



© С.А. Кулева^{1,2}, А.П. Карицкий¹, О.Е. Лавринович¹, Ю.А. Татищева¹

Предпосылки к созданию программы по сохранению фертильности у детей с онкологическими заболеваниями

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Svetlana A. Kulyova^{1,2}, Andrey P. Karitsky¹, Olga E. Lavrinovich¹, Yulia A. Tatishcheva¹

Prerequisites for the Creation of a Program to Preserve Fertility in Children with Cancer

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Успехи, достигнутые в терапии злокачественных опухолей у детей, привели к определенным проблемам у излеченных пациентов во взрослой жизни. Это связано с отдаленными последствиями противоопухолевого лечения. Особенно актуальным стал вопрос гонадотоксичности и снижения фертильности. На сегодня сохранение фертильности и детская онкология — это два «мира», которые постепенно сближаются. Варианты сохранения фертильности в перипубертатном и постпубертатном периоде хорошо известны и включают криоконсервацию яйцеклеток, эмбрионов или спермы. Методы сохранения фертильности в препубертатном периоде пока рассматриваются как экспериментальные. Многочисленные поиски активных исследований направлены на разработку технологий, которые позволят созревать незрелым яйцеклеткам и сперматозоидам и использовать их для рождения потомства в будущем. Кроме того, процедуры сохранения фертильности с медицинской точки зрения все-таки считаются необязательными, и родителям пациента нередко необходимо принять решение еще об одном, порой инвазивном, вмешательстве или преодолеть определенные этические проблемы.

Ключевые слова: дети; подростки; злокачественные опухоли; сохранение фертильности

Для цитирования: Кулева С.А., Карицкий А.П., Лавринович О.Е., Татищева Ю.А. Предпосылки к созданию программы по сохранению фертильности у детей с онкологическими заболеваниями. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1017-1026.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1017-1026

✉ Контакты: Кулева Светлана Александровна, Kulevadoc@yandex.ru

В последние годы число выживших пациентов после перенесенного злокачественного заболевания постоянно увеличивается, благодаря выявлению опухолей на ранних стадиях с использованием высокоточных методов визуализации, прогрессу в лечении с использованием мультидисциплинарного подхода и внедрению новых терапевтических опций. Пятилетняя вы-

живаемость детей и подростков, больных раком, значительно улучшилась за последние десятилетия, составив почти 82 % для всех типов опухолей (в 60-х гг. прошлого века она не превышала 28 %) [1].

На рис. 1 представлены показатели общей выживаемости больных в зависимости от возраста и пола ребенка. Самый высокий по-

Keywords: children; adolescents; cancer; fertility preservation

For Citation: Svetlana A. Kulyova, Andrey P. Karitsky, Olga E. Lavrinovich, Yulia A. Tatishcheva. Prerequisites for the creation of a program to preserve fertility in children with cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1017-1026. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1017-1026

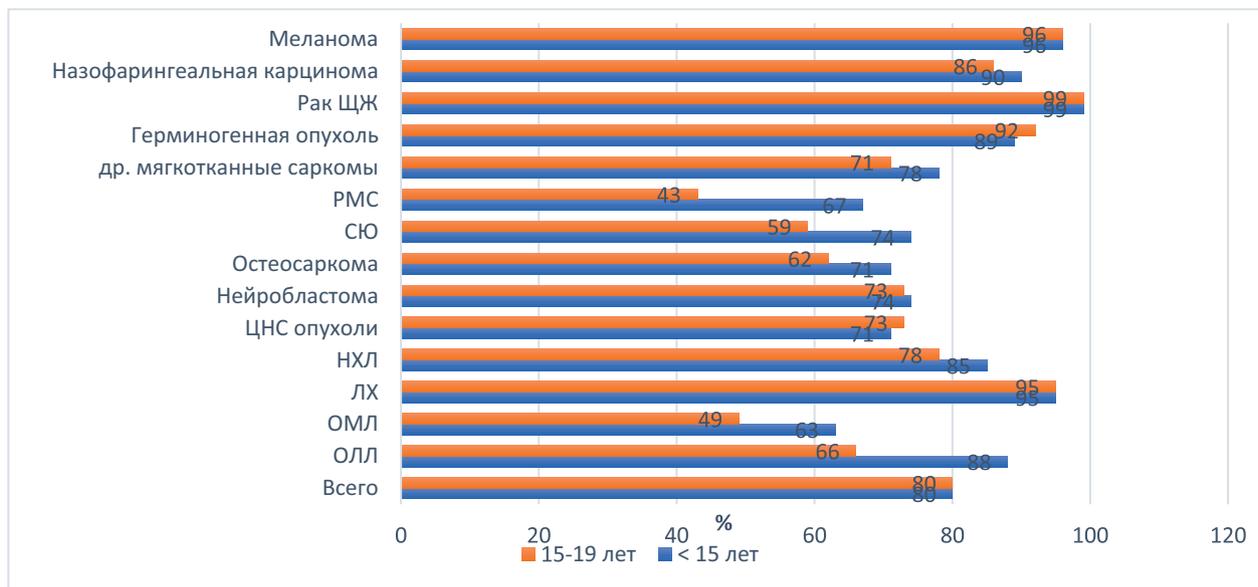


Рис. 1. Показатели 5-летней выживаемости детей со злокачественными заболеваниями
 Fig. 1. Indicators of 5-year survival of children with malignant diseases

