

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© ЖУКОВСКАЯ Е.В., 2016

УДК 616-006.88-07

Жуковская Е.В.

ПРОБЛЕМЫ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

ФГБУ «Федеральный центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

В настоящем обзоре освещаются некоторые аспекты фертильности пациентов с герминогенными опухолями (ГО). Данная проблема представляется чрезвычайно актуальной в связи возможным влиянием на фертильность не только противоопухолевой терапии, но и самой опухоли, исходящей из зародышевых клеток половых желез человека. Для отдельных гистологических вариантов характерны возрастные и гендерные особенности. У пациентов с ГО инфертильность встречается чаще, чем у пациентов с другими злокачественными новообразованиями. Целесообразно внедрение процедуры забора зародышевых клеток: спермы и, возможно, яйцеклеток перед началом терапии с целью сохранения репродуктивной функции излеченных пациентов.

Ключевые слова: обзор; герминогенные опухоли; фертильность.

Для цитирования: Жуковская Е.В. Проблемы фертильности у пациентов с герминогенными опухолями. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21(5): 275–280. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-275-280>

Для корреспонденции: Жуковская Елена Вячеславовна, д-р мед. наук, проф., заведующая отделом изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии Лечебно-реабилитационного центра «Русское поле»; 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, E-mail: elena_zhukovskaya@mail.ru.

Zhukovskaya E.V.

FERTILITY PROBLEMS IN PATIENTS WITH GERM CELL TUMORS

Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, 117997, Russian Federation

This review highlights some of the aspects of the fertility in patients with germ cell tumors. This problem appears to be the very actual problem because of the possible impact not only anticancer therapy, but the tumor itself, coming from the human gonadal germ cells on the fertility. The individual histological types have been characterized by age and gender features. In patients with germ cell tumors, infertility is more common than in patients with other malignancies. Feasibility of the germ cell sampling procedure: the sperm and possibly, ovum, before the treatment in order to preserve the reproductive function of cured patients.

Key words: review; germ cell tumors; fertility.

For citation: Zhukovskaya E.V. Fertility problems in patients with germ cell tumors. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21(5): 275–280. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-275-280>

For correspondence: *Elena V. Zhukovskaya*, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Department of the research of remote effects of antitumor therapy of the Treatment and rehabilitation Center «Russkoe pole» of the Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; Moscow, 117997, Russian Federation, E-mail: elena_zhukovskaya@mail.ru.

Information about authors: Zhukovskaya E.V., <https://orcid.org/0000-0002-6899-7105>

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Received 13 June 2016

Accepted 23 June 2016

Этиопатогенез герминогенных опухолей (ГО)

ГО – тератома, семинома, несеминома, дисгерминома, опухоль желточного мешка, эмбриональная карцинома, хорионкарцинома и др. развиваются у лиц обоего пола в детском и подростковом возрасте. Так как эти опухоли могут быть и доброкачественными, частота их значительно выше в связи с регистрацией только злокачественных вариантов заболевания в форме № 90/У. ГО в 2–3 раза чаще встречаются у девочек, чем у мальчиков. Смертность среди девочек в 3 раза выше, чем среди мальчиков. После 14 лет летальность среди лиц мужского пола становится выше, что обуслов-

лено увеличением частоты опухолей яичка у мальчиков подросткового возраста [1].

Опухоли из герминогенных клеток яичников составляют 2–5% всех случаев опухолей яичников [2, 3]. У детей и подростков моложе 15 лет частота ГО, в том числе и экстрагонадной локализации, выше. ГО крестцово-копчиковой локализации составляют 40% от всех ГО у детей младшего возраста и 81% от всех экстрагонадных поражений. Крестцово-копчиковые опухоли могут быть диагностированы антенатально при ультразвуковом исследовании плода, однако средний возраст, в котором устанавливается диагноз опухоли с метастатическим поражением, 22 мес [4].

Злокачественные новообразования этой гистологической принадлежности, как правило, возникают у лиц молодого возраста, средний возраст пациентов составляет 19 лет. Описаны казуистические случаи развития опухолей у женщин в постменопаузе. ГО отличаются высокой чувствительностью к системной химиотерапии и хорошей излечиваемостью [5].

Опухоли яичка являются относительно редкими новообразованиями: у новорожденных это преимущественно тератомы и опухоли из клеток желточного мешка, ближе к пубертатному возрасту появляются семиномы и несеминомы. Доля ГО в структуре онкологической заболеваемости у мужчин всех возрастных групп лишь немногим превышает 1%. Тем не менее у мужчин молодого возраста именно эта разновидность неоплазм является не только наиболее частой онкологической патологией, до 60% от всех новообразований, но и основной причиной онкологической смертности [6, 7].

Гормональные факторы играют существенную роль в этиологии ГО. В настоящее время еще не до конца выяснен вопрос о связи между заболеваемостью опухолями яичника и приемом противозачаточных средств или экзогенным применением эстрогенов [8]. Зависимость развития ГО у девочек и женщин может быть проиллюстрирована таким примером, как манифестации опухоли желточного мешка вульвы в 16 случаях в период беременности. У одной пациентки опухоль диагностирована во время первой беременности, и даже после проведенной химиотерапии рецидив произошел во время второй беременности, летального исхода наступил через 31 мес после начала терапии [9].

