

Relaps/Refrakter Germ Hücreli Testis Tümörlerinde Yüksek Doz Kemoterapi ve Otolog Kök Hücre Nakil Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation Outcomes in Relapsed/Refractory Germ Cell Testicular Tumors: A Single-Center Experience

Gülten KORKMAZ¹, Doğan BAYRAM², Simten DAĞDAŞ¹, Funda CERAN¹, Fahriye Tuğba KÖŞ³, Gülsüm ÖZET¹

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Nüks/dirençli germ hücreli testis tümörleri (R/R-GHTT) için kesinlik kazanan bir tedavi önerisi henüz yoktur. Bu çalışmada, metastatik GHTT tanısı ile bleomisin, etoposid, sisplatin tedavisi sonrası nüks olan veya progresyon görülen hastalarda kurtarma tedavisi sonrası yüksek doz kemoterapi (YD-KT) ve otolog kök hücre naklinin (OKHN) uygulanabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Ocak 2006-Mart 2023 tarihleri arasında R/R-GHTT tanısı ile YD-KT ve OKHN yapılan 21 hastanın sonuçlarını retrospektif olarak inceledik. Onkoloji kliniği tarafından kurtarma tedavisi olarak 2-4 kür sisplatin, ifosfamid ve paklitaksel; etoposid, ifosfamid ve sisplatin veya etoposid-sisplatin almış ve en az kısmi yanıt (KY) elde edilmiş olan hastalar tarafımıza yönlendirildi. Kök hücre toplaması sonrası, yüksek doz tedavi olarak üç gün süre ile karboplatin 700 mg/m²/gün ve etoposid 750 mg/m²/gün (CE) veya ifosfamid 3300mg/m²/gün, karboplatin 500mg/m²/gün, etoposid 500mg/m²/gün (İCE) rejimleri kullanılarak OKHN yapıldı. Hastaların klinik, patolojik ve demografik özellikleri, tedavi yanıtları, tümör marker düzeyleri ve yan etkiler kaydedildi.

Bulgular: Ortanca yaşı 28 (19-43) olan hastaların %90.5'ini non-seminomatöz germ hücreli tümörler oluştuyordu. Yüksek doz-KT ve OKHN sonrası hastaların %66.7'sinde yanıt elde edildi (%52.4'ünde tam, %4.8'inde marker- KY ve %9.5'inde marker+ KY). Yanıtlı hastaların %35.7'sinde takipte nüks görüldü. Yirmi bir hastanın 9 (%42.9)'u halen hayatta olup tam yanıtla izlemleri devam ediyor. Ortalama 55 aylık takipte, medyan genel sağkalım 28 (0-216) ay, medyan progresyonsuz sağkalım 22 (0-216) ay idi.

Sonuç: Tedavi ilişkili toksisite riskine rağmen YD-KT ve OKHN özellikle ECOG-PS iyi olan R/R-GHTT'de kullanılabilir. Yüksek-doz KT ve OKHN'ne yanıt elde edildi ise sağkalım oranlarının yüksek olacağını öngörebiliriz. Özellikle ilk iki yıl içinde nüks gelişmeyenlerde uzun dönem sonuçlarının da iyi olacağı kanaatindeyiz. Ancak hangi YD-KT protokolünün ve kaçınıcı basamakta kullanımının daha etkili olacağına dair çok merkezli, prospektif ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Germ hücreli testis tümörü; Yüksek doz kemoterapi; Otolog kök hücre nakli; Prognoz; Sağkalım

Makale atfı: Korkmaz G, Bayram D, Dağdaş S, Ceran F, Köş FT, Özet G. Relaps/refrakter germ hücreli testis tümörlerinde yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakil sonuçları: tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2025;9(3):109-118.

Yazışma Adresi

Gülten KORKMAZ

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Hematoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

Geliş: 03.12.2025 - Kabul: 19.12.2025

E-posta: drgulten@gmail.com

ABSTRACT

Objective: There is currently no established standard of care for relapsed/refractory germ cell testicular tumors (R/R-GCTT). This study aimed to assess the feasibility and outcomes of high-dose chemotherapy (HD-CT) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with metastatic GCTT who experienced relapse or disease progression after bleomycin, etoposide, and cisplatin therapy and achieved a response to salvage treatment.

Patients and Methods: We retrospectively reviewed 21 patients with R/R-GCTT who underwent HD-CT followed by ASCT between January 2006 and March 2023. Patients who received 2-4 cycles of salvage chemotherapy with cisplatin, ifosfamide, and paclitaxel; etoposide, ifosfamide, and cisplatin; or etoposide-cisplatin, and achieved at least a partial response, were referred to our center. After stem cell collection, conditioning regimens consisting of carboplatin 700 mg/m²/day and etoposide 750 mg/m²/day for three days (CE), or ifosfamide 3300 mg/m²/day, carboplatin 500 mg/m²/day, and etoposide 500 mg/m²/day (ICE), were administered prior to ASCT. Clinical, pathological, and demographic characteristics, treatment responses, tumor marker levels, and treatment-related toxicities were recorded.

Results: The median age was 28 years (range, 19-43), and 90.5% of patients had non-seminomatous germ cell tumors. Following HD-CT and ASCT, an overall response was observed in 66.7% of patients (complete response in 52.4%, marker-negative partial response in 4.8%, and marker-positive partial response in 9.5%). Among responders, relapse occurred in 35.7% during follow-up. At the time of analysis, 9 of 21 patients (42.9%) were alive and in ongoing complete remission. With a median follow-up of 55 months, the median overall survival was 28 months (range, 0-216), and the median progression-free survival was 22 months (range, 0-216).

