

## Criopreservación de semen en pacientes con cáncer.

### Necesidad de la criopreservación de semen

Los avances terapéuticos en los últimos 10 años han mejorado la supervivencia de pacientes con cáncer. El 5% de los cánceres tienen lugar en pacientes de menos de 35 años de edad. Actualmente, cerca del 85% de los tumores en niños y jóvenes pueden ser tratados con éxito, con una buena expectativa de vida (1,2)

El tratamiento del cáncer, bien sea quirúrgico, radiológico o farmacológico, puede afectar severamente y ejercer efectos iatrogénicos durante largo tiempo en la fertilidad masculina (3). La radioterapia y quimioterapia comprometen la fertilidad por el efecto citotóxico que se ejercen en la gametogénesis. El grado de efecto gonadotóxico depende del tipo de régimen utilizado y la duración del tratamiento (4).

Numerosos estudios clínicos han demostrado claramente el efecto adverso que la terapia oncológica tiene sobre la fertilidad masculina.(5-7)

La fertilidad puede ser reversible en algunos casos, pero no en todos, por lo cual, el grado de afectación no puede predecirse. Una media del 15 al 30% de los varones curados de cáncer permanecen azoospermicos varios años después (8).

Las enfermedades más frecuentes en los varones que acuden a un banco de semen para criopreservación espermática son: enfermedad de Hodgkin, cáncer de testículo, leucemia, linfoma no- Hodgkin y cáncer de tiroides.(4).

**La criopreservación de semen debería considerarse en situaciones en las cuales se va a aplicar un tratamiento que probablemente afecte a la fertilidad**, como en el caso de las enfermedades mencionadas anteriormente.

### Efectos de la quimioterapia

Actualmente, aunque existen unos 700.000 agentes antineoplásicos, en la práctica clínica no se usan más de 50 (9). Los principales agentes antineoplásicos se agrupan de la siguiente forma:

- Agentes alquilantes: cisplatino, ciclofosfamida, procarbazona, etc.
- Anti-metabolitos :metotrexate, 5-fluoracil, etc
- Antibióticos :adriamicina, bleomicina, mitoxantrona, etc
- Antimitóticos: vinblastina, vincristina, etc
- Enzimas: L-asparaginasa, etc.

La espermiotoxicidad de la quimioterapia (QT) está correlacionada con algunas variables: Grupo del agente anti-neoplásico, número de drogas utilizadas, dosis total, duración del tratamiento, edad del paciente y sensibilidad individual (2).

El principal objetivo de todos los protocolos de QT es alcanzar un balance entre los mejores resultados de curación y los menores efectos adversos.

### *Quimioterapia en tumores testiculares y fertilidad*

El cisplatino es el principal agente quimioterápico en los protocolos oncológicos para tumores testiculares. El cisplatino afecta el ADN celular y su efecto está relacionado con la dosis.

Otras drogas utilizadas en esta patología son: etoposido, vinblastina, bleomicina e ifosfamida. La asociación de cisplatino con etoposido y bleomicina es el protocolo más comúnmente utilizado (10).

Respecto a la espermiotoxicidad del cisplatino, la mayoría de los pacientes mostrarán azoospermia temporal o permanente. La azoospermia temporal se resuelve en unos 2 años en el 50% de los casos, y en 5 años en el 80% de los casos (11).

No obstante, el cisplatino está considerado actualmente como esencial en los protocolos de tumores testiculares.

### *Quimioterapia en linfomas y fertilidad*

El tratamiento de los linfomas está basado en la QT sola, o asociada a radioterapia (RT). El protocolo utilizado actualmente para el linfoma de Hodgkin es el ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina. (12).

Los agentes alquilantes como la ciclofosfamida son extremadamente peligrosos para el epitelio germinal y reducen la fertilidad en aproximadamente un 50% de los varones. Altas dosis de estas sustancias pueden causar azoospermia durante más de 3 años en el 60% de los casos. Una dosis acumulada de  $>6 \text{ g/m}^2$  conduce a importantes daños en la espermatogénesis, muchas veces irreversibles (8).

