

## НЕЗРЕЛЫЕ ТЕРАТОМЫ ЯИЧНИКОВ

И.Ю. Давыдова, В.В. Кузнецов, А.И. Карселадзе

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

К редким и малоизученным новообразованиям яичников относят герминогенные опухоли, на долю которых приходится 20% всех злокачественных опухолей яичников. Герминогенные опухоли имеют особенности клинического течения, диагностики и лечения, отличающие их от самых распространенных злокачественных форм — эпителиальных опухолей яичников. К обследованию и, в особенности, лечению данного контингента больных необходим дифференцированный подход, правильность которого будет существенно влиять на течение заболевания и прогноз. Злокачественные формы герминогенных опухолей яичников включают несколько гистотипов, которые на начальном этапе имеют схожую клиническую картину. К ним относятся дисгерминома, опухоль эндодермального синуса, эмбриональный рак, полиэмбриома, хориокарцинома, незрелая тератома. Наиболее часто встречается смешанная форма герминогенных опухолей, включающая 2 и более морфологических компонента.

В данной статье будет рассмотрен редкий и чрезвычайно интересный по своему течению тип герминогенных новообразований яичников — незрелая тератома. Незрелые тератомы составляют 1% от всех злокачественных опухолей яичников и стоят на 3-м месте по частоте среди герминогенных опухолей после дисгерминомы и опухоли эндодермального синуса. Эта опухоль встречается преимущественно у детей и женщин молодого возраста [1].

В незрелой тератоме присутствует разное количество незрелых тканей эмбрионального типа, наряду с которыми могут встречаться и зрелые тканевые элементы [2]. Основной теорией развития тератоидных новообразований считают партеногенетическую.

Средний возраст больных незрелой тератомой яичников составляет 18 лет, максимальный — 40 лет [1, 3]. Патогномоничных симптомов для этого заболевания нет, обычно жалобы (у большинства больных боль в животе, увеличение живота в объеме) возникают за несколько недель до обращения в клинику, однако у четверти больных может развиваться клиника острого живота.

Физикальное обследование позволяет определить опухолевое образование в малом тазу, часто сочетающееся с болью и локальным напряжением мышц живота.

Характерной особенностью незрелой тератомы является ее быстрый рост, который обусловлен патологическим размножением клеток, кровоизлиянием под капсулу или в толщу опухоли, хорошим кровоснабжением [4]. Из-за большого количества сосудов и тонкой стенки опухоли происходят разрывы и кровоизлияния, определяющие картину «острого» живота. Этому способствует и тонкая ножка опухоли, которая может подвергаться перекруту.

**Макроскопическая картина.** Большинство незрелых тератом — это большие односторонние опухолевые образования, достигающие в среднем 18 см в диаметре, массой до 2,5 кг. Капсула гладкая, поверхность разреза преимущественно солидная с мелкими кистами, содержащими муцинозную, серозную жидкость или кровь. Сolidные участки (представляющие собой, как правило, нервную ткань) мягкие, серо-розового цвета с очагами кровоизлияний и некрозов. В опухоли могут присутствовать волосы, зубы, кость, хрящ, кальцинаты [5–7].

Возможны перфорация капсулы, сращения с окружающими тканями и инвазия. В I стадии болезнь диагностируется приблизительно у 70% больных [1, 3, 8]. В 5% наблюдений в противоположном яичнике обнаруживаются доброкачественные кистозные тератомы, которые ошибочно раньше трактовали как метастаз.

Вовлечение второго яичника в опухолевый процесс при отсутствии опухолевой диссеминации — явление редкое, некоторые авторы считают, что IV стадия для незрелой тератомы нехарактерна [1, 8, 9].

В настоящее время принято считать, что основной путь метастазирования — имплантационный. Распространение опухолевого процесса происходит путем имплантации элементов незрелой тератомы по брюшине. Приблизительно у 30% больных незрелые тератомы распространяются за пределы яичника во время операции в виде перитонеальных имплантатов, реже лимфогенно [1, 8, 9]. Незрелые тератомы могут распространяться и в виде гематогенных метастазов в печень, легкие, кости.

