

Новое в морфогенезе и эпидемиологии рака яичников

М.М. Высоцкий
ГБОУ ВПО МГМСУ

Контакты: Максим Маркович Высоцкий visotsky-gyn@mtu-net.ru

В обзоре литературы, посвященном патогенезу и эпидемиологии рака яичников (РЯ), подробно рассматриваются факторы риска развития данного заболевания, такие как особенности пищевых привычек, роль массы тела, контрацепции, родов и возраста начала половой жизни. Обсуждаются модели пищевого и полового поведения, количество менструаций и овуляций за весь репродуктивный период. Анализируются работы авторов, изучавших влияние курения и употребления алкоголя на риск развития РЯ. Обсуждаются новые данные об изменениях в маточной трубе как о возможном источнике РЯ.

Ключевые слова: рак яичников, факторы риска, патогенез

The innovation in the morphogenesis and epidemiology of ovarian cancer

М.М. Vysotsky
Moscow State University of Medicine and Dentistry

The literature review is dedicated to new data in epidemiology and pathogenesis of ovarian cancer. The authors analyze newly obtained data on dietary habits, BMI, sexual behavior, contraception model, the number of labors as possible risk or influencing factors for ovarian cancer. The possible role of dietary habits and reproductive behavior from neolith to modern time is discussed. Controversies concerning possible role of alcohol intake and tobacco smoking are scrutinized. Newly obtained data on the fallopian tube as a primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas are discussed.

Key words: ovarian cancer, risk factors, pathogenesis

В развитых странах рак яичников (РЯ) занимает 3-е место по частоте встречаемости среди злокачественных опухолей женского полового тракта [1]. По показателям смертности в течение первого года с момента обнаружения заболевания и по показателю позднего выявления заболевания лидирует именно РЯ [1–5]. Средний возраст установления диагноза спорадического РЯ равен 58 годам [1]. Высокая заболеваемость наблюдается в странах Северной и Западной Европы и США (19, 18 и 16 на 100 тыс. человек соответственно) [2]. В Австралии, Новой Зеландии, Китае и Японии показатели колеблются от 1 до 6 на 100 тыс. [6]. В США самая высокая частота развития РЯ наблюдается у белых, а наименьшая — у азиаток и коренных жительниц континента. Отмечено снижение частоты встречаемости РЯ среди американок испанского происхождения [2]. У евреев ашкенази риск возникновения РЯ и рака молочной железы ранее оценивался как один из самых высоких в мире [2, 7, 8]. J. Menczer et al. [8] сообщили о снижении заболеваемости РЯ в Израиле. Авторы предполагают, что снижение частоты возникновения РЯ может быть связано с массовой иммиграцией из стран бывшего Советского Союза, правда, при этом указывают на трудности проведения эпидемиологических оценок в этой группе до 1996 г. В Европе самые высокие уровни заболеваемости отмечены в Дании, Австрии, Швеции и Ирландии [9].

Репродуктивные факторы оказывают большое влияние на частоту возникновения РЯ. Еще в 1992 г. в извест-

ной работе A.S. Whittemore et al. [10] было описано снижение риска на 13–19 % с каждой доношенной беременностью. Сообщалось о повышении риска развития РЯ, если возраст пациентки в первую беременность был менее 19 лет, по сравнению с таковым при наступлении первой беременности после 25 лет [11]. Факторами риска считают раннее (до 11 лет) менархе, позднее (после 55 лет) вступление в период постменопаузы, поздний (после 35 лет) возраст первой беременности [9]. При применении препаратов, вызывающих суперовуляцию, увеличения частоты развития РЯ не зарегистрировано [12, 13]. Известно, что пики заболеваемости новообразованиями яичников приходятся на возраст гипергонадотропинемии, снижение которой приводит к сокращению частоты возникновения опухолей яичников [9, 14]. Именно снижение гипергонадотропинемии и лежит в основе протективного действия не только оральной контрацепции, но и репродуктивного поведения в целом [3]. Использование оральных контрацептивов на протяжении > 5 лет наполовину снижает частоту развития РЯ [9, 14, 15]. Мета-анализ показал, что риск возникновения РЯ снижался на 10–12 % в течение года и на 50 % — после 5 лет применения оральных контрацептивов [16, 17]. В руководстве Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по опухолям (2003) [18] подчеркивается возможность снижения риска развития РЯ при применении оральной контрацепции и большом количестве родов. Защитные механизмы предполагают участие каких-либо внутрияичниковых

