

Зміни показників спермограми та рівня фолікулостимулювального гормону у хворих на семіному яєчка І стадії після ад'ювантної терапії карбоплатином

А. В. Сакало

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

З урахуванням того, що гермінативні пухлини яєчка (більше половини з яких складають семіноми) діагностують переважно у чоловіків молодого репродуктивного віку, вивчення негативного впливу хіміотерапії (ХТ) на фертильність є важливим завданням. Оцінені показники спермограми і рівень фолікулостимулювального гормону (ФСГ) до проведення орхіфунікулектомії (ОФЕ), перед початком ад'ювантної ХТ карбоплатином, а також через 1 і 2 роки після лікування у 18 хворих на семіному у І клінічній стадії захворювання. Виявлено незначний вплив ад'ювантного лікування на показники спермограми – через 2 роки спостерігали поліпшення показників спермограми при одночасному зменшенні рівня ФСГ. Не виявлено статистично достовірних відмінностей у показниках спермограми до і після ОФЕ, що може бути пояснено негативним впливом ТІН на стан сперматогенезу у перитуморальній тканині яєчка.

Ключові слова: семінома, спермограма, карбоплатин, фолікулостимулювальний гормон.

Використання хіміотерапії (ХТ) у лікуванні гермінативних пухлин яєчка (ГПЯ) дозволяє досягти довготривалої або повної ремісії у значного відсотка хворих. Враховуючи молодий вік пацієнтів, вивчення негативного впливу ХТ на фертильність є важливим. У більшості публікацій стосовно цієї проблеми вивчення фертильності базується на аналізі показників спермограми та визначення рівня фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізувального гормону (ЛГ) та тестостерону.

Вивчаючи фертильність у хворих на ГПЯ слід пам'ятати, що приблизно у 50% з них виявляють порушення сперматогенезу на момент встановлення діагнозу [3].

Порушення фертильності при ГПЯ зумовлено наступними факторами:

- порушення розвитку яєчок;
- ендокринні дисфункції;
- патологія контралатерального яєчка (атрофія, наявність ТІН);
- фактори, пов'язані з наявністю пухлини (ендокринна активність ХГТ, продукція пухлиною цитокінів та антиспермальних антитіл);
- емоційний стрес.

У деяких хворих спостерігають відновлення показників спермограми через 3–5 років після лікування. При цьому існує кореляція між погіршенням спермограми через 3 роки від початку лікування та незадовільними показниками до проведення ХТ. Залежність між типом лікування та відсутністю відновлення фертильності простежується у разі призначення більше 4 курсів рентгеноендоваскулярного втручання (РЕВ) або променевої терапії.

Для визначення впливу лікування на фертильність найбільш інформативними є порівняння показників спермограми у групах

пролікованих з хворими, що отримували ХТ. Більшість з таких досліджень були проведені після ХТ на основі платини. Встановлено, що через 2 роки після ХТ (до 4 курсів РЕВ при кумулятивній дозі цисплатини <400 мг/м²) концентрація сперматозоїдів, відсоток хворих з азооспермією, рівні ФСГ та ЛГ не відрізнялися у групах з/без поліхіміотерапії (ПХТ). За призначенням більше 4 курсів ПХТ спостерігали вірогідну різницю показників. Після проведення ад'ювантної ХТ (до 2 курсів РЕ, кумулятивна доза <200 мг/м²) вираженого зниження показників спермограми через 9–24 міс не спостерігали [4]. Також встановлено кореляцію між кумулятивною дозою цисплатини, терміном нормалізації ФСГ та терміном відновлення сперматогенезу. Якщо азооспермія спостерігається більше 3–4 років після ХТ, шанси на відновлення фертильності невеликі [5].

При ХТ азооспермію діагностують приблизно з 7–8-го тижня від початку лікування, що пов'язано із переважним впливом на найбільш активно проліферуючі сперматогонії типу В. Якщо у процесі лікування внаслідок цитотоксичної дії виживають ствові клітини (сперматогонії типу А), то можливо відновлення сперматогенезу протягом 12 тиж після лікування. Часткова або повна втрата сперматогоніїв типу А може привести до незворотних змін сперматогенезу, при цьому тривалість відновлення корелює з кількістю загиблених сперматогоніїв типу А [1, 2]. Призначення блеомицину та іфосфому не пов'язано зі стійким порушенням фертильності.

