

생식세포난소종양 (Ovarian Germ Cell Tumors)의 최신 처치 지견

계명대학교 의과대학 산부인과학교실

조 치 흠

Treatment of the Ovarian Germ Cell Tumors

Chi-Heum Cho, M.D., Ph.D.

The Department Obstetrics and Gynecology, Keimyung University, School of Medicine, Daegu, Korea

Significant improvements in the management of ovarian germ-cell tumors have been achieved during the past two decades. The development of more effective chemotherapeutic regimens is clearly the leading cause for improved outcome for these patients. In addition, advancements in other disciplines led to the development of a more precise surgical staging system, improved radiographic imaging, more sophisticated pathology techniques, as well as improved supportive care and symptom control. A substantial majority of patients with ovarian germ-cell tumors are long term survivals and suffer minimal morbidity from treatment. Fertility-sparing surgical procedures enable a large proportion of young women with ovarian germ-cell tumors to preserve their reproductive potential.

Key Words: Ovarian germ-cell tumors, Management

서 론

상피성 난소암에 비해 비 상피성 난포 암은 전체 난소암의 10% 정도에 해당한다. 비상피성 난소암중에는 생식세포 (germ cell) 기원, 성기삭 간질 (sex cord-stromal cell) 세포 기원, 전이성 (metastatic) 기원의 암을 포함한다. 이 중 생식 세포암은 전체 난소암의 5%에도 미치지 않으며, 일반적으로 10-20대에 많이 발생하고, 치료시 가임 연령기에 주로 많기에 임신을 염두에 둔 치료를 하여야 한다.¹

악성 난소 생식세포암은 태생기 6주 때 embryonic gonad의 원시 생식생식 세포로부터 gonadal ridge로

이동 시에 발생하는 암의 일종이다. 소아기나 사춘기에 생기는 난소 종양의 60% 이상이 생식 세포암이며, 이 중 1/3이 악성이다. 악성 난소 생식세포암은 젊은 연령층에서 발생하며, 대부분 빨리 진행되는 특징을 가지고 있으나, 항암화학 약물의 발달로 인해 현재는 대부분 좋은 예후를 보이고 있다.² 1973년 WHO (World Health Organization)는 현재의 분류 체계를 발표하였으며, 빈도 별로 보면 미분화세포종 (Dysgerminom) 이 45%로 가장 많고, 혼합생식세포종 (mixed germ cell tumor)이 20%, 내배엽동종양 (endodermal sinus tumor)이 12%, 미성숙 기형종 (immature teratoma) 12%, 태생암 (embryonal carcinoma) 5%, 융모암 (choriocarcinoma) 5%의 순이다.³

1960년대 중반까지 진행된 미분화세포종이 아닌 경우에는 불량한 예후로 대부분은 사망하였으며, 병기가 1

접수일 : 2004. 12. 31.
주관책임자 : 조치흠
E-mail: c0035@dsmc.or.kr

기인 초기라 할지라도 수술만으로는 생존율이 5-20% 정도이었다.⁴ 그러나 미분화세포종만이 방사선 요법에 민감하여 좋은 예후를 보였다. 과거 20년 동안 생식세포암의 치료는 항암화학 약물의 발달로 인해 획기적인 발전이 있었으며, 이로 인해 보존적인 치료가 가능한 것도 주목해야 할 사실이다. 그러므로 환자의 치료율의 증가와 치료 전략의 수정이 필요하게 되었다. 지금은 악성 난소 생식세포암은 치료 가능한 질병에 속하게 되었으며, 치료시 임신에 관한 중요성도 염두에 두어야 한다. 저자는 현재까지 보고된 악성 난소 생식세포암에 대한 치료에 대해 문헌 고찰과 더불어 알아보려고 한다.

