

Органосохраняющее лечение злокачественных герминогенных опухолей яичников: анализ двух клинических случаев

СТРЕЛЬЦОВА ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА, ДАВЫДОВА ИРИНА ЮРЬЕВНА,
ЖОРДАНИЯ КИРИЛЛ ИОСИФОВИЧ, КУЗНЕЦОВ ВИКТОР ВАСИЛЬЕВИЧ,
ТЮЛЯНДИН СЕРГЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

Одними из наиболее агрессивных форм злокачественных опухолей женской половой системы принято считать злокачественные герминогенные опухоли яичников (ЗГОЯ).

По сравнению с эпителиальными новообразованиями яичников ЗГОЯ встречаются относительно редко и развиваются преимущественно у молодых женщин и подростков.

С внедрением режимов химиотерапии на основе препаратов платины показатели выживаемости у больных ЗГОЯ стали значительно возрастать, что заставило клиницистов пересмотреть целесообразность агрессивной хирургической тактики. В настоящее время применяемые органосохраняющие объемы хирургических вмешательств у больных ЗГОЯ позволяют избежать многих проблем, связанных как с репродуктивной сферой, так и с последствиями хирургической менопаузы.

В данной статье мы представляем нестандартные объемы хирургических вмешательств, выполненные в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН у двух пациенток злокачественными герминогенными опухолями с поражением обоих яичников.

В первом случае больной была произведена правосторонняя аднексэктомия, клиновидная резекция визуально не измененного контралатерального яичника и удаление большого сальника. При гистологическом исследовании обнаружена дисгерминома обоих яичников. После операции проведено 5 курсов химиотерапии препаратами Этопозид и Карбоплатин. За время наблюдения в течение 45 месяцев признаков прогрессирования заболевания не было выявлено. Менструальная функция у больной восстановилась в течение 5 месяцев.

Во втором случае пациентке была выполнена лапароскопическая резекция правого яичника по поводу кисты. Несмотря на то, что при гистологическом исследовании признаков злокачественной опухоли в удаленном препарате обнаружено не было, через 6 месяцев при УЗИ выявлены опухолевые узлы в малом тазу и послеоперационном рубце. При исследовании биоптата опухоли обнаружена опухоль желточного мешка. Иммунологическое исследование крови определило высокий уровень альфа-фетопротеина (АФП) - 31 800 Ед/мл. На 1 этапе лечения больной было проведено 4 курса химиотерапии с включением препаратов Блеомицин, Этопозид и Цисплатин (ВЕР), после чего отмечена нормализация уровня АФП. На 2 этапе выполнена правосторонняя аднексэктомия, клиновидная биопсия визуально неизмененного контралатерального яичника и удаление большого сальника. Гистологическое исследование установило признаки злокачественной герминогенной опухоли яичников с лечебным патоморфозом IV степени, рубцовую ткань в яичнике и в опухолевых узлах, удаленных из полости малого таза. Менструальная функция у пациентки восстановилась в течение трех месяцев. В настоящее время больная находится под наблюдением, на протяжении 19 месяцев признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

Анализируя вышесказанное, мы пришли к определенному заключению. Изложенные нами хирургические подходы, хотя и носят экспериментальный характер, тем не менее, в отдельных случаях цистэктомия или резекция яичников может быть вполне достаточным объемом операции при условии строгого дальнейшего мониторинга.

Ключевые слова: злокачественная герминогенная опухоль яичников, органосохраняющая операция, цистэктомия, дисгерминома, опухоль желточного мешка.

Malign Tumours 2011;1:55-59. © 2011 Kalachev Publishing Group

Цитирование: Streltsova O, Davidova I, Zhordania K, Kuznetsov V, Tjulandin S. Fertility-Sparing Surgical Management of Malignant Ovarian Germ Cell Tumours: Two Case Reports. Malign Tumours 2011;1:55-59.