процессов в генезе опухолей, но разнообразие гистотипов не позволяет ответить на вопрос, каких именно. Так, возникновение инклюзионных кист покровного эпителия, по широко распространенному мнению [18], ассоциировано с серозным раком, однако связь с остальными формами злокачественных опухолей яичников остается недоказанной. Овуляция, возможно, увеличивает риск возникновения серозного РЯ [19]. Применение схем заместительной гормональной терапии с чистыми эстрогенами может привести к значительному повышению в постменопаузе риска развития РЯ, особенно эндометриоидного и светлоклеточного [20, 21].

Довольно острые дискуссии ведутся о роли диетических факторов риска в генезе РЯ. Классические данные о высокой частоте заболеваемости РЯ в странах с западным стилем жизни и питания трудно опровергнуть. Со времени работы Х.О. Shu et al. (1989) [22] эпидемиологи пытаются найти объяснение повышению частоты возникновения РЯ у японок, переехавших в США. Бурные споры вызывает роль молочных продуктов, кофе, растительной клетчатки, витамина А и селена [22–27]. Из факторов питания наиболее значимым является содержание жира в пище. В Японии, где доля жира составляет < 19 % от общей калорийности рациона, заболеваемость РЯ — одна из самых низких в мире, а в США количество жира в пище часто превышает 45 %. Особенно важно низкое содержание жира в пище в молодом возрасте. В диете людей эпохи палеолита жир составлял до 20–25 % энергетических поступлений [28]. Полагают, что потребление продуктов, богатых клетчаткой, способствует снижению частоты развития репродуктивных опухолей. Однако М. Mommers et al. [24] не обнаружили зависимости между употреблением молока, сыра и йогурта с частотой возникновения РЯ. Изучив влияние употребления фруктов на частоту развития РЯ в другой работе [25], те же авторы также не подтвердили влияние клетчатки на заболеваемость РЯ в постменопаузе. Однако в случае с клетчаткой речь идет о длительных механизмах воздействия на звенья патогенеза, которые должны оцениваться лишь при долгом использовании в популяции. Исследование же указанных авторов, хотя и было длительным (11 лет), но не охватывало женщин с пубертата до постменопаузы с одной и той же пищевой моделью. Этот же недостаток характеризует и большое многоцентровое исследование, касающееся роли каротиноидов [29]. Авторы изучили более 520 тыс. (!) женщин в течение 7–22 лет и не выявили защитной роли употребления каротиноидов в снижении частоты развития РЯ. С.Е. Wood et al. [27] указывают на снижение уровня эстриола при применении соевых изофлавоноидов в экспериментальном исследовании, проведенном на человекообразных обезьянах. М. Rossi et al. [30] также считают, что использование изофлавоноидов способствует снижению частоты возникновения РЯ.

