

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР)

И.В. Нечушкина

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Работа посвящена оценке возможности проведения только хирургического лечения у больных с герминогенными опухолями гонад. Изучены факторы, влияющие на результаты лечения.

Ключевые слова: детская онкология, герминогенные опухоли, яичник, яичко, хирургическое лечение.

SURGERY IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH OVARIAN GERM CELL TUMORS. REVIEW.

I.V. Nechushkina

Scientific-Reseach Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Cancer Research Center of the Russain Academy of Medical Sciences

The paper evaluates the feasibility of surgery as the only treatment modality in gonadal germ cell tumors. The factors which influence the outcomes of the treatment are studied.

Key words: pediatric oncology, germ cell tumors, ovary, testis, surgical treatment.

Герминогенные опухоли — типичные новообразования детского возраста. Первичная половая клетка — источник этих опухолей. Злокачественные герминогенные опухоли составляют от 3 до 4% злокачественных новообразований детского возраста (до 15 лет). Клиническая картина заболевания и прогноз определяются локализацией процесса, его распространенностью, возрастом ребенка и морфологическим строением опухоли. Опухоли делятся на две большие группы: гонадные (яичник, яичко) и внегонадные или экстрагонадные (опухоли крестцово-копчиковой области, забрюшинного пространства, ЦНС и т.д.). На первых этапах развития детской онкологии, когда применялось только хирургическое лечение, трехлетняя выживаемость составляла от 15 до 20% [6, 30]. Однако уже в те годы было отмечено, что наиболее хорошие результаты получены в группе больных с локализованными герминогенными опухолями яичка. Безрецидивная выживаемость составила 78,5±7%, а общая достигала 100% [44].

Развитие эры химиотерапии с включением в лечение больных препаратов платины значительно улучшило результаты лечения. Популяционные исследования показали улуч-

шение результатов лечения на 12% за период 1978–2005 гг. [48]. Пятилетняя выживаемость на ранних стадиях заболевания составила 95% и около 85% при III–IV стадиях процесса [21]. По мере накопления опыта установлено наличие многочисленных осложнений химиотерапии вплоть до возникновения вторых опухолей. Полученные данные потребовали изменения в подходах к лечению больных с герминогенными опухолями. Большинство исследований последние годы направлены на уменьшение рисков осложнений, получаемых детьми в процессе лечения злокачественных опухолей, путем отказа от химиотерапии. С этой целью изучалось влияние различных факторов на прогноз заболевания и, следовательно, на объемы проводимого лечения.

Морфологическое строение опухоли оказывает значительное влияние на прогноз заболевания, поэтому выделены группы больных с семиномой/дисгерминомой и несеминомой/недисгерминомой. Лечение больных с семиномой/дисгерминомой дает лучшие результаты, чем у больных с другими герминогенными опухолями. Другая морфологическая особенность герминогенных опухолей гонад — рост

опухоли внутри пораженного органа с наличием хорошо выраженной капсулы. Этим герминогенные опухоли яичника отличаются от рака яичника, при котором процесс идет по поверхности пораженного органа и опухолевые клетки в брюшной полости появляются уже при Ic стадии процесса.

У больных герминогенными опухолями яичников имеются и другие клинические особенности. Так, при анализе больных с I стадией опухоли желточного мешка яичника в 84% случаев выявляются субклинические метастазы [25]. Следовательно, для решения вопроса об определении стадии процесса и возможности проведения только хирургического лечения необходимо рассматривать и другие показатели.

При определении тактики лечения девочки с незрелой тератомой яичника следует учитывать, кроме стадии процесса, степень дифференцировки опухолевых клеток (G). При дифференцировке G3 только после хирургического удаления опухоли рецидивы наблюдаются в 70% случаев [36]. При III степени злокачественности опухоли живы в течение пяти лет только 25% больных с незрелыми тератомами.

Тератоидные опухоли разной степени злокачественности могут быть в составе смешанных герминогенных опухолей. Доля тератоидных опухолей в составе смешанных составляет 78,24%, причем 47% составляют опухоли, имеющие G III [19]. Кроме того, установлено, что незрелая тератома G III не является «чистой» опухолью, в 83% случаев имеет в своем составе микроскопические фокусы опухоли желточного мешка, что является фактором риска рецидива заболевания [5]. Учитывая это, Li H. с соавторами [26] утверждают, что проведение только хирургического вмешательства у данной группы больных ведет к ухудшению результатов лечения. Однако другие исследователи предлагают не обращать внимания на степень дифференцировки клеток незрелой тератомы и химиотерапию проводить в случае рецидива заболевания [11].

