

Przegląd teorii rozwoju raka jajnika. Leptyna jako potencjalny czynnik biorący udział w karcynogenezie

Anna Markowska

Istnieje wiele różnych hipotez i teorii rozwoju sporadycznego raka jajnika. Ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tego nowotworu związane jest nierództwo lub niska płodność; oprócz wielu przyczyn spowodowanych zmianami w narządzie rodnym opisano również, że leptyna na kilka sposobów może być związana z niepłodnością lub niską płodnością, począwszy od nieprawidłowego odżywiania (głodzenie się) i jego wpływu na oś podwzgórze – przysadka – jajnik, do nieprawidłowej implantacji blastocysty w endometrium włącznie. Owulacje uznawano za czynnik ryzyka rozwoju raka jajnika; wiązano to z urazem nabłonka jajnika i powstawaniem cyst inkluzyjnych. Ryzyko to jest zredukowane przez długoletnie stosowanie tabletek antykoncepcyjnych. Wykazano jednak, że hormonalna antykoncepcja związana jest ze stabilizacją osoczowych stężeń leptyny i być może słabszymi jej wpływami na tkanki docelowe. Hipoteza o wpływie HRT na rozwój raka jajnika w świetle sugestii udziału leptyny nie została podtrzymana dlatego, że stężenia leptyny w czasie HRT nie ulegają wahaniu – są stabilne. Teoria zapalna rozwoju raka jajnika związana byłaby również z możliwym udziałem leptyny, zwłaszcza odnośnie endometriozy, na podłożu której mogą powstawać raki endometrioidalne i jasnokomórkowe jajnika. Udowodniono, że leptyna jest związana również z rozwojem endometriozy, najprawdopodobniej ze względu na jej aktywność mitogenną i angiogenną. Obustronne wycięcie jajników, zabezpieczające przed rozwojem raka jajnika, wpływa również na obniżenie surowicznych stężeń leptyny, w przeciwieństwie do odwracalnej farmakologicznej gonadektomii. Rak jajnika częściej rozwija się u kobiet żyjących w lepszych warunkach socjoekonomicznych, co związane jest w znacznej mierze ze wzrostem BMI i wzrostem surowiczego stężenia leptyny. Opisana teoria dwóch dróg rozwoju raka jajnika, w tym jednej dla bardzo agresywnych raków surowicznych, może uwzględnić w tych przypadkach fakt nadekspresji apolipoproteiny E, należącej do grupy apolipoprotein, do której należy również apolipoproteina J, substancja wiążąca leptynę w surowicy krwi. Ponadto w ostatnich latach wykryto ekspresję leptyny i jej receptora w rakach jajnika (oprócz raków śluzowych) i wzrost linii komórkowych tego raka po dodaniu do hodowli leptyny. Rozważając udział leptyny w opisanych procesach, związanych z karcynogenezą raka jajnika, sugerować można, że cytokina ta może być czynnikiem biorącym udział w rozwoju raka jajnika.

Review of theories on development of ovarian cancer. Leptin as a potential agent engaged in carcinogenesis

Many different hypotheses and theories have been formulated regarding the development of sporadic ovarian cancer. The augmented risk is associated with nulliparity or low fecundity. Apart from changes in the genital system, leptin can be linked in several ways to infertility or low fecundity, from poor alimentation (severe dieting) and its effects on the hypothalamus-hypophysis-ovary axis to improper blastocyst implantation in the endometrium. Ovulation used to be regarded as representing one of the factors which promote the development of ovarian cancer due to the associated lesions of the ovarian epithelium and the development of inclusion cysts. The risk is reduced by the long-term use of contraceptive pills. However, it has been demonstrated, that hormonal contraception is linked to the stabilization of plasma leptin levels and that it, possibly, has less pronounced effects on target tissues. In view of the suggestions on leptin involvement, the hypothesis regarding the effects of HRT on ovarian cancer development remains unsupported since leptin levels during a course of HRT manifest no increases or decreases – they remain stable. The inflammatory theory of ovarian cancer development might also be linked to the potential involvement of leptin in the pathogenesis of endometriosis, promoting endometrioid and clearcellular ovarian cancers. Leptin has been shown to be linked to the development of endometriosis, particularly due to its mitogenic and angiogenic effects. Bilateral ovariectomy, aimed at preventing the development of ovarian cancer, induces a decrease in serum leptin levels, in contrast to the reversible effects of pharmacological gonadectomy. Ovarian cancer develops more frequently in women who have high living standards, which is significantly associated with increased BMI and augmented serum leptin levels. The