Имеется наблюдение, в котором после операции возникли множественные метастазы в левом легком, установленные с помощью позитронной эмиссионной томографии. Гистологическое исследование удаленных метастатических узлов показало зрелость тератомы в одном из уз-

лов и фиброз в остальных [10]. Есть сведения о возможности наступления лечебного патоморфоза. При цитогенетическом исследовании метастаза в легкое незрелой тератомы яичника, который возник спустя 1 год после удаления первичной опухоли, обнаружено его созревание на фоне химиотерапии (цисплатин, этопозид, блеомицин). Метастатическая опухоль состояла в основном из зрелой ткани с редкими фокусами незрелой. Несмотря на разную гистологическую структуру, различий в кариотипе первичного и метастатического опухолевого образования не обнаружено. И в том, и в другом определялись псевдодиплоидная хромосома 1 и моносомия хромосомы 4X. Анализ с помощью проточной цитометрии, примененный при исследовании метастатической опухоли, установил ее диплоидность, что согласуется с цитометрическими данными. Это позволяет предположить, что химиотерапия, индуцирующая созревание опухоли в метастазах, не действует на хромосомном уровне и нарушенный кариотип остается неизменным [11].

Одни авторы считают, что частота экстраовариального распространения увеличивается при более высокой степени гистологической дифференцировки первичной опухоли [1, 9, 12], другие такой связи не видят [13].

Незрелые тератомы яичника могут специфически диссеминировать в виде глиоматоза брюшины. Эта особенность тератом была зафиксирована в классификации опухолей яичников ВОЗ. При незрелых тератомах яичника в сальнике и по брюшине могут быть разрастания нейроглиальной ткани, имеющей вид от мелких узелков диаметром около 0,1 см до крупных узлов, достигающих 8 см. Сальник иногда бывает диффузно утолщен [14–16]. Имплантаты нейроглии растут под мезотелиальным покровом, однако никогда не прорастают в органы брюшной полости. Обычно нейроглиальная ткань зрелая и при микроскопическом исследовании ничем не отличается от ткани мозга. Глиоматоз брюшины всегда сопряжен с наличием в опухоли яичника нервной ткани. Параллелизма между степенью морфологической дифференцировки нервной ткани в тератоме и в имплантатах не выявлено. Описан случай развития глиоматоза брюшины спустя 20 лет после удаления придатков матки по поводу незрелой тератомы яичника G1 [17]. Все авторы считают, что глиоматоз брюшины ассоциирован с благоприятным исходом болезни. У пациентов с исключительно зрелыми глиальными имплантатами процесс почти всегда имеет доброкачественное клиническое течение даже без дополнительного послеоперационного лечения [9, 12].

**Микроскопические особенности.** Незрелые ткани в незрелой тератоме варьируют от редких

фокусов до преобладающего компонента [1, 7]. Они состоят в основном из незрелых нейроэктодермальных элементов с формой нейроэпителиальных розеток и канальцев, глии с клеточными фокусами митотической активности. Иногда данные структуры имеют сходство с глиобластомой или нейробластомой. Часто встречаются незрелый или эмбриональный эпителий эктодермального или энтодермального типов, незрелый хрящ и скелетная мышца. Кроме того, необычными находками, по мнению авторов, являются сетчатка глаза, изолированные синцитиотрофобластические гигантские клетки, энтодермальные элементы (ткань желточного мешка, железы кишечника, печеночная ткань и ткань незрелой почки). Энтодермальные производные содержат эпителиальные клетки респираторного и кишечного типов, которые могут продуцировать альфа-фетопротеин (АФП) [1, 6].

Количество нервной ткани в незрелой тератоме и степень ее незрелости послужили причиной деления незрелой тератомы по степеням.

Большинство исследователей пользуются методом Н. Norris и соавт. [1], которые предложили усовершенствовать простой количественный метод градации незрелых тератом яичника.

**Степень 0.** Полностью зрелая ткань.

**I степень.** Постепенное исчезновение (замещение, вытеснение) зрелой ткани участками злокачественной, главным образом, глиальной, с рыхлой, примитивной мезенхимой. Есть митозы, но нервный эпителий ограничен в одном малом поле зрения (ув. 40).

**II степень.** Увеличение незрелости с нейроэпителием не более чем в трех полях зрения.

**III степень.** Отмечается незрелость с нейроэпителием в четырех или более малых полях зрения и нередко слияние с саркоматозной стромой.

Предполагается, что 10% нейроэктодермы на одном поле зрения — это I степень, от 10 до 33% — II, более чем 33% — III.

Наиболее часто обнаруживаемыми элементами в герминогенных опухолях более сложного строения являются структуры опухоли желточного мешка, тератомы, эмбрионального рака и эмбрионидные тельца. Такая дифференциация говорит о родственном происхождении и развитии герминогенных опухолей [18].

Наличие фокусов опухоли желточного мешка в незрелой тератоме достоверно влияет на степень дифференцировки опухоли [19].

Опухоль желточного мешка в составе тератомы является злокачественным компонентом, обуславливающим раннее возникновение рецидивов и метастазов опухоли [20]. Прогрессирование опухолевого процесса осуществляется за счет элементов опухоли желточного мешка.

Что касается других герминогенных опухолей, например тератомы с включением элементов хориокарциномы (встречается редко), то их клиническое течение отличается быстрым ростом и чрезвычайной злокачественностью [21]. Однако, по мнению некоторых авторов, герминогенные опухоли, присутствующие в незрелой тератоме в малом количестве (2 мм и менее), не влияют на прогноз заболевания [5].

#### **Иммунологическая диагностика**

Незрелая тератома имеет один основной, наиболее информативный маркер — АФП, который продуцируется клетками желточного мешка и выявляется иммунопероксидазным методом. Положительную реакцию на АФП в зрелой и незрелой тератомах могут давать слизистые железы и эозинофильные клетки, напоминающие ткань печени [22], незрелые эндодермальные компоненты.

По данным S. Heifetz, при чистой незрелой тератоме уровень АФП не превышал 60 нг/дл только в 16% случаев, тогда как при наличии фокусов опухоли желточного мешка уровень АФП был высоким в 96% случаев [19].

После операции уровень АФП снижается [23, 24]. По данным некоторых авторов, в среднем интервал от повышения уровня АФП до клинического проявления рецидива составляет 4 мес (1,4–9 мес) [25]. Повышение уровня АФП без клинических признаков заболевания следует расценивать как рецидив и использовать этот маркер для диагностики и мониторинга незрелой тератомы яичников [26]. Значительное повышение уровня АФП должно побудить к повторной гистологической оценке незрелой тератомы для исключения развития опухоли эндодермального синуса [23].

Определение уровня АФП необходимо также для того, чтобы дать возможность морфологам оценить степень незрелости тератомы [27].

*Особенности инструментальной диагностики.* Ультразвуковая эхография является надежным и специфичным методом диагностики тератомы яичников. Чувствительность метода составляет 85%. Эхографические критерии, позволяющие диагностировать тератому яичника, включают перекрывающиеся эхогенные плотности, диффузные внутренние эхо, гиперэхогенные линейные и точечные очаги. Положительное прогностическое значение метода составляет 97% [28].

При компьютерной томографии во всех случаях незрелой тератомы выявляются диффузные кальцификаты [29].

Достаточно эффективным методом диагностики является рентгенологический, с помощью которого можно распознать и природу опухоли [21].

#### **Лечение и прогноз**

Поскольку незрелая тератома яичников встречается у детей и молодых женщин, большин-

ство авторов считают, что преимущество должно отдаваться операциям, которые позволяют сохранить репродуктивную функцию [30–32].

