

Testis kanserlerinde tedavi alternatiflerinin yaşam kalitesi açısından karşılaştırılması

The comparison of the treatment alternatives on quality of life in testicular cancers

Dr. Sinharib Çitgez¹, Dr. Çetin Demirdağ¹, Dr. Kamil Çam²

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Düzce

ÖZET

Günümüzde testis tümörlerinin tedavi yaklaşımları olan; orşiektomi, adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu (RPLND) hastalığın evresine ve tümörün histolojisine göre uygulanmaktadır. Bu derlemede testis kanserlerinde tedavi alternatiflerinin hastaların yaşam kalitelerine olan etkilerini karşılaştırmayı irdeledik.

Anahtar kelimeler: testis kanseri, tedavi, yaşam kalitesi

İletişim (✉): drsinharib@yahoo.com

ABSTRACT

Treatment approaches for testicular cancers, including orchiectomy, adjuvant chemotherapy, radiation therapy, and retroperitoneal lymph node dissection (RPLND), are typically based on disease stage and tumor histology. The objectives of this review was to compare the effect of treatment alternatives on quality of life (QOL) in testicular cancers.

Key words: Testicular cancer, treatment, quality of life

Testis kanseri 20 ile 44 yaş arası erkeklerde görülen kanser tiplerinde %75 ile ilk sırada gelmektedir (1). Bölgesel olarak insidansı değişmekle birlikte, Avrupa ve Kuzey Amerika'da erkekler daha yüksek riske sahiptirler (2). Ayrıca, görülme sıklığı son dekadlarda artış göstermektedir (3,4). Sisplatin bazlı kemoterapinin 1980'lerde kullanımıyla beraber olguların %90'ından fazlası kür olmaktadır (5). Genç yaşta görülmesi, artan insidans ve yüksek survi oranları ile artan bu popülasyonda yaşam kalitesinin araştırılması gerekliliği doğmaktadır.

Yaşam kalitesinin kapsamı

Medikal olarak baktığımızda, yaşam kalitesi fiziksel, mental ve sosyal sağlık açısından subjektif deneyimi açıklayan ve çoğu zaman sağlıklı ilgili yaşam kalitesi olarak ifade edilen durumdur. Hayat kalitesinin kapsadığı diğer durumlar; fiziksel fonksiyonlar, fiziksel yakınmalar, duygusal fonksiyonlar, kognitif fonksiyonlar, sosyal açıdan iyi oluş,

seksüel fonksiyonlar gibi parametreler sayılabilir (6). Short form-36 (SF-36) (7) ve Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) yaşam kalite sorgulama formu (3) gibi genel hayat kalitesi formları saymış olduğumuz alanları kapsarken, hastalığa özgü formlar yan etkileri ve organa özgü işlevleri daha detaylı inceler.

Güncel kılavuzlara baktığımızda testis kanserine özgü yaşam kalitesini ölçen bir form henüz geliştirilmemiştir. Testis kanserinde hastalığa özgü en sık sorunlar fertilitate problemleri ve seksüel bozulmadır. Testis kanserinde bu sorunların ölçümü ile genel yaşam kalitesi ölçümleri arasında anksiyete ve depresyon (4) ile seksüel fonksiyonlar arasında izlendiği gibi korelasyon olduğu gösterilmiştir (8).

Bu derlemede testis kanserinde tedavi alternatiflerinin hastaların yaşam kalitelerine olan etkilerini karşılaştırmak için güncel literatürde yer alan çalışmaları inceledik.

Tedavi alternatifleri

Testis kanseri 20 ile 40 yaş arası erkeklerde en sık rastlanan malignite olup batılı ülkelerde insidansı artmaktadır (9). Günümüzde tedavi edilebilir olması sayesinde yaşam beklentisi aynı yaş normal erkek popülasyonla benzer olup tedavi sonrası 30-50 yıldır. Bu nedenle malignitenin kendisi, tedavisi veya her ikisine bağlı problemlerle karşılaşma oranları artmaktadır.