1. 수술적 치료

악성 난소 생식세포암은 일반적으로 종양의 크기가 대부분 크다. 미국의 MD Anderson cancer center (UTMDACC)의 통계에 의하면 종양의 크기가 7-40 cm에 이르고, 평균이 16 cm이며 왼쪽보다 오른쪽이 더 많다고 하였다.⁵ 복수는 20%의 경우에서 있고, 종양의 파열이 수술 전이나 수술 후를 모두 합쳐 20% 정도에서 일어나고, 난소 염전인 경우에는 5%에서 있었다고 보고하였다. 생식세포암의 양측성은 미분화세포종을 제외하면 매우 드물고, 미분화세포종의 양측성은 10-15%에 이른다고 하지만 보고마다 약간의 차이는 있다.^{6,7} 그러나 이외의 경우에는 병기가 진행되거나, 전이가 있는 경우나 혼합생식세포종에서 미분화세포종 구성 성분이 대부분 일 때이다. 양성 기형종 (benign cystic teratoma)은 5-10%에서 생식세포암과 관련이 있다고 하며, 이때는 편측, 양측, 반대측에 생길 수 있다.

생식세포암은 일반적으로 복막이나 임파선을 통한 두 가지 경로를 통해 전이되는데, 대개는 임파선을 통해 전이된다고 생각하고 있다. 병기의 분포는 상피성 난소암과는 달리 대부분인 60-70%가 1기이며, 다음으로 3기가 25-30% 정도이며, 2기와 4기는 드물다.⁶

악성 생식세포암을 의심하여 수술할 시에는 진단과 치료가 동시에 이루어지게 된다. 수술의 방법은 수술 시야에서의 병기에 따라 달라진다. 많은 대부분의 환자가

젊은 연령층에 발생하기에 임신을 고려한 적절한 시술을 시행하여야 하겠다. 앞서서도 언급했듯이 양측 난소의 병소는 드물기에, 병소 측의 난소-난관 절제만 시행하고 반대측과 자궁은 보존하는 수술을 시행하는 것이 원칙이다.⁸ 수술시에 병소 이외의 난소를 주의 깊게 관찰하여 정상이라면 더 이상의 조직 검사는 하지 않아도 되나, 미분화세포종인 경우에는 반대측에 미세 전이가 있을 수 있어 조직 검사를 고려하여야 하겠다. 그러나 중요한 것은 불필요한 조직 검사로 인한 향후 임신에 악영향을 미치지 않도록 하여야 한다. 만약 양측에 병소를 가진 환자가 임신을 원한다면 수술 후 항암화학요법 치료의 적응증이 되나 난소암을 항암화학요법 치료로만 암을 완치한다는 보고가 없기에 환자에 따른 병소 부위 난소의 보존적 치료는 재발의 위험이 있다는 것을 염두에 두고 시행하여야 하겠다.

만약 수술시 진행된 병기이라면 상피성 난소암의 진행된 병기 수술과 같이 가능한 제거하는 종양감축술 (cytoreductive surgery)를 시행하여야 한다. Slayton 등⁹에 의한 Gynecologic Oncology Group (GOG) 보고에 의하면 54명의 환자 중 완전제거술을 받은 환자에서 15명 (28%)이 vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide (VAC)에 의한 복합화학요법에 치료 실패를 보였으나, 불완전 제거한 경우에는 15/22 (68%)에서 치료 실패를 보여 수술의 중요성을 보여 주었다. 또한 잔류 병소가 많을수록 항암화학요법 치료에 치료 성적이 낮은 것으로 나타나 있다. 이어진 GOG 연구에서 Willams¹⁰는 잔류 병소가 없는 경우에 cisplatin, vinblastin, bleomycin (PVB) 복합화학요법에 의한 치료 성적이 잔류 병소가 있는 것보다 좋은 관해 율을 보였다 (65% vs 34%). 그러므로 수술적으로 적절하게 제거된 경우가 좋은 예후를 보이는 것은 당연하다 하겠다. 또한 생식세포암의 경우는 항암화학요법에 민감하게 잘 반응하므로 수술시 무리한 종양감축술로 인한 부작용과 비교해서 시행하여야 하며, 이러한 것은 경험적인 요인이 많이 좌우하리라 생각이 된다. 일차적 종양감축술 및 항암화학요법후의 이차 종양감축술에 대해서는 생식세포암의 경우 항암화학요법에 민감하게 잘 반응하기에

