

Klaudia Kwiatkowska, Anna Pawłowska, Dorota Suszczyk,
Monika Bilska, Rafał Tarkowski, Jan Kotarski, Iwona Wertel

Received: 05.12.2017
Accepted: 15.12.2017
Published: 29.12.2017

Czy otyłość zwiększa ryzyko zachorowania na raka jajnika? Przegląd literatury

Does obesity increase the risk of ovarian cancer? A literature review

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Iwona Wertel, I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin, e-mail: iwona.wertel@wp.pl

I Chair and Department of Oncological Gynaecology and Gynaecology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Correspondence: Iwona Wertel, MD PhD, I Chair and Department of Oncological Gynaecology and Gynaecology, Medical University of Lublin, Staszica 16, 20-081 Lublin, e-mail: iwona.wertel@wp.pl

Streszczenie

Otyłość to jedna z chorób cywilizacyjnych XXI wieku, od dawna wiązana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia, cukrzycy czy nowotworów. Z badań epidemiologicznych wynika, że szczupła sylwetka (wskaźnik masy ciała – *body mass index*, BMI na poziomie 21–23 kg/m²) pozwala uniknąć do 20% nowotworów związanych z nadmiarem tkanki tłuszczowej. Z kolei przyrost masy ciała (BMI powyżej 25 kg/m²) podwyższa ryzyko zachorowania na nowotwór – mniej więcej półtora raza w porównaniu z ryzykiem przy prawidłowym BMI. Przybywa dowodów na to, że wysokie BMI może także zwiększać prawdopodobieństwo nawrotów raka i umieralność spowodowaną przez nowotwory czy osłabiać skuteczność chemoterapii. W przypadku licznych nowotworów, takich jak rak okrężnicy, gruczolakorak przełyku, rak piersi, trzonu macicy, nerki lub trzustki, związek z otyłością został naukowo udowodniony, natomiast wyniki badań analizujących związek otyłości z rakiem jajnika nie są jednoznaczne. Niektóre badania potwierdzają wzrost ryzyka zachorowania u kobiet otyłych, inne nie wykazują tej zależności albo wręcz wskazują na wyższe wskaźniki przeżywalności otyłych chorych z rakiem jajnika, co jest określane jako paradoks otyłości. Podczas przeglądu literatury przykuwa uwagę różnorodność metodyki badań – być może właśnie to jest przyczyną tak rozbieżnych wyników prac. W artykule scharakteryzowano wybrane substancje produkowane przez tkankę tłuszczową, które odgrywają istotną rolę w indukcji stanu zapalnego. Ponadto przedstawiono dane z piśmiennictwa dotyczące związków otyłości z zachorowaniem na raka jajnika.

Słowa kluczowe: rak jajnika, otyłość, BMI, stan zapalny

Abstract

Obesity is one of the twenty-first century civilization diseases, which has been long linked to an increased risk of cardiovascular diseases, diabetes and cancer. Epidemiological data show that a slim body (body mass index, BMI 21–23 kg/m²) allows to avoid 20% of cancers related to excess fat tissue. Increased body weight (BMI >25 kg/m²) is associated with approximately 1.5-fold higher risk of cancer compared to the risk with normal BMI. There is growing evidence that high BMI may also increase the risk of cancer recurrence and mortality as well as reduce the efficacy of chemotherapy. While the relationship between obesity and numerous cancers, such as colon cancer, esophageal adenocarcinoma, breast cancer, endometrial cancer, kidney and pancreatic cancer, has been scientifically proven, studies assessing the relationship between ovarian cancer and obesity remain inconclusive. Some studies confirm the increased risk of cancer in obese women, whereas other authors do not show this correlation or even point to higher survival rates among obese patients with ovarian cancer, which is known as the obesity paradox. A variety of research methodologies may be found in the literature. Perhaps this is the reason for the significant divergence of results obtained in different studies. The aim of the paper was to describe selected substances produced by the adipose tissue, which play a crucial role in the induction of inflammation. We also present literature data on the relationship between obesity and ovarian cancer.

Keywords: ovarian cancer, obesity, BMI, inflammation

WSTĘP

Rak jajnika to jeden z najczęściej występujących nowotworów u kobiet w Polsce. W I i II stopniu zaawansowania klinicznego według International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) choroba jest skąpoobjawowa, co przekłada się na późne rozpoznawanie nowotworu, najczęściej w stadiach III i IV, kiedy obecne są już przerzuty wewnątrztrzewnowe lub odległe. Skutkuje to wysoką śmiertelnością pacjentek, o czym świadczy czwarte miejsce raka jajnika pod względem liczby zgonów – po nowotworach płuca, sutka i jelita grubego.