Standart olarak tek taraflı orşiektomi yapılan primer tedavi sonrasında, seminom ve non-seminomatöz histolojik tanısı yapılır. Orşiektomi sonrası modern tedavi günümüzde histoloji ve hastalığın kapsamına bağlıdır. Tedavi maligniteye bağlı risk faktörleri, beklenen yan etkiler,

“Güncel kılavuzlara baktığımızda testis kanserine özgü yaşam kalitesini ölçen bir form henüz geliştirilmemiştir. Testis kanserinde hastalığa özgü en sık sorunlar fertilitate problemleri ve seksüel bozulmadır.”

“Dolayısıyla yaşam kalitesi çalışmaları tüm bu farklı tedavilerin olası yan etkilerini ölçebilecek kapsam ve nitelikte olmalıdır.”

düzenli takiplerin yapılabilirliği, hastanın tercihine göre belirlenir. Orşiektomi sonrasında nüks gelişenlerde kemoterapi uygulanabilir olduğundan, günümüz hekimleri metastaz saptanmamış ve iyi prognostik grupta olan düşük riskli hastalarda en az toksik tedaviyi seçmektedirler (10).

Metastatik olmayan seminomlarda günümüzde uygulanan adjuvan radyoterapi düşük riskli hastalarda paraaortik, yüksek riskli hastalarda ise paraaortik ve ipsilateral iliak lenf nodlarına (hokey sopası) 15-20 fraksiyonda toplam 25-35 Gy uygulanır (11). Son yıllarda izlem de popülerlik kazanmaya başlamıştır. Evre 1 hastalara alternatif olarak tek doz kemoterapi de verilebilmektedir (12). Metastatik olmayan non-seminomatöz olgularda sinir koruyucu olarak yapılan retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu (RPLND) veya 2 kür kemoterapi seçilmiş olgularda alternatif standart tedavilerdir (13,14). Metastatik hastalarda standart tedavi Sisplatin bazlı kemoterapi olup sıklıkla Bleomisin ve Etoposid'i içermektedir (15,16). Sonrasında yüksek riskli hastalar ya da salvaj kemoterapi yapılan hastalarda İfosfamid veya Paklitaksel ile modifiye olmuş rejimler de protokole girmiştir (17,18).

Tedavi sonrası takip ve sorunlar

Testis kanseri olan hastalar evrelerine ve aldıkları tedavilere göre farklı takip edilirler. Yapılmış her tedavinin yan etkileri ayrıdır ve genelde kombine tedaviler sonrasında daha ciddidir. Özellikle ilk yıllar nükslerin de en sık rastlandığı dönem olması nedeniyle yakın takip ve yan etkilerle mücadele ayrıca önem kazanmaktadır. Kemoterapinin veya radyoterapinin hastalarda sekonder malignite açısından risk oluşturması nedeniyle takipte bu açıdan dikkatli olunması gerekir (19). Yine kemoterapi ve radyoterapinin getirebileceği kardiyovasküler ve endokrinolojik toksisite-ler gibi durumlar açısından da hastalara dikkat edilmelidir (20).

Fertilite ile ilgili sorunlar; tedavi sonrasında ejakulasyon fonksiyon bozukluğu,

kalıcı azospermi, oligospermi, libidoda azalma veya partner ile ilgili problemlerdir. Seminomatöz olmayan kanserlerde yapılan radikal template RPLND ile 1980 öncesinde postoperatif 'kuru ejakulasyon' sonuçlanmasında sıkça tespit edilirdi (21,22). Tek taraflı ve/veya sinir koruyucu tekniklerin uygulanmasıyla bu problem daha az rastlanır olmuştur (23,24). Yine de günümüzde testis kanseri tanısını yeni almış her hastada sperm bankası önerilmelidir (25).

