

Luca Saba · U. Rajendra Acharya
Stefano Guerriero · Jasjit Suri

 Springer

卵巢肿瘤影像学

Ovarian Neoplasm Imaging

主 编
〔意〕 卢卡·萨巴
〔印〕 U. 拉金德拉·阿查里亚
〔意〕 斯蒂法诺·格瑞艾罗
〔美〕 贾思吉特·S. 苏芮

主 译 张国福

天津出版传媒集团
◆ 天津科技翻译出版有限公司

卵巢肿瘤影像学

Ovarian Neoplasm Imaging

主编 [意] 卢卡·萨巴
[印] U.拉金德拉·阿查里亚
[意] 斯蒂法诺·格瑞艾罗
[美] 贾思吉特·S.苏芮
主译 张国福

天津出版传媒集团



天津科技翻译出版有限公司

著作权合同登记号:图字:02-2015-47

图书在版编目(CIP)数据

卵巢肿瘤影像学/(意)卢卡·萨巴(Luca Saba)等主编;张国福等译. —天津:天津科技翻译出版有限公司,2017.3

书名原文:*Ovarian Neoplasm Imaging*

ISBN 978-7-5433-3660-5

I. ①卵… II. ①卢… ②张… III. ①卵巢肿瘤-影像诊断
IV. ①R737.310.4

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第313665号

Translation from English language edition:

Ovarian Neoplasm Imaging

by Luca Saba, U. Rajendra Acharya, Stefano Guerriero and Jasjit S. Suri

Copyright © 2013 Springer New York

Springer New York is a part of Springer Science + Business Media

All Rights Reserved

中文简体字版权属天津科技翻译出版有限公司。

授权单位:Springer-Verlag GmbH

出版:天津科技翻译出版有限公司

出版人:刘庆

地址:天津市南开区白堤路244号

邮政编码:300192

电话:(022)87894896

传真:(022)87895650

网址:www.tsttpc.com

印刷:山东临沂新华印刷物流集团有限公司

发行:全国新华书店

版本记录:889×1194 16开本 29.5印张 700千字

2017年3月第1版 2017年3月第1次印刷

定价:240.00元

(如发现印装问题,可与出版社调换)

译者名单

主 译 张国福 (复旦大学附属妇产科医院)
副主译 尚鸣异 (上海交通大学医学院附属同仁医院)
张 鹤 (复旦大学附属妇产科医院)
主 审 周康荣 (复旦大学附属中山医院)

译 者 (按姓氏汉语拼音排序)

谷守欣 (复旦大学附属妇产科医院)
韩志刚 (复旦大学附属妇产科医院)
金文韬 (复旦大学附属妇产科医院)
康林英 (复旦大学附属妇产科医院)
刘 佳 (复旦大学附属妇产科医院)
鹿 彤 (复旦大学附属上海市第五人民医院)
马凤华 (复旦大学附属妇产科医院)
钱慧君 (复旦大学附属妇产科医院)
尚鸣异 (上海交通大学医学院附属同仁医院)
施 洋 (复旦大学附属妇产科医院)
田晓梅 (复旦大学附属妇产科医院)
王士甲 (复旦大学附属妇产科医院)
王添平 (复旦大学附属妇产科医院)
谢洁林 (复旦大学附属妇产科医院)
尹 璇 (复旦大学附属妇产科医院)
张 娣 (复旦大学附属妇产科医院)
张 鹤 (复旦大学附属妇产科医院)
张国福 (复旦大学附属妇产科医院)
章梦薇 (复旦大学附属妇产科医院)
庄 严 (复旦大学附属妇产科医院)

在女性盆腔肿瘤中,卵巢肿瘤发病率高,分类复杂,良恶性和交界性上皮肿瘤的区分有一定难度。影像学技术,如US、CT、MRI以及PET/CT、PET/MRI发展很快,在卵巢肿瘤的检测、定性、分期、优化术前方案和术后随访等方面都发挥着关键作用。国内出版的影像专著可谓不少,但有关女性盆腔肿瘤的影像学专著却很少,而关注卵巢肿瘤的影像著作更是凤毛麟角。著名出版公司Springer最近出版的《卵巢肿瘤影像学》(*Ovarian Neoplasm Imaging*)是近年来该领域少有的一部系统性专著,颇为吸引眼球。复旦大学附属妇产科医院放射科主任张国福教授和他的同仁们以专业的眼光和水平将该书译成中文,对从事妇科专业的临床医生和广大影像科医生无疑将获益匪浅。

本书特点颇多,卵巢肿瘤的分类规范而详尽,包括不少罕见疾病,不乏参考价值;病理资料丰富,将肿瘤病理特征与影像表现紧密结合,不仅让读者知其然,更知其所以然,读来兴趣倍增;现代影像学发展甚速,所有新技术如US、MRI对组织结构的分析,3D、MRI DWI技术及影像动态增强等均能在本书中得到反映。此外,图文并茂、译文通畅顺达等优点一目了然。

今将此书的读后感记述下来,并以此为序,愿与广大读者一起分享和交流。

复旦大学附属中山医院



2016年5月31日于上海

随着经济的飞速发展,人民生活质量日益提高,自我保健的意识越来越强,女性健康广泛地受到全社会的关注。卵巢位置深在,其发生的肿瘤类型也是所有人体器官中最多的。卵巢癌是所有妇科恶性肿瘤死亡率最高的肿瘤。如何更好地认识卵巢肿瘤疾病谱的发生、发展机制,进行早期诊断、治疗,无疑是摆在我们面前需要解决的最迫切任务。

一次偶然的机会,我有幸拜读了《卵巢肿瘤影像学》(*Ovarian Neoplasm Imaging*)一书,全书由世界顶尖的医院团队编写,涵盖了卵巢肿瘤从影像到病理、从基础到临床、从科研到前瞻性影像发展的方方面面。作为专科医院放射科的一员,读后受益匪浅,不禁产生了翻译此书的想法,以飨读者。相信这本专著无论对于综合医院、专科医院影像科医生以及相关临床医师都会有较大的帮助和参考价值。

在此,感谢复旦大学附属妇产科医院放射科所有成员的共同努力,是你们辛勤的付出,才使得本译著能够及时保质、保量地翻译出版。同时,也感谢恩师——复旦大学附属中山医院周康荣教授百忙中为本书作序。

非常荣幸此书最终能够和读者见面,因时间仓促和水平所限,书中难免出现疏漏及不足,热忱欢迎各位读者批评指正!

