



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
DISGERMINOMA**

**EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL
DE CANCEROLOGIA
IMPACTO DEL CISPLATINO Y CICLOFOSFAMIDA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MEDICA**

**PRESENTA:
DRA. PAULA ANEL CABRERA GALEANA**

**ASESOR:
DR. JUAN W. ZINSER SIERRA**

**SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA:
DRA. SYLVIA VERONICA VILLAVICENCIO VALENCIA**



MEXICO, D. F. AGOSTO 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

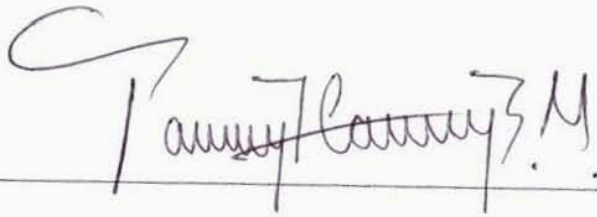
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Disgerminoma

Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología

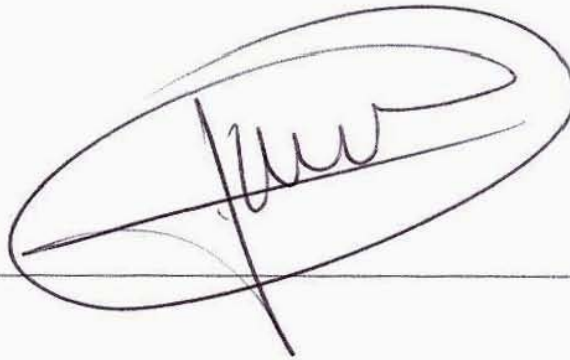
Impacto de Cisplatino y Ciclofosfamida



Dra. Paula Anel Cabrera Galeana
Médico Residente de Oncología Médica



Dr. Juan W. Zinser Sierra
Asesor de Tesis



Dra. Sylvia Veónica Villavicencio Valencia
Subdirección de Educación Médica

SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
MÉDICA

28 JUN 2011



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
Av. San Fernando No. 22 C.P. 14080
México D.F.

“ Si tu trabajo te satisface y nutre como ser humano nunca tendrás que trabajar un solo día de tu vida”

Disgerminoma

Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología

Impacto del Cisplatino y Ciclofosfamida

Contenido

Introducción.....	4
Hipótesis	6
Objetivo	7
Material y Métodos	8
Resultados	11
Discusión	17
Conclusión	21
Bibliografía	22

Introducción

Los tumores germinales de ovario representan del 2 al 3% de las neoplasias malignas del ovario. La mayoría se presenta entre la segunda y tercera décadas de la vida. Su frecuencia con relación a su contraparte en el hombre es de 1:10. Se han agrupado para fines didácticos en dos grupos: Disgerminomas puros y No Disgerminomas. En este último se encuentran los tumores de senos endodérmicos, carcinoma embrionario, coriocarcinoma, teratoma maduro y teratoma inmaduro. (Gillian M.) (Gordon A)

Actualmente estas neoplasias son potencialmente curables y participan en el tratamiento las tres modalidades terapéuticas oncológicas. Con el porcentaje de supervivencia mayor al 90% alcanzado en los últimos años, es importante intentar disminuir la morbilidad del tratamiento. Ya que afecta principalmente a pacientes en edad reproductiva. (Low J)

Uno de los avances en el tratamiento es el empleo de cirugía conservadora. Su extensión depende de los hallazgos operatorios, de ahí que en ausencia de enfermedad macroscópica se procede a efectuar una salpingo-ooforectomía del anexo afectado. Si se encuentra enfermedad macroscópica entonces es necesario realizar además de la salpingo-ooforectomía del anexo afectado, un lavado peritoneal, muestreo ganglionar, biopsia del epiplón. Estos procedimientos no alteran la supervivencia de la paciente y pueden preservar la fertilidad. (Bargallo E, López-Graniel.) (Low J)

La radioterapia fue el primer tratamiento adyuvante utilizado en estas neoplasias, sobre todo en disgerminoma puro. Disminuyó las recurrencias en los sitios radiados, aumentó la supervivencia a 5 años, sin embargo puede causar infertilidad. (De Palo) (Björkholm E.)