Nörotoksik yan etkilere baktığımızda Sisplatin bazlı kemoterapi sonrasında doza bağımlı periferik sensorial nöropati (parestezi, ağrı) tedavi sonrasında yaklaşık 6.ayda başlamakta ve sonrasında yavaşça azalmaktadır (26-28). Testis kanseri hastaların 3 veya 4 kür bleomisin, etoposid ve sisplatin sonrası takipte yaklaşık %20'sinde periferik sensorial nöropati tespit edilmektedir (28). Ototoksisite, sisplatin bazlı kemoterapi sonrası rastlanan spesifik bir uzun dönem sekel olup, olguların %25'ine tinnitus eşlik eder ve uzun dönemde %20 olguda işitme kaybı gelişir (29,30). Retroperitoneal cerrahinin otonomik nörotoksositeye etkisi sınırlıdır ama sempatik sinirlerin rezeksiyonu sonrasında kan akımında ve bacaklarda ısı duyusunda bozulma olmaktadır (31). Kemoterapiye bağlı uzun dönemde otonomik nörotoksosite gelişmesi vasküler bozulmayı tetikleyebilir (32,33).

Reynaud fenomeni %20 ile %30 hastada, bleomisin, etoposid ve sisplatin kemoterapi sonrasında patolojik seviyede rastlanabilir (28). Küçük damarlardaki kan akımındaki anormal azalmaya bağlı olarak el ve ayak parmaklarında beyazlık ve ağrı görülür (28-30). Reynaud fenomeni tespit edilen testis kanserli hastalar seksüel fonksiyon bozukluğu açısından yüksek riske sahiptirler (32).

Kemoterapi sonrası 'metabolik sendrom' (diabet, hipertansiyon, obezite, hiperkolesterolemi) ve myokard enfarktüs gelişme riski tartışılmıştır (34). Fossa ve arkadaşları 1962 ile 1993 arasında tedavi edilen testis kanserli hastaların takiplerinde kardiyovasküler mortalite riskini rölatif olarak artmış bulmuşlardır (35).

Radyoterapi sonrası testis kanserli hastaların yaklaşık %25'inde orta seviyede gastrointestinal sorunlar gelişse de (36) peptik ülser gibi uzun dönem, major hastalık gelişme riski sadece %3-5 olarak bildirilmiştir (37,38). Yüksek doz ile diare ve malabsorpsiyon riski artmaktadır (25,31).

Dolayısıyla yaşam kalitesi çalışmaları tüm bu farklı tedavilerin olası yan etkilerini ölçebilecek kapsam ve nitelikte olmalıdır.

Yaşam kalitesi çalışmaları

Yaşam kalitesi ile ilgili güncel literatürü incelediğimizde fizikososyal sorunları da kapsayan çalışmalar ilk olarak 1980'lerin başında yapılmış olsa da tedavi protokolleri değiştiği için esas önemli olanlar 1990 sonrasında yapılanlardır. Genel popülasyondakine benzer olarak testis kanserli hastalarda da tedavi öncesi problemler; işsizlik, ekonomik kaygılar, mental sorunlar, seksüel ve diğer fiziksel hastalıklardır. Hekimlerde çıkan bu tür sorunları hastaların genç olması yerine tedavinin kendisine veya yan etkilerine bağlamak gibi yanlış bir inanış söz konusu olabilir. Tedavi öncesi sorunların tedavi sonrası adaptasyona etkisini inceleyen yeterli sayıda ve güçte prospektif çalışmalar yoktur. Çalışmaların çoğu kısa takip süreli olduğundan hayat kalitesi açısından uzun dönem tedavi sekelleri ile ilgili veriler eksiktir. Ayrıca, psikometrik olarak hayat kalitesini daha az ölçen değerlendirmeler yapılmıştır. Çalışmalar çok merkezli değil, tek merkezli verilerle oluşturulmuştur. Tüm bunlarla paralel olarak Fleer ve arkadaşları yaşam kalitesi ile ilgili 23 çalışmanın sadece 7'sini (%30) daha kaliteli bulmuşlardır (39).

Fiziksel işlevler açısından baktığımızda uzun dönem takipte testis kanserli hastaların çoğu fiziksel işlevlerini genel popülasyonla eşit derecede ve iyi olarak yapabilmektedirler (40,41).

