

**Seguimiento y toxicidad tardía de
los tumores germinales de
testículo**

**Long-term toxicity in patients
with germ cell cancer**

10.20960/revcancer.00101

05/13/2025

00101

Seguimiento y toxicidad tardía de los tumores germinales de testículo

Long-term toxicity in patients with germ cell cancer

Pablo Maroto, Mikel Portu, Alejandra Molina, Georgia Anguera
Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Correspondencia: Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Carrer de Sant Quintí, 89. 08025 Barcelona
e-mail: JMaroto@santpau.cat

RESUMEN

Los tumores germinales constituyen uno de los paradigmas de tumor curable. La mayoría de los pacientes con estadio I se curan solo con cirugía, para aquellos con enfermedad metastásica, el 90 % de los pacientes con tumores de buen pronóstico serán largos supervivientes tras un tratamiento con quimioterapia. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo de los pacientes que han recibido quimioterapia es inferior a la población no tratada, y una proporción significativa de los pacientes largos supervivientes tienen que pagar un precio en forma de toxicidad. La toxicidad a largo plazo la podemos dividir en aquellas que confieren un riesgo vital (segundas neoplasias, toxicidad cardiovascular), y aquellas que no (neuro y ototoxicidad, fertilidad, fatiga crónica). La identificación de las

diferentes toxicidades y su prevención, así como el control de otros factores de riesgo coadyuvantes, ayudarían a aproximar la supervivencia global de los pacientes a la población general.

Palabras clave: Toxicidad tardía. Cáncer de células germinales. Quimioterapia.

A B S T R A C T

Testicular germ-cell cancer (GCC) is a curable disease. Stage I patients are mostly cured by surgery alone. For those with good prognosis advanced disease, radiotherapy in some patients with stage II seminoma and chemotherapy for all other patients, provide 95 % of long-term survivors. Despite this high level of curability, overall survival has been reported lower for those patients receiving either radiotherapy or chemotherapy compared to patients treated by surgery alone. Long-term survivors face a higher incidence of second neoplasms, and a higher risk of cardiovascular disease and metabolic syndrome than expected. Other non-life-threatening toxicities such as ototoxicity, neurotoxicity and fertility problems are common. This paper reviews the potential causes of the higher mortality among long-term survivors of testicular tumors, the incidence, and some recommendations for the diagnoses and prevention of long-term sequelae in patients with GCC.

Keywords: Long-term toxicity. Germ cell cancer. Chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

Los tumores germinales de testículo (TGT) son una neoplasia curable, con tasas de supervivencia por encima del 95 % a los 10 años (1). Como ocurre con otras neoplasias curables, y al afectar a adultos jóvenes con una sobrevida esperable de 40-50 años, el control de las secuelas a largo plazo de los tratamientos es una necesidad médica. Está bien constatada la mayor mortalidad de los supervivientes de cáncer de testículo con respecto a la población general, y aunque la comunidad oncológica ha progresado en términos de conocimiento de la enfermedad, en la definición de grupos pronóstico y en el concepto de individualización terapéutica (2), estas diferencias persisten incluso en series de pacientes modernas con una menor intensidad de tratamiento. Si bien la causa última de las toxicidades es desconocida, se asocia con el platino, ya que es proporcional a la dosis recibida y diversas publicaciones han confirmado la persistencia de cisplatino en tejidos sanos años después de un tratamiento (3).

La presente revisión resume las toxicidades a largo plazo más frecuentes en los pacientes con TGT tratados con quimioterapia. A efectos descriptivos, clasificamos las toxicidades entre aquellas con riesgo vital (toxicidad cardiovascular, segundas neoplasias) y otras que pueden afectar la calidad de vida, pero sin riesgo vital (fertilidad, ototoxicidad, neurotoxicidad, fatiga crónica).

