

ДИСГЕРМИНОМЫ ЯИЧНИКОВ: ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ В ГУ РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА РАМН

О.Н. Стрельцова, М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, А.А. Буланов, К.И. Жордания, С.А. Тюляндин
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

OVARIAN DYSGERMINOMAS: TREATMENT EXPERIENCE OF THE N.N.BLOKHIN CRC RAMS

O.N. Streltsova, M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, V.V. Zhordania, S.A. Tyulandin
N.N. Blokhin Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

This is a retrospective review of treatment results of 35 patients with dysgerminomas in the Departments of Clinical Pharmacology and Gynecology, N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center (NNBRCRC) between 1990 and 2006.

Primary surgery was carried out in all patients. Twenty patients (57%) underwent fertility-sparing surgery. Postoperative systemic chemotherapy was administered to 28 (80%) women: among them 23 received platinum-based chemotherapy, 5 were treated with non-platinum combinations.

At a median follow-up of 75 months the disease-free survival was 71,4% and the overall survival was 97,1%. Our data confirmed that prognosis of dysgerminomas is excellent if managed with standard treatment initially, this is possible, as a rule, only in specialized cancer centers.

Дисгерминома — наиболее часто встречающийся гистологический вариант злокачественных герминогенных опухолей яичников (ЗГОЯ) [1—7]. Она представляет собой аналог семиномы у мужчин и составляет почти половину всех ЗГОЯ. Заболеванию подвержены преимущественно женщины молодого возраста и подростки [1—14]. Этиология дисгерминомы пока не установлена. Источником ее развития иногда может быть гонадобластома, однако доля дисгермином подобного происхождения невелика.

Благодаря высокой чувствительности к лучевой терапии дисгерминома всегда выделялась среди других гистологических типов ЗГОЯ. Еще до внедрения в практику современной комбинированной химиотерапии лучевая терапия позволяла добиваться хороших результатов лечения больных дисгерминомой [6]. К сожалению, впоследствии женщины часто сталкивались с проблемой вторичного бесплодия, даже несмотря на проводимое в некоторых центрах экранирование яичников. В 1980-х гг. с внедрением в практику схем с включением препаратов платины, химиотерапия, по сути, заменила лучевую терапию в стандартном лечении больных метастатической дисгерминомой [2—6, 15—20]. Благодаря этому сегодня репродуктивную функцию удается сохранить у большинства больных [6, 18, 21—23].

Целью настоящего исследования было изучение частоты встречаемости, клинико-морфологических характеристик и анализ результатов лечения больных дисгерминомой, проходивших лечение в отделениях клинической фармакологии и химиотерапии и гинекологии НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1990 по 2006 г. включительно.

Материалы и методы

Материалами для данного исследования послужили данные о 35 больных дисгерминомой яичников, находившихся на лечении в отделениях клинической фармакологии и химиотерапии и гинекологии НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 1990—2006 гг. Изучены истории болезни, поликлинические карты, протоколы операций, описания операционных препаратов и гистологические заключения.

Критерием отбора пациенток был гистологически верифицированный диагноз дисгерминомы яичников. Микропрепараты пересмотрены в отделении патоморфологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и проанализированы согласно модифицированной международной гистологической классификации опухолей ВОЗ (№ 9, 1973). Стадия заболевания определялась на основании классификации FIGO.

В комплексе диагностических мероприятий, позволяющих подтвердить наличие новообразований яичников, дооперационно составить представление о степени распространенности заболевания, визуализировать рецидивы и метастазы опухоли, больным были проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, а также исследование опухолевых маркеров (АФП, ХГ, СА-125 и ЛДГ) в сыворотке крови. При необходимости выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства.

Всем пациенткам на начальном этапе лечения первичной опухоли были произведены оперативные вмешательства различного объема в зависимости от степени распространенности опухоли.