Fiziksel semptomları değerlendirirken genel erkek popülasyondaki bulantı, diare, Reynaud fenomeni ve tinnitus prevelansını bilmek gerekir (42,43). Bu konuda yapılan çalışmalarda bu tür spesifik olmayan semptomlarda testis kanserli hastalarla sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (44,45). Tedavi alternatiflerine göre baktığımızda ise kemoterapi alan testis kanserlilerde periferik nöropati ve Reynaud fenomeni görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazla tespit edilirken diğer tedavi seçeneklerinde fark bulunmamıştır.

Partner ilişkisi olarak baktığımızda; çalışmaların çoğunda testis kanserli hastaların çoğu (%70-90) tanı anında ilişkisi olan bireylerdir. Testis kanserine bağlı boşanma veya ilişkinin bozulması oranları genelde %5 ile %10 arasında verilmektedir (46). Hastalık sonrası genç çiftlerde oluşan rollerin değişimi anlaşmazlığa sürükleyebilmektedir. Örneğin kocası için kadın burada seksüel partnerden anne rolüne veya hemşire rolüne geçer. Kişinin ekonomik kaygılar nedeniyle gururu kırılabilir ve aile içinde kendini bir adölesan veya çocuk rolüne büründürebilir (46,47). Eşlerle ilgili yapılan az sayıda çalışmada ise

“Çalışmaların kalitesi tedavi tiplerinin uzun dönemde yaşam kalitesine olan etkisini göstermek için yeterli değildir.”

seksüel tatminkarlıkta değişim olmadığı görülürken en büyük kaygılarının çocuk sahibi olmaları konusunda olduğu belirtilmiştir (48). Psikiyatrik morbiditeler eşlerde anksiyete ve fertilitate kaygıları olurken özellikle testis kanserli hastalarla tedavi sonrası dönemde tanışmış ve ilişki kurmuşlarda daha fazla stres ve daha düşük hayat kalitesi değerlendirilmiştir (49,50). Sonuç olarak hastalık öncesinde beraber olan çiftlerde hayat kalitesi daha yüksektir.

Orşiektomiye bağlı olarak kişide oluşan değişimler kültürel değerlere göre farklılık göstermektedir. Örneğin Gritz ve arkadaşları hastaların %23'ünde cazibede kalıcı azalma hissettiklerini belirtirken, eşlerinin düşüncesinin böyle olmadığını vurgulamışlardır (48). İsveç kaynaklı çalışmada %15, Japon kaynaklıda %33 oranında bulunurken, İskoç ve İtalyan çalışmalarda herhangi bir negatif etki tespit edilmemiştir (51-53).

Yaşam kalitesinin alt parametreleri açısından şu bulgular mevcuttur:

Mental sağlık

Testis kanserli hastaların izleminde kontrol grubu ve genel popülasyonla kıyaslandığında çalışmaların çoğunda daha yüksek seviyede anksiyete semptomları ve prevelansı daha fazla anksiyete bozukluğu saptanmıştır (54-56). Yaklaşık %20 oranında anksiyete bozukluğu prevelansı bildirilmiştir (8,49). Artmış anksiyetenin nedeni tam olarak aydınlatılmış değildir. Mental morbiditenin uygulanan tedavinin şiddeti ile ilgisi olup olmadığı belli değildir. Depresyon prevelansının da genel erkek popülasyonla kıyaslandığında artmış olduğu bildirilmiştir (8,54).

Kognitif işlevler

Son yıllarda kanserli hastalara kemoterapi sonrası gelişen kognitif mental bozukluklara olan ilgi artmaktadır (57). Avrupa çalışmasında, testis kanserlilerin izleminde 4 kür bleomisin, etoposid, sisplatin sonrası iki yılda

kognitif işlevlerde azalma olduğu tespit edilmiştir (28). Bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sosyal işlevler

Testis kanserli hastalarda planlanmış eğitim ve öğrenimin devamı ile tedavi sonrasında iş hayatının sürmesi önem arz etmektedir. Ancak bu konuyu irdeleyen yeterli sayıda çalışma yoktur. Çalışmalar genel olarak hastaların hemen tümünün işe devam ettiklerini göstermektedir (47,49). Bazı çalışmalarda iş ile ilgili başarının testis kanserli grupta daha fazla olduğu bildirilmiştir (55). Arkadaşlık ve sosyal ilişkilerde hafif derecede azalma saptanmıştır. Testis kanseri hastalarda diğer ortak bir sorun banka kredileri ve hayat sigortaları konusunda yaşanmaktadır (44).

