

Поздние осложнения лечения больных с герминогенными опухолями

Д.Г. Даниелян¹, А.А. Салимова¹, А.А. Буланов², М.Ю. Федянин^{2, 3}, А.А. Трякин^{2, 4, 5, 6}

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21;

⁴АО «К+31 Сити»; Россия, 119415 Москва, ул. Академика Павлова, 22;

⁵НИИ онкологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Заки Валиди, 47;

⁶ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Контакты: Алексей Александрович Трякин atryakin@mail.ru

Герминогенные опухоли являются одними из высокочувствительных к химиотерапии, позволяющей излечить около 80 % больных даже при наличии метастазов. Кроме хорошо известной острой токсичности лечения для химиотерапии характерны поздние осложнения, реализующиеся через многие годы и способные не только отрицательно влиять на качество жизни, но и в ряде случаев представлять для нее угрозу. В настоящем обзоре обобщены результаты исследований, посвященных вопросам возникновения и профилактики поздних осложнений терапии больных с герминогенными опухолями.

Ключевые слова: герминогенная опухоль, семинома, химиотерапия, лучевая терапия, позднее осложнение, нейротоксичность, кардиотоксичность, вторичная опухоль

Для цитирования: Даниелян Д.Г., Салимова А.А., Буланов А.А. и др. Поздние осложнения лечения больных с герминогенными опухолями. Онкоурология 2020;16(2):152–61.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-152-161



Late complications of the treatment of patients with germ cell tumors

D.G. Danielyan¹, A.A. Salimova¹, A.A. Bulanov², M. Yu. Fedyanin^{2, 3}, A.A. Tryakin^{2, 4, 5, 6}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia; 24 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁴Clinic "K + 31 City"; 22 Akademika Pavlova St., Moscow 119415, Russia;

⁵Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 47 Zaki Validi St., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan;

⁶A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Entuziastov Shosse, Moscow 111123, Russia

Germ cell tumors are one of the highly sensitive to chemotherapy, and about 80 % of patients can be cured even having metastases. Apart from acute toxicity, chemotherapy is characterized by late complications that occur many years later and not only negatively affect the quality of life, but in some cases are life-threatening. The review summarizes the results of studies on the late complications' occurrence and prevention when treating patients with germ cell tumors.

Key words: germ cell tumor, seminoma, chemotherapy, radiation therapy, late complication, neurotoxicity, cardiotoxicity, secondary tumor

For citation: Danielyan D.G., Salimova A.A., Bulanov A.A. et al. Late complications of the treatment of patients with germ cell tumors. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(2):152–61. (In Russ.).

Введение

Герминогенные опухоли (ГО) — редкая группа новообразований, развивающихся из первичных половых клеток. В основе лечения ГО лежит химиотерапия (ХТ) с включением цисплатина и этопозида, позволяющая излечить подавляющее большинство пациентов даже при наличии отдаленных метастазов. Пик заболеваемости ГО приходится на возраст 25–30 лет, что совокупно с высокой курбельностью делает крайне актуальной проблему поздних осложнений лечения. Последние способны не только снижать общее качество жизни пациентов, но и приводить к угрожающим жизни последствиям.

В настоящем обзоре освещено современное состояние проблемы возникновения поздних осложнений ХТ и возможных путей их профилактики у пациентов с ГО.

Поздние осложнения терапии

Пожалуй, нет ни одной системы организма, на которую противоопухолевая терапия не оказывает отрицательного воздействия. Важнейшими из поздних осложнений терапии являются вторичные опухоли (ВО), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), легочные нарушения, половая дисфункция, нейротоксичность и феномен Рейно, ототоксичность, хроническая усталость.

Сердечно-сосудистые заболевания

Механизм токсического действия ХТ на сердечно-сосудистую систему плохо изучен. Предполагается прямое воздействие на сосуды, что вызывает эндотелиальную дисфункцию. Ранним маркером повреждения эндотелия может являться микроальбуминурия, выявляемая у 12–22 % больных с ГО через 7–10 лет после ХТ [1, 2]. Показано, что по сравнению со здоровой популяцией мужчин у пациентов с ГО после ХТ повышено содержание фактора фон Виллебранда, активатора тканевого плазминогена, ингибитора тканевого активатора плазминогена, фибриногена, С-реактивного белка [2]. Имеются работы, результаты которых подтверждают наличие связи последних с повышенным риском ишемической болезни сердца [3, 4]. Есть данные о том, что даже через 20 лет после ХТ у пациентов обнаруживаются в крови препараты платины, что позволяет думать о хроническом воздействии на эндотелий сосудов [5]. С применением цисплатина ассоциированы гиперренинемия, гипомagneмизм и гиперальдостеронизм [6]. Есть предположение, что появление феномена Рейно, который возникает у 37 % пациентов, получавших блеомицин [7], может быть ранним биомаркером сердечно-сосудистой токсичности [8].

По данным исследования, смертность от ССЗ среди пациентов, подвергшихся лучевой терапии (ЛТ),

в 2,3 раза выше, чем среди лиц группы контроля. При этом 8 из 10 пациентов были подвержены ЛТ на область средостения [9]. В другом исследовании смертность от ССЗ была сопряжена с облучением средостения (стандартизированный коэффициент заболеваемости (СКЗ) 1,63) [10]. Однако не только прямое воздействие ЛТ на область средостения может вызвать нарушения сердечно-сосудистой системы. Известно, что субдиафрагмальная ЛТ повышает риск ишемической болезни сердца в 2,1 раза и атеросклероза в 2,3 раза по сравнению с таковым в группе пациентов, подвергшихся только хирургическому лечению [11].