Еще одна отличительная особенность тератоидных опухолей яичника — обнаружение во время операции у 30% больных глиоматоза брюшины [30]. Это значительно отличается от данных других авторов, которые утверждали, что глиоматоз — редкое явление. Однозначно высказаться о роли глиоматоза

брюшины на течение опухолевого процесса сложно. Многие авторы считают, что глиоматоз брюшины не является неблагоприятным признаком заболевания и не требует дополнительного лечения [22, 39]. Nielsen S.N. с соавторами [35] считают, что наличие глиоматоза предполагает более благоприятный прогноз, однако эти же авторы подтверждают возможность прогрессирования тератомы по брюшине. Авторы предлагают вести поиск, кроме клеток глии, еще и тератоидных элементов в данных имплантатах. Наличие тератоидных элементов отрицательно сказывается на прогнозе заболевания. Nagashima K. с соавторами еще в 1974 г. [32] описали возможность злокачественного поражения брюшины после удаления кистозной тератомы яичника с глиоматозом брюшины. Злокачественная трансформация глиоматоза брюшины наблюдается, как правило, через семь и более лет. Иногда этот диагноз устанавливают после повторной лапаротомии и удаления рецидивной опухоли брюшной полости [51].

Mengshoi S.C. с соавторами [31] описывают случай прогрессирования болезни через 54 года после удаления дермоидной кисты. Современные исследования [54] подтверждают значительное снижение двухлетней безрецидивной выживаемости у больных с незрелой тератомой и наличием глиоматоза брюшины по сравнению с больными, у которых глиоматоз брюшины отсутствовал (59,3% и 96,3% соответственно). Авторы утверждают, что глиоматоз брюшины — важный прогностический фактор, влияющий на частоту рецидивов у больных с незрелыми тератомами яичника, но не оказывающий значительного влияния на общую выживаемость больных с незрелыми тератомами. Незрелые тератомы яичников с глиоматозом брюшины имеют большие размеры по сравнению с незрелыми тератомами без глиоматоза (19 см в диаметре по сравнению с 13 см).

Следовательно, лечение пациентов незрелой тератомы яичника определяется не только стадией процесса, но и степенью незрелости первичной опухоли, наличием глиоматоза брюшины и размерами опухоли. Если в имплантатах брюшины обнаружены незрелая глиальная ткань или компоненты тератоидной опухоли, лечение должно проводиться по плану лечения

метастатической незрелой тератомы яичника. Дети с тератомой яичника и глиоматозом брюшины требуют длительного наблюдения, так как возможны поздние рецидивы заболевания со злокачественной трансформацией глиальных компонентов на брюшине [13, 15]. Данные осложнения практически отсутствуют у больных с незрелыми тератомами яичка, так как нет диссеминации процесса по брюшине, то есть условия лечения детей с незрелыми тератомами яичка значительно лучше.

Таким образом, дети с различными по своему морфологическому строению опухолями гонад и локализацией поражения имеют разный прогноз и должны получать лечение с учетом рисков течения опухолевого процесса. Значение имеет поиск дополнительной информации при морфологическом исследовании удаленной опухоли. Степень митотической активности клеток, сосудистая инвазия, зоны некрозов — все имеет значение для определения прогноза. Изучение генов в опухолевых клетках также позволяет прогнозировать течение опухолевого процесса. Исследована роль генов-супрессоров опухолевого роста. Важный ген супрессии опухолевого роста P53 практически не поврежден в большинстве герминогенных опухолей, это, возможно, объясняет высокую чувствительность этих опухолей к химиотерапии [23]. Высокие уровни *karyopherin 2* (KPNA2) и *SALL4* совпадают с плохим прогнозом заболевания у больных с герминогенными опухолями [9, 18].

Кроме морфологического строения опухоли, статистически значимы в прогнозе заболевания уровни опухолевых маркеров. Наличие повышенных уровней маркеров — не только диагностический признак герминогенной опухоли (гистологического типа опухоли), но и прогности-

ческий фактор в процессе лечения [1, 3, 12, 24, 47, 53]. Замедленное снижение уровня опухолевых маркеров в процессе лечения, а также волнообразное его снижение — плохой прогностический признак. Уровни АФП (альфа-фетопротеин) и ХГ (хорионический гонадотропин) наиболее значимы при решении вопроса о прогнозе заболевания и выборе тактики лечения [29].

