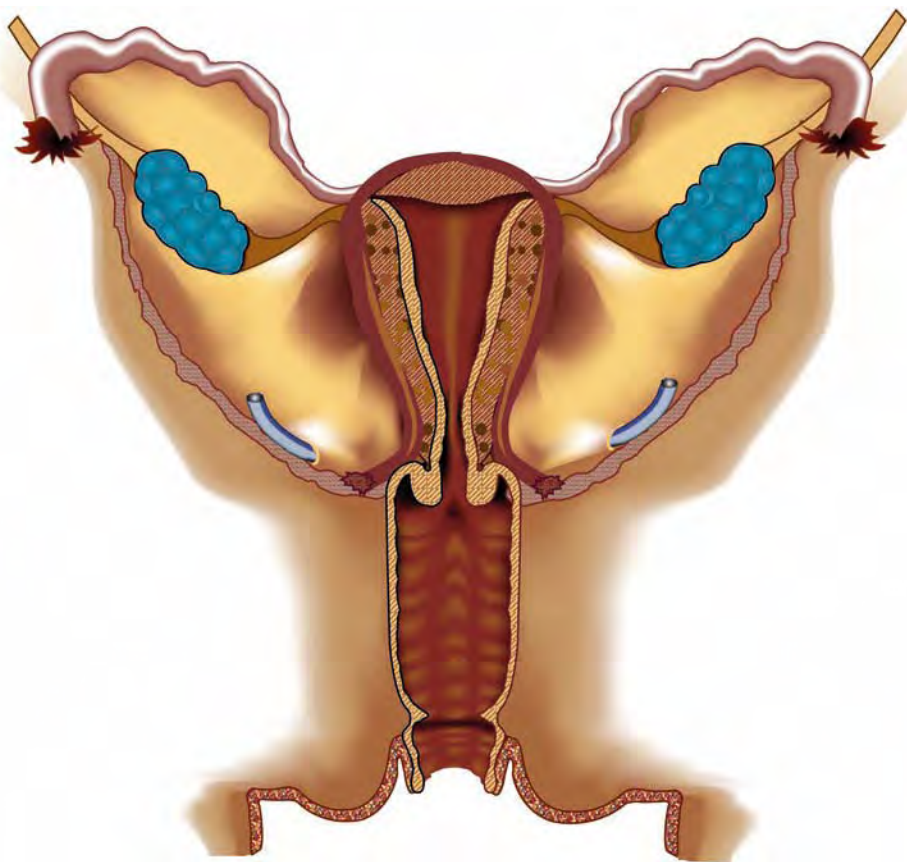


Rak jajnika

Patobiologia, diagnostyka
i przegląd współczesnych metod leczenia



pod red. Gabriela Wciśło i Cezarego Szczylika

Rak jajnika

Patobiologia, diagnostyka i przegląd
współczesnych metod leczenia

pod red. Gabriela Wcisło i Cezarego Szczylika

termedia

Rak jajnika – patobiologia, diagnostyka i przegląd współczesnych metod leczenia

pod red. Gabriela Wcisło i Cezarego Szczylika

© Copyright by Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2011
Wszystkie prawa zastrzeżone

Żaden z fragmentów tej książki nie może być publikowany w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

Termedia Wydawnictwa Medyczne
ul. Kleeberga 2
61-615 Poznań
tel./faks +48 61 822 77 81
e-mail: termedia@termedia.pl
<http://www.termedia.pl>

termedia

Termedia Wydawnictwa Medyczne
Poznań 2011
Wydanie I

projekt okładki: Olga Reszelska
druk: Konińska Drukarnia Dziełowa

ISBN: 978-83-62138-75-3

Wydawca dołożył wszelkich starań, aby cytowane w podręczniku nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawidłowe. Wydawca ani autor nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania wiadomości zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.

Redaktorzy

dr hab. med.
Gabriel Wcisło

Klinika Onkologii,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny MON
w Warszawie

prof. dr hab. med.
Cezary Szczylik

Klinika Onkologii,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny MON
w Warszawie

Zespół autorów

prof. dr hab. med.
Włodzimierz Baranowski

Klinika Ginekologii
i Ginekologii Onkologicznej,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny MON
w Warszawie

prof. dr hab. med.
Mariusz Bidziński

Klinika Nowotworów Narządów
Płciowych Kobięcych,
Centrum Onkologii –
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

dr med. Lubomir Bodnar

Klinika Onkologii,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny MON
w Warszawie

lek. Szczepan Cierniak

Zakład Patomorfologii,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny MON
w Warszawie

dr med. Jacek Doniec

Klinika Ginekologii
i Ginekologii Onkologicznej,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny MON
w Warszawie

lek. Agnieszka Gąsowska-
Bodnar

Klinika Ginekologii
i Ginekologii Onkologicznej,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny MON
w Warszawie

dr med. Maria Górnaś

Szpital Ginekologiczno-Położniczy
im. Świętej Rodziny SP ZOZ
w Warszawie

dr Anna Kieszkowska-Grudny

Europejskie Centrum Zdrowia
w Otwocku

dr med. Jan Korniluk

Klinika Onkologii,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny MON
w Warszawie

prof. dr hab. med. Wojciech Kozłowski

Zakład Patomorfologii,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny MON
w Warszawie

dr hab. med. Anna Markowska

Klinika Perinatologii i Chorób
Kobięcych, Wydział Lekarski II,
Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

prof. dr hab. med. Janina Markowska

Klinika Onkologii, Wydział Lekarski I,
Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

dr med. Radosław Mądry

Klinika Onkologii, Wydział Lekarski I,
Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

dr med. Jakub Rzepka

Klinika Nowotworów
Narządów Płciowych Kobięcych,
Centrum Onkologii –
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

lek. Marta Smoter

Klinika Onkologii,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny MON
w Warszawie

