

# Tratamiento de la recaída de tumores germinales del testículo

*Management of relapsed testicular germ cell tumors*

Pablo Álvarez Ballesteros, Enrique González-Billalabeitia

*Unidad de Tumores Genitourinarios. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

## Resumen

Los tumores de células germinales (TCG) testiculares son altamente curables con terapia inicial basada en cisplatino; sin embargo, entre un 20-30 % de los pacientes con enfermedad metastásica presentarán recaída tras el tratamiento de primera línea. El manejo de la recaída constituye un desafío de manejo multidisciplinar que puede lograr la curación de aproximadamente la mitad de estos pacientes. La estratificación pronóstica se realiza utilizando los criterios del *International Prognostic Factors Study Group* (IPFSG) y permite categorizar a los pacientes en grupos de riesgo muy bajo a muy alto, con supervivencias a 2 años que varían desde ~75 % hasta < 10 %.

En los pacientes con recaídas en los primeros 2 años, las opciones de tratamiento incluyen quimioterapia de rescate con dosis convencionales o quimioterapia a dosis altas con soporte de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (QDA), así como cirugía de rescate de la enfermedad residual. Estudios retrospectivos multicéntricos comparando ambas estrategias han sugerido una mejor supervivencia con el uso precoz de HDCT con múltiples ciclos de quimioterapia a dosis alta. El ensayo clínico TIGER es un ensayo fase 3 internacional que compara el tratamiento con HDCT con las dosis convencionales. Este estudio ya ha finalizado el reclutamiento y está pendiente de comunicar los resultados.

En tercera línea los tratamientos con quimioterapia (GEMOX, Taxol-Gemcitabina, VP16 oral) pueden ser curativos, si bien en un número limitado de pacientes. Otras estrategias con potencial curativo en pacientes muy seleccionados incluyen *la cirugía a la desesperada* en presencia de elevación de marcadores y enfermedad operable. Nuevos enfoques en investigación, incluyen inmunoterapia de nueva generación (BITE, CART) y terapias dirigidas.

En los pacientes con recaída tardía (> 2 años) resecable el tratamiento de elección es la cirugía. A partir de la cuarta línea de tratamiento, si bien es posible obtener respuestas, el enfoque terapéutico es ya paliativo y se deben priorizar medidas de soporte.

### Palabras clave:

Tumores germinales testiculares.  
Quimioterapia de rescate.  
Quimioterapia a dosis altas. Trasplante autólogo. Nuevos tratamientos.

---

*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.*

Álvarez Ballesteros P, González-Billalabeitia E. Tratamiento de la recaída de tumores germinales del testículo. Rev Cáncer 2025;39(1):31-42

DOI: 10.20960/revcancer.00117

©Copyright 2025 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

### Correspondencia:

Enrique González-Billalabeitia. Unidad de Tumores Genitourinarios. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda. de Córdoba, s/n. 8041 Madrid  
e-mail: egonzalezb@seom.org

## Abstract

Testicular germ cell tumors (TCGT) are highly curable with initial cisplatin-based therapy; however, approximately 20-30 % of patients with metastatic disease relapse after first-line treatment. Managing relapse represents a multidisciplinary challenge, with about half of these patients achieving cure. Prognostic stratification is performed using the International Prognostic Factors Study Group (IPFSG) criteria, classifying patients into risk groups ranging from very low to very high, with 2-year survival rates varying from approximately 75 % to less than 10 %.

For patients experiencing relapse within the first 2 years, treatment options include conventional-dose salvage chemotherapy or high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDCT), as well as salvage surgery for residual disease. Retrospective multicenter studies comparing both strategies have suggested improved survival outcomes with early use of HDCT involving multiple high-dose chemotherapy cycles. The TIGER trial, a phase 3 international clinical trial comparing HDCT to conventional-dose chemotherapy, has completed enrollment and results are awaited.

Third-line treatments with chemotherapy regimens such as GEMOX, Paclitaxel-Gemcitabine, and oral VP16 can be curative, albeit in a limited number of patients. Other potentially curative approaches in highly selected patients include “desperation surgery” in the setting of elevated tumor markers and operable disease. Emerging investigational approaches include next-generation immunotherapy strategies (such as BiTEs and CAR-T cells) and targeted therapies.

For patients with late relapse (> 2 years) with resectable disease, surgery remains the treatment of choice. Beyond fourth-line treatment, although responses can occur, therapeutic approaches shift to a palliative intent, emphasizing supportive care measures.

### Keywords:

Testicular germ cell tumors. Salvage chemotherapy. High-dose chemotherapy. Autologous transplantation. Novel treatments.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores de células germinales (TCG) de testículo constituyen el cáncer sólido más frecuente en varones jóvenes, con altas tasas de curación gracias al tratamiento con quimioterapia basada en cisplatino (1,2). Aproximadamente el 90 % de todos los TCG alcanzan la curación definitiva con el tratamiento inicial (1,2).

En enfermedad metastásica, la supervivencia a 5 años supera el 80-90 % con quimioterapia de primera línea, generalmente con esquema BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) (2-4). No obstante, entre un 20 % y 30 % de los pacientes con TCG metastásico presentarán progresión o recaída tras el tratamiento inicial (3,4). La recaída puede manifestarse durante la quimioterapia de inducción (enfermedad refractaria o progresión primaria) o después de un intervalo libre de platino (recaída verdadera). Dada la sensibilidad intrínseca a la quimioterapia de estos tumores, incluso en contexto de recaída existe potencial curativo: los pacientes con TCG que recaen después de primera línea pueden alcanzar tasas de curación a largo plazo en torno al 50 % mediante tratamientos de rescate adecuados (5). Sin embargo, el manejo de las recaídas plantea retos significativos, pues la probabilidad de éxito depende de diversos factores pronósticos, y las opciones terapéuticas van desde líneas adicionales de tratamiento quimioterápico, así como procedimientos quirúrgicos extensos y, en casos refractarios, terapias experimentales (4).

La recaída de un TCG debe manejarse en centros de referencia, con experiencia en el manejo multidisciplinar de estos pacientes, idealmente con participación de oncólogos médicos, urólogos y otros cirujanos especializados y oncólogos radioterápicos cuando corresponda (4). Antes de definir el plan terapéutico es fundamental estadificar nueva-

mente al paciente, confirmando la recaída mediante la medición de los marcadores tumorales séricos alfafetoproteína (AFP), fracción beta de la gonadotropina coriónica ( $\beta$ -hCG) y lactato deshidrogenasa (LDH), así como por pruebas de imágenes adecuadas (siendo de elección la tomografía computarizada corporal y la resonancia magnética cerebral si hay sospecha de metástasis a nivel del sistema nervioso central) (6). En ocasiones, especialmente en recaídas tardías, puede requerirse confirmación histológica por biopsia, ya que algunas recurrencias tardías pueden corresponder a tumores diferenciados (teratomas) o transformaciones malignas diferentes a los tumores germinales (generalmente provocadas por los tratamientos previos) (7).

