

**Avances en investigación y
terapias innovadoras en cáncer
de testículo**

**Advances in investigation and
novel therapies in testicular
cancer**

10.20960/revcancer.00103

05/14/2025

00103

Avances en investigación y terapias innovadoras en cáncer de testículo

Advances in investigation and novel therapies in testicular cancer

Jorge Aparicio Urtasun, Josep Esteve Gallego, Patricia Capdevila Gaudens

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Correspondencia: Jorge Aparicio Urtasun. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Av. Abril Martorell, 106. 46016 Valencia
e-mail: japariciou@seom.org

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.

RESUMEN

Los avances en el manejo de los tumores germinales han permitido mantener tasas de supervivencia superiores a otros tumores sólidos, pero existen áreas de investigación que potencialmente afectarán el manejo de esta enfermedad. Entre ellas, los microRNA circulantes presentan mayor sensibilidad y especificidad que AFP, BHCG y LDH. Ofrecen una amplia aplicabilidad en el diagnóstico, evaluación de respuesta, detección de enfermedad residual y diagnóstico precoz de las recidivas. La linfadenectomía retroperitoneal se está explorando activamente en el manejo del seminoma en estadio II. El estudio TIGER probablemente determine el tratamiento óptimo de segunda línea en pacientes que progresan a la quimioterapia de primera línea. El conocimiento creciente de los componentes genómicos de la resistencia a cisplatino conducirá al desarrollo de nuevas terapias para tumores recidivados y refractarios. Por último, estudios cooperativos activos permitirán un mayor conocimiento de las toxicidades a largo plazo de la quimioterapia, lo que posibilitaría una intervención precoz y reducción de estos riesgos.

Palabras clave: Cáncer de testículo. Tumor de células germinales. Linfadenectomía retroperitoneal. Quimioterapia. microRNA. Largos supervivientes.

ABSTRACT

Although advances in testicular cancer have lagged behind other solid tumors, there remain promising areas of research with potential to affect future management. Circulating microRNAs have been identified with increased sensitivity and specificity compared with AFP, BHCG, and LDH. microRNAs have potential for broad application in this disease, including diagnosis, evaluation of response, assessment for minimal residual disease, and early detection of recurrence. Primary retroperitoneal lymph node dissection is being

actively explored in stage II seminoma and could become a standard option in this setting. The TIGER trial will probably determine the optimal second-line chemotherapy approach (conventional vs. high doses) for patients who progress after front-line treatment. Increased recognition of the genomic contributors to cisplatin resistance may lead to novel treatment approaches for relapsed and refractory tumors. Finally, collaborative efforts will provide further insight into the long-term toxicities of cisplatin-based chemotherapy and hopefully identify opportunities for early intervention to mitigate these risks.

Keywords: Testicular cancer. Germ cell tumor. Retroperitoneal lymph node dissection. Chemotherapy. microRNA. Survivorship.

INTRODUCCIÓN

Los tumores germinales de testículo (TGT) representan un tumor sólido prototípico por sus elevados índices de curación, incluso en estadios avanzados, mediante tratamiento multidisciplinar. Entre los años 70 y 90 del siglo pasado se introdujeron cambios sustanciales en su manejo que condujeron a este éxito. La administración de quimioterapia basada en cisplatino, la identificación de marcadores tumorales séricos sensibles y específicos como alfafetoproteína (AFP) y fracción beta de la gonadotrofina coriónica humana (BHCG), la evolución de las plantillas quirúrgicas de linfadenectomía retroperitoneal (LARP) y la incorporación de las estrategias de manejo multimodal resultaron en una mejoría significativa en los índices de supervivencia que actualmente superan globalmente el 90 % (supervivencia a 5 años de 99 %, 92 % y 85 % para los estadios I, II y III, respectivamente) (1).

Los avances en los últimos 25 años han refinado nuestro conocimiento de los mecanismos moleculares y genéticos subyacentes en esta enfermedad, han mejorado nuestros esquemas de estratificación del riesgo en la enfermedad localizada y

metastásica (para mantener una elevada supervivencia con menor intensidad de tratamiento), y han permitido una mejor comprensión de las consecuencias a largo plazo de la toxicidad relacionada con el tratamiento (2). Sin embargo, persisten varios desafíos en la evaluación y manejo del cáncer de testículo que constituyen el foco actual de la investigación prospectiva y de los ensayos clínicos. En particular, destacamos el manejo de las masas residuales tras la quimioterapia, el riesgo inherente de sobretratamiento y sus toxicidades asociadas con las terapias adyuvantes y la enfermedad refractaria a cisplatino. A continuación, presentamos las principales áreas de investigación actual que pueden ayudar a enfrentarnos a estas deficiencias.