TOXICIDADES CON RIESGO VITAL

Segundas neoplasias

Las segundas neoplasias sólidas suelen diagnosticarse a partir de los 10 años después del tratamiento inicial, si bien las neoplasias hematológicas tienen un inicio más precoz. El mayor aumento de riesgo relativo sobre la población no tratada es para tumores hematológicos, aunque existe también un exceso de riesgo de tumores sólidos. De acuerdo con la mayoría de las series publicadas, el riesgo relativo de una segunda neoplasia sólida no germinal se dobla aproximadamente después de una radioterapia o

quimioterapia. Los factores asociados a un incremento del riesgo relativo son la intensidad de quimioterapia, con un mayor riesgo a mayor dosis, y la edad, con una incidencia superior en pacientes jóvenes. La combinación de quimioterapia y radioterapia multiplica el riesgo (4). En aquellos pacientes tratados con una quimioterapia a altas dosis, la incidencia es más alta y el diagnóstico es más precoz, con una mayor incidencia de tumores hematológicos en los dos primeros años, y la de neoplasias sólidas en tan sólo 5 años posintensificación (5).

Se desconoce el mecanismo fisiopatológico de este riesgo más elevado, si bien la acumulación de cisplatino en determinados órganos blanco podría ser una explicación (6).

Enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico

Los pacientes con TGT tratados con quimioterapia desarrollan complicaciones vasculares de forma aguda (fenómenos tromboembólicos) y crónica, cardiopatía isquémica e infarto de miocardio, trombosis venosa y síndrome de Raynaud (7). Se ha descrito un descenso en la función ventricular en los largos supervivientes de cáncer de testículo a un mayor ritmo del esperable por el proceso de envejecimiento. Además del deterioro de función ventricular, el riesgo de cardiopatía isquémica es hasta 4 veces mayor. El riesgo de toxicidad vascular aumenta si se añaden otros factores de riesgo como obesidad e hipertensión (8).

Los mecanismos de daño cardiovascular en los pacientes que reciben quimioterapia no son claros, aunque parece evidente que existe un daño directo vascular tanto por la quimioterapia como por la radioterapia. El síndrome de Raynaud se presenta en hasta el 37 % de los pacientes que reciben bleomicina, y constituye un biomarcador de toxicidad cardiovascular (9). La microalbuminuria, que en sí misma es un biomarcador de daño endotelial, puede detectarse en el 11 % de los pacientes después de quimioterapia (10). Sin embargo, el cuadro es aún más complejo ya que se ha objetivado un cambio en el

estilo de vida de los pacientes supervivientes de TGT con una mayor incidencia de sedentarismo y hábito tabáquico hasta en el 39 % de los pacientes (11).

La incidencia de síndrome metabólico en global (definido como la presencia de al menos 3 de los siguientes: obesidad troncular, triglicéridos por encima de 1,7 mmol/L, colesterol HDL por debajo de 1 mmol/L, hiperglicemia, hipertensión) es más alta en los pacientes que recibieron quimioterapia frente a aquellos tratados sólo con orquiectomía. Además del impacto de la quimioterapia sobre la vascularización, algunos pacientes desarrollan un hipogonadismo secundario como consecuencia de un daño sobre las células de Sertoli y Leydig que podría contribuir al desarrollo del síndrome metabólico (12), de forma similar a lo que ocurre con pacientes diabéticos, donde un hipogonadismo secundario se asocia a un mayor riesgo de síndrome metabólico (13).

TOXICIDADES SIN RIESGO VITAL

Neurotoxicidad y ototoxicidad

El cisplatino es el principal causante de neuro y ototoxicidad a largo plazo en los supervivientes de TGT. Los derivados de platino se acumulan en los ganglios dorsales y en las neuronas periféricas, induciendo un daño en el axón, que si bien no letal, es persistente (14).

La ototoxicidad por cisplatino típicamente afecta a las altas frecuencias, y, como la neurotoxicidad, no es reversible. En el grado de toxicidad juegan un papel factores farmacodinámicos, ya que se correlaciona la toxicidad con los niveles residuales de cisplatino, no sólo con la dosis total recibida. Diferentes polimorfismos han sido asociados con la neurotoxicidad por platino (ile105Val) (15).

Síndrome de Raynaud

El síndrome de Raynaud posquimioterapia puede ocurrir por daño vascular directo por el tratamiento o por neurotoxicidad sobre el

control simpático arteriolar, que induciría una hiperreactividad vascular. Aunque se puede presentar ya tras de un solo ciclo de tratamiento, la incidencia aumenta hasta el 35-45 % de los pacientes tras 4 ciclos de BEP (bleomicina, etopósido y platino) (16). Además del cisplatino, bleomicina incrementa el riesgo de desarrollar toxicidad vascular y un síndrome de Raynaud (17).