Patogeneza raka jajnika nie została jeszcze w pełni poznana. Wśród czynników ryzyka wymienia się nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*, zespoły dziedzicznego raka piersi i jajnika, rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha typu II), bezdieta, długotrwałą stymulację owulacji i nieskuteczne próby zapłodnienia metodą *in vitro*⁽¹⁾. W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się otyłości jako jednemu z czynników ryzyka⁽²⁻⁴⁾.

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia około 1,6 mld ludzi na świecie ma nadwagę, a u 522 mln występuje otyłość. Opisane zjawiska dotyczą każdej grupy wiekowej, rasy i płci. W ostatnich dwóch dekadach liczba osób otyłych się potroiła⁽⁵⁾.

Otyłość jest najczęściej postrzegana wyłącznie jako problem estetyczny, jednak jej konsekwencje są znacznie poważniejsze. Jest ona czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju chorób układu krążenia, cukrzycy i nowotworów⁽⁶⁾. W ich patogenieze znaczącą rolę odgrywa stan zapalny, do którego przyczyniają się substancje produkowane przez tkankę tłuszczową: adiponektyna, leptyna, rezystyna, wisfatyna, angiotensynogen, białko angiopoetynopodobne 2 (ANGPTL2), białko C-reaktywne (CRP), czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α) czy interleukiny 6 i 18 (IL-6 i IL-18)⁽⁷⁾.

Praca ma na celu przedstawienie danych dotyczących związków otyłości z rakiem jajnika oraz próbę odpowiedzi na pytanie, czy otyłość zwiększa ryzyko zachorowania na ten nowotwór złośliwy.

METODOLOGIA

Praca ma charakter *narrative review* z uwzględnieniem literatury krajowej i zagranicznej, istotnej według autorów w kontekście odpowiedzi na pytanie zadane w tytule. W przeglądzie piśmiennictwa wykorzystano bazy danych Medline/PubMed i Google Scholar oraz następujące słowa kluczowe: *ovarian cancer and risk factors, obesity, BMI, inflammation*.

WYNIKI I OMÓWIENIE

Zależności między stanem zapalnym a procesem nowotworowym interesują badaczy od ponad wieku. Za prekursora badań w tym zakresie można uznać Rudolfa Virchowa, który w 1863 roku odkrył, że limfocyty infiltrują

INTRODUCTION

Ovarian cancer is one of the most common female malignancies in Poland. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) stage I and II ovarian cancer is generally asymptomatic, which delays the diagnosis to stage III and IV, when intraperitoneal or distant metastases occur. This results in high mortality as evidenced by the fact that ovarian cancer is the fourth leading cause of death after lung, breast and colon cancer.

The pathogenesis of ovarian cancer is not fully understood. Risk factors for ovarian cancer include *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations, hereditary breast and ovarian cancer syndromes, family history of hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome II), infertility, long-term stimulation of ovulation and unsuccessful *in vitro* fertilization⁽¹⁾. Recently, more attention has been paid to obesity as one of risk factors⁽²⁻⁴⁾.

According to the World Health Organization (WHO), there are around 1.6 billion overweight people and 522 million obese people in the world. These phenomena concern every age group, race and gender. The number of obese people has tripled over the last two decades⁽⁵⁾.

Obesity is usually perceived as a purely esthetic problem; however, its consequences are far more serious. It is a risk factor for cardiovascular diseases, diabetes and cancer⁽⁶⁾. Inflammatory processes, which are also induced by substances produced by the adipose tissue, such as adiponectin, leptin, resistin, visfatin, angiotensinogen, angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor α (TNF- α) or interleukin-6 and interleukin-18 (IL-6 and IL-18), play a crucial role in the pathogenesis of these diseases⁽⁷⁾.

The aim of the paper was to present data on the relationship between obesity and ovarian cancer as well as to verify whether obesity increases the risk of this malignancy.

MATERIAL AND METHODS

This was a narrative review of home and foreign literature which we considered relevant in the context of the answer to the question asked in the title. Databases such as Medline/PubMed and Google Scholar with keywords such as “ovarian cancer and risk factors”, “obesity”, “BMI”, “inflammation”, were used.

RESULTS AND DISCUSSION

The relationship between inflammation and neoplastic processes has been of interest to researchers for over a century. Rudolf Virchow, who in 1863 discovered that cancerous tissue is infiltrated by lymphocytes and proposed a thesis that chronic inflammation induces neoplastic transformation, may be considered a precursor in this field⁽⁸⁾. Today, this knowledge has expanded owing to new technologies. Excess adipose tissue in obesity increases

tkankę nowotworową, i wysunął tezę, że przewlekły stan zapalny indukuje nowotworzenie⁽⁸⁾. Współcześnie, dzięki nowym technologiom, wiemy znacznie więcej. Nadmiar tkanki tłuszczowej obserwowany w otyłości przyczynia się do wzmocnienia stanu zapalnego, co może być przyczyną częstszego występowania nowotworów u osób otyłych⁽⁷⁾.

