

# Сексуальні розлади у хворих із несеміномними герміногенними пухлинами яєчка після лікування

В.С. Сакало<sup>1</sup>, Ю.М. Бондаренко<sup>1</sup>, А.В. Сакало<sup>1</sup>, І.І. Хіміч<sup>2</sup>, В.А. Кропельницький<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Київський міський клінічний онкологічний центр

Вивчена поширеність сексуальних розладів після різноманітних методів лікування у 198 хворих з несеміномними герміногенними пухлинами яєчка.

Лікування починали з високою орхіфунікулектомією. Залежно від методу лікування хворих розподіляли на групи: I – тільки орхіектомія і спостереження; II – хіміотерапія (за схемою PVB, ВЕР, ЕР або VIP); III – хіміотерапія і заочеревинна лімфаденектомія.

Після лікування втрата лібідо мала місце у 17,8%, розлади ерекції – у 13,7%, зниження інтенсивності оргазму – у 19,8%, еякуляторні розлади – у 24,4% пацієнтів. Хворі, які отримували хіміотерапію за схемою PVB, значно частіше страждали на ангіопатії. Сексуальні розлади частіше спостерігалися у пацієнтів після хіміотерапії чи після її поєднання із заочеревинною лімфаденектомією порівняно з хворими, котрим виконана тільки одностороння орхіектомія.

**Ключові слова:** сексуальні розлади, орхіектомія, несеміномні герміногенні пухлини яєчка, хіміотерапія, оргазм, лікування.

Включення препаратів платини в комбіновану хіміотерапію (ХТ) та оперативні втручання з приводу ретроперитонеальних метастазів при несеміномних герміногенних пухлинах яєчка (НГПЯ) значно покращили віддалені результати лікування. На сьогодні стандартною схемою лікування хворих з метастазами стало використання комбінації цисплатину, етопозиду та блеоміцину (РЕВ). У зв'язку з довготривалим виживанням пацієнтів, більшість з яких молодого віку, неабиякого значення набувають віддалені побічні дії самого лікування.

Побічні дії ХТ можуть проявлятися нефротоксичністю, мієлосупресією, легеневою токсичністю, виникненням вторинно індукованих пухлин, нейро- та судинною (синдром Рейно) токсичністю, а також неплідністю [1–3].

Заміна цисплатину на карбоплатин (карбоплатин+вінблестин+блеоміцин (СВВ) або карбоплатин, етопозид і блеоміцин (СЕВ), а також схема з двох препаратів (етопозид і цисплатин (ЕР) значно знижують частоту побічних явищ ХТ [4].

Двобічна заочеревинна лімфаденектомія (ЗЛАЕ) асоціюється з еякуляторними розладами, для профілактики яких рекомендують виконувати одно- або двобічну нейроберігальну лімфодисекцію [5]. У хворих з I клінічною стадією захворювання можна обмежитися лише односторонньою орхіектомією та наступним постійним ультразвуковим і КТ-контролем за станом регіонарних лімфовузлів, легень та визначенням рівня специфічних пухлинних маркерів [6]. Тактика спостереження дає можливість максимально зменшити побічну дію різних видів лікування.

**Метою роботи** є вивчення частоти і характеру сексуальних розладів, які виникають у хворих на НГПЯ залежно від типу додаткового лікування.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Спостерігали 198 хворих із НГПЯ. Стадію хвороби визначали відповідно до класифікації ВООЗ. Залежно від схеми ліку-

вання хворих розділили на 3 групи: I групу склали пацієнти, яким виконували односторонню орхіектомію та проводили спостереження, II – хворі, що отримували після орхіектомії тільки ХТ, III – пацієнти після ХТ та хірургічного видалення резидуальної пухлини в заочеревинній ділянці. ХТ (2–4 курси залежно від стадії) проводили за схемою PVB, ВЕР, ЕР або етопозид з іфосфамідом та цисплатином (VIP).

Сексуальну функцію оцінювали за анкетною, яка включала такі запитання: Як захворювання або його лікування вплинуло на частоту сексуальних контактів? Чи з'явилися труднощі у виникненні ерекції? Чи стало важче підтримувати ерекцію? Чи став менш вираженим оргазм? Чи став рідшим оргазм? Як захворювання або лікування вплинуло на відчуття задоволення від статевих життів?

Відповіді оцінювали за 4-бальною системою: ні, незначно, помірно- та дуже виражено.

Стосовно еякуляції запитання були такі: Чи спостерігалось виділення сперми до захворювання? Чи є виділення сперми після лікування? Чи зменшилась кількість сперми після лікування?

Відповіді оцінювали за 3-бальною системою: відсутність еякуляторної дисфункції, зменшення кількості сперми, повна відсутність еякуляції.

