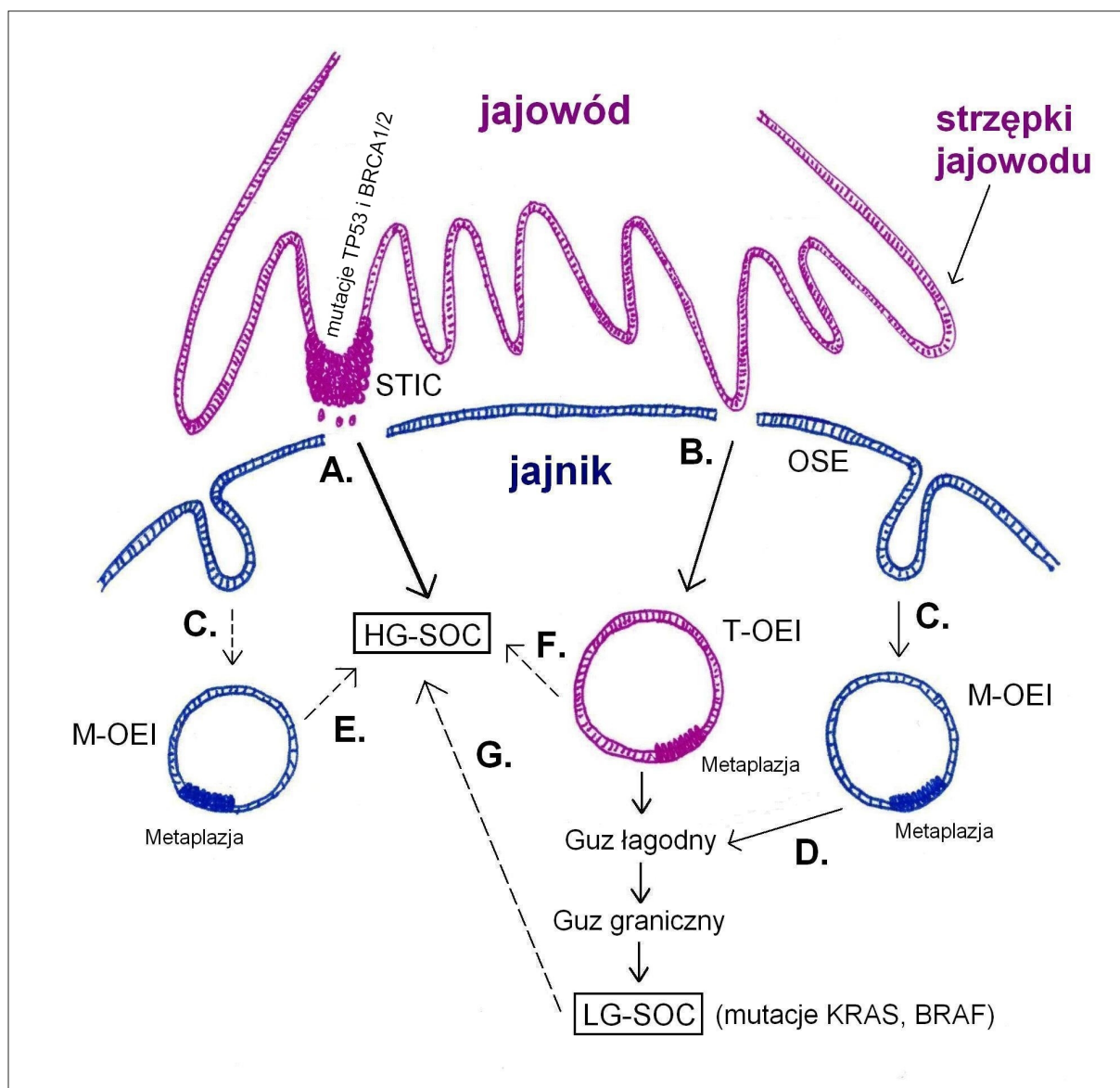
zmian łagodnych i granicznych (borderline), w przypadku niskozróżnicowanych raków surowiczych (HG-SOC), nie występuje podobne kontinuum. Uznali, że łagodne i graniczne guzy surowicze oraz dobrze zróżnicowane raki surowicze (LG-SOC) nie mogą stanowić prekursorów dla niskozróżnicowanego raka surowiczego (HG-SOC). W obrębie tych guzów prawie nigdy nie spotyka się bowiem ognisk raka *in situ*, są one także zupełnie odmienne pod względem towarzyszących zmian genetycznych. Łagodne i graniczne guzy surowicze charakteryzują się obecnością mutacji *KRAS* albo *BRAF*, ale nie *TP53*, natomiast niskozróżnicowane raki surowicze jajnika nie mają tych mutacji, za to większość z nich ma mutację *TP53*. Obecnie wiadomo, że prekursorem dla większości HG-SOC jest śródnabłonkowy rak jajowodu (STIC).

Shih i Kurman zaproponowali zatem podział raków jajnika na dwa typy. Do nowotworów typu I zaliczyli dobrze zróżnicowane (low grade) raki: surowicze (LG-SOC), endometrioidalne, jasnokomórkowe i śluzowe. Raki te rozwijają się z dobrze rozpoznanych zmian prekursorowych, takich jak nowotwory graniczne (serous borderline tumors) czy endometrioza, charakteryzują się powolnym wzrostem i niewielką tendencją do rozsiewu. Chociaż często w czasie diagnozy występuje duża masa guza, jest ona nadal ograniczona do jajnika (stadium Ia).

