

## Бесплодие как аспект качества жизни онкологических больных

А.А. Костин<sup>1</sup>, А.Д. Каприн<sup>1</sup>, А.В. Семин<sup>1</sup>, Д.П. Круглов<sup>2</sup>, А.А. Даниелян<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГУ РНЦР Росмедтехнологий, Москва; <sup>2</sup>Межклиническое отделение андрологии ММА им. И.М. Сеченова; <sup>3</sup>ФГУ 442 ОБКГ ЛенВО, Санкт-Петербург

### INFERTILITY AS AN ASPECT OF QUALITY OF LIFE IN CANCER PATIENTS

A.A. Kostin<sup>1</sup>, A.D. Kaprin<sup>1</sup>, A.V. Semin<sup>1</sup>, D.P. Kruglov<sup>2</sup>, A.A. Danielyan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian Cancer Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow; <sup>2</sup>Interclinical Andrology Department, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; <sup>3</sup>District Military Clinical Hospital No. 442, Leningrad Command, Saint Petersburg

*The paper analyzes the medical and social aspects of infertility in patients diagnosed as having cancer. It provides the populational characteristics of the patients seeking medical advice for infertility. An attempt has been made to study their life history to find out the possible causes of the disease.*

**Key words:** infertility, reproductive health, cancer patients

#### Введение

В настоящее время проблема бесплодия и репродуктивного здоровья является одной из самых важных задач, на решение которой направлены стремления мирового медицинского сообщества. По определению ВОЗ, репродуктивное здоровье отражает состояние репродуктивной системы и связанных с ней процессов и функций на протяжении всей жизни человека. Это означает, что человек способен вести полноценную и безопасную половую жизнь, может иметь детей и самостоятельно решать, иметь или не иметь их, а если иметь, то когда и сколько. Сегодня прослеживается тенденция к снижению уровня репродуктивного здоровья. Помимо низкого суммарного коэффициента рождаемости, снижение уровня репродуктивного здоровья населения обусловлено и ростом онкологических заболеваний.

Злокачественные новообразования являются медико-социальной проблемой современного общества. Сегодня в России зарегистрировано 2,5 млн онкологических больных, что составляет 1,6%.

Особое беспокойство вызывает уровень онкологических заболеваний в социально значимом возрасте до 45 лет, в структуре которых отмечен рост заболеваемости раком молочной и щитовидной желез, гемобластомами. Так, каждый 6-й онкологический диагноз в возрастной категории 15—24 года — это лимфогранулематоз, 38% заболевших раком молочной железы — женщины в возрасте до 49 лет.

Использование новых технологий в онкологии позволило значительно повысить выживаемость пациентов со злокачественными новообра-

зованиями, что повлекло за собой появление новых проблем, в частности желание реализовать свою репродуктивную функцию. Так, 78% мужчин, обращающихся по поводу лечения онкозаболеваний, хотели бы иметь в будущем детей, но только у 20—50% перенесших комбинированное лечение по поводу рака показатели сперматогенеза через 2—3 года восстанавливаются до пределов, достаточных для зачатия. У остальной части пациентов развивается бесплодие.

К сожалению, в России все еще доминируют сформировавшиеся стереотипы традиционной медицины, накладывающие табу на реализацию репродуктивной функции у больных, перенесших рак. Напротив, в развитых странах проблема репродукции у онкологических больных успешно решается с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Так, Общество клинических онкологов США (ASCO) разработало методические рекомендации «Сохранение фертильности у онкологических больных» (Fertility Preservation in People Treated for Cancer, 2005).

Нами сделана попытка проанализировать медицинские и социальные аспекты бесплодия применительно к пациентам с диагнозом «рак».

#### Социальные аспекты бесплодия

Мы также попытались выяснить популяционную характеристику пациентов, обращающихся с проблемой бесплодия. Нами были взяты несколько показателей, такие как возраст пациентов, профессия, стаж семейной жизни и планирование беременности. При исследовании 581 пациента с жалобами на бесплодный брак, обратившегося в период с 2005 по 2006 г., были получены следующие данные. Преобладали в основ-

ном пациенты молодого возраста (20—39 лет — 61%) (табл. 1), при этом основной контингент составляли работники умственного труда, что может быть связано с гиподинамией, чрезмерными эмоциональными нагрузками, вызывающими нарушения в репродуктивной системе (табл. 2). Кроме того, следует отметить, что основное число пациентов обращаются к специалистам после года репродуктивной семейной жизни (табл. 3).

