

Результати лікування семіноми яєчка в стадіях ІА та ІВ

А.В. Сакало

ДУ «Інститут урології НАМН України», м.Київ

Проаналізовано результати поліхіміотерапії (ПХТ) (схеми 3 РЕ, 4 РЕ та 3 РЕВ) у 47 хворих на семіному яєчка в стадіях ІА та ІВ. В якості предикторів прогресування розглянуті такі характеристики: вік хворих, розмір первинної пухлини, передопераційний рівень ХГТ та ЛДГ, категорія Т первинної пухлини, наявність інвазії в мережу яєчка (rete testis) та лімфоваскулярної інвазії, розміри заочеревинних метастазів до початку ПХТ та наявність резидуальної пухлини після ініціальної ПХТ. Прогностично несприятливими факторами прогресування в стадіях ІА та ІВ за даними монофакторного аналізу є: розмір заочеревинних метастазів, рівень ЛДГ перед орхіектомією, розмір первинної пухлини та наявність резидуальної пухлини після індукційної ПХТ, за даними мультифакторного аналізу – тільки розмір заочеревинних метастазів до початку ПХТ ($p = 0,044$).

Проведення ПХТ в стадіях ІА та ІВ характеризується помірно вираженою гострою токсичністю та задовільним показником 5-річної загальної виживаності на рівні 97,87%. ПХТ є альтернативою опроміненню та може розглядатись як лікування першої лінії.

На основі аналізу кривих Каплан–Майєра (за критеріями логранговим, Уїлкоксона та Тарона–Варе) встановлено так: пацієнти зі стадією Т₄, мають менший термін до появи рецидиву ніж стадіями Т₁-Т₃; вірогідність прогресування серед хворих в стадії ІВ вищій, ніж для стадії ІА; для підвищеного рівня ЛДГ характерна більша вірогідність прогресування та за наявності резидуальної пухлини після ПХТ прогресування виникає раніше. За критеріями Вальда та Хосмера–Лемешева встановлено, що статистично та прогностично значущими є три одноваріантні моделі прогресування: для розмірів заочеревинних метастазів, для рівня ЛДГ та для наявності резидуальної пухлини після ПХТ.

Ключові слова: семінома, фактори прогнозу, хіміотерапія, модель прогнозування.

За класифікацією TNM (7-е видання, 2014) до стадії ІА відносяться хворі на семіному яєчка з розмірами заочеревинних метастазів до 20 мм (категорія N₁), до стадії ІВ – при розмірах 20–50 мм (категорія N₂). За класифікацією IGCCCG семіному в стадіях ІА, ІВ відносять до пухлин із задовільним прогнозом. Стандартом лікування семіноми в стадіях ІА/ІВ є променева терапія на зоні регіонарного метастазування (в дозі 30–36 Гр). Поля опромінення включають парааортальні та іпсилатеральні здухвинні лімфовузли на боці ураження. При використанні променевої терапії показники 5-річної виживаності досягають 89–95%. У випадках прогресування при призначенні додаткової поліхіміотерапії (ПХТ) загальна канцер-специфічна виживаність складає до 99%. В якості альтернативи опроміненню можливо проведення ПХТ: 3 курси РЕВ (дисплатин, етопозид, блеомицин) або 3–4 курси РЕ [1–4, 6]. При монотерапії карбоплатином результати лікування дещо гірші порівняно з опроміненням та ПХТ [7, 8]. Проведення ПХТ пов'язано зі збільшенням ранньої токсичності лікування порівняно з опроміненням при практично однакових віддалених результатах.

Мета дослідження: вивчення результатів лікування семіноми в стадіях ІА та ІВ при використанні ПХТ 3 РЕ/4

РЕ/3 РЕВ та аналіз вірогідності прогресування на основі кривих Каплан–Майєра.