复旦大学附属妇产科医院

张国福

2016年6月6日于上海

第1部分 总论	1
第1章 卵巢上皮癌的流行病学	3
第2章 组织病理学	12
第2部分 卵巢非肿瘤性病变	37
第3章 滤泡囊肿和妊娠黄体瘤	39
第4章 卵巢子宫内膜样瘤:临床和超声表现	49
第5章 卵巢子宫内膜样瘤:CT和MRI表现	63
第3部分 良性肿瘤	81
第6章 上皮间质瘤:浆液性和黏液性(临床背景和超声)	83
第7章 卵巢良性表面间质瘤:CT和MRI	103
第8章 卵巢良性性索间质瘤:临床及超声特征	109
第9章 卵巢性索间质肿瘤:CT和MRI	118
第10章 卵巢畸胎瘤:临床背景和超声表现	129
第11章 良性生殖细胞肿瘤的CT和MRI表现	138
第4部分 交界性和恶性肿瘤	159
第12章 交界性肿瘤(浆液性、黏液性、内膜样)临床与超声	161
第13章 交界性和浆液性卵巢肿瘤的CT及MRI表现	179
第14章 卵巢恶性肿瘤(浆液性、黏液性、内膜样、透明细胞癌):临床现状和超声表现	204
第15章 卵巢腺癌的CT和MRI成像(浆液性、黏液性、内膜样癌)	217
第16章 罕见的恶性肿瘤(透明细胞腺癌、移行细胞癌、恶性Brenner肿瘤)(临床和超声)	236
第17章 卵巢少见肿瘤:CT和MRI表现	241
第18章 性索间质肿瘤:临床与超声表现	250
第19章 恶性性索间质瘤:CT和MRI	267
第20章 卵巢恶性生殖细胞-间质性肿瘤	271
第21章 卵巢恶性胚胎性和间质性肿瘤的CT和MRI表现	285
第22章 转移性卵巢肿瘤(临床背景和超声表现)	299
第23章 卵巢转移性肿瘤:CT和MRI	326

第5部分 新技术展望	345
第24章 附件肿块的三维超声成像	347
第25章 三维超声下的卵巢肿瘤特征	358
第26章 使用超声对卵巢肿瘤进行描述和分类:一个新的在线模式	371
第27章 基于演化算法的分类器参数用以优化自动卵巢癌组织特征和分类	380
第28章 卵巢癌 FDG-PET/CT 成像	395
第29章 经阴道对比增强超声显示卵巢肿块:卵巢癌早期诊断的潜在作用	415
第30章 卵巢癌的分子影像	428
索 引	445

第 1 部分

总 论

第 1 章

卵巢上皮癌的流行病学

Anna Maria Paoletti, Bruno Piras, Monica Pilloni, Maria Francesca Marotto, Marisa Orrù, Valentina Corda, Gian Benedetto Melis

摘 要

卵巢上皮癌的发病率居女性常见恶性肿瘤的第五到第六位,在世界范围内所造成的年死亡率比其他妇科恶性肿瘤都要高。在大多数情况下,只要出现临床症状就已经是晚期,故预后不良。在美国,约有半数患卵巢癌的女性死于该病。

某些环境因素对卵巢癌的发病有影响。而且有些危险因素对于不同病理类型的肿瘤产生不同的作用,说明其致癌机制各不相同。

按照这种观点,遗传因素、生殖因素和某些生活习惯等都是导致卵巢上皮癌发病的重要因素。

关键词

流行病学·卵巢上皮癌·致癌机制·患病率·发病率

引言

卵巢上皮癌的发病率居女性常见恶性肿瘤的第五到第六位,在世界范围内所造成的年死亡率比其他妇科恶性肿瘤都要高^[1]。在大多数情况下,只要出现临床症状就已经是晚期,故预后不良^[2]。在美国,约有半数患卵巢癌的女性死于该病^[3]。有一组肿瘤,包括子宫内膜样、黏液性和低级别浆液性癌,来源于卵巢实质,有可能由良性向恶性逐渐发展。另一组为浆液性癌,生长于卵巢表面并可以累及输卵管、肠系膜和大网膜。后者是卵巢上皮癌最致命的类型^[4,5]。

由于目前尚缺乏筛查方法,预防该疾病的重要方式只能是对危险因素进行评估。

浆液性卵巢上皮癌

家族史

卵巢上皮癌家族史会增加患病风险。有直系亲属患卵巢上皮癌的女性罹患卵巢癌的终身风险约为5%,而普通人群中该风险只为1.6%,在有两位直系亲属患有卵巢癌的女性中则高达7%^[6]。