En este artículo se revisará el tratamiento de los pacientes con TCG en recaída a tratamiento inicial, incluyendo los factores pronósticos específicos más influyentes y las principales estrategias de tratamiento de rescate, incluyendo quimioterapia a dosis convencionales, quimioterapia a altas dosis con trasplante autólogo y cirugía de rescate, así como la evidencia disponible en ensayos clínicos recientes. Finalmente, se discutirán nuevas aproximaciones terapéuticas en investigación para enfermedad refractaria. El objetivo es proporcionar una revisión exhaustiva y actualizada que sirva de referencia para la toma de decisiones en el manejo de pacientes con recaída de tumores germinales testiculares, un escenario clínico complejo, pero en el cual aún es posible lograr la curación en una proporción importante de casos.

## FACTORES PRONÓSTICOS EN LA RECAÍDA

Diversos factores clínicos y biológicos influyen en el pronóstico de los pacientes que sufren una recaída de TCG

tras la quimioterapia inicial. A diferencia del escenario de primera línea, donde la clasificación del *International Germ-Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG) estratifica a los pacientes en grupos de buen, intermedio o mal pronóstico al diagnóstico (2), en el contexto de recaída la estratificación es más compleja. Con el fin de orientar las decisiones en segunda línea, el *International Prognostic Factor Study Group* (IPFSG) desarrolló un modelo pronóstico específico para pacientes que progresan o recaen al tratamiento de primera línea con cisplatino. Este modelo, publicado en 2010 a partir de un análisis retrospectivo multicéntrico de 1594 pacientes, identifica 6 variables independientes asociadas al desenlace tras el tratamiento de rescate, incluyendo la localización primaria del tumor (gonadal frente a extragonadal, siendo los tumores de localización mediastínica primaria confieren peor pronóstico), respuesta al tratamiento de primera línea (siendo aquellos pacientes con peor respuesta los que se asocian a peor pronóstico), intervalo libre de platino (el tiempo desde el final de la quimioterapia de primera línea hasta la recaída, siendo aquellos pacientes con un PFI < 3 meses considerados de alto riesgo), los niveles de marcadores tumorales a la recaída (niveles elevados de AFP y/o  $\beta$ -hCG al momento del inicio del tratamiento de rescate predicen peor evolución) y la presencia de metástasis viscerales en sitios específicos (en especial hígado, hueso o cerebro confieren peor pronóstico). Combinando estas variables, la clasificación IPFSG define cinco grupos pronósticos: muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto riesgo (8). En la cohorte original, las tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) a 2 años tras quimioterapia de rescate fueron aproximadamente: 75 % en muy bajo riesgo, 51 % en bajo riesgo, 40 % en riesgo intermedio, 26 % en alto riesgo, y apenas 6 % en muy alto riesgo (8). Estas diferencias pronósticas se traducen también en discrepancias marcadas en la supervivencia global (SG). En la validación del modelo, la SG a 5 años osciló desde ~80 % en el grupo de muy bajo riesgo hasta ~9 % en el de muy alto riesgo (8). Por tanto, la clasificación IPFSG es una herramienta valiosa para estimar el pronóstico en recaída y ha sido utilizada para fundamentar estrategias terapéuticas adaptadas al riesgo (11) (Tabla I).

Además del IPFSG, existen consideraciones pronósticas particulares según el tipo histológico y la cronología de la recaída. Los seminomas puros suelen tener una evolución más indolente y responder mejor al rescate: se estima que la quimioterapia de rescate logra remisiones duraderas en hasta el 50 % de pacientes con seminoma a la recaída, cifra algo superior a la observada en no seminomas (12). Por otro lado, los tumores de seno endodérmico y coriocarcinomas puros suelen asociarse con características de alto riesgo, al igual que las neoplasias germinales mixtas con componentes poco diferenciados. Los pacientes con tumor primario mediastínico (particularmente no seminomatoso)

mediastínico) representan un subgrupo de muy mal pronóstico: incluso con tratamientos de rescate agresivos, las tasas de curación son bajas (menores al 20 %) debido a la frecuente resistencia al platino y al diferente comportamiento biológico de estos tumores (13).

Finalmente, cabe mencionar el concepto de recaída tardía. Se define usualmente como aquella recurrencia que acontece más de 2 años después de completar la terapia inicial. Las recaídas tardías son poco frecuentes (entre el 3-5 % de los casos) pero tienen implicaciones pronósticas importantes (7). A menudo los tumores de la recaída tardía son resistentes a la quimioterapia convencional, y en un porcentaje significativo corresponden a teratomas malignizados (*growing teratoma*) u otras histologías no germinales (siendo frecuente la transformación a otras histologías como sarcomas de lesiones tratadas previamente) (14). En consecuencia, el tratamiento óptimo de una recaída tardía suele ser la resección quirúrgica completa de la lesión si es técnicamente factible, reservando la quimioterapia sistémica solo para casos no resecables o enfermedad diseminada (14). Un porcentaje muy significativo de pacientes con recaída tardía limitada pueden curarse con cirugía de rescate exclusiva (7). Por estas razones, la cronología de la recaída (temprana frente a tardía) debe considerarse en la planificación del manejo.

En resumen, la evaluación pronóstica de un paciente con TCG recidivado debe integrar: la categoría de riesgo IPFSG, la histología del tumor y localización primaria y el intervalo libre de enfermedad. Estos factores guiarán la intensidad del tratamiento de rescate y permiten hacer una estimación de la probabilidad de impacto en supervivencia a largo plazo del tratamiento, lo cual es fundamental para discutir con el paciente las distintas opciones terapéuticas.

## TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES TRAS PROGRESIÓN O RECAÍDA A PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico de las recaídas de tumores germinales se basa principalmente en dos modalidades de tratamiento potencialmente curativas: la quimioterapia de rescate (ya sea con dosis convencionales o con dosis altas asociadas a trasplante de progenitores hematopoyéticos) y la cirugía de rescate. La radioterapia juega un papel muy limitado, reservado a circunstancias específicas (por ejemplo, metástasis cerebrales sintomáticas o recurrencias ganglionares de seminomas en pacientes seleccionados) (26). A continuación, se revisan las distintas estrategias de tratamiento de rescate, enfatizando la evidencia disponible sobre su eficacia.

