



Laporan Kasus

Diterima : 5 Februari 2021

Direview : 10 Februari 2021

Dimuat : April – Juli 2021

Laporan Kasus : Pubertas Dini Akibat Kanker Ovarium Tipe Embrional

Subandi Reksohusodo^{1*)}

^{1*)} Divisi Onkologi Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya / RS Universitas Brawijaya, Email: desobg@gmail.com, Tlp: +6281901113555

ABSTRACT

Embryonic cell carcinoma (EC) is the first pluripotent cell identified and originates from a germ cell tumor called teratocarcinoma. Although rare, embryonal carcinoma is one of the most malignant cancers that can be found in the ovary.

In this case report, a 4.5 year old girl was diagnosed with embryonal ovarian carcinoma after experiencing menstrual complaints for three months and developing pubic hair and breasts. Then the patient underwent a limited staging laparotomy. The results of clinical examination, radiology, and anatomical pathology showed results according to embryonal ovarian cancer. Chemotherapy with bleomycin etoposide and cisplatin for 3 cycles at 3 week intervals was performed after surgery. From this case, it can be concluded that physical examination and other examination are needed to diagnose embryonal ovarian cancer correctly.

Keywords: embryonal carcinoma, embryonal ovarian carcinoma

ABSTRAK

Sel karsinoma embrional (EC) adalah sel pluripoten pertama yang teridentifikasi dan berasal dari tumor sel benih yang disebut teratokarsinoma. Meskipun jarang, karsinoma embrional adalah salah satu kanker paling ganas yang dapat ditemui di ovarium.

Dalam laporan kasus ini, seorang anak perempuan berusia 4,5 tahun didiagnosis menderita karsinoma ovarium tipe embrional setelah mengalami keluhan menstruasi selama tiga bulan serta mulai berkembang rambut kemaluan dan payudara. Kemudian pasien menjalani laparotomi staging terbatas. Hasil pemeriksaan klinis, radiologi, dan patologi anatomi menunjukkan hasil sesuai kanker ovarium tipe embrional. Kemoterapi dengan bleomisin etoposide dan cisplatin sebanyak 3 siklus dengan interval 3 minggu dilakukan setelah operasi. Dari kasus ini dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan fisik dan penunjang sangat diperlukan untuk menegakkan diagnosis kanker ovarium tipe embrional dengan tepat.

Kata kunci: karsinoma embrional, karsinoma ovarium embrional

*Korespondensi: Subandi Reksohusodo. Surel: desobg@gmail.com

PENDAHULUAN

Karsinoma embrional adalah sel tumor benih yang ditandai dengan sel epitel primitif dengan penanda pleomorfisme dan berbagai pola histologis.³ Karsinoma embrional adalah salah satu sel tumor benih yang paling umum. Insiden puncak terjadi pada orang berusia 20-30 tahun. Ini sangat jarang terjadi pada bayi. Sekitar 3-10% tumor sel benih murni adalah karsinoma embrional, dan karsinoma embrional hadir di lebih dari 80% tumor sel benih campuran.⁴

Sementara itu, tumor sel benih ovarium diduga berasal dari transformasi patogen sel benih ovarium pada berbagai tahap perkembangan. Tumor sel benih menyumbang 20% hingga 25% dari semua neoplasma ovarium pada wanita. Mayoritas adalah teratoma matur yang merupakan neoplasma jinak. Hanya 3% hingga 5% dari semua tumor sel benih pada wanita yang ganas, di mana mayoritas adalah disgerminoma, teratoma imatur, dan tumor *yolk sac* dalam bentuk murni atau sebagai bagian dari tumor sel benih campuran, semua terjadi pada pasien muda. Transformasi ganas tipe somatik dalam teratoma dewasa jarang terjadi dan sesuai dengan tambahan 1% hingga 2% kasus; kasus tersebut ditemui terutama pada pasien yang lebih tua.⁵

LAPORAN KASUS

Seorang anak perempuan berusia 4,5 tahun datang ke dokter kandungan dengan keluhan mengalami menstruasi dan perkembangan payudara dan rambut kemaluan. Menstruasi

pertama kali yaitu tiga bulan yang lalu dan berlangsung selama 5 hingga 7 hari setiap bulan sebanyak 2 hingga 4 pembalut wanita per hari. Menstruasi tidak disertai dengan dismenore. Tidak ada keluhan lain yang ditemukan.