В настоящее время операции по поводу данного заболевания в мире проводятся как открытым, так и лапароскопическим доступом. Большинство авторов указывают на необходимость выполнения операции «чисто», без повреждения капсулы опухоли, не позволяя содержимому кисты излиться в брюшную полость. Это касается и малигнизированных тератом (их частота, по данным литературы, составляет 2–10%). Однако на практике, выполняя лапароскопическую операцию, не всегда удается следовать этим требованиям. Зачастую содержимое кист изливается в брюшную полость, компоненты опухоли удаляются кускованием, попадают в брюшную полость, имплантируются, что ведет к ухудшению прогноза. Даже промывание брюшной полости не уменьшает недостатков эндоскопического метода [33].

Большинство авторов считают, что при распространенных стадиях заболевания важным в хирургическом лечении является удаление первичной опухоли, в запущенных стадиях — оптимальная циторедукция [34]. Сохранение матки и противоположного яичника обязательно при любой стадии заболевания [35]. Отсутствие рецидива в противоположном яичнике и матке у наблюдаемых больных позволяет заключить, что расширение объема хирургического вмешательства в данном случае прогностического значения не имеет [15, 23]. Отечественные авторы рекомендуют проводить биопсию противоположного яичника [21].

По мнению большинства авторов, лечение и прогноз заболевания связаны со стадией и степенью злокачественности опухоли [1, 5, 9, 31]. При I G1 стадии лечение заключается в односторонней сальпингоофорэктомии без проведения в последующем химиотерапии [30, 31, 36], тогда как при I G2, G3 и распространенных стадиях необходима адъювантная химиотерапия [3, 30, 36, 37]. Химиотерапия также необходима, по мнению авторов, при I стадии заболевания в случаях разрыва капсулы [38]. До появления эффективной химиотерапии 5-летняя выживаемость больных с I и II степенями злокачественности в метастазах составляла от 40 до 50%. По данным разных авторов, комбинированная химиотерапия с применением винкристина, дактиномицина и циклофосфана, которая была впервые применена у больных незрелыми тератомами яичников в 1970 г., позволила увеличить выживаемость до 85% [3, 8, 31].

В последнее десятилетие в лечении незрелой тератомы яичников используются схемы химиотерапии с платиносодержащими препаратами (PVB,

ВЕР), которые показали высокую эффективность при всех герминогенных опухолях яичников с полным излечением в 80–90% случаев [30]. Курсов химиотерапии (PVB или ВЕР) может быть 3–4 [39]. Однако оптимальное количество курсов остается дискуссионным. С. Bonazzi и соавт. [23] считают, что комбинация с включением платины является эффективной и приводит к созреванию тератомы. Более того, при наблюдении за больными с глиоматозом брюшины I, II и III степени дифференцировки была обнаружена спонтанная дифференциация в зрелую глию как в случаях проведения химиотерапии, так и без нее [23, 24, 40].

При неэффективности схем PVB, ВЕР рекомендуется проведение высокодозной химиотерапии, например по схеме ROMB/ACE (цисплатин, винкристин, метотрексат, блеомицин/актиномицин Д, циклофосфан, этопозид). Химиотерапия приводит к трансформации имплантатов высокой степени дифференцировки в зрелую ткань, нейрогенную опухоль, фиброзную ткань или их комбинацию.

Однако и при комбинированном лечении иногда возникают рецидивы, которые могут представлять собой огромные опухоли, развивающиеся через 15 мес после установления диагноза [24]. При рецидиве незрелой тератомы отечественные авторы предлагают проводить II линию химиотерапии комбинациями EP или VAB-6 (винбластин, актиномицин Д, блеомицин, циклофосфан, цисплатин). По аналогии с герминогенными опухолями яичка возможны также комбинации с включением ифосфамида: PEI (этопозид, ифосфамид, цисплатин для больных, которые ранее получали PVB) или VIP (винбластин, ифосфамид, цисплатин для тех, кто ранее получал этопозид) [41].

На фоне химиотерапии или после нее опухоль может расти. Синдром растущей тератомы известен при гонадных и экстрагонадных герминогенных опухолях у мужчин. В последнее время появились данные об этом синдроме у женщин [42]. Авторы пришли к выводу, что персистенцию или рост незрелой тератомы на фоне или после химиотерапии не обязательно расценивать как прогрессирование заболевания, особенно при нормальном маркере. Однако опухоль обязательно должна быть удалена, так как она может привести к сдавлению, смещению, обструкции близлежащих органов или претерпеть саркоматозную трансформацию.

Проведение лучевой терапии нецелесообразно в связи с большой эффективностью химиотерапии платиносодержащими препаратами. Применение производных платины позволяет избежать рецидива заболевания в 80% наблюдений, 3-летняя выживаемость составляет 97,8% [43].

Общая 2–6-летняя выживаемость при чистой незрелой тератоме и наличии фокусов желточного мешка составляет 96% и зависит от присутствия структур последней. Вероятность рецидива также связана с присутствием в незрелой тератоме иногда трудно распознаваемых участков опухоли желточного мешка. Степень дифференцировки незрелой тератомы в данном случае является менее значимой [19]. По данным разных авторов, 5-летняя выживаемость больных незрелой тератомой яичников колеблется от 70 до 90% [1, 8, 30, 36].

Характерной чертой незрелой тератомы является своеобразное течение метастазов. Метастазы после удаления тератом могут возникать спустя годы [21] и существовать длительно, годами, не вызывая особых функциональных нарушений. В ряде случаев после удаления таких метастатических очагов отмечались явления созревания опухоли [10, 11, 44]. Однако опухолевые клетки в метастазах не всегда претерпевают созревание, что приводит к летальному исходу. Появление рецидивов и метастазов — не повод для отказа от повторной операции, которая может носить в данном случае консервативный (с сохранением матки и противоположных придатков) характер. Так, S. Culine и соавт. [45] при проведении ревизионной лапаротомии (первичное лечение заключалось в операции и химиотерапии) определили наличие незрелой тератомы как I степени зрелости, тогда как изначально заболевание трактовалось как I G3, т.е. данный случай является примером созревания незрелой тератомы. Произведено полное удаление опухоли без дальнейшей химиотерапии. Больная жива без признаков болезни 5 лет. В данном исследовании описано созревание в трех наблюдениях чистой незрелой тератомы и одном случае незрелой тератомы в сочетании с элементами смешанной герминогенной опухоли. Безрецидивный период составлял 48–76 мес, у одной из пациенток возник рецидив через 64 мес. При третьей лапаротомии выявлена полностью зрелая тератома в брюшной полости.

В литературе имеются данные о судьбе пациенток, леченных по поводу незрелой тератомы яичников, в отношении менструальной и репродуктивной функции. Так, у 5 из 6 женщин, желавших забеременеть, были нормальные беременности и роды [23].

Функция противоположного яичника, несмотря на проведенную химиотерапию, восстанавливается в большинстве случаев (91,5 % по данным J. Low и соавт. [35]). В этом исследовании из 15 желавших у 14 возникла беременность, которая завершилась нормальными родами. Дефектов у новорожденных не наблюдалось [35]. В исследованиях P. Mitchell и соавт. [46] у 24 пациенток наблюдался регулярный менструальный цикл, 11 женщин забеременели.