NUEVOS BIOMARCADORES EN TUMORES GERMINALES: LOS microRNA

Varias presentaciones clínicas inducen incertidumbre con respecto a la presencia o ausencia de enfermedad activa. En el contexto de un nódulo testicular sospechoso, un estadio clínico I con o sin criterios de riesgo, un estadio clínico II con ganglios inferiores a 1,5 cm o en presencia de masas residuales tras la quimioterapia, se necesitan marcadores serológicos precisos para discriminar aquellos casos que se benefician de un tratamiento activo.

Los microRNA (miRNA) representan segmentos no codificantes de RNA que regulan la transcripción y traslación del RNA mensajero. La detección en el torrente sanguíneo de estos miRNA ha despertado mucha atención. A comienzos de los años 2000 se vio que algunas porciones de miRNA estaban sobreexpresadas en TGT, los más prometedores de los cuales incluyen los miRNA 371, 372, 373 y 367 (3-5). Estos marcadores parecen estar altamente expresados tanto en seminomas como en no seminomas, con la notable excepción de los teratomas. Además, se ha observado su sobreexpresión en un 50 % de casos de neoplasia de células germinales *in situ* (GCNIS), lo que sugiere un papel en el diagnóstico

precoz. Existen varias limitaciones que deben resolverse antes de su adopción generalizada en la práctica, que incluyen la confirmación de su utilidad en poblaciones mayores de pacientes, estandarización de los métodos de determinación y reducción de la variabilidad interexperimental. Actualmente, varios estudios de grupos cooperativos en fase 3 está explorando su precisión y utilidad en pacientes con TGT en estadios precoces. Si estos paneles de miRNA se demuestran altamente sensibles y específicos, se producirán cambios sustanciales en el manejo de estos enfermos en todos los estadios.

Entre todos los miRNA, miR-371a-3p presenta la evidencia más prometedora y sugiere su relevancia en el diagnóstico primario de TGT, particularmente cuando los marcadores tumorales séricos convencionales ofrecen un valor limitado. Ha demostrado una alta especificidad (90-99 %) y sensibilidad (84-89 %), con buen valor predictivo positivo (97,2 %) y negativo (82,7 %). Además, hay una relación directa entre la concentración de miRNA, la carga tumoral y la respuesta al tratamiento, independientemente del estadio de la enfermedad (6). La evidencia inicial de un descenso de los niveles de miRNA tras el tratamiento quirúrgico y la quimioterapia sistémica se ha reforzado con resultados más recientes que sugieren su potencial utilidad no sólo en la evaluación de la respuesta sino también en la monitorización de la enfermedad residual y en la predicción de la recidiva.

Se han observado variaciones en la expresión de miRNA entre los diferentes subtipos de TGT, de forma que el carcinoma embrionario presenta los mayores niveles, el teratoma muestra escasa o nula expresión y el seminoma se asocia a concentraciones moderadas (7). El potencial de los miRNA como posibles biomarcadores para el diagnóstico no invasivo de TGT es prometedor, pero hay que reconocer que existen resultados contradictorios de su empleo en estadio precoces. Se ha encontrado una correlación positiva entre el tamaño del tumor testicular y la expresión relativa de elementos del

miR-371-3 en biopsia líquida. Esto es particularmente cierto para los seminomas (la sensibilidad bajó del 77 % al 59 % en lesiones menores de 20 mm y 10 mm, respectivamente) mientras que en los tumores germinales no seminomatosos (TGNS) la sensibilidad se mantuvo en un 100 % por debajo de los 10 mm (8). La distinción entre tumores benignos y malignos (para realizar cirugía conservadora de testículo), el diagnóstico precoz y el diagnóstico primario de TGT en ausencia de marcadores séricos convencionales serían posibles indicaciones de esta técnica.

Se ha demostrado un descenso significativo de los niveles miRNA-371a-3p tras la orquiectomía en un 92 % de pacientes con enfermedad localizada y 82 % de aquellos con enfermedad metastásica. Además, se detecta una expresión persistente de miRNA tras la cirugía en una proporción pequeña de enfermos con estadio clínico I, lo que sugiere la presencia de células tumorales viables y un mayor riesgo de recidiva (9). En un estudio de 24 pacientes sin quimioterapia previa sometidos a LARP, la expresión de miR-371a-3p fue 13 000 veces superior en presencia de tumor maligno frente a casos con teratoma o tejido benigno, lo que representa el marcador más discriminante de la presencia de TGT viable. De forma notable, los pacientes en esta cohorte presentaban normalidad en sus marcadores séricos convencionales (10).