La procarbazona, otro agente alquilante que se utiliza frecuentemente en los linfomas, daña la espermatogénesis cuando se da en dosis  $>4 \text{ g/m}^2$ . La recuperación, en la mayoría de los casos, es solo parcial (8). La procarbazona parece ser la causa principal de la infertilidad post-tratamiento en los linfomas no Hodgkin, frente a los pacientes con linfoma de Hodgkin.

La actividad espermiotóxica del metrotexate, un anti-metabolito que interfiere con la síntesis de ácidos nucleicos, no está definida claramente, aunque los efectos parecen ser temporales (13).

Otros citostáticos que actúan a través de las uniones no covalentes del ADN (doxorubicina, mitoxantrona, etc) y en el huso mitótico (vincristina, vinblastina, etc), parece ser que solo tienen actividad espermiotóxica temporal en la mayoría de los casos.

En general, los agentes quimioterápicos con efecto más lesivo sobre la espermatogénesis son los alquilantes (ciclofosfamida y procarbazona sobre todo). Cuando la dosis acumulativa de ciclofosfamida no excede los  $10 \text{ g/m}^2$  la depleción de las células germinales pudiera ser reversible. El riesgo de aplasia germinal con agentes como la vinblastina o cisplatino es mucho menor.

A continuación se muestra un resumen de los tratamientos quimioterápicos más frecuentemente utilizados para cáncer de testículo, linfoma y enfermedad de Hodgkin y su afectación a la fertilidad (14)

ciclofosfamida vincristina procarbazona	COP	<b>El más agresivo para la fertilidad</b>
mecloroamina vincristina procarbazona prednisona	MOPP	<b>75% riesgo esterilidad permanente</b>
doxorubicina bleomicina vinblastina dacarbazona	ABVA	<b>33% riesgo de esterilidad</b>
doxorubicina vinblastina mechloreteamina vincristina bleomicina etopósido prednisona	Stanford V	<b>Intermedio para la fertilidad</b>
epirrubicina etopósido prednisolona	VEEP	<b>92% recuperación post-tratamiento</b>

## Radioterapia

Las dos principales fuentes de radiación utilizadas durante la radioterapia: radiación electromagnética (rayos X) y radiación corpuscular (electrones) producida por un acelerador lineal, afectan la función testicular.

La radiación testicular directa con dosis de más de 0,35 Gy causa azoospermia reversible. Los espermatozoides no pueden tolerar dosis de más de 6 Gy.(15). Dosis de más de 15 Gy causan daño en las células de Leydig, que son irreversibles con dosis de más de 20 Gy.

La recuperación de la espermatogénesis puede ser alcanzada espontáneamente en un año, en los casos más favorables, mientras que en otros puede tardar varios años .

## Cuando criopreservar las muestras de semen

La criopreservación de semen debe ofrecerse a todos los pacientes diagnosticados de cáncer tan pronto como sea posible y antes de iniciar cualquier terapia. Oncólogos, cirujanos y urólogos implicados en los tratamientos, deben conocer, antes de empezar la quimioterapia o radioterapia, los procedimientos que probablemente afectarán la fertilidad, y el manejo del post-tratamiento de la infertilidad .

Aunque en un trabajo se ha publicado que el 91% de los oncólogos están de acuerdo en que la criopreservación debe ofrecerse a todos los varones oncológicos, solo en el 10% se les ofreció siempre, y el 27% en ocasiones. (13).

No obstante, la criopreservación de semen puede realizarse en pacientes con cáncer de testículo después de la orquiectomía unilateral (7) .