BRCA1和BRCA2基因的突变

近年来,卵巢上皮癌遗传倾向的分子生物学基础被广泛研究。Prat等^[7]报道,具有卵巢癌家族史者可以分为三组:①特定位点的卵巢癌;②乳腺癌和卵巢癌

综合征;③遗传性非息肉病性大肠癌(HNPCC,林奇综合征Ⅱ型)。

前两组与BRCA1和BRCA2肿瘤抑制基因的基因序列突变有关。BRCA1基因在1994年被发现并克隆^[8]。BRCA2基因在1995年被分离出来^[9]。BRCA1和BRCA2是分别位于染色体17q21和13q12-13上的重要抑癌基因。BRCA1和BRCA2在防止肿瘤的发生和发展过程中起着关键作用。通过与调控蛋白的相互作用,它们可以进行DNA的修复^[10]、基因表达的转录调控和细胞周期的调控^[10]。在缺乏BRCA1和BRCA2功能的情况下,DNA的修复无法进行,p53功能的改变导致了不间断的增殖,DNA损伤的积累使得恶变的概率不断增加^[7]。

大多数罹患遗传性卵巢癌的女性均有BRCA1和BRCA2基因的突变。北美的两项研究表明,13%~15%的侵袭性卵巢癌患者存在BRCA1/BRCA2突变^[11,12]。Risch等^[13]报道,在患有侵袭性卵巢癌的女性中,有7%存在BRCA1突变,4%存在BRCA2突变。在具有BRCA1突变的女性中,诊断出卵巢癌的平均年龄为51.2岁,而有BRCA2基因突变的女性诊断出卵巢癌的平均年龄则比较大(57.5岁)。BRCA1突变的女性中的83%能够在50岁之前得到诊断,而BRCA2突变者中的60%在60岁以后才能得到诊断^[14]。BRCA相关的肿瘤在低于30岁的年轻女性中罕见,在低于40岁的女性中也很少有诊断^[15]。有些研究发现,患有卵巢癌的犹太女性携带BRCA1/BRCA2基因突变的比例更高,为29%~45%^[16-19]。

携带BRCA1突变的女性罹患卵巢癌的风险为40%,比BRCA2突变携带者的风险低^[20]。

浆液性癌是BRCA突变卵巢癌的组织学特征,透明细胞癌或子宫内膜样腺癌少见。不幸的是,大多数BRCA相关性卵巢癌表现为中或低分化,手术分期为较晚期^[17,21]。使用CA-125和超声串联筛查的观察性队列研究表明,CA-125和超声对于检测Ⅰ期和Ⅱ期卵巢癌的敏感度都不高^[22-26]。美国国立卫生研究院(NIH)的专家组自1995年起推荐35岁和(或)完成生育的高危女性进行预防性卵巢切除术^[27]。此后,很多报道都对预防性卵巢切除术对于卵巢上皮癌的预防作用表示肯定^[28-32]。Rebbeck等^[29]研究了551例存在疾病相关性的种系BRCA1或BRCA2突变的女性中卵巢癌的发病率。其中259例接受了预防性卵巢切除术(PO),另外292例为匹配对照者,只行筛查随访而未行卵巢切除术。对照组中的19.9%被诊断为卵巢癌,平均随访时间为8.8年。与此同时,行预防性卵巢切除术者中有

2.3%在术中被诊断为卵巢癌Ⅰ期,2例分别在预防性卵巢癌切除术后3.8年和8.6年被确诊为乳头状浆液性腹膜癌。Kauff等^[31]的研究在890位存在BRCA1和BRCA2突变的女性中进行。预防性卵巢癌切除术降低了卵巢癌风险,在BRCA1携带者和BRCA2携带者(HR为0.0,PO术后的BRCA2携带者中没有卵巢癌发病)中相对风险为0.13(95%CI为0.04~0.46, $P<0.002$)。Finch等的研究^[32]对来自32个中心的1838例携带BRCA1/BRCA2的女性进行检查。随访时间中位数为3.5年,预防性卵巢切除术与卵巢癌的显著减少具有相关性,其多元相对风险为0.20(95%可信区间为0.07~0.58, $P<0.03$)。在大多数病例中,预防性卵巢切除术包含了双侧输卵管切除术。对输卵管的详细研究表明,遗传性BRCA突变相关的早期浆液性腺癌几乎100%存在输卵管病变之中,这强烈预示着输卵管细胞在BRCA相关的高级别浆液性卵巢癌的病因中发挥着重要作用^[33]。从输卵管上皮的多层增生到输卵管上皮内癌提示一种从癌前病变到恶性浸润性病变的进展模型^[34]。一般认为,癌细胞种植于卵巢表面和(或)腹膜上从而引起卵巢癌或原发性腹膜癌。因此,可以假设输卵管癌、卵巢癌和腹膜癌具有共同起源。Crum等^[35]认为,输卵管远端可以作为盆腔浆液性腺癌的一个新模型。当然,不能排除浆液性卵巢上皮癌的上皮来源的旧观点^[36]。

根据这些概念,环境因素和生殖因素可以干预癌变的过程和疾病的进展,包括有遗传倾向的女性和在卵巢上皮癌中占很大比例的散发性上皮癌^[37]。

生殖因素与卵巢癌

生殖激素被认为参与了卵巢癌的病因组成。这主要是因为“不间断排卵假说”以及“促性腺激素假说”与卵巢癌的产生密切相关。

“不间断排卵假说”指出,卵巢上皮癌的风险随着排卵的数量增加而增加,因为破裂卵泡的创伤上皮要反复修复并且暴露于雌激素丰富的卵泡液中。此后,参与排卵后修复的生长因子(GF)和GF的受损机制被假设为恶性变的启动因素。根据这种假说已经被证实的是,上皮生长因子(EGF)会刺激几种能够分泌EGF的人类卵巢癌细胞株的生长,在其细胞表面常有EGF受体的表达^[38-40]。

“促性腺激素假说”认为,高促性腺激素水平对卵巢表面上皮造成刺激。在动物试验中,给易于发生卵巢肿瘤的转基因小鼠进行促性腺激素释放素类似物治疗,可以抑制小鼠促性腺激素的分泌,从而抑制肿

