

Факторы риска развития первично-множественных неоплазий с поражением яичников у женщин Новосибирской области

А.В. Герасимов¹, А.В. Савкова², С.Э. Красильников^{1, 2}, Л.Ф. Гуляева^{2, 3},
В.Е. Войцицкий¹, А.В. Дударева², Н.М. Пасман²

¹ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»;
Россия, 630108 Новосибирск, ул. Плеханова, 2;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики»;
Россия, 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, 2/12

Контакты: Алексей Владимирович Герасимов dr.gerasimov@yandex.ru

Введение. В последние годы особое значение приобрела проблема первично-множественных злокачественных неоплазий.

Цель исследования – выявление факторов риска развития первично-множественных неоплазий с поражением яичников у женщин Новосибирской области.

Материалы и методы. Анализ проведен на основе сравнения анамнеза 31 пациентки с первично-множественными синхронными опухолями (ПМСО), 42 пациенток с первично-множественными метасинхронными опухолями (ПММО) и 160 пациенток без злокачественных новообразований.

Результаты и выводы. Пациентки с первично-множественными неоплазиями (как ПМСО, так и ПММО) с новообразованиями яичников чаще занимались умственным трудом ($\chi^2 = 8,029, p = 0,012$), имели онкологически отягощенный семейный анамнез ($\chi^2 = 10,581, p = 0,001$), более короткий менструальный цикл ($F = 21,082, p = 0,00002$) и большее число хирургических абортов ($H = 11,219, p = 0,004$), чем пациентки без злокачественных опухолей. Пациентки с ПМСО и новообразованиями яичников чаще страдали ожирением ($\chi^2 = 10,679, p = 0,005$), имели длительные менструальные кровотечения ($F = 3,783, p = 0,024$), более позднюю менопаузу ($H = 9,832, p = 0,007$) и продолжительный репродуктивный период ($H = 8,908, p = 0,012$).

Ключевые слова: первично-множественные опухоли, рак яичников, гормональный канцерогенез, факторы риска

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-4-56-62

Risk factors for multiple primary malignant tumors of the ovaries among women of the Novosibirsk region

A.V. Gerasimov¹, A.V. Savkova², S.E. Krasilnikov^{1, 2}, L.F. Gulyaeva^{2, 3}, V.E. Voytsitskiy¹, A.V. Dudareva², N.M. Pasman²

¹Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 2 Plakhotnogo St., Novosibirsk 630108, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasnyi Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia;

³Research Institute of Molecular Biology and Biophysics; 2/12 Timakova St., Novosibirsk 630117, Russia

Background. The problem of multiple primary malignant tumors has recently become particularly important.

Objective: to identify risk factors for multiple primary malignant tumors of the ovaries among women residing in the Novosibirsk region.

Materials and methods. The study included 31 patients with synchronous multiple primary tumors (SMPT), 42 patients with metachronous multiple primary tumors (MMPT) and 160 patients without malignant tumors in anamnesis. We used medical records of these patients to conduct a comparative analysis.

Results and conclusions. Patients with multiple primary malignant tumors (both SMPT and MMPT) were more often engaged in mental work ($\chi^2 = 8.029, p = 0.012$), had family history of cancer ($\chi^2 = 10.581, p = 0.001$), shorter menstrual cycle ($F = 21.082, p = 0.00002$) and larger number of abortions ($H = 11.219, p = 0.004$) than patients without malignant tumors. Patients with SMPT were more likely to be obese ($\chi^2 = 10.679, p = 0.005$), had prolonged menstrual bleeding ($F = 3.783, p = 0.024$), later menopause ($H = 9.832, p = 0.007$) and a long reproductive period ($H = 8.908, p = 0.012$).

