

CONSENSO BRASILEIRO DE TRANSPLANTE DE
CELULA TRONCO HEMATOPOIETICA (TCTH)

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS PARA TUMORES SÓLIDOS**

Autores: Leonardo Javier Arcuri, Andreza Feitosa Ribeiro, Décio Lerner

Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas para Tumores Sólidos

Introdução

O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas permite a administração de quimioterapia em doses muito superiores às doses convencionais, possibilitando maior efeito antitumoral. No transplante autólogo de células hematopoiéticas, a toxicidade extramedular é o fator dose-limitante. A utilização de células-tronco mobilizadas e coletadas em sangue periférico, aliada a melhorias no cuidado do paciente, aumentou a segurança do procedimento, reduzindo a mortalidade relacionada ao tratamento para menos de 5%. Nas últimas duas décadas acumulou-se experiência com altas doses de quimioterapia seguida de transplante autólogo em vários tumores sólidos, particularmente mama, ovário, pulmão e germinativo¹⁻³. O transplante alogênico também tem sido explorado, especialmente em câncer de rim avançado³.

Transplante autólogo em tumor de células germinativas de testículo

Recomendação: Transplante autólogo não deve ser oferecido como tratamento de primeira linha para tumor germinativo (Nível de Evidência 1b, Recomendação Grau A).

Recomendação: Transplante autólogo pode ser oferecido para tratamento de segunda ou terceira linha para tumor germinativo, mesmo para pacientes com doença mediastinal, refratário a platina ou tumor não seminomatoso (Nível de Evidência 2b, Grau de Recomendação B).

Recomendação: O regime de condicionamento recomendado é carboplatina e etoposide (Nível de Evidência 1b, Grau de Recomendação A).

Recomendação: Dois ou três transplantes autólogos sequenciais devem ser oferecidos em detrimento de um (Nível de Evidência 1b, Grau de Recomendação B).

Recomendação: Para pacientes com doença residual pós transplante, deve ser feita ressecção cirúrgica (Nível de Evidência 4, Grau de Recomendação C).

Tumor maligno de testículo é o tumor sólido mais comum em homem jovem, e 95% destes são tumores germinativos⁴. São tumores únicos no sentido que representam a transformação maligna de uma célula germinativa totipotente com capacidade de diferenciação embrional-símile. Histologicamente, são divididos em seminoma e não seminoma. Ambos produzem gonadotropina coriônica (HCG), enquanto que apenas este último produz alfafetoproteína (AFP).

O tratamento de primeira linha depende do estadiamento pelo American Joint Commission on Cancer e da classificação de risco do International Germ Cell Consensus Classification. Inclui orquiectomia associada ou não a quimio ou radioterapia, para seminoma, e cirurgia ou quimioterapia para não seminoma. Aproximadamente 75% dos pacientes são curados com tratamento convencional⁵. A probabilidade de recaída pode ser predita pelo estadiamento e pela classificação de risco.

O acompanhamento desta doença inclui exames de imagem seriados e os marcadores séricos HCG e AFP.

Transplante autólogo em primeira linha

Não se recomenda incluir transplante autólogo no tratamento de primeira linha. Há quatro estudos randomizados, um italiano⁶, um francês⁷, um norte-americano⁸ fase III e um europeu⁹ fase III, que não demonstraram benefício estatisticamente significativo em pacientes de alto risco. No entanto, no estudo fase III norte-americano houve uma tendência a melhores resultados com transplante no subgrupo de doentes cuja queda do marcador sérico não foi satisfatória (61% de resposta completa com duração de 1 ano contra 34%, $p = 0,03$). No estudo, os autores sugerem que pode haver um benefício de 10-15%, porém o recrutamento foi muito abaixo de esperado, tendo baixo poder para detectar esta diferença.

Doença recaída e refratária

Uma característica única no manejo de tumores germinativos é a possibilidade de cura com quimioterapia de resgate. Uma grande série publicada de terapia convencional de resgate é frequentemente utilizada para comparação¹⁰. Nesta,

135 pacientes com doença recaída ou refratária foram tratados com vinblastina, ifosfamida e cisplatina (VIP). Cinquenta por cento atingiram resposta completa, e 24% estavam livres de doença em longo prazo.