Los miRNA permiten discriminar entre enfermedad localizada y metastásica con una sensibilidad del 83 % y una especificidad del 60 %. Además, sus concentraciones séricas se correlacionan con la carga de enfermedad y disminuyen tras el 1.^{er} y 2.^o ciclo de quimioterapia, de forma que su monitorización continua permitiría predecir la respuesta y el desarrollo de resistencias, incluso en pacientes con marcadores convencionales negativos (11). Los enfermos con miRNA elevados suelen situarse en los grupos de pronóstico intermedio y malo de la clasificación del Grupo Cooperativo Internacional de Cáncer de Células Germinales (IGCCCG),

aunque su valor pronóstico independiente no ha sido validado en estudios prospectivos.

Dada su naturaleza no invasiva, la aplicación más prometedora de los miRNA se encuentra en la vigilancia activa y seguimiento de pacientes tratados de un TGT, un contexto en que AFP y BHCG presentan un valor limitado. En un estudio prospectivo, el 94 % de pacientes con estadio I que presentaron recidiva de la enfermedad mostraban niveles de miR-371a-3p significativamente elevados en comparación con los niveles preorquiectomía. Sólo un 34 % presentaban niveles elevados de marcadores tumorales séricos convencionales (12). Su monitorización continua podría permitir la detección precoz de recidivas y, por tanto, con menor volumen de enfermedad. No obstante, la precisión de los mi-RNA en la detección de recidivas es inferior que para el diagnóstico primario de TGT. Para definir su utilidad en este contexto, se va a evaluar un panel de 4 miRNA (371, 372, 376 y 367) en un estudio fase 3 multicéntrico (NCT 03067181) de pacientes con estadio I en seguimiento clínico o quimioterapia adyuvante adaptada al riesgo.

La detección y monitorización de la enfermedad residual todavía representa un aspecto no resuelto, muy ligado a la histopatología final, especialmente en casos con marcadores tumorales normales. En TGNS, la combinación de miR-371a-3p y miR-373-3p presenta una sensibilidad y valor predictivo negativo del 100 % para la detección de células tumorales viables en lesiones retroperitoneales de más de 3 cm, mientras que sus concentraciones son indetectables en pacientes con fibrosis, necrosis o teratoma (11). Sin embargo, carecemos de un marcador fiable de teratoma. Se ha propuesto miR-375 en este contexto, pero los resultados de precisión diagnóstica no son concluyentes y hay estudios contradictorios incluso cuando se combina con miR-371 (que incrementa su valor predictivo).

En resumen, los miRNA tienen el potencial de responder a cuestiones clínicas abiertas en el manejo de los TGT. Sin embargo, su aplicabilidad actual todavía precisa resolver ciertos aspectos técnicos

y requiere su validación en estudios aleatorizados. Se necesitan guías universalmente aceptadas de aislamiento, detección, cuantificación e informe de los niveles de miRNA. Esta estandarización es esencial para asegurar la fiabilidad y comparabilidad de las medidas en diferentes ensayos prospectivos y escenarios clínicos. El estudio CLIMATE está diseñado para comparar la supervivencia libre de recidiva entre pacientes con TGT en estadio clínico I con miRNA-371 positivo y negativo bajo seguimiento clínico. La detección precoz de recidivas con miRNA antes de su detección radiológica o bioquímica presentaría ventajas notables. Podría reducir la exposición a las radiaciones ionizantes del TAC y la morbilidad asociada al tratamiento convencional. Esta aproximación ya se ha demostrado más coste-eficaz que los métodos estándar de seguimiento en modelos de árbol de decisión (13). En otro estudio prospectivo aleatorizado se va a emplear la combinación de los niveles de miRNA y las imágenes de PET en la evaluación de respuesta y adaptación del tratamiento en pacientes con seminoma metastásico de riesgo intermedio (MetaEpiCS).

