

Аспекты гипогонадизма у онкологических больных, получивших противоопухолевое лечение Обзор литературы

М.Е. Абрамов, Э.Р. Израелян, А.С. Царева, А.А. Румянцев, К.А. Фирсов, В.Б. Матвеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Константин Андреевич Фирсов Leneror@yandex.ru

Развитие противоопухолевой лекарственной терапии, совершенствование хирургических вмешательств в последние годы привели к улучшению онкологических результатов лечения для большинства пациентов. Внедрение в клиническую практику таргетной терапии и иммуноонкологических препаратов позволило перевести ранее некурабельные заболевания в хронические. Думая лишь об эффективности терапии, многие практикующие врачи-онкологи мало обращают внимания на иную сторону – токсичность. Гипогонадизм является достаточно частым нежелательным явлением (НЯ) у мужчин, получивших противоопухолевое лечение. Симптомы данного НЯ (астения, эректильная дисфункция, изменчивость настроения) принимаются за осложнения лекарственной терапии. Как химиотерапия (ХТ), так и таргетная, и иммунотерапия могут привести к гипогонадизму. По данным разных авторов, производные платины могут в 50 % случаев вызывать развитие гипогонадизма у молодых мужчин. Оксалиплатинсодержащие режимы могут привести к снижению концентрации сперматозоидов после адъювантной ХТ колоректального рака. Герминогенные опухоли яичка, обладая высокой чувствительностью к цисплатинсодержащей ХТ, являются одними из наиболее курабельных злокачественных новообразований даже при метастатическом процессе. Первым этапом лечения герминогенных опухолей является орхифуникулэктомия, что само по себе влияет на вероятность гипогонадизма при проведении лекарственной противоопухолевой терапии. При ХТ риск этого НЯкратно возрастает, достигая, по данным отдельных публикаций, 50 %. Поскольку это НЯ часто встречается у мужчин детородного возраста с крайне высокой ожидаемой продолжительностью жизни, необходим тщательный мониторинг уровня общего тестостерона. Своевременно нескорректированный гипогонадизм с течением времени приводит к ожирению, метаболическому синдрому, сердечно-сосудистой патологии, остеопении и другим проявлениям. В данном обзоре литературы рассмотрены различные аспекты гипогонадизма у мужчин, получивших противоопухолевое лечение, и его влияние на развитие поздних осложнений.

Ключевые слова: гипогонадизм, химиотерапия, злокачественная опухоль, герминогенная опухоль, качество жизни, метаболический синдром

Для цитирования: Абрамов М.Е., Израелян Э.Р., Царева А.С. и др. Аспекты гипогонадизма у онкологических больных, получивших противоопухолевое лечение. Обзор литературы. Онкоурология 2025;21(1):119–25.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-119-125>

Aspects of hypogonadism in oncological patients receiving antitumor treatment. Literature review

M.E. Abramov, E.R. Israelyan, A.S. Tsareva, A.A. Rumyantsev, K.A. Firsov, V.B. Matveev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Konstantin Andreevich Firsov Leneror@yandex.ru

Recent development of anticancer drug therapy and the improvement of surgical interventions have led to better oncological treatment outcomes for most patients. The introduction of targeted therapy and immuno-oncological agents into clinical practice has allowed previously incurable diseases to be transformed into chronic conditions. While focusing solely on the effectiveness of therapy, many practicing oncologists often pay little attention to another aspect – toxicity. Hypogonadism is a relatively common adverse event (AE) in men undergoing anticancer treatment. The symptoms of this AE (asthenia, erectile dysfunction, mood variability) are often mistaken for complications of drug therapy. Both chemotherapy (CT) and targeted therapy, as well as immunotherapy, can lead to hypogonadism. According to various

authors, platinum-based agents can cause the development of hypogonadism in 50 % of cases among young men. Oxaliplatin-containing regimens may result in a decrease in sperm concentration following adjuvant CT for colorectal cancer. Germ cell tumors of the testis, which have high sensitivity to cisplatin-based CT, are among the most treatable malignant neoplasms, even with metastatic processes. The first stage of treatment for germ cell tumors is orchiectomy, which in itself contributes to the development of hypogonadism. Furthermore, when undergoing CT, the risk of this AE increases significantly, up to 50 % in some publications. Considering that this condition affects men of reproductive age with a very high life expectancy, careful monitoring of total testosterone levels is necessary. Uncorrected hypogonadism can lead to various late AEs: obesity, metabolic syndrome, cardiovascular pathology, and osteopenia. This literature review examines various aspects of hypogonadism in men receiving anticancer treatment and its impact on the development of late complications.