Toxicidad pulmonar

La bleomicina es el principal responsable de la toxicidad pulmonar. Los factores asociados con un riesgo aumentado de toxicidad pulmonar son la dosis total de bleomicina, la edad, hábito tabáquico y disfunción renal. Un tratamiento con radioterapia sobre tórax o la administración de oxígeno aumenta el riesgo (18).

Nefrotoxicidad

La mayoría de los pacientes tratados con cisplatino presentan un deterioro agudo, pero generalmente reversible, de la función renal, evaluado como filtración glomerular. Pero, algunos pacientes, presentan un deterioro irreversible. El deterioro de función renal es, nuevamente, dosis dependiente e irreversible, si bien suele permanecer estable o mejorar a lo largo del tiempo, si se controlan otros factores que puedan potenciar un deterioro de función renal (19).

Fertilidad

Globalmente, la función reproductiva de los pacientes largos supervivientes con TGT tratados con quimioterapia a los 10 años está reducida en un 30 % con respecto a la población general (20). La espermatogénesis después del tratamiento de un tumor testicular es dependiente principalmente de tres factores: la función gonadal antes del tratamiento, la edad del paciente y el tipo de tratamiento. Pacientes jóvenes, buena función gonadal previa y quimioterapias basadas en carboplatino o con menos de 4 ciclos de BEP

generalmente se asocian con preservación de la función reproductiva. De forma adicional, los pacientes sometidos a cirugía de resección retroperitoneal pueden presentar eyaculación retrógrada (21). Es importante descartar una disfunción testicular. Si bien un solo testículo es suficiente para mantener la función hormonal, se ha observado un lento declinar de los niveles de testosterona con el paso de los años (22).

Fatiga

La definición de fatiga es una sensación persistente, subjetiva de cansancio que interfiere con la actividad habitual (23). En general, está reportada una mayor incidencia de fatiga crónica en los pacientes tratados con quimioterapia, manifestándose en aquellos largos supervivientes con respecto a controles que no han recibido quimioterapia. En la base de datos noruega, la incidencia de fatiga crónica alcanza hasta el 16 % de los pacientes (24), a pesar de que, globalmente, se observa una mayor actividad física en los largos supervivientes de cáncer testicular (25).

No hay una explicación sencilla para la fatiga crónica. Detectar aquellos pacientes con una pobre función testicular puede ayudar a reducir la incidencia de fatiga crónica a través de suplementos de testosterona (26).

CONCLUSIONES

La curación del cáncer de células germinales metastásico conlleva toxicidades. El conocimiento de estas toxicidades es fundamental para su prevención. Algunas de estas toxicidades irreversibles obedecen a causas tratables como hipogonadismo, otras requieren, para su paliación, limitar otros factores responsables de toxicidades, como el tabaquismo, la obesidad o la vida sedentaria. Trabajar conjuntamente con los pacientes y los responsables del mantenimiento de la salud de los mismos en la detección de

neoplasias secundarias nos ayudará a aproximar su supervivencia global a la población general. La tabla I resume las recomendaciones mínimas para seguimiento a largo plazo de los pacientes largos supervivientes de TGT.

revisiones en
CÁNCER

Tabla I. Mínimas recomendaciones clínicas para el diagnóstico y seguimiento

Anamnesis

Atención especial acerca de sintomatología cardiovascular o pulmonar

Alto grado de sospecha en el diagnóstico de neoplasias secundarias

Dirigida a síntomas neurológicos. Preguntar específicamente por síntomas de toxicidad auditiva