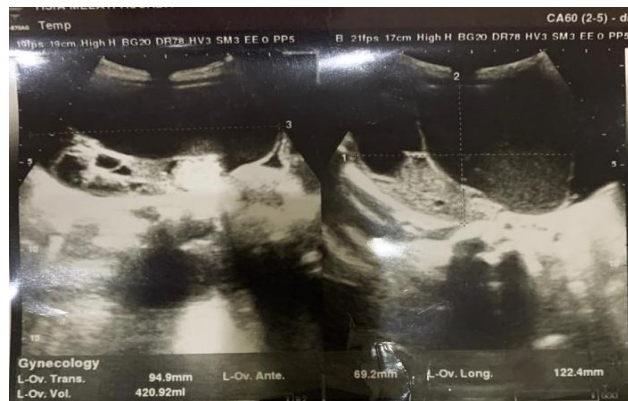
Pemeriksaan fisik menunjukkan kesadaran compos mentis (GCS E4V5M6) dan tidak ditemukan kelainan. Perkembangan payudara dan rambut kemaluan dievaluasi dengan *tanner stadium* dan menunjukkan *stadium* 1. Hasil pemeriksaan laboratorium darah tidak menunjukkan kelainan, laktat dehydrogenase (526 U/L), alfa-fetoprotein (0,89ng/mL), dan beta hCG (<1mIU/mL). Hasil pemeriksaan ultrasonografi di rumah sakit menunjukkan ukuran rahim normal (4,5 cm), kondisi normal pada ovarium kiri dan adnexa kiri, massa kista multilokuler yang ditemukan di adnexa kanan (20 cm) dengan tepi tidak teratur dan beberapa bagian padat (5 bagian) dengan neovaskularisasi intra tumor, bagian padat terbesar adalah 6 cm.

Pasien didiagnosis dengan neoplasma ovarium kistik curiga ganas. Kemudian pasien menjalani operasi laparotomi eksploratif, salphingo-oophorectomy dextra dan omentectomy. Selama proses laparotomi, ditemukan kelenjar getah bening pelvis bilateral, kelenjar getah bening paraaorta, hepar, dan peritoneum dalam kondisi normal. Massa kemudian dikirim dan diperiksa di Laboratorium Patologi Anatomi dan menunjukkan gambaran karsinoma embryonal, tumor terbatas dalam kapsul dengan ukuran 13 cm di ovarium kanan dan bilasan cairan

peritoneum tidak didapatkan adanya sel-sel ganas.

Setelah menjalani operasi, pasien didiagnosis dengan kanker ovarium tipe embryonal stadium IA,

pasien kemudian menjalani kemoterapi dengan bleomisin etoposide dan cisplatin sebanyak 3 siklus dengan interval 3 minggu.



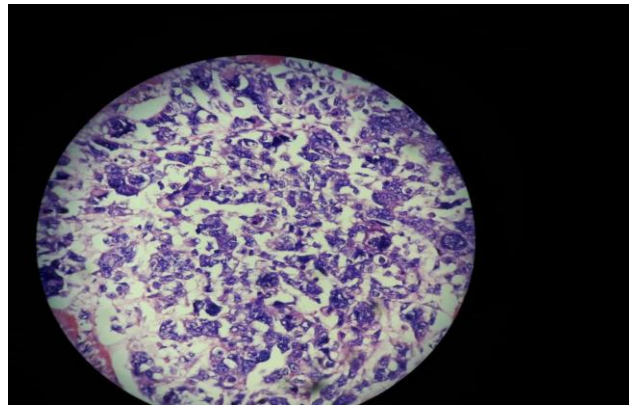
Keterangan: Terlihat massa kista multilokuler yang ditemukan di adnexa kanan (20 cm) dengan tepi tidak teratur dan beberapa bagian padat (5 bagian)

Gambar 1. Hasil pemeriksaan ultrasonografi



Keterangan: Berat 700 gram. Ovarium berupa kista multilokuler sebagian padat abu-abu kekuningan rapuh (30%), tuba bagian kistik berisi cairan kekuningan, ukuran 13x10x7 cm, tebal dinding 2-5 mm. Tuba melekat 10 cm, diameter 5 mm.

Gambar 2. Makroskopis bahan operasi ovarium tuba kanan



Keterangan: Ovarium terdapat sel ukuran sedang dan besar bulat oval kromatin inti kasar, tepi inti tidak rata dengan sitoplasma cukup luas batas tidak jelas. Pleomorf inti sedang berat. Mitotic index >10/10 HPF. Tuba tidak didapatkan sel tumor.