瘤的发生^[41]。仅有一些研究证明了卵巢表面促性腺激素受体的存在^[42,43],而其他作者则没有确认^[44]。这两种假说均能说明为什么流行病学显示随女性避孕因素增加而卵巢上皮癌的患病风险下降,如哺乳和口服避孕药。在妊娠期间,类固醇激素的负反馈和排卵抑制造成了促性腺激素分泌的减少,形成了自然的激素避孕。现证明,足月妊娠可以减少卵巢癌风险达30%~40%^[45-47],且头胎之后的每次妊娠可进一步降低14%~20%的风险^[47,48]。初孕年龄与卵巢上皮癌风险的相关性数据尚有争议。一些作者认为,高龄产妇第一次足月妊娠会产生保护因素^[45,47,49],而另外的作者认为,这些因素之间没有关联^[46,50,51]。哺乳期也是一段生理性的无排卵期,由于哺乳造成的高泌乳素血症引起的神经内分泌机制导致了 GnRH 和促性腺激素分泌减少。大多数的研究表明,哺乳与卵巢上皮癌风险降低有关^[47,50,52]。有证据表明,哺乳在分娩后的最初几个月内起到了主要的保护作用^[53]。

在此背景下,了解药物诱导的无排卵和药物诱导的促排卵之间关系的流行病学资料就十分重要。

如上所述,口服避孕药的使用与卵巢癌风险的降低有关。Hannaforde 等^[53]的研究清楚地表明:与从未口服避孕药的个体相比,口服避孕药的使用者其患卵巢上皮癌的风险显著减少(相关风险,0.54;95%可信区间,0.40~0.71)。皇家医学院的卵巢癌发病研究^[53]开始于1968年,截至2004年时,该研究共调查了744 717位常年使用口服避孕药的女性和339 349位从未口服过避孕药的女性。罹患卵巢癌的人数为:口服避孕药史的女性中96人,从未口服避孕药的女性中93人,其观察率和标准化率分别为12.57和13.23,在口服避孕药使用者和非使用者中分别为26.54和24.66^[53]。此外,还证明,口服避孕药时间越长,卵巢癌风险的下降越明显^[54]。口服避孕药使用中断30年以上之后,其降低风险的作用依然持续存在^[54]。这些研究的作者们得出结论,口服避孕药可以预防200 000例卵巢癌和其中100 000例的死亡^[54]。

相对来说,多个卵泡发育或者过度排卵、氯米芬诱导^[55]或者绝经期促性腺激素(hMG)^[56],已经被报道为卵巢癌的危险因素^[55,56]。以上药物被用于不孕不育的女性,现在还不清楚是否不孕不育的“本身”就是一个卵巢癌的风险因素,还是药物诱导排卵对卵巢上皮细胞造成了强烈刺激。尽管有些作者支持后一种机制^[55],但大量研究表明,不孕女性的卵巢癌发病率较高与促排卵药物的使用不相关。对比数据报道显示,不孕症的“本身”就是卵巢癌的危险因素。有些作者在10年

随访后报道,生育和不育的女性卵巢癌的发病率相似^[66],而其他研究则表明,不孕的女性其卵巢癌的风险是上升的^[55,64-66]。并非不孕不育本身而是不孕造成的未产妇才是卵巢癌真正的危险因素,对这种假说也进行了研究^[67-69]。然而,所有的病例对照研究均表明,在未产妇和曾有不孕史是经产妇中卵巢上皮癌的风险增加没有意义^[67-69]。Ness 等^[67]和 Whittemore 等^[68]都在他们的研究报道中提到,不孕的年数与卵巢上皮癌风险的增加直接相关。这些流行病学研究均支持下列假说:持续不断的排卵是卵巢上皮癌的重要危险因素。

卵巢癌风险的增加与不孕不育的原因之间的关系也被列入研究。无论对于不孕症还是卵巢上皮癌,子宫内膜异位症似乎都是常见的危险因素^[64]。就不孕症与卵巢癌之间的关联来说,子宫内膜异位症导致的不孕似乎并非通过持续排卵的机制使卵巢癌风险增加。Melin 等^[70]表明,卵巢上皮癌风险的增加与之不成正比。子宫内膜异位症可能是通过免疫系统的激活导致卵巢癌,血管和神经的生成引起了内异症细胞的增殖。依照这些机制来说,众所周知,患有子宫内膜异位症的女性与对照组相比内膜癌和卵巢透明细胞癌的发病率较高^[71]。已知的其他不孕因素,如较瘦女性的多囊卵巢综合征,并不是卵巢上皮癌的危险因素^[72]。体重指数较高的多囊卵巢综合征的女性患者,卵巢上皮癌风险的增加体现在其他方面^[72],比如过量脂肪组织的存在和胰岛素代谢的紊乱,正如体重指数与卵巢癌风险的相关性研究所言^[73]。有假说认为,卵巢上皮癌可以来源于输卵管远端上皮细胞^[35];还有报道,输卵管结扎术可以预防卵巢癌^[49,50,67,74-76]。此外,输卵管结扎术预防卵巢上皮癌的机制还包括卵巢血流量的减少,作为子宫动脉卵巢支结扎的结果与输卵管结扎能起到同样的作用。该机制同样可以用来解释子宫切除术对卵巢上皮癌的预防作用^[74-76]。

总之,输卵管结扎和卵巢上皮细胞持续缺失一段时间,例如口服避孕药或者多次生育,是参与预防卵巢上皮癌的重要因素。在导致女性不孕的背景因素中,子宫内膜异位症被认为是导致子宫内膜样癌和卵巢透明细胞癌的主要危险因素。