Многие общебиологические звенья патогенеза опухолей в процессе эволюционного развития человека подверглись изменениям [4, 28]. Для современных женщин по сравнению с жителями времен неолита характерны более раннее менархе, меньшее число родов, более позднее вступление в период постменопаузы, частый и ранний отказ от грудного вскармливания. На примере примитивных племен показано, что там, где приходится добывать продовольствие самостоятельно, возраст менархе равен 15,9, а средний возраст первых родов — 19,3 года. Нельзя исключить, что медленный прирост массы тела и жировой клетчатки определяет позднее наступление менархе. Интервал между менархе и первыми родами для женщин примитивных племен охотников-собирателей составляет 3,5 года, а для современной американки — 14 лет. Возможно, большинство событий последующей репродуктивной жизни закладывается довольно рано. Продолжительность лактации у женщин примитивных племен и им подобных групп составляет 3–4 года в связи с отсутствием жидкой пищи для докорма детей. Длительная лактация обеспечивает необходимый интервал между родами. У женщин этих племен за всю жизнь происходит 130–132 овуляции. В индустриально развитых странах возраст менархе составляет 12,5–13 лет. В США число женщин, впервые рожавших в возрасте старше 30 лет, возросло в 4 раза, а возраст менопаузы увеличился с 48,5 до 51,5 года, т. е. вступление в период постменопаузы сместилось в возраст > 52 лет. Именно раннее менархе, поздняя менопауза, нереализованная репродуктивная функция и ограничение лактации составляют группу так называемых репродуктивных факторов риска развития опухолей [4, 28, 31]. Нетрудно заметить, что все эти факторы тем или иным образом связаны с гипергонадотропинемией и «непрерывной овуляцией». Только ли увеличение уровня гонадотропных гормонов может быть ассоциировано с повышенным риском развития опухолей яичников? Эта проблема активно обсуждается в литературе. J.B. Greer et al. [32] установили, что высокий рост и увеличение массы тела связаны с повышенным риском возникновения опухолей яичников, особенно у нерожавших женщин, что, по мнению авторов исследования, ассоциировано с повреждением покровного эпителия яичников в результате непрерывной овуляции. А. Engeland et al. [33] изучали связь роста и массы тела с риском развития РЯ. Включив в свое исследование 1,1 млн пациенток в возрасте от 14 до 74 лет в период с 1963 по 1999 г., авторы продемонстрировали, что повышенный риск возникновения РЯ имеют женщины, имевшие избыточную массу тела в детстве или молодом возрасте. У пациенток старшего возраста такой закономерности не выявлено. Удалось установить связь между ростом и риском развития РЯ, особенно эндометриоидного, для женщин моложе 60 лет.

Особенности питания, физической активности, а также, возможно, некоторые социальные привычки

(например, злоупотребление кофе) относятся к вне-репродуктивным факторам риска. Исследований, касающихся физической активности, не так много, и их данные также противоречивы. E. Weiderpass et al. [34] не обнаружили влияния физической активности на возникновение пограничных и злокачественных опухолей в пременопаузе, но авторы обсуждают активно ведущуюся по этой проблеме дискуссию.

Группа S.E. Hankinson изучала связь между обычной физической активностью и риском возникновения РЯ [35]. Исследование проводилось с помощью опросников, оценивавших частоту, регулярность, продолжительность и интенсивность нагрузки. Результаты сопоставляли с возрастом, паритетом, использованием оральной контрацепции, лигированием труб и другими возможными факторами, оказывающими влияние на частоту развития РЯ. Исследовав почти 100 тыс. женщин, авторы не смогли показать защитное действие обычной физической активности на снижение частоты возникновения РЯ. Отметим, однако, что под обычной физической активностью понимается рядовая нагрузка, описываемая авторами как *recreational*, что на самом деле исключает снижение массы тела и конверсии гормонов в жировой клетчатке. Говоря о физической активности в связи с ее протективным действием, все-таки обычно имеют в виду занятия спортом, пусть и полупрофессиональные.

В литературе обсуждается влияние употребления алкоголя и курения на частоту возникновения злокачественных опухолей яичников. S.J. Jordan et al. [36] отмечали увеличение частоты развития РЯ у курящих женщин, однако в отношении алкоголя таких закономерностей не получено [26, 37, 38]. При оценке роли активного и пассивного курения в качестве факторов риска возникновения РЯ J.A. Baker et al. [39] получили парадоксальные результаты. Сниженный риск развития РЯ наблюдался у некуривших, но подверженных так называемому *environmental tobacco smoking*, бросивших курить и курящих пациенток (отношение рисков — 0,68; 0,76 и 0,53 соответственно). При этом защитный эффект отмечался у умеренно и сильно курящих женщин. Авторы предположили, что за эти эффекты могут быть ответственны механизмы, разрушающие канцерогены, а не подавление овуляции.

