



REFLEXIÓN

Uso de la quimioterapia en cáncer testicular de células germinales

Milton Alberto Lombana Quiñonez*

Médico Especialista en Oncología Clínica y Hematología, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Epidemiología, Coordinador Médico, Centro Integral de Cáncer, Clínica de Occidente, Cali-Valle del Cauca, Colombia

Recibido el 6 de julio de 2014; aceptado el 16 de julio de 2014

PALABRAS CLAVE

Tumor;
Cáncer;
Testículo;
Células germinales;
Quimioterapia;
Radioterapia;
Linfadenectomía;
Pronóstico;
Supervivencia;
Toxicidad

KEYWORDS

Tumor;
Cancer;
Testicle;
Germ cells;
Chemotherapy;
Radiotherapy;
Lymphadenectomy;
Prognosis;
Survival;
Toxicity

Resumen

Los tumores testiculares de células germinales tienen un excelente pronóstico de supervivencia específica de enfermedad que va del 99% de los pacientes con enfermedad localizada al 73% de aquellos con enfermedad metastásica. La biología del tumor, pero especialmente el uso adecuado del tratamiento multidisciplinario han influido estos desenlaces. Pacientes con seminoma clásico en estadio I no candidatos a vigilancia activa pueden beneficiarse de 1-2 ciclos de carboplatino con menor toxicidad temprana que la radioterapia. En estadio I de tumores no seminomatosos de riesgo alto, el uso de un ciclo de quimioterapia protocolo BEP parece ser superior a la linfadenectomía, pero esta es una opción adecuada en centros con experiencia si el paciente no desea quimioterapia. En pacientes con estadio II y III, el estándar de manejo luego de la orquidectomía es la quimioterapia con BEP, 3-4 ciclos dependiendo del riesgo, reservando la cirugía para enfermedad residual.

© 2014 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

Use of chemotherapy in testicular germ cell tumors

Abstract

Testicular germ cell tumors have an excellent prognosis for disease-specific survival ranging from 99% to 73% in patients with localized disease and metastatic disease, respectively. Tumor biology, and in particular, the proper use of multidisciplinary treatment have influenced these outcomes. Patients with classic stage I seminoma not candidates for active surveillance can benefit with 1-2 cycles of carboplatin with less early toxicity versus radiotherapy. In stage I non-seminomatous high-risk tumors, using 1 cycle of a BEP chemotherapy protocol seems superior to lymphadenectomy, but the latter is an appropriate option in experienced centers, if the patient does not want chemotherapy. In patients with stage II and III, the standard therapy after orchiectomy is chemotherapy with BEP, 3-4 cycles depending on risk, reserving surgery for residual disease.

© 2014 Sociedad Colombiana de Urología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Diseño del estudio: artículo de reflexión.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miltonlombana@gmail.com (M.A. Lombana Quiñonez).

Introducción

El cáncer testicular es el 1,4% de todos los tumores malignos masculinos en todo el mundo, con una incidencia de 1,5 casos/100.000 personas/año. En Colombia corresponde al 2,5% de la prevalencia de cáncer y una incidencia de 2,8/100.000/año¹. Más del 95% de los tumores testiculares son de células germinales².

A pesar de esta baja prevalencia, es el tumor más frecuente en adultos jóvenes entre los 15 y 35 años³. El tratamiento multidisciplinario de estos tumores ha llevado a tasas de supervivencia relativa a 5 años del 99,1% para enfermedad localizada, el 95,8% para enfermedad regional y el 73,8% para enfermedad metastásica⁴. Esta alta probabilidad de curación está relacionada no solo con aspectos específicos de la biología molecular del tumor, sino especialmente con el uso juicioso de las tres modalidades de tratamiento (cirugía, quimioterapia y radioterapia). En este artículo se revisan los datos actuales sobre el papel de la quimioterapia en los tumores testiculares de células germinales según su estadio y su histología, enfocada en todos los casos como primera línea de tratamiento.

