

DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-164-171>

# Онкофертильность у мужчин, излеченных в детстве от лимфомы Ходжкина

С.А. КУЛЕВА<sup>1</sup>, Д.Н. КУРОЧКИНА<sup>2</sup>, Д.А. ЗВЯГИНЦЕВА<sup>1</sup>, С.В. ИВАНОВА<sup>1</sup>, Е.В. ЦЫРЛИНА<sup>1</sup><sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»: 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68-А

## Информация об авторах:

**Кулева Светлана Александровна** – д.м.н., заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 439-95-10; e-mail: [Kulevadoc@yandex.ru](mailto:Kulevadoc@yandex.ru)

**Курочкина Дарья Николаевна** – врач-онколог дневного стационара Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-

Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический);

e-mail: [d.n.kurochkina@gmail.com](mailto:d.n.kurochkina@gmail.com)

**Звягинцева Дарья Андреевна** – к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 439-95-10; e-mail: [7615773@gmail.com](mailto:7615773@gmail.com)

**Иванова Светлана Вячеславовна** – к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения

злокачественных опухолей у детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 439-95-10; e-mail: [tabalinadoc@yandex.ru](mailto:tabalinadoc@yandex.ru)

**Цырлина Евгения Владимировна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник научной лаборатории онкоэндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 439-95-55; e-mail: [evg.tsyrlina@gmail.com](mailto:evg.tsyrlina@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

Лимфома Ходжкина, являясь высокозлокачественным заболеванием, на сегодняшний день приобрела свойство курабельного. В статье изложены основные принципы терапии детей с лимфомой Ходжкина, медленное закрепление позиций риска адаптированного лечения. Появилась возможность полного излечения большей части больных, что сделало эту опухоль уникальной моделью для изучения отдаленных последствий онкологического лечения. После проведенного противоопухолевого лечения по поводу лимфомы Ходжкина у мальчиков может возникнуть тестикулярная недостаточность (вследствие воздействия цитостатиков), обструктивная азооспермия (как следствие лучевой терапии на область малого таза), гипогонадизм (вторичный – после попадания гипофиза в зону облучения, первичный – после облучения малого таза вследствие токсического воздействия цитостатиков). Чтобы уменьшить гонадотоксичность лечения, ведутся исследования с целью модификации химиотерапии в сторону снижения доз алкилирующих цитостатиков, снижения доз лучевой терапии без потери эффективности лечения. Независимо от причины возникновения диагностика мужского бесплодия включает сбор репродуктивного анамнеза, внешний осмотр половых органов, анализ эякулята, ультразвуковое исследование органов мошонки, оценку уровня гормонов (фолликулостимулирующий гормон, общий тестостерон, сывороточный тестостерон, лютеинизирующий гормон, пролактин, ингибин В, тиреотропный гормон).

**Ключевые слова:** мальчики, лимфома Ходжкина, гонадотоксичность, фертильность, алкилирующие препараты, лучевая терапия

**Для цитирования:** Кулева С.А., Курочкина Д.Н., Звягинцева Д.А., Иванова С.В., Цырлина Е.В. Онкофертильность у мужчин, излеченных в детстве от лимфомы Ходжкина. *Медицинский совет*. 2019; 10: 164-171. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-164-171>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Oncofertility in men

## CURED OF HODGKIN'S LYMPHOMA AS A CHILD

Svetlana A. KULEVA<sup>1</sup>, Daria N. KUROCHKINA<sup>2</sup>, Daria A. ZVYAGINTSEVA<sup>1</sup>, Svetlana V. IVANOVA<sup>1</sup>, Yevgeniya V. TSYRLINA<sup>1</sup><sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 197758, Russia, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya St., 68<sup>2</sup> State budgetary institution of public health «Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care (Oncological)»: 197758, Russia, Saint-Petersburg, Pesochnaya-2, Leningradskaya St., 68-А

**Author credentials:**

**Kuleva Svetlana Alexandrovna** – Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children, Leading Researcher of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Professor of the Educational and Methodological Department of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(812) 439-95-10; e-mail: Kulevadoc@yandex.ru

**Kurochkina Daria Nikolaevna** – Oncologist of the day hospital of the State Budgetary Healthcare Institution «St. Petersburg

Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care (Oncological)»; e-mail: d.n.kurochkina@gmail.com

**Zvyagintseva Daria Andreyevna** – Cand. of Sci. (Med.), doctor - children's oncologist of the department of chemotherapy and combined treatment of malignant tumors in children of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(812) 439-95-10; e-mail: 7615773@gmail.com

**Ivanova Svetlana Vyacheslavovna** – Cand. of Sci. (Med.), doctor - pediatric oncologist of the department of chemotherapy and combined treatment of malignant tumors

in children of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(812) 439-95-10; e-mail: tabalinadoc@yandex.ru

**Tsyrlina Yevgeniya Vladimirovna** – Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Oncoendocrinology Research Laboratory of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(812) 439-95-55; e-mail: evg.tsyrlina@gmail.com

**ABSTRACT**

Hodgkin's lymphoma, being a highly malignant disease, has now acquired the property of a curative one. The article describes the basic principles of therapy of children with Hodgkin's lymphoma, slow fixation of risk-adapted treatment positions. The possibility of complete cure of most patients appeared, which made this tumor a unique model for studying the remote consequences of cancer treatment. After the antitumor treatment of Hodgkin's lymphoma, boys may suffer from testicular insufficiency (due to cytostatics), obstructive azoospermia (as a consequence of radiation therapy in the pelvic area), hypogonadism (secondary - after exposure of the pituitary gland to radiation, primary - after exposure of the pelvis due to the toxic effects of cytostatics). In order to reduce the gonadotoxicity of treatment, studies are being conducted to modify chemotherapy in the direction of lowering the doses of alkylating cytostatics, reducing the doses of radiation therapy without losing the effectiveness of treatment. Regardless of the cause of male infertility diagnosis includes the collection of reproductive history, external examination of the genitals, analysis of ejaculate, ultrasound examination of the scrotum, assessment of hormone levels (follicle stimulating hormone, total testosterone, serum testosterone, luteinizing hormone, prolactin, inhibin B, thyroid stimulating hormone).

