

À propos des auteurs



Marco Pisino, M.D.

Le Dr Pisino est oncologue médical à l'hôpital « Vito Fazzi » (Lecce, Italie), avec une pratique clinique spécialisée dans les tumeurs malignes génito-urinaires. Il a obtenu son diplôme de médecine et suivi une formation à l'Université de Parme, puis une résidence en oncologie à l'Université de Bari. Plus récemment, il a bénéficié d'une bourse de recherche (fellowship) en oncologie génito-urinaire par l'intermédiaire de la fondation italienne « La Clessidra » à l'Université de Colombie-Britannique, sous la supervision de la Dre Lucia Nappi, où il concentre ses recherches sur le cancer du testicule.

Établissement : Département d'oncologie médicale, l'hôpital Vito Fazzi à Lecce, Italie



Lucia Nappi, M.D., PhD

La Dre Lucia Nappi est oncologue médicale - scientifique clinique, M.D. et Ph. D. Elle est professeure adjointe au département des sciences urologiques de l'Université de la Colombie-Britannique, chercheuse scientifique principale au *Vancouver Prostate* et oncologue médicale au sein du groupe génito-urinaire (GU) du BC Cancer à Vancouver. Ses principaux travaux de recherche portent sur la découverte et la validation de biomarqueurs dans les cancers génito-urinaires, principalement chez les patients atteints de cancer de la prostate et du testicule. Elle a obtenu plusieurs subventions et prix, notamment le *Prostate Cancer Foundation Young Investigator award* et le *Michael Smith Foundation Health Professional Investigator award* (2020), la subvention opérationnelle des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) en 2021, la subvention R37 des *National Institutes of Health* (NIH) et le prix pour le développement de carrière du ministère de la Défense des États-Unis (2022). Elle est vice-présidente du comité SWOG *Adolescent and Young Adults* (AYA) et présidente de l'essai clinique international SWOG-S1823 / CCTG GCC.1.

Établissement : Centre de la prostate de Vancouver, Département d'urologie de l'Université de la Colombie-Britannique, à Vancouver, C.-B., Canada
British Columbia Cancer – Vancouver Centre, Département de médecine - division de l'oncologie médicale, Université de la Colombie-Britannique, à Vancouver, C.-B., Canada

Le cancer du testicule et survie des patients

Marco Pisino, M.D.
Lucia Nappi, M.D., PhD

Introduction

Le cancer du testicule (CT) est la tumeur la plus répandue chez les jeunes hommes âgés de 15 à 40 ans¹ avec une incidence annuelle de 3 à 11 nouveaux cas pour 100 000 hommes dans les pays occidentaux². En 2020, le Centre international de recherche sur le cancer a signalé 74 458 nouveaux cas de CT diagnostiqués dans le monde³. L'étiologie du CT est complexe et comprend à la fois des facteurs génétiques et environnementaux. Le pronostic du CT est excellent avec un taux de guérison > 90 % et un taux de survie à 5 ans > 95 % avec un traitement approprié⁴. Les traitements du CT comprennent la surveillance active, la chimiothérapie, la radiothérapie et le curage ganglionnaire rétropéritonéal, en fonction du stade clinique et du sous-type de la tumeur. Il est essentiel que les patients reçoivent des informations sur le diagnostic, les options thérapeutiques, les conséquences des traitements et les protocoles de surveillance, ce qui leur permet de jouer un rôle actif dans le processus de prise de décision. La peur d'une récurrence affecte souvent les survivants d'un CT. Par conséquent, il est indispensable d'impliquer pleinement le patient dans le choix du traitement afin de garantir une observance optimale, en particulier lorsqu'on opte pour la stratégie de surveillance active⁵. À la lumière des excellents résultats obtenus dans la prise en charge du CT, l'une des priorités est de fournir des traitements curatifs tout en réduisant au minimum la toxicité à long terme. Cette approche peut avoir un impact positif sur la qualité de vie et l'espérance de vie des survivants d'un CT.

Toxicités de la chimiothérapie

Les schémas de chimiothérapie les plus courants pour le traitement de la CT sont à base de cisplatine et comprennent le BEP (bléomycine, étoposide et cisplatine) ou le VIP (étoposide, ifosfamide et cisplatine). Dans les cas où la

maladie persiste après la chimiothérapie initiale, plusieurs stratégies de sauvetage efficaces sont disponibles, y compris des approches de chimiothérapie standard ou à haute dose⁶.

Toxicité pulmonaire. L'effet indésirable le plus grave et le plus dangereux de la bléomycine est la toxicité pulmonaire, caractérisée par une toux sèche, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, une diminution de la tolérance à l'effort et une fièvre⁷. Des complications respiratoires de courte durée (généralement légères et spontanément résolutive) surviennent chez 46 % des patients à 3 ans, mais une petite fraction des patients qui peut développer une fibrose pulmonaire, entraînant un taux de mortalité de 10 %⁸. Les maladies pulmonaires interstitielles sont plus facilement diagnostiquées à l'aide d'une tomographie à haute résolution, en raison de la transformation fibrotique dans les deux poumons, accompagnée d'opacités réticulaires et du motif typique en nid d'abeille⁹. Une étude internationale portant sur 38 907 patients a démontré que la relation entre la bléomycine et le développement d'une fibrose pulmonaire présentait un lien statistiquement significatif, avec un risque accru de mortalité due à des troubles respiratoires¹⁰. Par ailleurs, la dose cumulative, l'âge au moment du diagnostic, les antécédents de tabagisme, l'insuffisance rénale et la radiothérapie médiastinale sont également des facteurs de risque de pneumonie associée à la bléomycine¹¹.