dr med. Agnieszka Synowiec

Laboratorium Onkologii Molekularnej,
Klinika Onkologii,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny MON
w Warszawie

lek. Katarzyna Szarlej-Wciśło

Klinika Onkologii,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny MON
w Warszawie

prof. dr hab. med. Cezary Szczylik

Klinika Onkologii,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny MON
w Warszawie

dr med. Jolanta Szenajch

Laboratorium Onkologii Molekularnej,
Klinika Onkologii,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny MON
w Warszawie

dr med. Danuta Waśniewska

Zakład Patomorfologii,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny MON
w Warszawie

dr hab. med. Gabriel Wciśło

Klinika Onkologii,
Wojskowy Instytut Medyczny,
Centralny Szpital Kliniczny MON
w Warszawie

dr med. Magdalena Zagrodzka

Allenort Medica w Warszawie

dr med. Kamil Zalewski

Klinika Nowotworów Narządów
Płciowych Kobięcych,
Centrum Onkologii –
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

Spis treści

Przedmowa	9
-----------	---

Część I. Patobiologia, epidemiologia i diagnostyka raka jajnika

1. Rozwój i budowa funkcjonalna jajnika Gabriel Wciśło, Wojciech Kozłowski, Cezary Szczylik	13
2. Patologia guzów jajnika Wojciech Kozłowski, Szczepan Cierniak, Danuta Waśniewska	23
3. Zjawisko przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego w raku jajnika Gabriel Wciśło, Katarzyna Szarlej-Wciśło	73
4. Onkogeneza raka jajnika Gabriel Wciśło, Jolanta Szenajch	83
5. Komórki macierzyste raka jajnika Gabriel Wciśło, Jan Korniluk	93
6. Embrionalne szlaki molekularne w powstawaniu raka jajnika Gabriel Wciśło, Agnieszka Synowiec	109
7. Genetyczne zespoły chorobowe związane z rakiem jajnika. Dziedziczne zespoły w raku jajnika Janina Markowska, Radosław Mądry, Anna Markowska	125
8. Rola genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> w powstawaniu raka jajnika Janina Markowska, Anna Markowska, Radosław Mądry	131
9. Epidemiologia raka jajnika na świecie i w Polsce. Etiopatogeneza Anna Markowska, Janina Markowska	139
10. Marker CA 125 – rola w diagnostyce i monitorowaniu raka jajnika Janina Markowska, Anna Markowska, Radosław Mądry	149
11. Diagnostyka obrazowa raka jajnika Magdalena Zagrodzka	155

Część II. Postępowanie u chorych na raka jajnika

- | | |
|---|-----|
| 12. Leczenie chirurgiczne raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej
Kamil Zalewski, Jakub Rzepka, Mariusz Bidziński | 181 |
| 13. Miejsce laparoskopii w raku jajnika
Włodzimierz Baranowski, Jacek Doniec | 205 |
| 14. Zasady chemioterapii nowotworów i wybrane cytostatyki stosowane w leczeniu systemowym raka jajnika
Gabriel Wcisło | 215 |
| 15. Chemioterapia pierwszego rzutu w raku jajnika
Radosław Mądry, Janina Markowska | 229 |
| 16. Chemioterapia drugiej linii i ratująca w raku jajnika
Lubomir Bodnar, Agnieszka Gąsowska-Bodnar | 247 |
| 17. Chemioterapia wysokodawkowa w raku jajnika z następczym przeszczepieniem szpiku kostnego lub wlewem krwiotwórczych komórek macierzystych pozyskanych z krwi obwodowej
Radosław Mądry, Gabriel Wcisło | 261 |
| 18. Toksyczność ostra i powikłania późne chemioterapii w raku jajnika
Agnieszka Gąsowska-Bodnar, Lubomir Bodnar | 267 |
| 19. Mechanizmy oporności na cytostatyki stosowane w leczeniu raka jajnika
Marta Smoter | 285 |
| 20. Angiogeneza towarzysząca rakowi jajnika a nowe możliwości terapeutyczne
Gabriel Wcisło, Janina Markowska, Katarzyna Szarlej-Wcisło, Cezary Szczylik | 297 |
| 21. Nowe, eksperymentalne sposoby leczenia raka jajnika w trakcie badań
Gabriel Wcisło, Janina Markowska, Katarzyna Szarlej-Wcisło, Cezary Szczylik | 317 |
| 22. Radioterapia u chorych na raka jajnika
Maria Górnaś | 343 |
| 23. Jakość życia kobiet chorych na raka jajnika – aspekty medyczne i psychologiczne
Anna Kieszowska-Grudny | 353 |

Przedmowa

Rak jajnika jest dużym wyzwaniem dla środowiska lekarskiego z powodu późnego rozpoznawania oraz stosunkowo małej skuteczności leczenia (od wielu lat 5-letnie przeżycie wynosi 30% pomimo stosowania nowych sposobów leczenia). Na raka jajnika chorują głównie kobiety o wysokim statusie socjoekonomicznym, żyjące w krajach uprzemysłowionych. W ciągu całego życia ryzyko zachorowania na raka jajnika wynosi 2%. Od wielu lat opisywany nowotwór złośliwy jest czwartą przyczyną zgonów kobiet, zaraz po raku piersi, raku płuca i raku jelita grubego. W rejestrach epidemiologicznych znajdują się dane świadczące o tym, że ok. 90% guzów jajnika stanowią nabłonkowe raki jajnika. Pozostałe 10% to guzy nienabłonkowe, którymi pod względem histopatologicznym są guzy zarodkowe oraz guzy sznurów płciowych. Częstość występowania wspomnianych guzów nienabłonkowych w porównaniu z guzami nabłonkowymi jest stosunkowo mała. Szacuje się, że u 6 kobiet na milion rocznie zostanie rozpoznany guz zarodkowy lub guz sznura płciowego. Intensyfikacja badań nad rakiem jajnika znajduje uzasadnienie w obserwacjach epidemiologicznych.