**Tabla I.** Algoritmo de cálculo de la escala pronóstica IPFSG en tumores germinales en recaída. Este sistema permite estimar la probabilidad de éxito del tratamiento de rescate en términos de SLP y SG (8)

Variable	Categoría	Puntos
Localización primaria	Tumor gonadal (testículo)	0
	Tumor retroperitoneal	1
	Tumor mediastínico	3
Respuesta a 1.ª línea	Respuesta completa (RC) o Rpm- (parcial con marcadores negativos)	0
	Rpm+ (parcial con marcadores positivos) / enfermedad estable (SD)	1
	Enfermedad progresiva (PD)	2
Intervalo libre de platino (PFI)	> 3 meses	0
	< 3 meses	1
AFP al inicio del tratamiento de rescate	Normal	0
	< 1000 ng/mL	1
	≥ 1000 ng/mL	2
β-hCG al inicio del tratamiento de rescate	< 1000 IU/L	0
	≥ 1000 IU/L	1
Metástasis viscerales (LBB)	Ausencia	0
	Presencia (hígado / hueso / cerebro)	1
<i>Suma las puntuaciones de 0 a 10</i>		
Reagrupa la suma de puntuaciones en categorías: - (0) = 0; - (1 o 2) = 1; - (3 o 4) = 2; - (5 o más) = 3		
<i>Suma según la histología:</i> seminoma puro = - 1; no seminoma o mixto = 0		
<i>Clasificación final:</i> -1 = muy bajo riesgo; 0 = bajo riesgo; 1 = riesgo intermedio; 2 = alto riesgo y 3 = muy alto riesgo.		

### Quimioterapia de rescate con dosis convencionales

La mayoría de los pacientes que recaen tras BEP u otro régimen de primera línea serán candidatos a quimioterapia sistémica de rescate con intención curativa, siempre que conserven un estado general adecuado (4). Los esquemas de dosis convencional o estándar se refieren a utilizar fármacos citotóxicos en rangos posológicos similares a los empleados en primera línea, a diferencia de los esquemas de intensificación con dosis mayores (revisados en el siguiente apartado). En las últimas décadas se han explorado varias combinaciones de drogas citotóxicas en TCG. Históricamente, en las décadas de 1980-90 se emplearon esquemas como VeIP (vinblastina, ifos-

famida y cisplatino) o VIP (etopósido, ifosfamida y cisplatino) como rescate estándar, logrando tasas de respuesta completa (RC) en torno al 25-50 % y supervivencias prolongadas en aproximadamente el 50 % de los pacientes tratados con esquema VIP (9,10). Posteriormente, la incorporación de nuevos agentes al arsenal terapéutico mejoró los resultados en este contexto.

El régimen TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino) se consolidó a inicios de los 2000 como el esquema de rescate de referencia, tras demostrarse su alta actividad. En el ensayo fase 2 liderado por el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, se trataron a 46 pacientes con TCG en recaída tras primera línea de tratamiento, en gran parte con pronóstico favorable, con el esquema TIP,

obteniendo una RC en aproximadamente el 70 % de los casos y una SLP a 2 años de entorno al 65 % (3,11). La tasa de curaciones a largo plazo con TIP como primer rescate se ha reportado alrededor de 40-45 %, notablemente superior a la obtenida con VeIP en series históricas (curación ~20-25 %) (3,11). En consecuencia, TIP desplazó a los esquemas previos y ha sido adoptado ampliamente como el régimen estándar en el rescate de dosis convencional, particularmente para pacientes que no recibieron paclitaxel con anterioridad (11). Estudios más recientes confirman que el esquema TIP produce respuestas duraderas en una proporción sustancial de pacientes cuando se usa en primera línea de rescate, especialmente en aquellos con factores pronósticos favorables (11) (Tabla II).

Existen otras combinaciones que pueden considerarse en situaciones particulares. Por ejemplo, el esquema GIP (gemcitabina, ifosfamida, cisplatino) se ha investigado como régimen de rescate convencional, aprovechando la actividad de la gemcitabina en TCG resistente al platino; algunos centros lo emplean en pacientes con contraindicación a paclitaxel o en recaídas posteriores (12). En pacientes muy seleccionados con recaídas reseables, se pueden plantear 2 ciclos de TIP para inducir reducción tumoral, y si los marcadores se normalizan y persiste masa residual localizada, se procede a resección quirúrgica (estrategia quimioquirúrgica integrada). Esta aproximación busca minimizar la exposición a toxicidad adicional cuando es posible extirpar quirúrgicamente todo el tumor viable (13).

La elección del esquema de tratamiento puede depender de la exposición previa del paciente y de la tolerancia esperada. Por ejemplo, en pacientes que ya recibieron ifosfamida en primera línea, podría usarse regímenes alternativos: en algunas instituciones se ha utilizado paclitaxel + gemcitabina + oxaliplatino (TGOx) en recaídas tardías o como tercera línea, obteniendo respuestas parciales en un subgrupo de pacientes (24). Sin embargo, en general TIP o VIP siguen siendo las opciones preferentes de trata-

miento de rescate, salvo que existan contraindicaciones a los mismos (25). En cuanto a resultados, se puede decir que la quimioterapia de rescate a dosis estándar logra la curación a largo plazo en alrededor de 25-50 % de los pacientes en primera recaída, dependiendo de los factores de riesgo ya mencionados (11).

El tratamiento de quimioterapia en tercera línea tiene menos probabilidad de respuesta y curación (4,16). Los principales esquemas de quimioterapia utilizados son: gemcitabina + oxaliplatino, paclitaxel + gemcitabina, vinorelbina + ifosfamida + cisplatino, o etopósido oral. Estos tratamientos suelen ofrecer tasas de respuesta < 20 % y en un subgrupo limitado puede ofrecer remisiones completas sostenidas. El tratamiento a partir de la cuarta línea de tratamiento tiene una tasa muy limitada de respuestas y tiene ya finalidad paliativa (16) (Tabla III).

En resumen, la quimioterapia de rescate con dosis convencional —en particular con el esquema TIP o VIP— constituye la piedra angular del manejo de la primera recaída de TCG en muchos pacientes. Ofrece una posibilidad real de curación, especialmente en aquellos con enfermedad sensible al platino.

### Quimioterapia a dosis altas y trasplante autólogo

La quimioterapia a dosis altas (QDA) seguida de rescate con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TASPE) ha sido empleada en el tratamiento de tumores germinales refractarios desde finales de los años 1980, con el objetivo de mejorar los resultados en pacientes de alto riesgo (5). El racional detrás de esta estrategia es administrar dosis muy elevadas de agentes quimioterápicos —por encima del umbral de tolerancia medular— aprovechando la curabilidad de la enfermedad, y rescatar al paciente de la aplasia resultante mediante la infusión de sus propias células madre hematopoyéticas previa-

**Tabla II.** Quimioterapia de rescate con dosis convencionales como tratamiento de primera línea de rescate en TCG

Esquema de tratamiento	Tipo de estudio	Resultados	Referencia
VIP / VeIP	Fase 2	ORR: 53 % CR: 33 %	A. Harstrick et al. (9)
VeIP	Fase 2	DFS*: 49 % 3y OS: 35 %	P. J. Loehrer et al. (35)
TIP	Fase 2	CR: 70 %	G. V. Kondagunta et al. (11)**
TIP	Fase 2	CR / PRm-: 60 % 1y PFS: 36 %	G. M. Mead et al. (36)

