

Гормональная и сперматогенная функции у больных с несеминомными опухолями яичка в стадии I–IIA после односторонней орхиэктомии и химиотерапии

А.В. Сакало, С.В. Базалицкая, В.С. Сакало, В.Н. Григоренко, Ю.Н. Бондаренко, В.С. Недельчев
 ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

На лечении находились 56 больных с несеминомными опухолями яичек в I–IIA стадии. 30 больным после односторонней высокой орхиэктомии дополнительного лечения не назначали и придерживались тактики только наблюдения, 26 больным после орхиэктомии проводили полихимиотерапию.

Доказано, что у значительного количества больных после орхиэктомии имеет место нарушение сперматогенеза в оставшемся яичке. Химиотерапия у 100% больных вызывает полное или частичное угнетение сперматогенеза, который почти у 65% больных восстанавливается через 24 мес после лечения. Патологически высокий уровень ФСГ после химиотерапии ассоциируется с длительной олигозооспермией.

Ключевые слова: гормональная, сперматогенная функция, несеминомные опухоли яичек, орхиэктомия, химиотерапия, сперматогенез.

Опухоли яичка в подавляющем большинстве случаев диагностируют у мужчин молодого репродуктивного возраста, поэтому сохранение сперматогенеза и детородной функции у них имеет важное медицинское и социальное значение. Применение химиотерапии (ХТ) с включением препаратов платины значительно улучшило отдаленные результаты лечения. Известно, что у многих больных качество эякулята снижено еще до лечения [1], ХТ влечет за собой дальнейшее подавление сперматогенеза [2]. Вопросы восстановления фертильности после лечения опухолей яичка остаются малоизученными.

Целью исследования было изучение сперматогенной и гормональной функции у больных с несеминомными опухолями яичка в стадии I–IIA.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 56 больных с несеминомными опухолями яичка в возрасте от 19 до 46 лет (в среднем 34,4 года). 30 больным (I группа) с клинически установленной I стадией заболевания выполнена только односторонняя высокая орхиэктомия с последующим наблюдением, которое включало регулярные физические осмотры, определение уровня специфических опухолевых маркеров (АФП, бХГТ), сонографию и компьютерную томографию (КТ) органов грудной и брюшной полости. Дополнительного лечения больные не получали. 26 больных (II группа) с регионарными метастазами в стадии IIA (размерами метастазов до 2 см в диаметре) после орхиэктомии получали от 3 до 5 курсов полиХТ. В исследование включали только больных с полной клинической ремиссией. Сроки наблюдения составили от 36 до 68 мес (в среднем 48,6 мес).

Исследование эякулята у каждого больного проводили дважды с интервалом 1 нед. Определяли объем эякулята, концентрацию спермиев, их количество во всем эякуляте, подвижность и морфологию. За норму принимали общее количество – $20 \cdot 10^{12}$ /мл, подвижность – 60%, количество патологических форм – 15%. Одновременно исследовали уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тестостерона (Т) в сыворотке крови. По данным нашей лаборатории нормальный уровень ЛГ был 1–12 МЕ/л, ФСГ – 2–12 МЕ/л, Т – 8–32 нмоль/мл. Полученные данные обработаны статистически.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных после односторонней орхиэктомии, которые находились только под наблюдением, через 6 мес выявлена азооспермия у 3, олигозооспермия – у 16 и нормозооспермия – у 11 пациентов. Через 12 мес у 9 из 16 больных с олигозооспермией была констатирована нормозооспермия, а у 3 больных с азооспермией появились спермии в количестве $2 \cdot 10^{12}$ /мл, $6 \cdot 10^{12}$ /мл и $15,8 \cdot 10^{12}$ /мл соответственно. Такие же показатели эякулята сохранялись через 36 мес. Подвижность спермиев у большинства больных была сниженной, морфология их не изменялась. Таким образом, частичное или полное восстановление сперматогенеза наблюдали у 63% пациентов, которым была выполнена только орхиэктомия без дополнительного лечения. В сроки от 24 до 60 мес 7 мужчин после установления диагноза опухоли яичка стали отцами.