Gambar 3. Mikroskopis bahan operasi ovarium tuba kanan

DISKUSI

Dalam ovarium, karsinoma embrional cukup langka, sebesar sekitar tiga persen terdiri dari tumor sel benih ovarium. Usia rata-rata saat ditegakkan diagnosis adalah 15 tahun. Tumor sel benih ovarium relatif jarang, membentuk kurang dari 10% kanker ovarium secara keseluruhan. Hanya 2% hingga 3% tumor sel benih yang ganas. Tumor ini berasal dari sel benih primitif dan kemudian secara bertahap berdiferensiasi untuk meniru jaringan perkembangan yang berasal dari embrio (ektoderm, mesoderm, endoderm), dan jaringan ekstraembrio (kapsul kuning telur dan trophoblast). Tumor sel benih yang berasal dari ovarium memiliki pasangan yang homolog pada testis.⁶ Karsinoma embrional murni sangat langka, lebih sering terjadi sebagai komponen tumor sel benih campuran. Mereka terdiri dari sel-sel embrio primitif.²

Gejala dan tanda-tanda bervariasi, termasuk pubertas prekoks dan pendarahan rahim

yang abnormal (meningkat, berkurang atau tidak ada).⁷ Tumor ini umumnya tumor dengan ukuran besar dan unilateral, dengan diameter median 17 cm. Mungkin ada peningkatan dalam serum *beta human chorionic gonadotropin* (hCG) dan *alpha fetoprotein* (AFP) tetapi keduanya akan berhubungan atau menandakan adanya tumor lain, (misalnya tumor *yolk sac*).⁸

Prekositas isoseksual dapat disebabkan oleh produksi *beta-human gonadotropin chorionic* (HCG) ektopik oleh sel tumor. Tumor sel benih mengeluarkan penanda biologis (β -HCG dan α -fetoprotein [AFP]) yang dapat diukur dalam serum dan berfungsi sebagai alat untuk memantau hasil perawatan dan untuk mendeteksi kekambuhan subklinis. Tumor sinus endodermal untuk tumor *yolk sac* mengeluarkan AFP, sementara koriokarsinoma menghasilkan β -HCG. Karsinoma embrional dapat mengeluarkan β -

HCG dan AFP tetapi paling sering β -HCG.⁹

Banyak tumor sel benih menghasilkan penanda serum yang spesifik dan cukup sensitif untuk digunakan secara klinis untuk mengikuti perkembangan penyakit, tetapi diagnosis awal sebagian besar didasarkan pada pencitraan melalui ultrasonografi atau *computed tomography* (CT). Pada penyakit tahap awal tujuannya adalah untuk meminimalkan toksisitas tanpa mengurangi efektifitas pengobatan.¹⁰ Pada operasi, ada perpanjangan tumor di luar ovarium dalam 40% kasus. Diagnosis definitif ditegakkan berdasarkan hasil histologi pada saat eksisi bedah. Secara preoperatif, diagnosis disarankan ditegakkan oleh temuan massa adneksal pada pemeriksaan atau pencitraan panggul dan peningkatan penanda serum spesifik tumor.¹¹ Fitur makroskopis dan histologis tumor ini mirip dengan yang terlihat di testis.⁷

Pembedahan adalah langkah awal untuk mendapatkan diagnosis definitif dan memberikan perawatan awal pasien dengan tumor sel benih ganas pada ovarium. Karena tumor ini paling sering hadir pada pasien usia reproduksi, harus ada penekanan pada pemeliharaan atau terjaganya kesuburan. *Fertility-sparing surgery* tampaknya aman dan telah menunjukkan kelangsungan hidup yang sangat baik setelah evaluasi jangka panjang. Beberapa laporan telah menunjukkan hasil yang setara dengan pasien yang menjalani histerektomi dengan salpingo-oophorectomy bilateral.¹²

Karena sekitar 60% tumor ini terbatas pada satu ovarium pada saat operasi, salpingo-oophorectomy unilateral direkomendasikan pada wanita yang menginginkan kesuburan di masa depan. Jika kedua ovarium terlibat — seperti yang terjadi pada 10% hingga 15% disgerminoma — salpingo-oophorectomy bilateral dapat diindikasikan, tetapi setiap upaya harus dilakukan untuk menjaga kesuburan.¹³ Rahim hampir selalu dapat diamankan, karena biasanya tidak terlibat. Oleh karena itu, reproduksi yang dibantu dengan sel telur donor dapat dimungkinkan di masa depan bagi pasien yang membutuhkan pengangkatan ovarium bilateral. Jarang ditemukan adanya keterlibatan serosal pada rahim yang tersebar luas dan membutuhkan histerektomi.⁹