Если говорить о механизме токсического действия ЛТ, относительно нетрудно объяснить данный эффект, когда сердце входит в поля облучения. Сложнее объяснить ту же токсичность, когда речь идет о субдиафрагмальном облучении, при котором сердце не подвергается прямому воздействию ЛТ. Имеются предположения о том, что дозы облучения, превышающие 20 Гр, могут вызывать нефропатию, которая ведет к артериальной гипертензии [12]. Также показано повышение уровня маркеров воспаления, в частности С-реактивного белка, после ЛТ у пациентов с семиномой по сравнению с теми, кого лечили только хирургическим путем. Вызванная впоследствии эндотелиальная дисфункция может лежать в основе метаболического синдрома (МС) [13].

Через более 10 лет после ХТ и ЛТ отмечается повышенный риск не только приобретения МС с дальнейшим развитием ССЗ, но и летального исхода от последних. Так, у 6 % из 87 пациентов с метастатическим раком яичка через 9–16 лет цисплатинсодержащей ХТ в дальнейшем развился острый коронарный синдром (отношение наблюдаемого и ожидаемого риска (Н/О) 7,1 при сравнении с мужской популяцией соответствующего региона) [1]. По сравнению с группой контроля (пациенты с I стадией после одной орхифуникулэктомии (ОФЭ)) среди пациентов после ХТ чаще выявлялись повышение артериального давления, повышенный уровень холестерина и триглицеридов, а также более высокая инсулинорезистентность. Полученные результаты в совокупности предполагают наличие МС у пациентов после ХТ. По данным другого исследования, среди пациентов, получивших ранее высокие кумулятивные дозы цисплатина (более 850 мг), оказалось больше лиц, страдающих ожирением и артериальной гипертензией (отношение шансов 2,4), чем среди перенесших только хирургическое вмешательство либо меньшие дозы ХТ [14].

Развитие МС подробно изучено у выживших пациентов с ГО после ХТ [15]. Ретроспективно оценивали выраженность МС у группы пациентов ($n = 370$) через 3 года и более после ХТ. Результаты показали, что за средний период наблюдения 5 лет у 25 % пациентов развивается МС, что в 2,2 раза выше, чем в группе

контроля. Оценивали также динамику развития лишней массы тела, гиперхолестеролемии и артериальной гипертензии. Было выявлено, что первые 2 осложнения развиваются в течение первых 5 лет и через 10 лет их риск стабилизируется. Напротив, развитие артериальной гипертензии наблюдалось через 5 лет и заболеваемость продолжала с годами возрастать.

Имеются данные о динамике эхокардиографических параметров сердца и уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов, перенесших ХТ по схеме ВЕР (блеомицин, этопозид и цисплатин) [16]. Показатели тканевой доплерографии через в среднем 10 мес после ХТ в исследуемой группе оказались ниже, а средний уровень NT-proBNP — повышенным. Также были оценены функции миокарда через 6,9 года после ХТ. При тканевой доплерографии число случаев нарушения показателей ранней диастолы увеличилось в среднем с 0 до 16,7 % среди 37 пациентов ($p = 0,03$) [17]. В том же исследовании не выявлено значительного повышения NT-уровня proBNP: 13 пг/мл против 5 пг/мл до ХТ ($p = 0,10$). Однако анализ данных показал отсутствие связи концентрации галектина 3 с нарушением функции миокарда. Важно, диастолическая дисфункция миокарда была четко ассоциирована с такими факторами риска, как артериальная гипертензия, ожирение, возраст.

Среди ССЗ, развивающихся у пациентов после ХТ, также часто описываются венозные тромбозы (ВТЭ). К их возникновению приводят как сами ГО, так и применение ХТ, в частности цисплатина, использование которого увеличивает частоту подобных осложнений до 8–18 % [18–20]. По данным большого международного регистра, ВТЭ развились у 10 % больных с ГО до или во время ХТ, а при наличии забрюшинных лимфатических узлов более 3,5 см в диаметре этот риск возрос до 22 %. Другими факторами риска были высокий риск по шкале Хорана (относительный риск (ОР) 2,6) и использование постоянного центрального венозного доступа (ОР 2,7) [21]. ВТЭ возникают в основном до или во время лечения. У 2,6 % пациентов ВТЭ развились до начала ХТ, у 5,0 % — во время и у 1,4 % — после ее завершения. ВТЭ снижала показатели общей выживаемости (ОР 5,14; $p < 0,001$).

Весомый вклад в изучаемую тему внесло недавнее крупное исследование в Дании, включившее 5185 пациентов с ГО и 51 850 здоровых мужчин в качестве группы контроля. В течение первого года после завершения ХТ (режим ВЕР) отмечалось возрастание ОР развития инфаркта миокарда (6,3), острого нарушения мозгового кровообращения (6,0), ВТЭ (24,7). В период от 1 до 10 лет риски ССЗ у изучаемой группы снизились до таковых в группе контроля, однако вновь увеличились достоверно через более 10 лет: 1,4 для инфаркта миокарда и 1,6 для летальности от ССЗ. Интересно, что субдиафрагмальная ЛТ (26–46 Гр) повыша-

ла риск лишь сахарного диабета в течение 15,8 года (ОР 1,4), не влияя на ССЗ [22].

Феномен Рейно

Феномен Рейно — патологическое состояние, характеризующееся резким спазмом периферических сосудов, расстройством трофики и появлением боли в области кистей и стоп [23].

Выделяют 2 варианта течения заболевания: первичная болезнь Рейно и вторичный феномен Рейно. На фоне приема химиотерапевтических препаратов (блеомицин, цисплатин), гормональных препаратов (эстрадиол) возникает вторичный феномен Рейно [24], что является наиболее распространенным сосудистым осложнением после ХТ [25].

Также следует отметить, что феномен Рейно выделяют в составе паранеопластического синдрома. В ряде исследований появление симптомов феномена Рейно свидетельствует об активности онкологического процесса [25, 26]. Однако у части пациентов с первичным паранеопластическим процессом развивается склеродермоподобный синдром уже после диагностики онкологического процесса, что, в свою очередь, свидетельствует о роли специфической терапии онкологических заболеваний в возникновении системной склеродермии. В соответствии с этой гипотезой приводятся сообщения о том, что блеомицин, карбоплатин, гемцитабин и паклитаксел могут инициировать тяжелый феномен Рейно, критическую дигитальную ишемию и/или фиброз кожи [27–30].