O diagnóstico de doença recaída ou refratária nem sempre é claro. Pacientes com doença residual e elevação persistente dos marcadores séricos AFP ou HCG têm frequentemente câncer viável irresssecável e devem ser submetidos à terapia de resgate ao invés de cirurgia. Por outro lado, progressão radiológica paradoxalmente associada à queda apropriada de marcadores séricos pode representar a síndrome de crescimento de teratoma e não deve ser interpretado como progressão de doença¹¹. Teratoma é insensível a quimioterapia. A conduta adequada é completar a quimioterapia de indução e ressecar cirurgicamente as lesões residuais. Da mesma forma, lesões nodulares pulmonares, principalmente em região subpleural, podem representar lesão pulmonar induzida pela bleomicina e pode ser confundido com recaída/progressão de doença. Ainda, o uso de maconha pode elevar os níveis de HCG, assim como o aumento de hormônio luteinizante secundário ao status hipogonadal pode interferir na dosagem de HCG.

Embora a grande maioria das recaídas dos tumores de testículo seja nos primeiros dois anos, esses pacientes constituem um grupo heterogêneo, com taxas de cura publicadas entre zero e 70%. Pacientes que progridem durante o tratamento inicial ou dentro quatro semanas do término do tratamento (refratariedade a cisplatina) constituem um grupo de prognóstico muito ruim, ao contrário daqueles pacientes que alcançam uma resposta parcial inicial ou recaem após uma resposta completa. Paciente com histologia seminoma representa um grupo com melhor prognóstico na recaída, bem como paciente com sítio inicial em testículo ou retroperitônio. Pacientes com doença inicial mediastinal constituem um grupo de mau prognóstico. Estes fatores são tão importantes que, pacientes com resposta incompleta ao tratamento de primeira linha ou refratariedade à cisplatina e sítio primário em mediastino apresentam sobrevida inferior a 10% em 10 anos, independente de qualquer tratamento de resgate^{12,13}. Pacientes em recaída com apresentação primária de testículo ou retroperitoneal e que atingiram resposta completa após terapia inicial têm 35-40% de sobrevida global em 3 anos após quimioterapia de resgate. Em

pacientes selecionados, de bom prognóstico, a incorporação de paclitaxel associado a cisplatina e ifosfamida (TIP) no tratamento tem resultados excelentes¹⁴, com taxa de resposta completa durável de 63% sem transplante.

Transplante Autólogo em Doença Recaída

O transplante autólogo de medula óssea é o tratamento de consenso para pacientes submetidos a pelo menos duas linhas de quimioterapia, e é utilizado em muitas instituições como terapia de segunda linha apesar da ausência de dados prospectivos que demonstrem benefício. A quimiossensibilidade dos tumores germinativos, o fenômeno marcante de dose-resposta deste tumor, a baixíssima incidência de metástase medula óssea e a idade média dos pacientes (jovens) tornam esta terapia bastante atraente. Alguns esquemas de condicionamento estão na Tabela 1, e os principais estudos estão resumidos na Tabela 2.

Os primeiros estudos fase I e II, da Universidade de Indiana¹⁵ e do Eastern Cooperative Oncology Group¹⁶, demonstraram que em torno de 15-20% dos pacientes com múltiplas recaídas podem ser curados. Quase todas as recaídas ocorreram nos primeiros 18 meses pós transplante. Na série de Indiana, todos os sobreviventes em longo prazo haviam feito duplo transplante e 75% dos pacientes em remissão parcial após o primeiro transplante atingiram remissão completa com o segundo. Esses estudos citados ressaltaram também a importância da cirurgia como terapia de resgate pós transplante, levando a remissão completa e contribuindo para a cura de alguns doentes.

Estudos subsequentes focaram no escalonamento de drogas¹⁷, estabelecendo-se como dose máxima tolerada carboplatina 2.100 mg/m² e etoposide 2.250 mg/m². Houve importante redução da mortalidade relacionada ao transplante (menor que 5%) com a coleta periférica de células-tronco mobilizadas.

Há apenas um estudo fase III para transplante autólogo em tumor germinativo recaído¹⁸. Neste, 280 pacientes que atingiram resposta parcial ou completa após a terapia primária baseada em cisplatina foram randomizados para receber quatro ciclos de terapia de resgate ou três ciclos seguido de transplante autólogo (medula óssea ou sangue periférico). Não houve diferença

entre os grupos em termos de sobrevida global ou livre de doença. Este estudo foi criticado pelo baixo poder em detectar diferença em 3 anos, pelo condicionamento extremamente tóxico e pela estratégia de apenas um transplante autólogo, enquanto os dados disponíveis apontam para superioridade do transplante duplo.

A maior evidência de benefício vem de um estudo de registro¹⁹, com mais de 1.500 pacientes, que mostrou risco menor de óbito em pacientes em primeira recaída tratados com transplante autólogo (HR = 0,65, IC 95% 0,56 – 0,75). Quando foram analisados os subgrupos prognósticos, os pacientes de baixo risco (sem nenhum fator de mau prognóstico na recaída) e não seminomatoso não se beneficiaram de transplante autólogo. Esses resultados foram confirmados em análise retrospectiva do German Testicular Cancer Study Group²⁰. Este estudo mostra, ainda, que mais de 70% dos pacientes que recaem após tratamento quimioterápico de segunda linha são submetidos a transplante autólogo, o que dificulta as comparações de terapia convencional contra transplante. Atualmente, os melhores resultados são da Universidade de Indiana²¹ e do Sloan-Kettering Cancer Center¹³.

A Universidade de Indiana^{21,22} utiliza a estratégia de duplo transplante precocemente na recaída com carboplatina 2.100 mg/m² e etoposide 2.250 mg/m², seguido de manutenção com etoposide oral. Com um tempo de seguimento mediano de 40 meses, a sobrevida livre de progressão em 2 anos foi de 60%. É interessante notar que quase a metade dos pacientes com doença refratária à platina ou que estavam em terceira linha de tratamento obtiveram excelente resposta.

O Memorial Sloan-Kettering Cancer Center¹³ utiliza um esquema de resgate com dois ciclos de paclitaxel (200 mg/m² D1) e ifosfamida (2.000 mg/m² D2-4), com coleta de células-tronco após o primeiro ciclo (e, se necessário, também após o segundo) seguido de três transplantes autólogos com carboplatina e etoposide. A sobrevida global em 5 anos foi de 52%. A maioria dos pacientes era refratária a platina. A sobrevida a longo prazo de 24% para pacientes com tumor primário de mediastino.

Regimes de Condicionamento e Transplante Sequencial

O papel do transplante autólogo sequencial e da adição de uma terceira droga ao condicionamento foi pesquisado. O German Testicular Study Group^{17,23} comparou três ciclos de quimioterapia de resgate seguido de um transplante contra um ciclo de quimioterapia seguido de três transplantes. Ao condicionamento do grupo que recebeu apenas um transplante foi acrescentada uma terceira droga, e mortalidade relacionada ao tratamento significativamente maior (16 contra 4%), sendo o estudo suspenso. Em um grande estudo de registro em pacientes recaídos¹⁹, a sobrevida global em 5 anos foi maior em pacientes que receberam transplante sequencial (61% contra 46%, $p < 0.001$) e nos que receberam condicionamento com carboplatina e etoposide (62%, contra 35% com + ifosfamida, 44% + tiotepa e 56% + ciclofosfamida, $p < 0,001$). Gossi et al, em um estudo prospectivo que incluiu todos os pacientes tratados na Suíça, não encontrou diferença entre dois e três transplantes autólogos na primeira recaída. Mais recentemente, um estudo retrospectivo de registro do EBMT sugeriu que, para pacientes acima de 40 anos, a mortalidade relacionada ao procedimento é significativamente menor com condicionamento a base de carboplatina e etoposide²⁴.

Massa residual pós-transplante

Conforme mencionado anteriormente, a ressecção cirúrgica de tumor residual pós transplante tem papel fundamental, possivelmente contribuindo para a cura. Em análise retrospectiva alemã²⁵, foi encontrado câncer viável em 46% dos pacientes submetidos a cirurgia e, nestes, a sobrevida livre de eventos em 5 anos foi de 38%. Nos pacientes com câncer viável, a quimioterapia pós cirurgia não oferece nenhum benefício. Recaídas e progressões pós transplante tem um prognóstico muito ruim, e na série de Indiana²⁶ apenas pacientes cujo tratamento incluiu cirurgia estão vivos.

Fatores prognósticos

O escore prognóstico de Beyer¹⁵ foi definido a partir de análise multivariada dos resultados de quatro centros norte-americanos e europeus (**Tabela 3**), que incluiu 310 pacientes.

O International Prognostic Factor Study Group conseguiu reagrupar doentes recaídos em cinco grupos prognósticos (**Tabela 4**): muito baixo risco, baixo risco, intermediário, alto risco, e muito alto risco²⁷. De acordo com este índice, pacientes de risco baixo e muito baixo risco na recaída tem sobrevida global em 3 anos acima de 60% com tratamento convencional¹⁹.

