

Актуальные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения рака яичка

М.П. Корчагин¹, Е.А. Соколов^{2,3}, Д.Ю. Пушкарь²⁻⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

³кафедра урологии и хирургической андрологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

⁴ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4

Контакты: Михаил Павлович Корчагин mihailsun@mail.ru

Рак яичка является редкой злокачественной опухолью мужчин работоспособного возраста, заболеваемость которой в РФ не превышает 2 % на 100 тыс. человек. Целью нашего исследования послужил анализ актуальных эпидемиологических данных и современных направлений диагностики и лечения герминогенных и негерминогенных новообразований яичка. Обзор литературы проведен с использованием баз данных PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, eLibrary и Scopus. С учетом молодого возраста данной когорты пациентов и необходимости сохранения высокого качества их жизни важна своевременная и точная диагностика заболевания. Программы по самообследованию и повышению онконастороженности населения, новые биомаркеры, такие как микроРНК, циркулирующая опухолевая ДНК, свободно циркулирующая митохондриальная ДНК и циркулирующие опухолевые клетки, способны улучшить выявляемость пациентов с данным видом опухоли. При раке яичка технология позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с применением ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы и двухточечной визуализацией обладает высокой чувствительностью и специфичностью при рестадировании резидуальных масс. Разработка новых лекарств, в том числе иммунотерапевтических, способна решить проблему резистентности к препаратам платины среди пациентов с метастатическими формами рака. Качество жизни пациентов с раком яичка напрямую зависит от выбранной тактики лечения. Поэтому врачам следует уделять время психологической подготовке и консультации пациентов перед началом терапии, называя и обсуждая все возможные, в том числе долгосрочные, осложнения выбранного типа лечения.

Ключевые слова: рак яичка, онкоурология, биомаркер рака яичка, иммунотерапия рака яичка, самообследование при раке яичка, качество жизни пациента с раком яичка

Для цитирования: Корчагин М.П., Соколов Е.А., Пушкарь Д.Ю. Актуальные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения рака яичка. Онкоурология 2025;21(4):186–96.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-186-196>

Current problems in epidemiology, diagnosis and treatment of testicular cancer

M.P. Korchagin¹, E.A. Sokolov^{2,3}, D. Yu. Pushkar²⁻⁴

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

³Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia

Contacts: Mikhail Pavlovich Korchagin mihailsun@mail.ru

Testicular cancer is a rare malignant tumor of men of working age, with an incidence rate in Russia of less than 2 % per 100,000 people. The aim of our study was to analyze current epidemiological data, modern trends in diagnosis and treatment of germ cell and non-germ cell testicular neoplasms. A literature review was conducted using the PubMed,

MEDLINE, Cochrane Library, eLibrary and Scopus databases. Given young age and the necessity to preserve high quality of life in this cohort of patients, timely and accurate diagnosis is important. Self-screening and cancer awareness programs, new biomarkers such as microRNA, circulating tumor DNA, circulating mitochondria DNA, and circulating tumor cells can improve detection of patients with this type of tumor. ^{18}F -Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography with dual-time-point imaging has high sensitivity and specificity for restaging of residual masses in testicular cancer. Development of new drugs, including immunotherapeutic drugs, can solve the problem of resistance to platinum-based drugs among patients with metastatic cancer. The quality of life of patients with testicular cancer directly depends on the chosen treatment tactics. Therefore, time should always be devoted to psychological preparation and counselling of patients before starting therapy, talking through and discussing all possible short- and long-term complications from the chosen type of treatment.

Keywords: testicular cancer, urologic oncology, testicular cancer biomarker, testicular cancer immunotherapy, testicular cancer self-examination, testicular cancer patient quality of life

For citation: Korchagin M.P., Sokolov E.A., Pushkar D.Yu. Current problems in epidemiology, diagnosis and treatment of testicular cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):186–96. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-186-196>

Эпидемиология и этиология

Рак яичка (РЯ) относится к редким злокачественным новообразованиям (ЗНО), которым подвержены молодые мужчины в возрасте 15–40 лет [1]. По данным мировой статистики, за 2022 г. зарегистрировано 72 тыс. впервые выявленных случаев данной патологии, что составило 0,4 % всех онкологических заболеваний. Смертность во всем мире от РЯ не превышает 9 тыс. человек в год [2]. В РФ в 2023 г. был зарегистрирован 1401 новый случай РЯ, а заболеваемость на 100 тыс. человек составила 1,86 % [3]. Несмотря на обнадеживающие показатели смертности, коллеги из Испании, L. Saucedo и соавт., продемонстрировали тенденцию к росту заболеваемости РЯ. В период с 1990 по 2019 г. она увеличилась почти вдвое – с 3,09 до 5,40 случая на 100 тыс. мужчин (рост на 1,9 % в год), в то время как показатели смертности остались стабильными и даже снизились в молодых возрастных группах (с 0,34 до 0,26 случая на 100 тыс., снижение на 0,8 % в год) [4].

Отягощенный семейный анамнез, гипоплазия гонад и наличие опухоли в контралатеральном яичке увеличивают вероятность развития герминогенной опухоли [5]. A. Demirci и N. Başar оценили распределение данных этиологических факторов в зависимости от стадии опухолевого процесса, а также их влияние на прогрессирование заболевания. Среди пациентов ($n = 71$) с диагнозом РЯ (29 с ранней стадией процесса, 42 – с распространенной) не выявлено существенных различий по возрасту, сопутствующим заболеваниям и типу опухоли ($p > 0,05$). Этиологические факторы риска чаще встречались в группе пациентов с распространенным процессом на поздних стадиях заболевания ($p = 0,03$). Безрецидивная выживаемость была ниже у пациентов с этиологическими факторами риска ($7,95 \pm 1,3$ мес против $29,4 \pm 2,06$ мес; $p < 0,001$), а наличие отягощенного семейного анамнеза и синдрома дисге-

незии яичек определены как независимые факторы риска прогрессирования (отношение рисков (ОР) 0,046; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,004–0,485; ОР 0,101; 95 % ДИ 0,03–0,347 соответственно; $p < 0,05$) [6].

Наличие РЯ у пациентов молодого возраста, имеющих здоровый механизм репарации ДНК и испытывающих минимальное воздействие факторов окружающей среды, обусловлено генетической детерминированностью ЗНО. Появляются данные о возможности передачи предрасположенности к развитию РЯ не только аутомно-рецессивным путем, но и сцепленно с X-хромосомой, а мутация изохромосомы 12p определена как наиболее часто встречающаяся генетическая аномалия у таких пациентов [7].

M. Kreiberg и соавт. провели анализ вредных привычек, влияющих на прогноз РЯ, а также на возникновение вторых ЗНО и сердечно-сосудистых заболеваний. Лидирующие позиции в сравнении с контрольной группой заняли пациенты-курильщики (коэффициент распространенности 1,14; 95 % ДИ 1,03–1,26) и пациенты с индексом массы тела выше 25 кг/м^2 (коэффициент распространенности 1,10, 95 % ДИ 1,01–1,20). Авторы убеждены в необходимости внедрения профилактических стратегий, направленных на отказ от курения в рамках лечения РЯ [8].

