

Cáncer de testículo e infertilidad *¿Qué debe conocer el urológico?*

Testicular cancer and infertility *What urologist must to know?*

Dr. Rey Valzacchi, G.

Si bien desde hace muchos años se sospecha la existencia de una fuerte asociación entre la patología oncológica de testículo y los trastornos de fertilidad masculina, recién en estos últimos años se ha entendido mejor la posible relación entre estos cuadros.

Asimismo, es por todos conocido el posible efecto de los tratamientos oncológicos sobre el aparato reproductivo. El urólogo conoce esta asociación y puede participar activamente en la preservación de la fertilidad, así como en el asesoramiento de las posibilidades terapéuticas reproductivas luego del tratamiento oncológico.

El desarrollo de esquemas de quimioterapia y radioterapia ha mejorado significativamente la sobrevida de los pacientes con cáncer testicular. Sin embargo, muchos de los tratamientos tienen efectos perjudiciales sobre la función gonadal. Esto genera una población de gente joven con potencial deseos de fertilidad con defectos en la misma secundaria al tratamiento antitumoral.

Sin embargo, varios estudios muestran una importante falta de información por parte de los pacientes sobre el posible efecto del tratamiento y posibles medidas de prevención¹.

El desarrollo de las técnicas de reproducción asistida y el mejoramiento en el proceso de criopreservación de células ha generado nuevas alternativas para estos pacientes, que deben ser conocidas por el médico tratante de la patología oncológica para poder asesorar de la mejor manera posible.

Por otra parte, existen evidencias de que la alteración en la espermatogénesis, el cáncer testicular, la criptorquidia y la hipospadia son distintos componentes de la entidad denominada síndrome de disgenesia testicular. Estos cuadros han incrementado su prevalencia en los últimos años, pensándose que la causa podría estar dada por factores ambientales adversos. Hay estudios experimentales y epidemiológicos que sugieren que el síndrome de disgenesia testicular es el resultado de la alteración del desarrollo gonadal durante el período fetal por disruptores hormonales como pueden ser los estrógenos y fitoestrógenos ambientales².

En este trabajo analizaremos ante la presentación de distintos casos clínicos, los conceptos necesarios para un correcto manejo de los trastornos reproductivos en pacientes con cáncer testicular.

CASO 1

Paciente de 24 años que consultó por una masa testicular izquierda, se efectuó orquiectomía con diagnóstico de coriocarcinoma. Posteriormente se le realizó linfadenectomía retroperitoneal identificándose infiltración tumoral de los ganglios linfáticos. Se le plantea efectuar quimioterapia. Se

Servicio de Urología,
Hospital Italiano de Buenos Aires,
Argentina
e-mail:
gaston.rey@hospitalitaliano.org.ar

encuentra en pareja, sin deseos actuales de embarazo. ¿Debe el urólogo tratante pensar en la preservación de la fertilidad?

a. ¿Puede la quimioterapia para el cáncer testicular dañar la espermatogénesis?

Para desarrollar esto es necesario tener algunos conceptos mínimos relacionados con el proceso de espermatogénesis. El testículo forma espermatozoides a partir de las células madres denominadas espermatogonias. Esta producción es dependiente de hormonas hipofisarias como la foliculo estimulante (FSH) y la luteinizante (LH). Este proceso es continuo a partir de la pubertad y continúa indefinidamente. El proceso de mantenimiento de la población de células madres es dependiente de divisiones mitóticas, mientras que el proceso de formación de los espermatozoides depende de la meiosis.

El testículo, por su alto índice de división celular, es un órgano muy sensible a los efectos de los agentes quimioterápicos, de los cuales los más tóxicos son los agentes alquilantes (que se suelen utilizar para el tratamiento de los linfomas y cuyo efecto sobre la fertilidad suele ser irreversible). El efecto de la quimioterapia sobre el testículo es dependiente de la dosis y el tiempo de duración del tratamiento³.