Мета дослідження: оцінювання показників спермограми та рівня ФСГ до орхідектомії та у процесі лікування у хворих на семіному яєчка І стадії після ад'ювантної ПХТ двома курсами карбоплатини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Спермограму досліджено у 18 хворих на семіному яєчка І стадії до та після проведення орхідектомії, перед ХТ та протягом 2 років після лікування. Показники оцінювали згідно рекомендацій ВООЗ [6].

За нижню границю норми брали наступні значення: загальна кількість сперматозоїдів – 39×10^6 в еякуляті, концентрація сперматозоїдів – 15×10^6 /мл, рухливість >40% (категорії А+В), нормальна морфологія >4% та життєздатність >58%. Проведено визначення ФСГ у сироватці крові (референтні значення – 1,5–12,5 МО/л за даними лабораторії «Діла»). Для порівняння частот діагностування азоо-, олігозооспермії та нормальної концентрації сперматозоонів використано Z-критерій та метод Монте-Карло (рівень значущості 0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік хворих – 26,7 року, середній термін спостереження – 29,7 міс. Подальше прогресування не діагностовано. ХТ проводили з інтервалом у 21 день (доза АUC 7) на

Показники спермограми та рівень ФСГ у хворих на семіному І стадії перед орхідектомією, до та після ХТ карбоплатином

Показник	До ОФЕ	Перед ХТ	1 рік	2 рік
Загальна кількість сперматозоїдів, 10 ⁶	21,9±7,9	19,5±7,4	27,7±8,4	29,0±5,5
Концентрація сперматозоїдів, 10 ⁶ /мл	6,3±4,1	5,9±3,9	12,9±5,0	16,3±4,1
Нормальна морфологія, %	8,3±4,6	9,2±5,0	11,1±2,5	18,0±11,7
Прогресивно рухливі, (А+В), %	39,8±19,6	37,1±20,8	54±11,8	59±18,3
ФСГ, МО/л	16,5±5,6	15,1±7,2	12,9±6,8	8,6±4

7–10-й дні після орхідектомії. Розподіл за категорією Т первинної пухлини: Т₁ – 11, Т₂ – 7 та Т₃ – 1 хворий. Результати спермограми та ФСГ наведені у табл. 1.

Встановлено, що концентрація сперматозоонів у більшості хворих до орхідектомії менше норми. Так, азоо-, олігозооспермія та нормальна концентрація сперматозоонів перед ХТ діагностована у 2 (11,1%), 9 (50%) та 7 (38,9%) пацієнтів відповідно. З часом констатують поліпшення показників спермограми. Так, на другий рік азоо-, олігозооспермія та нормальна концентрація сперматозоонів встановлена в 1 (5,5%), 5 (27,8%) та 12 (66,7%) хворих. У разі порівняння частоти діагностування азоо-, олігозооспермії та нормальної концентрації сперматозоонів виявлено, що різниця між частотами до та після лікування не є статистично значущою (p-value = 0,340, 0,124 та 0,125 відповідно).

Протягом 2 років спостерігали тенденцію до покращення показників спермограми. При оцінюванні сили тенденції (за значенням показника p для Z-критерію) встановили, що виражена тенденція до покращення показників спостерігається серед хворих з нормальною концентрацією сперматозоонів (p наближується до вірогідного значення – 0,082), тенденція середньої сили – серед хворих з олігозооспермією (p=0,16) та слабка тенденція до відновлення показників спостерігається при азооспермії (p=0,544).