Definitivamente la quimioterapia ha contribuido de manera importante a mejorar la supervivencia de estas pacientes. Con base a la experiencia de tumores germinales en testículo se sabe que son neoplasias sensibles al tratamiento intravenoso.

Entre los esquemas utilizados se encuentran: VAC (vincristina, actinomicina, ciclofosfamida), POMB-ACE (cisplatino, vincristina, metotrexate, bleomicina, actinomicina, ciclofosfamida, etopósido), PVB (cisplatino, vinblastina, bleomicina) y BEP (bleomicina, etopósido, cisplatino), sin embargo la droga principal es el cisplatino. (Tewari K) (Ezzat A) (Gershenson D.). Ya que las supervivencias se encuentran entre el 89 y 97% con esquemas basados en este fármaco.(Ezzat A.) (Gillian M)

Ahora bien, el tipo más frecuente de tumor germinal de ovario es el disgerminoma con incidencias entre 60 y 70% . El 80 al 85% se presentará en mujeres menores de 30 años. Y estarán confinados al ovario entre un 70 y 75%. (Tewari K.) Por otro lado el disgerminoma puro tiene una diseminación de predominio linfático, es más sensible a radioterapia y quimioterapia, situación que probablemente le confiere mejor pronóstico. (Zinser J)

Por lo que al considerar las diferencias de comportamiento biológico entre los grupos de disgerminoma y no disgerminoma, ¿es posible ofrecer tratamientos con la misma efectividad y menor toxicidad?.

Observemos que ha sucedido en el tratamiento del seminoma (neoplasia maligna germinal del testículo con características semejantes al disgerminoma puro) los estudios de Peckham, Stanton, Fossa, Loehrer en enfermedad avanzada reportaron supervivencias entre el 78 y 92% con la utilización de BEP, PVB y VAB-6. El grupo de Logothetis alcanzó supervivencias del 92% con la utilización de cisplatino y ciclofosfamida. Finalmente los estudios de Horwich y Oliver, quienes emplearon esquemas monodroga con caboplatino y cisplatino respectivamente reportaron supervivencias del 91 y 85%.

En nuestro Instituto, para los pacientes con seminoma etapas IIC y III los resultados han sido satisfactorios con la utilización de cisplatino y ciclofosfamida. (Castañeda O., Martínez Cedillo) (Zinser J).

Hipotesis: ¿Esta combinación se puede extrapolar al disgerminoma puro?

Objetivos

- **Evaluar la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología en el tratamiento de tumores germinales de ovario tipo disgerminoma puro.**
- **Determinar la eficacia y seguridad de la combinación de Cisplatino y Ciclofosfamida para el tratamiento de pacientes con disgerminoma puro.**
- **Identificar el número de ciclos necesarios de acuerdo a la extensión de la enfermedad.**
- **Valorar el estado de la fertilidad en las pacientes que recibieron esta combinación.**
- **Determinar el significado de la lesión residual por métodos de imagen al finalizar el tratamiento.**

Material y Métodos

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de tumor germinal de ovario tipo disgerminoma puro, en el periodo comprendido entre 1985 al 2000.

Sólo se excluyó aquellas pacientes que se perdieron después de la primera consulta en el Hospital.

Durante su evaluación inicial se estadificó a las pacientes de acuerdo a la propuesta de la FIGO tomando en cuenta los hallazgos referidos por el cirujano durante el procedimiento quirúrgico, el resultado de patología de la cirugía realizada independientemente del tipo de cirugía, así como el análisis citológico de ascitis o lavado peritoneal.

A todas las pacientes se les realizó exámenes de laboratorio como biometría hemática completa, pruebas de función hepática, química sanguínea, niveles de alfafetoproteína, fracción beta de gonadotropina coriónica humana, DHL; además radiografía posteroanterior de tórax y tomografía de abdomen y pelvis.

Se revisó nuevamente el diagnóstico histológico por los patólogos del Instituto. Y se definió disgerminoma puro como el hallazgo morfológico de esta entidad, asociado a una elevación de FBGCH (en caso de presentarse) no mayor de 100 ud-ml, y sin elevación de la alfafetoproteína.