Realizar un examen físico completo anual

Control del peso y tensión arterial

Examen del teste contralateral y adenopatías periféricas

Examen cutáneo

Estudio analítico

Perfil lipídico

Función renal y magnesio

Función testicular

revisiones en
CÁNCER

BIBLIOGRAFÍA

1. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al.; EUROCARE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007;8(9):784-96. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70246-2
2. Fosså SD, Gilbert E, Dores GM, Chen J, McGlynn KA, Schonfeld S, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(7):533-44. DOI: 10.1093/jnci/djk111
3. Tothill P, Klys HS, Matheson LM, McKay K, Smyth JF. The long-term retention of platinum in human tissues following the administration of cisplatin or carboplatin for cancer chemotherapy. *Eur J Cancer* 1992;28A(8-9):1358-61. DOI: 10.1016/0959-8049(92)90519-8
4. Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(19):1429-39. DOI: 10.1093/jnci/89.19.1429
5. Necchi A, Rosti G, Badoglio M, et al. Incidence of secondary malignancies in patients with germ-cell tumors who received high dose chemotherapy: a retrospective study from the European Society for blood and marrow transplantation database. *J Clin Oncol* 2017;5(Suppl. 6). DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.409
6. Wanderas EH, Fossa SD, Tretli S. Risk of subsequent non-germ-cell cancer after treatment of germ-cell cancer in 2006 Norwegian male patients. *Eur J Cancer* 1997;33:253-62. DOI: 10.1016/S0959-8049(96)00458-3
7. González-Vilallabeitia E, Castellano D, Sobrevilla N, Guma J, Hervas D, Luengo MI, et al. Prognostic significance of venous thromboembolic events in disseminated germ cell cancer

- patients. *J Natl Cancer Inst* 2017;09:265-71. DOI: 10.1093/jnci/djw265
8. Altena R, Hummel YM, Nuver J, Smit AJ, Lefrandt JD, de Boer RA, et al. Longitudinal changes in cardiac function after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol* 2011;22:2286-93. DOI: 10.1093/annonc/mdr408
 9. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nicholls J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2003;14:91-6. DOI: 10.1093/annonc/mdg020
 10. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BHR, Sluiter J, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005;16:3718-25. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.176
 11. Fung C, Sesso HD, Williams AM, Kerns SL, Monahan P, Abu Zaid M, et al. Multi-institutional assessment of adverse Health outcomes among north american testicular cancer survivors after modern cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2017;35:1-14. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.3108
 12. Laadsonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyssönen K, Tuomainen TP, Salonen R, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2003;149:601-8. DOI: 10.1530/eje.0.1490601
 13. Yeap BB. Testosterone and ill-health in aging men. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:113-21. DOI: 10.1038/ncpendmet1050
 14. Avan A, Postma T, Ceresa C, Avan A, Cavaletti G, Giovannetti E, et al. Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: Past, Present and Future. *Oncologist* 2015;20:411-32. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0044
 15. Wheeler HE, Gamazon ER, Frisina R, Perez-Cervantes C, El Charif O, Mapes B, et al. Variants in WFS1 and other Mendelian

- deafness genes are associated with cisplatin-associated ototoxicity. *Clin Cancer Res* 2016;16:3325-33. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2809
16. McGrath S, Webb A, Walker-Bone K. Bleomycin-induced Raynaud's phenomenon after single-dose exposure: risk factors and treatment with intravenous iloprost infusion. *J Clin Oncol* 2013;3:e51-e52.
 17. Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson K, Kennedy BJ. Raynaud's phenomenon a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med* 1981;95:288-92.
 18. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 2001;120:617-24. DOI: 10.1378/chest.120.2.617
 19. Fossa SD, Aass N, Winderen M, Börner OP, Olsen DR. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2002;13:222-8. DOI: 10.1093/annonc/mdf048
 20. Brydøy M, Oldenburg J, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1682-95.
 21. Kuczyk M, Machtens S, Bokemeyer C, Schultheiss D, Jonas U. Sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Curr Opin Urol* 2000;10:473-7. DOI: 10.1097/00042307-200009000-00018
 22. Sprauten M, Brydoy M, Haugnes S, Cvancarova M, Bjoro T, Bjerner J, 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. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.2715

23. Mock V, Atkinson A, Barsevick A, Cella D, Cimprich B, Cleeland C, et al. NCCN practice guidelines for cancer-related fatigue. *Oncology* 2000;14:151-61.
24. Fossa, SD, Dahl, AA, Loge JH. Fatigue and depression in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1249-54. DOI: 10.1200/JCO.2003.08.163
25. Thorsen L, Nystad W, Dahl O, Klepp O, Bremnes RM, Wist E, et al. The level of physical activity in long-term survivors of testicular cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1216-21. DOI: 10.1016/S0959-8049(03)00151-5
26. Doble GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S, Punab M. Guidelines on Male Hypogonadism. *EAU Guidelines*; 2015.

revisiões en
CÁNCER