Обилие накопленных знаний о факторах риска до настоящего времени не привело к формированию единой и стройной концепции механизмов развития РЯ. Считается, что общепринятым взглядом на патогенез опухолей яичников является возникновение доброкачественной опухоли с постепенной потерей ею дифференцировки. Стройная концепция развития РЯ подразумевает возникновение доброкачественной, пограничной, а затем и злокачественной опухоли. Тем самым четко определяется тактика поиска опухоли и своевременного оперативного лечения ранних стадий любых опухолей яичника. В.Л. Винокуров [40] указывает, что

РЯ возникает из эмбриональных зачатков поверхностного эпителия яичников, локализуется в ткани яичника в начале своего развития, а затем, проникая через поверхность яичника, обсеменяет брюшную полость. Опухоль образуется в яичнике, затем подвергается процессу дедифференцировки из хорошо- до умеренно- и слабодифференцированных опухолей, после чего распространяется на брюшную полость и другие локализации. Однако ряд зарубежных морфологов в последнее время подвергает критике эту концепцию, считая, что неудачи ранней диагностики и, следовательно, малоэффективного лечения кроются в неправильном понимании этапов патоморфогенеза опухоли. На протяжении ряда лет в работах этих же авторов и их сотрудников предлагается разделять РЯ на 2 типа. Опухоли 1-го типа растут медленно, хорошо отграничены капсулой, длительно считаются пограничными и отличаются хорошим прогнозом. Для опухолей этого типа авторы считают возможной морфологическую непрерывность процесса от доброкачественных поражений через пограничные к злокачественным. К данному типу относят низкодифференцированные серозные, муцинозные, светлоклеточные опухоли и опухоли Бреннера [41–44]. Опухоли этого типа отличаются генетической стабильностью и наличием мутаций в генах *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*. К опухолям 2-го типа относят высокоагрессивные раки, предшественники которых не установлены. Опухоли 2-го типа также включают высокодифференцированную серозную карциному, смешанную мезодермальную опухоль и недифференцированные карциномы. Эта категория опухолей генетически нестабильна и характеризуется наличием мутаций в гене *p53*. R.J. Kurman и его школа [41–44] предполагают, что ключевым звеном в распознавании и прогнозе опухолей ранних стадий будет являться объем новообразования. Необходимо отметить, что это противоречит общепринятым клиническим представлениям [40]. Также не совсем понятно, как концепция Kurman может изменить тактику ведения опухолей яичника только на основании их первичного объема. В работах школы Kurman последних лет появляются данные о возможности развития серозных типов РЯ из трубного эпителия, а эндометриоидных — из эндометрия. Последнее утверждение, по нашему мнению, спорно. В ряде работ [41–44] также описано, что муцинозные опухоли и опухоли Бреннера развиваются из эпителиальных гнезд промежуточного типа в трубномезотелиальном переходе в процессе метастазии. K. Levanon et al. [45] подтверждают, что истинным источником РЯ является фаллопиева труба. По их данным, полученным с помощью методов протеомного анализа, из культуры клеток секреторного эпителия маточной трубы удалось получить белки — маркеры РЯ. Тем не менее дальнейшее развитие этой культуры клеток остается неясным. Проанализировав базу данных Medline в период с 1995 по 2007 г., S. Salvador et al. [46] пришли