вого процесса, возраста больной, гистологического типа. У 7 (20%) больных объем лечебных мероприятий этим и ограничился. Вторым этапом лечения, если таковой был признан необходимым, в большинстве случаев была химиотерапия (различные режимы с/без включения препаратов платины). Ни одной из пациенток в нашем исследовании не проводилось лучевое лечение.

Клинический эффект от лечения оценивался по результатам гинекологического осмотра, определения опухолевых маркеров (АФП, ХГ, СА-125 и ЛДГ), сонографии и, при необходимости, компьютерной томографии. Больные дисгерминомой яичников с повышенным уровнем АФП рассматривались как имеющие ЗГОЯ смешанного типа и были исключены из исследования. Присутствие в сыворотке крови нескольких повышенных титров ХГ было приемлемым и объяснялось наличием в дисгерминоме гигантских клеток синцитиотрофобласта [2, 3, 13, 24, 25].

Средний срок наблюдения за больными дисгерминомами составил 75 мес. Имеются данные по всем пациенткам, из них 34 (97%) на момент завершения исследования (31.12.2007) — живы без признаков прогрессирования болезни. Одна больная умерла от прогрессирования заболевания.

Оценка лечебного эффекта химиотерапии проводилась согласно шкале RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, 2000).

Главным критерием эффективности лечения является выживаемость больных в течение длительных сроков наблюдения. Вычисление показателей общей и безрецидивной выживаемости производилось методом построения таблиц дожития (метод Каплана — Майера).

Результаты

В исследование включены 35 больных дисгерминомами яичников. Средний возраст пациенток составил 20 лет и варьировал от 14 до 42 лет. Средний срок наблюдения — 75 мес (от 11 до 216 мес). Характеристика пациенток представлена в таблице. В соответствии с международной классификацией ВОЗ (1998) из 35 больных у 18 (51,4%) диагностирована I стадия ЗГОЯ, у 3 (8,6%) — II стадия, у 9 (25,7%) — III стадия. В 5 (14,3%) случаях стадия заболевания не была установлена.

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с дисгерминомой своевременное (11—14 лет) наступление менархе наблюдалось у 16 (46%), позднее (15 лет и позже) — у 3 больных. У 6 пациенток с первичной аменореей при исследовании кариотипа выявили синдром дисгенезии гонад, 46ХУ.

Среди пациенток с дисгерминомой яичников жалобы на боли в животе различного характера и интенсивности предъявляли 10 (29%) женщин. В 3 (9%) наблюдениях имела место клиника «острого живота» вследствие перекрута ножки опухоли и/или спонтанного разрыва ее капсулы. Увеличение в объеме живота, обусловленное большими размерами опухоли, отмечали 4 (11%) пациентки. Бессимптомное течение заболевания наблюдалось у 5 больных дисгерминомой яичников. При определении опухолевых маркеров повышенный уровень ЛДГ отмечен у 6 из 12 больных (в среднем 1204), ХГ — у 2 из 10 больных (в среднем 11,37 мМЕ/мл), СА-125 — у 3 из 8 (в среднем 85,1 МЕ/мл).

По данным клинического обследования и интраоперационной ревизии, дисгерминома в 12 случаях поражала правый яичник, в 14 — левый, в 8 наблюдениях — оба яичника. У одной пациент-

Характеристика больных

Показатель	Число больных (n=35)
Возраст, годы	20 (14—42)
Гистология	
дисгерминома	30 (86)
гонадобластома	3 (8)
дисгерминома + гонадобластома	2 (6)
Стадия заболевания	
I	18 (51)
II	3 (9)
III	9 (14)
IV	0
не установлена	5 (26)
ХГ+ (n)	2/10 (20)
среднее значение	11,37
ЛДГ+(n)	6/12 (50)
среднее значение	1204
Предшествующее лечение в других лечебных учреждениях	
хирургическое лечение	20 (57)
органосохраняющие операции	13 (65)
химиотерапия	9 (26)
с включением препаратов платины	7 (78)
без препаратов платины	2 (22)
Лечение в РОНЦ	
хирургическое	15 (43)
органосохраняющие операции	7 (47)
химиотерапия	21 (60)
адъювантная	12
лечебная	9
наблюдение	14
рецидивы	8 (23)

Примечание. В скобках — процент больных.

ки первичная опухоль располагалась забрюшинно. При этом у 3 пациенток был отмечен местно-распространенный процесс, ограниченный полостью малого таза, у 9 — наблюдалась диссеминация опухолей в брюшной полости, вышедшая за пределы малого таза. Размеры опухолей колебались от микроскопических ($n=1$) до гигантских (25 см в наибольшем диаметре) и в среднем составляли 17 см. Макроскопически 2 опухоли имели кистозное строение, 15 опухолей — солидное, 2 — смешанной структуры. Накопление жидкости в плевральной и/или брюшной полости не было отмечено ни в одном наблюдении. Опухолевые клетки в смыве с брюшины при интактной капсуле цитологически были обнаружены в 3 случаях.

При оценке степени распространенности опухолевого процесса в 5 (14%) наблюдениях выявлено поражение забрюшинных лимфатических узлов. Поражение большого сальника отмечено у 3 (8,6%) пациенток.

Все больные на I этапе лечения подверглись хирургическим вмешательствам. Пятнадцать (43%) пациенток оперированы в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 20 (57%) — в других лечебных учреждениях.

Были произведены первичные хирургические вмешательства следующего объема: экстирпация или надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника — 5 (14,3%) больным; экстирпация или надвлагалищная ампутация матки с придатками — 4 (11,4%); двусторонняя аднексэктомия, удаление большого сальника — 2 (5,7%) пациенткам с кариотипом ХУ; аднексэктомия на стороне поражения — 7 (20%); аднексэктомия на стороне поражения, резекция контрлатерального яичника — 5 (14,3%); аднексэктомия на стороне поражения, резекция контрлатерального яичника, резекция большого сальника — 6 (17,1%); резекция яичника — 5 (14,3%) пациенткам. Повторное хирургическое вмешательство с целью расширения первоначального объема операции потребовалось 5 больным. Таким образом, операции органосохраняющего объема были выполнены 20 (57%) пациенткам.

Химиотерапию на II этапе лечения получили 28 (80%) больных, из них в 23 случаях — с включением производных платины. Адъювантная химиотерапия проведена 19 пациенткам, индукционная — 9. Количество курсов химиотерапии зависело от нескольких факторов, включая достижение объективного эффекта при наличии измеряемых очагов, нормализацию опухолевых маркеров ЛДГ и ХГ, переносимость больной режима лечения, а также мнение лечащего врача.

Из 5 пациенток, получавших лекарственное лечение по схемам, не включавшим производные платины, возврат заболевания имел место у 1 (20%). Среди 23 больных, прошедших курс химио-

терапии с препаратами платины, прогрессирование заболевания возникло у 2 (8,7%).

Химиотерапия в другом лечебном учреждении была проведена 9 пациенткам, из них 7 — с включением препаратов платины. У 3 больных впоследствии развился рецидив заболевания: 2 из них получили лекарственное лечение с включением препаратов платины, 1 — без препаратов платины.

Из 21 больной дисгерминомой яичников, которым на II этапе проводилось лекарственное лечение в условиях ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 12 (80%) пациенток получили адъювантную химиотерапию, из них в 11 случаях — с включением производных платины. Лечебная химиотерапия была проведена 9 больным, из них 7 — с включением препаратов платины. Количество курсов химиотерапии варьировало от 1 до 6 и в среднем составило 2 курса в случае адъювантного лечения и 4 — при индукционной химиотерапии. При адъювантном лекарственном лечении не зарегистрировано ни одного случая возврата заболевания. Из 9 больных, получавших лечебную химиотерапию, прогрессирование заболевания развилось у 1 пациентки, которой проводилось лечение без включения производных платины.

После хирургического лечения 7 (20%) больных были оставлены под динамическим наблюдением. Впоследствии у 5 из них развились рецидивы заболевания, все излечены с помощью химиотерапии. Две больные живы без признаков прогрессирования в течение 24 и 28 мес соответственно.

В целом, прогрессирование заболевания имело место в 8 (23%) наблюдениях, при этом в 6 случаях отмечено метастатическое поражение парааортальных лимфатических узлов, в 2 — рецидив заболевания в малом тазу. Минимальный срок возникновения рецидива или метастазов составил 3 мес, максимальный — 36 мес с момента удаления первичной опухоли, в среднем — 16 мес. У 5 (62,5%) пациенток прогрессирование заболевания возникло в течение первого года после удаления первичной опухоли, у 2 (25%) — на втором году, у 1 (12,5%) — в течение третьего года. В нашей серии наблюдений не было отмечено ни одного случая позднего прогрессирования заболевания. Следовательно, наблюдение пациенток с новообразованием этого гистотипа может быть ограничено 5-летним периодом.

Общая выживаемость для всей группы больных дисгерминомой яичников составила 97,1%: 100, 100 и 88,9% при I, II и III стадиях соответственно. Безрецидивная выживаемость — 71,4%: 88,9, 66,7 и 67,7% при I, II и III стадиях соответственно. Общая выживаемость в группе больных без адъювантного лекарственного лечения составила 100%, безрецидивная — 28,6%. В группе больных, которым проводили послеоперационную химио-

терапию без включения производных платины, общая выживаемость оказалась равной 100%, безрецидивная — 83,3%. В группах пациенток, получивших послеоперационную химиотерапию с использованием препаратов платины, общая и безрецидивная выживаемости составили 95,5 и 86,4% соответственно.

Обсуждение

Современные методы хирургических вмешательств, направленные на сохранение репродуктивной функции, с последующей химиотерапией с включением производных платины позволяют добиться излечения большинства больных ЗГОЯ [2—14, 16—23, 26, 27].

Результаты многих исследований последних лет свидетельствуют о том, что выполнение операций органосохраняющего объема на I этапе лечения независимо от стадии заболевания не приводит к увеличению риска прогрессирования заболевания [21—23, 28—33]. Исключение составляют лишь больные в постменопаузе, которым показана экстирпация матки с придатками. Обязательными этапами оперативного вмешательства являются определение хирургической стадии заболевания, а также срочное гистологическое исследование опухолевого измененного яичника. Большинство случаев невыполнения хирургического стадирования и «завышения» объема хирургического вмешательства связано с первичным хирургическим лечением в неспециализированных учреждениях, невозможностью интраоперационного проведения срочного гистологического исследования и/или отсутствием в штате опытного патоморфолога-гинеколога, способного диагностировать редкие опухоли яичников, в том числе с применением современных иммуногистохимических методик [5].

Характер послеоперационного лечения больных дисгерминомой яичников определяется в первую очередь стадией заболевания, а также наличием или отсутствием остаточной опухоли. По данным литературы, у пациенток с Ia стадией дисгерминомы яичников после хирургического лечения можно отказаться от дополнительного лечения [2—5, 14, 33] при условии возможности тщательного наблюдения. Обследование в этой группе необходимо проводить с периодичностью 1 раз в 4—6 нед с обязательным определением уровня опухолевых маркеров (АФП, ХГ, ЛДГ) и ультразвуковой томографией брюшной полости и малого таза. Компьютерную томографию рекомендуется проводить каждые 3—4 мес. По данным различных авторов, частота рецидивов варьирует от 15 до 25% [2—6, 16—20]. Однако все рецидивы с высокой степенью вероятности могут быть успешно излечены с помощью химиотерапии. При отсутствии возможности регулярного наблюдения больным дисгерминомой яичников Ia стадии показана

профилактическая химиотерапия: 2 курса по схеме ВЕР (цисплатин, этопозид, блеомицин) [14].