Семейные случаи заболевания не столь часты, как при раке молочной железы. ГО яичников – основная группа опухолей, сочетающихся с пороками половой дифференцировки. Гонадобластома из ГО яичников – основная группа опухолей, сочетающихся с пороками половой дифференцировки. Жалобы на нарушение полового созревания были у 59 (13,63%) из 433 детей с опухолями яичников: преждевременное половое созревание отмечено у 29 (6,70%), задержка полового развития – у 30 (6,93%) девочек. Преждевременное половое развитие более характерно для больных с опухолями стромы и полового тяжа (23 пациентки – 79,31%), а задержка полового развития – для детей с ГО яичников (19–63,33%) и гонадобластомой (9–30,01%). Средний возраст детей с дисгерминомой $11,24 \pm 0,29$ года, что выше по сравнению с другими ГО [10].

По крайней мере, 90% тестикулярных опухолей относятся к группе ГО, которые классифицируются в соответствии с классификацией ВОЗ-2004. Представители белой расы, живущие в западных промышленно развитых странах, имеют самые высокие показатели заболеваемости. Известные факторы риска крипторхизм, контралатеральная ГО, атрофия яичек, семейная ассоциация, травмы, социально-экономический статус семьи, факторы окружающей среды и профессиональные воздействия вредных условий труда родителей и т.п. фигурируют в перечне факторов, предрасполагающих к развитию ГО [11, 12]. Наличие специфических изменений генома MAPK15 (ERK8; ERK7), p73; уровней экспрессии микро-РНК, таких как микро-РНК-17 /микро-РНК-106b, MIR-302a или микро-РНК-371 -373; повышенные уровни MDM2 и

цитоплазматической транслокации p21; активация/PI3K/PAKT PDGFR β пути, не только ассоциируются с различными вариантами ГО, но и влияют на резистентность опухоли к химиотерапии [13–15].

Морфология ГО хорошо известна патологоанатомам. Есть, однако, некоторые малоизвестные редкие объекты, такие как анапластический тип spermatocytic seminoma. В группе nonseminomatous ГО появляются злокачественные опухоли соматического типа (карциномы, саркомы), возникающие из тератом. Опухоли семенного канатика составляют 1,6–6% тестикулярных опухолей у взрослых и чаще встречаются у детей. Мало что известно об эпидемиологии, гистогенезе и возможной этиологии опухолей, которые происходят из клеток Лейдига, Сертоли и некоторых других [16].

Учитывая первичную локализацию опухоли в органах репродуктивной системы, пациенты с ГО имеют более высокий риск развития инфертильности вследствие локального воздействия опухолевых клеток; токсического повреждения тканей под воздействием полихимиотерапии и облучения, чем пациенты со злокачественными новообразованиями иной гистологической принадлежности.

Парадигма изучения фертильности пациентов, излеченных от ГО:

- исходное состояние органов репродуктивной системы;
- влияние опухоли на функционирование парного органа (яичника, яичка);
- токсическое воздействие полихимиотерапии, лучевой терапии;
- эффективность \longleftrightarrow обратимость токсических эффектов;
- возможность рождения здорового потомства.

Оценка фертильности до лечения

В ряде исследований показано, что у больных ГО яичка до начала лечения с высокой частотой диагностируются олиго- или азооспермия. После орхифуниктуэктомии частота азооспермии составляет 10–15%, а олигоспермия различной степени наблюдается в 50% случаев [17, 18]. У 30% больных определяется повышение уровня фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ), которое отражает более длительные нарушения в сперматогенезе. Предполагается, что причинами этих нарушений могут быть как сама опухоль яичка, особенно при наличии отдаленных метастазов, так и выполнение односторонней орхифуниктуэктомии, которая значительно уменьшает сперматогенез. Человеческий хорионический гонадотропин (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 нормализации сперматогенеза после успешного лечения самой опухоли [19]. Если азооспермия сочетается с высокой концентрацией ФСГ, риск полной потери фертильности очень высок и не зависит от дальнейшего лечения [20].

У пациентов с другими солидными опухолями при исследовании материалов открытых биопсий тестикул также обнаружены нарушения сперматогенеза. По мнению некоторых исследователей, причинами нарушения сперматогенеза при злокачественных заболеваниях могут быть наличие исходных дефек-

тов в зародышевых клетках, местные и системные эффекты опухоли, а также изменения эндокринной и иммунной систем. Другие авторы считают, что найденные изменения связаны с увеличением содержания провоспалительных цитокинов в ответ на стресс ребенка в связи с опухолевым заболеванием [21].