Contaminação do produto

Células tumorais podem ser identificadas em até metade do material coletado por aférese para transplante autólogo, porém o significado deste achado é incerto. Há estudos com resultados contraditórios. Em um deles, não houve diferença entre os grupos²⁸, em outro, todos os doentes transplantados com tumor detectável no produto recaíram²⁹, e no terceiro, nenhum paciente com tumor indetectável no produto recaiu³⁰.

Transplante autólogo para outros tumores sólidos

Recomendação: Transplante autólogo deve ser considerado para pacientes com tumores germinativos ovarianos recaídos ou para neoplasia trofoblástica gestacional quimiorrefratários (Nível de Evidência 4, Grau de Recomendação C).

Recomendação: Transplante autólogo não deve ser oferecido para câncer de mama de qualquer subtipo (Nível de Evidência 1a, Grau de Recomendação A).

Recomendação: Transplante autólogo não deve ser oferecido para câncer de ovário, pulmão ou sarcoma de Ewing (Nível de Evidência 2b, Grau de Recomendação B).

Transplante autólogo em câncer de ovário

Alta dose de quimioterapia com transplante autólogo foi testada em câncer de ovário em pacientes refratários e como consolidação em pacientes

quimiosensíveis³¹⁻³⁶. Foi demonstrada alta taxa de resposta inicial, porém geralmente de curta duração e sem benefício de sobrevida tanto em doenças avançadas como em consolidação em doenças iniciais³⁴⁻³⁷. Para pacientes com tumores germinativos ovarianos, o transplante autólogo pode curar pacientes previamente tratados³⁸.

Transplante autólogo em câncer de pulmão

Câncer de pulmão tipo pequenas células (CPPC) é uma doença extremamente quimio e radiosensível, com taxas de resposta de 80%, mas poucos pacientes são curados². Este tipo de neoplasia foi uma das primeiras malignidades em que se acreditava que poderia haver um benefício com transplante autólogo. De uma maneira geral, os resultados foram desapontadores e o procedimento praticamente abandonado^{39,40}.

Transplante autólogo em câncer de mama

Para câncer de mama, o papel do transplante autólogo permanece controverso apesar dos 20 anos de experiência com o procedimento⁴¹⁻⁴⁵. Alguns estudos não randomizados demonstraram benefícios para pacientes com câncer de mama, tanto em paciente de alto risco como em doença metastática, o que levou a uma aprovação prematura deste procedimento como terapia padrão em paciente de alto risco. Dois estudos randomizados, de um mesmo centro, com resultados positivos foram submetidos a auditoria externa e considerados fraudulentos⁴⁶. Este entusiasmo inicial foi seguido de uma fase de desilusão com a publicação de vários estudos randomizados que não confirmaram esse benefício e transplante autólogo de medula óssea deixou de ser utilizado rotineiramente. Acreditava-se que pudesse existir algum subgrupo que se beneficiasse do transplante autólogo⁴⁷⁻⁵⁴, principalmente os chamados “triplo-negativos” (estrogênio, progesterona e HER-2), porém uma metanálise⁵⁵ de 15 estudos randomizados no contexto de tratamento adjuvante não demonstrou nenhuma vantagem em nenhum subgrupo com transplante autólogo. Houve um pequeno benefício em sobrevida livre de recaída (HR = 0,87, IC 95% 0,81 – 0,93, p < 0,001), que não se refletiu em sobrevida global. No contexto de

câncer metastático, outra metaanálise⁵⁶ de seis estudos randomizados não mostrou nenhum benefício. Câncer de mama com mutação do gene BRCA1 ou BRCA2 pode ser altamente sensível a quimioterapia, mas transplante autólogo neste contexto não é claro⁵⁷.

Transplante autólogo em neoplasia trofoblástica gestacional

Neoplasia trofoblástica gestacional representa um grupo heterogêneo de doenças que surge da proliferação anormal do trofoblasto da placenta, ou seja, do tecido fetal. Inclui, dentre outros, coriocarcinoma, tumor trofoblástico e mola. Pode haver aumento de beta-HCG. Relatos e séries de casos descreveram remissão e cura de doenças refratárias com transplante autólogo de medula óssea⁵⁸⁻⁶⁰.