Néphrotoxicité. Il est bien connu que le cisplatine endommage l'épithélium des tubes contournés proximal et distal et le système des tubules collecteurs rénaux, ainsi que les glomérules à des doses plus élevées¹². Deux études avec des suivis à long terme ont rapporté une réduction persistante de la fonction rénale pendant de nombreuses années après la fin de la chimiothérapie, par rapport à leur fonction rénale de base, chez les survivants de cancer du testicule (SCT)^{13,14}. De plus, une étude norvégienne portant sur 85 patients a montré que plus de 10

ans après la fin du traitement, la fonction rénale était réduite de 14 % chez les SCT ayant reçu une chimiothérapie, et de 8 % chez les patients ayant reçu uniquement une radiothérapie¹⁴. Pour limiter la gravité des lésions rénales, les professionnels de la santé doivent veiller à administrer une hydratation et à éviter les médicaments néphrotoxiques pendant la chimiothérapie à base de cisplatine.

Neuropathie périphérique. Vingt à 40 % des patients développent des symptômes de neuropathie périphérique chronique en raison de l'effet neurotoxique du cisplatine à la suite d'une chimiothérapie à base de cisplatine^{15,16}. La neuropathie périphérique chronique tend à s'améliorer progressivement dans les mois qui suivent la fin du traitement. Toutefois, chez certains patients, les lésions deviennent chroniques et ne régressent pas. Il est important de souligner que le risque de neuropathie périphérique induite par le cisplatine est lié à la dose cumulative¹⁷. Chez la majorité des patients, la neuropathie périphérique disparaît dans les 12 mois, bien qu'elle puisse persister au-delà de ce délai chez environ 17 % des patients¹⁸.

Ototoxicité. Le cisplatine est connu pour endommager sélectivement les cellules ciliées externes de la cochlée, provoquant des acouphènes et une perte d'audition aux hautes fréquences¹⁹. L'ototoxicité sévère a été associée de manière indépendante à un âge plus avancé, à une dose cumulative de cisplatine plus élevée, à des antécédents d'exposition au bruit, à l'hypertension et à une insuffisance rénale initiale^{20,21}. Il n'existe pas de traitement pharmacologique approuvé ni de mesures préventives pour l'ototoxicité induite par le cisplatine. Les patients doivent utiliser des protections auditives lorsqu'ils sont exposés à des bruits forts, si cela est possible. Le schéma BEP de 5 jours est préférable au schéma de 3 jours, car les concentrations maximales de cisplatine peuvent être directement liées à la sévérité de l'ototoxicité²².

Toxicité oculaire. Des lésions de la rétine ont également été associées au traitement au cisplatine^{23,24}. Le cisplatine à haute dose peut entraîner une toxicité rétinienne et des modifications de pigmentation de la zone maculaire²⁵.

Toxicité vasculaire. Les patients atteints d'un CT ont un risque plus élevé de souffrir du phénomène de Raynaud. Les symptômes apparaissent généralement dans l'année qui suit le traitement et touchent principalement les

doigts. Une ischémie digitale a été documentée chez 37 % des patients atteints de CT recevant un traitement combiné contenant de la vinblastine et de la bléomycine²⁶. Les fumeurs quotidiens présentent une association significativement plus forte avec les symptômes de type Raynaud et les paresthésies (avec des rapports de cotes allant de 1,5 à 2,2) que ceux qui n'ont jamais fumé²⁷.

Fatigue chronique liée au cancer

La fatigue est un problème courant et important pour les survivants du cancer du testicule. Les causes de la fatigue chez ces patients sont multifactorielles et se composent de facteurs physiques, émotionnels et psychosociaux, y compris le cancer lui-même et les traitements utilisés. La fatigue physique se traduit par une baisse d'énergie, une faiblesse musculaire et des difficultés à accomplir des tâches quotidiennes. La fatigue cognitive, caractérisée par un épuisement mental et des difficultés de concentration, peut affecter les performances professionnelles, la mémoire et les capacités à prendre des décisions. La chimiothérapie et la radiothérapie provoquent une fatigue de longue durée en raison de leur impact sur les cellules saines et les niveaux d'énergie globaux. Une étude multicentrique norvégienne a analysé les questionnaires de 1 431 patients portant sur l'évaluation de la fatigue liée au cancer et de la fatigue chronique générale. Elle a révélé une prévalence élevée de la fatigue liée au cancer chez les SCT par rapport à la population générale²⁸. Une autre étude a montré que dans le cas des SCT, il y a une augmentation notable de la fatigue chronique, de l'anxiété et de la dépression plus de 10 ans après la fin du traitement, ainsi qu'une baisse des niveaux de testostérone. Une activité physique modérément élevée semble avoir un effet protecteur²⁹.