Key words: multiple primary tumors, ovarian cancer, hormonal carcinogenesis, risk factors

Введение

В последние годы особое значение приобрела проблема первично-множественных злокачественных неоплазий (ПМЗН). Это связано с появлением эффек-

тивных методов лечения и диагностики, увеличением продолжительности жизни онкологических больных, применением более агрессивных схем лучевой и лекарственной терапии неоплазий с иммунодепрессив-

ным и потенциально канцерогенным действием [1]. Риск развития 2-х и последующих опухолей у пациентов, имеющих в анамнезе злокачественную опухоль, в 1,3 раза выше, чем в общей популяции [1]. В 2013 г. в России выявлены 32841 новый случай ПМЗН (22,9 случая на 100 тыс. населения) – 6,1 % впервые выявленных злокачественных новообразований (ЗН), а общее число больных с ПМЗН к концу 2013 г. составило 124817 [2]. В Новосибирской области заболеваемость ПМЗН за прошедший год составила 34,6 случая на 100 тыс. населения – 3,5 % впервые выявленных ЗН. Столь высокая заболеваемость, возможно, обусловлена факторами окружающей среды, так как Новосибирская область относится к числу регионов с высоким природным радиационным фоном. Ключевую роль в развитии онкопатологии у лиц, постоянно проживающих здесь, играет длительность экспозиции [2].

Психическое и физическое здоровье больных с ПМЗН существенно хуже, чем пациентов с одним ЗН [3]. Деление ПМЗН на синхронные (период между их обнаружением ≤ 6 мес) и метакронные (период между их обнаружением > 6 мес) принято для удобства изучения канцерогенеза при ПМЗН. Синхронные ЗН составляют около 25 % в структуре ПМЗН [4]. В их случае высока вероятность того, что организм больного подвергся действию единого внешнего или внутреннего фактора риска, что послужило толчком к развитию сразу нескольких опухолей. Так, сравнительно большая частота синхронных ЗН наблюдается при гормонозависимых ПМЗН [5].

Рак яичников (РЯ) является 4-м по частоте встречаемости ЗН у женщин и составляет 85 % всех ЗН яичников. ЗН яичников редко диагностируются на ранних стадиях, плохо поддаются лечению, в связи с чем уровень смертности от них практически не отличается от уровня заболеваемости [6]. Формирование групп риска по возникновению ПМЗН со ЗН яичников и разработка тактики наблюдения таких больных могли бы способствовать уменьшению доли случаев недиагностированных ЗН, внедрению профилактических мероприятий. Сегодня большинство клиник мира применяют комплексный подход, включающий клинические, лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические методы исследования.

Факторами риска развития РЯ являются:

- раннее менархе и поздняя менопауза (длительный репродуктивный период);
- отсутствие или малое число родов (однако большое число родов повышает риск рака шейки матки (РШМ), что значимо при изучении ПМЗН);
- использование менопаузальной гормонотерапии без прогестеронового компонента (повышает риск развития рака тела матки (РТМ));
- метаболический синдром: избыточная масса тела и ожирение, нарушение метаболизма глюкозы, низкая физическая активность;
- отягощенный злокачественными опухолями семейный анамнез [7, 8].

Представленные факторы риска РЯ согласуются с данными о том, что ЗН яичников в большинстве случаев гормонозависимы. Так, клетки РЯ имеют эстрогеновые рецепторы (ЭР) в 66,4 % случаев и прогестероновые рецепторы (ПР) – в 63,4 % случаев [9]; ЭР β и ПР имеют клетки 100 % гранулезноклеточных опухолей, ЭР α – 20 % гранулезноклеточных опухолей [10]. Среди пограничных опухолей 28,9 % имеют ЭР и 26,3 % – ПР [11]. В структуре ПМЗН до 75 % опухолей гормонозависимы [12]. Общий признак при развитии основных 3 типов гормонозависимых ЗН (РТМ, РЯ и рак молочной железы (РМЖ)) у женщин репродуктивного возраста – хроническая гиперэстрогения [12]. Жировая ткань является основным экстрагонадным поставщиком эстрогенов и провоспалительных цитокинов [8, 13]. В менопаузе, когда гонадный синтез эстрогенов прекращается, риск гормонозависимых опухолей у женщин с избыточной массой тела и ожирением много выше популяционного.

Таким образом, актуальной проблемой остается формирование групп риска возникновения ПМЗН среди пациенток, имеющих в анамнезе ЗН репродуктивных органов.