Una vez hecha la evaluación de ingreso, se decidió tratamiento de acuerdo al estadio, hallazgos de los estudios de laboratorio y gabinete, y momento histórico.

Las pacientes en el grupo de radioterapia recibieron a abdomen total la dosis de 23.1Gy (19.5Gy a 26.4Gy) y a pelvis total 45.2Gy (40Gy - 50.3Gy) fraccionamiento habitual de 1.2Gy al día.

Las pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia, fueron separadas en dos grupos aquellas con Enfermedad Medible (presencia de actividad tumoral por tomografía, y-o FBGCH elevada) y Sin Enfermedad Medible (tomografía de

abdomen y pelvis sin evidencia de actividad tumoral y FBGCH negativa) Dos pacientes recibieron tratamiento de inducción por considerarse portadoras de enfermedad voluminosa (tumor palpable de 20cm, adenopatías supraclaviculares o inguinales)

El esquema de quimioterapia utilizado fue Cisplatino-Ciclofosfamida (CDDP-CFA)

Aplicado de la siguiente manera:

-FASE A:

- Cisplatino 100mg-m² días 1,8, 15
 - Ciclofosfamida 1000mg-m² día 1
- (Descanso de 4 semanas)

-FASE B:

- Cisplatino 100mg-m² días 42,49.
- Ciclofosfamida 1000mg-m² día 42.

La respuesta se valoró después de la fase A y la fase B del ciclo, con base a marcadores tumorales y tomografía de abdomen y pelvis. Respuesta completa fue definida como la total desaparición de las lesiones clínicas o radiográficas y la normalización de la FBGCH.

Respuesta parcial fue definida como una disminución de cuando menos el 50% de las lesiones clínicas o radiográficas.

Dos pacientes de este grupo recibieron otro tipo de quimioterapia, cuyo análisis no se realizó en este trabajo.

Al finalizar el tratamiento se inició vigilancia.

El seguimiento fue con marcadores tumorales y radiografía de tórax mensuales durante el primer año, posteriormente cada 2 meses en el segundo año, cada tres

meses en el tercer año, cada 4 a 6 meses en el 4to año y a partir del 5to año de manera anual. De igual forma se realizó tomografía de abdomen y pelvis a todas las pacientes cada 6 meses durante los primeros 4 años y posteriormente de manera anual.

De 32 pacientes se obtuvo información del estado de la fertilidad. Misma que fue valorada con la presencia de amenorrea secundaria durante el tratamiento, la normalización de los periodos menstruales al terminar la quimioterapia, y la viabilidad de lograr un embarazo a término sin complicaciones.

Se realizaron pruebas de estadística descriptiva como media, desviación estándar, intervalos, porcentajes. Las curvas de supervivencia fueron calculadas con intención a tratar.

Se intentó encontrar factores pronósticos asociados, sin embargo dada la excelente supervivencia del grupo ningún factor fue representativo.

El grupo que ingresó al Instituto con enfermedad recurrente posterior a un tratamiento fue descrito de manera independiente.

La toxicidad a la quimioterapia fue evaluada de acuerdo a los criterios del NCI (Instituto Nacional de Cáncer), y sólo se tomaron en cuenta los niveles III y IV.

Resultados

Se recibieron 183 pacientes en el Instituto con diagnóstico de tumor germinal de ovario en el periodo comprendido entre 1985 y 2000. Cumplieron con los criterios de disgerminoma puro 112 pacientes, de las cuales 24 fueron excluidas del análisis ya que se perdieron sin haber recibido algún tipo de tratamiento, después de la primera consulta en el Hospital.

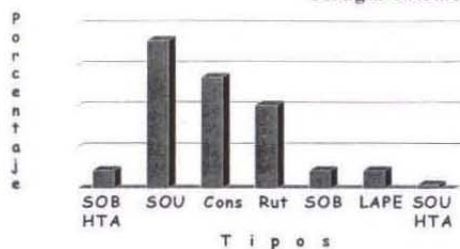
De las 88 pacientes evaluadas, 81 pacientes habían recibido un tratamiento quirúrgico previo a su ingreso y 7 eran vírgenes a tratamiento. Al finalizar la evaluación inicial: 10 pacientes quedaron en vigilancia, 11 recibieron radioterapia, 59 quimioterapia y 8 pacientes tenían enfermedad recurrente a su llegada al Instituto.