Nécrose avasculaire de la hanche

La nécrose avasculaire de la hanche, aussi connue sous le nom d'ostéonécrose de la tête fémorale, est une affection débilitante qui touche 1 à 2 % des survivants à long terme de CT. Les signes et symptômes courants de la nécrose avasculaire de la hanche sont une douleur persistante dans l'articulation de la hanche, une limitation de l'amplitude des mouvements et une irradiation de la douleur de l'articulation de la hanche vers la région de l'aîne ou de la cuisse. En raison de leur rareté, la

plupart des événements de nécrose avasculaire de la hanche sont rapportés sous forme d'étude de cas^{30,31}. Dans la nécrose avasculaire de la hanche, l'irrigation sanguine de la tête fémorale est interrompue, ce qui entraîne la mort du tissu osseux. Les chimiothérapies à base de cisplatine, en particulier lorsqu'elles comprennent des doses élevées de corticostéroïdes utilisés comme antiémétiques, ont des effets négatifs sur les vaisseaux sanguins qui irriguent l'articulation de la hanche. La radiothérapie dirigée vers la région pelvienne peut également endommager les vaisseaux sanguins, ce qui augmente le risque de nécrose de la hanche³². Les signes d'atteinte peuvent être détectés à l'aide d'une IRM ou d'une tomodensitométrie. Dans les cas graves de nécrose de la hanche, une arthroplastie totale de la hanche peut être nécessaire pour soulager la douleur et restaurer la mobilité³³.

Variations des taux sériques de testostérone, d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH), hypogonadisme, fertilité et dysfonction sexuelle

Les traitements utilisés dans les CT peuvent avoir des effets à long terme sur le système endocrinien. Plusieurs études ont rapporté que les SCT connaissent souvent des réductions des niveaux de testostérone sérique³⁴⁻³⁷ résultant de la destruction directe des cellules de Leydig, qui sont responsables de la production de testostérone. Une perturbation de l'axe hormonal hypothalamo-hypophyso-gonadique peut se produire et entraîner des modifications des taux d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH)^{38,39}. Un faible taux de testostérone se traduit par divers symptômes, notamment la fatigue, une baisse de la libido, des troubles de l'érection et une diminution de la masse musculaire⁴⁰. Il est important de surveiller les niveaux d'hormones chez les SCT et d'envisager des interventions appropriées, telles que la thérapie de remplacement de la testostérone. Les effets à long terme de la chimiothérapie à base de cisplatine sur la santé reproductive et la fonction sexuelle revêtent une importance croissante. Des études ont montré que jusqu'à 80 % des SCT traités par plus de 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine souffrent d'hypogonadisme⁴¹. Les causes les plus courantes d'hypogonadisme sont l'âge, le syndrome de dysgénésie testiculaire,

la chimiothérapie ou la radiothérapie suite à l'orchidectomie. Selon une étude norvégienne, les SCT traités par radiothérapie ou chimiothérapie présentaient un risque significativement accru de faible taux de testostérone. Ils présentaient également des taux élevés de LH et de FSH lors d'un suivi à long terme. Les effets possibles de l'hypogonadisme comprennent une baisse de la libido, des dysfonctions érectiles, une faiblesse musculaire, mais aussi de l'ostéoporose, de la fatigue et de la dépression⁴². Le CT et ses traitements peuvent avoir un impact significatif sur la fertilité. Il a été observé que la production de spermatozoïdes est souvent réduite ou même absente au moment du diagnostic chez les patients atteints de CT^{43,44}. Les traitements de radiothérapie et de chimiothérapie ont la capacité d'induire des altérations de la qualité et de la quantité des spermatozoïdes chez jusqu'à 30 % des patients^{45,46}. Plus précisément, l'impact le plus important sur la déficience de la qualité et de la quantité des spermatozoïdes semble se produire 3 à 6 mois après la fin des traitements, avec des variations liées à la thérapie spécifique, à la dose et à la durée de l'administration. On sait également que le temps de récupération de la spermatogenèse est plus lent (jusqu'à 24 mois après la fin des traitements) dans les cas où plus de trois cycles de chimiothérapie ont été administrés ou après une radiothérapie⁴⁷. Il est donc essentiel de discuter des options de préservation de la fertilité avec les patients atteints de CT avant de commencer le traitement. La dysfonction érectile est causée par les effets physiques et psychologiques de la maladie elle-même, ainsi que par les traitements administrés, en particulier si l'on considère que la radiothérapie entraîne principalement une dysfonction érectile, tandis que le curage ganglionnaire rétropéritonéal est principalement responsable de la dysfonction éjaculatoire⁴⁸. Globalement, des dysfonctions sexuelles ont été signalées chez 30 à 50 % des patients^{49,50}.

Enfin, des carences en vitamine D ont été signalées chez des patients atteints de CT. On ignore si cette carence est liée à l'activation gonadique réduite de la vitamine D ou s'il s'agit d'une condition préexistante. Certaines données suggèrent également une association spécifique entre une carence en vitamine D et des sous-types spécifiques de tumeurs germinales⁵¹.