LA RESONANCIA MAGNÉTICA COMO TÉCNICA DE SEGUIMIENTO

El uso repetido de la tomografía computarizada (TAC) como técnica estándar de seguimiento expone a los pacientes a dosis crecientes de irradiación. Dependiendo del estadio clínico, los pacientes con TGT reciben hasta 16 TAC en un período de 5 años, lo que supone un incremento del riesgo de segundas neoplasias que se sitúa entre el 1.9 % y 2,6 % (14). Para disminuir estos riesgos, se han realizado estudios comparando la TAC con la resonancia magnética (RM).

La RM obtiene resultados similares al TAC en la evaluación de los ganglios retroperitoneales, con una sensibilidad entre el 78 % y 96 % (15). El estudio TRISST recientemente publicado, un ensayo en fase 3 de no inferioridad, comparó la RM y la TAC para la detección precoz de recidivas en pacientes con seminoma en estadio I. También comparó la realización de 3 frente a 7 exploraciones con cada una de

ambas técnicas. Mientras que la proporción de detección de recidivas en estadios avanzados (IIC o superior) fue similar con TAC y RM, el esquema de 3 exploraciones resultó en un pequeño, aunque no significativo incremento de estas frente al esquema de 7 exploraciones (2,8 % vs. 0,3 %) (16).

Otros estudios retrospectivos y prospectivos con RM, empleando secuencias de difusión, han confirmado elevados porcentajes de sensibilidad y especificidad en la detección de recidivas tanto en seminomas como en TGNS en estadio I, lo que sugiere que la RM debería ser preferible a la TAC en este contexto. Sin embargo, la RM no ha conseguido aún el nivel de procedimiento estándar debido a sus mayores costes, mayor tiempo de exploración y disponibilidad limitada de radiólogos experimentados en la interpretación de imágenes. Sólo algunas guías clínicas europeas incorporan la RM abdominal en sus recomendaciones. Se esperan por tanto avances e innovaciones tecnológicas que permitan solventar estas limitaciones en su empleo asistencial.

ASCENSO Y CAÍDA DE LA PET EN LA EVALUACIÓN DE MASAS RESIDUALES DE SEMINOMA

Con la mejoría en la calidad de las imágenes de TAC, las técnicas radiológicas han cambiado poco en la era actual. La tomografía por emisión de positrones (PET) ofrece la posibilidad de detectar un componente molecular frente a la TAC convencional. Sin embargo, esta técnica se ha mostrado ineficaz en el diagnóstico de los estadios precoces, así como en la evaluación de las lesiones posquimioterapia de los TGNS, ya que no puede diferenciar entre teratoma y necrosis (ambos son típicamente PET-negativos) (17).

El estudio SEMPET evaluó prospectivamente masas residuales posquimioterapia en pacientes con seminoma y sus resultados precoces mostraron un alto grado de sensibilidad y especificidad. Los estudios de seguimiento correlacionaron la positividad de la PET con las lesiones viables con un rendimiento excelente para masas

mayores de 3 cm. Sin embargo, su valor predictivo se perdía en lesiones de menor tamaño, ya que casi todas mostraban sólo necrosis (18). Estudios posteriores han identificado índices de resultados falsos positivos mayores de los esperados y, en series retrospectivas contemporáneas, el valor predictivo positivo se cifra en un 23 % (19). Las guías clínicas todavía abogan por la PET como una opción en el algoritmo de las masas residuales de seminoma mayores de 3 cm basándose en su valor predictivo negativo. Sin embargo, en la práctica clínica, su valor predictivo positivo limita su utilidad a unas pocas circunstancias concretas.

LINFADENECTOMÍA RETROPERITONEAL EN SEMINOMA

Los seminomas presentan varias peculiaridades que los diferencian de los TGNS. Además de ser muy sensibles a la quimioterapia basada en cisplatino, son también exquisitamente radiosensibles. Su patrón de diseminación desde el testículo al retroperitoneo es muy previsible y, al igual que sucede con los TGNS, es una enfermedad susceptible de cirugía. En el contexto de la enfermedad localizada (estadios clínicos I a IIB), la radioterapia sobre el retroperitoneo es un tratamiento muy eficaz para eliminar la enfermedad y prevenir las recidivas. Sin embargo, se asocia a largo plazo con un incremento significativo de desarrollar segundas neoplasias en el campo de irradiación. También la quimioterapia presenta efectos secundarios órgano-específicos a largo plazo relacionados con las dosis acumuladas de cisplatino e incrementa el riesgo relativo de leucemia aguda, especialmente si se combina con la radioterapia (20).

