

# Nicotina: sus efectos sobre la salud

Sus mecanismos de acción, los efectos sobre los sistemas cardiovascular y nervioso central. La dependencia y su tratamientos disponibles.

Autor: *Drug and Therapeutics Bulletin Editorial Office, London WC1H 9JR, UK* Fuente: *BMJ 2014;349:2014.7.0264rep Nicotine and health*

## Introducción

La nicotina, un alcaloide derivado de las hojas de plantas de tabaco (*Nicotiana tabacum* y *Nicotiana rustica*) es el agente adictivo primaria de los productos del tabaco.<sup>1,2</sup> Hay diferentes formas de administración como fumar cigarrillos, mascar tabaco, humedecer tabaco en la boca, la inhalación de tabaco seco a través de la nariz, inhalar el humo de una pipa de agua y la inhalación de vapores de un cigarrillo electrónico.<sup>3-6</sup>

Puede ser difícil diferenciar los efectos de la nicotina de las muchas otras sustancias tóxicas que estos productos también contienen. En este artículo revisamos los efectos farmacológicos de la nicotina, pero no vamos a revisar los efectos nocivos conocidos de los cigarrillos, en los que son principalmente las toxinas y carcinógenos contenidos en el humo del tabaco en lugar de la nicotina los que causan enfermedad y muerte.<sup>7</sup>

## La nicotina y su farmacología

### ¿Qué hay en los productos que contienen nicotina?

Los diferentes productos ofrecen distintas dosis de nicotina y de otras sustancias tóxicas (véase el cuadro). Al considerar la dosis de nicotina del tabaco y otros productos, es importante entender la diferencia entre el contenido de nicotina del producto (la cantidad de nicotina contenida en el producto, ya sea en peso de tabaco o en una unidad de uso de, por ejemplo, un cigarrillo) y la dosis sistémica de la nicotina entregada al usuario (la cantidad absoluta de nicotina absorbida por el usuario).<sup>6</sup>

### Absorción, distribución y excreción

La distribución y la eliminación de la nicotina varían según el método de administración.<sup>13</sup> Cuando el humo del tabaco llega a las pequeñas vías respiratorias y a los alvéolos de los pulmones, la nicotina se absorbe rápidamente; aproximadamente el 25% de la nicotina que se inhala al fumar alcanza el torrente sanguíneo, y llega al cerebro en 15 segundos.<sup>14, 15</sup>

Las concentraciones de nicotina en la sangre se elevan gradualmente con el uso de tabaco sin humo y tienden a alcanzar una meseta después de aproximadamente 30 minutos.<sup>14</sup> Mientras que la vida media de eliminación de la nicotina es de alrededor de 2-3 horas, tiene una vida media terminal muy larga de 20 horas o más, lo que refleja la liberación lenta de la nicotina de los tejidos del cuerpo.<sup>14</sup>

Si se traga la nicotina, se somete a metabolismo de primer paso en el hígado, se reduce la biodisponibilidad en general, los productos de reemplazo de la nicotina se formulan para la absorción a través de la mucosa oral o nasal (goma de mascar, pastillas, comprimidos sublinguales, inhalador / inhalador, aerosol) o la piel (parches transdérmicos).<sup>8</sup>

### La actividad del receptor

La nicotina es una amina terciaria que consta de una piridina y un anillo de pirrolidina, que se une a los receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR), lo que resulta en la liberación de dopamina y otros neurotransmisores, como la noradrenalina (norepinefrina), acetilcolina, serotonina, ácido gamma-aminobutírico, glutamato y endorfinas.<sup>13</sup>

Fumar cigarrillos de manera habitual (pero no la administración de nicotina) reduce la actividad cerebral de la monoaminoxidasa A o B (MAOA y MAOB), lo que aumenta los neurotransmisores monoaminérgicos, como la dopamina y la noradrenalina en las sinapsis de la monoamina oxidasa A y, aumenta los efectos de la nicotina contribuyendo a la adicción.<sup>13</sup>

