Réinsertion professionnelle après tumeur germinale : problèmes des aptitudes au service.

M. Pavic, F. Pasquet.

Service de médecine interne oncologie, HIA Desgenettes, 108 boulevard Pinel – 69003 Lyon.

Résumé

Les tumeurs germinales testiculaires surviennent avec un pic de fréquence chez les hommes jeunes. Aussi peuvent se poser des problèmes en terme d'aptitude à l'engagement ou au réengagement dans l'armée. Passé le cap de 2 ans après traitement, le risque de rechute devient exceptionnel mais survient alors une majoration du risque cardiovasculaire notamment en raison d'un risque accru de syndrome métabolique. La fatigue après cancer testiculaire représente aussi un problème car significativement plus fréquente comparativement à une population du même âge. En offrant la possibilité aux patients d'effectuer une activité physique régulière, ces deux principaux risques sont diminués permettant (sous réserve de l'absence de complications des traitements immédiatement présentes) de redonner à l'individu une aptitude sans restriction.

Mots-clés : Aptitude. Cancer testiculaire. Complications.

Abstract

MILITARY OCCUPATIONAL REINTEGRATION AFTER TESTICULAR CANCER.

Testicular germ cell tumours arise with a peak of frequency in young men so the latter's medical fitness for joining the armed forces can then frequently be discussed. Two years after the end of the treatment the risk of relapse is exceptional nevertheless other complications can occur especially due to a rising cardiovascular risk (with a high frequency of metabolic syndrome). Cancer related fatigue can be a significant problem too. Thanks to regular physical activity proposed by the armed forces these two main risks can decrease so that the subjects can hope to regain a full medical fitness under condition of absent immediate post-treatment complications.

Keywords: Complications. Medical fitness. Testicular cancer.

Introduction.

Le cancer testiculaire est la tumeur solide la plus fréquente chez l'adulte masculin entre 20 et 39 ans (incidence de 11,8 pour 100 000 homme dans cette tranche d'âge)(1). En raison de ce pic d'incidence relativement élevé chez l'adulte jeune, le médecin militaire est régulièrement confronté à des patients présentant ou ayant présenté une tumeur germinale testiculaire (TGT). Les progrès thérapeutiques ont permis de conférer à ces cancers un pronostic carcinologique habituellement excellent. Même si en matière de cancérologie, il est classique de proposer dans l'armée au classement SIGYCOP, G = 5 pendant 5 ans après traitement d'un cancer, cette attitude apparaît inadaptée pour la majorité des patients atteints d'un cancer testiculaire. Ainsi l'aptitude à servir peut se discuter à différents moments de la carrière du militaire : aptitude à l'engagement chez un jeune homme traité dans l'adolescence, aptitude au réengagement chez un personnel sous contrat, aptitude à devenir militaire de carrière, aptitude à exercer en tant que réserviste, aptitudes spécifiques liées à l'emploi…

Les problèmes posés par les tumeurs germinales extra-testiculaires (médiastinales, pinéales, rétropéritonéales, ovariennes chez la femme) sont différents d'une part en raison d'une incidence beaucoup plus faible et d'autre part d'un pronostic en général plus réservé. C'est la raison

M. PAVIC, médecin en chef, professeur agrégé du Val-de-Grâce. F. PASQUET, médecin principal, praticien confirmé.

Correspondance : M. PAVIC, Service de médecine interne oncologie, HIA Desgenettes, 108 boulevard Pinel – 69003 Lyon.

E-mail : m.pavic@numericable.com

pour laquelle nous limiterons notre propos aux tumeurs germinales de localisation primitive testiculaire.

En examinant les problèmes médicaux posés à moyen et à long terme par ces tumeurs et/ou leur traitement, nous tenterons de dégager les éléments de réflexion qui doivent permettre au mieux de prendre les décisions d'aptitude concernant ces patients. Comme toujours la proposition du médecin militaire sera le résultat d'une balance entre la préservation des intérêts de l'individu et ceux de l'institution militaire (maintien des capacités opérationnelles).

Risque carcinologique.

Risque de rechute (2, 3).