El compromiso de la función espermatogénica se manifestará por azoospermia u oligozoospermia, con hipotrofia testicular y niveles sanguíneos de FSH elevados, todo lo cual denota una disminución en la función testicular.

El compromiso de las células de *Leydig* suele ser mucho menos frecuente, ya que son células con un bajo índice de división. Se han descrito casos con el uso de regímenes con alquilantes⁴. Si el deterioro de estas células de *Leydig* es prepuberal se manifestará con un retraso puberal, mientras que si es postpuberal con una disminución en los caracteres sexuales secundarios, requerirá terapia de reemplazo hormonal.

Los esquemas de quimioterapias basados en cisplatino como los utilizados en el cáncer testicular producen una azoospermia temporaria en la mayoría de los hombres con una recuperación de la espermatogénesis en el 50% de los pacientes después de los 2 años y en el 80% luego de los 5 años⁵. Un trabajo reciente que evaluó la fertilidad posterior a quimioterapia en altas dosis (1250 mg/m² de carboplatino, 1500 mg/m² de etopósido y 7,5 g/m² ifosfamida) en pacientes con cáncer de testículo muestra que un 50% de pacientes recupera la espermatogénesis, pero el otro 50% permanece azoospermico, sin poder identificar elementos para diferenciar en quién se producirá el daño irreversible⁶.

El testículo es también sensible a la terapia radiante. Con dosis de 200-300 cGy, se observa 100% de azoospermia a los 2 meses sin recuperación a los 40 meses de seguimiento. En contraste, con una dosis de 30-50 cGy hay azoospermia temporaria en el 100% de los casos con recuperación en los 48 meses⁷.

Un estudio multicéntrico recientemente publicado, con un seguimiento de casi 500 pacientes con cáncer testicular demuestra que la fertilidad de este grupo de pacientes disminuye en un 30% luego de efectuar un tratamiento oncológico (quimioterapia o radioterapia) y que la radioterapia parece tener sobre la fertilidad un efecto más deletéreo que la quimioterapia⁸.

b. ¿Debo realizar algún tratamiento de preservación de la fertilidad en el momento de hacer el tratamiento quimioterápico?

Con el fin de preservar la fertilidad previo al tratamiento oncológico han surgido distintas alternativas que iremos enunciando. La posibilidad de implementación dependerá principalmente de que el médico tratante conozca estas posibilidades y motive al paciente que está concentrado en efectuar el tratamiento oncológico a realizar en forma conjunta una prevención al posible deterioro de su fertilidad. Las estrategias para ello son:

- *Uso de esquemas terapéuticos de baja toxicidad*

Tal como dijimos es conocido que el daño gonadal dependerá mucho de tipo de tratamiento, las drogas, esquemas y dosis utilizadas. Por ejemplo, en el caso de los linfomas se ha publicado el uso de regímenes quimioterapéuticos alternativos con disminución del daño gonadal y excelente eficacia terapéutica⁹. Así también es sumamente beneficioso la limitación en el número de ciclos administrados al mínimo necesario para lograr la remisión terapéutica. En el caso de tumores testiculares se ha publicado recientemente un trabajo evaluando la fertilidad con la utilización del esquema BEC (90) con bleomicina 30 mg (días 2, 9, 16), etopósido 165 mg/m² (días 1-3) y carboplatino 400mg/m² (día 1) mostrando que estas drogas no tienen mayores efectos sobre la fertilidad¹⁰; sin embargo, los esquemas de quimioterapia para cáncer testicular basados en carboplatino suelen ser menos efectivos que los basados en cisplatino, por lo que no suelen ser utilizados de rutina. El concepto es tratar de utilizar el esquema que menos daño ocasione sin disminuir la efectividad del tratamiento oncológico.