Leczenie raka jajnika obejmuje postępowanie chirurgiczne z wykorzystaniem drogi klasycznej lub laparoskopowej. U większości chorych – ze względu na rozpoznawanie raka jajnika w stadium zaawansowanym – kolejnym zalecanym krokiem jest systemowe leczenie chemiczne. Powyższe metody leczenia operacyjnego oraz chemicznego zostały opisane przez autorów niniejszej monografii. Ponadto przedstawiono w niej wyniki najnowszych badań dotyczących tzw. terapii celowanych. Zamieszczone informacje wykorzystują dane opublikowane do sierpnia 2011 r., co pozwala na przedstawienie pełnego opisu wyników istotnych badań nad najnowszymi formami terapii raka jajnika. W rozdziale o nowych, eksperymentalnych sposobach leczenia raka jajnika można znaleźć informacje dotyczące prób wykorzystujących nanotechnologię.

Pierwsza część monografii obejmuje dane dotyczące patobiologii, epidemiologii oraz diagnostyki patomorfologicznej i obrazowej raka jajnika. Znaczna część rozdziałów poświęcona jest kilku istotnym zjawiskom biologicznym, które mogą mieć znaczenie w diagnostyce oraz podczas poszukiwania nowych celów terapeutycznych.

Należy pamiętać, że w ocenie skuteczności nowych sposobów leczenia najważniejsze są zgromadzone wyniki prób klinicznych.

Informacje zawarte w prezentowanej monografii obejmują wiedzę z zakresu różnych dyscyplin medycznych i biologicznych skupioną wokół problematyki raka jajnika. Wiele opisywanych zjawisk patologicznych przedstawionych w kontekście biologicznym obrazuje złożoność mechanizmów prowadzących do powstawania raka jajnika. Dokładniejsza analiza opisanych zjawisk, w odniesieniu do skuteczności zastosowanych sposobów terapii, najpewniej będzie miała istotne znaczenie w określaniu nowych czynników predykcyjnych lub prognostycznych pomocnych w wyborze odpowiedniego leczenia i ustaleniu rokowania przeżycia.

Gabriel Wcisło, Cezary Szczylik
Warszawa, 27 października 2011 r.

Część I

**PATOBIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA
I DIAGNOSTYKA RAKA JAJNIKA**

Rozdział 1

Rozwój i budowa funkcjonalna jajnika

Gabriel Wciśło, Wojciech Kozłowski, Cezary Szczylik

1.1. Biologia rozwoju jajnika

Układy płciowe żeński i męski rozwijają się w bliskim związku z rozwojem układu moczowego. Od 6. tygodnia życia nabłonek mezodermi pokrywający śródnercze (gr. *mesonephros*) wpukla się, tworząc rynienkę w kierunku głowowo-ogonowym. Po zamknięciu się tej rynienki powstaje przewód przyśródnerczowy (przewód Müllera), który u kobiet pozostaje otwarty od strony głowowej. Z tego końca tworzy się ujście brzuszne jajowodu. Od strony ogonowej przewód prawy i lewy zrastają się, tworząc wspólny kanał, z którego rozwijają się macica i pochwa.

Anatomiczne zawiązki gonad pojawiają się ok. 7. tygodnia życia i pochodzą z komórek nabłonka pokrywającego śródnercze. Gonady zawierają pierwotne komórki płciowe, wokół których rozrasta się mezenchyma, tworząc sznury płciowe. Do 5. miesiąca sznury płciowe rozrastają się na grubość. W 5. miesiącu w okolicach wnęki jajnika sznury płciowe są cieńsze i rozwija się z nich sieć jajnika (narząd szczątkowy, odpowiednik sieci jądra zarodka męskiego). W tym okresie od strony śródnercza przez wnękę wnika do jajnika tkanka mezenchymalna, która dzieli zwartą masę sznurów płciowych na mniejsze grupy komórek płciowych i nabłonkowych [1].

Część jajnika położona głębiej staje się rdzeniem, w którym znajdują się grupy komórkowe zawierające jedną komórkę płciową, tzw. oogonię, otoczoną komórkami nabłonkowymi sznurów płciowych, czyli komórkami pęcherzykowymi, tworzącymi zarodkowy pęcherzyk jajnikowy pierwotny. Pierwotna kora jajnika zawiera natomiast zwarte masy nabłonka sznurów płciowych z rozszanymi komórkami płciowymi. Dopiero pod koniec ciąży lub już po urodzeniu w korze jajnika pojawiają się pierwotne pęcherzyki jajnikowe. Tkanka łączna wnika pod nabłonek otrzewnowy jajnika, tworząc błonę białawą o luźnym utkaniu. Powstałe w rdzeniu jajnika pierwotne pęcherzyki jajnikowe w większości zanikają, a z ich części rozwijają się pęcherzyki wzrastające. Komórki pęcherzykowe rozmnażają się i tworzą wiele warstw wokół komórki płciowej. Wśród tych komórek pęcherzykowych pojawia się płyn wypełniający przestrzeń zwaną komorą pęcherzyka. Mezenchyma otaczająca pęcherzyk wytwarza osłonki, wewnętrzną i zewnętrzną.

Większość pęcherzyków jajnika płodu ulega zanikowi jeszcze przed urodzeniem. Jajnik noworodka zawiera zmienną liczbę pęcherzyków wzrastających i zanikających, natomiast kora zawiera głównie liczne pęcherzyki pierwotne (ok. 200 tys. w każdym jajniku) [2].

W trakcie rozwoju jajnik przemieszcza się ku dołowi. Zstępowanie jajnika polega na zmianie położenia tego narządu – z okolicy piersiowo-lędźwiowej do miednicy mniejszej. Obniżając się, jajnik wykonuje obrót o 90° z położenia podłużnego do poprzecznego w stosunku do osi ciała. Swoje położenie na poziomie zmienia także jajowód, a razem z nim nadjajnik i przyjajnik (są to pozostałości embrionalnych narządów moczowo-płciowych powstałych z przewodów śródnerczy – Wolffa, które całkowicie zanikają) [2].