**Keywords:** boys, Hodgkin's lymphoma, gonadotoxicity, fertility, alkylating drugs, radiation therapy

**For citing:** Kuleva S.A., Kurochkina D.N., Zvyagintseva D.A., Ivanova S.V., Tsyrlina E.V. Oncofertility in men cured of Hodgkin's lymphoma as a child. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 10: 164-171. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-164-171>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Л**имфома Ходжкина (ЛХ) – высокозлокачественное заболевание лимфоидной ткани, поражающее все возрастные группы населения. Доля ЛХ составляет приблизительно 6% от всех детских злокачественных новообразований [1]. Уровень заболеваемости ЛХ зависит от возраста. Можно выделить два пика заболеваемости ЛХ: 15–20 лет и около 50 лет [2].

Существует взаимосвязь заболеваемости с полом и возрастом: в группе больных младше 5 лет гораздо чаще заболевают мальчики, отношение мальчик : девочка = 5,3, но уже в подростковом возрасте девочки заболевают несколько чаще: отношение мальчик : девочка = 0,8 [3].

Эффективность химиотерапии при ЛХ достаточно высока. Общая 5-летняя выживаемость больных при применении современных методов лечения достигает 98%. Лимфома Ходжкина стала первым онкологическим заболеванием, при котором выявилась возможность полного излечения большей части больных, что сделало эту опухоль уникальной моделью для изучения отдаленных последствий онкологического лечения [4, 5]. Данная когорта пациентов может прожить жизнь, сравнимую по длительности со сверстниками. Эти пациенты растут, получают образование, работают, создают семьи и, разу-

меется, стараются реализовать себя в репродуктивной сфере, поэтому на первый план выходят вопросы качества жизни онкологических больных и отдаленные последствия противоопухолевой терапии [6].

**ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

До начала XX в. лимфома Ходжкина была 100%-ным смертельным заболеванием. В 1896 г. В. Рентген открыл X-лучи, и уже в 1902 г. W.A. Pussey предпринял успешную попытку терапии лимфомы Ходжкина с применением X-лучей [7, 8]. С 1900-х гг. до примерно 60-х гг. XX в. лучевая терапия являлась самостоятельным методом лечения, и в случае I–II стадий, то есть в случае локализованного процесса, удавалось достичь неплохого результата. К примеру, в 1950 г. V. Peters опубликовала исследование, в котором 10-летняя выживаемость при I стадии при применении радикальной лучевой терапии достигала 79%. Однако при распространенном опухолевом процессе, к сожалению, подобных результатов с использованием только лучевой терапии получить не удалось [9].

Лучевая терапия как самостоятельный вид терапии ЛХ в настоящее время не применяется, она используется в качестве консолидирующего компонента. У детей облучают, прежде всего, зоны, где исходно находились bulky, – конгломераты лимфатических узлов более 10 сантиметров, а также при локальных стадиях – исходные зоны поражения.

В 1970 г. V. De Vita и соавт. опубликовали результаты лечения 43 пациентов в возрасте от 12 до 69 лет с использованием схемы MOPP ([M]ustargen (мустарген), [O]ncovin (онковин), [P]rocarbazine (прокарбазин), [P]rednisolone (преднизолон)) [10]. Результаты были ошеломляющими: после завершения 6 циклов терапии 81% пациентов достигли полной ремиссии. Несмотря на то, что, по сообщениям V. De Vita, 4-летней выживаемости без прогрессирования достигли лишь 47% пациентов, до начала 90-гг. XX в. схема MOPP широко применялась для терапии лимфомы Ходжкина как взрослых, так и детей [10].

В 1975 г. G. Bonadonna и соавт. опубликовали статью, в которой показали, что схема MOPP обладает схожей эффективностью со схемой ABVD ([A]driamycin (адриамицин), [B]leomycin (блеомицин), [V]inblastine (винбластин), [D]acarbazine (дакарбазин)), но при этом имеет гораздо менее выраженную токсичность [11]. Однако потребовалось около 20 лет, чтобы ABVD вытеснила MOPP из рутинной онкологической практики. Примечательно, что изначально G. Bonadonna предполагал, что разработанная им схема будет применяться не вместо MOPP, а в случае прогрессирования на схеме MOPP [11].

Комбинировать химиотерапию и лучевую терапию для лечения ЛХ впервые предложил L. Prosnitz и соавт. в 1976 г. В своем исследовании они показали, что при добавлении лучевой терапии на очаги поражения в процессе химиотерапии по схеме MOPP 5-летняя выживаемость пациентов, достигших полной ремиссии после завершения лечения, составляет 92% [12].

Интересно, что в первых исследованиях различных режимов терапии (химио- и лучевой терапии) больных лимфомой Ходжкина участвовали пациенты всех возрастных групп: от младенцев до пожилых людей.

Для лечения ЛХ у детей так же, как и у взрослых, применяется химиотерапия и облучение.