*\*Incluye DFS tras tratamiento quirúrgico. \*\*Incluye pacientes con factores pronósticos favorables: (≤ 6 BEP; tumor primario gonadal; al menos PRm- como mejor respuesta a tratamiento de quimioterápico de primera línea sin progresión por más de 6 meses.*

**Tabla III.** Quimioterapia de rescate con dosis convencionales como tratamiento de segunda línea y sucesivas de rescate en TCG

Esquema de tratamiento	Tipo de estudio	Resultados	Referencia
Paclitaxel + gemcitabina*	Fase 2	ORR: 31 % 20 m DFS: 12,5 %	Fase 2 - L. H. Einhorn et al. (37)
Oxaliplatino + gemcitabina	Fase 2	ORR: 46 %	Fase 2 - C. Kollmannsberger et al (38)
Gemcitabina + oxaliplatino + Paclitaxel (GOP)	Fase 2	ORR: 51 %	Fase 2 - C. Bokemeyer et al. (39)
Múltiples intentos con agentes únicos fase 2: suramina, ácido transretinoico, topotecan, pirazoloacridina, temozolimida, ixabepilona y sunitinib	Múltiples ensayos fase 2 realizados en el MSKCC	Solo 1 respuesta parcial con ixabepilona	D. R. Feldman et al. (40)
Etopósido oral diario (50 mg/m <sup>2</sup> )	Fase 2	RP serológica: 29 %	J. Miller et al. (41)

\*Todos los pacientes habían progresado a quimioterapia a altas dosis + TASPE.

mente colectadas. En TCG, los regímenes de QDA típicamente se basan en carboplatino y etopósido a altas dosis, administrando en tándem al menos 2 o 3 ciclos según el esquema utilizado.

Los esquemas más comúnmente empleados se dividen en dos grupos principales: por un lado, los esquemas de trasplante secuencial (realizando tratamiento quimioterápico por ciclos de tratamiento intensivo separados en el tiempo y con recuperación medular entre ciclo y ciclo), estrategia popularizada por el grupo del profesor Einhorn de la Universidad de Indiana (5), y por otro lado la estrategia de trasplante único (un solo ciclo de altas dosis tras algunos ciclos convencionales previos). Un ejemplo del primer enfoque es el protocolo TI-CE (paclitaxel + ifosfamida para movilización de progenitores hematopoyéticos, seguido de 3 ciclos de carboplatino y etopósido a altas dosis) desarrollado en el Memorial Sloan Kettering, que ha logrado remisiones duraderas incluso en pacientes con enfermedad refractaria de alto riesgo, incluyendo tumores mediastínicos. Este régimen secuencial con 3 trasplantes se asocia además a una mortalidad relacionada al trasplante relativamente baja (< 5 % en centros experimentados) (5). El tratamiento con un único trasplante no ha demostrado resultados prometedores y está en desuso (20).

La eficacia de la QDA como terapia de rescate ha sido respaldada por múltiples series retrospectivas y algunos ensayos prospectivos fase 2. Los resultados más llamativos provienen de instituciones líderes en el campo. Así, Einhorn y cols. reportaron en 2007 una supervivencia a 5 años de aproximadamente un 45 % en una cohorte de 184 pacientes tratados con dos ciclos convencionales seguidos de tres ciclos de QDA (carboplatino + etopósido) como terapia de rescate, con respuestas completas en aproximadamente el 70 % de los casos (5). Estos datos sugerían que la intensifica-

ción con QDA podía rescatar a un número significativo de pacientes que no se curarían con dosis estándar. De hecho, metaanálisis de diferentes bases de datos internacionales indican que, globalmente, la QDA puede lograr un beneficio absoluto de alrededor del 10 % en supervivencia comparada con quimioterapia convencional en el primer rescate (17).

No obstante, la cuestión de si la QDA ofrece realmente una ventaja sobre la quimioterapia convencional en primera recaída ha sido motivo de debate durante décadas y solo recientemente se está esclareciendo. Así, el estudio IT94, un estudio fase 3 publicado en 2005, donde se aleatorizó a los pacientes con TCG en recaída tras una línea de tratamiento a recibir 4 ciclos de quimioterapia convencional (VIP o VeIP) frente a 3 convencionales + 1 ciclo de QDA con trasplante, no se objetivaron diferencias significativas en SG entre ambos brazos (20). La supervivencia a 3 años fue aproximadamente de un 54 % en ambos grupos, concluyendo que una única QDA no superaba a la terapia estándar. Sin embargo, este ensayo presentó limitaciones importantes: excluyó a pacientes con progresión primaria (los de peor pronóstico), más del 25 % de pacientes asignados a QDA no recibieron efectivamente el trasplante planificado, y la estrategia de una sola QDA podría ser subóptima. Posteriormente, otro estudio del grupo alemán realizó otro ensayo fase 3 comparando tres ciclos de QDA secuenciales contra un solo ciclo de QDA en recaída a primera línea de tratamiento. En sus resultados a largo plazo, la rama de 3 trasplantes mostró una SG a 5 años ligeramente superior (49 % vs. 39 %) que la rama de trasplante único. Sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística, y cabe destacar que la rama de trasplante único en ese estudio usó dosis más altas de ciertos fármacos (incluyendo ciclofosfamida) y tuvo mayor toxicidad letal (mortalidad intratra-

tamiento de un 14 % vs. 4 %). Así, el aparente beneficio de múltiples QDA podría estar influido por el régimen específico empleado en la rama control (23). Aunque el mejor régimen está pendiente de clarificarse en estudios fase 3 aleatorizados, estudios retrospectivos multicéntricos sugiere que el tratamiento con dosis altas de quimioterapia en segunda línea de tratamiento aumenta la tasa de curación de pacientes, si bien la toxicidad del tratamiento puede ser considerable y es necesario confirmar estos resultados en ensayos clínicos fase 3 aleatorizados (21). El Grupo Español de tumores germinales (Grupo Germinal) ha publicado unas guías de consenso para el uso de quimioterapia a dosis altas con la evidencia disponible (22) (Tabla IV).

Dado el carácter controvertido de los datos, se diseñó el ensayo internacional TIGER, un estudio fase 3 que aleatoriza pacientes con TCG en progresión o recaída a primera línea de tratamiento a recibir quimioterapia convencional TIP (4 ciclos) frente a QDA secuencial con esquema TI-CE. Este ensayo, iniciado en 2015, completó reclutamiento recientemente (se incluyeron 420 pacientes), y se esperan sus resultados para definir qué estrategia de tratamiento es la más adecuada. Hasta la fecha de esta revisión, los resultados del TIGER aún no se han publicado, pero su lectura será crucial para establecer el estándar de tratamiento en el rescate de tumores germinales (11).