Cardiotoxicité et syndrome métabolique

La chimiothérapie a été associée à un risque accru de développer une insuffisance cardiaque, une arythmie et une altération de la fonction cardiaque chez les SCT. Selon une récente analyse rétrospective portant sur 44 975 hommes américains atteints de CT enregistrés dans la base de données SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), la cause de décès non cancéreuse la plus fréquente, au moins un an après le diagnostic, était la maladie cardiaque⁵². La radiothérapie a par ailleurs été associée à un risque plus élevé de diabète à long terme⁵³. Les patients traités par radiothérapie ou chimiothérapie étaient plus susceptibles de recevoir des médicaments pour les troubles cardiaques que ceux n'ayant subi qu'une intervention chirurgicale⁵⁴. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets cardiotoxiques des modalités de traitement. D'après l'hypothèse des lésions vasculaires directes, le cisplatine ou la bléomycine provoquent des lésions directes des vaisseaux sanguins, comme le montre la libération accrue du facteur Von Willebrand par les cellules endothéliales⁵⁵. L'hypogonadisme et la carence en testostérone peuvent également entraîner un état pro-inflammatoire, un dysfonctionnement endothélial et un risque accru de maladie cardiovasculaire^{56,57}. Une étude portant sur les SCT après un suivi de 4 ans a démontré que les patients ayant subi une chimiothérapie étaient plus susceptibles de présenter un syndrome métabolique que les patients ayant subi une intervention chirurgicale uniquement. De plus, l'incidence du syndrome métabolique dépendait de la dose de cisplatine⁵⁷. Une surveillance de la fonction cardiaque par échocardiographie et électrocardiogramme peut aider à détecter les signes précoces de cardiotoxicité chez les SCT.

Risques de cancers secondaires et de CT controlatéral métachrone

Au fil des ans, de nombreuses études ont mis en évidence un risque accru de seconde tumeur maligne chez les SCT. Le risque semble augmenter surtout après la radiothérapie, bien que la chimiothérapie seule et l'association de la radiochimiothérapie puissent aussi contribuer au développement de cancers secondaires. Par exemple, la radiothérapie a été associée à une augmentation de 1,5 à 4,4 fois du risque de cancers gastro-intestinal, pulmonaire et génito-

urinaire⁵⁸. Il a également été démontré que le risque de leucémie était trois fois plus élevé chez les patients traités par radiothérapie⁵⁹. Le risque de cancer après une exposition aux rayonnements ionisants suit quant à lui un modèle linéaire dose-réponse⁶⁰. La chimiothérapie à base de cisplatine et d'étoposide a également été associée à des risques significativement élevés de leucémie secondaire et à un risque deux fois plus élevé de développer des tumeurs solides par rapport à la chirurgie seule⁶¹. Il existe d'ailleurs des preuves suggérant une corrélation significative entre la dose cumulative de cisplatine et d'étoposide et le risque de leucémie⁶²⁻⁶⁶. Ces risques semblent être similaires pour les types de cancer du testicule séminome ou non-séminome⁶⁷. Les patients traités par radiochimiothérapie présentent le risque le plus élevé de développer des tumeurs malignes secondaires^{61,68}.

Un cancer testiculaire controlatéral métachrone survient dans environ 1 à 5 % des SCT⁶⁹. Le jeune âge et l'histologie séminome sont associés à un risque plus élevé d'atteinte controlatérale^{70,71}. Les personnes ayant des antécédents familiaux de CT, de cryptorchidie, d'infertilité ou certaines anomalies génétiques ont également un risque accru de développer un cancer contralatéral^{55,72-74}.

Détresse psychologique

Le cancer du testicule a un impact psychologique et émotionnel profond sur les SCT. L'expérience du diagnostic de CT survient à une période critique de la vie où les jeunes se préparent à devenir indépendants, à établir des relations affectives intimes, avec la perspective de fonder une famille, à explorer leur sexualité et à cultiver des perspectives professionnelles. Le désir de normalité est fortement présent chez ces patients. Il n'est pas rare que les survivants souffrent d'anxiété, de dépression et d'un sentiment d'incertitude quant à leur avenir. Le diagnostic et le traitement peuvent être émotionnellement éprouvants, entraînant souvent un sentiment de perte, des problèmes d'image corporelle et des préoccupations d'ordre sexuel. Les survivants peuvent de surcroît être confrontés à la peur d'une récurrence, à des charges financières et à des difficultés à entretenir des relations⁷⁵⁻⁷⁸. Les changements physiques résultant de la chirurgie, de la chimiothérapie ou de la radiothérapie ont évidemment un impact significatif sur l'image corporelle et l'estime de soi. La perte de testicule

peut entraîner une altération de la perception de soi et des troubles sexuels qui affectent le sentiment de masculinité, ce qui peut provoquer des sentiments d'inadéquation ou d'insécurité. La crainte d'une récurrence du cancer et l'incertitude entourant le pronostic à long terme peuvent créer aussi une détresse psychologique importante⁷⁹. Cette détresse psychologique a un impact sur leur capacité à s'engager dans des activités quotidiennes, à entretenir des relations et à poursuivre des objectifs futurs⁸⁰⁻⁸².

Grâce à un soutien approprié et à des interventions psychologiques, les survivants peuvent cependant gérer plus efficacement leur détresse psychosociale et y faire face, améliorant ainsi leur qualité de vie. La prise en charge des patients atteints de CT implique nécessairement l'appui d'une équipe multidisciplinaire intégrée, dotée d'une expertise spécifique en matière de communication et de relation médecin-patient^{5,83-85}.