Kształt jajnika podczas rozwoju embrionalnego zmienia się z wrzecionowatego na migdałowaty. Zmiana kształtu dokonuje się na skutek zanikania górnego i dolnego odcinka tego narządu. Z górnego odcinka rozwija się więzadło wieszadłowe jajnika. W dolnym odcinku zarodkowego jajnika powstaje więzadło płciowo-pachwinowe, z którego ostatecznie tworzą się więzadło właściwe jajnika oraz więzadło obłe macicy [3].

Klasyfikacja zwierząt oparta na występowaniu listków zarodkowych i jam ciała wyróżnia dwuwarstwowce (*Diblastica*), czyli organizmy pochodzące z dwóch listków zarodkowych – ektodermy i endodermy – oraz trójwarstwowce (*Triblastica*), które rozwijają się odpowiednio z trzech listków zarodkowych, tj. ektodermy, mezodermy i endodermy. Grupa trójwarstwowców obejmuje dwie klasy organizmów: wtórnojamowce (*Coelomata*) oraz bezwtórnojamowce (*Acoelomata*). W przypadku organizmów typu *Coelomata*, do których zalicza się *Homo sapiens* i inne kręgowce, występują takie jamy ciała, jak: brzuszno-miedniczna, brzuszna i opłucnowa, które pochodzą z pierwotnej jamy brzusznej (*ventral cavity*). Ponadto wyróżnia się jamę czaszki, rdzenia kręgowego i miednicy, pochodzące z pierwotnej jamy grzbietowej (ang. *dorsal cavity*). W przypadku organizmów typu *Coelomata* wtórne jamy ciała są wypełnione płynem, a ich ściany pokryte *peritoneum*, które dodatkowo jest narządem stabilizującym trzewia. Wtórna jama ciała może zawierać organy pokryte nabłonkiem pochodzenia mezodermalnego, a właściwie mezenchymalnego, czyli zarodkowej postaci środkowego listka zarodkowego. Takim narządem jest m.in. jajnik.

Dla jasności wywodu i kontynuując problem rozwoju jam, należy wyjaśnić, że organizmy pseudojamowe mają jamy ciała, które nie są pokryte *peritoneum* lub nabłonkiem pochodzenia mezenchymalnego, np. pewne bezkręgowce, takie jak nicienie (*Nematoda*). Organizmy typu *Acoelomata*, których przykładem są płazińce (*Platyhelminthes*), nie mają wtórnych jam ciała [3].

Nabłonek pokrywający jajnik pochodzi z mezenchymy, czyli jest transformowaną postacią komórek mezotelium wyściełającego jamę miednicy. Dlatego ta forma nabłonka ma wiele wspólnych cech z fibroblastami, czyli komórkami budul-

cowymi tkanki łącznej. To właśnie komórki celomatyczne (pochodzące z wyściółki wtórnej jamy ciała) penetrują w głąb rozwijającego się jajnika i są odpowiedzialne za powstawanie komórek ziarnistych (ang. *granulosa cells*) [4, 5].

Nabłonek sześciennej jajnika pokrywa cały narząd, a w jego skład wchodzi komórki spłaszczone oraz komórki zawierające mikrokosmki, co – jak wykazał Gillett [6] – ma istotne znaczenie w rozwoju patologii pochodzenia nabłonkowego. Można wnioskować, że pomiędzy nabłonkiem pokrywającym jajnik a jamą otrzewnej zachodzi intensywne wymiana w środowisku płynnym, która wpływa na prawidłowo przebiegający cykl miesięczny. Komórki tego nabłonka są spolaryzowane i mają część podstawną, w której skład wchodzi laminina, oraz część szczytową, zawierającą mikrokosmki. Same komórki ściśle do siebie przylegają za pomocą desmosomów. Pamiętając, że są to komórki pochodzenia pierwotnie mezenchymalnego, nie należy się dziwić ich mieszaną charakterystyką – wykazują one cechy zarówno komórek nabłonkowych, jak i komórek mezodermalnych. Dlatego też komórki nabłonka jajnika wykazują ekspresję CA 125, kadheryny E, lamininy, kolagenu typu IV (typowe markery komórek nabłonkowych), ale również markerów mezodermalnych, np. wimentyny, kolagenu typu I i III, obecnych w macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *extracellular matrix* – ECM) [7].