W przypadku tych nowotworów (poza rakiem jasnokomórkowym) rokowanie jest dobre. W nowotworach typu I występują mutacje somatyczne w genach *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*, *PIK3CA*, *CTNNB1*, *ARID1A* i *PPP2R1A*, natomiast bardzo rzadko mutacje w genie *TP53* (tab. 1). Większość zmian molekularnych pojawia się w nowotworach granicznych, co potwierdza stopniowy rozwój (kontinuum) nowotworów typu I ze zmian prekursorowych [61].

Do nowotworów typu II zaliczono niskozróżnicowane raki surowicze, czyli HG-SOC, niskozróżnicowane raki endometrioidalne (high grade endometrioid carcinoma), mięsakaraki i raki niezróżnicowane (undifferentiated). Część badaczy kwestionuje jednak istnienie niskozróżnicowanego raka endometrioidalnego i klasyfikuje go jako wariant niskozróżnicowanego raka surowiczego.

Nowotwory typu II charakteryzują się bardzo szybkim wzrostem i dużą agresywnością, a diagnoza w 75% przypadków jest stawiana w zaawansowanym stadium (III-IV). Cechuje je duża niestabilność chromosomalna i występowanie mutacji w genie *TP53*, w około 95% przypadków. Rzadko występują mutacje, takie jak w nowotworach typu I. Ponadto, w 40-50% przypadków HG-SOC występuje inaktywacja genów *BRCA* (tab. 2). Nowotwory typu II mają bardzo złe rokowanie [38,61].



Ryc. 6. Możliwe mechanizmy rozwoju raka surowiczego jajnika. Grubość strzałki odpowiada częstości występowania danego scenariusza. Strzałka przerywana oznacza najmniej prawdopodobne (najrzadsze) mechanizmy. Wydaje się, że najczęstszym scenariuszem rozwoju niskozróżnicowanego raka surowiczego jajnika (HG-SOC) jest implantacja komórek STIC (serous tubal intraepithelial carcinoma) na powierzchni jajnika, prawdopodobnie w miejscu przerwania nabłonka jajnikowego podczas owulacji (A). Jeśli na powierzchni jajnika zagnieżdżą się komórki prawidłowego nabłonka jajowodu, może powstać torbiel T-OEI (tubal ovarian epithelial inclusion) (B). Torbiel może zapoczątkować zmianę łagodną, w obrębie której może następnie rozwinąć się guz o granicznej złośliwości (borderline), a dalej dobrze zróżnicowany rak surowiczy jajnika (LG-SOC). Bardzo rzadkie są przypadki gdy HG-SOC rozwija się z torbieli T-OEI (F) lub z dobrze zróżnicowanego raka surowiczego (LG-SOC) (G). W tym ostatnim przypadku HG-SOC ma zakres mutacji typowy dla LG-SOC (np. mutacje KRAS). Innym sposobem rozwoju jest inwaginicja mezotelialnego nabłonka jajnikowego i utworzenie torbieli M-OEI (mesothelial ovarian epithelial inclusion) (C). Komórki torbieli mogą ulec metaplazji w kierunku nabłonka müllerońskiego i dać początek zmianie łagodnej (D), a rzadko - niskozróżnicowanemu rakowi surowiczemu jajnika (HG-SOC) (E)

Nowotwory typu II są diagnozowane zwykle w stadium rozsiewu. Biorąc pod uwagę, że wywodzą się z TIC, w chwili, kiedy są wykrywane w jajniku, w rzeczywistości są nowotworami przerzutowymi. Wydaje się, że komórki TIC mogą rozsiewać się jednocześnie do jajnika i do innych struktur miednicy mniejszej. Idealne warunki wzrostu w jamie otrzewnej (obecność płynu otrzewnowego bogatego w substancje odżywcze) sprzyjają szybkiemu wzrostowi mas nowotworowych. To może tłumaczyć, dlaczego

HG-SOC rozwijają się tak szybko i tak rzadko udaje się je uchwycić w stadium ograniczonym do jajnika.

Około 10% przypadków raka jajnika wykazuje podłoże dziedziczne związane z mutacjami germinalnymi genów supresorowych *BRCA1* i *BRCA2*. Większość raków jajnika rozwijających się u osób z dziedziczną predyspozycją reprezentuje typ surowiczy, niskozróżnicowany (HG-SOC). Raki o podłożu dziedzicznym występują we wcześniejszym