Strategi pengawasan untuk pasien dengan tumor sel benih ovarium ganas stadium I yang ditata laksana dengan operasi hanya diperlukan pengukuran penanda serum alpha-fetoprotein (AFP) dan beta human chorionic gonadotrophin (β -HCG) setiap 3 minggu hingga minggu ke-9, setiap bulan dari bulan 2 hingga 6, dan setiap 3 bulan dari bulan 6 hingga 24. Pasien dalam pengawasan yang penanda tumor serumnya gagal menurun pada tingkat yang diharapkan setelah operasi awal atau memiliki bukti radiologis bahwa mengalami kekambuhan dipindahkan ke tingkatan berisiko menengah.

Kemoterapi untuk pasien berisiko menengah terdiri dari tiga siklus PEB terkompresi. Rejimen terkompresi meliputi: cisplatin 33,3 mg/m² pada hari 1 hingga 3;

etoposide 167 mg/m² pada hari 1 hingga 3; dan bleomycin 15 U/m² pada hari 1.¹⁴

Sebuah tinjauan baru-baru ini di mana pasien menjalani *staging* komprehensif menunjukkan bahwa tidak ada pasien *stadium* IA yang kambuh selama observasi tanpa kemoterapi adjuvant, sementara sekitar 40% pasien yang tidak dilakukan *staging* tetapi secara klinis menunjukkan *stadium* I mengalami kekambuhan. Namun, tumor sel benih sangat kemosensitif, oleh karena itu sebagian besar pasien yang tidak diobati dan kambuh dapat diselamatkan dengan kemoterapi dengan kelangsungan hidup yang sangat baik terlepas dari tingkat *staging* bedah awal.¹⁵ Ini telah digunakan sebagai bukti rekomendasi untuk menghindari *staging* bedah komprehensif dengan limfadenektomi dan operasi yang diulang semata-mata untuk tujuan *staging* komprehensif ketika diagnosis dibuat pasca operasi. Selain itu, berdasarkan kemosensitivitas OGCTs yang diketahui, operasi reduktif tumor yang luas dapat dibatasi untuk menghindari peningkatan morbiditas atau pemulihan pasca operasi yang panjang dengan keterlambatan kemoterapi berikutnya.¹⁵

Kunjungan pengawasan setelah perawatan aktif harus terdiri dari riwayat, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan panggul, pencitraan, dan penanda tumor yang relevan setiap triwulan selama 2 tahun pertama dan 2 tahun selama 3 tahun tambahan. Sebagian besar pasien dengan OGCTs sembuh, tetapi ketika mereka kambuh, sebagian besar muncul dalam 1 tahun setelah

diagnosis; kekambuhan sangat jarang terjadi setelah 2 tahun. Peningkatan penanda tumor sensitif untuk penyakit kambuhan dan harus segera dilakukan evaluasi dengan pencitraan. Sangat penting bahwa biopsi atau reseksi mengkonfirmasi diagnosis penyakit yang mengalami kekambuhan, karena teratoma yang immatur dapat kambuh dengan elemen jinak matur atau dengan gliosis jinak, keduanya tidak mewakili terulangnya penyakit ganas dan tidak memerlukan kemoterapi. Reseksi bedah dapat menghasilkan beberapa keberhasilan dan merupakan pertimbangan pada pasien dengan teratoma yang immatur.⁹

Risiko tumor pecah sebelum atau pada saat operasi signifikan, dengan potensi kontaminasi rongga perut. Karena risiko keganasan untuk neoplasma ovarium pada masa kanak-kanak dan remaja hanya 10% hingga 20%,¹⁶ seorang ahli bedah mungkin gagal mempertimbangkan kemungkinan keganasan pada saat operasi, mengakibatkan *staging* yang tidak lengkap, terutama kegagalan untuk mendapatkan sitologi peritoneal. Sebuah studi dari *Centre Leon Berard* dan *Institut Curie* di Prancis¹⁷ meneliti dampak *staging* yang tidak lengkap terhadap risiko kambuh pada 38 pasien (usia 0,4 hingga 27,9 tahun) dengan MOGCT stadium I. Analisis retrospektif mengungkapkan *staging* yang tidak lengkap dalam 56% pasien-pasien ini diklasifikasikan memiliki penyakit stadium Ix. Penelitian ini mencakup anak perempuan dengan bukti pecahnya tumor atau sitologi cairan peritoneal positif (Ic menurut *International Federation of*