Отмечен риск развития острого живота (8–16%), обусловленного перекрутом ножки опухоли или разрывом ее капсулы, у девочек с герминогенными опухолями яичников [5, 41], то есть появлением опухолевых клеток в брюшной полости. Появление этих клеток в брюшной полости сопровождается быстрой диссеминацией процесса и ухудшением прогноза заболевания.

Все выше перечисленное привело к пересмотру классификации герминогенных опухолей у детей [7, 12]. Как видно из табл. 1, наличие опухолевых клеток в брюшной полости соответствует III стадии процесса, а не Ic по классификации FIGO. Поражение лимфатических узлов может быть и при II стадии процесса. При определении I стадии процесса необходимо учитывать в послеоперационном периоде уровни опухолевых маркеров, определяемых после периода полураспада. Учитывается также операционный доступ при проведении хирургического лечения [40, 41]. Кроме того, у больных с герминогенными опухолями яичников необходимы не только визуальный, но и пальпаторный контроль состояния органов и тканей, а также удаление дополнительных образований с проведением морфологического исследования для исключения прогрессирования опухолевого процесса по брюшной полости. Следовательно, для определения первой стадии процесса у больных

Таблица 1

Стадии герминогенных опухолей яичников у детей, POG/CCG

Стадия	Распространенность поражения
I стадия	Опухоль ограничена яичником (яичниками), опухолевых клеток в брюшной полости нет, опухолевые маркеры в N, определенные после периода полураспада (период полураспада АФП — 5 дней, ХГ — 16 часов)
II стадия	Микроскопически остаточная опухоль или позитивные л/у (<2см), злокачественных клеток в брюшной полости нет, опухолевые маркеры +/-, определенные после периода полураспада
III стадия	Макроскопически остаточная опухоль или только биопсия опухоли, л/у (>2см), висцеральные поражения на сальнике, кишке, мочевом пузыре, опухолевые клетки в брюшной полости, опухолевые маркеры +/-
IV стадия	Отдаленные метастазы, включая печень

с герминогенными опухолями яичников должна быть выполнена лапаротомия. Правильно выполненная с учетом онкологических стандартов операция становится мощным фактором, влияющим на проводимое лечение [16].

Правильно выполненное оперативное вмешательство без вскрытия капсулы опухоли учитывается при стадировании процесса. Только этой группе больных с учетом всех прочих факторов можно устанавливать диагноз I стадии. Больные с герминогенными опухолями гонад I стадии входят в группу низкого риска прогрессирования заболевания. По данным Rescorla F.J. [40], больным с незрелыми тератомами яичника I стадии может быть рекомендовано только хирургическое лечение. Расширение объема оперативных вмешательств у больных с герминогенными опухолями гонад не сопровождается достоверным улучшением пятилетней безрецидивной выживаемости [28, 41]. Все больные со II–IV стадиями процесса должны получать комбинированное лечение: операция и химиотерапия.

Совершенно другие подходы при лечении больных с прогрессированием заболевания. Оперативное вмешательство следует за химиотерапией, как правило, после сокращения размеров рецидива или метастазов и нормализации уровня опухолевых маркеров. Результаты лечения больных с диссеминированными герминогенными опухолями значительно хуже, если перед операцией в процессе химиотерапии не удастся нормализовать уровни опухолевых маркеров [17].

Большинство исследователей не обсуждают вопрос — удалять или не удалять остаточную опухоль: она должна быть удалена — это стандарт в лечении больных с герминогенными опухолями [43]. Одни авторы считают, что прогноз лучше при удалении остаточной опухоли меньше 2 см и отсутствии асцита [34]. В исследовании Li J. с соавторами [27] отмечено значение размеров остаточной опухоли после повторного хирургического вмешательства (surgical salvage). Пятилетняя выживаемость при полном удалении опухоли или при наличии остаточной опухоли, равной или меньше 1 см, составила 60,95%, а при наличии остаточной опухоли более 1 см — 14,04%. Значение размеров остаточной опухоли подтверждается и в других исследованиях [52]. При отсутствии условий и возможностей для удаления остаточной опухоли необходимо от-

казаться от оперативного вмешательства, так как результаты лечения у пациентов с неполным удалением остаточной опухоли могут быть хуже, чем у больных, которым попытка удаления остаточной опухоли не предпринималась [27].