Tabela. 1 Charakterystyka nowotworów typu I

Nowotwory zaliczane do typu I	Zmiany prekursorowe	Towarzyszące zmiany molekularne
Dobrze zróżnicowany rak surowicy (LG-SOC)	surowicy torbielakogruczolak lub gruczolakowłókniak atypowo proliferujący rak surowicy (APST) nieinwazyjny mikrobrodawkowy rak surowicy (MPSC)	mutacje aktywujące <i>BRAF</i> lub <i>KRAS</i> (są to mutacje wykluczające się) [62,63] deregulacja szlaku MAPK
Dobrze zróżnicowany rak endometrioidalny	endometrioza endometrioidalny gruczolakowłókniak atypowo proliferujący rak endometrioidalny wewnątrznałonkowy rak endometrioidalny	LOH 10q23 lub mutacja <i>PTEN</i> [51,58] mutacja aktywująca <i>PIK3CA</i> [6] mutacja aktywująca <i>CTNNB1</i> [70] niestabilność mikrosatelitarna [24] deregulacja szlaków PI3K/PTEN i WNT/β-katenina
Rak jasnokomórkowy	endometrioza jasnokomórkowy gruczolakowłókniak atypowo proliferujący rak jasnokomórkowy wewnątrznałonkowy rak jasnokomórkowy	mutacja inaktywująca <i>ARID1A</i> i mutacja aktywująca <i>PPP2R1A</i> [27] mutacja aktywująca <i>PIK3CA</i> [6] LOH 10q23 lub mutacja <i>PTEN</i> [58] niestabilność mikrosatelitarna [24] mutacja TGF-β RII (66%) [19]
Rak śluzowy	śluzowy torbielakogruczolak atypowo proliferujący rak śluzowy wewnątrznałonkowy rak śluzowy	mutacje <i>KRAS</i> [16,20,25] amplifikacja i nadekspresja <i>HER2/neu</i> [1,47]

LOH – loss of heterozygosity, utrata heterozygotyczności

wieku niż raki sporadyczne, ale wykazują lepszą odpowiedź na chemioterapię cisplatyną i innymi lekami uszkadzającymi DNA [39]. To może mieć związek z dezaktywacją genów *BRCA1* lub *BRCA2*, które są genami naprawy DNA.

Działania prewencyjne polegają na identyfikacji nosicieli mutacji germinalnych w genach *BRCA1/2*, zaoferowaniu im opieki poradni genetycznej i regularnych kontroli, ewentualnie profilaktycznych zabiegów chirurgicznych. Nosicielkom mutacji dotychczas proponowano profilaktyczne usunięcie jajników (ooforektomię), po menopauzie, a nawet wcześniej - po urodzeniu ostatniego planowanego dziecka. W tym drugim przypadku zabieg wiąże się jednak z wszelkimi negatywnymi skutkami przedwczesnej menopauzy (zwiększone ryzyko chorób naczyniowo-sercowych, osteoporozy, a nawet upośledzenie funkcji poznawczych). Duże badanie amerykańskie, obejmujące ponad 20 tysięcy pacjentek, którym usunięto jajniki (zazwyczaj razem z histerektomią, wykonywaną z powodu mięśniaków macicy) wykazało, że u kobiet tych wzrosła zarówno śmiertelność ogólna, jak i śmiertelność z powodu różnych nowotworów. U jednej na 9 pacjentek odnotowano przedwczesny zgon [17].

W świetle obecnej wiedzy, lepszą opcją dla nosicieli mutacji wydaje się profilaktyczne usunięcie samych jajowodów. Takie zabiegi są już obecnie wykonywane na coraz większej liczbie ośrodków, nie ma jednak jeszcze długoterminowych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tej metody.

POSTĘPY W LECZENIU RAKA JAJNIKA

W zaawansowanym raku jajnika postępowaniem z wyboru jest maksymalne możliwe usunięcie masy guza pierwotnego i ognisk przerzutowych (tzw. pierwotna operacja cytoredukcyjna) oraz późniejsza chemioterapia uzupełniająca (adiuwantowa). Czynniki rokowniczymi są stopień zaawansowania choroby, stopień zróżnicowania histologicznego guza (g), a także wielkość resztek pooperacyjnych. Ten ostatni wskaźnik jest zarówno pochodną wielkości rozsiewu nowotworowego, jak i sprawności operatora oraz wyposażenia technicznego dostępnego w danym ośrodku medycznym.

Standardem w chemioterapii pierwszego rzutu są obecnie pochodne platyny i taksoidów. Prowadzi się też próby stosowania chemioterapii dootrzewnowej, jednak problemem są częste powikłania związane z zastosowaniem portu dootrzewnowego. Coraz częściej w przypadku chorych w III i IV stopniu zaawansowania, ze zmianami nieoperacyjnymi lub ze względu na zły stan ogólny pacjentki, stosuje się chemioterapię indukcyjną (neoadiuwantową). Jeżeli nowotwór odpowiada na leczenie, można przeprowadzić odroczonego zabieg cytoredukcyjny [71].

Niestety, u około 70% chorych na raka jajnika, po pewnym czasie od zakończenia leczenia dochodzi do wznowy procesu nowotworowego. Czynnikiem rokowniczym jest czas jaki upłynął od zakończenia chemioterapii. W leczeniu nawrotowego raka jajnika główną rolę odgrywa chemioterapia, chociaż w pewnych przypadkach stosuje się

Tabela. 2 Charakterystyka nowotworów typu II

Nowotwory typu II	Zmiany prekursorowe	Zmiany molekularne
Niskozróżnicowany rak surowicy (HG-SOC)	śródnałtkowy rak surowicy jajowodu (STIC) [39,55]	mutacje <i>TP53</i> [35,68] mutacje lub metylacja genów <i>BRCA1/2</i> [21,60] amplifikacja onkogenów: <i>CCNE1</i> , <i>NOTCH3</i> , <i>RSF1</i> , <i>AKT2</i> i <i>PIK3CA</i> [21] nadekspresja p16 [50] niestabilność genetyczna [26]
Niezdifferentywowany rak jajnika	brak danych	brak danych
Mięsakorak	brak danych	mutacje <i>TP53</i> [33]

chirurgiczne usunięcie wtórnych ognisk nowotworowych. W chemioterapii drugiego rzutu, poza karboplatiną i paklitaksellem stosuje się liposomalną pegylovaną doksorubicynę, topotekan, gemcytabinę i etopozyd [72].