**ЛИТЕРАТУРА**

1. Norris H.J., Zirkir H.J., Benson W.L. Immature (malignant) teratoma of the ovary. A clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 1976;37:2359–72.
2. Серов С.Ф., Скалли Р. Гистологическая классификация опухолей яичника. ВОЗ. Женева; 1972.
3. Caldas C., Sitzmann J., Trimble C.L., McGuire W.P. Synchronous mature teratomas of the ovary and liver: a case presenting 11 years following chemotherapy for immature teratom. *Gynecol Oncol* 1992;47:385.
4. Кутушева К.Ф., Урманчеева А.Ф. Опухоли и опухолевидные образования половых органов у девочек. С.-Пб., Искусство России; 2001. с. 73–85.
5. O'Connor D.M., Norris H.J. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13(4):283–9.
6. Perrone T., Steeper M., Dehner L.P. Nodal gliomatosis and alpha fetoprotein production. Two unusual facets of grade I ovarian teratoma. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:975–7.
7. Yanai-Inbar I., Scully R.E. Relation of ovarian dermoid cysts and immature teratomas: an analysis of 350 cases of immature teratoma and 10 cases of dermoid cyst with microscopic foci of immature tissue. *Int J Gynecol Pathol* 1987;6:203–12.
8. Vergote I.B., Abeler V.M., Kjrstad K.E., Trope C. Management of malignant ovarian immature teratoma. Role of adriamycin. *Cancer* 1990;66(5):882–6.
9. Nogales F.F. Jr., Favara B.E., Major F.J., Silverberg S.G. Immature teratoma of the ovary with a neural component ("solid" teratoma). A clinicopathologic study of 20 cases. *Hum Pathol* 1976;7:625–42.
10. Bacheet S.M.B., Powe J., Ezzat A., Bakri Y. Incidental second primary in the breast detected by F-18 FDG positron emission tomography scan. *Clin Nucl Med* 1998;23(9):616.
11. Gibas Z., Talerman A., Faruqi S. et al. Cytogenetic analysis of an immature teratoma of the ovary and its metastasis after chemotherapy-induced maturation. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12(3):276–80.
12. Robboy S.J., Scully R.E. Ovarian teratoma with glial implants on the peritoneum. An analysis of 12 cases. *Hum Pathol* 1970;1:643.
13. Hamada Y., Tanano A., Sato M. et al. Ovarian teratoma with gliomatosis peritonei: Report of two cases. *Surg Today* 1998;28(2):223–6.
14. Карсладзе А.И. Глиоматоз брюшины при тератоме яичника. *Арх патол* 2001;(2):69–71.
15. Curry S.L., Smith J.P., Gallagher H.S. Malignant teratoma of the ovary: Prognostic factors and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131:845–9.
16. Roscher A.A., Weinstein E.C., Powsner L. Giant teratomas with benign glial abdominal seeding, mimicking diffuse abdominal carcinomatosis. *Int Surg* 1975;60(9):461–5.
17. Soini Y., Paakko P. Extent of apoptosis in relation to p53 and bcl-2 expression in germ cell tumors. *Hum Pathol* 1996;27(11):1221–6.
18. Nogales F.F., Ruiz Avila I., Concha A., del Moral E. Immature endodermal teratoma of the ovary: embryologic correlations and immunohistochemistry. *Hum Pathol* 1993;24(4):364–70.
19. Heifetz S.A., Cushing B., Giller R. et al. Immature teratomas in children: Pathologic considerations: report from the combined Pediatric Oncology Group/Childrens Cancer Group. *Am J Surg Pathol* 1998;22(9):1115–24.
20. Шабанов М.А. Роль эмбрионных телец в развитии сложных герминогенных опухолей и тератом. *Арх патол* 1991;53(8):16–22.
21. Вишневская Е.Е. Детская онкогинекология. Минск, Вышэйшая школа; 1997. с. 123–47.
22. Mostofi F.K., Sesterhenn I.A. Histopathological classification of testicular tumors. Testicular cancer an other tumors genitourinary tract. *Proc. 5th Couce Int. School Urol. Erice (Sicily)*, 1983. N Y L.; 1985. p. 9–27.
23. Bonazzi C., Peccatori F., Colombo N. et al. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years' experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol* 1994;84(4):598–604.