Mientras tanto, las guías actuales y la práctica clínica varían. En ausencia de prueba concluyente, muchos grupos adoptan un enfoque estratificado según riesgo: pacientes con enfermedad de buen perfil pronóstico (p. ej. seminoma tardío, IPFSG muy bajo / bajo) suelen recibir quimioterapia de rescate convencional (TIP o VIP), reservando la QDA para aquellos con factores de mal pronóstico (no seminoma con pobre respuesta previa, PFI < 3 meses, marcadores muy elevados, IPFSG intermedio / alto). Esta estrategia personalizada intenta maximizar la curación evitando toxicidad innecesaria en pacientes que podrían curarse sin trasplante. No obstante, es importante remarcar que esta aproximación no está aún validada por ensayos prospectivos; el IPFSG fue diseñado como herramienta pronóstica, sin intención de asignar estrategias de tratamiento, y solo ensayos clínicos aleatorizados como el estudio TIGER aclararán si el tratamiento intensivo para todos los pacientes ofrece beneficio global (17).

Los resultados de la QDA en series modernas muestran que aproximadamente la mitad de los pacientes sometidos a este abordaje en primera recaída logran largas supervivencias libres de enfermedad. Por ejemplo, en una cohorte multinacional reciente (Seidel et al., 2024), la SG a 2 años con QDA inicial fue aproximadamente del 68 %, siendo significativamente mejor que en aquellos pacientes en los que se utilizó la estrategia de QDA en segunda recaída (SG a 2 años del 52 %) (18). Este estudio también

**Tabla IV.** Quimioterapia a altas dosis (QDA) como tratamiento de primera línea de rescate en TCG refractarios o que han recidivado tras primera línea de tratamiento sistémico

Esquema de tratamiento	Tipo de estudio	n	Resultados	Referencia
CE	Estudio retrospectivo	2	CR: 43 % (+ 20 % NED con cirugía) DFS: 69,6 %	S. Bhatia (42) et al. y L. H. Einhorn et al. (5)
TICE	Fase 2	3	ORR: 58 % 5y DFS 47 % 5y OS 52 %	G. V. Kondagunta et al. (43) y D. R. Feldman et al. (44)
VIP / VelP x 4 <i>versus</i> VIPx3 + QDA (CarboPEC)	Fase 3	1	ORR: 56 % vs. 56 % 3yDFS: 35 vs. 42 % 3yOS: 53 %	J. L. Pico et al. (20)
CT + QDA (CarboPEI)	Estudio retrospectivo	1	DFS: 29 % OS: 39 %	O. Rick et al. (45)
TIP x3 + QDA (CET)	Fase 2	1	3y DFS: 25 % 3y OS: 30 %	O. Rick et al. (46)
CTx1 + QDA (CE)x3 <i>versus</i> CT x3 + QDA (CEC) x1	Fase 2 randomizado	3 vs. 1	1y DFS 47 vs. 45 % 5y OS 49 % vs. 39 %	A. Lorch et al. (47,48)
Quimioterapia convencional <i>versus</i> QDA	Pool análisis	1594	2y PFS = 49,6 % vs. 29,8 %; HR = 0,44 (95 % CI: 0,39-0,51) 2y OS = 53,2 vs. 40,8; HR = 0,65 (95 % CI: 0,56-0,75)	A. Lorch et al. (17)

confirmó que la QDA utilizada en segunda recaída presenta menor eficacia y más toxicidad acumulada, lo que sugiere que la secuencia importa: la QDA ofrece su máximo beneficio si se utiliza como rescate temprano, más que en líneas sucesivas (18).

Aun así, es importante recalcar que incluso administrada en segunda línea de rescate (es decir, tras fallar TIP o VIP), la QDA puede rescatar hasta un 45 % de pacientes en algunas series que de otro modo no se curarían, lo cual evidencia que existe un subgrupo rescatable tardíamente con intensificación (24) (Tabla V).

En cuanto a toxicidad, la QDA conlleva riesgos mayores que la quimioterapia convencional. Además de la aplasia medular profunda, se observan con cierta frecuencia toxicidades agudas de grado 3-4 como mucositis severa, enterocolitis neutropénica, toxicidad renal y ototoxicidad acumulada. Las muertes relacionadas al tratamiento en centros especializados se sitúan entre 3-7 % en las series publicadas, cifra no despreciable (19). No obstante, con mejoras en los cuidados de soporte y selección adecuada de pacientes, la QDA se considera actualmente segura en centros con experiencia (7).

En resumen, la quimioterapia de altas dosis con trasplante autólogo representa una herramienta fundamental en el arsenal terapéutico para TCG en recaída, particularmente valiosa para pacientes de peor pronóstico donde la terapia convencional suele fracasar. Aunque el beneficio exacto de la QDA frente a la quimioterapia estándar en primera recaída sigue investigándose, existe consenso en que la QDA ofrece una segunda oportunidad de curación en pacientes que recaen tras un primer rescate convencional. La selección adecuada del momento para emplearla (primer o segundo rescate) debe individualizarse hasta contar con evidencia definitiva. Por lo pronto, es altamente recomendable derivar a estos pacientes a centros de referencia con programas de trasplante autólogo y experiencia en tumores germinales, asegurando así la máxima probabilidad de éxito con morbilidad controlada.

## Terapias de consolidación y mantenimiento

Algunos estudios han evaluado estrategias de mantenimiento posrescate para reducir riesgo de recaída. Por ejemplo, algunos centros canadienses reportaron utilizar etopósido oral en dosis bajas como mantenimiento empírico tras rescate en pacientes de altísimo riesgo, basados en series retrospectivas que sugerían menor tasa de recaída. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados y la toxicidad acumulada es preocupante; por ende, el mantenimiento no es estándar (25). Otro concepto explorado es la consolidación con radioterapia en seminomas: un estudio retrospectivo mostró que en seminomas residuales > 3 cm tras quimio de rescate, la radioterapia adyuvante pudo reducir recurrencias locales, aunque sin impacto claro en SG (26). Dicha aproximación puede considerarse en seminomas recurrentes con masa residual persistente (p. ej., adenopatía retroperitoneal) en casos seleccionados, siempre sopesando el riesgo de toxicidad a largo plazo.

## Cirugía de rescate

La intervención quirúrgica tiene un papel crítico en el manejo multidisciplinario de los tumores germinales, tanto en primera línea (resección de masas residuales tras la quimioterapia) como en contexto de recaída. La cirugía de rescate se refiere a procedimientos quirúrgicos realizados con intención terapéutica en pacientes con enfermedad residual tras quimioterapia, con el objetivo de extirpar por completo focos tumorales viables (27). Existen varias situaciones donde la cirugía de rescate está indicada:

- *Masa residual tras quimioterapia de rescate con marcadores normales*: todas las masas residuales posquimioterapia de rescate deben ser resecaadas si es posible, pues el riesgo de enfermedad residual viable es considerablemente mayor que tras la primera línea (40-50 %) y si se deja tejido tumoral residual, la probabilidad de recaída subsiguiente es muy alta (27).