肥胖、体重指数和卵巢癌

肥胖已经被证实是很多妇科恶性肿瘤的危险因素,有明确证据说明其可以导致乳腺癌和子宫内膜癌^[77]。

研究表明,肥胖女性患乳腺癌风险有增加趋势,过量脂肪组织使得卵巢癌风险上升的机制是缘于脂

肪细胞所产生的分泌因子。这其中不仅有芳香酶,还有雄激素前体合成雌激素的作用、脂肪细胞分泌的瘦素、白细胞介素,如肿瘤坏死因子 α (TNF α)和白细胞介素-6都直接促进了上皮细胞的有丝分裂,并通过对胰腺细胞的作用来刺激胰岛素和胰岛素样生长因子的分泌。这些因素的同时作用增强了上皮细胞的有丝分裂活动^[78]。根据这个假设有报道称,在卵巢癌患者中,卵巢上皮细胞的瘦素受体表达较高的女性,比该受体低表达者的存活率降低^[79]。北美和欧洲的12项前瞻性队列研究中的主要数据汇总分析了身高、体重指数和卵巢癌风险的关联^[80]。共有531 583位女性参与了调查,其中2036位女性被诊断出卵巢上皮癌。在身高>1.70m的受试者中,卵巢癌相关风险高于身高<1.60m的受试者(相关风险,1.38;95%可信区间,1.16~1.65)。该相关风险为绝经前女性高于绝经后女性。至于卵巢癌风险与体重指数的关系,该研究^[80]报道,体重指数>30的女性较体重指数在18.5~23的女性,其卵巢癌的风险明显升高,但这仅限于绝经前女性(相关风险,1.72;95%可信区间,0.87~1.33)^[80]。

在一项226 798位女性参加、持续8.9年的流行病学研究中,共有611例卵巢上皮癌被确诊。体重指数>30的女性,其相关风险显著高于体重指数<25的女性(相关风险,1.33;95%可信区间,1.05~1.68; $P=0.02$)^[73]。与以上报道相反^[80],绝经后女性(相关风险,1.59;95%可信区间,1.20~2.10)的相关风险高于绝经前女性(相关风险,1.16;95%可信区间,0.65~2.06; $P=0.65$)。脂肪组织的分布方式与卵巢癌的发病风险无关。实际上,腰臀比较大的女性其卵巢癌的相关风险没有显著增加,向心性肥胖的特征在于其炎症因子的分泌模式^[78]。

营养因素、体育锻炼和卵巢癌

脂肪组织与卵巢癌风险增高之间的关系所引申出的假说与其他妇科恶性肿瘤相似,高脂肪饮食和缺乏体力活动会增加卵巢癌风险,而富含水果的饮食则作用相反,正如Kolahdooz等^[81]和Bidoli等^[82]所言。一项共纳入了455例卵巢癌和1385例年龄匹配的对照者的病例对照研究表明,肉类摄入过高使得卵巢癌风险上升(相关风险,1.6;95%可信区间,1.2~2.12),与此同时,如果摄入全麦面包和通心粉则其风险下降^[83]。美国的一项更大规模的研究调查了超过29 000位女性,发现饮食中富含碳水化合物、蛋类和奶制品的女性,其卵巢癌的风险高于那些饮食富含蔬菜者^[84]。然而,该项研究未能确定卵巢癌风险的增加与高肉类摄入之

间的关系^[84]。高糖饮食同样与卵巢癌风险上升相关^[85]。基于这些研究,饮食结构的变化已经被假定为是移民至美国的日本女性卵巢癌发病率增高的相关因素^[86]。Aschebrook-Kilfoy等^[87]发表了一篇关于饮食中的硝酸盐和亚硝酸盐十分有趣的研究。这些化合物可以作为前体产生内源性的N-亚硝基化合物,而后者已经被证明可以在动物体内诱发肿瘤^[88]。在发达国家,硝酸盐和亚硝酸盐存在于很多营养物质中,例如一些蔬菜。它们可能存在于被污染的饮用水中,或在肉类、火腿和培根中作为添加剂以防止细菌生长。Aschebrook-Kilfoy等^[87]的研究,由美国国立卫生研究院饮食与健康研究所推行,共有151 316位年龄在50~61岁的女性通过有效的调查问卷评估了硝酸盐和亚硝酸盐的摄入量。在研究的结果中,作者发现富含硝酸盐的饮食显著增加了卵巢上皮癌的发病风险^[87]。

尽管目前已有大量关于饮食和卵巢癌风险相关性的研究出版,迄今为止还没有营养物质的确凿数据产生,但已有共识:卵巢癌风险的增加与脂肪、肉类和糖的过量摄入有关联。体育锻炼可能对卵巢癌有预防作用^[89,90],但是剧烈运动和卵巢癌风险的增加直接相关^[90]。可以假设,适度运动能消耗热量、减少脂肪组织和炎性生长因子;而剧烈运动则引起相反的机制,即机体为了防止能量的持续流失而产生的过度应激因素而形成的防护机制。这些假说还需要进一步研究来证明,但可以肯定的是营养丰富的饮食可以减轻氧化损伤,例如茶^[91],与女性卵巢癌死亡率的下降相关^[92]。Zhang等^[92]的研究随访了254例卵巢上皮癌患者至少3年。饮用绿茶的患者其生存期长于不饮用绿茶的患者^[92]。饮用者与非饮用者的对照显示,存活率与每日的绿茶消耗量直接相关^[92]。中国和亚洲其他国家中茶叶高消费的降低,与之相关联的是脂肪摄入的增加,可能是从亚洲移民到美国和其他西方国家的女性卵巢癌风险增高的原因,这与其他肿瘤类似。除了抗氧化作用之外,绿茶还通过其多酚类化合物起到抗癌作用,这一点体外研究和动物试验均已证实^[93]。研究发现,茶成分(茶氨酸)能够增强一些化疗药物的抗肿瘤活性^[94],能够在临床化疗中有效诱导化疗药物^[95]。其他具有卵巢癌预防作用的营养成分包括纤维、胡萝卜素、维生素C、维生素E和维生素A^[96]。

