

3

Epidémiologie du cancer de l'ovaire

M. ESPIÉ

Introduction

Le cancer de l'ovaire n'est pas, à la différence du cancer du sein un cancer très fréquent, en revanche, c'est un cancer caractérisé par une extrême gravité (Tableau 3-I). En termes d'incidence, il concerne 11,1 femmes pour 100 000 par an et en termes de mortalité 10,9 pour 100 000 femmes par an. Il a donc été responsable en 1991 d'environ 3 200 décès. 66 % de ces décès sont survenus après 64 ans et 4,3 % avant 45 ans (Tableau 3-II).

La mortalité par cancer de l'ovaire continue de croître en France, essentiellement chez les femmes âgées de plus de 60 ans, alors qu'elle décroît chez les femmes moins âgées (diminution de 27 % chez les femmes de 20 à 44 ans et de 10 % chez les femmes de 45 à 59 ans, lorsque l'on compare la période 1980-1991 aux dix années antérieures). Cette diminution relative de la mortalité chez les femmes jeunes pourrait peut-être s'expliquer par l'utilisation plus fréquente des contraceptifs oraux et par éventuellement une attitude thérapeutique plus efficace.

Tableau 3-I Survie à cinq ans en fonction du stade du cancer de l'ovaire

	Incidence %	Survie %
Stade 1	15	50 à 85
Stade 2	10	37 à 79
Stade 3	70	7 à 18
Stade 4	5	2 à 8

Tableau 3-II Mortalité en France par cancer de l'ovaire en 1991

Age	Nombre de décès
avant 45 ans	136 (4,3 %)
> 45-64 ans	943 (29,7 %)
> 64 ans	2 096 (66 %)
Total	3 175 (100 %)

d'après Revzani et Lê, (1994)

Il existe une variation géographique importante de la mortalité par cancer de l'ovaire. En Europe, les taux les plus élevés sont observés dans les pays d'Europe du nord et les plus bas dans ceux du sud et de l'est. En France, il existe également une disparité géographique, puisqu'on note un excès de mortalité essentiellement dans certains départements du nord et de l'est alors que l'on observe une mortalité inférieure à celle de l'ensemble de la France dans la plupart des départements du sud (Revzani et Le, 1994).

Facteurs environnementaux

Une forte incidence du cancer de l'ovaire est retrouvée dans les pays industrialisés, à la différence des pays en voie de développement. Ceci suggère une association entre mode de vie (contact avec les carcinogènes chimiques, alimentation...) et cancer de l'ovaire, ce d'autant que l'incidence de ce cancer augmente chez les migrants d'un pays à bas risque vers un pays à haut risque comme cela a bien été démontré pour les Japonaises aux Etats-Unis d'Amérique (Herrinton et coll., 1994).

Plusieurs études se sont intéressées au rôle du talc dans la genèse éventuelle du cancer de l'ovaire par analogie avec le rôle de l'amiante au niveau des mésothéliomes pleuraux et péritonéaux. Booth et coll. (1989), Whittemore et coll. (1988), Cramer et coll. (1982b), Harlow et coll. (1992) et Rosenblatt et coll. (1992) retrouvent une augmentation statistiquement significative du risque (RR de 1,4 à 4,8). Cette élévation du risque n'est cependant pas retrouvée par tous (Hartge et coll., 1989).

Facteurs alimentaires

Tout comme pour le cancer du sein une corrélation a été observée entre les pays à forte consommation calorifique et une incidence élevée de cancer de l'ovaire sans bien sûr que l'on puisse affirmer qu'il existe une causalité. De

