

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Manejo de pacientes con tumores de células germinales en primera recaída

#### Management of patients with germinal cell tumors in first relapse

Raúl Vera-Gimón , Carlos Sucre , Héctor Salazar , Bárbara Martínez , Lillian Vivas 

Fecha de sometimiento: 10/10/2019, fecha de aceptación: 09/07/2020

Disponible en internet: 01/12/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.113>

#### Abstract

Germ cell tumors (GCT) are the most common malignant neoplasms affecting young men aged 15 to 35 years. Patients with previous stage 2 and 3 who relapse offer a great challenge to the Medical team. The optimal therapy for these patients with recurrent disease is still poorly defined. Options include second-line chemotherapy regimens at conventional doses which combine cisplatin and ifosfamide, with vinblastine, etoposide or paclitaxel, or alternatively high-dose chemotherapy with stem cell support. As there is still no conclusive evidence from clinical trials, the indications for the use of high-dose chemotherapy remain unclear. Most of the present literature is based in retrospective studies. Second relapse treatment options should be individualized according to the patient and his previous treatment. Surgical resection of residual masses in patients with negative markers after chemotherapy is a key element for successful therapy. Currently, patients in Venezuela who have relapses should receive treatment with any of the established regimens that are used at conventional doses in the second line, however in some cases they should receive treatment in an oncology center with a multidisciplinary team having access to treatment with high dose chemotherapy and to oncologist surgeons who are experts in this area.

**Keywords:** testicular cancer, germ cell tumor, nonseminomatous, relapse, treatment.

#### Resumen

Los tumores de células germinales (TCG) son las neoplasias malignas más comunes y afectan especialmente a hombres jóvenes de 15 a 35 años de edad. Los pacientes con estadios 2 y 3 que recaen ofrecen un gran reto para el tratamiento inicial de la primera recaída. La terapia óptima para estos pacientes depende de su tratamiento inicial y está pobemente definida. Las opciones incluyen regímenes de segunda línea de quimioterapia a dosis convencionales que combinan cisplatino e ifosfamida, con vinblastina, etopósido o paclitaxel, o quimioterapia de altas dosis con soporte de células madre. En vista de que todavía no hay evidencia concluyente en los ensayos clínicos, las indicaciones para el uso de quimioterapia de altas dosis permanecen poco claras y se basan en estudios fundamentalmente retrospectivos. El tratamiento en la segunda recaída debe individualizarse según el paciente y el tratamiento previo. La resección quirúrgica de masas residuales luego de la quimioterapia es un elemento clave para una terapia exitosa en pacientes con marcadores tumorales negativos. Actualmente, en Venezuela los pacientes que presentan recaídas deben recibir tratamiento con cualquiera de los regímenes establecidos que se utilizan a dosis convencionales en segunda línea. En algunos casos, los pacientes deben recibir tratamiento en centros de oncología con un manejo multidisciplinario que permita el acceso a tratamiento con altas dosis de quimioterapia y a cirujanos oncólogos expertos en esta patología.

**Palabras clave:** cáncer testicular, tumor de células germinales, no seminomatoso, recaída, tratamiento.

#### Introducción

Los tumores de células germinales (TCG) de testículo constituyen la mayoría (95%) de los cánceres testiculares a nivel mundial, junto con otras neoplasias raras como los linfomas y los tumores del estroma gonadal (1). En las últimas 5 décadas se han logrado cifras de supervivencia muy elevadas en pacientes con TCG. La quimioterapia,

la cirugía y la radioterapia, cuidadosamente aplicadas mediante estudios aleatorizados, han demostrado resultados curativos muy elevados en pacientes con TCG (1). Sin embargo, 30% de los pacientes con enfermedad metastásica recae después del primer tratamiento y, hasta ahora, las decisiones con relación al tratamiento de estos pacientes son sumamente complejas (2).

Los pacientes con enfermedad anatómicamente confinada con marcadores normales y dependiendo del sitio de recaída después de recibir quimioterapia inicial, pueden lograr su curación con una cirugía de rescate (3). Sin embargo, la mayoría de estos pacientes recaen con enfermedad metastásica diseminada y deben ser tratados con una quimioterapia de rescate, incluyendo quimioterapia a dosis convencionales o quimioterapia en altas dosis. La elección del tratamiento inicial para el cáncer testicular recidivante es controversial y uno de los mayores retos clínicos es determinar cuáles pacientes deben ser tratados con dosis convencionales de rescate vs quimioterapia a altas dosis (1). Los pacientes en estadios 2 y 3 que recaen ofrecen un gran reto en el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento, el médico oncólogo debe evaluar la histología inicial, los marcadores tumorales, la extensión y sitios de la enfermedad, el esquema de tratamiento previo y luego escoger un tratamiento óptimo (4).

Hay 2 grupos de pacientes con recaídas que requieren tratamientos especiales: a) los pacientes con teratoma creciente, condición que aparece durante o al finalizar la quimioterapia y b) los pacientes con recaídas tardías, con marcadores negativos. Estos pacientes se benefician de la cirugía inmediata, que debe ser realizada por cirujanos oncólogos expertos en este tipo de procedimiento, sobre todo, con dominio del área retroperitoneal, tórax y por supuesto con experiencia en cirugía vascular (4).

Elementos malignos pueden encontrarse en los especímenes de patología, y el manejo clínico de estos pacientes constituye un reto para el grupo de trabajo (5).

En el escenario de pacientes con progresión durante una administración adecuada de quimioterapia, o lo que llamamos enfermedad refractaria, en lo posible deben ser tratados con protocolos que utilizan altas dosis de quimioterapia seguidos de la cirugía de rescate si presentan masas residuales.

En este artículo se realiza una revisión sobre el manejo de los TCG en primera recaída, ya que es importante tener una amplia experiencia clínica en la toma de decisiones para así aumentar la supervivencia de estos pacientes.

## Métodos

La búsqueda de información se llevó a cabo en el periodo comprendido entre febrero y diciembre de 2019. Se consultaron bases de datos de Pubmed y Cochrane utilizando los términos MeSH y DeCS requeridos en idioma inglés (testicular cancer, germ cell tumor, non-seminomatous, relapse, treatment) y español (cáncer testicular, tumor de células germinales, no seminomatoso, recaída, tratamiento). Como criterios de inclusión se abordaron estudios con un número de por lo menos 15 pacientes con un seguimiento no menor de 2 años para los pacientes en primera recaída. Se revisaron 100 artículos –entre 1986 y 2019– de forma manual, seleccionándose 55 artículos de revisión, serie de casos y ensayos clínicos a través de un comité de 5 evaluadores expertos. Adicionalmente, se hizo una revisión de los tratamientos que se utilizan en pacientes con dos o más recaídas.

## Evaluación del paciente antes del tratamiento de rescate

Los pacientes que recaen después de su manejo inicial deben ser claramente evaluados con la historia clínica, marcadores tumorales y estudios radiológicos.

Hay que ser lo más precisos para determinar la presencia de una recaída y debe establecerse con la determinación de la  $\alpha$ -fetoproteína (AFP), la gonadotrofina coriónica humana (HCG) así como la LDH, con los estudios radiológicos (4). En nuestra opinión, es importante tener en cuenta que para el diagnóstico, manejo, pronóstico, tratamiento y seguimiento adecuados de los pacientes con TCG en recaída se debe hacer un uso racional de la tomografía axial computarizada y de los marcadores tumorales.