Las drogas han sido clasificadas según su grado de repercusión sobre las gónadas (ver Tabla 1).¹¹

Agente	Efecto sobre el testículo	Recuperabilidad	Tiempo de recuperación
Ciclofosfamida	Severo	Pobre	1-5 años
Clorambucil	Severo	Pobre	3-5 años
Metotrexate	Mínimo	Buena	6-12 meses
6-Mercaptopurina	Moderado	Buena	6-12 meses
Tioguanina	Moderado	Buena	6-12 meses
Vincristina	Moderado	Buena	6-12 meses
Prednisona	Moderado	Buena	6 meses
Andrógenos	Moderado	Buena	6-12 meses
Estrógenos	Moderado	Buena	6-12 meses
Doxorrubicina	Moderado	Buena	1 año
Procarbazina	Severo	Pobre	Más de 2-5 años
Cisplatino	Moderado	Buena	1-2 años
Mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazina, prednisolona	Severo	Muy pobre	Más 2-5 años
Ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisolona	Moderado	Moderado	3 años
Doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina	Moderado	Moderado	1-4 años
Cisplatino, etopósido, bleomicina	Moderada	Buena	1-2 años
Vinblastina, bleomicina, cisplatino	Moderado	Buena	1-2 años

Tabla 1. Efecto sobre la espermatogénesis de diferentes drogas usadas en tratamientos oncológicos

En modelos animales la administración de antioxidantes como N acetilcisteína y ascorbato antes de la administración de procarbazina ha sido efectivo para preservar la fertilidad¹². Sin embargo, no se han publicado trabajos similares en humanos.

• *Protección ante la radioterapia*

El campo de radiación puede ser modificado en muchos casos para disminuir el efecto no deseado sobre las gónadas. En el hombre se debe buscar estar por debajo de los 100cGy que produce sobre el testículo un daño irreparable. Para esto es válido utilizar planchas de protección sobre las gónadas.

• *Protección farmacológica de la gónadas*

La creencia de que los prepúberes tienen una tasa menor de daño inducido por la quimioterapia¹³ condujo a pensar que la supresión de la función gonadal en el adulto podría proveer un grado de protección frente a la toxicidad de la terapia. *Ward y col.* demostraron un aumento en la recuperación de la espermatogénesis en

ratas tratadas con procarbazina a las cuales se le administró dos semanas antes y durante la quimioterapia el análogo (GnRH) Zoladex¹⁴. Se ha demostrado similar efecto protector del tratamiento hormonal siguiendo el uso de testosterona¹⁵, testosterona y estradiol¹⁶, GnRH y testosterona¹⁷ y GnRH y el antiandrógeno flutamida¹⁸.

En humanos no han sido exitosos los intentos por reproducir el efecto protector visto en animales. Varios grupos utilizaron análogos de GnRH con y sin testosterona para suprimir la función testicular durante la quimioterapia¹⁹⁻²⁰. Ninguno de los estudios demostró algún efecto protector en términos de mantenimiento de la espermatogénesis o incremento de la tasa de recuperación. Sin embargo, ninguno de los estudios incluye la terapia gonadal supresiva durante un período de tiempo significativo posterior a la finalización de la quimioterapia o radioterapia. Asimismo tampoco es claro cuál es el tiempo necesario de supresión previo al inicio del tratamiento para poder tener un efecto beneficioso.

c. ¿Qué le debo ofrecer?

Teniendo en cuenta que no existe ningún tratamiento que puede prevenir el deterioro de la fertilidad en pacientes en tratamiento oncológico, así como no es factible predecir en qué pacientes habrá o no una alteración irreversible de la espermatogénesis, al día de hoy la única alternativa válida es la criopreservación de semen²¹.

La criopreservación de semen es una técnica desarrollada hace muchos años utilizada tanto en el campo de la veterinaria como de la medicina. La posibilidad de almacenar semen en termos de nitrógeno líquido a -196° debe ser ofrecida a todos los hombres que hagan un tratamiento con posible efecto sobre las gónadas²². La mejoría en las técnicas de almacenamiento de semen y el avance en las técnicas de reproducción asistida como es la ICSI (inyección espermática intracitoplasmática) ha incrementado las chances de éxito de embarazo con el uso de semen criopreservado²³⁻²⁴.