nombreuses études cas-témoins se sont donc attachées à étayer cette hypothèse. Les résultats sont discordants. Concernant la consommation de graisses animales et de viandes, si Cramer et coll. (1984), La Vecchia et coll. (1987), Rish et coll. (1994), et Shu et coll. (1989) retrouvent une augmentation significative du risque (RR de 1,2 à 2,3), Byers et coll. (1983), Slattery et coll. (1989), Mori et coll. (1988) et Engle et coll. (1991) ne retrouvent pas cette association. Mori et coll. (1988) retrouvent un risque augmenté lié aux fortes consommation de poisson à la différence de La Vecchia et coll. (1987). Pour toutes ces études les possibilités de biais sont nombreuses et si un lien existe il ne semble pas très significatif. Cramer et coll. (1989) ont émis l'hypothèse que le cancer de l'ovaire pouvait être lié à la consommation de galactose et à un déficit en galactose 1-phosphate uridyl transférase. Il signale que les rongeurs soumis à un régime riche en lactose développent un hypogonadisme hypergonadotrope ainsi que les femmes qui ont une galactosémie associée à un déficit enzymatique. Plusieurs études cas témoins ont été menées pour vérifier cette hypothèse : Cramer retrouve donc une association entre la consommation de lactose et le cancer de l'ovaire, à la différence de Mori et coll. (1988) et de Engle et coll. (1991). Mettlin et Piver (1990) retrouvent une association uniquement avec le lait entier et pas avec le lait écrémé et évoque en fait la possibilité que l'association décrite ne soit liée qu'aux matières grasses.

Il en est de même pour les auteurs qui se sont intéressés à la consommation d'œufs Snowdon (1985), Rose et Boyar (1985) et Rish et coll. (1994) retrouvent une association statistiquement significative à la différence de Cramer et coll. (1984), La Vecchia et coll. (1987) et Shu et coll. (1989). Cette association serait liée soit au cholestérol soit aux matières grasses utilisées dans le mode de cuisson (friture).

La majorité des études épidémiologiques sont d'avantage concordantes quant à l'effet protecteur des fortes consommations de légumes et de bêta-carotène. Byers et coll. (1983), Slattery et coll. (1989), La Vecchia et coll. (1987), Engle et coll. (1991), Mori et coll. (1988) retrouvent cet effet protecteur qui n'est cependant pas retrouvé par Shu (1989) et coll. et Rish et coll. (1994).

Qu'en est-il du café, du tabac et de l'alcool ? Il n'y a pas d'association retrouvée entre cancer de l'ovaire et tabac (Whittemore et coll., 1988 ; Hartge et coll., 1989 ; Byers et coll., 1983, Trichopoulos et coll., 1981) ni avec l'alcool (Whittemore et coll., 1988 ; Hartge et coll., 1989, sauf pour le whisky ; Byers et coll., 1983 ; Cramer et coll., 1984, La Vecchia et coll., 1987 ; Mori et coll., 1988). Whittemore et coll. (1988) et Trichopoulos et coll. (1981) ont évoqué la possibilité d'une association avec les fortes consommations de café qui n'a pas été retrouvée par Byers et coll. (1983), Cramer et coll. (1984) et Mori et coll. (1988).

Facteurs liés à la vie génitale

Ceux-ci ont probablement été parmi les plus étudiés. Leurs effets semblent en fait modestes et difficiles à analyser en raison de multiples interrelations. Les résultats sont parfois discordants.

Plus l'âge des premières règles est précoce, plus le risque de cancer de l'ovaire semble augmenté mais cette augmentation du risque est marginale (RR = 1,3) pour Booth et coll. (1989) et elle n'est pas retrouvée par Whittemore et coll. (1992), Gwinn et coll. (1990) ou Franceschi et coll. (1991). En ce qui concerne l'âge de survenue de la ménopause une association entre ménopause tardive et risque augmenté de cancer de l'ovaire est montrée par Booth et coll. (1989) (RR = 2,5) et par Franceschi et coll. (1991) (RR = 1,9) mais pas par Whittemore et coll. (1992) ni par Gwinn et coll. (1990).

Les résultats sont par contre homogènes concernant l'effet protecteur de la parité : plus le nombre d'enfants est élevé plus le risque diminue, cette diminution du risque est retrouvée ce d'autant que la grossesse est menée à terme (Booth et coll., 1989 ; Whittemore et coll., 1992 ; Gwinn et coll., 1990, Adami et coll., 1994 ; Negri et coll., 1991). Il n'y a généralement pas d'association retrouvée entre l'âge à la première grossesse et le risque sauf pour Adami et coll. (1994) qui retrouvent de manière paradoxale (?) un risque diminuant avec l'âge. Il note 10 % de diminution du risque de 5 ans en 5 ans.