described theory concerning the two pathways of ovarian cancer development, including one typical for more aggressive serous cancers, may include overexpression of apolipoprotein E, belonging to the group of apolipoproteins, and apolipoprotein J, the substance which binds leptin in the serum. Moreover, in recent years the expression of leptin and its receptor has been detected in ovarian cancers (not including mucinous cancers) and leptin has been found to stimulate the proliferation of ovarian cancer cell lines in vitro. Considering the involvement of leptin in the processes linked to the development of ovarian cancer it may be suggested that leptin can be potentially involved in the carcinogenesis of ovarian cancer.

Słowa kluczowe: rak jajnika, leptyna

Key words: ovarian cancer, leptin

Rak jajnika jest głównie chorobą wieku około- i pomonopauzalnego. Większość raków jajnika występuje u kobiet między 40 a 69 rokiem życia, ze szczytem w 60. roku i tylko niecałe 4% z nich zdarza się u kobiet między 15 a 29 rokiem życia. Częstość wystąpienia raka jajnika poniżej 20 roku życia ocenia się na 1% [1, 2].

Według ostatnich danych epidemiologicznych z roku 2003 w Polsce rak jajnika najczęściej występuje u kobiet w wieku 50-59 lat, ze szczytem zachorowań w przedziale wieku 40-49 lat. U dziewcząt i kobiet przed 20 rokiem stwierdzono 22 przypadki [3].

Większość raków jajnika to raki sporadyczne, tylko 5-10% raków jajnika ma historię rodzinnego występowania [4]. Istnieje wiele różnych przyczyn i opisuje się wiele teorii, związanych z rozwojem tzw. sporadycznej postaci tego raka. Ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności związane są niżej podane czynniki.

Nierództwo, bezpłodność lub niska płodność [5-7]

Z badań 10.358 kobiet w stanie Victoria w Australii leczonych z powodu niepłodności, z których 5564 miało stymulację owulacji, a 4794 IVF (*in vitro fertilization*), wynika, że niepłodność lub niska płodność wynikająca z braku owulacji nie była przyczyną zwiększonego ryzyka rozwoju raka jajnika (RR w grupie ze stymulacją owulacji 1,45, a w grupie o niewyjaśnionej przyczynie 19,19) [8]. Również według innych opracowań uważa się, że nie istnieje związek między indukcją owulacji, a rozwojem raka jajnika [9].

Leptyna, produkt genu otyłości (OB), odgrywa rolę nie tylko w regulacji łaknienia i regulowaniu metabolizmu poprzez nasilenie wydatkowania energii, ale również ma związek z czynnościami reprodukcyjnymi, w tym z płodnością [10, 11]. Opisano, że leptyna może być na kilka sposobów skojarzona z niepłodnością. Kobiety o niskim stężeniu leptyny w surowicy krwi < 3 ng/ml (np. tancerki, biegaczki) często są niepłodne [12, 13].

Według niektórych badaczy 17% niepłodnych kobiet ma zaburzenia w poziomach leptyny, spowodowane nieprawidłowym odżywianiem [14]. Wśród kobiet z niepłodnością o niewyjaśnionej etiologii, kontrolujących swoją wagę i starających się utrzymać szczupłą sylwetkę, w badaniach Bates i wsp. [15] sugerowano, iż sposób odżywiania i wtórnie niskie stężenia leptyny mogą być jej przyczyną.

Według Carro i wsp. [16] przy obniżonym poziomie leptyny wzrasta biosynteza i wydzielanie neuropeptydu Y

(NPY), który wywiera hamujący wpływ na oś gonadotropową. W wyniku tych zmian następuje redukcja wydzielania gonadoliberyny (GnRH), uwalniającej folitropinę (FSH) i lutropinę (LH), które sterują hormonalną i generytywną czynnością gonad.