Keywords: hypogonadism, chemotherapy, malignant tumor, germ cell tumor, quality of life, metabolic syndrome

For citation: Abramov M.E., Israelyan E.R., Tsareva A.S. et al. Aspects of hypogonadism in oncological patients receiving antitumor treatment. Literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(1):119–25. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-119-125>

Введение

В последние десятилетия разработка современных режимов химиотерапии (ХТ), совершенствование противоопухолевых стратегий, появление таргетной и иммуноонкологической терапии привели к значительному увеличению выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями. Тем не менее лекарственная терапия ассоциирована с различными нежелательными явлениями (НЯ), отрицательно влияющими на качество жизни. У мужчин, получающих противоопухолевое лечение, гипогонадизм является недооцененной причиной ухудшения качества жизни. Слабость, эректильная дисфункция, потеря концентрации, являющиеся типичными симптомами данного эндокринного нарушения, могут быть ошибочно приняты за НЯ, связанные с лечением онкологического заболевания, особенно в случае сопутствующей анемии. В то же время сам гипогонадизм может привести к сердечно-сосудистой патологии, метаболическому синдрому (МС) и остеопении. Причиной гипогонадизма может быть как токсичность противоопухолевой терапии, так и само онкологическое заболевание.

Важно дифференцировать первичный и вторичный гипогонадизм. Согласно данным исследований и рекомендаций эндокринологических сообществ, у мужчин первичный гипогонадизм характеризуется снижением содержания общего тестостерона в крови ниже 8–12 нмоль/л (231–350 нг/дл) и повышением уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ). Вторичный гипогонадизм определяется как снижение содержания общего тестостерона (<12 нмоль/л) при нормальном уровне ЛГ [1–3].

Таргетная и иммунотерапия

В настоящее время опубликовано большое количество исследований по оценке влияния различных групп противоопухолевых препаратов на развитие гипогонадизма. По данным разных авторов, при при-

менении таргетной терапии гипогонадизм наиболее часто развивался у пациентов, получавших сунитиниб или пазопаниб, – в 80 % случаев [4–6]. В. Ralla и соавт. оценили частоту развития гипогонадизма у пациентов с локализованным и диссеминированным раком почки. У пациентов с локализованным процессом, которым проведено только хирургическое лечение, гипогонадизм был выявлен в 40 % случаев, а среди пациентов с диссеминированным заболеванием, получавших таргетную терапию, – в 53 % [7].

По данным А.Ж. Weickhardt и соавт., у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших кризотиниб, гипогонадизм был отмечен в 84 % случаев. Почти у 80 % пациентов с низким уровнем общего и свободного тестостерона наблюдались симптомы гипогонадизма. У нескольких больных заместительная терапия приводила к уменьшению проявлений симптомов и восстановлению уровня тестостерона [8].

При применении иммунотерапии (анти-CTLA-4-и/или анти-PD-(L)-препаратов) в лечении различных злокачественных новообразований развивается, как правило, вторичный гипогонадизм у 2–13 % пациентов, в большинстве случаев обусловленный гипопифизитом [9–13]. Терапия комбинацией ипилимумаба и ниволумаба у больных меланомой может приводить к развитию первичного гипогонадизма вследствие острого билатерального орхита [14].

Химиотерапия

S.B. Fleishman и соавт. опубликовали результаты многоцентрового исследования по оценке развития гипогонадизма у пациентов, получавших ХТ. В исследование были включены более 400 пациентов. Большинство получали препараты платины, 5-фторурацил (5-ФУ), капецитабин, гемцитабин и таксаны. Снижение уровня общего тестостерона у больных этой группы составило почти 50 % [15].