Es aconsejable que los pacientes congelen tantos eyaculados como sea posible antes de comenzar el tratamiento oncológico. Sin embargo, esto dependerá de la antelación con la que hayan sido remitidos a un Banco de Semen y de las características iniciales del eyaculado. En caso de disponer de tiempo suficiente antes del tratamiento, factores tales como el volumen , concentración espermática y movilidad, serán decisivos para el número de congelaciones. En pacientes normozoospermicos, 3 ó 4 eyaculaciones son suficientes para su utilización posterior. En muestras patológicas, cuantas más dosis se congelen, más posibilidades futuras de recuperación espermática existirán.

La mayoría de las veces, la urgencia de los oncólogos para comenzar el tratamiento es el factor decisivo para referir a los pacientes al banco de semen. Sin embargo, incluso una única muestra de semen de calidad limitada es suficiente para realizar varios ciclos de ICSI. La congelación de semen con el sistema de píldoras (17) permite descongelar varias bolitas para distintos procedimientos.

**(Nivel 4)**

## Alteraciones producidas por la quimioterapia

La mayoría de los pacientes que han comenzado la quimioterapia desarrollan azoospermia 2 ó 3 meses después de la misma (8).

La congelación de semen durante el tratamiento para poder solucionar la urgencia del problema ha sido recomendada por algunos autores (18).

Sin embargo, la quimioterapia puede inducir anomalías genéticas a corto y largo plazo. Estudios realizados con el test de hamster y espermatozoides humanos, así como técnicas citogenéticas de fluorescencia e hibridación in situ (FISH) han demostrado que la quimioterapia y radioterapia pueden provocar aneuploidias a corto (19) y largo plazo (20-22). A largo plazo también se han publicado mutaciones en semen de pacientes que han sido tratados con quimioterapia (23).

Incluso se han publicado trabajos que demuestran la presencia de mayores tasas de aneuploidias (24) y un incremento en el daño del ADN (25) antes de comenzar el tratamiento en estos pacientes.

Existen autores que recomiendan la utilización de medidas anticonceptivas de seis meses a un año post finalización del tratamiento (26).

Sin embargo, no existe una evidencia clínica de anomalías cromosómicas en la descendencia de niños nacidos de varones que están o han estado en tratamiento con quimioterapia (26). Por eso, en caso de no existir otra solución se puede congelar el semen una vez haya empezado el tratamiento. Es imprescindible no obstante, que los pacientes estén informados de los riesgos, o que, adicionalmente, se les ofrezca la posibilidad del diagnóstico genético preimplantacional para controlar el peligro de aneuploidias (27).

### **Recuperación de la fertilidad de los pacientes oncológicos**

La mayoría de los estudios demuestran que la prevalencia de la infertilidad en pacientes oncológicos (aún a pesar de recuperación espermática), es mayor que en la población general (28).

Ya que se desconoce la posibilidad real de recuperación de la fertilidad en los varones con cáncer debido a variables tales como patología inicial, empleo de QT/ RT y dosis; en todos los casos se recomienda criopreservar el semen antes de los tratamientos. Transcurrido un año de la finalización del mismo es aconsejable un análisis de semen. Si existe deseo de gestación y existe una azoospermia o una oligoastenoteratozoospermia severa, se puede utilizar el semen criopreservado. Si no se consigue embarazo tras un año de exposición coital no protegida, se recomienda realización de técnicas de reproducción asistida con el semen criopreservado, en vez de utilizar el semen fresco "recuperado" postquimioterapia".

### **Utilización de las muestras congeladas de pacientes oncológicos.**

La mayoría de los trabajos publicados al respecto reportan que sólo entre un 4 y un 8% de los pacientes que han criopreservado semen utilizan posteriormente las muestras congeladas para conseguir una gestación (27,29).

La principal razón aportada por la gran parte de los estudios es la falta de información de los pacientes y los oncólogos sobre los efectos de la criopreservación, el uso posterior de los espermatozoides descongelados y las técnicas actuales de reproducción asistida (30).