Рівень ФСГ перед орхідектомією та перед ХТ був дещо збільшений, що відповідає субнормальному рівню концентрації сперматозоонів у більшості хворих. Після лікування спостерігали тенденцію до зниження ФСГ протягом 2 років. Перед орхідектомією рівень ФСГ вищий >12,5 МО/л був у 8 (44,4%) хворих, через 2 роки – лише у 2 (11,1%). При порівнянні частот нормального та підвищеного рівня ФСГ (за Z-критерієм та методом Монте-Карло) перед ХТ та через 2 роки після лікування встановлено, що різниця між частотами статистично значуща (p-value = 0,016 та 0,018 відповідно).

Тенденцію до покращення також мали показники загальної кількості сперматозоїдів (21,9±7,4 до початку лікування та 29,0±5,5 через 2 роки спостереження), відсоток сперматозоїдів з нормальною морфологією (8,3±4,6 проти 18,0±11,7) та відсоток прогресивно рухливих форм (39,8±19,6 проти 59±18,3). Також встановлено, що показники спермограми до проведення орхідектомії та перед ХТ вірогідно не відрізнялись.

Таким чином, аналізуючи зміни спермограми та рівня ФСГ після ад'ювантного лікування семіноми І стадії встановлено, що протягом 2 років після ХТ відбувається покращення показників спермограми при одночасному зменшенні рівня ФСГ. Проте через 2 роки відсоток пацієнтів з оліго- та азооспермією залишається значним – 6 з 18 (33,3%).

Відомо, що прояви тестикулярної недостатності та сперматогенні порушення зазвичай асоціюються з гіпергонадотропним гіпогонадізмом та пов'язані з підвищенням рівня ФСГ, ЛГ та іноді у поєднанні з низьким рівнем тестостерону. Рівень ФСГ практично в усіх випадках корелює з кількістю сперматогоній, але рівень ФСГ не досить точно прогнозує стан сперматогенезу. Проте встановлено, що за відсутності сперматогоній або при значному зниженні їхньої кількості, рівень ФСГ зазвичай підвищений (при цьому у випадках

нормальної кількості сперматогоній, але за повної блокади сперматоцитів чи сперматид рівень ФСГ може бути у межах норми) [7, 8]. Також доведена виражена кореляція між низьким рівнем інгібіну В та ураженням сперматогенезу [9–10]. Інгібін В є маркером функції клітин Сертолі та стану сперматогенезу, при оліго- та азооспермії рівень інгібіну практично в усіх випадках знижений та може слугувати предиктором успіху та показанням до проведення процедури TESE при азооспермії.

У частини хворих на ГПЯ якісні показники еякуляту знижуються ще до діагностики захворювання. За даними різних авторів частота виявлення оліго- та азооспермії складає 15–24%. З них приблизно у 50% загальна кількість сперматозоїдів не перевищує 10 млн/мл [11]. ХТ на основі препаратів цисплатини у свою чергу збільшує відсоток хворих з оліго- та азооспермією. За умови нормального контрлатерального яєчка у 50–80% випадків може відбуватися покращення спермограми через 3–5 років, терміни відновлення та відповідно ступінь ураження клітин сперматогенезу є дозозалежними. Кріозбереження еякуляту на сьогодні є єдиним методом з доведеною ефективністю. Використання гормональної стимуляції та кріозбереження тканини біоптату яєчка часто є малоефективним.

Відсутність відмінностей в якісних показниках спермограми до орхідектомії перед ХТ можуть бути пояснені частковим блокуванням сперматогенезу в ураженому яєчку. Цікаві дані отримані С.В. Базалицькою, І.І. Горпинченко та співавторами (2013) при аналізі стану сперматогенезу у перитуморальній тестикулярній тканині у 40 хворих на ГПЯ [12]. У 95% випадків виявлені ознаки порушення сперматогенезу, ТІН діагностовано у 60% спостережень, у 82% випадків виявлено виражену гіперплазію клітин Лейдіга, тільки у 2 хворих були виявлені сім'яні каналці зі збереженим сперматогенезом. У 38 (95%) випадках у тканині яєчка, що межувала з пухлиною, спостерігали дифузний склероз інтерстицію та виражену атрофію сім'яних каналців з облітерацією та дифузним склерозом стінки. Таким чином, наявність ТІН та самої пухлини супроводжується погіршенням сперматогенезу у перитуморальній тестикулярній тканині. З приводу цього можливо проводити кріозбереження еякуляту як до, так і після орхідектомії.