Кроме нарушений сперматогенеза, у пациентов с ГО отмечается дисфункция клеток Лейдига, причем и в контралатеральном яичке [22]. Возможное значение в развитии нарушений сперматогенеза играют процессы эпигенетического характера, индуцируемые химиотерапией: модификация хроматина, метилирование ДНК. Закрепление аномальных эпигенетических программ в гаметах способствует наследованию нестабильности генома в последующих поколениях в рамках трансгенерационной передачи воздействий окружающей среды на организм мужчины. Эпигенетические события в яичках только начали изучать, целью этих исследований является поддержание мужского здоровья и профилактика передачи потомству болезней отца [23].

Для оценки фертильности у девочек и женщин до операции, помимо проведения рутинных тестов гормонального тестирования, клинического обследования, визуализации состояния органов репродуктивной системы (УЗИ, КТ), следует выполнять кариотипирование для исключения генетических синдромов Сваера, Шершевского–Тернера и др. [24].

Гонадобластома существенно влияет на тактику оперативного лечения – удаление второй гонады, даже если она не поражена опухолью. В редких случаях можно ограничиться только удалением опухоли, но это при условии нормального кариотипа и нормальном половом развитии больной. Средний возраст детей с гонадобластомой составил $10,81 \pm 0,78$ года. Заместительная гормонотерапия имеет благоприятные психологические последствия и значительно улучшает качество жизни пациенток. После окончания лечения больных с ГО в большинстве случаев развитие вторичных половых признаков восстанавливается [25, 26].

Влияние терапии на репродуктивную функцию

Сперматогенез у человека длится около 12 нед, начиная с появления сперматогоний типа А, которые за счет быстрого деления обеспечивают большое число сперматозоидов типа В. Большинство противоопухолевых препаратов и лучевая терапия воздействуют на пролиферирующие клетки спермы, но могут также уменьшать количество незрелых клеток. При химиотерапии качество спермы сильно ухудшается из-за разрушения сперматогоний, которые отвечают за функциональность и развитие сперматозоидов. В зависимости от степени уменьшения их числа после цитотоксического лечения снижение сперматогенеза может быть продолжительным или необратимым [27, 28].

Базисной терапией ГО являются препараты этопазид, ифосфамид, платина. В зависимости от комбинации препаратов, включения блеомицина выделяют два основных протокола – ВЕР и VIP. Стандартная химиотерапия (4 цикла химиотерапии с включением цисплатина) обычно не приводит к развитию длительного снижения 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 стойкой или длительной олиго- и азооспермии возрастает. У молодых пациентов половая функция может восстановиться в течение нескольких лет после химиотерапии с использованием высоких доз цисплатина [29].

Химиотерапия, например режим ВЕР, сама по себе может вызывать нарушение или даже необратимое прекращение нормальной функции яичников, но у большинства выздоровевших пациенток в перспективе может быть нормальная менструальная и репродуктивная функция. В большинстве исследований показано, что у 60–80% пациенток, перенесших одностороннюю сальпингоовариоэктомию и 3–4 курса цисплатинсодержащей химиотерапии, восстановился нормальный менструальный цикл [30]. При сравнении токсичности основных протоколов полихимиотерапии, в том числе в ходе проведения рандомизированных исследований, установлена эквивалентная эффективность и меньшая токсичность режима ВЕР у пациентов среднего и высокого риска с несеминомными ГО половых органов [31]. Но токсичность блеомицина в отношении легких может влиять на выбор протокола.

Кумулятивная доза используемых цитотоксических препаратов, суммарная доза и поля облучения определяют степень повреждения сперматогенеза. Алкилирующие агенты (циклофосфамид, ифосфамид) оказывают выраженное повреждающее действие на зародышевые клетки. Ингибиторы топоизомеразы, блеомицин и винкалкалоиды при использовании в стандартных дозах менее токсичны в отношении сперматогенеза. Как показывает клиническая практика, требуется от 6 до 12 мес после окончания стандартной химиотерапии и лучевой терапии, прежде чем произойдет улучшение качества и увеличение количества спермы. Облучение гонад в дозе более 8–10 Гр обычно ведет к стойкой азооспермии. Возраст пациентов и показатель ФСГ до лечения являются более важными факторами, чем вид и продолжительность химиотерапии и определяют состояние сперматогенеза [32, 33].

При использовании современных защитных технических устройств лучевой терапии оставшееся яичко получает менее 50 мГр при облучении пахово-подвздошных лимфоузлов при семиноме. Сперматогенез значительно снижается у многих больных в течение 1-го года после лечения, но у большинства молодых пациентов фертильность восстанавливается до первоначальной в течение 2–3 лет после облучения. В случае облучения только парааортальной зоны восстановление сперматогенеза происходит быстрее, если доза облучения гонад была менее 20 мГр [34].

Во время радикальной двусторонней забрюшинной лимфаденэктомии возможно повреждение симпатических нервных волокон, ответственных за регуляцию эякуляции. Это приводит к развитию ретроградной эякуляции, когда сперма забрасывается в мочевой пузырь, и потере фертильности [35]. Усовершенствование техники забрюшинной лимфаденэктомии, в первую очередь выполнение односторонних или нервосберегающих операций, сохраняет эякуляторную функцию у 70–90% больных. Подобные методики выполнения забрюшинной лимфаденэктомии должны быть внедрены повсеместно, в том числе и при выполнении операции после проведенной химиотерапии. Снижение эякуляторной функции после за-

брюшинной лимфаденоэктомии может наблюдаться в случае применения симпатомиметиков [36].