казатель отмечен у детей до 15 лет с раком щитовидной железы (ЩЖ), меланомой, лимфомой Ходжкина (ЛХ), назофарингеальной карциномой, герминогенной опухолью и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Наихудшие результаты выявлены в группах с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) и рабдомиосаркомой (РМС). В подростковом периоде 5-летняя выживаемость при ОЛЛ, саркоме Юинга (СЮ), остеосаркоме и ОМЛ несколько ниже, по сравнению с когортой детей младшего возраста.

Следует отметить, что результаты лечения зависят не только от варианта злокачественного заболевания и интенсивности терапии, но и от демографических характеристик (возраст, пол, этническая принадлежность пациента), социально-экономических условий страны проживания и, естественно, от факторов, характеризующих опухолевый процесс (степень дифференцировки, локализация, распространенность заболевания на момент диагностики злокачественного процесса).

В связи с улучшением результатов лечения во всех странах увеличивается популяция взрослых, которые в детском возрасте были подвергнуты лечению по поводу той или иной формы злокачественного заболевания. Эта популяция представляется уникальной, что обусловлено двумя обстоятельствами. Во-первых, используя исключительные данные этих пациентов, можно изучить природу механизмов и причин, которые привели к онкологическому заболеванию. С внедрением технологий секвенирования ускорилось развитие исследований по выявлению генов, с мутациями которых связаны синдромы предрасположенности к раку. Это открывает более широкие возможности для генетического тести-

рования. Теперь ни для кого не секрет, что рак является результатом множественных изменений в ДНК опухолевой клетки, включая точечные мутации, изменения числа копий и подавление экспрессии генов эпигенетическими изменениями. Большинство этих изменений происходят в клетках, которые дают начало опухолевому росту (соматические мутации), и не передаются по наследству. Лишь небольшое количество случаев детских опухолей являются наследственно-обусловленными. Наследственный рак в этом случае подразумевает генетическое изменение, которое передано ребенку от родителя или представляло собой новую конституциональную мутацию, возникшую в половой клетке до оплодотворения, называемую как событие *de novo*.

Во-вторых, у клиницистов появилась возможность изучать отдаленные последствия применявшегося противоопухолевого лечения (лучевой терапии (ЛТ), полихимиотерапии (ПХТ)), т. е. своеобразной «платы за жизнь» по выражению А. Meadows, которая была одной из первых исследователей этой проблемы, организовав группу по изучению отдаленных последствий противоопухолевого лечения — Late Effects Study Group [2]. Если при становлении детской онкологии как научной дисциплины (50-е годы прошлого столетия) основной целью было излечение любой ценой, то с развитием методов терапии и стабилизацией отдаленных результатов на достаточно высоком уровне настало время обратить внимание и на цену, которую приходится платить пациенту за излечение [3]. С увеличением контингента излеченных и сроков наблюдения за ними стали выявляться и серьезные отдаленные последствия применявшейся терапии, в т. ч. ранние смерти, вторые опухоли,

дисфункции органов, отставание в росте, нарушения фертильности и интеллектуальных функций, снижение качества жизни [4]. Поскольку сравнительно молодой возраст пациентов предполагает продолжительную жизнь излеченных, отсроченные последствия лечения имеют даже большее значение, чем острые осложнения предпринимавшейся терапии (ЛТ, ПХТ).

В 2020 г. сеть педиатрических инициатив (PIN — Pediatric Initiative Network) Консорциума по онкофертильности создала рабочую группу, включившую 27 клиницистов и исследователей из 15 учреждений, которым было поручено провести обзор литературы и выработать консенсус относительно уровней гонадотоксического риска, связанного с воздействием противоопухолевого лечения [5]. Изучению подверглись опция «химиотерапия» (влияние алкилирующих препаратов и тяжелых металлов в обычных схемах и высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)). Данные методы были выбраны в связи с включенной в исследование когортой пациентов, у которых был верифицирован диагноз гемобластоза (лимфома, лейкоз), и на основании литературных сведений о наибольшей их гонадотоксичности, впоследствии снижающей фертильность пациентов.

Уровни риска гонадной дисфункции/бесплодия были рассчитаны с использованием системы стратификации риска PIN для девочек и мальчи-

ков (табл. 1, 2). Высокий риск развития гонадной недостаточности имело лечение, включавшее алкилирующие препараты в дозах, превышающих 8 мг/м² у девушек, 12 г/м² — у препубертатных девочек и 4 г/м² — у мальчиков, а также ВДПХТ с ТГСК (с миелоаблативными режимами или режимами пониженной интенсивности), в режимы кондиционирования которых входил хотя бы один алкилирующий препарат и тотальное облучение тела (ТОТ). Рассматривая варианты лучевой терапии, в группу высокого риска infertility были стратифицированы пациенты, в поля облучения которых включались гонады: 15 Гр или выше — у препубертатных девочек, 10 Гр или выше — у пубертатных девушек и 4 Гр или выше — у мальчиков (табл. 1, 2).