В нашем исследовании у 5 из 7 пациенток, не получивших адъювантное лечение, впоследствии развился рецидив заболевания. Такая высокая частота прогрессирования заболевания, на наш взгляд, объясняется, в первую очередь, неадекватным стадированием опухолевого процесса при хирургическом вмешательстве.

Пациенткам с Ib и выше стадией заболевания и полностью удаленной опухолью в послеоперационном периоде следует проводить адъювантную химиотерапию. По данным литературы, 3 курса химиотерапии по схеме ВЕР (цисплатин, этопозид, блеомицин), как правило, предотвращают развитие рецидива [2—6, 8, 9, 15, 16, 19, 20, 27, 28, 30—35]. Наш опыт проведения адъювантного лекарственного лечения подтверждает эти данные: из 12 больных, которым проводилась адъювантная химиотерапия в условиях РОНЦ, не возникло ни одного случая прогрессирования заболевания.

Больным с остаточной опухолью после операции или рецидивом заболевания после хирургического лечения также показана лекарственная терапия. Накопленный к настоящему времени опыт позволяет рекомендовать проведение 4 курсов химиотерапии по программе ВЕР в качестве стандартного режима при распространенном процессе, а также в случае рецидива дисгерминомы яичников [2—5, 27, 28, 30—36]. Из 9 пациенток, которым проводилась лечебная химиотерапия в условиях ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 8 живы без признаков прогрессирования опухолевого процесса. Возврат заболевания имел место лишь у 1 больной, которой проводилась химиотерапия без включения производных платины.

Тем не менее необходимо помнить, что высокая эффективность современных режимов химиотерапии обусловлена прежде всего интенсивностью лечения. Снижение доз препаратов, увеличение интервалов между курсами лечения, исключение из первоначального режима того или иного препарата приводят к значительному снижению эффективности химиотерапии. Соблюдение вышеперечисленных требований невозможно без соответствующих средств поддержки и борьбы с осложнениями лекарственного лечения (противорвотные препараты, антибиотики, различные компоненты крови, и в первую очередь тромбоконцентрат, парентеральное питание и т.д.), а также опытного химиотерапевта.

В настоящее время для успешного лечения у больных ЗГОЯ, и в частности, дисгерминомы, необходимы использование современных методов диагностики и мониторинга, привлечение опытных химиотерапевтов и хирургов, ориентированных в новых подходах к лечению подобной группы больных и имеющих возможность их интенсивно-

го наблюдения в течение 5 лет после завершения лечения. К сожалению, сегодня это возможно лишь в крупных онкологических учреждениях, что объясняет целесообразность направления в них больных дисгерминомой яичников.

Заключение

Подводя итоги наших исследований и сопоставляя полученные результаты с данными литературы, следует подчеркнуть, что современные ре-