Риск стойкой олиго- и азооспермии возрастает, если химиотерапия сочеталась с лучевой терапией. Вероятность стать отцом может также снижаться на длительное время или становится невозможной вообще, если после забрюшинной лимфаденоэктомии развивается ретроградная эякуляция. После выполнения забрюшинной лимфаденоэктомии необходимо оценить сохранность эякуляции [37].

По прошествии 2 лет и более после орхифуникулэктомии по поводу ГО яичка отмечается значительное улучшение качества спермы по сравнению с периодом сразу же после орхифуникулэктомии. Тем не менее пациенты с очень высоким показателем ФСГ до лечения сохраняют олиго- или азооспермию [38].

Появление эффективной химиотерапии позволило отказаться от калечащих операций и выполнять, даже в ущерб радикальности, одностороннюю овариоэктомию, тем самым сохраняя возможность деторождения. Химиотерапия, например режим ВЕР, сама по себе может вызывать нарушение или даже необратимое прекращение нормальной функции яичников, но большинство выздоровевших пациентов могут в перспективе иметь нормальную менструальную и репродуктивную функцию [39].

Большинство исследований показывают, что 60–80% пациенток, перенесших одностороннюю сальпингоовариоэктомию и 3–4 курса цисплатинсодержащей химиотерапии, вернулись к своему нормальному менструальному циклу. Многие из них в дальнейшем имели успешно протекавшую беременность, разрешившуюся рождением здоровых детей [40]. Достоверно значимого превышения частоты рождения детей с аномалиями развития у лиц, пролеченных в детстве по поводу ГО, не выявлено, хотя отмечается некоторое возрастание врожденных пороков сердечно-сосудистой системы у потомства [41].

Такие факторы, как старшая возрастная группа на момент начала лечения, расширенный объем первичного хирургического вмешательства, высокая кумулятивная доза химиопрепаратов, большая продолжительность химиотерапии, оказывают неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию [42]. Основопологающим в отношении сохранения репродуктивной функции является отказ от нецелесообразной двусторонней сальпингоовариоэктомии и гистерэктомии у молодых женщин с ГО, выполнение которых до сих пор является стандартным подходом во многих клиниках [43].

В настоящее время более 65 онкологических центров изучают влияние лекарственной токсичности на репродуктивную функцию реконвалесцентов и их потомков [44].

Банк спермы и искусственное оплодотворение

Несмотря на то что более половины излеченных больных ГО могут иметь детей без профессиональной помощи, примерно 25% из них потребует помощь в осуществлении оплодотворения [45]. Возможность забора спермы до лечения является большой психологической поддержкой для подростков и молодых людей с впервые установленным диагнозом опухоли яичка. Для этого может быть использована замороженная до начала лечения сперма. Это диктует необходимость развития сети биобанков в регионах [46].

Нуждается в дальнейшем развитии программа

по криоконсервированию яйцеклеток до начала комплексной противоопухолевой терапии.

Заключение

За последние годы достигнут значительный прогресс в понимании генетической предрасположенности к ГО на основе результатов крупных геномных исследований ассоциации. Опухоли зародышевых клеток очень чувствительны к лучевой и химиотерапии и, следовательно, пациенты имеют хорошие шансы на выздоровление. Поскольку опухоли встречаются в основном у подростков и лиц молодого возраста, сохранение репродуктивной функции, обеспечение качества жизни после лечения и поздние эффекты являются не менее важными проблемами, чем достижение ремиссии [47].

ГО, успешно излеченные у детей и подростков, выполненные с сохранением контралатерального парного органа репродуктивной системы (яичники, яички), матки позволяют большинству пациентов иметь здоровое потомство. Проведение хирургического и химиотерапевтического лечения может положительно влиять на восстановление сперматогенеза в сохраненном контралатеральном яичке.

Если пациент в дальнейшем не исключает отцовство, то рекомендуется до начала химиотерапии определить уровень тестостерона, ФСГ, ЛГ, выполнить спермограмму и заморозку спермы. У пациентов более старшего возраста, подростков и молодых людей целесообразно оценить предыдущий сексуальный опыт.

Девочкам также показано проведение гормонального скрининга, обследование органов репродуктивной системы ультразвуковыми методами, фиксирование яичников выше зоны облучения в случае безальтернативности лучевой терапии.

Методология диспансерного наблюдения за реконвалесцентами ГО в отношении сохранения фертильности, оценки поздних эффектов противоопухолевой терапии в настоящее время окончательно не сформирована.

