

## **Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas para Tumores Sólidos**

**Autores: Leonardo Javier Arcuri e Décio Lerner.**

**Instituto Nacional de Câncer - Cemo**

### **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 germinativo<sup>1-3</sup>. O transplante alogênico também tem sido explorado, especialmente em câncer de rim avançado<sup>3</sup>.

### **Transplante Autólogo em Tumor de Testículo**

Tumor maligno de testículo é o tumor sólido mais comum em homem jovem e 95% destes são tumores germinativos<sup>4</sup>. 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 convencional<sup>5</sup>. 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 três estudos randomizados, um francês<sup>6</sup>, um norte-americano<sup>7</sup> fase III e um europeu<sup>8</sup> 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 comparação<sup>9</sup>. Nesta, 135 pacientes com doença recaída ou refratária foram tratados com vinblastina, ifosfamida e cisplatina (VeIP). 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 irressecável 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 doença<sup>10</sup>. 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 2 anos, esses pacientes constituem um grupo heterogêneo, com taxas de cura publicadas entre zero e 70%. Pacientes que progridem durante o tratamento inicial ou dentre 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<sup>11,12</sup>. 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 excelentes<sup>13</sup>, 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 quimiosensibilidade 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 Indiana<sup>14</sup> e do Eastern Cooperative Oncology Group<sup>15</sup>, 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. Demonstrou-se também que provavelmente são necessários dois transplantes para a cura. Os estudos atuais mostram uma mortalidade inferior a 5%, mesmo com dois transplantes. Na série de Indiana, todos os sobreviventes em longo prazo fizeram duplo transplante e 75% dos pacientes em remissão parcial após o primeiro transplante atingiram remissão completa com o segundo. Estes estudos ressaltam 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 drogas<sup>16</sup>, estabelecendo-se como dose máxima tolerada Carboplatina 2100mg/m<sup>2</sup> e Etoposide 2250mg/m<sup>2</sup>. 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 recaído<sup>17</sup>. Neste, 280 pacientes que atingiram resposta parcial ou completa após a terapia primária baseada em cisplatina foram randomizados para receber 4 ciclos de terapia de resgate ou 3 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 registro<sup>18</sup>, com mais de 1.500 pacientes, que mostrou risco menor de óbito em pacientes em primeira recaída tratados com transplante autólogo (HR=0,65, IC95 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 Group<sup>19</sup>. 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 Indiana<sup>20</sup> e do Sloan-Kettering Cancer Center<sup>12</sup>.

A Universidade de Indiana<sup>20</sup> utiliza a estratégia de duplo transplante precocemente na recaída com Carboplatina 2100mg/m<sup>2</sup> e Etoposide 2250mg/m<sup>2</sup>, seguido de manutenção com etoposide oral. Com um tempo de seguimento mediano de 48 meses, 63% estavam vivos e sem doença. 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. Pacientes com doença primária de mediastino foram excluídos.

O Sloan-Kettering Câncer Center<sup>12</sup> utiliza um esquema de resgate com dois ciclos de paclitaxel (200mg/m<sup>2</sup> D1) e ifosfamida (2.000mg/m<sup>2</sup> D2-4), com coleta de células tronco após o primeiro

ciclo (e, se necessário, também após o segundo) seguido de três transplantes autólogos com caboplatina e etoposide. A sobrevida global em 5 anos foi de 52%. A maioria dos pacientes era refratária a platina. É interessante ressaltar a sobrevida a longo prazo de 24% para pacientes com tumor primário de mediastino.

O papel do transplante autólogo sequencial foi estudado prospectivamente pelo German Testicular Study Group<sup>16,21</sup>, que comparou três ciclos de quimioterapia de resgate seguido de um transplante contra um ciclo de quimioterapia seguido de três transplantes. A interpretação dos resultados é difícil pela diferença no condicionamento nos dois grupos e pela alta toxicidade observada no grupo que fez apenas um transplante, o que levou a uma mortalidade relacionada ao tratamento significativamente maior (16 contra 4%). Os resultados foram comparáveis em termos de sobrevidas global e livre de doença.

### **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 alemã<sup>22</sup>, 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.

### **Fatores Prognósticos**

O score prognóstico de Beyer<sup>14</sup> foi definido a partir de análise multivariável dos resultados de 4 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 risco<sup>23</sup>. 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 convencional<sup>18</sup>.

### **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 grupos<sup>24</sup>, em outro todos os doentes transplantados com tumor detectável no produto recaíram<sup>25</sup>, e no terceiro nenhum paciente com tumor indetectável no produto recaiu<sup>26</sup>.