### **Resultados de las Técnicas de Reproducción Asistida en pacientes oncológicos.**

Con las actuales técnicas de Reproducción Asistida, se han comunicado embarazos y nacimientos empleando espermatozoides criopreservados de pacientes con cáncer sin un aumento del riesgo de anomalías congénitas e independientemente del tiempo de almacenamiento (9,11). En un caso incluso se ha informado el embarazo de una paciente con semen criopreservado durante 21 años (34).

Aunque hay pocas referencias sobre la utilización de este tipo de espermatozoides en reproducción asistida, un trabajo realizado en el año 2004 analiza los resultados con semen criopreservado de pacientes oncológicos en 87 ciclos de reproducción asistida (Inseminación intrauterina, Fecundación in vitro e ICSI). No se encontraron diferencias en los resultados de gestación con respecto a la técnica ni al tipo de cáncer que presentase inicialmente el paciente. En total nacieron 11 niños, ninguno de ellos con anomalías congénitas. El 40% de los

pacientes que han utilizado el semen criopreservado con estas técnicas han conseguido una gestación (4).

### **Consentimientos informados**

Según marca la Ley de Reproducción Asistida (Ley 35/1988, de 22 de noviembre Ley y 45/2003, de 21 de noviembre) (35) es necesario que el paciente que va a criopreservar semen firme el correspondiente consentimiento informado. En él se le informarán de los siguientes aspectos:

1.- Según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter Personal, los datos de carácter personal y sanitario quedarán registrados en un fichero, propiedad de la entidad que corresponda, pudiendo ser utilizados y cedidos, única y exclusivamente, a los efectos de la actuación encargada, gozando de los derechos de acceso, rectificación y cancelación. Todos los datos que se deriven del proceso quedarán reflejados en la correspondiente historia clínica que será custodiada en las instalaciones de la entidad para garantizar su correcta conservación y recuperación.

2.- Si se va a someter a una cirugía o tratamiento que puede potencialmente causar esterilidad, podrá depositar tantas muestras como desee o pueda antes de comenzar el proceso.

Por otra parte, dependiendo de la condición inicial del eyaculado así será el número de dosis obtenido y la calidad post descongelación. Esto es:

2.1.- A mayor volumen de eyaculado, mayor número de dosis obtenidas

2.2.- Tras la descongelación del semen se pierde aproximadamente un 20% de movilidad espermática.

3.- No existen riesgos para los espermatozoides ni para la posible descendencia debida al hecho de la criopreservación.

4.- Que la última modificación de la Ley de Reproducción Asistida (45/2003) contempla que "el semen podrá criopreservarse en bancos de gametos autorizados al menos durante la vida del donante), por lo que a priori, no existe límite de tiempo para la conservación del semen.

5.- En el caso de que ocurra su fallecimiento, para que el semen pueda utilizarse en la fecundación de su esposa o compañera, habrá de haberlo consentido previamente en escritura pública o testamento, y utilizarse el semen dentro de los seis meses siguientes a su fallecimiento. Tratándose de un varón casado, el nacimiento de la forma indicada producirá los efectos legales que se derivan de la filiación matrimonial. Para el varón no casado, el consentimiento referido servirá de título para iniciar el expediente del artículo 49 de la Ley de Registro Civil (de inscripción de la filiación natural), sin perjuicio de la acción judicial de reclamación de paternidad.

6.- Las dosis quedarán a disposición del banco de semen en caso de no poder contactar con el depositario transcurridos dos años desde el depósito en el mismo.