Хворих обстежували на наявність або відсутність синдрому Рейно (ангіопатії). Запитання були згруповані в 3 групи: порівняння ступеня збліднення та відчуття болю в пальцях рук і ніг до захворювання, після лікування та під час емоційного збудження (I група), при доторканні до холодних предметів (II група), за умов холодної погоди (III група). Наявність ангіопатії співставляли з різними хіміотерапевтичними схемами лікування.

Отримані показники обробляли статистично. Достовірність різниці показників оцінювали за критерієм Стюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік хворих був  $34 \pm 7,4$  року. Тривалість спостереження – термін від встановлення діагнозу до цього обстеження склав  $5 \pm 4,3$  року. I групу склали 48 пацієнтів (23,5%), II – 41 (21,2%), III – 107 (55,3%). Клінічна характеристика хворих представлена в табл. 1.

Після лікування 36 хворих (17,8%) скаржились на втрату лібідо, 27 (13,7%) – на еректильні розлади, 39 (19,8%) – на зниження інтенсивності оргазму, 33 (16,8%) – на зменшення об'єму еякуляту, 48 (24,4%) – на повну відсутність еякуляту, 32 (16,3%) – на відсутність задоволення від статевих актів (табл. 2).

У хворих II та III груп порівняно з пацієнтами, яким виконана тільки одностороння орхіектомія (I група), статеві розлади спостерігалися значно частіше ( $p < 0,05$ ).

Характер сексуальних розладів, за виключенням повної відсутності еякуляту, не залежав від методу лікування. Повну

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих

Показники	Кількість хворих	%
Гістологія пухлини (ВООЗ):		
Пухлини одної гістологічної структури:		
Ембріональний рак	82	42
Тератоми (зрілі, незрілі)	59	30
Хоріонепітеліома	4	2
Пухлини змішаної структури	53	26
Стадія захворювання:		
I	47	23,5
II	80	40,3
III	52	26,5
IV	19	9,7
Схема лікування		
Однобічна орхіектомія + спостереження	48	23,5
Хіміотерапія	41	21,2
Хіміотерапія + видалення залишкової пухлини в заочеревинному просторі	107	55,3

Таблиця 2

Сексуальні розлади у хворих із несеміномними пухлинами яєчка після лікування (n=196)

Сексуальні розлади	Кількість хворих		Орхіектомія + спостереження (n=48)		ХТ (n=41)		ХТ + лімфаденектомія (n=107)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Втрата лібідо	36	17,8	4	8,6	13	31,7*	19	17,1
Ерекtilьні розлади	27	13,7	2	4,3	8	19,5*	17	15,8*
Зниження інтенсивності оргазму	39	19,8	4	8,6	10	24,4*	25	23,3*
Зменшення об'єму еякуляту	33	16,8	3	6,5	10	24,3*	20	18,6*
Повна відсутність еякуляту	48	24,4	0	-	0	-	48	44,8*
Відсутність задоволення від статевого акту	32	16,3	5	10,8	9	21,9	18	16,8

\* – Різниця статистично достовірна порівняно з хворими, яким виконана тільки однобічна орхіектомія.

Таблиця 3

Частота ангіопатій за різних схем ХТ

Схема хіміотерапії	Кількість хворих		Частота ангіопатії (синдром Рейно)	
	Абс. число	%	n	%
PVB	55	37,2	21	44,6
VEP	59	39,8	17	36,2
EP	8	12,2	5	10,6
VIP	6	10,8	4	8,6
Усього	148	100	47	100

відсутність еякуляту (44,8%) спостерігали тільки у хворих, які отримували ХТ з наступною лімфаденектомією. Зменшення об'єму еякуляту і ерекtilьні розлади мали місце однаково часто у хворих, яким проводили ХТ (24,3% і 19,5% відповідно) і ХТ з лімфаденектомією (18,6% і 15,8% відповідно), але в 2–3 рази частіше, ніж у хворих після тільки орхіектомії (6,5%) ( $p < 0,01$ ).

Синдром Рейно діагностували у 47 пацієнтів (31,7%) і спостерігали тільки у хворих після ХТ.

Серед хворих, що отримували PVB-схему ХТ, ангіопатії (синдром Рейно) спостерігали значно частіше, ніж після використання інших схем ХТ: у 21 (44,6%) і у 26 з 93 (27,0%) відповідно ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Крім ангіопатій у хворих після ХТ відзначали нейропатії, які проявлялись парестезіями пальців рук і ніг. Після отримання PVB-схеми ХТ нейропатії діагностовані у 29% хворих, при використанні інших схем ХТ – тільки у 14% ( $p < 0,05$ ).