Whittemore et coll. (1992) retrouvent un risque augmenté cependant de manière non significative pour la stérilité (OR = 1,4 ; IC : 0,86-2,3). Ce risque semble surtout augmenté en cas de stérilité d'origine ovulatoire et une augmentation significative du risque en cas d'utilisation d'inducteurs de l'ovulation (OR = 2,8 ; IC : 1,3-6,1) est observée. Ce risque est semble-t-il surtout important pour les femmes stériles qui le sont restées à l'issue de ces traitements (RR : 27 ; IC : 2,3-315,6). Rossing et coll. (1994) retrouvent les mêmes résultats avec un risque relatif de 2,5 (IC : 1,3-4,5) semblant différent en fonction de l'agent utilisé et de la durée d'utilisation. En effet, ces auteurs ne définissent pas d'élévation du risque liée à l'HCG mais un risque de 7,2 (IC : 1,2-43,9) en cas d'utilisation du clomifène pendant plus de 12 cycles. Ce risque élevé semble surtout concerner les tumeurs à malignité atténuée, ce qu'avait déjà noté Willemssen et coll. (1993). Ceci a également été retrouvé par Shushan et coll. (1996) (RR 9,38 ; IC 1,66-52,08) en Israël mais pas par Ron et coll. (1987). Ces études concernant les inducteurs de l'ovulation méritent certainement d'être poursuivies.

L'allaitement pourrait avoir un effet protecteur avec un risque relatif de 0,73 pour Whittemore et coll. (1992) et de 0,6 pour Gwinn et coll. (1990). La diminution du risque de cancer de l'ovaire semble corrélée à la durée de l'allaitement ; la protection la plus importante étant cependant liée aux six premiers mois.

L'hystérectomie et la ligature des trompes sont associées à un risque réduit de cancer de l'ovaire pour la majorité des auteurs (Tableaux 3-III, 3-IV). Pour ces

deux interventions, l'hypothèse avancée est une dysovulation liée aux modifications de la vascularisation des ovaires et pour la ligature des trompes, un empêchement physique qui freinerait la progression des carcinogènes exogène.

Contraception orale et traitement hormonal substitutif de la ménopause (THSM) : la majorité des études n'identifient pas une augmentation du risque lié au traitement hormonal de la ménopause. Il reste cependant des incertitudes quant à un éventuel rôle néfaste des traitements de longue durée (Tableau 3-V) ; Il faut noter que nous n'avons cependant pas de données quantitatives fiables quant au type de traitements effectués en France. Dans les études internationales publiées le THSM repose essentiellement sur les œstrogènes conjugués équinés.

Tableaux 3-V Cancer de l'ovaire et traitement hormonal substitutif de la ménopause (THSM)

Références	Durée de prise	Cas/témoin	Risque relatif	Intervalle de confiance
Cramer et coll. (1982)	> 5 ans	9/4	2,83	0,87-9,26
Hartge et coll. (1988)	≥ 30 mois	20/48	0,4	0,2-0,7
Kaufman et coll. (1989)	≥ 10 ans	12/46	1,6	0,8-3,2
Whittemore et coll. (1992)	≥ 15 ans	17/22	1,5	0,77-3,1
	≥ 15 ans	5/32	0,48	0,17-1,3
Rodriguez et coll. (1995)	≥ 11 ans	18/5003	1,71	1,06-2,77

Toutes les études épidémiologiques montrent une réduction du risque de cancers de l'ovaire lié à la contraception orale (Tableau 3-VI). Celle-ci est d'environ 40 % et augmente avec la durée d'utilisation, 50 % pour 4 ans, 60-80 % pour 7 ans. L'étude du CASH (1987) montre que cette réduction est effective dès trois à six mois d'utilisation (Tableau 3-VI) alors que Weiss et coll. (1981) et Cramer et coll. (1982) ne retrouvent pas de réduction du risque si la durée d'utilisation est inférieure à trois ans. Cette réduction concerne les adénocarcinomes séreux, mucineux mais également les cancers endométrioïdes et à cellules claires, elle semble exister quelle que soit la parité ; et quel que soit l'âge au moment de l'utilisation. L'effet persiste dix à quinze ans après l'arrêt de l'utilisation. Gross et Schlesselman (1994) ont essayé d'estimer la réduction du nombre de cancer de l'ovaire que l'on pouvait espérer en fonction du nombre d'années d'utilisation de la contraception orale et ceci dans différentes catégories de femmes. En cas d'antécédents familiaux ces auteurs estiment que le nombre cumulé de cancers de l'ovaire pour 100 000 femmes à l'âge de 55 ans passerait de 1 007 à 377 pour dix ans d'utilisation ; en l'absence d'antécédent familial de 468 à 174 ; chez les nullipares de 862 à 319 et chez les multipares de 429 à 158. Il semble donc que la

contraception orale soit en fait le principal facteur sur lequel on puisse intervenir dans la prévention du cancer de l'ovaire. Il reste à définir quel est le type de contraception orale idéal.