Le pronostic des tumeurs germinales dépend du type histologique (séminome/tumeur germinale non séminomateuse (TGNS)) et du stade de la prise en charge. Environ 70 % des patients se présentent avec un stade I et moins de 15 % avec un stade III. Alors que pour les stades I la très grande majorité des patients va guérir, pour les stades III la mortalité peut atteindre jusqu'à 50 %. Pour les stades I environ 30 % des patients atteints de TGNS vont progresser après orchidectomie et jusqu'à 50 % des patients en cas d'emboles vasculaires dans la pièce d'orchidectomie. Le risque de progression devient presque nul en administrant une chimiothérapie adjuvante (Bléomycine, Étoposide, Cisplatine). Pour les séminomes de stade I, le risque de rechute est de 15 % après orchidectomie et une radiothérapie rétropéritonéale adjuvante (25 Gy) permet d'améliorer les taux de guérison de l'ordre de 95 % à 98 %.

Les patients en réponse complète après le traitement initial présente un risque faible de rechute. Même si des rechutes très tardives sont possibles (4), le risque de rechute est surtout présent dans les deux premières années suivant la prise en charge. Le taux de rechute tardive à 10 ans est estimé à 1,3 %, affectant aussi bien les séminomes que les TGNS. Ces rechutes tardives, heureusement rares, présentent un pronostic beaucoup plus sombre avec une survie estimée à 10 ans de l'ordre de 50 %.

Risque de deuxième cancer.

Bien que le pronostic carcinologique des tumeurs testiculaires soit excellent, le risque de développer un second cancer apparaît non négligeable en cas d'utilisation d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie. Bokemeyer et al estiment au vue de la littérature le risque relatif entre 0,7 et 3,4 sans prendre en compte le traitement reçu (5). Dans la plus grande étude publiée, Travis et al analysent le risque de développer un second cancer chez plus de 40 000 patients ayant été traités pour un cancer testiculaire et recensent 2 285 cas contre 1 619 attendus (RR 1,41) (6). Le risque serait plus important pour les patients ayant développé leur cancer testiculaire à un jeune âge et existe aussi bien pour les séminomes que pour les tumeurs non séminomateuses. Le risque cumulé à 20 ans de développer un second cancer pour les patients antérieurement traités pour séminome est de 9,6 % (IC 95 % : 8,7-10,5 %) contre 6,5 % attendu. Ce risque est de 5 % (IC 95 % : 4,2-6 %) pour les patients traités pour tumeurs non séminomateuses contre un risque attendu de 3,1 % (7). Le risque est surtout important pour les patients ayant été traités par radiothérapie (RR 8,38) et plus réduit en cas de chimiothérapie seule (RR 0,38) (8). Le délai médian de survenue du deuxième cancer est de 143 mois (41-418 mois) pour l'ensemble des patients mais plus court (111 mois) pour les patients traités à la fois par radiothérapie et chimiothérapie (8). Les localisations de ces deuxièmes tumeurs sont très diverses avec un excès de tumeurs gastriques, des voies biliaires, du pancréas, de vessie, du rein, de la thyroïde, de sarcomes des tissus mous, de la peau, mais aussi plus rarement de leucémie aigue (7, 9). La probabilité de développer une tumeur testiculaire controlatérale est estimée à 2 % dont la moitié est synchrone (10).

Qualité de vie.

La qualité de vie des patients survivants après TGT est globalement identique à celle des personnes sans antécédents de cancer sauf pour les patients présentant des séquelles des traitements, ainsi que chez ceux sans emploi (11-14). L'absence apparente de diminution de la qualité de vie amène néanmoins à discuter certains points qui peuvent poser des problèmes spécifiques en milieu militaire.

Performances physiques.

Les militaires étant au minimum annuellement jugés sur leurs compétences physiques et sportives, il est important d'analyser si le niveau de performances physiques des patients survivants après TGT est altéré. Thorsen et al ont étudié le niveau d'activité physique au travers une large série (n : 1 276) de patients ayant été traités pour TGT (chirurgie et/ou radiothérapie et/ou chimiothérapie) et comparé les résultats à la population générale appareillée pour l'âge (n : 20 391 hommes) à partir d'un questionnaire (15). L'analyse montre un niveau d'activité physique supérieur chez les patients aux antécédents de TGT par rapport à la population générale (43 versus 37 %, soit un odds ratio à 1,32, IC à 95 % : 1,10-1,58). En terme de réinsertion professionnelle militaire, la crainte d'une baisse du niveau d'activité physique ou des performances du militaire après prise en charge pour TGT n'est donc pas justifiée.