Schouten i wsp., badający zależność między wartością wskaźnika masy ciała (*body mass index*, BMI) a ryzykiem zachorowania na raka jajnika, doszli do wniosku, iż u otyłych kobiet przed menopauzą, w odróżnieniu od kobiet po menopauzie, ryzyko to jest większe^(9,10). Nieliczne badania opisują związek podwyższonego BMI z ryzykiem raka jajnika w zależności od typu histologicznego nowotworu. Wykazano korelację między wysokim BMI a zwiększonym ryzykiem inwazyjnego raka endometroidalnego i śluzowego czy jasnomórkowego. Podobna zależność została odnotowana u pacjentek z surowiczym rakiem jajnika o niskiej złośliwości (*low-grade serous ovarian cancer*)⁽³⁾.

Jak podają Nieman i wsp., podczas interakcji z komórkami raka adipocyty ulegają przekształceniu w adipocyty związane z rakiem (*cancer-associated adipocytes*) i zyskują funkcje wspierające rozwój nowotworu. Wpływają na migrację i inwazję komórek nowotworowych oraz uwalniają w procesie lipolizy kwasy tłuszczowe, które są następnie używane do produkcji energii przez komórki nowotworowe⁽¹¹⁾.

Oprócz zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy otyłość wiąże się także z większą agresywnością rozwijającego się nowotworu⁽¹²⁾. Dzieje się tak z powodu ingerencji substancji wydzielanych przez tkankę tłuszczową w procesy proliferacji komórek oraz w ścieżki sygnałowe przerzutowania nowotworu⁽¹²⁾. Znaczącą rolę w kontrolowaniu tych procesów odgrywają insulinopodobne czynniki wzrostu (*insulin-like growth factor*, IGF) i substancje z nimi związane. Współistniejąca z otyłością insulinoooporność powoduje wzrost wątrobowej syntezy IGF⁽¹³⁾. Zarówno IGF-1, jak i IGF-2 są syntetyzowane również w komórkach raka jajnika. Wykazano, że cząsteczki te stymulują proliferację komórek, angiogenezę i inwazyjność⁽¹⁴⁾. Natomiast białka wiążące IGF (*insulin-like growth factor-binding protein*, IGFBP), zmniejszając liczbę biologicznie aktywnych cząsteczek IGF, hamują te efekty⁽¹⁵⁾.

Częstsze występowanie nowotworów u osób otyłych doprowadziło do powstania hipotezy adipokinowej. Adipokiny, czyli aktywne biologicznie substancje wytwarzane i wydzielane przez tkankę tłuszczową, wykazują działanie autokrynne, parakrynne i endokrynne, stymulując na wiele sposobów proces nowotworzenia⁽¹⁶⁾.

Jedną z najlepiej poznanych adipokin jest leptyna, która bierze udział w regulacji apetytu i metabolizmu, a także działa pobudzająco na funkcje makrofagów. Jej stężenie wzrasta w miejscu zapalenia po stymulacji IL-1 β . Coraz więcej danych wskazuje, że w dużym stopniu przyczynia się to do rozwoju raka jajnika^(17,18). W 2006 roku grupa badaczy wykazała ekspresję zarówno leptyny, jak i jej receptora w prawie wszystkich (z wyjątkiem śluzowego) typach nowotworów jajnika. Dodanie leptyny do hodowli

inflammation, which may contribute to an increased risk of cancer in obese individuals⁽⁷⁾.

Schouten et al., who investigated the relationship between body mass index (BMI) and the risk of ovarian cancer found that the risk was higher in premenopausal vs. postmenopausal obese women^(9,10). Only few studies describe the relationship between increased BMI and the risk of some histological subtypes of ovarian cancer. A correlation was demonstrated between high BMI and an increased risk of invasive endometrial cancer, mucinous adenocarcinoma or clear cell carcinoma. A similar relationship was reported in patients with low-grade serous ovarian cancer⁽³⁾.

As reported by Nieman et al., during adipocytes interaction with cancer cells, they differentiate into cancer-associated adipocytes and acquire pro-oncogenic functions. They have effects on cancer cell migration and invasion as well as release fatty acids in the process of lipolysis, which are then used by cancer cells to produce energy⁽¹¹⁾.