Всего было рассмотрено 26 протоколов с 97 группами риск-адаптированного лечения. В целом, 53,8 % (14/26) протоколов лечения лейкозов и лимфом имели, по крайней мере, одну терапевтическую группу, в которой пациенты были стратифицированы в когорту повышенного риска гипогонадизма. В 53,8 % протоколов (14/26) повышенный риск имели мальчики, в 23,1 % (6/26) — девушки и в 15 % (4/26) — препубертатные девочки [5].

Данное исследование включало только пациентов с гемобластозами и не охватывало детей с солидными опухолями. Кроме того, дакарбазин, который также является алкилирующим препаратом, в публикации не имеет коэффициента

Таблица 1. Риск развития бесплодия у девочек
Table 1. Risk of infertility in girls

Причины		Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
Алкиляторы*	Препубертат ^Σ	< 8 г/м ²	8-12 г/м ²	> 12 г/м ²
	Пубертат ^Σ	< 4 г/м ²	4-8 г/м ²	> 8 г/м ²
Тяжелые металлы		Цисплатин, карбоплатин		
ТГСК		Алкилятор + ТОТ		
ЛТ яичника	Препубертат ^Σ		< 15 Гр	≥ 15 Гр
	Пубертат ^Σ		< < 10 Гр	≥ 10 Гр
ЛТ гипоталамуса ^Σ		22–29,9 Гр	30–39,9 Гр	≥ 40 Гр

*Алкилятор — алкилирующий препарат, Σ — кумулятивные дозы.

Таблица 2. Риск развития бесплодия у мальчиков
Table 2. Risk of infertility in boys

Причины		Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
Алкиляторы* ^Σ		< 4 г/м ²		≥ 4 г/м ²
ТГСК		Алкилятор + ТОТ		
Тяжелые металлы ^Σ		Цисплатин, карбоплатин		
ЛТ яичка ^Σ		0,2–0,5 Гр	0,7–3,9 Гр	≥ 4 Гр
ЛТ гипоталамуса ^Σ		26–29,9 Гр	30–39,9 Гр	≥ 40 Гр
Операция			Забрюшинная лимфодиссекция	

*Алкилятор — алкилирующий препарат; Σ — кумулятивные дозы.

Таблица 3. Факторы риска инфертильности после лечения ЛХ [6]

Table 3. Risk factors for infertility after HL treatment [6]

Признак	AUC	95 % доверительный интервал	p
Возраст ≥ 12 лет	0,716	0,574–0,833	0,0378
3-я группа риска	0,758	0,620–0,866	0,0102
Доза ЦФ ≥ 2 г/м ²	0,799	0,665–0,898	0,0001
Доза прокарбазина ≥ 3 г/м ²	0,833	0,703–0,922	< 0,0001
Облучение ниже диафрагмы	0,726	0,585–0,841	0,0017

Примечание: AUC — Area Under Curve — площадь под ROC кривыми.

конверсии в эквивалентную дозу циклофосфида (ЦФ), в связи с чем он был отмечен как препарат неизвестного риска, хотя, согласно литературным данным, он обладает определенной гонадотоксичностью.

В отечественном исследовании С.А. Кулевой и Д.Н. Курочкиной (2022) анализу подверглась когорта пациентов с лимфомой Ходжкина, получившая два терапевтических протокола с разными кумулятивными дозами химиопрепаратов [6]. Проведенный ROC (ROC — кривая; англ. Receiver operating characteristic — операционная характеристика приемника) анализ выявил шесть прекоцептивных факторов риска, играющих роль в развитии гипогонадизма, в т. ч. и пубертатный возраст пациента, интенсификация программы с проведением шести циклов полихимиотерапии (третья группа риска при стратификации объема противоопухолевого лечения), кумулятивная доза ЦФ — 2 г/м² и выше, прокарбазина — 3 г/м² и выше и облучение лимфоколлекторов ниже диафрагмы (табл. 3).

Это дало возможность авторам создать шкалу риска инфертильности, выделив 3 градации: группу низкого риска, группу внимания и группу повышенного внимания. Шкала позволила стандартизировать консультирование по вопросам гонадотоксического риска у пациентов детского и подросткового возраста с лимфомой Ходжкина [6].

В каждой из представленных работ есть свои достоинства и недостатки. Как и описанные, большинство публикаций посвящено сохранению фертильности у детей с гемобластомами. Пациенты до 17 лет с солидными опухолями включаются в программы по сохранению фертильности крайне редко. В настоящее время ограничены данные о гонадотоксичности многочисленных схем противоопухолевого лечения, особенно при инкорпорации в комбинированную терапию иммуноонкологических препаратов. Недавнее исследование показало, что иммунотерапия ингибиторами контрольных точек оказывает существенное влияние на овариальный резерв мышей [7].