G. Maiolino и соавт. изучили гистопатологическую, этиологическую и эпидемиологическую взаимосвязь между мужским бесплодием и риском развития РЯ. В результате анализа выявлен статистически значимый риск развития РЯ у бесплодных мужчин в сравнении с общей или фертильной популяциями. Такое клиническое проявление, как крипторхизм в анамнезе, повышает риск развития РЯ у бесплодных мужчин [9].

N.E. Skakkebaek и соавт. в 2001 г. впервые представили гипотезу, согласно которой плохое качество спермы, РЯ, крипторхизм и гипоспадия являются различными признаками одного синдрома, именуемого

синдромом дисгенезии гонад [10]. В своих первых попытках разобраться в патогенетическом механизме синдрома авторы взяли за основу концепцию «нарушения эмбрионального программирования», заключающуюся во взаимодействии эстрогенов и антиандрогенов в утробном или перинатальном периодах. Данный патогенетический механизм взят из «гипотезы эстрогена», впервые выдвинутой и опубликованной R. M. Sharpe и N. E. Skakkebaek в 1993 г. в *The Lancet* [11]. Развитие РЯ в рамках синдрома дисгенезии гонад объясняется рядом причин: внутриутробным изменением дифференцировки первичных половых клеток, приводящим к развитию герминогенной неоплазии *in situ*, редкими генетическими аномалиями (45X/46XY, андрогенной нечувствительностью), сопровождающимися недоношенностью, крипторхизмом, гипоспадицей, изменениями качества спермы до начала терапии и низким количеством сперматозоидов [10].

Роль самообследования и онконастороженности пациентов в отношении рака яичка

Клиническая картина РЯ неспецифична и проявляется в виде безболезненного новообразования в мошонке, которое пациент способен пропальпировать самостоятельно. Низкая осведомленность населения о РЯ и отсутствие самообследования могут способствовать позднему выявлению ЗНО, ухудшая результаты лечения и прогноз заболевания [12].

R. G. Casey и соавт. в 1986 и 2006 гг. провели опросы 600 ирландских мужчин о знаниях методики самообследования мошонки и информированности касательно РЯ. Результаты анализа опросов показали, что в период с 1986 по 2006 г. онконастороженность в отношении РЯ выросла. Доля знающих о существовании этой болезни за 20 лет увеличилась с 68 до 99,4 %. При этом около 31 % опрошенных оказались осведомлены о самообследовании мошонки, а 87 % из них хотя бы 1 раз его выполняли. Повышение уровня знаний о РЯ в сочетании с регулярным проведением самообследования мошонки существенно влияют на выявление патологии яичек [13]. В исследовании E. A. M. Heijnsdijk и соавт. самообследование в возрасте от 20 до 30 лет позволило диагностировать 767 случаев рака с благоприятным прогнозом среди 100 тыс. мужчин, из них 123 (16 %) выявлены с помощью скрининга на наличие неоплазии зародышевых клеток яичка [14].

Проведенный С. Aksoy и соавт. опрос среди студентов медицинских вузов выявил пробелы в знаниях, касающихся опухолей яичка: только 483 (48 %) студента имели представление о наиболее распространенном возрасте возникновения РЯ, и лишь 413 (41 %) знали о методах лечения данного ЗНО. Те студенты, которые хотя бы раз сталкивались с РЯ в своей практике, намного лучше ориентировались в диагностике и лечении опухоли ($p = 0,001$). В этой же когорте среди

студентов мужского пола авторы также отметили высокий уровень знаний о методике проведения самообследования (66 % против 52 %; $p = 0,002$) [15].

Ежегодно в социальных сетях растет количество научно-популярной информации, в том числе о РЯ. Но не всегда это качественный и доступный для пациентов контент. M. B. Duran и Y. Kizilkan оценили содержание, достоверность и качество информации о РЯ на платформе YouTube, проанализировав 152 видеоролика. Авторы делают вывод, согласно которому актуальность ранней диагностики РЯ и недостаток контента, загруженного врачами экспертного уровня или университетами ($p < 0,001$), требуют обеспечить население высококачественной информацией об этом ЗНО, что важно с точки зрения как здоровья пациентов, так и затрат на оказание медицинской помощи [16].

Диагностические биомаркеры рака яичка

Основными сывороточными биомаркерами РЯ, играющими ключевую роль в диагностике и оценке эффективности лечения, являются α -фетопротеин (АФП), β -хорионический гонадотропин человека (β -ХГЧ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Они необходимы для стратификации риска до начала лечения, оценки противоопухолевого ответа и мониторинга рецидива опухоли. Однако чувствительность сывороточных биомаркеров не всегда высока, особенно на ранних стадиях болезни, а также в ряде гистологических подтипов, таких как тератома и семинома. Содержание в крови этих биомаркеров повышено менее чем у 50 % пациентов с герминогенными опухолями, а рост количества какого-либо одного из них встречается менее чем у 60 % [17]. Для снижения доли ложноположительных/ложноотрицательных результатов в последние годы активно ведутся работы по поиску новых диагностических маркеров РЯ, про которые пойдет речь далее.

Длинные некодирующие РНК

Длинные некодирующие РНК — это транскрипты, которые не кодируют белки и имеют длину более 200 нуклеотидов. Данная особенность позволяет отличать их от других видов некодирующих РНК, таких как микро-, короткие интерферирующие, piwi-взаимодействующие, малые ядерные и некоторые другие короткие РНК. Несмотря на то что ряд длинных некодирующих РНК экспрессируется при раке, их функция и потенциальная роль в онкогенезе неизвестны. Ученые сходятся во мнении, что данные РНК участвуют в регуляции сложных генных сетей на уровне эпигенетических изменений, формируя и координируя информационные потоки, необходимые для функционирования сигнальных путей, выступают в качестве транскрипционных и посттранскрипционных регуляторов, имеют структурные функции, участвуя в построении органелл и поддер-

жании целостности генома [18]. В контексте РЯ выявлены специфические длинные некодирующие РНК, играющие роль в прогрессировании заболевания. Установлено, что одна из них — *SPRY4* — потенциально может выступать в качестве онкогена при РЯ, активируя сигнальный путь PI3K/Akt [19].

МикроРНК

МикроРНК представляют собой эндогенные рибонуклеотидные последовательности длиной от 21 до 23 нуклеотидов, участвующие в регуляции процесса синтеза белка из аминокислот на базе матричной РНК. МикроРНК вовлечены в регуляцию экспрессии большинства (>60 %) генов, кодирующих белки у млекопитающих, в основном за счет ее подавления. С помощью них осуществляются регуляция клеточного цикла, развитие, пролиферация, апоптоз и дифференцировка клеток [20]. Некоторые микроРНК экспрессируются повсеместно, другие же являются специфичными для определенных тканей и/или стадий развития организма, в том числе для многих заболеваний, поскольку при доброкачественных и злокачественных патологиях характер их действия различен. В отличие от матричной, микроРНК защищены белковыми комплексами, не дающими им разрушаться, что делает данные молекулы привлекательными в качестве потенциальных биомаркеров РЯ [20].