В настоящее время стандартов лечения данного заболевания нет, но в ходе различных исследований было выявлено, что прием препаратов из класса блокаторов кальциевых каналов (таких как нифедипин) предотвращает спазм сосудов, способствуя улучшению состояния [31].

Нейротоксичность

Нейротоксичность представляет собой одно из специфических системных осложнений противоопухолевой ХТ. В большинстве случаев наблюдаются клинически значимые проявления, такие как парестезия, онемение и покалывание в конечностях, слабость, нарушение равновесия и походки. Имеется ряд особенностей проявления постхимиотерапевтической полинейропатии, в отличие от полинейропатии другого генеза, что выражается в преимущественном вовлечении чувствительных и вегетативных волокон в зависимости от дозы и вида химиопрепаратов, в снижении симптоматики после отмены препарата.

Постхимиотерапевтическая полинейропатия наблюдается вследствие повреждения периферических моторных, сенсорных и автономных нейронов [32, 33]. Степень выраженности клинической симптоматики зависит от кумулятивной дозы химиопрепарата

и проявляется через несколько недель или месяцев после начала лечения. Имеется предположение, что большинство проявлений полинейропатии является результатом нарушения микротубулярной архитектуры аксонов (аксонопатия). Также отмечается диффузная или сегментарная демиелинизация нейронов (миелинопатия) или дегенерация их тел (нейронопатия) [34].

Принято выделять 2 вида нейропатии: дистальную (наблюдаются симметричные нарушения чувствительности и/или двигательной функции у пациента) и сенсорную (проявляется онемением, ощущением жжения или холода на нескольких участках тела).

Основным препаратом, ответственным за развитие полинейропатии, является цисплатин. В процессе терапии с его включением у 40 % пациентов наблюдались симптомы полинейропатии.

Имеется четкий зависимый эффект выраженности полинейропатии от дозы цисплатина. Пациенты, получившие 1–4 курса ХТ, и те, кто получил более 5 курсов ХТ, имели более высокий риск симптоматической парестезии рук (ОР 2,0 и 3,9 соответственно) и ног (ОР 2,2 и 3,1 соответственно) по сравнению с пациентами, которым было выполнено только оперативное вмешательство [35].

Другими препаратами, вызывающими нейротоксичность при ГО, являются ифосфамид, паклитаксел, оксалиплатин. Однако они применяются, главным образом, в лечении рецидивов заболевания, которые возникают нечасто. Токсичность ифосфамида в редких случаях может проявляться энцефалопатией с судорожным синдромом, нарушениями зрения, слуха, развитием зрительных галлюцинаций. В тяжелых случаях может привести к прогрессирующей необратимой коме [36].

Ототоксичность

Ототоксичность цисплатина обусловлена поражением внутреннего уха в результате последовательных процессов, выражающихся в воспалении, выделении цитокинов и свободных радикалов, активации перекисного окисления липидов, повреждении ДНК. Проявляется развитием нейросенсорной тугоухости, первым симптомом которой является звон в ушах с последующим снижением слуха на высокие частоты.

При использовании аудиометрии с расширенным диапазоном частот ототоксичность диагностируется практически у всех пациентов, получающих цисплатин, однако клинически это может не проявляться, так как «выпадающие» высокие частоты находятся вне речевого диапазона [37].

Кумулятивная доза цисплатина и большая концентрация его в плазме при высокой разовой дозе являются факторами риска развития ототоксичности [38, 39]. Звон в ушах или снижение слуха через более 10 лет

после 3–4 курсов ХТ по программе ВЕР развивается у 21–28 % больных, при этом повышение риска ототоксичности отмечалось у пациентов, получивших разовые высокие дозы цисплатина (100 мг/м² за 2–3 дня), по сравнению со стандартным режимом (5 дней по 20 мг/м²) [40, 41].

Был проведен ряд исследований, в том числе молекулярный анализ гена *WFS1* и оценка взаимосвязи кумулятивной дозы цисплатина и генотипа *rs62283056*, в ходе которых установлено, что предварительное генотипирование пациентов, которым планируется лечение на основе цисплатина, позволит значительно снизить риск потери слуха за счет редукции доз ХТ по сравнению с таковым у пациентов, которым данное исследование не выполняется [42]. Установлена взаимосвязь между кумулятивной дозой цисплатина и генотипом *rs62283056*, что указывает на то, что более высокие дозы цисплатина увеличивают риск потери слуха у пациентов с данным генотипом ($p = 0,035$). Для пациентов, получивших цисплатин в дозе ≤ 300 мг/м², каждый такой аллель увеличивает потерю слуха на 0,20 относительных единиц. Однако среди больных с кумулятивной дозой препарата > 300 мг/м² каждый такой аллель увеличивает потерю слуха на 0,46 относительных единиц [42].

Вторичные опухоли

Довольно редкими, но одними из самых неблагоприятных осложнений ХТ и ЛТ являются ВО, как солидные, так и лейкозы. Первые возникают обычно через 10 лет и более после лечения, тогда как последние проявляются в течение первого десятилетия [43]. L. B. Travis и соавт., изучив данные 28 843 выживших после лечения рака яичка (из которых ГО составили 97 %), выявили развитие ВО у 1406 (4,87 %) мужчин (Н/О 1,43) через в среднем 10,2 года. В качестве группы контроля выступала здоровая популяция. Среди ВО выявлены острый лимфобластный лейкоз (0,64 % от всех ВО; Н/О 5,20), острый нелимфоцитарный лейкоз (1,92 %; Н/О 3,07), меланома (4,13 %; Н/О 1,69), неходжкинская лимфома (4,84 %; Н/О 1,88), рак желудка (6,61 %; Н/О 1,95), толстой кишки (7,47 %; Н/О 1,27), прямой кишки (5,48 %; Н/О 1,41), поджелудочной железы (4,69 %; Н/О 2,21), предстательной железы (11,66 %; Н/О 1,26), почек (3,91 %; Н/О 1,50), мочевого пузыря (10,95 %; Н/О 2,02), щитовидной железы (1,35 %; Н/О 2,92) и опухоли соединительных тканей (1,56 %; Н/О 3,16) [43].

К факторам риска развития ВО относят генетическую предрасположенность, курение, алкоголь, инфекции, иммунный статус и др. [44]. Имеются данные, указывающие на воздействие возраста: чем моложе пациент, тем выше шанс возникновения ВО. У пациентов старше 40 лет чаще возникают гематологические опухоли, тогда как у более молодых — солидные [45].

Роль именно ХТ в развитии ВО подтверждается в другом исследовании, в котором показано, что у пациентов с I стадией после одной ОФЭ показатель заболеваемости ВО не повышается (СКЗ 0,93), тогда как после ХТ он был значительно повышен (СКЗ 1,43) [46]. В частности, риск возрастал для рака почек в 3 раза (СКЗ 3,37), щитовидной железы в 4 раза (СКЗ 4,40) и мягких тканей в 7 раз (СКЗ 7,49). В меньшей степени увеличивался риск рака мочевого пузыря (СКЗ 1,86), опухолей головного мозга и нервной системы (СКЗ 2,07) и рака поджелудочной железы (СКЗ 2,77).

Отдельно изучена степень влияния ЛТ и ХТ на риск возникновения вторичной лейкемии в исследовании L. V. Travis и соавт. ЛТ с дозой облучения 12,6 Гр увеличивала риск возникновения лейкемии в 3 раза с последующим его возрастанием при повышении дозы радиации. Та же ЛТ увеличивает риск солидных опухолей примерно в 1,4–1,9 раза [47, 48]. Облучение забрюшинного пространства повышало риск развития рака желудка в 5,9 раза [49], рака поджелудочной железы — в 2,9 раза [50].

Также известна зависимость между кумулятивными дозами препаратов и риском ВО. Так, применение цисплатина в дозах 650 и 1000 мг повышало риск вторичного лейкоза в 3,2 и 6,0 раза соответственно [44]. При превышении кумулятивной дозы этопозиды свыше 2 г/м^2 (более 4 курсов по программе ЕР (этопозид и цисплатин) или ВЕР) риск возникновения острого миелобластного лейкоза возрастал с 0,5 до 2,0 % [51, 52].

Легочные заболевания

Легочная токсичность у пациентов с ГО является редким осложнением, обусловленным применением блеомицина, и клинически проявляется развитием пневмонита. Пациенты отмечают появление сухого кашля, одышку при минимальной физической нагрузке, иногда лихорадку, а также при рентгенологическом исследовании обнаруживаются признаки наличия инфильтрата [53]. В ряде случаев заболевание переходит в хроническую форму, так называемый легочный фиброз [54]. Следует выделить ряд факторов риска, которые могут способствовать развитию легочных осложнений после ХТ: курение, возраст старше 40 лет, пониженная скорость клубочковой фильтрации перед началом лечения [53, 55].

Не только блеомицин способен вызывать поражение легких, но и цисплатин. В норвежском исследовании по результатам многофакторного анализа показано, что наибольшее значение в возникновении пульмонита имела кумулятивная доза цисплатина $>850 \text{ мг}$, легочная токсичность развилась у 17,7 % больных [56].

В проспективном когортном исследовании, включившем 835 пациентов с ГО, получавших ХТ с включением блеомицина, пульмонит развился у 6,8 % больных, что привело к смерти 1 %. Факторами риска

явились возраст старше 40 лет, скорость клубочковой фильтрации менее 80 мл/мин и кумулятивная доза блеомицина свыше 300 МЕ [57].

Метаанализ рандомизированных исследований показал, что по сравнению с режимами без блеомицина его применение приводило к достоверному повышению частоты развития пульмонитов всех степеней и III–V степеней тяжести (12 и 2 %, 6 и 1 % соответственно). Однако многофакторный анализ не подтвердил независимое влияние блеомицина на частоту развития выраженных пульмонитов [58].

В качестве ранней диагностики чаще всего применяют тест «DLCO однократного выдоха» (диффузионная способность легких). Измерения проводят на автоматических анализаторах с использованием газовой смеси, содержащей 0,3 % монооксида углерода (CO). Показатель DLCO зависит от площади и толщины альвеолярно-капиллярного барьера, участвующего в газообмене, гематокрита, а также от уровня гемоглобина (поэтому часто используют скорректированное значение диффузионной способности легких, в котором учитывается концентрация гемоглобина (DLCO corr)).

Половая дисфункция

Термин «половая дисфункция» включает гипогонадизм (снижение содержания тестостерона в крови), нарушение фертильности (способность зачатия детей) и нарушение эякуляции.

Ситуация с развитием половой дисфункции после лечения усугублена тем, что ГО ассоциированы с предсуществующей олиго- и азооспермией [59].

Токсический эффект ХТ на репродуктивную систему обусловлен ее воздействием на предшественники сперматозоидов, что приводит к повреждению сперматогенеза. Циклофосфамид, ранее применявшийся в лечении ГО, в дозе $19\text{--}20 \text{ г/м}^2$ вызывает необратимую стерильность пациентов [60]. При этом частое воздействие им в меньших дозах опаснее разовой большой дозы [61]. Тем же эффектом на сперматогенный эпителий обладают и препараты платины в дозе 600 мг/м^2 [62].

К ЛТ чувствителен не только сперматогенный эпителий, но и интерстициальная ткань яичка (в частности, клетки Лейдига, продуцирующие тестостерон). Так, доза 6 Гр может привести к полной инфертильности [63, 64], а доза 24 Гр — к гипогонадизму, что у детей пубертантного и препубертантного периода может стать причиной позднего полового созревания [65].