С момента первых успешных родов в результате экстракорпорального оплодотворения в конце 1970-х гг. был достигнут значительный прогресс в области сохранения фертильности. Такие процедуры, как замораживание яйцеклеток, эмбрионов и спермы, стали рутинной и продемонстрировали благоприятные результаты у фертильных взрослых [8].

Во многих странах были предприняты шаги по вопросам сохранения фертильности и у детей. N. Suzuki и соавт. (2019) представили японское руководство по сохранению фертильности у детей, опираясь как на отечественный опыт, так и на международные инициативы [9]. D. Robson и соавт. (2020) изучили данную проблему в Австралии, выявив различия в доступе к медицинским учреждениям: до 26 % семей не могут получить услуги по сохранению фертильности из-за финансовых ограничений [10].

Многими европейскими учреждениями, например, в Эдинбурге [11], Израиле [12] и Бельгии [13] были разработаны комплексные программы по сохранению фертильности, конечным итогом которых стали первые успешные роды у пациентки после трансплантации криоконсервированной ткани яичников. В Швейцарии также создана многоцентровая сеть по криоконсервированию ткани яичек [14]. Швеция предлагает методы сохранения фертильности с конца 1980-х гг., при этом охвачена вся система здравоохранения страны [15]. Аналогичным образом правительство Португалии приняло национальную политику, обеспечивающую доступ к сохранению фертильности, сопровождаемую инициативами по профессиональному обучению и информационными ресурсами для пациентов и их семей [16]. В Испании недавно был опубликован национальный многоцентровый и междисциплинарный консенсус по сохранению фертильности [17]. Эти национальные программы и государственная политика, предназначенные для населения в целом, иногда включают и детскую популяцию [14, 15, 18].

В 2018 г. K. Oktay и соавт. были обновлены рекомендации по клинической практике Американского общества клинической онкологии

(ASCO — American society of clinical oncology), подтверждающие возможность криоконсервации ткани яичников как клинически приемлемый вариант для взрослых женщин и для девочек без необходимости предварительной гормональной стимуляции [19]. Но согласно данному документу, сохранение ткани яичек остается все-таки экспериментальным методом и перед клиническим внедрением требует дальнейших фундаментальных исследований.

R.L. Mulder и соавт. (2021) опубликовали рекомендации по вопросам онкофертильности, основанные на систематических обзорах с включением сведений о детях, подростках и молодых взрослых с диагнозом злокачественной опухоли в возрасте до 25 лет [20]. Эти рекомендации, подготовленные междисциплинарной группой от имени Европейского исследовательского проекта PanCareLIFE в сотрудничестве с Международной группой по согласованию рекомендаций по поздним последствиям детского рака (IGHG — International Late Effects of Childhood Cancer guideline harmonization group), направлены на улучшение осведомленности по вопросам, касающимся долгосрочного наблюдения за детьми, перенесшими злокачественные заболевания [20, 21].

Не менее детально к этой проблеме подошла Санкт-Петербургская группа по сохранению

онкофертильности у детей с онкологическими заболеваниями (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, руководитель группы — А.П. Карицкий). Первичной целью программы «Снежинка» стало сохранение фертильности у пациентов до 17 лет с онкологическими заболеваниями, конечной точкой — создание криобанка биологического материала. Группа планирует усовершенствовать методы культивирования и выделения сперматогонимальных стволовых клеток/стимуляции овуляции у девушек пубертатного возраста и криоконсервации; методику успешной аутоимплантации ткани яичка/яичника; восстановление уровня половых гормонов; гистологическое исследование ткани яичка/яичника. Настоящая работа является одноцентровым, рандомизированным исследованием по сохранению фертильности у девочек и мальчиков препубертатного и пубертатного возраста. Созданы 3 протокола исследования «Сохранение фертильности у мальчиков с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста», «Сохранение фертильности у мальчиков-подростков с онкологическими заболеваниями» и «Сохранение фертильности у девочек препубертатного и пубертатного возраста с онкологическими заболеваниями».

В табл. 4 представлены роли каждого из членов команды.

Таблица 4. Список команды
Table 4. Team List

Ключевые заинтересованные стороны / специальности	Потенциальные роли и обязанности
Детская онкология	Стратификация риска бесплодия и консультация Информирование о плане лечения, о прогнозе заболевания пациента
Детская эндокринология	Стратификация риска бесплодия и консультация Заместительная гормональная терапия (мальчики и девочки) Лечение осложнений гормонального сбоя Оценка пубертатного развития (мальчики и девочки)
Детская хирургия	Хирургические процедуры сохранения фертильности
Детская и подростковая гинекология	Стратификация риска бесплодия и консультация Хирургические процедуры сохранения фертильности Заместительная гормональная терапия (девочки) Пубертатное развитие (девочки) Гинекологическая помощь
Репродуктивная эндокринология и бесплодие	Стратификация риска бесплодия и консультация Хирургические процедуры сохранения фертильности Вспомогательные репродуктивные технологии (криоконсервация яйцеклеток / ооцитов / ткани яичка или яичника) Заместительная гормональная терапия (девочки)
Детская урология / андрология	Стратификация риска бесплодия и консультация Хирургические процедуры сохранения фертильности Процедуры извлечения спермы Консультации по поводу аномальных параметров спермы Урологическая помощь
Специалисты в области психического здоровья	Поддержка как пациенту, так и семье в принятии решений о сохранении фертильности Помощь пациентам справиться с потенциальной потерей фертильности
Этика	Консультация в случаях с этической неопределенностью
Генетика	Консультация пациентов с наследственными заболеваниями по вопросу о риске для потомства