Tableaux 3-VI Cancer de l'ovaire et contraception orale

Références		Risque relatif	Intervalle de confiance
Wu et coll. (1988)	oui/non	0,74	0,52-1,06
Hartge et coll. (1989)	oui/non	1	0,7-1,7
Gwinn et coll. (1990)	oui/non	0,5	0,5-0,7
Gross et coll. (1992)	oui/non	0,6	0,4-0,9
Franceschi et coll. (1991)	oui/non	0,6	0,4-0,8
Whittemore et coll. (1992)	oui/non	0,7	0,5-0,9
Booth et coll. (1989)	oui/non	0,5	0,3-0,9

Hartge et coll. (1994) ont également publié une estimation de la diminution du risque relatif de cancer de l'ovaire. Ces auteurs estiment que l'obtention de plus de trois grossesses permettrait d'obtenir une diminution de l'incidence de 32 %, l'absence d'antécédent familial de 3 % et plus de quatre ans d'utilisation de la pilule de 52 % (Tableau 3-VII).

Tableau 3-VII Risque relatif estimé de cancer de l'ovaire (d'après Hartge et coll. (1994))

Incidence	Histoire familiale	Grossesses à terme	Durée pilule	Risque relatif	Intervalle de confiance	Probabilité cumulée de cancer de l'ovaire		
5/100 000	Non (6 387 pts)	≥ 3	≥ 4	1		0,6		
			1-3	1,8	1,2-2,7	1,1		
		1-2	0	2,2	1,6-3,2	1,4		
			≥ 4	1,5	0,95-2,3	0,9		
			1-3	2,6	1,7-3,9	1,6		
			0	3,7	2,6-5,4	2,3		
			0	≥ 4	2,2	1,3-3,9	1,4	
				1-3	5,8	3,6-9,3	3,6	
		78/100 000	Oui (94 pts)	0	0	5,5	3,7-8	3,4
					15	8,7-2,5	9,4	

Il semble donc que le risque de cancer de l'ovaire soit corrélé à la durée d'ovulation. Fathalla (1971) a été le premier à formuler la théorie des « ovulations incessantes ». Les ovulations entraîneraient des lésions à la surface de

l'épithélium ovarien qui favoriseraient la transformation maligne. Cramer et Welch (1983) ont suggéré que la première étape du processus de cancérisation est la formation de kystes d'inclusion par invagination de l'épithélium de surface ovarien au niveau du stroma. Ceci provoquerait une brèche au niveau du tissu de soutien qui sépare l'épithélium de surface du cortex ovarien et favoriserait le contact des cellules épithéliales avec les cellules sécrétant les hormones stéroïdiennes. La deuxième étape serait donc représentée par la stimulation des cellules épithéliales par des facteurs de croissance (œstrogènes, liquide folliculaire, gonadotrophines...) qui vont entraîner prolifération, différenciation et parfois en convergence avec d'autres agents une transformation maligne. Les hormones gonadotropes ont également été incriminées mais ces théories semblent difficiles à étayer et ne sont généralement plus retenues (Shohan et coll., 1994).

Quoi qu'il en soit, plusieurs auteurs ont essayé de quantifier l'augmentation du risque que représente une vie ovulatoire prolongée (Tableau 3-VIII) retrouvant un risque relatif de trois à quatre entre une durée d'ovulation de moins de vingt-cinq-trente ans et une durée d'ovulation de plus de trente-cinq ans.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMI HO, HSIEH CC, LAMBE M, TRICHOPOULOS D, LEON D, PERSSON I, EKBOM A, JANSON PO. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1994 344 : 1250-54

BOOTH M, BERAL V, SMITH P. Risk factors for ovarian cancer : a case-control study. *Br J Cancer* 1989 60 : 592-598

BYERS T, MARSHALL J, GRAHAM S, METTLIN C, SWANSON M. A Case-Control Study of Dietary and Nondietary Factors in Ovarian Cancer. *JNCI* 71 (4) : October 1983