Seksüel işlevler

Testis kanserlilerde seksüel işlevleri incelenen 2 tane önemli sistematik derleme vardır (58,59) ve her ikisi de bu alandaki methodsal eksikleri vurgulamıştır. Aslında tedavi sonrasında fizyolojik değişikliklerin yanında emosyonel etkiler de söz konusudur. Seksüel performans kaygısı, saç kaybı gibi durumlar ve genel keyifsizlik libido üzerinde olumsuz etki oluşturur. Genel olarak bakıldığında seksüel işlevler, testis kanserinin tedavi öncesi ve sonrası ile yüksek oranda korelasyon göstermektedir (60-62). Bulgular hastanın yaşı ve genel popülasyonda rastlanan seksüel işlev bozukluğu oranları da hesaba katılarak değerlendirilmelidir (63,64).

Tedavi öncesiyle kıyaslandığında %30'dan %50'ye kadar testis kanserli hastalarda seksüel işlevlerde azalma tespit edilmiştir (58,61,62). Hastaların üçte ikisinde seksüel aktivitede azalma görülürken, üçte birinde seksüel işlevinde mutsuzluk saptanmıştır (63). Ereksiyon işlev bozukluğu genel popülasyonla aynı oranda saptanmıştır (64). Ejakulasyon işlev bozukluğu cerrahi teknikle direkt ilişkili olup prevelans oranları sinir koruyucu RPLND sonrasında azalmıştır.

Orgasm kaybı, zevk alamama, seksüel tatminkarsızlık gibi durumlar tüm tedavi tiplerinden etkilenmiştir ve yaklaşık %20 olarak bulunmuştur (64,65). Kemoterapi alan grupta radyoterapiye oranla işlev bozuklukları daha sık görülmüştür (58). Sonuç olarak psikolojik işlevler seksüel işlevlere direkt olarak etki eder (66,67) ve seksüel işlev bozuklukları da hayat kalitesine yüksek oranda etki eder (8).

Fertilitate sorunları

Yapılan çalışmalarda fertilitate stresi özellikle çocuksuz ve ejakulasyon işlev bozukluğu olanlarda büyük problem oluşturmaktadır (68). Bazı çalışmalar evlilikle ilgili sorunlarda infertilite kaygısının büyük problem oluşturduğunu belirtse de testis kanserlerine bağlı infertilite ile boşanmalar arasında direkt bir ilişki saptanmamıştır (46,49).

Psikolojik müdahaleler

Psikolojik destekle ilgili yapılmış çalışmalar yetersizdir. Bir randomize kontrollü çalışmada primer tedavide psikolojik destek alanlarda etkinlik artmış olup almayanlara göre anlamlı fark saptanmıştır (67).

Yaşam kalitesi (genel)

Tedavi sonrası yaşam kalitesi psikolojik, psikososyal veya somatik morbiditeye bağımlı değil hastanın aile yaşantısı, boş zaman aktiviteleri ve mesleki durumunu da içeren fiziksel ve psikososyal iyi olmanın genel algısına bağlıdır. Eski çalışmalar, kontrol gruplarına göre testis kanserlilerin daha güçlü, fit ve başarılı olduğunu gösteriyordu (48,54). Valide edilmiş formlarla yapılmış daha yeni çalışmalar, genel yaşam kalitesi skorlarının genel erkek popülasyon kadar iyi olduğunu göstermektedir (44,69). Çalışmaların kalitesi tedavi tiplerinin uzun dönemde yaşam kalitesine olan etkisini göstermek için yeterli değildir.