Рис. 2. Дизайн исследования
Fig. 2. Study design

Таблица 5. Риск возникновения бесплодия у детей после химиорадиотерапии
Table 5. Risk of infertility in children after chemo-radiotherapy

Степень риска	Метод лечения
Высокий риск (> 80 %)	<ul style="list-style-type: none"> - Тотальное облучение тела - Лучевая терапия >2,5 Гр на яички - Бусульфан (> 600 мг/кг) - Хлорамбуцил (> 1,4 г/м²) - Циклофосфамид (> 19 г/м²) - Ифосфамид (> 52 г/м²) - Прокарбазин (> 4 г/м²) - Мелфалан (> 140 мг/м²) - Цисплатин (> 600 мг/м²) - BCNU (> 1 г/м²) и CCNU (> 500 мг/м²)
Средний риск (40–60 %)	<ul style="list-style-type: none"> - Краниоспинальное или краниальное облучение ≥ 25 Гр - Локальная лучевая терапия ≥ 40 Гр - Облучение органов брюшной полости или малого таза ≥ 1 Гр - Карбоплатин (> 2 г/м²) - Цисплатин (400-600 мг/м²) - Циклофосфамид (7,5-19 г/м²) - Цитозин-арабинозид (1 г/м²) - Дакарбазин* - Даунорубицин* - Гемцитабин* - Ифосфамид (42-52 г/м²) - Митоксантрон* - Оксалиплатин* - Тиотепа (400 мг/м²) - BCNU (300-1000 мг/м²) - Хлорметин* - Актиномицин Д* - Доксорубицин (> 770 мг/м²)
Низкий риск (< 20 %)	<ul style="list-style-type: none"> - Азатиоприн* - Блеомицин* - Цитозин-арабинозид (< 1 г/м²) - Этопозид* - Флударабин* - Фторурацил* - Винбластон (50 г/м²) - Винкристин (8 г/м²) - 6-меркаптопурин* - Метотрексат*
Очень низкий риск или отсутствие риска (но могут быть аддитивные эффекты)	<ul style="list-style-type: none"> - Амсакрин - Даунорубицин - Эпирубицин - Тиогуанин - Преднизолон - Интерферон-α
Неизвестный риск	<ul style="list-style-type: none"> - Иринотекан - Моноклональные антитела - Ингибиторы тирозинкиназы - Таксаны

* нет данных о дозе препарата.

Таблица 6. Риск метастазирования в яичник при различных злокачественных опухолях
Table 6. Risk of ovarian metastasis in various malignant tumors

Степень риска	Нозология
Высокий риск (> 11 %)	- Лейкоз - Нейробластома
Средний риск (0,2–11 %)	- Рак молочной железы - Аденокарцинома шейки матки
Низкий риск (< 0,2 %)	- Опухоль Вильмса - Неходжкинская лимфома - Лимфома Ходжкина - Остеогенная саркома - Экстрагенитальная рабдомиосаркома - Саркома Юинга - Плоскоклеточный рак шейки матки с ороговеением

Таблица 7. Стратификация риска нарушения фертильности в зависимости от диагноза
Table 7. Stratification of fertility risk depending on the diagnosis

Степень риска	%	Нозология
Высокий риск	> 80 %	Лимфома Ходжкина Неходжкинская лимфома Саркома мягких тканей 4 стадии Метастатическая саркома Юинга
Промежуточный риск	40–80 %	Острый миелобластный лейкоз Нейробластома Саркома мягких тканей 2-3 стадии Остеосаркома Неметастатическая саркома Юинга Гепатобластома Опухоль ЦНС с дозой облучения > 24 Гр
Низкий риск	< 40 %	Опухоль Вильмса Острый лимфобластный лейкоз Саркома мягких тканей 1 стадии Ретинобластома Опухоль ЦНС с дозой облучения < 24 Гр Герминогенные опухоли ЦНС

При создании программы были учтены следующие риски:

- дискомфорт при обсуждении репродуктивного здоровья с пациентом и родителями;
- сексуальная неопытность подростков;
- отсутствие финансовой поддержки;
- недостаточное время для разработки программы из-за других клинически/академических обязанностей;
- недостаточный доступ к репродуктивной эндокринологии/урологии.

Сам дизайн исследования представлен на рис. 2.

