

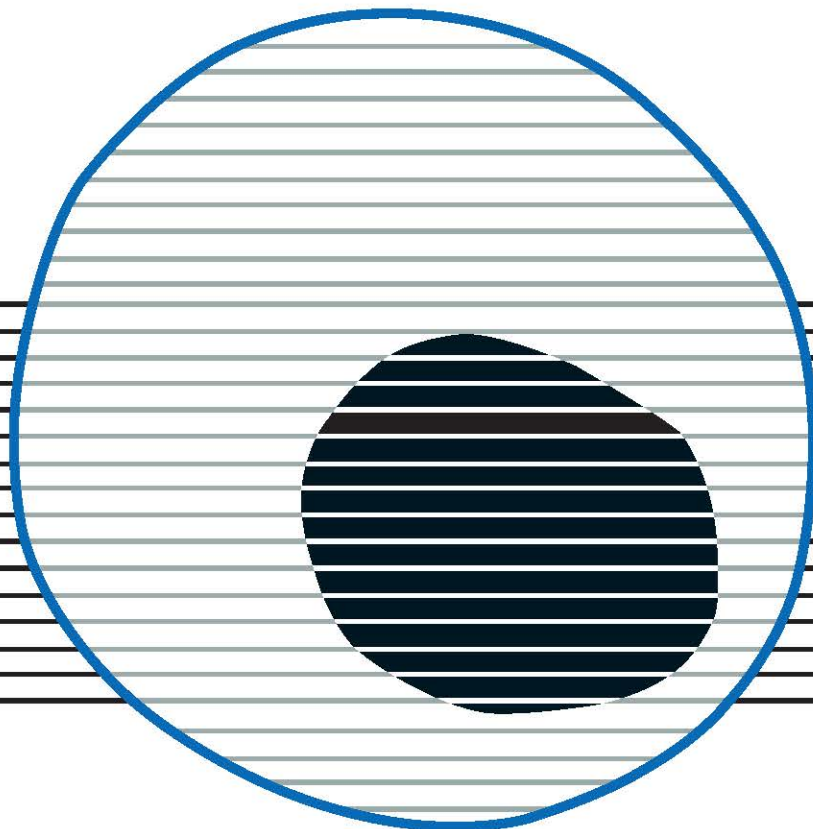
revisiones en

CÁNCER

ENERO • FEBRERO 2025

TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO

VOLUMEN 39. NÚMERO 1. PÁGS. 1-53



revisiones en CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2025. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Publicación bimensual con 6 números al año

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

Tarifa suscripción anual (6 núms./año)

MIR y Estudiantes 90 € - Médicos Especialistas 160 € - Organismos y Empresas 200 €
(IVA incluido. Precios válidos solo para España)

ARÁN EDICIONES, S. L.

C/ Orense, 11, 4.ª - 28020 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupooaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<https://www.revistarevisionesencancer.com>



revisiones en

CÁNCER

Enero • Febrero 2025

Sumario

Vol. 39

N.º 1

Epidemiología del cáncer testicular en España <i>B. Campos Vives, T. P. Graziosa, J. García-Donas, E. Sevillano, A. Barquín, J. F. Rodríguez Moreno</i>	1
Tratamiento quirúrgico de los tumores testiculares <i>E. García Roja, J. Romero Otero</i>	9
Tratamiento inicial de los tumores germinales no seminomatosos <i>C. de Zea Luque, L. Rodríguez Lajusticia</i>	18
Tratamiento de la recaída de tumores germinales del testículo <i>P. Álvarez Ballesteros, E. González-Billalabeitia</i>	31
Seguimiento y toxicidad tardía de los tumores germinales de testículo <i>P. Maroto, M. Portu, A. Molina, G. Anguera</i>	43
Avances en investigación y terapias innovadoras en cáncer de testículo <i>J. Aparicio Urtasun, J. Esteve Gallego, P. Capdevila Gaudens</i>	47

revisiones en

CÁNCER

January • February 2025

Summary

Vol. 39

No. 1

Testicular cancer epidemiology in Spain <i>B. Campos Vives, T. P. Graziosa, J. García-Donas, E. Sevillano, A. Barquín, J. F. Rodríguez Moreno</i>	1
Surgical treatment of testicular tumours <i>E. García Roja, J. Romero Otero</i>	9
Initial treatment of non seminomatous germ cell tumors <i>C. de Zea Luque, L. Rodríguez Lajusticia</i>	18
Management of relapsed testicular germ cell tumors <i>P. Álvarez Ballesteros, E. González-Billalabeitia</i>	31
Long-term toxicity in patients with germ cell cancer <i>P. Maroto, M. Portu, A. Molina, G. Anguera</i>	43
Advances in investigation and novel therapies in testicular cancer <i>J. Aparicio Urtasun, J. Esteve Gallego, P. Capdevila Gaudens</i>	47

Epidemiología del cáncer testicular en España

Testicular cancer epidemiology in Spain

Blanca Campos Vives¹, Tatiana P. Grazioso², Jesús García-Donas^{1,3}, Elena Sevillano^{1,2}, Arántzazu Barquín^{1,2}, Juan F. Rodríguez Moreno^{1,3}

¹Centro Integral Oncológico Clara Campal. Hospital Universitario HM Sanchinarro. Madrid. ²Instituto de Investigación Sanitaria HM Hospitales. Madrid. ³Facultad de Medicina. Universidad San Pablo CEU. Madrid

Resumen

El cáncer germinal testicular es la neoplasia maligna sólida más frecuente en varones jóvenes entre los 15 y los 40 años. Representa hasta el 95 % de los tumores testiculares primarios. A pesar de su baja incidencia relativa, su impacto clínico y social es considerable debido a su alta curabilidad y a que afecta a una población en edad reproductiva. En las últimas décadas se ha observado un incremento sostenido de su incidencia, particularmente en países desarrollados, incluido España. Su etiopatogenia es compleja y multifactorial, en la que están implicados factores genéticos, hormonales, del desarrollo gonadal y ambientales. La ganancia del cromosoma 12p, las alteraciones epigenéticas y la neoplasia de células germinales *in situ* constituyen elementos claves en su fisiopatología. España presenta una de las tasas de supervivencia más elevadas de Europa ($\approx 95\%$), aunque persisten desafíos en el diagnóstico precoz, en la equidad en el acceso a tratamientos y en la comprensión de los factores emergentes de riesgo.

Palabras clave:

Cáncer germinal testicular.
Epidemiología.
Disgenesia testicular.
Factores de riesgo.
Supervivencia.
España.

Abstract

Testicular germ cell tumor (TGCT) is the most common solid malignancy in young men aged 15 to 40, accounting for up to 95 % of primary testicular tumors. Although relatively rare, its clinical and social relevance is significant due to its high curability and its occurrence in men of reproductive age. Over recent decades, incidence has steadily increased, particularly in developed countries, including Spain. The etiology is complex and multifactorial, involving genetic, hormonal, gonadal development, and environmental factors. The gain of chromosome 12p, epigenetic alterations, and germ cell neoplasia *in situ* are key elements in its pathophysiology. Spain reports one of the highest survival rates in Europe ($\sim 95\%$), although challenges remain regarding early diagnosis, equitable access to treatment, and understanding emerging risk factors.

Keywords:

Testicular germ cell tumor. Epidemiology. Testicular dysgenesis. Risk factors. Survival. Spain.

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

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

Campos Vives B, Grazioso TP, García-Donas J, Sevillano E, Barquín A, Rodríguez Moreno JF. Epidemiología del cáncer testicular en España. Rev Cáncer 2025;39(1):1-8

DOI: 10.20960/revcancer.00114

Correspondencia:

Juan F. Rodríguez Moreno. Hospital Universitario HM Sanchinarro. C/ de Oña, 10. Madrid
e-mail: jfrodriguez@hnhospitales.com

GENERALIDADES DEL CÁNCER TESTICULAR

Los tumores germinales del testículo representan el tumor sólido más frecuente en varones jóvenes de entre 15 y 40 años. Suponen aproximadamente el 1-2 % de todas las neoplasias en el sexo masculino y hasta el 95 % de los tumores testiculares primarios (1). Aunque su incidencia es baja en comparación con otros tipos de cáncer, su relevancia clínica es significativa debido a su presentación en una población joven y a su alta tasa de curabilidad, que supera el 95 % en casos diagnosticados en etapas tempranas gracias a los avances en el tratamiento con cirugía y quimioterapia basada en cisplatino. En las últimas décadas se ha observado un aumento notable en la incidencia de esta enfermedad, especialmente en países desarrollados, aunque las causas subyacentes aún no se comprenden por completo (2).

Los tumores testiculares de células germinales se clasifican en dos grandes grupos según su histología y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS): seminomas y no seminomas, con diferencias en su presentación clínica, pronóstico y respuesta terapéutica. Los seminomas constituyen aproximadamente el 55 % de los casos y suelen presentarse en hombres entre los 30 y los 40 años. Se caracterizan por un crecimiento más lento y una mayor sensibilidad a los tratamientos. Histológicamente, se caracteriza por la presencia de células uniformes con citoplasma claro y un infiltrado linfocitario característico. Por otro lado, los no seminomas representan el 45 % restante y afectan a una población más joven (20-35 años). Son tumores más agresivos y suelen diagnosticarse en estadios más avanzados. Incluyen subtipos como carcinoma embrionario, teratoma, tumor del saco vitelino y coriocarcinoma, que pueden presentarse de forma pura o como tumores mixtos (3).

La mayoría de los tumores de células germinales testiculares tienen su origen en la neoplasia de células germinales *in situ*, una lesión precursora en la que las células germinales adquieren alteraciones genéticas y epigenéticas que promueven su transformación maligna. Entre estas alteraciones, destaca la ganancia del brazo corto del cromosoma 12 [*i(12p)*], una anomalía citogenética característica que favorece la proliferación celular y la resistencia a la apoptosis, lo que facilita la progresión tumoral. Además, se han identificado modificaciones en vías claves de señalización, como la activación aberrante de KIT en los seminomas y alteraciones en las rutas MAPK y PI3K/AKT en tumores no seminomatosos, lo que contribuye a la heterogeneidad molecular y al comportamiento clínico de estos tumores (4).

El tumor germinal testicular se diagnostica con mayor frecuencia en estadios localizados (I), que representan más del 70 % de los casos en países desarrollados. Sin embargo, hasta un 30 % de los pacientes debuta con en-

fermedad metastásica (estadios II-III). Los síntomas de presentación más frecuentes incluyen el aumento indoloro del tamaño testicular, la presencia de una masa escrotal y, en casos avanzados, síntomas relacionados con la diseminación metastásica, como dolor lumbar (por afectación retroperitoneal) o síntomas respiratorios (en caso de metástasis pulmonares). El diagnóstico se basa en la exploración física, la ecografía testicular y la determinación de marcadores tumorales séricos (alfafetoproteína, beta-hCG y LDH), que permiten orientar el tipo histológico y la extensión de la enfermedad (5,6).

Este tipo de neoplasia es más prevalente en varones jóvenes, con una mayor incidencia entre los 20 y los 40 años, y presenta una marcada variabilidad geográfica. Su incidencia es más elevada en los países escandinavos y del norte de Europa, mientras que es relativamente baja en Asia y África. Entre los factores identificados de riesgo, destacan la historia de criptorquidia, la disgenesia gonadal, antecedentes familiares de tumores germinales y la neoplasia testicular de células germinales *in situ*. También se han propuesto otros factores ambientales y hormonales, aunque su impacto en la patogénesis aún no está completamente esclarecido (7).

A pesar de su baja mortalidad, el impacto psicosocial del CGT es significativo, ya que afecta a hombres en edad reproductiva, lo que hace fundamental considerar aspectos como la preservación de la fertilidad antes del inicio del tratamiento.

FACTORES ETIOLÓGICOS Y GENÉTICOS

Los tumores germinales testiculares constituyen la neoplasia maligna más frecuente en varones jóvenes entre los 15 y los 40 años, con una etiopatogenia multifactorial en la que convergen determinantes genéticos, alteraciones del desarrollo embrionario, influencias hormonales y exposiciones ambientales. La mayoría de los tumores de células germinales testiculares se origina a partir de la neoplasia de células germinales *in situ*, una lesión preinvasiva derivada de gonocitos fetales que no han completado su proceso de diferenciación hacia espermatogonias. Estas células conservan características pluripotenciales, expresando marcadores típicos como OCT3/4, NANOG o PLAP, y permanecen en un estado latente hasta la activación tumoral pospuberal. La transición de neoplasia de células germinales *in situ* a tumor invasivo parece estar mediada por señales hormonales, epigenéticas y microambientales propias del entorno testicular maduro, aunque los factores desencadenantes precisos aún no se comprenden completamente (7).

A nivel molecular, se ha descrito de forma consistente la ganancia del brazo corto del cromosoma 12 [*i(12p)*] como alteración citogenética patognomónica de los tumores germinales testiculares, tanto seminomas como no seminomas. Esta ganancia se asocia con un fenotipo altamente proliferativo y con el mantenimiento de la pluripotencia y suele ir acompañada de sobreexpresión de genes como *KRAS*, *CCND2*, *STELLA* o *NANOG*, implicados en la transformación maligna y en el mantenimiento de la célula madre germinal (7,8). Además, se ha observado un patrón característico de aneuploidía, con hipotriploidía en los no seminomas e hipertriploidía en los seminomas, así como ganancias recurrentes en los cromosomas 7, 8, 21 y X (8).

En los últimos años, los estudios de asociación genómica amplia (GWAS) han identificado múltiples loci de susceptibilidad genética para los tumores germinales testiculares, muchos de ellos relacionados con vías claves en el desarrollo y en la migración de las células germinales primordiales. Entre los genes implicados destacan *KITLG*, *SPRY4*, *BAK1*, *TERT*, *ATF7IP* y *DMRT1*, todos ellos vinculados a procesos como la señalización de c-KIT, la pluripotencia o la regulación telomérica (8). En este contexto, un estudio español reciente basado en secuenciación de exoma completo en familias con tumores germinales testiculares identificó además tres nuevas variantes de riesgo en los genes *PLEC*, *EXO5* y *DNAH7*, cuyos productos proteicos participan en funciones críticas como la reparación del ADN, la estructura del citoesqueleto y el movimiento espermático (9). En conjunto, estos hallazgos apoyan una base poligénica para la susceptibilidad al tumor germinal testicular, con un patrón de herencia complejo, en el que los antecedentes familiares de primer grado incrementan el riesgo entre 4 y 8 veces respecto a la población general (9,10).

Entre los factores del desarrollo testicular, la criptorquidia es el más consistentemente asociado con el riesgo de tumores germinales testiculares, con un aumento relativo estimado entre 2 y 8 veces. Este riesgo es mayor cuando el testículo no descendido es intraabdominal, cuando la corrección quirúrgica (orquidopexia) se realiza tras la pubertad o si la criptorquidia es bilateral (11,12). Estudios recientes han confirmado que, incluso después de la orquidopexia en la infancia, persiste una predisposición tumoral atribuida a alteraciones epigenéticas y a la persistencia de gonocitos con fenotipo tumoral. En un análisis molecular de 2023 se observaron en tejidos testiculares criptorquídicos marcadores similares a los de tumores germinales, incluyendo la expresión de *POU5F1*, *PLAP*, *KIT* y microARN específicos, como hsa-miR-371-373, lo que sugiere una transición molecular temprana hacia el fenotipo tumoral (13).

La disgenesia gonadal, la infertilidad y las malformaciones del tracto urogenital, como las hipospadias y la hernia

inguinal, se han asociado de forma consistente con un mayor riesgo de tumores de células germinales testiculares. Estas entidades se agrupan bajo el paraguas conceptual del síndrome de disgenesia testicular, un modelo etiopatogénico que integra alteraciones estructurales y funcionales del desarrollo testicular bajo una causa común: una disrupción endocrina durante etapas críticas de la vida fetal inducida por factores genéticos, epigenéticos y ambientales, especialmente disruptores endocrinos (14). Este modelo ha cobrado relevancia en los últimos años en paralelo al aumento de problemas de salud reproductiva masculina descritos en diversos países.

En sus formas más severas, el síndrome de disgenesia testicular se manifiesta como trastornos del desarrollo sexual, tales como el síndrome de Klinefelter (47,XXY) o el mosaicismo cromosómico 45,X0/46,XY. Estos pacientes presentan testículos con anomalías estructurales del desarrollo, criptorquidia, fenotipos sexuales ambiguos y, en muchos casos, regresión testicular parcial o completa. Se ha demostrado que estas condiciones conllevan un riesgo especialmente elevado de neoplasias germinales, particularmente gonadoblastomas y neoplasias de células germinales *in situ* (GCNIS), que constituyen las lesiones precursoras de los tumores invasivos (15). Cabe destacar que incluso en varones sin anomalías fenotípicas evidentes se han identificado hallazgos histológicos compatibles con disgenesia testicular, lo que sugiere que este síndrome podría representar un espectro más amplio de alteraciones en el desarrollo gonadal.

En el extremo menos severo de este espectro se encuentra la infertilidad masculina, entendida no solo como una consecuencia del síndrome de disgenesia testicular, sino también como una manifestación clínica de riesgo. Diversos estudios han documentado una mayor prevalencia de tumores germinales testiculares en hombres con disfunción reproductiva, especialmente aquellos con oligozoospermia o azoospermia. En algunos casos, biopsias testiculares realizadas por motivos reproductivos han revelado la presencia de GCNIS en pacientes asintomáticos, lo que sugiere que la infertilidad puede compartir con el tumor de células germinales una etiología común basada en alteraciones tempranas del desarrollo gonadal. La alteración del eje hipotálamo-hipófisis-testículo y la disfunción de las células de Sertoli y Leydig son mecanismos compartidos que refuerzan este vínculo (16).

En cuanto a las malformaciones del tracto urogenital, múltiples evidencias respaldan la asociación entre la hipospadias y la hernia inguinal, con un aumento del riesgo de tumores germinales testiculares, incluso en ausencia de criptorquidia. En un estudio sueco de base poblacional, con más de 6500 casos de pacientes con tumores de células germinales, la hipospadias se asoció a un *odds*

ratio (OR) de 2,41 (IC 95 %: 1,27-4,57), mientras que la hernia inguinal presentó un OR de 1,37 (IC 95 %: 1,11-1,68). Ambas asociaciones son estadísticamente significativas e independientes (17). Estos resultados se mantuvieron tras ajustar por otros defectos congénitos, como criptorquidia y malformaciones urinarias, lo que refuerza la hipospadias y la hernia inguinal como factores de riesgo para el desarrollo de tumores germinales testiculares. Además, los análisis estratificados por subtipo histológico mostraron que estas asociaciones eran más marcadas en los seminomas, lo que sugiere mecanismos diferenciados según el tipo tumoral.