Vidrine ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif çalışmada orşiektomi sonrasında adjuvan kemoterapi uygulanan grup ile kemoterapi almayan grup karşılaştırılmıştır (70). Sonuçta kemoterapi alan grupta fiziksel işlevlerde, sosyal işlevlerde, fiziksel sağlıkta daha kötü veriler elde edilmiş ve kemoterapi almayan gruba göre daha mutsuz oldukları tespit edilmiştir (70). Aynı çalışmada 12 ay takip sonucunda yapılan değerlendirmede yaşam kalitesi skorlarında tedavi tiplerinden dolayı bir değişim saptanmamıştır.

Sonuç olarak baktığımızda yaşam kalitesi, testis kanserli hastalarda aynı yaş grubundaki normal popülasyonla benzerdir. Tedavi modaliteleri yaşam kalitesine etki etmektedir. Seksüel işlevler normal popülasyondan farklılık göstermektedir. Anksiyete seviyeleri testis kanserli hastalarda yükselmiştir. Ancak, tedavi alternatiflerini yaşam kalitesi açısından karşılaştırmak için yüksek kalitede, uygun ölçekleri kullanan, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, based on November 2007 SEER Data Submission. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/, based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site; 2008.
2. Bray F, Klint A, Gislum M, Hakulinen T, Engholm G, Tryggvadóttir L, Storm HH. Trends in survival of patients diagnosed with male genital cancers in the Nordic countries 1964-2003 followed up until the end of 2006. *Acta Oncol*. 2010 Jun;49(5):644-54.
3. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-76.
4. Fosså SD, Dahl AA. Short Form 36 and Hospital Anxiety and Depression Scale: A comparison based on patients with testicular cancer. *J Psychosom Res* 2002;52(2):79-87.
5. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in behavioral prognosis disseminated germ cell tumors: A Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989;7(3):387-91.
6. Fayers PM, Hopwood P, Harvey A, Girling DJ, Machin D, Stephens R. Quality of life assessment in clinical trials--guidelines and a checklist for protocol writers: the U.K. Medical Research Council experience. MRC Cancer Trials Office. *Eur J Cancer*. 1997 Jan;33(1):20-8.
7. Ware JE, Kosinski M. Interpreting SF-36 summary health measures: a response. *Qual Life Res*. 2001;10(5):405-13; discussion 415-20.
8. Fegg MJ, Gerl A, Vollmer TC, et al. Subjective quality of life and sexual functioning after germ-cell tumour therapy. *Br J Cancer* 2003; 89(12):2202-6.
9. Engeland A, Haldorsen T, Tretli S, et al. Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010. A Collaborative Study of the Five Nordic Cancer Registries. *APMIS* 1993;101 (Suppl):1-124.
10. International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG): The International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15(2):594-603.
11. Fosså SD, Horwich A, Russell JM, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1146-54.
12. Oliver RT, Edmonds PM, Ong JH, et al. Pilot studies of 2 and 1 course carboplatin as adjuvant for stage I seminoma: Should it be tested in a randomized trial against radiotherapy? *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1994;29(1):3-8.
13. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: A Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996;14(4):1106-13.
14. Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, et al. Nerve sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J Urol* 1990;144(2 Pt 1):287-91.
15. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987;316(23):1435-40.
16. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 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(6):1629-40.
17. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. 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(4):1287-93.
18. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Paclitaxel, ifosfamide and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2413-8.
19. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(14):1165-71.
20. Grossfeld GD, Small EJ. Long-term side effects of treatment for testis cancer. *Urol Clin North Am* 1998;25(3):503-15.
21. Petersen PM, Skakkebaek NE, Rørth M, et al. Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *J Urol* 1999;161(3):822-6.
22. Carroll PR, Whitmore WF Jr, Herr HW, et al. Endocrine and exocrine profiles of men with testicular tumors before orchiectomy. *J Urol* 1987; 137(3):420-3.