Dostępne metody terapii bardzo rzadko pozwalają na całkowite wyleczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika, dlatego coraz więcej uwagi poświęca się terapiom celowanym molekularnie, czyli nakierowanym na hamowanie określonych szlaków sygnałowych w komórkach nowotworowych [72]. Wydaje się również, że korzyści w leczeniu raka jajnika może przynieść immunoterapia. Zaobserwowano, iż infiltracja guza przez komórki T (intra-tumoral T cells) wiąże się z dłuższym przeżyciem, a obecność dużej liczby komórek T regulacyjnych (odpowiadających za immunosupresję) - z krótszym [65].

Celami terapeutycznymi, które próbuje się wykorzystywać w leczeniu raka jajnika są m.in. czynniki proangiogenne, polimeraza poli(ADP-rybozy), kinazy tyrozynowe, naskórkowy czynnik wzrostu (EGFR, HER2) czy receptor folianowy α . Obecnie trwają liczne badania kliniczne, w których testuje się różne warianty terapii celowanej, stosowanej samodzielnie lub w kombinacji z chemioterapią. Niektóre z nich przynoszą obiecujące efekty, prowadząc do stabilizacji choroby czy opóźnienia jej rozwoju.

Dość obiecujące są wyniki badań klinicznych z użyciem bewacizumabu, który jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem przeciwko naczyniowo-śródnałtkowemu czynnikowi wzrostu (VEGF). Lek hamuje angiogenezę przez wiązanie i neutralizowanie wszystkich izoform VEGF. Jego działanie prowadzi do zmniejszenia ciśnienia śródmiąższowego w guzie oraz normalizacji układu naczyń krwionośnych, co poprawia przenikanie cytostatyków do komórek nowotworowych [28].

Dobre wyniki dają też próby stosowania nowej generacji inhibitorów polimeraz poli(ADP-rybozy) (PARP). Jednym z obiecujących inhibitorów PARP jest olaparib. Enzymy

PARP biorą udział w naprawie jednoniciowych pęknięć DNA. Po zablokowaniu funkcji PARP dochodzi do nagromadzenia tych uszkodzeń, które w procesie replikacji mogą się przekształcić w dwuniciowe pęknięcia DNA. Dwuniciowe uszkodzenia są naprawiane za pomocą mechanizmu rekombinacji homologicznej, w którym biorą udział m.in. białka BRCA1 i BRCA2. W komórkach z defektywnymi genami rekombinacji homologicznej uszkodzenia te nie są skutecznie naprawiane, co prowadzi do śmierci komórki. Podatność na toksyczne działanie inhibitorów PARP występuje nie tylko w przypadku mutacji genów *BRCA1/2*, ale także w przypadku mutacji innych genów związanych z procesem naprawy za pomocą rekombinacji homologicznej (np. *ATM*, *RAD51*, *NBS1*, *ATR*) [32]. Obecnie bardzo ważne jest zidentyfikowanie biomarkerów pozwalających zidentyfikować zaburzenia rekombinacji homologicznej, co umożliwi skuteczną selekcję pacjentów mogących odnieść większe korzyści z terapii inhibitorami PARP.

Innym białkiem wykorzystywanym jako cel terapii przeciwnowotworowej jest receptor folianowy α (FR α). FR α wiąże kwas foliowy z dużym powinowactwem i transportuje go do wnętrza komórki. Kwas foliowy jest niezbędny w biosyntezie nukleotydów i odgrywa ważną rolę w rozwoju i wzroście komórek nowotworowych. Receptor ten ulega silnej nadekspresji w raku piersi, mózgu, płuc, jelita grubego oraz w raku jajnika. W badaniach klinicznych testowane jest m.in. humanizowane przeciwciało monoklonalne Farletuzumab [10,66].

W terapii celowanej wykorzystuje się także cząsteczki folianu skoniugowane z lekiem, co pozwala na selektywne dostarczenie leku do komórek wykazujących ekspresję receptorów α . Jednym z takich leków jest vintafolide - folian skoniugowany z alkaloidem *Vinca* (DAVBLH). Lek przeszedł do badań klinicznych III fazy, jednak rekrutacja została zawieszona decyzją Zespołu Monitorującego DSMB (Data and Safety Monitoring Board) [11].

W leczeniu chorób nowotworowych istotne jest nie tylko wydłużenie czasu przeżycia chorych, ale również poprawa jakości życia. W raku jajnika głównym proble-

mem w końcowej fazie choroby jest wodobrzusze, które powoduje znaczny dyskomfort. W badaniach klinicznych są testowane m.in. katumaksomab czy aflibercept. Katumaksomab jest trójfunkcyjnym przeciwciałem hybrydowym (szczurzo-mysim), o podwójnej swoistości - wobec białka EpCAM oraz antygeny CD3 komórek T. Ponadto region Fc przeciwciała aktywuje receptory Fcγ-I, IIa i III, obecne na powierzchni komórek, takich jak monocyty/makrofagi, komórki NK i komórki dendrytyczne [57]. Aflibercept natomiast należy do tzw. receptorów pułapkowych (VEGF Trap) - wiąże i neutralizuje izoformy VEGF-A, VEGF-B oraz PlGF (łożyskowy czynnik wzrostu). W badaniach klinicznych u pacjentek z wodobrzuszem obserwuje się znaczące wydłużenie czasu do ponownej paracentezy, jednak w bardzo zaawansowanym stadium choroby istnieje ryzyko perforacji jelit [12,23].