Tableau 3-VIII Cancer de l'ovaire et durée d'ovulation

Référence	Durée	Risque relatif	Intervalle de confiance
Booth et coll. (1989)	<	1	
	30-34	2	
	35-39	2	
	≥ 40	4,3	
Whittemore et coll. (1992)	<55 ans		
	<25	1	
	25-29	1,8	(1,4-2,5)
	30-34	2,6	(1,9-3,6)
	≥ 35	2,9	(2-4,1)
Gwinn et coll. (1990)	< 25	1	
	25-29	1,58	(0,86-2,90)
	30-34	2,48	(1,33-4,64)
	≥ 35	3,26	(1,69-6,26)

CANCER AND STEROID HORMONE STUDY OF THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND THE NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. *N Engl J Med* 1987 **316** : 650-5

CRAMER DW, HARLOW BL, WILLETT WC, WELCH WR, BELL DA, SCULLY RE, WON G NG, C. KNAPP R Galactose consumption and metabolism in relation to the risk of ovarian cancer. *Lancet* July 8, 1989

CRAMER DW, WELCH WR : Determinants of ovarian cancer risk II. Interferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983 **71** : 717-21

CRAMER DW, HUTCHINSON GB, WELCH WR. Factors affecting the association of oral contraceptives and ovarian cancer. *N Engl J Med* 1982a **307** : 1047-51

CRAMER DW, WELCH WR, SCULLY RE. Ovarian cancer and talc : a case-control study. *Cancer* 1982b **50** : 372-6

DANIEL W, CRAMER DW, WILLIAM R, WELCH WR, B HUTCHISON G, WILLETT W, ROBERT E, SCULLY RE. Dietary Animal Fat in Relation to Ovarian Cancer Risk. *Obstet Gynecol* 1984 **63** : 833

ENGLA A, MUSCAT JE, HARRIS RE. Nutritional Risk Factors and Ovarian Cancer. *Nutr Cancer* 1991 **15** : 239-247

FATHALLA MF. Incessant ovulation - a factor in ovarian neoplasia ? *Lancet* 1971 **2** : 163

FRANCESCHI S, LA VECCHIA C, BOOTH M, TZONOU A, NEGRI E, PARAZZINI F, TRICHOPOULOS D, BERAL V. Pooled analysis of 3 European case-control studies of ovarian cancer : II. Age at menarche and at menopause. *Int J Cancer* 1991 **49**, 57-60

FRANCESCHI S, PARAZZINI F, NEGRI E, BOOTH M, LA VECCHIA C, BERAL V, TZONOU A, TRICHOPOULOS D. Pooled analysis of 3 European case-control studies of epithelial ovarian cancer : III. Oral contraceptive use. *Int J Cancer* 1991 **49**, 61-65

GROSS TP, SCHLESSELMAN JJ. The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1994 **83** : 419-24

GROSS TP, SCHLESSELMAN JJ, STADEL BV, YU W , LEE NC. The risk of epithelial ovarian cancer in short-term users of oral contraceptive. *Am J Epidemiol* 1992 **136** : 46-53

GWINN ML, LEE NC, RHODES PH, LAYDE PM, RUBIN GL. Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* vol 1990 **43**, (6) : 559-568

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

HARLOW BL, CRAMER DW, BELL DA. Perineal exposure to talc and ovarian cancer risk. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 19-26

HARTGE P, HOOVER R, LESHNER P L, MCGOWAN L. Talc and ovarian cancer. *Jama* 1983 **250** : 1844

HARTGE P, HOOVER R, MCGOWAN L : Menopause and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1988 **127** : 990-8

HARTGE P, SCHIFFMAN MH, HOOVER R, MCGOWAN L, LESHNER L, NORRIS HJ. A case-control study of epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989 **161** : 10-6

HARTGE P, WHITTEMORE AS, ITNYRE J, MCGOWAN L, CRAMER D and The Collaborative Ovarian Cancer Group. Rates and risks of ovarian cancer in subgroups of white women in the United States. *Obstet Gynecol* 1994 **84** (5) 760-4

HERRINTON LJ, JANET LS, SCHWARTZ SM, WEISS NS. Ovarian Cancer Incidence Among Asian Migrants to the United States and Their Descendants. *J Natl Cancer Inst* 1994 **86** : 1336-1339