Dados los avances en la técnica quirúrgica y en la selección de patrones de resección, la LARP en TGNS se asocia a una escasa morbilidad a corto y largo plazo. En varios estudios de pacientes muy seleccionados, la LARP ha demostrado ser segura y eficaz en seminomas en estadio II. De acuerdo con estos resultados, se han realizado dos estudios prospectivos de fase 2. PRIMETEST (NCT2015053664) es un estudio unicéntrico que empleaba una

aproximación unilateral y permitía la cirugía robótica. Presentó un índice de recidivas del 30 % por lo que no consiguió su objetivo primario de eficacia (21). Por el contrario, el estudio multicéntrico SEMS (NCT02537548) requería una LARP modificada bilateral y abierta, y empleaba un menor tamaño ganglionar (1-3 cm). Demostró un índice de recidivas de 22 % (22). Colectivamente, los ensayos clínicos y los estudios de cohortes nacionales apoyan la LARP primaria como alternativa de tratamiento en el seminoma en estadio II para evitar los riesgos a largo plazo de la quimioterapia y la radioterapia.

DILEMAS CLÍNICOS EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA: TRATAMIENTO ADAPTATIVO

La mayor parte de pacientes con TGT metastásicos recibe quimioterapia de primera línea basada en cisplatino con 3-4 ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP) (en TGNS) o 4 ciclos de etopósido y cisplatino (EP) (en seminomas). Sería ideal disponer de esquemas adaptados a la respuesta individual que nos permitieran reducir la toxicidad innecesaria y maximizar la respuesta mediante una evaluación clínica precoz. SEMITEP es un estudio fase 2 randomizado francés que evaluó el valor de la PET en la desescalada del tratamiento en seminoma avanzado de buen pronóstico. Los pacientes recibieron 2 ciclos de EP y se realizaron entonces una PET. Aquellos con resultados positivos, recibieron 2 ciclos más del mismo esquema mientras que los que negativizaron la prueba se trataron con 1 ciclo de carboplatino (AUC 7). Un 72 % obtuvo una PET negativa tras 2 ciclos. La supervivencia libre de progresión a 3 años fue del 90-91 % en ambos grupos, sin diferencias significativas (23). Sin embargo, dada la ausencia de consenso en la interpretación de las imágenes de PET y el seguimiento escaso de esta serie, esta aproximación no está todavía preparada para su incorporación a la práctica clínica.

El estudio GETUG13 evaluó en tumores germinales de mal pronóstico un régimen de dosis densas de quimioterapia que consistía en

2 ciclos de paclitaxel y oxaliplatino más BEP seguido de 2 ciclos de bleomicina, ifosfamida y cisplatino en pacientes con un ritmo desfavorable de descenso de marcadores tumorales tras 1 ciclo de BEP estándar. En comparación con los pacientes randomizados a completar 4 ciclos de BEP, aquellos asignados al esquema de dosis densas tuvieron una mejor supervivencia libre de progresión a 3 años (60 % vs. 47 %) aunque ésta no se tradujo en un incremento significativo de la supervivencia a 5 años (70 % vs. 61 %) (24). Dada esta ausencia de beneficio en la supervivencia, mayor complejidad de administración y potencial toxicidad, este esquema de dosis densas en el contexto de un ritmo subóptimo de descenso de los marcadores no se ha adoptado como tratamiento estándar fuera de Francia. Un objetivo secundario de este estudio fue evaluar el ritmo de descenso de los marcadores tumorales como marcador pronóstico en los pacientes aleatorizados a recibir 4 ciclos de BEP. Aquellos con descenso adecuado presentaron una mayor supervivencia libre de progresión y global que los que mostraron un descenso desfavorable tras 1 ciclo de BEP, lo que confirma el ritmo de descenso de los marcadores como factor predictivo de evolución al tratamiento convencional.

QUIMIOTERAPIA A DOSIS ALTAS FRENTE A QUIMIOTERAPIA A DOSIS CONVENCIONALES

Varios estudios han intentado comparar en segunda línea de tratamiento la quimioterapia a dosis convencionales frente a la quimioterapia de intensificación con autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Un estudio retrospectivo de casos y controles mostró una mejor supervivencia en pacientes tratados con dosis altas, pero presentaba notables defectos metodológicos. Un ensayo prospectivo europeo no mostró diferencias significativas, aunque fue muy criticado por su bajo reclutamiento, detención precoz de la randomización y elevada mortalidad en el grupo de intensificación.