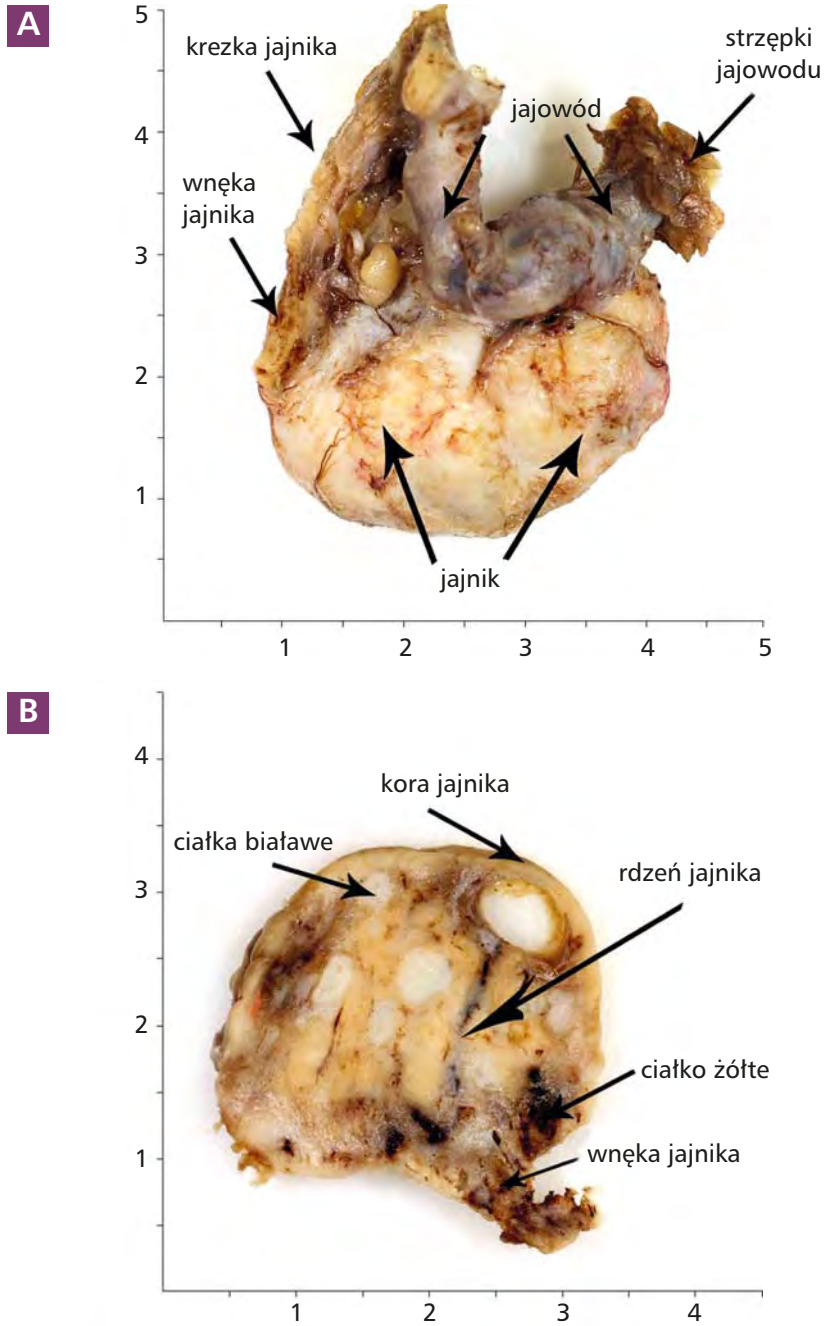
Proces owulacji prowadzi do powstawania małych ran z przerwaniem ciągłości nabłonka, który musi się szybko zregenerować. To zjawisko wskazuje na zachowywanie się komórek nabłonka w sposób podobny do fibroblastów. Ponadto, w podobny sposób reagują komórki mezotelium jamy opłucnej [8]. Komórki nabłonka zawierają składniki macierzy zewnątrzkomórkowej, takie jak: laminina, kolageny typu I i III, fibronektyna, witronektyna [9], oraz same produkują enzymy, np. chymotrypsynopodobny enzym lub elastazopodobne peptydazy, metaloproteiny czy też inhibitor aktywatora plazminogenu [10]. W związku z ogromną aktywnością biologiczną komórek nabłonka pokrywającego jajnik, w ciągu ostatnich 18 lat ustalono długą listę cytokin produkowanych przez te komórki. Wszystkie są powszechnie znane i już podlegały wielu badaniom prowadzonym przez biologów, immunologów i badaczy zajmujących się doświadczalnym poznawaniem mechanizmów prowadzących do powstawania chorób nowotworowych. Na liście tych substancji znalazły się: transformujący czynnik wzrostu (ang. *transforming growth factor- β* – TGF- β), naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor* – EGF), interleukina 1 (ang. *interleukin-1* – IL-1), interleukina 6 (ang. *interleukin-6* – IL-6), czynnik stymulujący wzrost kolonii makrofagów (ang. *macrophage-colony stimulating factor* – M-CSF), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte-colony stimulating factor* – G-CSF) oraz czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (ang. *granulocyte-macrophage-colony stimulating factor* – GM-CSF) [11–15].

1.2. Budowa makroskopowa jajnika

Jajnik jest narządem parzystym, zlokalizowanym w miednicy mniejszej, odgrywającym istotną rolę w reprodukcji poprzez wytwarzanie komórek płciowych (komórki jajowe) oraz wydzielanie hormonów płciowych (estrogeny i progesteron). Ma kształt migdała, w którym wyróżnia się wypukłe powierzchnie przyśrodkową i boczną (ta powierzchnia odpowiada dołkowi jajnikowemu, czyli wgłębieniu otrzewnej leżącej w rzucie kąta podziału naczyń biodrowych wspólnych), dwa końce: górny (jajowodowy) i dolny (maciczny), oraz dwa brzegi: tylny wypukły (wolny) i przedni (krezkowy). Brzeg przedni tworzy wnękę jajnika, czyli miejsce wejścia i wyjścia naczyń oraz nerwów. Przeciętna długość jajnika kobiety dojrzałej wynosi 2,5–5 cm, szerokość 1,5–3 cm, a grubość 0,5–1,5 cm; masa jajnika to 6–8 g. Barwa jajnika zmienia się w miarę starzenia od białawej (u noworodka) poprzez różowobiałą (u dziewczynki) do czerwonoszarej (u kobiety dojrzałej). W okresie przekwitania jajnik ma barwę szarą, jego spistość wzrasta do odczucia twardego narządu podległego inwolucji. Jajnik leży wewnątrz-otrzewnowo, ale jego powierzchnia nie jest lśniąca, jak innych narządów położonych wewnątrz-otrzewnowo, co wynika z faktu, że jest pokryty nabłonkiem płciowym (nabłonek sześcienny), a nie nabłonkiem płaskim. Linia biała oddziela te dwa rodzaje nabłonka na brzegu krezkowym jajnika. Na rycinie 1. przedstawiono obraz makroskopowy jajnika.

