

# Сохранение фертильности у больных опухолями яичка

## Fertility preservation in patients with testicular cancer

V.Y. Startsev, I.A. Korneev

In this article we present the current evidence to fertility preservation possibilities in patients with germ cell testicular tumors (GCTT). GCTTs are nowadays most common in European men in the age of 15-40 years, overall in 1% of fertile men and are often develop in connection with cryptorchidism and hypospadias.

We have performed the literature analysis with regard of collection and preservation of sperm in modern clinical practice. It is well known, that reproductive function is a subject to substantial changes during every treatment stage in this group of patients. Informative support concerning fertility disturbances is considered by many authors to be very important. Given the modern state of cryobiology and issued modern guidelines, it is advisable to use the semen cryoconservation before the beginning of treatment, although this is being accepted only by one third of patients. It is stated, that sperm preservation methods are by far not perfect. Semen biobanking should be improved to facilitate the preservation of reproductive potential in patients with aggressive tumors, as well as oncological alertness of physicians and patients and consecution in the implementation of modern guidelines should play a dominant role.

**В.Ю. Старцев<sup>1</sup>, И.А. Корнеев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГБОУ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии,

<sup>2</sup>ГБОУ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии

**Н**а сегодняшний день известно, что герминогенные опухоли яичка (ГОЯ) наиболее распространены среди мужчин европейской расы в возрасте 15-40 лет, встречаются у 1% субфертильных мужчин и сочетаются с крипторхизмом и гипоспадией [1]. В странах Европы наибольшие показатели заболеваемости ГОЯ отмечены в Дании и Норвегии (10 на 100 тыс. жителей), наименьшие – в Финляндии и странах Балтии (2 на 100 тыс. жителей) [2]. По данным Н.А. Лопаткина и соавт. в России заболеваемость ГОЯ составляет 0,5% всех злокачественных новообразований (ЗНО) у мужчин и 4,1% от числа ЗНО органов мочеполовой системы (0,92 на 100 тыс. жителей) [3].

Стандартная тактика лечения больных ГОЯ I клинической стадии заключается в проведении орхифунгулэктомии (ОФЭ), в комбинации лучевой терапии (ЛТ) с химиотерапией (ХТ) (при семиномах) или 2-х курсов ХТ по схеме ВЕР: блеомицин, этопозид, цисплатин (при несеминозных опухолях). С. Nord и соавт. и другие европейские исследователи подтверждают, что 50-80% больных подвергаются ХТ без показаний, при этом у них отмечаются снижение фертильности, проявляются нейро-, рено-, ото- и кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов [4]. Показатель общей выживаемости этих пациентов достигает 95%, но безрецидивная выживаемость в этой группе пациентов с учетом степени риска опухоли, составляет 20% [4]. В свою очередь, рецидив опухоли требует повторных курсов агрессивной терапии.

Качество эякулята при ГОЯ постепенно снижается еще до установления диагноза, но ОФЭ, как первый этап лечения больных, и последующая адъювантная ХТ увеличивают риск азооспермии [5]. Также отмечается дисфункция клеток Лейдига и в контралатеральном яичке, что влияет на развитие гипогонадизма. Состав спермы претерпевает значительные изменения после проведения курсов химио- или лучевой терапии на область ретроперитонеальных лимфатических узлов [4]. После проведения ЛТ отмечаются необратимые изменения: при суммарной очаговой дозе (СОД) свыше 4 Гр – поражение герминогенных клеток, при СОД – 16-18 Гр (в случае карциномы in situ яичка) – стерильность, при СОД свыше 20 Гр – необратимое поражение клеток Лейдига [6].

Следует признать, что во многих российских клиниках курсы ХТ зачастую проводятся без учета динамики опухолевых маркеров и стадии опухолевого процесса. После удаления пораженного опухолью яичка в стационаре общего профиля больной оказывается у онколога спустя 1,5-2 месяца, что нарушает преемственность оказания специализированной помощи, меняя схему, сроки адъювантного лечения и, соответственно, ухудшая прогноз развития неоплазии. Российскими онкологами в ходе лечения не всегда учитывается динамика размеров забрюшинных лимфатических узлов и, «для надежности», при ГОЯ I стадии назначаются дополнительные (4 и более) курсы ХТ. Стремление продлить жизнь больному высокоагрессивным онкологическим заболеванием понятна, хотя подобное лечение не

входит в протокол стандартизированных клинических рекомендаций. Насколько при этом ведется учет сохранения фертильности пациента в ходе лечения, в соответствии с современными клиническими рекомендациями EAU?

Механизмы снижения фертильности при ГОЯ описаны N.J. van Casteele и соав. и включают в себя стресс, повышенную выработку бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГЧ), нарушения метаболизма и питания (дефицит витаминов и микроэлементов), опухолевую интоксикацию, токсическое воздействие цитокинов на сперматогенез [7].

В 2007 г. группой авторов были подробно описаны прогностические факторы восстановления фертильности у больных ГОЯ, основанные на состоянии репродуктивной системы до начала лечения и зависящие от степени распространенности первичной опухоли [8]. По результатам исследования этих авторов, ни одного случая азооспермии не было отмечено после парааортальной ЛТ при семиноме I стадии, а у 64%-80% пациентов после лечения карбоплатином была констатирована нормозооспермия.

Эти положения скорректированы в 2015 г. E.J. Pietzak 3rd и соавт., L. Saropescchia и соавт и в 2016 г. J.M. Hotaling и соавт. сделаны следующие выводы: 1) все пациенты с ГОЯ, перенесшие ХТ, состоят в группе риска временного или постоянного бесплодия, что наиболее часто проявляется после карбоплатина (а именно после наиболее часто используемой схемы «Карбоплатин АУС 7»); 2) изменения общего числа спермиев у больных ГОЯ определяются возрастом и стадией опухоли (II или III, [9-11]).

Официально признанными вариантами возможности зачатия у больных ГОЯ, согласно Рекомендациям EAU-2015, являются: криоконсервация спермы пациента до начала лечения, криоконсервация + заместительная гормональная терапия после удаления обоих яичек (при 2-сторонних опухолях) [12]. В России процедура ЭКО у больных ГОЯ нормативно одобрена Приказом Министерства здравоохранения и социаль-

ного развития от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях их применению» [13]. Тем не менее, большинство врачей продолжают рекомендовать своим пациентам попытки зачатия естественным путем после завершения курса/ов ХТ или комбинированного лечения (ХЛТ) [14, 15].

«Возможен ли иной подход, помимо консервации сперматозоидов?» – задают вопрос ряд онкологов. Ведь далеко не всегда в случае запущенной опухоли яичка у лечащего врача возникает мысль о направлении пациента в банк спермы для сдачи эякулята, а не только для выполнения специализированного обследования. В соответствии с Рекомендациями EAU-2015, при проведении лечения больному ГОЯ, рекомендовано использование контрацепции в период проведения ХТ и в течение 6 месяцев после ее окончания [12].

Остается неизученным вопрос о воздействии ХТ на генетический материал сперматозоидов, формирующихся из герминогенных клеток после перенесенного лечения. Имеются сведения об увеличении после ХТ доли сперматозоидов с фрагментацией ДНК, что может свидетельствовать не только о снижении их оплодотворяющей способности, но и предполагать наличие дефектов, способных оказать негативное влияние на развитие эмбриона, вероятность наступления и течения беременности и формирование органов и систем плода [16]. Кроме того, действие химиотерапевтических агентов может негативно сказаться на функции добавочных половых желез, что может препятствовать созданию условий для продвижения сперматозоидов [17].

Почему же сами мужчины редко обращаются к врачу для сохранения сперматозоидов перед началом лечения? Y. Novau и соавт. считают, что причина этой проблемы заключается в недостатке информации у пациентов, относительно молодом их возрасте (обеспокоенность и нежелание обсуждать вопросы фертильности), а также в связи с недостатком их сексуального опыта [18].

Впервые о возможности сохране-

ния подвижности сперматозоидов после их замораживания и оттаивания сообщил Spalancanni в 1776 г. В середине XIX в. сформировалась идея о хранении сперматозоидов для размножения скота. Примерно в тот же период времени широко обсуждалась идея о замораживании сперматозоидов солдат, чтобы в случае их гибели на войне жены могли родить от них детей.

Разработка методов криоконсервации сперматозоидов с позиций научного подхода началась в первой половине XX в., когда был внедрен первый криопротектор глицерин, способный защитить и сохранить функции сперматозоидов при их замораживании. Эту особенность глицерина обосновал в 1912 г. русский ученый-ботаник Н.А. Максимов, что послужило основной развитию науки, известной сегодня как «криобиология». В 1954 г. появилось первое сообщение об успешном оплодотворении и индукции беременности с помощью криоконсервированных сперматозоидов [19].