Дослідження Р. Petersen та співавторів (1999) підтверджує гіпотезу про погіршення спермограми при наявності ТІН та негативний вплив ТІН на функцію клітин Лейдіга [13]. Проведено порівняння рівня тестостерону, ФСГ та ЛГ та показників спермограми серед двох груп, яким була видалена пухлина яєчка з або без ТІН у контрлатеральному яєчку, відсутність (наявність) ТІН підтверджували даними біопсії. До І групи увійшли 24 пацієнта з наявністю ТІН та до ІІ групи – 30 пацієнтів без ТІН. У І групі з наявністю ТІН значачно вірогідне зниження рівня ЛГ та суттєве зниження рівня Т (8,1 МО/л проти 4,8 МО/л; p<0,001 та 12,5 нмоль/л проти 15,5 нмоль/л; p=0,13 відповідно). Частка хворих з недостатністю клітин Лейдіга вірогідно вища у ІІ групі з ТІН (11 з 24 проти 2 з 30; p=0,01). Концентрація та загальна кількість сперматозоїдів у групі з ТІН була вірогідно нижчою

($0,03 \times 10^6$ /мл та $0,10 \times 10^6$ проти $9,1 \times 10^6$ /мл та 32×10^6 ; $p < 0,001$), також спостерігали вірогідне підвищення рівня ФСГ у групі з наявністю TIN (у середньому $19,6$ МО/л проти $9,0$ МО/л).

Слід зазначити, що стосовно зв'язку між гістологічної будовою пухлини та показниками спермограми у літературі існують протилежні думки. За даними Fraietta R. та співавторів (2010) хворі з пухлиною несеміномної будови мають гірші показники спермограми, порівняно із семіномною [14]. Rives N. та співавтори (2012) навпаки, пов'язують більш виражене погіршення спермограми із семіномною [15].

Враховуючи, що у хворих на ГПЯ показники спермограми часто знижені ще до діагностики новоутворення та додатковий негативний вплив ХТ на фертильність бажано проводити криозбереження еякуляту перед проведенням лікування [16, 17].

Изменения показателей спермограммы и уровня фолликулостимулирующего гормона у больных семиномой яичка I стадии после адьювантной терапии карбоплатином
А.В. Сакало

С учетом того, что герминативные опухоли яичка (более половины из которых составляют семиномы) диагностируют преимущественно у мужчин молодого репродуктивного возраста, изучение негативного влияния химиотерапии (ХТ) на фертильность является важной задачей. Оценены показатели спермограммы и уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) до проведения орхи-фуникулэктомии (ОФЭ), перед началом адьювантной ХТ карбоплатином, а также через 1 и 2 года после лечения у 18 больных семиномой в I клинической стадии заболевания. Выявлено незначительное влияние адьювантного лечения на показатели спермограммы – через 2 года наблюдали улучшение показателей спермограммы при одновременном уменьшении уровня ФСГ. Не выявлено статистически достоверных различий в показателях спермограммы до и после ОФЭ, что может быть объяснено негативным влиянием TIN на состояние сперматогенеза в перитуморальной ткани яичка.

Ключевые слова: семинома, спермограмма, карбоплатин, фолликулостимулирующий гормон.

Сведения об авторе

Сакало Анатолий Валериевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 424-13-29, (066) 702-75-58. E-mail: anatoliisakalo@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis / ML. Meistrich // Eur Urol. – 1993. – 23 (1). – P. 136–41.
2. Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans / ML. Meistrich // Fertil Steril. – 2013. – 100 (5). – P. 1180–6.
3. Petersen PM. Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects / PM. Petersen, NE. Skakkebaek, A. Giwercman // APMS. – 1998. – 106 (1). – P. 24–34.
4. Cullen MH. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I non-seminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report / MH. Cullen, SP. Stening, MC. Parkinson [et al.] // J Clin Oncol. – 1996. – 14. – P. 1106–13.
5. Kreuser ED. Reversible germ cell toxicity after aggressive chemotherapy in patients with testicular cancer: results of a prospective study // ED. Kreuser, E. Kurrle, WD. Hetzel [et al.] // Klin Wochenschr. – 1989. – 67. – P. 367–78.
6. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization. – 2010.
7. Shetty G. Hormonal approaches to preservation and restoration of male fertility after cancer treatment / G. Shetty, ML. Meistrich // J Natl Cancer Inst Monogr. – 2005. – 34. – P. 36–9.
8. Schover LR. Sexuality and fertility after cancer / L.R. Schover // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2005. – P. 523–7.
9. Manzoor SM. Serum inhibin B as a diagnostic marker of male infertility /