In addition to the increased risk of malignancy, obesity is also associated with higher tumor grade⁽¹²⁾. This is due to the interference of substances secreted by adipose tissue with proliferative processes and signaling pathways involved in metastases⁽¹²⁾. Insulin-like growth factors (IGF) and the associated substances play a significant role in controlling these processes. Insulin resistance in obesity increases hepatic IGF synthesis⁽¹³⁾. Both IGF-1 and IGF-2 are also synthesized by ovarian cancer cells. These molecules have been shown to stimulate cell proliferation, angiogenesis and invasiveness⁽¹⁴⁾. Insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBP), on the other hand, inhibit these effects by reducing the number of biologically active IGFs⁽¹⁵⁾.

More frequent occurrence of cancer in obese patients resulted in the adipokine hypothesis. Adipokines, i.e. biologically active substances produced and secreted by adipose tissue, exhibit autocrine, paracrine and endocrine effects, thus stimulating the process of carcinogenesis in many different ways⁽¹⁶⁾.

Leptin, which is involved in appetite and metabolism regulation as well as has stimulatory effects on macrophage functions, is one of the best-known adipokines. Its levels increase at the site of inflammation after IL-1 β stimulation. There is increasing data to support that leptin significantly contributes to ovarian cancer^(17,18). In 2006, a team of researchers detected the expression of both leptin and its receptor in almost all (except for mucinous adenocarcinoma) types of ovarian cancer. Addition of leptin into ovarian cancer cell culture stimulated the growth of these cells^(17,19).

Resistin, which is secreted mainly by visceral adipose tissue, is another adipokine. Numerous experiments have provided evidence for its involvement in the induction of inflammatory processes. Serum levels of resistin are significantly increased in patients with chronic inflammation, leading to the induction of ovarian carcinogenesis. Unfortunately, the data supporting the direct relationship between resistin and the disease is insufficient⁽²⁰⁾.

komórek nowotworowych wyizolowanych z jajnika pobudzało ich wzrost^(17,19).

Inną adipokina, wydzielaną głównie przez wisceralną tkankę tłuszczową, jest rezystyna. Liczne eksperymenty dostarczają dowodów na jej udział w indukcji procesu zapalnego. Stężenie rezystyny znacząco wzrasta w surowicy chorych z przewlekłymi procesami zapalnymi, które indukują kancerogenezę raka jajnika. Niestety wciąż istnieje zbyt mało danych, by bezpośrednio powiązać rezystynę z tą chorobą⁽²⁰⁾.

Stosunkowo słabo poznana adipokina jest wisfatyna. Dotychczas nie udało się bezpośrednio powiązać jej z kancerogenezą w narządach rodnych, istnieją natomiast doniesienia o jej udziale w patogenezie raka gruczołu krokowego⁽²⁰⁾ i nowotworów przewodu pokarmowego⁽²¹⁾. Zwiększoną ekspresję wisfatyny wykazują komórki wyjątkowo odporne na chemioterapię. Dowiedziono, że wisfatyna działa antyapoptotycznie. W neutrofilach zmniejsza aktywność kaspazy 3⁽²²⁾, a w monocytach aktywuje wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy kinaz – PI3K/Akt⁽²³⁾. Szlak ten kontroluje też syntezę metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej i czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), uczestniczących w procesach angiogenezy. Obecność wisfatyny zapewnia więc komórkom nowotworowym zdolność do przerzutowania i oporność na chemioterapię. Ponadto wisfatyna, jak wykazały badania eksperymentalne na komórkach miocytów mysich, indukuje stres oksydacyjny poprzez aktywację szlaku sygnałowego NF-κB i syntezę wolnych rodników tlenowych. Dodatkowo wzmacnia stan zapalny przez stymulację monocytów do syntezy licznych cytokin (IL-1β, IL-6 i TNF-α) oraz zwiększa ekspresję cząsteczek kostymulujących⁽²⁴⁾.

Adiponektyna to substancja, której stężenie w surowicy maleje wraz ze wzrostem masy ciała. Wykazuje ona działanie przeciwzapalne, zmniejsza bowiem aktywność proliferacyjną mielomonocytów, zapobiega adhezji monocytów do śródbłonna i hamuje syntezę cząsteczek adhezyjnych, takich jak ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) czy VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*). Niedobór adiponektyny u osób otyłych ułatwia powstawanie przewlekłego stanu zapalnego, co może mieć związek z rozwojem nowotworów, w tym raka jajnika⁽¹⁸⁾.

Białko C-reaktywne (*C-reactive protein*, CRP) jest ściśle związane z zapaleniem i należy do jego głównych wykładników diagnostycznych. Od niedawna bada się funkcjonowanie CRP jako adipokiny. Białko to jest produkowane zarówno w preadipocytach, jak i w dojrzałych komórkach tkanki tłuszczowej. Dowiedziono, że jego stężenie koreluje z poziomem adiponektyny, również produkowanej przez tę tkankę. Oznaczenia stężenia białka C-reaktywnego w konfrontacji z danymi klinicznymi prowadzono głównie u chorych na raka jelita grubego i otyłych. Wykazano, iż zwiększone stężenie CRP pozostaje w ścisłej zależności z obniżonym odsetkiem limfocytów we krwi obwodowej. Może to świadczyć o osłabionej odpowiedzi układu odpornościowego wobec rozwijającego się nowotworu.