Możliwe również, że wysokie poziomy leptyny przyczyniają się do bezpłodności u pewnych kobiet z PCOS (zespołem policystycznych jajników), przeciwdziałając uczulającym efektem IGF-I w pęcherzykach dominujących [17]. Wykazanie ekspresji receptora leptyny w jajniku oraz jednoczesne występowanie leptyny w płynie pęcherzykowym sugeruje autokrynne i/lub parakrynne działanie leptyny w obrębie gonady żeńskiej [18].

Poza tym opisano, że proces implantacji blastocysty wymaga „parakrynnego dialogu”, w którym znaczącą rolę odgrywa leptyna [19, 20].

Fizjologiczna owulacja

Inna hipoteza zakłada, że fizjologiczna owulacja może być czynnikiem mutagennym. Uraz indukowany owulacją: rozerwanie nabłonka jajnika, przylegającego do miejsca uwolnienia pęcherzyka i następujące w tym miejscu procesy naprawcze, łącznie z tworzeniem się cyst inkluzyjnych, miałyby inicjować proces karcynogenezy [21]. Dodatkowo, owulacja mogłaby być związana z mutacją genu supresorowego *p53*, która jest najczęstszą zmianą molekularną w raku jajnika [22]. Z przeglądu piśmiennictwa przedstawionego przez Ness i Cottreau wynika jednak, że nie istnieje związek między owulacją, a mutacją *p53* [23].

Doustna antykoncepcja

Liczne badania wykazały, że doustna antykoncepcja istotnie obniża ryzyko zachorowania na raka jajnika. Stosowana przez 5 lub więcej lat redukuje ryzyko rozwoju raka jajnika o 50% [7, 24].

U kobiet miesięczkujących spontanicznie stężenia leptyny we krwi pozytywnie korelują zarówno z poziomami estradiolu, jak i progesteronu, jednak stężenie to jest wyższe w fazie lutealnej [25]. Według innych, stężenie leptyny pozytywnie koreluje ze stężeniem progesteronu w każdej fazie cyklu, a także ze stężeniami insuliny [26]. Istnieją również doniesienia, że stężenie leptyny jest zsynchronizowane wyłącznie z pulsacyjnym profilem wydzielanego LH [27, 28]. Używanie tabletek antykoncepcyjnych oraz spowodowanie braku wahań stężeń estrogenów

i progesteronu powoduje zatem także stabilizację stężeń leptyny. Jeśli przyjąć za Teirmaa i wsp. [28], że schemat stężeń leptyny skorelowany jest z podwyższeniem wydzielania LH, poprzedzającego owulację, to również poziom LH, stabilny na skutek antykoncepcji, powoduje stabilne stężenia leptyny. Cella i wsp. [25] podają także, że stężenia leptyny u kobiet używających antykoncepcję nie zmieniają się w czasie cyklu i są tak samo niskie, jak niezmiennie się FSH i LH. Można przypuszczać, że stabilizacja stężeń leptyny związana jest z wywieraniem słabszych efektów w tkankach docelowych.

Hormonalna estrogenna terapia zastępcza (ERT)

Hipoteza o wpływie hormonalnej estrogennej terapii zastępczej na rozwój raka jajnika, mająca zwolenników i przeciwników, nie doczekała się całkowitego wyjaśnienia mimo licznych kontrolowanych badań klinicznych.

Z przeglądu badań, przedstawionych przez Sittisomwong i wsp. [29], w większości badań ERT zmniejsza ryzyko rozwoju raka jajnika, ale nieliczne badania wskazują na związek czasowy między stosowaniem estrogenów (>10 lat), a wzrostem ryzyka rozwoju tego raka [30]. Między innymi protokół WHI wskazuje na wzrost ryzyka rozwoju raka jajnika u kobiet używających dłuższy okres HRT (hormonal replacement therapy) [31].

Jeśli przyjąć, że leptyna ma udział w rozwoju raka jajnika, to jej stężenia powinny rosnać lub co najmniej zmieniać się na skutek używania HRT. Badania stężeń leptyny u kobiet w wieku 60-72 lat, używających HRT, wykazały jednak, że jej stężenia nie ulegały zmianie [32]. W badaniach Rosenbaum i wsp. [33] stężenia leptyny były wyższe u przed i pomenopauzalnych kobiet, ale nie były one również zależne od HRT, ale wyłącznie od odfuszczenia [34].