Conclusion: Despite the potential for treatment-related toxicity, HD-CT followed by ASCT appears to be a feasible therapeutic approach in selected patients with R/R-GCTT, particularly those with good ECOG performance status. While durable remissions were observed in a subset of patients who achieved a response, the retrospective design, limited sample size, and absence of a control group preclude definitive conclusions regarding efficacy. Longer-term favorable outcomes seem to be more frequently observed in patients who remained relapse-free during the first two years. Prospective, multicenter, randomized controlled studies are warranted to better define the optimal HD-CT regimen and its appropriate placement within the treatment sequence.

Key Words: Germ cell testicular tumor; High-dose chemotherapy; Autologous stem cell transplantation; Prognosis; Survival

GİRİŞ

Testis kanseri, en sık 15-40 yaş arası erkekleri etkileyen, ürolojik malignitelerin %5'ini oluşturan nadir tümörlerdir (1). Olguların %95'ini, seminomatöz ve non-seminomatöz germ hücreli tümörler (SGHT, NSGHT) olmak üzere iki ana gruba ayrılan, GHT'ler oluşturur (2,3). Erken evre SGHT ve NSGHT'de genel sağkalım (OS) oranı yüksektir (4-6). Metastatik GHT'ler için ise Uluslararası Germ Hücreli Kanser İşbirliği Grubu (International Germ Cell Consensus Classification, IGCCCG), 1997 yılında bir prognostik model geliştirmiştir. Bu modelde göre üç risk grubu tanımlanmış, daha sonra yeni değişkenler eklenerek 2021 yılında güncellenmiştir (7-9). Metastatik SGHT'de de erken evre kadar olmasa da prognoz çok iyidir, ancak metastatik NSGCT'de orta ve özellikle de kötü prognostik grupta nüksler görülmektedir (8,9). Metastatik hastalık için 3-4 kür bleomisin, etoposid, sisplatin (BEP) veya alternatif olarak etoposid, ifosfamid, sisplatin (VIP) rejimleri önerilen tedavilerdir (10-12). Nüks riski yüksek olan kötü prognostik gruptaki NSGCT'lere birinci basamak tedavi olarak yüksek doz kemoterapi (YD-KT) ve otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulanmasının, dört kür BEP'e göre OS'u iyileştirdiği gösterilememiştir; yalnızca belirli alt gruplarda (örneğin primer mediastinal tümörler) fayda sağlayabileceği bildirilmiştir (13-15). Nüks hastalarda ise özellikle iki yıl içinde gelişen erken nükslerde, klinik araştırmalar, standart tedaviler veya YD-KT seçenekleri kullanılarak kurtarma tedavileri önerilir (16). İkinci basamak tedavi genellikle sisplatin, ifosfamid ve üçüncü bir ilaç olarak en sık paklitaksel (TİP

rejimi) eklenerek yapılmaktadır (17,18). İkinci basamak tedavi kararlarını yönlendirmede TM'leri kullanılabilir. Belirteçlerin kalıcı olarak yüksek kalması, üçüncü basamak kurtarma tedavisi gereksinimini gösterir (19). Yüksek nüks riski olan veya refrakter hastalarda OKHN destekli YD-KT düşünülebilir. Retrospektif veriler, YD-KT'nin OS oranını artırabileceğini öne sürmektedir (20-23). Ancak yapılmış olan tek randomize klinik çalışmada belirgin bir fayda gösterilememiştir. Yüksek doz tedavi kullanıldığında, en iyi sonuçların ikinci basamakta kullanılması halinde alınabileceği bildirilmiştir (24). Daha önce konvansiyonel doz kemoterapi ile tedavi sonrası nüks meydana gelmiş olan hastalar da YD-KT'den fayda görebilirler, ancak YD-KT ile kür oranı %25'in altındadır (25).

Nadir görülmesi ve nüks/dirençli hastalık oranının düşük olması nedeniyle, ikinci ve sonraki basamak tedavi kararı randomize olmayan çalışma sonuçlarına, merkez deneyimlerine ve prognostik faktörlere dayanarak verilmektedir. Yüksek doz-KT ve OKHN genellikle kötü prognostik faktörleri olan vakalarda tercih edilir. Bizde merkezi-mizde ≥ 1 sıra kurtarma tedavisi almış, relaps/refrakter (R/R) GHTT tanısı ile YD-KT ve OKHN uygulanmış hastaların sonuçlarını sunuyoruz.

HASTALAR ve YÖNTEM

Ocak 2006-Nisan 2023 tarihleri arasında hastanemiz, Kemik İliği Nakil Ünitesinde R/R-GHTT nedeniyle YD-KT ve OKHN uygulanan hastalar dahil edildi. Tüm hastalar ≥ 18 yaş, kurtarma tedavisi sonrası tıbbi onkoloji kliniği tarafından

ünitemize yönlendirilen erkeklerdi. Veriler hasta dosyaları ve elektronik kayıt sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Verileri tam olan ve düzenli takibe devam eden hastalar çalışmaya dahil edilirken, verileri eksik olan veya takibe devam etmeyen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Tümü metastatik GHTT olan ve 3-4 kür BEP tedavisine refrakter olan veya takiplerinde relaps olmuş hastalar idi.