Visfatin is a relatively poorly understood adipokine. Although the relationship between visfatin and carcinogenesis of the female reproductive system has not been established, there are reports indicating its involvement in the pathogenesis of prostate⁽²⁰⁾ and gastrointestinal cancer⁽²¹⁾. Increased expression of visfatin is found in cells extremely resistant to chemotherapy. It was demonstrated that visfatin has antiapoptotic effects. It reduces caspase 3 activity in neutrophils⁽²²⁾ and activates the intracellular kinase signaling pathway (PI3K-Akt) in monocytes⁽²³⁾. This pathway also controls the synthesis of extracellular matrix metalloproteinases and vascular endothelial growth factor (VEGF), which are involved in angiogenesis. Therefore, visfatin mediates cancer metastasis and resistance to chemotherapy. Furthermore, experimental studies in murine myocytes demonstrated that visfatin induced oxidative stress by activating the NF-κB signaling pathway and the synthesis of free oxygen radicals. Additionally, it increases inflammation by stimulating monocytes to synthesize multiple cytokines (IL-1β, IL-6 and TNF-α) and enhances the expression of co-stimulatory molecules⁽²⁴⁾.

Adiponectin is a substance whose serum levels decrease with increasing body weight. It has anti-inflammatory action by reducing the proliferative activity of myelocytes; prevents monocyte adhesion to the endothelium and inhibits the synthesis of adhesion molecules such as ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) or VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1). Deficiency of adiponectins in obese individuals promotes chronic inflammation, which may be associated with carcinogenesis, including ovarian cancer⁽¹⁸⁾.

C-reactive protein (CRP) is closely related to inflammation and is one of its main diagnostic exponents. The functioning of CRP as adipokine has been recently investigated. The protein is produced in both pre-adipocytes and mature adipocytes. Its levels were shown to correlate with the levels of adiponectin, which is also produced by this tissue. Determination of CRP levels in the context of clinical data was mainly performed in patients with colorectal and rectal cancer. It was shown that elevated CRP is closely related to a decreased peripheral lymphocyte count, which may indicate compromised immune responses to a developing tumor. This is supported by statistics, which show that the rates of 2-year survival after colon cancer surgery are significantly higher in patients with low baseline CRP compared to those with increased CRP (90% and 47%, respectively). CRP may be therefore used to qualify patients for surgical treatment⁽²⁵⁾. It was found that CRP increases the risk of ovarian cancer particularly in overweight and obese women⁽³⁾.

In order to increase the reliability of CRP measurements, a simultaneous serum albumin determination is performed. The relationship between albumin and CRP levels allowed to develop the Glasgow Prognostic Score (GPS). The prognostic value of GPS has been proved for a number of tumors, including ovarian cancer⁽²⁶⁾.

Przemawiają za tym statystyki, zgodnie z którymi odsetek dwuletnich przeżyć po operacji raka jelita grubego jest znacznie większy u pacjentów z wyjściowo niskim poziomem CRP w porównaniu z osobami z poziomem podwyższonym (odpowiednio 90% i 47%). CRP może więc być wykorzystywane w klasyfikacji chorych do zabiegu operacyjnego⁽²⁵⁾. Stwierdzono, że wysoki poziom CRP zwiększa ryzyko rozwoju raka jajnika szczególnie u kobiet z nadwagą i otyłością⁽³⁾.

Aby zwiększyć wiarygodność oznaczeń CRP, postanowiono oznaczać jednocześnie poziom albuminy w surowicy. Zależność między poziomem albuminy a CPR pozwoliła stworzyć Glasgow Prognostic Score. Prognostyczną wartość tego wskaźnika udowodniono w przypadku wielu nowotworów, także raka jajnika⁽²⁶⁾.

Inną substancją wytwarzaną przez tkankę tłuszczową jest interleukina 6, cytokina, której nadmiar – obserwowany w otyłości – może się przyczyniać do rozwoju szeregu nowotworów. Warto dodać, że IL-6 jest często produkowana przez sam nowotwór. Powoduje to przewagę odpowiedzi typu Th2 nad Th1, korelującą ze stopniem zaawansowania choroby. IL-6 wykazuje właściwości antyapoptotyczne, co udowodniono m.in. w komórkach raka stercza, raka nerki czy szpiczaka mnogiego. IL-6 pobudza również wytwarzanie czynników proangiogennych, w tym VEGF, który stymuluje proces angiogenezy i uaktywnia liczne metaloproteinazy biorące udział w przerzutowaniu, umożliwiając dalszy rozwój choroby. Ponadto IL-6 wykazuje właściwości immunosupresyjne, m.in. hamuje rozwój dojrzałych komórek dendrytycznych z ich prekursorów⁽²⁷⁾. Obecnie prowadzone są badania nad wykorzystaniem tej cytokiny jako czynnika rokowniczego. Zwiększone stężenie IL-6 w surowicy wykazano u chorych na raka płuca, jelita grubego, nerki, piersi, a także jajnika⁽²⁸⁾.

Oprócz wymienionych substancji adipocyty wytwarzają też czynnik martwicy nowotworu α (*tumor necrosis factor α* , TNF- α). W warunkach fizjologicznych reguluje on wytwarzanie cytokin przez komórki układu immunologicznego, pobudza fagocytozę i migrację neutrofili, a nawet może przyczyniać się do śmierci komórek nowotworowych wykazujących ekspresję odpowiedniego receptora. W przypadku nadmiernej produkcji TNF- α dochodzi do rozwoju przewlekłego zapalenia, ten zaś indukuje proces nowotworzenia. W zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej TNF- α przyczynia się do kacheksji i stałej przewagi procesów katabolicznych. Wśród nowotworów jajnika zdarzają się raki wytwarzające TNF- α – istnieje pogląd, zgodnie z którym ma to na celu autokrynne pobudzanie ich wzrostu. W komórkach wyizolowanych z guza stwierdzono upośledzenie wewnątrzkomórkowych szlaków apoptozy i w konsekwencji zmianę efektów działania TNF⁽²⁷⁾.

Białko angiopoetynopodobne 2 należy do większej rodziny substancji o podobnej budowie, ale nieco różnych właściwościach. Wszystkie cytokiny z grupy angiopoetynopodobnych biorą udział w angiogenezie. Częsteczką ANGPTL2 odpowiada za wywołanie miejscowego stanu zapalnego.

Interleukin-6, a cytokine whose excess, which is observed in obesity, may contribute to the development of a variety of tumors, is another substance produced by the adipose tissue. It should be added that IL-6 is often produced by the tumor itself. As a result, Th1-type responses are dominant over Th2-type responses, which correlates with the stage of disease. IL-6 has antiapoptotic properties, which was demonstrated in, among other things, prostate cancer, kidney cancer and multiple myeloma. Furthermore, IL-6 promotes the production of proangiogenic factors, including VEGF, which stimulates angiogenesis and activates multiple metalloproteinases involved in metastasis, thus allowing further disease progression. IL-6 also exhibits immunosuppressive properties by, among other things, inhibiting the development of mature dendritic cells from their precursors⁽²⁷⁾. Currently, research is being conducted on the use of this cytokine as a prognostic factor. Increased IL-6 levels were detected in patients with lung, colorectal, renal, breast and ovarian cancer⁽²⁸⁾.

In addition to the above mentioned substances, adipocytes also produce tumor necrosis factor α (TNF- α). Under physiological conditions, TNF- α modulates cytokine production by immune cells, stimulates phagocytosis and neutrophil migration, and may even contribute to the death of tumor cells expressing an appropriate receptor. In the case of TNF- α overproduction, chronic inflammation develops, which in turn induces carcinogenesis. In advanced cancer, TNF- α contributes to cachexia and constant dominance of catabolic processes. Ovarian tumors capable of producing TNF- α may be encountered, and this is believed to be aimed at autocrine stimulation of their growth. Impaired intracellular pro-apoptotic pathways and, consequently, altered effects of TNF, were found in isolated tumor cells⁽²⁷⁾.

The angiopoietin-like protein 2 belongs to a larger family of substances of similar structure, but slightly different properties. All cytokines from the group of angiopoietin-like proteins are involved in angiogenesis. ANGPTL2 has a role in inducing local inflammation. Both these functions create favorable conditions for the development of cancer and may contribute to increased rates of ovarian cancer among obese females⁽²⁷⁾.

It should be emphasized that the results of studies assessing the relationship between increased BMI and the survival of patients with ovarian cancer are divergent. Protani et al. showed in their meta-analysis of 14 studies that the survival of obese patients (BMI ≥ 30 kg/m²) with ovarian cancer was 15–20% lower compared to women with normal BMI. The results of the presented studies did not differ depending on the time of BMI measurement (before/after diagnosis, during chemotherapy)⁽²⁹⁾. Interestingly, in their latest research Zhang et al. showed significantly reduced disease-free survival in patients with increased perirenal fat (PRF)⁽²⁾, and, like other authors⁽³⁰⁾, found no relationship between the 5-year disease-free survival and BMI. Furthermore, Zhang et al. found reduced disease-free survival in obese patients with higher clinical stage

Obie te funkcje stwarzają korzystne warunki do rozwoju nowotworu i mogą być przyczyną częstszej zachorowalności na raka jajnika w populacji otyłych kobiet⁽²⁷⁾.