Teniendo en cuenta estos elementos es necesario modificar algunos conceptos sobre el tipo de muestras a guardar. Anteriormente se requería tener buenas muestras de semen para poder criopreservar, ya que con el congelado y descongelado hay una pérdida de material y las técnicas de reproducción asistida que existían requerían un alto número de espermatozoides. Actualmente con la ICSI el concepto es criopreservar todas las muestras independientemente de que la calidad sea muy pobre, ya que con las técnicas actuales el requisito de espermatozoides es ínfimo. Asimismo se trata de subdividir la muestra en varias fracciones como para tener una mayor cantidad de muestras almacenadas.

Es muy común ver que los médicos suelen solicitarle a los pacientes que van a entrar a un tratamiento oncológico un espermograma para ver si es apto para criopreservar. Esta práctica no tiene sentido, ya que en general los tiempos son escasos debiendo comenzarse con el tratamiento lo antes posible y en general los resultados de los espermogramas en los laboratorios suelen ser entregados luego de varios días. Por esta razón es conveniente directamente enviar al paciente a un laboratorio donde tenga la posibilidad de criopreservar con una orden para que le hagan el estudio de semen y si las características de la muestra son adecuadas criopreservarla, evitando de esta manera una pérdida de tiempo.

Además de la criopreservación del semen, puede ser importante la entrevista del paciente, donde se le suele explicar:

- en qué consiste la criopreservación;
- que las muestras pueden ser almacenadas por el tiempo que se desea, sin existir un deterioro de la misma con el correr de los años;

- que en general es conveniente criopreservar más de una muestra;
- que las muestras suelen ser fraccionadas en pequeñas muestras, de manera de poder multiplicar el número de muestras a almacenar;
- que en la muestra que se criopreserva se evalúa la sobrevivida, para ver qué calidad de semen permanece luego de descongelar;
- que estas muestras criopreservadas deben ser utilizadas en un futuro en una técnica de reproducción asistida, dependiendo de la calidad del semen la técnica que se deba utilizar (inseminación, fertilización *in vitro*, ICSI);
- que las muestras son entregadas exclusivamente a quien criopreserva (evitando de esta manera que puedan ser retiradas por otras personas);
- que luego del tratamiento oncológico será controlado con espermogramas periódicos (cada 6 meses) para ver el efecto posible del tratamiento y su recuperación.

d. ¿Cómo utilizará en un futuro el semen criopreservado?

Varios trabajos con seguimiento durante largo plazo muestran que entre el 5 al 10% de los pacientes que criopreservan su semen por un tratamiento oncológico lo utilizarán a posterior. Las razones por las que no se utilizan son debido principalmente al logro de paternidad natural (50% de los casos) o a fallecimiento (35% de los casos) o por ausencia de deseo de fertilidad en el resto^{8,25}.

Un grupo noruego publicó recientemente el seguimiento de pacientes con cáncer de testículo que criopreservaron semen. Durante los 20 años de funcionamiento del banco de semen, aceptaron criopreservar 422 de 1.388 hombres con cáncer testicular y de aquellos que criopreservaron, 29 (7%) utilizaron su semen para una técnica de reproducción asistida, lográndose el embarazo en 16 de las 29 parejas²⁶. Evidentemente da la sensación que son muchos los individuos que criopreservarán su semen y que no necesitarán utilizarlo; sin embargo, teniendo en cuenta que es difícil saber en quien el tratamiento oncológico afectará la fertilidad en forma irreversible, la criopreservación parece ser la única alternativa válida, permitiéndole a un grupo de individuos el logro de fertilidad.

La técnica a utilizar por sus mejores resultados es la ICSI (inyección espermática intracitoplasmática) en la cual se inyecta un espermatozoide en cada ovocito, por lo cual el requisito de número y calidad espermática es bajo, siendo ideal para estas muestras criopreservadas que suelen ser bastantes pobres²⁷.

e. ¿Debió el paciente haber criopreservado el semen antes de la linfadenectomía?