жимы химиотерапии с включением производных платины позволяют добиться высоких результатов выживаемости больных с дисгерминомой яичников. У большинства пациенток возможно выполнение операций органосохраняющего объема без увеличения риска прогрессирования заболевания. Наши результаты подтверждают благоприятный прогноз дисгермином при лечении в специализированных онкологических клиниках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Quirk J.T., Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992—1999. *Gynecol Oncol* 2005;97:519—523.
2. Тюляндин С.А. Герминогенные опухоли яичников. *Практ онкол* 2006;7(1).
3. Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей. М., Медицина; 2005. с. 247—253.
4. Patterson D.M., Rustin G.J. Controversies in the management of germ cell tumors of the ovary. *Curr Opin Oncol* 2006;18:500—506.
5. Norris H.J., Jensen R.D. Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. *Cancer* 1972;30:713—719.
6. Brewer M., Gershenson D.M., Herzog C.E. et al. Outcome and reproductive function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2670—2675.
7. Lawrence M.R., Talerman A. Recent Advances in the Pathology and Classification Of Ovarian Germ Cell Tumors. *Int J of Gynecol Pathology* 2006;25:305—320.
8. Kurman R.J., Norris H.J. Malignant mixed germ cell tumors of the ovary. A clinical and pathologic analysis of 30 cases. *Obstet Gynecol* 1976;48:579—589.
9. Kurman R.J., Norris H.J. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Hum Pathol* 1977;8:551—564.
10. You W., Dainty L.A., Rose G.S. et al. Gynecologic malignancies in women aged less than 25 years. *Obstet Gynecol* 2005;105:1405—1409.
11. Deligeorgiou E., Eleftheriades M., Shiadoes V. et al. Ovarian masses during adolescence: clinical, ultrasonographic and pathologic findings, serum tumor markers and endocrinological profile. *Gynecol Endocrinol* 2004;19:1—8.
12. Bridgewater J.A., Rustin G.J. Management of nonepithelial ovarian tumours. *Oncology* 1999;57:89—98.
13. Hurteau J.A., Williams S.J. Ovarian germ cell tumours. *Ovarian. Cancer*, 2 edn. Rubin S.C., Sutton G.P. (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 373—382.
14. Dark G.G., Bower M., Newlands E.S. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumours. *J Clin Oncol* 1997; 15:620—624.
15. Einhorn L.H., Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977;87:293—298.
16. Gershenson D.M., Morris M., Cangir A. et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990;8:715—720.
17. Williams S., Blessing J.A., Liao S.Y. et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12:701—706.
18. Gershenson D.M., Wharton J.T., Kline R.C. et al. Chemotherapeutic complete remission in patients with metastatic ovarian dysgerminoma. Potential for cure and preservation of reproductive capacity. *Cancer* 1986;58:2594—2599.
19. Williams S.D., Blessing J.A., Hatch K.D. et al. Chemotherapy of advanced dysgerminoma: Trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1991;9:1950—1955.
20. Williams S.D., Kauderer J., Burnett A.F. et al. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2004;95: 496—499.
21. Gershenson D.M. Fertility-sparing surgery for malignancies in women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34:43—47.
22. Zanetta G., Bonazzi C., Cantu M. et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001; 19:1015—1020.
23. Zanagnolo V., Sartori E., Trussardi E. et al. Preservation of ovarian function, reproductive ability and emotional attitudes in patients with malignant ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123:235—243.
24. Serov S.F., Scully R.E., Sobin L.H. Histological typing of ovarian tumours. International histological classification of tumours, No. 9, Geneva, World Health Organization; 1973.
25. Raghavan D. Atlas of Clinical Oncology. Germ Cell Tumors. London; 2003. p. 39.
26. Zanagnolo V., Sartori E., Galleri G. et al. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25:315—320.
27. Billmire D., Vinocur C., Rescorla F. et al: Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: An intergroup study. *J Pediatr Surg* 2004;39:424—429.
28. Gobel U., Schneider D.T., Calaminus G. et al. Germ-cell tumors in childhood and adolescence: GPOH MAKEI and the MAHO study groups. *Ann Oncol* 2000;11:263—271.
29. Lai C.H., Chang T.C., Hsueh S. et al. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol* 2005;96:784—791.
30. Murugaesu N., Schmid P., Dancy G. et al. Malignant ovarian germ cell tumors. Identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4862—4866.
31. Bower M., Fife K., Holden L. et al. Chemotherapy for ovarian germ cell tumours. *Eur J Cancer* 1996;32A:593—597.
32. Newlands E.S., Bower M., Holden L. et al. Management of Stage I and metastatic ovarian germ cell tumors (OGCT). *Proc ASCO* 1996;15:A774 (abstr.).
33. Slayton R.E., Park R.C., Silverberg S.G. et al. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer* 1985;56:243—248.
34. Williams S.D., Blessing J.A., Moore D.H. et al. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *Ann Intern Med* 1989;111:22—27.
35. Scully R.E., Sobin L.H. Histological Typing of Ovarian Tumours. World Health Organization International Histological Classification of Tumours (ed 2). Berlin, Germany, Springer; 1999.
36. Leiserowitz G.S., Xing G., Cress R. et al. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol* 2006;100:315—321.