Liczne prowadzone obecnie na świecie badania kliniczne dotyczące leków terapii celowanej, stosowanych samodzielnie i w kombinacji z cytostatykami, są katalogowane w bazie ClinicalTrials.gov prowadzonej przez Amerykańskie Narodowe Instytuty Zdrowia (U.S. National Institutes of Health, NIH). Baza ClinicalTrials.gov umożliwia także zapoznanie się z wynikami zakończonych, a nawet tylko częściowo podsumowanych badań [9].

PODSUMOWANIE

Zarówno obserwacje epidemiologiczne, jak i dane eksperymentalne wskazują, że ryzyko raka jajnika jest zależne od liczby przebytych cykli owulacyjnych, które są źródłem stymulacji cytokinami, hormonami i czynnikami wzrostowymi. Większa zachorowalność w krajach o wyższym statusie ekonomicznym ma związek z niższą dietnością i krótszym czasem karmienia piersią oraz częstszym korzystaniem z technik wspomaganego rozrodu (stymulacja owulacji). Ryzyko raka jajnika zwiększają również czynniki, które promują szybsze tempo wzrostu i rozwoju w okresie płodowym i w dzieciństwie. Są to procesy, które również pozostają pod wpływem gospodarki hormonalnej, stężenia czynników wzrostu, insuliny itp. Modulujący wpływ na zachorowalność ma też z pewnością zakres stosowania antykoncepcji hormonalnej, która ma działanie protekcyjne w odniesieniu do raka jajnika.

Omówione dowody na heterogenne pochodzenie raków jajnika wskazują, że nie jest to pojedyncza jednostka chorobowa. Prawdopodobnie większość niskozróżni-

cowanych raków surowicznych jajnika (HG-SOC) wywodzi się z dystalnej części jajowodu, a nie jak przez wiele lat przyjmowano - z nabłonka pokrywającego jajnik. Ponadto, surowicze raki o granicznej złośliwości (borderline tumors) nie są zmianami prekursorowymi dla większości HG-SOC, o czym świadczy m.in. odmienne spektrum zmian molekularnych. Raki jasnokomórkowe oraz endometrioidalne wywodzą się z ognisk endometriozy, natomiast większość HG-SOC to w rzeczywistości raki przerzutowe wywodzące się z jajowodu, co wyjaśnia, dlaczego rozwijają się tak gwałtownie i od razu w licznych lokalizacjach wewnątrz otrzewnej. To, że większość raków jajnika wywodzi się spoza tego narządu może także wyjaśniać małą przydatność diagnostyczną badań obrazowych przydatków.

Te wszystkie nowe fakty muszą znaleźć swoje odbicie w podejściu do diagnostyki i profilaktyki, a także w projektowaniu nowych terapii i planowaniu badań klinicznych. Poszukiwania nowych markerów diagnostycznych i testów przesiewowych muszą uwzględniać problem heteroennego pochodzenia różnych raków jajnika. W opracowywaniu terapii celowanych powinno się uwzględniać typ histologiczny guza oraz charakterystyczne dla niego zmiany molekularne. Z kolei w profilaktyce HG-SOC u nosicielek mutacji *BRCA1/2* może się okazać wystarczające usuwanie wyłącznie jajowodów, bez pozbawiania organizmu kobiety istotnego gruczołu wydzielniczego, jakim są jajniki.

Standardem w leczeniu raka jajnika pozostaje terapia oparta na pochodnych platyny i taksanach. Poprawę skuteczności leczenia upatruje się w indywidualizacji leczenia i w lekach terapii celowanej, które są obecnie testowane w licznych badaniach klinicznych. Przeciwciała anti-VEGF (np. bewacizumab), są najdłużej badane i powoli wchodzi do standardów leczenia. Ich stosowanie przynosi korzyść zarówno u chorych z dużym guzem resztkowym, jak i w przypadku nawrotu choroby. Blokowanie funkcji VEGF jest także stosowane do hamowania wydzielania płynu wysiękowego u pacjentek z wodobrzuszem. U chorych, u których wykryto mutacje w genach *BRCA1*, *BRCA2* obiecujące wyniki przynosi włączenie terapii inhibitorami PARP (np. olaparib). Inhibitory PARP mogą przynieść korzyści także u chorych z dysfunkcją innych genów naprawy DNA, brakuje jednak na razie markerów umożliwiających identyfikowanie pacjentek z takim profilem genetycznym.