Hastaların demografik, klinik, patolojik özellikleri, tanıdaki IGCCCG risk skoru, 1. sıra tedavi, tedavi yanıtı ve yanıt süresi, kurtarma tedavisine yanıt, kaç sıra kurtarma tedavisi aldıkları, OKHN öncesi ve sonrası yanıt durumu kaydedildi. Yanıtlar radyolojik ve TM sonuçları göz önüne alınarak tam yanıt (TY), marker - veya + kısmi yanıt (KY), stabil hastalık, progresif hastalık olarak beş gruba ayrıldı. Nükste, kurtarma tedavisi sonrası, OKHN öncesi ve sonrası serum alfa-fetoprotein (AFP), human koryonik gonadotropin (HCG) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri, OKHN öncesi kaç sıra tedavi aldığı, kök hücre mobilizasyonu için kullanılan rejim, kullanılan YD-KT rejimi, tedavi ilişkili komplikasyonlar kaydedildi. Progresyonsuz sağkalım (PFS) OKHN'den sonra progresyon gelişene kadar geçen süre; OS ise OKHN'den son vizit tarihine veya ölüme kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Yüksek Doz Kemoterapi Rejimi ve OKHN;

Kurtarma tedavisi olarak hastalarımız; 2-4 kür TİP; VİP veya etoposid-sisplatin tedavisi almıştır. En az kısmi yanıt alınmayan hastalara 2. sıra kurtarma tedavisi verilmiştir. En az KY elde edilmiş olan hastalara CD34+ kök hücre hasadı için; 2 gram siklofosamid (1 gün) + 5 µg/kg/gün granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) veya tek başına beş gün boyunca 10 µg/kg/gün G-CSF uygulanmıştır. Başarılı kök hücre hasadı >2.5x10⁶/kilogram CD 34+ kök hücre toplanması olarak kabul edilmiştir. Başarılı mobilizasyon sağlanamaması durumunda 5. günde gece 22.00'da pleriksaför uygulanmış ve ertesi gün sabah kök hücre aferezine başlanmıştır. Hazırlama rejimi olarak üçer gün süre ile karboplatin

700 mg/m²/gün ve etoposid 750 mg/m²/gün (CE); ifosfamid 3300 mg/m²/gün, karboplatin 500 mg/m²/gün, etoposid 500 mg/m²/gün (ICE) ve santral sinir sistemi tutulumu olan sadece bir hastamızda tiothepa-karboplatin-melphalan kullanıldı. Son kemoterapiden iki gün sonra kök hücre infüzyonu gerçekleştirildi. Tüm hastalara enfeksiyon profilaksi amacıyla 1000 mg/gün oral siprofloksasin, 300 mg oral flukonazol ve 600 mg oral asiklovir verildi. Trimetoprim sulfometaksazol -6. günde başlandı, 0. günde kesildi ve nötrofil >1000/mm³ olduğunda tekrar başlandı. Profilaktik olarak antiemetikler ve ağız bakım ürünleri kullanıldı. Hasta engraftmana ulaşana kadar günlük olarak tam kan sayımı yapıldı. Trombosit engraftmanı, replasman yapılmaksızın, üç ardışık gün boyunca trombosit sayısının >20.000/mm³ olması, nötrofil engraftmanı ise nötrofil sayısının ≥500/mm³ olması olarak tanımlandı. Trombosit ve eritrosit süspansiyon transfüzyonları sırasıyla 10.000/mm³ ve 7 g/dL düzeylerini koruyacak şekilde yapıldı.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ile ölçüldü. Sağkalım analizinde Cox-regresyon (tek değişkenli-çok değişkenli) ve Kaplan Meier Kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamız 19-43 yaş arası R/R-GHTT tanısı ile OKHN yapılan 21 erkek hasta içeriyordu. Olguların %9.5'ini SGHT, %90.5'ini ise NSGHT oluştuyordu. Tanıda hastaların %9.5'inde retroperitoneal ve %9.5'inde mediastinal tutulum varken, kalanında sadece testis tutulumu vardı. Tanıdaki IGCCCG risk skorlamasına göre %85.7 (18 hasta)'si orta ve kötü prognostik gruptaydı. Nükste tüm hastalarda testis ve retroperitoneal tutulum varken en yaygın metastaz bölgesi akciğer ve mediastinal lenf nodları idi. Ayrıntılar Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. Hasta ve hastalık özellikleri

Özellik	Hasta sayısı (n= 21)	Yüzde (%)
Cinsiyet (erkek)	21	100
Yaş (medyan yaş ± SS; min-maks.)	27.4 ± 7.3 (19-43)	
Histoloji		
SGHT	2	9.5
NSGHT	19	90.5
Primer tümör bölgesi		
Testis	17	81
Retroperitoneal	2	9.5
Mediasten	2	9.5
Tanı IGCCCG risk skoru		
İyi	3	14.3
Orta	4	19
Kötü	14	66.7

Tablo 1. Hasta ve hastalık özellikleri (devamı)

Özellik	Hasta sayısı (n= 21)	Yüzde (%)
Nükste tümör bölgesi		
Testis/retroperitoneal	21	100
Akciğer ve mediastinal lenf nodu	12	57
Karaciğer	3	14.3
Beyin	1	4.8
Kemik	1	4.8
İlk sıra tedavi sonrası nüks		
>2 yıl	4	19
≤2 yıl	17	81
OKHN öncesi ECOG-PS		
0	13	61.9
I	6	28.6
II	2	9.5

SS: Standart sapma, SGHT: Seminomatöz germ hücreli tümör, NSGHT: Non-seminomatöz germ hücreli tümör, IGCCCG: Uluslararası Germ Hücreli Kanseri İşbirliği Grubu, AFP: Alfa-fetoprotein, HCG: İnsan koryonik gonadotropin, OKHN: Otolog kök hücre nakli, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru.

Tüm hastalar birinci basamak tedavi olarak 3-4 kür BEP almıştı. İlk sıra tedavi sonrası hastaların %81'inde nüks iki yıl içinde meydana gelmişti. Kurtarma tedavisi olarak TİP, VIP ve etoposid-sisplatin rejimleri kullanıldı. En sık kurtarma rejimi, %57.2 oranında TİP idi. Hastaların %90.4'ünde 1. sıra kurtarma tedavisi sonrası tam veya kısmi yanıt elde edilmiş, %9.6'sında progresif hastalık görülmüştü. Hastaların %23.8 (5 hasta)'i iki veya daha fazla sıra kurtarma tedavisi aldı. Bunlardan birinde tam yanıt, kalanında ise

marker+ KY elde edildi (Tablo 2). Olguların %19'una OKHN öncesi retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Bir hastaya beyin tutulumu olduğundan OKHN öncesi kranyal radyoterapi uygulandı. Otolog kök hücre nakli öncesi hastaların %90.5'inin ECOG-PS 0 veya I iken, %9.5'inin II idi. Yüksek doz-KT olarak hastaların %85.7'sinde İCE, %9.5'inde CE ve %4.8'inde thiotepha-karboplatin-melfalan rejimi kullanıldı (Tablo 2).