У хворих на ангіопатії (синдром Рейно) значно частіше спостерігали розлади ерекції (27,5%), ніж у хворих без ангіопатій (7,4%) ( $p < 0,01$ ).

Діагноз «пухлина яєчка» уже сам по собі, а тим більше видалення яєчка психологічно негативно впливають на сексуальну функцію [7]. У зв'язку з цим єдиною об'єктивною контрольною групою для вивчення впливу ХТ і лімфаденектомії можуть бути пацієнти після однобічної орхіектомії з тактикою спостереження.

Такі порівняльні дослідження свідчать, що у хворих, які отримували додаткове лікування, значно частіше відзначали сексуальні розлади. ХТ спричинювала втрату лібідо, ослаблення збудження, зменшення ерекtilьної функції, інтенсивності оргазму і об'єму еякуляту. Відсутність еякуляту була наслідком видалення заочеревинних лімфовузлів.

ХТ може спричинити значний вплив на гормональний фон, судинну та нервову систему хворого, що дуже важливо для нормального здійснення сексуальної функції [8]. У значній частині хворих на рак яєчка спостерігається негативний вплив ХТ на клітини Лейдига, що проявляється зниженням рівня тестостерону та підвищенням лютеогормону. Крім того, спричинена ХТ гіперпролактинемія також призводить до зниження рівня тес-

тостерону, що негативно впливає на лібідо, сексуальний інтерес і спонтанні нічні ерекції [9].

Теоретично субнормальний рівень тестостерону може негативно впливати на інтенсивність оргазму. Згідно з дослідженнями С. Mantzoros, тестостерон підвищує чутливість тканин до нервових імпульсів, що призводить до підвищення частоти та інтенсивності оргазму [9].

Значне зменшення об'єму еякуляту у хворих після ХТ також зумовлено низьким рівнем тестостерону. Відомо, що цей андроген регулює діяльність додаткових статевих залоз. У загальному об'ємі еякуляту секрет яєчок посідає незначне місце, а тому зменшення об'єму еякуляту після лікування більшою мірою відображає вплив ХТ на додаткові статеві залози і тестостерон-продукувальні клітини Лейдига, ніж на сперматогенний епітелій.

Ангіопатії і нейротоксичність також зумовлені ХТ. Клінічні дані, а також досліді *in vitro* свідчать, що максимальну токсичну дію на судини спричиняє блеоміцин. Не виключається синергічна дія цисплатину і вінбластину [10]. Значно менший токсичний вплив на судини при збереженні терапевтичної ефективності має лікування за схемою ВЕР.

У дослідях на тваринах, яким вводили хіміопрепарати за схемою PVB, при мікроскопічному дослідженні відзначали колагенову проліферацію і зміни ендотелію судин, які виражались у вакуолізації, фрагментації та некрозі. Зміни ендотелію, підвищення артеріального тиску, гіперліпідемію, підвищення тонуусу гладком'язових волокон судин також пов'язують з судинним склерозом, який виникає внаслідок застосування хіміопрепаратів [11, 12]. Це підтверджують також результати наших досліджень: розлади ерекції спостерігали значно частіше у хворих з ангіопатіями, ніж без них.

Двобічна ЗЛАЕ та видалення резидуальної пухлини в заочеревинному просторі можуть супроводжуватися пошкодженням симпатичних нервових стовбурів, що призводить до ретроградної еякуляції у 42–90% випадків [13].

Виконання ЗЛАЕ за нейрозберігальною методикою у хворих з метастазами до або після неoad'ювантної ХТ дозволяє зберегти антеградну еякуляцію у більшості пацієнтів, що дає надію на відновлення фертильності і покращує якість життя хворих.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих із несеминоними герміногенними пухлинами яєчка, які отримували хіміотерапію або яким виконували заочеревинну лімфаденектомію в поєднанні з хіміотерапією, достовірно частіше спостерігали сексуальні розлади порівняно з пацієнтами, які перенесли тільки однобічну орхієктомію.

2. Найбільш частим ускладненням заочеревинної лімфаденектомії було порушення еякуляції, яке мало місце у 44,8% пацієнтів.

3. Вживання хіміопрепаратів за схемою PVB, порівняно з іншими схемами хіміотерапії (PEB, EP, VIP), у значної кількості пацієнтів спричинює ангіопатії. Частота сексуальних розладів після хіміотерапії достовірно тісно пов'язана з проявами ангіопатій.

## Сексуальные расстройства у больных с несеминоными герминогенными опухолями яичка после лечения

**В.С. Сакало, Ю.М. Бондаренко, А.В. Сакало, И.И. Химич, В.А. Крпельницкий**

Изучена распространенность сексуальных расстройств после различных методов лечения у 198 больных с несеминоными герминогенными опухолями яичка.