Цель исследования – выявление факторов риска развития ПМЗН с поражением яичников у женщин Новосибирской области.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 73 женщины, проходившие лечение в гинекологическом отделении ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» в период с 2003 по 2014 г., с диагнозом ПМЗН с поражением яичников. У всех пациенток было по 2 ЗН в анамнезе. В 1-ю группу вошла 31 пациентка с первично-множественными синхронными опухолями (ПМСО) в возрасте от 32 до 70 лет, во 2-ю группу – 42 пациентки с первично-множественными метакронными опухолями (ПММО) в возрасте от 38 до 73 лет. В группу контроля отобраны 160 женщин, проходивших плановое обследование в Центральной районной больнице г. Искитима Новосибирской области и не имевших ЗН. Группы сравнивали по данным личного и семейного анамнеза. Для выявления метаболических нарушений использовали индекс массы тела (ИМТ): $18,5 \leq \text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ – норма, $25 \leq \text{ИМТ} < 29,9 \text{ кг/м}^2$ – предожирение, $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$ – ожирение. Характер занятости определяли по «Общероссийскому классификатору профессий рабочих, должностей служащих и тарифных разрядов». Родословные составляли по стандартам

клинико-генеалогического метода. Критерий отягощенной родословной – 2 и более ЗН у родственников I–IV степеней родства.

Статистическая обработка результатов анализа проводилась в программах Excel (Microsoft, США) и Statistica 8.0 (StatSoft, США). Для количественных признаков, имеющих нормальное распределение внутри групп (критерий Шапиро–Уилка), при условии равенства дисперсий (тест Левена), проведены дисперсионный анализ и апостериорное сравнение групп по критерию наименьшей значимой разности. В случае различия дисперсий или несоответствия распределения критериям нормального применяли метод Краскала–Уоллиса и попарное сравнение групп методом

Манна–Уитни. Для качественных признаков использовали критерий χ^2 для 3 групп (шестипольные таблицы). Уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 и 2 приведено сравнение изученных групп пациенток по данным анамнеза и объективным признакам. Полученные данные были для удобства разделены на 2 категории: количественные и качественные.

Чтобы сравнение групп было возможным, они не должны различаться по возрасту и доле пациенток, находящихся в менопаузе. Сравнение групп по возрасту пациенток не выявило различий.

Таблица 1. Сравнение групп по количественным признакам

Table 1. Comparison of continuous variables between the groups

Характеристика выборки Characteristic of study sample	Группа ПМСО SMPT group	Группа ПММО MMPT group	Группа контроля Control group	Тест Левена, p Levene's test, p	Ф-критерий F-criterion	Н-критерий H-criterion	p
Число пациенток, n Number of patients, n	31	42	160	–	–	–	–
Возраст, лет Age, years	55,1 ± 8,5	56,5 ± 8,6	56,2 ± 8,8	0,097	0,178	–	0,837
Возраст менархе, лет Age of menarche, years	13,1 ± 0,9	13,1 ± 0,7	13,9 ± 1,7	0,00001	–	5,705	0,058
Длительность менструального кровотечения, сут Duration of menstrual bleeding, days	5,1 ± 1,6	4,2 ± 1,0	4,5 ± 1,6	0,053	3,783	–	0,024
Продолжительность менструального цикла, сут Duration of the menstrual cycle, days	25,9 ± 2,6	26,6 ± 2,3	28,5 ± 1,6	0,260	21,082	–	0,00002
Возраст наступления менопаузы, лет Age of menopause, years	51,5 ± 1,7	49,5 ± 2,0	48,7 ± 3,8	0,00003	–	9,832	0,007
Репродуктивный период, лет Reproductive period, years	37,7 ± 1,7	35,7 ± 2,3	34,3 ± 4,4	–	–	8,908	0,012
Длительность менопаузы, медиана, лет Duration of menopause, median, years	7,0	10,0	10,0	–	–	5,598	0,061
Число беременностей, медиана, n Number of pregnancies, median, n	4,0	5,0	4,0	–	–	0,992	0,609
Число родов, медиана, n Number of births, median, n	2,0	2,0	2,0	–	–	0,717	0,700
Число медицинских абортов, медиана, n Number of medical abortions, median, n	2,0	3,0	1,5	–	–	11,219	0,004

Примечание. ПМСО – первично-множественные синхронные опухоли, ПММО – первично-множественные метасинхронные опухоли.