## Recomendaciones

- Debe ofrecerse la posibilidad de criopreservación de semen a aquellos varones que vayan a someterse a un tratamiento que pueda causar esterilidad, ya que se ha establecido la efectividad del procedimiento.
- En pacientes normozoospermicos es suficiente congelar 3 ó 4 eyaculados. En muestras patológicas sería conveniente congelar muestras adicionales hasta el momento de comenzar el tratamiento.
- La congelación de semen debe realizarse antes de comenzar con la quimioterapia o radioterapia por el posible riesgo de alteraciones cromosómicas de los espermatozoides.
- Es aconsejable utilizar medidas anticonceptivas al menos durante los seis meses posteriores a finalizar el tratamiento de quimioterapia.
- Si no existe otra posibilidad que la de congelar semen cuando ya ha comenzado la quimioterapia, debe informarse al paciente de los posibles riesgos y de la posibilidad de utilizar en el futuro el diagnóstico genético preimplantacional.
- Si no se consigue embarazo tras un año de exposición coital no protegida, se recomienda realización de técnicas de reproducción asistida con el semen criopreservado, en vez de utilizar el semen fresco "recuperado" postquimioterapia".
  - 
  - Deben existir protocolos de actuación para asegurar que los profesionales de la sanidad conozcan el valor de la congelación de semen en estas circunstancias.
- Es imprescindible que el paciente que va a criopreservar semen firme el correspondiente consentimiento informado basándose en la legislación vigente.

## Referencias

- 1.- Aslam I, Fishel S, Moore H, Doell KK and Thornton S (2000) Fertility preservation of boys undergoing anti-cancer therapy: a review of the existing situation and prospects for the future. Hum Reprod 15 (10): 2154-9.
- 2.- Colpi G.M., Contalbi, F.F., Nerva P., Sagone P., Piediferro (2004) Testicular function following chemo-radiotherapy. Eur J Obst Gynecol Reprod Biol 113S, S2-S6.

- 3.- Meistrich ML. Restoration of spermatogenesis by hormone treatment after cytotoxic therapy. *Acta Paediatr* 1999; 59:3557-60..
- 4.- Agarwal A., Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. 2004. *Fertil Steril*, 81:2, 342-348.
- 5.- Naysmith TE, Blake DA, Harvey VJ, Johnson NP. Do men undergoing sterilizing cancer treatments have a fertile future ? *Hum Reprod* 1998; 13:3250-5.
- 6.- Lass A, Akagbosu F, Abusheikha N, Hassouneh M, Blayney M, Avery S et al. A program of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility centre: lessons from 8 years experience. *Hum Reprod* 1998; 13: 3256-61.
- 7.- Kamischke A, Jurgens H, Hertle L, Berdel WE, Nieschlag E. Cryopreservation of sperm from adolescents and adults with malignancies. 2004. *J Androl*, 25 (4):586-92.
- 8.- Schrader M, Muller M, Straub B and Miller K (2001) The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic basis and clinical aspects. *Reprod Toxicol* 15, 611-617.
- 9.- Blasco L The reproductive needs of the cancer patient. [www.oncolink.-u-penn.edu/psychosocial/sexuality/reoid.html](http://www.oncolink.-u-penn.edu/psychosocial/sexuality/reoid.html).
- 10.- McCaffrey J., Bajorin FF. (1998) Therapy for good risk germ cell tumors. *Semin Oncol*; 25 (2): 186-93.
- 11.- Pont J., Albrecht W. (1997) Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer. *Fertil Steril*; 68 (1): 1-5.
- 12.- Cordiano V. Linfoma di hodkin. [www.fiscali.it/ematologia/pub/hodgkin.html](http://www.fiscali.it/ematologia/pub/hodgkin.html)
- 13.- Horning SJ, Hoppe RT, Hacock SK, Rosenberg SA. (1988) Vinblastine, bleomycin and metotrexate: An effective adjuvant in favorable Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*; 6(12): 1822-1831.
- 14.- R.Núñez, I.Vázquez, J.Alsina, A.Luengos, P.Caballero. (1996) Criopreservación de semen en Pacientes con cáncer. *Revista Actualidad Andrológica*.
- 15.- Ash P. (1980) The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol*, 53 (628): 271-8
- 16.- Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Heha. Knowledge and experience regarding cancer, infertility and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 1880-9.
- 17.- R.Núñez Calonge, S.Cortés, S.Agustí, P.Caballero. Influencia del procesamiento de las muestras de biopsia testicular en los resultados de ICSI. *Actualidad Andrológica*, Vol. 10, nº 1. 13-21, 2002.
- 18.- Carson SA, Gentry WL., Smith AL and Buster JE (1991) Feasibility of semen collection and cryopreservation during chemotherapy. *Hum Reprod* 6: 1632-37.
- 19.- Meistrich ML. Potential genetic risks of using semen collected during chemotherapy. *Hum Reprod* 1993; 8:8-10.
- 20.- Genesca A, Caballin MR, Miro R, Benet J, Bonfeill X and Egozcue J (1990) Human sperm chromosomes. Long-term effect of cancer treatment. *Cancer Genet Cytogenet* 46, 251-260.