Transplante autólogo em sarcoma de Ewing

A sobrevida de sarcoma de Ewing, com tratamento convencional, varia entre 9 e 41%. O estudo⁶¹ Euro-EWING 99 apresentou os resultados de 281 pacientes com doença metastática tratados com transplante autólogo em primeira linha entre 1999 e 2005. A sobrevida global em 3 anos foi de 34%, e esses resultados não são suficientes para recomendar transplante autólogo em primeira linha para Sarcoma de Ewing metastático.

Transplante alogênico em tumores sólidos

Recomendação: Não há dados para recomendar transplante alogênico em tumores sólidos.

O efeito enxerto contra tumor é observado numa proporção de pacientes com câncer renal, mamário, colorretal, ovariano e pancreático tratados com transplante alogênico. Em geral, a resposta tumoral está associada ao desenvolvimento de doença enxerto contra hospedeiro aguda e crônica. Regimes não mieloablativos apresentam menor morbidade e mortalidade relacionadas aos transplantes, mantendo o efeito enxerto contra tumor^{62,63}. A maior experiência em transplantes alogênicos para tumores sólidos é em câncer de rim, do grupo europeu⁶⁴, com dados de 21 centros transplantadores. A resposta global foi de 32%, tendo sido observadas 24 respostas parciais e

quatro respostas completas em 121 pacientes recrutados. A mortalidade relacionada ao transplante foi de 16%. O grande limitante nesta situação está ligado à situação clínica dos pacientes transplantados, geralmente com muita doença. A resposta do enxerto-contra-tumor pode levar semanas a meses para ocorrer. Caso o paciente tenha doença em progressão no momento do transplante, haverá poucas chances de haver resposta antitumoral adequada.

Com a introdução de drogas antiangiogênicas, inibidores de tirosina quinase, de m-TOR e inibidores de *checkpoints*, o interesse pelo transplante alogênico tem se reduzido⁶⁵. O transplante alogênico de medula óssea para câncer renal segue experimental⁶⁶.

Tabelas

Tabela 1. Esquemas de condicionamento

Instituição	Carboplatina	Etoposide	Ciclofosfami da	No. Transplantes
MSKCC ^{13,67}	AUC=24	1.200mg/m ₂	x	3
Indiana ^{16 *}	2.100mg/m ₂	2.250mg/m ₂	x	2
MSKCC ⁶⁸	1.500mg/m ₂	1.200mg/m ₂	150mg/kg	2
Alemanha ⁶⁹	1.500mg/m ₂	1.500mg/m ₂	x	3
Europa/Alemanha ^{15, 69 **}	2.200mg/m ₂	1.800mg/m ₂	6.400mg/m ²	1
	Cisplatina	Etoposide	Ifosfamida	No. Transplantes
EORTC ⁹	100mg/m ²	1.500mg/m ₂	12.000mg/m ₂	3

*com manutenção oral de etoposide 50 mg/dia x 21 dias a cada 4 semanas por 3 ciclos
 **estudo suspenso na Alemanha devido a toxicidade deste esquema

Tabela 2. Quimioterapia com altas doses em pacientes com tumor germinativo recaído/refratário

Instituição	No. Pacientes	% RC	% Vivo e LD	Follow-up	TRM
MSKCC ⁶⁸	58	40	21	28 meses	12%
Indiana ¹⁵	40	30	15	> 24 meses	18%
Alemanha ⁷⁰	74	50	38	48 meses	3%
MSKCC ¹⁴	84	56	50	58 meses	ND
Indiana ²¹	184	ND	63	48 meses	3%
ECOG ¹⁶	38	24	13	> 18 meses	13%
Europa ¹⁸	109	26	31	45 meses	7%
Alemanha ⁷¹	176	15*	34	> 60 meses	ND
Alemanha ²⁵	211	22**	43	36 meses	9%
MSKCC ¹³	107	42***	53	> 60 meses	2%

RC: Remissão completa. LD: Livre de doença. TRM: Mortalidade relacionada ao tratamento. ND: Não disponível

* 38% no total, quando incluídos os pacientes submetidos a cirurgia pós-transplante

** 37% no total, quando incluídos os pacientes submetidos a cirurgia pós-transplante

*** 50% no total, quando incluídos os pacientes submetidos a cirurgia pós-transplante

Tabela 3. Score Prognóstico de Beyer

Fator	Score	Risco	SLD em 2 anos
Doença progressiva pré-transplante	1	Baixo (zero)	61%
Mediastino primário	1	Intermediário (1-2)	34%
Refratariedade a cisplatina	1	Alto (>2)	8%
Refratariedade absoluta a cisplatina	2		
HCG > 1,0 UI/mL pré-transplante	2		
SLD: sobrevida livre de doença			

Tabela 4. Fatores prognósticos em tumor germinativo recaído.