к выводу, что воспалительные процессы, попадание в маточную трубу различных цитокинов во время менструации могут приводить к развитию РЯ из выстилки маточной трубы. Однако эпидемиологические данные о влиянии того или иного воспаления женских гениталий на частоту возникновения РЯ отсутствуют. Группа канадских исследователей [47] изучили носителей генов *BRCA*, подвергшихся профилактической аднексэктомии. Поиск велся в направлении идентификации *p53* и интраэпителиальной карциномы трубы. В последующем была проанализирована взаимозависимость молекулярно-биологических факторов риска возникновения опухолей яичников с классическими эпидемиологическими факторами риска и носительством генов *BRCA*. Установлено, что наличие *p53* (*p53-signature*) и интраэпителиальных поражений трубы возрастает одновременно с возрастом и массой тела и снижается при применении оральной контрацепции. Таким образом, наличие предраковых изменений в трубе коррелирует с классическими факторами риска развития РЯ и обратно коррелирует с классическими же данными о возможностях снижения этого риска. Напомним, что супрессорный ген *p53* локализован на коротком плече хромосомы 17 и кодирует ядерный фосфопротеид, выполняющий регуляторную роль в процессе клеточного деления [48].

В известной работе S.E. Hankinson et al. [16] сообщается о возможности снижения риска развития РЯ у женщин, подвергшихся стерилизации путем перевязки маточных труб. Однако до настоящего времени причины этого явления остаются неясными. Некоторыми исследователями были высказаны предположения о том, что перевязка маточных труб исключает воздействие талька на генитальный тракт, принимая во внимание обсуждаемую роль талька как овариального канцерогена [36, 49]. Возможно, с учетом новых данных, в настоящее время получено объяснение классическим данным Hankinson о профилактической роли перевязки маточных труб в отношении РЯ. Действительно, согласно определению ВОЗ, серозным называется рак, гистогенетически связанный с покровом яичника и отражающий дифференцировку опухолевых клеток в сторону выстилки маточной трубы. А.И. Карселадзе [50] указывал, что участки трубной дифференцировки выявляются в небольшом числе опухолей на ограниченных участках. Однако на самых ранних стадиях морфогенеза серозного рака образует-

ся однослойная выстилка, имеющая аналогию с трубным эпителием. Следовательно, ничего принципиально нового в попытках объяснить возникновение серозного РЯ из выстилки маточной трубы нет. При этом А.И. Карселадзе подчеркивал, что значимых проблем в понимании этапов патоморфогенеза других опухолей (полового тяжа, герминогенных) не существует. Напомним, что еще М.Ф. Глазунов [51] писал, что правильнее говорить об опухолях в яичнике, а не об опухоли яичника, подчеркивая парамезонефральное (мюллеровское) происхождение рака, а при муцинозных опухолях отмечал схожесть клеток опухоли с эпителием желудочно-кишечного тракта. Ученик М.Ф. Глазунова А.Е. Колосов в своей работе «Опухоли яичников и прогноз для больных» [52] опирался на теорию возникновения эпителиальных опухолей яичников из герминальных кист-включений. Автор указывал, что «упомянутые кисты появляются исключительно при пороках развития яичников, когда в них остаются эмбриональные зачатки мюллерова эпителия, способные расти при дисгормональном балансе в организме женщины».

Удовлетворительных объяснений, почему возникают все перечисленные процессы, приводящие к возникновению опухолей яичников, пока не получено. Возможно, развитие методологической базы и уточнение знаний о фундаментальных процессах в яичнике приведут к подтверждению концепций, на сегодняшний день представляющих достаточно экзотическими. Например, в литературе все шире представлена точка зрения о роли вирусов в генезе РЯ [31, 53, 54].

Таким образом, в патогенезе спорадических форм новообразований яичников основное внимание уделяется гипергонадотропинемии, непрерывной овуляции, проблемам репродуктивного и пищевого поведения. В последнее время появились теоретические предпосылки, позволяющие связать морфогенез серозного РЯ с маточной трубой. Однако обилие накопленных знаний о факторах риска, звеньях патоморфогенеза до настоящего момента не привело к формированию единой и стройной концепции механизмов развития РЯ. Более того, пока не представляется возможным связать обилие новых теоретических данных с результатами эпидемиологических исследований. Окончательное понимание патогенеза РЯ на данном этапе так же недоступно, как и раньше.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ries L., Miller B.A., Hankey B.F. SEER cancer statistics review 1973–1991. National Institutes of Health, 1994.
2. Howe H.J., Wingo P.A., Thun M.J. et al. Annual report to the nation on the status of cancer. Int J Gynecol Cancer 2001; 93: 824–42.