Побудова одноваріантних моделей прогресування методом бінарної логістичної регресії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період 2005–2014 рр. ПХТ отримали 47 хворих на семіному в стадіях ІА–ІВ (4 курси РЕ – у 17, 3 РЕ – у 18 та 4 РЕВ – у 12 випадках). Проліковано в стадії ІА 25 та в стадії ІВ – 22 хворих. Гістологічні препарати первинної пухлини переглядали в КМКОЦ для виключення домішок пухлин несеміномного походження. Відзначали, що найбільший розмір пухлини, проростання в мережу яєчка (rete testis), білкову оболонку, мультифокальний характер росту, наявність лімфоваскулярної інвазії. Об'єм обстеження складав: УЗД та КТ органів черевної порожнини та органів грудної клітки, визначали рівень пухлинних маркерів (АФП, ХГТ та ЛДГ) перед орхідектомією та в процесі моніторингу.

Результат розцінювали за критеріями RECIST (повна або часткова ремісія, стабілізація, прогресування).

Схема РЕВ включала: дисплатин – в дозі 20 мг/м², етопозид – 100 мг/м² та блеомицин по 30 мг (внутрішньовенно болюсно в 1, 8-й та 15-й дні з інтервалом 21 день між циклами). ПХТ проводили на фоні гіпергідратації, тривалістю не менше 3 год, застосовували антиеметичні засоби. Оцінювання токсичних проявів проводили згідно з критеріями ВООЗ (1–4-й ступінь).

Після лікування контрольні обстеження проводили наступним чином: протягом перших 3 років – 1 раз на 3 міс (КТ проводили двічі на рік), від 3 до 5 років – 1 раз на 6 міс та після 5 року – 1 раз на рік.

При статистичному обробленні використано метод бінарної логістичної регресії та проаналізовані одноваріантні моделі прогресування для кожного показника окремо. Статистичну значущість моделей та відносну важливість предиктора у моделі визначали за критерієм Вальда. Мірою точності моделі є показник AUC і статистика Хосмера–Лемешева, класифікацію проводили за точкою відсікання 0,5. В якості події для побудови графіків Каплан–Майєра розглянуто рецидив. Для тестування відмінностей застосовували критерії Уїлкоксона, логранговий та Тарона–Варе.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Діагностовано 5 прогресувань з 47 (10,6%): у 3 хворих поза зоною заочеревинного простору та в 2 випадках в зоні резидуальної пухлини. Термін спостереження складав 43,2 (5,2–80,4) міс. Правобічне ураження – 27 (57,4%) та лівобічне ураження діагностовано у 20 (42,6%).

Характеристика пацієнтів та схеми ПХТ наведені в таблиці.

Аналізуючи результати логістичної регресії встановлено, що статистично та прогностично значущими (за критеріями Вальда та Хосмера–Лемешева) є три одноваріантні моделі прогресування: для розмірів заочеревинних метастазів, для рівня ЛДГ та для наявності резидуальної пухлини після ПХТ. Так, для розмірів заочеревинних метастазів перед ПХТ: модель є статистично значущою ($Pr > Wald = 0,044$) та має прогностичну значущість ($Pr > Chi2 = 0,958$ та $AUC = 0,824$ – висока точність прогнозування).

Характеристика пацієнтів та схеми ПХТ

Дослідний фактор та схеми ПХТ	3 РЕ (n=18), n (%)	4 РЕ (n=17), n (%)	3 РЕВ (n=12), n (%)	Усього пацієнтів (n=47), n (%)
Вік хворих (роки)				
<30	10 (55,6)	11 (64,7)	7 (58,3)	28 (59,6)
>30	8 (44,4)			19 (40,4)
Розмір пухлини (мм)				
<40	8 (44,4)	11 (64,7)	7 (58,3)	26 (55,3)
>40		6 (35,3)	5 (41,7)	21 (44,7)
Передопераційний рівень ХГТ				
<норми	12 (66,7)	14 (82,4)	10 (83,3)	36 (76,6)
>норми	6 (33,3)	3 (17,6)	2 (16,7)	11 (23,4)
Стадія Т				
pT ₁	6 (33,3)	10 (58,8)	2 (16,7)	18 (38,3)
pT ₂	7 (38,8)	4 (23,5)	6 (50,0)	17 (36,2)
pT ₃		3 (17,6)	2 (16,7)	10 (21,3)
pT ₄	5 (27,7)		2 (16,7)	2 (4,2)
Лімфоваскулярна інвазія				
– присутня	3 (16,66)	4 (23,52)	5 (41,66)	12 (25,5)
– відсутня	15 (83,33)	13 (76,47)	7 (58,33)	35 (74,5)
Інвазія rete testis				
– присутня	5 (27,77)	7 (41,2)	2 (16,7)	14 (29,78)
– відсутня	13 (72,22)	10 (58,8)	10 (83,3)	33 (70,21)
Передопераційний рівень ЛДГ				
<норми	15 (83,33)	13 (76,47)	7 (58,33)	35 (74,46)
>норми	3 (16,66)	2 (11,76)	5 (41,66)	10 (21,27)
невизначений		2 (11,76)		2 (4,25)
Розмір метастазів до початку ПХТ (мм)				
< 20 (IIA)	16 (88,9)	6 (35,3)	3 (25)	25 (53,2)
20-50 (IIB)	2 (11,1)	11 (64,7)	9 (75)	22 (46,8)