Место работы авторов: Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия

Контактная информация: О.Н. Стрельцова, отделение гинекологии, ГУ Российский онкологический научный центр

им. Н.Н. Блохина РАМН, Каширское ш. 24, Москва, Россия 115478, тел. +7 495 324-2440? Email: yalo31@mali.ru

Статья получена 30 июня 2011; утверждена в печать 06 июля 2011; опубликована в электронном виде 01 августа 2011

Введение

Злокачественные герминогенные опухоли яичников (ЗГОЯ) составляют менее 5% всех злокачественных новообразований яичников и встречаются преимущественно у молодых женщин и подростков (Low, Perrin и соавт., 2000). В отличие от эпителиальных опухолей яичников, характеризуются быстрым ростом и обычно сопровождаются клиническими симптомами, связанными с растяжением капсулы новообразования, кровотечением или некрозом опухоли. В связи с такой яркой клинической симптоматикой, заболевание в большинстве случаев выявляется в начальной стадии болезни. До внедрения в лечение ЗГОЯ химиотерапии прогноз заболевания был крайне неблагоприятным. Однако современная диагностика, своевременное хирургическое лечение, а также внедрение новых режимов химиотерапии позволили значительно улучшить выживаемость больных ЗГОЯ.

При этом частота излечения у больных с ранними стадиями приблизилась к 100%, а в случаях распространенных стадий заболевания стала достигать 75% (Gershenson 2007).

Стандартным подходом в лечении больных ЗГОЯ независимо от стадии заболевания является комбинированное лечение, включающее хирургическое вмешательство с выполнением консервативных операций и последующую химиотерапию на основе препаратов платины (Benedet, Bender и соавт. 2000). Исключение составляют больные дисгерминомой IA стадии и незрелой тератомой IA стадии G1, которым химиотерапию после операции можно не проводить с условием тщательного динамического наблюдения. Всем остальным пациентам ЗГОЯ на 2 этапе проводится адъювантная химиотерапия с включением блеомицина, этопозида и цисплатина (БЕР). Отмечено, что применение данного режима химиотерапии снизило частоту рецидивов заболевания по сравнению со схемами, применяемыми ранее (Slayton, Park и соавт. 1985; Williams, Blessing и соавт., 1994; Homesley, Bundy и соавт. 1999).

Применение современных режимов химиотерапии позволило добиться превосходных результатов в лечении больных ЗГОЯ. Данное обстоятельство заставило поставить под вопрос целесообразность агрессивного хирургического подхода.

В соответствии с практическими хирургическими рекомендациями Международной Федерации Акушеров и Гинекологов (FIGO) больным ЗГОЯ показано выполнение тщательного хирур-

гического стадирования с последующей односторонней аднексэктомией, что позволит сохранить фертильность у больных ЗГОЯ (Benedet, Bender и соавт., 2000). Противоположный яичник необходимо тщательно осмотреть и в случае обнаружения в нем патологических изменений, рекомендовано выполнить его биопсию или цистэктомию и отправить на срочное гистологическое исследование. В случае обнаружения в контралатеральном яичнике элементов злокачественной опухоли, рекомендовано выполнить его удаление. Однако, если контралатеральный яичник не изменен, оофорэктомию проводить нецелесообразно, так как доказано, что выполнение резекции контралатерального яичника не влияет на прогноз заболевания (Low, Perrin и соавт. 2000).

Проводимые в мире современные исследования, целью которых является оценка отдаленных результатов комбинированного лечения и дальнейшей репродуктивной функции больных, играют важную роль. В литературе появляется все больше данных о том, что органосохраняющие операции являются оправданными, позволяя восстановить или сохранить нормальную функцию яичников и способность больных к репродукции (Perrin, Low et al. 1999; Kanazawa, Suzuki et al. 2000; Low, Perrin et al. 2000; Skof, Grasic Kuhar et al. 2004; Boran, Tulunay et al. 2005; Gershenson, Miller et al. 2007; de La Motte Rouge, Pautier et al. 2008).

Альтернативные нестандартные объемы хирургических вмешательств, такие как односторонняя цистэктомия, резекция пораженного яичника, двухсторонняя цистэктомия – в настоящее время изучены мало, но могут в определенных случаях (когда существует единственный яичник, или опухоль развивается в обоих яичниках) рассматриваться как адекватный метод хирургического лечения, при котором сохраняется репродуктивная функция и, таким образом, представляют значительный интерес для клиницистов.

В нашей статье мы представляем вниманию два клинических случая злокачественных герминогенных опухолей яичников с применением альтернативных вариантов хирургического лечения.

Клинический случай 1.

Пациентка М., 19 лет, обратилась к гинекологу с единственной жалобой на умеренные боли внизу живота, которые стали беспокоить ее в течение 1 месяца. Анамнез не отягощен. Бере-

менностей не было. Менструальная функция нормальная: умеренные менструации в течение 5 дней через каждые 28 дней. При физикальном исследовании пальпаторно было выявлено болезненное опухолевидное образование в области малого таза. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза определило солидное опухолевое образование в проекции правого яичника размерами 10,0 x 6,0 см. Другой патологии обнаружено не было. Исследование уровней альфа-фетопротеина (АФП), бета-хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ), сывороточных уровней СА-125 и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) не выявило отклонений от нормы. Пациентка поступила в гинекологический стационар в апреле 2004 года, где ей была произведена правосторонняя аднексэктомия, клиновидная биопсия визуально неизмененного контралатерального яичника и удаление большого сальника.

При лапаротомии в малом тазу обнаружена солидная опухоль больших размеров 10,0 x 6,0 см, исходящая из правого яичника с гладкой интактной капсулой. Матка и левый яичник визуально не были изменены. При ревизии брюшной полости увеличенных лимфатических узлов не обнаружено, париетальная и висцеральная брюшина были без признаков опухолевого поражения. Срочное гистологическое исследование установило диагноз дисгерминомы правого яичника. Смывы с брюшной полости и мазки-отпечатки с левого яичника не производились. Плановое гистологическое исследование в обоих яичниках обнаружило дисгерминому, в большом сальнике элементов опухоли обнаружено не было. На втором этапе проведено пять курсов химиотерапии в режиме Этопозидом 100 мг/м²/сут в течение 5 дней и Карбоплатином АUC 5 день 1.

Учитывая, что первоначальное лечение проводилось в другом лечебном учреждении, мы затрудняемся прокомментировать причину выбора нестандартного режима химиотерапии. Лечение было завершено в августе 2004 г.

Однако через месяц больная была направлена в нашу клинику с жалобами на боль в нижних отделах живота слева.

Физикальное исследование и УЗИ малого таза выявило опухолевое образование кистозной структуры левого яичника размерами 7,0 x 4,0 см. Уровень опухолевых маркеров (АФП, СА-125, β-ХГЧ и ЛДГ) были в пределах нормы. Результаты кариотипирования отклонений не зафиксировали. Тем не менее, было принято решение о проведении повторной операции. Во время лапаротомии в малом тазу обнаружено крупное опухолевое образование кистозной структуры,

исходящее из левого яичника размерами 7,0 x 4,5 см. Выполнена левосторонняя цистэктомия в пределах здоровых тканей. При интраоперационном гистологическом исследовании признаков дисгерминомы обнаружено не было. При цитологическом исследовании смывов из брюшной полости и плановом гистологическом исследовании данных о наличии злокачественной опухоли получено не было.

В дальнейшем пациентка наблюдалась в соответствии с клиническим протоколом (в течение первого года каждые 6 недель, в течение второго года каждые 2 месяца, в течение третьего года каждые 3 месяца, в течение четвертого года каждые 4 месяца, в течение пятого года каждые 6 месяцев и затем ежегодно). Через 45 месяцев наблюдения признаков прогрессирования заболевания обнаружено не было. Менструальная функция восстановилась через 5 месяцев после окончания лечения. К сожалению, попытка забеременеть в течение года не привела к ожидаемым результатам. Полагаем, что в данном случае можно рекомендовать применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Клинический случай 2.

Пациентка К., 19 лет, *virgo intacta* с регулярным менструальным циклом, поступила в лечебное учреждение по месту жительства в октябре 2007 года с жалобами на субфебрильную температуру на протяжении 3 месяцев. В анамнезе данных о перенесенных заболеваниях и хирургических вмешательствах нет. При пальпации живота выявлено безболезненное опухолевидное образование в малом тазу. УЗИ выявило однокамерное опухолевидное образование кистозной структуры, исходящее из правого яичника. Опухолевые маркеры АФП, СА-125, β-ХГЧ и ЛДГ не оценивались. Пациентке была произведена лапароскопическая резекция правого яичника. Послеоперационный период протекал без осложнений. При гистологическом исследовании в ткани яичника определялись атретические фолликулы, данных о наличии опухолей в яичнике обнаружено не было. Однако через 6 месяцев больная обнаружила опухолевое образование в рубце околопупочной области. Выполнена биопсия образования, при гистологическом исследовании которого установлен диагноз опухоли желточного мешка.