Z mini przeglądu przedstawionego przez Lazenec wynika [35], że istnieje różny rozkład receptora estrogennego beta ($ER\beta$) i alfa ($ER\alpha$) w jajniku i również inny jest wynik ich działania. W przypadku nowotworzenia ekspresja $ER\beta$ zanika, co ma odzwierciedlać zdolność supresji guza przez $ER\beta$. Wprowadzenie bowiem egzogennej $ER\beta$ redukowało proliferację linii komórkowych raka jajnika PEO14 o 50% w sposób zależny od liganda. Ta różnica w dystrybucji receptorów α i β oraz zanikanie receptorów β mogą być uznane według innych autorów za reakcje chorych z rakiem jajnika na leczenie tamoksyfenem [36].

Wysoki poziom gonadotropin

Inna z teorii – gonadotropinowa sugeruje, że wysokie poziomy gonadotropin w okresie około i pomenopauzalnym związane są z ryzykiem rozwoju raka jajnika; wczesna menopauza i związane z nią podwyższone stężenie gonadotropin byłyby odpowiedzialne za ryzyko rozwoju raka jajnika [37]. Nabłonek cyst inkluzyjnych, powstałych w jajniku po owulacji, miałby ulegać nowotworzeniu pod wpływem stymulującego wpływu estrogenów w obecności wysokich poziomów gonadotropin. Jednakże w innych

późniejszych badaniach stwierdzono, że w nabłonku cyst inkluzyjnych receptory estrogenowe nie występują [38].

Poza tym badania stężenia gonadotropin z banku surowic, zgromadzonych od 20.305 kobiet, nie potwierdziły tej hipotezy, gdyż średnie stężenia gonadotropin FSH i LH były nieco niższe u kobiet, u których wystąpił później rak jajnika [39].

Zapalny rak jajnika

Istnieje kilka dobrze udokumentowanych spostrzeżeń, że zapalenie może odgrywać – tak jak w powstawaniu innych raków – znaczącą rolę również w raku jajnika [40].

– Powtarzające się stany zapalne miednicy mniejszej (PID – *pelvic inflammatory disease*). W kontrolowanych badaniach klinicznych Risch i Howe [41] ryzyko to u kobiet, które nie ukończyły 60 roku życia, jest podwyższone (RR 3,08) na skutek nawracających zapaleń przebytych przed 20 rokiem życia. Według innych badań przewlekłe zapalenie, spowodowane *Chlamydia trachomatis*, ma związek z rozwojem śluzowego raka jajnika [42]. Również leptyna ma związek z zapaleniem. Wpływa stymulująco na funkcje makrofagów, a jej stężenie zwiększa się w stanach zapalnych [43]. Fakt, że IL-1 β , mediator odpowiedzi zapalnej, indukuje stężenie leptyny w miejscach, w których toczy się zapalenie, sugeruje jej znaczącą rolę w stanach zapalnych [44].

– Endometrioza, rozwijająca się w jajnikach na podłożu implantów endometrium, wiąże się z aktywacją makrofagów, podwyższeniem stężeń cytokin prozapalnych oraz poziomów czynników wzrostu, co może się wiązać z transformacją złośliwą [23]. Po raz pierwszy związek taki opisał Sampson w 1925 roku; na podłożu endometriozy rozwinęły się raki endometrialne. Autor ten podał nawet kryteria transformacji złośliwej [45]. Z przeglądu piśmiennictwa dokonanego przez Heaps wynika, że na podłożu endometriozy oprócz raków endometrialnych mogą rozwinąć się także raki jasnokomórkowe [46]. W normalnym endometrium występuje ekspresja zarówno genu leptyny, jak i jej receptora [47, 48]. U kobiet z endometriozą stężenie leptyny jest wyższe zarówno w surowicy, jak i w płynie otrzewnowym, w porównaniu z kobietami stanowiącymi grupę kontrolną [49]. Podobne wyniki uzyskali Mahutte i wsp. [50], którzy badali stężenie leptyny w płynie otrzewnowym kobiet z różnymi stopniami endometriozy w czasie laparoskopii. Istnieją publikacje na temat ekspresji genów leptyny i jej receptora w endometriozie [51, 52]. Angiogenna i mitogenna funkcja leptyny może być związana z powstawaniem endometriozy. Wykryto, że w implantach endometrium (endometriozie) ulega ekspresji mRNA leptyny, jak i jej receptora, podczas gdy w eutopowym endometrium ekspresji ulega tylko gen receptora leptyny. Według tych autorów zróżnicowana dystrybucja leptyny i jej receptora sugeruje rolę leptyny w patogenezie endometriozy [52].