Модель для рівня ЛДГ перед орхіектомією: є статистично значущою ($Pr > Wald = 0,017$) та має високу прогностичну значущість ($Pr > Chi2 = 0,984$ та $AUC = 0,938$ – відмінна точність прогнозування). Модель логістичної регресії для наявності резидуальної пухлини після ПХТ: є статистично значущою ($Pr > Wald = 0,005$) та має високу прогностичну значущість ($Pr > Chi2 = 0,995$ та $AUC = 0,952$ – відмінна точність прогнозування). Інші моделі за критерієм Вальда мають недостатню статистичну значущість.

Вік хворих складав 30,29 (23,5–40,0) років. За даними мультифакторного аналізу вік не впливає на частоту прогресування ($p=0,718$).

Розмір первинної пухлини складає в середньому 4,94 (2,30–10,50) см. За даними моноваріантного аналізу розмір первинної пухлини вірогідно впливає на частоту прогресування ($p=0,044$).

Рівень ХГТ перед видаленням пухлини був підвищений у 11 (23,4%) хворих і складав 37 (5–123) МО/мл. За даними монофакторного аналізу підвищення ХГТ не впливає на частоту прогресування ($p=0,346$).

Наявність лімфоваскулярної інвазії встановлено у 12 (25,5%) хворих. За даними мультифакторного аналізу наявність фактора вірогідно не впливає на частоту прогресування ($p=0,960$). Інвазія rete testis присутня у 14 (29,78%), відсутня у 33 (70,21%) хворих. При мультифакторному аналізі встановлено, що наявність інвазії на вірогідність прогресування не впливає ($p=0,14$).

Стадія T₁ встановлена у 18 (38,3%), T₂ – у 17 (36,2%), T₃ – у 10 (21,31%) та T₄ – у 2 (4,2%) хворих. При монофакторному аналізі встановлено, що вплив фактора на вірогідність прогресування є статистично не значущим ($p=0,411$). При порівнянні категорій T₂ з T₁; T₂ з T₃; T₂ з T₄ та T₃ з T₁ значення показника $p=0,296$; $0,152$; $2,51$ та $0,927$ відповідно.

Метастази до 20 мм (стадія IIA) діагностовано у 25 (53,19%) та 20–50 мм (стадія IIB) – у 22 (46,81%) хворих. При моно- та мультифакторному аналізі встановлено, що фактор вірогідно впливає на частоту прогресування ($p=0,0001$ та $p=0,044$ відповідно). Так, серед хворих зі стадією IIA за період спостереження не виявлено прогресування, в групі зі стадією IIB – діагностовано 5 випадків прогресування.

Рівень ЛДГ був підвищений у 12 (25,5%), в нормі – у 35 (74,5%) хворих. При монофакторному аналізі встановлено вірогідний вплив на частоту прогресування ($p=0,00043$), при мультифакторному – рівень ЛДГ не пов'язаний з вірогідністю прогресування ($p=0,973$).

Резидуальна пухлина після ПХТ виявлена у 9 з 47 хворих (19,14%), у цих хворих в 2 випадках діагностовано прогресування. При моноваріантному аналізі наявність резидуальної пухлини вірогідно пов'язана з прогресуванням ($p=0,0001$), при мультиваріантному аналізі – суттєво не впливає на ризик прогресії ($p=0,969$).