После ХТ у 12 больных через 6 мес диагностировали азооспермию и у 14 – олигозооспермию. У 9 из 14 больных с олигозооспермией концентрация спермиев была ниже $10 \cdot 10^{12}$ /мл при малом объеме эякулята и при сниженной подвижности спермиев. При исследовании через 12 мес после окончания лечения у 8 больных с азооспермией наблюдали улучшение показателей спермограммы: появились активно подвижные сперматозооны в концентрации $2,3$ – $6,8 \cdot 10^{12}$ /мл, у 7 пациентов с олигозооспермией диагностировали нормозооспермию. Через 24 мес нормозооспермия установлена у 17 больных (65,8%), олигозооспермия – у 7 и азооспермия – у 2. Такие же данные получены после обследования через 36 мес. Через 2–5 лет после ХТ 4 мужчин стали отцами.

После орхиэктомии перед ХТ средний уровень Т у больных I и II группы практически не отличался и составлял $16,1 \pm 0,68$ и $17,8 \pm 0,86$ соответственно ($p > 0,05$). После ХТ существенных различий в среднем уровне Т в группах также не отмечено ($18,4 \pm 0,92$ и $15,9 \pm 0,66$ соответственно, $p > 0,05$). У 3 больных в группе наблюдения и у 4 – после

ХТ уровень Т был ниже нормы. Таким образом, у 7 (12%) из 56 больных после лечения наблюдали субнормальный уровень Т.

После орхиэктомии повышенный уровень ФСГ в крови констатирован у 4 из 20 больных (20%) в группе орхиэктомии и наблюдения и у 7 из 26 (26,9%) больных II группы перед адьювантной ХТ. После ХТ средний уровень ФСГ был существенно выше по сравнению с уровнем ФСГ у больных, которые не получали дополнительного лечения и составлял $26,5 \pm 1,33$ против $6,8 \pm 0,33$ в группе только наблюдения ($p=0,03$). На протяжении первого года после ХТ уровень ФСГ был повышенным у 95% больных (20/22), на протяжении 2-го года – у 56% (12/22), 3-го года и позже – у 20% (4/22) пациентов. Статистически достоверные отличия отмечены между уровнем ФСГ до ХТ и существенным повышением его во время лечения и через 1 год после окончания ХТ ($p<0,05$).

До лечения у 6 (10%) из 56 больных наблюдали повышение уровня ЛГ. После лечения уровень ЛГ в обеих группах существенно не отличался и его среднее значение было в пределах нормы.

Возникновение гормональной опухоли яичка ассоциируется с крипторхизмом, яичковой атрофией и субфертильностью [3]. У больных с опухолью яичка до орхиэктомии нередко выявляют снижение концентрации спермиев [1], снижение уровня ЛГ, некоторое повышение уровня ФСГ по сравнению с мужчинами соответствующего возраста. Результаты наших исследований подтверждают наличие яичковой дисфункции до лечения, снижение уровня Т у 5% больных до специального лечения. Процент больных с субнормальным уровнем Т возрастает до 12% после односторонней орхиэктомии и ХТ. По данным других авторов, субнормальное значение Т отмечено у 5% [4, 5] и 16% пациентов [7].

Подобно другим исследователям нами отмечено повышение уровня ЛГ и ФСГ у значительного процента больных. Особенно эта тенденция проявлялась у больных после ХТ на протяжении первого года после лечения. С течением времени (через 8–10 лет) происходит нормализация уровня гормонов [2, 6].

Согласно наблюдениям R. Huddart (2005), у больных после орхиэктомии и тактики наблюдения имели место незначительные изменения уровня гормонов. В группе больных после орхиэктомии и ХТ снижение уровня гормонов более существенное. Это может быть следствием взаимодействия между ЛГ и повышением уровня ХГТ, продуцируемого опухолью. В процессе наблюдения уровень Т и ЛГ снижается после лечения.

Имеются сообщения о тесной корреляции между уровнем ФСГ и концентрацией спермиев [2, 9]. Повышенный уровень ФСГ влечет за собой повреждения сперматогенеза.