На основании этой информации мы считаем необходимым проведение профилактических мероприятий, способствующих улучшению репродуктивной функции и включающих в себя просветительскую работу с населением и разработку программ ранней диагностики infertility.

Таблица 1. *Распределение пациентов по возрастным группам*

Возраст, годы	Число пациентов, %
20—29	27,2
30—39	54,7
40—49	15,6
50—59	2,2
60—69	1
≥70	—

Таблица 2. *Распределение пациентов в зависимости от профессии*

Профессия	Число пациентов, %
Военнослужащие	8,2
Служащие	73,5
Рабочие	8,4
Водители	4,1
Неработающие	6,0

Таблица 3. *Распределение пациентов в зависимости от срока репродуктивной семейной жизни*

Стаж семейной жизни (планирование беременности), годы	Число пациентов, %
0—2	52,3
2—5	31,2
5—10	13,2
> 10	3,05

**И этиопатогенезу бесплодия**

Статистические данные о частоте бесплодия достаточно условные. Тем не менее принято считать, что с этой проблемой сталкиваются от 10 до 20% всех супружеских пар. Значительную часть среди них занимают пары с так называемым бесплодием неясного генеза. В подобных ситуациях фертильность оказывается нарушенной, несмотря на незначительные изменения в спермограмме у мужчины.

Нами был изучен анамнез жизни для выяснения возможных причин развития бесплодия.

В период с 2005 по 2006 г. к нам обратились 470 пациентов без первичного бесплодия и 74 — с вторичным бесплодием.

В 42,3% случаев нарушение сперматогенеза было связано с перенесенными заболеваниями (табл. 4).

Как видно из табл. 4, инфекционные агенты, гормональные препараты и аутоиммунные заболевания оказывают выраженное токсическое воздействие на сперматогенный эпителий, что приводит к нарушению репродуктивной функции у мужчин. Необходимо отметить, что хирургическое вмешательство на органах репродуктивной сферы также может вызывать нарушение фертильности, а такие состояния, как фимоз, стриктура уретры, могут вызывать относительное снижение фертильности. Безусловно, невозможно со стопроцентной уверенностью утверждать о влиянии той или иной причины на развитие бесплодия, тем не менее необходимо помнить о них при обследовании пациентов с infertility.

**Бесплодие у онкологических больных**

Как уже было сказано выше, значение репродуктивной функции для больных, перенесших онкологический процесс, год от года возрастает.

Безусловно, основной нозологией рака для мужчин в данном аспекте являются тестикулярный рак и лимфома Ходжкина. Выживаемость при лечении этих заболеваний достаточно высока, и страдают им пациенты репродуктивного возраста.

Корреляция бесплодия и рака осуществляется по нескольким направлениям.

1. При обнаружении злокачественных опухолей, таких как ходжкинская лимфома, тестикулярный и эндокринный рак, необходимо помнить: бесплодие может предшествовать диагнозу рак. В некоторых случаях плохая фертильность прослеживалась за 2 года до выявления рака яичка. Несмотря на то что только в 1—3% случаев бывает билатеральный рак, здоровое яичко, как правило, функционирует неадекватно. Причина бесплодия при этом не всегда очевидна, хотя эн-

докринная и свободная этиология прослеживается в некоторых из них. Таким образом, при обследовании нефертильного мужчины следует принимать во внимание возможность наличия у него рака.

2. Крипторхизм сопровождается как бесплодие, так и рак.

3. Несмотря на достижения современной медицины в области детской выживаемости и вследствие этого увеличение случаев ювенильного рака, основной причиной остается хирургическое, лучевое и ХТ-воздействия на фертильность.

4. У большинства больных первым симптомом заболевания служит появление опухолевого образования в яичке. Отсрочка в установлении диагноза герминогенных опухолей яичка может быть связана с игнорированием симптомов болезни самим пациентом или врачом, который ошибочно принимает опухолевый узел в яичке за эпидидимит, а боль в спине — за проблемы с позвоночником. В связи с этим указанные жалобы у молодых мужчин должны вызывать онкологическую настороженность.