24. Busmanis I., Tay S.K. Recurrent immature teratoma: lack of correlation between serum level and immunohistochemical detection of serum alpha-fetoprotein. *Pathology* 1998;30(1):77–9.
25. Kawai M., Furuhashi Y., Kano T. et al. Alpha-fetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990;39(2):160–6.
26. Rescorla F.G. Germ cell tumors. *Semin Pediatr Surg* 1997;6(1):29–37.
27. Swartjes J.M., de Blok S., Blaauwgeers J.L. Abdominal wall metastases after surgical resection of an immature teratoma of the ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;74(1):41–3.
28. Патель М.Д., Фельштейн В.А. Тератомы яичника: точность диагноза при эхографии. Реферативн журн 1999;(8):99.05-04. H2.320.
29. Kase H., Kodama S., Kurata H. et al. Differential diagnosis of ovarian mature and immature teratoma. *Acta Obstet Gynecol Jpn* 1999;51(1):33–6.
30. Gershenson D.M. Management of early ovarian cancer germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994;55:s62.
31. Gershenson D.M., Copeland L.J., Kavanagh G.G. et al. Treatment of malignant nondysgerminomatous germ cell tumors of ovary with vincristine, dactinomycin and cyclophosphamide. *Cancer* 1985;56:2756–61.
32. 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;8:715–20.
33. Kindermann G., Jung E.M., Maassen V., Bise K. Incidence of primary malignant lesions in clinically benign teratoma: on the problem of adequate surgical procedure. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996;56(8):438–40.
34. Wong L.C., Ngan N.Y.S., Ma H.K. Primary treatment with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in nondysgerminomatous germ cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1989;34:155–8.
35. Low J.J., Perrin L.C., Crandon A.J., Hacker N.F. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000;89(2):391–8.
36. Kojis Z., Urbanski K., Mitus J. et al. Pure immature teratoma of the ovary: analysis of 22 cases. *Eur J Gynecol Oncol* 1997;18(6):534–6.
37. Sen D.K., Sivanesaratnam V., Sivanathan R., Pathmanathan R. Immature teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1988;30(3):321–8.
38. Williams S.D., Blessing J.A., DiSaia P.J. et al. Second-look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience. *Gynecol Oncol* 1994;52(3):287–91.
39. Dimopoulos M.A., Papadopolou M., Andreopolou E. et al. Favorable outcome of ovarian germ cell malignancies treated with cisplatin or carboplatin-based chemotherapy: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1998;70(1):704.
40. Doss B.J., Jacques S.M., Qureshi F. et al. Immature teratomas of the genital tract in older women. *Gynecol Oncol* 1999;73(3):433–8.
41. Тюляндин С.А. Рак яичников. М.; 1996.
42. Geisler J.P., Goulet R., Foster R.S., Sutton G.P. Growing teratoma syndrome after chemotherapy for germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 1994;84(4 Pt 2):719–21.
43. Cortes-Funes H., Pronc L.C., Paz-Ares L. Treatment of germ-cell tumours of The ovary. 23th ed. ESMO Congress Athenes; 1998, Nov. 6–10. Educational book. p. 223–6.
44. Nakagawa K., Iwasaki T., Okada T. et al. A case of benign pulmonary metastasis from ovarian immature teratoma. Article in Japanese. *Kyobu Geka* 1991;44(10):856–9.
45. Culine S., Lhomme C., Michel G. et al. Is there a role for second-look laparotomy in the management of malignant germ cell tumors of the ovary? Experience at Institut Gustave Roussy. *J Surg Oncol* 1996;62:40–5.
46. Mitchell P.L., Al-Nasiri N., A'Hern R. et al. Treatment of nondysgerminomatous ovarian germ cell tumors: an analysis of 69 cases. *Cancer* 1999;85(10):2232–44.
47. Riopel M.A., Spellerberg A., Griffin C.A., Perlman E.J. Genetic analysis of ovarian germ cell tumors by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 1998;58(14):3105–10.