Колоректальный рак

В последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости колоректальным раком, особенно у пациентов репродуктивного возраста. Адьювантная ХТ оксалиплатином и 5-ФУ (либо капецитабином) после радикального хирургического вмешательства – стандарт лечения заболевания III стадии и II стадии высокого риска. Как было показано в более ранних исследованиях, алкилирующие агенты обладают наибольшим повреждающим действием на половую функцию пациентов [16].

P. Falk и соавт. представили результаты проспективного исследования EudraCT 2006-002832-10. В исследование включены 20 пациентов мужского пола моложе 55 лет и 16 пациенток женского пола до 40 лет. Всем пациентам проведено радикальное хирургическое лечение по поводу колоректального рака, далее – адьювантная ХТ в режиме оксалиплатин + 5-ФУ. У мужчин определяли уровни ЛГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), а также выполняли спермограмму, у женщин – уровни ЛГ, ФСГ и эстрадиола. Измерения проводились до начала ХТ, после завершения адьювантного лечения, в период наблюдения в течение 1 и 5 лет после завершения терапии. У подавляющего большинства мужчин зафиксировано увеличение уровня ФСГ с 4 (2–27) МЕ/л до начала лечения до 7 (4–30) МЕ/л ($p = 0,002$) после завершения ХТ. При последующем наблюдении отмечено его снижение до 4 (2–10) МЕ/л ($p = 0,024$). Статистически значимых изменений уровня ЛГ не наблюдалось. Медианный уровень тестостерона увеличился с 14,5 (8–23) нмоль/л до начала лечения до 18 (9–36) нмоль/л ($p = 0,002$) после завершения ХТ, а при последующем наблюдении отмечено снижение до 14 (8–21) нмоль/л ($p = 0,063$). Уровень ГСПГ значительно повысился с 27 (12–42) нмоль/л до старта адьювантной ХТ до 51 (27–89) нмоль/л по завершении лечения ($p = 0,001$). Соотношение тестостерон/ГСПГ значительно снизилось по сравнению со средним показателем с 0,53 (0,41–0,88) до 0,38 (0,18–0,56) ($p = 0,002$). Через год наблюдения отмечено восстановление как уровня ГСПГ, так и соотношения тестостерон/ГСПГ. Исследовано 16 образцов спермы в различные периоды наблюдения. Выявлено статистически незначимое ($p = 0,063$) снижение концентрации сперматозоидов после адьювантной ХТ по сравнению с началом лекарственной терапии. При сравнении концентрации и подвижности сперматозоидов до адьювантной ХТ и в период наблюдения статистически значимых различий также не выявлено. Повышение уровня тестостерона происходило вместе со снижением концентрации сперматозоидов, в то время как увеличение концентрации сперматозоидов проходило на фоне нормализации уровня тестостерона. При дальнейшем наблюдении 3 пациента сообщили о зачатии

ребенка. У 16 пациенток был проанализирован гормональный уровень в различные периоды наблюдения. Значимых различий не отмечено. В последующем 3 женщины сообщили, что они забеременели. Авторы сделали вывод об отсутствии влияния комбинации оксалиплатин + 5-ФУ на женские половые гормоны или развитие менопаузы и не отметили наличия корреляции суммарной дозы оксалиплатина с какими-либо изменениями гормональных показателей или параметров сперматозоидов. Ограничением этой работы служит малое число включенных пациентов, что не позволяет широко использовать полученные данные в реальной клинической практике [17].

Герминогенные опухоли

Герминогенные опухоли (ГО) яичка относятся к категории редких, составляя около 1,3 % всех злокачественных новообразований у мужчин. Однако среди пациентов до 30 лет они являются наиболее частыми злокачественными новообразованиями [18]. Проведение цисплатинсодержащей ХТ значительно улучшило отдаленные результаты лечения пациентов даже в группе с неблагоприятными прогностическими характеристиками. Согласно обновленным данным консорциума International Germ Cell Cancer Collaborative Group (2021), проведение терапии современными противоопухолевыми режимами позволило увеличить 5-летнюю общую выживаемость среди пациентов как с семиномами, так и несеминиомами ГО [19, 20].