3. NIH Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. Gynecol Oncol 1994;55:4–14.
4. Манухин И.Б., Высоцкий М.М. Современные методы профилактики рака яичников. Вopr гинек акуш

- перинатол 2003;2(3):37–44.
5. Урманчеева А.Ф., Мешкова И.Е. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников. Практ онкол 2000;(4): 7–13.
6. World Cancer Research Fund. Ovary, food, nutrition, and the prevention of cancer:

- a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 1997. P. 288–93.
7. Liede A., Karlan B., Baldwin R. Cancer incidence in a population of Jewish women at risk of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1570–7.
8. Menczer J., Liphshitz I., Barchana M. A decreasing incidence of ovarian carcinoma in Israel. *Int J Gynecol Cancer* 2006;(16):41–4.
9. Runnenbaum I.B., Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;123:73–9.
10. Whittemore A.S., Harris R., Itnyre J. et al. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case control studies. *Am J Epidemiol* 1992;136:1212–20.
11. Cooper G.S., Schildkraut J.M., Whittemore A.S. et al. Pregnancy recency and risk of ovarian cancer. *Cancer Causes Control* 1999;10:397–402.
12. Venn A., Watson L., Bruinsma F. et al. Risk of cancer after use of fertility drugs with in vitro fertilisation. *Lancet* 1999; 354:1586–90.
13. Zreik T.G., Ayoub C.M., Hannoun A. Fertility drugs and risk of ovarian cancer: dispelling the myth. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(3):313–9.
14. Risch H.A., Marret L.D., Howe G.R. Parity, contraception, infertility and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994;140:585–91.
15. Vessey M., Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer* 2006; [Epub ahead of print].
16. Hankinson S.E., Hunter D.J., Colditz G.A. et al. Tubal ligation, hysterectomy and risk of ovarian cancer: a prospective study. *JAMA* 1993;270(23):2813–8.
17. Riman T., Persson I., Nilson S. Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence. *Clin Endocrinol Oxf* 1998;49(6):695–707.
18. WHO classification of tumours. Lyon: IARC PRESS, 2003.
19. Mahdavi A., Pejovic T., Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil Steril* 2006;85(4):819–26.
20. Garg P.P., Kerlikowske K., Subal L. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:472–9.
21. Purdie D.M., Bain C.J., Siskind V. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999;81:559–64.
22. Shu X.O., Gao Y.T., Yuan J.M. et al. Dietary factors and epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1989;59:92–6.
23. Edefonti V., Decarli A., La Vecchia C. Nutrient dietary patterns and the risk of breast and ovarian cancers. *Int J Cancer* 2008;122(3):609–13.
24. Mommers M., Schouten L.J., Goldbohm R.A. et al. Dairy consumption and ovarian cancer risk in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Br J Cancer* 2005; [Epub ahead of print].
25. Mommers M., Schouten L.J., Goldbohm R.A. et al. Consumption of vegetables and fruits and risk of ovarian carcinoma. *Cancer* 2005;104(7):1512–9.
26. Peterson N.B., Trentham-Dietz A., Newcomb P.A. Alcohol consumption and ovarian cancer risk in a population-based case-control study. *Int J Cancer* 2006; [Epub ahead of print].
27. Wood C.E., Register T.C., Franke A.A. Dietary soy isoflavones inhibit estrogen effects in the postmenopausal breast. *Cancer Res* 2006;66(2):1241–9.
28. Итон С.Б., Хэтчер Р.А., Коннер М.Дж. и др. Рак женских репродуктивных органов и процесс эволюции. *Вопр онкол* 1991;37(9–10):899–907.