Parâmetro	Pontuação		
	0	1	2
Sítio primário	Gonadal	Extragenadal	Mediastinal não seminoma
Resposta prévia	RC/RPmNe g	RPm+/Refratá rio	Progress ão
Intervalo livre de progressão	> 3 meses	≤ 3 meses	
AFP na recaída	Normal	≤ 1.000	> 1.000
bHCG na recaída	≤ 1.000	> 1.000	
Metástase fígado, osso ou SNC	Não	Sim	

Pontuação final: 0 = Baixo risco, 1-2 = Intermediário, 3-4 = Alto risco e ≥ 5 = Muito alto risco. Sobrevida global em 3 anos, respectivamente, 66%, 58%, 27% e 6%. Pacientes com tumor seminoma pura, com todos os fatores de melhor prognóstico, tem sobrevida em 3 anos de 77%, sendo de muito baixo risco.

RC = remissão completa, RPmNeg = remissão parcial com marcadores negativos, RPm+ = remissão parcial com marcadores positivos, SNC = sistema nervoso central.

Referências bibliográficas

1. Pedrazzoli, P. *et al.* High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for solid tumors in adults. *Semin. Hematol.* **44**, 286–295 (2007).
2. Banna, G. L., Simonelli, M. & Santoro, A. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of solid tumors in adults: a critical review. *Curr Stem Cell Res Ther* **2**, 65–82 (2007).
3. Nieto, Y., Jones, R. B. & Shpall, E. J. Stem-cell transplantation for the treatment of advanced solid tumors. *Springer Semin. Immunopathol.* **26**, 31–56 (2004).
4. Bosl, G. J. & Motzer, R. J. Testicular germ-cell cancer. *N. Engl. J. Med.* **337**, 242–253 (1997).
5. Williams, S. D. *et al.* Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N. Engl. J. Med.* **316**, 1435–1440 (1987).
6. Necchi, A. *et al.* High-dose sequential chemotherapy (HDS) versus PEB chemotherapy as first-line treatment of patients with poor prognosis germ-cell tumors: mature results of an Italian randomized phase II study. *Ann. Oncol.* **26**, 167–172 (2015).
7. Droz, J.-P. *et al.* Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *Eur. Urol.* **51**, 739-746; discussion 747-748 (2007).
8. Motzer, R. J. *et al.* Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* **25**, 247–256 (2007).
9. Daugaard, G. *et al.* A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An

- intergroup study of EORTC, GTCSSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann. Oncol.* **22**, 1054–1061 (2011).
10. Loehrer, P. J., Gonin, R., Nichols, C. R., Weathers, T. & Einhorn, L. H. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J. Clin. Oncol.* **16**, 2500–2504 (1998).
 11. André, F. *et al.* The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur. J. Cancer* **36**, 1389–1394 (2000).
 12. Suleiman, Y., Siddiqui, B. K., Brames, M. J., Abonour, R. & Einhorn, L. H. Salvage therapy with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplant in patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **19**, 161–163 (2013).
 13. Feldman, D. R. *et al.* TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J. Clin. Oncol.* **28**, 1706–1713 (2010).
 14. Kondagunta, G. V. *et al.* Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* **23**, 6549–6555 (2005).
 15. Beyer, J. *et al.* High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J. Clin. Oncol.* **14**, 2638–2645 (1996).
 16. Nichols, C. R. *et al.* High-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory germ cell cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group protocol. *J. Clin. Oncol.* **10**, 558–563 (1992).
 17. Broun, E. R. *et al.* Dose escalation study of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow support in patients with recurrent and refractory germ cell tumors. *Bone Marrow Transplant.* **16**, 353–358 (1995).
 18. Pico, J.-L. *et al.* A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann. Oncol.* **16**, 1152–1159 (2005).
 19. Lorch, A. *et al.* Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J. Clin. Oncol.* **29**, 2178–2184 (2011).