Estadio I (pT1-4, N0, M0, SX). Seminoma

Luego de la orquidectomía y que los estudios de estadificación complementarios confirman un estadio IA, existen tres opciones de conducta en este escenario: vigilancia activa, radioterapia o quimioterapia. La recomendación actual de preferencia en las guías de NCCN⁵ y ESMO⁶ es la vigilancia activa, dado que la supervivencia específica de cáncer para este grupo de pacientes es excelente, del 99,6% según el estudio de cohortes más largo conocido hasta la fecha⁷. La probabilidad de recaída sin tratamiento adyuvante está alrededor del 17% en una reciente revisión sistemática⁸ y en el 19,5% en 10 años, según el estudio de Mortensen et al. Desafortunadamente a la fecha no existen estudios clínicos aleatorizados que comparen vigilancia activa y tratamiento adyuvante⁹, lo cual hace que la toma de decisiones en este punto sea más un tema de establecer la facilidad para el seguimiento apropiado de los pacientes y una toma de decisiones informada y conjunta.

Esta recomendación exige, tanto al paciente como al médico, la institución clínica y el sistema de salud encargados, un adecuado cumplimiento de los protocolos de seguimiento clínico e imagenológico y, por lo tanto, debe ser concertada e informada claramente a cada paciente.

Para los pacientes que tienen dificultad para seguir el control adecuado o desean recibir tratamiento adyuvante, la quimioterapia con carboplatino se ha demostrado tan efectiva como la radioterapia, pero con menor toxicidad a corto plazo y menos riesgo de cáncer testicular contralateral durante el seguimiento^{10,11}. La supervivencia libre de recaída a 5 años es del 96% de los pacientes que reciben un ciclo de carboplatino, con un área bajo la curva (AUC) de 7¹¹.

Dos estudios prospectivos comparativos no aleatorizados han demostrado, en pacientes con mayor riesgo de recurrencia (tumor > 4 cm e invasión de *rete testis*), que dos dosis de carboplatino (AUC = 7 cada 21 días) mejoran la supervivencia libre de recaída respecto a la vigilancia acti-

va^{12,13}, y es una opción que considerar para estos pacientes. Igualmente, la invasión linfovascular incrementa de manera importante el riesgo de recurrencia⁷ y se podría considerar dentro de esta recomendación.

Estadio I (pT1-4, N0, M0, SX). Tumor de células germinales no seminomatoso

De manera similar al seminoma puro, en los tumores no seminomatosos, no existen estudios clínicos aleatorizados que comparen la adyuvancia con quimioterapia o linfadenectomía frente a vigilancia activa, y esta última es una opción válida basada en la excelente supervivencia específica de tumor de casi el 100% siempre que se garantice la adherencia¹⁴.

Basados en datos de un estudio prospectivo no aleatorizado, se recomienda que en pacientes con tumores que tengan invasión linfovascular, catalogados como de riesgo alto, se ofrezca tratamiento adyuvante con quimioterapia (protocolo BEP) más que vigilancia activa⁶, con una supervivencia libre de recaída estimada en el 100, el 96,5 y el 58,3% para dos ciclos de BEP, un ciclo o vigilancia activa respectivamente¹⁵.

El único ensayo clínico aleatorizado con pacientes de riesgo promedio ha demostrado superioridad de un ciclo de BEP frente a linfadenectomía retroperitoneal preservadora de nervio, con supervivencia libre de recaída a 2 años del 99 y el 91% (*hazard ratio* [HR] 7,937; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,808-34,48; $p = 0,0011$)¹⁶, y es la terapia recomendada en Europa⁶.

El uso de linfadenectomía puede recomendarse para pacientes que no deseen quimioterapia⁵, pero con la consideración de que hasta un 20% tendrá un ascenso en la estadificación y finalmente requerirá quimioterapia adyuvante¹⁷.

Estadio II (pT1-3/X, N1-3, M0, SX). Seminoma puro

La decisión de tratamiento adyuvante luego de la orquidectomía depende del tamaño de los ganglios linfáticos comprometidos en el retroperitoneo. Las recomendaciones de manejo, sin embargo, están basadas en evidencia débil, debido a que no existen estudios clínicos aleatorizados que comparen las diferentes opciones de tratamiento.