En esta cirugía es posible comprometer filamentos nerviosos simpáticos intervinientes en el mecanismo eyaculatorio. La técnica de linfadenectomía bilateral utilizada varios años atrás producía aneyaculación en el 100% de los pacientes²⁸. El conocimiento detallado del drenaje linfático y de las cadenas simpáticas condujo al desarrollo de técnicas quirúrgicas más conservadoras con igual efectividad oncológica. Al utilizar estas técnicas modificadas de linfadenectomía se respetan las cadenas simpáticas y la eyaculación es mantenida en más del 75% de los hombres²⁹.

El elemento clave en la linfadenectomía es la identificación de los nervios postganglionares, que se originan en la cadena simpática lumbar y forman una red anastomótica anterior a la aorta rodeando el origen de la arteria mesentérica inferior. La disección precisa de esos nervios permite una esqueletización completa de los grandes vasos y la remoción de todo el tejido linfático, sin comprometer el control oncológico³⁰.

Si bien es cierto que con las técnicas utilizadas actualmente es muy poco probable que se comprometa la eyaculación, ésta es una alternativa que en general no puede ser descartada totalmente y por esto puede ser conveniente criopreservar semen previo a la linfadenectomía.

f. ¿Qué debo hacer si el paciente antes de la orquiectomía hubiese sido monórquico?

La posibilidad de un tumor sobre un testículo único es una posibilidad muy concreta. En estos pacientes es necesario efectuar la criopreservación de semen previo a la orquiectomía. Existe la posibilidad de que estos pacientes puedan ser azoospermicos ya sea por efecto del tumor o por haber tenido una afectación previa sobre el testículo (ej criptorquidia). Si ésta es la situación es conveniente, en el momento de la orquiectomía, efectuar la búsqueda de espermatozoides en la región testicular con parénquima más normal. Para esto el laboratorio que criopreserva debe estar avisado y el material se debe recolectar en un medio especial que se le solicita al mismo laboratorio. De esta manera puede ser factible encontrar espermatozoides que se almacenen para un futuro.³¹

CASO 2

Paciente de 34 años con antecedente de orquiectomía por un tumor no seminomatoso habiendo realizado 5 años atrás tratamiento de quimioterapia. Actualmente tiene deseos de fertilidad, efectuó dos espermogramas que muestran una oligozoos-

permia severa con niveles de FSH elevados. La estudios reproductivos de la mujer (33 años) han sido normales.

a. ¿Pueden plantear búsqueda de embarazo? ¿Tiene riesgo la descendencia?

La mayoría de los datos sobre el efecto mutagénico de los agentes quimioterápicos ha sido derivado de estudios animales. En humanos, hay menos información sobre el efecto de drogas individuales, ya que la mayoría de los trabajos muestran el efecto sobre la exposición a múltiples dosis que es lo habitual en los tratamientos oncológicos. Los datos indican que la quimioterapia y la radioterapia son mutagénicas en las células germinales tanto masculinas como femeninas en distintos estados de maduración. Sin embargo el monitoreo de niños nacidos de individuos tratados mostró que el incremento observado en mutaciones de las células germinales no se ha trasladado en un incremento en anomalías fetales. La incidencia de anomalías cromosómicas fetales o congénitas se mantiene igual a la de la población general.³²⁻³³

Basados en el análisis de miles de niños nacidos de hombres o mujeres con antecedentes de tumores tratados se puede concluir que no existen datos que muestren un incremento en la tasa de malformaciones³⁴, alteraciones genéticas³⁵ o en la manifestación de tumores en los niños³⁶. Sin embargo, el tiempo demostrará si no existe un incremento de tumores en la descendencia alejada pensando en la posibilidad de que los niños transporten genes que puedan manifestarse en generaciones subsiguientes.

b. ¿Vale la pena realizarle un tratamiento de estimulación para incrementar el número de espermatozoides?