Fatigue.

Une prévalence élevée de fatigue (jusqu'à 30 %) est constatée chez les patients ayant été traités pour cancer, la fatigue persistant parfois de nombreuses années après la fin des traitements (16). De nombreuses hypothèses étiopathogéniques ont été proposées mais aujourd'hui le rôle du déconditionnement musculaire pendant la phase thérapeutique représente l'explication la plus réaliste,

tout effort physique devenant alors plus « coûteux » en énergie. Les TGT n'échappent pas à cette fatigue post-traitement. Celle-ci a été étudiée récemment dans une série de 1 431 TGT en Norvège. Les patients étaient âgés de 18 à 75 ans, et étaient étudiés avec un intervalle post-traitement moyen de 11 ans (4,5-21 ans). La série était comparée à 1 080 hommes de la population générale et appareillée pour l'âge. La prévalence de la fatigue était de 17,1 % (IC à 95 % 15,2-19,1 %) parmi les TGT versus 9,7 % (IC 95 % 8-11,5 %). Eu égard au mécanisme habituel de ce type de fatigue, la reprise d'une activité physique adaptée constitue aujourd'hui le meilleur moyen de lutter contre celle-ci (réduction du niveau de fatigue d'environ 30 %) (17). Le militaire étant de part son statut amené à régulièrement exercer une activité physique, ce risque de fatigue post cancer ne devrait pas être un frein pour l'aptitude (au contraire).

Stress et anxiété.

Un niveau élevé de stress a été retrouvé chez les patients atteints de TGT (26 %) et plus encore chez leur conjoint (50 %) avant de débuter les traitements mais ce stress disparaît rapidement dans l'année suivant le diagnostic pour revenir comparable au stress de la population générale (18). À plus long terme, le niveau de stress des patients augmente à nouveau pour atteindre 19,2 % (IC à 95 % : 17,2-21,3 %) comparativement au groupe contrôle pour qui la prévalence est de 13,5 % (IC à 95 % 13, 1-13,9 %), $p < 0,001$ (19). Un niveau d'anxiété plus élevé était constaté dans cette étude (1 408 TGT) pour les patients jeunes, avec neuropathie périphérique, présentant des problèmes socio-économiques, sexuels ou d'alcool et ceux ayant été antérieurement traités pour des problèmes mentaux… Le niveau d'anxiété élevé est un élément à prendre en compte pour le médecin militaire pour décider de l'aptitude car certains postes de l'armée peuvent exposer à des niveaux de stress particulièrement élevé pouvant mettre en péril certaines missions militaires et en danger la vie de l'individu (guerre). L'état psychologique antérieur du patient mérite donc d'être pris en compte.

Dépression.

À l'inverse de l'anxiété, dans la même étude, la dépression n'apparaît pas plus fréquente (9,7 %, IC à 95 % : 8,1-11,2 %) que dans le groupe contrôle (10,1 %, IC à 95 % : 9,5-10,5), p : 0,56 (19). Une autre étude confirme ces résultats sauf chez les patients fumeurs qui sont plus à risque de dépression (20).

Niveau d'engagement professionnel.

La crainte d'un manque de motivation professionnelle chez les patients en rémission complète après traitement d'un cancer peut être un frein de l'employeur en vue d'une réinsertion professionnelle. La réponse à cette question est donnée par l'analyse d'une série de 446 patients atteints de cancer (dont 166 cancers du testicule) en rémissions depuis 2 à 6 ans et ayant repris le travail, comparée à 588 sujets contrôles ayant une activité professionnelle (21). Dans ce travail aucune différence n'était constatée en terme d'engagement professionnel entre les deux populations, malgré un moins bon niveau de santé chez les survivants après cancer. La peur d'un manque de motivation ne doit donc pas constituer une barrière en terme d'aptitude à la réinsertion professionnelle après TGT.

Complications à moyen ou long terme des traitements.

Complications cardio-vasculaires.