Estadio IIA (≤ 2 cm), IIB (> 2 y ≤ 5 cm)

La radioterapia se ha considerado el tratamiento de elección para este grupo de pacientes, con base en estudios prospectivos y retrospectivos no controlados que demuestran supervivencia libre de recaída a los 6 años del 95% para estadio IIA y el 89% para estadio IIB¹⁸⁻²¹.

El uso de quimioterapia de combinación BEP (3 ciclos) o EP (4 ciclos) como alternativa a la radioterapia ha mostrado excelentes resultados, con una supervivencia libre de recaída a los 5 años del 100% para estadio IIA y del 87% para estadio IIB, y una supervivencia total de los dos grupos del 95%²². Sin embargo, la monoterapia con carboplatino (AUC = 7) ha mostrado una respuesta subóptima y no se recomienda como opción de tratamiento²³.

De manera promisorio, la combinación de carboplatino y radioterapia en una serie de un solo centro de Reino Unido han demostrado una alta tasa de control. En el reporte más reciente, la supervivencia libre de recaída fue del 100% de los 55 pacientes, seguidos una media de 55 meses, que recibieron una dosis de carboplatino seguida 4-6 semanas después por radioterapia^{24,25}.

Por lo tanto, el uso de quimioterapia con 3 ciclos de BEP o 4 ciclos de EP se considera una opción apropiada para pacientes en estadio IIA/IIB que no deseen la morbilidad local de la radioterapia y sus potenciales efectos a largo plazo, considerando que estos pueden ocurrir incluso 20 años después²⁶. La combinación de carboplatino seguida de radioterapia es una opción con una potencial alta eficacia, pero cuya seguridad a largo plazo aún es desconocida y no se recomienda sistemáticamente en todos los casos.

Estadio IIC (> 5 cm)

La quimioterapia con 4 ciclos de BEP es el tratamiento de elección, con una supervivencia libre de recaída a los 5 años del 85% y una supervivencia específica del 97%²¹.

Tanto las guías de NCCN y ESMO como reportes de series independientes²⁷ brindan conclusiones similares de manejo en estadio II.

La linfadenectomía se recomienda en este estadio especialmente para lesiones residuales > 3 cm con PET positivo. Con la consideración de la morbilidad quirúrgica relacionada con la fibrosis tras la quimioterapia, la radioterapia de rescate es una opción aceptable, así como la quimioterapia de segunda línea^{5,28,29}.

Estadio II. Tumores no seminomatosos

Para los pacientes con estadio II, la quimioterapia utilizada en primera línea parece ofrecer menor probabilidad de recaída que la linfadenectomía, pero los datos no son de estudios aleatorizados³⁰.

La adición de quimioterapia para pacientes sometidos a orquidectomía y linfadenectomía disminuyó el riesgo de recaída el 6 y el 49% respecto a la observación, en el clásico estudio de Williams³¹, pero si el seguimiento es estricto y la quimioterapia se instaure a tiempo, la vigilancia activa podría llevar a supervivencias similares en este subgrupo.

En pacientes con marcadores tumorales negativos tras orquidectomía, el tratamiento de elección son 3 ciclos de BEP o 4 ciclos de EP³². Para pacientes con marcadores tumorales elevados tras orquidectomía, se recomienda realizar una estratificación pronóstica³³ para definir el número de ciclos de quimioterapia (4 ciclos de BEP para intermedio/malo y 3 ciclos para buen pronóstico)^{5,34-36}.

El uso de carboplatino en lugar de cisplatino compromete la eficacia de la quimioterapia, con menor supervivencia, pese a su menor toxicidad³⁷.

El uso de linfadenectomía se reserva para pacientes en estadio IIA y con marcadores negativos o para lesiones residuales > 1 cm luego del tratamiento con quimioterapia. Para pacientes con lesiones subcentimétricas, la vigilancia activa puede ser una opción adecuada siempre que se ga-

rantice la adherencia del seguimiento, debido a que la probabilidad de encontrar cáncer activo es de solo el 4% y la supervivencia es > 90%³⁸.