Больная была госпитализирована в гинекологическое отделение онкологического научного центра в удовлетворительном состоянии. При физикальном обследовании в нижне-правых

отделах живота пальпировалось плотное опухолевидное образование. Ректовагинально - всю правую половину малого таза и дугласово пространство заполняло опухолевое образование плотной консистенции, неподвижное, безболезненное при пальпации. При исследовании опухолевых маркеров в крови выявлен высокий уровень АФП – 31 800 Ед мл, в то время как уровни β -ХГЧ, СА-125 и ЛДГ были в пределах нормы. При ультразвуковой томографии в малом тазу обнаружено крупное многоузловое опухолевое образование гетерогенной структуры размерами 8,0 x 8,0 см, смещающее матку вперед и влево, второй опухолевый узел локализовался в рубце околопупочной области. Учитывая распространенность заболевания, сложность выполнения операции в радикальном объеме, решено было выполнить на 1 этапе лечения 4 курса химиотерапии по схеме ВЕР (Блеомицин 30 мг 1, 3, 5 дни; Этопозид 100 мг/м² 1-5 дни и Цисплатин 20 мг/м² 1-5 дни). После окончания химиотерапии отмечена нормализация уровня АФП. При контрольной ультразвуковой томографии в брюшной полости опухоли обнаружено не было. Тем не менее, на 2 этапе с диагностической и лечебной целью в октябре 2008 года выполнена операция в объеме правосторонней аднексэктомии, клиновидной резекции контралатерального яичника и удаление большого сальника. Интраоперационно на поверхности правого яичника выявлены две кисты и несколько некротических очагов. Три аналогичных образования размерами 0,5-2,0 см обнаружены в дугласовом пространстве справа. Произведено удаление новообразований в дугласовом пространстве и околопупочной области. Резецированный правый яичник исследован интраоперационно, гистологически признаков опухоли желточного мешка в нем не обнаружено. Цитологическое исследование смывов с брюшной полости также не выявило злокачественных клеток. При плановом гистологическом исследовании в обоих яичниках, рубцовой ткани и опухолевых узлах малого таза обнаружены признаки злокачественной опухоли с лечебным патоморфозом IV степени.

Больная была информирована о гистологическом диагнозе, вовлечении в опухолевый процесс обоих яичников и сомнительном прогнозе заболевания. Однако, учитывая пожелания больной сохранить репродуктивную функцию, нормальный сывороточный уровень АПФ и IV степень лечебного патоморфоза в опухолевой ткани, повторная операция не проводилась. Наблюдение за пациенткой в течение 19 месяцев не обнаружило признаков прогрессирования за-

болевания. Менструальная функция восстановилась через 3 месяца.

Обсуждение

Блестящие результаты современного лечения герминогенных опухолей яичников, высокая частота полного излечения, которая была достигнута благодаря применению химиотерапии по схеме ВЕР, позволили несколько отойти от необходимости в проведении обширных радикальных операций. Тем не менее, в настоящее время стандартным объемом операции по-прежнему остается односторонняя аднексэктомия, тщательная ревизия и биопсия всех подозрительных очагов (Benedet, Bender и соавт., 2000). Хотя и нестандартные хирургические объемы, включающие цистэктомию или резекцию опухолевого измененного яичника, изучены недостаточно, тем не менее, их можно рассматривать как альтернативный метод выбора у ряда больных, что позволит сохранить нормальную ткань яичника/яичников.

В нашей статье мы описали 2 клинических случая ЗГОЯ с поражением обоих яичников, при которых проводились операции в нестандартном объеме.

Исходно в обоих случаях хирургическое лечение проводилось в неспециализированных стационарах. В первом случае интраоперационное гистологическое исследование внешне неизмененного контралатерального яичника не выполнялось, что привело к сохранению пораженного органа. Во втором случае – при интраоперационном гистологическом исследовании тканей визуально неизмененного яичника не было выявлено элементов опухоли желточного мешка, что, как и в первом случае, привело к неадекватному объему хирургического лечения.

Пациентки были госпитализированы в нашу клинику. Для сохранения нормальной ткани яичника было принято решение о выполнении нестандартных хирургических объемов. Обе пациентки были проинформированы о тактике лечения и связанных с ней рисках рецидива заболевания. Полученный гистологический результат заставил поставить вопрос о повторной операции. Однако, учитывая высокую чувствительность злокачественных герминогенных опухолей яичников к современным режимам химиотерапии, желание больных сохранить репродуктивную функцию, даже, несмотря на риск прогрессирования заболевания, мы приняли решение воздержаться от повторной операции при условии тщательного наблюдения за больными.