Jajnik jest narządem ruchomym, sprężyste zawieszonym za pomocą licznych połączeń więzadłowych. Ruchy jajnika odbywają się głównie w stosunku do osi biegnącej przez brzeg krezkowy, czyli wykonuje on ruchy prostopadłe do tego brzegu. Ta cecha ruchomości jajnika wynika z położenia topograficznego i wpływa na swobodny wzrost guzów samego jajnika do bardzo dużych rozmiarów. Większość raków jajnika jest rozpoznawanych w stadium zaawansowania III według klasyfikacji FIGO (Międzynarodowej Federacji Położników i Ginekologów; fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*). Do jajnika przyczepiają się pasma więzadłowe: więzadło właściwe jajnika, krezka jajnika oraz więzadło wieszadłowe jajnika.

Wieżadło właściwe jajnika składa się z tkanki łącznej i pasma gładkich komórek mięśniowych. Łączy górny koniec brzegu bocznego macicy z końcem macicznym jajnika i ginie we wnękę jajnika. Krezka jajnika jest krótka i stanowi ją uwypuklenie więzadła szerokiego macicy obejmującego jajnik. Między blaszkami krezki przebiegają naczynia i nerwy zaopatrujące jajnik. Więzadło wieszadłowe jajnika to fałd więzadła szerokiego macicy. Biegnie ono od końca jajowodowego jajnika ku górze, do wejścia miednicy w okolicy tętnicy biodrowej wspólnej. Znajdują się w nim tętnica jajnikowa oraz żyła jajnikowa. Ściany naczyń krwionośnych wspomagają pracę tego więzadła, którego rolą jest głównie regulowanie pozycji jajnika.



Rycina 1. Obraz makroskopowy prawidłowego jajnika z jajowodem (A). Przekrój przez prawidłowy jajnik (B) [źródło: Zakład Patomorfologii, WIM, Warszawa]

Krew tętnicza dociera do jajników z dwóch głównych źródeł: tętnicy jajnikowej oraz gałęzi jajnikowej tętnicy macicznej. Tętnica jajnikowa jest parzystym odgałęzieniem aorty brzusznej, które zstępuje do jajnika, biegnąc w więzadle wieszadłowym, i dochodzi do jajnika w końcu jajowodowym, kierując się wzdłuż krezki. Gałąź jajnikowa tętnicy macicznej biegnie wzdłuż więzadła właściwego jajnika i dochodzi do końca macicznego. W krezce jajnika obie tętnice łączą się, tworząc siatkę drobnych tętnic wnikałą przez wnękę do rdzenia jajnika. Żyły jajnika odpowiadają naczyniom tętnicznym, czyli krew odpływa z jajnika poprzez żyłę jajnikową oraz gałąź jajnikową żyły macicznej. Żyła jajnikowa prawa uchodzi do żyły głównej dolnej, a żyła jajnikowa lewa do lewej żyły nerkowej. W obrębie wnęki jajnika znajduje się spłot żylny, który odgrywa szczególną rolę w odpływie krwi żyłnej także z macicy w okresie ciąży. Z tego powodu podczas operacyjnego usuwania jajnika należy podwiązać zarówno naczynia jajnikowe, jak i maciczne [16].

Naczynia chłonne rozpoczynają się bezpośrednio w sąsiedztwie pęcherzyków jajnikowych, tworząc siatkę. Podobnie jak żyły, przez wnękę i krezkę jajnika biegną do góry wzdłuż więzadła wieszadłowego do węzłów chłonnych lędźwiowych położonych na aorcie i żyły głównej dolnej. Znacznie mniejsza część chłonki odpływa z jajnika w dół do węzłów chłonnych przymacicznych, a następnie do węzłów chłonnych biodrowych wewnętrznych [17]. Nerwy dochodzące do jajnika tworzą spłot jajnikowy. Grupa górna nerwów pochodzi ze spłotu aortowego brzuszego i nerkowego, natomiast dolna część ze spłotu maciczno-pochwowego. Włókna czuciowe przez włókna korzeni tylnych dochodzą do rdzenia w odcinku Th10–L1. Podobnie jak naczynia krwionośne, włókna nerwowe wnikałą przez krezkę do rdzenia jajnika, a drobne gałązki powierzchniowe unerwiają czuciowo powierzchnię jajnika [16].

1.3. Budowa mikroskopowa jajnika

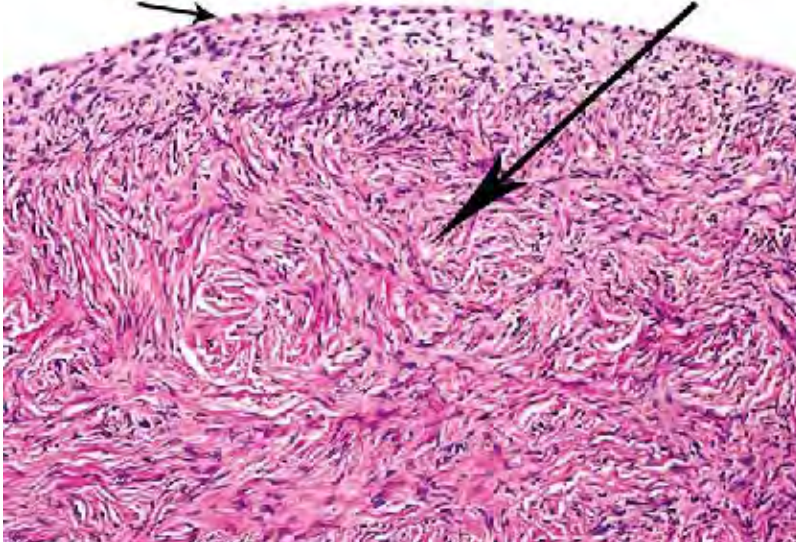
W wyniku badania mikroskopowego jajnika można wyróżnić dwa regiony: rdzeń i korę. Rdzeń jajnika zajmuje centralną część i zawiera tkankę łączną luźną oraz liczne poskręcane naczynia krwionośne, chłonne i nerwy. Brzegową część przekrojonego jajnika zajmuje kora, która otacza rdzeń. Kora jajnika zawiera pęcherzyki jajnikowe zatopione w tkance łącznej o bogatej komórkowości. Na całej powierzchni przekroju jajnika w części korowej widać porozrzucane komórki mięśni gładkich. Rycina 2. przedstawia przekrój przez prawidłowy jajnik.