Se han observado elevaciones transitorias de los mismos con normalización espontánea. La evaluación cuidadosa y repetida por un profesional con experiencia determinará si dichos marcadores aumentan o se mantienen sin cambios, luego de los estudios apropiados para excluir el diagnóstico de enfermedad activa y así vigilar estos casos.

para evitar la quimioterapia innecesaria (6). Las alteraciones pulmonares, por la toxicidad debido al uso de bleomicina o manifestaciones de la sarcoidosis, pueden confundirse con enfermedad progresiva, mientras que el uso de la marihuana, la infección por mononucleosis infecciosa reciente y sustancias que causan reacciones cruzadas con la hormona luteinizante (LH) pueden elevar la HCG (2,7). Altos niveles de AFP pueden ser observados en alcoholismo, hepatitis, cirrosis y obstrucción biliar (8,9). En algunas familias se puede observar una elevación discreta de la AFP en el rango de 15 a 20 ng/ml (normal 0 a 8 ng/ml) (10).

En algunas ocasiones, sobre todo cuando hay niveles muy elevados de la HCG antes del inicio de la quimioterapia, ésta puede descender marcadamente durante los primeros ciclos, luego hacer un plateau, para finalmente descender lentamente a niveles normales. Esta situación no debe confundirse con una respuesta incompleta al tratamiento, por lo que se debe esperar hasta que haya un claro incremento de la HCG para considerar que el paciente presenta una recaída (11). Por otra parte, la LDH no es específica para enfermedad y usualmente su valor refleja volumen tumoral (2).

La recaída en sitios santuarios, como el cerebro o la presencia de un segundo primario en el testículo contralateral, deben descartarse cuando se elevan los marcadores en ausencia de enfermedad radiológica progresiva (2).

## Factores pronósticos en la primera recaída

En 1996, Beyer y colaboradores fueron los primeros en establecer los factores pronósticos para la respuesta y supervivencia de pacientes con tumores germinales recidivantes tratados con altas dosis de quimioterapia, logrando desarrollar un modelo de pronóstico en un estudio retrospectivo de 310 pacientes tratados con varios regímenes de altas dosis de quimioterapia en cuatro centros de tratamiento en Europa y Estados Unidos (12). Se observó que los factores asociados con resultados adversos fueron: tumores de células germinales no seminomatosos y primario mediastinal, HCG mayor o igual a 1000 UI/L, enfermedad progresiva antes del tratamiento con altas dosis de quimioterapia y enfermedad refractaria al cisplatino. Con estos factores se asignaron a tres grupos: buen pronóstico, intermedio o malo, con tasas de supervivencia libre de recaída del 51%, 27% y 5% respectivamente (12).

En 2010, el Grupo Internacional de Estudio de Factores Pronósticos (13), en un estudio multicéntrico en 38 centros de tratamiento europeos y americanos, desarrolló un modelo actualizado de los factores pronósticos adversos (Tabla 1) y de acuerdo con un análisis multifactorial y la jerarquía de cada uno de estos factores, permitió agruparlos de la siguiente manera: 1) tumores extragonadales; 2) respuesta completa e incompleta con normalización de los marcadores; 3) respuesta incompleta sin normalización de los marcadores y enfermedad estable; 4) enfermedad progresiva; 5) intervalo libre de enfermedad menor de 3 meses; 6) elevación de la alfafetoproteína a más de 1000 ng/ml; 7) elevación de la HCG a más de 1000 UI/L y 8) presencia de metástasis hepáticas, óseas o cerebrales en la terapia de rescate. En este estudio, los pacientes con TCG en recaída se agruparon en diferentes categorías (0) = 0; (1 o 2 factores) = 1; (3 o 4) = 2 y (5 o más factores) = 3 (Tabla 1) De acuerdo con las posibilidades de recaída, estos grupos se clasifican en: muy bajo riesgo (-1), bajo riesgo (0), riesgo intermedio (1), alto riesgo (2) y muy alto riesgo (3).

**Tabla 1.** Score pronóstico para pacientes con Tumores de células germinales (seminoma y no seminoma)

Parámetro	0	1	2	3
Tu primario	Gonadal	Extragonadal		Mediastinal No seminoma
Respuesta previa	RC/RP (-)	RP (+) / EE	EP	-
ILP (meses)	>3 meses	≤ 3 meses		-
AFP	Normal	≤ 1000	> 1000	-
HCG	≤ 1000	> 1000		-
HOC	No	Si		-

Sumatoria del Score (Validación de 0 a 10 puntos)

Categoría de acuerdo a la sumatoria del Score: 0 = 0 puntos, Categoría 1 = 1-2 puntos, Categoría 2 = 3-4 puntos, Categoría 3 = 5 o más puntos.

Añadir puntuación al Score: Seminoma puro = - 1 punto; No seminoma o Tu Mixto = 0 puntos.

Score Pronóstico final: (-1 punto = Muy Bajo Riesgo; 0 puntos = Bajo Riesgo

1 punto = Riesgo Intermedio; 2 puntos = Alto Riesgo; 3 puntos = Muy alto riesgo

Abreviaturas: ILP: intervalo libre de progresión; RC: respuesta completa; RP (-): respuesta parcial con normalización de los marcadores; RP (+): respuesta parcial sin normalización de los marcadores; EP: enfermedad progresiva; HOC: metástasis hepáticas, óseas, y/o cerebrales

Tomado de Prognostic factors in Patients with Metastatic Germ Cell Tumors who Experience Failure with first Line Chemotherapy Cisplatin based chemotherapy: The International prognostic factors Study Group J Clin Oncol 28:4906-4911; 2010. Traducción propia.

Se ha establecido que los pacientes con seminoma puro tienen mejor pronóstico, por lo tanto son considerados de muy bajo riesgo (-1).

Los factores pronósticos adversos más importantes fueron la presencia de tumor mediastinal en pacientes con tumores no seminomatosos y luego la elevación de la alfa fetoproteína  $>1000$  ng/ml, así como enfermedad progresiva antes del tratamiento de rescate (Tabla 1) (13). La Tabla 2 muestra la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de acuerdo con las categorías pronósticas.

Lo importante de ese análisis fueron los criterios estrictos de elegibilidad y la utilización de quimioterapia moderna de primera línea, así como el uso de quimioterapia eficaz de rescate. Se excluyeron pacientes que recibieron quimioterapia de intensificación en primera línea y se eligieron solo pacientes que presentaron documentación

inequívoca de enfermedad progresiva antes del tratamiento de rescate.

Aunque se trató de un estudio retrospectivo, y se utilizaron diferentes tipos de tratamientos de acuerdo al centro de referencia, este análisis de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global permitió establecer diferentes categorías pronósticas.

Se llevó a cabo en múltiples centros de diferentes países con experiencia en el tratamiento de pacientes con TCG, lo cual hizo posible que la parcialización por un determinado tratamiento fuera menos probable.

Los pacientes con las categorías pronósticas intermedio, alto y muy alto presentaron una supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global igual o menor de 40,1% y 58,3% respectivamente (ver Tabla 2).