- Teorię zapalną wspierają włoskie kontrolowane badania kliniczne. Kobiety, które z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów używały przewlekle aspirynę dłużej niż 6 miesięcy, miały zredukowane ryzyko rozwoju raka jajnika (RR 0,72) [53].
- Podobne dane, uzyskane z badania dwóch grup kobiet 8.000-14.000 pochodzą z Rochester w USA, ze Szwecji i Danii [54-56]. Aspiryna ma indukować apoptozę w komórkach raka jajnika na drodze obniżania aktywności kinazy białkowej Akt i obniżania ekspresji COX-2 [57].
- Udowodniono, że wycięcie macicy lub podwiązanie jajowodów ma protekcyjny wpływ na rozwój raka jajnika. Być może odcięcie drogi między jajnikami, a niższymi partiami narządu uniemożliwia penetrację czynników szkodliwych, przenoszonych drogą płciową [23, 41]. W badaniach Nowicki i wsp. [58] farmakologiczna gonadektomia nie wpływa na osoczowe poziomy leptyny, jeśli masa tłuszczu pozostaje niezmienną, natomiast obustronne wycięcie jajników, likwidujące ryzyko rozwoju raka jajnika, obniża stężenie surowicze leptyny [59].
- Opiswany związek rozwoju raka jajnika z ekspozycją narządów płciowych na talk (pudry, dezodoranty) lub azbest (kontakt z odzieżą, zawierającą włókna azbestowe, osób zawodowo narażonych na azbest) został ostatnio podważony [60, 61]. Z metaanalizy dziewięciu badań kobiet, używających wytalkowanych antykoncepcyjnych błon naszyjkowych, nie wynika, że istnieje związek między ekspozycją na talk a rozwojem raka jajnika [62].
- Stwierdzono, że częściej na raka jajnika chorują kobiety mające lepsze warunki życia [5, 6]. Z badań Sekhon i wsp. [63] wynika, że kobiety otyłe (BMI > 30 kg/m²) mają większe ryzyko zachorowania na raka jajnika. Dane literaturowe ostatnich lat jednoznacznie wskazują, że stężenie leptyny u kobiet otyłych jest wyższe niż u szczupłych. Stwierdzono jednocześnie, że stężenie leptyny koreluje ze wskaźnikiem masy ciała BMI (p < 0,001) [63] i odsetkiem tłuszczu w ciele [62]. Z tymi sugestiami związana jest hipoteza opracowana przez Parazzini i wsp. [7], oparta na wynikach kontrolowanych badań klinicznych (971 kobiet chorych na raka jajnika i 2.738 kobiet stanowiących grupę kontrolną). Zakłada ona, że ponad 40% przypadków zachorowań na raka jajnika w populacji włoskiej, wyjaśnionych osiągalną wiedzą, można by uniknąć, wdrażając działania prewencyjne. Za rozwój raka jajnika odpowiedzialne są bowiem: niskie spożycie zielonych warzyw, niestosowanie środków antykoncepcyjnych i wysokie spożycie tłuszczu (24%, 12% i 7% odpowiednio). Sposób odżywiania, a zwłaszcza pobór kalorii, związany jest z BMI i zawartością tłuszczu w ciele. Jak już wspomniano, z BMI w sposób bezpośrednio zależny koreluje stężenie leptyny.

Inne

W 2004 roku Shih i Kurman [65] opublikowali teorię powstania raka jajnika, opartą na badaniach kliniczno-patologicznych i molekularnych. Według tych autorów istnieją dwie drogi powstawania raka jajnika. Jedna z nich (typ I), to wzrastanie raka z form typu *borderline*, podczas gdy druga (typ II), to tworzenie się raka *de novo*. Typ I związany jest ze zmianami takimi jak: mutacje *BRAF* i *KRAS* dla raka surowiczego, *KRAS* dla raka śluzowego i β *kateniny* i *PTEN* dla niestabilności satelitarnej i raka endometrioidalnego; są to raki o mniejszej złośliwości (niskie G). W II typie, bardziej złośliwym, o szybkim rozwoju (w tym bardzo złośliwy rak surowiczy, *malignant mixed mesodermal tumors, carcinosarcoma*) zmiany molekularne są mniej poznane. Wiadomo, że towarzyszą mu mutacje p53 (około 50-80%) oraz nadekspresja apolipoproteiny E.