**Tabla V.** QDA como tratamiento de rescate de segunda línea o sucesivas en TCG

Esquema de tratamiento	Tipo de estudio	n	Resultados	Referencia
CE	Fase 1/2	2	ORR: 44 % CR: 25 % DFS: 44,9 %	C. R. Nichols et al. (49) y L. H. Einhorn et al. (5)
CT (x 2) + QDA (CarboPEI)	Estudio retrospectivo	1	ORR: 63 % 2y DFS: 35 % 2y OS: 44 %	W. Siegert et al. (50)
Diferentes regímenes de QDA	Pool análisis	1-3	ORR: 55 % 5y OS: 17 %	A. Lorch et al. (51)

- *Pacientes seleccionados con recaída localizada única resecable y con marcadores tumorales negativos*, en particular en pacientes con tumores de extirpe no-seminomatosos o mixtos pueden beneficiarse de cirugía de rescate inmediata como primera opción terapéutica. Esto es particularmente válido cuando existe elevada sospecha de teratoma o degeneración somática (27).
- *Recaída tardía (> 2-3 años)*: muchas recaídas tardías de TCG no seminomas son teratomas transformados o tumores resistentes, por lo que la cirugía es el tratamiento de elección siempre que sea factible. En series analizadas, la tasa de curación con cirugía exclusiva en recaídas tardías localizadas ronda el 25-30 %, muy por encima de la quimioterapia en ese escenario (7). Por ello, ante una recaída tardía se debe buscar la resección oncológica de toda la enfermedad si es técnicamente posible, incluyendo valorar reseccionar lesiones en múltiples órganos si fuese necesario. Estos procedimientos deben realizarse en centros con experiencia en cirugía oncológica compleja (7).
- *Cirugía “a la desesperada”*: en pacientes seleccionados en progresión a 3 líneas de quimioterapia en progresión, clínica y serológica, y con enfermedad técnicamente resecable se puede valorar cirugía y puede ser curativa en un subgrupo limitado pero importante de pacientes (27).

La planificación de la cirugía de rescate debe considerar la localización y extensión de la enfermedad. Tanto la linfadenectomía retroperitoneal (RPLND), como la resección de lesiones torácicas, hepáticas o cerebrales, debe realizarse en centros con elevada experiencia en el manejo de tumores germinales y valorado en comités multidisciplinares con experiencia en el manejo de estos tumores (27).

Como consideración final, si la cirugía de rescate revela tumor viable en la pieza, en particular si hay más de un 10 % de tumor viable, algunos expertos recomiendan considerar administración de quimioterapia adyuvante posquirúrgica para “consolidar” la resección, particularmente si no se había administrado QDA previamente (4). Sin embargo, la evidencia para esta recomendación es limitada y debe individualizarse según la carga tumoral resecada y la tolerancia previa del paciente. En caso de encontrar solo teratoma maduro o tejido necrótico / fibrosis, no está indicada terapia sistémica adicional, sino vigilancia estrecha (4).

En resumen, la cirugía de rescate constituye un componente indispensable en el manejo de recaídas de los TCG, especialmente para consolidar respuestas parciales a la quimioterapia y tratar recaídas oligometastásicas o tardías. Una resección completa de la enfermedad residual puede

significar la diferencia entre curación y recaída subsecuente. Por ello, todo paciente con TCG recidivado debe ser evaluado para posible intervención quirúrgica, y remitido a equipos quirúrgicos con experiencia en este ámbito, dada la complejidad de muchos de estos procedimientos.

## ENFERMEDAD REFRACTARIA. TRATAMIENTOS CONVENCIONALES Y NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

A pesar de los avances en quimioterapia y trasplante, existe un subgrupo de pacientes con tumores germinales que continúan teniendo mal pronóstico: aquellos que recaen tras agotar las opciones de rescate convencionales y de altas dosis (34).

Dentro de las estrategias de tratamiento en este escenario, el uso de etopósido oral a dosis bajas continuas se utiliza con frecuencia como primera opción paliativa en TCG refractarios tras QDA, dada su buena tolerancia y relativa facilidad de administración ambulatoria. La estrategia se basa en mantener niveles plasmáticos citotóxicos prolongados, superando parcialmente mecanismos de resistencia y reduciendo picos de concentración asociados a toxicidad intensa. Aunque la formulación intravenosa ofrece mayor biodisponibilidad, el oral permite regímenes diarios extensos. En un estudio fase 2 con 25 pacientes con TCG refractarios tras QDA, se objetivó una tasa de respuesta global del 24 %, con SLP de 4 meses y SG de 6 meses (25). La combinación de gemcitabina + oxaliplatino (GemOx) se ha postulado como otro tratamiento de elección en este escenario, dado su actividad y buena tolerancia. Así se ha objetivado en un estudio fase 2 una tasa de respuestas parciales del 26 %, con una SLP de 4 meses y una SG de 6-7 meses (16). El paclitaxel en monoterapia, el esquema VeiP, el irinotecán en monoterapia o combinaciones de paclitaxel y gemcitabina, vinorelbina y gemcitabina o el esquema TIP modificado a dosis bajas, han mostrado también tasas de respuesta cercanas al 20 % con buen perfil de tolerancia, pudiendo ser tratamientos alternativos en este contexto (16).

A pesar de los esfuerzos anteriores, en estos pacientes las probabilidades de curación con tratamientos estándares son muy bajas (< 5-10 %), lo que ha motivado la exploración de nuevas terapias dentro del marco de los ensayos clínicos (34).

## Inmunoterapia con inhibidores de puntos de control

Dado el gran éxito de fármacos anti-PD-1 / PD-L1 en otros tumores sólidos, se evaluó su rol en TCG refracta-

rios. El primer estudio publicado fue un ensayo clínico fase 2 con pembrolizumab (anti-PD-1) en 12 pacientes con TCG tras al menos un rescate. Lamentablemente, los resultados fueron decepcionantes: no se observaron respuestas objetivas (0 % respuesta parcial o completa). Solo 2 pacientes lograron enfermedad estable transitoria, sin reducción significativa de marcadores, y todos progresaron en pocos meses (32). El estudio concluyó que pembrolizumab en monoterapia no tiene actividad clínica relevante en tumores germinales refractarios. Posteriormente, se han comunicado resultados similares con nivolumab (anti-PD-1) y atezolizumab (anti-PD-L1) en series pequeñas: la tasa de respuesta es < 5 %, con alguna remisión anecdótica en pacientes con inestabilidad de microsatélites o mutaciones en genes de reparación del ADN, por lo que esta opción debería limitarse a pacientes con elevado TMB y/o inestabilidad de microsatélites en el momento actual. En resumen, a la luz de la evidencia actual, el tratamiento con inhibidores del eje PD-1 / PD-L1 no parece beneficiar a la mayoría de pacientes con TCG refractarios, salvo casos excepcionales con biomarcadores específicos. No obstante, ensayos clínicos con nuevas combinaciones de inmunoterápicos se encuentran bajo estudio actualmente (32).