Клетки Лейдига, помимо всего прочего, продуцируют 25-гидроксивитамин D, из-за чего ЛТ влияет на содержание в крови указанного витамина, а следовательно, влияет на кальциево-фосфорный обмен. По сравнению с больными с ГО после ОФЭ пациенты, перенесшие ЛТ на область яичка, страдают в 5,78 раза чаще дефицитом витамина D [66].

Дополнительно известно, что низкий уровень тестостерона ассоциирован с увеличенным риском МС и ССЗ [11, 67–69].

Снижение уровня тестостерона, по-видимому, обуславливает снижение сексуальной функции. Так, в крупном исследовании в Норвегии пациентов с ГО ($n = 1084$) сравнивали с группой контроля (случайно выбранных мужчин) ($n = 929$) по вопросам качества половой жизни. У пациентов отмечены несколько больше частота сексуальных проблем (38,8 % против 35,5 %) и меньшая степень удовлетворенности от секса [70].

Взаимосвязь развития гипогонадизма и ХТ показана во многих исследованиях. Так, гипогонадизм был обнаружен у 21 % пациентов против 0 % в группе контроля ($p < 0,001$) [69]. В другом исследовании риск снижения уровня тестостерона повышался в 3,3 раза после ЛТ и в 5,2 раза после ХТ [71]. По данным другого исследования, среди тех, кто в течение 15 лет после завершения терапии пытался естественным образом завести детей ($n = 554$), удалось достичь отцовства 71 % пациентов [72]. В группе больных, получавших высокие дозы ХТ, 48 % пациентов смогли зачать ребенка, тогда как в группе лиц, которым выполнена одна ОФЭ, их доля составила 92 % ($p < 0,001$).

Нарушение сперматогенеза чаще носит обратимый характер. Если сразу после завершения ХТ олигозооспермия и азооспермия встречаются практически у всех пациентов, то уже через 2 года после ХТ сперматогенез восстанавливается у 48 % больных, через 5 лет — у 80 % [62]. Нарушение эякуляции в виде развития ретроградной эякуляции — специфическое осложнение, возникающее после забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ). Причиной ее возникновения является механическое повреждение симпатических нервных волокон, отвечающих за нормальную эякуляцию. При выполнении двусторонней ЗЛАЭ ретроградная эякуляция развивается у большинства пациентов. Односторонняя «трафаретная» ЗЛАЭ позволила снизить частоту ретроградной эякуляции до 30 %, а нервосберегающих подходов — до менее 10 % [73, 74]. Было проведено исследование по изучению связи последнего с нарушением фертильности. Среди 520 больных, подвергшихся ЗЛАЭ, 54 (10 %) пациентов имели ретроградную эякуляцию, при этом 72 % из них к концу исследования не удалось зачать детей [72].

Хроническая усталость

Хроническая усталость — известный спутник многих опухолевых заболеваний, вклад в который вносит и проводимое лечение [75, 76]. Эта проблема актуальна и среди пациентов с ГО. В соответствии с результатами Норвежского исследования [77] у группы пациентов с ГО в отдаленном периоде наблюдалась хроническая усталость в 16 % случаев, тогда как тот же показатель

в группе контроля составлял 11 %. Была выявлена ассоциация усталости с такими факторами, как молодой возраст, тревога, депрессия и коморбидность. Схожие результаты были представлены в другом исследовании [78], в котором в качестве оценочного инструмента использовался специальный опросник, включающий вопросы про умственную и физическую усталость. Через 11 лет наблюдения распространенность хронической усталости была выше (17,1 %) у больных с ГО, чем в группе контроля (9,7 %). Единого объяснения развития подобного побочного эффекта нет. Есть лишь предположения, что это связано с пониженным уровнем тестостерона [79]. Возможным подтверждением данного предположения служит недавнее исследование, в котором изучалось влияние уровня тестостерона на хроническую усталость при лечении метастатической карциномы почки. Результаты показали, что заместительная терапия тестостероном при его дефиците достоверно улучшает качество жизни, а также не приводит к развитию побочных действий [80].

Еще в одном исследовании сравнивали хроническую усталость у пациентов с ГО через 12 и 19 лет после лечения. Результаты показали возрастание ее частоты с 15 до 27 %. Факторами, ассоциированными с хронической усталостью, оказались нейропатия, Рейно-подобный синдром, снижение уровня тестостерона [81].

Профилактика

Указанные побочные влияния ХТ и ЛТ требуют предпринять ряд мер, направленных на снижение заболеваемости и смертности от их осложнений. К мерам профилактики относятся ограничение числа курсов ХТ (не более 3–4 курсов при II–III стадиях в соответствии с классификацией IGCCCG), а при I стадии — проведение 1 курса ХТ в режиме ВЕР или полный отказ от него при низком риске рецидива у больных семиномой и 1 курса лечения карбоплатином или наблюдение у больных семиномой. Следует избегать высоких разовых доз цисплатина (2 дня по 50 мг/м²) и применять классические дозы (5 дней по 20 мг/м²). В ряде случаев возможен отказ и от блеомицина (повышенный уровень креатинина, возраст старше 40 лет, хроническая обструктивная болезнь легких). При благоприятном прогнозе у пациентов с высоким риском развития пульмонита (возраст старше 40 лет, снижение клиренса креатинина, курение, сопутствующая патология) возможна замена 3 курсов ХТ в режиме ВЕР на 4 курса ХТ в режиме ЕР или на 4 курса ХТ в режиме VIP (этопозид, ифосфамид, цисплатин) при промежуточном и неблагоприятном прогнозе по классификации IGCCCG.

У пациентов с распространенными ГО, излеченных с помощью ХТ или ЛТ, необходим динамический мониторинг, включающий контроль артериального давления, показателей кроветворной системы, уровня

тестостерона. У пациентов, получавших ЛТ, выглядит обоснованным более пристальным мониторинг органов-мишеней в полях облучения (например, начало выполнения скрининговых эзофагогастроскопии и колоноскопии через 10 лет после проведения ЛТ на забрюшинное пространство).