Режим ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин), продемонстрировав свою эффективность в нескольких рандомизированных исследованиях [21–23], является стандартом 1-й линии терапии ГО, однако может приводить к ряду осложнений (пульмональная токсичность, нефро-, нейро-, ототоксичность, бесплодие). С учетом молодого возраста пациентов, высокой курабельности ГО, длительной ожидаемой продолжительности жизни одним из важнейших аспектов после завершения ХТ является коррекция возможных осложнений в отдаленном периоде (кардиотоксичность, остеопороз, эректильная дисфункция, гипогонадизм) [24].

Орхифуникулэктомия (ОФЭ), являясь составной частью лечения пациентов с ГО, также вносит вклад в развитие гипогонадизма. По данным ретроспективного анализа, у пациентов после ОФЭ гипогонадизм отмечался в 9–11 % случаев, а после платиносодержащей ХТ – в 19–27 % [25, 26].

В проспективном многоцентровом исследовании, включившем более 1200 пациентов с ГО, С. Nord и соавт. оценили вклад различных видов лечения в развитие гипогонадизма. Медиана времени наблюдения составила 11 лет. Пациентов разделили на 4 группы: только хирургическое лечение ($n = 251$), только лучевая терапия ($n = 515$), стандартная ХТ (доза цисплатина ≤ 850 мг) ($n = 373$) и высокодозная ХТ (доза цисплатина > 850 мг)

($n = 96$). Группа контроля была представлена 200 здоровыми мужчинами. Концентрация сывороточного тестостерона не различалась у пациентов с ГО и добровольцев (16,9 нмоль/л против 17,9 нмоль/л). Отношение шансов (ОШ) развития гипогонадизма, скорректированное по возрасту, после хирургического лечения составило 3,8, после лучевой терапии, стандартной и высокодозной ХТ – 3,5; 4,8 и 7,9 соответственно [25].

Как проводимая платиносодержащая ХТ, так и гипогонадизм снижают качество жизни пациентов. Проведение заместительной гормональной терапии показано только пациентам с симптомным гипогонадизмом. В крупном одноцентровом наблюдательном исследовании, проведенном на базе Indiana University, оценивали частоту развития гипогонадизма среди пациентов после хирургического (ОФЭ ± забрюшинная лимфаденэктомия) и комбинированного (хирургия + ХТ) лечения. Все включенные пациенты заполняли опросники по качеству жизни (The Aging Males' Symptoms scale, AMS). Частота гипогонадизма составила 51 % в группе комбинированного лечения и 45 % в группе только хирургического. Симптомный гипогонадизм, потребовавший медикаментозной коррекции, отмечен у 11 и 5 % пациентов соответственно. Проведение ХТ достоверно ухудшило качество жизни пациентов по шкале AMS ($p = 0,02$). У пациентов с гипогонадизмом чаще отмечались жалобы на плохой сон ($p = 0,0171$), усталость ($p = 0,0411$), ухудшение общего здоровья ($p = 0,0004$). Таким образом, проведение ХТ ведет к снижению качества жизни вне зависимости от концентрации тестостерона [27].

По данным проведенных исследований, у мужчин введение цисплатина в кумулятивной дозе >400 мг/м², а также других препаратов платины, в том числе оксалиплатина, может вызывать бесплодие почти в 50 % случаев [28]. Однако ХТ в большей степени влияет на сперматогенез, снижая концентрацию сперматозоидов и их подвижность, а не на уровень тестостерона [29, 30].