Nabłonek sześcienny pokrywający jajnik jest nabłonkiem płciowym i ma łączność funkcjonalną z mezotelium pokrywającym krezkę. Nazwa ta jest myląca, ponieważ obecnie wiadomo, że pierwotne komórki płciowe gonad pochodzą

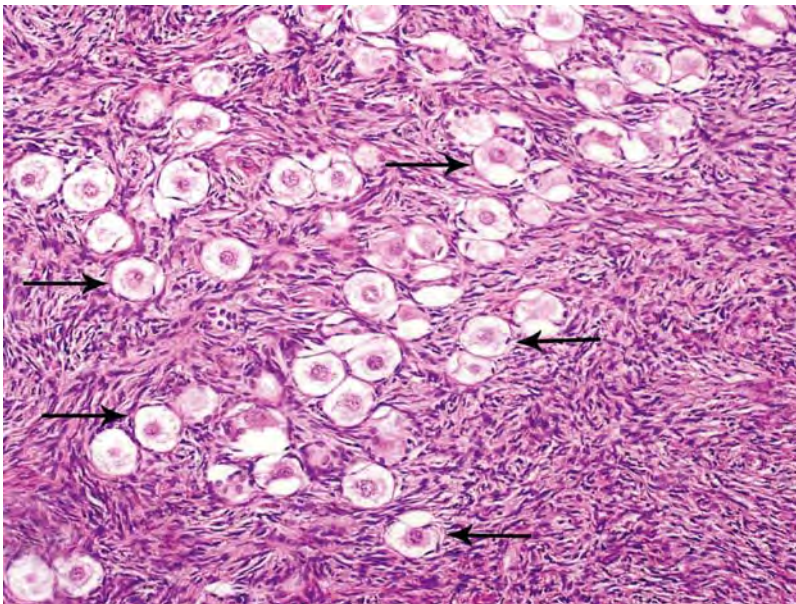
A

powierzchnia jajnika –
nabłonek jednowarstwowy sześcienny

zrąb kory jajnika –
spiralny model upakowania
komórek wrzecionowatych



B



Rycina 2. Obraz mikroskopowy prawidłowego jajnika. Zrąb kory jajnika i nabłonek powierzchniowy (A). Strzałki wskazują grupę pęcherzyków pierwotnych (B) [źródło: Zakład Patomorfologii, WIM, Warszawa]

z woreczka żółtkowego zarodka. Pęcherzyki jajnikowe stanowią mikrośrodowisko dla rozwijających się komórek jajowych. W ciągu całego życia kobieta produkuje ok. 400 dojrzałych komórek jajowych. Reszta pierwotnych komórek jajowych znajdujących się w jajnikach (od 200 tys. do 800 tys.) ulega atrezji. Pod względem histologicznym wyróżnia się trzy rodzaje pęcherzyków jajnikowych: pierwotne zarodkowe, wzrastające (pierwotne i wtórne) oraz dojrzałe pęcherzyki Graafa.

Pierwotne zarodkowe pęcherzyki jajnikowe pojawiają się już od 6. tygodnia życia zarodka. Ich wzrost jest zależny od hormonów gonadotropowych. Centralną część zajmuje komórka jajowa o średnicy ok. 30 μm , która ma duże, ekcentrycznie położone jądro z rozrzuconą chromatyną, z widocznym jednym lub dwoma jąderkami. Cytoplazma tej komórki zawiera ciała Balbianiego, odpowiadające nagromadzeniu aparatu Golgiego, siateczce endoplazmatycznej, mitochondriom oraz lizosomom. Komórki jajnikowe otoczone są komórkami pęcherzykowymi.

Wzrastające pierwotne pęcherzyki jajnikowe charakteryzują się wieloma zmianami w różnych populacjach komórek, ale najlepiej widać pojawienie się komórek pęcherzykowych przyjmujących kształt sześcienny. Wokół komórki jajowej pojawia się *zona pellucida*, która oddziela je od komórek pęcherzykowych. Otaczające komórki pęcherzykowe w wyniku proliferacji tworzą błonę ziarnistą. Na zewnątrz od tej błony komórki podścieliska formują dwie warstwy: *theca interna* oraz *theca externa*. Komórki *theca interna* mają kształt sześcienny, zawierają dużą liczbę receptorów LH (od ang. *luteinizing hormone*) i produkują hormony androgenne. W tej warstwie znajdują się także fibroblasty oraz bogata sieć naczyń krwionośnych. *Theca externa* zawiera natomiast głównie komórki tkanki łącznej, komórki mięśni gładkich oraz włókna kolagenu.

Wzrastające wtórne pęcherzyki jajnikowe są zależne od działania hormonu folikulotropowego (ang. *follicle-stimulating hormone* – FSH), czynników wzrostu, takich jak EGF czy insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor I* – IGF-I), oraz jonów wapnia (Ca^{2+}). Po wytworzeniu się 6–12 warstw komórek pęcherzykowych w tej warstwie pojawia się półksiężycowata przestrzeń wypełniona płynem zawierającym hialuronian. W wyniku działania OMI (ang. *oocyte maturation inhibitor*), małego peptydu o masie 1–2 kD, produkowanego przez komórki ziarniste, dochodzi do zahamowania wzrostu komórki jajowej. Część komórek ziarnistych tworzy tzw. wzgórek jajonośny (*cumulus oophorus*), na którym spoczywa komórka jajowa. Pomiędzy komórkami ziarnistymi pojawiają się ciała Call-Exnera (ang. *periodic acid Schiff* – PAS) – dodatnie pęcherzyki zawierające hialuronian i proteoglikany powstałe w komórkach ziarnistych. Tak kształtujący się pęcherzyk jajnikowy powiększa się, tworząc dojrzały pęcherzyk jajnikowy Graafa. Ten zwiększa się do rozmiaru ok. 10 mm, a warstwa komórek ziarnistych zmniejsza swoją aktywność proliferacyjną. Komórka jajowa i wzgórek jajonośny stają się bardziej luźne i są przygotowane do owulacji. W tym okresie komórki *theca interna* intensywnie produkują hormony androgenne pod wpływem

LH, a następnie dochodzi do konwersji tych hormonów do estrogenów pod wpływem działania FSH. Ten okres obejmuje 24 godz. przed owulacją [18].