Оценка риска проводится согласно табл. 5, при этом учитывается как опции лечебной программы, так и сама нозология онкологического заболевания (табл. 6). В случае стратификации пациента в группы среднего, низкого и неопределенного риска гипогонадизма необходим учет таких дополнительных факторов, как прогноз заболевания, возраст и клиническое состояние, а также риск метастазирования опухоли в гонады (табл. 7).

Протоколы клинического исследования иницированы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и одобрены на

заседании локального комитета по этике № 18 от 21.03.2023 г.

Обсуждение

Сохранение фертильности и детская онкология — это два «мира», которые постепенно сближаются. У детей приоритетом всегда была эффективность лечения и показатели выживаемости. Но, если изначально использовались все арсеналы агрессивных методов, то в настоящее время проводится адаптация объема и нагрузок терапии в соответствии с риском прогрессирования с целью снижения отдаленных последствий лечения [22–24]. Одним из факторов, влияющим на качество жизни почти каждого человека, является наличие возможностей для будущего отцовства или материнства, особенно это касается полностью излеченных в детстве пациентов [25].

Лечение злокачественных опухолей всегда было токсичным, особенно для гонад. Такие алкилирующие агенты, как циклофосфамид и производные платины, обладают наибольшим гонатотоксическим воздействием [26]; кроме того, прямое вредное влияние как на яички, так и на яичники может оказывать лучевая

терапия [27]; поставить под угрозу фертильность пациентов могут различные хирургические процедуры. Принимая это во внимание, показания к сохранению фертильности оцениваются в соответствии с риском гонадотоксичности, клиническим состоянием пациента и прогнозом заболелания [28].

Мальчики препубертатного периода — единственная группа, для которой не существует клинически эффективного метода сохранения фертильности [29, 30]. На сегодня проводятся лишь экспериментальные исследования по сохранению ткани яичек для будущей реимплантации [30, 31], созреванию ранее собранных сперматогоний для интрацитоплазматической инъекции в яйцеклетки [32] и интратестикулярному введению сперматогоний ствольных клеток для повторной колонизации семенных канальцев [33].

У подростков и взрослых простым методом сохранения фертильности является замораживание спермы [34]. Сложность заключается в том, что иногда мастурбация не возможна из-за возраста пациента или религиозных/социальных норм. В этих случаях существуют способы получения образцов спермы у ребенка под наркозом электростимуляцией или микрохирургическим вмешательством во время выполнения другой диагностической или лечебной процедуры [35]. Этические аспекты касаются возможности гибко и безопасно предлагать эти процедуры пациенту, который в них нуждается, соблюдения принципа автономии больных, которые не обладают дееспособностью, и таких этических дилемм, как окончательное удаление образцов в случае смерти ребенка. Важно, чтобы эти вопросы рассматривались и решались с большой осторожностью и, при необходимости, с юридической поддержкой [36]. Преодолев определенные сложности, можно сделать эту технологию доступной для всех, кто в ней нуждается.

Между специалистами различных дисциплин, участвующими в диагностике, лечении и последующем наблюдении за детьми, очень важна координация, т. к. при агрессивном протекающем онкологическом заболевании необходимо соблюдение тайминга между верификацией опухолевого процесса и началом лечения, а вопросы резервации материала с целью сохранения фертильности с медицинской точки зрения являются второстепенными и должны решаться в процессе проведения диагностического алгоритма.

Библиографические данные показывают, что сохранение фертильности у детей с онкологическими заболеваниями становится предметом растущего интереса, поскольку все больше и больше пациентов выживают после болезни.

Современная наука готова предложить решить вопрос сохранения фертильности у большинства пациентов, чья репродуктивная функция в будущем может быть нарушена [37, 38]. Важно, чтобы в свете имеющихся фактических данных и при поддержке руководителей здравоохранения и заинтересованных политических органов продолжался прогресс в накоплении опыта и знаний и в создании подразделений по сохранению фертильности.

Заключение

Сближение методов сохранения фертильности и детской онкологии отражает растущее признание целостных потребностей пациентов, перенесших рак, и развитие технологий, предлагающих новые терапевтические возможности. Хотя исторически акцент в детской онкологии делался на безрецидивную выживаемость, переход к терапии, адаптированной к риску, позволил использовать более тонкий подход, уделяя приоритетное внимание как частоте излечения, так и качеству жизни. Отцовство и материнство становится важным аспектом благополучия выживших, что требует предоставления вариантов сохранения фертильности всем пациентам. Эффективная координация между различными медицинскими дисциплинами имеет решающее значение, особенно учитывая срочность начала терапии. В связи с повышением осведомленности о гонадотоксических эффектах лечения злокачественных опухолей показания к сохранению репродуктивной функции тщательно оцениваются на основе индивидуальных профилей риска. Хотя еще сохраняются такие проблемы, как этические нормы и финансовые барьеры, последние публикации подчеркивают важность продолжения исследований и создания подразделений по сохранению фертильности по всему миру. Несмотря на существующие ограничения у мальчиков препубертатного возраста, научный прогресс дает надежду на расширение доступа к сохранению фертильности для большинства пациентов, подчеркивая важность постоянного сотрудничества и поддержки со стороны заинтересованных сторон в сфере здравоохранения и директивных органов для обеспечения равного доступа к этим основным услугам.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors have made substantial contributions to the preparation of this publication: conception of the article, acquisition and analysis of data, drafting and editing of the article, revision and approval of the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мерабишвили В.М., Шахзадова А.О., Кулева С.А., Перельгин В.В. Состояние онкологической помощи в России: возраст и рак. Особенности локализационной структуры, качества учета и выживаемость больных ЗНО среди детского населения и подростков (клинико-популяционное исследование). Часть 1. *Формулы Фармации*. 2023; 5(1): 20-32. [Merabishvili V.M., Shakhzadova A.O., Kuleva S.A., Perehygin V.V. The state of oncological care in Russia: age and cancer. Peculiarities of localisation structure, quality of registration and survival rate of MND patients among children and adolescents (clinical-population study). Part 1. *Pharmacy Formulas*. 2023; 5(1): 20-32. (In Rus)].
2. Meadows A.T. Pediatric cancer survivors: Past history and future challenges. *Curr Probl Cancer*. 2003; 27(3): 112-26.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0147-0272\(03\)00025-4](https://doi.org/10.1016/s0147-0272(03)00025-4).
3. Meadows A.T., Silber J. Delayed consequences of therapy for childhood cancer. *CA*. 1985; 35(5): 271-286.
4. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии, проведенной в детском и подростковом возрасте. *Medline*. 2011; 12: 103-124. [Kolygin B.A., Kulyova S.A. Late effects of childhood and adolescent cancer therapy. *Medline*. 2011; 12: 103-124. (In Rus)].
5. Close A., Burns K., Bjornard K., et al. Fertility preservation in pediatric leukemia and lymphoma: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*. 2023; 70(8): e30407.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.30407>.
6. Кулева С.А., Курочкина Д.Н., Иванова С.В. Факторный анализ прекоцептивных переменных у детей и подростков с лимфомой Ходжкина. *Евразийский Союз Ученых (EUS)*. 2019; 4(61): 31-39. [Kuleva S.A., Kurochkin D.N., Ivanova S.V. The factorial analysis of preconceptional variables in children and teenagers with hodgkin's lymphoma. *Eurasian Union of Scientists (EUS)*. 2019; 4(61): 31-39. (In Rus)].
7. Winship A.L., Alesi L.R., Sant S., et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy diminishes oocyte number and quality in mice. *Nat Cancer*. 2022; 3(8): 1-13.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00413-x>.
8. Ono M., Matsumoto K., Boku N., et al. Indications for fertility preservation not included in the 2017 Japan Society of Clinical Oncology Guideline for Fertility Preservation in Pediatric, Adolescent, and Young Adult Patients treated with gonadal toxicity, including benign diseases. *Int J Clin Oncol*. 2022; 27: 301-309.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10147-021-02082-9>.
9. Suzuki N. Clinical practice guidelines for fertility preservation in pediatric, adolescent, and young adults with cancer. *Int J Clin Oncol*. 2019; 24: 20-27.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10147-018-1269-4>.
10. Robson D., Phua C., Howard R., Marren A. Fertility preservation in oncology patients: A literature review examining current fertility preservation techniques and access to oncofertility services in Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020; 60: 18-26.-DOI: <https://doi.org/10.1111/ajo.13081>.
11. Duffin K., Howie R., Kelsey T.W., et al. Long-term follow-up to assess criteria for ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in young women and girls with cancer. *Hum Reprod*. 2023; 38: 1076-1085.-DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dead060>.
12. Fisch B., Abir R. Female fertility preservation: Past, present and future. *Reprod Anniv Rev*. 2018; 156: 11-27.-DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-17-0483>.
13. Dolmans M.M., Donnez J., Cacciottola L. Fertility preservation: the challenge of freezing and transplanting ovarian tissue. *Trends Mol Med*. 2021; 27: 777-791.
14. Moussaoui D., Surbone A., Adam C., et al. Testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys: A 6 year experience from a Swiss multi-center network. *Front Pediatr*. 2022; 10: 909000.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.909000>.
15. Rodriguez-Wallberg K.A., Anastacio A., Vonheim E., et al. Fertility preservation for young adults, adolescents, and children with cancer. *Ups J Med Sci*. 2020; 125(2): 112-120.-DOI: <https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1737601>.
16. Silva C., Almeida-Santos A.T., Melo C., Rama A.C.R. Decision on fertility preservation in cancer patients: development of information materials for healthcare professionals. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2017; 6: 353-357.-DOI: <https://doi.org/10.1089/jayao.2016.0064>.
17. Santaballa A., Márquez-Vega C., Rodríguez-Lescure Á., et al. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2022; 24: 227-243.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02699-2>.
18. Duffin K., Howie R., Kelsey T.W., et al. Long-term follow-up to assess criteria for ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in young women and girls with cancer. *Hum Reprod*. 2023; 38: 1076-1085.-DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dead060>.
19. Oktay K., Harvey B.E., Partridge A.H., et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 1994-2003.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914>.
20. Mulder R.L., Font-Gonzalez A., Hudson M.M., et al. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: Recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2021; 22: e45-e56.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30594-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30594-5).
21. Mulder R.L., Font-Gonzalez A., Green D.M., et al. Fertility preservation for male patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: Recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2021; 22: e57-e67.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30582-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30582-9).
22. Stiller C. Epidemiology of pediatric cancer. In: Losty P., LaQuaglia M., Sarnacki S., eds. *Pediatric Surgical Oncology*. 1st ed. CRC Press; Boca Raton, FL, USA. 2022: 3-9.

23. Erdmann F., Frederiksen L.E., Bonaventure A., et al. Childhood cancer: survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *Pt BCancer Epidemiol.* 2021; 71: 1017-1033.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101733>.
24. O'Leary M., Krailo M., Anderson J.R., Reaman G.H. Progress in childhood cancer: 50 years of research collaboration, a report from the Children's Oncology Group. *Semin Oncol.* 2008; 35(5): 484-93.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.07.008>.
25. Capito C., Labiad C., Helfre S., et al. Fertility considerations and the pediatric cancer patient. In: Losty P., LaQuaglia M., Sarnacki S., et al, eds. *Pediatric Surgical Oncology*. 1st ed. CRC Press; Boca Raton, FL, USA. 2022: 361-366.
26. Green D.M., Nolan V.G., Goodman P.J., et al. The Cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: A report from the childhood cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61: 53-67.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.24679>.
27. Pampanini V., Hassan J., Oliver E., et al. Fertility preservation for prepubertal patients at risk of infertility: present status and future perspectives. *Horm Res Paediatr.* 2021; 93: 599-608.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000516087>.
28. de Lambert G., Poirot C., Guérin F., et al. Preservation of future fertility in pediatric patients with cancer. *J Visc Surg.* 2018; 155: 41-46.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvisurg.2018.04.002>.
29. Yu R.N. Fertility preservation in the pediatric cancer patient. *Curr Opin Urol.* 2019; 29: 477-480.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000655>.
30. Kanbar M., Delwiche G., Wyns C. Fertility preservation for prepubertal boys: Are we ready for autologous grafting of cryopreserved immature testicular tissue? *Ann Endocrinol.* 2022; 83: 210-217.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.04.006>.
31. Wyns C., Kanbar M., Giudice M.G., Poels J. Fertility preservation for prepubertal boys: Lessons learned from the past and update on remaining challenges towards clinical translation. *Hum Reprod Update.* 1; 27(3): 433-459.-DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa050>.
32. Jensen C.F.S., Dong L., Gul M., et al. Fertility preservation in boys facing gonadotoxic cancer therapy. *Nat Rev Urol.* 2022; 19: 71-83.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00523-8>.
33. Gul M., Hildorf S., Dong L., et al. Review of injection techniques for spermatogonial stem cell transplantation. *Hum Reprod Update.* 2020; 26: 368-391.-DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa003>.
34. Capito C., Labiad C., Helfre S., et al. Fertility considerations and the pediatric cancer patient. In: Losty P., LaQuaglia M., Sarnacki S., et al, eds. *Pediatric Surgical Oncology*. 1st ed. CRC Press; Boca Raton, FL, USA. 2022: 361-366.
35. Burns K.C., Hoefgen H., Strine A., Dasgupta R. Fertility preservation options in pediatric and adolescent patients with cancer. *Cancer.* 2018; 124: 1867-1876.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.31255>.
36. Mulder R.L., Font-Gonzalez A., van Dulmen-den Broeder E., et al. Communication and ethical considerations for fertility preservation for patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: Recommendations from the Pan-CareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2021; 22: e68-e80.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30595-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30595-7).
37. Гамзатова З.Х., Комличенко Э.В., Костарева А.А., et al. Возможности криоконсервации овариальной ткани для сохранения фертильности у онкологических больных. *Вопросы онкологии.* 2015; 2(61): 199-204. [Gamzatova Z.Kh., Komlichenko E.V., Kostareva A.A., et al. Possibilities of cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2015; 61(2): 199-204. (In Rus)].
38. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Говоров И.Е., et al. Криоконсервация ткани яичника у девочек с онкологической патологией: мультидисциплинарная программа. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2019; 6(3): 59-67.-DOI: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-3-59-67>. [Dinikina Yu.V., Belogurova M.B., Govorov I.E., et al. Cryopreservation of ovarian tissue in girls with oncological diseases: a multidisciplinary approach. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2019; 6(3): 59-67.-DOI: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-3-59-67>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 06.08.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 23.08.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Светлана Александровна Кулева / Svetlana A. Kulyova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>.

Андрей Петрович Карицкий / Andrey P. Karitsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0216-2727>.

Ольга Евгеньевна Лавринович / Olga E. Lavrinovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1886-3993>.

Юлия Александровна Татищева / Yulia A. Tatishcheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9472-5704>.