De manera global sólo el 8% de las pacientes tuvo como médico de primer contacto un oncólogo. El síntoma pivote fue el dolor, el cual se presentó de manera aguda en 28.4%, subaguda 25% y crónico en 32.9%. Se encontró una asociación con el embarazo en el 11.4%. Bilateralidad en el 12.5% y FBGCH elevada en un 5.6%.

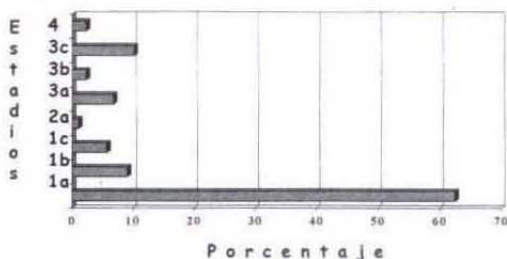
La mayor incidencia se presentó entre los 16 a 25 años con un 62.6% , el 30% tenía un tamaño tumoral entre 11 a 15 cm.

Los estadios y el tipo de cirugía realizados se observan en las gráficas 1 y 2

Características de la Población Cirugía Inicial



Características de la Población Estadios



Es necesario mencionar que el 63% de las pacientes fue sometida a un procedimiento quirúrgico con preservación de útero y anexo contralateral.

En el grupo de vigilancia el 100% esta vivo hasta julio del 2002. 8 pacientes tuvieron estadio clínico 1a. Se realizó rutina de ovario completa en 3 pacientes. Tres cirugía conservadora y 4 con salpingo-ovorectomía unilateral.

Para el grupo de radioterapia, 6 fueron sometidas a rutina de ovario completa, 4 pacientes son estadio 1a, hay dos pacientes perdidas. El resto se encuentran vivas libres de actividad tumoral hasta la fecha de corte julio 2002.

Cincuenta y nueve pacientes recibieron quimioterapia, 57 de forma postoperatoria y 2 en la modalidad de inducción en quienes al concluir la fase A y B de CDDP-

CFA, se realizó cirugía conservadora. Ambas pacientes se encuentran vivas y libres de actividad tumoral. (julio 2002)

En la variante postoperatoria (57 pacientes) 55 pacientes recibieron CDDP-CFA y 2 otros esquemas.

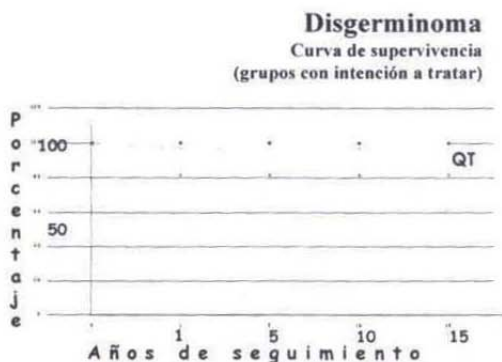
Estas 55 pacientes en estatus postoperatorio, fueron agrupadas en : 23 con enfermedad medible y 32 sin enfermedad medible.

Todas las pacientes sin enfermedad medible (32) recibieron la fase A del ciclo de CDDP-CFA, al término de ésta, 15 pacientes iniciaron vigilancia y 17 pacientes completaron la fase B del ciclo, para después quedar en observación.

La curva de supervivencia para estas pacientes sin enfermedad medible fue del 100% tanto para el grupo que sólo recibió la fase A como en las que recibieron ambas fases. La mediana de seguimiento es de 69.5 meses.

En cuanto al grupo con enfermedad medible, las 23 pacientes recibieron la fase A del ciclo de CDDP-CFA después del periodo de descanso se valoró respuesta. Aquellas con respuesta completa (10 casos) recibieron la fase B e iniciaron vigilancia. A 13 pacientes restantes todas con respuesta parcial se les propuso la fase B del ciclo. Dos pacientes se perdieron sin recibir la fase B. Durante la nueva evaluación de la respuesta, 3 pacientes alcanzaron respuesta radiológica completa y entraron en seguimiento y en 8 pacientes se documentó respuesta parcial por tomografía.