IRWIN K, WEISS NS, LEE N. Tubal sterilization, hysterectomy and the subsequent occurrence of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1991 **134** : 362-369

KAUFMAN DW, KELLY JP, WELCH WR. Non contraceptive estrogen use and epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1989 **130** : 1142-51

KOCH M, JENKINS H, GAEDKE H. Risk factors of ovarian cancer of epithelial origin : a case-control study. *Cancer Detect Prev* 1988 **13** : 131-136

KOCH M, STARREVELD AA, HILL GB. The effect of tubal ligation on the incidence of epithelial cancer of the ovary. *Cancer Detect Prev* 1984 **7** : 241-245

LA VECCHIA C, DECARLI A, NEGRI E, PARAZZINI F, GENTILE A, CECCHETTI G, FASOLI M ET FRANCESCHI S. Dietary Factors and the Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *JNath CancerInst* **79** (4) : October 1987

METTLIN CJ, PIVER MS. A case-control study of milk-drinking and ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 1990 **132** : 871-6

MORI M, HARABUCHI I, MIYAKE H, CASAGRANDE JT, HENDERSON BE, ROSS RK. Reproductive, genetic, and dietary risk factors for ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 771-7

NEGRI E, FRANCESCHI S, TZONOU A, BOOTH, 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** : 50-56

REZVANI A, LE MG. Evolution de la mortalité par cancer de l'ovaire en France entre 1968 et 1991. *Bull Cancer* 1994 **81** : 1091-1095

RISCH HA, LORAINE MJ, MARRETT D, HOWE GR. Dietary Fat Intake and Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994 **86** : 1409-1415

RODRIGUEZ C, CALLE EE, COATES RJ, MIRACLE-MCMAHILL HL, THUN MJ, HEALTH CW. Estrogen replacement therapy and fatal ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1995 **141** : 828-35

RON E, LUNENFELD B, MENCZER J, BLUMSTEIN T, KATZ L, OELSNER G, SERR D. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987 **125** : 780-790

ROSE DP, P BOYAR A Diet and Ovarian Cancer. *JAMA* nov 8 1985 **254** : 2553

ROSENBLATT KA, SZKLO M, ROSENHEIN NB. Mineral fiber exposure and the development of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992 **45** : 20-25

ROSSING MA, DALING JR, WEISS NS, MOORE DE, SELF SG. Ovarian tumors in cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994 **331** : 771-6

SHOHAM Z. Epidemiology, etiology, and fertility drugs in ovarian epithelial carcinom : Where are we today ? *Fertil Steril* 1994 **62** : 433-448

SHU XO, GAO YT, YUAN JM, ZIEGLER RG, BRINTON LA. Dietary factors and epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1989 **59** : 92-96

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

SLATTERY ML, SCHUMAN KL, WEST DW, FRENCH TK, ROBISON LM. Nutrient intake and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1989 **130** : 497-502

SNOWDON DA. Diet and ovarian cancer. *JAMA* 1985 **254** : 356-357

TRICHOPOULOS D, PAPAPOSTOLOU M, POLYCHRONOPOULOU A. Coffee and ovarian cancer. *Int J Cancer* 1981 **28** : 691-693

WEISS NS, LYON JL, LIFF JM, VOLLMER WM, DALING JR. Incidence of ovarian cancer in relation to the use of oral contraceptives. *Int J Cancer* 1981 **28** : 669-671

WHITTEMORE A, HARRIS R, ITNYRE J. Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies IV the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1992 **136** : 1212-20

WHITTEMORE AS, HARRIS R, ITHYRE J and the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics Relating to Ovarian Cancer Risk : Collaborative Analysis of 12 US Case-Control Studies. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 1992 **136** : 1184-1203

WHITTEMORE AS, WU ML, PAFFENBARGER RS Jr, SARLES DL, KAMPERT JB, GROSSER S, JUNG DL, BALLON S, HENDRICKSON M. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 1228-40

WILLEMSSEN W, KRUITWAGEN R, BASTIAANS B, HANSELAAR T, ROLLAND R.
Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *Lancet* 1993 **341** (April 17)

WU ML, WHITTEMORE AS, PAFFENBARGER RS, JR., SARLES DL, KAMPERT
JB, GROSSER S, JUNG DL, BALLON S, HENDRICKSON M, MOHLE-BOETANI J.
Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 1216-27