Mortalité à long terme

Bien que des traitements efficaces et une détection précoce aient considérablement amélioré le pronostic des patients atteints de CT, les toxicités à long terme ont un impact négatif sur leur survie à long terme^{10,86-88}. Une étude norvégienne a analysé et rapporté une mortalité élevée lors d'un suivi à long terme de la survie des patients atteints de CT dans une base de données basée sur la population. La survie relative (SR) à long terme des patients atteints de cancer du testicule était significativement plus courte que celle des patients non atteints de cancer du testicule, en particulier après 30 ans de suivi. Les auteurs ont observé un déclin continu de la SR à long terme, sauf pour les séminomes diagnostiqués après 1999, en raison de l'utilisation intensive de la radiothérapie adjuvante avant cette période. La SR était également significativement réduite chez les patients âgés de plus de 40 ans au moment du diagnostic. La principale cause de cette baisse a été attribuée à la toxicité tardive de la chimiothérapie et de la radiothérapie⁸⁹.

En conclusion, la compréhension de la mortalité à long terme des survivants de cancer du testicule a des implications importantes pour leur santé et leur bien-être à long terme. Il est important que les survivants soient conscients de ces risques potentiels et prennent des mesures proactives pour réduire la mortalité à long terme. Les éléments importants d'une approche globale pour une survie à long terme comprennent des changements dans

les modalités de traitement, des rendez-vous de suivi réguliers, des modifications du mode de vie et la participation à des programmes de soins de soutien.

Autrice correspondante :

Lucia Nappi, M.D.

Courriel : lucia.nappi@bccancer.bc.ca

Divulgations des liens financiers :

M.P. : Aucune.

L.N. : Aucune.

Références :

1. Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS, Purdue MP, Cook MB, McGlynn KA. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973-2002. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(5):1151-1159. doi:10.1158/1055-9965.Epi-10-0031
2. Park JS, Kim J, Elghiaty A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(37):e12390. doi:10.1097/md.00000000000012390
3. Giona S. The Epidemiology of Testicular Cancer. In: Barber N, Ali A, editors. *Urologic Cancers Brisbane (AU): Exon Publications*; 2022.
4. Smith ZL, Wertz RP, Eggener SE. Testicular cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am.* 2018;102(2):251-264. doi:10.1016/j.mcna.2017.10.003
5. Condello C, Rescigno P, Ottaviano M, Nappi L, Tortora M, de Placido S, et al. Clinical features and psychological aspects of the decision-making process in stage I testicular germ cell tumors. *Future Oncol.* 2018;14(16):1591-1599. doi:10.2217/fon-2017-0670
6. Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Daugaard G, Gilligan T, et al. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):29. doi:10.1038/s41572-018-0029-0
7. Della Latta V, Cecchetti A, Del Ry S, Morales MA. Bleomycin in the setting of lung fibrosis induction: From biological mechanisms to counteractions. *Pharmacol Res.* 2015;97:122-130. doi:10.1016/j.phrs.2015.04.012
8. Moeller A, Rodriguez-Lecompte JC, Wang L, Gaudie J, Kolb M. Models of pulmonary fibrosis. *Drug Discovery Today: Disease Models.* 2006;3(3):243-249. doi:https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2006.09.006
9. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):543-548. doi:10.1164/rccm.200209-1112OC
10. Fosså SD, Gilbert E, Doros 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):533-544. doi:10.1093/jnci/djk111
11. 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(1):91-96. doi:10.1093/annonc/mdg020
12. Higuchi K, Yanagawa T. Evaluating dose of cisplatin responsible for causing nephrotoxicity. *PLoS One.* 2019;14(4):e0215757. doi:10.1371/journal.pone.0215757
13. Hansen SW, Groth S, Daugaard G, Rossing N, Rørth M. Long-term effects on renal function and blood pressure of treatment with cisplatin, vinblastine, and bleomycin in patients with germ cell cancer. *J Clin Oncol.* 1988;6(11):1728-1731. doi:10.1200/jco.1988.6.11.1728
14. Fosså SD, Aass N, Winderen M, Börner OP, Olsen DR. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol.* 2002;13(2):222-228. doi:10.1093/annonc/mdf048
15. Meijer C, de Vries EG, Marmiroli P, Tredici G, Frattola L, Cavaletti G. Cisplatin-induced DNA-platination in experimental dorsal root ganglia neuronopathy. *Neurotoxicology.* 1999;20(6):883-887.