## Terapias dirigidas

Otra diana terapéutica explorada es CD30, un antígeno de la familia de los receptores del factor de necrosis tumoral que se expresa en células de carcinoma embrionario y en algunos seminomas. El brentuximab-vedotin (un anticuerpo conjugado contra CD30) se probó en un ensayo fase 2 en pacientes con tumores germinales CD30-positivos refractarios ( $\geq 2$  líneas previas incluyendo QDA). De 9 pacientes tratados, se observó 1 respuesta completa y 1 respuesta parcial, además de reducciones transitorias de marcadores en otros casos (33). No obstante, la mayoría de pacientes progresó rápidamente tras 1-2 ciclos, y 7 de 9 no obtuvieron beneficio clínico significativo. Aunque el estudio sugiere que brentuximab puede inducir actividad antitumoral en un pequeño subconjunto de pacientes, y queda incierto si su incorporación más temprana (por ejemplo, combinado con quimioterapia) mejoraría los resultados (33).

Adicionalmente, se han evaluado otras terapias dirigidas en poblaciones muy refractarias, generalmente con resultados discretos. Inhibidores de tirosina cinasa y antiangiogénicos (p. ej. sunitinib, sorafenib, pazopanib) se han administrado *off-label* en pequeños estudios, con alguna estabilización de enfermedad de corta duración, pero sin respuestas notables (29). Inhibidores de PARP, dada la relativa deficiencia de recombinación homóloga descrita en algunos GCT, también se han probado sin éxito claro (30). Ninguno de estos agentes ha mostrado modificar la historia natural de la enfermedad refractaria en ausencia de quimioterapia.

Una línea de investigación diferente es la de la terapia celular con células T adoptivas (*CAR-T cells*) dirigidas contra antígenos expresados en células germinales. Dado que muchos TCG expresan el antígeno de superficie CLDN6 (claudina 6) exclusivo de células germinales y embrionarias, se están desarrollando CAR-T contra CLDN6, actualmente en fases preclínicas o ensayos fases tempranas (31). Aunque prometedor en teoría, aún es muy pronto para conocer su eficacia real.

Por último, es importante mencionar el rol de los ensayos clínicos en este escenario. Se recomienda encarecidamente ofrecer inclusión en ensayos a pacientes con TCG en segunda o tercera recaída, dado la falta de terapias eficaces en este grupo y el mal pronóstico de estos pacientes (4).

En conclusión, las terapias emergentes para tumores germinales refractarios aún no han logrado mejorar sustancialmente los resultados obtenibles con quimioterapia y cirugía. No obstante, dada la pequeña fracción de pacientes incurables con las herramientas actuales, persiste la necesidad de investigar estrategias alternativas. La caracterización molecular de los TCG resistentes y la identificación de dianas accionables serán fundamentales para eventualmente desarrollar tratamientos dirigidos efectivos en este contexto.

## CONCLUSIONES

Los tumores germinales de testículo representan un paradigma de tumor curable con quimioterapia basada en platino y de la importancia del manejo multidisciplinar, con la mayoría de pacientes curados con terapia inicial. No obstante, la recaída de un tumor germinal continúa siendo un desafío complejo que requiere un abordaje altamente especializado. Un porcentaje sustancial de pacientes con recaída aún puede curarse con tratamientos de rescate adecuados, pero la estrategia óptima debe individualizarse basándose en factores pronósticos bien establecidos. La quimioterapia de rescate con dosis convencionales logra remisiones duraderas en una proporción importante de casos, especialmente en aquellos con enfermedad menos agresiva. Por su parte, la quimioterapia a dosis altas con trasplante autólogo ofrece una opción de intensificación potencialmente curativa, particularmente valiosa en pacientes de alto riesgo o como segunda línea de rescate cuando falla la quimioterapia estándar, si bien también puede curar más de un 20 % de pacientes en tercera línea o siguientes si no ha sido utilizada con anterioridad. La combinación de tratamiento sistémico con cirugía de rescate maximiza las posibilidades de erradicación completa de la enfermedad, y debe ser considerada rutinariamente en el manejo de masas residuales o recaídas oligometastásicas.