Дальнейшее изучение патогенеза поражения гонад при ГО позволит дифференцированно подходить к выбору терапевтической тактики. Использование рациональной полихимиотерапии, органосохраняющей хирургической тактики, диспансерного наблюдения позволит обеспечить сохранение репродуктивной функции пациентам с ГО.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Фертильность больных герминогенными опухолями яичка. *Андрология и генитальная хирургия*. 2004; (3): 18–24.
2. Белокурова М.Б., Диникина Ю.В., Лисянская А.С. Осложнения противоопухолевой терапии со стороны репродуктивной функции в результате лечения онкологических заболеваний у мальчиков. *Онкопедиатрия*. 2014; (4): 40–8.
3. Тюляндин С.А. Герминогенные опухоли яичников. *Практическая Онкология*. 2006; 7(1): 52–61.
4. Рябов А.Б., Лебедев В.И., Волобуев А.В. и др. Сочетание открытой и видеохирургии при опухолях торакоабдоминальной локализации у детей. *Вестн. РАМН*. 2012; (3): 37–41.
5. Parker V.L., Sanderson P., Naik V., Quincey C., Farag K. Post-meno-

- pausal presentation of yolk sac germ cell tumor. *Gynecol. Oncol. Rep.* 2014; 11: 16–9. doi: 10.1016/j.gore.2014.11.001. eCollection 2015.
6. Ping P., Gu B.H., Li P., Huang Y.R., Li Z. Fertility outcome of patients with testicular tumor: before and after treatment. *Asian J. Androl.* 2014; 16(1): 107–11. doi: 10.4103/1008-682X.122194.
 7. Kefeli M., Usubütün A. An update of neuroendocrine tumors of the female reproductive system. *Turk. Patol. Derg.* 2015; 31(Suppl 1): 128–44. doi: 10.5146/tjpath.2015.01320.
 8. Guillem V., Poveda A. Germ cell tumors of the ovary. *Clin. Transl. Oncol.* 2007; 9(4): 237–43.
 9. Xu W., Moon A., Chetty N., Lourie R., Shannon C. Vulvar yolk sac tumor diagnosed during pregnancy, with recurrence during subsequent second pregnancy. *Gynecol. Oncol. Rep.* 2015; 12: 67–71. doi: 10.1016/j.gore.2015.03.006. eCollection 2015.9.
 10. Нечушкна И.В., Кошечкина Н.А., Евстафиева М.М., Капкова О.А., Рубанский М.А. Диагностика и лечение злокачественных герминогенных опухолей у детей. *Детская онкология.* 2006, (4): 71–5.
 11. Godmann M., Lambrot R., Kimmins S. The dynamic epigenetic program in male germ cells: Its role in spermatogenesis, testis cancer, and its response to the environment. *Microscopy Res. Tech.* 2009; 72(8): 603–19. DOI: 10.1002/jemt.20715.
 12. Rajpert-De Meyts E., McGlynn K.A., Okamoto K., Jewett A.S., Bokemeyer C. Testicular germ cell tumours. *Lancet.* 2016; 387(10029): 1762–74. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00991-5.
 13. 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.
 14. Jacobsen C., Honecker F. Cisplatin resistance in germ cell tumours: models and mechanisms. *Andrology.* 2015; 3(1): 111–21. doi: 10.1111/andr.299. Epub 2014 Dec 29.
 15. Looijenga L.H., Gillis A.J., Stoop H., Biermann K., Oosterhuis J.W. Dissecting the molecular pathways of (testicular) germ cell tumour pathogenesis; from initiation to treatment-resistance. *Int. J. Androl.* 2011; 34(4, Pt 2): e234-51. Epub 2011 May 12. Review.
 16. Mikuz G. Update on the pathology of testicular tumors. *Analyt. Quant Cytopathol. Histopathol.* 2015; 37(1): 75–85.
 17. Фосса С. The problem of preserving the ability to fertilize in the treatment of patients with testicular tumors. Электронный источник: <http://www.rosoncweb.ru/library / congress / ru / uicc / 18.php>.
 18. Carroll P.R., Whitmore-WF Jr., Herr H.W. et al. Endocrine and exocrine profiles of men with testicular tumors before orchiectomy. *J. Urol.* 1987; 137: 420–3.
 19. 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.
 20. Fritz K., Weissbach L. Sperm parameters and ejaculation before and after operative treatment of patients with germ-cell testicular cancer. *Fertil. and Steril.* 1985; 43: 451–4.
 21. Pietzak E.J., Tasian G., Tasian S.K., Brinster R., Carlson C., Ginsberg J.P. Histology of testicular biopsies obtained for an experimental fertility preservation protocol in boys with cancer. *J. Urol.* 2015; 194(5): 1420–4. doi:10.1016/j.juro.2015.04.117.
 22. Scheiber K., Bartsch G. Exocrine and endocrine functions in patients with testicular tumors. *Progr. Clin. Biol. Res.* 1985; 203: 715–24.
 23. Redig A.J., Brannigan R., Stryker S.J. et al. Incorporating Fertility Preservation into the Care of Young Oncology Patients. *Cancer.* 2011; 117(1): 4–10.
 24. King T.F., Conway G.S. Sawyer syndrome. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabet. Obes.* 2014; 21(6): 504–10. doi: 10.1097/MED.0000000000000113. Review