16. McDonald ES, Randon KR, Knight A, Windebank AJ. Cisplatin preferentially binds to DNA in dorsal root ganglion neurons in vitro and in vivo: a potential mechanism for neurotoxicity. *Neurobiol Dis.* 2005;18(2):305-313. doi:10.1016/j.nbd.2004.09.013
17. Sprauten M, Darrah TH, Peterson DR, Campbell ME, Hannigan RE, Cvancarova M, et al. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in Cisplatin-treated survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):300-307. doi:10.1200/jco.2011.37.4025
18. von Schlippe M, Fowler CJ, Harland SJ. Cisplatin neurotoxicity in the treatment of metastatic germ cell tumour: time course and prognosis. *Br J Cancer.* 2001;85(6):823-826. doi:10.1054/bjoc.2001.2006
19. Bauer CA, Brozoski TJ. Cochlear structure and function after round window application of ototoxins. *Hear Res.* 2005;201(1-2):121-131. doi:10.1016/j.heares.2004.09.008
20. Langer T, am Zehnhoff-Dinnesen A, Radtke S, Meitert J, Zolk O. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(8):458-469. doi:10.1016/j.tips.2013.05.006
21. Frisina RD, Wheeler HE, Fossa SD, Kerns SL, Fung C, Sesso HD, et al. Comprehensive audiometric analysis of hearing impairment and tinnitus after cisplatin-based chemotherapy in survivors of adult-onset cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2712-2720. doi:10.1200/jco.2016.66.8822
22. 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(30):3752-3763. doi:10.1200/jco.2012.43.4431
23. Becher R, Schütt P, Osieka R, Schmidt CG. Peripheral neuropathy and ophthalmologic toxicity after treatment with cis-dichlorodiaminoplatinum II. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1980;96(2):219-222. doi:10.1007/bf00405506
24. Berman IJ, Mann MP. Seizures and transient cortical blindness associated with cis-platinum (II) diamminedichloride (PDD) therapy in a thirty-year-old man. *Cancer.* 1980;45(4):764-766. doi:10.1002/1097-0142(19800215)45:4<764::aid-cncr2820450425>3.0.co;2-g
25. Dulz S, Asselborn NH, Dieckmann KP, Matthies C, Wagner W, Weidmann J, et al. Retinal toxicity after cisplatin-based chemotherapy in patients with germ cell cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(7):1319-1325. doi:10.1007/s00432-017-2384-8
26. Teutsch C, Lipton A, Harvey HA. Raynaud's phenomenon as a side effect of chemotherapy with vinblastine and bleomycin for testicular carcinoma. *Cancer Treat Rep.* 1977;61(5):925-926.
27. 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(24):1682-1695. doi:10.1093/jnci/djp413
28. Orre IJ, Fosså SD, Murison R, Bremnes R, Dahl O, Klepp O, et al. Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. *J Psychosom Res.* 2008;64(4):363-371. doi:10.1016/j.jpsychores.2008.01.002
29. Sprauten M, Haugnes HS, Brydøy M, Kiserud C, Tandstad T, Bjørø T, et al. Chronic fatigue in 812 testicular cancer survivors during long-term follow-up: increasing prevalence and risk factors. *Ann Oncol.* 2015;26(10):2133-2140. doi:10.1093/annonc/mdv328
30. Winquist EW, Bauman GS, Balogh J. Nontraumatic osteonecrosis after chemotherapy for testicular cancer: a systematic review. *Am J Clin Oncol.* 2001;24(6):603-606. doi:10.1097/00000421-200112000-00015
31. Cook AM, Dzik-Jurasz AS, Padhani AR, Norman A, Huddart RA. The prevalence of avascular necrosis in patients treated with chemotherapy for testicular tumours. *Br J Cancer.* 2001;85(11):1624-1626. doi:10.1054/bjoc.2001.2155
32. Michalecki L, Gabrys D, Kulik R, Wydmański J, Trela K. Radiotherapy induced hip joint avascular necrosis—two cases report. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2011;16(5):198-201. doi:10.1016/j.rpor.2011.04.004
33. Chang C, Greenspan A, Beltran J, Gershwin ME. Osteonecrosis. In: Firestein GS, Budd RC, S.E. G, McInnes IB, O'Dell JR, editors. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*; Elsevier; 2017. p. 1767-1787.
34. 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):941-947. doi:10.1200/jco.1999.17.3.941
35. Joensen UN, Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome and Leydig cell function. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102(2):155-161. doi:10.1111/j.1742-7843.2007.00197.x
36. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, Horwich A, Parker C, Nicholls E, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer.* 2005;93(2):200-207. doi:10.1038/sj.bjc.6602677
37. 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):322-328. doi:10.1016/s0302-2838(03)00263-x
38. Müller J. Impact of cancer therapy on the