이차적인 수술보다는 다른 종류의 항암화학요법제를 투여하는 것이 더 좋은 효과를 보인다고 하겠다. 또한 이차 추시개복술에 대해서는 논란이 많으며, 지금은 영상 진단의 발달과 종양 표지자의 민감성으로 인해 중요성이 많이 줄어들고 있고, 생식세포암의 경우는 보고된 GOG 결과¹¹를 보아도 필요한 경우가 많지 않아 보인다. 미국의 GOG 보고에서 이차 추시개복술을 시행하여 완전 절제를 일차 시행한 경우에는 추시개복술의 필요가 없다 하였다. 앞서서도 언급한 영상의 발달, 즉 PET scan의 등장으로 수술적으로 재평가하는 의미는 많이 줄어들고 있으나, PET scan도 민감성이 너무 높아 잔존 병소를 확인하는 데는 제한점이 있는 것 또한 사실이다.^{12,13} 이러한 것을 보완하기 위해 전산 단층 촬영, 자기공명영상 및 종양 표지자 검사를 종합하여 불필요한 수술을 줄일 수 있겠다.

2. 항암 화학요법

1970년에서 80년대에 걸쳐 고환의 생식세포암에 효과적인 항암 화학요법제의 출현으로 암 치료에 큰 성과가 있었다.^{14,15} 이러한 고환 생식세포암의 치료 경험은 난소와 유사한 세포에서 출발한 것을 기초로 하여 난소의 생식세포암에 치료에 응용하여 좋은 성적을 보였다. 오늘날 생식세포암의 치료는 cisplatin을 기초로 하는 복합 요법으로 치료율을 증가시키고 있다.

역사적으로 난소 생식세포암의 처음 도입한 치료는 VAC을 이용한 치료를 시행하였으나, 생존율은 50%에도 미치지 않은 실망스러운 결과를 보였다. 이것을 보여주는 연구로 병기가 2기에서 57%, 3기에서 50%의 관해율을 보고하였으며,¹⁶ GOG 연구에서는 22명의 진행된 병소의 환자에서 VAC 치료로 7명에서만 완치율을 보였으나, 완전 제거된 군에서는 54명 중 39명의 관해율을 보였다.¹⁷ 이러한 결과로 볼 때 VAC 치료는 진행된 병기나 수술로 완전 제거하지 않은 군에서는 치료의 효과가 좋지 않다는 것을 보여 주었다.

이후 고환암에서 cisplatin을 기초로 한 치료의 성적이 훨씬 우수하다는 것이 발표되고, 난소의 생식세포암

에도 이러한 시도가 있게 되었다. 초기에 Gershenson 등¹⁸은 15명의 진행된 생식세포암 환자를 대상으로 하여, 이 중 7명의 환자에게 PVB를 투여하여 6명에서 완전 관해를 발표하였다. 이 발표를 기초로 하여 GOG protocol 45¹⁰를 수행하여 89명의 미분화세포종이 아닌 생식세포암 환자에서 47명 (53%)이 52개월 동안 무병 생존을 보고하였으며, 4년 생존율은 70%로 발표하였다. 이중 29%의 환자는 치료전 방사선 요법이나, 항암 화학요법을 치료한 적이 환자였지만 전체 생존율에는 영향이 없다 하였다. 그러나 여기에서도 잔존 병소가 없는 경우나 이전 치료한 과거력이 없는 환자 30명 중에 8명에서 치료의 실패를 보여 과거보다는 향상된 결과를 보여주었지만, 좀 더 좋은 치료가 필요하게 되었다.

이후 고환암에서 암의 병소가 큰 경우에 vinblastin 대신에 etoposide를 사용하면 생존율의 향상이 있다는 발표를 하였다.¹⁵ 더욱이 etoposide는 vinblastin에 의한 신경 독성, 복통, 변비의 부작용을 줄여주어 난소 암의 수술을 받은 환자에게는 더욱이 적절하였다. 이러한 것을 기초로 하여 UTMDACC에서는 BEP를 이용한 치료 성적이 26명에서 25명의 환자가 완전 관해를 보여 획기적으로 좋은 결과를 보여주었다.¹⁹ 4명의 환자에서는 수술 후 잔존 병소가 있는 경우인데도, 치료 후에는 완전 관해를 보였다. 여기에 자극 받아 미국 GOG에서는 난소의 생식세포암에서 전향적인 연구를 진행하여, 93명 중 91명에서 완전 관해를 발표하였다.²⁰ 그러므로 현재까지는 난소의 악성 생식세포암의 치료는 BEP로 치료하는 것을 권하고 있다.