Note. SMPT – synchronous multiple primary tumors, MMPT – metachronous multiple primary tumors.

Таблица 2. Сравнение групп по качественным признакам
Table 2. Comparison of categorical variables between the groups

Характеристика выборки Characteristics of study sample	Группа ПМСО SMPT group	Группа ПММО MMPT group	Группа контроля Control group	Критерий Пирсона, χ^2 Pearson criterion, χ^2	<i>p</i>
Число пациенток, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	31	42	160	—	—
Доля пациенток, находящихся в менопаузе, % Proportion of menopausal patients, %	80,7	85,7	77,5	1,406	0,495
Доля пациенток с эрозией шейки матки в анамнезе, % Proportion of patients with cervical erosion in anamnesis, %	35,5	33,3	48,8	0,738	0,691
Доля пациенток с хроническим аднекситом в анамнезе, % Proportion of patients with chronic adnexitis in anamnesis, %	19,4	9,5	15,0	1,336	0,513
Доля пациенток с миомой тела матки в анамнезе, % Proportion of patients with myoma of the uterus body, %	16,1	14,3	29,4	5,520	0,063
Доля пациенток с $25 \leq \text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$, % Proportion of patients with $25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$, %	22,6	31,0	30,0	0,769	0,681
Доля пациенток с $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ (ожирение), % Proportion of patients with $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesity), %	61,3	31,0	31,3	10,679	0,005
Доля пациенток с сахарным диабетом II типа, % Proportion of patients with type 2 diabetes mellitus, %	6,5	4,8	9,4	1,084	0,582
Доля пациенток с патологией сердечно-сосудистой системы, % Proportion of patients with cardiovascular disorders, %	83,9	83,3	78,8	0,736	0,692
Доля пациенток с семейным анамнезом, отягощенным злокачественным новообразованием, % Proportion of patients with a family history of malignant tumors, %	48,4	47,6	27,5	8,270	0,016
Доля пациенток, занимающихся умственным трудом, % Proportion of patients engaged in mental work, %	64,5	64,3	44,3	8,029	0,012

Примечание. ПМСО – первично-множественные синхронные опухоли, ПММО – первично-множественные метасинхронные опухоли, ИМТ – индекс массы тела.

Note. SMPT – synchronous multiple primary tumors, MMPT – metachronous multiple primary tumors, BMI – body mass index.

По возрасту менархе группы пациенток также не различались. В период от конца 1960 г. до начала 1970 г., когда большинство обследованных женщин были подростками, средний возраст менархе составлял 12,8 года [14]. Таким образом, возраст менархе обследованных женщин не отличался от среднего популяционного.

Хотя во всех группах средняя длительность менструального кровотечения соответствовала норме (2–7 сут), менструальное кровотечение у женщин с ПМСО продолжалось дольше, чем у женщин с ПММО ($p = 0,006$) и здоровых женщин группы сравнения ($p = 0,045$). Одной из причин такого сравнительно более длительного кровотечения может являться

хроническое увеличение концентрации эстрогенов, что приводит к более выраженной пролиферации эндометрия и более обильным и продолжительным менструациям [15].

Все обследованные женщины до наступления перименопаузы имели регулярный менструальный цикл. Выявлено, что менструальный цикл у женщин с ПМСО и с ПММО был достоверно короче, чем у здоровых женщин ($p = 0,000001$ и $0,000002$ соответственно). Таким образом, у женщин с ПМЗН с поражением яичников овуляция происходила достоверно чаще, чем у здоровых женщин. Согласно современным представлениям РЯ развивается из клеток, происходящих из других органов: маточных труб, желудочно-кишеч-

ного тракта, шейки матки. Овуляция и овуляторный выброс хемокинов способствуют миграции внеяичниковых клеток и их адгезии на поверхности яичника [16].