No, ya que el antecedente del tratamiento efectuado y el incremento en los niveles de FSH ponen de manifiesto un deterioro significativo de la espermatogénesis que no se podrá revertir con más estimulación. El incremento de la FSH es un mecanismo compensatorio por alteración testicular que denota un compromiso severo a nivel de los tubos seminíferos. Al estar estos afectados, los niveles de inhibina que éstos producen disminuyen y por lo tanto el *feed back* negativo sobre la hipófisis disminuye, con lo cual ésta libera mayor cantidad de FSH, con el fin de estimular al testículo manteniendo la producción espermática. A pesar de este incremento en la FSH los niveles espermáticos son bajos, lo cual marca que el testículo posiblemente esté trabajando en el techo de su producción, y por más que lo estimulemos no producirá mayor cantidad de espermatozoides.

c. ¿Cuál es entonces la indicación que se le debe dar desde el punto de vista reproductivo?

Por los datos previamente expuestos no existiría contraindicación para la búsqueda de embarazo. Si los estudios reproductivos en la mujer son normales, se podrá proponer la búsqueda de embarazo por vía natural. Si luego de unos meses el embarazo no se logra es lógico pensar en la posibilidad de utilizar alguna técnica de reproducción asistida que aumente las posibilidades de embarazo.

Actualmente existe un importante desarrollo de las técnicas de reproducción asistida que abren una expectativa real a los pacientes con alteraciones en su función reproductiva, en especial la técnica de inyección espermática intracitoplasmática (ICSI). Para efectuar este procedimiento el número de espermatozoides necesarios es mínimo, observándose tasas de fertilización y de embarazo similar a cuando se utilizan espermatozoides de hombres normales³⁷. Asimismo en los casos de azoospermia secretora (falta de espermatozoides en el eyaculado por no producción testicular) hoy se conoce que en aproximadamente el 50% de los casos es posible encontrar focos de espermatogénesis en el testículo y que si bien no es posible conocer dónde se ubican estos focos, es posible recuperar espermatozoides realizando pequeñas múltiples tomas de parénquima testicular y analizando este material en el laboratorio de fertilización *in vitro* por un profesional entrenado en la búsqueda³⁸. Estos espermatozoides testiculares pueden ser utilizados para una ICSI, teniendo capacidad fecundante y de embarazo similar que los espermatozoides eyaculados³⁹. Está visto que en los pacientes que recibieron quimioterapia o radioterapia y que son azoospermicos es posible encontrar focos de espermatogénesis en sus testículos⁴⁰.

En aquellos hombres en quienes no se encuentren espermatozoides en su eyaculado o en sus testículos es posible optar por la inseminación utilizando semen de banco⁴¹.

CASO 3

Paciente de 13 años en quien se diagnosticó un tumor germinal extragonadal y realizará tratamiento quimioterápico. Es derivado al urólogo para preservar su fertilidad. ¿Qué le ofrecería?

a. ¿Es factible criopreservar semen?

La criopreservación de semen en prepúberes y adolescentes es un tema sumamente complicado en distintos aspectos. Suele no ser fácil para el médico abordar esta situación ante el chico y la familia. Asimismo para el

chico, en general, suele ser difícil de entender la necesidad de tener que recolectar una muestra de semen, así como es factible estar sumándole a toda la situación traumática por la que está pasando, una carga psicológica más en cuanto al futuro de su fertilidad. También a los padres suele ser difícil aceptar este componente sumado a la carga que implica un hijo con una patología tumoral. Si esto puede ser correctamente abordado, para lo cual suele ser buena una acción multidisciplinaria, entre el pediatra, oncólogo, urólogo y psicólogo, y el chico es capaz de obtener una muestra de semen, unos pocos espermatozoides suelen ser suficientes para criopreservar.

b. ¿Qué alternativa existe en el caso de que no tenga espermatozoides?

La criopreservación de tejido testicular puede ser de suma importancia en niños prepuberales en quienes aún no producen espermatozoides, pero también podría ser útil en adolescentes y adultos, ya que el mantener células germinales madres (espermatogonias) puede ser una fuente óptima para lograr espermatogénesis en un futuro.