Desde una perspectiva fisiopatológica, el síndrome de disgenesia testicular plantea que la exposición a agentes ambientales con actividad hormonal durante ventanas críticas del desarrollo fetal puede interferir con la programación endocrina testicular, lo que favorece la aparición de alteraciones estructurales y funcionales en el desarrollo gonadal. Entre estos agentes destacan los disruptores endocrinos, compuestos exógenos capaces de interferir con el sistema hormonal, como los ftalatos, los bisfenoles, los pesticidas organoclorados, los retardantes de llama y los compuestos perfluorados. Su implicación en la génesis del síndrome de disgenesia testicular ha sido respaldada por estudios experimentales en modelos animales, en los que la exposición prenatal a ftalato de dibutilo ha inducido criptorquidia, hipospadias, disminución del número de células germinales y alteraciones en la arquitectura testicular (18,19). Además, una revisión sistemática y metaanálisis reciente ha evidenciado que la exposición materna a mezclas de disruptores endocrinos durante el embarazo se asocia con un aumento significativo del riesgo de tumores germinales testiculares en la descendencia masculina, con una relación dosis-respuesta especialmente marcada para tumores no seminomatosos. En contraste, la exposición posnatal en adultos mostró resultados inconsistentes, lo que refuerza la hipótesis de que el período prenatal representa una ventana crítica de susceptibilidad biológica para la carcinogénesis testicular (20).

El posible papel de las infecciones virales en la patogénesis de los tumores testiculares de células germinales ha sido objeto de creciente interés, especialmente por la edad temprana de aparición de estos tumores, su expresión frecuente de p53 y la inmunoprivilegiada condición del testículo. Se han estudiado diversos virus, entre ellos, Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), parvovirus B19 y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aunque con resultados dispares. El EBV ha mostrado en varios estudios una asociación significativa con los tumores de células germinales testiculares. Un metaanálisis reciente reportó un *odds ratio* de 7,38 para EBV en pacientes con tumores testiculares, particularmente seminomas

(21), apoyado por niveles elevados de IgG en estos pacientes (22). Se ha propuesto que su acción podría mediar por la inactivación de p53 y la alteración de la apoptosis. No obstante, estudios moleculares han detectado ADN de EBV solo en células inmunitarias peritumorales, lo que sugiere un papel más indirecto (23).

Respecto al CMV, los hallazgos han sido menos concluyentes. Un estudio prospectivo no encontró una asociación significativa con el riesgo de tumores germinales testiculares (24). En contraste, el parvovirus B19 ha mostrado una elevada prevalencia en tejidos tumorales testiculares (85 %), sin detección en testículos normales, lo que sugiere una posible persistencia viral asociada al microambiente tumoral, aunque sin evidencia de infección activa (23). Por su parte, el VIH se ha vinculado a un aumento de la incidencia de seminomas en pacientes seropositivos, posiblemente debido a la inmunosupresión más que a un efecto viral directo (21). En conjunto, aunque no se ha establecido una relación causal directa, estos virus podrían actuar como cofactores en la transformación tumoral, especialmente en contextos de susceptibilidad genética, disgenesia testicular o inmunocompromiso. Se requieren estudios funcionales y moleculares más amplios para esclarecer su verdadero impacto en la carcinogénesis testicular.

En conjunto, la evidencia actual respalda una etiopatogenia compleja y multifactorial para los tumores germinales testiculares, en la que convergen de forma integrada predisposición genética, alteraciones del desarrollo embrionario del testículo, exposiciones hormonales exógenas durante la vida fetal y, en menor medida, ciertos agentes infecciosos. La identificación de variantes genéticas de riesgo, la implicación de la neoplasia de células germinales *in situ* como lesión precursora común y el reconocimiento del síndrome de disgenesia testicular como modelo etiológico unificador han permitido avanzar significativamente en la comprensión de los mecanismos subyacentes a estos tumores. No obstante, persisten interrogantes relevantes sobre los factores que modulan la transición de estados preinvasivos a enfermedad clínica, el papel de la susceptibilidad ambiental y epigenética y la posible participación de cofactores infecciosos en contextos de inmunosupresión o disgenesia gonadal (Fig. 1).

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER TESTICULAR EN ESPAÑA

El cáncer germinal testicular representa la neoplasia maligna sólida más frecuente en varones jóvenes de entre 15 y 40 años y su relevancia epidemiológica ha ido en aumento en las últimas décadas. Aunque se trata de una

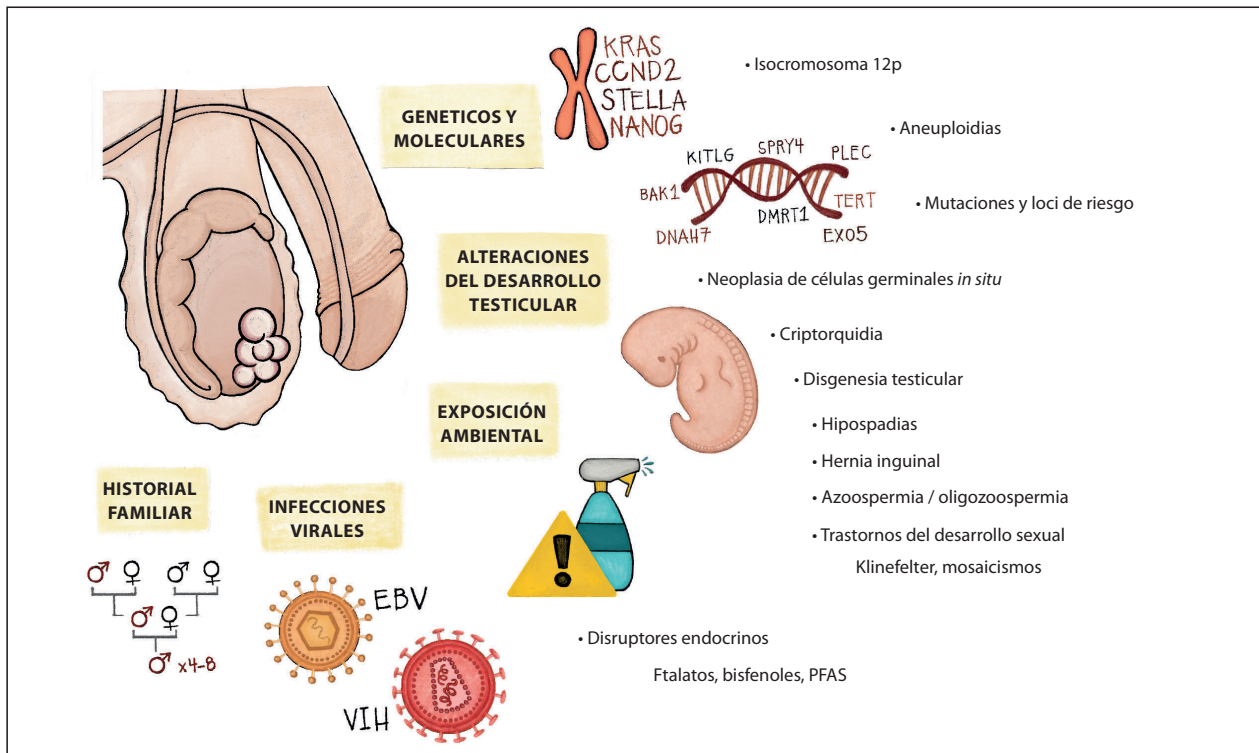


Fig. 1.

entidad infrecuente en términos absolutos, su incidencia ha crecido de manera sostenida en numerosos países occidentales, y España no ha sido una excepción. Esta tendencia, junto con la elevada tasa de curación y el impacto psicosocial en una población en edad reproductiva, ha situado al tumor de células germinales testiculares como una prioridad en los estudios oncológicos de vigilancia poblacional.

Según datos del estudio Global Burden of Disease (GBD), entre 1990 y 2019 la incidencia del cáncer testicular en España aumentó de forma significativa: pasó de 3,09 a 5,40 casos cada 100 000 varones, lo que representa una tasa de cambio anual del 1,9 % (2). Esta evolución se ha acompañado de una disminución progresiva de la mortalidad, que se redujo de 0,34 a 0,26 por cada 100 000 en ese mismo periodo, con una reducción media anual del 0,8 %. El análisis por cohorte de nacimiento mostró que el aumento de incidencia se ha concentrado especialmente en las generaciones nacidas a partir de 1935 y se ha mantenido estable o incluso creciente en las cohortes más recientes, lo que sugiere la intervención de factores ambientales o endocrinos tempranos, probablemente durante la vida fetal o en la infancia.

Este patrón de aumento sostenido también se ha confirmado en estudios clínicos y epidemiológicos a nivel nacional y autonómico. En un análisis retrospectivo de 536 pacientes diagnosticados entre 1991 y 2010 en un hospi-

tal terciario español, se observó un incremento constante de los casos de neoplasias germinales testiculares, con una mediana de edad al diagnóstico de 33 años y una distribución histológica del 53,7 % para seminomas y del 46,3 % para no seminomas (25). El crecimiento fue más pronunciado para los seminomas, especialmente a partir de la segunda mitad de los años noventa, lo que concuerda con tendencias descritas en países del norte de Europa, como Dinamarca y Noruega. Estos países han mostrado históricamente las tasas más altas de tumores de células germinales testiculares, con más de 10 casos por cada 100 000 varones, seguidos de Alemania, Suiza y el Reino Unido. España, aunque con cifras intermedias, se alinea con países del sur de Europa como Italia y Francia, pero con un crecimiento proporcional más marcado en los últimos 30 años.

En un estudio de base poblacional realizado en la Comunidad de Madrid entre 1991 y 2005, se evidenció un aumento de la incidencia desde 0,84 a 1,91 por cada 100 000 varones, con un pico de hasta 6,77 en 2003 (26). El análisis de tendencias mostró un incremento anual ajustado (APC) del 2,39 %, más acusado en los tumores no seminomatosos (APC = 12,74 %) que en los seminomas (APC = 6,06 %). Este patrón sugiere la coexistencia de factores etiológicos comunes a ambos subtipos, pero también posibles diferencias biológicas o ambientales que condicionan su distribución por edad: mientras que los no seminomas se presentan típicamen-

te en hombres más jóvenes (media de 24 años), los seminomas son más frecuentes en la tercera década de vida (media de 31 años).

A nivel nacional, los registros de cáncer de base poblacional indican que la incidencia bruta se encuentra actualmente en torno a los 5-6 casos por cada 100 000 varones, con ligeras variaciones regionales. La supervivencia relativa a cinco años para los pacientes diagnosticados de neoplasia germinal testicular se sitúa en el 95 %, una de las más elevadas entre todos los tipos de cáncer, superada solo por algunos tumores cutáneos (27,28). Esta supervivencia refleja los avances logrados en el tratamiento multimodal de estos tumores, que incluye orquiectomía, quimioterapia basada en cisplatino y estrategias de seguimiento personalizado. Sin embargo, las diferencias en la supervivencia pueden variar ligeramente según el estadio al diagnóstico, el subtipo histológico y las características individuales del paciente.

El análisis de los patrones de presentación clínica también ofrece información valiosa sobre las tendencias epidemiológicas. En un estudio multicéntrico español sobre 182 pacientes, el 87,4 % de los casos se presentaron como masa testicular (el dolor testicular fue el segundo síntoma más común). Solo el 7,7 % de los pacientes fueron diagnosticados en estadio IIC o III, lo que indica una mejora en el acceso diagnóstico y en la concienciación clínica (2). La distribución por tipo histológico fue similar a otros estudios nacionales, con un predominio de seminomas (56 %) y un patrón de diagnóstico más precoz que en décadas anteriores.

Desde un punto de vista temporal, los estudios sugieren una transición epidemiológica. Durante las décadas de los años sesenta y setenta del siglo pasado, la incidencia de neoplasias germinales testiculares en España era relativamente baja, lo que reflejaba tanto una menor detección como un menor nivel de exposición a factores de riesgo. A partir de los años ochenta del siglo pasado, y especialmente en la década de los noventa y en la del 2000, se produjo un cambio evidente, con aumento tanto de la incidencia como de los diagnósticos en estadios precoces. Esto ha coincidido con un mejor acceso a la atención especializada, campañas de educación en salud sexual y mayor disponibilidad de pruebas de imagen testicular (26).

Este aumento observado en España se enmarca en un patrón común a muchos países desarrollados, donde los nacidos después de 1950 presentan mayor riesgo de CGT. Se ha sugerido que este aumento podría estar relacionado con una mayor prevalencia de criptorquidia, cambios en la fertilidad masculina o mayor exposición prenatal a disruptores endocrinos (29,30). Sin embargo, la evidencia aún es insuficiente para establecer relaciones

causales firmes. A diferencia de otros tumores, no se han identificado con claridad factores modificables de riesgo que justifiquen este aumento, lo que ha motivado el interés por investigar interacciones entre la susceptibilidad genética y las exposiciones tempranas.

En términos pronósticos, España presenta cifras equiparables a las de los países con mayor desarrollo en atención oncológica, con una tasa de mortalidad ajustada notablemente baja. La supervivencia relativa a cinco años para el cáncer germinal testicular se aproxima al 95 %, entre las más altas de todas las neoplasias malignas en adultos jóvenes (28). No obstante, diversos estudios han puesto de manifiesto la existencia de desigualdades regionales en el acceso a tratamientos de alta complejidad y en los tiempos de derivación a unidades especializadas de oncología médica o cirugía urológica oncológica, factores que pueden repercutir en los resultados clínicos y en la calidad de vida de los pacientes (27). En este contexto, resulta prioritario consolidar y reforzar las redes asistenciales multidisciplinares, así como optimizar los programas de seguimiento activo, particularmente en pacientes jóvenes y en aquellos con mayor riesgo de recaída, con el fin de garantizar una atención equitativa, eficiente y basada en la mejor evidencia disponible.

Según las últimas estimaciones de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), en el año 2025 se diagnosticarán 1677 nuevos casos de cáncer testicular en España, lo que representa una ligera tendencia ascendente respecto a años anteriores. Aunque continúa siendo una neoplasia poco frecuente en términos absolutos, sigue siendo el tumor maligno más común en varones jóvenes entre los 15 y 40 años. Esta incidencia se enmarca en el patrón observado en otros países desarrollados y refuerza la necesidad de mantener estrategias de concienciación y de diagnóstico precoz para asegurar tasas elevadas de curación. La supervivencia relativa a cinco años en España para el cáncer testicular se sitúa por encima del 90 %, lo que refleja el éxito del tratamiento multimodal en estadios precoces (Sociedad Española de Oncología Médica [SEOM] y REDECAN, 2025) (Fig. 2).

En resumen, la epidemiología del cáncer germinal testicular en España refleja una tendencia creciente de incidencia similar a la observada en otros países europeos, con una mortalidad en descenso y una supervivencia elevada. La aparición de casos en edades tempranas, el predominio de seminomas y la mejora en el diagnóstico precoz son características destacadas del patrón epidemiológico nacional. Pese a estos avances, el continuo incremento de la incidencia y la falta de factores de riesgo claramente modificables exigen una investigación etiológica más profunda, así como el fortalecimiento de

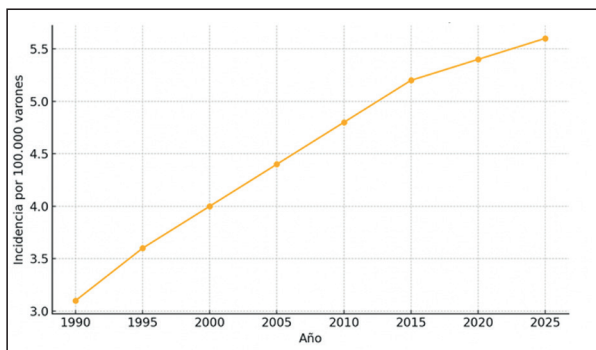


Fig. 2. Evolución estimada de la incidencia del cáncer testicular en España entre 1990 y 2025 (casos por cada 100 000 varones). Datos adaptados de Global Burden of Disease Study, REDECAN y SEOM (2025) (31).

los registros poblacionales y de estudios colaborativos que integren genética, exposiciones ambientales y determinantes sociales de la salud.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el cáncer germinal testicular ha mostrado en España un aumento progresivo de su incidencia en las últimas décadas, siguiendo un patrón similar al de otros países europeos. Aunque sigue siendo un tumor poco frecuente en términos absolutos, su impacto es relevante debido a que afecta a varones jóvenes y por su elevada tasa de curación. La evidencia actual apunta a una etiología compleja en la que intervienen factores genéticos, alteraciones del desarrollo testicular y exposiciones ambientales durante etapas tempranas del desarrollo, especialmente durante la vida fetal. El síndrome de disgenesia testicular se ha propuesto como un modelo que integra muchas de estas alteraciones, vinculando anomalías del desarrollo gonadal con un mayor riesgo de neoplasia. A pesar de los avances en el tratamiento y en el diagnóstico precoz, la persistencia del aumento de casos y la ausencia de factores de riesgo claramente modificables hacen necesario seguir profundizando en los mecanismos implicados en la aparición de estos tumores, así como en el refuerzo de la vigilancia epidemiológica y en los estudios que combinen datos genéticos, clínicos y ambientales.

BIBLIOGRAFÍA

- Rajpert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K, Jewett MAS, Bokemeyer C. Testicular germ cell tumours. *The Lancet* 2016;387(10029):1762-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00991-5
- Cayuela L, Cabrera Fernández S, Pereyra-Rodríguez JJ, Hernández-Rodríguez JC, Cayuela A. Rising testicular cancer incidence in Spain despite declining mortality: an age-period-cohort analysis.