23. Nijman JM, Jager S, Boer PW, et al. The treatment of ejaculation disorders after retroperitoneal lymph node dissection. *Cancer* 1982; 50(12):2967-71.
24. Jacobsen KD, Ous S, Wæhre H, et al. Ejaculation in testicular cancer patients after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Br J Cancer* 1999;80(1-2):249-55.
25. Jacobsen KD, Fosså SD. Fatherhood in testicular cancer patients with carcinoma in situ in the contralateral testicle. *Eur Urol* 2000;38(6): 725-6.
26. Aass N, Kaasa S, Lund E, et al. Long-term somatic side-effects and morbidity in testicular cancer patients. *Br J Cancer* 1990;61(1):151-5.
27. 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):823-6.
28. Fosså SD, de Wit R, Roberts JT, et al. Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: A prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20). *J Clin Oncol* 2003;21(6):1107-18.
29. Hansen SW, Helweg-Larsen S, Trojaborg W. Long-term neurotoxicity in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1989;7(10):1457-61.
30. Osanto S, Bukman A, van Hoek F, et al. Long-term effects of chemotherapy in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10(4):574-9.
31. Stoter G, Koopman A, Vendrik CP, et al. Ten-year survival and late sequelae in testicular cancer patients treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin. *J Clin Oncol* 1989;7(8):1099-104.
32. Skard Heier M, Aass N, Ous S, Fossa SD. Asymmetrical autonomic dysfunction of the feet after retroperitoneal surgery in patients with testicular cancer: 2 case reports. *J Urol* 1992;147(2):470-1.
33. Van Basten JP, Hoekstra HJ, van Driel MF, et al. Sexual dysfunction in nonseminoma in testicular cancer patients is related to chemotherapy-induced angiopathy. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2442-8.
34. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1725-32.
35. Fosså SD, Aass N, Harvei S, et al. Increased mortality rates in young and middle-aged patients with malignant germ cell tumours. *Br J Cancer* 2004;90(3):607-12.
36. Bamberg M, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stages I and IIA/B testicular seminoma. *Int J Cancer* 1999;83(6):823-7.
37. Yeoh E, Horowitz M, Russo A, et al. The effects of abdominal irradiation for seminoma of the testis on gastrointestinal function. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10(2):125-30.
38. Hamilton CR, Horwich A, Bliss JM, Peckham MJ. Gastrointestinal morbidity of adjuvant radiotherapy in stage I malignant teratoma of the testis. *Radiother Oncol* 1987;10(2):85-90.
39. Fleeer J, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Hoekstra-Weebers JE. Quality of life of survivors of testicular germ cell cancer: A review of the literature. *Support Care Cancer* 2004;12(7):476-86.
40. Arai Y, Kawakita M, Hida S, et al. Psychosocial aspects in long-term survivors of testicular cancer. *J Urol* 1996;155(2):574-8.
41. Stuart NS, Grundy R, Woodroffe CM, Cullen MH. Quality of life after treatment for testicular cancer--The patient's view. *Eur J Cancer* 1990;26(3):291-4.
42. Haug TT, Mykletun A, Dahl AA. The association between anxiety, depression, and somatic symptoms in a large study. The HUNT-II study. *Psychosom Med* 2004;66(6):845-51.
43. Haug TT, Mykletun A, Dahl AA. Are anxiety and depression related to gastrointestinal symptoms in the general population? *Scand J Gastroenterol* 2002;37(3):294-8.
44. Joly F, Héron JF, Kalusinski L, et al. Quality of life in long-term survivors of testicular cancer: A population-based case-control study. *J Clin Oncol* 2002;20(1):73-80.
45. Douchez J, Droz JP, Desclaux B, et al. Quality of life in long-term survivors of non-seminomatous germ cell testicular tumors. *J Urol* 1993;149(3):498-501.
46. Schover LR, von Eschenbach AC. Sexual and marital relationships after treatment for non-seminomatous testicular cancer. *Urology* 1985;25(3):251-5.
47. Rieker PP, Edbril SD, Garnick MB. Curative testis cancer therapy: Psychosocial sequelae. *J Clin Oncol* 1985;3(8):1117-26.
48. Gritz ER, Wellisch DK, Wang H-J, et al. Long-term effects of testicular cancer on sexual functioning in married couples. *Cancer* 1989;64(7):1560-7.
49. Moynihan C. Testicular cancer: The psychosocial problems of patients and their relatives. *Cancer Surv* 1987;6(3):477-510.
50. Tuinman MA, Fleeer J, Hoekstra HJ, et al. Quality of life and stress response symptoms in long-term and recent spouses of testicular cancer survivors. *Eur J Cancer* 2004;40(11):1696-703.