Специалисты обсуждают возможности и целесообразность лапароскопических операций у детей с опухолевыми поражениями яичников [4, 49, 50]. Условием для лапароскопического удаления является размер опухоли меньше 10 см в диаметре [37], и отсутствие злокачественного поражения яичников [46]. Наиболее частое осложнение при лечении образований яичников — разрыв кист, который наблюдается в 16,6% случаев: при удалении придатков это осложнение встречается в 7,4% случаев, при консервативной цистэктомии — в 29,5% случаев [45]. Исследования показали, что лапароскопические операции достоверно чаще по сравнению с лапаротомиями сопровождаются разрывами кистозных компонентов опухоли и прогрессированием по брюшине [14, 42].

Анализ литературных данных показывает влияние морфологического строения, уровня опухолевых маркеров, размеров опухоли, целостности капсулы опухоли. Правильно выбранная тактика хирургического лечения больных с герминогенными опухолями гонад позволяет определить стадию опухолевого процесса и решить вопрос о целесообразности химиотерапии. Прогрессирование герминогенных опухолей яичников по брюшине значительно ухудшает прогноз заболевания. Решение об отказе от химиотерапии после операции должно быть взвешенным и четко обоснованным.

Отказ от химиотерапии у детей с опухолями яичка I стадии показал ухудшение результатов лечения. Подтверждением этому являются данные Horton Z. С соавт. [21] о более низком уровне пятилетней безрецидивной выживаемости у детей с I стадией герминогенной опухоли яичка по сравнению с детьми, имеющими IV стадию заболевания (I стадия — 81,8%, II — 100%, III — 100%, IV — 86,4%). Следовательно, отказ от химиотерапевтического лечения у больных с тератоидными опухолями I стадии может быть решен при учете всех дополнительных факторов прогноза при морфологическом исследовании опухоли. Последние исследования об инвазии опухолевых клеток в сосудистое русло показывают различное

течение опухолевого процесса у больных с герминогенными опухолями яичка I стадии [20, 33].

При планировании лечения у больных с герминогенными опухолями яичников необходимо еще более тщательно учитывать риски развития рецидива заболевания. У больных с опухолями желточного мешка яичника 93% рецидивов заболевания развивается в течение первого года после операции, а в 93% случаев смерть от основного заболевания наступает в течение первых двух лет. На результаты лечения влияют размеры опухоли и стадия заболевания [25]. Современные исследования Children's Oncology Group [8] показали, что 50% детей с I стадией герминогенной опухоли яичника могут быть излечены без химиотерапии, но у 50% детей будет выявлено прогрессирование процесса. У половины этих детей будут диагностированы рецидивы, локализованные в малом тазу.

«Агрессивное» хирургическое вмешательство играет ключевую роль в лечении рецидивов герминогенных опухолей [38]. Это значит, что в процессе противорецидивного лечения возрастает опасность удаления матки и оставшегося яичника при выполнении операции по удалению остаточной опухоли. Для герминогенных опухолей яичников I стадии проведение только хирургического лечения можно рекомендовать больным с опухолями яичника до 10 см в диаметре, морфологическом строении опухоли, соответствующем дисгерминоме и незрелой тератоме, имеющей степень дифференцировки G I. Степень дифференцировки G II–III незрелой тератомы, большие размеры опухоли, наличие глиоматоза брюшины, а также определение при морфологическом исследовании инвазии сосудов, зон некроза, повышенные уровни кариоферина 2, SALL 4 и Ki 67 становятся показаниями к назначению химиотерапии у больных с I стадией дисгерминомы и незрелой тератомы. Вопрос о ведении больных

с опухолью желточного мешка, эмбриональной карциномой, хориокарциномой, смешанной герминогенной опухолью яичка и яичника I стадии до сих пор окончательно не решен.

Группа детей, получивших химиотерапевтическое лечение по поводу рецидива заболевания, подлежит повторному хирургическому лечению [44]. Роль повторных оперативных вмешательств велика, так как только после раннего выявления рецидива заболевания и его удаления можно получить эффект от лечения [55]. Проведение операций типа second-look после проведенного лечения с целью решения вопроса о прекращении химиотерапии может быть рекомендовано в группе больных с тератоидными опухолями и больных с опухолями яичников и нормальными уровнями опухолевых маркеров [2, 10].