生活方式也起到重要作用:多晒太阳可以通过阳光里的紫外线(UV)-B辐射将皮肤内的7-脱氢胆固醇转换为维生素D₃,从而增加维生素D的产生。维生素D也存在于食物中,例如一些鱼类、牛肝、芝士和蛋黄^[97,98]。

在Lefkowitz和Garland的研究中^[99],低日照地区

的女性卵巢癌死亡率较高。关于维生素 D 对于卵巢癌的预防作用,动物试验给出了更有说服力的数据,维生素 D 和其衍生物既能抑制生长又能诱导卵巢细胞凋亡^[100,101]。在人的卵巢肿瘤细胞上发现了维生素 D 受体^[100,102-104]。Cook 等^[105]已经出版了一系列关于这个论题的文献和综述。在回顾了有关维生素 D 和卵巢癌的所有文献后,作者报道了 20 篇论文的研究结果。这些文章包括在不同国家进行的 10 项生态学研究^[99,106-114]、6 项病例对照研究^[82,115-119]和 4 项队列研究^[84,120-122]。令人遗憾的是,在评估了所有的研究之后,Cook 等^[105]得出结论:目前尚无强有力的证据表明维生素 D 对于卵巢癌的发病率和死亡率起到保护作用^[105]。Yin 等^[123]对 10 篇维生素 D 和卵巢癌发病率的纵向研究进行荟萃分析,纳入 4 篇^[121,124-126],共有 2488 例患者,其中卵巢癌 883 例。循环维生素 D 水平超过 20ng/mL 和卵巢癌发病率降低之间的相关风险值总结为 0.83(95%可信区间,0.63~1.08),表明循环维生素 D 水平和卵巢癌风险之间只有微弱而不显著($P=0.160$)的负相关^[123]。维生素 D 和卵巢癌预防之间没有确凿的流行病学研究结论,这可能是由于被研究人群中维生素 D 受体的差异所造成的。实际上,通过在卵巢癌协会联合会的 5 项研究中的检查显示:维生素 D 受体上的单核苷酸多态性位点为 rs2228 570,在年轻卵巢患者中比年老的卵巢癌患者更高^[127]。

与卵巢癌风险相关的另外的生活方式研究还有饮酒和吸烟。乙醇能够引导作为致癌协同因素的氧化物产生,消耗叶酸和其他营养,被认为是卵巢癌的危险因素^[128]。关于这个论题已有一些对比鲜明的研究结果发表。Bagnardi 等的 meta 分析^[129]纳入了 235 项研究,超过 117 000 个病例。分析结果表明,卵巢癌风险与少量乙醇摄入(25g/d)不具有相关性(相关风险,1.11;95%可信区间,1.00~1.24),但是饮酒量较大的(100g/d)女性其相关风险上升至 1.53(95%可信区间,1.03~2.32)。与此相反,Webb 等^[130]对澳大利亚女性的研究表明,饮用葡萄酒而不是啤酒或雪利酒/烈性酒,与卵巢癌风险显著降低相关,每天饮用一杯葡萄酒比从不饮酒者其相关风险为 0.56(95%可信区间,0.33~0.93)。在研究结论中,作者认为,葡萄酒中的抗氧化因子起到了预防作用,尤其是红葡萄酒^[130]。另一项研究没有证明卵巢癌和饮酒的相关性^[131]。与之相似,最近的系统综述和荟萃分析没有证明卵巢癌风险的上升和下降与女性酗酒有关^[132]。该分析纳入了 23 项病例

对照研究和 4 项队列研究。作者发现,综合相关风险为 1.00(95%可信区间,0.95~1.05)^[132]。卵巢癌与吸烟的相关性出现在 2009 年,国际癌症研究机构将罕见的卵巢癌(卵巢黏液性肿瘤)列入烟草相关疾病中^[133]。为了了解吸烟是否是其他卵巢癌亚型的相关因素,卵巢癌流行病学研究协作组调查了 51 项流行病学研究,包括 2114 位卵巢癌女性和 94 942 位非卵巢癌女性^[134]。该调查确认了吸烟女性的黏液性卵巢癌风险显著高于($P=0.0001$)非吸烟女性(相关风险,1.79;95%可信区间,1.60~2.00),但是没有发现吸烟与浆液性卵巢癌之间有显著相关性(相关风险,0.99;95%可信区间,0.93~1.06; $P=0.8$)。卵巢内膜样癌和透明细胞癌与吸烟并非直接相关,而是呈负相关(卵巢内膜样癌,相关风险为 0.81;95%可信区间,0.72~0.92; $P=0.001$ 。透明细胞癌,相关风险为 0.80;95%可信区间,0.65~0.97; $P=0.03$)^[134]。吸烟与卵巢黏液性肿瘤的关联和其与内膜样或透明细胞癌的关联相反,这导致了卵巢癌的中和效应,作者对此的解释为“吸烟对卵巢癌风险没有实质上的影响,……不同亚型的卵巢癌其致癌机制不同”^[134]。

综上所述,许多环境因素会干扰卵巢癌的风险,不同的干扰因素对不同病理类型的肿瘤具有不同的致癌机制。从这点来看,在卵巢上皮癌的发生机制中,遗传因素、生殖因素和一些生活方式因素起了重要作用。

参考文献

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60:277-300.
2. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med*. 2004;351:2519-29.
3. Quirk JT, Natarajan N, Mettlin CJ. Age-specific ovarian cancer incidence rate patterns in the United States. *Gynecol Oncol*. 2005;99:248-50.
4. Rabban JT, Bell DA. Current issues in the pathology of ovarian cancer. *J Reprod Med*. 2005;50:467-74.
5. Singer G, Stöhr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao DF, Wang TL, Kurman RJ, Shih IM. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:218-24.
6. Werness BA, Eltabbakh GH. Familial ovarian cancer and early ovarian cancer: biologic, pathologic, and clinical features. *Int J Gynecol Pathol*. 2001;20:48-63.
7. Prat J, Ribé A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol*. 2005;36:861-70.
8. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A strong

- candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266:66-71.
9. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378:789-92.
 10. Scully R, Livingston DM. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. *Nature*. 2000;408:429-32.
 11. Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, Fan I, Bradley L, Shaw PA, Narod SA. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;121:353-7.
 12. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, LaPolla J, Hoffman M, Martino MA, Wakeley K, Wilbanks G, Nicosia S, Cantor A, Sutphen R. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005;104:2807-16.
 13. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Kwan E, Jack E, Vesprini DJ, Kuperstein G, Abrahamson JL, Fan I, Wong B, Narod SA. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet*. 2001;68:700-10.
 14. Narod SA, Boyd J. Current understanding of the epidemiology and clinical implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002;14:19-26.
 15. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res*. 2004;10:2473-81.
 16. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U, Ben-Baruch G, Fishman A, Menczer J, Struewing JP, Tucker MA, Wacholder S, National Israel Ovarian Cancer Study Group. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2001;345:235-40.
 17. Moslehi R, Chu W, Karlan B, Fishman D, Risch H, Fields A, Smotkin D, Ben-David Y, Rosenblatt J, Russo D, Schwartz P, Tung N, Warner E, Rosen B, Friedman J, Brunet JS, Narod SA. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet*. 2000;66:1259-72.
 18. Levy-Lahad E, Catane R, Eisenberg S, Kaufman B, Hornreich G, Lishinsky E, Shohat M, Weber BL, Beller U, Lahad A, Halle D. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet*. 1997;60:1059-67.
 19. Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Friedman E, Peretz T, Gershoni R, Rizel S, Struewing JP, Modan B. Population attributes affecting the prevalence of BRCA mutation carriers in epithelial ovarian cancer cases in Israel. *Gynecol Oncol*. 2003;89:494-8.
 20. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struewing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA, Zelada-Hedman M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1998;62:676-89.
 21. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolnii F, Rhei E, Maresco DL, Saigo PE, Almadrones LA, Barakat RR, Brown CL, Chi DS, Curtin JP, Poyner EA, Hoskins WJ. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA*. 2000;283:2260-5.
 22. Liede A, Karlan BY, Baldwin RL, Platt LD, Kuperstein G, Narod SA. Cancer incidence in a population of Jewish women at risk of ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:1570-7.
 23. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, Woolas R, Jeyarajah AR, Sibley K, Lowe DG, Oram DH. Screening for ovarian cancer: a pilot randomized control trial. *Lancet*. 1999;363:1207-10.
 24. Gaarenstroom KN, van der Hiel B, Tollenaar RA, et al. Efficacy of screening women at high risk of hereditary ovarian cancer: results of an 11-year cohort study. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16 Suppl 1:54-9.
 25. Oei AL, Massuger LF, Bulten J, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, de Hullu JA. Surveillance of women at high risk for hereditary ovarian cancer is inefficient. *Br J Cancer*. 2006;94:814-9.
 26. Olivier RI, Lubsen-Brandsma MA, Verhoef S, van Beurden M. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;100:20-6.
 27. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. Ovarian cancer screening, treatment and follow-up. *JAMA*. 1995;273:491-7.
 28. Piver MS. Prophylactic oophorectomy: reducing the U.S. death rate from epithelial ovarian cancer. A continuing debate. *Oncologist*. 1996;1:326-30.
 29. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL. Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002;346:1616-22.
 30. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Castiel M, Nafa K, Offit K. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002;346:1609-15.
 31. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, Isaacs C, Evans DG, Lynch H, Eeles RA, Neuhausen SL, Daly MB, Matloff E, Blum JL, Sabbatini P, Barakat RR, Hudis C, Norton L, Offit K, Rebbeck TR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol*. 2008;26:1331-7.
 32. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, Murphy J, Ghadirian P, Friedman E, Foulkes WD, Kim-Sing C, Wagner T, Tung N, Couch F, Stoppa-Lyonnet D, Ainsworth P, Daly M, Pasini B, Gershoni-Baruch R, Eng C, Olopade OI, McLennan J, Karlan B, Weitzel J, Sun P, Narod SA. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA*. 2006;296:185-92.
 33. Finch A, Shaw P, Rosen B, Murphy J, Narod SA, Colgan TJ. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol*. 2006;100:58-64.
 34. Kindelberger DW, Lee-Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, Callahan MJ, Garner EO, Gordon RW, Birch C, Berkowitz RS, Muto MG, Crum CP. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:161-9.
 35. Crum CP, Drapkin R, Miron A, Ince TA, Muto M, Kindelberger DW, Lee Y. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19:3-9.
 36. Hamilton TC. Ovarian cancer, part I: biology. *Curr Probl Cancer*. 1992;16:1-57.
 37. Narod SA, Madlensky L, Bradley L, Cole D, Tonin P, Rosen B, Risch HA. Hereditary and familial ovarian cancer in Southern Ontario. *Cancer*. 1994;74:2341-6.
 38. Berchuck A, Rodriguez GC, Kamel A, Dodge RK, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Bast RC. Epidermal growth factor receptor expression in normal ovarian epithelium and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:669-74.
 39. Rodriguez CG, Berchuck A, Whitaker RS, Schlossman D, Clarke-Pearson DL, Bast Jr RC. Epidermal growth factor receptor expression in normal ovarian epithelium and ovarian cancer. II. Relationship between receptor expression and response to epidermal growth factor. *J Obstet Gynecol*. 1991;164:745-50.
 40. Ileakis JV, Connor JP, Prins GS, Ferrer K, Niederberger C, Scoccia