PIŚMIENNICTWO

[1] Anglesio M.S., Kommoss S., Tolcher M.C., Clarke B., Galletta L., Porter H., Damaraju S., Fereday S., Winterhoff B.J., Kalloger S.E., Senz J., Yang W., Steed H., Allo G., Ferguson S. i wsp.: Molecular characterization of mucinous ovarian tumours supports a stratified treatment approach with HER2 targeting in 19% of carcinomas. *J. Pathol.*, 2013; 229: 111-120

[2] Auersperg N.: Ovarian surface epithelium as a source of ovarian cancers: unwarranted speculation or evidence-based hypothesis? *Gynecol. Oncol.*, 2013; 130: 246-251

[3] Auersperg N., Wong A.S., Choi K.C., Kang S.K., Leung P.C.: Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr. Rev.*, 2001; 22: 255-288

[4] Bartel H.T.: Układ moczowo-płciowy. W: *Embriologia Medyczna*. Wyd. I. red.: Bartel H.T. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008, 142-146

[5] Callahan M.J., Crum C.P., Medeiros F., Kindelberger D.W., Elvin J.A., Garber J.E., Feltmate C.M., Berkowitz R.S., Muto M.G.: Primary fallo-

- pian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J. Clin. Oncol.*, 2007; 25: 3985-3990
- [6] Campbell I.G., Russel S.E., Choong D.Y., Montgomery K.G., Ciavarella M.L., Hooi C.S., Cristiano B.E., Pearson R.B., Phillips W.A.: Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res.*, 2004; 64: 7678-7681
- [7] Chan A., Gilks B., Kwon J., Tinker A.V.: New insights into the pathogenesis of ovarian carcinoma: time to rethink ovarian cancer screening. *Obstet. Gynecol.*, 2012; 120: 935-940
- [8] Choi K.C., Kang S.K., Tai C.J., Auersperg N., Leung P.C.: Follicle-stimulating hormone activates mitogen-activated protein kinase in preneoplastic and neoplastic ovarian surface epithelial cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 2245-2253
- [9] ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov> (02.02.2015)
- [10] ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of MORAb-003 in Subjects With Platinum-sensitive Ovarian Cancer in First Relapse (NCT00849667) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00849667&Search=Search> (23.08.2014)
- [11] ClinicalTrials.gov. Study for Women With Platinum Resistant Ovarian Cancer Evaluating EC145 in Combination With Doxil® (NCT01170650) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01170650&Search=Search> (02.02.2015)
- [12] Colombo N., Mangili G., Mammoliti S., Kalling M., Tholander B., Sternas L., Buzenet G., Chamberlain D.: A phase II study of aflibercept in patients with advanced epithelial ovarian cancer and symptomatic malignant ascites. *Gynecol. Oncol.*, 2012; 125: 42-47
- [13] Dehari R., Kurman R.J., Logani S., Shih I.M.: The development of high-grade serous carcinoma from atypical proliferative (borderline) serous tumors and low-grade micropapillary serous carcinoma: a morphologic and molecular genetic analysis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2007; 31: 1007-1012
- [14] Demetriou C.A., Chen J., Polidoro S., van Veldhoven K., Cuenin C., Campanella G., Brennan K., Clavel-Chapelon F., Dossus L., Kvaskoff M., Drognan D., Boeing H., Kaaks R., Risch A., Trichopoulos D. i wsp.: Methylome analysis and epigenetic changes associated with menarcheal age. *PLoS One*, 2013; 8: e79391
- [15] Dubeau L.: The cell of origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium dogma: does the emperor have no clothes? *Gynecol. Oncol.*, 1999; 72: 437-442
- [16] Enomoto T., Weghorst C.M., Inoue M., Tanizawa O., Rice J.M.: K-ras activation occurs frequently in mucinous adenocarcinomas and rarely in other common epithelial tumors of the human ovary. *Am. J. Pathol.*, 1991; 139: 777-785
- [17] Erickson B.K., Conner M.G., Landen C.N.Jr.: The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2013; 209: 409-414
- [18] Fathalla M.F.: Incessant ovulation - a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*, 1971; 2: 163
- [19] Francis-Thickpenny K.M., Richardson D.M., van Ee C.C., Love D.R., Winship I.M., Baguley B.C., Chenevix-Trench G., Shelling A.N.: Analysis of the TGF- β functional pathway in epithelial ovarian carcinoma. *Br. J. Cancer*, 2001; 85: 687-691
- [20] Gemignani M.L., Schlaerth A.C., Bogomolnij F., Barakat R.R., Lin O., Soslow R., Venkatraman E., Boyd J.: Role of KRAS and BRAF gene mutations in mucinous ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.*, 2003; 90: 378-381
- [21] George S.H., Shaw P.: BRCA and early events in the development of serous ovarian cancer. *Front. Oncol.*, 2014; 4: 5
- [22] GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (12.11.2014)
- [23] Gotlieb W.H., Amant F., Advani S., Goswami C., Hirte H., Provencher D., Somani N., Yamada S.D., Tamby J.F., Vergote I.: Intravenous aflibercept for treatment of recurrent symptomatic malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Oncol.*, 2012; 13: 154-162
- [24] Gras E., Catusus L., Arguelles R., Moreno-Bueno G., Palacios J., Gamallo C., Matias-Guiu X., Prat J.: Microsatellite instability, MLH-1 promoter hypermethylation, and frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in ovarian tumors. *Cancer*, 2001; 92: 2829-2836
- [25] Ichikawa Y., Nishida M., Suzuki H., Yoshida S., Tsunoda H., Kubo T., Uchida K., Miwa M.: Mutations of K-ras protooncogene is associated with histological subtypes in human mucinous ovarian tumors. *Cancer Res.*, 1994; 54: 33-35
- [26] Jones P.M., Drapkin R.: Modeling high-grade serous carcinoma: how converging insights into pathogenesis and genetics are driving better experimental platforms. *Front. Oncol.*, 2013; 3: 217
- [27] Jones S., Wang T.L., Shih I.M., Mao T.L., Nakayama K., Roden R., Glas R., Slamon D., Diaz L.A.Jr., Vogelstein B., Kinzler K.W., Velculescu V.E., Papadopoulos N.: Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science*, 2010; 330: 228-231
- [28] Karczmarek-Borowska B., Trelińska-Nowosad T., Karolewski K., Józwiak P.: Leczenie celowane w raku jajnika - na jakim etapie jesteśmy? *Współczesna Onkologia*, 2007; 11: 492-497
- [29] Karst A.M., Drapkin R.: Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. *J. Oncol.*, 2010; 2010: 932371
- [30] Kindelberger D.W., Lee Y., Miron A., Hirsch M.S., Feltmate C., Medeiros F., Callahan M.J., Garner E.O., Gordon R.W., Birch C., Berkowitz R.S., Muto M.G., Crum C.P.: Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a casual relationship. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2007; 31: 161-169
- [31] Kisielewski R., Tołwińska A., Mazurek A., Ludański P.: Inflammation and ovarian cancer - current views. *Ginekol. Pol.*, 2013; 84: 293-297
- [32] Kluzeck K., Białkowska A., Koczorowska A., Zdzienicka M.Z.: Inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) w terapii nowotworów z mutacjami BRCA1/2. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 372-384
- [33] Kounelis S., Jones M.W., Papadaki H., Bakker A., Swalsky P., Finkelstein S.D.: Carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumors) of the female genital tract: comparative molecular analysis of epithelial and mesenchymal components. *Hum. Pathol.*, 1998; 29: 82-87
- [34] Kozak-Pawulska B., Sudoł-Szopińska I., Jakubowski W.: Anatomia prawidłowa i ultrasonograficzna jajnika, w tym obraz zmian zachodzących w trakcie cyklu jajnikowego. *Medycyna Rodzinna*, 2007; 2: 43-49
- [35] Kupryjańczyk J., Thor A.D., Beauchamp R., Merritt V., Edger-ton S.M., Bell D.A., Yandell D.W.: p53 gene mutations and protein accumulation in human ovarian cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993; 90: 4961-4965
- [36] Kurman R.J., Shih I.M.: The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2010; 34: 433-443
- [37] Kurman R.J., Shih I.M.: Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer - shifting the paradigm. *Hum. Pathol.*, 2011; 42: 918-931
- [38] Kurman R.J., Shih I.M.: Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2008; 27: 151-160
- [39] Lalwani N., Prasad S.R., Vikram R., Shanbhogue A.K., Huettner P.C., Fasih N.: Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovar-