### **Transplante Autólogo em Câncer de Ovário, Pulmão e Mama**

Alta dose de quimioterapia com transplante autólogo foi testada em câncer de ovário em pacientes refratários e como consolidação em pacientes quimiosensíveis<sup>27-32</sup>. Foi demonstrado alta taxa de resposta inicial, porém geralmente de curta duração e sem benefício de sobrevida tanto em doenças avançadas como em consolidação em doenças iniciais<sup>30-33</sup>.

Câncer de pulmão tipo pequenas células (CPPC) é uma doença extremamente quimio e radiosensível, com taxas de resposta de 80%, mas poucos pacientes são curados<sup>2</sup>. 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<sup>34,35</sup>.

Para câncer de mama, o papel do transplante autólogo permanece controverso apesar dos 20 anos de experiência com o procedimento<sup>36-40</sup>. Alguns estudos não randomizados demonstraram benefícios para pacientes com câncer de mama, tanto em paciente de alto risco com em doença metastática, o que levou a uma aprovação prematura deste procedimento como terapia padrão em paciente de alto risco. 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 autólogo<sup>41-49</sup>, principalmente os chamados “triplo-negativos” (estrogênio, progesterona e HER-2), porém uma metaanálise<sup>50</sup> recente 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, IC95 0,81 – 0,93, p<0,001), que não se refletiu em sobrevida global. No contexto de câncer metastático, outra metaanálise<sup>51</sup> recente de 6 estudos randomizados não mostrou nenhum benefício.

### **Transplante Autólogo em Sarcoma de Ewing**

A sobrevida de Sarcoma de Ewing, com tratamento convencional, varia entre 9 e 41%. O estudo<sup>52</sup> Euro-EWING 99 apresentou os resultados de 281 pacientes com doença metastática metastático 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**

O efeito enxerto contra tumor é observado numa proporção de pacientes com cancer renal, mamário, coloretal, 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<sup>53,54</sup>. A maior experiência em transplantes alogênicos para tumores sólidos é em cancer de rim. Aproximadamente 20 a 30% dos pacientes com câncer de rim apresentam-se com doença metastática e 20 a 40% dos pacientes submetidos a nefrectomia total por doença localizada desenvolverão doença metastática. Entretanto, a despeito dessa variabilidade de evolução, o câncer de rim responde aos mecanismos imunológicos, tendo sido relatados casos de regressão espontânea. Vários estudos começaram a explorar o papel do transplante não-mieloablativo no tratamento do câncer de rim metastático. As taxas de resposta variam entre 0% e 57%. No trabalho inicial<sup>55</sup>, 10 de 19 pacientes (54%) tiveram regressão tumoral após o transplante não-mieloablativo. Neste estudo, a maioria dos pacientes tinha histologia de células clara, e as respostas ocorreram nos pulmões e linfonodos. A maior experiência provém do grupo europeu<sup>56</sup>, 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. Os fatores de impacto nas respostas foram: presença de doença o enxerto-contra-

hospedeiro crônica, infusão de linfócitos pós-transplante e menos de três sítios de metástases. 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-contratumor 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. Portanto, a seleção de pacientes é fundamental nesse tipo de estudo. Com a introdução de drogas antiangiogênicas, inibidores de tirosina quinase e de m-TOR, as chamadas “terapia alvo”, o interesse pelo transplante alogênico tem se reduzido. Um novo campo de investigação pode ser a associação da terapêutica imune do transplante alogênico com drogas antiangiogênicas. O transplante alogênico de medula óssea para câncer renal segue experimental<sup>57</sup>.

### **Conclusão**

Algumas características do tumor germinativo e a queda da mortalidade relacionada ao transplante autólogo observada nos últimos anos tornam esta terapia bastante atraente.

Os dados atuais demonstram que não há benefício de transplante autólogo como tratamento de primeira linha para tumor germinativo. Pacientes cuja queda dos marcados séricos não é satisfatória talvez se beneficiem deste procedimento. Em casos de recaída, muitos centros utilizam o transplante como tratamento de resgate, após quimioterapia de resgate, porém não há dados prospectivos que demonstram vantagem desta abordagem. Por outro lado, quimioterapia em dose alta com suporte de células tronco hematopoiéticas é universalmente aceita como tratamento padrão em caso de falha a pelo menos duas linhas de terapia prévia e deve ser oferecido também quando há refratariedade à platina. Considerando a ausência de benefício em estudo randomizado de um transplante versus tratamento convencional e os resultados superiores, embora retrospectivos, com a utilização de dois transplantes, sugerimos a realização de ao menos dois transplantes para tumores de testículo em recaída.