Tablo 2. Tedaviler ve tedavi yanıtları

	Hasta sayısı (n= 21)	Yüzde (%)
Başlangıç tedavisi		
BEP	21	100
Başlangıç tedavi yanıtı		
Tam yanıt	7	33.3
Kısmi yanıt (Marker-)	4	19
Kısmi yanıt (Marker+)	4	19
Stabil hastalık	1	4.8
Progresif hastalık	5	23.8
1. sıra kurtarma tedavisi		
Etoposid-cisplatin	2	9.5
VİP	7	33.3
TİP	12	57.2
1. sıra kurtarma tedavi yanıtı		
Tam yanıt	5	23.8
Kısmi yanıt (Marker-)	7	33.3
Kısmi yanıt (Marker+)	7	33.3
Progresif hastalık	2	9.6
Kaç sıra kurtarma tedavisi aldı		
1	16	76.2
>1	5	23.8
>1 sıra kurtarma tedavi aldı ise yanıt		
Tam yanıt	1	20
Kısmi yanıt (Marker+)	4	80
OKHN öncesi RPLND	4	19
HD-KT rejimleri		
İCE	18	85.7
CE	2	9.5
Thiotepha- karboplatin- melfalan	1	4.8

Tablo 2. Tedaviler ve tedavi yanıtları (devamı)

	Hasta sayısı (n= 21)	Yüzde (%)
OKHN yanıtı		
Tam yanıt	11	52.4
Kısmi yanıt (Marker-)	1	4.8
Kısmi yanıt (Marker+)	2	9.5
Progresif hastalık	6	28.5
Değerlendirilemedi	1	4.8

BEP: Bleomisin, etoposid, sispaltin, TİP: Sispaltin, ifosfamid, paklitaksel, VIP: Etoposid, ifosfamid, sispaltin, OKHN: Otolog kök hücre nakli, RPLND: Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, HD-KT: Yüksek doz kemoterapi, ICE: Ifosfamid, karboplatin, etoposid, CE: Karboplatin ve etoposid.

Hastaların %66.7'sinde YD-KT ve OKHN tedavisine yanıt elde edildi. Bunların %52.4'ü tam, %4.8'i marker- KY ve %9.5'i marker+ KY idi. Hastaların %28.6'sı yanıt vermedi ve progresyon görüldü. Bir hasta tedavi sırasında sepsis ve ileus nedeniyle eksitus oldu. Yanıtlı hastaların %35.7'sinde takipte progresyon meydana geldi, %64.3'ünde halen progresyon görülmüdü. Yirmi bir hastanın 9 (%42.9)'u halen hayatta olup tam yanıtla izlenmektedir (Tablo 2).

Hastaların %52.4'ünde siklofosfamid + G-CSF ile, %33.3'ünde G-CSF ile başarılı kök hücre hasadı elde edildi. Üç hastanın pleriksaför ihtiyacı oldu, 3 (%14.3) hasta ise mobilizasyon başarısızlığı nedeniyle 2. kez kök hücre toplaması yapıldı. Bu hastalara mobilizasyon rejimi olarak bir gün süre ile 2 gr/gün dozunda siklofosfamid + G-CSF + pleriksaför kullanıldı. Toplanan CD34+ kök hücre sayısı ortalama $4.1 \times 10^6/\text{kg}$ ($2.5-8.4 \times 10^6/\text{kg}$) idi. Nötrofil engraftmanı ortalama 10. günde (8-15); trombosit engraftmanı ise 11. günde (8-28) gerçekleşmiştir.

Yüksek doz kemoterapiye bağlı en sık gözlenen yan etki, yoğun antiemetik profilaksiye rağmen, hastaların %90.5'inde görülen bulantı ve kusmaydı. İkinci en sık yan etki %85.7 oranında diyare idi. Nötropenik ateş ve mukozit üçüncü en sık yan etkiler idi. İleus ve sepsis nedeniyle sadece bir hastada ölüm görülmüştür (Tablo 3).

Ortalama 55 aylık takipte, medyan OS 28 (0-216) ay, medyan PFS 22 (0-216) ay idi (Şekil 1,2). Yüksek doz-KT ve OKHN'ye yanıt vermeyen grupta öngörülen sağkalım süre-