Лапароскопические операции выполняют диагностическую роль у больных, получивших лечение по поводу опухоли яичников, в качестве контроля проводимого лечения.

Для детей с поздними рецидивами процесса перед химиотерапией необходима верификация процесса, так как возможно прогрессирование за счет перерождения различных компонентов тератоидной опухоли.

Следовательно, при лечении детей с герминогенными опухолями гонад хирургический этап может быть самостоятельным методом у ограниченного числа пациентов при правильном выборе операционного доступа и объема вмешательства. Операции должны проводиться без нарушения капсулы опухоли.

Сегодня достигнуты значительные успехи в лечении детей с опухолями половых органов. Основной залог успешного лечения — ранняя диагностика и лечение в специализированных учреждениях. Дети после лечения должны находиться под регулярным наблюдением из-за возможности развития поздних рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Сергеева Н.С., Мариутина Н.В.* Серологические опухолевые маркеры при гормональнозависимых опухолях в гинекологии // Гормонозависимые опухоли: Материалы IX Всероссийской конференции онкологов. СПб., 2002. С. 268–271.
2. *Aziz M.F.* Current management of malignant germ cell tumor of the ovary // *GanTo Kagaku Ryoho*. 1995. Vol. 22, № 3. P. 262–276.
3. *Baranzelli M.C., Bouffet E., Quintana E.* et al. Non-seminomatous ovarian germ cell tumors in children // *Eur J Cancer*. 2000. Vol. 36, № 3. P. 376–383.
4. *Barbancho D.C., Novillo I.C., Vazquez A.G.* et al. Laparoscopy for ovarian tumors in children // *Cir Pediatr*. 2007. Vol. 20, № 1. P. 15–18.