Идеальный подход в терапии лимфомы Ходжкина у детей заключается в разработке схем лечения, которые будут обеспечивать высокую скорость элиминации опухолевой ткани при уменьшении или удалении лекарственных агентов с выраженной токсичностью, в том числе отдаленной. Однако, несмотря на растущее понимание биологии рака и выявление молекулярных мишеней, специфичных для злокачественной клетки, концепция таргетной терапии, влияющей только на злокачественный клон и не повреждающей нормальные ткани, по-прежнему остается в клинической практике, скорее, исключением, чем правилом, и большинство излеченных от лимфомы Ходжкина в детстве, по-прежнему подвергаются риску отдаленной токсичности, включая гонадотоксичность [13].

Современным стандартом выбора лечебного режима ЛХ в детском возрасте является концепция риска-адаптированной терапии. Это вид онкологического лечения, при котором на выбор плана лечения влияют факторы, обусловленные болезнью, например стадия, число зон поражения, объем опухоли, В-симптомы, ранний ответ на химиотерапию. Кроме того, на планирование лечения также влияют возраст пациента, его пол и гистологический подтип опухоли [14, 15].

В зависимости от наличия факторов риска пациента можно отнести к прогностической группе, согласно которой выбирается режим лечения. Интенсивность лечебной программы варьирует в зависимости от прогностической группы. Так, в группе низкого риска интенсивность лечебной программы ниже, а следовательно, ниже и токсичность терапии.

Изначально прогностические факторы риска были разработаны для взрослых больных лимфомой Ходжкина и успешно использовались для принятия решений о терапевтической тактике [16]. Однако одни и те же факторы не могут быть применимы для детей и взрослых пациентов.

Различные кооперативные группы по изучению лимфомы Ходжкина у детей провели множество исследований, позволяющих выявить прогностические факторы, оказывающие значимое влияние на лечебную тактику, и разработали различные прогностические индексы для стратификации конкретного пациента в группу риска. Можно выделить общие факторы риска среди этих исследований: IIB, III, IV стадия, bulky, В-симптомы, экстранодальное поражение, МТИ (медиастино-торакальный индекс)  $\geq 0,33$  [16–18].

Наиболее крупными кооперативными группами по изучению ЛХ у детей являются детская онкологическая группа (Pediatric Oncology Group – POG), группа детского рака – Children's Cancer Group (CCG), немецкая исследовательская группа изучения ЛХ (German-Austrian Hodgkin Study Group – GHSJ) [19–22]. Кроме того, повсеместно в разных странах существуют небольшие группы по изучению лимфомы Ходжкина у детей, которые публикуют результаты локальных исследований. В России также проводится множество исследований, посвященных лечению лимфомы Ходжкина у детей, формируются протоколы терапии, однако в связи с тем, что эти результаты редко публикуются на английском языке, они мало известны за границей [23].

Среди всех этих исследований можно выделить общие черты. Как правило, пациенты распределяются в зависимости от количества факторов в группы низкого, промежуточного и высокого риска прогрессирования. Соответственно, терапия пациента группы высокого риска будет интенсивнее, а следовательно, токсичнее, нежели терапия пациента группы низкого риска.

При лечении лимфомы Ходжкина по современным стандартам у детей можно добиться очень высоких показателей выживаемости: общая 5-летняя выживаемость достигает 95%, в связи с чем стало возможно отследить отдаленную токсичность терапии. К отдаленным побоч-

ным явлениям относятся легочная токсичность (пульмониты, фиброзы), кардиотоксичность, возникновение вторых опухолей (среди них солидные опухоли, лейкозы), заболевания эндокринной системы (в частности, щитовидной железы), гонадотоксичность (и, как следствие, нарушения фертильности) [5, 13].

Все современные исследования в области терапии лимфомы Ходжкина у детей сосредоточены на попытках уменьшить отдаленную токсичность проводимого лечения, в частности снизить гонадотоксичность. Это обеспечивается попытками отказа от лучевой терапии, отказом от применения алкилирующих агентов (циклофосфамида, прокарбазина) в схемах химиотерапии, адаптировать лечение на основании объективного ответа на химиотерапию [24].

В исследовании DAL-HD-90 ([D]eutsche [A]rbeitsgemeinschaft fur [L]eukaemieforschung und Behandlung im Kindesalter – немецкая рабочая группа по изучению и лечению лейкозиев у детей) показано, что этопозид может успешно заменить прокарбазин в схеме первой линии, при этом значительно снижается риск возникновения мужского бесплодия у пациентов с ранними стадиями лимфомы Ходжкина [19].

Важным с точки зрения уменьшения гонадной токсичности является исследование GPOH-HD-2002 ([G]erman Society of [P]ediatric [O]ncology and [H]ematology – [H]odgkin's [D]isease – немецкое общество детской онкологии и гематологии, направление – болезнь Ходжкина), проведенное немецким обществом детской гематологии и онкологии, в результате которого разработан новый режим COPDAC ([C]yclophosphamide (циклофосфамид), [O]ncovin (онковин), [P]rednisone (преднизолон), [D]acarbazine (дакарбазин)), в котором гонадотоксичный для мальчиков прокарбазин заменен на гораздо менее токсичный дакарбазин. В результате эффективность стандартных режимов OPPA-COPP (получали девочки) и OEPA-COPDAC (получали мальчики) для лечения распространенных стадий лимфомы Ходжкина схожа (5-летняя бесслытийная выживаемость в группе с распространенными стадиями у девочек составила 90,2%, для мальчиков 84,7%,  $p = 0,12$ ), и режимы признаны взаимозаменяемыми [25].

## ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА МУЖСКУЮ РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

Рост и созревание сперматозоидов происходит в герминативном эпителии. В процессе полового созревания в препубертатном периоде из гоноцитов формируются сперматогонии – стволовые клетки сперматогенеза, из которых, в свою очередь, в период полового созревания формируются сперматоциты, в процессе дифференцировки превращающиеся в сперматиды и далее – в сперматозоиды. Сперматогонии располагаются на базальной мембране семенного канальца. Выделяют сперматогонии двух типов: А-типа и В-типа. В свою очередь, среди сперматогониев А-типа выделяют АБ – бледные, которые при делении формируют сперматогонии В-типа, и Ат –

темные, которые можно назвать стволовыми. В норме сперматогонии Ат не делятся, митозы в них начинаются только после уменьшения общего числа сперматогониев, например под воздействием лучевой терапии. Клетки Сертоли, также располагаясь на базальной мембране семенного канальца, формируют микроокружение для сперматогониев. Размер ячеек обусловлен количеством находящихся там клеток Сертоли. Между семенными канальцами располагаются клетки Лейдига, продуцирующие под влиянием лютеинизирующего (ЛГ) гормона гипофиза тестостерона. Тестостерон влияет на формирование вторичных половых признаков, мышечную массу, костные структуры, процессы роста волос. Кроме того, на сперматогенез оказывает влияние еще один гормон гипофиза – фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), который стимулирует клетки Сертоли, таким образом, увеличивая продукцию спермы. В свою очередь, секреция ЛГ и ФСГ регулируется выработкой гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Тестостерон по механизму обратной связи подавляет секрецию ФСГ. Клетки Сертоли вырабатывают гормон ингибин В, подавляющий выработку ФСГ гипофизом.

Половое созревание наступает у мальчиков в возрасте от 9 до 13 лет. До этого момента в яичках находятся в основном незрелые клетки Сертоли, сперматогонии и клетки-предшественники клеток Лейдига с низким пролиферативным потенциалом.

Несмотря на это, однозначно ответить на вопрос, является ли препубертатный статус своеобразной защитой от токсического действия цитостатиков, невозможно. По результатам CCSS ([C]hildhood [C]ancer [S]urvivor [S]tudy – крупнейшее исследование, посвященное пациентам, излеченным от детских злокачественных опухолей), мальчики младше 4 лет на момент диагностики злокачественного процесса чаще испытывают проблемы с фертильностью во взрослом возрасте, чем те, кому диагноз был поставлен в возрасте 15–20 лет. Хотя в яичках мальчиков до наступления полового созревания отсутствует полноценный сперматогенез, есть данные о том, что цитостатики, применяемые в терапии лимфомы Ходжкина у этой группы пациентов, в дальнейшем оказывают отрицательное влияние на возможность иметь детей [26].

На сперматогенез отрицательно влияют цитостатики, повреждающие ДНК, – алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, мустарген, ифосфамид, прокарбазин, бусульфан, мелфалан, производные нитрозомочевины (BCNU – кармустин и CCNU – ломустин), производные платины (например, цисплатин)), которые активно используются в терапии лимфомы Ходжкина [27].

Механизм повреждающего действия алкилирующих препаратов заключается в формировании внутри- и межмолекулярных сшивок ДНК, таким образом, нарушаются процессы передачи информации внутри клетки (транскрипция, трансляция и репликация), что ведет к изменению функционирования клетки и апоптозу [28]. Из этого следует, что цитостатики влияют на клетки, находящиеся в активной фазе деления, не разрушая клетки в фазе G0 митоза.

Кроме того, важную роль играет кумулятивная доза цитостатика. Циклофосфамид в суммарной дозе  $\geq 6$  г/м<sup>2</sup> вызывает азооспермию, а стойкие и необратимые нарушения сперматогенеза возникают при суммарной дозе от 7,5 до 9,5 г/м<sup>2</sup>. Суммарная доза прокарбазина  $\geq 4$  мг/м<sup>2</sup> вызывала также длительную азооспермию [29]. По данным CCSS, пациенты, получившие прокарбазин в суммарной дозе 4,2–58,6 мг/м<sup>2</sup>, имели проблемы с наступлениями беременностей у партнерш чаще, нежели те, кто прокарбазин никогда не получал. Суммарная доза мелфалана, вызывающая стойкую азооспермию у пациентов в репродуктивном возрасте, – более 140 мг/м<sup>2</sup>, бусульфана – более 600 мг/м<sup>2</sup>, цисплатина – более 500 мг/м<sup>2</sup> [29, 30].

Терапия доксорубицином, винбластином, цитозаром вызывает лишь временное сокращение числа сперматозоидов, не вызывая при этом азооспермии [31].

Схема MOPP приводит к азооспермии более чем у 80% после 3 курсов [32], при терапии же по схеме ABVD в течение 12 мес. восстановление сперматогенеза происходит у 90% пациентов [33]. Проведение высокодозной химиотерапии с использованием бусульфана, циклофосфамида и мелфалана в высоких дозах с последующей трансплантацией гематопозитических стволовых клеток приводит к стойкой азооспермии.

Половые клетки яичек крайне чувствительны к лучевой терапии. Причем степень повреждения напрямую зависит от полученной дозы. К сожалению, большая часть исследований, посвященных повреждающему действию излучения на ткань яичек, проведена на взрослых пациентах. Так, разовая доза в 0,1 Гр ведет к снижению концентрации сперматозоидов. Разовая доза в 2 Гр, воздействующая непосредственно на ткань яичек, приводит к значительному снижению количества сперматозоидов и сперматид, а доза в 6 Гр – к необратимым повреждениям сперматогенеза [13, 34]. До наступления пубертатного возраста радиочувствительность клеток Лейдига, вырабатывающих тестостерон, выше, чем после [35]. В препубертатном возрасте нарушение функции клеток Лейдига наступает уже при суммарной дозе более 20 Гр, тогда как после наступления половой зрелости эта доза будет выше [35].