Критерием нахождения женщины в менопаузе являлось отсутствие менструаций на протяжении более 1 года. По возрасту менопаузы сравнивались только женщины, у которых менопауза наступила естественным образом. Женщины, перенесшие экстирпацию матки, удаление яичников, не включались в сравнение. В группах здоровых женщин, женщин с ПМСО и женщин с ПММО было 108, 21 и 29 пациенток, удовлетворяющих критериям анализа, соответственно. Хотя средний возраст менопаузы во всех группах соответствовал норме (45–55 лет), у женщин с ПМСО выявлена достоверно более поздняя менопауза, чем у здоровых женщин ($p = 0,003$) и женщин с ПММО ($p = 0,008$). Также у женщин с ПМСО фертильный период был более продолжительным, чем у здоровых женщин ($p = 0,006$) и женщин с ПММО ($p = 0,007$). Полученные данные согласуются с общепризнанным фактом, что длительный репродуктивный период является ключевым фактором риска развития ЗН яичников.

По длительности нахождения в менопаузе исследуемые группы пациенток не различались.

Различий между группами по числу беременностей и родов также не выявлено. Все медицинские аборты, произведенные обследованными женщинами, были хирургическими. Обнаружено, что женщины с ПМСО ($p = 0,042$) и ПММО ($p = 0,0006$) имели больше абортов по сравнению с группой контроля. Возможно, грубое нарушение гормонального фона, происходящее при аборте, равно как и механическая травма, приводящая к хроническому воспалению в эндометрии, являются факторами риска развития ПМЗН с поражением яичников.

Не отмечено различия между группами по доле женщин, находящихся в менопаузе (критерий устойчив). Не отмечено различий между группами и по доле женщин, имевших эрозию шейки матки, хронический аднексит, миому тела матки в анамнезе.

Показано, что группы не различались между собой по доле женщин с предожирением, однако доля женщин с ожирением в группе ПМСО была значимо больше, чем в других группах. Преобладание женщин с ожирением в группе ПМСО демонстрирует, что данный фактор риска мог быть единым для обоих типов опухолей. Кроме избыточной массы тела метаболический синдром также характеризуется нарушением толерантности к глюкозе, дислипидемией и артериальной гипертензией, поэтому у пациенток выявлялись сахарный диабет II типа и заболевания сердечно-сосудистой системы. Различий между исследуемыми группами по частоте встречаемости са-

харного диабета II типа не выявлено. Согласно данным ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН, распространенность сахарного диабета II типа среди женщин этой возрастной группы составляет 11,1 % [17]. Для исследуемой выборки ($n = 233$) среднее значение и доверительный интервал (%) составили 8,2 (4,6–11,7), следовательно, частота встречаемости сахарного диабета II типа в исследуемых группах не отличается от популяционной. Из заболеваний сердечно-сосудистой системы в анализируемой выборке пациенток встречались гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический и диффузный кардиосклероз. Различий между группами по частоте встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы не отмечено.

Отягощенный ЗН семейный анамнез является бесспорным фактором риска для развития многих опухолей [7, 18]. Показано, что отягощенный семейный анамнез значимо повышает риск развития как ПМСО, так и ПММО с поражением яичников.

Существует обратная связь между степенью повседневной физической активности и риском развития РЯ [18, 19]. Женщины с ПМЗН (как ПМСО, так и ПММО) чаще занимались умственным трудом по сравнению со здоровыми женщинами. Согласно полученным данным, умственная деятельность и связанная с ней гиподинамия являются факторами риска развития ПМЗН с поражением яичников.

При поступлении в стационар пациентки предъявляли жалобы, характерные для РЯ. Боли внизу живота отмечали 35,4 и 27,8 %, кровянистые выделения из половых путей – 42,3 и 18,9 %, бели – 9,4 и 10,1 % пациенток с ПМСО и ПММО соответственно. Описанные жалобы не могут являться критерием различия между группами, так как в группе с ПМСО РЯ в 74,2 % случаев сочетался с РТМ, для которого характерны те же симптомы.