20. Berger, L. A. *et al.* First salvage treatment in patients with advanced germ cell cancer after cisplatin-based chemotherapy: analysis of a registry of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **140**, 1211–1220 (2014).
21. Einhorn, L. H. *et al.* High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N. Engl. J. Med.* **357**, 340–348 (2007).
22. Adra, N. *et al.* High-Dose Chemotherapy and Autologous Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation for Relapsed Metastatic Germ Cell Tumors: The Indiana University Experience. *Journal of Clinical Oncology* **35**, 1096–1102 (2017).
23. Lorch, A. *et al.* Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. *J. Clin. Oncol.* **30**, 800–805 (2012).
24. Necchi, A. *et al.* Administration of high-dose chemotherapy with stem cell support in patients 40 years of age or older with advanced germ cell tumours: a retrospective study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation database. *Bone Marrow Transplant.* **52**, 1218–1220 (2017).
25. Rick, O. *et al.* Residual tumor resection after high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J. Clin. Oncol.* **22**, 3713–3719 (2004).
26. Porcu, P., Bhatia, S., Sharma, M. & Einhorn, L. H. Results of Treatment After Relapse From High-Dose Chemotherapy in Germ Cell Tumors. *Journal of Clinical Oncology* **18**, 1181–1186 (2000).
27. International Prognostic Factors Study Group *et al.* Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **28**, 4906–4911 (2010).
28. Hildebrandt, M. *et al.* Detection of germ-cell tumor cells in peripheral blood progenitor cell harvests: impact on clinical outcome. *Clin. Cancer Res.* **6**, 4641–4646 (2000).
29. Bokemeyer, C. *et al.* Clinical impact of germ cell tumor cells in apheresis products of patients receiving high-dose chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **19**, 3029–3036 (2001).

30. Hara, I. *et al.* Detection of beta-human chorionic gonadotropin expressing cells by nested reverse transcriptase-polymerase chain reaction in the peripheral blood stem cells of patients with advanced germ cell tumor. *J. Urol.* **167**, 1487–1491 (2002).
31. Cannistra, S. A. Cancer of the ovary. *N. Engl. J. Med.* **351**, 2519–2529 (2004).
32. McGuire, W. P. High-dose chemotherapeutic approaches to ovarian cancer management. *Semin. Oncol.* **27**, 41–46 (2000).
33. Papadimitriou, C. *et al.* High-dose melphalan and autologous stem cell transplantation as consolidation treatment in patients with chemosensitive ovarian cancer: results of a single-institution randomized trial. *Bone Marrow Transplant.* **41**, 547–554 (2008).
34. Salerno, M. G. *et al.* High-dose chemotherapy as a consolidation approach in advanced ovarian cancer: long-term results. *Bone Marrow Transplant.* **27**, 1017–1025 (2001).
35. Bengala, C. *et al.* High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic support for advanced ovarian cancer in first complete remission: retrospective analysis from the Solid Tumour Registry of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* **36**, 25–31 (2005).
36. Lotz, J. P. *et al.* Tandem high-dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin, and teniposide with autologous bone marrow transplantation for the treatment of poor prognosis common epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* **77**, 2550–2559 (1996).
37. Grénman, S. *et al.* A randomised phase III study comparing high-dose chemotherapy to conventionally dosed chemotherapy for stage III ovarian cancer: the Finnish Ovarian Cancer (FINOVA) study. *Eur. J. Cancer* **42**, 2196–2199 (2006).
38. Reddy Ammakkanavar, N., Matei, D., Abonour, R. & Einhorn, L. H. High-dose chemotherapy for recurrent ovarian germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* **33**, 226–227 (2015).
39. Pasini, F., Pelosi, G., De Manzoni, G. & Rosti, G. High-dose chemotherapy in small cell lung cancer. *Tumori* **88**, 179–186 (2002).

40. Pedrazzoli, P. *et al.* High dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for solid tumors other than breast cancer in adults. *Ann. Oncol.* **17**, 1479–1488 (2006).
41. Peters, W. P. *et al.* High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **11**, 1132–1143 (1993).
42. Gianni, A. M. *et al.* Efficacy, toxicity, and applicability of high-dose sequential chemotherapy as adjuvant treatment in operable breast cancer with 10 or more involved axillary nodes: five-year results. *J. Clin. Oncol.* **15**, 2312–2321 (1997).
43. Gradishar, W. J., Tallman, M. S. & Abrams, J. S. High-dose chemotherapy for breast cancer. *Ann. Intern. Med.* **125**, 599–604 (1996).
44. Rodenhuis, S. *et al.* Randomised trial of high-dose chemotherapy and haemopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive axillary lymph-node involvement. *Lancet* **352**, 515–521 (1998).
45. Hortobagyi, G. N. *et al.* Randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autografts for high-risk primary breast carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* **92**, 225–233 (2000).
46. Weiss, R. B. *et al.* High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Bezwoda study. *Lancet* **355**, 999–1003 (2000).
47. Leonard, R. C. F. *et al.* Conventional adjuvant chemotherapy versus single-cycle, autograft-supported, high-dose, late-intensification chemotherapy in high-risk breast cancer patients: a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* **96**, 1076–1083 (2004).
48. Roche, H. *et al.* High-dose chemotherapy for breast cancer: the French PEGASE experience. *Cancer Control* **10**, 42–47 (2003).
49. Rodenhuis, S. *et al.* High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **349**, 7–16 (2003).
50. Tallman, M. S. *et al.* Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **349**, 17–26 (2003).
51. Zander, A. R. *et al.* High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in breast

- cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: first results of a randomized trial. *J. Clin. Oncol.* **22**, 2273–2283 (2004).
52. Coombes, R. C. *et al.* High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation as adjuvant therapy for primary breast cancer patients with four or more lymph nodes involved: long-term results of an international randomised trial. *Ann. Oncol.* **16**, 726–734 (2005).
 53. Nitz, U. A. *et al.* Comparison of rapidly cycled tandem high-dose chemotherapy plus peripheral-blood stem-cell support versus dose-dense conventional chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk breast cancer: results of a multicentre phase III trial. *Lancet* **366**, 1935–1944 (2005).
 54. Schrama, J. G. *et al.* Randomized trial of high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive lymph node involvement: final analysis with 7 years of follow-up. *Ann. Oncol.* **13**, 689–698 (2002).
 55. Berry, D. A. *et al.* High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support as adjuvant therapy in breast cancer: overview of 15 randomized trials. *J. Clin. Oncol.* **29**, 3214–3223 (2011).
 56. Berry, D. A. *et al.* High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation in metastatic breast cancer: overview of six randomized trials. *J. Clin. Oncol.* **29**, 3224–3231 (2011).
 57. Boudin, L. *et al.* Highly favorable outcome in BRCA-mutated metastatic breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **51**, 1082–1086 (2016).
 58. Benigno, B. B. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support as salvage therapy in recurrent gestational trophoblastic disease. *Int. J. Gynecol. Cancer* **23**, 1331–1333 (2013).
 59. El-Helw, L. M. *et al.* High-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support in refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br. J. Cancer* **93**, 620–621 (2005).
 60. Markman, M. Experience with platinum-based and high-dose chemotherapy in patients with gestational trophoblastic disease: possible implications for future management. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **130**, 383–387 (2004).

61. Ladenstein, R. *et al.* Primary Disseminated Multifocal Ewing Sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 Trial. *Journal of Clinical Oncology* **28**, 3284–3291 (2010).
62. Demirer, T. *et al.* Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: an emerging treatment modality for solid tumors. *Nat Clin Pract Oncol* **5**, 256–267 (2008).
63. Carnevale-Schianca, F. *et al.* Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in solid tumors. *Transplant. Proc.* **37**, 2664–2666 (2005).
64. Bregni, M. *et al.* Long-term follow-up of metastatic renal cancer patients undergoing reduced-intensity allografting. *Bone Marrow Transplant.* **44**, 237–242 (2009).
65. Bregni, M., Badoglio, M., Pedrazzoli, P. & Lanza, F. Is allogeneic transplant for solid tumors still alive? *Bone Marrow Transplant.* **51**, 751–752 (2016).
66. Bregni, M., Ciceri, F. & Peccatori, J. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Metastatic Renal Cell Cancer (RCC). *J Cancer* **2**, 347–349 (2011).
67. Kondagunta, G. V. *et al.* Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* **25**, 85–90 (2007).
68. Motzer, R. J. *et al.* High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J. Clin. Oncol.* **14**, 1098–1105 (1996).
69. Broun, E. R. *et al.* Long-term outcome of patients with relapsed and refractory germ cell tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue. *Ann. Intern. Med.* **117**, 124–128 (1992).
70. Lorch, A. *et al.* Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* **25**, 2778–2784 (2007).
71. Sammler, C., Beyer, J., Bokemeyer, C., Hartmann, J. T. & Rick, O. Risk factors in germ cell tumour patients with relapse or progressive disease after first-line chemotherapy: evaluation of a prognostic score for survival after high-dose chemotherapy. *Eur. J. Cancer* **44**, 237–243 (2008).