В исследовании, посвященном оценке МС как отдаленного осложнения системной ХТ при лечении ГО у мужчин, было показано, что данный синдром напрямую связан с проведением ХТ и развитием гипогонадизма. В это ретроспективное исследование были включены 44 пациента с ГО, которым проводилась цисплатинсодержащая ХТ. С помощью компьютерной томографии авторы проанализировали изменения в количестве подкожного и висцерального жира и объеме мышечной массы. Исследования проводились до ХТ, сразу после нее, а также через 3, 6, 12 и 24 мес после окончания лечения. Было показано, что масса скелетных мышц значительно снижалась во время проведения ХТ и восстанавливалась только через 12 мес после ее окончания. Жировая масса увеличивалась через 3 мес после начала ХТ ($p = 0,004$), а у 34 (80,9 %) пациентов к концу ХТ наблюдалась повышенная жировая масса с постепенным ее увеличением с течением вре-

мени, не возвращаясь к исходному уровню в период от 6 до 24 мес после завершения ХТ [31].

По мнению большинства авторов, ОФЭ с ХТ может снижать уровень половых гормонов с последующим развитием вторичного гипогонадизма, что, в свою очередь, приводит к ожирению, МС, остеопорозу и сердечно-сосудистой патологии [32–34].

В исследование индийских коллег были включены 36 пациентов с ГО, 89 % из них получили платиносодержащую ХТ. У 78 % пациентов были отмечены признаки МС различной степени выраженности, при этом медиана времени до появления первых симптомов МС составила 143 дня [35].

В ретроспективном анализе G. Poniatowska и соавт. продемонстрирована корреляция гипогонадизма с риском возникновения МС. Авторы включили в анализ 338 пациентов с ГО яичка, у которых не отмечено прогрессирование заболевания в течение 2 лет после завершения лечения (ХТ проведена 56,5 % больных). Из анализа исключены пациенты с ГО обоих яичек, получившие лечение по поводу рецидива заболевания, а также заместительную гормонотерапию. Авторы разделили гипогонадизм на явный (снижение уровня общего тестостерона <8 нмоль/л) и скрытый (уровень общего тестостерона 8–12 нмоль/л). У 14 и 46 % пациентов развился явный и скрытый гипогонадизм соответственно. При проведении одно- и многофакторного анализа продемонстрировано, что III стадия заболевания (ОШ 2,56; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,16–5,61; $p = 0,019$) была независимым прогностическим фактором развития явного гипогонадизма. Возраст >40 лет имел пограничную значимость (ОШ 2,49; 95 % ДИ 0,97–6,41; $p = 0,059$). Для скрытого гипогонадизма только возраст >40 лет (ОШ 2,19; 95 % ДИ 1,16–4,15; $p = 0,016$) в однофакторном анализе оказался статистически значим. Критериям МС (≥ 3 факторов из 5: окружность талии ≥ 94 см, уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, липопротеинов высокой плотности $<1,0$ ммоль/л, глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л и артериальная гипертензия) соответствовали 145 пациентов. Данный синдром был диагностирован у 25 % пациентов с нормальным уровнем тестостерона, у 49 % – со скрытым и у 73 % – с явным гипогонадизмом. Данная корреляция была подтверждена в одно- и многофакторном анализе ($p < 0,001$ для обоих видов гипогонадизма). Все 5 компонентов МС чаще всего отмечались среди пациентов с явным гипогонадизмом. В заключение авторы представили рекомендации по более тщательному мониторингу уровня общего тестостерона и своевременному началу заместительной гормонотерапии в случае необходимости [36].

В 2023 г. J. Vrouwe и соавт. опубликовали результаты систематического обзора литературы, посвященного развитию остеопороза и костных осложнений у пациентов с ГО яичка, получавших различное лечение.

В общей сложности в анализ вошел 2921 пациент. Было показано, что пациенты, которым после ОФЭ проводилась ХТ, имеют более низкую плотность костной ткани по сравнению с пациентами, которым проведена только ОФЭ. Эта тенденция четко прослеживается при долгосрочном периоде наблюдения. Было выявлено, что высокая концентрация ЛГ в сыворотке крови является фактором риска развития остеопороза, однако группы риска четко не сформированы. В проанализированных исследованиях не выявлена взаимосвязь между уровнем эстрадиола и состоянием костной ткани, скелетными осложнениями. С учетом молодого возраста предлагается уделять тщательное внимание состоянию костной системы у пациентов с ГО, перенесших комбинированное лечение. Роль остеомодифицирующих агентов в профилактике остеопороза и костных осложнений не определена. Авторы также отмечают небольшое число пациентов, включенных в каждое исследование, и отсутствие стандартизированных протоколов по сбору и обработке информации [37].