Con la exposición repetida a la nicotina se desarrolla tolerancia a algunos de sus efectos, con un aumento en el número de sitios de unión de nAChR en el cerebro, se cree que representa la regulación en respuesta a la desensibilización de la nicotina mediada por receptores.<sup>13</sup>

La nicotina también activa los nAChR de la médula suprarrenal que conducen a la liberación de adrenalina (epinefrina) y de endorfina beta, lo que puede contribuir a los efectos sistémicos de la nicotina.<sup>16</sup>

***"Los cigarrillos y muchos otros productos de tabaco han sido diseñados y comercializados específicamente para mejorar el desarrollo y mantenimiento de la adicción"***

## Los efectos negativos de la nicotina

### Dependencia

La adicción a la nicotina surge de una combinación de factores genéticos, ambientales y farmacológicos, pero las características del sistema de suministro de nicotina también son de crucial importancia; por ejemplo, los cigarrillos son el producto de tabaco más adictivo.<sup>6</sup>

Un informe publicado por el Real Colegio de Médicos señala que "los cigarrillos y muchos otros productos de tabaco han sido diseñados y comercializados específicamente para mejorar el desarrollo y mantenimiento de la adicción", mientras que "productos de nicotina medicinales están diseñados y comercializados para minimizar su potencial de adicción".<sup>6</sup>

La **abstinencia** de nicotina quita la "recompensa" de la droga y conduce a la irritabilidad, depresión, inquietud, ansiedad, dificultad para concentrarse, aumento del hambre y de la alimentación, insomnio y el deseo que puede conducir a la recaída.<sup>13</sup>

Las tasas de éxito en los intentos de dejar productos que contienen nicotina varían, siendo generalmente más bajas para los cigarrillos (en torno al 10-11% cuando se utiliza el chicle de nicotina, parches de nicotina, bupropión o vareniclina para asistir a intentos de abandono), y superior para el tabaco sin humo (en torno al 19% el uso de bupropión, 21% usando pastilla de nicotina, 26% utilizando parche de nicotina, 27% utilizando el chicle de nicotina o 33% usando vareniclina).<sup>3</sup>

Esto puede ser debido a diferencias en la farmacocinética (por ejemplo, fumar cigarrillos produce picos y valles significativos en las concentraciones), a la presencia de sustancias sin nicotina en el tabaco con potencial de dependencia, y a los aspectos conductuales y sensoriales de uso del producto (por ejemplo, los elementos sociales de uso del producto, el sabor y el olor).<sup>3</sup>

Se ha expresado preocupación por la posibilidad de la **adicción** a la terapia de reemplazo de nicotina en aerosoles nasales, especialmente los que tienen la absorción más rápida, por lo que es probable que sean la formulación medicinal de nicotina más adictiva.<sup>6</sup> La goma, inhaladores y pastillas tienen perfiles farmacocinéticos similares y también proporcionan un cierto grado de refuerzo positivo, aunque mucho menos que un cigarrillo.

El chicle de nicotina tiene cierto riesgo de dependencia y algunas personas tienen dificultades para detener uso.<sup>6</sup> Los ensayos clínicos de chicles de nicotina mostraron un uso prolongado a los 12 meses después de dejar de fumar en el 9-22% de los usuarios, y para el spray nasal de nicotina en 32-43% de los individuos, aunque el uso sostenido de los productos auto-adquiridos es mucho menor.<sup>6</sup> Los parches de nicotina producen una liberación de nicotina lenta, generando poco o ningún refuerzo positivo, por lo que la dependencia **no parece ser un problema** con el uso de estos productos.