5. *D.eborah F.* Billmire Malignant germ cell tumors in childhood // *Seminars in Pediatric Surgery*. 2006. Vol. 15, № 1. P. 30–36.
6. *Billmire D.F., Grosfeld J.L.* Teratomas in childhood: analysis of 142 cases // *J Pediatr Surg*. 1986. Vol. 21, № 6. P. 548–551.
7. *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. Vol. 30, № 3. P. 424–429.
8. *Billmire D.F., Cullen J.W., Rescorla F.J.* et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the children's oncology group // *J Clin Oncol*. 2014. Jan. 6: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395845/abstract> (дата обращения 09.01.2014)
9. *Camparo P., Comperat E.M.* SALL4 is a useful marker in the diagnostic work-up of germ cell tumors in extra-testicular locations // *Virchows Arch*. 2012. Dec. 9.
10. *Culine S., Lhomme C., Kattan J.* et al. Pure malignant immature teratoma of the ovary: the role of chemotherapy and second-look surgery // *Int J Gynecol Cancer*. 1995. Vol. 5, № 6. P. 432–437.
11. *Cushing B., Giller R., Albin A.* et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group // *Am J Obstet Gynecol*. 1999. Vol. 181, № 2. P. 353–358.
12. *Cushing B., Giller R., Cullen J.W.*, et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescent with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study-Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882 // *J Clin Oncol*. 2004. Vol. 22, № 13. P. 2691–700.
13. *Das C.J., Sharma R., Thulkar S.* et al. Mature ovarian teratoma with gliomatosisperitonei — A case report // *Indian J Cancer*. 2005. Vol. 42, № 3. P. 165–167.
14. *Fauvet R., Boccara J., Dufournet C.* et al. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study // *Ann Oncol*. 2005. Vol. 16, № 3. P. 403–410.
15. *Ferry P., de Tayrac R.* Peritoneal gliomatosis. A case report and review of the literature // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2003. Vol. 32, № 7. P. 663–667.
16. *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. Vol. 11, № 3. P. 263–271.
17. *Habuchi T., Kamoto T., Hara I.* et al. Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell carcinomas with elevated tumor markers // *Cancer*. 2003. Vol. 98, № 8. P. 1635–1642.
18. *He L., Ding H., Wang G.H.* et al. Overexpression of karyopherin 2 in human ovarian malignant germ cell tumor correlates with poor prognosis // *Plos One*. 2012. Vol. 7, № 9. e42992.
19. *Heifetz S.A., Cushing B., Giller R.* et al. Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined pediatric oncology group / children's cancer group // *Am J Surg Pathol*. 1998. Vol. 22, № 9. P. 1115–1124.
20. *Heinzelbecker J., Gross-Weege M., Weiss C.* et al. Microvascular invasion of testicular non seminomatous germ cell tumors: Implications of separate evaluation of lymphatic and blood vessels [Electronic resource] // *J. Urol*. 2014. doi: 10.1016/j.juro.2014.02.2569. URL: <http://www.jurology.com/article/S0022-5347%2814%2902913-9/abstract> (дата обращения: 30.03.2014).
21. *Horton Z., Schlatter M., Schultz S.* Pediatric germ cell tumors // *Surg Oncol*. 2007. Vol. 16, № 3. P. 205–213.
22. *Jo S., Kaku T., Tsukamoto M.* et al. Gliomatosisperitonei // *Gan No Rinsho*. 1987. Vol. 33, № 2. P. 231–235.
23. *Kersemaekers A.-M.F., Mayer F., Molier M.*, et al. Role of P53 and MDM2 in treatment response of human germ cell tumors // *J Clin Oncol*. 2002. Vol. 20, № 6. P. 1551–1561.
24. *Kobayashi T., Kawakita M., Terachi T.* et al. Significance of elevated preoperative alpha-fetoprotein in postchemotherapy residual tumor resection for disseminated germ cell tumors // *J Surg Oncol*. 2006. Vol. 94, № 7. P. 619–623.
25. *Kurman R.J., Norris H.J.* Endodermal sinus tumor of ovary: a clinical and pathologic analysis of 71 cases // *Cancer*. 1976. Vol. 38, № 6. P. 2404–2419.
26. *Li H., Hong W., Zhang R.* et al. Retrospective analysis of 67 consecutive cases of pure ovarian immature teratoma // *Chin Med J (Engl)*. 2002. Vol. 115, № 10. P. 1496–1500.
27. *Li J., Yang W., Wu X.* Prognostic factors and role of salvage surgery in chemorefractory ovarian germ cell malignancies: a study in Chinese patients // *Gynecol Oncol*. 2007. Vol. 105, № 3. P. 769–775.
28. *Liu Q., Ding X., Yang J.* et al. The signification of comprehensive staging surgery in malignant ovarian germ cell tumors // *Gynecol Oncol*. 2013. Vol. 131. P. 551–554.
29. *Mann J.R., Raafat F., Robinson K.* et al. The United Kingdom children's cancer study group's second germ cell study: carboplatin, etoposide and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity // *J Clin Oncol*. 2000. Vol. 18, № 22. P. 3809–3818.