Należy podkreślić, że wyniki badań analizujących zależność między podwyższonym BMI a przeżyciem pacjentek z rakiem jajnika są rozbieżne. W metaanalizie przedstawiającej wyniki 14 badań Protani i wsp. wykazali, iż przeżycie otyłych chorych (BMI ≥ 30 kg/m²) z rakiem jajnika było o 15–20% niższe w porównaniu z kobietami o prawidłowym BMI. Wyniki przedstawionych badań nie różniły się w zależności od momentu pomiaru BMI (przed diagnozą, po jej postawieniu, w trakcie chemioterapii)⁽²⁹⁾. Co interesujące, w najnowszych badaniach Zhang i wsp. wykazali istotnie krótszy okres przeżycia bez choroby u pacjentek z większą masą okołonerkowej tkanki tłuszczowej (*perirenal fat*, PRF)⁽²⁾, natomiast podobnie jak inni autorzy⁽³⁰⁾ nie odnotowali zależności między 5-letnim okresem przeżycia bez choroby a wartością BMI. Ponadto Zhang i wsp. stwierdzili krótszy czas przeżycia bez choroby u kobiet otyłych z wyższym stopniem zaawansowania klinicznego raka jajnika (stopień FIGO powyżej II). Inni autorzy podają, że podwyższona wartość BMI w trakcie leczenia zwiększa przeżycie pacjentek, co jest określane jako paradoks otyłości⁽⁴⁾.

WNIOSKI

Badania oceniające związek otyłości z zachorowaniem na raka jajnika przynoszą niejednoznaczne wyniki i wymagają kontynuacji. Należy podkreślić, że na różnych etapach choroby obserwuje się zmiany w zakresie wagi pacjentek – spadek masy ciała spowodowany kacheksją czy wzrost wywołany gromadzeniem płynu otrzewnowego bądź wzrostem guza. Podobne zmiany obserwuje się w trakcie chemioterapii. Ważnymi czynnikami, które powinny zostać uwzględnione w kolejnych badaniach, wydają się moment wykonania pomiaru BMI oraz ujednolicona wartość graniczna tego wskaźnika, stanowiąca kryterium włączenia pacjentek do grupy badanej. Nie mniej istotnymi czynnikami mogą się okazać typ histologiczny nowotworu i stopień zróżnicowania histologicznego⁽²⁹⁾.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A et al.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15: 5–23.
2. Zhang Y, Coletta AM, Allen PK et al.: Perirenal adiposity is associated with lower progression-free survival from ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28: 285–292.
3. Tworoger SS, Huang T: Obesity and ovarian cancer. *Recent Results Cancer Res* 2016; 208: 155–176.

of ovarian cancer (>FIGO stage II). Other authors report that elevated BMI during treatment increases the survival of patients, which is referred to as the obesity paradox⁽⁴⁾.

CONCLUSIONS

Studies assessing the relationship between obesity and ovarian cancer are inconclusive and need to be continued. It should be emphasized that changes in the weight of patients may observed at different stages of the disease, such as weight loss due to cachexia or weight gain due to peritoneal fluid accumulation or tumor growth. Similar changes are observed during chemotherapy. It seems that important factors to be taken into account in further research should include the time of BMI measurement and a harmonized BMI cut-off value, as an inclusion criterion for the study group. Other important factors may include the histological type and grade of cancer⁽²⁹⁾.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

4. Purcell SA, Elliott SA, Kroenke CH et al.: Impact of body weight and body composition on ovarian cancer prognosis. *Curr Oncol Rep* 2016; 18: 8.
5. Wąsowski M, Walicka M, Marciniowska-Suchowierska E: Otyłość – definicja, epidemiologia, patogeneza. *Postępy Nauk Med* 2013; 26: 301–306.
6. Szymocha M, Bryła M, Maniecka-Bryła I: Epidemia otyłości w XXI wieku. *Zdr Publ* 2009; 119: 207–212.
7. Skowrońska B, Fichna M, Fichna P: Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym. *Endokrynol Otyl Zab Przem Mat* 2005; 1: 21–29.
8. Balkwill F, Mantovani A: Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539–545.
9. Schouten LJ, Rivera C, Hunter DJ et al.: Height, body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 902–912.
10. Jaworski P, Binda A, Tarnowski W: Wpływ otyłości na rozwój choroby nowotworowej. *Postępy Nauk Med* 2015; 28: 673–676.
11. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV et al.: Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med* 2011; 17: 1498–1503.
12. Wolin KY, Carson K, Colditz GA: Obesity and cancer. *Oncologist* 2010; 15: 556–565.
13. Farghaly SA: Ovarian cancer in obese women: risk and optimal medical and surgical treatment options. *Womens Health (Lond)* 2015; 11: 261–263.
14. Shao M, Hollar S, Chambliss D et al.: Targeting the insulin growth factor and the vascular endothelial growth factor pathways in ovarian cancer. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 1576–1586.
15. Rho SB, Dong SM, Kang S et al.: Insulin-like growth factor-binding protein-5 (IGFBP-5) acts as a tumor suppressor by inhibiting angiogenesis. *Carcinogenesis* 2008; 29: 2106–2111.
16. Trayhurn P, Wood IS: Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347–355.
17. Markowska A: Przegląd teorii rozwoju raka jajnika. Leptyna jako potencjalny czynnik biorący udział w karcynogenezie. *Nowotwory* 2007; 57: 518–523.