Por el contrario, un gran estudio retrospectivo internacional que incluyó 1594 enfermos con TGT en primera recidiva encontró una supervivencia a 5 años significativamente superior con dosis altas (53 % vs. 41 %), con un beneficio que se mantenía en todos los subgrupos excepto el de bajo riesgo (25). Para resolver las limitaciones de estos estudios, se ha llevado a cabo el ensayo TIGER (NCT02375204), una colaboración internacional en Norteamérica, Europa y Australia. Incluía pacientes con respuesta incompleta, recidiva tras primera línea y TGNS mediastínicos. Se aleatorizaron a recibir quimioterapia convencional con el esquema TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino) frente al esquema experimental de dosis altas con TI-CE (paclitaxel, ifosfamida-carboplatino y etopósido). El objetivo primario era la supervivencia global y se han incluido 420 pacientes hasta octubre de 2022. Los resultados se esperan en los próximos meses y podrían definir la quimioterapia de intensificación como tratamiento estándar de segunda línea.

TRATAMIENTO DE RESCATE PARA LA ENFERMEDAD REFRACTARIA A PLATINO Y LAS RECIDIVAS TARDÍAS

Mientras que el 95 % de los pacientes con diagnóstico de TGT pueden curarse, la población restante con enfermedad refractaria constituye el foco de la investigación de nuevos fármacos. Las poblaciones de mayor riesgo incluyen los tumores mediastínicos primarios, los pacientes que debutan con metástasis cerebrales o hepáticas y aquellos con recidivas tardías o con teratoma residual que desarrollan transformación somática.

La hipermetilación del DNA ha demostrado su asociación con la resistencia a la quimioterapia en tumores sólidos. La guadecitabina, un agente hipometilante, mostró resultados prometedores en estudios preclínicos y fases precoces en cáncer de ovario refractario. En un estudio de fase 1 realizado en 14 pacientes con TGT refractarios, guadecitabina se asoció a un 23 % de respuestas y una tasa de control de la enfermedad del 46 % (26).

Los inhibidores de los puntos de control inmune incluyen los fármacos anti-PD-1, anti-PD-L1 y anti-CTLA-4 y han mostrado actividad significativa en varias neoplasias refractarias. A pesar de los elevados índices de expresión de PD-L1 tanto en seminomas como en TGNS, se han descrito bajos porcentajes de inestabilidad de microsatélites y de carga mutacional tumoral. No es sorprendente que, en ensayos clínicos recientes, los resultados de la inmunoterapia con pembrolizumab o darvolumab en TGT refractarios hayan sido decepcionantes.

Los estudios de alteraciones moleculares y genéticas para desarrollo de fármacos dirigidos han demostrado mutaciones en KIT, TP53, KRAS/BRAF y NRAS. Diversos ensayos clínicos están evaluando estas terapias antidiana. Se han investigado en casos refractarios conjugados de fármacos con anticuerpos como brentuximab vedotin que se dirigen frente a tumores que expresan CD-30, con algunas respuestas positivas (27). Por el contrario, los ensayos con fármacos como talidomida, sunitinib, imatinib y trastuzumab han resultado negativos. Se necesita desarrollar nuevas terapias que permitan ofrecer una esperanza para estos pacientes refractarios. El conocimiento creciente de los aspectos genómicos que contribuyen a la resistencia a cisplatino, así como el descubrimiento de antígenos específicos de los TGT como la claudina 6 pueden conducir a novedosas alternativas terapéuticas (28).

SUPERVIVENCIA Y TOXICIDAD DIFERIDA

Con el actual tratamiento estándar, el cáncer de testículo es curable en la mayoría de casos. Dado que estos pacientes son jóvenes y tienen muchos años potenciales de vida, los diversos aspectos de la supervivencia largo plazo deben considerarse desde el momento del diagnóstico. La toxicidad cardiovascular, la pérdida de audición, la neuropatía periférica, las segundas neoplasias, el síndrome metabólico, el daño renal, el hipogonadismo, la infertilidad, los

efectos psicológicos y las complicaciones quirúrgicas representan algunos de los efectos a largo plazo que pueden ocurrir (29).

Los supervivientes de un TGT tienen un exceso de mortalidad del 36-40 % en comparación con la población general. Un estudio noruego investigó la relación entre la mortalidad por causas diferentes al cáncer de testículo y las modalidades de tratamiento efectuadas. La quimioterapia, la radioterapia y su combinación se asociaron a un mayor riesgo de segundas neoplasias. La mortalidad a largo plazo parece ser superior en pacientes diagnosticados antes de los 20 años y se incrementa con el tiempo de seguimiento y después de más de 3 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino (30).