O papel do transplante autólogo para câncer de mama, apesar da vasta experiência, permanece controverso. Não há indicação para câncer de ovário e pulmão.

O transplante alogênico de medula óssea oferece benefício a longo prazo a um pequeno grupo de doentes, especialmente com câncer de rim, porém ainda é considerado um tratamento experimental.

## Tabelas

Tabela 1. Esquemas de condicionamento

Instituição	Carboplatina	Etoposide	Ciclofosfamida	No. Transplantes
MSKCC <sup>12,58</sup>	AUC=24	1.200mg/m <sup>2</sup>	x	3
Indiana <sup>15</sup> *	2.100mg/m <sup>2</sup>	2.250mg/m <sup>2</sup>	x	2
MSKCC <sup>59</sup>	1.500mg/m <sup>2</sup>	1.200mg/m <sup>2</sup>	150mg/kg	2
Alemanha <sup>60</sup>	1.500mg/m <sup>2</sup>	1.500mg/m <sup>2</sup>	x	3
Europa/Alemanha <sup>14,60</sup> **	2.200mg/m <sup>2</sup>	1.800mg/m <sup>2</sup>	6.400mg/m <sup>2</sup>	1
	Cisplatina	Etoposide	Ifosfamida	No. Transplantes
EORTC <sup>8</sup>	100mg/m <sup>2</sup>	1.500mg/m <sup>2</sup>	12.000mg/m <sup>2</sup>	3

\*com manutenção oral de etoposide 50mg/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 <sup>59</sup>	58	40	21	28 meses	12%
Indiana <sup>14</sup>	40	30	15	> 24 meses	18%
Alemanha <sup>61</sup>	74	50	38	48 meses	3%
MSKCC <sup>13</sup>	84	56	50	58 meses	ND
Indiana <sup>20</sup>	184	ND	63	48 meses	3%
ECOG <sup>15</sup>	38	24	13	> 18 meses	13%
Europa <sup>17</sup>	109	26	31	45 meses	7%
Alemanha <sup>62</sup>	176	15*	34	> 60 meses	ND
Alemanha <sup>22</sup>	211	22**	43	36 meses	9%
MSKCC <sup>12</sup>	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	Extragonadal	Mediastinal não-seminoma
Resposta prévia	RC/RPmNeg	RPm+/Refratário	Progressão
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.



## Bibliografia

1. Pedrazzoli P, Rosti G, Secondino S, Carminati O, Demirer T, European Group for Blood and Marrow Transplantation, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for solid tumors in adults. *Semin Hematol*. 2007 Oct;44(4):286–295. PMID: 17961729
2. Banna GL, 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*. 2007 Jan;2(1):65–82. PMID: 18220892
3. Nieto Y, Jones RB, Shpall EJ. Stem-cell transplantation for the treatment of advanced solid tumors. *Springer Semin Immunopathol*. 2004 Nov;26(1-2):31–56. PMID: 15368078
4. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med*. 1997 Jul 24;337(4):242–253. PMID: 9227931
5. 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 Jun 4;316(23):1435–1440. PMID: 2437455
6. Droz J-P, Kramar A, Biron P, Pico J-L, Kerbrat P, Pény J, 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*. 2007 Mar;51(3):739–746; discussion 747–748. PMID: 17084512
7. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, 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*. 2007 Jan 20;25(3):247–256. PMID: 17235042
8. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, De Wit R, De Santis M, Dumez H, 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, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol*. 2011 May;22(5):1054–1061. PMID: 21582158
9. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol*. 1998 Jul;16(7):2500–2504. PMID: 9667270
10. André F, Fizazi K, Culine S, Droz J, Taupin P, Lhommé C, et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer*. 2000 Jul;36(11):1389–1394. PMID: 10899652
11. Suleiman Y, Siddiqui BK, Brames MJ, Abonour R, Einhorn LH. 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*. 2013 Jan;19(1):161–163. PMID: 22892555

12. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, Fischer P, Turkula S, Ishill N, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1706–1713. PMID: PMC3651604
13. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J, 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*. 2005 Sep 20;23(27):6549–6555. PMID: 16170162
14. Beyer J, Kramar A, Mandanas R, Linkesch W, Greinix A, Droz JP, et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol*. 1996 Oct;14(10):2638–2645. PMID: 8874322
15. Nichols CR, Andersen J, Lazarus HM, Fisher H, Greer J, Stadtmauer EA, 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*. 1992 Apr;10(4):558–563. PMID: 1312584
16. Broun ER, Nichols CR, Mandanas R, Salzman D, Turns M, Hromas 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*. 1995 Sep;16(3):353–358. PMID: 8535306
17. Pico J-L, Rosti G, Kramar A, Wandt H, Koza V, Salvioni R, 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*. 2005 Jul;16(7):1152–1159. PMID: 15928070
18. Lorch A, Bascoul-Mollevis C, Kramar A, Einhorn L, Necchi A, Massard C, 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*. 2011 Jun 1;29(16):2178–2184. PMID: 21444870
19. Berger LA, Bokemeyer C, Lorch A, Hentrich M, Kopp H-G, Gauler TC, 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*. 2014 Jul;140(7):1211–1220. PMID: 24696231
20. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med*. 2007 Jul 26;357(4):340–348. PMID: 17652649
21. Lorch A, Kleinhans A, Kramar A, Kollmannsberger CK, Hartmann JT, Bokemeyer C, 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*. 2012 Mar 10;30(8):800–805. PMID: 22291076
22. Rick O, Bokemeyer C, Weinknecht S, Schirren J, Pottek T, Hartmann JT, et al. Residual tumor resection after high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3713–3719. PMID: 15365067

23. International Prognostic Factors Study Group, Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevis C, Kramar A, Einhorn LH, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20;28(33):4906–4911. PMID: 20956623
24. Hildebrandt M, Rick O, Salama A, Siegert W, Huhn D, Beyer J. Detection of germ-cell tumor cells in peripheral blood progenitor cell harvests: impact on clinical outcome. *Clin Cancer Res*. 2000 Dec;6(12):4641–4646. PMID: 11156214
25. Bokemeyer C, Gillis AJ, Pompe K, Mayer F, Metzner B, Schleucher N, et al. Clinical impact of germ cell tumor cells in apheresis products of patients receiving high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001 Jun 15;19(12):3029–3036. PMID: 11408498
26. Hara I, Yamada Y, Miyake H, Hara S, Gotoh A, Fujisawa M, 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*. 2002 Mar;167(3):1487–1491. PMID: 11832775
27. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med*. 2004 Dec 9;351(24):2519–2529. PMID: 15590954
28. McGuire WP. High-dose chemotherapeutic approaches to ovarian cancer management. *Semin Oncol*. 2000 Jun;27(3 Suppl 7):41–46. PMID: 10952126
29. Papadimitriou C, Dafni U, Anagnostopoulos A, Vlachos G, Voulgaris Z, Rodolakis A, 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*. 2008 Mar;41(6):547–554. PMID: 18026149
30. Salerno MG, Ferrandina G, Greggi S, Pierelli L, Menichella G, Leone G, et al. High-dose chemotherapy as a consolidation approach in advanced ovarian cancer: long-term results. *Bone Marrow Transplant*. 2001 May;27(10):1017–1025. PMID: 11438815
31. Bengala C, Guarneri V, Ledermann J, Rosti G, Wandt H, Lotz J-P, 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*. 2005 Jul;36(1):25–31. PMID: 15908977
32. Lotz JP, Bouleuc C, André T, Touboul E, Macovei C, Hannoun L, 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*. 1996 Jun 15;77(12):2550–2559. PMID: 8640705
33. Grénman S, Wiklund T, Jalkanen J, Kuoppala T, Mäenpää J, Kuronen A, 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*. 2006 Sep;42(14):2196–2199. PMID: 16893642
34. Pasini F, Pelosi G, De Manzoni G, Rosti G. High-dose chemotherapy in small cell lung cancer. *Tumori*. 2002 Jun;88(3):179–186. PMID: 12195754