 25. Tangir J., Zelterman D., Wenging M., Schwartz P. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet. & Gynecol.* 2003; 101(2): 251–7.
 26. Oue T., Uehara S., Sasaki T. et al. Treatment and ovarian preservation in children with ovarian tumors. *Pediatr. Surg.* 2015; Sep 15. pii: S0022-3468(15)00550-3. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.036. [Epub ahead of print].
 27. Horwich A., Nicholls E.J., Hendry W.F. Seminal analysis after orchiectomy in stage I teratoma. *Br. J. Urol.* 1988; 62: 79–81.
 28. Ferretti L., Sargos P., Gross-Goupil M., Izard V., Wallerand H., Huyghe E. et al. Testicular-sparing surgery for bilateral or monorchid testicular tumors: a multicenter study of long-term oncological and functional results. *Br. J. Urol. Int.* 2014; 114(6): 860–4. doi: 10.1111/bju.12549. Epub 2014 Aug 16.
 29. Fossa S.D., Ous S., Abyholm T., Norman N., Loeb M. Post-treatment fertility in patients with testicular cancer. II. Influence of cisplatin-based combination chemotherapy and of retroperitoneal surgery on hormone and sperm cell production. *Br. J. Urol.* 1985; 57: 210–4.
 30. Meistrich M.L. Relationship between spermatogonial stem cell survival and testis function after cytotoxic therapy. *Br. J. Cancer Suppl.* 1986; 7: 89–101.
 31. Hinton S., Catalano P.J., Nichols G.S. et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors. *Cancer.* 2003; 97: 1869–75. DOI 10.1002/cncr.11271.
 32. Low J.H., Lewis C.P., Crandon A.J., Hacker N.F. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer.* 2000; 89: 391–8.
 33. Dimopoulos M.A., Papadimitriou C., Hamilios G. et al. Treatment of ovarian germ cell tumors with a 3day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study. *Gynecol. Oncol.* 2004; 95: 695–700.
 34. Von-der-Maase H., Giwercman A., Skakkebaek N.E. Radiation treatment of carcinoma-in-situ of testis [letter]. *Lancet.* 1986; 1: 624–5.
 35. Fossa S.D., Horwich A., Russel J.N. et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a medical research council (UK) randomised trial. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1146–54.
 36. Donohue J.P., Foster R.S. Retroperitoneal lymphadenectomy in staging and treatment. The development of nerve-sparing techniques. *Urol. Clin. N. Am.* 1998; 25: 461–8.
 37. Molnár Z., Berta E., Benyó M., Póka R., Kassai Z., Flaskó T. et al. Fertility of testicular cancer patients after anticancer treatment – experience of 11 years. *Pharmazie.* 2014; 69(6): 437–41.
 38. Oh J.H., Baum D.D., Pham S., Cox M., Nguyen S.T., Ensor J., Chen I. Long-term complications of platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors. *Med. Oncol.* 2007; 24(2): 175–81.
 39. Ostrowski K.A., Walsh T.J. Infertility with testicular cancer. *Urol. Clin. N. Am.* 2015; 42(3): 409–20. doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.003. Epub 2015 Jun 11.
 40. Djaladat H., Burner E., Parikh P.M., Beroukham Kay D., Hays K. The Association between testis cancer and semen abnormalities before orchiectomy: A systematic review. *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* 2014; 3(4): 153–9.
 41. Matei D.E., Russel A.H., Horowitz C.J. et al. Ovarian germcell tumors: In: *Principles and Practice of Gynecologic Oncology.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 989–1009.
 42. Bénard J., Calvo J., Comtet M., Benoit A., Sifer C., Grynberg M. Fertility preservation in women of the childbearing age: Indications and strategies. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris).* 2016; doi: 10.1016/j.jgyn.2016.02.005.
 43. Péroux E., Franchi-Abella S., Sainte-Croix D., Canale S., Gauthier F., Martelli H. et al. Ovarian tumors in children and adolescents: a series of 41 cases. *Diagn. Interv. Imag.* 2015; 96(3): 273–82. doi: 10.1016/j.diii.2014.07.001. Epub 2014 Sep 16.
 44. 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): 122–8. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00250.x. Epub 2014 Sep 2.
 45. Fossa S.D., Theodorsen L., Norman N., Aabyholm T. Recovery of impaired pretreatment spermatogenesis in testicular cancer. *Fertil. and Steril.* 1990; 54: 493–6.
 46. Chambon F., Brugnol F., Grèze V., Grèmeau A., Pereira B., Déchelette P., Kanold J. Cryopreservation of ovarian tissue in pediatric patients undergoing sterilizing chemotherapy. *Hum. Fertil. (Camb.).* 2016; 19(1): 23–31. doi:10.3109/14647273.2016.1151561.
 47. Огошков П.А., Спичак И. И Оптимизация организации региональной специализированной службы на модели детской онкологической службы в Челябинской области. *Педиатрический вестник Южного Урала.* 2015; (2): 5–13.