De forma prospectiva, el estudio Platinum está evaluando un grupo de supervivientes de cáncer de testículo que recibieron quimioterapia basada en cisplatino para determinar la frecuencia y severidad de las toxicidades en comparación con controles sanos de la población general (NCT02890030). Este conocimiento nos permitirá en el futuro identificar oportunidades de intervención precoz para mitigar estos riesgos. La reducción en la intensidad del tratamiento y su adaptación al riesgo individual en el momento del diagnóstico representan los pilares básicos para mantener la supervivencia sin comprometer la calidad de vida de estos pacientes a largo plazo.

En primer lugar, deben hacerse esfuerzos para evitar la quimioterapia o reducir el número de ciclos. Podemos conseguirlo usando menos ciclos en grupos de buen pronóstico y seleccionando más pacientes para seguimiento activo en el estadio I. En segundo lugar, como hemos señalado, se está investigando la eficacia de la LARP primaria en los estadios clínicos IIA y IIB en un intento de evitar la quimioterapia y la radioterapia. En tercer lugar, el uso de marcadores tumorales más sensibles y específicos como miR-371a-3p podría facilitar la detección precoz de recidivas y evitar o reducir la necesidad de tratamientos sistémicos. Algunos investigadores han apuntado a ciertas variaciones genéticas y polimorfismos que identifican pacientes con mayor riesgo de efectos adversos a largo

plazo, pero hasta la fecha estas pruebas genéticas no están disponibles en la práctica clínica (29).

A diferencia de otras neoplasias, la inmunoterapia y las terapias dirigidas han fracasado en los pacientes con TGT, por lo que en el futuro inmediato la quimioterapia basada en cisplatino continuará jugando un papel fundamental. Por ello, existe una necesidad creciente de desarrollar planes de cuidados personalizados, guías clínicas y consultas especializadas para el manejo de los largos supervivientes en todos los centros y programas de control del cáncer testicular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singla N, Bagrodia A, Baraban E, Frankhauser CD, Ged YMA. Testicular germ cell tumors. A review. *JAMA* 2025;333:793-803. DOI: 10.1001/jama.2024.27122
2. Masterson TA, Tagawa ST. A 25-year review of advances in testicular cancer: Perspectives on evaluation, treatment, and future directions/challenges. *Urol Oncol* 2021;39:561-8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.02.028
3. Dieckmann KP, Radtke A, Spiekermann M, et al. Serum levels of MicroRNA miR-371a-3p: A sensitive and specific new biomarker for germ cell tumours. *Eur Urol* 2017;71:213-20. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.029
4. Gillis AJ, Rijlaarsdam MA, Eini R, et al. Targeted serum miRNA (TSmiR) test for diagnosis and follow-up of (testicular) germ cell cancer patients: a proof of principle. *Mol Oncol* 2013;7:1083-92. DOI: 10.1016/j.molonc.2013.08.002
5. Nappi L, Thi M, Lum A, et al. Developing a highly specific biomarker for germ cell malignancies: plasma mir371 expression across the germ cell malignancy spectrum. *J Clin Oncol* 2019;37:3090-8. DOI: 10.1200/JCO.18.02057

6. Ditonno F, Franco A, Manfredi C, et al. The Role of miRNA in Testicular Cancer: Current Insights and Future Perspectives. *Medicina* 2023;59:2033. DOI: 10.3390/medicina59112033
7. Almstrup K, Lobo J, Mørup N, et al. Application of miRNAs in the diagnosis and monitoring of testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol* 2020;17:201-13. DOI: 10.1038/s41585-020-0296-x
8. Lobo J, Gillis AJM, van den Berg A, et al. Identification and Validation Model for Informative Liquid Biopsy-Based microRNA Biomarkers: Insights from Germ Cell Tumor In Vitro, In Vivo and Patient-Derived Data. *Cells* 2019;8:1637. DOI: 10.3390/cells8121637
9. Dieckmann K-P., Radtke A, Geczi L, et al. Serum Levels of MicroRNA-371a-3p (M371 Test) as a New Biomarker of Testicular Germ Cell Tumors: Results of a Prospective Multicentric Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1412-23. DOI: 10.1200/JCO.18.01480
10. Lafin JT, Singla N, Woldu SL, et al. Serum MicroRNA-371a-3p Levels Predict Viable Germ Cell Tumor in Chemotherapy-naïve Patients Undergoing Retroperitoneal Lymph Node Dissection. *Eur Urol* 2020;77:290-2. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.10.005
11. Leão R, van Agthoven T, Figueiredo A, et al. Serum miRNA Predicts Viable Disease after Chemotherapy in Patients with Testicular Nonseminoma Germ Cell Tumor. *J Urol* 2018;200:126-35. DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.068
12. Lobo J, Leão R, Gillis AJ, et al. Utility of Serum miR-371a-3p in Predicting Relapse on Surveillance in Patients with Clinical Stage I Testicular Germ Cell Cancer. *Eur Urol Oncol* 2021;4:483-91. DOI: 10.1016/j.euo.2020.11.004
13. Bagrodia A, Savelyeva A, Lafin JT, et al. Impact of circulating microRNA test (miRNA-371a-3p) on appropriateness of treatment and cost outcomes in patients with Stage I non-seminomatous germ cell tumours. *BJU Int* 2021;128:57-64. DOI: 10.1111/bju.15288
14. Tarin TV, Geoffrey S, Rajesh S. Estimating the risk of cancer associated with imaging related radiation during surveillance for