Apolipoproteina E nie jest wykrywana w normalnym nabłonku jajnika, natomiast w II typie raka jajnika jej immunoreaktywność wykryto w 66% przypadkach, w porównaniu do 12% przypadków raka typu I. Poza tym zahamowanie ekspresji apolipoproteiny E w hodowlach komórkowych raka jajnika *in vitro* indukowało w nich apoptozę, co sugeruje, że apolipoproteina E jest ważna we wzroście i przeżyciu komórek [66].

Apolipoproteina E należy do grupy apolipoprotein, których funkcja nie do końca została poznana. Do grupy tych związków należy również apolipoproteina J – (klusteryna). W badaniach Hough i wsp. [67] jest ona jednym z niewielu genów, wykazujących nadekspresję w rakach jajnika. W innych badaniach jej obniżoną ekspresję stwierdzono w komórkach różnych raków. Indukuje ona apoptozę oraz redukuje zdolność wzrostu komórek [66, 67]. Jednocześnie apolipoproteina J należy do substancji wiążących leptynę w surowicy krwi [10, 11, 67]. W roku 2004 Choi i wsp. [68] badali ekspresję receptorów leptyny w immortalizowanych komórkach nabłonka jajnika i liniach komórkowych raka jajnika. Zarówno krótkie, jak i długie izoformy receptora leptyny wykazywały ekspresję w różnych liniach komórkowych (BG-1, OVCAR-3, SKOV03) i stymulowały fosforylację kaskady białek szlaku sygnałowego kinazy białkowej, aktywowanej przez mitogeny (MAPK – *mitogen activated protein kinase*). W roku 2006, ekspresję leptyny i jej receptora, zarówno długich jak i krótkich izoform, wykazano w różnych typach histologicznych jajnika – oprócz typu śluzowego. Ponadto dodanie leptyny do hodowli komórkowych raka jajnika stymulowało ich wzrost [69].

Rozważając przedstawione teorie rozwoju raka jajnika i ich związek z leptyną, prawdopodobnym wydaje się udział omawianej cytokiny w rozwoju raka gonady żeńskiej. Sugerowałaby to również obecność leptyny i jej receptora w tkankach raka jajnika oraz jej stymulujący wpływ na wzrost linii komórkowych tego raka.

Dr med. Anna Markowska

Klinika Perinatologii i Chorób Kobietych AM w Poznaniu
ul. Polna 33, 60-535 Poznań