Каким же образом лечение влияет на фертильность? Как правило, первой лечебной процедурой является орхифуникулэктомия. У больных в тяжелом состоянии, обусловленном развитием метастатического процесса, а также при высоком уровне  $\alpha$ -фетопротеина (АФП) или хорионического гонадотропина (ХГ) рекомендуется проведение ХТ по жизненным показаниям без морфологической верификации диагноза. В данной ситуации орхифуникулэктомия выполняется по окончании ХТ. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что у больных с герминогенными опухолями яичка до начала лечения с высокой частотой диагностируются олиго-

или азооспермия (табл. 5). После орхифуникулэктомии частота азооспермии составляет 10—15%, а олигоспермия различной степени наблюдается в 50% случаев. У 30% больных определяется повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что свидетельствует о более длительных

Таблица 4. *Перенесенные заболевания в структуре этиологии бесплодия*

Заболевание	Число пациентов, %
Инфекционный паротит	9,2
Бронхиальная астма	3,5
Перенесенная операция по поводу варикоцеле	5,1
Операция на органах мошонки	1,4
Паховое грыжесечение	3,3
Операция по поводу крипторхизма	0,5
Инфекционные гепатиты (с последующей химиотерапией — ХТ)	3,8
Черепно-мозговые травмы	2,5
Витилиго различной локализации	0,4
Болезнь Иценко — Кушинга	0,4
Бесконтрольный прием анаболических стероидов	0,6
Инфекции мочеполовой системы (в анамнезе)	10
Аномалии развития нижних мочевых путей	1,1
Фимоз	1,1
Стриктура уретры	1,1

Таблица 5. *Фертильность больных с тестикулярными опухолями яичка после выполнения орхифуникулэктомии перед ХТ*

Автор	Число больных		
	олигоспермия	азооспермия	повышение ФСГ
S.D. Fosse и соавт. [1]	102/147	25/147	9/60
K. Scheiber, G. Bartsch [2]	32/42		
P.R. Carroll и соавт. [3]	9/15	1/15	1/15
M.A. Jewett и соавт. [4]	23/86		
K. Fritz, L. Weissbach [5]	6/36		
A. Horwich и соавт. [6]	47/97	11/97	
J.M. Nijman и соавт. [7]	18/25		
P.V. Hansen и соавт. [8]	51/97		30/60
R.E. Drasga и соавт. [9]	32/41	7/41	
D.P. Dearnaley и соавт. [10]	38/75	4/75	
Всего (%)...	358/661 (54)	48/375 (13)	40/135 (30)

нарушениях в сперматогенезе. Предполагается, что причинами этих нарушений могут служить как сама опухоль яичка, особенно при наличии отдаленных метастазов, так и выполнение односторонней орхифуникулэктомии, значительно уменьшающей сперматогенез. Человеческий ХГ, продуцируемый опухолью яичка, часто сопровождается повышением уровня эстрадиола, который сильно подавляет сперматогенез. Если показатель ФСГ в пределах нормы, особенно у пациентов с нормальным уровнем ХГ, можно ожидать нормализацию сперматогенеза вследствие успешного лечения самой опухоли. При сочетании азооспермии с высокой концентрацией ФСГ риск полной потери фертильности очень высок и не зависит от дальнейшего лечения. По прошествии 2 лет и более после выполнения орхифуникулэктомии по поводу герминогенной опухоли яичка отмечается значительное улучшение качества спермы по сравнению с периодом сразу же после проведения операции. Тем не менее пациенты с очень высоким показателем ФСГ до лечения сохраняют олиго- или азооспермию.