난소의 악성 생식세포암 치료에서 cisplatin의 도입으로 생존율 및 질병의 치료에 놀랄만한 향상을 가져 왔다는 것은 믿어 의심치 않으며, 이러한 것은 많은 다른 연구가 같은 결과를 도출하였다.^{21,22}

진행된 병기와 잔존 병소를 가진 환자의 예후 차이를 분석하면, 난소의 생식기세포암 환자의 예후에 영향을 미치는 요소는 고환 암과는 명확히 다른 것이 많다. 예로써 수술이 큰 역할을 하는데 아주 능숙한 수술의에 의한 효과적인 종양감축술 및 잔류 병소의 제거로 이차적인 항암화학치료에 더욱 반응이 좋아 치료의 성적을 향

상시킨다. 그러므로 항암화학 치료전에 잔존 병소가 없다는 것이 예후에 중요한 역할을 한다. 그러나 수술만으로는 완전 치유될 수 없기에 추가적인 항암화학요법이 필요하다 하겠다. 태생암, 내배엽동종양이나 혼합성 종양은 재발의 가능성이 높기에 추가적인 항암화학요법을 하여 재발을 최소화하여야 한다. GOG protocol 78¹⁵에 의하면 51명의 적절하게 수술된 환자에서 수술 후 BEP를 3회 투여하여 50명에서 무병 생존을 보고하였다. 그러므로 병기 IA, 분화도 1등급을 제외하고는 수술 후 2차적인 BEP 3회 치료를 권유하고 있다. 이와는 달리, 수술 후 잔류 병소가 있거나, 전이가 있는 경우에는 좋은 예후를 보이지는 않는다.^{17,23} 고환암에서도 암 병소가 작은 경우가 큰 경우나 간, 뇌로의 전이가 있는 경우가 예후가 좋은 것으로 알려져 있다.²⁴ 일반적으로 전이가 간 경우에는 50-60%의 생존율을 보이고 있다. 그러므로, 좋은 예후를 보이는 요소를 가진 경우에는 가능하면 항암화학치료도 독성이 약하고, 짧은 기간을 사용하는 것이 타당하겠다.²⁵ 반대로 예후가 나쁜 요소를 많이 가진 경우에는 치료도 좀더 적극적인 방법을 동원하여 하는 것이 타당하겠다.^{26,27}

대부분의 난소의 생식기세포암은 수술과 platinum을 기초로 하는 항암화학 치료에 잘 반응하는 편이다. 그러나 소수는 치료에 반응하지 않고, 재발하는 경우가 있다. 고환 암에서 platinum 민감성은 치료 후 6주 후에 재발을 보이는 것이고, 저항성은 4-6주 이내에 재발하는 것을 말한다. 일반적으로 재발은 첫 치료 종결 후 24개월 안에 대부분 일어나며, UTMDACC의 보고로는 20년간 160명의 환자에서 42명이 치료 실패를 보였는데, 이 중 14명은 부적절한 수술로 인한 것이고, 5명은 적절하지 못한 방사선 치료로 인해서, 16명은 부적당한 항암화학요법의 투여로 인해서이며, 1명은 항암화학요법의 부작용과 나머지 6명은 원인을 알 수 없었다 하였다.²⁸ 또한 이 당시는 항암화학요법으로 VAC을 기초로 한 치료를 받았다.