Piśmiennictwo

1. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P i wsp. Carcinoma of the ovary. *In J Epidemiol Biostat FIGO* 2001; 24: 115.
2. Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. Review. *Cancer* 1993; 2 suppl. 71: 517-23.
3. Wojciechowska W, Didkowska J, Tarkowski i wsp. *Nowotwory złośliwe w Polsce w roku 2003. Cancer in Poland in 2003*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, 2005.
4. Hartagae PA, Whittemore AS, Itnyre J i wsp. Rates and risk of ovarian cancer in subgroups of white women in the United States. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 760-4.
5. Fathalla MF. Factors in the causation and incidence of ovarian cancer. *Obstet Gynecol Surv* 1972; 27: 751-68.
6. Wynder E, Dodo H, Barber HRK. Epidemiology of cancer of the ovary. *Cancer* 1969; 23: 352-70.
7. Parazzini F, Chatenoud L, Chiantera V i wsp. Population attributable risk for ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: 520-4.
8. Venn A, Watson L, Lumley J i wsp. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and *in vitro* fertilization. *Lancet* 1995; 346: 995-1000.
9. Bristow RE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility and ovarian cancer risk. *Fertil Steril* 1966; 66: 499-507.
10. Ahima RS, Saper CB, Flier JS i wsp. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 2000; 24: 1579-83.
11. Sagava N, Yura S, Mise H i wsp. Role of leptin in pregnancy – a review. *Placenta* 2002; 23 suppl. A, *Trophoblast Res.* 16, 80-85.
12. Spicer LJ, Francisco CC. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology* 1997; 38: 3374-9.
13. Tataranni PA, Monroe MB, Dueck CA i wsp. Adiposity, plasma leptin concentration and reproductive function in active and sedentary females. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 818-21.
14. Stewart DE. Reproductive functions in eating disorders. *Ann Med* 1992; 24: 287-91.
15. Bates GW, Bates SR, Whitworth NS. Reproductive failure in women who practice weight control. *Fertil and Steril* 1982; 37: 373-8.
16. Carro E, Senaris RH, Seoane LM i wsp. Role of growth hormone (GH) – releasing hormone and somatostatin on leptin – induced GH secretion. *Neuroendocrinology* 1999; 69: 3-10.
17. Zachow BJ, Magoffin DA. Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle-stimulating hormone-dependent estradiol-17 beta production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 1997; 128: 847-50.
18. Karlsson C, Lindell K, Svensson E i wsp. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4144-84.
19. Caro JF, Kolaczynski JV, Nyce MR i wsp. Decreased cerebrospinal fluid serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348: 159-161.
20. Dominguez F, Pellicer A, Simon C. Paracrine dialogue in implantation. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 186: 175-81.
21. Auersperg N, Maines-Bandiera SL, Dyck HG. Ovarian carcinogenesis and the biology of ovarian surface epithelium. *J Cell Physiol* 1997; 173: 261-5.
22. Hutson R., Ramsdale J, Wells M. p53 protein expression in putative precursor lesion of epithelial ovarian cancer. *Histopathology* 1995; 27: 367-71.
23. Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. Review. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1459-67.
24. Holschneider CH H, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 3-10.
25. Cella F, Giordano G, Cordera R. Serum leptin concentration during the menstrual cycle in normal-weight women: effects of an oral triphasic estrogen-progestin medication. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 174-8.
26. Paolisso G, Rizzo MR, Mazziotti G i wsp. Lack of association between changes in plasma leptin concentration and food intake during the menstrual cycle. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 490-5.
27. Mills PY, Ziegler MG, Morrison TA. Leptin is related to epinephrine levels but not reproductive hormone levels in cycling African-American and Caucasian women. *Life Sci* 1998; 63: 617-23.
28. Theirmaa T, Luukka V, Rouru J i wsp. Correlation between circulating leptin and luteinizing hormone during the menstrual cycle in normal-weight women. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 190-4.
29. Sittisomwong T, Suneja A, Kudelka AP i wsp. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2000; 21: 348-54.
30. Riman T, Nilsson S, Persson IR. Review of epidemiological evidence for reproductive and hormonal factors in relation to the risk of epithelial ovarian malignancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 783-95.
31. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM i wsp. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 1739-48.
32. Kohrt WM, Landt M, Birge SJ Jr. Serum leptin levels are reduced in response to exercise training, but not hormone replacement therapy, in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3980-5.
33. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J i wsp. Effect of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 81: 3424-7.
34. Di Carlo C, Tommaselli GA, Nappi C. Effects of sex steroid hormones and menopause on serum leptin concentrations. Review. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 479-91.
35. Lazennec G. Estrogen receptor beta, a possible tumor suppressor involved in ovarian carcinogenesis. Review. *Cancer Lett* 2006; 231: 151-7.
36. Hatch KD, Beecham JB, Blessing JA I wsp. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen. A Gynecologic Oncology Group Study of second-line therapy in 105 patients. *Cancer* 1991; 68: 269-71.
37. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 717-21.
38. Cramer DW. Epidemiologic aspects of early menopause and ovarian cancer. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 1990; 592: 363-75.
39. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Gordon GB i wsp. Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. *JAMA* 1995; 274: 1926-30.
40. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA, Cancer J Clin* 2006; 56: 69-83.
41. Risch HA, Howe GR. Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 1995; 4: 447-51.
42. Makhtarulina SV, Ashrafi LA. A molecular study of chlamydia trachomatis (CT) infection and ovarian epithelial carcinoma (OEC). *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 suppl. 3. Abstr. 139.
43. Bornstein SR, Abu-Asab M, Glasow A i wsp. Immunohistochemical and ultrastructural localization of leptin and leptin receptor in human white adipose tissue and differentiating human adipose cells in primary culture. *Diabetes* 2000; 49: 532-8.
44. Faggioni R, Fantuzzi G, Fuller J i wsp. IL- 1 β mediates leptin induction during inflammation. *Am J Physiol* 1998; 274: R 204- R 208.
45. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925; 10: 1-72.
46. Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS. Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 1023-8.
47. Gonzales RR, Caballero-Campo P, Jasper M i wsp. Leptin and leptin receptor are expressed in the human endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4883-8.
48. Cervero A, Horcajadas JA, Martin J i wsp. The leptin system during human endometrial receptivity and preimplantation development. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2442-51.
49. Matarese G, Alviggi C, Sanna V i wsp. Increased leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2483-7.
50. Mahutte NG, Matalliotakis IM, Goumenou AG i wsp. Inverse correlation between peritoneal fluid leptin concentrations and the extent of endometriosis. *Hum Reprod* 2003; 6: 1205-9.
51. Lima-Couy J, Cervero A, Bonilla-Musoles F i wsp. Endometrial leptin and leptin receptor expression in women with severe/moderate endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 777-82.
52. Wu MH, Chuang PC, Chen HM i wsp. Increased leptin expression in endometriosis cells is associated with endometrial stromal cell proliferation and leptin gene up- regulation. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 456-64.
53. Tavani A, Gallus S, LaVecchia C i wsp. Aspirin and ovarian cancer: an Italian case-control study. *Ann Oncol* 2000; 11: 1171-3.
54. Katusic S, Beard CM, Kurland LT i wsp. Occurrence of malignant neoplasms in the Rochester, Minnesota, rheumatoid arthritis cohort. *Am J Med* 1985; 78 (Suppl. 1A): 50-5.
55. Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A i wsp. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 307-11.
56. Mellemkjaer L, Linet MS, Gridley G i wsp. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1753-7.