Любопытно, что фракционированное облучение низкими дозами в течение длительного времени более токсично для герминативного эпителия, чем разовое, но в той же дозе [36].

По результатам исследования CCSS вероятность наступления беременности у партнерши достоверно снижается, если суммарная доза лучевой терапии на ткань яичек у мальчика превышает 7,5 Гр [37].

Восстановление сперматогенеза после лучевой терапии, как уже говорилось выше, происходит за счет деления сперматогониев Ат-типа. При этом после разовой дозы менее 1 Гр на восстановление сперматогенеза уходит 9–18 мес., при разовой дозе 2–3 Гр – около 30 мес., при разовой дозе более 4 Гр – более 5 лет, а при разовой дозе более 6 Гр повреждение ткани яичников необратимо и восстановления сперматогенеза не произойдет [38].

Максимальная доза облучения всего тела (применяемого перед трансплантацией костного мозга), после которого восстановилась фертильность, – 15,75 Гр, полученная в течение 7 дней [38].

При попадании гипофиза и гипоталамуса в зону облучения при проведении краниального облучения, может возникать вторичное бесплодие вследствие центрального гипогонадизма [39].

В случаях когда краниальное облучение проводится в возрасте младше 9 лет и в дозе более 18 Гр, высок риск преждевременного полового созревания [40].

Влияние современных иммунотерапевтических препаратов (брентуксимаб ведотин, пембролизумаб, ниволумаб) на фертильность у детей не изучено, что связано, вероятнее всего, с целью их применения: они используются как терапия спасения при неудачах высокодозной терапии и чаще всего не приводят к полному излечению больного, а направлены на замедление прогрессирования и продление жизни пациента. С 2012 г. немецкая исследовательская группа по изучению лимфомы Ходжкина проводит исследование по включению брентуксимаба в первую линию лечения распространенной лимфомы Ходжкина, однако, во-первых, это исследование не на детской популяции, а на взрослой (в данное исследование включены пациенты с 17 до 60 лет), а во-вторых, прошло недостаточно времени с момента завершения терапии этим пациентам (на момент публикации – 17 мес.), и еще невозможно отследить отдаленные эффекты терапии [41].

Побочные эффекты лечения лимфомы в детском возрасте (полихимиотерапия (ПХТ) и лучевая терапия (ЛТ)) выражаются не только в физических, но и в психологических проблемах (снижение качества жизни, слабость, усталость, нарушения памяти) [42, 43].

Помимо нарушения сперматогенеза, снижение фертильной функции у мальчиков может быть обусловлено механическим повреждением семявыносящих путей после хирургических вмешательств либо после лучевой терапии на область малого таза [39].

В литературе встречаются противоречивые данные о влиянии самого заболевания на сперматогенез. Часть исследований показали результаты о снижении качества спермы (возникновение олигоспермии, тератоспермии, астеноспермии) у 20–70% больных лимфомой Ходжкина, по сравнению со здоровой популяцией еще до начала противоопухолевой терапии [44]. Другие же показали, что, напротив, качество спермы больных ЛХ до начала лечения не отличается от здоровой популяции [45–47]. Что примечательно, во все эти публикации включались пациенты с 13 лет, но ни одно исследование не выделяет в своих результатах подростков в отдельную когорту.

Интересны результаты D. Margot и соавт., опубликованные в 1986 г.: до начала противоопухолевого лечения снижение качества спермы (астеноспермия и олигоспермия) имели те пациенты с лимфомой Ходжкина, у которых наблюдалась лихорадка выше 38,5 °С. Исследователи связывают эти изменения не с опухолью, а с негативным влиянием высокой температуры на сперматогенез [48].

Исследование CCSS не выделяет в отдельную группу пациентов с лимфомой Ходжкина, однако сообщается, что мужчины, леченные в детском возрасте от злокачественных опухолей, значительно реже становились отцами, чем их никогда не болевшие сиблинги (относительный риск 0,77,  $p = 0,007$ ) [37].

## СПОСОБЫ СОХРАНЕНИЯ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ МАЛЬЧИКОВ

Чтобы уменьшить гонадотоксичность лечения, ведутся исследования с целью модификации химиотерапии в сторону снижения доз алкилирующих цитостатиков, снижения доз лучевой терапии без потери эффективности лечения [6, 39]. Подобные же исследования, как уже упоминалось выше, с 1975 г. проводит немецкая исследовательская группа по изучению лимфомы Ходжкина. В результате удалось исключить из схем лечения мальчиков гонадотоксичный прокарбазин и заменить его на дакарбазин [25].