De este grupo, el 50%(4) fue a resección del residual, y en todas las pacientes el estudio histológico mostró respuesta patológica completa (fibrosis o necrosis). Por otro lado el otro 50% se mantuvo en vigilancia y hasta julio del 2002 , todas las pacientes se encuentran vivas y sin evidencia de actividad tumoral.



En 32 pacientes se obtuvieron datos relacionados a la fertilidad. Se presentó amenorrea secundaria durante el tratamiento en 50% de las pacientes (16); de las cuales 15 recuperaron la normalidad de sus periodos menstruales (93%).

Hasta la fecha de corte 15 mujeres han tenido embarazos a término sin complicaciones y todas con productos sanos.

Finalmente 8 pacientes llegaron al Instituto con enfermedad recurrente. Todas habían sido tratadas con cirugía y ninguna recibió algún tipo de tratamiento adyuvante. De acuerdo al reporte de envío todas habían presentado tumores confinados al ovario.

El tiempo promedio de recurrencia fue de 14 meses con rangos de un mes hasta dos años.

El 100% de las pacientes presentó dolor abdominal como síntoma inicial, el 75% tenía tumor palpable en abdomen, el 25% presentó afección pélvica, 25% adenopatías supraclaviculares, 65% niveles altos de FBGCH, ninguna elevó alfafetoproteína, ninguna presentó actividad en parénquima pulmonar o ganglios mediastinales.

Las pacientes recibieron tratamiento multimodal, sin embargo el 50% falleció.

Las características de las pacientes no rescatadas se presentan en la gráfica 3.

**Disgerminoma.Grupo Recurrentes.
Características**

Pte	tumor fijo abd	>20 cm	ganglio SC
1)	+	+	+
2)	+	+	-
3)	+	+	-
4)	+	+	+

**Disgerminoma.Grupo Recurrentes.
Características**

Pte	fb HGC	DHL	Creatinina
1)	579	(-)	1.3
2)	92	4347	4.0
3)	13	(-)	0.9
4)	480	2973	4.9

Discusión

Es necesario resaltar que de las 88 pacientes analizadas, actualmente hay 80 vivas, 4 perdidas sin enfermedad y 4 fallecidas del grupo de enfermedad recurrente.

Esta es una de las series más grandes de disgerminoma puro, donde el 63% de los casos tiene cirugía conservadora. De acuerdo a los resultados en supervivencia y a lo encontrado en revisiones previas como Bargallo E., Casey C, Low, se confirma que la cirugía conservadora no afecta la supervivencia. De ahí que la cirugía conservadora además de contribuir al diagnóstico, permite preservar la fertilidad.

Hay cuatro puntos que analizaremos: los resultados con este esquema de quimioterapia, la toxicidad asociada al tratamiento, la fertilidad y las opciones terapéuticas para el estadio IA.

El esquema de quimioterapia con cisplatino y ciclofosfamida en esta serie alcanza supervivencias a 5 años del 97% tomando en cuenta las 2 pacientes perdidas sin enfermedad; al considerar sólo las pacientes con seguimiento la curva es del 100% con una mediana de seguimiento de 69.5 meses.

Los resultados publicados con BEP van del 93 al 96%(Gershenson D)(Williams S), para VAC se han reportado series desde el 54 al 92%(Bradof J)(Culine S)(Taylor M) y para PVB se destaca un 85% de pacientes vivas a 5 años (Carlson R).

En este estudio se encontró toxicidad gastrointestinal superior grado III en un 13% de las pacientes mientras que con BEP la incidencia se reporta desde un 12 hasta un 25%. En cuanto a la neutropenia grado IV no complicada se presentó en el 1.6% de los casos cuando en las series con BEP alcanza desde un 20 a 25%. Se documentó neutropenia y fiebre sólo en una paciente que representa el 0.4% al compararlo con los reportes de BEP que van de un 7.6% al 11%, claramente son menores. El resto de toxicidades no resultaron relevantes. (Gershenson D) (Mayordomo J) (Williams S)

Por otro lado en este grupo no se ha reportado hasta el momento evidencia de segundas neoplasias asociadas al tratamiento.

Fertilidad: En esta serie el 50% de las pacientes evaluadas (32) han tenido un embarazo a término satisfactorio. Se presentó amenorrea secundaria en el 50% de las pacientes de las cuales el 93% recuperó sus periodos menstruales normales.

El tratamiento con quimioterapia para aquellas pacientes con enfermedad medible posterior a un tratamiento quirúrgico conservador no es motivo de debate.

Como se comentó el 70 al 75% de las pacientes se presentan en estadio I, y en esta serie el 62.5% tenía estadio Ia. De ahí la necesidad de plantear las siguientes interrogantes: ¿Es suficiente el tratamiento quirúrgico?, si se decide tratar ¿Cuál tratamiento es preferible radioterapia o quimioterapia?

En el trabajo de Dark G. las pacientes quedaron en vigilancia después del tratamiento quirúrgico, este grupo reporta un 20 a 25% de recurrencias para las pacientes con disgerminoma Ia, sin embargo los porcentajes varían desde un 17 a un 53%(Schwartz, Gershenson, Asadourian). Se piensa que esta alta recurrencia deriva de un estadiaje inadecuado, sobre todo en el tiempo en que la tomografía no era accesible. En nuestro grupo quedaron en vigilancia 8 pacientes con estadio Ia y 2 pacientes con estadio Ib quienes hasta el momento se encuentran libres de enfermedad.

Cuando estas pacientes recaen, los porcentajes de rescate no son tan satisfactorios como en los tumores germinales de testículo donde las cifras van del 97 al 100% (Horwich)

En el caso de enfermedad recurrente por cáncer de ovario germinal, los porcentajes reportados de rescate van desde un 60 hasta 71%. (Taylor, Gordon, Simón, Casey, Low) Porcentajes definitivamente bajos si se considera que esta neoplasia puede ser potencialmente curable.

En nuestro medio en ocasiones no se cuentan con los elementos necesarios para determinar una adecuada etapificación, por lo que un tratamiento adyuvante eficaz, poco tóxico, que preserve la fertilidad como el CDDP-CFA utilizado en nuestra serie, es una alternativa terapéutica.

¿Cuántos ciclos de quimioterapia son necesarios?

Hasta el momento no está bien definido el número de ciclos de quimioterapia que las pacientes deben de recibir, el grupo de Williams en Indianapolis y el grupo de Gershenson en el MD Anderson recomiendan tres ciclos de BEP. En nuestra serie se obtienen los mismos resultados con menor toxicidad, menor tiempo de tratamiento y menor costo. Con la aplicación de la fase A y fase B del ciclo para aquellas pacientes con enfermedad medible y sólo la fase A para las pacientes sin enfermedad medible.

¿Cuál es el manejo de la lesión residual por imagen?

Esta serie es una de las pocas que contemplan ese aspecto, no hay una política establecida para estos casos. Sin embargo al considerar que el 100% de las pacientes llevadas a segunda vista tienen fibrosis o necrosis (Williams S) y que los hallazgos quirúrgicos en la resección de los residuales de nuestra serie fue en un 100% respuesta patológica completa, asociado además a una supervivencia del 100% de aquellas pacientes que no fueron llevadas a cirugía. Podemos concluir que la lesión residual por imagen no afecta la supervivencia.

Finalmente, es difícil obtener factores pronósticos en una serie con supervivencias entre el 97 y 100%.

Sin embargo las muertes por enfermedad recurrente sugieren que bajo este contexto las pacientes con tumores abdominales fijos, mayores de 20cm, adenopatías supraclaviculares, afección renal, DHL y FB elevadas pudieran asociarse a una posibilidad mayor de falla terapéutica.

Conclusiones

- El disgerminoma puro es una neoplasia potencialmente curable.
- La cirugía conservadora no compromete la supervivencia.
- El esquema de Cisplatino y Ciclofosfamida en la modalidad de Fase A y Fase B es un esquema seguro, con poca toxicidad, que no altera el potencial de fertilidad y ofrece supervivencias globales del 97%.
- Para las pacientes con enfermedad medible después de cualquier procedimiento quirúrgico el aplicar la Fase A y Fase B del ciclo es un tratamiento óptimo. En caso de lesión residual por tomografía, se demostró que la posibilidad de encontrar fibrosis o necrosis es del 100% por lo que no amerita su resección.
- En el caso de las pacientes sin enfermedad medible posterior a una cirugía pueden recibir únicamente la Fase A del ciclo con supervivencias del 100%.
- El tratamiento potoperatorio con radioterapia es eficaz, sin embargo afecta la fertilidad de las pacientes.
- Para el estadio la bien documentado, las pacientes tienen la opción de ser observadas, con un riesgo de recurrencia de 20-25%. Los porcentajes de rescate varían desde un 47 al 71%