Имеет большое значение предупреждение пациента о возможных последствиях в целях максимального снижения влияния модифицируемых факторов риска: курения, потребления алкоголя, ожирения, сидячего образа жизни, потребления в пищу еды с высоким содержанием триглицеридов, холестерина, поваренной соли. Особенно это важно для пациентов, предрасположенных к развитию ССЗ.

Пациентам, получавшим блеомицин, необходимо строго рекомендовать воздерживаться от курения, а также от контакта с другими факторами (лекарственные препараты, производственные вредности), способными вызывать пульмониты и хронические неспецифические заболевания легких.

На данный момент фармакологические средства, способные предотвратить ототоксичность, отсутствуют. Пациентам, ранее получавшим цисплатин, необходимо минимизировать воздействия, дополнительно влияющие на потерю слуха (громкая музыка, производственные громкие шумы).

В настоящее время нет доказано эффективных методов лечения постхимиотерапевтических полинейро-

патий. Используют препараты, направленные на терапию других видов нейропатий, таких как диабетическая, постгерпетическая и др.

Наиболее эффективным и простым способом профилактики бесплодия на данный момент является криопрезервация спермы при планировании ХТ или ЛТ [82].

Рассмотрение попыток предотвратить хроническую усталость терапией тестостероном, возможно, имеет перспективы, но требует проведения дополнительных проспективных исследований. Заместительная терапия тестостероном может быть рекомендована только при снижении его уровня. Простым и наиболее доступным видится рекомендация повышения физической активности у лиц, предрасположенных к данному патологическому состоянию.

Заключение

Поздние осложнения ХТ и ЛТ представляют значимую проблему для пациентов с ГО. Основной профилактикой их развития является минимизация противоопухолевой терапии в ситуациях, когда это представляется возможным. Информированность пациентов о факторах риска развития поздних осложнений, а врачей о необходимости раннего и тщательного мониторинга возможных отклонений в работе различных органов и систем должна привести к снижению частоты и степени их выраженности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Meinardi M.T., Gietema J.A., van der Graaf W.T. et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1725–32. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.8.1725.
- Nuver J., Smit A.J., Sleijfer D.T. et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer* 2004;40(5):701–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.12.012.
- Thogersen A.M., Jansson J.H., Boman K. et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998;98(21):2241–7. DOI: 10.1161/01.cir.98.21.2241.
- Juhan-Vague I., Pyke S.D., Alessi M.C. et al. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. *European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. Circulation* 1996;94(9):2057–63. DOI: 10.1161/01.cir.94.9.2057.
- Gietema, J.A., Meinardi, M.T., Messerschmidt J. et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet* 2000;355(9209):1075–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02044-4.
- Bosl G.J., Leitner S.P., Atlas S.A. et al. Increased plasma renin and aldosterone in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for metastatic germ-cell tumors. *J Clin Oncol* 1986;4(11):1684–9. DOI: 10.1200/JCO.1986.4.11.1684.
- Vogelzang N.J., Bosl G.J., Johnson K., Kennedy B.J. Raynaud's phenomenon a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med* 1981;95(3):288–92. DOI: 10.7326/0003-4819-95-3-288.
- Glendenning J.L., Barbachano Y., Norman A.R. et al. Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. *Cancer* 2010;116(10):2322–31. DOI: 10.1002/cncr.24981.
- Hanks G.E., Peters T., Owen J. Seminoma of the testis: long-term beneficial and deleterious results of radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(5):913–9. DOI: 10.1016/0360-3016(92)90475-w.
- Zagars G.K., Ballo M.T., Lee A.K., Strom S.S. Mortality after cure of testicular seminoma. *J Clin Oncol* 2004;22(4):640–7. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.205.
- Haugnes H.S., 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(30):4649–57. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.9362.
- Huddart R.A., 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. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.173.
- Wethal T., Kjekshus J., Roislien J. et al. Treatment-related differences in cardiovascular risk factors in long-term survivors of testicular cancer. *J Cancer Surviv* 2007; 1(1):8–16. DOI: 10.1007/s11764-007-0012-3.
- Sagstuen H., Aass N., Fosså S.D. et al. Blood pressure and body mass index