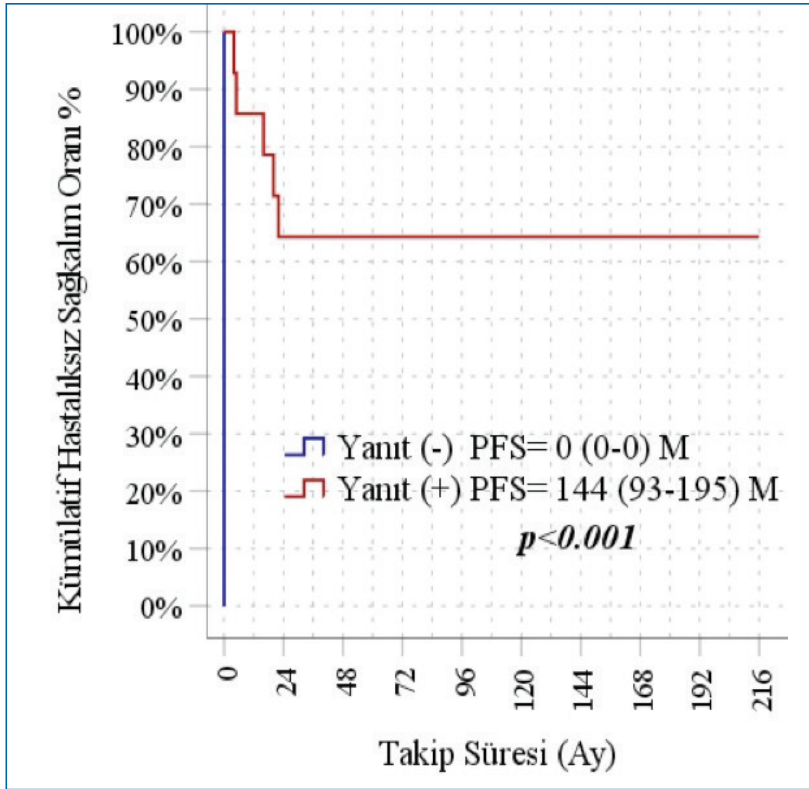
si yanıt elde edilen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Şekil 1). Yanıt elde edilen grupta medyan OS 147 (98-195) ay iken, yanıt vermeyen grupta 7 (2-11) aydı. OKHN'ye yanıt veren hastalarda medyan PFS 144 (93-195) ay idi (Şekil 2). Otolog kök hücre nakline yanıt verip nüks gelişen hastalarda nüksler ortalama 13 ayda görülmüş; 22. aydan sonra ise nüks görülmemiştir. Tek değişkenli modelde yaşın, tümör histolojisinin, tümörün primer lokasyon yerinin, IGCCCG risk skorunun, 1. basamak tedaviye yanıtın, 1. basamak tedavi sonrası yanıt süresinin, kurtarma tedavisine yanıtın, kaç sıra kurtarma tedavisi alındığının ve YD-KT rejiminin sağkalım süresi üzerine anlamlı ($p > 0.05$) ilişkisi gözlenmemiştir. Kurtarma tedavisi öncesi LDH ve HCG, OKHN sonrası 3. ay LDH, OKHN öncesi B HCG ve AFP düzeylerinin, ECOG-PS skorunun OKHN yanıtının öngörülen sağkalım süresi üzerine anlamlı ($p < 0.05$) ilişki gözlenmiştir. Çok değişkenli modelde ise yalnızca OKHN'ye yanıt olmasının sağkalım süresi üzerine anlamlı-bağımsız ($p < 0.05$) ilişkisi gözlenmiştir (Tablo 4). Ancak sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle analizler keşifsel (eksploratuvar) niteliktedir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, R/R GHTT tanısı ile YD-KT'yi takiben OKHN uygulanan hastaların klinik ve prognostik faktörleri retrospektif olarak incelenmiştir. Bilindiği üzere GHTT'leri sıklıkla gençleri etkilemektedir, bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 28 idi ve önceki çalışmalar ile benzerdi

Tablo 3. Yüksek doz kemoterapiye bağlı yan etkiler

Yan etki	Hasta sayısı	%
Febril nötropeni	15	71.4
Bulantı/kusma	19	90.5
Mukozit	15	71.4
Diyare	18	85.7
Transaminit	3	14.3
Böbrek toksisitesi	2	9.5
Kateter trombozu	1	4.8
Deri döküntüsü	2	9.5
Septik şok	1	4.8
Ölüm	1	4.8



Şekil 1. Ototog kök hücre nakli sonrası yanıt elde edilen ve edilmeyen hastalardaki PFS grafiği.

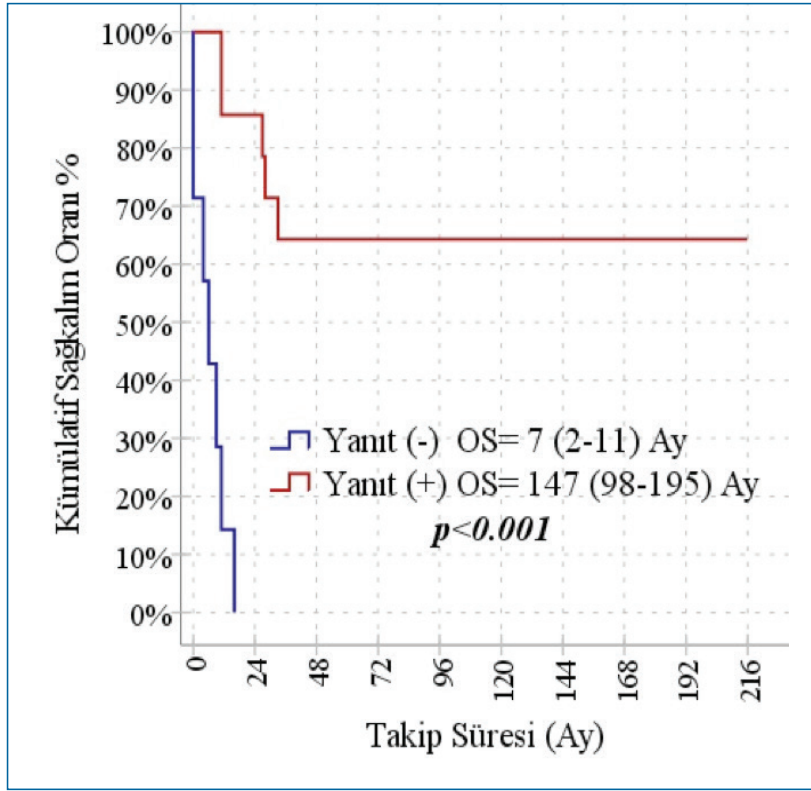
Risk altındaki hasta sayıları						
Takip Süresi (Ay)	0	12	24	36	48	60
Yanıt (-)	7	1	0	0	0	0
Yanıt (+)	14	12	12	9	9	9

(1,20,26,27). Hastaların çoğunluğunu önceki çalışmalara benzer şekilde, NSGHT histolojik alt tip oluşuyordu (20,26,27). Seminomatöz GHT'lerin, metastatik olsalar bile prognozlarının iyi olduğu; NSGHT'ler ise IGCCCG risk skoruna göre özellikle kötü prognostik grupta OS ve PFS'nin kısaldığı bilinmektedir (8,9). Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğu (%66.7) kötü prognostik grupta yer alıyordu. Yüksek risk grubundaki hasta oranımız önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında yüksekti (20,22,26,27).