Согласно рекомендациям Международного общества по сохранению фертильности (ISFP – [I]nternational [S]ociety of [F]ertility [P]reservation), все дети должны быть информированы об опциях сохранения фертильности вместе со своими родителями до начала противоопухолевой терапии [49]. Однако не все доктора обсуждают данную тему со своими пациентами. По результатам исследования R.A. Anderson и соавт., проведенного в Великобритании в 2008 г., в 47% случаев с пациентами и их родителями не обсуждалось влияние планируемой терапии на фертильную функцию. Среди основных причин, почему так происходило, врачи отмечают низкий риск повреждения половой функции при выбранной схеме, слишком юный возраст пациента, плохой прогноз для жизни, недостоверность существующих методик, отсутствие возможностей [50]. Независимо от планируемого протокола лечения, криоконсервацию спермы необходимо предлагать всем подросткам. Криоконсервация спермы – это хорошо зарекомендовавший себя метод сохранения фертильной функции до начала противоопухолевой терапии [49]. Это просто, дешево, неинвазивно и эффективно. По данным литературы, эффективность данной методики составляет до 56% [32]. Наиболее простым методом сбора спермы является мастурбация. Однако в случае с подростками есть дополнительные морально-этические трудности. Спермархе, как уже упоминалось выше, наступает примерно в 13–14 лет, и с этого времени качество спермы позволяет провести ее заморозку. Но сам процесс мастурбации для подростка может сопровождаться смущением. По результатам исследования G. Bahadur и соавт. (2002), эффективность мастурбации была выше в том случае, когда родители/няни/медсестры не сопровождали своих детей в банк спермы, не смогли собрать образцы спермы 29,7% тех, кого сопровождали, и лишь 8% тех, кого не сопровождали родственники и знакомые [51].

В случаях когда мастурбация не возможна, не исключена попытка электроэякуляции спермы. Процедура делается под общей анестезией, однако является экспе-

риментальной для детей [52]. Кроме того, возможно хирургическое извлечение спермы посредством пункции яичка, но процедура проводится только после достижения ребенком пубертатного возраста [53].

Образцы спермы, полученные таким образом, хранятся в замороженном виде в банках спермы. Для реализации отцовства применяются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Сперма, полученная путем мастурбации, подходит для всех видов ВРТ: внутриматочной инсеминации (ВМИ), экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). В случае малого количества семенного материала возможны лишь процедуры ЭКО и ИКСИ [53].

В настоящее время не существует стандартов по сохранению репродуктивной функции у мальчиков до наступления пубертатного возраста [49]. Опциями для таких детей может быть криоконсервация ткани яичек, однако методика все еще экспериментальная и применяется как часть клинических исследований. Суть данной методики заключается в заморозке при  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  ткани яичек, содержащей сперматогонииальные стволовые клетки. Впоследствии размороженную ткань пересаживают в яички выросшего мальчика, и она начинает производить сперму. Второй вариант – пересадка размороженной ткани яичек мышам, с последующим ее созреванием и сбором биологического материала [49]. Эффективность данной процедуры на мышах высока, однако исследований на людях все еще недостаточно, чтобы методика стала стандартом, особенно у детей [54].

Для защиты ткани яичек при облучении малого таза должен применяться метод экранирования гонад [39].

Проводились исследования (но на взрослых пациентах), посвященные гормональному подавлению тестикулярной функции с использованием аналогов или антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона, однако они не доказали своей эффективности, поэтому в настоящее время данный метод не применяется [53].

## СПОСОБЫ ОЦЕНКИ ФЕРТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Среди причин мужского бесплодия выделяют следующие: тестикулярная недостаточность (необструктивная азооспермия), обструктивная азооспермия, генетические нарушения, ведущие к бесплодию, варикоцеле, гипогонадизм (первичный и вторичный), крипторхизм, инфекции добавочных мужских половых желез, идиопатическое бесплодие [55]. Как уже упоминалось выше, после проведенного противоопухолевого лечения по поводу лимфомы Ходжкина у мальчиков может возникнуть тестикулярная недостаточность (вследствие воздействия цитостатиков), обструктивная азооспермия (как следствие лучевой терапии на область малого таза), гипогонадизм (вторичный – после попадания гипофиза в зону облучения, первичный – после облучения малого таза вслед-

ствии токсического воздействия цитостатиков). Независимо от причины возникновения диагностика мужского бесплодия включает сбор репродуктивного анамнеза, внешний осмотр половых органов, анализ эякулята, ультразвуковое исследование органов мошонки, оценку уровня гормонов (фолликулостимулирующий гормон, общий тестостерон, сывороточный тестостерон, лютеинизирующий гормон, пролактин, ингибин В, тиреотропный гормон) [55].

Клинически нарушения функционирования герминативного эпителия проявляются не только в виде изменений в спермограмме, но и снижением синтеза половых гормонов. При этом характерно увеличение уровня ФСГ, снижение ингибина В и тестостерона. Именно уменьшение секреции тестостерона ведет к задержке полового созревания у подростков [56, 57]. При этом наиболее

точным маркером для оценки сперматогенеза является сочетание уровня ингибина В и фолликулостимулирующего гормона. Несмотря на тот факт, что у большинства мужчин с нарушенным сперматогенезом в крови обнаруживается нормальный уровень ФСГ, его повышение четко взаимосвязано с нарушением выработки спермы. Ингибин В точнее предсказывает нарушение сперматогенеза: у бесплодных мужчин, в отличие от мужчин с нормальной фертильностью, уровень ингибина В будет значительно снижен (либо вовсе не определяться в крови). Однако, учитывая стоимость (определение ингибина В значительно дороже определения ФСГ), целесообразно использовать именно ФСГ в качестве скринингового маркера сперматогенеза, и в случае изменения его уровня уже делать тест на уровень ингибина В.