Современные тенденции терапии онкологических заболеваний включают применение комплексного и комбинированного лечения со сложными полимодальными схемами. Как правило, не удастся обойтись без осложнений после такого лечения. В первую очередь страдает репродуктивная функция. Так, стандартная ХТ тестикулярного рака (4 цикла ХТ с включением цисплатина) обычно не приводит к развитию длительно сниженного сперматогенеза, однако у большинства пациентов наблюдается азоо- или олигоспермия в течение 10—14 мес после лечения. При использовании высоких доз ифосфамида и/или цисплатина риск развития стойкой или длительной олиго- и азооспермии возрастает. У молодых пациентов половая функция может восстановиться в течение нескольких лет после проведения ХТ с использованием высоких доз цисплатина. Кумулятивная доза цитотоксических препаратов, суммарная доза и поля облучения определяют степень повреждения сперматогенеза. Алкилирующие агенты (циклофосфамид, ифосфамид) обладают более выраженным повреждающим действием; некоторые метаболиты, ингибиторы топоизомеразы, блеомицин и винкаалкалоиды при использовании в стандартных дозах менее токсичны в отношении сперматогенеза. Как показывает клиническая практика, требуется от 6 до 12 мес после окончания стандартной ХТ и лучевой терапии (ЛТ), прежде чем произойдет улучшение качества и увеличение количества спермы.

Действие ЛТ на гонады всегда имеет отрицательный эффект, степень и выраженность которого зависит от возраста, пола и кумулятивной дозы. У мужчин продукция сперматозоидов снижается в зависимости от фракционирования дозы ЛТ от 0,1 до 6 Гр [1, 2]. Появляющаяся азооспермия может быть восстановлена при дозах 1—3 Гр. Превышение порога 3 Гр сопровождается необратимой азооспермией с одновременным повышением уровня ФСГ и атрофией яичек [11]. Герминативные клетки яичка в возрасте до полового созревания также очень радиочувствительны [12, 13]. Радиочувствительность клеток Лейдига прямо пропорциональна дозе ионизирующего излучения и обратно пропорциональна возрасту, когда проводится ЛТ [14, 15]. Если ЛТ получает мальчик в возрасте до полового созревания в дозе до 12 Гр (фракционированно), то определяются нормальные цифры продукции тестостерона. Однако повышенная концентрация в плазме лютеинизирующего гормона (ЛГ) свидетельствует о наступивших, но клинически не проявляющихся повреждениях герминативных клеток яичка. Все мальчики в возрасте 12—14 лет, которым проводили ЛТ головного мозга при остром лимфобластном лейкозе в дозе 24 Гр, отстают в половом развитии и им необходима коррекция андрогенами [15]. Все больные мужского пола в возрасте полового созревания после ЛТ в дозах >33 Гр имеют дефекты созревания клеток Лейдига, а у 50% — отсутствуют жизнеспособные сперматозоиды [16].

При использовании современных защитных технических устройств оставшееся яичко получает < 50 мГр при облучении пахово-подвздошных лимфатических узлов при семиноме. Несмотря на значительное снижение сперматогенеза у многих пациентов в течение первого года после лечения, у большинства из них фертильность восстанавливается до первоначальной в течение 2—3 лет после облучения. У пожилых больных с семиномой процесс восстановления замедлен и может быть неполным. В случае облучения только парааортальной зоны восстановление сперматогенеза происходит быстрее, если доза облучения гонад была <20 мГр. Облучение гонад в дозе >8—10 Гр обычно приводит к развитию стойкой азооспермии.

Риск возникновения стойкой олиго- и азооспермии возрастает при сочетании ХТ и ЛТ. Вероятность стать отцом может также снижаться на длительное время или становится невозможной вообще в случае ретроградной эякуляции после выполнения забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ).

Во время проведения радикальной двусторонней ЗЛАЭ может возникнуть повреждение симпатических нервных волокон, ответственных за регуляцию эякуляции. Это приводит к развитию ретроградной эякуляции, когда сперма забрасывается в мочевого пузырь, и потере фертильности. Усовершенствование техники выполнения ЗЛАЭ, в первую очередь выполнение односторонних или нервосберегающих операций, сохраняет эякуляционную функцию у 70—90% больных. Подобные методики осуществления ЗЛАЭ должны быть внедрены повсеместно, в том числе и при выполнении операции после проведенной ХТ. В случае применения симпатомиметиков может наблюдаться снижение эякуляционной функции после ЗЛАЭ.