Hastaların %52.4'ünde YD-KT ve OKHN sonrası TY elde edildi ve %42.9'u halen hayatta olup tam yanıtla izlemeleri devam etmektedir. Tedaviye bağlı sadece bir ölüm meydana gelmiştir (%4.8). Broun ve arkadaşlarının 1992'de yayınladıkları çalışmasında TY oranı %30, tedavi ilişkili toksisiteye bağlı ölüm oranı ise %20 bulunmuştur (28). Daha sonra, daha çok hasta içeren ve iki ardışık YD-KT ve OKHN yapılan hastaları içeren Einhorn ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmada, TY oranı %63, tedavi ilişkili mortalite ise %1.6 bulunulmuştur (29). Keskin ve arkadaşlarının, yakın zamanda

yayınlanan çalışmasında ise bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, TY oranı %55, tedavi ilişkili mortalite ise %3'tü (22). Önceki çalışmalarda tedavi ile ilişkili mortalite %1.2 ile %20 arasında değişiyordu (22,28-30). Yüksek risk grubundaki hasta oranımız yüksek olmasına rağmen, YD-KT ve OKHN TY oranımızın yüksekliği kurtarma tedavisine KY elde edilmiş hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması ile ilgili olabilir.

Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nden Feldman ve arkadaşları, iki kür paklitaksel ve ifosfamid, ardından YD-KT olarak karboplatin + etopod rejimibi kullanarak üç ardışık OKHN gerçekleştirdikleri çalışmasında medyan PFS 22 ay ve 5 yıllık OS oranını %52 buldular. Yüksek doz-KT ve OKHN sonrası nüksün iki yıl içinde meydana geldiğini bildirdiler (31). Bizim çalışmamızda YD-KT ve OKHN sonrası ortalama 55 aylık takipte, hastaların %42.9'u halen hayatta idi. Medyan OS 28 ay, medyan PFS 22 ay idi. Yüksek doz-KT ve OKHN'ye yanıt veren hastalarda OS ve PFS, yanıt vermeyenlere göre anlamlı olarak uzundu.



Şekil 2. Otolog kök hücre nakli sonrası yanıt elde edilen ve edilmeyen hastalardaki OS grafiği.

Risk altındaki hasta sayıları						
Takip Süresi (Ay)	0	12	24	36	48	60
Yanıt (-)	7	2	1	1	1	0
Yanıt (+)	14	12	12	9	9	9

Yanıtlı olan hastalarda nüksler ortalama 13. ayda görüldü. Takip süremiz içinde yanıtlı olan hastalarda 22. aydan sonra nüks görülmedi. Hem tek hem de çok değişkenli cox regresyon analizinde OKHN yanıtı, sağkalımı öngörmede anlamlı bulunmuştur. Sadece bir kür OKHN yapmış olmamıza rağmen, bizim sonuçlarımız da bu çalışmadaki ile çok benzerdi. Ferhatoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında YD-KT ve OKHN'e TY oranı %30, 2 ve 5 yıllık PFS oranları ise sırasıyla %29.8 ve %22.3 bulmuşlardır. İki yıllık PSF olan hastaların çoğunun aynı zamanda 5 yıllık PFS'ye sahip olduğuna dikkat çekmişlerdir. İki yıldan uzun süreli bir remisyon dönemi, uzun vadeli yanıt için bir kriter olabilir yorumunda bulunmuşlardır (27).

Lorch ve arkadaşları az sayıdaki prospektif, randomize çalışmalardan birini yayınladı. Burada bir kür VIP sonrası üç ardışık yüksek doz CE içeren YD-KT ve OKHN tedavisini; üç kür VIP ve ardından bir kez yüksek doz karboplatin, etoposid ve siklofosfamidten oluşan YD-KT ve OKHN'ni karşılaştı-

tırdı. Tek OKHN ile sıralı OKHN arasında 5 yıllık PFS'de fark yokken, sıralı tedavi ile 5 yıllık OS %49'a karşı %39 ($p=0.057$) olup; OS biraz daha üstün bulunmuştur (16).

Çalışmamızda OKHN yanıtını, OKHN öncesi HCG ve AFP düzeyleri yüksekliği ve ECOG-PS ile öngörülen sağkalım süresi üzerine anlamlı ilişki gözlenmiştir. Yayımlanan bir çalışmada primer tümör yeri, YD-KT rejimi ve YD-KT ve OKHN'ne yanıt bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur (27). Bu çalışmada BEAM (BCNU, etoposid, sitarabin, mefhalan), Carbo-PEC-taxol (karboplatin, etoposid, siklofosfamid, paklitaksel), CE, TTC (topotekan, thiotepa, karboplatin) gibi bizim çalışmamızdan farklı YD-KT rejimleri kullanılmıştır. Nadir görülen hastalıklar olması nedeniyle, kurtarma rejimlerini birbiri ile karşılaştıran prospektif randomize kontrollü çalışma olmadığı gibi, YD-KT rejimlerini de karşılaştıran çalışma yoktur (32). Bizim çalışmamızda hastaların çoğunda ICE hazırlama rejimi kullanılmıştır. Kullanılan YD-KT rejimi ile sağkalım arasında ilişki yokken,