В группе пациенток с ПМСО ЗН яичников сочеталось с РТМ в 74,2 % случаев, с РМЖ – в 6,5 %, с саркомой матки – в 6,5 %, с колоректальным раком (КРР) – в 6,5 %, с раком почки – в 3,2 %, с раком желудка – в 3,2 % случаев. В группе женщин с ПММО ЗН яичников сочеталось с РМЖ в 50 % случаев, с РШМ – в 9,5 %, с раком щитовидной железы – в 2,4 %, с раком желудка – в 4,8 %, с КРР – в 26,2 %, с РТМ – в 7,2 % случаев (рис. 1).

В группе пациенток с ПМСО выявлены следующие гистологические варианты опухолей яичников (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2013 г. [20]): серозная карцинома низкой степени злокачественности (СК НСЗ) – 22,6 % случаев, серозная карцинома высокой степени злокачественности (СК ВСЗ) – 74,2 %, светлоклеточная карцинома – 3,2 % случаев. В группе с ПММО

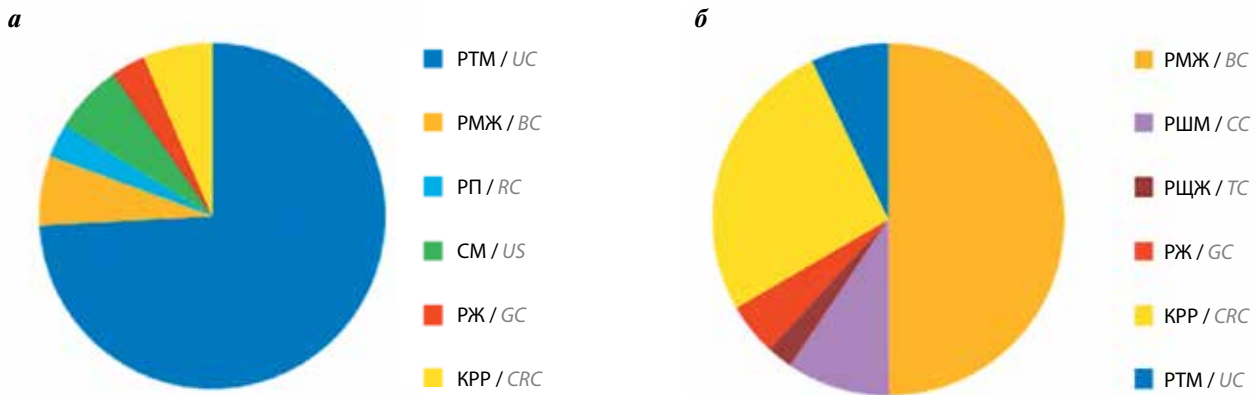


Рис. 1. Частота различных локализаций сопутствующего злокачественного новообразования: а – в группе пациенток с первично-множественными синхронными опухолями; б – в группе пациенток с первично-множественными метакронными опухолями. РТМ – рак тела матки, РМЖ – рак молочной железы, РП – рак почки, СМ – саркома матки, РЖ – рак желудка, КРР – колоректальный рак, РШМ – рак шейки матки, РЩЖ – рак щитовидной железы

Fig. 1. Frequency of various concomitant malignant tumors: a – in patients with synchronous multiple primary tumors; b – in patients with metachronous multiple primary tumors. UC – uterine cancer, BC – breast cancer, RC – renal cancer, US – uterine sarcoma, GC – gastric cancer, CRC – colorectal cancer, CC – cervical cancer, TC – thyroid cancer