Лечение начинали с высокой орхифуникулэктомии. В зависимости от метода лечения больных распределили на группы: I – только орхиэктомия и наблюдение; II – химиотерапия (по схеме PVB, BEP, EP или VIP); III – химиотерапия и забрюшинная лимфаденэктомия.

После лечения потеря либидо имела место у 17,8%, расстройства эрекции – у 13,7%, снижение интенсивности оргазма – у 19,8%, эякуляторные расстройства – у 24,4% пациентов. Больные, получавшие химиотерапию по схеме PVB, значительно чаще страдали ангиопатиями. Сексуальные расстройства чаще наблюдались у пациентов после химиотерапии или после ее сочетания с забрюшинной лимфаденэктомией по сравнению с больными, которым выполнена только односторонняя орхиэктомия.

**Ключевые слова:** сексуальные расстройства, орхиэктомия, несеминозные герминогенные опухоли яичка, химиотерапия, оргазм, лечение.

## Sexual disorders of patients with nonseminomatous germ cell tumors of testis after treatment

**V.S. Sakalo, Yu.N. Bondarenko, A.V. Sakalo, I.I. Khimich, V.A. Kropelnitskiy**

The prevalence study of sexual disorders after different methods of treatment 198 patients with nonseminomatous germ cell tumors of testis.

Treatment was began after high unilateral orchiectomy. Depending on the methods of treatment patients are distributed into groups: I – only orchiectomy; II – chemotherapy (PVB, BEP, EP or VIP); III – chemotherapy and retroperitoneal lymphadenectomy.

Among whole patients in 17,8% cases take place loss of libido, 13,7% – disorders of erection, 19,8% – lowering intensive of orgasm, 24,4% – disorders of ejaculation. The patients after chemotherapy by PVB suffered more often with angiopathy. Sexual disorders have been observed more often with patients after chemotherapy or combination of chemotherapy and lymphadenectomy in comparison to patients who have been subjected to unilateral orchiectomy only.

**Keywords:** sexual dysfunction, orchiectomy, neseminomnyh germ cell testicular tumors, chemotherapy, orgasm, treatment.

## ЛІТЕРАТУРА

- 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.
- Gerl A. Vascular toxicity associated with chemotherapy for testicular cancer // Anticancer Drugs. – 1994. – V. 5. – P. 607–614.
- Taksey J. Fertility after chemotherapy for testicular cancer / J. Taksey // Arch. Androl. – 2003. – V. 49. – P. 389–395.
- Horwich A. Randomized trial of bleomycin, etoposide and compared with bleomycin, etoposide and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: A Multiinstitutional Medical Research / A. Horwich, D.T. Sleijfer, S.D. Fossa [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1997. – V. 15. – P. 1844–1852.
- Donohue J.P., The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: The Indiana University experience (1965 to 1989) / J.P. Donohue, J.A. Thornhill, R.S. Foster [et al.] // J. Urol. – 1995. – V. 153. – P. 85–89.
- Sturgeon J.F., Surveillance after orchiectomy for patients with clinical stage I non-seminomatous testis tumors / J.F. Sturgeon, M.A. Jewett, R.E. Alison [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1992. – V. 10, N4. – P. 564–568.
- Bloom J.R., Psychosocial outcomes of cancer a comparative analysis of Hodgkin's disease and testicular cancer / J.R. Bloom, E. Gritz [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1993. – V. 11. – P. 978–988.
- van Basten J.P.A., Sexual Dysfunction in nonseminoma testicular cancer patients is related to chemotherapy – induced angiopathy / J.P.A. van Basten, H.J. Hoekstra, M.F. van Driol [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1997. – V. 15, N 6. – P. 2442–2448.
- Mantzoros C.S., Contribution of dihydro-testosterone to male sexual behaviour / C.S. Mantzoros, E.I. Georgiadis, D. Trichopoulos // Br. Med. J. – 1995. – V. 310. – P. 1289–1301.
- Gerl A. The impact of chemotherapy on leigid cell function in long term survivors of germ cell tumors / A. Gerl, D. Muhlbayer, G. Hansmann [et al.] // Cancer. – 2001. – V. 91 (7). – P. 1297–1303.
- Kanno K. Endothelin and Raynaud's phenomenon / K. Kanno, Y. Hirata, T. Emori [et al.] // Am. J. Med. – 1991. – V. 90. – P. 130–132.
- Moseley P.L., Augmentation of fibroblast proliferation by bleomycin / P.L. Moseley, C. Hemken, G.W. Hunninghake // J. Clin. Invest. – 1986. – V. 78. – P. 1150–1154.
- 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.