ВИСНОВКИ

1. Аналізуючи зміни спермограми та рівня ФСГ до видалення пухлини яєчка, перед та після проведення ад'ювантної терапії (карбоплатин, 2 курси, АУС-7) у хворих на семіному I стадії встановлено, що протягом 2 років після лікування спостерігається тенденція до покращення показників спермограми при одночасному зменшенні рівня ФСГ. Різниця між кількістю хворих з нормальним та підвищеним рівнем ФСГ на початку лікування та протягом 2 років вірогідна (p -value = 0,016).

2. Показники спермограми до орхідектомії та перед хіміотерапією вірогідно не відрізняються, що може бути пояснено пригніченням сперматогенезу в перитуморальній тканині за рахунок наявності TIN та дією самої пухлини.

Change of spermogram parameters and levels of FSH in patients with seminoma stage I after adjuvant carboplatin
A. V. Sakalo

Given the fact that the germ cell tumors diagnosed in young men of reproductive age (more than half of them are seminomas), the study of the adverse effect of chemotherapy on fertility is an important task. In 18 patients in the I stage of seminoma estimated sperm and FSH levels prior to the orchidectomy, before chemotherapy with carboplatin and after 1 and 2 years after treatment. Revealed little impact on sperm after adjuvant treatment – after 2 years we watched improved of semen parameters, while reducing the level of FSH. There were no statistically significant differences in sperm before and after the orchidectomy that can be explained by the negative impact of TIN on spermatogenesis in the peritumoral tissue.

Key words: seminoma, spermogram, carboplatin, FSH.

S.M. Manzoor, A. Sattar, R.J. Hashim // J Ayub Med Coll Abbottabad. – 2012. – 24. – P. 113–6.
10. Dadfar M. Pre-operative serum level of inhibin B as a predictor of spermatogenesis improvement after varicocelectomy / M. Dadfar, A. Ahangarpour, A. Habiby [et al.] // Urol J. – 2010. – 7 (2). – P. 110–4.
11. Howell S. Testicular function following chemotherapy / S. Howell, S. Shalet // Hum Reprod Update. – 2001. – 7 (4). – P. 363–9.
12. Базалицька С.В. Стан сперматогенезу у хворих із герміногенними пухлинами яєчка / С.В. Базалицька, І.І. Горпинченко, А.В. Сакало, О.Д. Нікітін // Здоров'є мужчини. – 2013. – 3 (46). – С. 155–157.
13. Petersen P. Impaired testicular function in patients with carcinoma-in-situ of the testis / P. Petersen, A. Giwercman, S. Hansen et al. // J Clin Oncol. – 1999. – 17 (1). – P. 173–9.
14. Fraietta R. Individual and seminal characteristics of patients with testicular germ cell tumors / R. Fraietta, D.M. Spaine, RP. Bertolla et al. // Fertil Steril. – 2010. – 94 (6). – P. 2107–12.
15. Rives N. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network / N. Rives, A. Perdrix, S. Hennebicq et al. // J Androl. – 2012. – 33 (6). – P. 1394–401.
16. Sigman M. Introduction: Cancer treatment and male fertility: effects of therapy and current and future management options / M. Sigman // M. Fertil Steril. – 2013. – 100 (5). – P. 1179.
17. Bates GE. Fertility and Cancer Treatment / RN. Taub, H. West // JAMA Oncol. – 2016. – 2 (2). – P. 284.

Статья поступила в редакцию 24.11.2016