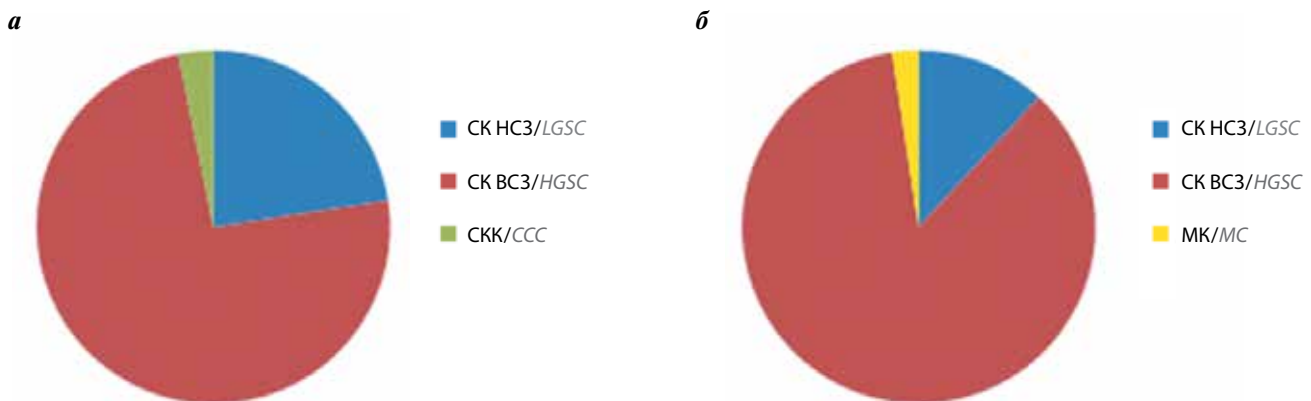


Рис. 2. Частота встречаемости различных гистологических типов опухоли яичников: а – в группе пациенток с первично-множественными синхронными опухолями; б – в группе пациенток с первично-множественными метакронными опухолями. СК НС3 – серозная карцинома низкой степени злокачественности, СК ВС3 – серозная карцинома высокой степени злокачественности, СКК – светлоклеточная карцинома, МК – муцинозная карцинома

Fig. 2. Frequency of different histological types of ovarian cancer: a – in patients with synchronous multiple primary tumors; b – in patients with metachronous multiple primary tumors. LGSC – low-grade serous carcinoma, HGSC – high-grade serous carcinoma, CCC – clear cell carcinoma, MC – mucinous carcinoma

СК НС3 наблюдается в 11,9 % случаев, СК ВС3 – в 85,7 %, муцинозная карцинома – в 2,4 % случаев (рис. 2).

Выводы

Таким образом, женщины с ПМЗН с поражением яичников (ПМСО и ПММО) достоверно чаще занимаются умственным трудом, имеют отягощенный семейный анамнез, более короткий менструальный цикл и большее число хирургических аборт, чем женщи-

ны без поражения яичников. Женщины с ПМСО достоверно чаще страдают ожирением, имеют более продолжительное менструальное кровотечение, более позднюю менопаузу и более длительный фертильный период, чем женщины с ПММО и женщины без ЗН яичников.