Однако у некоторых больных при высоком уровне ФСГ сохраняется способность к зачатию. По данным R. Huddart у 2/3 больных при высоком уровне ФСГ способность к зачатию сохранялась. Опыт свидетельствует, что восстановление сперматогенеза наблюдается полнее и быстрее у больных, которые получили менее 4 курсов ХТ, а также у пациентов, которым вместо цисплатины применяли карбоплатин. У пациентов с регионарными и отдаленными метастазами, которые получали более интенсивное лечение (ХТ второй или третьей линии и лимфаденэктомии) шансы на восстановление нормального сперматогенеза значительно снижаются [11].

Выявление субклинического гипогонадизма должно входить в программу наблюдения за больными с опухолью яичка после лечения. Гипогонадизм может быть причиной избыточной массы тела [7], повышения артериального давления, развития остеопороза [7,8].

Наши данные свидетельствуют о возможности развития гормональной дисфункции у больных с опухолью яичка после лечения. Это может оказывать неблагоприятное воздействие на качество жизни. У многих больных после лечения сохраняется нормальная фертильность. Выявление гормональных нарушений должно быть частью менеджмента пациентов с опухолью яичка после лечения.

ВЫВОДЫ

1. У 65% больных с опухолью яичка после односторонней орхиэктомии до проведения адьювантной терапии отмечено ухудшение показателей спермограммы вплоть до полной инфертильности. Это объясняется дефектом сперматогенеза вследствие тестикулярного дисгенеза до возникновения опухоли и/или токсическим влиянием опухоли на здоровое яичко.

2. После проведения ХТ у значительного большинства больных отмечено выраженное подавление сперматогенеза. Повышение уровня ФСГ после ХТ ассоциируется с повреждением сперматогенеза. У большинства пациентов через 24 мес после окончания лечения установлено полное (65%) или частичное (26%) восстановление сперматогенеза.

3. Программа наблюдения за больными с опухолью яичка после лечения должна включать выявление и при необходимости лечение субклинического гипогонадизма.

Гормональна і сперматогенна функції у хворих із несемінними пухлинами яєчка в стадії I–IIA після однічної орхієктомії та хіміотерапії А.В. Сакало, С.Б. Базалицька, В.С. Сакало, В.Н. Григоренко, Ю.Н. Бондаренко, В.С. Недельчев

На лікування знаходилися 56 хворих із несемінними пухлинами яєчка в I–IIA стадії. 30 хворим після однічної високої орхієктомії додаткового лікування не призначали і дотримувалися тактики тільки спостереження, 26 хворим після орхієктомії проводили поліхіміотерапію.

Доведено, що у значній кількості хворих після орхієктомії має місце порушення сперматогенезу у яєчку, що залишилось. Хіміотерапія у 100% хворих спричинює повне або часткове пригнічення сперматогенезу, який майже у 65% хворих відновлюється через 24 міс після лікування. Патологічно високий рівень ФСГ після хіміотерапії асоціюється з тривалою олігозооспермією.

Ключові слова: гормональна, сперматогенна функція, несемінні пухлини яєчка, орхієктомія, хіміотерапія, сперматогенез.

Hormonal and spermatogens function in patients with nonseminomatous germ cell tumors of testis in stage I-IIA after unilateral orchiectomy and chemotherapy

A.V. Sakalo, S.V. Bazalitskaya, V.S. Sakalo, V.N. Grygorenko, Yu.N. Bondarenko, V.S. Nedelchev

It was investigated 46 patients with non-seminomatous germ cell tumors of testis in I–IIA stage. 20 patients have not been subjected to adjuvant treatment after unilateral orchiectomy, 26 – have been subjected adjuvant chemotherapy.

It was shown that disorders spermatogenesis was in majority of patients in the left testis. Chemotherapy causes suppression of

spermatogenesis in 100% patients. However regeneration of spermatogenesis was observed in 65% patients after 24 month after treatment. Pathologic increase of FSH level after chemotherapy associated with oligozoospermia.

Key words: hormonal and spermatogens function, nonseminomatous germ cell tumors, orchiectomy, chemotherapy, spermatogens.