В настоящее время опубликовано большое число исследований, оценивающих кардиоваскулярные риски у пациентов с ГО, получивших ХТ на основе цисплатина. S. Kerns и соавт. представили результаты многоцентрового исследования с участием 1214 пациентов с ГО яичек, получивших цисплатинсодержащую ХТ, с оценкой отсроченной токсичности. Средний возраст пациентов составил 37 лет, время после завершения ХТ – 4,2 (1–30) года. Авторами отмечена высокая частота развития синдрома Рейно – у 33,4 % пациентов. Гипертоническая болезнь и тромбоэмболические осложнения наблюдались в 9,4 и 7,2 % случаев соответственно. Ишемическая болезнь сердца и сердечно-сосудистые осложнения выявлялись редко [38]. Однако в ранее опубликованных исследованиях при длительном периоде наблюдения был отмечен более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [39, 40].

Результаты 20-летнего наблюдения за пациентами с ГО показали, что в отсроченном периоде увеличиваются риски кардиальных осложнений, в том числе ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда в 5,7 и 3,1 раза соответственно, среди пациентов, которые получали только ХТ (режим ВЕР) ($n = 364$), по сравнению с группой пациентов, которым проводилось только оперативное лечение ($n = 206$). Отмече-

но, что атеросклероз наблюдался достаточно редко – только у 8 % пациентов. Авторы объясняют высокие риски развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов данной группы повреждением эндотелия сосудов и МС после проведенной ХТ [41].

По данным разных авторов, риск развития эректильной дисфункции у пациентов с ГО яичек, получивших лечение, в 4 раза выше, чем в контрольной группе, и он увеличивается при долгосрочном наблюдении [38].

Согласно данным проспективного исследования по изучению эректильной дисфункции у больных с ГО после проведения различных вариантов лечения (ХТ ± оперативное лечение), при 17-летнем периоде наблюдения продемонстрирован повышенный риск эректильной дисфункции у пациентов, получивших только ХТ (отношение рисков (ОР) 1,5), ХТ и оперативное лечение (ОР 2,1), лучевую терапию (ОР 1,7), самый высокий риск отмечался в случае комбинации этих вариантов лечения (ОР 3,2). Таким образом, было показано, что дополнительные методы лечения отрицательно влияют на эректильную функцию [42]. Основываясь на результатах проведенных исследований, большинство авторов приходят к выводу о значимом негативном влиянии ХТ на половую функцию пациентов, особенно в сочетании с другими методами лечения.