- in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4980–90. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.882.
15. De Haas E.C., Altena R., Boezen H.M. et al. Early development of the metabolic syndrome after chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol* 2013;24(3):749–55. DOI: 10.1093/annonc/mds527.
 16. Altena R., de Haas E.C., 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. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605095.
 17. Altena R., Hummel Y.M., Nuver J. et al. Longitudinal changes in cardiac function after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol* 2011;22(10):2286–93. DOI: 10.1093/annonc/mdr408.
 18. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122(10):1712–23. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121.
 19. Weijl N.I., Rutten M.F., Zwinderman A.H. et al. Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: a cohort study and review of the literature. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2169–78. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.10.2169.
 20. Moore R.A., Adel N., Riedel E. et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3466–73. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5669.
 21. Tran B., Ruiz-Morales J.M., Gonzalez-Billalabeitia E. et al. Large retroperitoneal lymphadenopathy and increased risk of venous thromboembolism in patients receiving first-line chemotherapy for metastatic germ cell tumors: a study by the global germ cell cancer group (G3). *Cancer Med* 2020;9(1):116–24. DOI: 10.1002/cam4.2674.
 22. Lauritsen J., Hansen M.K., Bandak M. et al. Cardiovascular risk factors and disease after male germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(6):584–92. DOI: 10.1200/JCO.19.01180.
 23. Алекперов Р.Т. Синдром Рейно в практике ревматолога. Современная ревматология 2014;8(2):48–57. [Alekperov R. Raynaud's phenomenon in the rheumatologist's practice. *Sovremennaya revmatologiya* = Modern Rheumatology Journal 2014;8(2):48–57. (In Russ.).]
 24. Anderson M. Other secondary causes. In: Raynaud's phenomenon. A guide to pathogenesis and treatment. Eds.: F. Wigley, A. Herrick, N. Flavahan. New York: Springer, 2014. Pp. 141–162.
 25. Toubis-Ioannou E., Cohen P.R. Chemotherapy-induced Raynaud's phenomenon. *Cleve Clin J Med* 1994;61(3):195–9. DOI:10.3949/ccjm.61.3.195.
 26. Schildmann E., Davies A. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon – good palliation after a multidisciplinary approach. *J Pain Symptom Manage* 2010;39(4):779–83. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.09.006.
 27. Bessis D., Legouffe E., Guilhaud J.J. Gemcitabine-associated scleroderma-like changes of the lower extremities. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(2):S73–6. DOI: 10.1016/j.jaad.2001.07.001.
 28. Clowse M.E., Wigley F.M. Digital necrosis related to carboplatin and gemcitabine therapy in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003;30(6):1341–3.
 29. De Angelis R., Bugatti L., Cerioni A. et al. Diffuse scleroderma occurring after the use of paclitaxel for ovarian cancer. *Clin Rheumatol* 2003;22(1):49–52. DOI: 10.1007/s10067-002-0635-8.
 30. Finch W.R., Rodnan G.P., Buckingham R.B. et al. Bleomycin-induced scleroderma. *J Rheumatol* 1980;7(5):651–9.
 31. Hansen S., Olsen N., Rossing N., Rørth M. Vascular toxicity and the mechanism underlying Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin. *Ann Oncol* 1990;1(4):289–92. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a057750.
 32. Kannarkat G., Lasher E.E., Schiff D. Neurologic complications of chemotherapy agents. *Curr Opin Neurol* 2007;20:719–25. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3282f1a06e.
 33. Paice J.A. Peripheral neuropathy: experimental findings, clinical approaches. *J Support Oncol* 2005;5:61–3.
 34. Paice J.A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the dangerous but understudied syndrome. *Pain management SIG Newsletter* 2007;17:1. Available at: [http://onsopcontent.ons.org/Publications/Sig Newsletters/pm/pm17.1.html](http://onsopcontent.ons.org/Publications/Sig%20Newsletters/pm/pm17.1.html).
 35. Fung C., Dinh P. Jr, Ardeshir-Rouhani-Fard S. et al. Toxicities associated with cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy in long-term testicular cancer survivors. *Adv Urol* 2018;2018:8671832. DOI: 10.1155/2018/8671832.
 36. Cerny T., Küpfer A. The enigma of ifosfamide encephalopathy. *Ann Oncol* 1992;3:679–81. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058317.
 37. Yin H., Yang Q., Cao Z. et al. Activation of NLRX1-mediated autophagy accelerates the ototoxic potential of cisplatin in auditory cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018;343:16–28. DOI: 10.1016/j.taap.2018.02.007.
 38. Reddel R.R., Kefford R.F., Grant J.M. et al. Ototoxicity in patients receiving cisplatin: importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treat Rep* 1982;66(1):19–23.
 39. Bokemeyer C., Berger C.C., Hartmann J.T. et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer* 1998;77:1355–62. DOI: 10.1038/bjc.1998.226.
 40. Brydoy M., Oldenburg J., Klepp O. et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1682–95. DOI: 10.1093/jnci/djp413.
 41. Fosså S.D., de Wit R., Roberts J.T. 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;21:1107–18. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.075.
 42. Wheeler H.E., Gamazon E.R., Frisina R.D. et al. Variants in *WFS1* and other mendelian deafness genes are associated with cisplatin-associated ototoxicity. *Clin Cancer Res* 2017;23(13):3325–33. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2809.
 43. Travis L.B., Curtis R.E., Storm H. et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(19):1429–39. DOI: 10.1093/jnci/89.19.1429.
 44. Travis L.B., Andersson M., Gospodarowicz M. et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(14):1165–71. DOI: 10.1093/jnci/92.14.1165.
 45. Necchi A., Lo Vullo S., Secondino S. et al. Secondary malignancies after high-dose chemotherapy in germ cell tumor patients: a 34-year retrospective study of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2018;53(6):722–8. DOI: 10.1038/s41409-017-0079-z.
 46. Fung C., Fosså S.D., Milano M.T. et al. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. *J Clin Oncol* 2013;31(30):3807–14. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.3409.
 47. Van den Belt A., de Wit R., Gietema J.A. et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4370–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.5296.
 48. Travis L.B., Fosså S.D., Schonfeld S.J. et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(18):1354–65. DOI: 10.1093/jnci/dji278.
 49. Hauptmann M., Fosså S.D., Stovall M. et al. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer* 2015;112(1):44–51. DOI: 10.1038/bjc.2014.552.