ian cancers: implications for diagnosis and treatment. *Radiographics*, 2011; 31: 625-646

[40] Lee Y., Miron A., Drapkin R., Nucci M.R., Medeiros F., Saleemuddin A., Garber J., Birch C., Mou H., Gordon R.W., Cramer D.W., McKeon F.D., Crum C.P.: A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J. Pathol.*, 2007; 211: 26-35

[41] Li J., Fadare O., Xiang L., Kong B., Zheng W.: Ovarian serous carcinoma: recent concepts on its origin and carcinogenesis. *J. Hematol. Oncol.*, 2012; 5: 8

[42] LifeMap Discovery. Chapter 104. Development of The Female Genital System: Ovarian Differentiation. [http://discovery.lifemapsc.com/library/review-of-medical-embryology/\(13.12.2013\)](http://discovery.lifemapsc.com/library/review-of-medical-embryology/(13.12.2013))

[43] Lisowska K.M.: Profil ekspresji genów w raku jajnika: znaczenie dziedzicznej mutacji genu BRCA1 na tle innych cech molekularnych i klinicznych guza (rozprawa habilitacyjna). *J. Oncol.*, 2007; 57 (Suppl. 8): 7-97

[44] Lisowska K.M., Dudaladava V., Jarzab M., Huzarski T., Chmielik E., Stobiecka E., Lubinski J., Jarzab B.: BRCA1-related gene signature in breast cancer: the role of ER status and molecular type. *Front. Biosci.*, 2011; 3: 125-136

[45] Lisowska K.M., Olbryt M., Dudaladava V., Pamuła-Piłat J., Kujawa K., Grzybowska E., Jarzab M., Student S., Rzepecka I.K., Jarzab B., Kupryjańczyk J.: Gene expression analysis in ovarian cancer - faults and hints from DNA microarray study. *Front. Oncol.*, 2014; 4: 6

[46] Marquez R.T., Baggerly K.A., Patterson A.P., Liu J., Broaddus R., Frumovitz M., Atkinson E.N., Smith D.I., Hartmann L., Fishman D., Berchuck A., Whitaker R., Gershenson D.M., Mills G.B., Bast R.C.Jr., Lu K.H.: Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium, and colon. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 6116-6126

[47] McAlpine J.N., Wiegand K.C., Vang R., Ronnett B.M., Adamiak A., Köbel M., Kalloger S.E., Swenerton K.D., Huntsman D.G., Gilks C.B., Miller D.M.: HER2 overexpression and amplification is present in a subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy. *BMC Cancer*, 2009; 9: 433