Первым доказательством участия микроРНК в патофизиологии опухолевого процесса у человека стали результаты исследования К. Lin и соавт., показавших, что при хроническом лимфолейкозе делеция хромосомы 13q14, кодирующей микроРНК *MIR15A* и *MIR16-1*, наблюдалась примерно в 69 % случаев [21]. Накопление онкогенных микроРНК приводит к развитию неоплазии благодаря подавлению генов-супрессоров опухоли. В то время как потеря микроРНК-супрессоров — к сверхэкспрессии онкогенов. В зависимости от типа опухолевых клеток ряд микроРНК способны играть в онкогенезе противоположные роли. Большинство микроРНК обладают уникальной многофункциональностью, которая выражается в наличии широкого спектра матричных РНК-мишеней и позволяет им управлять клеточными сигнальными каскадами [22].

В качестве нового биомаркера ЗНО микроРНК начали изучать в 1990-х годах, а в 2011 г. впервые были найдены микроРНК, чувствительные и специфичные в отношении РЯ, *MIR-372a-3p* и *MIR-373a-3p* [23]. Данные микроРНК способствуют переходу клетки от G1- к S-фазе клеточного цикла, что приводит к репликации ДНК и росту опухоли. Одним из первых проспективных исследований, оценивающих чувствительность и специфичность панели из 4 молекул микроРНК по отношению к РЯ, стала работа К.Р. Dieckmann и со-

авт. В ней *MIR-371a-3p* показала лучшие результаты: чувствительность биомаркера составила 88,7 % (95 % ДИ 82,5–93,3), а специфичность — 93,4 % (95 % ДИ 86,9–97,3), превзойдя АФП, β -ХГЧ и ЛДГ (общая чувствительность биомаркеров — 50 %). Уровни микроРНК коррелировали с неудачно подобранной терапией и рецидивом и снижались после полноценно проведенного курса лечения [17]. Отмечено, что экспрессия микроРНК в разы слабее в семиномах и тератомах по сравнению с несеминными герминогенными опухолями, а эмбриональные карциномы обладают самым высоким уровнем их экспрессии [24].

Циркулирующая опухолевая ДНК

Циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК) представляет собой двухцепочечные молекулы, состоящие из небольших фрагментов нуклеиновых кислот (около 166 пар нуклеотидов), которые не связаны с клетками или клеточными фрагментами. Использование цоДНК в качестве маркера ЗНО объясняется тем, что опухолевые клетки при некрозе, апоптозе, а также целенаправленно (например, с помощью внеклеточных везикул) выделяют ДНК в кровеносное русло, что делает возможной ее детекцию. J. Ellinger и соавт. выяснили, что в крови пациентов с герминогенными семиномами и несеминными опухолями уровень цоДНК намного выше, чем у здоровых людей. Чувствительность и специфичность маркера составили 88 и 97 % соответственно. Содержание цоДНК зависело также от стадии заболевания (на III стадии выше, чем на I и II) и его активности (увеличивалось при прогрессировании процесса и уменьшалось в ответ на адекватное лечение) [25]. В недавнем исследовании L. Voublikova и соавт. концентрация цоДНК была значительно выше в группе пациентов с герминогенными опухолями, нежели в контрольной группе ($p < 0,0001$), однако отсутствовала четкая разница между злокачественными и доброкачественными образцами. Отмечалось, что пациенты с наличием опухолевых маркеров имели более высокую концентрацию цоДНК ($p = 0,01$). Общее количество цоДНК не является достаточно чувствительным маркером для идентификации или мониторинга РЯ [26]. В систематическом обзоре J. Krasic и соавт. чувствительность цоДНК как маркера РЯ (50–88 %) была выше, чем при применении сывороточных опухолевых маркеров (38–71 %), но ниже, чем при использовании *MIR-371a-3p* (67–96 %). Специфичность микроРНК и цоДНК оказалась сопоставима (61–100 и 89–100 % соответственно). Авторы исследования осветили потенциальные проблемы применения цоДНК в диагностике РЯ: низкая мутационная нагрузка герминогенных опухолей яичка, а также недостаточное количество цоДНК в плазме крови [27].

Свободно циркулирующая митохондриальная ДНК

Митохондриальная ДНК — двухцепочечная кольцевая молекула длиной в 16 569 пар нуклеотидов, содержащая 37 генов. Из них 24 кодируют необходимые для митохондриальной трансляции рибосомальные РНК и 22 транспортные РНК. Остальные 13 генов необходимы для окислительного фосфорилирования и производства энергии. Высвобождение молекул свободно циркулирующей митохондриальной ДНК (сц-мтДНК) в кровяное русло происходит в результате потери целостности клеточной мембраны и высвобождения клеточного содержимого из-за гибели клеток и митофагии. Последние связаны с воспалением и некрозом тканей. По сравнению с цодНК сц-мтДНК может быть более точным биомаркером, так как в каждой клетке содержатся сотни ее копий. Для оценки диагностической и прогностической ценности сц-мтДНК J. Ellinger и соавт. провели исследование, в которое вошли 74 больных РЯ (39 с семиночной герминогенной опухолью и 35 — с несеминочной) и 35 здоровых людей. В результате выявлен высокий уровень сц-мтДНК mtDNA-79 и mtDNA-220 у пациентов с РЯ в сравнении с когортой здоровых людей ($p < 0,001$). Специфичность и чувствительность метода составили 94,3 и 59,5 % соответственно [28].

Циркулирующие опухолевые клетки

К числу важных агентов метастазирования относятся циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), являющиеся эпителиальными клетками карцином, попадающими в кровоток в ходе развития ЗНО. Кластерные клеточные образования, состоящие из 3 и более соединенных вместе ЦОК и имеющие пролиферативный потенциал, формируют циркулирующие опухолевые микроэмболы, которые могут приводить к закупорке сосудов и распространению новых метастазов.

Первым, кто выявил ЦОК в периферической крови, был австрийский врач Т.Р. Ashworth. Открытию послужило кропотливое изучение материала, полученного при вскрытии пациента с наличием метастатических подкожных очагов, расположенных на груди и передней брюшной стенке [29]. Для идентификации ЦОК применяются различные белковые маркеры (щелочная фосфатаза, АФП, β -ХГЧ, рецептор эндодермального фактора роста и их комбинации), но их чувствительность остается низкой — < 60 %. Кроме того, обнаружение ЦОК не всегда коррелирует с тяжестью опухолевого процесса. В исследовании P. Nastały и соавт. ЦОК были обнаружены у 11,5—17,5 % пациентов с герминогенными опухолями яичка. При стратификации пациентов с наличием ЦОК по тяжести опухолевого процесса превалирующей стала когорта пациентов с метастазами (41 %). Также ЦОК обнаружили

у всех пациентов с цисплатин-резистентностью или наличием рецидива [30].

Место позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в диагностике рака яичка

Ценность технологии гибридной визуализации с использованием позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) в диагностике большинства ЗНО неуклонно растет, облегчая процессы стадирования заболевания, оценки ответа на лечение и выявления рецидива. Одним из основных показаний для проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при РЯ является рестадирование резидуальных масс ≥ 3 см после химиотерапии семиночных опухолей. В отличие от визуализации с помощью компьютерной томографии, не способной различить фиброз и некроз, ассоциированные с лечением, а также резидуальную ткань семиномы, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обнаруживает ткань остаточной опухоли, давая оценку в виде положительных и отрицательных прогностических результатов, позволяя избежать лишнего лечения в 70 % случаев. Иногда ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ не рекомендуется для диагностики РЯ в связи с ее низкой точностью [31]. Поэтому, несмотря на то что поглощение ^{18}F -ФДГ при ЗНО выше, чем при доброкачественных поражениях, метод может давать ложноположительные/ложноотрицательные результаты.