1.4. Funkcje jajnika

Jajnik jest częścią żeńskiego układu rozrodczego i spełnia dwie bardzo ważne funkcje. Pierwsze zadanie to produkcja gamet (komórek jajowych) w procesie oogenezy, którego produktem końcowym jest jajo, ulegające następnie zapłodnieniu. Proces uwalniania jaja odbywa się w wyniku owulacji, regulowanej hormonalnie i odbywającej się cyklicznie co miesiąc. Dokładne opisy regulacji hormonalnych oraz ich zaburzeń są przedstawione w podręcznikach z zakresu endokrynologii, materiał ten wykracza poza zakres niniejszego rozdziału.

Drugim zadaniem jajnika jest produkcja hormonów androgenowych, estrogenowych i progestogenowych, czyli spełnianie funkcji gruczołu wydzielania wewnętrznego. Estrogeny są odpowiedzialne za wzrost i dojrzewanie zewnętrznych narządów płciowych, wpływają także na rozwój gruczołu piersiowego poprzez stymulację przewodów i podścieliska oraz akumulację tkanki tłuszczowej. Progestageny przygotowują wewnętrzne narządy płciowe – głównie macicę – do okresu ciąży poprzez przygotowanie endometrium, a także stymulują laktację gruczołu piersiowego poprzez proliferację zrazików [18].

Piśmiennictwo

1. Ostrowski K. Embriologia człowieka. PZWL, Warszawa 1985; 131-133.
2. Bochenek A, Reicher M (red.). Anatomia człowieka. Tom II. PZWL, Warszawa 1992; 609-615.
3. Patten BM. Podstawy embriologii. PZWL, Warszawa 1963; 422-436.
4. Solomon EP, Berg LR, Martin DW. Królestwo zwierząt: wprowadzenie. W: Biologia. Wydawnictwo MULTICO, Warszawa 2007; 537.
5. Pangas SA. Growth factors in ovarian development. *Semin Reprod Med* 2007; 25: 225-234.
6. Gillett W. Artificial loss of human ovarian surface epithelium: potential clinical significance. *Reprod Fertl Dev* 1991; 3: 93-98.
7. Nouwen EJ, Hendrix PG, Dauwe S i wsp. Tumor markers in the human ovary and its neoplasms. A comparative immunohistochemical study. *Am J Pathol* 1987; 126: 230-242.
8. Sunfeldt K, Piontkewitz Y, Ivarsson K i wsp. E-cadherin expression in human epithelial ovarian cancer and normal ovary. *Int J Cancer* 1997; 74: 275-280.
9. Davila RM, Crouch EC. Role of mesothelial and submesothelial stromal cells in matrix remodeling following pleural injury. *Am J Pathol* 1993; 142: 547-555.
10. Kruk PA, Auersperg N. Human ovarian surface epithelial cells are capable of physically restructuring extracellular matrix. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1437-1443.
11. Kruk PA, Uitto VJ, Firth J i wsp. Reciprocal interactions between human ovarian surface epithelial cells and adjacent extracellular matrix. *Exp Cell Res* 1994; 215: 97-108.
12. Berchuck A, Rodrigue GC, Kamel A i wsp. Epidermal growth factor receptor expression in normal ovarian epithelium and ovarian cancer. Correlation of receptor expression

- with prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 669-674.
13. Massague J, Blain SW, Lo RS. TGF-beta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. *Cell* 2000; 103: 295-309.
 14. Ziltener HJ, Maines-Bandiera S, Schrader JW i wsp. Secretion of bioactive IL-1, IL-6 and colony stimulating factors by human ovarian epithelium. *Biol Reprod* 1993; 49: 635-641.
 15. Berchuck A, Kohler MF, Boente MP i wsp. Growth regulation and transformation of ovarian epithelium. *Cancer* 1993; 71 (2 Suppl): 545-551.
 16. Bochenek A, Reicher M (red.). *Anatomia człowieka. Tom II*. PZWL, Warszawa 1992; 609-615.
 17. Gołąb B. *Anatomia układu chłonnego w zarysie. Część szczegółowa*. PZWL, Warszawa 1974; 76-79.
 18. Ross MH, Pawlina W. *Histology. A Text and Atlas With Correlated Cell and Molecular Biology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006; 773-779.

Informacje zawarte w prezentowanej monografii obejmują wiedzę z zakresu różnych dyscyplin medycznych i biologicznych skupioną wokół problematyki raka jajnika.

Na raka jajnika chorują głównie kobiety o wysokim statusie socjoekonomicznym, żyjące w krajach uprzemysłowionych. W ciągu całego życia ryzyko zachorowania wynosi 2%. Od wielu lat opisywany nowotwór złośliwy jest czwartą przyczyną zgonów kobiet, zaraz po raku piersi, raku płuca i raku jelita grubego.

W niniejszej monografii opisano metody leczenia operacyjnego i chemicznego raka jajnika. Przedstawiono także wyniki najnowszych badań dotyczących tzw. terapii celowanych. W rozdziale poświęconym nowym, eksperymentalnym sposobom leczenia raka jajnika można znaleźć informacje na temat prób wykorzystujących nanotechnologię.