Estadio III (estadio avanzado/metastásico)

El tratamiento estándar es quimioterapia con protocolo BEP. Es importante la clasificación pronóstica para definir el tratamiento. En pacientes con pronóstico favorable la supervivencia libre de progresión (SLP) a los 5 años es del 80% y la supervivencia total, del 92%; con riesgo intermedio, el 75 y el 80%, y con bajo riesgo, el 41 y el 48%³³. La histología no parece ser tan importante como la estratificación pronóstica, teniendo en cuenta además que los seminomas puros solo caen en la categoría de riesgo favorable e intermedio.

Riesgo favorable

Tres ciclos de BEP es el tratamiento de elección^{34,39,40}. Para los pacientes con compromiso de la función pulmonar, 4 ciclos de EP, omitiendo la bleomicina, son una alternativa con eficacia ligeramente inferior, pero aún bastante aceptable y menos tóxica en este grupo^{41,42}.

Riesgo intermedio/bajo

Desde la publicación de Williams⁴³, 4 ciclos de BEP es el tratamiento considerado estándar para estos pacientes.

Para pacientes con pobre función pulmonar y extenso compromiso pulmonar metastásico o enfermedad bultosa que haga prever la necesidad de cirugía posterior, reemplazar la bleomicina por ifosamida (protocolo VIP) es un tratamiento alternativo aceptable, pero con mayor mielotoxicidad^{44,45}.

Desafortunadamente, desde el estudio seminal de Williams no han ocurrido avances en el tratamiento que hayan demostrado un beneficio significativo en este grupo de pacientes de pronóstico pobre e intermedio.

La adición de paclitaxel trisemanal al esquema BEP no pudo demostrar una mejora estadísticamente significativa en pacientes con pronóstico intermedio y sí un incremento en la toxicidad, aunque con una mejor selección de pacientes no se descarta beneficio con esta combinación⁴⁶.

A la fecha, solo la intensificación de la quimioterapia basada en nomogramas de descenso en los marcadores tumorales ha demostrado mejorar la SLP a los 3 años del 48 al 59% ($p = 0,05$) y la supervivencia total del 65 al 73% en pacientes que tienen descenso desfavorable. Este protocolo podría ser un nuevo estándar de manejo para este grupo de pacientes⁴⁷.

Toxicidad de la quimioterapia

[2] Monoterapia con carboplatino

La toxicidad aguda para carboplatino es baja. Solo el 7,9% de los pacientes sufren algún evento adverso serio (de grados 3 o 4) y todos son reversibles; se ha reportado vómito intenso en el 2,5% y leve-moderado en más del 40% de los casos, que pueden prevenirse de manera efectiva con la terapia antiemética usada en los protocolos actuales. Se reportan neutropenia grave en el 2% y trombocitopenia grave en el 5% de

los pacientes tratados. No se registran muertes asociadas al tratamiento¹². En cuanto a la toxicidad crónica, en estudios de seguimiento de hasta 10 años, no parece haber un incremento en el riesgo de segundas neoplasias ni enfermedad cardiovascular con el uso de carboplatino en monoterapia⁴⁸, aunque se desconocen los riesgos con seguimientos mayores.

Quimioterapia sistémica combinada

La toxicidad aguda, principalmente neutropenia febril, ocurre en un 10-20% de los pacientes con protocolo BEP que no reciben profilaxis con factores estimuladores de colonias de granulocitos, y la mortalidad asociada al tratamiento parece ser < 1%^{46,49,50}. A largo plazo, parece haber riesgo de infertilidad e hipogonadismo, más allá de lo esperado por el tumor⁵¹, por lo que es recomendable ofrecer consulta de fertilidad especializada a los pacientes que lo deseen. Hay probabilidad de toxicidad pulmonar secundaria a bleomicina, cuya gravedad e incidencia son variables y parecen depender de ciertos factores de riesgo, principalmente dosis acumulada, enfermedad renal crónica, edad > 40 años, extensión de las metástasis pulmonares, enfermedad pulmonar crónica previa y tabaquismo. La fibrosis pulmonar por bleomicina es fatal en un 1-3% de los casos^{52,53}.

Se ha hallado riesgo de segundas neoplasias con el uso de quimioterapia y radioterapia respecto a los pacientes que reciben solo cirugía en estudios de seguimiento de más de 30 años^{54,55}.

De igual forma, parece haber mayor riesgo de enfermedad cardiovascular relacionada con el uso de platinos^{56,57}. La nefrotoxicidad, la neurotoxicidad periférica y la ototoxicidad, si bien de baja incidencia, también están relacionadas con el uso de platinos⁵².

Estas toxicidades, tanto agudas como a largo plazo, parecen estar relacionadas especialmente con el uso de quimioterapia combinada para pacientes en estadios avanzados, en la que el balance beneficio-riesgo favorece su uso con la intención de obtener altas probabilidades de cura si reciben el tratamiento apropiado.

Recomendaciones de las guías

A la fecha hay varias guías recientes de sociedades científicas internacionales sobre el manejo del cáncer testicular que, sin embargo, brindan recomendaciones similares de manejo en términos generales, y proponen el uso de quimioterapia a base de carboplatino para estadios tempranos solo en pacientes no candidatos a vigilancia activa y el uso de quimioterapia sistémica con protocolo BEP de 3 ciclos para pacientes en estadios avanzados de buen pronóstico y 4 ciclos para los de pronóstico desfavorable^{5,6,58-62}.

Conclusiones

El uso de quimioterapia en pacientes con tumores germinales testiculares tiene un claro papel en lograr la alta probabilidad de curación de pacientes en estadios avanzados/metastásicos. Su papel en estadios tempranos es más limitado y está dictado especialmente por la adecuada selección de pacientes no candidatos a vigilancia activa, radioterapia o cirugía.

Nivel de evidencia

III.

Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Globocan 2012 [citado 30 Jun 2014]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR) Incidence-CiNA Analytic File, 1995-2010, Custom File With County, ACS Facts and Figures Projection Project. Bethesda: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch; 2013.
3. Devesa S, Blot W, Stone B, et al. Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:175.
4. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jun 1 [Epub ahead of print]. doi: 10.3322/caac.21235.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Testicular Cancer. Version 1.2014.
6. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ. Testicular seminoma and non seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:v125.
7. Mortensen MS, Gundgaard MG, Lauritsen J, et al. A nationwide cohort study of surveillance for stage I seminoma. *J Clin Oncol.* 2013;31 Suppl:abstr 4502.
8. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;64:182.
9. Chung P, Mayhew LA, Warde P, Winquist E, Lukka H. Genitourinary Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Management of stage I seminomatous testicular cancer: a systematic review. *Clin Oncol.* 2010;22:6-16.
10. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366:293.
11. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol.* 2011;29:957.
12. Aparicio J, Germà JR, García del Muro X, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol.* 2005;23:8717.
13. Aparicio J, Maroto P, García del Muro X, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: The Third Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol.* 2011;29:4677.
14. Hotte SJ, Mayhew LA, Jewett M, Chin J, Winquist E; Genitourinary Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. Management of stage I non-seminomatous testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22:17-26.

15. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol.* 2009;27:2122.
16. Albers P, Siener R, Krege S, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AJO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:2966.
17. Gillian T, Kantoff P. Management of stage I nonseminomatous germ cell tumors. UpToDate, May 2014.
18. Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T, Catton C, Sturgeon J. Management of stage II seminoma. *J Clin Oncol.* 1998;16:290-4.
19. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Löhns U, et al. Prognostic factors in seminomas with special respect to HCG: Results of a prospective multicenter study. *Eur Urol.* 1999;36:601-8.
20. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:1101-6.
21. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol.* 2011;29:719.
22. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Guma J, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol.* 2008;26:5416-21.
23. Krege S, Boergermann C, Baschek R, et al. Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *Ann Oncol.* 2006;17:276.
24. Patterson H, Norman AR, Mitra SS, et al. Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: comparison with radiotherapy treatment alone. *Radiother Oncol.* 2001;59:5-11.
25. Horwich A, Dearnaley DP, Sohaib A, et al. Neoadjuvant carboplatin before radiotherapy in stage IIA and IIB seminoma. *Ann Oncol.* 2013;24:2104-7.
26. Hallemeier CL, Pisansky TM, Davis BJ, Choo R. Long-term outcomes of radiotherapy for stage II testicular seminoma—the Mayo Clinic experience. *Urol Oncol.* 2013;31:1832-8.
27. Domont J, Massard C, Patrikidou A, Bossi A, De Crevoisier R. A risk-adapted strategy of radiotherapy or cisplatin-based chemotherapy in stage II seminoma. *Urol Oncol.* 2013;31:697-705.
28. Riggs SB, Burgess EF, Gaston KE, Merwarth CA, Raghavan D. Postchemotherapy surgery for germ cell tumors—what have we learned in 35 years? *Oncologist.* 2014;19:498-506.
29. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:1034.
30. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5597.
31. Williams S, Stablein D, Einhorn L, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med.* 1987;317:1433-8.
32. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol.* 2008;53:497-513.
33. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol.* 1997;15:594-603.
34. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA.* 2008;299:672-84.
35. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol.* 1989;7:387-91.
36. De Wit R, Roberts JT, Wilkinson P, 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;19:1629-40.
37. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 1997;15:1844-52.
38. Ravi P, Gray KP, O'Donnell EK, Sweeney CJ. A meta-analysis of patient outcomes with subcentimeter disease after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumor. *Ann Oncol.* 2014;25:331.
39. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol.* 1989;7:387.
40. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol.* 1998;16:702.
41. De Wit R, Stoter G, Kaye SB, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1997;15:1837.
42. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol.* 2007;18:917.
43. 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;316:1435-40.
44. 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;16:1287.
45. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer.* 1998;78:828.
46. De Wit R, Skoneczna I, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel-bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ-cell cancer: Intergroup Study EORTC 30983. *J Clin Oncol.* 2012;30:792-9.

47. Fizazi K, Pagliaro LC, Flechon A, et al. A phase III trial of personalized chemotherapy based on serum tumor marker decline in poor-prognosis germ-cell tumors: results of GETUG 13. *J Clin Oncol*. 2013;31 Suppl 18:LBA4500.
48. Powles T, Robinson D, Shamash J, Moller H, Tranter N. The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis. *Ann Oncol*. 2008;19:443-7.
49. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, De Wit R, De Santis M. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSCG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol*. 2011;22:1054-61.
50. Culine S, Kramar A, Théodore C, Geoffrois L, Chevreau C. Randomized trial comparing bleomycin/etoposide/cisplatin with alternating cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin and vinblastine/bleomycin regimens of chemotherapy for patients with intermediate- and poor-risk metastatic nonseminomatous germ cell tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. *J Clin Oncol*. 2008;26:421-7.
51. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1580-8.
52. Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H, Gietema JA, Brydøy M, Oldenburg J, et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. *J Clin Oncol*. 2012;30:3752-63.
53. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol*. 2003;14:91-6.
54. Fung C, Fossa SD, Milano MT, Oldenburg J, Travis LB. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2013;31:3807-14.
55. Nord C, Bjørø T, Ellingsen D, et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol*. 2003;44:322-8.
56. 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;25:4370-8.
57. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2010;28:4649-57.
58. Wood L, Kollmannsberger C, Jewett M, et al. Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer. *Can Urol Assoc J*. 2010;4:e19-38.
59. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Adult Testicular Germ Cell Tumours. Edinburgh: SIGN; 2011.
60. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Eur Urol*. 2011;60:304-19.
61. Durand X, Rigaud J, Avancès C, et al. CCAFU Recommendations 2013: Testicular germ cell cancer. *Prog Urol*. 2013;23 Suppl 2: S145-60.
62. De Giorgi U, Nicolai N, Tana S, et al. IGG practice guidelines on germ cell tumor in adult male patients. *Tumori*. 2008;94:96-109.