Надо отметить, что эффективность химиотерапии была подтверждена гистологически у обеих пациенток. Период наблюдения составляет 45 и 19 месяцев. В течение этого времени признаков прогрессирования заболевания не выявлено; менструальная функция восстановилась у обеих пациенток через 5 и 3 мес. соответственно. Таким образом, нестандартное решение, принятое нами, позволило двум молодым женщинам избежать хирургической кастрации и сохранить как физиологическое, так и психологическое качество жизни. Кроме того, немаловажным является то, что такой подход позволит данным пациенткам в будущем забеременеть и родить здоровых детей.

Изучив зарубежную и отечественную литературу, мы пришли к выводу, что стали первыми в выполнении органосохраняющих операций при двухсторонней дисгерминоме и опухоли желточного мешка. Weiner с соавторами описали 8 случаев незрелой тератомы I стадии, включая 4 случая незрелых тератом G2 и G3 степени злокачественности, при которых вместо стандартной односторонней аднексэктомии была выполнена цистэктомия. В послеоперационном периоде 5 больным проводилась адъювантная химиотерапия. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,7 лет, в течение которого рецидива заболевания обнаружено не было. Три женщины родили семерых детей. Авторы пришли к выводу, что цистэктомия с последующей адъювантной терапией может быть адекватным объемом лечения у больных с тератомой яичника ранней стадии при условии тщательного последующего наблюдения (Weiner, Gotlieb и соавт., 2004).

В другом исследовании Perrin с соавт. (1999) описали итоги органосохраняющих операций у 45 больных злокачественными герминогенными опухолями яичников. Одной пациентке была выполнена односторонняя цистэктомия. К сожалению, данных о гистологическом строении опухоли и послеоперационном лечении в данном материале нет. Однако на момент публикации статьи средняя длительность наблюдения за больной составляла 58,7 мес., при этом признаков рецидива заболевания выявлено не было.

Результаты описанных выше наблюдений подтверждают мнение о целесообразности выполнения у отдельных пациенток щадящих операций, таких как цистэктомия, которые позволят сохранить ткань яичников и гормональный статус больных и, тем самым, избежать таких последствий хирургической кастрации как остеопороз, урогенитальные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания.

К тому же сохранение даже незначительного участка нормальной ткани яичника может быть достаточным для того, чтобы дать пациентке шанс иметь детей в будущем. Следует иметь в виду, что цистэктомия или резекция яичников должны выполняться с большой осторожностью. Данные объемы хирургических вмешательств в силу отсутствия достаточной доказательной базы пока являются экспериментальными. Несмотря на необходимость к стремлению сохранения фертильности у молодых пациенток выбранная тактика не должна быть менее эффективной по отношению к стандартному лечению. Пока на сегодняшний день все еще остается неясным, является ли цистэктомия безопасной по сравнению с односторонней аднексэктомией у больных ЗГОЯ. Несомненно, для качественной оценки подобных щадящих объемов хирургических вмешательств требуются дальнейшие исследования. Применение как лабораторных (определение сывороточных опухолевых маркеров В-ХГЧ, АФП, СА-125, ЛДГ), так и инструментальных (трансвагинального УЗИ, компьютерной томографии и магниторезонансной томографии) методов диагностики, позволяет с большой долей вероятности установить наличие герминогенной опухоли яичника у молодых больных с опухолевыми образованиями в малом тазу. В результате, большинству пациенток можно избежать расширенных гинекологических операций. Изложенные выше успешные результаты нестандартного лечения отчасти получили право на жизнь «благодаря» неправильным подходам, проводимым врачами по месту жительства. И по сей день в неспециализированных клиниках многие молодые пациентки с опухолевыми образованиями яичников подвергаются неадекватному хирургическому лечению. Выполняются такие объемы операций, как овариэктомия, резекция яичников, без соблюдения правил хирургического стадирования. В ряде случаев производится необоснованная кастрация. Гистологическое заключение «злокачественные герминогенные опухоли яичников» часто вынуждает врачей-онкологов выполнять повторную операцию с целью выполнения хирургического стадирования и возможного удаления контралатерального яичника. Однако, как показывают данные современных публикаций, в отдельных случаях повторного хирургического лечения можно избежать поскольку, как правило, в большинстве случаев необходимо проводить адъювантную химиотерапию, которая может стать вполне достаточным этапом лечения. Мы считаем, что подобные тонкие вопросы должны решаться специалистами крупных цен-

тров, в которых врачи-онкологи обладают достаточным клиническим опытом ведения таких больных.

В целом, выбор тактики у молодых женщин с диагнозом злокачественной герминогенной опухоли яичников должен осуществляться индивидуально с учетом риска консервативного и недостатков радикального лечения. Врач должен подробно рассказать больной и ее семье о стандартных подходах к лечению данных новообразований, а также о других возможностях, позволяющих минимизировать объем операции и рисках, связанных с этим. Также пациенток следует предупредить о недостаточно существующих в мире данных, свидетельствующих в пользу консервативных хирургических операций, таких как цистэктомия или резекция яичников. Больные должны понимать, что соглашаясь на подобные органосохраняющие операции, подвергаются определенному риску. Несомненным является то, что подвергаясь подобным видам операций, пациенты должны тщательно наблюдаться после лечения. Необходимо оценивать реальные возможности возникновения беременности с учетом возраста больной и результатов обследования. Некоторым пациенткам для наступления беременности могут потребоваться ВРТ, в частности экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Несмотря на то, что после лечения злокачественной герминогенной опухоли яичников обычно рекомендуется воздержаться от беременности в течение 1-2 лет, оптимальный интервал между лечением и планированием беременности остается неизвестным. Мы полагаем, что в случаях цистэктомии или резекции яичника, тактика планирования беременности не должна отличаться от таковой при стандартном лечении.

В заключение хотим отметить, что изложенная в данной статье тактика хирургического лечения больных герминогенными опухолями яичников хоть и является экспериментальной, но, тем не менее, может быть вариантом лечения ряда больных. Несомненно, что в большинстве случаев, больные герминогенными опухолями яичников должны подвергаться стандартному хирургическому лечению, принципы которого изложены в практических клинических рекомендациях FIGO (Benedet, Bender и соавт., 2000). Однако, в случаях неадекватно выполненных операций, необходимости в повторном хирургическом вмешательстве, в особенности при двустороннем поражении яичников, в качестве варианта можно рассматривать нестандартный хирургический подход (цистэктомию или резекцию яичника) с последующей химиотерапией.

Для оценки результатов подобных подходов в лечении больных герминогенными опухолями яичников необходимо продолжить изучение данного вопроса.

Благодарность

Мы благодарим за поддержку в написании данной статьи Angela Corstorphine из Kstorfin Medical Communications Ltd.

Помощь оказана компанией F. Hoffmann-La Roche Ltd

Литература

1. Beiner, M. E., W. H. Gotlieb, et al. (2004). Cystectomy for immature teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 93(2):381-4.
2. Benedet, J. L., H. Bender, et al. (2000). FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 70(2): 209-62.
3. Boran, N., G. Tulunay, et al. (2005). Pregnancy outcomes and menstrual function after fertility sparing surgery for pure ovarian dysgerminomas. *Arch Gynecol Obstet* 271(2):104-8.
4. de La Motte Rouge, T., P. Pautier, et al. (2008). Survival and reproductive function of 52 women treated with surgery and bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP) chemotherapy for ovarian yolk sac tumor. *Ann Oncol* 19(8):1435-41.
5. Gershenson, D. M. (2007). Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 25(20):2938-43.
6. Gershenson, D. M., A. M. Miller, et al. (2007). Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25(19):2792-7.
7. Homesley, H. D., B. N. Bundy, et al. (1999). Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 72(2):131-7.
8. Kanazawa, K., T. Suzuki, et al. (2000). Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility: reproductive performance after persistent remission. *Am J Clin Oncol* 23(3):244-8.
9. Low, J. J., L. C. Perrin, et al. (2000). Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 89(2):391-8.
10. Perrin, L. C., J. Low, et al. (1999). Fertility and ovarian function after conservative surgery for germ cell tumours of the ovary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 39(2): 243-5.
11. Skof, E., C. Grasic Kuhar, et al. (2004). Survival and fertility of patients with malignant ovarian germ cell tumours. *Eur J Gynaecol Oncol* 25(6):702-6.
12. Slayton, R. E., R. C. Park, et al. (1985). Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of

malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer* 56(2):243-8.

13. Williams, S., J. A. Blessing, et al. (1994). Adjuvant

therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 12(4):701-6.