- reproductive axis. *Horm Res.* 2003;59 Suppl 1:12-20. doi:10.1159/000067835
39. Ni FD, Hao SL, Yang WX. Molecular insights into hormone regulation via signaling pathways in Sertoli cells: with discussion on infertility and testicular tumor. *Gene.* 2020;753:144812. doi:10.1016/j.gene.2020.144812
 40. Wiechno P, Demkow T, Kubiak K, Sadowska M, Kamińska J. The quality of life and hormonal disturbances in testicular cancer survivors in Cisplatin era. *Eur Urol.* 2007;52(5):1448-1454. doi:10.1016/j.eururo.2007.05.012
 41. Isaksson S, Bogefors K, Ståhl O, Eberhard J, Giwercman YL, Leijonhufvud I, et al. High risk of hypogonadism in young male cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(3):432-441. doi:10.1111/cen.13534
 42. Sprauten M, Brydøy M, Haugnes HS, Cvancarova M, Bjørø 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(6):571-578. doi:10.1200/jco.2013.51.2715
 43. Williams DHT, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, Pisters LL, Lipshultz LI. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol.* 2009;181(2):736-740. doi:10.1016/j.juro.2008.10.023
 44. Djaladat H, Burner E, Parikh PM, Beroukhi Kay D, Hays K. The association between testis cancer and semen abnormalities before orchiectomy: a systematic review. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2014;3(4):153-159. doi:10.1089/jayao.2014.0012
 45. Cvancarova M, Samuelsen SO, Magelssen H, Fosså SD. Reproduction rates after cancer treatment: experience from the Norwegian radium hospital. *J Clin Oncol.* 2009;27(3):334-343. doi:10.1200/jco.2007.15.3130
 46. Taksey J, Bissada NK, Chaudhary UB. Fertility after chemotherapy for testicular cancer. *Arch Androl.* 2003;49(5):389-395. doi:10.1080/01485010390219917
 47. Paoli D, Gallo M, Rizzo F, Spanò M, Leter G, Lombardo F, et al. Testicular cancer and sperm DNA damage: short- and long-term effects of antineoplastic treatment. *Andrology.* 2015;3(1):122-128. doi:10.1111/j.2047-2927.2014.00250.x
 48. Tinkler SD, Howard GC, Kerr GR. Sexual morbidity following radiotherapy for germ cell tumours of the testis. *Radiother Oncol.* 1992;25(3):207-212. doi:10.1016/0167-8140(92)90270-5
 49. Jonker-Pool G, Van de Wiel HB, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Van Driel MF, Van Basten JP, et al. Sexual functioning after treatment for testicular cancer--review and meta-analysis of 36 empirical studies between 1975-2000. *Arch Sex Behav.* 2001;30(1):55-74. doi:10.1023/a:1026468707362
 50. Jonker-Pool G, van Basten JP, Hoekstra HJ, van Driel MF, Sleijfer DT, Koops HS, et al. Sexual functioning after treatment for testicular cancer: comparison of treatment modalities. *Cancer.* 1997;80(3):454-464. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19970801)80:3<454::aid-cnrcr13>3.0.co;2-w
 51. Nappi L, Ottaviano M, Rescigno P, Fazli L, Gleave ME, Damiano V, et al. Long term deficiency of vitamin D in germ cell testicular cancer survivors. *Oncotarget.* 2018;9(30):21078-21085. doi:10.18632/oncotarget.24925
 52. Wang Z, Li B, Xing J, Gong Z, Xu A, Wang Z. Causes of death after testicular cancer diagnosis: a US population-based analysis. *BMC Urol.* 2023;23(1):144. doi:10.1186/s12894-023-01309-3
 53. Lauritsen J, Hansen MK, Bandak M, Kreiberg MB, Skøtt JW, Wagner T, et al. Cardiovascular risk factors and disease after male germ cell cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(6):584-592. doi:10.1200/jco.19.01180
 54. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1513-1523. doi:10.1200/jco.2003.04.173
 55. Dieckmann KP, Struss WJ, Budde U. Evidence for acute vascular toxicity of cisplatin-based chemotherapy in patients with germ cell tumour. *Anticancer Res.* 2011;31(12):4501-4505.
 56. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1725-1732. doi:10.1200/jco.2000.18.8.1725
 57. Haugnes HS, Aass N, Fosså SD, Dahl O, Klepp O, Wist EA, et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol.* 2007;18(2):241-248. doi:10.1093/annonc/mdl372
 58. 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):1429-1439. doi:10.1093/jnci/89.19.1429
 59. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Bergfeldt K, Lynch CF, et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(14):1165-1171. doi:10.1093/jnci/92.14.1165
 60. Møller H, Møller A, Jacobsen GK, Pedersen D, Storm HH. Incidence of second primary cancer following testicular cancer. *Eur J Cancer.* 1993;29a(5):672-676. doi:10.1016/s0959-8049(05)80344-2
 61. Wanderås EH, Fosså 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(2):253-262. doi:10.1016/s0959-8049(96)00458-3
 62. Bokemeyer C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Beyer J, Siegert W. Risk of secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide during chemotherapy for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(1):58-60. doi:10.1093/jnci/87.1.58
 63. Hunger SP, Sklar J, Link MP. Acute lymphoblastic leukemia occurring as a second malignant neoplasm in childhood: report of three cases and review of the literature. *J Clin Oncol.* 1992;10(1):156-163. doi:10.1200/jco.1992.10.1.156
 64. Stewart DJ, Mikhael NZ, Nanji AA, Nair RC, Kacew S, Howard K, et al. Renal and hepatic concentrations of platinum: relationship to cisplatin time, dose, and nephrotoxicity. *J Clin Oncol.* 1985;3(9):1251-1256. doi:10.1200/jco.1985.3.9.1251
 65. Uozumi J, Ueda T, Yasumasu T, Koikawa Y, Naito S, Kumazawa J, et al. Platinum accumulation in the kidney