51. Rudberg L, Carlsson M, Nilsson S, Wikblad K. Self-perceived physical, psychologic, and general symptoms in survivors of testicular cancer 3 to 13 years after treatment. *Cancer Nurs* 2002;25(3):187–95.
52. Blackmore C. The impact of orchiectomy upon the sexuality of the man with testicular cancer. *Cancer Nurs* 1988;11(1):33–40.
53. Caffo O, Amichetti M. Evaluation of sexual life after orchidectomy followed by radiotherapy for early stage seminoma of the testis. *BJU Int* 1999;83(4):462–8.
54. Fosså SD, Aass N, Kaalhus O. Testicular cancer in young Norwegians. *J Surg Oncol* 1988;39(1):43–63.
55. Kaasa S, Aass N, Mastekaasa A, et al. Psychosocial well-being in testicular cancer patients. *Eur J Cancer* 1991;27(9):1091–5.
56. Jones GY, Payne S. Searching for safety signals: The experience of medical surveillance among men with testicular teratomas. *Psychooncology* 2000;9(5):385–94.
57. Tannock IF, Ahles TA, Ganz PA, Van Dam FS. Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: Report of a workshop. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2233–9.
58. Jonker-Pool G, Van de Wiel HBM, Hoekstra HJ, 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.
59. Nazareth I, Lewin J, King M. Sexual dysfunction after treatment for testicular cancer: A systematic review. *J Psychosom Res* 2001;51(6):735–43.
60. Incrocci L, Hop WCJ, Wijnmaalen A, Slob AK. Treatment outcome, body image, and sexual functioning after orchiectomy and radiotherapy for stage I-II testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1165–73.
61. Tinkler SD, Howard GCW, Kerr GR. Sexual morbidity following radiotherapy for germ cell tumors of the testis. *Radiat Oncol* 1992;25(3):207–12.
62. Jonker-Pool G, van Basten JP, Hoekstra HJ, et al. Sexual functioning after treatment for testicular cancer. *Cancer* 1997;80(3):454–64.
63. Van Basten JP, van Driel HJ, Hoekstra D, et al. Objective and subjective effects of treatment for testicular cancer on sexual function. *BJU Int* 1999;84(6):671–8.
64. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States. Prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281(6):537–44.
65. Fugl-Meyer K, Fugl-Meyer AR. Sexual disabilities are not singularities. *Int J Impot Res* 2002;14(6):487–93.
66. Schover LR, von Eschenbach AC. Sexual and marital counseling in men treated for testicular cancer. *J Sex Marital Ther* 1984;10(1):29–40.
67. Moynihan C, Bliss JM, Davidson J, et al. Evaluation of adjuvant psychosocial therapy in patients with testicular cancer: Randomised controlled trial. *BMJ* 1998;316(7129):429–35.
68. Rieker PP, Fitzgerald EM, Kalish LA. Adaptive behavioral responses to potential infertility among survivors of testis cancer. *J Clin Oncol* 1990;8(2):347–55.
69. Rudberg L, Carlsson M, Nilsson S, Wikblad K. Self-perceived physical, psychologic, and general symptoms in survivors of testicular cancer 3 to 13 years after treatment. *Cancer Nurs*. 2002 Jun;25(3):187–95.
70. Vidrine DJ, Hoekstra, Weebers JE, Hoekstra HJ, et al. The effects of testicular cancer treatment on health-related quality of life. *Urology* 2010;75(3):636–41.