29. Koushik A., Hunter D.J., Spiegelman D. Intake of the major carotenoids and the risk of epithelial ovarian cancer in a pooled analysis of 10 cohort studies. *Int J Cancer* 2006; [Epub ahead of print].
30. Rossi M., Negri E., Lagiou P. Flavonoids and ovarian cancer risk: A case-control study in Italy. *Int J Cancer* 2008; [Epub ahead of print].
31. Манухин И.Б., Высоцкий М.М., Кушлинский Н.Е. Молекулярно-биологические факторы в патогенезе и хирургическом лечении опухолей яичников. М.: Династия, 2007.
32. Greer J.B., Howe H.J., Wingo P.A. et al. Anthropometry and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2006; [Epub ahead of print].
33. Engeland A., Tretli S., Bjorge T. Height, body mass index, and ovarian cancer: a follow-up of 1, 1 million Norwegian women. *J Nat Cancer Int* 2003;95(16):1244–8.
34. Weiderpass E., Margolis K.L., Sandin S. Prospective study of physical activity in different periods of life and the risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2006; [Epub ahead of print].
35. Bertone E.R., Willett W., Rosner B.A. et al. A prospective study of recreational physical activity and ovarian cancer. *J Nat Cancer Int* 2001;93(12):942–8.
36. Hall D., McCarthy K. The significance of the postmenopausal simple adnexal cyst. *J Ultrasound Med* 1989;503–5.
37. Genkinger J.M., Hunter D.J., Spiegelman D. Alcohol intake and ovarian cancer risk: a pooled analysis of 10 cohort studies. *Br J Cancer* 2006;21; [Epub ahead of print].
38. Jordan S.J., Whiteman D.C., Purdie D.M. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; [Epub ahead of print].
39. Baker J.A., Odunuga O.O., Rodabaugh K.J. et al. Active and passive smoking and risk of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;(16 Suppl):211–8.
40. Винокуров В.Л. Рак яичников. СПб.: Фолиант, 2004.
41. Kurman R.J., Shih I.M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):433–43.
42. Kurman R.J., Shih I.M. Pathogenesis of ovarian cancer: Lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; [Epub ahead of print].
43. Shih I.M., Kurman R.J. Ovarian tumor genesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004;164(5):1511–8.
44. Vang R., Shih I.M., Kurman R.J. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(5):267–82.
45. Levanon K., Ng V., Piao H.Y. et al. Primary ex vivo cultures of human fallopian tube epithelium as a model for serous ovarian carcinogenesis. *Oncogene* 2010; 25–29(8):1103–13.
46. Salvador S., Gilks B., Köbel M. et al. The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(1):58–64.
47. Vicus D., Shaw P.A., Finch A. et al. Risk factors for non-invasive lesions of the fallopian tube in *BRCA* mutation carriers. *Gynecol Oncol* 2010;118(3):295–8.
48. Хансон Е.П., Имянитов Е.Н. Молекулярная генетика рака яичников. *Практ онкол* 2000;(4):3–6.
49. Hughes C.L., Wall L.L., Creasman W.T. Reproductive hormone levels in gynecologic oncology patients undergoing surgical castration after spontaneous menopause. *Gynecol Oncol* 1991;40(1):42–5.
50. Карселадзе А.И. Некоторые проблемы клинической морфологии эпителиальных опухолей яичников. *Практ онкол* 2000;(4):14–8.
51. Глазунов М.Ф. Опухоли яичников. Л.: Медгиз, 1961.
52. Колосов А.Е. Опухоли яичников и прогноз для больных. Киров: Вятка, 1996.
53. Ашрафян Л.А., Киселёв В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: ДГТ, 2008.
54. Синельникова Т.И. Клинико-иммунологическая и гистохимическая характеристика эпителиальных опухолей яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.