Таким чином, за даними мультифакторного аналізу вірогідно пов'язаними з підвищенням частоти прогресування виявляються тільки розмір заочеревинних метастазів до початку ПХТ ($p=0,044$).

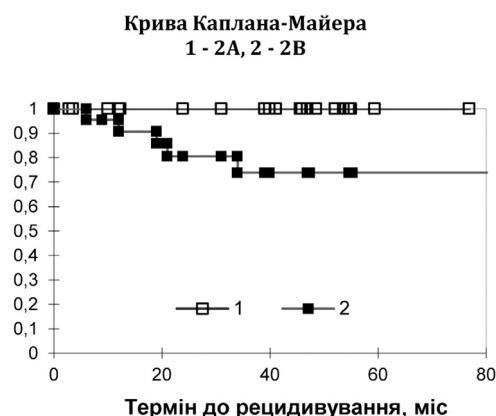
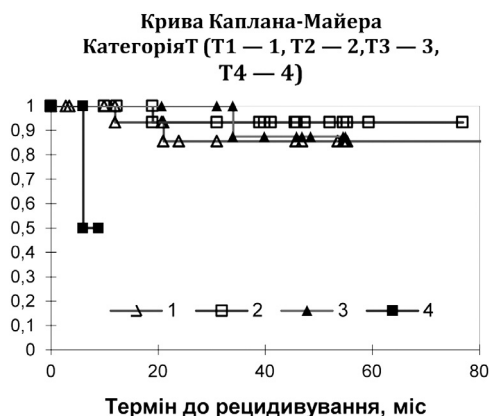
На основі кривих Каплан–Майєра проаналізовано терміни до прогресування та перевірена гіпотеза на еквівалентність кривих. Нижче наведено графіки для предикторів зі статистично вірогідними розбіжностями кривих. Так, для стадії T первинної пухлини та для розмірів заочеревинних метастазів графіки мали наступний вигляд (де 2A – розміри до 20 мм та 2B – 20–50 мм) графіки мають вигляд, наведений на мал. 1 та 2.

Значення тестових статистик (логранговий критерій = 21,9; критерій Уїлкоксона = 21,99 та критерій Тарона–Варе = 21,98) значно перевищують критичне значення (critical value = 7,815), що свідчить про статистично значущі розбіжності між графіками Каплан–Майєра для пацієнтів зі стадією T₄. Ці хворі мали менший термін до появи рецидиву.

Значення тестових статистик (логранговий критерій = 5,67 та критерій Уїлкоксона = 5,46) значно перевищують критичне значення (critical value = 3,84; $p=0,017$ та $p=0,019$), що свідчить про статистично значущі розбіжності. Крива виживаності для групи IIB проходить нижче кривої для групи IIA – вірогідність прогресування у відповідний проміжок часу серед хворих в стадії IIB вищий, ніж для стадії IIA.

Для рівня ЛДГ та для наявності резидуальної пухлини після ПХТ графіки мають вигляд, наведений на мал. 3, 4.

Значення тестових статистик (логранговий критерій = 7,87;



Мал. 1, 2. Графіки Каплан-Майєра для стадій Т первинної пухлини та для розмірів заочеревинних метастазів

критерій Уїлкоксона = 7,56 та критерій Тарона-Варе = 7,74) значно перевищують критичне значення (critical value = 3,84; $p=0,005$ та $p=0,006$), що свідчить про статистично значущі розбіжності. Для підвищеного рівня ЛДГ характерна більша вірогідність прогресування.

Значення тестових статистик (логранговий критерій = 15,26; критерій Уїлкоксона = 14,07 та критерій Тарона-Варе = 14,68) значно перевищують критичне значення (critical value = 3,84; $p=0,0001$), що свідчить про статистично значущі розбіжності. За наявності резидуальної пухлини після ПХТ прогресування виникає раніше.