18. Bik W, Baranowska-Bik A, Wolińska-Witort E et al.: Adiponektyna, leptyna i rezystyna u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCO). *Postępy Nauk Med* 2011; 24: 352–357.
19. Kim KT, Kim YJ, Cho SH et al.: 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: 689 (abstract 309).
20. Patel ST, Mistry T, Brown JE et al.: A novel role for the adipokine visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor 1 in prostate carcinogenesis. *Peptides* 2010; 31: 51–57.
21. Nakajima TE, Yamada Y, Hamano T et al.: Adipocytokine levels in gastric cancer patients: resistin and visfatin as biomarkers of gastric cancer. *J Gastroenterol* 2009; 44: 685–690.
22. Jia SH, Li Y, Parodo J et al.: Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1318–1327.
23. Van Beijnum JR, Moerkerk PT, Gerbers AJ et al.: Target validation for genomics using peptide-specific phage antibodies: a study of five gene products overexpressed in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 101: 118–127.
24. Bułdak RJ, Polaniak R, Kukla M et al.: Wisfatyna – enzym, cytokina czy adipokina? Funkcje biologiczne wisfatyny *in vitro*. *Endokrynol Otył Zab Przem Mat* 2011; 7: 16–24.
25. Stasiak Z, Skotnicki P, Nowak-Sadzikowska J et al.: Białko C-reaktywne u chorych na nowotwory złośliwe. *Nowotwory* 2008; 58: 441–446.
26. McMillan DC, Crozier JE, Canna K et al.: Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 881–886.
27. Chechlińska M: Rola cytokin w procesach nowotworzenia. *Nowotwory* 2003; 53: 648–659.
28. Łukaszewicz M, Mroczko B, Szmitkowski M: Znaczenie kliniczne interleukiny 6 (IL-6) jako czynnika rokowniczego w chorobie nowotworowej. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 247–251.
29. Protani MM, Nagle CM, Webb PM: Obesity and ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5: 901–910.
30. Zhou Y, Chlebowski R, LaMonte MJ et al.: Body mass index, physical activity, and mortality in women diagnosed with ovarian cancer: results from the Women's Health Initiative. *Gynecol Oncol* 2014; 133: 4–10.

List of Reviewers 2017/Lista Recenzentów w 2017 roku

Serdecznie dziękujemy wszystkim Recenzentom, którzy w 2017 roku wspierali nasze pismo, dbając o jakość prac publikowanych w „Current Gynecologic Oncology”.

The “Current Gynecologic Oncology” sincerely expresses gratitude to the following colleagues who reviewed articles submitted to the journal.

Dariusz Adamek	Dagmara Klasa-Mazurkiewicz	Tadeusz Popiela
Tomasz Banaś	Tomasz Kluz	Andrzej Roszak
Paweł Basta	Zbigniew Kojs	Włodzimierz Sawicki
Wiesława Bednarek	Marek Kudła	Paolo Scollo
Mariusz Bidziński	Inga Ludwin	Andrzej Semczuk
Andrzej Bienkiewicz	Krzysztof Małecki	Anna Sowa-Staszczak
Paweł Blecharz	Anna Markowska	Klaudia Stangel-Wójcikiewicz
Magdalena Chechlińska	Janina Markowska	Jacek Sznurkowski
Anita Chudecka-Głaz	Rafał Matkowski	Joanna Szpor
Leszek Gottwald	Anna Nasierowska-Guttmejer	Beata Śpiewankiewicz
Diana Hodorowicz-Zaniewska	Ewa Nowak-Markwitz	Rafał Tarkowski
Hubert Huras	Krzysztof Okoń	Łukasz Wicherek
Robert Jach	Anita Olejek	Marcin Wiecheć
Monika Kabzińska-Turek	Grzegorz Panek	Dariusz Wydra
Kazimierz Karolewski	Kazimierz Pityński	Joanna Wysocka