REFERENCES

1. Matveev V.B., Volkova M.I. Fertility of patients with testicular germ cell tumors. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya.* 2004; (3): 18–24. (in Russian)
2. Belogriva M.B., Dinikina Yu.V., Lisyanskaya A.S. Oslozhneniya protivopukholevoy terapii so storony reproduktivnoy funktsii v rezul'tate lecheniya onkologicheskikh zabollevaniy u mal'chikov. *Onkopediatriya.* 2014; (4): 40–8. (in Russian)
3. Tjuljandin S.A. Germ cell tumors of the ovary. *Prakticheskaya Onkologiya.* 2006; 7(1): 52–61. (in Russian)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

4. Ryabov A.B., Lebedev V.I., Volobuev A.V. et al. The combination of open and radiosurgery for tumors in children thoracoabdominal localization. *Vestn. RAMN*. 2012; (3): 37–41. (in Russian)
5. Parker V.L., Sanderson P., Naik V., Quincey C., Farag K. Postmenopausal presentation of yolk sac germ cell tumor. *Gynecol. Oncol. Rep.* 2014; 11: 16–9. doi: 10.1016/j.gore.2014.11.001. eCollection 2015.
6. Ping P., Gu B.H., Li P., Huang Y.R., Li Z. Fertility outcome of patients with testicular tumor: before and after treatment. *Asian J. Androl.* 2014; 16(1): 107–11. doi: 10.4103/1008-682X.122194.
7. Kefeli M., Usubutun A. An update of neuroendocrine tumors of the female reproductive system. *Turk. Patol. Derg.* 2015; 31(Suppl 1): 128–44. doi: 10.5146/tjpath.2015.01320.
8. Guillem V., Poveda A. Germ cell tumors of the ovary. *Clin. Transl. Oncol.* 2007; 9(4): 237–43.
9. Xu W., Moon A., Chetty N., Lourie R., Shannon C. Vulvar yolk sac tumor diagnosed during pregnancy, with recurrence during subsequent second pregnancy. *Gynecol. Oncol. Rep.* 2015; 12: 67–71. doi: 10.1016/j.gore.2015.03.006. eCollection 2015.9.
10. Nechushkna I.V., Koshechkina N.A., Evstafieva M.M., Kapkova O.A., Rubanskiy M.A. Diagnosis and treatment of malignant germ cell tumors in children. *Detskaya onkologiya*. 2006; (4): 71–5. (in Russian)
11. Godmann M., Lambrot R., Kimmins S. The dynamic epigenetic program in male germ cells: Its role in spermatogenesis, testis cancer, and its response to the environment. *Microscopy Res. Tech.* 2009; 72(8): 603–19. DOI: 10.1002/jemt.20715.
12. Rajpert-De Meyts E., McGlynn K.A., Okamoto K., Jewett A.S., Bokemeyer C. Testicular germ cell tumours. *Lancet*. 2016; 387(10029): 1762–74. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00991-5.
13. 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.
14. Jacobsen C., Honecker F. Cisplatin resistance in germ cell tumours: models and mechanisms. *Andrology*. 2015; 3(1): 111–21. doi: 10.1111/andr.299. Epub 2014 Dec 29.
15. Looijenga L.H., Gillis A.J., Stoop H., Biermann K., Oosterhuis J.W. Dissecting the molecular pathways of (testicular) germ cell tumour pathogenesis; from initiation to treatment-resistance. *Int. J. Androl.* 2011; 34(4, Pt 2): e234-51. Epub 2011 May 12. Review.
16. Mikuz G. Update on the pathology of testicular tumors. *Analyt. Quant Cytopathol. Histopathol.* 2015; 37(1): 75–85.
17. Fossa S.D. The problem of preserving the ability to fertilize in the treatment of patients with testicular tumors. Электронный источник: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/uicc/18.php>.
18. Carroll P.R., Whitmore-WF Jr., Herr H.W. et al. Endocrine and exocrine profiles of men with testicular tumors before orchiectomy. *J. Urol.* 1987; 137: 420–3.
19. 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.
20. Fritz K., Weissbach L. Sperm parameters and ejaculation before and after operative treatment of patients with germ-cell testicular cancer. *Fertil. and Steril.* 1985; 43: 451–4.
21. Pietzak E.J., Tasian G., Tasian S.K., Brinster R., Carlson C., Ginsberg J.P. Histology of testicular biopsies obtained for an experimental fertility preservation protocol in boys with cancer. *J. Urol.* 2015; 194(5): 1420–4. doi:10.1016/j.juro.2015.04.117.
22. Scheiber K., Bartsch G. Exocrine and endocrine functions in patients with testicular tumors. *Progr. Clin. Biol. Res.* 1985; 203: 715–24.
23. Redig A.J., Brannigan R., Stryker S.J. et al. Incorporating Fertility Preservation into the Care of Young Oncology Patients. *Cancer*. 2011; 117(1): 4–10.
24. King T.F., Conway G.S. Sawyer syndrome. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabet. Obes.* 2014; 21(6): 504–10. doi: 10.1097/MED.0000000000000113. Review
25. Tangir J., Zelterman D., Wenging M., Schwartz P. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstetr. & Gynecol.* 2003; 101(2): 251–7.