Gynecology and Obstetrics staging [staging FIGO]). Pasien-pasien ini tidak akan diklasifikasikan memiliki penyakit stadium I berdasarkan kriteria COG; mereka akan diklasifikasikan memiliki penyakit stadium II dan III, dan diobati dengan kemoterapi pada saat diagnosis ditegakkan. Dalam studi Prancis, kekambuhan hanya terjadi pada pasien dengan penyakit stadium Ic atau Ix (stadium Ia, 0 dari 8; Ic, 3 dari 3; Ix, 5 dari 13 pasien). Pengelompokan peristiwa dalam kelompok-kelompok ini diketahui untuk menilai kepatuhan dengan pedoman bedah sebelum dilakukan *staging* tumor dan rencana perawatan.

Terlepas dari tantangan ini, pendekatan khusus operasi untuk MOGCT nongerminomatous anak pada usia anak perempuan < 18 tahun telah diterapkan di beberapa pusat. Studi SFOP (*Société Française d'Oncologie Pédiatrique*) dari Prancis mencakup 12 anak perempuan dengan tumor ovarium stadium I yang sama. Ada 6 kambuh, 5 menerima kemoterapi yang berhasil; ada 1 kematian akibat nonresponse terhadap terapi. Studi CCSG (*Children's Cancer Study Group*) dari Inggris termasuk 9 anak perempuan dengan tumor ovarium stadium I yang diobati dengan operasi saja. 3 mengalami kambuh, dan semuanya menjalani kemoterapi yang sukses. Kelompok MAKEI (*Maligne Keimzelltumoren*) di Jerman juga telah mengikuti strategi operasi dan pengawasan untuk MOGCTs nongerminomatous stadium I.¹⁷

Saat ini, kemoterapi kombinasi berbasis cisplatin menyebabkan penyembuhan bagi

sebagian besar wanita dengan OGCT. Secara historis, rejimen pertama yang berhasil digunakan dalam pengaturan ini adalah vincristine, dactinomycin, dan cyclophosphamide (VAC). Meskipun terapi VAC menginduksi penyembuhan pada penyakit tahap awal, kelangsungan hidup jangka panjang wanita dengan tumor lanjutan tetap kurang dari 50%.⁹

Salah satu efek jangka panjang kemoterapi, terutama bagi penyintas muda, adalah risiko untuk keganasan sekunder. Etoposide, tulang punggung rejimen BEP, dikaitkan dengan perkembangan leukemia myelogenous akut (AML) dengan translokasi kromosom khas di lokus 11q23.⁹ AML yang diinduksi Etoposide terjadi dalam waktu 2 hingga 3 tahun sejak paparan dan tergantung pada dosis dan jadwal pemberian kemoterapi. Dalam protokol GOG 78 pengujian BEP, terdapat 1 kasus AML di antara 91 pasien. Kasus tambahan limfoma didiagnosis di antara para penyintas yang dirawat pada penelitian itu, tetapi hubungan dengan pengobatan tetap tidak pasti, karena korelasi antara kemoterapi dan gangguan limfoproliferatif tidak ditetapkan.

Kemoterapi juga memiliki efek jangka panjang pada fungsi gonadal dan menyebabkan sterilitas. Usia yang lebih tua pada inisiasi terapi, dosis obat kumulatif yang lebih besar, dan durasi terapi yang lebih lama mendukung disfungsi ovarium dini. Namun, kehamilan yang sukses setelah kemoterapi kombinasi telah didokumentasikan pada pasien dengan OGCTs ganas. Dalam ulasan MDACC, 27 (68%) dari 40

pasien yang telah mempertahankan ovarium dan rahim kontralateral normal mempertahankan menstruasi reguler secara konsisten setelah selesai kemoterapi, dan 33 wanita (83%) memiliki menstruasi reguler pada evaluasi tindak lanjut.¹² 12 pasien memiliki kehamilan yang sukses. Dalam rangkaian dari Milan, 138 dari 196 pasien menjalani operasi kesuburan dan 81 diantaranya menjalani kemoterapi adjuvant. Setelah perawatan, semua kecuali 1 wanita pulih fungsi menstruasinya dan 55 konsepsi berhasil di dokumentasikan.⁹

SIMPULAN

Ditemukannya karsinoma embrional pada ovarium terbilang cukup langka, sebesar sekitar 3% terdiri dari tumor sel benih ovarium dengan usia rata-rata saat ditegakkannya diagnosis adalah 15 tahun.