Tablo 4. Genel sağkalım için risk faktörleri, tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Yaş	0.995	0.921 - 1.075	0.905			
Histoloji	0.935	0.120 - 7.271	0.949			
Primer lokasyon						
Mediasten	0.391	0.122 - 1.252	0.114			
Testis-retroperiton	1.595	0.512 - 4.966	0.421			
IGCCCG Risk skoru	1.123	0.558 - 2.260	0.746			
1. sıra kemoterapi yanıtı	1.081	0.695 - 1.681	0.729			
1. sıra tedavi yanıt süresi; >2 yıl, ≤2 yıl	3.202	0.946 - 10.843	0.061			
LDH						
Kurtarma tedavisi öncesi	1.002	1.000 - 1.003	0.008			
OKHN öncesi	1.003	1.000 - 1.007	0.087			
OKHN sonrası 3. ay	1.001	1.000 - 1.001	0.024			
HCG						
Kurtarma tedavisi öncesi	1.002	1.001 - 1.003	0.007			
OKHN öncesi	1.005	1.001 - 1.010	0.011			
OKHN sonrası 3. ay	1.028	0.987 - 1.070	0.188			
AFP						
Kurtarma tedavisi öncesi	1.000	1.000 - 1.000	0.067			
OKHN öncesi	1.001	1.000 - 1.001	0.045			
OKHN sonrası 3. ay	1.003	1.000 - 1.006	0.063			
Kurtarma tedavi yanıtı	1.770	0.999 - 3.135	0.050			
Kaç sıra kurtarma tedavisi aldığı	1.796	0.520 - 6.202	0.354			
ECOG -PS skoru	3.911	1.353 - 11.308	0.012			
HD-KT rejimi	1.310	0.243 - 7.064	0.753			
OKNH yanıtı	3.752	1.644 - 8.561	0.002	0.058	0.011 - 0.291	0.001

*Cox regresyon (Forward LR).

GA: Güven aralığı, IGCCCG: Uluslararası Germ Hücreli Kanser İşbirliği Grubu, LDH: Laktat dehidrogenaz, OKHN: Otolog Kök Hücre Nakli, HCG: İnsan koryonik gonadotropin, AFP: alfa-fetoprotein, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru, HD-KT: Yüksek doz kemoterapi

YD-KT ve OKHN yanıtı ilişkili bulunmuştur. Beyer ve arkadaşlarının çok merkezli retrospektif çalışmasında ise YD-KT'den önce progresif hastalık olması, primer tümör yeri, konvansiyonel doz sisplatine direnç, YD-KT öncesi >1000 U/L HCG düzeyleri ve YD-KT ve OKHN yanıtının kötü olması olumsuz prognostik değişkenler olarak tanımlanmıştır (33). Bizim çalışmamızda da YD-KT öncesi HCG yüksekliği ve YD-KT ve OKHN yanıtı sağkalımla ilişkili prognostik faktörlerdi.

Metastatik germ hücreli tümörlerin tedavisinde yüksek doz kemoterapinin ne zaman uygulanacağı halen tartışmalıdır. Kötü prognostik özelliklere sahip hastalarda birinci basamakta YD-KT kullanımı ile sağkalım avantajı gösterile-

memiştir (13). Nüks hastalarda ise kaçınıcı sırada verildiğinden bağımsız YD-KT'nin etkinliği gösterilmiştir (21,23,29). Hatta bunlardan birinde ise nükste ilk sırada uygulandığında PFS avantajı sağladığı bildirilmiştir (23). Çalışmamızda YD-KT öncesi kaç sıra kurtarma tedavisi aldığı ile sağkalım ilişkisi yoktu.

Çalışmamızın en önemli sınırlamaları retrospektif olması ve az sayıda hasta içermesidir. Sonuç olarak, tedavi ilişkili toksisite riskine rağmen YD-KT ve OKHN özellikle ECOG-PS iyi olan R/R-GHTT'de kullanılabilir tedavi olduğu kanaatindeyiz. Örneklem büyüklüğümüz sınırlı olduğundan analizler keşifsel nitelikte olmakta beraber OKHN öncesi HCG ve AFP düzeyi düşük olan hastaların YD-KT'den

daha fazla fayda görebileceği ve OKHN'ne yanıt elde edildi ise sağkalım oranlarının yüksek olacağını öngörebiliriz. Ancak yüksek doz mu, konvansiyonel doz KT mi tercih edilmeli? Hangi YD-KT protokolünün kaçınıcı basamakta kullanımının daha etkili olacağına dair çok merkezli, prospektif ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (Karar no: E1-23-4432, Tarih: 13.12.2023).

HAKEM DEĞERLENDİRMESİ

Dış bağımsız.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: GK, SD, FC; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: GK, SD, FC, FTK, GÖ; Verilerin toplanması: GK, DB; Makalenin yazımı: GK; Onaylama: GK, SD, FTK, GÖ.