Le suivi à long terme des patients guéris d'une TGT montre un risque cardiovasculaire accru par rapport à la population générale. Le phénomène de Raynaud, l'hypertension artérielle, la coronaropathie (angor), l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et les troubles vasculaires périphériques représentent autant de complications cardiovasculaires dont le risque est significativement augmenté dans cette population (2). Le risque cardiovasculaire serait multiplié par un facteur 2 (22) et représente, avec le risque de deuxième tumeur, le principal risque médical des patients en rémission complète après TGT. Les mécanismes expliquant cet excès de risque cardiovasculaire sont représentés par les dommages endothéliaux directs chimio-induits mais aussi par un syndrome métabolique plus fréquent (23). Des troubles de la fonction cardiaque sont rapidement constatés après chimiothérapie pour TGT dès les premiers mois suivant la fin des traitements (dégradation de la fonction cardiaque diastolique, augmentation du NT-proBNP) (24). Un sur-risque modéré d'infarctus du myocarde est déjà noté à 5 ans d'évolution, particulièrement en cas de radiothérapie médiastinale, de chimiothérapie à base de cisplatine et chez les fumeurs récents (25). L'analyse des patients traités pour TGT à 10 ans retrouve cette fois un excès de mortalité par évènements cardio-vasculaires dans le sous groupe de patients traités par chimiothérapie avec Cisplatine particulièrement marqué pour les patients traités par des doses cumulées de Cisplatine supérieures à 850 mg avec un risque relatif de 3,4 (IC à 95 % : 1,3-8,7) (26). À 20 ans le risque relatif d'hypertension artérielle dans la population de TGT traitée par des doses de Cisplatine supérieures à 850 mg est de 2,4 (IC à 95 % : 1,4-4) (27). En matière d'aptitude pour s'engager dans l'armée, cet excès de risque cardio-vasculaire doit être pris en compte au même titre que les autres facteurs de risque dont on sait que l'accumulation donne un risque exponentiel.

Complications métaboliques.

Le syndrome métabolique associe une obésité abdominale, une augmentation du taux de triglycéride, une réduction du HDL cholestérol, une augmentation

de la pression artérielle systolique, une intolérance au glucose ou un diabète de type 2 (28). Dans la population de TGT traitée par des doses de Cisplatine supérieure à 850 mg un excès de surpoids et d'obésité a été constaté à 10 ans (27). Cette même catégorie de patient est également exposé à un risque relatif de développer un syndrome métabolique de 2,8 par rapport à une population contrôle (IC à 95 % 1,6-4,7), cet excès de risque persistant après ajustement à la testostéronémie, au tabagisme, à l'activité physique, au statut familial et au niveau social (29). Ce surcroît de syndrome métabolique explique probablement en partie l'excès de mortalité par évènements cardio-vasculaires.

Complications musculo-squelettiques.

Dans une revue récente de la littérature concernant le risque d'ostéonécrose après traitement chimiothérapique d'une tumeur solide, Shim et al identifiait 52 cas dont 70 % de cancers testiculaires (30). Quatre-vingt dix pour cent des patients avec ce type de complication avaient été traités par corticothérapie à visée anti-émétique. Tous les patients avaient reçu une chimiothérapie avec Cisplatine, Bléomycine, Vinblatine et/ou Étoposide. Tous les cas concernaient la tête fémorale avec un caractère bilatéral dans 75 % des cas. Bien que rare, l'ostéonécrose de la tête fémorale est une complication grave sur le plan fonctionnel et semble toucher, parmi les patients traités pour tumeur solide, spécifiquement des patients traités pour TGT (31).

Complications pulmonaires.

Une atteinte pulmonaire chronique peut représenter une complication d'une chimiothérapie par Bléomycine avec un risque d'atteinte inflammatoire aigue conduisant à une fibrose pulmonaire (32). Ce risque est dépendant de la dose de Bléomycine administrée. Les formes létales d'atteinte pulmonaire touchent environ 1 % à 2 % des patients traités avec cette drogue alors que la fibrose pulmonaire non létale touche 2 % à 3 % supplémentaires. Le risque de fibrose est majoré en cas de radiothérapie thoracique. L'incidence précise des atteintes pulmonaires infracliniques de la Bléomycine est mal connue. Moins de 20 % des patients traités par Bléomycine développent des symptômes pulmonaires (toux sèches, dyspnée de repos ou d'effort, cyanose). Le clicher thoracique montre un fin infiltrat réticulaire bibasal qui progresse vers un syndrome alvéolo-interstitiel fixé. En matière d'aptitude médico-militaire, l'interrogatoire doit rechercher des symptômes pulmonaires persistants. L'examen clinique vérifie l'absence d'anomalies auscultatoires (râles crépitants) et au moindre doute la décision n'est prise qu'après vérification de l'exploration fonctionnelle respiratoire et de l'imagerie pulmonaire.