По данным наших исследований, в период с 2005 по 2006 г. к нам обратились 476 пациентов с жалобами на отсутствие детей в браке. В 2,7% случаев причиной бесплодия являлось наличие в анамнезе онкологического заболевания. Возраст пациентов варьировал от 25 до 42 лет (табл. 6). Рак почки зафиксирован у 2 пациентов, в анализах спермограммы — олигозооспермия. Лимфогранулематоз имел место у 4 больных: в 1 случае — олигозооспермия, в 3 — азооспермия. Рак яичка диагностирован у 7 пациентов: в 3 случаях наблюдалась выраженная олигозооспермия,

Таблица 6. Онкологические заболевания и фертильность

Диагноз	Число больных (n=13; 2,7%)	Результаты спермограммы
Рак почки	2	Олигозооспермия
Лимфогранулематоз	4	В 1 случае — олигозооспермия, в 3 — азооспермия
Рак яичка	7	В 3 случаях — выраженная олигозооспермия, в 4 — азооспермия

в 4 — азооспермия. У пациентов с олигозооспермией после стимуляции сперматогенеза удалось добиться положительных результатов. У больных, оперированных по поводу рака яичка (без последующей ХТ), в 70% случаев было выявлено ретроградное семяизвержение. Назначение им холиномиметиков сопровождалось положительным эффектом.

У пациентов с азооспермией были предприняты попытки экстракорпорального оплодотворения, результативность их составила 30%.

**Выводы**

Внедрение методов восстановления фертильности в онкологию может иметь большое значение для излеченных больных в отдаленные сроки после терапии рака. Большинство мужчин молодого возраста перед началом противоопухолевой терапии могут воспользоваться банком спермы, так как сохранение фертильности у них не гарантируется. В случае развития азооспермии рекомендовано сохранение тестикулярной ткани.

*Литература*

1. Fossa S.D., Ous S., Abyholm T., Norman N., Loeb M. Post-treatment fertility in patients with testicular cancer. II. Influence of cis-platin-based combination chemotherapy and of retroperitoneal surgery on hormone and sperm cell production. *Br J Urol* 1985;57:210—4.
2. Scheiber K., Bartsch G. Exocrine and endocrine functions in patients with testicular tumors. *Prog Clin Biol Res* 1985;203:715—24.
3. Carroll P.R., Morse M.J., Whitmore W.F.J. et al. Fertility status of patients with clinical stage I testis tumors on a surveillance protocol. *J Urol* 1987;138:70—2.
4. Jewett M.A., Thachil J.V., Harris J.F. Exocrine function of testis with germinal testicular tumour. *Br Med J Clin Res Ed* 1983;286:1849—50.
5. Fritz K., Weissbach L. Sperm parameters and ejaculation before and after operative treatment of patients with germ-cell testicular cancer. *Fertil Steril* 1985;43:451—4.
6. Horwich A., Nicholls E.J., Hendry W.F. Seminal analysis after orchietomy in stage I teratoma. *Br J Urol* 1988;62:79—81.
7. Nijman J.M., Schraffordt K.H., Kremer J. et al. Fertility and hormonal function in patients with a nonseminomatous tumor of the testis. *Arch Androl* 1985;14:239—46.
8. Hansen P.V., Trykker H., Andersen J., Helkjaer P.E. Germ cell function and hormonal status in patients with testicular cancer. *Cancer* 1989;64:956—61.
9. Drasga R.E., Einhorn L.H., Williams S.D. et al. Fertility after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1983;1:179—83.
10. Dearnaley D.P., Horwich A., A'Hern R. et al. Combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for metastatic testicular teratoma: long-term follow-up [see comments]. *Eur J Cancer* 1991;27:684—91.
11. Hahn E.W., Feingold S.M., Simpson L. et al. Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients. *Cancer* 1982;50:337—40.
12. Rowley M.J., Leach D.R., Warner G.A. et al. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974;59:665—78.
13. Shalet S.M., Beardwell C.G., Jacobs H.S. et al. Testicular function following irradiation of the human prepubertal testis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978;9:483—90.
14. Shalet S.M., Tsatsoulis A., Whitehead E. et al. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. *J Endocrinol* 1989;120:161—5.
15. Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:2—8.
16. Izard M.A. Leydig cell function and radiation: a review of the literature. *Radiother Oncol* 1995;34:1—8.