Заключение

Следует отметить, что подавляющее большинство представленных работ включает небольшую выборку пациентов. Рандомизированных исследований, посвященных проблемам поздних осложнений, практически нет. Для большей достоверности данных необходимо создание унифицированных международных критериев оценки того или иного вида токсичности. Очевидно, что мужчины, получавшие или получающие противоопухолевую терапию, нуждаются в оценке уровня общего тестостерона для диагностики гипогонадизма и своевременного начала заместительной гормонотерапии в целях коррекции качества жизни и профилактики дальнейших осложнений. Только крупные и грамотно спланированные многоцентровые исследования позволят разработать алгоритмы мониторинга и коррекции поздних НЯ противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Corona G., Goulis D.G., Huhtaniemi I. et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrology* 2020;8(5):970–87. DOI: 10.1111/andr.12770
2. Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R. et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(5):1715–44. DOI: 10.1210/jc.2018-00229
3. Seftel A.D., Kathrins M., Niederberger C. Critical update of the 2010 endocrine society clinical practice guidelines for male hypogonadism: a systematic analysis. *Mayo Clin Proc* 2015;90(8):1104–15. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.06.002
4. Afshar M., Patel H.R.H., Jain A. et al. Chronic tyrosine kinase inhibitor (TKI) use in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): can this lead to the adverse effect of hypogonadism? *Expert Rev Anticancer Ther* 2019;19(6):529–32. DOI: 10.1080/14737140.2019.1609355
5. Bastin J., Werbrouck E., Verbiest A. et al. Prospective evaluation of hypogonadism in male metastatic renal cell carcinoma patients treated with targeted therapies. *Acta Clin Belg* 2019;74(3):169–79. DOI: 10.1080/17843286.2018.1476115
6. Volta A.D., Delbarba A., Valcamonic F. et al. Gonadal function in male patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *In Vivo* 2023;37(1):410–6. DOI: 10.21873/invivo.13093
7. Ralla B., Magheli A., Wolff I. et al. Prevalence of late-onset hypogonadism in men with localized and metastatic renal cell carcinoma. *Urol Int* 2016;98(2):191–7. DOI: 10.1159/000450652
8. Weickhardt A.J., Doebele R.C., Purcell W.T. et al. Symptomatic reduction in free testosterone levels secondary to crizotinib use in male cancer patients. *Cancer* 2013;119(13):2383–90. DOI: 10.1002/cncr.28089
9. Albarel F., Gaudy C., Castinetti F. et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol* 2015;172(2):195–204. DOI: 10.1530/EJE-14-0845
10. Kassi E., Angelousi A., Asonitis N. et al. Endocrine-related adverse events associated with immune-checkpoint inhibitors in patients with melanoma. *Cancer Med* 2019;8(15):6585–94. DOI: 10.1002/cam4.2533
11. Ryder M., Callahan M., Postow M.A. et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(2):371–81. DOI: 10.1530/ERC-13-0499
12. Peters M., Pearlman A., Terry W. et al. Testosterone deficiency in men receiving immunotherapy for malignant melanoma. *Oncotarget* 2021;12(3):199–208. DOI: 10.18632/oncotarget.27876
13. Faje A.T., Sullivan R., Lawrence D. et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(11):4078–85. DOI: 10.1210/jc.2014-2306
14. Brunet-Possenti F., Opsomer M.A., Gomez L. et al. Immune checkpoint inhibitors-related orchitis. *Ann Oncol* 2017;28(4):906–7. DOI: 10.1093/annonc/mdw696
15. Fleishman S.B., Khan H., Homel P. et al. Testosterone levels and quality of life in diverse male patients with cancers unrelated to androgens. *J Clin Oncol* 2010;28(34):5054–60. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.3818
16. Howell S., Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(4):927–43. DOI: 10.1016/S0889-8529(05)70048-7
17. Falk P., Severin M., Berglund Å. et al. Sex hormones and sperm parameters after adjuvant oxaliplatin-based treatment for colorectal cancer. *Cancer Treat Res Commun* 2022;31:100517. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100517
18. Герминогенные опухоли у мужчин. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/germinogennye_opuholi-2.pdf
Germ cell tumors in men. Clinical guidelines. Association of Oncologists of Russia. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/germinogennye_opuholi-2.pdf (In Russ.).
19. Beyer J., Collette L., Sauve N. et al. Survival and new prognosticators in metastatic seminoma: results from the IGCCCG-Update Consortium. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1554–62. DOI: 10.1200/JCO.20.03292
20. Gillessen S., Sauve N., Collette L. et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): results from the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1563–74. DOI: 10.1200/JCO.20.03296
21. Williams D., Birch R., Einhorn L. et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987;316:1435–40. DOI: 10.1056/NEJM198706043162302
22. Nichols C.R., Catalano P.J., Crawford E.D. et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1287–93. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.4.1287
23. Christian J.A., Huddart R.A., Norman A. et al. Intensive induction chemotherapy with CBOP/BEP in patients with poor prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2003;21(5):871–7. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.155
24. La Vignera S., Cannarella R., Duca Y. et al. Hypogonadism and sexual dysfunction in testicular tumor survivors: a systematic review. *Front Endocrinol* 2019;10:264. DOI: 10.3389/fendo.2019.00264
25. 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(3):322–8. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00263-x
26. Huddart R.A., Norman A., Moynihan C. et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2005;93(2):200–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602677
27. Khanal N., Ahmed S., Kalra M. et al. The effects of hypogonadism on quality of life in survivors of germ cell tumors treated with surgery alone versus surgery plus platinum-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2020;28(7):3165–70. DOI: 10.1007/s00520-019-05117-0
28. Brydøy M., Fosså S.D., Klepp O. et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(21):1580–8. DOI: 10.1093/jnci/dji339
29. Albrecht P.W. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer. *Fertil Steril* 1997;68(1):1–5. DOI: 10.1016/s0015-0282(97)81465-3
30. Howell S.J., Radford J.A., Ryder W.D., Shalet S.M. Testicular function after cytotoxic chemotherapy: evidence of Leydig cell insufficiency. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1493–98. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.5.1493
31. Takai Y., Naito S., Kanno H. et al. Body composition changes following chemotherapy for testicular germ cell tumor: obesity is the long-term problem. *Asian J Androl* 2022;24(5):458–62. DOI: 10.4103/aja202195
32. 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;23:3718–25. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.176
33. 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;109:60–7. DOI: 10.1038/bjc.2013.226