- 21.- Brandriff BF, Meistrich ML, Gordon LA, Carrano aV and Liang JC (1994) Chromosomal damage in sperm of patients surviving Hodgkin´s disease following MOPP therapy with and without radiotherapy. *Hum Genet* 93, 295-99.
- 22.- Foresta C, Bettella A, Marin P, Galeazzi C, Merico M and Scandellari C (2000) Analysis of sperm aneuploidy in infertile subjects after chemotherapy treatment. *Ann Ital Med Inte* 15, 189-94.
- 23.- Zheng N, Monckton DG, Wilson G, Gagameister F, Chakraborty R, Connor TH, Siciliano MJ and Meistrich ML (2000) Frequency of minisatellite repeat number changes at the MS205 locus in human sperm before and after cancer chemotherapy. *Environ Mol Mutagen* 36, 134-45.
- 24.- Fait G, Yogev L, Botchan A, Paz G, Lessing JB and Yavetz H (2001) Sex chromosome aneuploidy in sperm cells obtained from Hodgkin´s lymphoma patients before therapy. *Fertil Steril* 75, 828-29.
- 25.- Kobayashi H, Larson K, Sharma RK, Nelson DR, Evenson DP, Toma H and Agarwal A (2001) DNA damage in patients with untreated cancer as measured by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril* 75, 469-475.
- 26.- Agarwal A and Said TM (2004) Implications of systemic malignancies on human fertility. *Reprod Biomed Online*, 9(6): 673-9
- 27- Tournaye H., Goossens E., Verheyen F, Frederick V, de Block G and Van Seirteghem A (2004) Preserving the reproductive potential of men and boys with cancer: current concepts and future prospects. *Human Reprod Update*. 10(6): 525-32.
- 28.- Spermon J, Lambertus A, Lemenev E, Meuleman J, Ramon L, Wetzels A and Witjes J. (2003) Fertility in men with testicular germ cell tumors. *Fertil Steril*, 79 (3), 1543-49.
- 29.- Chung K., Irani J., Knee G., Efyomow., Blasco L and Patrizio P. (2004) Sperm cryopreservation for male patients with cancer : a epidemiological analysis at the University of Pnennsylvania. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 113S, S7-S11.
- 30.- Allen C, Keane D and Harrison RF (2003) A survey of Irish consultants regarding awareness of sperm freezing and assisted reproduction. *Ir Med J* 96, 23-25.
- 31.- Hallak J, Lolettis P, Sekhon V, Thomas AJ, Agarwal A. Sperm cryopreservation in patients with testicular cancer. *Urology* 1999; 54:894-9.
- 32.- Padron OF, Sharma RK, Thomas AJ, Agarwal A. Effects of cancer on spermatozoa quality after cryopreservation-a 12 years experience. *Fertil Steril* 1997; 67:326-31.
- 33.- Hallak J, Mahran A, Chae J, Agarwal A. Poor semen quality from patients with malignancies does not rule out sperm banking. *Urol Res* 2000; 28:281-4.
- 34.- Horne G, Atkinson A, Pease EH, Loghe JP, Brison DR and Lieberman BA (2004) Case report: live birth with sperm cryoprserved for 21 years prior to cancer treatment. *Hum Reprod* 19, 1448-49.
- 35.- LEY 45/2003, de 21 de noviembre, por la que se modifica la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida.