

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-1-39-44>



Клеточная иммунная реакция при метастазах в большом сальнике при раке яичников

Л.В. Халикова¹, Ф.В. Моисеенко²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Халикова Лариса Вячеславовна, e-mail: anifas09@mail.ru

Халикова Лариса Вячеславовна — ассистент кафедры гистологии, врач-онколог Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Башкортостан

Моисеенко Федор Владимирович — д.м.н., доцент кафедры онкологии, заведующий онкологическим химиотерапевтическим (противоопухолевой лекарственной терапии, биотерапии) отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», orcid.org/0000-0003-2544-9042

Резюме

Введение. Рак яичников отличается затрудненной диагностикой и прогнозированием течения, что делает актуальным поиск прогностических критериев. Однако прогностическое значение некоторых факторов до сих пор не изучено. Цель исследования: выявить особенности клеточной иммунной реакции в местах локализации метастазов в большой сальник при раке яичников.

Задачи: выявить патоморфологические особенности иммунной реакции на метастазы в большом сальнике у больных раком яичников II–III стадий; провести гистоморфометрию элементов иммунной системы в области метастазов.

Материал и методы исследования. Исследовался большой сальник 94 женщин больных раком яичников II–III стадий. Измерения проводились на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивали параметры: количество лимфоцитов в поле зрения на границе и на удалении от опухоли, непрерывность лимфоцитарного вала на границе с опухолью, количество нейтрофилов на границе с опухолью, наличие плазмочитов на границе с опухолью. Применялся микроскоп-микровизор mVizo-103 и микроскоп «Микромед 3».

Результаты и их обсуждение. Наблюдались 94 больных раком яичников II–III стадий. За трехлетний период наблюдения безрецидивная выживаемость составила 79,8%. Всего наблюдалось 64 больных с III стадией заболевания. Безрецидивная выживаемость среди пациенток с III стадией рака яичников составила 74,32%. Без рецидива за время наблюдения находились те больные, у которых лимфоциты образовывали непрерывный вал на границе с опухолью, их количество в поле зрения $\times 200$ составляло 400 и более, в составе вала имелись плазмочиты, а нейтрофилы отсутствовали или немногочисленны.

Заключение: гистологическое исследование большого сальника позволяло косвенно оценить состояние иммунной системы и вероятность неблагоприятного исхода у больных с неоплазией яичников.

Ключевые слова: рак яичников, метастазы, большой сальник, клеточный иммунитет, морфометрия

Для цитирования: Халикова Л.В., Моисеенко Ф.В. Клеточная иммунная реакция при метастазах в большом сальнике при раке яичников. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(1):39–44. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-1-39-44>

Cellular Immune Reaction in a Great Omentum with Metastases in Patients with Ovarian Cancer

Khalikova Larisa Vyacheslavovna —
Assistant lecture at the
Department of Histology,
Oncologist at the Republican
Clinical Oncology Center of
the Ministry of Healthcare of
the Republic of Bashkortostan

Moiseenko Fedor Vladimirovich —
Doctor of Medical Sciences,
Associate professor at the
Department of Oncology, Head
of the Department of Oncology
and Chemotherapy of Health
Institution "St. Petersburg
Clinical Research and Practical
Center for Specialized Types
of Medical Care (Oncologic)",
orcid.org/0000-0003-2544-9042

Larisa V. Khalikova¹, Fedor V. Moiseenko²

¹Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

Contacts: Khalikova Larisa Vyacheslavovna, e-mail: anifas09@mail.ru

Summary

Introduction. Ovarian cancer is characterized by complex diagnostics and flow forecasting, which makes it important to search for prognostic criteria. However, the prognostic significance of some factors has not yet been studied.

The purpose of the study: to identify the features of immune response in the localization of metastases in the large omentum in ovarian cancer.

Tasks: to reveal the pathomorphological features of the cellular immune response to metastases in the large omentum in patients with ovarian cancer II–III stages; to conduct histomorphometry of elements of the immune system in the area of metastases.

Material and methods. The study was carried out on the biomaterial of the large omentum of 94 women with ovarian cancer II–III stage. The measurements were carried out on paraffin sections stained with hematoxylin and eosin and included evaluation of the following parameters: the number of lymphocytes in the field of view at the border and away from the tumor, the continuity of the lymphocyte shaft at the border with the tumor, the number of neutrophils on the border with the tumor, the presence of plasmocytes on the border with tumor. The preparations were studied and photographed under a microscope with a microscope-microvision mVizo-103 and a microscope Micromed 3.

The results. Observed 94 patients with stage II–III ovarian cancer. Over the three-year follow-up period, the disease-free survival rate was 79.8%. A total of 64 patients with stage III disease were observed. A recurrence-free survival rate among patients with stage III ovarian cancer was 74.32%. Without relapse during the follow-up period, those patients were found whose lymphocytes formed a continuous shaft at the border with the tumor, their number in the field of view $\times 200$ was 400 or more, the plasmocytes were present in the composition of the shaft, and the neutrophils were absent or few.

The conclusion. A detailed histological study to quantify and qualitatively determine the severity of lymphoid elements of the large omentum allowed an indirect assessment of the state of the immune system and the probability of an unfavorable outcome in patients with ovarian neoplasia.

Keywords: ovarian cancer, metastases, large omentum, cellular immunity, morphometry

For citation: Khalikova L.V., Moiseenko F.V. Cellular Immune Reaction in a Great Omentum with Metastases in Patients with Ovarian Cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2018;8(1):39–44. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-1-39-44>

Введение

Среди всех других видов злокачественных поражений женских половых органов рак яичников характеризуется наиболее неоднозначным, трудно определяемым прогнозом и самыми высокими показателями смертности [1–3]. В структуре онкологической заболеваемости женщин в Российской Федерации удельный вес рака яичников составляет 4,9% и занимает в разных регионах страны 2–3-е места среди другой онкогинекологической патологии [4, 5].

Заболевание отличается затрудненными диагностикой и прогнозированием течения, что делает актуальным поиск прогностических критериев. От них во многом зависит выбор лечебной тактики. Однако прогностическое значение некоторых факторов до сих пор не изучено.

Наиболее часто рак яичников метастазирует в брюшину и большой сальник, однако остаются до конца неясными механизмы данного процесса [6–9]. Сходное их анатомическое строение, а также участие в резорбции перитонеальной жидкости создает предпосылки для возникновения карциноматоза. Сдерживающая роль иммунной системы в развитии данных изменений мало изучена.

Патоморфологические характеристики опухоли, такие как гистологический тип, степень дифференцировки, митотический индекс, хорошо изучены [10–12]. Однако при этом недостаточное внимание уделялось особенностям реакции организма в ответ на развитие опухоли, а именно местным иммунным реакциям.

Обобщая опыт прогнозирования течения рака яичников, К.И. Жордания (2005) констатирует, что «используемые в настоящее время немногочисленные прогностические параметры не дают в полной мере информации, по которой можно объективно судить о течении заболевания».

Таким образом, поиск прогностических критериев течения рака яичников (среди особенностей реакции организма на опухоль) является практически важной, но недостаточно изученной проблемой [13–15].

Таким образом, выявление особенностей иммунной реакции при метастазах в большой сальник представляет значимый интерес в прогнозе у больных раком яичников.

Цель исследования: выявить особенности клеточной иммунной реакции в местах локализации метастазов в большой сальник при раке яичников.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Выявить патоморфологические особенности клеточной иммунной реакции на метастазы в большом сальнике у больных раком яичников II–III стадий.
2. Провести гистоморфометрию элементов иммунной системы в области метастазов.

Материал и методы

Исследование проводилось на кафедре онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО государственного бюджетного образовательного уч-

реждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (г. Уфа).

Исследование проводилось на биоматериале большого сальника 94 женщин, больных раком яичников II–III стадий. В зависимости от стадии заболевания выделены две подгруппы: пациентки, имеющие местно распространенную опухоль без поражения большого сальника (II стадия), и больные с метастазами в большом сальнике (III стадия). Данное распределение было обусловлено необходимостью дальнейшей оценки морфологических изменений большого сальника, обусловленных имеющимся злокачественным процессом. Преобладающей стадией заболевания стала третья (78,7%) (табл. 1).

Более чем у половины пациенток (53,2%) опухоль представлена умеренно дифференцированным раком. Вторым по частоте диагностировался низкодифференцированный рак яичников (29,8%). Среди морфологических форм были включены только эпителиальные злокачественные опухоли. В основной группе преобладала серозная аденокарцинома 77,7% (N=73) (табл. 2).

Для исследования выраженности иммунной реакции на опухоль использованы удаленные во время оперативного вмешательства образцы ткани метастазов в сальник и прилежащая к ним ткань.

Стадия заболевания	Количество больных	Доля пациенток, %
IIA, T2aN0M0	4	4,2
IIB, T2bN0M0	6	6,4
IIC, T2cN0M0	10	10,6
IIIA, T3aN0M0	17	18,1
IIIB, T3bN0M0	26	27,6
IIIC, T3cN0M0	31	33

Таблица 1. Распределение больных раком яичников по стадиям заболевания (классификации по TNM и FIGO)

Table 1. Distribution of patients with ovarian cancer by stages of the disease (classification by TNM and FIGO)

Характеристика опухоли	Количество пациенток	Доля больных в группе, %
G1	16	17,0
G2	50	53,2
G3	28	29,8
Серозная аденокарцинома	73	77,7
Эндометриоидная аденокарцинома	17	18,0
Светлоклеточная	4	4,3

Таблица 2. Морфологические характеристики злокачественных опухолей в основной группе

Table 2. Morphological characteristics of malignant tumors in the main group

Измерения проводились на парафиновых срезах толщиной 7 микрон, окрашенных гематоксилином и эозином, и включали оценку следующих параметров: количество лимфоцитов в поле зрения $\times 200$ на границе и на удалении от опухоли, непрерывность лимфоцитарного вала на границе с опухолью, количество нейтрофилов на границе с опухолью, наличие плазмочитов на границе с опухолью.

Препараты изучались и фотографировались под микроскопом-микровизором mVizo-103 и микроскопом «Микромед 3» с фотокамерой DTM 510.

Предварительный анализ и последующая статистическая обработка результатов морфометрического исследования проводилась с использованием стандартных программных продуктов: MS Excel 2010 и программ Statistica 10.0 for Windows [16]. Данные гистоморфометрии анализировались с помощью программы «Биостат», которая оценивает также достаточность размеров выборки для получения корректных результатов.

Результаты и их обсуждение

Нами наблюдались 94 больных раком яичников II–III стадий (группа злокачественных опухолей яични-

ков. После установления диагноза всем больным проводилась экстирпация матки с придатками, экстирпация большого сальника. Всем больным было проведено по 6 курсов адъювантной полихимиотерапии по схеме паклитаксел (175 мг/м^2) и карбоплатин (AUC 6) внутривенно с интервалом в 21 день. У 19 возник рецидив заболевания в течение первых полутора лет наблюдения. Все пациентки в настоящее время живы (табл. 3). За трехлетний период наблюдения безрецидивная выживаемость составила 79,8%.

Анализ полученных данных показывает, что все случаи рецидива заболевания (20,2%) имели первичную III стадию рака яичников (IIIB и IIIC). В связи с этим был проведен подробный анализ безрецидивной выживаемости данной группы больных (табл. 4).

Всего наблюдалось 64 больных с III стадией заболевания. У 19 из них отмечен рецидив заболевания через 15–18 месяцев после операции. 45 пациенток находились в стадии клинической ремиссии. Безрецидивная выживаемость среди пациенток с III стадией рака яичников составила 74,32%.

В связи с этим перед нами встала задача по выявлению прогностических факторов рака яичников, связанных с морфологией большого сальника.

На основании проведенного анализа было установлено, что рецидивы за период наблюдения отмечены среди больных с III стадией заболевания. Продолжительность жизни без рецидива 19 пациенток с IIIB и IIIC стадией составила не более 18 месяцев, у оставшихся 55 больных — более 36 месяцев. Была предпринята попытка выяснить зависимость продолжительности жизни от морфологических изменений в большом сальнике. В связи с этим среди больных раком яичников третьей стадии заболевания были выделены две группы.

1. Основная группа — это 19 женщин, имеющих IIIB, IIIC стадии рака яичников, продолжительность жизни которых не превышала 18 месяцев.

2. Контрольная группа — 55 больных раком яичников III стадии, продолжительность жизни которых составила более 36 месяцев.

Гистоморфометрическое исследование помогло выявить определенную закономерность. Без рецидива за время наблюдения находились те больные, у которых лимфоциты образовывали непрерывный вал на границе с опухолью, их количество в поле зрения $\times 200$ составляло 400 и более, в составе вала имелись плазмочиты, а нейтрофилы отсутствовали или немногочисленны. Отдельные скопления лимфоцитов, даже крупные, особенно на отдалении от опухоли, не имели прогностического значения. Видимо, это были не успевшие атрофироваться остатки лимфоидной ткани большого сальника, не имеющие отношения к реакции на опухоль.

В клинической части проведенной работы предпринята попытка оценить особенности реакции организма на опухоль.

При этом учитывались следующие факторы.

Стадия заболевания	Сроки наблюдения					
	6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.	30 мес.	36 мес.
IIA	4	4	4	4	4	4
IIB	6	6	6	6	6	6
IIC	10	10	10	10	10	10
IIIA	17	17	17	17	17	17
IIIB	26	22 (4)	20 (2)	20	20	20
IIIC	25 (6)	19 (6)	18 (1)	18	18	18
Живет без рецидива	88	78	75	75	75	75
Рецидивы	6	10	3	—	—	—
Безрецидивная выживаемость, %	93,6	82,9	79,8	79,8	79,8	79,8

Примечание: в скобках приводится количество новых больных с рецидивом за данный период наблюдения.

Таблица 3. Показатели безрецидивной выживаемости больных раком яичников после операции (количество больных)
Table 3. The indices of disease-free survival of patients with ovarian cancer after surgery (number of patients)

	Продолжительность жизни без рецидива, месяцев							
	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	15 мес.	18 мес.	21 мес.	24 мес.
Без рецидива	74	71	61	58	56	55	55	55
Рецидив	—	3	10	3	2	1	—	—
Безрецидивная выживаемость, %		95,95	82,43	78,38	75,68	74,32	74,32	74,32

Таблица 4. Продолжительность жизни больных с третьей стадией рака яичников
Table 4. Life expectancy of patients with the third stage of ovarian cancer

- Наличие или отсутствие непрерывного лимфоцитарного вала на границе с метастазом.
- Количество лимфоцитов в поле зрения на отдалении от метастатического очага.
- Количество плазмочитов в поле зрения.
- Количество нейтрофилов в поле зрения.
- Количество млечных пятен на единицу площади.
- Размеры люков.

Количество лимфоцитов в поле зрения $\times 200$ на удалении от опухоли у безрецидивных пациенток равнялось в среднем 492 (стандартная ошибка $m=165,0$, стандартное отклонение 594,8, медиана 250), при рецидиве в среднем — 682 (стандартная ошибка $m=266,2$, стандартное отклонение 883,0, медиана 100). *U*-критерий Манна — Уитни составил 133,5 ($p=0,860$), критерий Крускала — Уоллиса $H = 0,055$ ($p=0,814$). Таким образом, статистически значимых различий по этому признаку обнаружено не было.

Количество лимфоцитов в поле зрения $\times 200$ на границе с опухолью у безрецидивных больных составляло в среднем 595 (стандартная ошибка $m=191,7$, стандартное отклонение 0,3, медиана 400), у пациенток с рецидивом — в среднем 5 (стандартная ошибка $m=1,9$, стандартное отклонение 6,3, медиана 5), $p=0,001$.

Непрерывность лимфоцитарного вала на границе с опухолью для безрецидивных больных составила 53,8%, при рецидиве — 0% ($p<0,05$).

Количество нейтрофилов в поле зрения $\times 200$ на границе с опухолью у безрецидивных пациенток составляло в среднем 0,2 (стандартная ошибка $m=0,1$, стандартное отклонение 0,4, медиана 0), $p=0,011$.

Наличие плазмочитов на границе с опухолью определялось в 30,8% безрецидивных наблюдений, при рецидиве не было обнаружено ни в одном случае. Величина критерия хи-квадрат составила 4,06, что выше критического значения. Таким образом, различие групп по этому признаку тоже достоверно ($p<0,05$).

Заключение

В проведенной работе предпринята попытка определения прогностической значимости истощения лимфоидной ткани в качестве благоприятных условий для проявления агрессивности опухоли. Большой сальник ввиду особенностей своего строения и метастазирования рака яичников выбран в качестве модели, отражающей системную реакцию организма на опухоль. Детальное гистологическое исследование с целью количественного и качественного определения выраженности лимфоидных элементов большого сальника позволяло косвенно оценить состояние иммунной системы и вероятность неблагоприятного исхода у больных с неоплазией яичников.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Муханова И.Ф. Особенности организации онкологической помощи населению Республики Башкортостан и Российской Федерации и пути ее совершенствования. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2017;21(1):117–26. DOI: 10.22363/2313-0245-2017-21-1-117-126
- 2 Аскарлова З.Ф., Аскарлов Р.А., Чуенкова Г.А. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения Республики Башкортостан. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2012;(4):30–3.
- 3 Хамитова Г.В., Рахматуллина И.Р. Региональные особенности распространенности рака яичников в Республике Башкортостан и Республике Татарстан. Креативная хирургия и онкология. 2010;(3):27–31.
- 4 Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. Cancer J Clinicians. 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442
- 5 Fadare O., James S., Desouki M.M., Khabele D. Coordinate patterns of estrogen receptor, progesterone receptor, and Wilms tumor 1 expression in the histopathologic distinction of ovarian from endometrial serous adenocarcinomas. Ann Diagn Pathol. 2013;17:430–3. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2013.04.011
- 6 Horowitz N.S., Miller A., Rungruang B., Richard S.D., Rodriguez N., Bookman M.A., et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. J Clin Oncol. 2015;33(8):937–43. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.3106
- 7 Kurman R.J., Shih I.M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. Am J Pathol. 2016;186(4):733–47. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011
- 8 Mogensen J.B., Kjær S.K., Mellemkjær L., Jensen A. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: a nationwide cohort study. Gynecol Oncol. 2016;143(1):87–92. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.07.095
- 9 Park S.L., Caberto C.P., Lin Y., Goodloe R.J., Dumitrescu L., Love S.A., et al. Association of cancer susceptibility variants with risk of multiple primary cancers: the population architecture using genomics and epidemiology study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014;23:2568–78. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0129
- 10 Poole E.M., Lin W.T., Kvaskoff M., De Vivo I., Terry K.L., Missmer S.A. Endometriosis and risk of ovarian and endometrial cancers in a large prospective cohort of U.S. nurses. Cancer Causes Control. 2017;28(5):437–45. DOI: 10.1007/s10552-017-0856-4
- 11 Pearce C.L., Templeman C., Rossing M.A., Lee A., Near A.M., Webb P.M., et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. Lancet Oncol. 2012;13(4):385–94. DOI: 10.1016/S1473-2045(11)70404-1
- 12 Rustin G.J., van der Burg M.E., Griffin C.L., Guthrie D., Lamont A., Jayson G.C., et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet. 2010;376(9747):1155–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61268-8
- 13 Mikami M. Role of lymphadenectomy for ovarian cancer. J Gynecol Oncol. 2014;25(4):279–81. DOI: 10.3802/jgo.2014.25.4.279
- 14 Tewari D., Java J.J., Salani R., Armstrong D.K., Markman M., Herzog T., et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2015;33(13):1460–6. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.9898
- 15 Wentzensen N., Poole E.M., Trabert B., White E., Arslan A.A., Patel A.V., et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. J Clin Oncol. 2016;34(24):2888–98. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.8178
- 16 Носовский А.М., Пихлак А.Э., Логачев В.А., Чурсинова И.И., Мутьева Н.А. Статистика малых выборок в медицинских исследованиях. Российский медицинский журнал. 2013;(6):57–60.

References

- 1 Mukhanova I.F. Features of the organization of the oncological help to population of the Republic of Bashkortostan and Russian Federation way of its perfecting. *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Seria Medicina*. 2017;21(1):117–26. DOI: 10.22363/2313-0245-2017-21-1-117-126
- 2 Askarova Z.F., Askarov R.A., Tchuyenkova G.A. The dynamics of morbidity and mortality of malignant neoplasms in population of the Republic of Bashkortostan. *Problemy Sotsialnoi Gigieny, Zdrazvookhraneniya, i Istorii Meditsiny*. 2012;(4):30–3.
- 3 Khamitova G.V., Rakhmatullina I.R. Regional features of the ovarian cancer morbidity rate in the republic of Bashkortostan and in the republic of Tatarstan. *Creative surgery and oncology*. 2010;(3):27–31.
- 4 Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *Cancer J Clinicians*. 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442
- 5 Fadare O., James S., Desouki M.M., Khabele D. Coordinate patterns of estrogen receptor, progesterone receptor, and Wilms tumor 1 expression in the histopathologic distinction of ovarian from endometrial serous adenocarcinomas. *Ann Diagn Pathol*. 2013;17:430–3. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2013.04.011
- 6 Horowitz N.S., Miller A., Rungruang B., Richard S.D., Rodriguez N., Bookman M.A., et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):937–43. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.3106
- 7 Kurman R.J., Shih I.M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol*. 2016;186(4):733–47. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011
- 8 Mogensen J.B., Kjær S.K., Mellekjær L., Jensen A. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: a nationwide cohort study. *Gynecol Oncol*. 2016;143(1):87–92. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.07.095
- 9 Park S.L., Caberto C.P., Lin Y., Goodloe R.J., Dumitrescu L., Love S.A., et al. Association of cancer susceptibility variants with risk of multiple primary cancers: the population architecture using genomics and epidemiology study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:2568–78. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0129
- 10 Poole E.M., Lin W.T., Kvaskoff M., De Vivo I., Terry K.L., Missmer S.A. Endometriosis and risk of ovarian and endometrial cancers in a large prospective cohort of U.S. nurses. *Cancer Causes Control*. 2017;28(5):437–45. DOI: 10.1007/s10552-017-0856-4
- 11 Pearce C.L., Templeman C., Rossing M.A., Lee A., Near A.M., Webb P.M., et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):385–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70404-1
- 12 Rustin G.J., van der Burg M.E., Griffin C.L., Guthrie D., Lamont A., Jayson G.C., et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1155–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61268-8
- 13 Mikami M. Role of lymphadenectomy for ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2014;25(4):279–81. DOI: 10.3802/jgo.2014.25.4.279
- 14 Tewari D., Java J.J., Salani R., Armstrong D.K., Markman M., Herzog T., et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2015;33(13):1460–6. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.9898
- 15 Wentzensen N., Poole E.M., Trabert B., White E., Arslan A.A., Patel A.V., et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2888–98. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.8178
- 16 Nosovskiy A.M., Pikhak A.E., Logachev V.A., Chursinova I.I., Muteva N.A. Small-data statistics analysis in medical studies. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal*. 2013;(6):57–60.