Bibliografia

- 1.-Björkholm E. Dysgerminoma. *Cancer* 1990;65:38-44.
- 2.-Bradof J. Germ Cell Malignancies of the Ovary. *Cancer* 1982;50:1070-75.
- 3.-Carlson R. Combination Cisplatin, Vinblastine, and Bleomycin Chemotherapy For Malignant Germ-Cell Tumors of the Ovary. *J Clin Oncol* 1983;1(10):645.
- 4.-Ezzat Adnan. Malignant Ovarian Germ Cell Tumours. A Survival and Prognostic Analysis. *Acta Oncol* 1999; 38(4):455.
- 5.-Casey C. Dysgerminoma: The Role of Conservative Surgery. *Gyne Onco* 1996;63:352.
- 6.-Culine S. Cisplatin-Based Chemotherapy in the Management of Germ Cell Tumors of the Ovary: The Institut Gustave Roussy Experience. *Gyne Oncol* 1997;64:160.
- 7.-Dark G. Surveillance Policy for Stage I Ovarian Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 1997;15 (2)620.
- 8.-De Palo G. Germ Cell Tumors of the Ovary: The Experience of the National Cancer Institute of Milan. *Dysgerminoma. Int J Rad Oncol Biol Phys* 1987;13(6):853.
- 9.-Gershenson D. Management of Early Ovarian Cancer: Germ Cell and Sex Cord-Stromal Tumors. *Gyne Oncol* 1994;55:S62.
- 10.-Gershenson D. Update on Malignant Ovarian Germ Cell Tumors. *Cancer* 1993;71:1581
- 11.-Gershenson D. Treatment of Malignant Germ Cell tumors of the Ovary With Bleomycin, Etoposide and Cisplatin. *J Clin Oncol* 1990;8 (4):715.
- 12.-Gillian M. Current Therapy for Dysgerminoma of the Ovary. *Obstet Gynecol* 1987;70(2):268.
- 13.-Gordon A. Dysgerminoma: Review of 158 Cases from de Emil Novak Ovarian Tumor Registry. *Obstet Gynecol* 1981;58:497.
- 14.-Horwich A. Simple Nontoxic Treatment of Advanced Metastatic Seminoma with Carboplatin. *J Clin Oncol* 1989;7(8):1150.
- 15.- Logothetis C. Cyclophosphamide and sequential cisplatin for advanced seminoma: long-term followup in 52 patients. *J Urol* 1987;138:789.
- 16.-Low J. Conservative Surgery to Preserve Ovarian Function in Patients with Malignant Ovarian Germ Cell Tumors. *Cancer* 2000; 89:391.

- 17.-Mayordomo J. Ovarian and extragonadal malignant germ-cell tumors in females: A single-institution experience with 43 patients. *Ann Oncol* 1994;5:225.
- 18.-Sagae S. Surgery for Germ Cell Tumors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:76.
- 19.-Schwartz P. Ovarian Germ Cell Malignancies: The Yale University Experience. *Gyne Oncol* 1992;45:26.
- 20.-Segelov E. Cisplatin-Based Chemotherapy for Ovarian Germ Cell Malignancies: The Australian Experience. *J Clin Oncol* 1994;12(2):378.
- 21.-Taylor M. Vinblastine, Bleomycin and Cisplatin in Malignant Germ Cell tumors of the Ovary. *Cancer* 1985;56:1349.
- 22.-Tewari K. Malignant Germ Cell Tumors of the Ovary. *Obstet Gynecol* 2000;95:128.
- 23.-Williams S. Adjuvant Therapy of Ovarian Germ Cell Tumors With Cisplatin, Etoposide, and Bleomycin: A Trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12(4):701.
- 24.- Williams S. Chemotherapy of Advanced Dysgerminoma: Trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1991;9(11):1950.