난소의 생식기세포암의 일차 치료는 완치율이 높지만, 재발하는 경우에는 치료가 어려우며, 특수 전문 센터에서 치료를 받아야 하겠다. 고환암의 경우와 비

교해서는 재발된 platinum 민감성 종양에서는 30%에서 이차 복합항암화학요법 치료 (VeIP: vinblastin, ifosfamide, platinum)에 반응하는 것으로 보고하였다.²⁶ 이외에 고용량의 carboplatin, etoposide with or without cyclophosphamide or ifosfamide 용법과 간세포 구제 (stem-cell rescue)를 동시에 한 경우에 치료성적이 좋아진다고 하였다.^{29,30} 일반적으로는 처음은 BEP로 1회 치료한 후 다음 2회는 고용량 투여 및 간세포 구제를 시행하는 것으로 하고 있다.³¹ 그러나 이러한 것은 난소암에서는 많이 시도하지 않았으나, 아마 개념상 유사할 걸로 생각된다. 가장 중요한 것은 platinum에 민감성을 가지느냐 그렇지 않느냐가 더 중요한 치료의 기준이 되겠다. 실제로 platinum에 저항성이 있는 경우에 고용량 치료를 하더라도 완치율은 5% 이하로 보고³²하고 있어 platinum 민감성이 치료 효과의 중요한 요인으로 생각하고 있다. 이외에 platinum 저항성을 갖는 경우에는 새로운 약물의 시도, 즉, ifosfamide, taxanes, 그리고 gemcitabine을 이용한 치료를 시도하고 있다.^{33,34}

결 론

생식세포암의 치료를 요약하면, 대부분의 환자는 초기에 발견되며 미분화세포종이 아닌 경우에는 수술로 완전 제거 후 3회의 BEP 항암화학요법을 받으면 치료되는 것으로 되어 있다. 만약 완전 제거되지 못한 병소를 가진다 하더라도 50-80%의 완치율을 보인다. 향후에는 이러한 경우에도 항암화학요법의 발달로 인해 치료 성적의 향상을 가져오리라 생각된다. 항암화학요법의 급성 부작용은 이제는 미미하며, 드물지만 etoposide에 의한 백혈병의 보고가 있지만 현재 투여하고 있는 용량으로서는 위험성이 높지 않은 것으로 생각하고 있다. 또한 향후 임신을 원하는 경우가 많으므로 이러한 것을 수술 시에는 꼭 염두에 두어야 하겠다.

대부분의 미분화세포종은 병기 1기에 진단되며, 이러한 경우에는 병소쪽 난소-관란 제거로만으로 치료가 충분하며, 이차적인 항암화학요법은 필요치 않다. 이차적

인 항암화학요법은 재발된 경우에 사용되고, 진행된 병기나 잔존 병소가 있는 경우도 사용하여야 하겠다.

수술은 난소 생식기세포암 치료에 있어 가장 중요한 역할을 한다. 수술시 적절한 병기 설정은 다음 치료의 기준을 삼는데 중요한 역할을 하고, 종양감축술의 의미는 아주 중요하다. 그러나 종양감축술이 완전 하다해서 치료가 다 되었다고는 단언하기 어렵다. 이차 추시 개복술은 잔존 병소가 없는 경우나, 잔존 병소중 기형종의 요소가 없다면 불필요하다. 그러나 잔존 병소에서 기형종의 요소가 있다면 도움이 되겠다 하겠다.

결론적으로 대부분의 난소 생식세포암 환자는 수술 후 필요한 항암화학 치료를 받는다면, 적은 부작용을 가지고 치료 될 수 있으며, 또한 치료시 임신에 관한 고려를 하여야 하겠다.