- B. Expression of epidermal growth factor and androgen receptors in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1997;66:250-4.
41. Blaakaer J, Backsted M, Micic S, Albrechtsen P, Rygaard J, Bock J. Gonadotropin-releasing hormone agonist suppression of ovarian tumorigenesis in mice of the W^v/W^v genotype. *Biol Reprod.* 1995;53:775-9.
 42. Kammerman S, Demopoulos RI, Raphael C, Ross J. Gonadotropic hormone binding to human ovarian tumors. *Hum Pathol.* 1981;12:886-90.
 43. Rajaniemi H, Kauppila A, Rönnerberg L, Selander K, Pystynen P. LH (hCG) receptor in benign and malignant tumor of human ovary. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica Supplement.* 1981;101:83-6.
 44. Stouffer FL, Grodin MS, Davis JR, Surwit EA. Investigation of binding sites for follicle-stimulating hormone and chorionic gonadotropin in human ovarian cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59:441-6.
 45. Negri E, Franceschi S, Tzonou A, Booth M, La Vecchia C, Parazzini F, Beral V, Boyle P, Trichopoulos D. Pooled analysis of 3 European case-control studies. I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer.* 1991;49:50-6.
 46. Chen Y, Wu PC, Lang JH, Ge WJ, Hartge P, Brinton LA. Risk factors for epithelial ovarian cancer in Beijing, China. *Int J Epidemiol.* 1992;21:23-9.
 47. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies: II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol.* 1992;136:1184-203.
 48. Adami HO, Hsieh CC, Lambe M, Trichopoulos D, Leon D, Persson I, Ekblom A, Janson PO. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet.* 1994;344:1250-4.
 49. Purdie D, Green A, Bain C, Siskind V, Ward B, Hacker N, Quinn M, Wright G, Russell P, Susil B, Survey of Women's Health Study Group. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australian case-control study. *Int J Cancer.* 1995;62:678-84.
 50. Risch HA, Marrett LD, Howe GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol.* 1994;140:585-97.
 51. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer.* 1995;76:284-90.
 52. Rosenblatt KA, Thomas DB, the WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Lactation and the risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Epidemiol.* 1993;22:192-7.
 53. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ.* 2007;335:651.
 54. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet.* 2008;371:303-14.
 55. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med.* 1994;331:771-6.
 56. Shushan A, Paltiel O, Iscovich J, Elchalal U, Peretz T, Schenker JG. Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer. *Fertil Steril.* 1996;65:13-8.
 57. Bamford PN, Steele SJ. Uterine and ovarian carcinoma in a patient receiving gonadotrophin therapy. A case report. *Br J Obstet Gynaecol.* 1982;89:962-4.
 58. Bristow RE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk. *Fertil Steril.* 1996;66:499-507.
 59. Fishel S, Jackson P. Follicular stimulation for high tech pregnancies: are we playing it safe? *Br Med J.* 1989;299:309-11.
 60. Brinton LA, Melton III LJ, Malkasian Jr GD, Bond A, Hoover R. Cancer risk after evaluation for infertility. *Am J Epidemiol.* 1989;129:712-22.
 61. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, Oelsner G, Freedman L, Mashiach S, Lunenfeld B. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol.* 1998;147:1038-42.
 62. Patashnik G, Lerner-Geva L, Genkin LI, Chetrit A, Lunenfeld E, Porath A. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long follow-up study. *Fertil Steril.* 1999;71:853-9.
 63. Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilization. *Lancet.* 1999;354:1586-90.
 64. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, Westhoff CL. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril.* 2004;82:405-14.
 65. Harlow BL, Weiss NS, Roth GS, Chu J, Dalling JR. Case-control study of borderline ovarian tumors: reproductive history and exposure to exogenous female hormones. *Cancer Res.* 1988;48:5849-52.
 66. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2007;166:894-901.
 67. Whittemore A, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol.* 1992;136:1184-203.
 68. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2002;155:217-24.
 69. Rossing MA, Tang MT, Flagg EW, Weiss LK, Wicklund KG. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation induction drugs. *Am J Epidemiol.* 2004;160:1070-8.
 70. Melin A, Sparen P, Bergquist A. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2007;22:3021-6.
 71. Vercellini P, Parazzini F, Bolis G, Carinelli S, Dindelli M, Vendola N, Luchini L, Crosignani PG. Endometriosis and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:181-2.
 72. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1996;88:554-9.
 73. Lahmann PH, Cust AE, Friedenreich CM, Schulz M, Lukanova A, Kaaks R, Lundin E, Tjønneland A, Halkjaer J, Severinsen MT, Overvad K, Fournier A, Chabbert-Buffet N, Clavel-Chapelon F, Dossus L, Pischon T, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Naska A, Palli D, Grioni S, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, Redondo ML, Jakyszyn P, Sánchez MJ, Tormo MJ, Ardanaz E, Arriola L, Manjer J, Jirstrom K, Bueno-de-Mesquita HB, May AM, Peeters PH, Onland-Moret NC, Bingham S, Khaw KT, Allen NE, Spencer E, Rinaldi S, Slimani N, Chajes V, Michaud D, Norat T, Riboli E. Anthropometric measures and epithelial ovarian cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2010;125:2404-15.
 74. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. Tubal ligation, hysterectomy and risk of ovarian cancer, a prospective study. *JAMA.* 1993;270:2813-8.
 75. Irwin KL, Weiss NS, Lee LC, Peterson HB. Tubal sterilization, hysterectomy and the subsequent occurrence of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol.* 1991;134:362-9.
 76. Rosenblatt KA, Thomas DB, the WHO collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5:933-5.
 77. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.*