- and liver following chemotherapy with cisplatin in humans. *Int Urol Nephrol*. 1993;25(3):215-220.
66. Kollmannsberger C, Hartmann JT, Kanz L, Bokemeyer C. Therapy-related malignancies following treatment of germ cell cancer. *Int J Cancer*. 1999;83(6):860-863. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19991210)83:6<860::aid-ijc32>3.0.co;2-I
67. Milano MT, Dinh PC, Yang H, Zaid MA, Fossa SD, Feldman DR, et al. Solid and hematologic neoplasms after testicular cancer: a US population-based study of 24 900 survivors. *JNCI Cancer Spectr*. 2020;4(3):pkaa017. doi:10.1093/jncics/pkaa017
68. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Louwman MW, Ribot JG, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4370-4378. doi:10.1200/jco.2006.10.5296
69. Maroto P, García Del Muro X, Valverde C, Pinto A, Sanchez A, Guma J, et al. Incidence and clinical pattern of contralateral synchronous and metachronous germ cell testicular cancer. *Urol Oncol*. 2021;39(2):135.e117-135.e123. doi:10.1016/j.urolonc.2020.11.004
70. Tabernero J, Paz-Ares L, Salazar R, Lianes P, Guerra J, Borrás J, et al. Incidence of contralateral germ cell testicular tumors in South Europe: report of the experience at 2 Spanish university hospitals and review of the literature. *J Urol*. 2004;171(1):164-167. doi:10.1097/01.ju.0000099893.79138.55
71. Theodore C, Terrier-Lacombe MJ, Laplanche A, Benoit G, Fizazi K, Stamerra O, et al. Bilateral germ-cell tumours: 22-year experience at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer*. 2004;90(1):55-59. doi:10.1038/sj.bjc.6601464
72. Del Risco Kollerud R, Ruud E, Haugnes HS, Cannon-Albright LA, Thoresen M, Nafstad P, et al. Family history of cancer and risk of paediatric and young adult's testicular cancer: A Norwegian cohort study. *Br J Cancer*. 2019;120(10):1007-1014. doi:10.1038/s41416-019-0445-2
73. Carmignani L, Bozzini G. Re: Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. J. D. Raman, C. F. Nobert and M. Goldstein. *J Urol*. 2006;175(4):1574; author reply 1574. doi:10.1016/s0022-5347(05)00703-2
74. Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer: an analysis of two patient populations and a review of the literature. *Cancer*. 1997;80(10):1954-1960.
75. Kaasa S, Aass N, Mastekaasa A, Lund E, Fosså SD. Psychosocial well-being in testicular cancer patients. *Eur J Cancer*. 1991;27(9):1091-1095. doi:10.1016/0277-5379(91)90299-s
76. Schepisi G, De Padova S, De Lisi D, Casadei C, Meggiolaro E, Ruffilli F, et al. Psychosocial issues in long-term survivors of testicular cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:113. doi:10.3389/fendo.2019.00113
77. Smith AB, Rutherford C, Butow P, Olver I, Luckett T, Grimison P, et al. A systematic review of quantitative observational studies investigating psychological distress in testicular cancer survivors. *Psychooncology*. 2018;27(4):1129-1137. doi:10.1002/pon.4596
78. Fosså SD, Dahl AA, Loge JH. Fatigue, anxiety, and depression in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1249-1254. doi:10.1200/jco.2003.08.163
79. Shrem NS, Wood L, Hamilton RJ, Kuhathaas K, Czaykowski P, Roberts M, et al. Testicular cancer survivorship: long-term toxicity and management. *Can Urol Assoc J*. 2022;16(8):257-272. doi:10.5489/cuaj.8009
80. Dahl AA, Mykletun A, Fosså SD. Quality of life in survivors of testicular cancer. *Urol Oncol*. 2005;23(3):193-200. doi:10.1016/j.urolonc.2005.03.004
81. Wang AW, Hoyt MA. Cancer-related masculinity threat in young adults with testicular cancer: the moderating role of benefit finding. *Anxiety Stress Coping*. 2020;33(2):207-215. doi:10.1080/10615806.2020.1713447
82. Carpentier MY, Fortenberry JD. Romantic and sexual relationships, body image, and fertility in adolescent and young adult testicular cancer survivors: a review of the literature. *J Adolesc Health*. 2010;47(2):115-125. doi:10.1016/j.jadohealth.2010.04.005
83. De Padova S, Casadei C, Berardi A, Bertelli T, Filograna A, Cursano MC, et al. Caregiver emotional burden in testicular cancer patients: from patient to caregiver support. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:318. doi:10.3389/fendo.2019.00318
84. Skoogh J, Steineck G, Johansson B, Wilderäng U, Stierner U. Psychological needs when diagnosed with testicular cancer: findings from a population-based study with long-term follow-up. *BJU Int*. 2013;111(8):1287-1293. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11696.x
85. Doyle R, Craft P, Turner M, Paterson C. Identifying the unmet supportive care needs of individuals affected by testicular cancer: a systematic review. *J Cancer Surviv*. 2022. doi:10.1007/s11764-022-01219-7
86. Gandaglia G, Becker A, Trinh QD, Abdollah F, Schiffmann J, Rognmann F, et al. Long-term survival in patients with germ cell testicular cancer: a population-based competing-risks regression analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(1):103-112. doi:10.1016/j.ejso.2013.09.019
87. Lavi A, Clark R, Ly TL, Nair SM, Hetou K, Haan M, et al. Long-term testis cancer survivors in Canada-mortality risks in a large population-based cohort. *Eur Urol Open Sci*. 2020;22:54-60. doi:10.1016/j.euros.2020.10.005
88. Fung C, Travis LB. Testicular cancer survivorship: looking back to move forward. *J Clin Oncol*. 2021;39(32):3531-3534. doi:10.1200/jco.21.01984
89. Hellesnes R, Myklebust T, Fosså SD, Bremnes RM, Karlsdottir Á, Kvammen Ø, et al. Testicular cancer in the Cisplatin era: causes of death and mortality rates in a population-based cohort. *J Clin Oncol*. 2021;39(32):3561-3573. doi:10.1200/jco.21.00637