30. Marina N.M., Cushing B., Giller R. et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: a pediatric oncology group/ children's cancer group intergroup study // *J Clin Oncol.* 1999. Vol. 17, № 7. P. 2137–2143.
31. Mengshoi S.C., Dermars L.R., Schned A.R. Gliomatosisperitonei and teratomatous implant with carcinomatous transformation presenting 54 years following oophorectomy for dermoid cyst // *GynecolOncol.* 2004. Vol. 92, № 1. P. 353–356.
32. Nagashima K., Yamaguchi K., Hasumi K. et al. Malignant gliomatosisperitonei originating from cystic ovarian teratoma // *ActaPatholJpn.* 1974. Vol. 24, № 4. P. 529–539.
33. Nastaly P., Ruf C. G., Becker P. et al. Circulating tumor cells in patients with testicular germ cell tumors [Electronic resource] // *Clin. Cancer Res.* 2014. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2819. URL: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2014/03/13/1078-0432.CCR-13-2819.abstract> (дата обращения: 30.03.2014).
34. Nawa A., Obata N., Kikkawa F. et al. Prognostic factors of patients with yolk sac tumors of ovary // *Am J Obstet Gynecol.* 2001. Vol. 184, № 6. P. 1182–1188.
35. Nielsen S.N., Scheithauer B.W., Gaffey T.A. Gliomatosisperitonei // *Cancer.* 1985. Vol. 56, № 10. P. 2499–2503.
36. Norris H.J., Zirkin H.J., Benson W.L. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases // *Cancer.* 1976. Vol. 37, № 5. P. 2359–2372.
37. Odegaard E., Staff A.C., Langebrekke A. et al. Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy // *ActaObstetGynecol Scand.* 2007. Vol. 86, № 5. P. 620–626.
38. Oechsle K., Kollmannsberger C., Honecker F. et al. Ling-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery in patients with cisplatin-refractory and/or relapsed germ cell tumors // *Europ Urol.* 2011. Vol. 60. P. 850–855.
39. Okamoto D., Ishigami K., Yoshimitsu K. et al. Gliomatosisperitonei associated with immature ovarian teratoma: a mimic of peritoneal dissemination of malignant diseases // *J Comput Assist Tomogr.* 2007. Vol. 31, № 2. P. 317–319.
40. Rescorla F.J. Pediatric germ cell tumors // *Seminars in pediatric surgery.* 2012. Vol. 21. P. 51–60.
41. Rogers P.C., Olson T.A., Cullen J.W. et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study — pediatric oncology group 9048 and children's cancer group 8891 // *J Clin Oncol.* 2004. Vol. 22, № 17. P. 3563–3569.
42. Salani R., Goodrich K., Song C. et al. Three cases reports of laparoscopic management of granulose cell tumor with intraoperative rupture and subsequent upstaging // *J Minim Invasive Gynecol.* 2008. Vol. 15, № 4. P. 511–513.
43. Sim H.G., Lange P.H., Lin D.W. Role of post-chemotherapy surgery in germ cell tumors // *UrolClin North Am.* 2007. Vol. 34, № 2. P. 199–217.
44. Schlatter M., Rescoria F., Giller R. et al. Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the children's cancer group/ pediatric oncology group // *J Pediatr Surg.* 2003Vol. 38, № 3. P. 319–324.
45. Smorqick N., Barel O., Halperin R. et al. Laparoscopic removal of adnexal cysts: is it possible to decrease inadvertent intraoperative rupture rate // *Am J Obstet Gynecol.* 2009. Vol. 200, № 3. P. 237–240.
46. Song Y.N., Zhu L., Lang J.H. Recurrent mature ovarian teratomas: retrospective analysis of 20 cases // *Zhonghua Yi Xue-ZaZhi.* 2007. Vol. 87, № 17. P. 1184–1186.
47. Stankovic Z.B., Djukic M.K., Savic D. et al. Pre-operative differentiation of pediatric ovarian tumors: morphological scoring system and tumor markers // *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006. Vol. 19, № 10. P. 1231–1238.
48. Stiller C.A., Kroll M.E., Pritchard-Jones K. Population survival from childhood cancer in Britain during 1978–2005 by eras of entry to clinical trials // *Ann Oncol.* 2012. Vol. 23, № 9. P. 2464–2469.
49. Takeda A., Manabe S., Mitsui T. et al. Laparoscopic management of mature cystic teratoma of bilateral ovaries with adnexal torsion occurring in a 9-year-old premenarchal girl // *J PediatrAdolesc Gynecol.* 2006. Vol. 19, № 6. P. 403–406.
50. Takeda A., Mori M., Sakai K. et al. Laparoscopic management of ovarian dysgerminoma presenting with acute abdomen caused by adnexal torsion in a 17-year-old girl // *J PediatrAdolesc Gynecol.* 2009. Vol. 22, № 1. P. 9–13.
51. Trabelsi A., Conan-Charlet V., Lhomme C. et al. Peritoneal glioblastoma: recurrence of ovarian immature teratoma (report of a case) // *Ann Pathol.* 2002. Vol. 22, № 2. P. 130–133.
52. Umezo T., Kajiyama H., Terauchi M. et al. Long-time outcome and prognostic factors of yolk sac tumor of the ovary // *Nagoya J Med Sci.* 2008. Vol. 70, № 1–2. P. 29–34.
53. West J.A., Viswanathan S.R., Yabuuchi A. et al. A role for Lin28 in primordial germ cell development and germ cell malignancy // *Nature.* 2009. Vol. 461. P. 909–913.
54. Yoon N.R., Lee J., Kim B. et al. Gliomatosis oeritonei is associated with frequent recurrence, but does not affect overall survival in patients with ovarian immature teratoma // *Virchows Arch.* 2012. Vol. 461. P. 299–304.
55. Zhang C.H., Zhang Z.C. Pathologic study and prognostic factors in 28 patients with ovarian immature teratoma // *ZhonghuaZhongLuiZaZhi.* 1988. Vol. 10, № 3. P. 209–212.