**Tabla 2.** Tasas de Supervivencia de acuerdo a Categorías pronósticas

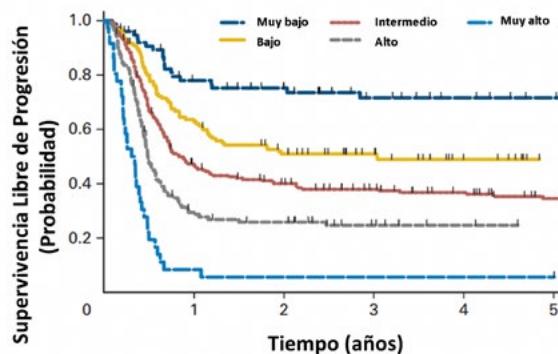
Categoría Pronostica	Score	Tasas de Supervivencia de acuerdo a Categorías Pronosticas					
		Nº Pacientes	%	HR	95% IC	SLP 2 años	SG 3 años
Muy bajo	-1	76	13,0	1		75,1	77,0
Bajo	0	132	22,6	2,17	1,32 a 3,58	51,0	65,9
Intermedio	1	219	37,4	3,20	2,00 a 5,11	40,1	58,3
Alto	2	122	20,9	4,85	2,98 a 7,89	25,9	27,1
Muy Alto	3	36	6,1	11,70	6,70 a 20,45	5,6	6,1
Sin clasificación		69					

Abreviaturas: SLP: supervivencia libre de progresión; SG: Supervivencia global; HR: hazard ratio.

Tomado de "Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experience failure with first line chemotherapy cisplatin based chemotherapy: The International prognostic factors Study Group J Clin Oncol 28:4906-4911; 2010." Traducción propia.

Abreviaciones: SLP 2 sobrevida libre de progresión a los 2 años. El hazard rate fue calculado para la sobrevida libre de progresión a los 2 años, SG 3 sobrevida Global a los 3 años.

La Figura 1 mostró la curva de sobrevida libre de progresión de acuerdo al método de Kaplan y Meier.



**Figura 1.** Supervivencia libre de progresión de acuerdo a las categorías pronósticas.

Tomado de Lorch A. Management of Refractory Germ Cell Cancer. ASCO EDUCATIONAL BOOK: 1- 324-329, 2018. Traducción propia.

## Quimioterapia a dosis convencionales

Dependiendo de los factores pronósticos, la quimioterapia a dosis convencionales puede rescatar del 13 al 68 % de los pacientes en recaída. Los esquemas de tratamiento que combinan cisplatino e ifosfamida con etopósido (VIP), vinblastina (VeIP) o paclitaxel (TIP) tienen la misma eficacia.(14,15,16). Hasta ahora, cuatro ciclos de cisplatino/ifosfamida/ paclitaxel, cisplatino/ifosfamida/etopósido, o cisplatino/ifosfamida/vinblastina deben considerarse como la primera opción para la quimioterapia a dosis convencionales dependiendo del tratamiento previo (Tabla 3) (4).

**Tabla 3.** Regímenes de Quimioterapia más utilizados

Régimen	Dosis	Aplicación	Número de ciclos
<b>VIP</b>			
Cisplatino	20mg/m <sup>2</sup>	IV Día 1 al día 5	4 cada 21 días
Ifosfamida+Mesna	1.2 g/m <sup>2</sup>	IV Día 1 al día 5	
Etoposido	80 mg/m <sup>2</sup>	IV Día 1 al día 5	
<b>VelP</b>			
Cisplatino	20mg/m <sup>2</sup>	IV Día 1 al día 5	4 cada 21 días
Ifosfamida +Mesna	1.2 gm/m <sup>2</sup>	IV Día 1 al día 5	
Vinblastina	0.11mg/kg	IV Día 1 y día 2	
<b>TIP</b>			
Cisplatino	20mg/m <sup>2</sup>	IV Día 1 al dia 5	4 cada 21 días
Ifosfamida +Mesna	1.2 gm/m <sup>2</sup>	IV Día 1 al dia 5	
Paclitaxel	200/m <sup>2</sup>	IV 24 H dia 1	

Mesna 240 mg/m<sup>2</sup>-300mg/m<sup>2</sup> IV en 15 minutos antes de la administración de la Ifosfamida, hora 4 y hora 8.

Dependiendo de los factores pronósticos, los regímenes empleados a dosis convencionales no son claramente superiores entre si (14,18,19,20).

Se destaca la experiencia del Hospital Memorial de Nueva York, en 43 pacientes con primario gonadal, que habían obtenido una respuesta completa con la primera línea de tratamiento; fueron tratados con 4 ciclos con el esquema TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino) y se logró un 63% de remisiones con un seguimiento medio de 69 meses. El elevado número de respuestas completas (70%) enfatiza la selección de los pacientes de acuerdo con los factores pronósticos antes del tratamiento para obtener resultados favorables utilizando dosis convencionales de quimioterapia (14).

En un ensayo clínico en fase II, donde se estudió el uso de la quimioterapia TIP por cuatro ciclos como quimioterapia de rescate en pacientes con TCG metastásico con recaída al tratamiento inicial BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino), se observó una respuesta favorable del 60% con una tasa de supervivencia al año del 70% en 43 pacientes evaluables para respuesta. El 38 % de los pacientes se encontraba libre de enfermedad al año. El grupo de pacientes de buen pronóstico de este estudio obtuvo resultados similares a los obtenidos por el Grupo del MSKCC (14) a pesar de que se utilizó una dosis menos intensa de quimioterapia y no se utilizó factor estimulante de colonias de granulocitos de rutina.(16)

Recientemente, se publicó un estudio en fase I/II con el objetivo de mejorar la tasa de respuesta y duración del régimen TIP agregando gemcitabina (Gem-TIP) en 20 pacientes con TGC en recaída luego de recibir cisplatino. La dosis máxima tolerada de gemcitabina fue 1200 mg/m<sup>2</sup> con una tasa de respuesta completa global del 50% y una supervivencia del 68%. Se concluyó que la gemcitabina se puede agregar a la quimioterapia TIP, con una tolerancia aceptable y sin comprometer la intensidad de la dosis de los otros medicamentos (17). Estos resultados deben comprobarse en un número mayor de pacientes.

No hay ningún estudio prospectivo que haya comparado TIP con VelP. En nuestra opinión, cualquiera de estos dos regímenes de quimioterapia puede ser utilizado en segunda línea cuando se utilizan dosis convencionales de quimioterapia. En la Tabla 4 se describen diferentes Instituciones con experiencia en el tratamiento de pacientes con fallas al tratamiento de primera línea. En nuestra opinión, cuando se utilizó quimioterapia a dosis convencionales se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad similar con los esquemas utilizados y probablemente las diferencias se debieron a los factores de riesgo antes del tratamiento de segunda línea.

La experiencia de la Universidad de Indiana se destaca con un 68% de sobrevida global con la aplicación de altas dosis de quimioterapia.

**Tabla 4.** Resultados de los distintos protocolos de rescate en segunda línea en tumores germinales recurrentes

Resultados de los distintos Protocolos de Rescate en Seguridad Línea, en Tumores Germinales Recurrentes			
Protocolo QT	Institución	Nº Pacientes	Tasa de Remisión Durable
VelP	IU	135	23.7%
VelP/VIP	MSKCC	56	23%
VelP/VIP	EBMT	128	35%
Paclitaxel	MSKCC	31	13%
TIP	MSKCC	46	*63%
TIP	MRC	43	36%
TIP	Eslaveno	17	47%
VIP.VelP→ADQT	EBMT	135	42%
IVIP.VelP→ADQT	IU	136	68%
TIP→ADQT	Aleman	62	25%
TIP + Gem	UHS	20	68%

\*Grupo de pronóstico favorable, de primario testicular que tuvieron respuesta completa previo a recaída.