KAYNAKLAR

1. Znaor A, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Laversanne M, Kuliš T, et al. Testicular cancer incidence predictions in Europe 2010-2035: A rising burden despite population ageing. *Int J Cancer* 2020;147(3):820-8. <https://doi.org/10.1002/ijc.32810>
2. Moch H, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2022;82(5):458-68. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.06.016>
3. Looijenga LHJ, Van der Kwast TH, Grignon D, Egevad L, Kristiansen G, Kao CS, et al. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers: IV: Current and Future Utilization of Molecular-Genetic Tests for Testicular Germ Cell Tumors. *Am J Surg Pathol* 2020;44(7):e66-e79. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001465>
4. Ruf CG, Schmidt S, Kliesch S, Oing C, Pfister D, Busch J, et al. Testicular germ cell tumours' clinical stage I: comparison of surveillance with adjuvant treatment strategies regarding recurrence rates and overall survival-a systematic review. *World J Urol* 2022;40(12):2889-900. <https://doi.org/10.1007/s00345-022-04145-6>
5. Boormans JL, Sylvester R, Anson-Cartwright L, Glicksman RM, Hamilton RJ, Hahn E, et al. Prognostic Factor Risk Groups for Clinical Stage I Seminoma: An Individual Patient Data Analysis by the European Association of Urology Testicular Cancer Guidelines Panel and Guidelines Office. *Eur Urol Oncol* 2024;7(3):537-43. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.10.014>
6. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krega S, Sparwasser C, Schulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, Bierhoff E, Wittekind C, Fimmers R, Hartmann M; German Testicular Cancer Study Group. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1505-12. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.07.169>
7. Mead GM, Stenning SP. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997;9(4):207-9. [https://doi.org/10.1016/S0936-6555\(97\)80001-5](https://doi.org/10.1016/S0936-6555(97)80001-5)
8. Beyer J, Collette L, Sauv   N, Daugaard G, Feldman DR, Tandstad T, et al. International Germ Cell Cancer Classification Update Consortium. Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma: Results From the IGCCCG-Update Consortium. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1553-62. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03292>
9. Gillissen S, Sauv   N, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Albany C, et al. International Germ Cell Cancer Classification Update Consortium. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1563-74. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03296>
10. Kondagunta GV, Bacik J, Bajorin D, Dobrzynski D, Sheinfeld J, Motzer RJ, et al. Etoposide and cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9290-4. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.6616>
11. Cary C, Jacob JM, Albany C, Masterson TA, Hanna NH, Einhorn LH, et al. Long-Term Survival of Good-Risk Germ Cell Tumor Patients After Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection: A Comparison of BEP $\times$ 3 vs. EP $\times$ 4 and Treating Institution. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(2):e307-e313. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.10.008>
12. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1287-93. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1287>
13. 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;25(3):247-56. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.4528>
14. 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;22(5):1054-61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq575>
15. Bokemeyer C, Schleucher N, Metzner B, Thomas M, Rick O, Schmoll HJ, et al. First-line sequential high-dose VIP chemotherapy with autologous transplantation for patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumours: a prospective trial. *Br J Cancer* 2003;89(1):29-35. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600999>

16. 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;30(8):800-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.6391>
17. 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;23(27):6549-55. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.19.638>
18. Gleeson JP, Knezevic A, Bromberg M, Patil S, Sheinfeld J, Carver BS, et al. Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin as Initial Salvage Chemotherapy for Germ Cell Tumors: Long-Term Follow-Up and Outcomes for Favorable- and Unfavorable-Risk Disease. *J Clin Oncol* 2024;42(26):3130-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02542>
19. Massard C, Kramar A, Beyer J, Hartmann JT, Lorch A, Pico JL, et al. Tumor marker kinetics predict outcome in patients with relapsed disseminated non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2013;24(2):322-8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds504>
20. Lorch A, Bascoul-Mollevi 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;29(16):2178-84. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.6678>
21. Lorch A, Neubauer A, Hackenthal M, Dieing A, Hartmann JT, Rick O, et al. High-dose chemotherapy (HDCT) as second-salvage treatment in patients with multiple relapsed or refractory germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2010;21(4):820-5. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp366>
22. Yildiran Keskin GS, Erturk I, Aykan MB, Acar R, Dumludag A, Topal A, et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Salvage Therapy of Relapsed/Refractory Germ Cell Tumors: A Single-Center Experience. *Oncol Res Treat* 2024;47(6):262-72. <https://doi.org/10.1159/000538660>
23. Adra N, Abonour R, Althouse SK, Albany C, Hanna NH, Einhorn LH. High-Dose Chemotherapy and Autologous Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation for Relapsed Metastatic Germ Cell Tumors: The Indiana University Experience. *J Clin Oncol* 2017;35(10):1096-102. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.5395>
24. Pico JL, 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;16(7):1152-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi228>
25. Oechsle K, Lorch A, Honecker F, Kollmannsberger C, Hartmann JT, Boehlke I, et al. Patterns of relapse after chemotherapy in patients with high-risk non-seminomatous germ cell tumor. *Oncology* 2010;78(1):47-53. <https://doi.org/10.1159/000292358>
26. Sharma A, Babra DS, Joshi PV, Hall M, Gogbashian A, Vasdev N, et al. Survival Outcomes After High-dose Chemotherapy and Stem Cell Transplantation in the Salvage Setting for Relapsed or Refractory Germ Cell Cancers. *In Vivo* 2020;34(6):3675-9. <https://doi.org/10.21873/in vivo.12215>
27. Ferhatoglu F, Paksoy N, Khanmammadov N, Yildiz A, Ahmed MA, Gülbaz Z, Basaran M. Therapeutic efficacy of high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation in 44 relapsed or refractory germ-cell tumor patients: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2024;103(8):e37213. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037213>
28. Broun ER, Nichols CR, Kneebone P, Williams SD, Loehrer PJ, Einhorn LH, Tricot GJ. 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;117(2):124-8. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-2-124>
29. 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;357(4):340-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067749>
30. Rick O, Bokemeyer C, Beyer J, Hartmann JT, Schwella N, Kingreen D, et al. Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin plus high-dose carboplatin, etoposide, and thiotepa followed by autologous stem-cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(1):81-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.1.81>
31. 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;28(10):1706-13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.1561>
32. Agrawal V, Adra N. Salvage therapy for relapsed testicular cancer: a need for consensus. *Future Oncol* 2019;15(34):3881-4. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0531>
33. 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;14(10):2638-45. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.10.2638>