### Cáncer

La nicotina **no es un carcinógeno directo**; los estudios en animales sugieren que puede ser un promotor de tumores, pero esto no se ha establecido en seres humanos.<sup>13</sup> No hay evidencia de que la nicotina medicinal sea carcinogénica.<sup>6</sup>

### Enfermedad cardiovascular

La nicotina es un fármaco simpaticomimético que libera catecolaminas, aumenta la frecuencia cardíaca y la contractilidad cardíaca, cutánea y contrae los vasos sanguíneos coronarios, aumenta transitoriamente la presión sanguínea, reduce la sensibilidad a la insulina, puede agravar o precipitar la diabetes, y puede contribuir a la disfunción endotelial.<sup>13</sup>

Ha sido sugerido que tales efectos sobre el sistema cardiovascular podrían promover la aterogénesis y precipitar eventos isquémicos agudos en personas con enfermedad arterial coronaria en una revisión sistemática (15 ensayos, 11 074 participantes).<sup>13</sup>

### Problemas en el embarazo

Los presuntos efectos adversos de la nicotina en la reproducción de la incluyen neuroteratogenicidad fetal.<sup>13</sup> Si la abstinencia de la nicotina no es posible durante el embarazo, se considera menos peligrosa la terapia de reemplazo que fumar cigarrillos.<sup>6,13</sup> Sin embargo, los datos disponibles sobre la seguridad de terapia de reemplazo durante el embarazo proceden de ensayos clínicos limitados y se requieren más estudios de vigilancia posterior a la comercialización.<sup>6</sup>

### Efectos no deseados de la terapia de reemplazo

- **Chicle de nicotina:** hipo, trastornos gastrointestinales, dolor en la mandíbula y problemas bucodentales.
- **Inhaladores:** irritación de la garganta, tos y ardor oral.
- **Aerosoles nasales:** irritación y secreción nasal.
- **Aerosoles orales:** hipo e irritación de la garganta.
- **Parches:** sensibilidad e irritación de la piel.
- **Tabletas sublinguales:** hipo, ardor y picazón en la boca, dolor de garganta, tos, labios secos y úlceras orales.<sup>8</sup>

Sin embargo, en general, los efectos locales de la terapia de reemplazo tienden a ser leves y transitorios.<sup>6</sup>

### Envenenamiento

El envenenamiento, que puede ser mortal, con la nicotina se ha producido ya sea por intento de suicidio deliberado o por accidente, relativos a los plaguicidas que contienen nicotina o en niños pequeños que la comen.<sup>18,19</sup> El envenenamiento relacionado con los cigarrillos electrónicos implica el líquido que contiene nicotina que se utiliza en los dispositivos y puede ocurrir por ingestión, inhalación o absorción a través de la piel o ojos.<sup>9,19</sup>

Los síntomas de sobredosis de la terapia de reemplazo son los de una intoxicación aguda por nicotina e incluyen náuseas, vómitos, aumento de la salivación, dolor abdominal, diarrea, insuficiencia respiratoria, palidez, sudoración, dolor de cabeza, mareos, temblor, confusión mental, audición o visión perturbadas y debilidad marcada; en altas dosis, estos síntomas pueden ser seguidos por hipotensión, pulso rápido o débil o irregular, dificultad para respirar, postración, colapso circulatorio y convulsiones generales, y pueden ser mortales, sobre todo en los niños pequeños.<sup>20,21</sup>

### La reducción de daños con la terapia de reemplazo

Cuando se proporciona la nicotina a través de la terapia de reemplazo, el usuario evita aproximadamente 4,000 otras sustancias tóxicas que se inhalan con la nicotina al fumar tabaco.<sup>10</sup> Los niveles de nicotina en esos productos son mucho menores que en el tabaco, y la forma en que estos productos liberan la nicotina hace que sean menos adictivos que fumar cigarrillos.<sup>7</sup>

La gente puede usar un producto por su cuenta o una combinación de diferentes productos; por ejemplo, los de acción rápida (chicles, pastillas) tratan mejor con el deseo inmediato, mientras que los productos de acción prolongada (parche) proporcionan un suministro estable de nicotina.<sup>7</sup> Aunque la nicotina en sí tiene el potencial de causar daño, es mucho menos dañino que el humo del tabaco, por lo que aunque se prefiere la completa

abstinencia de la nicotina, el riesgo para la salud del uso de la terapia de reemplazo es menor que el riesgo de continuar fumando.<sup>8</sup>