Sehingga pemeriksaan fisik dan penunjang sangat diperlukan untuk menegakkan diagnosis kanker ovarium tipe embrional dengan tepat.

Pembedahan adalah langkah awal untuk mendapatkan diagnosis definitif dan memberikan perawatan awal pasien dengan tumor sel benih ganas pada ovarium. Kemudian dilanjutkan dengan kemoterapi untuk proses penyembuhan lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Embryonal Carcinoma - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2020 Oct 6]. Available from: [https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/embryonal-](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/embryonal-carcinoma)
2. Moniaga NC, Randall LM. Malignant Mixed Ovarian Germ Cell Tumor with Embryonal Component. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011 Feb 1;24(1):e1.
3. Vega-Naredo I, Loureiro R, Mesquita KA, Barbosa IA, Tavares LC, Branco AF, et al. Mitochondrial metabolism directs stemness and differentiation in P19 embryonal carcinoma stem cells. *Cell Death Differ* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2020 Oct 7];21(10):1560–74. Available from: www.nature.com/cdd
4. Poynter JN, Amatruda JF, Ross JA. Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent patients with germ cell tumors in the United States, 1975 to 2006. *Cancer* [Internet]. 2010 Oct 15 [cited 2020 Oct 7];116(20):4882–91. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ncr.25454>
5. Medeiros F, Strickland KC. Chapter 26 - Germ Cell Tumors of the Ovary. In: *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. Elsevier; 2017. p. 949–1010.
6. Katz V, Lentz G, *Gynecology* RL-, Elsevier 5th ed. Philadelphia: Mosby, 2007 undefined. Neoplastic diseases of the ovary.
7. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology - Stacey E. Mills - Google Buku [Internet]. [cited 2020 Oct 7]. Available from: <https://books.google.co.id/books?id=qm7xxwEACAAJ&dq=is>

- bn:9780781779425&hl=id&sa=X&ved=2ahUKEwj1zOGT06HsAhVMAHIKHUcgB1kQ6AEwAHoECAAQAg
8. Robbins and Cotran Review of Pathology - 4th Edition [Internet]. [cited 2020 Oct 7]. p. 300. Available from: <https://www.elsevier.com/books/robbins-and-cotran-review-of-pathology/klatt/978-1-4557-5155-6>
 9. Matei D, Brown J, Frazier L. Updates in the Management of Ovarian Germ Cell Tumors. *Am Soc Clin Oncol Educ B* [Internet]. 2013 May 16 [cited 2020 Oct 7];(33):e210–6. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.14694/EdBook_AM.2013.33.e210
 10. Bailey J, Church D. Management of germ cell tumours of the ovary. *Rev Gynaecol Pract.* 2005 Dec;5(4):201–6.
 11. Malignant Mixed Ovarian Germ Cell Tumor with Embryonal Component - ScienceDirect [Internet]. [cited 2020 Oct 6]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083318810001737?casa_token=HNsNatxsSPMAAAAA:ACS3eCz6mHZfz5mW86U2t6hXvW6lRayOavHpDUDwWMutTFTmtvT4Rn4mQEMY5nsGG2RvQTldT0
 12. Weinberg LE, Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Survival and reproductive outcomes in women treated for malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2020 Oct 7];121(2):285–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21256579/>
 13. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. Vol. 25, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2007. p. 2938–43.
 14. Billmire DF, Cullen JW, Rescorla FJ, Davis M, Schlatter MG, Olson TA, et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stadium I ovarian germ cell tumors: Report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Feb 10 [cited 2020 Oct 7];32(5):465–70. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.51.1006>
 15. Billmire DF, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M, et al. Outcome and Staging Evaluation in Malignant Germ Cell Tumors of the Ovary in Children and Adolescents: An Intergroup Study. In: *Journal of Pediatric Surgery* [Internet]. W.B. Saunders; 2004 [cited 2020 Oct 7]. p. 424–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017564/>
 16. Mead GM. International germ cell consensus classification: A prognostic factor- based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol.* 1997 Sep 21;15(2):594–603.
 17. Palenzuela G, Martin E, Meunier A, Beuzeboc P, Laurence V, Orbach D, et al. Comprehensive Staging Allows for Excellent Outcome

in Patients With Localized
Malignant Germ Cell Tumor of
the Ovary. *Ann Surg* [Internet].
2008 Nov [cited 2020 Oct

8];248(5):836–41. Available
from:
<http://journals.lww.com/00000658-200811000-00020>