Виявлено 9 (19%) резидуальних пухлин розмірами 10–35 мм. Через 21 та 34 міс у 2 випадках діагностували прогресію, з приводу чого додатково проведено 3 РЕ та опромінення в дозі 32 Гр. 7 хворих спостерігаються без ознак прогресування. У 3 випадках в стадії ПВ діагностовано метастази через 6, 12 та 19 міс. За локалізаціями: у 1 хворого – в ретрокруральних лімфовузлах, у 1 – заочеревинно в поєднанні з однобічним легенеvim ураженням та у 1 – однобічне легенеve ураження в поєднанні з метастазами в середостінні. У подальшому один хворий помер від прогресування. Показник 5-річної канцер-специфічної виживаності складає 97,87%.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Променева терапія була та залишається лікуванням першої лінії для хворих на семіному із задовільними результатами в стадіях ПА та ПВ. Безрецидивна виживаність складає 85–90% та дещо вища в стадії ПА порівняно з ПВ. Після променевого лікування відзначено збільшення кількості вторинно-індукованих пухлин в зоні опромінення, що є додатковим аргументом для пошуку альтернативних шляхів лікування [16]. Ризик розвитку цих пухлин зберігається протягом 35 років після лікуван-

ня і є вищим серед молодших пацієнтів [1, 5, 11, 12, 15].

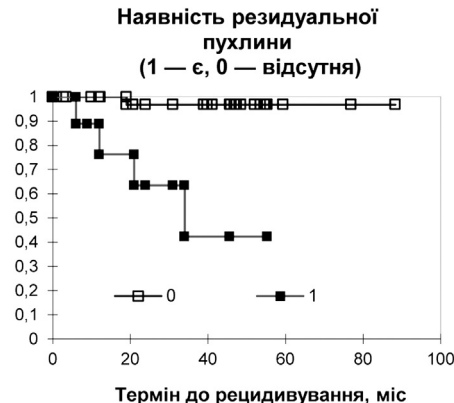
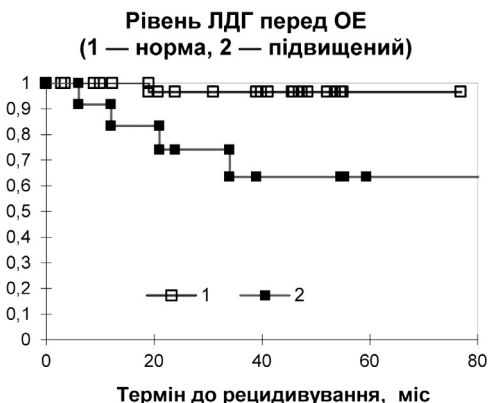
До відомих ускладнень ПХТ відносяться: ризик розвитку лейкемії, нефротоксичність, ототоксичність, периферійні нейропатії, ризик кардіоваскулярних захворювань та порушення фертильності (приблизно 50–80% хворих мають шанс на покращання фертильності протягом 5–6 років після ПХТ) [13, 14, 17, 18].

Публікації стосовно результатів ПХТ в стадіях ПА–ПВ підтверджують високий рівень виживаності. Результати лікування після ПХТ при співставленні з опроміненням практично однакові [8–10]. Монотерапія карбоплатином в стадіях ПА–ПВ не може вважатися альтернативою променевоmu лікуванню, оскільки рівень прогресувань значно вищий (до 18% за 3-річний термін). В якості перспективних напрямів в лікуванні розглядається поєднання карбоплатини з опроміненням із суттєвим зменшенням променевого навантаження.

Таким чином, ПХТ в лікуванні семіноми в стадіях ПА та ПВ може розглядатися як альтернатива променевоmu лікуванню.

ВИСНОВКИ

1. ПХТ за схемами 3 РЕ/4 РЕ/3 РЕВ, враховуючи показник 5-річної загальної виживаності на рівні 97,87%, є альтернативою опроміненню в стадіях ПА та ПВ семіноми та може розглядатися як лікування першої лінії.
2. Проведення ПХТ в стадіях ПА та ПВ дозволяє уникнути пізніх ускладнень променевого лікування – розвитку вторинно-індукованих пухлин та характеризується помірно вираженою гострою токсичністю.
3. Прогностично несприятливими факторами прогресування в стадіях ПА та ПВ за даними монофакторного аналізу є: розмір заочеревинних метастазів, рівень ЛДГ перед орхієктомією, розмір первинної пухлини та наявність резидуальної пухлини після індукційної ПХТ. За даними мультифакторного аналізу – тільки розмір заочеревинних метастазів до початку ПХТ.



Мал. 3, 4. Графіки Каплан-Майєра для рівня ЛДГ та для наявності резидуальної пухлини після ПХТ

Результаты лечения семиномы яичка в стадиях IIA и IIB
А.В. Сакало

Проанализированы результаты ПХТ (схемы 3 PE, 4 PE и 3 PEB) у 47 больных семиномой яичка в стадиях IA и IIB. В качестве предикторов прогрессирования рассмотрены следующие характеристики: возраст больных, размер первичной опухоли, предоперационный уровень ХГТ и ЛДГ, категория T первичной опухоли, наличие инвазии в сеть яичка (rete testis) и лимфоваскулярной инвазии, размеры забрюшинных метастазов до начала ПХТ и наличие резидуальной опухоли после инициальной ПХТ.

Прогностически неблагоприятными факторами прогрессирования в стадиях IIA и IIB по данным монофакторного анализа являются: размер забрюшинных метастазов, уровень ЛДГ перед орхиэктомией, размер первичной опухоли и наличие резидуальной опухоли после индукционной ПХТ. По данным мультифакторного анализа только размер забрюшинных метастазов до начала ПХТ ($p=0,044$). Проведение ПХТ в стадиях IIA и IIB характеризуется умеренно выраженной острой токсичностью и удовлетворительным показателем 5-летней общей выживаемости на уровне 97,87%. ПХТ является альтернативой облучения и может рассматриваться как лечение первой линии.

На основе анализа кривых Каплана–Мейера (по критериям логранговым, Уилкоксона и Тарона–Варе) установлено следующее: пациенты со стадией T4, имеют меньший срок до появления рецидива, чем со стадиями T1–T3; вероятность прогрессирования среди больных в стадии IIB выше, чем для стадии IIA; для повышенного уровня ЛДГ характерна большая вероятность прогрессирования и при наличии резидуальной опухоли после ПХТ прогрессирование возникает раньше.

По критериям Вальда и Хосмера–Лемешева установлено, что статистически и прогностически значимыми являются 3 одновариантные модели прогрессирования: для размеров забрюшинных метастазов, для уровня ЛДГ и для наличия резидуальной опухоли после ПХТ.

Ключевые слова: семинома, факторы прогноза, химиотерапия, модель прогнозирования.

Treatment results in patients with Stage IIA and IIB seminoma of testis
A. V. Sakalo

We analyzed results of chemotherapy (ChT) (3 PE, 4 PE, 3 PEB) in 47 patients with seminoma of testis Stages IIA and IIB. As predictors of progression we evaluated the following parameters: age of patients, size of the primary tumor, preoperative level of hHG and LDG, category pT of primary tumor, invasion of rete testis and lymphovascular invasion, size of the retroperitoneal metastases prior to ChT and persistence of residual tumor after initial ChT.

Univariate analysis yielded the unfavorable factors of progression in patients with Stage IIA and IIB seminoma of testis such as: size of retroperitoneal metastases, LDG level prior to orchidectomy, size of primary tumor and residual tumor after induction ChT. Based on multivariate analysis only size of retroperitoneal metastases prior to ChT ($p=0,044$) has an impact on progression.

The chemotherapy in patients with State IIA and IIB has moderate acute toxicity with 97.9% 5-years overall survival. Chemotherapy is an alternative to radiotherapy in this group of patients and can be considered a first-line treatment.

Based on Kaplan-Meier analysis (log-rank, Wilcoxon, Tarone-Ware criteria) we postulate that patients with pT4 with shortest interval to relapse compared to pT1-pT3. Risk of progression in Stage IIB is higher compared to Stage IIA; elevated LDG is a feature of more probable for progression, and with residual tumor after ChT the progression happen earlier.

As per Wald and Hosmer-Lemeshov statistics, we found that three univariate models of progression three are prognostically valid, namely, the size of retroperitoneal metastases, level of LDG and presence of residual tumor after ChT.

Key words: seminoma, prognostic factors, chemotherapy, prediction model.

Сведения об авторе

Сакало Анатолий Валериевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 424-13-29. E-mail: anatoliisakalo@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Classen J. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: Final report of a prospective multicenter clinical trial / J. Classen, H. Schmidberger, C. Meisner, [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2003. – V. 21. – P. 1101–1106.
2. Chung PW. Stage II testicular seminoma: Patterns of recurrence and outcome of treatment / PW. Chung, MK. Gospodarowicz [et al.] // Eur. Urol. – 2004. – V. 45. – P. 754–759.
3. Gholam D. Advanced seminoma: Treatment results and prognostic factors for survival after first-line, cisplatin-based chemotherapy and for patients with recurrent disease: A single-institution experience in 145 patients / D. Gholam, K. Fizazi, M.J. Terrier-Lacombe [et al.] // Cancer. – 2003. – V. 98. – P. 745–752.
4. Arranz Arija JA. E400P in advanced seminoma of good prognosis according to the international germ cell cancer collaborative group (IGCCCG) classification: The Spanish Germ Cell Cancer Group experience / JA. Arranz Arija, X. Garcia del Muro, J. Guma [et al.] // Ann. Oncol. – 2001. – V. 12. – P. 487–491.
5. Zagars GK. Mortality after cure of testicular seminoma / GK. Zagars, MT. Ballo, AK. Lee [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2004. – V. 22. – P. 640–647.
6. Incrocci L. Treatment outcome, body image, and sexual functioning after orchidectomy and radiotherapy for stage I-II testicular seminoma / L. Incrocci, WC. Hop, A. Wijnmaalen [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2002. – V. 53. – P. 1165–1173.
7. Krege S. Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma: A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG) / S. Krege, C. Boergemann, R. Baschek [et al.] // Ann Oncol. – 2006. – V. 17. – P. 276–280.
8. Bokemeyer C. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: A pooled analysis of two randomised trials / C. Bokemeyer, C. Kollmannsberger [et al.] // Br J Cancer. – 2004. – V. 91. – P. 683–687.
9. Culine S. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: A randomized trial of the Genitourinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP) / S. Culine, P. Kerbrat, A. Kramar [et al.] // Ann Oncol. – 2007. – V. 18. – P. 917–924.
10. Kondagunta GV. Etoposide and cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors / GV. Kondagunta, J. Bacik [et al.] // J Clin Oncol. – 2005. – V. 23. – P. 9290–9294.
11. Richiardi L. Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: A pooled analysis between 13 cancer registries / L. Richiardi, G. Scelo, P. Boffetta [et al.] // Int J Cancer. – 2007. – V. 120. – P. 623–631.
12. Travis LB. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: Focus on long-term survivors / LB. Travis, SD. Fossa [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2005. – V. 97. – P. 1354–1365.
13. van den Belt-Dusebout AW. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer / AW. van den Belt-Dusebout, R. de Wit, JA. Gietema [et al.] // J Clin Oncol. – 2007. – V. 25. – P. 4370–4378.
14. Travis LB. Treatment-associated leukemia following testicular cancer / LB. Travis, M. Andersson, M. Gospodarowicz [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2000. – V. 92. – P. 1165–1171.
15. Robinson D. Mortality and incidence of second cancers following treatment for testicular cancer / D. Robinson, H. Moller, A. Horwich // Br J Cancer. – 2007. – V. 96. – P. 529–533.
16. Schairer C. Comparative mortality for 621 second cancers in 29356 testicular cancer survivors and 12420 matched first cancers / C. Schairer, M. Hisada, BE. Chen [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2007. – V. 99. – P. 1248–1256.
17. Huyghe E. Fertility after testicular cancer treatments: Results of a large multicenter study / E. Huyghe, T. Matsuda, M. Daudin [et al.] // Cancer. – 2004. – V. 100. – P. 732–737.
18. van den Belt-Dusebout AW. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer / AW. van den Belt-Dusebout, J. Nuver, R. de Wit [et al.] // J Clin Oncol. – 2006. – V. 24. – P. 467–475.

Статья поступила в редакцию 28.10.2015