26. Oue T., Uehara S., Sasaki T. et al. Treatment and ovarian preservation in children with ovarian tumors. *Pediatr. Surg.* 2015; Sep 15. pii: S0022-3468(15)00550-3. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.036. [Epub ahead of print].
27. Horwich A., Nicholls E.J., Hendry W.F. Seminal analysis after orchiectomy in stage I teratoma. *Br. J. Urol.* 1988; 62: 79–81.
28. Ferretti L., Sargos P., Gross-Goupil M., Izard V., Wallerand H., Huyghe E. et al. Testicular-sparing surgery for bilateral or monorchid testicular tumors: a multicenter study of long-term oncological and functional results. *Br. J. Urol. Int.* 2014; 114(6): 860–4. doi: 10.1111/bju.12549. Epub 2014 Aug 16.
29. Fossa S.D., Ous S., Abyholm T., Norman N., Loeb M. Post-treatment fertility in patients with testicular cancer. II. Influence of cisplatin-based combination chemotherapy and of retroperitoneal surgery on hormone and sperm cell production. *Br. J. Urol.* 1985; 57: 210–4.
30. Meistrich M.L. Relationship between spermatogonial stem cell survival and testis function after cytotoxic therapy. *Br. J. Cancer Suppl.* 1986; 7: 89–101.
31. Hinton S., Catalano P.J., Nichols G.S. et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors. *Cancer*. 2003; 97: 1869–75. DOI 10.1002/cncr.11271.
32. Low J.H., Lewis C.P., Crandon A.J., Hacker N.F. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer*. 2000; 89: 391–8.
33. Dimopoulos M.A., Papadimitriou C., Hamilos G. et al. Treatment of ovarian germ cell tumors with a 3day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study. *Gynecol. Oncol.* 2004; 95: 695–700.
34. Von-der-Maase H., Giwercman A., Skakkebaek N.E. Radiation treatment of carcinoma-in-situ of testis [letter]. *Lancet*. 1986; 1: 624–5.
35. Fossa S.D., Horwich A., Russel J.N. et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a medical research council (UK) randomised trial. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1146–54.
36. Donohue J.P., Foster R.S. Retroperitoneal lymphadenectomy in staging and treatment. The development of nerve-sparing techniques. *Urol. Clin. N. Am.* 1998; 25: 461–8.
37. Molnar Z., Berta E., Benyo M., Poka R., Kassai Z., Flasko T. et al. Fertility of testicular cancer patients after anticancer treatment – experience of 11 years. *Pharmazie*. 2014; 69(6): 437–41.
38. Oh J.H., Baum D.D., Pham S., Cox M., Nguyen S.T., Ensor J., Chen I. Long-term complications of platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors. *Med. Oncol.* 2007; 24(2): 175–81.
39. Ostrowski K.A., Walsh T.J. Infertility with testicular cancer. *Urol. Clin. N. Am.* 2015; 42(3): 409–20. doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.003. Epub 2015 Jun 11.
40. Djaladat H., Burner E., Parikh P.M., Beroukhim Kay D., Hays K. The Association between testis cancer and semen abnormalities-before orchiectomy: A systematic review. *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* 2014; 3(4): 153–9.
41. Matei D.E., Russel A.H., Horowitz C.J. et al. Ovarian germcell tumors: In: *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 989–1009.
42. Benard J., Calvo J., Comtet M., Benoit A., Sifer C., Grynberg M. Fertility preservation in women of the childbearing age: Indications and strategies. *J. Gynecol. Obstetr. Biol. Reprod. (Paris)*. 2016; doi: 10.1016/j.jgyn.2016.02.005.
43. Peroux E., Franchi-Abella S., Sainte-Croix D., Canale S., Gauthier F., Martelli H. et al. Ovarian tumors in children and adolescents: a series of 41 cases. *Diagn. Interv. Imag.* 2015; 96(3): 273–82. doi: 10.1016/j.diii.2014.07.001. Epub 2014 Sep 16.
44. Paoli D., Gallo M., Rizzo F., Spano 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): 122–8. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00250.x. Epub 2014 Sep 2.
45. Fossa S.D., Theodorsen L., Norman N., Aabyholm T. Recovery of impaired pretreatment spermatogenesis in testicular cancer. *Fertil. and Steril.* 1990; 54: 493–6.
46. Chambon F., Brugnol F., Greze V., Gremeau A., Pereira B., Dechelette P., Kanold J. Cryopreservation of ovarian tissue in pediatric patients undergoing sterilizing chemotherapy. *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2016; 19(1): 23–31. doi:10.3109/14647273.2016.1151561.
47. Ogoshkov P.A., Spichak I.I. Optimize the organization of regional specialized service on the model of pediatric Oncology service in the Chelyabinsk region. *Pediatricheskij vestnik Yuzhnogo Urala*. 2015; (2): 5–13. (in Russian)