Abreviaturas: ADQT: altas dosis de quimioterapia; VelP: vinblastina, ifosfamida y cisplatino; VIP: etopósido, ifosfamida y cisplatino; TIP: paclitaxel, ifosfamida y cisplatino.

Gem: gemcitabina

Tomado de Sonpavde G, Hutson T and Roth B. Management of Recurrent Testicular Germ Cell Tumors. The Oncologist 12:51-61;2007. Modificación y traducción propia.

## Altas dosis de quimioterapia

En la Universidad de Indiana, altas dosis de quimioterapia con el uso de células precursoras han sido utilizadas desde 1986. La sustitución de las células precursoras de la médula ósea por la

utilización de células precursoras periféricas logró que el procedimiento fuera menos costoso y menos complicado (19). Sin embargo, el uso de altas dosis de quimioterapia en primera línea de rescate es controversial. En un estudio retrospectivo llevado a cabo desde febrero de 1996 a diciembre de 2004 en la Universidad de Indiana se usaron células precursoras de la médula ósea para rescatar el sistema hematopoyético luego de altas dosis de quimioterapia (19). Se observó que de 135 pacientes que recibieron el tratamiento de segunda línea, 94 (70%) tuvieron probabilidades de supervivencia a largo plazo en los diferentes grupos pronósticos. Este régimen puede usarse en tercera línea y en líneas sucesivas de tratamiento en pacientes con enfermedad refractaria al platino (19).

En 2005, un ensayo clínico en fase III (IT94) comparó dosis convencionales de quimioterapia con altas dosis de quimioterapia entre febrero de 1994 y septiembre de 2001 en 280 pacientes de 43 instituciones de 11 países, siendo asignados de forma aleatoria para recibir cuatro ciclos de cisplatino, ifosfamida y etopósido (o vinblastina) o tres ciclos con la misma combinación seguidos de un ciclo de altas dosis de carboplatino, etopósido y ciclofosfamida (CarboPEC) con soporte de células madre hematopoyéticas. Este estudio concluyó que no se encontró una mejoría en la supervivencia global con la utilización de un solo ciclo de altas dosis de quimioterapia con carboplatino, etopósido y ciclofosfamida. Las tasas de remisión duraderas fueron similares en ambos grupos. Las muertes por toxicidad representaron el 3% en el grupo que recibió el VIP o VelP, y 7% en el grupo de pacientes que recibieron altas dosis de quimioterapia. La supervivencia global fue de 53% en ambos grupos (20).

En un estudio de 2007, que tuvo como objetivo evaluar la dosis óptima de carboplatino, así como la eficacia y la tolerancia de la quimioterapia secuencial utilizando dosis convencionales de paclitaxel e ifosfamida seguida de 3 ciclos de tratamiento con altas dosis de carboplatino y etopósido en 48 pacientes con factores pronósticos adversos, se confirmó una buena tolerancia y eficacia del tratamiento con una supervivencia a los 5 años del 51% (21).

Posteriormente en el año 2011, un grupo internacional de investigadores comparó retrospectivamente dosis convencionales de quimioterapia con altas dosis de quimioterapia en pacientes en primera recaída.

Concluyeron que las altas dosis de quimioterapia fueron superiores en todos los grupos pronósticos excepto en los pacientes de bajo riesgo con respecto a supervivencia global (22). El tratamiento con altas dosis de quimioterapia logró mejores resultados.

La Universidad de Indiana realizó un análisis actualizado donde se trataron 364 pacientes con TCG recidivantes con altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de células madre de sangre periférica entre 2004-2014. Se observó que existió una supervivencia libre de progresión del 60% y una supervivencia global del 66% a los dos años. La tasa de mortalidad relacionada con este tratamiento fue del 2,5% (23).

En 2014 se publicó un estudio australiano con el objetivo de evaluar el tratamiento TI-CE que consistió en una combinación de taxol e ifosfamida seguido de altas dosis de quimioterapia con carboplatino y etopósido seguido de trasplante de células madre en 17 pacientes con TCG recidivante. Este estudio demostró resultados alentadores con una sobrevida libre de progresión y una sobrevida global de 59% y 71% respectivamente a los dos años. Se logró una sobrevida del 90% para quienes recibieron este tratamiento durante la primera recaída (24).

El uso de un solo ciclo de VIP seguido de 3 ciclos de altas dosis de quimioterapia provee un beneficio similar a tres ciclos de VIP seguido de 1 ciclo de altas dosis de quimioterapia; sin embargo, la metodología del estudio y las muertes tóxicas pueden ser responsables por los resultados (25). Añadir otro medicamento como la ifosfamida o la ciclofosfamida al régimen de altas dosis de quimioterapia ha resultado en una toxicidad importante específicamente a nivel del riñón (20).

No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados en fase III que demuestren que altas dosis de quimioterapia en ciclos sucesivos o más, deban ser utilizadas como tratamiento de rescate de segunda línea; sin embargo, un estudio multicéntrico retrospectivo de 1594 pacientes que progresaron después de un tratamiento inicial basado en Cisplatino, clasificó los pacientes de acuerdo a factores de riesgo en: muy bajo riesgo, bajo riesgo, riesgo intermedio, alto riesgo y muy alto riesgo. Las tasas de curación fueron comparadas entre los pacientes que recibieron altas dosis de quimioterapia o dosis convencionales. El tratamiento con altas

dosis fue superior en todos los grupos exceptuando los pacientes de bajo riesgo (25).

El estudio TIGER (26) es una colaboración internacional que agrupa muchos centros de América del Norte, Europa y Australia con el objetivo de determinar cuál sería el enfoque óptimo de la quimioterapia de rescate inicial en pacientes con TCG avanzado. Está investigando si el uso de quimioterapia TI-CE con paclitaxel e ifosfamida por 2 ciclos seguido de 3 ciclos de una alta dosis de carboplatino y etopósido es superior a las dosis convencionales de quimioterapia. Estos pacientes tratados con dosis convencionales reciben 4 ciclos de quimioterapia con el régimen TIP (26,27). Este estudio ya se encontraba en curso con un avance del 16% para principios de 2017 y se espera que los resultados puedan establecer definitivamente si las dosis convencionales o las altas dosis de quimioterapia deben utilizarse en pacientes con una primera recaída (27). Sin embargo, este estudio no va a definir el número óptimo de ciclos a utilizar con altas dosis de quimioterapia ni el subgrupo de pacientes que se van a beneficiar de un número determinado de ciclos como lo han afirmado investigadores del grupo suizo (28). En la Tabla 5 se observan diferentes experiencias con la utilización de altas dosis de quimoterapia.

En Venezuela, actualmente se utilizan dosis convencionales de quimioterapia con VeIP, VIP o TIP en primera recaída.