stage I testicular cancer using computerized tomography. *J Urol* 2009;181:627-33. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.005

15. Wakileh GA, Ruf C, Heidenreich A, et al. Contemporary options and future perspectives: three examples highlighting the challenges in testicular cancer imaging. *World J Urol* 2022;40:307-15. DOI: 10.1007/s00345-021-03856-6

16. Joffe JK, Cafferty FH, Murphy L, et al. Imaging modality and frequency in surveillance of stage I seminoma testicular cancer: results from a randomized, phase III, factorial trial (TRISST). *J Clin Oncol* 2021;39:374-84. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.374

17. Aparicio J; On behalf of the Spanish Germ Cell Cancer Group. Positron emission tomography (PET) is not indicated in the postchemotherapy evaluation of advanced non-seminomatous testicular germ cell tumors. *Clin Transl Oncol* 2014;16:509-10. DOI: 10.1007/s12094-014-1161-2

18. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer 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. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.188

19. Bachner M, Loriot Y, Gross-Goupil M, et al. 2-(1)(8)fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. *Ann Oncol* 2012;23:59-64. DOI: 10.1093/annonc/mdr052

20. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1354-65. DOI: 10.1093/jnci/dji278

21. Hiester A, Che Y, Lusch A, et al. Phase 2 single-arm trial of primary retroperitoneal lymph node dissection in patients with seminomatous testicular germ cell tumors with clinical stage IIA/B (PRIMETEST). *Eur Urol* 2023;84:25-31. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.10.021

22. Daneshmand S, Cary C, Masterson T, et al. Surgery in early metastatic seminoma: a phase II trial of retroperitoneal lymph node dissection for testicular seminoma with limited retroperitoneal lymphadenopathy. *J Clin Oncol* 2023;41:3009-18. DOI: 10.1200/JCO.22.00624
23. Loriot Y, Texier M, Culine S, et al. The SEMITEP trial: de-escalating chemotherapy in low-volume metastatic seminoma based on early FDG-PET (abstr). *J Clin Oncol* 2020;38:387. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.387
24. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, et al. Personalised chemotherapy based on tumor marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1442-50. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70490-5
25. Lorch A, Bascoul-Mollevis 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. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6678
26. Albany C, Fazal Z, Singh R, et al. A phase 1 study of combined guadecitabine and cisplatin in platinum refractory germ cell cancer. *Cancer Med* 2021;10:156-63. DOI: 10.1002/cam4.3583
27. Albany C, Einhorn L, Garbo L, et al. Treatment of CD30-expressing germ cell tumors and sex cord stromal tumors with brentuximab vedotin: Identification and report of seven cases. *Oncologist* 2018;23:316-23. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0544
28. Loveday C, Litchfield K, Proszek PZ, et al. Genomic landscape of platinum resistant and sensitive testicular cancers. *Nat Commun* 2020;11:2189. DOI: 10.1038/s41467-020-15768-x
29. Khan MR, Sheehan PK, Bazin A, et al. Late side effects of testicular cancer and treatment: a comprehensive review. *Discover Oncol* 2024;15:646. DOI: 10.1007/s12672-024-01549-1

30. Groot HJ, van Leeuwen FE, Lubberts S, et al. Platinum exposure and cause-specific mortality among patients with testicular cancer. *Cancer* 2020;126:628-39. DOI: 10.1002/cncr.32538

revisiões em
CÁNCER