Сегодня известно, что в данном направлении остается много «белых пятен». После криоконсервации качественный состав эякулята претерпевает определенные изменения: число прогрессивно подвижных сперматозоидов снижается на 31%, сперматозоидов с нормальной морфологией – на 37%, а митохондриальная активность спермиев – на 36% [20]. Отчасти это объясняется тем, что используемые техники криоконсервации не являются совершенными.

Сперматозоиды хранятся в микросферах или помещаются в микроконтейнеры [21]. Разнообразные повреждения клеток отмечаются при их заготовке и хранении: при замораживании формирование кристаллов льда и клеточная дегидратация приводят к разрыву клеточных мембран [22] и при размораживании – изменение морфологии, снижение подвижности и уменьшение жизнеспособности сперматозоидов, повреждение их ДНК, контаминация микроорганизмами, высокая концентрация свободных радикалов [23, 24]. Тем не менее, именно криоконсервация остается наиболее

надежным и доказанным методом сохранения свойств спермы для пациента, больного ГОЯ.

Согласно данным P.M. Petersen и соавт. и K.D. Jacobsen и соавт., а также Рекомендациям EAU-2015, после выявления ГОЯ больных следует информировать о возможности криоконсервации спермы, которую предпочтительно провести до ОФЭ, но в любом случае до начала проведения ХТ [5, 25]. При двусторонней ОФЭ, а также при низком уровне общего тестостерона, после оказания специализированной онкологической помощи, необходима пожизненная тестостерон-заместительная терапия [26]. Необходимо помнить, что цель криоконсервации эякулята – его последующее использование в про-

грамме вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (Рекомендации EAU-2015: уровень достоверности – 1b).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных наблюдений показывают, что криосохранение спермы перед началом лечения у мужчин, больных ГОЯ, применяется редко. Кроме того, использование криосохраненных образцов с репродуктивными целями минимизировано, а сами методики сохранения сперматозоидов далеки от совершенства. Необходимо улучшать деятельность банков спермы для сохранения репродуктивного потенциала пациентов с агрессивной опухолью.

Перед началом лечения пациентам репродуктивного возраста следует проводить оценку фертильной функции, включая уровни тестостерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а также качество спермограммы.

Опухоль яичка – грозное заболевание у пациентов репродуктивного возраста. Наилучшей профилактикой опухоли яичка остается онкологическая настороженность врачей, сопровождающаяся обучением пациентов самодиагностике; активная диагностика заболеваний органов мошонки у подростков и мужчин молодого возраста; внимательное следование рекомендациям EAU при выявлении ГОЯ. ■

## Резюме:

В статье представлено современное состояние проблемы сохранения репродуктивной функции у больных герминогенными опухолями яичка. Проведен анализ литературных источников, в которых освещаются вопросы сбора и хранения сперматозоидов в условиях современной клинической практики. Известно, что репродуктивная функция больных герминогенными опухолями яичка претерпевает значительные изменения после любого из этапов комплексного лечения. В исследованиях зарубежных авторов подчеркивается необходимость информирования пациентов с опухолями яичка о возможном нарушении фертильности после оказания им специализированной медицинской помощи. В соответствии с современными клиническими рекомендациями целесообразным является использование криоконсервации спермы до начала лечения, однако подобный путь предпочитают не более трети больных. В настоящее время методики сохранения сперматозоидов пока далеки от совершенства. Для сохранения репродуктивного потенциала больных с агрессивной опухолью яичка целесообразно улучшать деятельность банков спермы, сохранять онкологическую настороженность врачей и самих пациентов, а также неуклонно следовать европейским клиническим рекомендациям.