Поступила/Received 23.12.2019

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб.: Коста, 2006. 440 с. [Merabishvili V.M. Survival rate of oncological patients. St. Petersburg: Costa, 2006. 440 p.] (In Russ.)
2. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия*. 2014;1:7-12. [Men' T.H., Polyakov V.G., Aliev M.D. Epidemiology of malignant neoplasms in children in Russia. *Onkopediatriya*. 2014;1:7-12.] (In Russ.)
3. Ларина Ю.В., Миненко С.В., Биячурев Э.Р., Пшонкин А.В., Хуажева Н.К., Птушкин В.В. Лечение распространенных форм лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых. Проблема эффективности и токсичности. *Онкогематология*. 2014;1:11-18. [Larina Yu.V., Minenko S.V., Biyachuev E.R., Pshonkin A.V., Khuazheva N.K., Ptushkin V.V. Treatment of common forms of Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults. Problem of efficacy and toxicity. *Onkogematologiya*. 2014;1:11-18.] (In Russ.)
4. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина. Возможности современной терапии первичных больных. *РМЖ*. 2004;19:1113. [Demina E.A. Hodgkin's lymphoma. Possibilities of modern therapy of primary patients. *RMZh*. 2004;19:1113.] (In Russ.)
5. Кулева С.А., Колыгин Б.А. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии у детей. *Вопр. онкол.* 2012;4:454-463. [Kuleva S.A., Kolygin B.A. Remote consequences of antitumor therapy in children. *Vopr. onkol.* 2012;4:454-463.] (In Russ.)
6. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Последствия противоопухолевой терапии у детей. СПб., 2011. 184 с. [Kolygin B.A., Kuleva S.A. Consequences of antitumor therapy in children. St. Petersburg, 2011. 184 p.] (In Russ.)
7. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней. *Клин. онкогематол.*, 2008;2:114-118. [Demina E.A. Hodgkin's lymphoma: from Thomas Hodgkin to the present day. *Klin. onkogematol.*, 2008;2:114-118.] (In Russ.)
8. Pusey W.A. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays: a preliminary report. *JAMA*. 1902;38:166-169.
9. Peters V. A study of survival in Hodgkin's disease treated by irradiation. *Am. J. Roent.* 1950;63:299-311.
10. De Vita V. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann. Intern. Med.* 1970;73:881-895.
11. Bonadonna G. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer*. 1975;36:252-259.
12. Prosnitz L.R. Consolidation radiotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease: is it dead? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;56:605-608.
13. Винокуров А.А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И. Гонадотоксичность терапии лимфомы Ходжкина у подростков и молодых мужчин: актуальность проблемы и пути решения (обзор литературы). *Онкогематология*. 2011;2:12-19. [Vinokurov A.A., Varfolomeeva S.R., Tarusin D.I. Gonadotoxicity of Hodgkin's lymphoma therapy in teenagers and young men: relevance of the problem and solutions (literature review). *Onkogematologiya*. 2011;2:12-19.] (In Russ.)
14. Кулева С.А., Анишкин М.Ю., Колыгин Б.А. Сравнительный анализ двух риск-адаптированных программ, используемых в терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков. *Вопр. онкол.* 2008;1:53-58. [Kuleva S.A., Anishkin M.Yu., Kolygin B.A. Comparative analysis of two risk-adapted programs used in therapy of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. *Vopr. onkol.* 2008;1:53-58.] (In Russ.)
15. Ansell S.M. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2016;91(4):434-442.
16. Smith R.S. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J. Clin. Oncol.* 2003;21(10):2026-2033.
17. Weiner M.A. Intensive chemotherapy and low-dose radiotherapy for the treatment of advanced-stage Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1991;9(9):1591-1598.
18. Vecchi V. Treatment of pediatric Hodgkin's disease tailored to stage, mediastinal mass, and age. An Italian (AIEOP) multicenter study on 215 patients. *Cancer*. 1993;72(6):2049-2057.
19. Schellong G. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90. *J. Clin. Oncol.* 1999;17(12):3736-3744.
20. Tebbi C.K., Mendenhall N., London W.B., Williams J.L., de Alarcon P.A., Chauvenet A.R. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: a Pediatric Oncology Group (POG) study. *Pediatr. Blood Cancer*. 2006;46(2):198-202.
21. Kelly K.M., Sposto R., Hutchinson R., Massey V., McCarten K., Perkins S. et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2011;117(9):2596-2603.
22. Tebbi C.K., Mendenhall N.P., London W.B., Williams J.L., Hutchison R.E., Fitzgerald T.J. et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr. Blood Cancer*. 2012;59(7):1259-1265.
23. Кулева С.А., Анишкин М.Ю., Колыгин Б.А. Лимфома Ходжкина у детей и подростков: эффективность риск-адаптированного протокола СПбЛХ-05. *Детская онкология*. 2007;3-4:16. [Kuleva S.A., Anishkin M.Yu., Kolygin B.A. Hodgkin's lymphoma in children and teenagers: effectiveness of the risk-adapted protocol SPbHL-05. *Detskaya onkologiya*. 2007;3-4:16.] (In Russ.)
24. Mauz-Körholz C., Metzger M.L., Kelly K.M., Schwartz C.L., Castellanos M.E., Dieckmann K. et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(27):2975-2985.
25. Mauz-Körholz C., Hasenclever D., Dörffel W., Ruschke K., Pelz T., Voigt A. et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPFA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(23):3680-3686.
26. Wynn C., Curaba M., Vanabelle B., Van Langendonck A., Donnez J. Options for fertility preservation in prepubertal boys. *Hum. Reprod. Update*. 2010;16(3):312-328.
27. Lee S.H., Shin C.H. Reduced male fertility in childhood cancer survivors. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2013;18(4):168-172.