34. Zaid M.A., Gathirua-Mwangi W.G., Fung C. et al. Clinical and genetic risk factors for adverse metabolic outcomes in North American testicular cancer survivors. *J Nat Compr Canc Netw* 2018;16:257–65. DOI: 10.6004/jnccn.2017.7046
35. Pandey P., Dabkara D., Ganguly S. et al. Early metabolic syndrome in testicular germ cell tumors: A prospective study from India. *J Clin Oncol* 2022;40(16):e17010. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e17010
36. Poniatowska G., Michalski W., Kucharz J. et al. What is the damage? Testicular germ cell tumour survivors deficient in testosterone at risk of metabolic syndrome and a need for medical intervention. *Med Oncol* 2020;37(9):82. DOI: 10.1007/s12032-020-01407-4
37. Vrouwe J., Hennis P., Hamdy N. et al. Risk of osteoporosis in testicular germ cell tumour survivors: a systematic review of the literature. *BJUI Compass* 2023;4(1):24–43. DOI: 10.1002/bco2.183
38. Kerns S.L., Fung C., Monahan P.O. et al.; Platinum Study Group. Cumulative burden of morbidity among testicular cancer survivors after standard cisplatin-based chemotherapy: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2018;36:1505–12. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.0735
39. 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;21:1513–23. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.173
40. 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
41. 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;28:4649–57. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.9362
42. Bandak M., Lauritsen J., Johansen C. Sexual function in a nationwide cohort of 2,260 survivors of testicular cancer after 17 years of followup. *J Urol* 2018;200(4):794–800. DOI: 10.1016/j.juro.2018.04.077

Вклад авторов

М.Е. Абрамов: разработка дизайна статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
Э.Р. Израелян: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
А.С. Царева: написание текста статьи, анализ полученных данных;
А.А. Румянцев: разработка дизайна статьи, научное редактирование;
К.А. Фирсов: научное редактирование;
В.Б. Матвеев: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

M.E. Abramov: development of article design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;
E.R. Israelyan: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
A.S. Tsareva: article writing, analysis of the obtained data;
A.A. Rummyantsev: development of article design, scientific editing;
K.A. Firsov: scientific editing;
V.B. Matveev: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Е. Абрамов / M.E. Abramov: <https://orcid.org/0000-0003-4754-2352>
Э.Р. Израелян / E.R. Israelyan: <https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>
А.С. Царева / A.S. Tsareva: <https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>
А.А. Румянцев / A.A. Rummyantsev: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>
К.А. Фирсов / K.A. Firsov: <https://orcid.org/0000-0002-4626-1295>
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.12.2024. Принята к публикации: 07.03.2025. Опубликована онлайн: 30.04.2025.
Article submitted: 08.12.2024. Accepted for publication: 07.03.2025. Published online: 30.04.2025.