Однако появившаяся методика сканирования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ ДТРИ (dual-time-point imaging, двухточечная визуализация), заключающаяся в выполнении исследования в 2 различные периода времени, демонстрирует многообещающие результаты. Любой воспалительный процесс при данном методе диагностики снижает поглощение ^{18}F -ФДГ при 2-м сканировании в сравнении с 1-м. И наоборот, при 2-м сканировании злокачественные клетки повышают поглощение ^{18}F -ФДГ в сравнении с 1-м. В исследовании I. M. Nasr и соавт. продемонстрировано преимущество ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ ДТРИ в диагностике рецидивирующих поражений у пациентов с РЯ. Технология показала высокую специфичность в отношении визуализации локальных, узловых и отдаленных поражений в сравнении с одноточечной визуализацией (97,6, 93,8 и 97 % против 95,2, 68,8 и 84,8 % соответственно), а также более высокую чувствительность в отношении узловых и отдаленных поражений (97 и 93,8 % против 87,8 и 87,5 % соответственно). Средние значения SUV_{maxD} (maximum standardized uptake value of the delayed image, максимальное стандартизированное значение поглощения отложенного изображения) и RI (retention index, индекс удержания) злокачественных поражений были выше, чем доброкачественных ($p = 0,001$) [32].

Противоопухолевая терапия

Выбор терапии для пациентов с РЯ зависит от конкретных морфологического подтипа и стадии опухолевого процесса. При локализованной форме рака основным методом лечения является радикальная орхифунгулэктомия из пахового доступа с последующим наблюдением. При метастатическом поражении 1-й линией терапии является орхифунгулэктомия с последующей химиотерапией на основе препаратов платины. Лекарственная терапия может проводиться самостоятельно или же с последующим хирургическим удалением резидуальной ткани, что считается стандартным подходом, особенно при нормализации уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови.

В исследовании R. Hellestnes и соавт. проведен анализ смертности, вызванной противоопухолевым лечением РЯ. В когортное популяционное исследование были включены 5707 пациентов с ЗНО яичка, среди которых доля смертей непосредственно от РЯ составила 12 % ($n = 665$). Самые высокие показатели смертности, не связанной со злокачественным процессом, наблюдались у лиц, которым на момент постановки диагноза РЯ уже исполнилось 20 лет (стандартизированный коэффициент смертности (СКС) 2,27; 95 % ДИ 1,32–3,90, абсолютный избыточный риск (АИР) 14,42). Основной причиной смерти был 2-й рак, не связанный с РЯ (СКС 1,53; 95 % ДИ 1,35–1,73; АИР 7,94), повышающий риск смерти после химиолучевой терапии, а само проведение противоопухолевой лекарственной терапии увеличивало количество суицидов (СКС 1,65; 95 % ДИ 1,01–2,69; АИР 1,39). Лекарственная и лучевая терапия повышают смертность, не связанную с основным ЗНО, причем возрастание риска смерти отмечается после проведения 2 и более циклов лечения цисплатинсодержащими препаратами [33].

В наши дни опухоль отлично поддается лечению на ранних стадиях болезни. J. Padayachee и соавт. в обзоре, посвященном оценке вариантов терапии пациентов РЯ I стадии, пришли к выводу, что независимо от степени риска тактика активного наблюдения после радикальной орхифунгулэктомии позволяет ограничить токсичность адъювантного лечения у значительной части пациентов, сохраняя при этом отличные показатели выживаемости [34]. Данные крупного систематического обзора с метаанализом F. Petrelli и соавт. подтверждают безопасность активного наблюдения. В работе не выявлена разница в 5-летней общей выживаемости между группами пациентов с адъювантным лечением и активным наблюдением (ОР 1,03; 95 % ДИ 0,46–2,28; $p = 0,94$). Частота рецидивов в группах адъювантной терапии и активного наблюдения составила 3,9 % против 14,8 % соответственно. Также в группе адъювантной терапии 5-летний показатель безрецидивной выживаемости был выше (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,1–0,29; $p < 0,00001$) [35]. В популяционном

исследовании M.T. Milano и соавт., в которое вошли 24 900 пациентов с РЯ, наблюдалось статистически значимое повышение риска развития вторых солидных опухолей, в том числе РЯ, после начатой в адъювантном режиме лучевой терапии, а также 2,7-кратное повышение риска развития лейкоза после химиотерапии [36].

Таким образом, адъювантные химио- и лучевая терапии не увеличивают 5-летнюю общую выживаемость при локализованных формах заболевания. Принимая во внимание побочные эффекты и высокую частоту излечения РЯ при рецидиве, оба варианта лечения могут быть предложены пациентам с семиномой I стадии. В более позднем систематическом обзоре P.M. Pierogazio и соавт. медианы опухолеспецифической выживаемости у пациентов с семиномой на ранних стадиях составили 99,7, 99,5 и 100 % для активного наблюдения, лучевой и химиотерапии соответственно. Стоит отметить, что при этом элемент токсичности терапии в группе активного наблюдения отсутствует [37].

Иммунотерапия герминогенных опухолей яичка

Рост резистентности к платиносодержащим препаратам среди пациентов с распространенными формами РЯ затрудняет лечение. Поиск иммунотерапевтических биомаркеров и четкое понимание молекулярного ландшафта опухоли в сочетании с качественно проведенными клиническими испытаниями способствуют открытию эффективного противоопухолевого агента и разработке новых стратегий лечения РЯ. У пациентов со злокачественными клетками в опухолевом микроокружении присутствуют В- и дендритные клетки. В свою очередь, Т-клетки присутствуют как в опухолевом микроокружении, так и в здоровых тканях. Было отмечено, что в опухолевой ткани яичка повышается уровень транскрипции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и TNF- α , противовоспалительных цитокинов (TGF- β 1), цитокинов, управляемых Th1 (IL-2 и IFN- γ), и хемокинов (CXCL-13, CXCL-10 и CCL-5) [38].

C.D. Fankhauser и соавт. оценили экспрессию PD-L1 на поверхности клеток герминогенных опухолей яичек, чтобы определить потенциал применения ингибиторов контрольных точек иммунитета. В исследовании проанализировали 479 образцов ткани опухоли яичка, из которых экспрессия PD-L1 была обнаружена в 73 % семинозных и в 64 % несеминозных опухолей. Во всех образцах здоровых тканей яичка экспрессия PD-L1 отсутствовала. Более того, экспрессия PD-L1 напрямую коррелирует со стадией РЯ: повышенный уровень отмечался на поздних стадиях опухолевого процесса (53 % при pT1, 66 % при pT2 и 70 % при pT3) [39]. В исследовании Z. Sierna и соавт. выявлена прогностическая значимость экспрессии PD-L1 у пациентов с герминогенными опухолями яичек (76 % семино-

и 89 % несемином) в сравнении со здоровой тканью яичка (средний количественный балл 5,29 против 0,32; $p < 0,0001$) [40]. В исследовании L. Jennwein и соавт. анализ клеточного микроокружения герминогенных опухолевых клеток выявил большое количество PD-1-позитивных опухоль-инфильтрирующих Т-клеток (tumor infiltrating T cells, TILs), которые мигрируют в опухоль путем ангиогенной сигнальной системы VEGFR2 [41].

Исследование M. Chovanec и соавт. показало, что пациенты с герминогенными опухолевыми клетками яичка с большим количеством положительных PD-L1 TILs в опухолевом микроокружении (гистологический балл ≥ 160) имели значительно лучшие показатели выживаемости без прогрессирования (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,09–0,31; $p = 0,0006$) и общей выживаемости (ОР 0,08; 95 % ДИ 0,04–0,16; $p = 0,001$) в сравнении с пациентами с более низкими показателями экспрессии PD-L1 (гистологический балл < 150) [42]. Помимо экспрессии PD-L1 на поверхности клеток герминогенных опухолей яичка, в TILs также сверхэкспрессируется CTLA-4 независимо от гистологического типа опухоли. Экспрессия CTLA-4 также обнаружена на поверхности клеток опухолей желточного мешка, хориокарцином и тератом [43].

В последние годы появилось много работ, посвященных оценке экспрессии PD-L1 и CTLA-4 на поверхности опухоль-ассоциированных макрофагов. Было отмечено, что семиномы демонстрируют большие уровни экспрессии PD-L1 на поверхности опухоль-ассоциированных макрофагов в сравнении с несеминомными опухолями. Ингибиторы PD-1 являются наиболее хорошо изученными иммунотерапевтическими препаратами для пациентов с распространенными формами герминогенных опухолей. Неоднократно оценивалась эффективность препаратов ниволумаб и пембролизумаб. В работе S. Zschäbitz и соавт. 7 пациентам, имеющим метастатическую форму РЯ и рефрактерность к платиносодержащим препаратам, назначали ингибиторы контрольных точек – ниволумаб или пембролизумаб. Четверо из них умерли из-за быстрой прогрессии заболевания, получив лишь 1 курс ингибитора PD-1, в то время как оставшиеся 3 пациента получали лечение в течение как минимум 6 мес. У 2 из них достигнут долгосрочный ответ, который авторы связывают с высоким уровнем экспрессии PD-L1 [44]. Кроме того, стойкий ответ при применении ниволумаба был описан в работе E.A. Chi и M.T. Schweizer. Пациентке с метастатической хориокарциномой низкого риска в связи с отсутствием ответа на химиотерапию, радиотерапию, а также спасительную трансплантацию аутологичных стволовых клеток назначили иммунотерапию ингибитором PD-1. Через 14 мес после начала приема ниволумаба наблюдались рентгенографическая и серологическая (β -ХГЧ) стабилизации процесса [45]. Целью одномоментного исследования II фазы N. Adra

и соавт. послужила оценка приема пембролизумаба независимо от экспрессии PD-L1 в группе пациентов с наличием рефрактерности к платиносодержащим препаратам. Исследователи отметили отсутствие частичного или полного ответа на терапию. Среди 12 пациентов только у 2 отметили рентгенографическую стабилизацию заболевания, которая сохранялась в течение 28 и 19 нед соответственно. Также, несмотря на рентгенографическую стабильность, у пациентов выявили постоянное повышение уровня АФП [46]. В исследовании II фазы M. Meigo и соавт. оценили эффективность применения ингибитора PD-L1 авелумаба среди пациентов с множественными рецидивами распространенного РЯ или наличием рефрактерности к платиносодержащим препаратам. У всех 8 пациентов, включенных в исследование, заболевание прогрессировало в течение 2,6 мес. Первичная конечная точка, заключающаяся в 12-недельной выживаемости без прогрессирования, не была достигнута, медиана выживаемости без прогрессирования составила 0,9 мес (95 % ДИ 0,5–1,9), а медиана общей выживаемости – 2,7 мес (95 % ДИ 1,0–3,3) [47].

В работе C. Albany и соавт. представлены данные II фазы исследования, оценивающего применение конъюгата антитело-лекарственного препарата брентуксимаб ведотин в лечении РЯ среди пациентов с множественными рецидивами или наличием рефрактерности к платиносодержащим препаратам, а также наличием экспрессии CD30. Из 7 пациентов, вошедших в исследование, лишь у 2 наблюдались объективные ответы на терапию. У одного из них отмечен устойчивый полный ответ, у другого – частичный [48].

Качество жизни пациентов с раком яичка

Любое онкологическое заболевание разрушает жизнь человека. В момент борьбы за онкологический результат часто упускаются проблемы в сексуальной сфере, страдает качество жизни пациента. Результаты исследований последних лет подтверждают, что любые методы лечения онкологического заболевания сопряжены с развитием сексуальных дисфункций, заключающихся в нарушении эякуляции, проблемах фертильности, эректильной дисфункции и дисгормональных изменениях. Поскольку пациенты с РЯ чаще всего – молодые мужчины, данная тема особенно актуальна среди всех специалистов, занимающихся этой проблемой.

Результаты анализа, проведенного L.R. Schover и соавт., продемонстрировали, что пациенты с РЯ могут испытывать боль, депрессию, физическое истощение и тревогу, что негативно сказывается на сексуальном влечении. Именно поэтому сексуальная реабилитация является важным аспектом сохранения качества жизни пациента, имеющего онкоурологическую патологию. Она не требует специализированной программы и может быть неотъемлемой частью лечения рака [49].

Проведение орхифуникулэктомии как одного из этапов лечения РЯ сопряжено с множеством побочных эффектов психоэмоционального характера. В работе L. Incgossi и соавт. среди 166 пациентов, прошедших хирургическое лечение, 52 % ощутили существенный дискомфорт, связанный с изменениями в теле [50]. K. Nezu и соавт. убеждены, что операция на яичках по поводу рака способна навредить пациентам с точки зрения ощущения своей привлекательности. Среди 562 участников, вошедших в исследование и перенесших орхифуникулэктомию, более 30 % чувствовали себя менее привлекательными после оперативного вмешательства [51].

Одним из возможных решений проблем, связанных с дисморфологическими нарушениями после оперативного вмешательства на мошонке, может стать реконструктивная пластическая операция, заключающаяся в протезировании удаленного яичка. S.A. Ramos и соавт. провели анкетирование, оценивающее удовлетворенность пациентов, перенесших протезирование яичка. Общая удовлетворенность после проведенной пластической операции составила 97,7 %, а основными жалобами пациентов стали неподходящие текстура (45,5 %), размер (18,1 %) протеза и его положение в мошонке (15,9 %). Среди опрошенных мужчин 59 % были убеждены в том, что наличие физиологичного вида мошонки чрезвычайно важно для их самооценки [52].

В исследовании P.M. Petersen и соавт. проведена оценка качества спермы и уровня половых гормонов до и после орхифуникулэктомии по причине РЯ. По результатам исследования после операции концентрация спермы снизилась у 30 (85,7 %) больных ($p = 0,001$), а азооспермия наблюдалась у 3 (9 %). Среди пациентов с неопределяемым уровнем β -ХГЧ медиана содержания фолликулостимулирующего гормона увеличилась после операции с 5,7 (95 % ДИ 0,01–30,0) до 10,0 МЕ/л (95 % ДИ 4,6–48,0) у 100 % из них ($p < 0,001$). Медиана концентрации лютеинизирующего гормона после лечения увеличилась с 3,1 (95 % ДИ 1,1–9,9) до 5,2 МЕ/л (95 % ДИ 2,1–27,0) ($p < 0,001$). Уровни тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны, существенно не изменились [53].

F. Pallotti и соавт. оценили возможное влияние РЯ и оперативного лечения на сексуальную функцию. Исследователи провели анкетирование по шкале IIEF-5 (International Index of Erectile Function 5, Международный индекс эректильной функции 5) среди 241 пациента с опухолью яичка 1-й раз после орхиэктомии до химиотерапии и 2-й – после начала лекарственной терапии. Выявлено 37,7 % пациентов с эректильной дисфункцией до начала химиотерапии. По мнению авторов, отсутствие четкой корреляции с биохимическим гипогонадизмом у данной группы пациентов предполагает, что в значительной степени генез патологии связан либо с самой хирургической процедурой, либо с психологическим воздействием онкологического диагноза [54].

Выбирая химиотерапию в качестве терапевтической стратегии, необходимо понимать, что она способна оказать негативное влияние на сексуальную жизнь мужчины. В ряде работ доказано, что химиотерапевтические препараты снижают уровень фертильности в разы сильнее, чем лучевая терапия. В исследовании H.E. Averette и соавт. продемонстрировано, что комбинированная химиотерапия при лечении РЯ оказывает существенное влияние на гонадную функцию, приводя почти всех пациентов к азооспермии, а полное восстановление сперматогенеза в ряде случаев происходит лишь через 2–3 года после начала терапии [55]. Ряд авторов подчеркивают, что химиотерапия по-разному влияет на сперматогенез в зависимости от типа препарата и используемой кумулятивной дозы. Применение высоких доз ВЕР (блеомицин + этопозид + цисплатин) может влиять на сперматогенез и, следовательно, на фертильность. В 2018 г. M. Vandak и соавт. провели поперечное исследование с участием 2260 длительно наблюдающихся пациентов, ранее получавших терапию по поводу РЯ. Медиана наблюдения составила 17 лет (межквартильный интервал 12–24 года). Риск развития эректильной дисфункции оказался выше во всех группах лечения по сравнению с группой, находящейся под наблюдением без терапии: в группе ВЕР (отношение шансов 1,5; 95 % ДИ 1,0–2,1; $p < 0,05$), в группе ВЕР с хирургическим вмешательством после химиотерапии (отношение шансов 2,1; 95 % ДИ 1,4–3,4; $p < 0,005$) и в группе лучевой терапии (отношение шансов 1,7; 95 % ДИ 1,1–2,5; $p < 0,05$) [56]. L.R. Schover и соавт. сообщили, что пациенты, получавшие лучевую терапию по поводу лечения семиномы, реже испытывали сильное снижение оргазмического удовольствия. Это можно объяснить тем, что лучевая терапия меньше влияет на фазу мужского оргазма в сравнении с другими вариантами лечения. Наиболее распространенной проблемой среди 84 пациентов, вошедших в исследование, стало уменьшение объема спермы (49 %). Также 21 (25 %) пациент после лучевой терапии остался бесплодным [57]. В систематическом обзоре S. La Vignera и соавт. у пациентов, получавших лучевую терапию по поводу РЯ, снижался уровень тестостерона, что приводило к эректильной дисфункции, а также повышало риск развития метаболического синдрома, сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений [58].

В работе J. Barkatz и соавт. наблюдали, что около 20–30 % пациентов отмечают снижение интенсивности оргазма и потерю либидо, связанные с развитием сухого оргазма после проведения лимфодиссекции забрюшинных лимфатических узлов. Достижения в понимании анатомии забрюшинного пространства и связи симпатического центра с гипогастральным сплетением позволили модифицировать протоколы хирургического вмешательства. Усовершенствование хирургических методов улучшило функциональные результаты,

не влияя на онкологические. Но, несмотря на то что проведение лимфодиссекции забрюшинных лимфатических узлов по нервосберегающей методике может уменьшить риск развития сексуальной дисфункции, процедура, как и любая операция, несет определенные риски и не может выполняться каждому пациенту с РЯ [59]. Кроме того, в ряде работ авторы пришли к выводу, согласно которому такая операция без нервосберегающей методики увеличивает риск развития проблем с фертильностью [60].

Нельзя отрицать важность метода выполнения лимфодиссекции забрюшинных лимфатических узлов. В последние годы роботизированная забрюшинная лимфодиссекция набирает популярность и становится удобной альтернативой лапароскопической и открытой методикам, облегчая выполнение операции и положительно влияя на качество жизни пациентов. Мы уверены, что по мере накопления опыта данный метод будет активнее внедряться в практику онкоурологов. Результаты коллег Н.Р. Mittakanti и J.R. Porter демонстрируют, что минимально инвазивная робот-ассистированная лимфодиссекция у пациентов с РЯ обеспечивает превосходный доступ к забрюшинному пространству в сравнении с открытым методом и лапароскопией. Однако для проведения сравнительного анализа клинической эффективности, качества жизни и возможных осложнений требуется больше исследований с долгосрочным наблюдением [61].

Таким образом, спектр неблагоприятных событий, связанных с сексуальной функцией и качеством жизни пациентов, получающих терапию по поводу РЯ, широк и напрямую зависит от типа лечения. Именно

поэтому особое внимание необходимо уделять психологической подготовке и консультации пациентов перед началом терапии, называя и обсуждая все возможные, в том числе долгосрочные, осложнения выбранного типа лечения.

Заключение

Рак яичка является редким ЗНО, которому подвержены мужчины в возрасте от 15 до 40 лет. В РФ в 2023 г. зарегистрирован 1401 новый случай РЯ, заболеваемость на 100 тыс. человек составила 1,86 %.

Проблема низкой чувствительности основных опухолевых биомаркеров РЯ – АФП, β -ХГЧ и ЛДГ – остается актуальной, что рождает потенциал для внедрения в практику новых диагностических тестов: микроРНК, цодНК, сц-мтДНК и ЦОК, способных улучшить ведение пациентов и повысить уровень диагностики.

При наличии резидуальных масс в случае распространенной семиномы необходимо выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, при несеминомных опухолях данное исследование не выполняется в связи с низкой информативностью.

Решением проблемы роста резистентности к платиносодержащим препаратам среди пациентов с распространенными формами РЯ может стать разработка нового иммунотерапевтического препарата.

Качество жизни больных, получающих лечение по поводу РЯ, напрямую зависит от выбора тактики лечения, что диктует необходимость в психологической подготовке и консультации перед началом терапии, обсуждении возможных осложнений и способов их ликвидации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Del Risco Kollerud R., Ruud E., Haugnes H.S. et al. Family history of cancer and risk of pediatric and young adult's testicular cancer: a Norwegian cohort study. *Br J Cancer* 2019;120(10):1007–14. DOI: 10.1038/s41416-019-0445-2
2. Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
3. Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskiy institut im. P.A. Gertsena – filial FGBU "Natsionalnyy medicinskiy issledovatel'skiy tsentr radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
4. Cayuela L., Cabrera Fernández S., Pereyra-Rodríguez J.J. et al. Rising testicular cancer incidence in Spain despite declining mortality: an age-period-cohort analysis. *Actas Urol Esp (Engl Ed)* 2024;48(8):596–602. DOI: 10.1016/j.acuroe.2024.05.003
5. Spiller C.M., Bowles J. Germ cell neoplasia *in situ*: the precursor cell for invasive germ cell tumors of the testis. *Int J Biochem Cell Biol* 2017;86:22–5. DOI: 10.1016/j.biocel.2017.03.004
6. Demirci A., Başar H. Effects of epidemiological risk factors on prognosis in testicular cancer. *Int Urol Nephrol* 2023;55(1):51–9. DOI: 10.1007/s11255-022-03359-2
7. Kharazmi E., Hemminki K., Pukkala E. et al. Cancer risk in relatives of testicular cancer patients by histology type and age at diagnosis: a joint study from five nordic countries. *Eur Urol* 2015;68(2):283–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.031
8. Kreiberg M., Bandak M., Lauritsen J. et al. Adverse health behaviors in long-term testicular cancer survivors: a Danish nationwide study. *Acta Oncol* 2021;60(3):361–9. DOI: 10.1080/0284186X.2020.1851765
9. Maiolino G., Fernández-Pascual E., Ochoa Arvizo M.A. et al. Male infertility and the risk of developing testicular cancer: a critical contemporary literature review. *Medicina (Kaunas)* 2023;59(7):1305. DOI: 10.3390/medicina59071305
10. Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental

- disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16(5):972–8. DOI: 10.1093/humrep/16.5.972
11. Sharpe R.M., Skakkebaek N.E. Are estrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993;341(8857):1392–5. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90953-e
 12. Chong R.I.H., Leow J.J., Choo Z.W. et al. Testicular self-examination for early detection of testicular cancer. *World J Urol* 2023;41(4):941–51. DOI: 10.1007/s00345-023-04381-4
 13. Casey R.G., Grainger R., Butler M.R. et al. Public awareness of testis cancer and the prevalence of testicular self-examination-changing patterns over 20 years. *Urology* 2010;76(4):915–8. DOI: 10.1016/j.urology.2010.03.022
 14. Heijnsdijk E.A.M., Supit S.J., Looijenga L.H.J., de Koning H.J. Screening for cancers with a good prognosis: the case of testicular germ cell cancer. *Cancer Med* 2021;10(8):2897–903. DOI: 10.1002/cam4.3837
 15. Aksoy C., Ihrig A., Reimold P. et al. Better knowledge about testicular cancer might improve the rate of testicular (self-) examination: a survey among 1,025 medical students in Germany. *Urol Int* 2022;106(10):1056–60. DOI: 10.1159/000525854
 16. Duran M.B., Kizilkan Y. Quality analysis of testicular cancer videos on YouTube. *Andrologia* 2021;53(8):e14118. DOI: 10.1111/and.14118
 17. Dieckmann K.P., Radtke A., Spiekermann M. et al. Serum levels of microRNA miR-371a-3p: a sensitive and specific new biomarker for germ cell tumors. *Eur Urol* 2017;71(2):213–20. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.029
 18. Statello L., Guo C.J., Chen L.L., Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021;22(2):96–118. DOI: 10.1038/s41580-020-00315-9
 19. Das M.K., Furu K., Evensen H.F. et al. Knockdown of *SPRY4* and *SPRY4-IT1* inhibits cell growth and phosphorylation of Akt in human testicular germ cell tumors. *Sci Rep* 2018;8(1):2462. DOI: 10.1038/s41598-018-20846-8
 20. Wienholds E., Kloosterman W.P., Miska E. et al. MicroRNA expression in zebrafish embryonic development. *Science* 2005;309(5732):310–1. DOI: 10.1126/science.1114519
 21. Lin K., Farahani M., Yang Y. et al. Loss of MIR15A and MIR16-1 at 13q14 is associated with increased TP53 mRNA, de-repression of *BCL2* and adverse outcome in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2014;167(3):346–55. DOI: 10.1111/bjh.13043
 22. Tokumaru Y., Oshi M., Huyser M.R. et al. Low expression of miR-29a is associated with aggressive biology and worse survival in gastric cancer. *Sci Rep* 2021;11(1):14134. DOI: 10.1038/s41598-021-93681-z
 23. Murray M.J., Halsall D.J., Hook C.E. et al. Identification of microRNAs from the miR-371~373 and miR-302 clusters as potential serum biomarkers of malignant germ cell tumors. *Am J Clin Pathol* 2011;135(1):119–25. DOI: 10.1309/AJCP0E11KEYZCJHT
 24. Lobo J., Leão R., Jerónimo C., Henrique R. Liquid biopsies in the clinical management of germ cell tumor patients: state-of-the-art and future directions. *Int J Mol Sci* 2021;22(5):2654. DOI: 10.3390/ijms22052654
 25. Ellinger J., Wittkamp V., Albers P. et al. Cell-free circulating DNA: diagnostic value in patients with testicular germ cell cancer. *J Urol* 2009;181(1):363–71. DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.118
 26. Boublikova L., Kramarzova K.S., Zwyrtkova M. et al. The clinical value of circulating free tumor DNA in testicular germ cell tumor patients. *Urol Oncol* 2022;40(9):412.e15–412.e24. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.04.021
 27. Krasic J., Skara L., Bojanac A.K. et al. The utility of cfDNA in TGCT patient management: a systematic review. *Ther Adv Med Oncol* 2022;14:17588359221090365. DOI: 10.1177/17588359221090365
 28. Ellinger J., Albers P., Müller S.C. et al. Circulating mitochondrial DNA in the serum of patients with testicular germ cell cancer as a novel noninvasive diagnostic biomarker. *BJU Int* 2009;104(1):48–52. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08289.x
 29. Ashworth T.R. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death. *Med J Aust* 1869;14:146–7.
 30. Nastaly P., Honecker F., Pantel K., Riethdorf S. Detection of circulating tumor cells (CTCs) in patients with testicular germ cell tumors. *Methods Mol Biol* 2021;2195:245–61. DOI: 10.1007/978-1-0716-0860-9_16
 31. Rasheed R., Al-Kandari F., Ghanem M. et al. Significance of ¹⁸F-FDG PET/CT in characterization of equivocal lesions in high-risk testicular carcinoma in restaging setting. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21(2):511–5. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.2.511
 32. Nasr I.M., Talaat O.M., Rezk M.A. et al. ¹⁸F-FDG PET–CT dual-time imaging in detection and characterization of recurrent lesions in patients with testicular cancer. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2022;53:228. DOI: 10.1186/s43055-022-00915-9
 33. Hellesnes R., Myklebust T.Å., Fosså S.D. et al. Testicular cancer in the cisplatin era: causes of death and mortality rates in a population-based cohort. *J Clin Oncol* 2021;39(32):3561–73. DOI: 10.1200/JCO.21.00637
 34. Padayachee J., Clark R., Wårde P., Hamilton R.J. Management of stage I testicular cancer. *Curr Opin Urol* 2022;32(1):17–23. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000942
 35. Petrelli F., Coiro A., Cabiddu M. et al. Surveillance or adjuvant treatment with chemotherapy or radiotherapy in stage I seminoma: a systematic review and meta-analysis of 13 studies. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(5):428–34. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.04.005
 36. Milano M.T., Dinh P.C., Yang H. et al. Solid and hematologic neoplasms after testicular cancer: a US population-based study of 24 900 survivors. *JNCI Cancer Spectr* 2020;4(3):pkaa017. DOI: 10.1093/jncics/pkaa017
 37. Pierorazio P.M., Cheaib J.G., Patel H.D. et al. Comparative effectiveness of surveillance, primary chemotherapy, radiotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for the management of early stage testicular germ cell tumors: a systematic review. *J Urol* 2021;205(2):370–82. DOI: 10.1097/JU.0000000000001364
 38. Klein B., Haggenev T., Fietz D. et al. Specific immune cell and cytokine characteristics of human testicular germ cell neoplasia. *Hum Reprod* 2016;31(10):2192–202. DOI: 10.1093/humrep/dew211
 39. Fankhauser C.D., Curioni-Fontecedro A., Allmann V. et al. Frequent PD-L1 expression in testicular germ cell tumors. *Br J Cancer* 2015;113(3):411–3. DOI: 10.1038/bjc.2015.244
 40. Cierna Z., Mego M., Miskovska V. et al. Prognostic value of programmed-death-1 receptor (PD-1) and its ligand 1 (PD-L1) in testicular germ cell tumors. *Ann Oncol* 2016;27(2):300–5. DOI: 10.1093/annonc/mdv574
 41. Jennewein L., Bartsch G., Gust K. et al. Increased tumor vascularization is associated with the amount of immune competent PD-1 positive cells in testicular germ cell tumors. *Oncol Lett* 2018;15(6):9852–60. DOI: 10.3892/ol.2018.8597
 42. Chovanec M., Cierna Z., Miskovska V. et al. Prognostic role of programmed-death ligand 1 (PD-L1) expressing tumor infiltrating lymphocytes in testicular germ cell tumors. *Oncotarget* 2017;8(13):21794–805. DOI: 10.18632/oncotarget.15585
 43. Siska P.J., Johnpulle R.A.N., Zhou A. et al. Deep exploration of the immune infiltrate and outcome prediction in testicular cancer by quantitative multiplexed immunohistochemistry and gene expression profiling. *Oncoimmunology* 2017;6(4):e1305535. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1305535
 44. Zschäbitz S., Lasitschka F., Hadaschik B. et al. Response to anti-programmed cell death protein-1 antibodies in men treated for platinum refractory germ cell cancer relapsed after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Eur J Cancer* 2017;76:1–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.033
 45. Chi E.A., Schweizer M.T. Durable response to immune checkpoint blockade in a platinum-refractory patient with nonseminomatous germ cell tumor. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(5):e855–e857. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.04.005
 46. Adra N., Einhorn L.H., Althouse S.K. et al. Phase II trial of pembrolizumab in patients with platinum refractory germ-cell

- tumors: a Hoosier Cancer Research Network Study GU14-206. *Ann Oncol* 2018;29(1):209–14. DOI: 10.1093/annonc/mdx680
47. Mego M., Svetlovska D., Chovanec M. et al. Phase II study of avelumab in multiple relapsed/refractory germ cell cancer. *Invest New Drugs* 2019;37(4):748–54. DOI: 10.1007/s10637-019-00805-4
48. Albany C., Einhorn L.H., Garbo L. et al. Treatment of CD30-expressing germ cell tumors and sex cord stromal tumors with brentuximab vedotin: identification and report of seven cases. *Oncologist* 2018;23(3):316–23. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0544
49. Schover L.R., von Eschenbach A.C., Smith D.B., Gonzalez J. Sexual rehabilitation of urologic cancer patients: a practical approach. *CA Cancer J Clin* 1984;34(2):66–74. DOI: 10.3322/canjclin.34.2.66
50. Incrocci L., Hop W.C., Wijnmaalen A., Slob A.K. Treatment outcome, body image, and sexual functioning after orchiectomy and radiotherapy for stage I–II testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1165–73. DOI: 10.1016/s0360-3016(02)02849-3
51. Nezu K., Yamashita S., Kakimoto K. et al. Association of financial toxicity with quality of life in testicular cancer survivors. *Int J Urol* 2022;29(12):1526–34. DOI: 10.1111/iju.15039
52. Ramos S.A., Pinheiro A.M., Barcelos A.P. et al. Satisfaction with testicular prosthesis: a Portuguese questionnaire-based study in testicular cancer survivors. *Rev Int Androl* 2022;20(2):110–5. DOI: 10.1016/j.androl.2020.10.006
53. Petersen P.M., Skakkebaek N.E., Rørth M., Giwercman A. Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *J Urol* 1999;161(3):822–6. PMID: 10022693
54. Pallotti F., Petrozzi A., Cargnelutti F. et al. Long-term follow up of the erectile function of testicular cancer survivors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:196. DOI: 10.3389/fendo.2019.00196
55. Averette H.E., Boike G.M., Jarrell M.A. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function and reproductive capacity. *CA Cancer J Clin* 1990;40(4):199–209. DOI: 10.3322/canjclin.40.4.199
56. Bandak M., Lauritsen J., Johansen C. et al. 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
57. Schover L.R., Gonzales M., von Eschenbach A.C. Sexual and marital relationships after radiotherapy for seminoma. *Urology* 1986;27(2):117–23. DOI: 10.1016/0090-4295(86)90367-5
58. La Vignera S., Cannarella R., Duca Y. et al. Hypogonadism and sexual dysfunction in testicular tumor survivors: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:264. DOI: 10.3389/fendo.2019.00264
59. Barkatz J., Kleinclauss F., Rigaud J. et al. Sexual dysfunctions of patients treated with orchidectomy, chemotherapy and retroperitoneal lymphadenectomy, need for systematic andrological care? *Bull Cancer* 2019;106(10):915–22. (French). DOI: 10.1016/j.bulcan.2019.03.020
60. Matos E., Skrbinc B., Zakotnik B. Fertility in patients treated for testicular cancer. *J Cancer Surviv* 2010;4(3):274–8. DOI: 10.1007/s11764-010-0135-9
61. Mittakanti H.R., Porter J.R. Robot-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: a minimally invasive surgical approach for testicular cancer. *Transl Androl Urol* 2020;9(Suppl 1):S66–73. DOI: 10.21037/tau.2019.12.36

Вклад авторов

М.П. Корчагин: разработка концепции и дизайна исследования, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
Е.А. Соколов: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, научное руководство;
Д.Ю. Пушкар: научное руководство.

Authors' contributions

M.P. Korchagin: concept and design of the study, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
E.A. Sokolov: concept and design of the study, article writing, scientific guidance;
D.Yu. Pushkar: scientific guidance.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.П. Корчагин / M.P. Korchagin: <https://orcid.org/0000-0001-8060-6691>
Е.А. Соколов / E.A. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0002-8887-5789>
Д.Ю. Пушкар / D.Yu. Pushkar: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

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: 10.03.2025. Принята к публикации: 05.08.2025. Опубликовано онлайн: 27.02.2026.
Article submitted: 10.03.2025. Accepted for publication: 05.08.2025. Published online: 27.02.2026.