28. Kaaij M.A., Echten-Arends J., Simons A.H., Kluin-Nelemans H.C. Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *Hematol. Oncol.* 2010;28(4):168-179.
29. da Cunha M.F., Meistrich M.L., Fuller L.M., Cundiff J.H., Hagemeister F.B., Velasquez W.S. et al. Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy. *Clin. Oncol.* 1984;2(6):571-577.
30. Jacob A., Barker H., Goodman A., Holmes J. Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(5):277-279.
31. Meistrich M.L. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil. Steril.* 2013;100(5):1180-1186.
32. Dohle G.R. Male infertility in cancer patients: Review of the literature. *Int. J. Urol.* 2010;17(4):327-331.
33. Tal R., Botchan A., Hauser R., Yogev L., Paz G., Yavetz H. Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Hum. Reprod.* 2000;15(9):1985-1988.
34. Kinsella T.J. Effects of radiation therapy and chemotherapy on testicular function. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989;302:157-171.
35. Shalet S.M., Tsatsoulis A., Whitehead E., Read G. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. *J. Endocrinol.* 1989;120(1):161-165.
36. Apperley J.F., Reddy N. Mechanism and management of treatment-related gonadal failure in recipients of high dose chemoradiotherapy. *Blood Rev.* 1995;9(2):93-116.
37. Green D.M., Kawashima T., Stovall M. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(2):332-339.
38. Howell S.J., Shalet S.M. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005;34:12-17.
39. Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Лилянская А.С. Осложнения противоопухолевой терапии со стороны репродуктивной функции в результате лечения онкологических заболеваний у мальчиков. *Онкопедиатрия.* 2014;4:40-48. [Belogurova M.B., Dinikina Yu.V., Lisyanskaya A.S. Complications of antitumor therapy from the side of reproductive function as a result of treatment of oncological diseases in boys. *Onkopediatriya.* 2014;4:40-48.] (In Russ.)
40. Oberfield S.E., Soranno D., Nirenberg A., Heller G., Allen J.C., David R. et al. Age at onset of puberty following high-dose central nervous system radiation therapy. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1996;150(6):589-592.
41. Eichenauer D.A., Engert A. The evolving role of targeted drugs in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Expert Rev. Hematol.* 2017;10(9):775-782.
42. Johannsdottir I.M., Karlstad O., Loge J.H., Fosså S.D., Kiserud C., Skurtveit S. Prescriptions of Antidepressants to Survivors of Cancer in Childhood, Adolescence, and Young Adulthood: A Population-Based Study. *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* 2017;6(1):120-126.
43. Rach A.M., Crabtree V.M., Brinkman T.M., Zeltzer L., Marchak J.G., Srivastava D. et al. Predictors of fatigue and poor sleep in adult survivors of childhood Hodgkin's lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Cancer Surviv.* 2017;11(2):256-263.
44. Hallak J., Mahrán A.M., Agarwal A. Characteristics of cryopreserved semen from men with lymphoma. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2000;17(10):591-594.
45. Marmor D., Elefant E., Dauchez C., Roux C. Semen analysis in Hodgkin's disease before the onset of treatment. *Cancer.* 1986;57(10):1986-1987.
46. Padron O.F., Sharma R.K., Thomas A.J., Agarwal A. Effects of cancer on spermatozoa quality after cryopreservation: a 12-year experience. *Fertil. Steril.* 1997;67(2):326-331.
47. Paoli D., Gallo M., Rizzo F., Spanò M., Leter G., Lombardo F. et al. Testicular cancer and sperm DNA damage: short- and long-term effects of antineoplastic treatment. *Andrology.* 2015;3(1):122-128.
48. Marmor D., Elefant E., Dauchez C., Roux C. Semen analysis in Hodgkin's disease before the onset of treatment. *Cancer.* 1986;57(10):1986-1987.
49. Schmidt K.T., Andersen C.Y. ISFP Practice Committee. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas. *Assist. Reprod. Genet.* 2012;29(6):473-477.
50. Anderson R.A., Weddell A., Spoudeas H.A., Douglas C., Shalet S.M., Levitt G. et al. Do doctors discuss fertility issues before they treat young patients with cancer? *Hum. Reprod.* 2008;23(10):2246-2251.
51. Bahadur G. Cryobiology ethics of human reproduction. *Semin. Reprod. Med.* 2002;20(1):75-83.
52. Hovav Y., Dan-Goor M., Yaffe H., Almagor M. Electroejaculation before chemotherapy in adolescents and young men with cancer. *Fertil. Steril.* 2001;75(4):811-815.
53. Lee S.J., Schover L.R., Partridge A.H., Patrizio P., Wallace W.H., Hagerty K. et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(18):2917-2931.
54. Frederickx V., Michiels A., Goossens E., De Block G., Van Steirteghem A.C., Tournaye H. Recovery, survival and functional evaluation by transplantation of frozen-thawed mouse germ cells. *Hum. Reprod.* 2004;19(4):948-953.
55. Nieschlag E. Clinical trials in male hormonal contraception. *Contraception.* 2010;82(5):457-470.
56. Винокуров А.А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И., Абдуллаев Р.Т., Гретцов Е.М., Луценко И.Н. и др. Фертильность подростков и молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина. *Злокачественные опухоли.* 2012;1:18-27. [Vinokurov A.A., Varfolomeeva S.R., Tarusin D.I., Abdullaev R.T., Grettsov E.M., Lutsenko I.N. et al. Fertility of teenagers and young men cured from Hodgkin's lymphoma. *Zlokachestvennyye opuholi.* 2012;1:18-27.] (In Russ.)
57. Krawczuk-Rybak M., Solarz E., Wysocka J., Matysiak M., Gadomski A., Kazanowska B. et al. Testicular function after treatment for acute lymphoblastic leukemia (all) in prepubertal and pubertal boys. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009;26(7):504-514.