50. Hauptmann M., Børge Johannesen T., Gilbert E.S. et al. Increased pancreatic cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer* 2016;115(7):901–8. DOI: 10.1038/bjc.2016.272.
51. Travis L.B., Beard C., Allan J.M. et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(15):1114–30. DOI: 10.1093/jnci/djq216.
52. Kollmannsber C., Hartmann J.T., Kanz L., Bokemeyer C. Therapy-related malignancies following treatment of germ cell cancer. *Int J Cancer* 1999;83(6):860–3. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19991210)83:6<860::aid-ijc32>3.0.co;2-l.
53. Haugnes H.S., Oldenburg J., Bremnes R.M. Pulmonary and cardiovascular toxicity in long-term testicular cancer survivors 2015;33(9):399–406. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.11.012.
54. Maroto P., Anguera G., Martin C. Long-term toxicity of the treatment for germ cell-cancer: a review. *Critical Rev Oncol/Hematol* 2018;121:62–7. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.015.
55. Boyer M., Raghavan D., Harris P.J. et al. Lack of late toxicity in patients treated with cisplatin-containing combination chemotherapy for metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:21–6. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.1.21.
56. Haugnes H.S., Aass N., Fosså S.D. et al. Bremnes pulmonary function in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2779–86. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.5181.
57. O'Sullivan J.M., Huddart R.A., Norman A.R., et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2003;14:91–6. DOI: 10.1093/annonc/mdg020.
58. Necchi A., Miceli R., Oualla K. et al. Effect of bleomycin administration on the development of pulmonary toxicity in patients with metastatic germ cell tumors receiving first-line chemotherapy: a meta-analysis of randomized studies. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:213–20. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.08.021.
59. Hendry W.F., Stedronska J., Jones C.R. et al. Semen analysis in testicular cancer and Hodgkin's disease: pre- and post-treatment findings and implications for cryopreservation. *Br J Urol* 1983;55(6):769–73. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1983.tb03423.x.
60. Gurgan T., Salman C., Demiroglu A. Pregnancy and assisted reproduction techniques in men and women after cancer treatment. *Placenta* 2008;29 Suppl B:152–9. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.07.007.
61. Nurmio M., Keros V., Lähteenmäki P. Effect of childhood acute lymphoblastic leukemia therapy on spermatogonia populations and future fertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):2119–22. DOI: 10.1210/jc.2009-0060.
62. Lampe H., Horwich A., Norman A. et al. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15(1):239–45. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.1.239.
63. Rowley M.J., Leach D.R., Warner G.A., Heller C.G. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974;59(3):665–78.
64. Centola G.M., Keller J.W., Henzler M., Rubin P. Effect of low-dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma. *J Androl* 1994;15(6):608–13.
65. Sklar C.A., Robison L.L., Nesbit M.E. et al. Effects of radiation on testicular function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1990;8(12):1981–7. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.12.1981.
66. Ghezzi M., De Toni L., Palego P. et al. Increased risk of testis failure in testicular germ cell tumor survivors undergoing radiotherapy. *Oncotarget* 2017;9(3):3060–8. DOI: 10.18632/oncotarget.23081.
67. Willemse P.M., Burggraaf J., Hamdy N.A. et al. Prevalence of the metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in chemotherapy-treated testicular germ cell tumour survivors. *Br J Cancer* 2013;109(1):60–7. DOI: 10.1038/bjc.2013.226.
68. Haugnes H.S., Aass N., Fosså S.D. et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol* 2007;18(2):241–8. DOI: 10.1093/annonc/mdl372.
69. Nuver J., Smit A.J., Wolffenbuttel B.H. et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3718–25. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.176.
70. Dahl A.A., Bremnes R., Dahl O. Is the sexual function compromised in long-term testicular cancer survivors? *Eur Urol* 2007;52(5):1438–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.02.046.
71. Sprauten M., Brydoy M., Haugnes H.S. et al. Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone levels in a population-based sample of long-term testicular cancer survivors. *J Clin Oncol* 2014;32(6):571–8. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.2715.
72. Brydoy M., Fosså S.D., Klepp O. et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005 Nov 2;97(21):1580–8. DOI: 10.1093/jnci/dji339.
73. Nijman J.M., Schraffordt Koops H., Oldhoff J. et al. Sexual function after bilateral retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous testicular cancer. *Arch Androl* 1987;18(3):255–67. DOI: 10.3109/01485018708988491.
74. Donohue J.P., Thornhill J.A., Foster R.S. et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol* 1993 Feb;149(2):237–43. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36046-9.
75. Servaes P., Verhagen C., Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* 2002;38(1):27–43. DOI: 10.1016/s0959-8049(01)00332-x.
76. Mock V., Atkinson A., Barsevick A. et al. NCCN practice guidelines for cancer-related fatigue. *Oncology (Williston Park)* 2000;14(11A):151–61.
77. Fosså S.D., Dahl A.A., Loge J.H. Fatigue, anxiety and depression in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1249–54. DOI: 10.1200/JCO.2003.08.163.
78. Orre I.J., Fosså S.D., Murison R. et al. Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. *J Psychosom Res* 2008;64(4):363–71. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2008.01.002.
79. Doble G.R., Arver S., Bettocchi C. et al. Guidelines on male hypogonadism. *EAU guidelines* 2015.
80. Tsimafeyeu I., Borisov P., Zukov R. et al. Exploratory endpoints in a FARETES study of the efficacy of testosterone in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients. *J Clin Oncol* 2019;37(7 suppl):574. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.574.
81. Sprauten M., Haugnes H.S., Brydoy M. et al. Chronic fatigue in 812 testicular cancer survivors during long-term follow-up: increasing prevalence and risk factors. *Ann Oncol* 2015;26(10):2133–40. DOI: 10.1093/annonc/mdv328.
82. Jahnukainen K., Ehmcke J., Hou M., Schlatt S. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(2):287–302. DOI: 10.1016/j.beem.2010.09.007.

Вклад авторов

Д.Г. Даниелян: обзор публикаций по теме статьи, написание текста, написание резюме к статье (основной вклад в написание статьи);

А.А. Салимова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста (основной вклад в написание статьи);

А.А. Буланов: определение актуальной темы для обзора, проработка плана текста статьи;

М.Ю. Федянин: определение актуальной темы для обзора, проработка плана текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста;

А.А. Трякин: определение актуальной темы для обзора, проработка плана текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, написание резюме к статье (основной вклад в написание статьи).

Authors' contributions

D.G. Danielyan: reviewing of publications of the article's theme, article writing, writing resume to article (main contribution to writing an article);

A.A. Salimova: reviewing of publications of the article's theme, article writing (main contribution to writing an article);

A.A. Bulanov: identification of a relevant topic for review, elaboration of the plan of the text of the article;

M.Yu. Fedyanin: identification of a relevant topic for review, elaboration of the plan of the text of the article, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.A. Tryakin: identification of a relevant topic for review, elaboration of the plan of the text of the article, reviewing of publications of the article's theme, article writing, writing resume to article (main contribution to writing an article).

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 22.03.2020. **Принята к публикации:** 18.06.2020.

Article submitted: 22.03.2020. **Accepted for publication:** 18.06.2020.