- Actas Urológicas Españolas (English Edition) 2024;48(8):596-602. DOI: 10.1016/j.acuroe.2024.05.003
- Moch H, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2022;82(5):458-68. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.06.016
- Fichtner A, Zschäbitz S, Nettersheim D, Bremmer F. (Epi)genetic and Genomic Features of Pediatric and Adult Germ Cell Tumors. In: Saunders WB (editor). *Surgical Pathology Clinics* 2025;18(1):63-74. DOI: 10.1016/j.path.2024.08.005
- Murray MJ, Huddart RA, Coleman N. The present and future of serum diagnostic tests for testicular germ cell tumours. *Nature Reviews Urology* 2016;13(12):715-25. DOI: 10.1038/nrurol.2016.170
- Stephenson A, Bass EB, Bixler BR, Daneshmand S, Kirkby E, Mariani A, et al. Diagnosis and Treatment of Early-Stage Testicular Cancer: AUA Guideline Amendment 2023. *J Urol* 2024;211(1):20-5. DOI: 10.1097/JU.0000000000003694
- Looijenga LHJ, Stoop H, De Leeuw HPJC, De Gouveia Brazao CA, Gillis AJM, Van Roozendaal KEP, et al. POU5F1 (OCT3/4) identifies cells with pluripotent potential in human germ cell tumors. *Cancer Research* 2003;63(9):2244-50.
- Gilbert D, Rapley E, Shipley J. Testicular germ cell tumours: Pre-disposition genes and the male germ cell niche. *Nature Reviews Cancer* 2011;11(4):278-88. DOI: 10.1038/nrc3021
- Paumard-Hernández B, Calvete O, Inglada Pérez L, Tejero H, Al-Shahrour F, Pita G, et al. Whole exome sequencing identifies PLEC, EXO5 and DNAH as novel susceptibility genes in testicular cancer. *Int J Can* 2018;143(8):1954-62. DOI: 10.1002/ijc.31604
- Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004;22(1):2-14. DOI: 10.1007/s00345-004-0398-8
- Florou M, Tsilidis KK, Siomou E, Koletsis T, Syrioti A, Spyridakis I, et al. Orchidopexy for congenital cryptorchidism in childhood and adolescence and testicular cancer in adults: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Pediatrics* 2023;182(6):2499-507. DOI: 10.1007/s00431-023-04947-9
- Lip SZL, Murchison LED, Cullis PS, Govan L, Carachi R. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. *Archives of Disease in Childhood* 2013;98(1):20-6. DOI: 10.1136/archdischild-2012-302051
- García-Andrade F, Viguera-Villaseñor RM, Chávez-Saldaña MD, Rojas-Castañeda JC, Bahena-Ocampo IU, Aréchaga-Ocampo E, et al. Molecular Characterization of Patients with Cryptorchidism: Preliminary Search for an Expression Profile Related to That of Testicular Germ-Cell Tumors. *Diagnostics* 2023;13(18):3020. DOI: 10.3390/diagnostics13183020
- Virtanen HE, Rajpert-De Meyts E, Main KM, Skakkebaek NE, Toppari J. Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2005;207(Suppl.2):501-5. DOI: 10.1016/j.taap.2005.01.058
- Jørgensen A, Lindhardt Johansen M, Juul A, Skakkebaek NE, Main KM, Rajpert-De Meyts E. Pathogenesis of germ cell neoplasia in testicular dysgenesis and disorders of sex development. *Seminars in Cell and Developmental Biology* 2015;45:124-37. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.09.013
- Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems. *Clinical Endocrinology* 2009;71(4):459-65. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03545.x
- Trabert B, Zugna D, Richiardi L, McGlynn KA, Akre O. Congenital malformations and testicular germ cell tumors. *Int J Cancer* 2013;133(8):1900-4. DOI: 10.1002/ijc.28207
- Martin OV, Shialis T, Lester JN, Scrimshaw MD, Boobis AR, Voulvoulis N. Testicular Dysgenesis Syndrome and the Estrogen Hypothesis: A Quantitative Meta-Analysis. *Environmental Health Perspectives* 2008;116(2):149-57. DOI: 10.1289/ehp.10545
- Sharpe RM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects.

- Fertility and Sterility 2008;89(2):e33-8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.026
20. Bräuner EV, Lim YH, Koch T, Uldbjerg CS, Gregersen LS, Pedersen MK, et al. Endocrine Disrupting Chemicals and Risk of Testicular Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2021;106(12):E4834-60. DOI: 10.1210/clinem/dgab523
 21. Garolla A, Vitagliano A, Muscianisi F, Valente U, Ghezzi M, Andrisani A, et al. Role of Viral Infections in Testicular Cancer Etiology: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology* 2019;10. DOI: 10.3389/fendo.2019.00355
 22. Yousif L, Hammer GP, Blettner M, Zeeb H. Testicular cancer and viral infections: a systematic literature review and meta-analysis. *J Med Virol* 2013;85(12):2165-75. DOI: 10.1002/jmv.23704
 23. Gray A, Guillou L, Zufferey J, Rey F, Kurt AM, Jichlinski P, et al. (1998). Persistence of parvovirus B19 DNA in testis of patients with testicular germ cell tumours. *J General Virol* 2013;79(3):573-9. DOI: 10.1099/0022-1317-79-3-573
 24. Akre O, Lipworth L, Tretli S, Linde A, Engstrand L, Adami HO, et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in relation to testicular-cancer risk: a nested case-control study. *Int J Cancer* 1999;82(1):1-5. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19990702)82:1<aid-ijc1>3.0.co;2-l
 25. Moreno A, Domínguez A, Alpuente C, Hernando A, Torres J, Cabrera JA. Clinical presentation features of testicular cancer in public hospitals in the Autonomous Community of Madrid, Spain. *Actas Urol Esp* 2015;39(1).
 26. Llanes González L, Luján Galán M, Rodríguez García N, García Tello A, Berenguer Sánchez A. Tendencia en la incidencia del cáncer testicular de células germinales en un área sanitaria española de 300.000 habitantes (1991-2005). *Actas Urológicas Españolas* 2008;32(7):691-5. DOI: 10.1016/S0210-4806(08)73916-0
 27. Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galceran J, Martínez R, Marcos-Gragera R, et al. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol* 2010;21:iii21-9. DOI: 10.1093/annonc/mdq082
 28. Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, Marcos-Gragera R, Carulla M, Chirlaque M-D, et al. Cancer Survival in Adults in Spain: A Population-Based Study of the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN). *Cancers* 2022;14(10):2441. DOI: 10.3390/cancers14102441
 29. Bray F, Richiardi L, Ekbom A, Pukkala E, Cuninkova M, Møller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: Continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer* 2006;118(12):3099-111. DOI: 10.1002/ijc.21747
 30. Trabert B, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973-2007. *Andrology* 2015;3(1):4-12. DOI: 10.1111/andr.293
 31. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y REDECAN. Las cifras del cáncer en España 2025; 2025.

Tratamiento quirúrgico de los tumores testiculares

Surgical treatment of testicular tumours

Esther García Rojo, Javier Romero Otero

Hospital Universitario HM Sanchinarro. Madrid

Resumen

La cirugía es la base del tratamiento del cáncer testicular. Ha evolucionado notablemente, lo que mejorado la curación y ha reducido la morbilidad. La orquiectomía radical sigue siendo el tratamiento estándar, con tasas de supervivencia superiores al 95 % en estadios iniciales. La cirugía conservadora es una opción en casos seleccionados (tumores pequeños, bilaterales o testículo único), preservando función hormonal y fertilidad.

La linfadenectomía retroperitoneal es clave en tumores no seminomatosos metastásicos. Las técnicas mínimamente invasivas (laparoscopia y cirugía robótica) han reducido complicaciones sin comprometer los resultados. En enfermedad avanzada, la cirugía posquimioterapia mejora la supervivencia. La preservación de la fertilidad es un reto central. Se recomienda la criopreservación de espermatozoides antes del tratamiento. El uso de prótesis testiculares ayuda a mejorar la imagen corporal.

El seguimiento estrecho con marcadores tumorales y de imagen es esencial para detectar recurrencias. La combinación de cirugía, quimioterapia y seguimiento riguroso permite alcanzar tasas excelentes de curación.

Palabras clave:

Cáncer de testículo.
Cirugía. Orquiectomía radical.

Abstract

Surgery remains the cornerstone of testicular cancer treatment and has significantly evolved, improving cure rates and reducing morbidity. Radical orchiectomy is the standard procedure, with survival rates over 95 % in early stages. Conservative surgery is a viable option in selected cases (small tumours, bilateral disease, or solitary testicle), allowing preservation of hormonal and reproductive function.

Retroperitoneal lymph node dissection remains crucial in metastatic non-seminomatous tumours. Minimally invasive techniques, such as laparoscopy and robotic surgery, have reduced complications without compromising oncological outcomes. Post-chemotherapy surgery in advanced disease has shown to improve long-term survival.

Fertility preservation is a key challenge; sperm cryopreservation is recommended before treatment, as both surgery and chemotherapy can affect spermatogenesis. Testicular prostheses improve body image and reduce psychological impact.

Close follow-up with tumour markers and imaging is essential to detect recurrences. The combination of surgery, chemotherapy, and strict surveillance leads to excellent oncological and functional outcomes.

Keywords:

Testicular cancer.
Surgery. Radical orchiectomy.

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

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

García Rojo E, Romero Otero J. Tratamiento quirúrgico de los tumores testiculares. Rev Cáncer 2025;39(1):9-17

DOI: 10.20960/revcancer.00109

Correspondencia:

Esther García Rojo. Hospital Universitario HM Sanchinarro. C/ de Oña, 10. 28050 Madrid
e-mail: esther.garcia@rocclinic.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer testicular es una neoplasia relativamente rara que representa aproximadamente el 1 % de todos los cánceres en hombres, pero es el tumor sólido más común en varones jóvenes entre los 15 y los 35 años (1). Su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas, especialmente en países desarrollados, con las tasas más altas registradas en Europa del norte (2). A pesar de su baja frecuencia en términos absolutos, el cáncer testicular es clínicamente relevante debido a su excelente pronóstico y a las altas tasas de curación cuando se diagnostica y se trata de manera adecuada (3).

La gran mayoría de los tumores testiculares son tumores de células germinales (GCT, por sus siglas en inglés), que representan aproximadamente el 95 % de los casos. Estos tumores se dividen en dos grandes categorías: seminomas y no seminomas. Esta clasificación es fundamental porque determina el enfoque terapéutico, ya que los seminomas tienden a ser más sensibles a la radioterapia y a la quimioterapia, mientras que los no seminomas pueden requerir un tratamiento quirúrgico más agresivo, como la disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales (RPLND) (4,5). Ha habido numerosas clasificaciones previas de tumores testiculares de una gran variedad de paneles y organizaciones. Durante muchos años, el panel británico de tumores testiculares fue ampliamente utilizado en muchos países (6). Actualmente, la clasificación más utilizada es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se actualizó en 2022 (7).

El desarrollo del cáncer testicular generalmente sigue una secuencia predecible, que comienza con la neoplasia intratubular de células germinales (neoplasia intraepitelial testicular [NIT]), una lesión precursora que, en ausencia de tratamiento, puede evolucionar hacia un tumor invasivo. En términos de diseminación, la vía linfática es la principal ruta de propagación. Afecta inicialmente a los ganglios linfáticos retroperitoneales, mientras que la diseminación hematogena puede ocurrir en estadios más avanzados, con metástasis principalmente en los pulmones, el hígado y el cerebro (8,9).

La tasa de progresión de la enfermedad varía en función del tipo histológico del tumor. En los seminomas, la progresión tiende a ser más lenta y predecible, mientras que en los no seminomas puede mostrar un crecimiento más agresivo y heterogéneo. Dentro de los no seminomas, ciertos subtipos, como el coriocarcinoma, presentan un comportamiento clínico especialmente agresivo, con alta propensión a la diseminación metastásica temprana.

El cáncer testicular se presenta principalmente con un aumento indoloro del volumen testicular. Sin embargo, en

algunos casos, puede manifestarse con dolor testicular, sensación de pesadez en el escroto o, en estadios avanzados, síntomas relacionados con metástasis, como dolor lumbar (por compromiso retroperitoneal), tos o disnea (por metástasis pulmonares) y síntomas neurológicos en casos raros de metástasis cerebrales (10).

La cirugía es el pilar del tratamiento del cáncer testicular y se emplea en diferentes fases de la enfermedad. La orquiectomía radical es el procedimiento estándar para el diagnóstico y el tratamiento de los tumores testiculares localizados. En ciertos casos seleccionados, la cirugía conservadora (u *organ-sparing surgery* [OSS]) puede considerarse en pacientes con lesiones posiblemente benignas, tumores pequeños o testículos únicos (11).

En la enfermedad avanzada, la cirugía juega un papel clave en la resección de masas residuales posquimioterapia, especialmente en tumores no seminomas. Además, la disección de ganglios linfáticos retroperitoneales (RPLND) sigue siendo una opción fundamental en casos seleccionados de tumores metastásicos (12,13).

El abordaje quirúrgico ha evolucionado significativamente en las últimas décadas con el desarrollo de técnicas mínimamente invasivas, como la cirugía laparoscópica y robótica, que han permitido reducir la morbilidad posoperatoria sin comprometer los resultados oncológicos.

Este artículo tiene como objetivo realizar una revisión del tratamiento quirúrgico del cáncer testicular abordando los principios básicos de la cirugía.

ORQUIECTOMÍA RADICAL

La orquiectomía radical inguinal es el tratamiento estándar y el pilar fundamental en el manejo del cáncer testicular. Su objetivo es la resección completa del testículo afectado junto con el cordón espermático, lo que evita la manipulación del tumor a nivel escrotal para reducir el riesgo de diseminación neoplásica (14). Este procedimiento no solo tiene una finalidad terapéutica, sino también diagnóstica, lo que permite la clasificación histológica del tumor y la determinación del tratamiento complementario en función del estadio de la enfermedad (11).

Técnica quirúrgica paso a paso

1. Preparación preoperatoria:
 - Profilaxis antibiótica con cefalosporinas de primera generación.
 - Evaluación de marcadores tumorales prequirúrgicos (AFP, β -hCG y LDH).

- Exámenes de imagen (TC de tórax, de abdomen y de pelvis).
- Consideración de criopreservación espermática, especialmente en pacientes con testículo único o antecedentes de infertilidad.
- 2. Anestesia y posicionamiento:
 - Se realiza con anestesia general.
 - El paciente se coloca en decúbito supino con las extremidades en ligera abducción.
- 3. Incisión y acceso:
 - Se realiza una incisión inguinal oblicua de unos 4-6 cm sobre el anillo inguinal externo. Si es necesario puede ampliarse para facilitar la extracción del testículo
 - Se identifican y se disecan las estructuras del cordón espermático.
- 4. Ligadura del cordón espermático:
 - Se liga con sutura no absorbible o clips vasculares para minimizar la diseminación tumoral.
 - Se corta el cordón a nivel del anillo inguinal interno.
- 5. Extracción del testículo:
 - Se extrae el testículo en bloque con el epidídimo y la túnica vaginal.
 - Se revisa la cavidad inguinal para descartar sangrado o estructuras residuales.
- 6. Cierre por planos:
 - Se reposicionan los tejidos, asegurando una hemostasia adecuada.
 - Cierre de la fascia y la piel con sutura reabsorbible.
- 7. Consideraciones posoperatorias:
 - Control del dolor con AINE y opioides suaves.
 - Reposo relativo y elevación del escroto durante 24-48 horas.

Indicaciones (15-19)

- Tumores testiculares sospechosos de malignidad.
- Lesiones intratesticulares de más de 2 cm con características ecográficas sospechosas.
- Tumores con marcadores tumorales elevados.
- Pacientes con metástasis retroperitoneales o pulmonares y testículo con imagen anormal.

Consideraciones estéticas y uso de prótesis testiculares

La pérdida de un testículo puede tener un impacto psicológico significativo en pacientes jóvenes. El uso de prótesis testiculares es una opción viable para mejorar la autoestima y la imagen corporal (20,21).

Tipos de prótesis

- Silicona rellena de gel (más común).
- Prótesis de solución salina (menos frecuentes, mayor tasa de contractura capsular).

Momento de la colocación

- *Inmediata*: durante la orquiectomía, si no hay sospecha de infección o de complicaciones.
- *Diferida*: a los 3-6 meses después de la cirugía si hay dudas sobre la necesidad de radioterapia o de quimioterapia.

Complicaciones de la prótesis

- Contractura capsular.
- Infección (recomendada profilaxis antibiótica).
- Malposición o desplazamiento.

Complicaciones posoperatorias y manejo

En la tabla I se recogen las complicaciones más frecuentes de la cirugía de orquiectomía radical, su frecuencia y su manejo (22).

Consideraciones hormonales y de fertilidad

Dado que la orquiectomía influye en la producción hormonal y en la fertilidad, se recomienda evaluar los niveles preoperatorios de testosterona y de hormona luteinizante (LH). Se aconseja la criopreservación de espermatozoides antes del tratamiento, especialmente en pacientes con testículo único o con alteraciones previas del esperma (11,23).

Tabla I. Complicaciones más frecuentes de la cirugía de orquiectomía radical

Complicación	Frecuencia	Manejo
Hematoma escrotal	5-10 %	Elevación del escroto, frío local, drenaje si es necesario
Infección de herida quirúrgica	2-5 %	Antibióticos, curas de la herida
Neuralgia inguinal	10 %	AINE, fisioterapia, bloqueo nervioso
Atrofia testicular contralateral	< 1 %	Evaluación endocrinológica, seguimiento hormonal
Alteraciones hormonales	5-20 %	Terapia de reemplazo con testosterona si es necesario

CIRUGÍA CONSERVADORA DEL TESTÍCULO
(TESTIS-SPARING SURGERY)

La cirugía conservadora del testículo (TSS) ha emergido como una alternativa viable a la orquiectomía radical en pacientes seleccionados con tumores testiculares de pequeño tamaño, con lesiones benignas o cuando la preservación testicular es prioritaria debido a la fertilidad o a la función endocrina (15,24-26).

Indicaciones de la cirugía conservadora del testículo

El uso de TSS en tumores testiculares malignos sigue siendo un tema controvertido. Sin embargo, en ciertas circunstancias, se considera una opción adecuada. Se plantea en los siguientes casos (27-30):

- Tumores pequeños, menores de 2 cm de diámetro y que representan menos del 50 % del volumen testicular (31).
- Tumores no palpables detectados incidentalmente mediante ecografía.
- Tumores en pacientes con testículo único (monorquidia) o tumores bilaterales sincrónicos o metacrónicos.
- Sospecha de tumor benigno según características de imagen y marcadores tumorales negativos (32-34).
- Pacientes con contraindicación de la terapia sustitutiva con testosterona debido a comorbilidades endocrinas.

Según las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU), la cirugía conservadora testicular se considera una opción viable para pacientes con tumores sospechosamente benignos o masas inciertas con marcadores tumorales negativos. Sin embargo, se enfatiza que la orquiectomía radical sigue siendo el tratamiento estándar preferido en pacientes con tumores testiculares probablemente malignos. No obstante, en casos de tumores bilaterales sincrónicos o tumores en un testículo único, puede considerarse la cirugía conservadora, pero únicamente junto con el examen intraoperatorio por congelación (*frozen section*). Estas guías señalan que es importante que los pacientes comprendan que existen datos limitados sobre la seguridad oncológica de la cirugía conservadora testicular y que las tasas de recurrencia local pueden alcanzar el 26,9 %. Además, debe informarse a los pacientes sobre la posible necesidad de radioterapia si la histología revela evidencia de neoplasia intratubular de células germinal. También se subraya que la cirugía conservadora testicular debe realizarse exclusivamente en centros médicos con experiencia (35).

Por su parte, las guías de la Asociación Americana de Urología (AUA) proponen la cirugía conservadora como una alternativa a la orquiectomía radical en pacientes con

tumores menores de 2 cm, resultados ecográficos o exploratorios ambiguos y marcadores tumorales negativos, testículo único o tumores bilaterales sincrónicos. No obstante, debe advertirse a los pacientes sobre los riesgos potenciales, como una mayor recurrencia, la necesidad de seguimiento estricto, el uso de radioterapia adyuvante para reducir la recurrencia local, el impacto de la radioterapia sobre la producción de esperma y de testosterona y la posibilidad de atrofia testicular que requiera terapia de reemplazo hormonal o conlleve subfertilidad/infertilidad. También se recomienda realizar biopsias del tejido testicular aparentemente normal durante la cirugía conservadora. Se desaconseja el abordaje transescrotal, ya que se asocia con mayores tasas de recurrencia (36) (Tabla II).