Complications otologiques.

La baisse de l'audition a été étudiée dans une large cohorte de longs survivants après cancer (3 571 patients) et un taux de 6,8 % a été décrit (33). Les cancers les plus concernés sont les cancers de la sphère ORL, les sarcomes, les TGT et majoritairement les patients traités par Cisplatine. Ces patients déclarent un moins bon état de santé avec souvent une incapacité au travail comparativement à la population n'en souffrant pas. La fréquence des atteintes cliniques de l'audition serait de l'ordre de 20 % (34). À côté de ces gênes auditives perçues par les patients, des anomalies de l'audiogramme ont été décrites chez près de la moitié des patients ayant été traité par Cisplatine pour TGT avec une perte bilatérale allant de 4 à 8 kHz (35). Un antécédent de TGT traitée par de fortes doses de Cisplatine peut faire discuter l'aptitude militaire pour certains postes dans lesquels les individus sont soumis à des niveaux sonores élevés (tirs, abords des aéronefs…). Un audiogramme normal de départ semble dans ce cas un minimum indispensable et au moindre doute un avis spécialisé en ORL peut être requis.

Complications neurologiques.

Les complications neurologiques concernent les patients ayant été traité par Cisplatine et sont à type de neuropathie périphérique sensitive. Très habituelle durant le traitement, celle-ci peut persister et être symptomatique à distance chez 20 % à 60 % des patients (35). Les anomalies électromyographiques sont encore plus fréquentes allant jusqu'à toucher 76 % des patients (36). L'administration fractionnée du Cisplatine sur cinq jours réduirait ce risque.

Complications rénales.

Bien que longtemps asymptomatiques, les effets secondaires néphrologiques du Cisplatine sont loin d'être exceptionnels avec jusqu'à 30 % de réduction du taux de filtration glomérulaire malgré les mesures d'hyperhydratation réalisées pendant les chimiothérapies (35, 37-40). Le débit de filtration glomérulaire doit donc être un des éléments de décision de l'aptitude médico-militaire chez tous les patients ayant été traités par Cisplatine pour TGT.

Complications hématologiques.

L'Étoposide fait partie avec le Cisplatine et la Bléomycine des protocoles de chimiothérapie recommandés pour les TGT (protocole BEP). Le risque leucémogène de l'Étoposide est bien connu (translocations des chromosomes 9 ou 11) et le risque cumulé de développer une leucémie après Étoposide a été estimé dans les premières études à 4,7 % après 5 à 7 ans. Ce risque leucémique était 336 fois plus élevé après chimiothérapie par Étoposide par rapport aux patients n'ayant pas reçu cette drogue (41) D'autres études sont moins alarmantes, avec un risque de leucémie secondaire de 0,5 % pour des doses conventionnelles d'Étoposide (42). Ce risque serait rare pour des doses cumulées d'Étoposide inférieures à 2000 mg/m^2 (32).

Comment prendre la décision en terme d'aptitude?

Concernant les TGT, la connaissance du risque de rechute, de l'ensemble des complications post-traitement et de la possibilité d'un sur-risque pour certaines maladies est indispensable au médecin militaire pour statuer sur l'aptitude d'un individu.

Le risque de rechute étant surtout présent dans la première année (voire la deuxième année) après traitement mais exceptionnel au-delà, il apparaît nécessaire d'exiger un délai d'au moins deux ans avant de pouvoir se prononcer sur les possibilités d'aptitudes. Le classique délai de 5 ans sans signe de rechute du cancer ne nous semble pas applicable pour cette population.

Les complications post-traitement quoique potentiellement nombreuses restent globalement inférieures à 10 %. Pour se prononcer sur l'aptitude, le médecin militaire doit tenter par son interrogatoire et son examen clinique de rechercher des séquelles des traitements et éventuellement s'aider d'examens complémentaires ciblés en cas de point d'appel. Les risques métaboliques et cardio-vasculaires doivent être connus et pris en considération en tant que facteurs de risque indépendants auxquels peuvent venir s'ajouter d'autres facteurs de risque. Néanmoins, en s'engageant dans une carrière militaire et par définition physiquement active, l'individu peut améliorer son risque cardio-vasculaire. Hors un meilleur investissement dans l'activité physique après TGT a été démontré par rapport à la population générale du même âge (15). Cet élément doit également être connu pour la décision d'aptitude médicale. Une dose cumulée reçue de plus de 850 mg de Cisplatine peut représenter un critère d'alerte pour rechercher des complications spécifiques à cette drogue et notamment cardio-vasculaire, neurologique, otologique. Pour la fonction rénale, la perte d'un tiers environ des capacités de filtration glomérulaire après cette dose de chimiothérapie doit être prise en compte particulièrement pour les emplois exposés à des risques de déshydratation (emplois outre-mer par exemple).

Pour ce qui est du risque de deuxième cancer, même si celui-ci apparaît statistiquement significatif, ce risque est très faible et aucun facteur prédictif ne permet aujourd'hui de savoir quels sont les sujets les plus à risque. Aussi cet élément ne nous apparaît pas pouvoir être prise en compte dans la décision d'aptitude.

Conclusion.

En résumé, le principal risque après TGT est la rechute du cancer dans les deux premières années. D'autres problèmes de santé (mortalité cardio-vasculaires, 2e cancer…) peuvent survenir dans les années suivant le traitement d'une TGT. Néanmoins ces risques sont faibles. En offrant à l'individu la possibilité d'exercer une activité physique soutenue et régulière, accessible ou usuelle dans les armées, il est possible dans bon nombre de cas d'espérer une réduction de ces risques que ce soit en matière cardio-vasculaire ou en terme de réduction du risque de cancer comme cela a pu être démontré pour d'autres cancers (42-45). Aussi, sous réserve d'un interrogatoire et d'un examen clinique rigoureux normaux, axés sur les complications post-thérapeutiques potentielles, et après un délai sans rechute de 2 ans, un antécédent de TGT ne doit pas représenter un motif d'inaptitude médico-militaire et l'individu doit pouvoir être classé G = 2.

DOSSIER

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hayes-Lattin B, Nichols CR. Testicular cancer: a prototypic tumor of young adults. Semin Oncol 2009;36(5):432-8.
2. Gospodarowicz M. Testicular cancer patients: considerations in long-term follow-up. Hematol Oncol Clin North Am 2008;22(2):245-55, vi.
3. Rutherford EE, Ferguson JL, Geldart TR, Mead GM, Smart JM, Tung KT. Late relapse of metastatic non-seminomatous testicular germ cell tumours. Clin Radiol 2006;61(11):907-15.
4. Pavic M, Meeus P, Treilleux I, Droz JP. Malignant teratoma 32 years after treatment of germ cell tumor confined to testis. Urology 2006;67(4):846 e11-3.
5. Bokemeyer C, Schmoll HJ. Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignancies. J Clin Oncol 1995;13(1):283-92.
6. 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(18):1354-65.
7. Richiardi L, Scelo G, Boffetta P, et al. Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: a pooled analysis between 13 cancer registries. Int J Cancer 2007;120(3):623-31.
8. Siffnerova H, Kralova D. Risk of secondary malignancies in testicular tumors. Neoplasma 2007;54(6):549-57.
9. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92(14):1165-71.
10. Fossa SD, Chen J, Schonfeld SJ, et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. J Natl Cancer Inst 2005;97(14):1056-66.
11. Mykletun A, Dahl AA, Haaland CF, et al. Side effects and cancer-related stress determine quality of life in long-term survivors of testicular cancer. J Clin Oncol 2005;23(13):3061-8.
12. Joly F, Heron 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.
13. Heidenreich A, Hofmann R. Quality-of-life issues in the treatment of testicular cancer. World J Urol 1999;17(4):230-8.
14. Fleer J, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Tuinman MA, Klip EC, Hoekstra-Weebers JE. Quality of life of testicular cancer survivors and the relationship with sociodemographics, cancer-related variables, and life events. Support Care Cancer 2006;14(3):251-9.
15. Thorsen L, Nystad W, Dahl O, et al. The level of physical activity in long-term survivors of testicular cancer. Eur J Cancer 2003;39(9):1216-21.
16. Pavic M, Seve P, Rousset H, Debourdeau P. [Management of cancer-related fatigue]. Presse Med 2008;37(6 Pt 1):957-66.
17. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008(2):CD006145.

18. Tuinman MA, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. Testicular cancer: a longitudinal pilot study on stress response symptoms and quality of life in couples before and after chemotherapy. Support Care Cancer 2007;15(3):279-86.
19. Dahl AA, Haaland CF, Mykletun A, et al. Study of anxiety disorder and depression in long-term survivors of testicular cancer. J Clin Oncol 2005;23(10):2389-95.
20. Shinn EH, Basen-Engquist K, Thornton B, Spiess PE, Pisters L. Health behaviors and depressive symptoms in testicular cancer survivors. Urology 2007;69(4):748-53.
21. Berg Gudbergsson S, Fossa SD, Dahl AA. Is cancer survivorship associated with reduced work engagement? A NOCWO Study. J Cancer Surviv 2008;2(3):159-68.
22. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. J Clin Oncol 2003;21(8):1513-23.
23. Vaughn DJ, Palmer SC, Carver JR, Jacobs LA, Mohler ER. Cardiovascular risk in long-term survivors of testicular cancer. Cancer 2008;112(9):1949-53.
24. Altena R, de Haas EC, Nuver J, et al. Evaluation of sub-acute changes in cardiac function after cisplatin-based combination chemotherapy for testicular cancer. Br J Cancer 2009;100(12):1861-6.
25. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. J Clin Oncol 2006;24(3):467-75.
26. Haugnes HS, Aass N, Fossa SD, et al. Predicted cardiovascular mortality and reported cardiovascular morbidity in testicular cancer survivors. J Cancer Surviv 2008;2(3):128-37.
27. Sagstuen H, Aass N, Fossa SD, et al. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer. J Clin Oncol 2005;23(22):4980-90.
28. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006;23(5):469-80.
29. Haugnes HS, Aass N, Fossa SD, et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. Ann Oncol 2007;18(2):241-8.
30. Shim K, MacKenzie MJ, Winquist E. Chemotherapy-associated osteonecrosis in cancer patients with solid tumours: a systematic review. Drug Saf 2008;31(5):359-71.
31. Winquist EW, Bauman GS, Balogh J. Nontraumatic osteonecrosis after chemotherapy for testicular cancer: a systematic review. Am J Clin Oncol 2001;24(6):603-6.
32. Grossfeld GD, Small EJ. Long-term side effects of treatment for testis cancer. Urol Clin North Am 1998;25(3):503-15.
33. Stava C, Beck M, Schultz PN, Vassilopoulou-Sellin R. Hearing loss among cancer survivors. Oncol Rep 2005;13(6):1193-9.
34. Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. J Clin Oncol 1996;14(11):2923-32.
35. Hartmann JT, Kollmannsberger C, Kanz L, Bokemeyer C. Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer. Int J Cancer 1999;83(6):866-9.
36. 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.
37. Boyer M, Raghavan D. Toxicity of treatment of germ cell tumors. Semin Oncol 1992;19(2):128-42.
38. Strumberg D, Brugge S, Korn MW, et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. Ann Oncol 2002;13(2):229-36.
39. Efstathiou E, Logothetis CJ. Review of late complications of treatment and late relapse in testicular cancer. J Natl Compr Canc Netw 2006;4(10):1059-70.
40. Oh JH, Baum DD, Pham S, et al. Long-term complications of platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors. Med Oncol 2007;24(2):175-81.
41. Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW, Philip P, Larsen SO, Rorth M. Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. Lancet 1991;338(8763):359-63.
42. Nichols CR, Breeden ES, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH. Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor protocols. J Natl Cancer Inst 1993;85(1):36-40.
43. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, et al. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16(1):36-42.
44. Abrahamson PE, Gammon MD, Lund MJ, et al. Recreational physical activity and survival among young women with breast cancer. Cancer 2006;107(8):1777-85.
45. Friedenreich CM, Gregory J, Kopciuk KA, Mackey JR, Courneya KS. Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. Int J Cancer 2009;124(8):1954-62.