35. Pedrazzoli P, Ledermann JA, Lotz J-P, Leyvraz S, Aglietta M, Rosti G, et al. High dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for solid tumors other than breast cancer in adults. *Ann Oncol*. 2006 Oct;17(10):1479–1488. PMID: 16547069
36. Peters WP, Ross M, Vredenburgh JJ, Meisenberg B, Marks LB, Winer E, 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*. 1993 Jun;11(6):1132–1143. PMID: 8501500
37. Gianni AM, Siena S, Bregni M, Di Nicola M, Orefice S, Cusumano F, 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*. 1997 Jun;15(6):2312–2321. PMID: 9196145
38. Gradishar WJ, Tallman MS, Abrams JS. High-dose chemotherapy for breast cancer. *Ann Intern Med*. 1996 Oct 1;125(7):599–604. PMID: 8815759
39. Rodenhuis S, Richel DJ, van der Wall E, Schornagel JH, Baars JW, Koning CC, et al. Randomised trial of high-dose chemotherapy and haemopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive axillary lymph-node involvement. *Lancet*. 1998 Aug 15;352(9127):515–521. PMID: 9716055
40. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Frye D, Booser DJ, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autografts for high-risk primary breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Feb 2;92(3):225–233. PMID: 10655439
41. Weiss RB, Rifkin RM, Stewart FM, Theriault RL, Williams LA, Herman AA, et al. High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Bezwoda study. *Lancet*. 2000 Mar 18;355(9208):999–1003. PMID: 10768448
42. Leonard RCF, Lind M, Twelves C, Coleman R, van Belle S, Wilson C, 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*. 2004 Jul 21;96(14):1076–1083. PMID: 15265969
43. Roche H, Viens P, Biron P, Lotz J-P, Asselain B, PEGASE Group. High-dose chemotherapy for breast cancer: the French PEGASE experience. *Cancer Control*. 2003 Feb;10(1):42–47. PMID: 12598854
44. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LVAM, Wagstaff J, Richel DJ, Nooij MA, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 3;349(1):7–16. PMID: 12840087
45. Tallman MS, Gray R, Robert NJ, LeMaistre CF, Osborne CK, Vaughan WP, 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*. 2003 Jul 3;349(1):17–26. PMID: 12840088
46. Zander AR, Kröger N, Schmoor C, Krüger W, Möbus V, Frickhofen N, 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*. 2004 Jun 15;22(12):2273–2283. PMID: 15111618

47. Coombes RC, Howell A, Emson M, Peckitt C, Gallagher C, Bengala 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*. 2005 May;16(5):726–734. PMID: 15817602
48. Nitz UA, Mohrmann S, Fischer J, Lindemann W, Berdel WE, Jackisch C, 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*. 2005 Dec 3;366(9501):1935–1944. PMID: 16325695
49. Schrama JG, Faneyte IF, Schornagel JH, Baars JW, Peterse JL, van de Vijver MJ, 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*. 2002 May;13(5):689–698. PMID: 12075736
50. Berry DA, Ueno NT, Johnson MM, Lei X, Caputo J, Rodenhuis S, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support as adjuvant therapy in breast cancer: overview of 15 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 20;29(24):3214–3223. PMCID: PMC4322115
51. Berry DA, Ueno NT, Johnson MM, Lei X, Caputo J, Smith DA, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation in metastatic breast cancer: overview of six randomized trials. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 20;29(24):3224–3231. PMCID: PMC4322116
52. Ladenstein R, Potschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al. Primary Disseminated Multifocal Ewing Sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Jul 10;28(20):3284–3291. PMID: 20547982
53. Demirer T, Barkholt L, Blaise D, Pedrazzoli P, Aglietta M, Carella AM, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: an emerging treatment modality for solid tumors. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008 May;5(5):256–267. PMID: 18398414
54. Carnevale-Schianca F, Ricchiardi A, Capaldi A, Bucci AR, Grignani G, Rota-Scalabrini D, et al. Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in solid tumors. *Transplant Proc*. 2005 Aug;37(6):2664–2666. PMID: 16182778
55. Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrupp D, Leitman S, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2000 Sep 14;343(11):750–758. PMID: 10984562
56. Bregni M, Bernardi M, Servida P, Pescarollo A, Crocchiolo R, Treppiedi E, et al. Long-term follow-up of metastatic renal cancer patients undergoing reduced-intensity allografting. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Aug;44(4):237–242. PMID: 19234510
57. Bregni M, Ciceri F, Peccatori J. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Metastatic Renal Cell Cancer (RCC). *J Cancer*. 2011;2:347–349. PMCID: PMC3119401
58. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, Bajorin D, Bains M, Reich L, et al. Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2007 Jan 1;25(1):85–90. PMID: 17194908

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ, Bajorin DF, Amsterdam A, Vlamis V. 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*. 1996 Apr;14(4):1098–1105. PMID: 8648363
60. Broun ER, Nichols CR, Kneebone P, Williams SD, Loehrer PJ, Einhorn LH, 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*. 1992 Jul 15;117(2):124–128. PMID: 1318648
61. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, Metzner B, Schmidt-Wolf IGH, Berdel WE, 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*. 2007 Jul 1;25(19):2778–2784. PMID: 17602082
62. Sammler C, Beyer J, Bokemeyer C, Hartmann JT, 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*. 2008 Jan;44(2):237–243. PMID: 18055194