Сопутствующим ЗН при ПМСО чаще всего является РТМ, при ПММО – РМЖ и КРР. Среди гистологических типов ЗН яичников при ПМЗН преобладает СК ВС3.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шунько Е.Л. Лучевая и химиотерапия как факторы развития первично-множественных злокачественных новообразований. *Современные проблемы науки и образования* 2011;6:70. [Shunko E.L. Radiotherapy and chemotherapy as risk factors for developing multiple primary malignant tumors. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education 2011;6:70. (In Russ.)].
2. Николаева О.Н., Ромашова Л.А., Гаврилов Ю.В., Суслин В.П. Перспективы развития радиоэкологического картографирования Новосибирска и Новосибирской области. *Интерэкспо Гео-Сибирь* 2010;1(2):1–4. [Nikolaeva O.N., Romashova L.A., Gavrilov Yu.V., Suslin V.P. Prospects of radio-ecological mapping of Novosibirsk city and Novosibirsk region. *Interexpo Geo-Sibir* 2010;1(2):1–4. (In Russ.)].
3. Thong M.S., Mols F., Verhoeven R.H. et al. Multiple primary cancer survivors have poorer health status and well-being than single primary cancer survivors: a study from the population-based profiles registry. *Psychooncology* 2013;22(8):1834–42. DOI: 10.1002/pon.3227.
4. Powell S., Tarchand G., Rector T. et al. Synchronous and metachronous malignancies: analysis of the Minneapolis Veterans Affairs tumor registry. *Cancer Causes Control* 2013;24(8):1565–73. DOI: 10.1007/s10552-013-0233-x.
5. Максимов С.Я. Первично множественные опухоли органов репродуктивной системы. *Практическая онкология* 2009;10(2):117–23. [Maksomov S.Ya. Multiple primary tumors of the reproductive system. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2009;10(2):117–23. (In Russ.)].
6. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2009;1(2):76–80. [Aksel E.M. Statistics of gynecological malignancies. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of female reproductive system 2009;1(2):76–80. (In Russ.)].
7. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev* 2017;26(1):55–62. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000217.
8. Webb P.M. Environmental (nongenetic) factors in gynecological cancers: update and future perspectives. *Futur Oncol* 2015;11(2):295–307. DOI: 10.2217/fon.14.142.
9. Ktalia I.G., Vorobyova L.I., Svintsitsky V.S. et al. Clinical significance of hormonal receptor status of malignant ovarian tumors. *Exp Oncol* 2014;36(2):125–33. PMID: 24980769.
10. Hutton S.M., Webster L.R., Nielsen S. Immunohistochemical expression and prognostic significance of oestrogen receptor alpha, oestrogen receptor beta and progesterone receptor in stage I adult-type granulosa cell tumour of the ovary. *Pathology* 2012;44(7):611–6. DOI: 10.1097/PAT.0b013e328359d636.
11. Sallum L.F., Sarian L.O., Lucci De Angelo Andrade L. et al. Survival of women with ovarian carcinomas and borderline tumors is not affected by estrogen and progesterone receptor status. *J Gynecol Oncol* 2013;24(2):167–76. DOI: 10.3802/jgo.2013.24.2.167.
12. Максимов С.Я. Первично множественные опухоли органов репродуктивной системы. *Практическая онкология* 2009;10(2):117–23. [Maksomov S.Ya. Multiple primary tumors of the reproductive system. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2009;10(2):117–23. (In Russ.)].
13. Ashizawa N., Yahata T., Quan J. et al. Serum leptin-adiponectin ratio and endometrial cancer risk in postmenopausal female subjects. *Gynecol Oncol* 2010;119(1):65–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.07.007.
14. Миклашевская Н.Н., Соловьева В.С., Година Е.З. Ростовые процессы у детей и подростков. М.: МГУ, 1988. 184 с. [Miklashevskaya N.N., Solovyova V.S., Godina E.Z. Growth processes in children and adolescents. Moscow: Moscow State University, 1988. 184 p. (In Russ.)].
15. Moen M.H., Kahn H., Bjerve K.S., Halvorsen T.B. Menometrorrhagia in the perimenopause is associated with increased serum estradiol. *Maturitas* 2004;47(2):151–5. PMID: 14757274.
16. Yang-Hartwich Y., Gurrea-Soteras M., Sumi N. et al. Ovulation and extra-ovarian origin of ovarian cancer. *Sci Rep* 2014;4:6116. DOI: 10.1038/srep06116.
17. Thong M.S., Mols F., Verhoeven R.H. et al. Multiple primary cancer survivors have poorer health status and well-being than single primary cancer survivors: a study from the population-based profiles registry. *Psychooncology* 2013;22(8):1834–42. DOI: 10.1002/pon.3227.
18. Brunetti D., Tamaro P., Fanin R. et al. Family history of cancer and risk of second malignancies in young cancer patients in Trieste, Italy. *Int J Cancer* 2005;115(5):814–21. DOI: 10.1002/ijc.20932.
19. Lee A.H., Su D., Pasalich M. et al. Habitual physical activity reduces risk of ovarian cancer: a case-control study in Southern China. *Prev Med* 2013;57: S31–3. DOI: 10.1016/j.ypmed.2012.11.009.
20. Ожиганова И.Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 г. *Практическая онкология* 2014;15(4):143–52. [Ozhiganova I.N. Morphology of ovarian cancer according to the WHO classification, 2013. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2014;15(4):143–52. (In Russ.)].

Статья поступила: 23.08.2017. Принята к публикации: 19.09.2017

Article received: 23.08.2017. Accepted for publication: 19.09.2017