Tabla II. Criterios de elegibilidad para la cirugía conservadora del testículo

Factores del paciente	Factores del tumor
Niveles normales de testosterona y hormona luteinizante (LH)	Tumor < 2 cm o que afecta < 50 % del testículo
Testículo solitario funcional	Tumores bilaterales sincrónicos o metacrónicos
Tumores no palpables	Marcadores tumorales negativos
Deseo de preservar la fertilidad	Sin invasión de la red testicular

Técnica quirúrgica

La técnica de la TSS sigue principios oncológicos estrictos para minimizar el riesgo de recurrencia mientras se conserva el tejido testicular sano.

La primera descripción detallada de esta técnica quirúrgica la presentaron Stoll y cols. en 1986 (37). En ella, se describía cómo la ecografía de alta frecuencia podía utilizarse como sistema de guía para la enucleación de un tumor no palpable de células de Leydig. La metodología fue evolucionando con el tiempo, hasta culminar en 2002, cuando Hopps y Goldstein estandarizaron el procedimiento (38). Ellos introdujeron un sistema de magnificación para mejorar la detección y la extirpación completa de lesiones pequeñas no palpables.

1. *Abordaje quirúrgico.* Acceso inguinal para evitar la manipulación excesiva del escroto y reducir el riesgo de diseminación tumoral (39).
2. *Aislamiento del testículo.* Se realiza disección y exposición del testículo mediante incisión en la túnica albugínea.

3. *Localización de la lesión.* Puede usarse ecografía intraoperatoria o un microscopio quirúrgico para delimitar la lesión con precisión (39,40).
4. *Enucleación tumoral.* Se reseca el tumor con un margen de 2-5 mm de tejido sano alrededor de la lesión, preservando el parénquima testicular viable.
5. *Evaluación intraoperatoria.* Se realiza biopsia por congelación para determinar si la lesión es benigna o maligna y confirmar márgenes quirúrgicos negativos (41).
6. *Cierre y hemostasia.* Se utilizan técnicas de microcirugía para minimizar el daño vascular y reducir el riesgo de atrofia testicular posoperatoria.

Comparación con la orquiectomía radical

La orquiectomía radical sigue siendo el tratamiento estándar para la mayoría de los tumores testiculares malignos. Sin embargo, la TSS ofrece ventajas en pacientes seleccionados (Tabla III).

Resultados oncológicos y funcionales

Los resultados oncológicos de la TSS se han evaluado en diversos estudios, con tasas de recurrencia local de hasta el 26,9 % en algunos casos. Sin embargo, la mayoría de estas recurrencias puede manejarse con tratamiento adyuvante o vigilancia estrecha.

- Estudios retrospectivos han demostrado que la TSS en pacientes bien seleccionados tiene tasas de supervivencia libre de enfermedad comparables con la orquiectomía radical.
- Funcionalmente, la mayoría de los pacientes conservan la producción hormonal testicular posoperatoria. En la serie del Grupo Alemán de Cáncer Testicular, con 101 pacientes, el 83 % mantuvo niveles hormonales normales tras una media de 84 meses de seguimiento (16).
- En términos de fertilidad, la TSS es la única opción quirúrgica que permite preservar la capacidad de

producción espermática en hombres con tumores bilaterales o en testículo único (Tabla IV).

Complicaciones

- *Atrofia testicular.* Se ha reportado en hasta el 10 % de los casos debido a compromiso vascular intraoperatorio.
- *Recurrencia tumoral.* Ocurre en un 4-26,9 % de los pacientes, en función del uso del tratamiento adyuvante.
- *Necrosis testicular.* Relacionada con técnicas quirúrgicas inadecuadas o falta de irrigación posoperatoria.
- *Dolor posoperatorio.* Puede presentarse a corto plazo, pero es menos frecuente que en la orquiectomía.

Seguimiento posoperatorio

El seguimiento de pacientes sometidos a TSS es crucial para detectar recurrencias tempranas y evaluar la función testicular a largo plazo. Se recomienda:

- Ecografía testicular cada 3-6 meses durante los primeros 2 años.
- Determinación de marcadores tumorales (AFP, β -hCG y LDH) regularmente.
- Evaluación hormonal periódica para detectar hipogonadismo.
- Seguimiento a largo plazo con consulta anual y controles de imagen según riesgo individual.

LINFADENECTOMÍA RETROPERITONEAL EN EL CÁNCER TESTICULAR

La linfadenectomía retroperitoneal (L-RPLND, por sus siglas en inglés) es un procedimiento quirúrgico crucial en el manejo del cáncer testicular, especialmente en pacientes con tumores no seminomatosos en estadios avanzados. Su objetivo principal es la eliminación de ganglios linfáticos metastásicos en la región retroperitoneal para mejorar el

Tabla III. Comparación entre orquiectomía radical y cirugía testicular conservadora

Aspecto	Orquiectomía radical	Cirugía conservadora
Control oncológico	Superior, con tasa de recurrencia menor	Mayor riesgo de recurrencia local
Impacto en la fertilidad	Infertilidad en monorquidia	Preservación de la espermatogénesis
Necesidad de reemplazo hormonal	Sí, si el paciente es monórquido	Baja si el parénquima funcional es suficiente
Complicaciones	Menores	Riesgo de atrofia testicular, recurrencia local

Tabla IV. Resultados oncológicos en estudios clave sobre TSS

Autor y año	N.º de pacientes	Seguimiento medio	Resultados oncológicos	Conclusiones
Ory et al., 2021 (15)	32	57,8 meses	No analizado	Seguridad oncológica adecuada en tumores < 2 cm
Favilla et al., 2021 (42)	26	No especificado	Recurrencia local: 3,48 %. Recurrencia global: del 0 % al 26,9 % para las lesiones malignas y del 0 % al 0,1 % para las lesiones benignas	Técnica segura y viable en tumores testiculares en pacientes seleccionados y bien informados
Grogg et al., 2022 (16)	32	38 meses	Recurrencia local: 13 % (mediana de 12 meses), 97 % libre de enfermedad tras el tratamiento de la recidiva. 2 % de recidiva a distancia (mediana de 19 meses). Libre de enfermedad tras el tratamiento sistémico durante una mediana de seguimiento de 52 meses	Debe ofrecerse a pacientes bien informados con testículo único, excelente adherencia al seguimiento, un tumor único menor de 2 cm localizado en el polo inferior del testículo y función endocrina preoperatoria normal
Heidenreich et al., 2023 (43)	8	No especificado	Recurrencia local del 4-6 % al 15,9 %. 2-4 % Recurrencia a distancia Supervivencia específica del cáncer cercana al 100 %	Resultados oncológicos excelentes, sin recurrencias locales cuando los pacientes reciben radioterapia adyuvante. La tasa de recurrencia local puede aumentar al 4-6 % si se omite

control oncológico y reducir el riesgo de recurrencia. A lo largo de los años, esta cirugía ha evolucionado con la incorporación de nuevas técnicas, como la laparoscopia y la cirugía robótica, lo que ha mejorado los resultados posoperatorios y ha reducido las complicaciones. En esta sección se abordarán las indicaciones, la técnica quirúrgica, los enfoques abiertos y los mínimamente invasivos, así como los resultados oncológicos y funcionales de la L-RPLND.

Indicaciones de la linfadenectomía retroperitoneal

La L-RPLND es un pilar del tratamiento en ciertos subgrupos de pacientes con cáncer testicular no seminomatoso. Diversas sociedades urológicas han establecido sus indicaciones, incluida la Asociación Europea de Urología (EAU):

- Pacientes con enfermedad en estadio I con alto riesgo de micrometástasis:*
 - Se considera en pacientes con tumores no seminomatosos que presentan invasión linfocitaria en el tumor primario.
 - Alternativa a la vigilancia activa o quimioterapia en pacientes con factores de mal pronóstico.
- Enfermedad en estadio II con metástasis ganglionares limitadas (≤ 5 cm, N1-N2):*
 - En estos casos, la L-RPLND permite la eliminación de los ganglios afectados sin necesidad de quimioterapia inicial.

- Se prefiere en pacientes con contraindicaciones para la quimioterapia.

- Resección de enfermedad residual posquimioterapia en pacientes con tumores no seminomatosos:*

- Aproximadamente el 40 % de los pacientes con metástasis retroperitoneales presentan teratoma maduro en el tejido residual, que no responde a la quimioterapia. La cirugía se recomienda si la masa es > 1 cm.
- En el 10-20 % de los casos, se encuentra enfermedad viable tras la quimioterapia, por lo que la resección completa es fundamental.

- Cirugía de rescate en pacientes con recaída después de quimioterapia o vigilancia:*

- Indicada en pacientes con recurrencia retroperitoneal, especialmente cuando la quimioterapia no es efectiva.

Técnica quirúrgica paso a paso

La linfadenectomía retroperitoneal es una cirugía técnicamente exigente que implica la disección cuidadosa de los ganglios linfáticos en el espacio retroperitoneal, minimizando el daño a estructuras vasculares y nerviosas.

- Acceso y abordaje quirúrgico:*

- Tradicionalmente, se utiliza una incisión abdominal media extendida desde el xifoides hasta el pubis.

- En técnicas mínimamente invasivas, se emplean puertos laparoscópicos o robóticos.
- 2. *Dissección del tejido retroperitoneal:*
 - Se realiza una disección en bloques siguiendo los límites anatómicos de la aorta, la vena cava inferior y los grandes vasos linfáticos.
 - El *split-and-roll technique* permite movilizar los ganglios sin comprometer estructuras críticas.
- 3. *Preservación de los nervios simpáticos:*
 - Para evitar la disfunción eyaculatoria, se intenta preservar los nervios simpáticos situados a lo largo de la arteria mesentérica inferior.
 - La preservación es posible en estadios iniciales y mediante técnicas refinadas.
- 4. *Extirpación de la enfermedad residual posquimioterapia:*
 - En pacientes con masas residuales, se realiza la resección completa del tejido tumoral y ganglionar.
 - Pueden requerirse procedimientos adicionales, como nefrectomía o resección vascular en casos de invasión tumoral.

Enfoques quirúrgicos: abierto, laparoscópico y robótico

Con el avance de la cirugía mínimamente invasiva, han surgido nuevas técnicas para realizar la L-RPLND con menos morbilidad. En la tabla V se comparan los enfoques principales.

Resultados oncológicos y funcionales

La L-RPLND ha demostrado excelentes tasas de control tumoral y supervivencia en pacientes bien seleccionados.

- Tasa de supervivencia específica por cáncer superiores al 90 % en pacientes con enfermedad en estadio I-II tratados con L-RPLND, especialmente en tumores de células germinales no seminomatosos, cuando se combina con quimioterapia basada en cisplatino.
- En estudios comparativos, la L-RPLND robótica mostró tasas de éxito similares a la cirugía abierta con menor tiempo de hospitalización y menor sangrado intraoperatorio (44).

- La preservación de la eyaculación fue posible en el 75-95 % de los pacientes sometidos a técnicas nerviosas de preservación (45).

Complicaciones

A pesar de sus beneficios, la L-RPLND conlleva ciertos riesgos, entre los que se incluyen:

- Disfunción eyaculatoria (5-10 % en técnicas con preservación nerviosa, > 50 % sin preservación).
- Linfocelos posoperatorios.
- Hemorragia intraoperatoria.
- Complicaciones vasculares, especialmente en masas retroperitoneales grandes.

CIRUGÍA EN EL CÁNCER TESTICULAR METASTÁSICO

El tratamiento del cáncer testicular metastásico combina enfoques multimodales, incluyendo quimioterapia, cirugía y, en algunos casos, radioterapia. La cirugía desempeña un papel fundamental en el manejo de la enfermedad avanzada, especialmente en la resección de masas residuales posquimioterapia y en casos de enfermedad recurrente o refractaria. La extirpación quirúrgica completa de las metástasis retroperitoneales, torácicas y de otros órganos es esencial para maximizar la tasa de curación.

Indicaciones de la cirugía en el cáncer testicular metastásico

La cirugía en el cáncer testicular metastásico está indicada en múltiples escenarios clínicos:

1. *Resección de masas residuales posquimioterapia.*
 - En pacientes con enfermedad metastásica que presentan masas residuales después de la quimioterapia, la cirugía es obligatoria en el cáncer no seminomatoso, ya que hasta el 40 % de los tumores residuales contienen teratoma y hasta un 20 % tienen células tumorales viables.
 - En el seminoma, la cirugía se reserva para casos con masas residuales mayores de 3 cm y

Tabla V. Comparación entre enfoques quirúrgicos para la linfadenectomía retroperitoneal

Enfoque	Ventajas	Desventajas
Cirugía abierta	Tratamiento estándar con máximo control oncológico. Mejor visibilidad en casos complejos	Mayor morbilidad. Recuperación más lenta
Laparoscópica	Recuperación más rápida. Menos dolor posoperatorio. Resultados estéticos mejores	Técnica exigente con curva de aprendizaje prolongada. Limitada en tumores avanzados
Robótica	Mayor precisión y mejor preservación nerviosa. Recuperación más rápida	Alto costo. Necesidad de equipos especializados

actividad metabólica en la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC).

2. *Cirugía de rescate en pacientes con recurrencia tumoral.*
 - En pacientes con recaída después de quimioterapia de primera línea, la cirugía puede ser una opción si las metástasis son reseables.
 - En recaídas tardías (> 2 años después del tratamiento inicial), la resección quirúrgica completa es clave, ya que la quimioterapia en estos casos suele tener menor eficacia.
3. *Tumores de crecimiento progresivo o resistencia a la quimioterapia.*
 - En pacientes con persistencia de marcadores tumorales elevados tras la quimioterapia de primera línea, la resección del tumor puede ser una opción cuando la enfermedad está localizada.
4. *Resección de metástasis en órganos específicos.*
 - Metástasis pulmonares, hepáticas, cerebrales y suprarrenales pueden requerir cirugía en casos seleccionados.

Resultados oncológicos y funcionales

El éxito de la cirugía en el cáncer testicular metastásico depende de múltiples factores:

- Tasa de resección completa; el 90 % es en centros especializados.
- La supervivencia global a 5 años es del 80-90 % en pacientes con resección completa de enfermedad residual posquimioterapia.
- Recurrencia tras cirugía: 10-15 % en pacientes con teratoma residual.
- Preservación de la función eyaculatoria: 70-85 % en técnicas con preservación nerviosa.

La cirugía en el cáncer testicular metastásico es una intervención de alto impacto en la supervivencia y el control tumoral. Su papel es fundamental en la resección de masas residuales posquimioterapia, el manejo de la enfermedad recurrente y la extirpación de metástasis en sitios específicos. La selección adecuada de los pacientes, la planificación meticulosa y la realización en centros especializados son claves para optimizar los resultados. El avance de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y robóticas podría mejorar aún más los resultados funcionales y reducir las complicaciones en el futuro.

CONCLUSIONES

1. La orquiectomía radical sigue siendo el tratamiento de referencia para el manejo de tumores testicular

res malignos, con tasas de supervivencia superiores al 95 % en estadios iniciales.

2. La cirugía de preservación testicular ha emergido como una alternativa viable en casos seleccionados, lo que ha permitido la conservación de la función endocrina y reproductiva, aunque con un mayor riesgo de recurrencia.
3. La linfadenectomía retroperitoneal sigue siendo una opción quirúrgica fundamental en el manejo de la enfermedad metastásica, especialmente en pacientes con tumores no seminomatosos. Las técnicas mínimamente invasivas, como la cirugía laparoscópica y robótica, han reducido la morbilidad y han mejorado la recuperación posoperatoria.
4. La resección de masas residuales posquimioterapia en pacientes con enfermedad metastásica aumenta significativamente las tasas de supervivencia y reduce el riesgo de recaídas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith ZL, Werntz RP, Eggener SE. Testicular Cancer. Med Clin North Am 2018;102(2):251-64. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.10.003
2. Gurney JK, Florio AA, Znaor A, Ferlay J, Laversanne M, Sarfati D, et al. International trends in the incidence of testicular cancer: lessons from 35 years and 41 countries. Eur Urol 2019;76(5):615-23. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.07.002
3. Gaddam SJ, Bicer F, Chesnut GT. Testicular Cancer [citado el 8 de abril de 2025]. StatPearls Publishing; 2023.
4. Rajpert-De Meyts E, Aksglaede L, Bandak M, Toppari J, Jørgensen N. Testicular Cancer: Pathogenesis, Diagnosis and Management with Focus on Endocrine Aspects [citado el 8 de abril de 2025]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al. (editors). Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2000.
5. Bernard B, Sweeney CJ. Diagnosis and Treatment of Testicular Cancer: A Clinician's Perspective. Surg Pathol Clin 2015;8(4):717-23. DOI: 10.1016/j.j.path.2015.07.006
6. Berney DM, Cree I, Rao V, Moch H, Srigley JR, Tszuki T, et al. An introduction to the WHO 5th edition 2022 classification of testicular tumours. Histopathology 2022;81(4):459-66. DOI: 10.1111/his.14675
7. Moch H, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol 2022;82(5):458-68. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.06.016
8. American Urological Association. Diagnosis and Treatment of Early-Stage Testicular Cancer: AUA Guideline. American Urological Association [citado el 8 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/testicular-cancer-guideline>
9. Risk MC, Masterson TA. Intratubular germ cell neoplasms of the testis and bilateral testicular tumors: Clinical significance and management options. Indian J Urol 2010;26(1):64-71. DOI: 10.4103/0970-1591.60454
10. EAU Guidelines on Testicular Cancer [citado el 8 de abril de 2025]. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/testicular-cancer>
11. Koschel SG, Wong LM. Radical inguinal orchidectomy: the gold standard for initial management of testicular cancer. Transl Androl Urol 2020;9(6):3094-102. DOI: 10.21037/tau.2019.12.20
12. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, Aass N, Waehre H, Fossa SD. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in

- patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3310-7. DOI: 10.1200/JCO.2003.03.184
13. Małkiewicz B, Świrkosz G, Lewandowski W, Demska K, Szczepaniak Z, Karwacki J, et al. Lymph Node Dissection in Testicular Cancer: The State of the Art and Future Perspectives. *Curr Oncol Rep* 2024;26(4):318-35. DOI: 10.1007/s11912-024-01511-y
 14. Dotzauer R, Salamat A, Nabar ND, Thomas A, Böhm K, Brandt MP, et al. The timing of initial imaging in testicular cancer: impact on radiological findings and clinical decision making. *Minerva Urol Nephrol* 2022;74(1):72-6. DOI: 10.23736/S2724-6051.20.03877-1
 15. Ory J, Blankstein U, González DC, Sathe AA, White JT, Delgado C, et al. Outcomes of organ-sparing surgery for adult testicular tumors: A systematic review of the literature. *BJUI Compass* 2021;2(5):306-21. DOI: 10.1002/bco2.77
 16. Grogg JB, Dursun ZH, Beyer J, Eberli D, Poyet C, Hermanns T, et al. Oncological and functional outcomes after testis-sparing surgery in patients with germ cell tumors: a systematic review of 285 cases. *World J Urol* 2022;40(9):2293-303. DOI: 10.1007/s00345-022-04048-6
 17. La Rocca R, Capece M, Spirito L, Cumberbatch MK, Creta M, Altieri V, et al. Testis-sparing surgery for testicular masses: current perspectives. *Minerva Urol Nephrol* 2019;71(4):359-64. DOI: 10.23736/S0393-2249.19.03315-0
 18. Leonhartsberger N, Pichler R, Stoehr B, Horninger W, Steiner H. Organ-sparing surgery is the treatment of choice in benign testicular tumors. *World J Urol* 2014;32(4):1087-91. DOI: 10.1007/s00345-013-1174-4
 19. Borghesi M, Brunocilla E, Schiavina R, Gentile G, Dababneh H, Della Mora L, et al. Role of testis sparing surgery in the conservative management of small testicular masses: oncological and functional perspectives. *Actas Urol Esp* 2015;39(1):57-62. DOI: 10.1016/j.acuro.2014.02.020
 20. Ramos SA, Pinheiro AM, Barcelos AP, Cardoso AP, Varregoso J. Satisfaction with testicular prosthesis: a Portuguese questionnaire-based study in testicular cancer survivors. *Rev Int Andrologia* 2022;20(2):110-5. DOI: 10.1016/j.androl.2020.10.006
 21. Araújo AS, Anacleto S, Rodrigues R, Tinoco C, Cardoso A, Oliveira C, et al. Testicular prostheses-impact on quality of life and sexual function. *Asian J Androl* 2024;26(2):160. DOI: 10.4103/aja202325
 22. Anderson E, Pascoe C, Sathianathan N, Katz D, Murphy D, Lawrentschuk N. Subinguinal orchiectomy-A minimally invasive approach to open surgery. *BJUI Compass* 2020;1(5):160-4. DOI: 10.1002/bco2.33
 23. Parekh NV, Lundy SD, Vij SC. Fertility considerations in men with testicular cancer. *Transl Androl Urol* 2020;9(Suppl.1):S14-23. DOI: 10.21037/tau.2019.08.08
 24. Nord C, Bjørø T, Ellingsen D, Mykletun A, Dahl O, Klepp O, et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003;44(3):322-8. DOI: 10.1016/S0302-2838(03)00263-X
 25. Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, Rørth M, Giwercman A. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(3):941-7. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.3.941
 26. Ramos SA, Pinheiro AM, Barcelos AP, Cardoso AP, Varregoso J. Satisfaction with testicular prosthesis: a Portuguese questionnaire-based study in testicular cancer survivors. *Rev Int Androl* 2022;20(2):110-5. DOI: 10.1016/j.androl.2020.10.006
 27. Heidenreich A, Engelmann UH, Vietsch HV, Derschum W. Organ preserving surgery in testicular epidermoid cysts. *J Urol* 1995;153(4):1147-50. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)67534-7
 28. Giannarini G, Mogorovich A, Bardelli I, Manassero F, Selli C. Testis-sparing surgery for benign and malignant tumors: A critical analysis of the literature. *Indian J Urol* 2008;24(4):467-74. DOI: 10.4103/0970-1591.44249
 29. Paffenholz P, Held L, Loosen SH, Pfister D, Heidenreich A. Testis Sparing Surgery for Benign Testicular Masses: Diagnostics and Therapeutic Approaches. *J Urol* 2018;200(2):353-60. DOI: 10.1016/j.juro.2018.03.007
 30. Sheynkin YR, Sukkarieh T, Lipke M, Cohen HL, Schulsinger DA. Management of nonpalpable testicular tumors. *Urology* 2004;63(6):1163-7;discussion 1167. DOI: 10.1016/j.urolgy.2003.12.054
 31. Heidenreich A, Albers P, Kroke S. Management of bilateral testicular germ cell tumors-experience of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *Eur Urol Suppl* 2006;5:97-97. DOI: 10.1016/S1569-9056(06)60305-9
 32. Romo Muñoz MI, Núñez Cerezo V, Dore Reyes M, Vilanova Sánchez A, González-Peramato P, López Pereira P, et al. Testicular tumours in children: Indications for testis-sparing surgery. *An Pediatr* 2018;88(5):253-8. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.05.009
 33. Woo LL, Ross JH. The role of testis-sparing surgery in children and adolescents with testicular tumors. *Urol Oncol* 2016;34(2):76-83. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.05.019
 34. J.S. Valla for the Group D'Etude en Urologie Pédiatrique. Testis-sparing surgery for benign testicular tumors in children. *J Urol* 2001;165(6 Pt 2):2280-3. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)66184-8
 35. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol* 2012;62(2):324-32. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.048
 36. Stephenson A, Eggener SE, Bass EB, Cheltnick DM, Daneshmand S, Feldman D, et al. Diagnosis and Treatment of Early Stage Testicular Cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2019;202(2):272-81. DOI: 10.1097/JU.0000000000000318
 37. Stoll S, Goldfinger M, Rothberg R, Bucksman MB, Fernandes BJ, Bain J. Incidental detection of impalpable testicular neoplasm by sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146(2):349-50. DOI: 10.2214/ajr.146.2.349
 38. Hopps CV, Goldstein M. Ultrasound guided needle localization and microsurgical exploration for incidental nonpalpable testicular tumors. *J Urol* 2002;168(3):1084-7. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64580-6
 39. Zuniga A, Lawrentschuk N, Jewett MAS. Organ-sparing approaches for testicular masses. *Nat Rev Urol* 2010;7(8):454-64. DOI: 10.1038/nrur.2010.100
 40. Giannarini G, Dieckmann KP, Albers P, Heidenreich A, Pizzocaro G. Organ-Sparing Surgery for Adult Testicular Tumours: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2010;57(5):780-90. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.01.014
 41. Whitehurst L, Chetwood A. Organ Sparing Surgery in Testicular Cancer [citado el 21 de mayo de 2023]. In: Barber N, Ali A (editors). *Urologic Cancers*. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. DOI: 10.36255/exon-publications-urologic-cancers-testicular-cancer
 42. Favilla V, Cannarella R, Tumminaro A, Di Mauro D, Condorelli RA, LA Vignera S, et al. Oncological and functional outcomes of testis sparing surgery in small testicular mass: a systematic review. *Minerva Urol Nephrol* 2021;73(4):431-41. DOI: 10.23736/S2724-6051.21.04330-5
 43. Heidenreich A, Seelemeyer F, Altay B, Laguna MP. Testis-sparing Surgery in Adult Patients with Germ Cell Tumors: Systematic Search of the Literature and Focused Review. *Eur Urol Focus* 2023;9(2):244-7. DOI: 10.1016/j.euf.2022.11.001
 44. Palou J, Casadevall M, Rodríguez Faba O, Gaya JM, Breda A. Linfadenectomía retroperitoneal robótica transmesocólica en tumores germinales de testículo no seminomatosos: un abordaje prometedor. *Actas Urológicas Españolas*. DOI: 10.1016/j.acuro.2025.01687. Disponible en: http://www.elsevier.es/es-revista-actas-urologicas-espanolas-292-avance-resumen-linfadenectomia-retroperitoneal-robotica-transmesocolica-tumores-S0210480625000051?utm_source=chatgpt.com
 45. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, Kliesch S, Kohrmann KU, Kroke S, et al. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2003;169(5):1710-4. DOI: 10.1097/01.ju.0000060960.18092.54Hicimuscimin pa iliquunt.

Tratamiento inicial de los tumores germinales no seminomatosos

Initial treatment of non seminomatous germ cell tumors

Carlos de Zea Luque, Laura Rodríguez Lajusticia

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

Resumen

Los tumores de células germinales testiculares representan la neoplasia maligna más común en hombres jóvenes. Dada la prolongada supervivencia, incluso en casos de enfermedad metastásica, los objetivos principales incluyen preservar la fertilidad y mantener la calidad de vida de los pacientes, y reducir al mínimo la toxicidad a largo plazo de los tratamientos. La mayoría de los casos se detectan en etapas tempranas, con tasas de curación cercanas al 100 % mediante vigilancia, quimioterapia o cirugía tras la orquiectomía inguinal. En la enfermedad metastásica, la quimioterapia basada en cisplatino puede lograr remisiones completas. Aproximadamente el 60 % de los pacientes con enfermedad avanzada pertenecen al grupo de buen pronóstico, y los estudios se han enfocado en mantener la eficacia del tratamiento estándar mientras se reduce su toxicidad. Para los pacientes con pronóstico intermedio y desfavorable, la quimioterapia logra respuestas duraderas en el 75 % y 50 % de los casos respectivamente, lo que ha impulsado el desarrollo de nuevas combinaciones de fármacos y esquemas de dosis intensivas para mejorar los resultados terapéuticos.

Palabras clave:

Tumor germinal.
No seminoma.
Cáncer de testículo.
Tratamiento.

Abstract

Testicular germ cell tumors are the most common malignancy in young men. Given the high survival rates, even in cases of metastatic disease, the primary goals for these patients include preserving fertility, maintaining quality of life, and minimizing the long-term toxic effects of treatments. Most cases are detected at early stages, with cure rates close to 100 % through surveillance, chemotherapy, or surgery following inguinal orchiectomy. In metastatic disease, cisplatin-based chemotherapy can achieve complete remissions. Approximately 60 % of patients with advanced disease are classified within the good prognosis group, and studies have focused on maintaining the efficacy of standard treatment while reducing its toxicity. For patients with intermediate and poor prognosis, chemotherapy achieves durable responses in 75 % and 50 % of cases, respectively, which has driven the development of new drug combinations and dose-intensive regimens to improve therapeutic outcomes.

Keywords:

Germ cell tumor.
Non-seminomatous tumor.
Testicular cancer.
Treatment.

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.

De Zea Luque C, Rodríguez Lajusticia L. Tratamiento inicial de los tumores germinales no seminomatosos. Rev Cáncer 2025;39(1):18-30

DOI: 10.20960/revcancer.00108

Correspondencia:

Laura Rodríguez Lajusticia. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Cam. del Molino, 2. 28942 Fuenlabrada, Madrid
e-mail: laura.rodriguez@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

Los tumores germinales testiculares (TCG) representan solo el 1 % de las neoplasias malignas en los hombres, siendo el tipo de cáncer más frecuente en varones de entre 15 y 34 años, y con incidencia en aumento en los últimos años. La supervivencia global de estos pacientes a 5 años es del 96 %, con variaciones según el estadio: 99,2 % en enfermedad localizada, 96 % en diseminación linfática regional y 73,4 % en metastásicos. Dado el alto índice de curación, es fundamental establecer el tratamiento más eficaz, procurando reducir los efectos adversos, tanto a corto como a largo plazo (1). Además, al afectar a pacientes jóvenes y con buen pronóstico a largo plazo, se debe preservar la fertilidad antes de iniciar el tratamiento.

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de TCG se encuentran la criptorquidia y la atrofia testicular. Estos tumores se originan a partir de células germinales primordiales y se dividen en tumores germinales seminomatosos (TGS) (homogéneos y más frecuentes alrededor de los 35 años) y tumores germinales no seminomatosos (TGNS), (predominancia a los 25 años, con enfoque terapéutico diferente).

En hasta el 80 % de los casos de enfermedad avanzada, los niveles de alfafetoproteína (AFP) y gonadotropina coriónica humana (β -hCG) se encuentran elevados en sangre periférica. La AFP es un marcador específico de TGNS, mientras que la β -hCG puede estar elevada tanto en TGS como en TGNS. La lactato-deshidrogenasa (LDH) es otro factor pronóstico independiente.

La monitorización de estos marcadores tumorales es esencial en varias etapas (2):

- Al diagnóstico, su elevación puede sugerir la presencia de enfermedad metastásica oculta.
- Tras la orquiectomía, para evaluar la respuesta inicial.
- Durante el tratamiento y seguimiento, monitorizando la respuesta, presencia de enfermedad residual o recidiva, según el escenario.

Como abordaje inicial, se recomienda realizar una orquiectomía inguinal, independientemente del estadio, salvo que exista un compromiso clínico que requiera quimioterapia sistémica urgente. Esta intervención permite tanto el tratamiento del tumor primario como la obtención del diagnóstico histológico.

El estudio se complementa con analítica general y marcadores tumorales, tomografía computarizada (TC) abdominopélvica y radiografía o TC torácica para la estadificación del tumor. Otras pruebas como RM cerebral o rastreo óseo se reservan para situaciones clínicas especiales (Tablas I y II).

TUMORES GERMINALES NO SEMINOMATOSOS ESTADIO I

El 70 % de los TCG en global se diagnostican en estadio I (40 % en el caso de los TGNS), definiéndose como ausencia de enfermedad radiológica y normalización de los marcadores tumorales en sangre periférica tras la orquiectomía. Queda excluido de este apartado el *estadio IS* donde a pesar de pruebas de imagen sin evidencia de enfermedad, los marcadores tumorales permanecen elevados, manejándose como estadios III (3).

Alrededor del 75 % de los pacientes se curan con la cirugía del tumor primario sin requerir tratamiento adicional. El resto pueden presentar recidiva en ganglios retroperitoneales o a distancia en los primeros 2 años (4) por metástasis ocultas al diagnóstico.

Para reducir el riesgo de recurrencia, se puede emplear la quimioterapia adyuvante o la linfadenectomía retroperitoneal (RPLND), pero su uso extendido implicaría sobretratamiento para la mayoría de los pacientes. Por ello se han intentado identificar *factores de riesgo* para guiar la necesidad de adyuvancia.

- *Invasión linfovascular (LVI+)*: asocia 40-55 % de recaída. Es el predictor más fuerte de recaída (OR: 4,33; IC 95 %: 3,55-5,3) (5).
- *Predominio de carcinoma embrionario (EC)* en el tumor primario sobre resto componentes (en los diversos estudios no se aclara una definición única). Su presencia puede indicar un 20-40 % de recaída (OR: 2,49-2,62; IC 95 %: 1,64-3,77) (5).
- *Otros factores*: tasa ki67, ausencia de tumor del seno endodérmico, etc.

La combinación de estos factores aumentaría el riesgo de recaída por encima del 50 %.

Las recidivas más allá de los 2-3 años son poco frecuentes (< 1 %), y en caso de ocurrir, suelen responder adecuadamente al tratamiento quimioterápico asociado a cirugía de la enfermedad residual en caso de no haberla recibido al diagnóstico, al contrario de las recidivas tras quimioterapia inicial, que asocia mayor resistencia y evolución desfavorable (6).

No existen ensayos clínicos aleatorizados que demuestren la superioridad del tratamiento adyuvante (quimioterapia o RPLND) frente al seguimiento activo. La supervivencia global específica es cercana al 100 % independientemente de la estrategia elegida. Por lo tanto, los objetivos son evitar el sobretratamiento en aquellos que no recaerán y minimizar la toxicidad a corto y largo plazo de los que se tratan.

Tablas I y II. Clasificación de tumores germinales testiculares por estadios AJCC /UICC TNM (8.ª ed.) tras la orquiectomía

T	<i>pTx</i>: No se puede evaluar el tumor primario <i>pT0</i>: No evidencia de tumor primario en testículo <i>pTis</i>: Neoplasia germinal <i>in situ</i> <i>pT1</i>: Tumor limitado a testículo (incluyendo invasión de la red testicular) sin invasión linfática <i>pT2</i>: Tumor limitado al testículo (incluyendo invasión de la <i>rete testis</i>) con invasión linfovascular o tumor que invade el tejido blando hiliar, el epidídimo o penetra la capa mesotelial visceral que cubre la superficie externa de la túnica albugínea con o sin invasión linfovascular <i>pT3</i>: El tumor invade directamente el tejido blando del cordón espermático con o sin invasión linfovascular <i>pT4</i>: El tumor invade el escroto con o sin invasión linfovascular
N	<i>Nx</i>: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados <i>N0</i>: No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales <i>N1</i>: Metástasis con una masa ganglionar de 2 cm o menos en su mayor dimensión o múltiples ganglios, ninguno mayor de 2 cm <i>N2</i>: Metástasis con una masa ganglionar o múltiples ganglios con, al menos uno, mayor a 2 pero no mayor de 5 cm en su mayor dimensión <i>N3</i>: Metástasis con una masa ganglionar mayor de 5 cm en su mayor dimensión
M	<i>M0</i>: No enfermedad a distancia <i>M1a</i>: Metástasis en ganglios no retroperitoneales o pulmonares <i>M1b</i>: Metástasis viscerales no pulmonares
S*	<i>Sx</i>: Estudios de marcadores no disponibles o no realizados <i>S0</i>: Niveles de marcadores dentro de los límites normales <i>S1</i>: LDH < 1,5 × NA y hCG (mIU/mL) < 5000 y AFP (ng/mL) < 1000 <i>S2</i>: LDH 1,5 a 10 × NA o hCG (mIU/mL) 5000 a 50 000 o AFP (ng/mL) 1000 a 10 000 <i>S3</i>: LDH > 10 × NA o hCG (mIU/mL) > 50 000 o AFP (ng/mL) > 10 000
*S: marcadores tumorales en suero tras la orquiectomía (AFP, BCHG y LDH); LSN: límite superior de la normalidad.	

Estadio clínico	Categoría TNM	S (marcadores tumorales)
O	Tis N0 M0	S0
IA	T1 N0 M0	S0
IB	T2-4 N0 M0	S0
IS	T1-4, N0 M0	S1-3
II A	T1-4, N1 M0	S0-1
II B	T1-4, N2 M0	S0-1
II C	T1-4, N3 M0	S0-1
III A	T1-4, N0-3, M1a	S0-1
III B	T1-4, N1-3, M0	S2
III C	T1-4, N0-3, M1a	S2
	T1-4, N1-3, M0	S3
	T1-4, N0-3, M1a	S3
	T1-4, N0-3, M1b	S0-3

Seguimiento activo

Sobre todo, durante los primeros 5 años, con el uso de pruebas de imagen y marcadores tumorales periódicos. Es una estrategia segura y eficaz como se ha demostrado en varios estudios retrospectivos, siendo de elección en los pacientes de bajo riesgo. Permite detectar recidivas precoces de baja carga tumoral, con buena respuesta a tratamiento y tasas de curaciones muy altas.

En los pacientes de *bajo riesgo* contamos con la siguiente evidencia:

El estudio retrospectivo SWENOTECA (7) evaluó 495 pacientes con TGNS estadio I sin invasión linfovascular (LVI-) manejados con seguimiento o quimioterapia con un ciclo de BEP (bleomicina, etopósido, cisplatino) a elección del paciente. La recaída fue mayor en la vigilancia tras 4,7 años de seguimiento (13,5 % frente a 1,3 %), fundamentalmente

los dos primeros años. Resultados similares han sido reportados por otros estudios como el del British Columbia Cancer Agency y Oregon Testis Cancer Program (8), con una supervivencia global a 52 meses del 100 %.