En resumen, el tratamiento de la recaída de tumores germinales testiculares requiere combinar ciencia y arte clínico: aplicar de forma rigurosa la evidencia disponible (quimioterapia de rescate, dosis altas, cirugía) y a la vez adaptar las decisiones al contexto individual de cada paciente. Con un manejo integral y centrado en el paciente, incluso quienes presentan recaídas pueden lograr la curación o al menos un control prolongado de la enfermedad, manteniendo la esperanza en este grupo de pacientes jóvenes. La continua actualización del conocimiento y la colaboración internacional en ensayos serán fundamentales para seguir mejorando los resultados y eventualmente alcanzar la curación de prácticamente todos los pacientes con tumores germinales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hanna NH, Einhorn LH. Testicular cancer—discoveries and updates. *N Engl J Med* 2014;371(21):2005-16. DOI: 10.1056/NEJMra1407550
- Bosl GJ, Motzer RJ. Management of Stage I and advanced testicular germ cell cancers. *N Engl J Med* 1997;337(4):242-53. DOI: 10.1056/NEJM199707243370406
- Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2000;18(12):2413-8. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.12.2413
- Gilligan TD, Einhorn LH, Houlihan MJ, et al. Management of relapsed and refractory germ cell tumors: Recommendations of a consensus panel. *J Clin Oncol* 2017;35(15):2142-53.
- Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;357(4):340-8.
- Heidenreich A, Fizazi K; ESMO Guidelines Committee. Testicular cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;31(11):1352-63. DOI: 10.1056/NEJMoa067749
- Oldenburg J, Fossá SD. Late relapse of non-seminomatous germ cell tumors: A review. *BJU Int* 2009;104(9 Pt B):1413-7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08868.x
- Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevis C, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28(33):4906-11. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.8128
- Harstick A, Schmoll HJ, Nitz AJ, et al. Cisplatin-ifosfamide salvage therapy in refractory or relapsing germ cell carcinoma: A multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* 1991;9(8):1549-55. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.9.1549
- Pizzocaro G, Salvioni R, Piva L, et al. Modified cisplatin, etoposide (or vinblastine), and ifosfamide salvage therapy for male germ-cell tumors: Long-term results. *Ann Oncol* 1992;3(3):211-6. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonca.a058154
- 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(27):6549-55. DOI: 10.1200/JCO.2005.19.638
- Fizazi K, Gravis G, Flechon A, et al. Gemcitabine, ifosfamide, and cisplatin salvage therapy for relapsed metastatic germ cell tumors: Results of GETUG 13 phase II trial. *Ann Oncol* 2014;25(5):987-91. DOI: 10.1093/annonc/mdl099
- McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: Response and survival. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2559-63. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.7.2559
- Gilligan TD, Houlihan MJ, Einhorn LH, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2500-4. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.7.2500
- Motzer RJ, Baird GS, Jonasch E, et al. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: Treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol* 1996;14(3):1098-105. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.4.1098
- Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin refractory germ cell tumors: A phase II study. *Ann Oncol* 2004;15(3):493-7. DOI: 10.1093/annonc/mdh103
- 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(16):2178-84. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6678
- Seidel C, Kollmannsberger C, Bamberg M, et al. Outcomes of early versus late administration of high-dose chemotherapy in relapsed germ cell tumors: A multicenter retrospective analysis. *Br J Cancer* 2024;130(3):389-97.
- Schmoll HJ, Kollmannsberger C, Metzner B, et al. Long-term results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy plus autologous stem cell support for patients with advanced metastatic germ cell cancer: An extended phase I/II study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(21):4083-91. DOI: 10.1200/JCO.2003.09.035
- Pico JL, Rosti G, Kramar A, et al. A randomized trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors: The IT94 study. *Ann Oncol* 2005;16(7):1152-9. DOI: 10.1093/annonc/mdi228
- 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(16):2178-84. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6678
- González-Billalabeitia E, Sepúlveda JM, Maroto P, et al.; Spanish Germ Cell Cancer Group and the Spanish Oncology Genitourinary Group. Consensus Recommendations from the Spanish Germ Cell Cancer Group on the Use of High-dose Chemotherapy in Germ Cell Cancer. *Eur Urol Focus* 2017;3(2-3):280-6. DOI: 10.1016/j.euf.2016.07.002
- Gillesen S, Collette L, Collette C, et al. Results of a phase III randomized study comparing sequential high-dose chemotherapy versus a single high-dose chemotherapy after conventional dose chemotherapy for relapsed germ cell tumors. *Eur Urol* 2013;63(4):651-60.
- Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevis C, et al. High-dose chemotherapy as second salvage treatment for recurrent germ cell tumors: Results from a large international database. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1826-33.
- Moore KA, Connell CM, Ritchie AW, et al. Low-dose oral etoposide for the treatment of refractory germ cell tumors: A single-institution experience. *Br J Cancer* 2001;85(4):606-10.
- Desai NB, Wen S, Einhorn LH, et al. Role of adjuvant radiotherapy after chemotherapy in salvage management of seminoma: A retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):365-72.
- Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, et al. Pulmonary metastasectomy in relapsed seminoma: A retrospective analysis from the Indiana University experience. *J Urol* 2000;163(4):1186-9.
- Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V, et al. Teratoma with malignant transformation: Diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol* 1998;159(1):133-8. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)64035-7
- Gilligan TD, Papadopoulos NE, Schweber R, et al. Targeted therapies in refractory germ cell tumors: A phase II study of sunitinib. *Urology* 2015;85(3):652.e1-652.e7.

30. van Groningen AA, de Wit R, Meuleman EJ, et al. Phase II study of olaparib in germ cell tumors with homologous recombination deficiency. *Eur Urol* 2022;82(5):516-23.
31. Link M, Mara ML, Moran M, et al. Preclinical development of CLDN6-targeted CAR T cells for germ cell tumors. *Mol Ther Oncolytics* 2024;25:66-75.
32. Powles T, Shamash J, Aggarwal R, et al. Pembrolizumab for platinum-refractory germ cell tumors: A phase II study. *Ann Oncol* 2018;29(6):1486-90.
33. Logan TF, Lara PN Jr, Gumerlock PH, et al. Phase II trial of brentuximab-vedotin in CD30-positive refractory germ cell tumors. *Oncologist* 2018;23(7):698-704.
34. Gilligan TD, Tobias JS, Hanna NH, et al. Current challenges and future directions in the treatment of cisplatin-resistant germ cell tumors. *Clin Cancer Res* 2023;29(12):2517-28.
35. Loehrer PJ Sr, Lauer R, Roth BJ, et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* 1988;109(7):540-6. DOI: 10.7326/0003-4819-109-7-540
36. Mead GM, Cullen MH, Huddart R, et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as secondline (postBEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a Medical Research Council trial. *Br J Cancer* 2005;93(2):178-84. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602682
37. Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, Williams SD. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following highdose chemotherapy with tandem transplant. *J Clin Oncol* 2007;25(5):513-6. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.7271
38. Kollmannsberger C, Hartmann JT, Kanz L, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22(1):108-14. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.068
39. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatinrefractory or multiply relapsed germcell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2008;19(3):448-53. DOI: 10.1093/annonc/mdm526
40. Feldman DR, Patil S, Trinos MJ, et al. Progressionfree and overall survival in patients with relapsed/refractory germ cell tumors treated with singleagent chemotherapy: endpoints for clinical trial design. *Cancer* 2012;118(4):9816. DOI: 10.1002/cncr.26375
41. Miller JC, Einhorn LH. Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors. *Semin Oncol* 1990;17(1):36-9.
42. Bhatia S, Abonour R, Porcu P, et al. Highdose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(19):3346-51. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.19.3346
43. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld, et al. Paclitaxel plus ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25(1):85-90. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.9401
44. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. TICE highdose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1706-13. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.1561
45. Rick O, Beyer J, Kingreen D, et al. Highdose chemotherapy in germ cell tumours: a large single centre experience. *Eur J Cancer* 1998 Nov;34(12):1883-8. DOI: 10.1016/S0959-8049(98)00272-X
46. Rick O, Bokemeyer C, Beyer J, et al. Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin plus highdose carboplatin, etoposide, and thiotepa followed by autologous stemcell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(1):81-8. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.181
47. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, et al. Single Versus Sequential High-Dose Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Germ Cell Tumors: A Prospective Randomized Multicenter Trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:2778-84. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2148
48. Lorch A, Kleinhans A, Kramar A, et al. Sequential Versus Single High-Dose Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Germ Cell Tumors: Long-Term Results of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2012;30:800-5. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.6391
49. 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. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.932
50. Siegert W, Beyer J, Strohscheer I, et al. High-dose treatment with carboplatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: a phase I/II study. The German Testicular Cancer Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1994;12:1223-31. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.6.1223
51. Lorch A, Neubauer A, Hackenthal M, et al. High-dose chemotherapy (HDCT) as second-salvage treatment in patients with multiple relapsed or refractory germ-cell tumors. *Annals of Oncology* 2010;21:820-5. DOI: 10.1093/annonc/mdp366