ЛИТЕРАТУРА

1. Petersen P.M. Impaired testicular function in patient with carcinoma in situ of the testis / P.M. Petersen, A. Givercman, S.W. Hansen [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1999. – V. 17 (1). – P. 173–79.
2. Brennemann W. Gonadal function of patients treated with cisplatin based chemotherapy for germ cell cancer / W. Brennemann, B. Stoffel-Wagner, A. Helmers [et al.] // J. Urol. – 1997. – V. 158. – P. 844–850.
3. Sharpe R. Testicular dysgenesis syndrome / R. Sharpe, N. Skakkeback // Fertil. Steril. – 2008. – V. 89, Suppl. 1. – P. 33–38.
4. Gerl A. The impact of chemotherapy on leydig cell function in long term survivors of germ cell tumors / A. Gerl, D. Muhlhaber, G. Hansmann [et al.] // Cancer. – 2001. – V. 91 (7). – P. 1297–1303.
5. Nord C. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer / C. Nord, T. Bjoro, D. Ellingsen [et al.] // Eur. Urol. – 2003. – V. 44 – P. 322–328.
6. Huddart R. Fertility gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer / R. Huddart, A. Norman, C. Maynham [et al.] // Brit. J. Cancer. – 2005. – V. 93. – P. 200–207.
7. Nord D. Excessive annual BMJ increase after chemotherapy among young survivors of testicular cancer / D. Nord, S.D. Fossa, T. Egeland // Br. J. Cancer. – 2003. – V. 88 (1). – P. 36–41.
8. Huddart R. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer / R.A. Huddart, A. Norman, M. Sharidi [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2003. – V. 21. – P. 1513–1523.
9. Jacobsen K.D. Spermatogenesis after unilateral orchiectomy for testicular cancer in patients following surveillance police / K.D. Jacobsen, L. Theodorsen, S.D. Fossa // J. Urol. – 2001. – V. 165. – P. 93–96.
10. Sagstuen H. Blood pressure and body mass index (BMI) in testicular cancer survivors / H. Sagstuen, N. Aass, S. Fossa // Ann. Oncol. – 2004. – V. 15 (abs.419), Suppl. 3. – P. 112–113.
11. Taksey J. Fertility after chemotherapy for testicular cancer / J. Taksey // Arch. Androl. – 2003. – V. 49. – P. 389–395.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ВАКЦИНА ОТ ОПУХОЛЕЙ МОЗГА – НЕДАЛЕКОЕ БУДУЩЕЕ

Среди разных форм злокачественных опухолей мозга наиболее распространенной и наиболее агрессивной является глиобластома. Американские ученые завершают создание особого препарата, который позволит "обуздать" рост смертельно опасного новообразования.

Специалисты медицинского центра при университете американского города Майами (University of Miami Medical School) в творческом союзе с учеными 9 других исследовательских учреждений близки к тому, чтобы реализовать заветную мечту всех онкологов планеты: если какую-либо форму рака нельзя излечить радикально, то можно перевести ее в хроническое течение - так, чтобы пациент мог жить десяти-

летиями, регулярно принимая лекарства подобно тому, как это делают миллионы больных артериальной гипертензией или сахарным диабетом.

Ученые университета Майами вместе с коллегами приступили к клиническим испытаниям терапевтической вакцины для лечения глиобластомы. С помощью такой вакцины нельзя предупредить возникновение опухоли (как это происходит в случае с инфекционными заболеваниями) - подобные препараты применяются тогда, когда опухоль уже есть.

Терапевтическая вакцина не воздействует на злокачественные клетки - она усиливает иммунную систему организма, который начинает усиленно противостоять опасному "агрессору".

Методика производства вакцины уникальна. Сначала проводится хирургическая операция для максимально радикального удаления опухоли, затем из нее извлекаются особые белки, которые вводятся путем инъекции в организм больного 6-8 недель спустя после операции. Иммунная система распознает чужеродные белки и начинает усиленно производить Т-лимфоциты, которые одновременно распознают и оставшиеся клетки опухоли в мозге и уничтожают их.

"С помощью вакцины иммунная система словно бы "прозревает" и начинает отчетливо видеть врага", - объясняет соавтор изобретения профессор Рикардо Комотар (Ricardo Komotar).

<http://www.health-ua.org>