Respecto a los pacientes *alto riesgo*:

En el caso de los 359 pacientes TGNS LVI+ incluidos en la base del proyecto SWENOTECA, 157 recibieron un ciclo de BEP y 70 pacientes dos ciclos. La tasa de recaída en pacientes con un ciclo a 8 años fue de del 3,2 %, todas ellas en retroperitoneo y de buen pronóstico (frente a 41,7 % a 5 años en los 12 pacientes LVI+ con seguimiento exclusivamente) (9).

El British Columbia Cancer Agency y el Oregon Testis Cancer Program (8), incluyó a 223 pacientes con TGNS en estadio clínico I de alto riesgo sin tratamiento tras la orquiectomía (27 % pacientes con LVI+, 49 % con tumores predominantemente EC y 17 % con ambos). Tras más de 4 años, la supervivencia específica de la enfermedad fue del 100 % con recaída del 50 % en los casos de LVI+, 20 % en los de tumores con EC predominante y 55 % si presentaban los dos factores de riesgo. A pesar de la alta recaída, la mayoría fue en el primer año del diagnóstico y como enfermedad de buen pronóstico, sin precisar en ningún caso quimioterapia de segunda línea tras el tratamiento de rescate.

Un estudio retrospectivo del Princess Margaret Hospital (10) mostró resultados similares en 125 pacientes TGNS estadio clínico I de alto riesgo sin tratamiento tras la cirugía inicial. Con una mediana de seguimiento de más de 6 años, la tasa de recaída fue del 54 % en pacientes LVI+ y 45 % en los de predominio EC, mientras que en los 246 pacientes sin factores de riesgo recurrieron el 15,8 %. La mayoría de las recidivas afectaban sólo a retroperitoneo y eran de bajo volumen. Los datos de supervivencia en conjunto para los pacientes de alto y bajo riesgo a 5 años fue del 99 %.

La vigilancia podría contemplarse en los casos de alto riesgo, siempre y cuando sea posible adherencia por parte del paciente al calendario de revisiones, para tratar precozmente la recidiva en caso de presentarse (se suele detectar por hallazgos en TC abdominopélvico, siendo el método más útil de seguimiento junto con marcadores tumorales). Si no, se debe proponer tratamiento adyuvante.

Quimioterapia

Su objetivo es disminuir la probabilidad de que la enfermedad reaparezca y evitar la necesidad de una quimioterapia de rescate, la cual requeriría más ciclos (3-4 en lugar de 1) y, en consecuencia, mayor toxicidad.

Un ciclo de BEP es una estrategia eficaz para reducir la recurrencia en pacientes con TGNS en estadio I de alto riesgo, aunque las tasas de supervivencia general son similares a las de la vigilancia. Existen varios estudios que lo respaldan, como el del German Testicular Cancer Study Group (GTCSG) (11), donde los pacientes que recibieron un ciclo de BEP (incluyendo pacientes LVI+ y LVI-) mostraron una supervivencia libre de recaída a 2 años del 99 % y una supervivencia cáncer específica del 100 %. O el estudio Reino Unido 111 (12), donde 236 pacientes LVI+ presentaron una recurrencia a 2 años del 1,3 % y con una supervivencia global del 99 % tras un ciclo de BEP.

El proyecto SWENOTECA (9) incluyó a 258 pacientes LVI+ a quienes se recomendó 1 o 2 ciclos de BEP. La recurrencia fue mayor entre los pacientes que recibieron un ciclo (157 pacientes, 3,2 % de recidiva) respecto a dos (70 pacientes, todos sin recaída). La supervivencia específica a 5 años del total de población incluida fue del 100 %.

Aunque dos ciclos de BEP podría reducir ligeramente la reaparición de la enfermedad, no hay evidencia clara de que este beneficio justifique la mayor toxicidad a largo plazo.

Linfadenectomía retroperitoneal (RPLND)

Alternativa razonable para pacientes con tumores predominantemente de teratoma y para aquellos que no se sienten cómodos con la vigilancia y desean evitar la quimioterapia. Su uso no elimina la posibilidad de BEP (hasta 30 % de los casos radiológicamente clasificados como estadio I pueden tener afectación ganglionar patológica y ser estadio II) (13). Sólo debe realizarse en centros de alta experiencia para minimizar la tasa de complicaciones (disfunción de eyaculación < 5 % y obstrucción intestinal 1 %) y no comprometer la efectividad del procedimiento.

En un ensayo de fase 3 del German Testicular Cancer Group (11), se comparó un ciclo de BEP con la RPLND en pacientes con TGNS estadio I tratados con orquiectomía. De los 382 pacientes incluidos, 42 % presentaban LVI+. La recaída a 2 años fue mayor con cirugía que con quimioterapia (8,13 % frente 0,54 %, HR 7,937; 95 % CI, 1,8-34,5), la mayoría en retroperitoneo o escroto, y en los primeros 17 meses. Esta alta tasa de recaída local podría reflejar una falta de experiencia de los centros en la realización de la RPLND, lo que subraya la importancia de la destreza del cirujano. Todos estos pacientes fueron rescatados con quimioterapia y cirugía de enfermedad residual si era necesario, sin fallecimientos por cáncer.

En pacientes con TGNS estadio I se recomienda seguimiento en caso de LVI-, salvo que no sea posible un cumplimiento adecuado de las revisiones. En caso de LVI+, las alternativas incluyen seguimiento o BEP 1 ciclo. La RPLND está en desuso en nuestro medio (Tabla III).

TUMORES GERMINALES NO SEMINOMATOSOS AVANZADOS

Incluye pacientes con estadios II, III, y aquellos sin evidencia de enfermedad radiológica, pero con persistencia de elevación de marcadores tumorales tras la orquiectomía (IS). La elección del tratamiento más adecuado se basa en la clasificación por grupos pronósticos del International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) (14), en función de localización de tumor primario (mediastínico o no), localización de metástasis (pulmonar o no) y la elevación de marcadores tumorales (AFP, β -hCG y LDH) (Tabla IV). Aunque las tablas de estadificación y estratificación de riesgo publicadas establecen un umbral de LDH de 1,5 veces el LSN como límite entre el grupo de riesgo bueno e intermedio, muchos expertos en TCG no intensificarían el tratamiento si el único factor adverso fuera una LDH entre 1,5 y 3 veces el LSN (15). Algunos prefieren un umbral de 2,5 veces el LSN, basado en datos del consorcio IGCCCG, que indican que este nivel o superior se asocia con un peor pronóstico.

Los esquemas de quimioterapia iniciales se basaban en la combinación de cisplatino con vinblastina y bleomicina (PVB) o vinblastina, bleomicina, actinomicina y ciclofosfamida (VAB), asociados a elevada toxicidad, por lo que se compararon en un fase 3 randomizado 4 ciclos de PVB con 4 de BEP, con menor tasa de remisión completa y supervivencia global con el primero. La toxicidad hematológica y pulmonar fue similar en ambas ramas, pero menos parestesias, mialgias y dolor abdominal con etopósido que con vinblastina (16), convirtiéndose BEP 4 ciclos en el tratamiento estándar.

ESTADIOS IIA/IIB

La estadificación clínica en el estadio IIA puede ser difícil, sobre todo con marcadores tumorales negativos. En un estudio retrospectivo (17) de 122 pacientes con estadio clínico IIA, solo el 60 % presentó enfermedad viable tumoral en la disección de ganglios linfáticos, lo que se traduce en una tasa de falsos positivos del 40 %. Un estudio retrospectivo ciego, donde los pacientes fueron sometidos a RPLND primaria, propone mejorar la sensibilidad y valor predictivo negativo de la TC (hasta un 91 % y 90 %, respectivamente) mediante un modelo de regresión logística, usando como punto de corte 3 mm para ganglios en la zona primaria de drenaje testicular y de 10 mm para ganglios fuera de esa zona (18).

Tabla III. Opciones de tratamiento TGNS estadios I

Tratamiento	Datos seguimiento	Recomendaciones y guías clínicas
Seguimiento activo	SLE 5 años LVI+ 50 % LVI- 88 % SG 5 años 99,7 % (Daugaard 2014)	NCCN: opción inicial para estadios I sin factores de riesgo (categoría IIA); a valorar en paciente con factores de riesgo (categoría IIA) ESMO: a valorar en decisión conjunta con paciente teniendo en cuenta riesgos-beneficios Grupo Español: a valorar decisión conjunta con paciente teniendo en cuenta riesgos-beneficios (categoría IIIA)
BEP x 1-2 ciclos	SLE 5 años LVI+ 97,8-100 % LVI- 98,7-100 % SG 5 años LVI+ 98,7 % LVI- 99,2 % (Tandstad 2009 y 2014)	NCCN: alternativa seguimiento en pacientes con o sin factores de riesgo (categoría IIA) ESMO: a valorar en decisión conjunta con paciente teniendo en cuenta riesgos-beneficios Grupo Español: a valorar decisión conjunta con paciente teniendo en cuenta riesgos-beneficios (categoría IIIA)
Linfadenectomía retroperitoneal	SLE 2 años 91,87 % SG 2 años 99-100 % (Albers 2008)	NCCN: alternativa a estrategias anteriores en paciente que quieren evitar quimioterapia y seguimiento (categoría IIA) ESMO: no recomendado (categoría IID) Grupo Español: no recomendado (categoría IIIA)

LVI: invasión linfovascular presente (+) o ausente (-) en pieza de orquiectomía.

Tabla IV. Definición de la clasificación pronóstica para TGNS del International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)

Buen pronóstico	Pronóstico intermedio	Mal pronóstico
<i>Todos los criterios:</i> - AFP < 1000 ng/ml y BHCG < 5000 mUI/ml y LDH < 1,5 x LSN - Primario testicular o retroperitoneal - No metástasis viscerales extrapulmonares	- AFP 1000-10 000 ng/ml o BHCG 5000-50 000 mUI/ml o LDH 1,5-10 x LSN - Primario testicular o retroperitoneal - No metástasis viscerales extrapulmonares	<i>Algún criterio:</i> - AFP > 10 000 ng/ml o BHCG > 50 000 mUI/ml o LDH > 10 x LSN - Primario mediastínico - Metástasis viscerales extrapulmonares
SLE a 5 años ~ 89 % SG a 5 años ~ 92-94 %	SLE a 5 años ~ 75 % SG a 5 años ~ 80-83 %	SLE a 5 años ~ 41 % SG a 5 años ~ 48-71 %

En casos ambiguos, el seguimiento en estadios IIA con marcadores negativos puede ser adecuado, con el objetivo de evitar el sobretratamiento de los pacientes con un estadio final I. Con una vigilancia estricta, el pronóstico es excelente; incluso si un paciente experimenta progresión, la curación sigue siendo alcanzable con quimioterapia o RPLND.

Ante los buenos resultados del cisplatino en enfermedad avanzada, 195 pacientes con TCG estadio II confirmado tras RPLND, fueron randomizados a recibir quimioterapia adyuvante tras la cirugía (PVB o VAB 2 ciclos) frente a administrarla a la recidiva (PVB 4 o VAB 3 ciclos) (19). Con seguimiento de 4 años, la recidiva fue muy superior en el brazo de observación (49 % respecto al 6 % con $p < 0,001$), sin impacto en la supervivencia global. En cuanto a la toxicidad, destacaba la mucocutánea y trombopenia con VAB y leucopenia con PVB, sin muertes tóxicas.

Tras demostrar los beneficios de la quimioterapia adyuvante, se evaluó la posibilidad de administrarla antes de la cirugía de manera retrospectiva en pacientes con buen pronóstico en estadio IIA/B tratados en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (20). Ciento treinta y seis pacientes fueron sometidos inicialmente a RPLND, seguida de 2 ciclos de etopósido y cisplatino (EP) si se confirmaba N2-N3. Ciento dieciséis pacientes recibieron 4 ciclos de EP seguido de cirugía de masas residuales (sin importar el tamaño, encontrándose enfermedad viable en el 7,7 % y teratoma en el 25,8 % de los casos). La quimioterapia de inducción mostró una mejoría de la supervivencia libre de recidiva a los 5 años (98 % frente a 79 %, $p < 0,001$), sin cambios en la supervivencia global (100 % frente a 98 %, $p = 0,3$). Por otro lado, los pacientes en la rama de cirugía inicial recibieron menos ciclos de quimioterapia (1,4 frente a 4,2), y el 51 % de ellos pudo evitarla.

De forma general, en el tratamiento del estadio IIA/B se recomienda comenzar con quimioterapia tras orquiectomía en aquellos pacientes con persistencia de elevación de marcadores tumorales o enfermedad retroperitoneal

por imagen N2-N3 (con resección posterior de la enfermedad residual por el riesgo persistencia de teratoma o enfermedad viable quimiorresistente). La RPLND de entrada se podría plantear en casos de contraindicación para quimioterapia o afectación ganglionar < 2 cm sin elevación de marcadores tumorales (recomendación IIC), pudiendo necesitar quimioterapia posterior según los resultados definitivos de anatomía patológica.

RESTO DE ESTADIOS

En caso de tumores de *buen pronóstico*, BEPx4 ciclos obtiene una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo del 90 %, por lo que se han evaluado otras alternativas en un intento de disminuir la toxicidad sin comprometer la eficacia en estos pacientes:

1. Disminuir el número de fármacos:

Cuatro ciclos de EP son una opción para los pacientes con enfermedad de buen pronóstico, siendo de elección para aquellos con alto riesgo de toxicidad para bleomicina (mayores de 50 años, función renal o pulmonar comprometida, fumadores activos y/o radioterapia torácica previa).

En un ensayo del GETUG (21), 257 pacientes con TGNS metastásicos de buen pronóstico se randomizaron a recibir 3 ciclos de BEP o 4 de EP seguido de cirugía de masas residuales. La tasa de respuesta fue similar (96,8 % con EP frente a 94,7 % con BEP). Con un seguimiento de 53 meses, EP mostró una menor supervivencia libre de eventos a los 4 años (86 % frente a 91 %, HR = 0,58 95 % CI 0,29-1,29) y supervivencia global (92 % frente a 96 %, HR = 0,42 95 % CI 0,15-1,20), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los pacientes con EP recibieron menor intensidad de dosis y presentaron más retrasos en el tratamiento.

En otro estudio de la EORTC (22) con 395 pacientes con TGNS, se comparó 3 ciclos de EP con o sin bleomicina, usando una dosis más baja de etopósido (360 mg/m² por ciclo en lugar de los

500 mg/m² por ciclo estándar). BEP mostró una tasa de respuesta completa significativamente mayor (95 % frente a 87 %, $p = 0,0075$), sin diferencias en supervivencia libre de progresión o global. BEP produjo mayor toxicidad pulmonar (incluyendo dos muertes por este motivo) y neurotoxicidad.

Como conclusión 4 ciclos de EP, respecto a 3 ciclos de BEP es igualmente efectivo, con toxicidad similar o menor, con una tendencia no significativa hacia una mayor supervivencia global con BEP.

2. *Disminuir el número de ciclos o disminución de dosis:* El estudio de Einhorn (23) asignó aleatoriamente a 184 pacientes con enfermedad diseminada mínima o moderada en quienes no era posible el tratamiento local, a recibir BEP 3 o 4 ciclos. La tasa de respuesta completa fue del 83 % con 3 ciclos y 89 % con 4 ciclos, alcanzando un 98 % y 100 % respectivamente tras la cirugía de la enfermedad residual. La tasa global de recidiva fue del 6 %, con tres casos en cada grupo, y la supervivencia libre de enfermedad del 92 % en ambos, mostrando una reducción significativa en la toxicidad con un ciclo menos, lo que fue confirmado en una actualización posterior (24).

La EORTC y la MRC realizaron un estudio de no inferioridad (25) con 812 pacientes de buen pronóstico (77 % TGNS) aleatorizados para recibir 3 ciclos de BEP frente a BEP durante 3 ciclos seguido de 1 ciclo de EP, además de administrar los fármacos en 5 o 3 días. La tasa de respuesta completa favorecía numéricamente al esquema de 4 ciclos, pero la supervivencia libre de progresión a los dos años fue equivalente entre números de ciclos (90,4 % para 3 ciclos frente a 89,1 % para 4 ciclos) y entre los regímenes de 5 o 3 días de quimioterapia (88,8 % para 5 días frente a 89,7 % para 3 días). La densidad de la dosis fue similar en ambos grupos, así como la toxicidad hematológica; sin embargo, los pacientes tratados con 4 ciclos presentaron más neurotoxicidad aguda y pulmonar, mientras que la ototoxicidad fue superior en el régimen de 3 días. Estos resultados demostraron que BEP durante 3 ciclos es equivalente en eficacia a BEP durante 3 ciclos seguido de EP, con mejor tolerancia, y que la misma dosis total por ciclo se puede administrar en 3 días en lugar de 5 sin afectar la eficacia de BEP.

Respecto a reducción de dosis, en un ensayo realizado por el Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group, 166 hombres fueron asignados aleatoriamente a recibir tres ciclos de BEP estándar (Tabla III) o cuatro ciclos de un régimen modificado de BEP (bleomicina 30 unidades en el día 1; etopósido 120 mg/m² en los días 1, 2 y 3; cisplatino 100 mg/m² en el día 1) cada 21 días. El estudio fue interrumpido prematuramente por-

que el brazo con BEP modificado mostró peores resultados: BEP estándar se asoció con mayor supervivencia global a 8 años (92 % frente a 83 %, HR 0,38, IC 0,15-0,97) y menor toxicidad, sin diferencias en la supervivencia libre de progresión (26).

3. *Cambio de cisplatino por carboplatino:*

El carboplatino es un análogo del cisplatino con menor toxicidad gastrointestinal, renal, auditiva y neurológica.

Un estudio fase 3 (27) con 265 pacientes con TGS y TGNS de buen pronóstico comparó 4 ciclos de EP versus EC (etopósido y carboplatino). EC mostró mayor toxicidad hematológica y fiebre neutropénica (37 % frente a 23 %), mientras que EP presentó más ototoxicidad (23 % frente a 14,5 %) y neuropatía periférica (31 % frente a 11 %). Las tasas de respuesta completa fueron similares (88 % EC frente a 90 % EP, $p = 0,30$), pero la recidiva fue mayor con EC (12 % frente a 3 %). Tras 22,4 meses de seguimiento, la supervivencia libre de recidiva y eventos fue inferior con EC, sin diferencias en supervivencia global. La inferioridad del carboplatino podría deberse a la dosis (inicialmente más bajas), duración de ciclos (28 días en vez de 21) y omisión de bleomicina.

La EORTC y MRC (28) evaluaron la equivalencia en supervivencia libre de fallo al tratamiento entre cisplatino y carboplatino en TGNS de buen pronóstico. Trescientos pacientes recibieron BEP y 298 CEB (carboplatino, etopósido y bleomicina), ambos cada 21 días y por cuatro ciclos, con bleomicina limitada a dosis de 30 UI en total por ciclo. La respuesta completa a la quimioterapia sola o con resección de enfermedad residual fue superior en la rama de cisplatino (94,4 % frente a 87,3 %, $p = 0,009$), así como la supervivencia libre de fallo al tratamiento al primer año (91 % frente a 77 %, $p < 0,001$) y la supervivencia global a 3 años (97 % frente a 90 %, $p = 0,003$). CEB estaba asociado a mayor trombopenia severa y mucositis, y BEP con neuropatía periférica y toxicidad renal.