**Ключевые слова:** герминогенные опухоли яичка, фертильность, банк спермы, криоконсервация.

**Key words:** germinogenic tumors, fertility, sperm bank, cryoconservation.

## ЛИТЕРАТУРА

- Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G. Fertility and offspring sex ratio of men who develop testicular cancer: a record linkage study. // Hum Reprod. 2000. Vol. 15, N. 9. P. 1958-1961.
- Maase von der H, Giwercman A, Skakkebaek NE. Radiation treatment of carcinoma-in-situ of testis. // Lancet. 1986. Vol. 15, N. 1. P. 624-625.
- Лопаткин Н.А., Пугачёв А.Г., Аполихин О.А. Урология: учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 520 с.
- Nord C, Bjørto T, Ellingsen D. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. // Eur Urol. 2003. Vol. 44, N. 3. P. 322-328.
- Petersen PM, Hansen SW. The course of long-term toxicity in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous germ-cell cancer. // Ann Oncol. 1999. Vol. 10, N. 12. P. 1475-1483.
- Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? // Lancet Oncol. 2005. Vol. 6, N. 4. P. 209-218.
- Casteren van NJ, Linden van der GH, Hakvoort-Cammel FG. Effect of childhood cancer treatment on fertility markers in adult male long-term survivors. // Pediatr Blood Cancer. 2009. Vol. 52, N. 1. P. 108-112.
- Trottmann M, Becker AJ, Stadler T. Semen quality in men with malignant diseases before and after therapy and the role of cryopreservation. // Eur Urol. 2007. Vol. 52, N. 2. P. 355-367.
- Pietzak EJ 3rd, Tasian GE, Tasian SK. Histology of Testicular Biopsies Obtained for Experimental Fertility Preservation Protocol in Boys with Cancer. // J Urol. 2015. Vol. 194, N. 5. P. 1420-1424.
- Caponecchia L, Cimino G, Sacchetto R. Do malignant diseases affect semen quality? Sperm parameters of men with cancers. // Andrologia. 2015. doi: 10.1111/and.12451.
- Hotaling JM, Patel DP, Vendryes C. Predictors of sperm recovery after cryopreservation in testicular cancer // Asian J Androl. 2016. Vol. 18, N. 1. P. 35-38.
- EAU Guidelines on Testicular Cancer. URL <http://uroweb.org/guideline/testicular-cancer> (дата обращения: 08.01.2016).
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» URL <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70218364/> (дата обращения: 08.01.2016).
- Casteren van NJ, Dohle GR, Romijn JC. Semen cryopreservation in pubertal boys before gonadotoxic treatment and the role of endocrinologic evaluation in predicting sperm yield. // Fertil Steril. 2008. Vol. 90, N. 4. P. 1119-1125.
- Soda T, Okubo K, Ichioka K. Sperm cryopreservation for cancer patients: 5-year experience in a private hospital in Japan. // Hinyokika Kyo. 2009. Vol. 55, N. 1. P. 9-13.
- Spermon JR, Ramos L, Wetzels AM. Sperm integrity pre- and post-chemotherapy in men with testicular germ cell cancer. // Hum Reprod. 2006. Vol. 21, N. 7. P. 1781-1786.
- Long CJ, Ginsberg JP, Kolon TF. Fertility Preservation in Children and Adolescents with Cancer. // Urology. 2016. doi: 10.1016/j.urol.2015.10.047.
- Hovav Y, Dan-Goor M, Yaffe H, Almogor M. Electroejaculation before chemotherapy in adolescents and young men with cancer. // Fertil Steril. 2001. Vol. 75, N. 4. P. 811-813.
- Bunge RG, Sherman JK. Frozen human semen. // Fertil Steril. 1954. Vol. 5, N. 2. P. 193-194.
- Ochkur SI, Kopeika EF, Suraj PF, Grishchenko VI. The influence of cryopreservation on parameters of energetic metabolism and motility of fowl spermatozoa. // Cryobiology. 1994. Vol. 31, N. 3. P. 239-244.
- Bahadur G, Ling KL, Hart R. Semen production in adolescent cancer patients. // Hum Reprod. 2002. Vol. 17, N. 10. P. 2654-2656.
- Donnelly ET, McClure N, Lewis SE. Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. // Fertil Steril. 2001. Vol. 76, N. 5. P. 892-900.
- Agarwal A, Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. // BJU Int. 2005. Vol. 95, N. 4. P. 503-507.
- Desrosiers P, Légaré C, Leclerc P, Sullivan R. Membranous and structural damage that occur during cryopreservation of human sperm may be time-related events. // Fertil Steril. 2006. Vol. 85, N. 6. P. 1744-1752.
- Jacobsen KD, Fossá SD, Bjørto TP. Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy. // Eur Urol. 2002. Vol. 42, N. 3. P. 229-238.
- Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. // Hum Reprod Update. 2004. Vol. 10, N. 5. P. 409-419.



Межрегиональная  
общественная организация  
«Интернет форум урологов»



НИИ урологии  
им. Н.А. Лопаткина



Гиссенский университет  
имени Юстуса Либиха,  
Гиссен, Германия

# ПРЕДСТАВЛЯЮТ

совместную дистанционную образовательную программу  
«Андрология»

- Адаптированная версия сертификационного цикла андрологов Германии
- Три независимых модуля по 144 часа
- Выдача документов установленного образца
- Дистанционное обучение без отрыва от работы
- В программе участвуют лекторы из России, Германии, Австрии, Голландии

**Стань настоящим андрологом!**

Дополнительная информация:

[www.UroEdu.ru](http://www.UroEdu.ru)