참고문헌

- Mitchell PL, Al-Nasiri N, A'Hern R, et al. Treatment of nondysgerminomatous ovarian germ cell tumors: an analysis of 69 cases. *Cancer* 1999; 85: 2232-44.
- Williams SD. Ovarian germ cell tumors: an update. *Semin Oncol* 1998; 25: 407-13.
- Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G, Pasinetti B, Bianchi U. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25: 315-20.
- Gershenson DM. Update on malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 1993; 71: 1581-90.
- Gershenson DM, Del Junco G, Copeland LJ, Rutledge FN. Mixed germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 200-6.
- Gordon A, Lipton D, Woodruff JD. Dysgerminoma: a review of 158 cases from the Emil Novak Ovarian Tumor Registry. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 497-504.
- Ayhan A, Bildirici I, Gunalp S, Yuce K. Pure dysgerminoma of the ovary: a review of 45 well staged cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21: 98-101.
- Peccatori F, Bonazzi C, Chiari S, Landoni F, Colombo N, Mangioni C. Surgical management of malignant ovarian germ-cell tumors: 10 years' experience of 129 patients. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 367-72.
- Slayton RE, Hreshchshyn MM, Silverberg SC, et al. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors: response to vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide (preliminary report). *Cancer* 1978; 42: 390-8.
- Williams SD, Blessing JA, Moore DH, Homesley HD, Adcock L. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *Ann Intern Med* 1989; 111: 22-7.
- Williams SD, Blessing JA, DiSaia PJ, Major FJ, Ball HG, 3rd, Liao SY. Second-look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 287-91.
- Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, Leslie MD, Harper PG, Huddart RA. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse. *Br J Cancer* 2000; 83: 863-9.
- Kollmannsberger C, Oechsle K, Dohmen BM, et al. Prospective comparison of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography with conventional assessment by computed tomography scans and serum tumor markers for the evaluation of residual masses in patients with nonseminomatous germ cell carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2353-62.
- Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977; 87: 293-8.
- Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316: 1435-40.
- Gershenson DM, Copeland LJ, Kavanagh JJ, et al. Treatment of malignant nondysgerminomatous germ cell tumors of the ovary with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide. *Cancer* 1985; 56: 2756-61.
- Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, Shingleton H, Creasman WT, Blessing JA. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer* 1985; 56: 243-8.
- Gershenson DM, Kavanagh JJ, Copeland LJ, et al. Treatment of malignant nondysgerminomatous germ cell tumors of the ovary with vinblastine, bleomycin, and cisplatin. *Cancer* 1986; 57: 1731-7.
- Gershenson DM, Morris M, Cangir A, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990; 8: 715-20.
- Williams S, Blessing JA, Liao SY, Ball H, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 701-6.
- Culine S, Lhomme C, Kattan J, Michel G, Duvillard P, Droz JP. Cisplatin-based chemotherapy in the management of germ cell tumors of the ovary: The Institut Gustave Roussy Experience. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 160-5.
- Dimopoulos MA, Papadopoulou M, Andreopoulou E, et al. Favorable outcome of ovarian germ cell malignancies treated with cisplatin or carboplatin-based chemotherapy: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 70-4.
- Ferguson AW, Karabuchi H, Ronnett BM, Cho KR. Glial implants in gliomatosis peritonei arise from normal tissue, not from the associated teratoma. *Am J Pathol* 2001; 159: 51-5.
- Einhorn LH. Curing metastatic testicular cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 4592-5.
- Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989; 7: 387-91.

26. Einhorn LH. Salvage therapy for germ cell tumors. *Semin Oncol* 1994; 21: 47-51.
27. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, et al. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: A multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3450-6.
28. Messing MJ, Gershenson DM, Morris M, Burke TW, Kavanagh JJ, Wharton JT. Primary treatment failure in patients with malignant ovarian germ cell neoplasms. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2: 295-300.
29. Broun ER, Nichols CR, Turns M, et al. Early salvage therapy for germ cell cancer using high dose chemotherapy with autologous bone marrow support. *Cancer* 1994; 73: 1716-20.
30. Broun ER, Nichols CR, Gize G, et al. Tandem high dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for initial relapse of testicular germ cell cancer. *Cancer* 1997; 79: 1605-10.
31. Lotz JP, Andre T, Donsimoni R, et al. High dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with autologous bone marrow transplantation for the treatment of poor-prognosis germ cell tumors and metastatic trophoblastic disease in adults. *Cancer* 1995; 75: 874-85.
32. Nichols CR, Tricot G, Williams SD, et al. Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer--a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1989; 7: 932-9.
33. Nichols CR, Roth BJ, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH. Salvage chemotherapy for recurrent germ cell cancer. *Semin Oncol* 1994; 21: 102-8.
34. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1859-63.