Otro ensayo comparó 3 ciclos de BEP estándar frente 4 de CEB. El estudio se cerró tras objetivar en 54 pacientes una mayor tasa de recaída y mortalidad con carboplatino a pesar de menor toxicidad (29).

En resumen, 4 ciclos de EP son igual de efectivos que 3 ciclos de BEP en pacientes de buen pronóstico. A pesar de ello, el tratamiento estándar se mantiene con 3 ciclos de BEP, salvo contraindicación para bleomicina. Sustituir cisplatino por carboplatino o reducir las dosis de los fármacos, en un intento de disminuir toxicidad, puede comprometer el pronóstico del paciente.

En cuanto a los tumores de *intermedio o mal pronóstico*, hasta el 30-40 % de los pacientes presentarán recidiva o

no responderán al tratamiento de primera línea con cisplatino, por lo que se han estudiado alternativas para mejorar resultados del BEP convencional:

1. *Asociación a otros fármacos:*

En un intento de evitar la bleomicina, se exploró sustituirla por ifosfamida (VIP). En un ensayo del ECOG, SWOG y CALGB (30,31), 299 pacientes con enfermedad avanzada (incluyendo TGS y TGNS) se asignaron aleatoriamente a recibir 4 ciclos de BEP o de VIP. Con un seguimiento medio de 7,3 años, los resultados mostraron tasas similares de supervivencia libre de progresión (58 % con BEP frente a 64 % con VIP) y supervivencia global (67 % BEP frente a 69 % VIP), pero con significativamente mayor toxicidad hematológica grado 3-4 con VIP (89 % frente a 73 %). En otro ensayo aleatorizado similar con 84 pacientes exclusivamente con TGNS de riesgo intermedio (32), las tasas de supervivencia libre de progresión fueron similares a los 5 años (85 % con VIP frente a 83 % con BEP), con baja tasa de mortalidad (una frente a dos pacientes). VIP produjo mayor leucopenia grado 3-4 (89 % frente a 37 % con BEP), sugiriendo que, si bien VIP puede ser efectivo para pacientes no candidatos a bleomicina, se asocia con una mayor toxicidad hematológica.

En un estudio fase 3 de la EORTC (33), se evaluó la adición de paclitaxel al régimen estándar BEP (T-BEP) en pacientes con TCG de pronóstico intermedio. A pesar de un reclutamiento lento y el cierre precoz del estudio tras incluir a 337 pacientes, se observó una mayor tasa de respuesta completa con T-BEP (71,6 %) frente a BEP (59,9 %), sin diferencias en supervivencia libre de progresión ni global a tres años. Hubo más neutropenia grado 3-4 con BEP que con T-BEP, debido a que el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas estaba restringido a profilaxis secundaria en el triplete y se administraba por protocolo desde el principio con paclitaxel.

Contamos con evidencia de algunos estudios con paclitaxel, ifosfamida y cisplatino (TIP) en primera línea de tratamiento. En 2016, un estudio fase 2 (34) en TGNS pronóstico intermedio y malo, mostró tasas de respuesta completas del 68 %, supervivencia libre de progresión a 3 años de 72 % (63 % pronóstico malo y 90 % en intermedio) y supervivencia global del 91 % (87 y 100 % respectivamente). Estos resultados llevaron al desarrollo de un ensayo fase 2 aleatorizado (35) que comparó TIP con BEP, sin demostrar mejoría en la tasa de respuestas a 6 meses (76 % frente a 73 %), ni en la supervivencia libre de progresión a un año (72 % en ambos brazos). Estos hallazgos sugieren que TIP podría ser una alternativa para pacientes con contraindicación a bleomicina, pero sin evidencia

clara de superioridad sobre BEP. Se está llevando a cabo un estudio fase 3, a la espera de resultados (NCT02582697).

2. *Quimioterapia altas dosis (QAD):*

La QAD ha sido evaluada como una estrategia terapéutica en pacientes con TGNS de mal pronóstico, con el objetivo de mejorar las tasas de respuesta y supervivencia.

En un estudio de fase 3 aleatorizado en 2007 (36), compararon 4 ciclos de BEP con un esquema que incluía QAD con carboplatino, etopósido y ciclofosfamida, seguido de trasplante de precursores de células hematopoyéticas en pacientes de pronóstico intermedio y malo, sin encontrar una mejora significativa en la tasa de respuesta completa (52 % frente a 48 %, $p = 0,53$) ni en la supervivencia global. Los pacientes con descenso lento de los marcadores tumorales a pesar del tratamiento tenían peor supervivencia libre de progresión y global respecto a los de descenso adecuado ($p = 0,02$ y $p = 0,03$ respectivamente), y en estos pacientes de peor pronóstico, la QAD mostró un beneficio relativo en duración de respuesta completa a 1 año frente a BEP convencional (61 % frente a 34 %, $p = 0,03$).

Otro fase 3 aleatorizado posterior (37) comparó el uso de VIP seguido de QAD frente a BEP estándar en pacientes exclusivamente de mal pronóstico, sin demostrar una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia global. En conjunto, estos hallazgos sugieren que, aunque la QAD puede ser beneficiosa en ciertos subgrupos de pacientes con TGNS de mal pronóstico, su uso como estrategia de primera línea no ha demostrado una clara superioridad sobre los regímenes convencionales de BEP o VIP, con mayor toxicidad hematológica grado 4.

3. *Otros:*

Varios estudios han tratado de mejorar los resultados del tratamiento convencional de los TGNS de mal pronóstico, utilizando intensificación de dosis, esquemas secuenciales o alternantes, y quimioterapia de inducción previa a BEP, pero sin demostrar superioridad frente al tratamiento estándar con BEP x 4 ciclos.

En relación con esquemas de inducción con quimioterapia, cabe destacar un estudio aleatorizado en 1998 (38) donde se comparó un régimen intensivo de inducción-secuencial con BOP/VIP-B (bleomicina, vincristina, cisplatino/etopósido, ifosfamida, cisplatino y bleomicina) frente a BEP/EP en pacientes con TGNS de mal pronóstico, sin encontrar diferencias significativas en la respuesta completa ni en la supervivencia libre de progresión, aunque la intensificación/inducción se asoció con una mayor toxicidad. Posteriormente en 2005, otro

estudio (39) evaluó el esquema C-BOP -cisplatino, vincristina, bleomicina y carboplatino seguido de vincristina y bleomicina/BEP en pacientes de pronóstico intermedio y pobre, reportando una tasa de supervivencia libre de progresión a un año del 81,8 %, similar a la observada con otros regímenes, pero con toxicidades manejables.

El estudio GETUG-13 (40) evaluó la eficacia y toxicidad de un tratamiento personalizado de quimioterapia basado en la evolución de los marcadores tumorales en pacientes con TGNS de mal pronóstico. Se asignaron 263 pacientes a recibir un ciclo inicial de BEP. Tras el mismo, aquellos pacientes que presentaron una disminución favorable de los marcadores tumorales (51 pacientes), continuaron con tres ciclos adicionales de BEP, con una tasa de respuestas del 45 %. Los 203 paciente que presentaron una disminución desfavorable de marcadores, fueron aleatorizados a recibir el tratamiento estándar con 3 ciclos más de BEP o un régimen de dosis intensificado con T-BEP y oxaliplatino seguido de cisplatino, ifosfamida y bleomicina. Los resultados a 5 años mostraron que la supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en el grupo de dosis densas en comparación con el grupo BEP convencional (58,9 % frente a 46,7 %, HR 0,65, $p = 0,036$), sin diferencias significativas en la supervivencia global (70,9 % frente a 61,3 %, HR = 0,74, $p = 0,22$). Además, los pacientes en el grupo de dosis densas tuvieron mayor tasa de respuestas (40 % frente a 30 %), menos necesidad de QAD (8 % frente a 17 %). Aunque se observó una mayor neurotoxicidad en el grupo de dosis densas al primer año, los efectos secundarios fueron manejables a largo plazo. Estos resultados sugieren un impacto positivo con las dosis densas en pacientes de mal pronóstico con evolución desfavorable durante el tratamiento, pero pendiente de validar en más estudios futuros.

El manejo de los pacientes con TGNS de mal pronóstico es complejo, y se recomienda hacer en centros de referencia con amplia experiencia. El tratamiento estándar sigue siendo BEP x 4 ciclos, pudiendo utilizarse VIP en los pacientes con riesgo de toxicidad pulmonar. Es fundamental la determinación de marcadores tumorales durante los primeros ciclos de quimioterapia, para poder identificar aquellos sin descenso adecuado de los mismos (factor de mal pronóstico) que podrían beneficiarse de esquemas de dosis densas precozmente, quedando pendiente definir qué régimen sería el más adecuado.

MANEJO DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL

En los casos de enfermedad avanzada, es esencial realizar una evaluación periódica de los marcadores tumorales

durante el tratamiento y una valoración radiológica al finalizarlo. Si los marcadores tumorales siguen elevados de manera persistente a pesar de la quimioterapia, se debe considerar iniciar un tratamiento de segunda línea.

Se considera respuesta completa cuando las lesiones metastásicas desaparecen o queda una mínima enfermedad residual (menos de 1 cm), con los marcadores tumorales dentro de los valores normales. En estos pacientes, se opta por un seguimiento, ya que la supervivencia específica es casi del 100 % (41,42). Algunos expertos sugieren realizar RPLND en pacientes con masas residuales subcentimétricas o no resueltas, especialmente si hay teratoma o tumor de saco vitelino en el tumor primario. En un estudio retrospectivo, pacientes de pronóstico intermedio o malo con respuesta completa a la quimioterapia sin RPLND tuvieron una tasa de recaída del 18 %, respecto aquellos con RPLND (en los que se encontró teratoma en el 48 % y tumor viable en el 12 %), sin diferencias en supervivencia global (43).

Si persiste enfermedad residual mayor de 1 cm, pero los marcadores tumorales se negativizan, debe realizarse una resección para confirmar la histología (necrosis o fibrosis en 67 % de los casos, teratoma en 26 %, tumor germinal viable en el 7 % [44]) y decidir la estrategia a seguir. La resección incompleta de la enfermedad residual, la presencia de enfermedad viable mayor del 10 %, o el pronóstico intermedio o malo, son factores independientes de progresión y supervivencia (45), por lo que se recomienda quimioterapia adicional tras la cirugía, aunque no se ha demostrado un impacto en la supervivencia en comparación con el seguimiento y el tratamiento a la recidiva (46). En casos de enfermedad residual en múltiples áreas, el manejo es más complejo, ya que puede haber discordancia entre los hallazgos patológicos en diferentes regiones (principalmente en el tórax y el retroperitoneo) (47). Si el diagnóstico patológico de la RPLND muestra teratoma o tumor viable, se recomienda cirugía para el resto de localizaciones, aunque en el caso de necrosis, el manejo es controvertido en algunos casos.

SEGUIMIENTO Y TOXICIDAD A LARGO PLAZO

El objetivo principal del seguimiento en pacientes con TCG testiculares es el diagnóstico y tratamiento precoz de las recidivas, así como el control del testículo contralateral y los efectos secundarios a largo plazo derivados de los tratamientos administrados. Aunque no existe un consenso claro sobre el protocolo óptimo de seguimiento, en general se realiza durante los primeros cinco años tras el diagnóstico debido a la baja incidencia de recidivas tardías (Tabla V).

Tabla V. Calendario de seguimiento y revisiones TGNS propuesto por el Grupo Germinal

Estadio	Tratamiento	Pruebas complementarias	Periodicidad (meses)				
			1.º	2.º	3.º	4.º	5.º
I	Seguimiento	Exploración física y MT	2	3	4	12	12
		TC Tórax	4	6	A los 60 meses		
		TC abdominopélvico/RM	4	6	A los 60 meses		
I	BEP adyuvante	Exploración física y MT	3	3	6	6	12
		Rx tórax	6	12	12	A los 60 meses	
		TC abdominopélvico/RM	6	12	12	A los 60 meses	
II-III	BEP +/- cirugía de enfermedad residual	Exploración física y MT	2	3	6	6	6
		TC tórax	6	6	12	12	12
		TC abdominopélvico/RM	6	6	12	12	12

La neuropatía periférica inducida por cisplatino afecta al 20-30 % de los pacientes 5-10 años después del tratamiento. También es común la ototoxicidad, como tinnitus y pérdida auditiva. Otras toxicidades como el deterioro renal (hasta el 30 %), fibrosis pulmonar (5-10 %), fatiga crónica (17 %), ansiedad (17-38 %) y depresión (5-12 %) son más frecuentes en supervivientes de TCG testiculares que en la población general (48). Los oncólogos deben estar atentos a estas complicaciones para ofrecer medidas preventivas y tratamiento.

Debido a que la exposición a radiación durante el seguimiento con TC también puede contribuir a un aumento de tumores sólidos se han planteado otras opciones para disminuir este riesgo, como la TC de baja intensidad de dosis, con imágenes comparables a TC convencional y una reducción de hasta el 67 % de dosis de radiación (49).

Se ha observado un aumento de la incidencia de tumores sólidos tras la quimioterapia, con un riesgo de entre 3-7 veces superior de cáncer de riñón, tiroides y tejidos blandos (50) respecto a pacientes tratados con cirugía solo, con un periodo de latencia de unos 10 años. También en relación con radioterapia (51), fundamentalmente en las zonas próximas e incluidas en el campo de radiación (vejiga, riñón, estómago, páncreas, colon y recto, pulmón, melanoma, tejido conectivo y tiroides). El riesgo es mayor en pacientes que reciben la combinación de quimioterapia y radioterapia que con cada uno de ellos por separado. En cuanto a tumores hematológicos, el etopósido se ha relacionado con mayor riesgo de leucemias, sobre todo mieloide aguda y linfoblástica, diagnosticadas durante los primeros 10 años tras el tratamiento (52).

La quimioterapia aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares (de 1,4 a 7,1 veces mayor que la población general), con una incidencia del 7 % de angina, infarto y muerte súbita a edades más tempranas (53). En un estudio retrospectivo noruego con más de 4500 pacientes tratados entre 1976 y 2007 (54), en torno al 5 % de ellos desarrollaron alguno de estos eventos, siendo este riesgo mayor con la quimioterapia combinada con cisplatino, respecto a orquiectomía sola (HR 1,9). Se identificaron como factores de riesgo el haber recibido quimioterapia, obesidad al diagnóstico, hábito tabáquico, desarrollo de Raynaud y dislipemia tras el tratamiento y la historia familiar. Hasta el 35 % de los pacientes de este estudio presentaban síndrome metabólico, independientemente del tipo de tratamiento.

El hipogonadismo se ha asociado a obesidad, dislipemia, hiperglucemia, enfermedad cardiovascular, procoagulabilidad, pérdida de masa ósea y disfunción eréctil, con una incidencia de hasta el 38 % de los pacientes con tumores germinales testiculares (55). Aumenta con la intensidad de los tratamientos, con un riesgo relativo respecto controles sanos no significativo tras la orquiectomía, pero que asciende a 3,5 con radioterapia y 4,8 con quimioterapia (56). En cuanto a la fertilidad, hasta el 25 % de los pacientes pueden tener azoospermia al diagnóstico, la quimioterapia y la radioterapia también puede inducirla, y la RPLND puede causar problemas de eyaculación retrógrada y aspermia. Por estos motivos, es fundamental la criopreservación de semen en estos pacientes, incluso antes de la orquiectomía (57), con una tasa de éxito de hasta el 50 % en reproducción asistida, sin haberse observado un aumento en el riesgo de malformaciones en los hijos (58).

Dada la edad joven de presentación de este tipo de tumores y la alta tasa de curación, es fundamental el control de la morbimortalidad asociada a los tratamientos de estos muy largos supervivientes con importante repercusión en su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Testicular Cancer Statistics SEER 2023. Available from: <https://seer.cancer.gov>. Updated 16 Nov 2023.
2. Bower M, Rustin GJ. Serum tumor markers in germ cell cancers. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, editors. Textbook of genitourinary oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 931.
3. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, Lindholm CE, Unsgaard B, Teigum H, et al. Early clinical stages 8CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer: value of pre- and post- orchiectomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol* 1990;1:281-8. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a057749
4. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Dedermark G, Chung PW, Jewett MA, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol* 2015;33:51-7. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2116
5. Blok JM, Pluim I, Daugaard G, Wagner T, Jóźwiak K, Wilthagen EA, et al. Lymphovascular invasion and the presence of embryonal carcinoma as risk factors for occult metastatic disease in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumour: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2020;125:355-68. DOI: 10.1111/bju.14967
6. Richardson NH, Althouse SK, Ashkar R, Cary C, Masterson T, Foster RS, et al. Late relapse of germ cell tumors after prior chemotherapy or surgery only. *Clin Genitourin Cancer* 2023;21:467-74. DOI: 10.1016/j.clgc.2023.03.018
7. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Solberg A, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I non-seminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol* 2009;27:2122-8. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.8953
8. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, Murray N, Daneshmand S, Gleave M, et al. Non-risk-adapted surveillance for stage I non-seminomatous germ cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol* 2010;21:1296-301. DOI: 10.1093/annonc/mdp473
9. Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U, Dahl O, Haugnes HS, Klepp OH, et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma: mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol* 2014;25:2167-72. DOI: 10.1093/annonc/mdu375
10. Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM, Duran I, Anson-Cartwright LC, Berthold DR, et al. Non-risk-adapted surveillance in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the Princess Margaret Hospital's experience. *Eur Urol* 2011;59:556-62. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.12.010
11. Albers P, Siener R, Kregge S, Schmelz HU, Dieckmann KP, Heidenreich A, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial Ah 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:2966-72. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.0899
12. Cullen M, Huddart R, Joffe J, Gardiner D, Maynard L, Hutton P, et al. The 111 study: a single arm, phase 3 trial evaluating one cycle of bleomycin, etoposide and cisplatin as adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis. *Eur Urol* 2020;77:344-52. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.11.022
13. Stephenson AJ, Sheinfeld J. Management of patients with low-stage nonseminomatous germ cell testicular cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6:367-77. DOI: 10.1007/s11864-005-0040-z
14. Gillessen S, Sauv   N, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Albany C, et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): results from the IGCCCG update consortium. *J Clin Oncol* 2021;39:1563-74. DOI: 10.1200/JCO.20.03296
15. Funt SA, McHugh DJ, Tsai S, Knezevic A, O'Donnell D, Patil S, et al. Four cycles of etoposide plus cisplatin for good-risk advanced germ cell tumors. *Oncologist* 2021;26:483-92. DOI: 10.1002/onco.13719
16. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987;316:1435-40. DOI: 10.1056/NEJM198706043162302
17. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Kattan MW, Stasi J, Bajorin DF, et al. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factor on outcome. *J Clin Oncol* 2005;23:2781-8. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.132
18. Leibovitch L, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP. Improved accuracy of computed tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol* 1995;15:1759-63
19. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, Muggia FM, Weiss RB, Donohue JP, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987;317:1433-8. DOI: 10.1056/NEJM198712033172303
20. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Non randomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:5597-602. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.0808
21. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Th  odore C, Chevreau C, Geoffrois L, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007;18:917-24. DOI: 10.1093/annonc/mdm062
22. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, Jones WG, ten Bokkel Huinink WW, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:1837-43. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.5.1837
23. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, Birch R, Drasga R, Omura G, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989;7:387-91. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.3.387
24. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin in favorable-prognosis germ cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol* 1998;16:702-6. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.2.702
25. De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Foss   SD, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of an 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001;19:1629-40. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.6.1629
26. Grimson PS, Stockler MR, Thomson DB, Olver IN, Harvey VJ, Gebiski VJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors: updated analysis of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1253-62. DOI: 10.1093/jnci/djq245

27. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, Mazumdar M, Motzer RJ, Scher HI, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol* 1993;11:598-606. DOI:10.1200/JCO.1993.11.4.598
28. Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD, Kaye SB, Oliver RT, Cullen MH, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide and cisplatin compared with bleomycin, etoposide and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1844-52. DOI:10.1200/JCO.1997.15.5.1844
29. Bokemeyer C, Köhrmann O, Tischler J, Weissbach L, Räh U, Haupt A, et al. A randomized trial of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) versus carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients with good-risk metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *Ann Oncol* 1996;7:1015-21. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a010493
30. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1998;16:1287-93. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.4.1287
31. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, Nichols CR, Crawford ED, Vogelzang N, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer* 2003;97:1869-75. DOI: 10.1002/cncr.11271
32. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Priek L, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer* 1998;78:828-32. DOI: 10.1038/bjc.1998.587
33. De Wit R, Skoneczna I, Daugaard G, De Santis M, Garin A, Aass N, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel-bleomycin-etoposide and cisplatin (T-BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ cell cancer: intergroup study EORTC 30983. *J Clin Oncol* 2012;30:792-9. DOI:10.1200/JCO.2011.37.0171
34. Feldman DR, Hu J, Dorff TB, Lim K, Patil S, Woo KM, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin efficacy for first-line treatment of intermediate- or poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2016;34:2478-83. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.7899
35. Feldman DR, Hu J, Srinivas S, Stadler WM. Multicenter randomized phase II trial of TIP versus BEP for intermediate- or poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2018;36(15 Suppl):4508.
36. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:247-56. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.4528
37. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, De Wit R, De Santis M, Durnez H, et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol* 2011;22:1054-61. DOI: 10.1093/annonc/mdq575
38. Kaye SB, Mead GM, Fossa S, Cullen M, de Wit R, Bodrogi I, et al. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis non-seminomatous germ cell tumor: a randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer study. *J Clin Oncol* 1998;16:692-701. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.2.692
39. Fosså SD, Paluchowska B, Horwich A, Kaiser G, de Mulder PHM, Koriakine O, et al. Intensive induction chemotherapy with C-BOP/BEP for intermediate- and poor-risk metastatic germ cell tumours (EORTC trial 30948). *Br J Cancer* 2005;93:1209-14. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602830
40. Fizazi K, Le Teuff G, Fléchon A, Pagliaro L, Mardiak J, Geoffrois L, et al. Personalized chemotherapy based on tumor marker decline in poor-prognosis germ-cell tumors: updated analysis of the GETUG-13 phase III trial. *J Clin Oncol* 2024;42:3270-80. DOI: 10.1200/JCO.23.01960
41. Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, Chi KN, Murray N, Moore C, et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. *J Clin Oncol* 2010;28:537-42. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.0755
42. Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SDW, Foster RS, Einhorn LH. Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *J Clin Oncol* 2010;28:531-6. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.0714
43. Antonelli L, Ardizzone D, Ravi P, Bagrodia A, Mego M, Daneshmand S, et al. Risk of residual cancer after complete response following first-line chemotherapy in men with metastatic non-seminomatous germ cell tumour and International Germ Cell Cancer Cooperative Group intermediate/poor prognosis: A multi-institutional retrospective cohort study. *Eur J Cancer* 2023;182:144-54. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.12.032
44. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, Aass N, Waehre H, Fossa SD. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol* 2003;21:3310-7. DOI: 10.1200/JCO.2003.03.184
45. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germà-lluch JR, Bouzy J, Ragan D, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy - results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001;19:2647-57. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.10.2647
46. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, Chen I, Salvioni R, Hartmann JT, et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol* 2008;19:259-64. DOI: 10.1093/annonc/mdm472
47. Hartmann JT, Candelaria M, Kuczyk MA, Schmoll HJ, Bokemeyer C. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Cancer* 1997;33:843-7. DOI: 10.1016/s0959-8049(96)00517-5
48. Fung C, Dinh PC, Fossa SD, Travis LB. Testicular cancer survivorship. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:1557-68. DOI: 10.6004/jncn.2019.7369
49. Murphy KP, Crush L, O'Neill SB, Foody J, Breen M, Brady A, et al. Feasibility of low-dose CT with model-based iterative image reconstruction in follow-up of patients with testicular cancer. *Eur J Radiol Open* 2016;3:38-45. DOI: 10.1016/j.ejro.2016.01.002
50. Fung C, Fossa SD, Milano MT, Oldenburg J, Travis LB. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population based study. *J Clin Oncol* 2013;31:3807-14. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.3409
51. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, 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
52. Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H, Gietema JA, Brydøy M, Oldenburg J, et al. Long term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow up. *J Clin Oncol* 2012;30:3752-63. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.4431.
53. Fung C, Fossa SD, Milano MT, Sahasrabudhe DM, Peterson DR, Travis LB. Cardiovascular disease mortality after chemotherapy

- or surgery testicular nonseminoma: a population-based study. *J Clin Oncol* 2015;33:3105-15. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.3654
54. Lubberts S, Groot HJ, de Wit R, Mulder S, Witjes JA, Kerst M, et al. Cardiovascular disease in testicular cancer survivors: identification of risk factors and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2023;41:3512-22. DOI: 10.1200/JCO.22.01016
55. Zaid MA, Dinh PC, Monahan PO, Fung C, El-Charif O, Feldman DR, et al. Adverse health outcomes in relationship to hypogonadism after chemotherapy: a multicenter study of testicular cancer survivors. *J Natl Compr Cancer Netw* 2019;17:459-68. DOI: 10.6004/jnccn.2018.7109
56. Nord C, Bjørø T, Ellingsen D, Mykletun A, Dahl O, Klepp O, et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003;44:322-8. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00263-x
57. Tverye A, Nangia A, Fantus RJ. Testicular cancer survivorship and fertility preservation. *Urol Clin North Am* 2024;51:429-38. DOI: 10.1016/j.ucl.2024.03.011
58. Fung C, Dinh P Jr, Ardeshir-Rouhani-Fard S, Schafer K, Fossa SD, Travis LB. Toxicities associated with cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy in long-term testicular cancer survivors. *Adv Urol* 2018;2018:8671832. DOI: 10.1155/2018/8671832

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

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 (β -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 β -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
Suma las puntuaciones de 0 a 10		
Reagrupa la suma de puntuaciones en categorías:		
- (0) = 0; - (1 o 2) = 1; - (3 o 4) = 2; - (5 o más) = 3		
Suma según la histología:		
seminoma puro = - 1; no seminoma o mixto = 0		
Clasificación final:		
-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 VelP 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 quimiocirugía 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 / VelP	Fase 2	ORR: 53 % CR: 33 %	A. Harstrick et al. (9)
VelP	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, temozolomida, 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 ²)	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 VelP) 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 resecadas 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-seminomatosa o mixta 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 reseca 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 Velp, 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 (≥ 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, Fossa 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-Mollevi 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.annonc.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-Mollevi C, Kramar A, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: Evidence from a large international database. *J Clin Oncol* 2011;29(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-Mollevi C, Kramar A, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol* 2011;29(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-Mollevi 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

Seguimiento y toxicidad tardía de los tumores germinales de testículo

Long-term toxicity in patients with germ cell cancer

Pablo Maroto, Mikel Portu, Alejandra Molina, Georgia Anguera

Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Resumen

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

Palabras clave:

Toxicidad tardía.
Cáncer de células germinales.
Quimioterapia.

Abstract

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

Keywords:

Long-term toxicity.
Germ cell cancer.
Chemotherapy.

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.

Maroto P, Portu M, Molina A, Anguera G. Seguimiento y toxicidad tardía de los tumores germinales de testículo. Rev Cáncer 2025;39(1):43-46

DOI: 10.20960/revcancer.00101

Correspondencia:

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

INTRODUCCIÓN

Los tumores germinales de testículo (TGT) son una neoplasia curable, con tasas de supervivencia en el estadio I por encima del 98 % a los 10 años (1). Como ocurre con otras neoplasias curables, y al afectar a adultos jóvenes con una sobrevida esperable de 40-50 años, el control de las secuelas a largo plazo de los tratamientos es una necesidad médica. Está bien constatada la mayor mortalidad de los supervivientes de cáncer de testículo con respecto a la población general, y aunque la comunidad oncológica ha progresado en términos de conocimiento de la enfermedad, en la definición de grupos pronóstico y en el concepto de individualización terapéutica (2), estas diferencias persisten incluso en series de pacientes modernas con una menor intensidad de tratamiento. Si bien la causa última de las toxicidades es desconocida, parece asociarse con el cisplatino, ya que es proporcional a la dosis recibida y diversas publicaciones han confirmado la persistencia de cisplatino en tejidos sanos años después de un tratamiento (3).

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

TOXICIDADES CON RIESGO VITAL

Segundas neoplasias

Las segundas neoplasias sólidas suelen diagnosticarse a partir de los 10 años del tratamiento inicial, si bien las neoplasias hematológicas tienen un inicio más precoz. El mayor aumento de riesgo relativo sobre la población no tratada es para tumores hematológicos, aunque existe también un exceso de riesgo de tumores sólidos. De acuerdo con la mayoría de las series publicadas, el riesgo relativo de una segunda neoplasia sólida no germinal se dobla aproximadamente después de una radioterapia o quimioterapia. Los factores asociados a un incremento del riesgo relativo son la intensidad de quimioterapia, con un mayor riesgo a mayor dosis, y la edad, con una incidencia superior en pacientes jóvenes. La combinación de quimioterapia y radioterapia multiplica el riesgo (4). En aquellos pacientes tratados con una quimioterapia a altas dosis, la incidencia es más alta y el diagnóstico es más precoz, con una mayor incidencia de tumores hematológicos en los dos primeros años, y la de neoplasias sólidas en tan sólo 5 años posintensificación (5).

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

Enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico

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

Los mecanismos de daño cardiovascular en los pacientes que reciben quimioterapia no son claros, aunque parece evidente que existe un daño directo vascular tanto por la quimioterapia como por la radioterapia. El síndrome de Raynaud se presenta en hasta el 37 % de los pacientes que reciben bleomicina, y constituye un biomarcador de toxicidad cardiovascular (9). La microalbuminuria, que en sí misma es un biomarcador de daño endotelial, puede detectarse en el 11 % de los pacientes después de quimioterapia (10). Sin embargo, el cuadro es aún más complejo ya que se ha observado un cambio en el estilo de vida de los pacientes supervivientes de TGT con una mayor incidencia de sedentarismo y hábito tabáquico hasta en el 39 % de los pacientes (11).

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

TOXICIDADES SIN RIESGO VITAL

Neurotoxicidad y ototoxicidad

El cisplatino es el principal causante de neuro y ototoxicidad a largo plazo en los supervivientes de TGT. Los deri-

vados de platino se acumulan en los ganglios dorsales y en las neuronas periféricas, induciendo un daño en el axón, que si bien no letal, es persistente (14).

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

Síndrome de Raynaud

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

Toxicidad pulmonar

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

Nefrotoxicidad

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

Fertilidad

Globalmente, la función reproductiva de los pacientes largos supervivientes con TGT tratados con quimio-

terapia a los 10 años está reducida en un 30 % con respecto a la población general (20). La espermatogénesis después del tratamiento de un tumor testicular es dependiente principalmente de tres factores: la función gonadal antes del tratamiento, la edad del paciente y el tipo de tratamiento. Pacientes jóvenes, buena función gonadal previa y quimioterapias basadas en carboplatino o con menos de 4 ciclos de BEP generalmente se asocian con preservación de la función reproductiva. De forma adicional, los pacientes sometidos a cirugía de resección retroperitoneal pueden presentar eyaculación retrógrada (21). Es importante descartar una disfunción testicular. Si bien un solo testículo es suficiente para mantener la función hormonal, se ha observado un lento declinar de los niveles de testosterona con el paso de los años (22).

Fatiga

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

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

CONCLUSIONES

La curación del cáncer de células germinales metastásico conlleva toxicidades. El conocimiento de estas toxicidades es fundamental para su prevención. Algunas de estas toxicidades irreversibles obedecen a causas tratables como hipogonadismo, otras requieren, para su paliación, limitar otros factores responsables de toxicidades, como el tabaquismo, la obesidad o la vida sedentaria. Trabajar conjuntamente con los pacientes y los responsables del mantenimiento de la salud de los mismos en la detección de neoplasias secundarias nos ayudará a aproximar su supervivencia global a la población general. La tabla I resume las recomendaciones mínimas para seguimiento a largo plazo de los pacientes largos supervivientes de TGT.

Tabla I. Mínimas recomendaciones clínicas para el diagnóstico y seguimiento

Anamnesis
Atención especial acerca de sintomatología cardiovascular o pulmonar
Alto grado de sospecha en el diagnóstico de neoplasias secundarias
Dirigida a síntomas neurológicos. Preguntar específicamente por síntomas de toxicidad auditiva
Realizar un examen físico completo anual
Control del peso y tensión arterial
Examen del teste contralateral y adenopatías periféricas
Examen cutáneo
Estudio analítico
Perfil lipídico
Función renal y magnesio
Función testicular

BIBLIOGRAFÍA

- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al.; EURO-CARE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007;8(9):784-96. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70246-2
- Fosså SD, Gilbert E, Dores GM, Chen J, McGlynn KA, Schonfeld S, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(7):533-44. DOI: 10.1093/jnci/djk111
- Tothill P, Klys HS, Matheson LM, McKay K, Smyth JF. The long-term retention of platinum in human tissues following the administration of cisplatin or carboplatin for cancer chemotherapy. *Eur J Cancer* 1992;28A(8-9):1358-61. DOI: 10.1016/0959-8049(92)90519-8
- Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(19):1429-39. DOI: 10.1093/jnci/89.19.1429
- Necchi A, Rosti G, Badoglio M, et al. Incidence of secondary malignancies in patients with germ-cell tumors who received high dose chemotherapy: a retrospective study from the European Society for blood and marrow transplantation database. *J Clin Oncol* 2017;35(suppl. 6). DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.409
- Wanderas EH, Fossa SD, Tretli S. Risk of subsequent non-germ-cell cancer after treatment of germ-cell cancer in 2006 Norwegian male patients. *Eur J Cancer* 1997;33:253-62. DOI: 10.1016/S0959-8049(96)00458-3
- González-Vilallabeitia E, Castellano D, Sobrevilla N, Guma J, Hervas D, Luengo MI, et al. Prognostic significance of venous thromboembolic events in disseminated germ cell cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2017;09:265-71. DOI: 10.1093/jnci/djw265
- Altena R, Hummel YM, Nuver J, Smit AJ, Lefrandt JD, de Boer RA, et al. Longitudinal changes in cardiac function after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol* 2011;22:2286-93. DOI: 10.1093/annonc/mdr408
- O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nicholls J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2003;14:91-6. DOI: 10.1093/annonc/mdg020
- Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BHR, Sluiter J, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005;16:3718-25. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.176
- Fung C, Sesso HD, Williams AM, Kerns SL, Monahan P, Abu Zaid M, et al. Multi-institutional assessment of adverse Health outcomes among north american testicular cancer survivors after modern cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2017;35:1-14. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.3108
- Laadsonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyssönen K, Tuomainen TP, Salonen R, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2003;149:601-8. DOI: 10.1530/eje.0.1490601
- Yeap BB. Testosterone and ill-health in aging men. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:113-21. DOI: 10.1038/ncpendmet1050
- Avan A, Postma T, Ceresa C, Avan A, Cavaletti G, Giovannetti E, et al. Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: Past, Present and Future. *Oncologist* 2015;20:411-32. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0044
- Wheeler HE, Gamazon ER, Frisina R, Perez-Cervantes C, El Charif Q, Mapes B, et al. Variants in WFS1 and other Mendelian deafness genes are associated with cisplatin-associated ototoxicity. *Clin Cancer Res* 2016;16:3325-33. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2809
- McGrath S, Webb A, Walker-Bone K. Bleomycin-induced Raynaud's phenomenon after single-dose exposure: risk factors and treatment with intravenous iloprost infusion. *J Clin Oncol* 2013;31:e51-e52.
- Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson K, Kennedy BJ. Raynaud's phenomenon a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med* 1981;95:288-92.
- Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 2001;120:617-24. DOI: 10.1378/chest.120.2.617
- Fossa SD, Aass N, Winderen M, Börner OP, Olsen DR. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2002;13:222-8. DOI: 10.1093/annonc/mdf048
- Brydøy M, Oldenburg J, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1682-95.
- Kuczyk M, Machtens S, Bokemeyer C, Schultheiss D, Jonas U. Sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Curr Opin Urol* 2000;10:473-7. DOI: 10.1097/00042307-200009000-00018
- Sprauten M, Brydøy M, Haugnes S, Vancanarova M, Bjørn T, Bjerner J, et al. Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone levels in a population-based sample of long-term testicular cancer survivors. *J Clin Oncol* 2014;32:571-8. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.2715
- Mock V, Atkinson A, Barsevick A, Cella D, Cimprich B, Cleeland C, et al. NCCN practice guidelines for cancer-related fatigue. *Oncology* 2000;14:151-61.
- Fossa SD, Dahl AA, Loge JH. Fatigue and depression in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1249-54. DOI: 10.1200/JCO.2003.08.163
- Thorsen L, Nystad W, Dahl O, Klepp O, Bremnes RM, Wist E, et al. The level of physical activity in long-term survivors of testicular cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1216-21. DOI: 10.1016/S0959-8049(03)00151-5
- Doble GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S, Punab M. Guidelines on Male Hypogonadism. *EAU Guidelines*; 2015.

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

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.

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.

Aparicio Urtasun J, Esteve Gallego J, Capdevila Gaudens P. Avances en investigación y terapias innovadoras en cáncer de testículo. Rev Cáncer 2025;39(1):47-53

DOI: 10.20960/revcancer.00103

Correspondencia:

Jorge Aparicio Urtasun. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106. 46026 Valencia
e-mail: japariciou@seom.org

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 gonadotropina 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 de-

bajo 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.º 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 miRNA 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 autotras-

plante 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 antidiaria. 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 re-

cibieron 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. Ditunno 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 Aghthoven 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, Savellyeva 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, Lorient 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 (PRIM-ETEST). *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. Lorient 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, Bascul-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