57. Munkarah AR, Uddin S, Hussain A i wsp. Aspiryn induces apoptosis in ovarian cancer cells via inhibition of Akt activity and down regulation of COX-2 expression. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 suppl 3. Abstr. 174.
58. Nowicki M, Adamkiewicz G, Bryc W I wsp. The influence of luteinizing hormone-releasing hormone analog on serum leptin and body composition in women with solitary uterine myoma. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 340-4.
59. Messinis IE, Milingos SD, Alexandris E i wsp. Leptin concern trations in normal women following bilateral ovariectomy. *Hum Reprod* 1999; 14: 913-8.
60. Harlow BL, Hartge PA. A review of perineal talc exposure and risk of ovarian cancer *Regul Toxicol Pharmacol* 1995; 21: 254-60.
61. Heller DS., Gordon RE, Westhoff C I wsp. Asbestos exposure and ovarian fiber burden. *Am J Ind Med* 1996; 29: 435-9.
62. Huncharek M, Muscat J. Use of cosmetic talc on contraceptive diaphragms and risk of ovarian cancer: A meta-analysis of nine observational studies. Ovarian cancer: Prevention and Detection of the disease and its Recurrence. *Symposium Pittsburgh* 2005, abstract.
63. Sekhon M, Beehler GP, Baker J i wsp. Obesity and risk of ovarian cancer. Ovarian cancer: Prevention and Detection of the disease and its recurrence. *Symposium Pittsburgh* 2005, abstract.
64. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
65. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis. A proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. Review. *Am J Pathol* 2004; 164: 1511-8.
66. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 1990; 31: 545-8.
67. Hough CD, Cho KR, Zonderman AB i wsp. Coordinately up-regulated genes in ovarian cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 3869-76.
68. Choi JK, Park SH, Leung PC I wsp. Expression of leptin receptors and potential effects of leptin on the cell growth and activation of mitogen-activated protein kinases in ovarian cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 207-10.
69. Kim KT, Kim SH, Moon H. Expression of immunoreactive leptin and its receptor on the cell growth and proliferation in the ovarian cancer: A preliminary report. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 suppl. 3, abstr 309.

Otrzymano: 17 listopada 2006 r.

Przyjęto do druku: 12 grudnia 2006 r.