## Segundas y posteriores recaídas

En los pacientes que presentan enfermedad refractaria o recidivante a los dos primeros esquemas de tratamiento a dosis convencionales y cuando no se disponga de tratamiento con altas dosis de quimioterapia hemos utilizado el esquema EP/OMB, que consiste en la administración de etopósido 200 mg/m<sup>2</sup> IV y cisplatino 100mg /m<sup>2</sup> con metotrexate intratecal alternando cada 8 a 10 días con vincristina 1 mg/m<sup>2</sup>, metotrexate 1 gm/m<sup>2</sup> día 1 seguido de leucovorin 32 horas del inicio del metotrexate y bleomicina 10 mg/m<sup>2</sup> IV en 24 horas día 2. Este tratamiento ha sido utilizado en pacientes con metástasis cerebrales con resultados aceptables (29). Sin embargo, se recomienda que en los casos de múltiples recaídas cada paciente sea individualizado según sus características y el tratamiento previo recibido. Aunque se pueden lograr remisiones a largo plazo y curaciones, las probabilidades de curación

**Tabla 5.** Resultados de los distintos protocolos de quimioterapia a altas dosis en tumores germinales recurrentes

Autor	Año	Institución	N	QT	Dosis	Ciclos	Tasa de remisión con duración de más de 2 años %
Einhorn (18)	2007	IUMC	184	Carboplatino Etopósido	700 mg/m <sup>2</sup> 750 mg/m <sup>2</sup>	2	41
Pico (21)	2005	IGR	280	PEI or Velp vs PEI o Velp seguido de CarboPEC	Carboplatino EV día 1, Etopósido 450 mg/m <sup>2</sup> /día, EV, Ciclofosfamida 1600 mg/m <sup>2</sup> /día, EV y mesna (3600 mg/m <sup>2</sup> /día.	4	53
Kondagunta GV (22)	2007	MSKCC	48	TI-CE	Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> EV por 24 h. Día 2-4: Ifosfamida 2 g/m <sup>2</sup> /d con protección mesna, Carboplatino según AUC Etopósido 400 mg/m <sup>2</sup> EV x3	2 Paclitaxel e Ifosfamida 3 Carboplatin y Etopósido.	51
Adra (24)	2017	IUMC	364	Carboplatino + Etopósido	Carboplatino 700 mg/m <sup>2</sup> y Etopósido 750 mg/m <sup>2</sup> x 3days	2	SLP 66% A los dos años
Lewin (25)	2014	PMCC	17	TI-CE	Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> día 1 / ifosfamida 2 g/m <sup>2</sup> / día 2-4 seguida de carboplatino (AUC dividida en 3. dosis/etopósido (400 mg/m <sup>2</sup> /día 1-3	2 Paclitaxel e Ifosfamida 3 Carboplatin y Etopósido.	59 % SLP 71 % SG

TICE: Paclitaxel e Ifosfamida seguido de Carboplatino y Etopósido. MSKCC Memorial Sloan-Kettering Cancer CentEV: endovenoso, ABC: área bajo la curva. IGR: Institute Gustave Roussy. SGH: Southampton General Hospital

PMCC: Peter MacCallum Cancer Centre. IUMC: Indiana University Medical Center, MBSCC: Melvin and Bren Simon Cancer Center, UHS: University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. NR: No reportado.

son bajas en pacientes que presentan recaídas múltiples (30,31). Varias combinaciones dobles de agentes activos como gemcitabina, oxaliplatino, paclitaxel e irinotecan han sido probados en ensayos clínicos recientes (32-36) (ver Tabla 6).

Un estudio con altas dosis de quimioterapia que se realizó en pacientes con segundas recaídas o más, demostró que las probabilidades de curación eran menores al 20%. Las altas dosis de quimioterapia se recomiendan en pacientes que han fallado al tratamiento con dosis convencionales (37). En los últimos años, se ha utilizado el tratamiento basado en la combinación de gemcitabina y oxaliplatino con o sin paclitaxel en pacientes con múltiples recaídas, logrando de 7 a 18% de remisiones duraderas +/- cirugía de las masas residuales (38,39,40), con una toxicidad aceptable; sin embargo, estos resultados deberían mejorarse.

Se ha utilizado la combinación de paclitaxel, cisplatino y gemcitabina que ha logrado remisiones prolongadas mayores de 2 años en el 18% de los

pacientes (41). Bokemeyer y colaboradores utilizaron la combinación de gemcitabina, oxaliplatino y paclitaxel después de un seguimiento medio de 5 meses (rango 0-20) y 15% de los pacientes se mantuvieron en remisión completa con una duración media de 8 meses (1 a 17+). Las toxicidades más importantes grado 3 / 4 fueron anemia (7%), leucopenia (15%) y trombocitopenia (49%) (42). En el año 2016, el grupo de Indiana publicó un régimen de quimioterapia curativa (sin platino) utilizando paclitaxel y gemcitabina en 32 pacientes con TCG recidivantes luego de recibir quimioterapia de altas dosis, observándose un 12,5% de tasa de supervivencia a largo plazo (43).

En un estudio de 30 pacientes, tratados previamente con quimioterapia de rescate, el uso de epirubicina y cisplatino logró respuestas mayores en el 23 % de los pacientes con epirubicina y cisplatino +/- resección de las masas residuales (44). El etopósido como agente único en pacientes con tumores de células germinales refractarios ha logrado un 14% de respuestas duraderas (45). La temozolomida

también se ha utilizado en pacientes con tumores de células germinales. En un estudio de 20 pacientes intensamente tratados con esquemas múltiples a base de cisplatino, se administró temozolomida a la dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> x 5 días pudiendo escalarse a 200mg/m<sup>2</sup> x 5 días si no hubiese toxicidad grado 2. Dos pacientes presentaron respuestas de 3,5 y 9 meses (10% de respuestas globales) con una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global de 1,5 y 3,1 meses respectivamente (46). Se ha utilizado la combinación de oxaliplatin y bevacizumab en pacientes previamente tratados con altas dosis de quimioterapia obteniéndose un 27,6 % de respuestas incluyendo una respuesta completa (47).

El inmunomodulador y anti angiogénico lenalidomida también se ha utilizado en pacientes con tumores de células germinales y múltiples recaídas. En el año 2009 se publicó una serie de casos sin ninguna otra opción de tratamiento, donde se administró 25 mg VO días 1-21, en ciclos de 28 días a cuatro pacientes con múltiples recaídas después de quimioterapia basada en platino. Luego de 4 semanas todos los pacientes presentaron enfermedad progresiva con un incremento de los marcadores séricos y progresión en la tomografía axial computarizada. Concluyeron que es un tratamiento que se tolera bien pero carece de eficacia en aquellos pacientes con TCG recidivantes que han sido tratados anteriormente con cisplatino (48).

El papel de los tratamientos dirigidos a objetivos moleculares ha sido evaluado en pacientes que no han respondido o han recaído después de la utilización de los esquemas que se han utilizado en primera o recaídas posteriores. Sunitinib fue utilizado en pacientes previamente tratados y solo se logró estabilización de la enfermedad en 5 de 10 pacientes tratados. El resto de los pacientes presentó enfermedad progresiva (49). Everolimus fue utilizado en 26 pacientes de 6 centros alemanes a la dosis de 10 mg diarios y después de 12 semanas no se observó ninguna respuesta, la supervivencia libre de progresión fue de 0% y solo un paciente presentó enfermedad estable. Se concluyó que el everolimus no era activo en pacientes con tumores de células germinales intensamente tratados o con enfermedad refractaria (50). Los primeros resultados de un estudio fase II que utilizó el pembrolizumab, un anticuerpo Anti-PD1, no demostró actividad importante de este medicamento como agente único (51).

Brentuximab vedotin es un anticuerpo conjugado que combina un agente antitubular con un anticuerpo monoclonal anti CD-30 específico, que ha sido evaluado en tumores de células germinales refractarios CD-30 positivos. Un estudio publicado en el año 2017, que incluyó siete pacientes con TCG o tumores de los cordones sexuales logró dos respuestas: una respuesta completa duradera y otra parcial. Los pacientes que respondieron satisfactoriamente fueron aquellos con TCG con un perfil de toxicidad muy bajo, siendo una opción para el manejo de esta patología de difícil manejo (52). Sin embargo, se recomienda que en los casos de múltiples recaídas cada paciente debe ser individualizado según sus características y el tratamiento previo (4).

## Discusión

El tratamiento de los pacientes con tumores de células germinales de primera línea depende de la histología, estadio clínico y marcadores tumorales. Generalmente, se requiere una combinación de medicamentos como el etopósido y cisplatino con o sin bleomicina y la cirugía para resecar las masas residuales. Esta estrategia permite la curación de la mayoría de los pacientes con tumores de células germinales (1).

30% de los pacientes con enfermedad metastásica recaen y representan un reto para el grupo multidisciplinario que se encarga de manejar estos pacientes (2).

Los factores pronósticos más importantes antes del tratamiento de rescate son la presencia de tumores mediastinales extragonadales, respuesta al tratamiento inicial, intervalo libre de enfermedad, niveles elevados de Alfa fetoproteína y HCG, así como la presencia de metástasis cerebrales, hepáticas y óseas (13).

El debate que se presenta hoy en día es si los pacientes en recaída deben recibir dosis convencionales o altas dosis de quimioterapia con apoyo de células madre, tomando en cuenta los factores de riesgo y si hay algún subgrupo de pacientes que pueda recibir dosis convencionales de quimioterapia y así poder prescindir de estos tratamientos con altas dosis que tienen una morbilidad y mortalidad importantes, así como un costo muy elevado.

Al existir pocos estudios aleatorios (20, 25) de pacientes que presentan una recaída después del

**Tabla 6.** Resultados de los distintos protocolos de quimioterapia en segundas y posteriores recaídas

Autor	Año	Institución	N	QT	Dosis	Ciclos	Tasa de remisión durable %
Pectasides (32)	2004	AUH	18	Oxaliplatino Irinotecan	85 mg/m <sup>2</sup> día 1-15 80 mg/m <sup>2</sup>	6	17
Pectasides (33)	2004	AUH	26	Gemcitabina Oxaliplatino (GEMOX)	1000mg/m <sup>2</sup> días 1-8 130mg/m <sup>2</sup> 1 día c/3sem	6	14
Theodore (34)	2004	IGR	26	Oxaliplatino (Ox) combinado con paclitaxel	130 mg/m <sup>2</sup> 85mg/m <sup>2</sup>	3	8
Miki (35)	2002	KUMS y OMCC	18	Irinotecan Cisplatino Nedaplatino	100-200 mg/m <sup>2</sup> 20mg/m <sup>2</sup> x5	5-4	53 a los 5 años
De Giordi (36)	2006	IOR	18	Gemcitabina Oxaliplatino	1250mg/m <sup>2</sup> días 1-8 130mg/m <sup>2</sup> 1 día c/3sem 20mg/m <sup>2</sup> x 5	3	17
Lorch (37)	2010	UGM	49	Cisplatino Etopósido Ifosfamida Paclitaxel	75mg/m <sup>2</sup> x5 1.2g/m <sup>2</sup> x 5 (VIP) (TIP) 175mg/m <sup>2</sup>	3	17
Mulherin (38)	2015	IUSCC	32	Paclitaxel Gemcitabina	100 mg/m <sup>2</sup> 1000 mg/m <sup>2</sup> Días 1,8 y 15 c/4sem	6	12,5
Kollmansberger (39)	2004	UMTC	35	Gemcitabina Oxaliplatino	1000 mg/m <sup>2</sup> (día 1, 8) 30 mg/m <sup>2</sup> (día 1)c/21 d	2	46
Hinton (40)	2002	IUMC	10	Paclitaxel Gemcitabina	110 mg/m <sup>2</sup> 1000 mg/m <sup>2</sup> (días 1, 8, 15; c/28 d)	6	30
Nicolai (41)	2009	IRCCS	22	Paclitaxel Cisplatino Gemcitabina	80 mg/m <sup>2</sup> 50 mg/m <sup>2</sup> 800 mg/m <sup>2</sup> Los días 1 y 8, cada 3 sem	4	18
Bokemeyer (42)	2007	UMCE	41	Paclitaxel Gemcitabina Cisplatino	80 mg/m <sup>2</sup> 800mg/m <sup>2</sup> 800mg/m <sup>2</sup> (ambos días 1-8) 130mg/m <sup>2</sup> (c/21d)	2	17
Einhorn (43)	2007	IUMC	32	Paclitaxel Gemcitabine	100 mg/m <sup>2</sup> 1,000 mg/m <sup>2</sup>	6	5
Bedano (44)	2006	IUMC	30	Cisplatino Epirubicin	20 mg/m <sup>2</sup> días 1-5 c/3 sem. 90 mg/m <sup>2</sup> día 1 c/3 sem.	4	59 %
Miller (45)	1990	IUMC	22	Etopósido	50mg/m <sup>2</sup> Vo	3	-
Maroto (46)	2011	UGM	20	Temozolomida	130mg/m <sup>2</sup> por 5 días c/4 sem	4	10
Jain (47)	2014	IUMC y MBSCC	29	Oxaliplatino y Bevacizumab Bevacizumab	85 mg/m <sup>2</sup> al inicio reajustado a 65 mg/m <sup>2</sup> 10 mg/kg c/2sem	Hasta 14 ciclos	Duración media de la respuesta 5 meses
Oechsle (48)	2010	UMCE	4	Lenalidomida	25 mg en los días 1-21	Día 1-21 de un ciclo de 28 días	-
Adra (51)	2018	IUMC	12	Pembrolizumab	200mg c/3sem	3	-

AUH: Attikon University Hospital, KUMS: Kyoto University Medical School, OMCC: Osaka Medical Center for Cancer, IOR: Instituto Oncológico Romagnolo, IGR: Institute Gustave Roussy, UTMC: University of Tuebingen Medical Center, IUMC: Indiana University Medical Center, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale di Tumori, UMCE: University Medical Centre Eppendorf, UGM: University of Giessen and Marburg, IUSCC: Indiana University Simon Cancer Center

tratamiento inicial o con enfermedad refractaria, la utilización de quimioterapia en altas dosis en este momento se basa fundamentalmente en estudios retrospectivos.

La utilización de un tercer antineoplásico, como la ciclofosfamida adicional al carboplatino y al etopósido utilizados en el tratamiento de altas dosis después de tres ciclos de VeLP/VIP, pudo ser responsable de la toxicidad y de haber logrado resultados similares a 4 ciclos de VeLP/VIP (20).

La metodología del estudio y la utilización de varios ciclos de inducción antes del tratamiento con altas dosis puede ocasionar mayor toxicidad y resultados inferiores (25).

Un estudio retrospectivo que comparó dosis convencionales de quimioterapia con altas dosis de quimioterapia en pacientes en primera recaída concluyó que la supervivencia global fue superior con las altas dosis de quimioterapia en todos los grupos pronósticos, excepto en los pacientes de bajo riesgo (22). Sin embargo, las cifras bajas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con riesgo intermedio, alto y muy alto requiere de nuevos tratamientos capaces de mejorar la supervivencia de este grupo de pacientes.

Es importante reconocer la labor del grupo de Indiana comandado por el Doctor Einhorn, quienes han realizado un esfuerzo sostenido durante muchos años en el estudio de esta enfermedad (19, 23). Ellos realizaron un análisis actualizado donde trataron 364 pacientes con TCG recidivantes o refractarios con 2 ciclos de altas dosis de carboplatino/etopósido y trasplante autólogo de células madre de sangre periférica entre 2004-2014. Se observó que existió una supervivencia libre de progresión del 60% y de supervivencia global del 66% a los dos años. La tasa de mortalidad relacionada con este tratamiento fue del 2,5% (23). En un análisis de multivarianza, los factores pronósticos fueron: tratamiento con altas dosis de quimioterapia en la segunda recaída vs tercera recaída o más; sensibilidad al cisplatino, situación del primario, histología, riesgo de acuerdo a la clasificación internacional (IGCCC) antes del tratamiento inicial y hCG mayor de 1000 MIU/ml (23).

Sin embargo, no hay suficiente evidencia basada en estudios prospectivos de que altas dosis de quimioterapia son superiores a dosis convencionales. El estudio TIGER va a permitir conocer si el uso

de quimioterapia con paclitaxel e ifosfamida por 2 ciclos, seguido por 3 ciclos de alta dosis de carboplatino y etopósido es superior a las dosis convencionales de quimioterapia con el régimen TIP por 4 ciclos (26). Sin embargo, este estudio no va a definir el número óptimo de ciclos a utilizar con altas dosis de quimioterapia.

Se piensa que estos pacientes con tumores de células germinales en primera recaída deben ser tratados por grupos multidisciplinarios con experiencia en el manejo de pacientes en recaída y enfermedad refractaria; deben ser manejados por centros de excelencia en el manejo de tumores de células germinales.

En nuestra opinión, los pacientes con riesgo intermedio, alto y muy alto de recaída de acuerdo a Lorch y colaboradores (22), deben ser tratados con protocolos de altas dosis de quimioterapia hasta que se disponga de mejor evidencia de acuerdo con nuevos estudios prospectivos y aleatorios.

Es muy importante no solo conocer los factores pronósticos antes del tratamiento sino considerar la situación temporal, anatómica y bioquímica en el momento de la recaída.

En nuestro país, sin embargo, no se dispone de recursos para tratar a nuestros pacientes con factores adversos con altas dosis de quimioterapia y deben ser tratados con dosis convencionales de quimioterapia con VeLP, VIP o TIP que son los regímenes de quimioterapia que han logrado mejores resultados. El grupo de la Universidad de Indiana logró un porcentaje de 23,7% de pacientes libres de enfermedad con un mínimo de seguimiento de 6 años y con la utilización del régimen VeLP (vinblastina, ifosfamida y etopósido) en pacientes tratados previamente con esquemas de tratamiento basados en etopósido y cisplatino. Ninguno de los pacientes con tumores extragonadales seminomatosos obtuvo una respuesta completa (53).

No hay estudios prospectivos que hayan comparado el régimen TIP con el régimen VeLP en pacientes en primera recaída que hayan recibido tratamiento de primera línea basado en Etopósido y Cisplatino. Un estudio prospectivo podría aclarar cuál de estos dos tipos de tratamiento es superior.

TIP o VeLP podrían ser alternativas cuando se utilizan dosis convencionales de quimioterapia.

Se necesita investigar acerca de nuevos tratamientos en pacientes con segundas y posteriores recaídas. Los análisis contemporáneos han definido las principales características moleculares de los tumores de células germinales, donde se incluyen altas tasas de inestabilidad cromosómica del isocromosoma 12p asociado con mutaciones somáticas recurrentes de los genes KIT y KRAS (54).

Objetivos moleculares concretos, que incluyen las vías de señalización de TP53- MDM2 y PI3K que están presentes en una proporción significativa de pacientes con enfermedad resistente al cisplatino, pueden ser tomados en cuenta como opciones terapéuticas futuras (55).

## Conclusiones

El manejo de los pacientes con tumores de células germinales en primera recaída sigue siendo un problema para los oncólogos. En Venezuela, los pacientes que presentan recaídas deben recibir tratamiento con cualquiera de los regímenes establecidos que utilizan dosis convencionales en segunda línea. En algunas ocasiones, es necesario referir a los pacientes a centros de oncología con un manejo multidisciplinario que permita el acceso a cirujanos oncólogos expertos y a especialistas con experiencia en altas dosis de quimioterapia. Los resultados en segundas y terceras recaídas son poco prometedores; sin embargo, se pueden lograr respuestas que pueden prolongar la vida de nuestros pacientes.

## Agradecimientos

Agradecemos al Doctor Angel Sosa y a la Señora Sonia Leon Ponte por su trabajo en la preparación de este manuscrito.

## Referencias Bibliográficas

1. Adra N, Einhorn LH: Testicular cancer update. Clin Adv Hematol Oncol 15: 386-396;2017
2. Rashdan S, Einhorn LH. Salvage Therapy for patients with germ Cell Tumors. J Clin Pract 12: 437-443; 2016.
3. Murphy BR, Breedon ES, Donohue JP, et al: Surgical salvage of chemo refractory germ cell tumors. J Clin Oncol 11:324-9; 1993
4. Lorch, A., Management of Refractory Germ Cell Cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018(38): p. 324-329
5. 5Donadio AC, Motzer RJ, Bajorin DF. Chemotherapy for teratoma with malignant transformation. J Clin Oncol 12:4285-4291; 2003.
6. Morris MJ, Bosl GJ. Recognizing abnormal marker results that do not reflect disease in patients with germ cell tumors. The Journal of urology. 2000 Mar 1;163(3):796-801.
7. Klein EA. Tumor markers in testis cancer. Urol Clin North Am 20:67-73. 1993
8. Gemá JR, Llanos M, Tabernero JUM et al. False elevation of alpha-fetoprotein associated with liver dysfunction in germ Cell tumors. Cancer 72:2491- 2494;1993.
9. Bloomer JP, Waldmann TA, McIntyre KR et al. Alpha-fetoprotein non neoplastic hepatic disorders. JAMA 233:38-41;1975.
10. Schefer H, Mattman S, Joss RA. Hereditary persistence of Alpha fetoprotein. Case report and review of the literature Ann Oncol 9:667-672;1998.
11. Zon RT, Nichols C. Einhorn LH management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels. J Clin Oncol 16:1294-1297,1998
12. Beyer J, Kramar A, Mandanas R et al High dose Chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariable analysis of prognostic variables J Clin Oncol 14:2638-2645,1996.
13. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experience failure with first line chemotherapy cisplatin-based chemotherapy: The International prognostic factors Study Group J Clin Oncol 28:4906-4911;2010.
14. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A 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. Loehrer PJ Sr, Lauer R, Roth BJ, et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. Ann Intern Med.109:540-546;1988
16. Mead GM, Cullen MH, Huddart R, et al. MRC Testicular Tumor Working Party. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. Br J Cancer 93:178-184;2005
17. McKenzie HS, Mead G, Huddart R, White JD, Rustin GJ, Hennig IM, Cozens K, Cross N, Bowers M, Wheater MJ. Salvage chemotherapy with gemcitabine, paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin for relapsed germ cell cancer. Clinical genitourinary cancer1;16(6):458-465;2018
18. Sonpavde G, Hutson T and Roth B. Management of Recurrent Testicular Germ Cell Tumors. The Oncologist 12:51-61;2007.
19. Einhorn LH, Williams SD, Chamness et al. High dose chemotherapy and Stem cell rescue for metastatic germ cell tumors. N Engl J Med 357:340-348;2007.

20. Pico J, Rosti G, Kramar A et al. A randomized trial of High dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors. *Ann Oncol*:16;1152-1159;2005.
21. Kondagunta GV, Acik J, Scheinfeld J 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.
22. Lorch A, Bascul-Moller Caroline, kramar A et al. Conventional Dose Versus high dose Chemotherapy as first Salvage treatment in male patients with germ Cell Tumors: Evidence from a large Data base. *J Clin Oncol* 29:2178-2184;2011
23. Adra N, Abounour R, Althouse SK, et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation for Relapsed Metastatic Germ Cell Tumors: The Indiana University Experience. *J Clin Oncol* 35 (10) :1096-1102;2017
24. Lewin J, Dickinson M, Voskoboinik M, Collins M, Ritchie D, Toner G. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in relapsed or refractory germ cell tumors: outcomes and prognostic variables in a case series of 17 patients. *Internal Medicine Journal* 44(8):771-8;2014
25. Lorch A, Kleinhans A, Kramar 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.
26. Feldman D, Huddart R, Hall E, et al. Is high dose therapy Superior to conventional Dose therapy as initial Treatment for relapse germ Cell Tumors? The Tiger trial. *J Cancer* 2: 374-377,2011
27. McHugh DJ, Feldman DR. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy for relapsed germ cell tumors. *Advances in urology*. 2018;2018:1-7
28. Gossi F, Sphan M, Zweifel M et al. LETTER TO THE EDITOR. Comparison of three or fewer high doses chemotherapy cycles as salvage treatment in germ cell tumors in first relapse: Bone marrow transplantation 52:334-336;2017
29. Rustin G.R.S., Newlends ES, Bagshawe K et al. Successful Management of Metastatic and Primary Germ Cell tumors to the Brain. *Cancer* 57:2108- 2113;1986
30. Kolmansberger C, Nichols C, Bokemeyer C. Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors. *Cancer* 106:1217-1226; 2006
31. Porcu P, Bhatia S, Einhorn LH. Results of treatment after relapse from high- dose chemotherapy in germ cell tumors, *J Clin Oncol* 18:1181-1186;2000
32. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Oxaliplatin and irinotecan plus granulocyte-colony stimulating factor as third-line treatment in relapsed or cisplatin-refractory germ-cell tumor patients: a phase II study. *Eur Urol* 46:216-221;2004
33. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol* 15;493-497:2004
34. Theodore C, Flechon A, Fizazi K, et al. A phase II multicenter study of oxaliplatin (Ox) in combination with paclitaxel (Px) in patients (pts) who failed cisplatin (CDDP) based chemotherapy (CT) for germ cell tumors (GCT), *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:389 Abst 4534;2004
35. Miki T, Mizutani Y, Nonomura N, et al. Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. *Cancer* 95:1879-1885; 2002
36. De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, Testore F, Burattini L, Fornarini G, Naglieri E, Re GL, Zumaglini F, Marangolo M. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory non Seminomatous germ cell tumor. *Eur Urol*.50(5):1032-9;2006
37. Lorch A, Neubauer A, Hackenthal M, et al. High dose chemotherapy (HDCT) as second salvage treatment in patients with multiple relapsed or refractory germ cell tumors. *Annals Oncol* 21: 820-825;2010.
38. Mulherin BP, Brames MJ, Einhorn LH. Long-term survival with paclitaxel and gemcitabine for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *Am J Clin Oncol*.38(4):373-6;2015
39. Kolmansberger C, Beyer J, Liersch R, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 22:108-114;2004.
40. Hinton., 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 Group. *J Clin Oncol* 20:1859-1863;2002.
41. Nicolai N, Necchi A, Gianni L et al: long term results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ cell tumors *BJU INT* 104:340-346;2009.
42. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, Mayer F, Hartmann JT, Waller CF, Böhlke I, Kollmannsberger C. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Annals Oncol* 19(3):448-53;2008
43. Einhorn L, Brames M, Julian B et al. Phase II study of Paclitaxel and Gemcitabine salvage Chemotherapy for germ cell tumors after progression following high dose chemotherapy with tandem bone transplant. *J Clin Oncol* 25(5):513-516;2007
44. Bedano P, Brames M, Williams s et al. Phase II study of Epirubicin and Cisplatin salvage chemotherapy in patients with Refractory Germ Cell tumors. *J Clin Oncol* 24:5403-5407;2006.
45. Miller JC, Einhorn LH. Phase II study of daily oral Etoposide in refractory Germ Cell tumors. *Sem Oncol* 17:(1 supp 2) 36-39,1990.
46. Maroto P, Huddart R, García del Muro X, et al, Brief Report: phase II multicenter study of Temozolomide in patients with cisplatin resistant Germ Cell tumors. *Oncology* 80:219-22,2011.

47. Jain A, Brames MJ, Vaughn DJ, Einhorn LH. Phase II clinical trial of oxaliplatin and bevacizumab in refractory germ cell tumors. *American J of Clin Oncol* 1;37(5):450-3;2014.
48. Oechsle K, Bokemeyer C, Honecker F. Lenalidomide in patients with cisplatin- refractory and multiply relapsed germ cell tumors. *Journal of cancer research and clinical oncology. J cancer Res Clin Oncol.* 136(1):165-167. 2010
49. Feldman DR, Turkula S, Ginsberg MS, Ishill N, Patil S, Carousso M, Bosl GJ, Motzer RJ. Phase II trial of sunitinib in patients with relapsed or refractory germ cell tumors. *Investigational new drugs. Aug 1;*28(4):523-8;2010
50. Everolimus in multiply relapsed and cisplatin refractory Germ Cell tumors: results of an open label multicenter trial (RADIT) of the German Testicular cancer study group. *J cancer Res Clin Oncol.* 145 (3):717-723;2019.
51. Adra N, Einhorn LH, Althouse SK et al. phase II trial of Pembrolizumab in platinum refractory germ cell tumors: a Hoosier Cancer Research Network Study GU-206. *Annals Oncol* 29:209-214;2018.
52. Albany C, Einhorn L, Garbo L, Boyd T, Josephson N, Feldman DR. Treatment of CD30-Expressing Germ Cell Tumors and Sex Cord Stromal Tumors with Brentuximab Vedotin: Identification and Report of Seven Cases. *The oncologist* 23(3):316-23;2018.
53. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn L. Vinblastine plus Ifosfamide plus Cisplatin as Initial Salvage Therapy in recurrent Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 16;2500-2504:1998.
54. Lafin J.T., Bagrodia A., Woldu S and Amatruda J.F. New insights into Germ Cell Tumor Genomics. *Andrology* 7;507-515:2019.
55. Bagrodia A, Lee BH, Lee W, Cha EK, Sfakianos JP, Iyer G, Pietzak E, Gao SP, Zabor EC, Ostrovnaya I, Kaffenberger SD. Genetic determinants of cisplatin resistance in Advanced germ Cell tumors. *J Clin Oncol* 20;34(33) 4000-4007:2016.