Los medicamentos de nicotina actúan sobre los nAChRs para imitar o sustituir los efectos de la nicotina del tabaco, facilitar el abandono del tabaco por el alivio de los síntomas de abstinencia, el refuerzo positivo (particularmente para formulaciones de rápida entrega tales como spray nasal y en menor medida inhaladores y pastillas; menos para parches, que liberan nicotina gradualmente y producen niveles de nicotina sostenidos durante todo el día), y desensibilizar los receptores nicotínicos, lo que si una persona deja de fumar con terapia de reemplazo, el cigarrillo es menos satisfactorio y la persona es menos probable que se reanude el hábito.<sup>13</sup>

Los productos que contienen nicotina tienen la autorización de comercialización para uso como ayudar a dejar de fumar y para la reducción de daños del tabaco de un organismo regulador (Medicamentos y Productos Sanitarios Agencia Reguladora [MHRA] o la Agencia Europea de Medicamentos [EMA]). Dicha autorización, proporciona la seguridad de que se han evaluado la eficacia y seguridad y que se fabrican con estándares de calidad coherentes.<sup>7</sup>

Se han demostrado en ensayos que es seguro usar esta terapia de reemplazo durante al menos 5 años, e incluso el uso de por vida será considerablemente menos nocivo que fumar.<sup>7</sup> Las formas disponibles comercialmente (goma, parches transdérmicos, aerosoles nasales, inhaladores y comprimidos / pastillas) puede ayudar a las personas que hacen un intento de abandono para aumentar sus posibilidades de dejar de fumar con éxito .

Una revisión sistemática (117 ensayos, 51 265 participantes) evaluó el resultado de dejar de fumar en  $\geq 6$  meses de seguimiento con terapia de reemplazo en comparación con el placebo y mostró una mayor abstinencia para cualquier forma de esta terapia en relación con el grupo control (4704/27 258 [17%] vs. 2466/24 007 [10%]; riesgo combinado ratio [RR] 1,60; IC del 95%: 1,53 a 1,68).<sup>8</sup>

El reducir el consumo usando los productos de reemplazo también ayuda a evitar el **tabaquismo compensatorio** (inhalar más profundamente o fumar más de cada cigarrillo para compensar fumar menos cigarrillos).<sup>7</sup>

En otra revisión sistemática (9 ensayos, 3429 participantes), hubo un efecto estadísticamente significativo de la terapia de reemplazo en la probabilidad de reducir el consumo de cigarrillos en un 50% o más por lo menos 6 meses a partir de la línea de base en comparación con el placebo o la reducción sin ayuda (226/1767 [13%] frente a 119/1662 [7%]; RR 1,72; IC del 95%: 1,41 a 2,10).<sup>11</sup>

### Efectos positivos postulados de la nicotina

Las personas que fuman dicen percibir efectos positivos como el placer, la excitación, la relajación y la mejora del rendimiento cognitivo, así como el alivio del afecto negativo, la tensión y ansiedad.<sup>14,16</sup> ¿Hasta qué punto estas "recompensas" de fumar son causadas por el alivio de los síntomas de abstinencia o por un efecto de aumento intrínseco de la nicotina no resulta claro.<sup>14</sup>

Las pruebas objetivas que evalúan el tiempo de reacción, memoria verbal y procesamiento espacial no muestran diferencias entre los fumadores, no fumadores y ex fumadores, por lo que puede concluirse que la nicotina no tiene un efecto específico sobre el rendimiento.<sup>22</sup>

El bienestar psicológico, medido mediante el cuestionario general de Salud, que es peor entre los fumadores que entre ex fumadores o no fumadores y tiene una respuesta clara vinculada la dosis, se demostró que los grandes fumadores se sienten **peor**.<sup>22</sup>

Del mismo modo, el cuestionario de **malestar** mostró una progresión creciente del descontento con el número de cigarrillos fumados; los puntajes de malestar cayeron entre los que dejaron de fumar, se mantuvieron altos en los que continuaron fumando y fueron los más altos de todos en los que aumentaron el consumo.<sup>22</sup> Estos hallazgos no apoyan la idea de que fumar aumente el estado de ánimo o la performance.<sup>22</sup>

Aunque las revisiones sistemáticas han evaluado la nicotina como un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer<sup>1</sup>, la esquizofrenia<sup>15</sup> o la enfermedad de Parkinson<sup>23</sup>, los ensayos han sido pequeños y los resultados no son concluyentes.

La **colitis ulcerosa** es una enfermedad inflamatoria crónica del colon y es en gran medida una enfermedad de no fumadores y de ex fumadores.<sup>24</sup> Reportes anecdóticos muestran que los fumadores intermitentes pueden experimentar una mejoría en los síntomas, mientras que los fumadores y no fumadores con colitis ulcerosa que empiezan a fumar podrían ir hacia la remisión.<sup>24</sup>

En una revisión sistemática, después de 4-6 semanas de tratamiento, más personas remitieron con la nicotina transdérmica que con placebo (OR 2,56; IC del 95%: 1,02 a 6,45, 2 ensayos, 141 participantes), pero no en comparación con el tratamiento estándar (prednisona oral o mesalamina: OR 0,90; IC del 95%: 0,12 a 6,94, 3 ensayos, 129 participantes) 0.24 Los pacientes tratados con nicotina fueron significativamente más propensos a retirarse debido a eventos adversos, incluyendo mareos, náuseas y dermatitis de contacto (OR 5,82, IC 95% 1,66-20,47).<sup>24</sup>

---

## Conclusión

La nicotina es una sustancia adictiva contenida en los cigarrillos, tabaco sin humo, pipas de agua, cigarrillos electrónicos y la terapia de reemplazo de nicotina. Los efectos nocivos del tabaco son bien conocidos, pero los efectos específicos de la nicotina son difíciles de separar de los efectos de los muchos otros componentes nocivos del humo del cigarrillo.

La actividad simpaticomimética de la nicotina afecta la frecuencia cardíaca y la contractilidad, contrae los vasos sanguíneos coronarios y cutáneos, aumenta transitoriamente la presión sanguínea, reduce la sensibilidad a la insulina, puede agravar o precipitar la diabetes y puede contribuir a la disfunción endotelial.

Los envenenamientos y muertes se han reportado entre las personas que comen los cigarrillos; por ingestión, inhalación o absorción a través de la piel o los ojos de líquido de cigarrillos electrónicos; o de una sobredosis de terapia de reemplazo.

Los productos que contienen nicotina con licencia son una forma segura y eficaz de reducir la cantidad de personas que fuman o de ayudarles a

dejar de fumar.

Se han sugerido efectos positivos para la nicotina en la colitis ulcerosa en comparación con el placebo, pero no en comparación con la terapia estándar, y fueron reportados más efectos adversos entre los que utilizan nicotina. La evidencia es insuficiente para apoyar los efectos positivos para la salud de la nicotina.

## Referencias

1. Nigam M, Aschebrook-Kilfoy B, Shikanov S, Eggener S. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe from 1992 to 2009. *World J Urol* 2014 July 17 (Epub ahead of print).
2. Gilbert D, Rapley E, Shipley J. Testicular germ cell tumours: predisposition genes and the male germ cell niche. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 278-88.
3. Dalgaard MD, Weinhoel N, Edsgard D, et al. A genome-wide association study of men with symptoms of testicular dysgenesis syndrome and its network biology interpretation. *J Med Genet* 2012; 49: 58-65.
4. Hemminki K, Li X. Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. *Br J Cancer* 2004; 90: 1765-70.
5. Pettersson A, Ricciardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:1835-41.
6. Lip SZ, Murchison LE, Cullis PS, Govan L, Carachi R. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. *Arch Dis Child* 2013; 98: 20-6.
7. Chieffi P, Chieffi S. Molecular biomarkers as potential targets for therapeutic strategies in human testicular germ cell tumors: an overview. *J Cell Physiol* 2013; 228: 1641-6.
8. Rajpert-De Meyts E. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 303-23.
9. Sperger JM, Chen X, Draper JS, et al. Gene expression patterns in human embryonic stem cells and human pluripotent germ cell tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 13350-5.
10. Almstrup K, Høi-Hansen CE, Wirkner U, et al. Embryonic stem cell-like features of testicular carcinoma in situ revealed by genome-wide gene expression profiling. *Cancer Res* 2004; 64: 4736-43.
11. Kanetsky PA, Mitra N, Vardhanabhuti S, et al. Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. *Nat Genet* 2009; 41: 811-5.
12. Turnbull C, Rapley EA, Seal S, et al. Variants near DMRT1, TERT and ATF7IP are associated with testicular germ cell cancer. *Nat Genet* 2010; 42: 604-7.
13. Kratz CP, Han SS, Rosenberg PS, et al. Variants in or near KITLG, BAK1, DMRT1, and TERT-CLPTM1L predispose to familial testicular germ cell tumour. *J Med Genet* 2011; 48: 473-6.
14. Rapley EA, Turnbull C, Al Olama AA, et al. A genome-wide association study of testicular germ cell tumor. *Nat Genet* 2009; 41: 807-10.
15. Sheikine Y, Genega E, Melamed J, Lee P, Reuter VE, Ye H. Molecular genetics of testicular germ cell tumors. *Am J Cancer Res* 2012; 2: 153-67.
16. Koul S, Houldsworth J, Mansukhani MM, et al. Characteristic promoter hypermethylation signatures in male germ cell tumors. *Mol Cancer* 2002; 1: 8.
17. Mortensen MS, Gundgaard MG, Lauritsen J. A nationwide cohort study of surveillance for stage I seminoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: Suppl. abstract no. 4502.
18. Soper MS, Hastings JR, Tome M, Lodin K. Observation versus adjuvant radiation or chemotherapy in the management of stage I seminoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: Suppl. abstract no. 4596.
19. Oldenburg J, Foss SD, Nuver J, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24: Suppl 6: vi125-vi132. abstract.
20. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2011; 29: 957-62.
21. Tandstad T, Cavilini-Shahli E, Dahl O, et al. Management of clinical stage I seminomatous testicular cancer: a report from SWENOTECA. *J Clin Oncol* 2014; 32:5sabstract no. 4508.
22. Domont J, Massard C, Patrikidou A, et al. A risk-adapted strategy of radiotherapy or cisplatin-based chemotherapy in stage II seminoma. *Urol Oncol* 2013; 31: 697-705.
23. De Santis M, Becherer A, Bolemeier C, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1034-9.
24. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol* 2014 August 18 (Epub ahead of print).
25. Schmolli HJ, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular non-seminoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20: Suppl 4: 89-96.
26. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedemark G, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2122-8.
27. Nichols CR, Roth B, Albers P, et al. Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3490-3.
28. Albers P, Siener R, Kreye S, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2966-72.
29. de Wit R, Bos GJ. Optimal management of clinical stage I testis cancer: one size does not fit all. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3477-9.
30. Westermann DH, Studer UE. High risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the case for chemotherapy. *World J Urol* 2009; 27: 455-61.
31. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Bihrie R, Rowland RG, Einhorn LH. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University experience (1965 to 1989). *J Urol* 1995; 153: 85-9.
32. Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SD, Foster RS, Einhorn LH. Long-term follow-up of cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *J Clin Oncol* 2010; 28: 531-6.
33. Oldenburg J, Afsen GC, Lien HH, Aass N, Waehre H, Fossa SD. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3310-7.
34. O'Donnell E, Gray KP, Ravi P, et al. A meta-analysis of patient outcomes with sub centimeter disease after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor (NSGCT). *J Clin Oncol* 2013; 31: Suppl 6: 324. abstract.
35. Bos GJ, Geller NL, Bajorin D, et al. A randomized trial of etoposide + cisplatin versus vinblastine + bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + dactinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1231-8.
36. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316: 1435-40.
37. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989; 7: 387-91.
38. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1629-40.
39. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007; 18: 917-24.
40. de Wit R, Skoneczna I, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel-bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ-cell cancer: intergroup study EORTC 30983. *J Clin Oncol* 2012; 30: 792-9.
41. 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: 1287-93.
42. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, 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: 247-56.
43. Droz JP, Kramar A, Biron P, et al. Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *Eur Urol* 2007; 51: 739-46.
44. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, 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: 1054-61.

45. Fizazi K, Pagliaro LC, Flechon A, et al. A phase III trial of personalized chemotherapy based on serum tumor marker decline in poor-prognosis germ-cell tumors: results of GETUG 13. *J Clin Oncol* 2013; 31: Suppl. abstract no. LBA4500.
46. Loehrer PJ Sr, Lauer R, Roth BJ, Williams SD, Kalasinski LA, Einhorn LH. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* 1988; 109: 540-6.
47. Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2500-4.
48. 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* 2005; 23: 6549-55.
49. 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: 340-8.
50. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, 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: 1706-13.
51. Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* 1965; 205: 698-9.
52. Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977; 87: 293-8.
53. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594-603.
54. Feldman DR, Hu J, Dorff TB, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) efficacy for first-line treatment of patients (pts) with intermediate- or poor risk germ cell tumors (GCT). *J Clin Oncol* 2013; 31: Suppl. abstract no. 4501.
55. Nichols CR, Tricot G, Williams SD, et al. Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer — a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1989; 7: 932-9.
56. Pant-Purohit M, Brames M, Abonour R, et al. Tumor marker rise during second course high dose chemotherapy in recurrent testicular cancer: outcome analysis. *J Bone Marrow Res* 2013; 1: 118
57. Feldman D, Voss M, Jia X, et al. Serum tumor marker (STM) decline rates during high-dose chemotherapy (HDCT) to predict outcome for germ cell tumor (GCT) patients (pts). *J Clin Oncol* 2012; 30: Suppl. abstract no. 4532.
58. Pico JL, Rosti G, Kramar A, 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: 1152-9.
59. Lorch A. Superior survival after sequential high-dose chemotherapy (HDCT) as compared to single HDCT in patients with relapsed or refractory germ cell tumors (GCT): six-year long term follow-up of a prospective, randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: Suppl. Abstract no. 4507.
60. Lorch A, Basoul-Mollevi C, Kramar A, et al. Conventional-dose versus high dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2178-84.
61. van Walraven C, Fergusson D, Earle C, et al. Association of diagnostic radiation exposure and second abdominal-pelvic malignancies after testicular cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2883-8.
62. Travis LB, Beard C, Allan JM, et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1114-30.
63. Fung C, Fossa SD, Milano MT, Oldenburg J, Travis LB. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3807-14.
64. Horwich A, Fossa SD, Stenning SP, et al. Risk of second cancers among a cohort of 2,703 long-term survivors of testicular seminoma treated with radiotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15s. abstract no. 4538.
65. Abouassaly R, Fossa SD, Giwercman A, et al. Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer. *Eur Urol* 2011; 60: 516-626.
66. Willemse PM, Burggraaf J, Hamdy NA, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in chemotherapy-treated testicular germ cell tumour survivors. *Br J Cancer* 2013; 109: 60-7.
67. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4649-57.
68. Shinn EH, Swartz RJ, Thomson BB, Spiess PE, Pisters LL, Basen-Engquist KM. Testis cancer survivors' health behaviors: comparison with age-matched relative and demographically matched population controls. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2274-9.
69. Sprauten M, Brydy M, Haugnes HS, et al. Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone levels in a population based sample of long-term testicular cancer survivors. *J Clin Oncol* 2014; 32: 571-8.
70. Einhorn LH, Brames MJ, Heinrich MC, Corless CL, Madani A. Phase II study of imatinib mesylate in chemotherapy refractory germ cell tumors expressing KIT. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 12-3.
71. Feldman DR, Turkula S, Ginsberg MS, et al. Phase II trial of sunitinib in patients with relapsed or refractory germ cell tumors. *Invest New Drugs* 2010; 28: 523-8.
72. Rick O, Braun T, Siegert W, Beyer J. Activity of thalidomide in patients with platinum-refractory germ-cell tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1775-9.
73. Kollmannsberger C, Pressler H, Mayer F, Kanz L, Bokemeyer C. Cisplatin-refractory, HER2/neu-expressing germ-cell cancer: induction of remission by the monoclonal antibody trastuzumab. *Ann Oncol* 1999; 10: 1393-4.