[48] McCluggage W.G.: Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*, 2011; 43: 420-432

[49] Nowak-Markwitz E., Spaczyński M.: Rak jajnika - nowe pojrzenie na pochodzenie i histogenezę *Ginekol. Pol.*, 2012; 83: 454-457

[50] O'Neill C.J., McBride H.A., Connolly L.E., Deavers M.T., Malpica A., McCluggage W.G.: High-grade ovarian serous carcinoma exhibits significantly higher p16 expression than low-grade serous carcinoma and serous borderline tumour. *Histopathology*, 2007; 50: 773-779

[51] Obata K., Morland S.J., Watson R.H., Hitchcock A., Chenevix-Trench G., Thomas E.J., Campbell I.G.: Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer Res.*, 1998; 58: 2095-2097

[52] Ovarian Cancer 2014 Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Ovarian Cancer. <http://www.aicr.org/continuous-update-project/reports/ovarian-cancer-2014-report.pdf> (12.11.2014)

[53] Ovarian Cancer Incidence: Current and Comprehensive Statistics. http://cdn.intechopen.com/pdfs/28502/InTech-Ovarian_cancer_incidence_current_and_comprehensive_statistics.pdf (12.11.2014)

[54] Piek J.M., van Diest P.J., Zweemer R.P., Kenemans P., Verheijen R.H.: Tubal ligation and risk of ovarian cancer. *Lancet*, 2001; 358: 844

[55] Purdie D.M., Bain C.J., Siskind V., Russell P., Hacker N.F., Ward B.G., Quinn M.A., Green A.C.: Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Br. J. Cancer*, 1999; 81: 559-563

[56] Rosenblatt K.A., Thomas D.B.: Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1996; 5: 933-935

[57] Ruf P., Kluge M., Jäger M., Burges A., Volovat C., Heiss M.M., Hess J., Wimberger P., Brandt B., Lindhofer H.: Pharmacokinetics, immunogenicity and bioactivity of the therapeutic antibody catumaxomab intraperitoneally administered to cancer patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2010; 69: 617-625

[58] Sato N., Tsunoda H., Nishida M., Morishita Y., Takimoto Y., Kubo T., Noguchi M.: Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res.*, 2000; 60: 7052-7056

[59] Seidman J.D., Khedmati F.: Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2008; 132: 1753-1760

[60] Senturk E., Cohen S., Dottino P.R., Martignetti J.A.: A critical reappraisal of BRCA1 methylation studies in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2010; 119: 376-383

[61] Shih I.M., Kurman R.J.: Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am. J. Pathol.*, 2004; 164: 1511-1518

[62] Sieben N.L., Macropoulos P., Roemen G.M., Kolkman-Uljee S.M., Jan Fleuren G., Houmadi R., Diss T., Warren B., Al Adnani M., De Goeij A.P., Krausz T., Flanagan A.M.: In ovarian neoplasms, BRAF, but not KRAS, mutations are restricted to low-grade serous tumours. *J. Pathol.*, 2004; 202: 336-340

[63] Singer G., Oldt R.3rd, Cohen Y., Wang B.G., Sidransky D., Kurman R.J., Shih I.M.: Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003; 95: 484-486

[64] Terry K.L., Titus-Ernstoff L., McKolanin J.R., Welch W.R., Finn O.J., Cramer D.W.: Incessant ovulation, mucin 1 immunity, and risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2007; 16: 30-35

[65] Vaughan S., Coward J.I., Bast R.C.Jr., Berchuck A., Berek J.S., Brenton J.D., Coukos G., Crum C.C., Drapkin R., Etemadmoghadam D., Friedlander M., Gabra H., Kaye S.B., Lord C.J., Lengyel E. i wsp.: Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nat. Rev. Cancer*, 2012; 11: 719-725

[66] Walters C.L., Arend R.C., Armstrong D.K., Naumann R.W., Alvarez R.D.: Folate and folate receptor alpha antagonists mechanism of action in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2013; 131: 493-498

[67] Wells T.S. *Diseases of the ovaries: their diagnosis and treatment.* J. & A. Churchill, London, 1872

[68] Wojnarowicz P.M., Oros K.K., Quinn M.C., Arcand S.L., Gambaro K., Madore J., Birch A.H., de Laurantaye M., Rahimi K., Provencher D.M., Mes-Masson A.M., Greenwood C.M., Tonin P.N.: The genomic landscape of TP53 and p53 annotated high grade ovarian serous carcinomas from a defined founder population associated with patient outcome. *PLoS One*, 2012; 7: e45484

[69] Worley M.J., Welch W.R., Berkowitz R.S., Ng S.W.: Endometriosis-associated ovarian cancer: a review of pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2013; 14: 5367-5379

[70] Wu R., Zhai Y., Fearon E.R., Cho K.R.: Diverse mechanisms of B-catenin deregulation in ovarian endometrioid adenocarcinomas. *Cancer Res.*, 2001; 61: 8247-8255

[71] Wybrane zagadnienia współczesnej onkologii. Rozdział 12. http://www.onkoedu.viamedica.pl/zeszyty/article/8024/chapter_12.html (07.01.2015)

[72] Wybrane zagadnienia współczesnej onkologii. Rozdział 13. http://www.onkoedu.viamedica.pl/zeszyty/article/8024/chapter_13.html (07.01.2015)

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.