Para poder plantear estas alternativas primero es necesario tener buenos esquemas de criopreservación de tejido testicular. Es común el uso de glicerol como crioprotector obteniendo buena sobrevida espermática, pero cuando uno quiere criopreservar células más grandes (espermatogonias, espermatoцитos, células de Sertoli y Leydig) posiblemente el uso de otro crioprotector dé mejores resultados. Posiblemente el uso de propanediol-sucrosa como crioprotector en un medio que contiene suero humano sea una mejor opción⁴².

Con el tejido criopreservado, conteniendo las espermatogonias, es teóricamente posible pensar que en un futuro se pueda realizar algunas de las siguientes cosas:

- reimplante en los tubos seminíferos del propio paciente;
- trasplante de las espermatogonias en los tubos seminíferos de otra especie;
- implante en algún lugar del cuerpo de otra especie (xenograft);
- maduración *in vitro* de las espermatogonias (espermatogénesis *in vitro*).

Los trabajos pioneros de trasplante de células germinales fueron exitosos en lograr el inicio de la espermatogénesis en ratones infértiles al transplantarle células testiculares donadas⁴³⁻⁴⁴. La iniciación de la espermatogénesis fue exitosa también al transplantar células testiculares de rata en el tubo seminífero de un ratón⁴⁵.

También se logró la reinyección de células testicula-

res no criopreservadas en rata, bovinos, monos y humanos, usando la inyección de la *rete testis* bajo control ecográfico⁴⁶.

En Manchester, se criopreservó tejido testicular de niños con linfomas y en cinco de ellos se reinyectó la suspensión de células en sus testículos, que no ha mostrado ser efectiva⁴⁷.

El riesgo posible de reimplantar células malignas junto a la suspensión de células criopreservadas es una eventualidad a ser considerada. Una alternativa es el trasplante en un animal. El trasplante xenogénico de células testiculares criopreservadas de rata y hámster al testículo de ratón resultó en la restauración de la espermatogénesis⁴⁸. En teoría la suspensión de células humanas testiculares pueden ser inyectadas en ratones inmunodeficientes y los espermatozoides resultantes utilizarlos en un procedimiento de ICSI.

Recientes trabajos muestran que el tejido testicular adulto humano implantado en roedores inmudéficientes tiene poca posibilidad de sobrevivir, encontrándose esclerosis en el 70% de los grafts. En el resto de los casos pueden encontrarse durante casi 200 días espermatogonias humanas, pero sin progresión de la espermatogénesis⁴⁹. Parecería ser que la posibilidad de mejor tolerancia sería en aquellos casos en los cuales previo al implante se inhibió la espermatogénesis y se mantuvieron las espermatogonias⁵⁰.

Otra alternativa es el uso de las células germinales madres para realizar la espermatogénesis *in vitro*. Sin embargo, en el presente sólo es posible la maduración de los últimos estados de la espermatogénesis⁵¹. Por lo tanto, queda como un área de investigación a futuro.

Antes de considerar al trasplante de espermatogonias como una técnica de preservación de la fertilidad se deberá optimizar algunos aspectos técnicos como puede ser la dificultad en aislar las células germinales, el bajo número de espermatogonias en los niños, la técnica de criopreservación, el riesgo de contaminación con células tumorales y la posibilidad de exposición de los humanos a enfermedades animales en el caso de los xenotransplantes⁵². Asimismo será necesario aclarar aspectos éticos y legales antes de la planificación del uso de estas técnicas.⁵³

Sin embargo, posiblemente muchas de estas situaciones puedan ser resueltas en el tiempo, debiendo tener en mente esta posibilidad y ofrecerla a los pacientes y sus padres planteando las expectativas actuales reales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA: Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer* 86: 697, 1999
2. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 16 (5): 972-978, 2001.
3. Fairley KE, Barrie JU, Johnson W: Sterility and testicular atrophy related to cyclophosphamide therapy. *Lancet* 1: 568, 1972.
4. Papadakis V, Vlachopapadopoulou E, Van Syckle y col.: Gonadal function following therapy for childhood Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 32: 366, 1999.
5. Howell SJ, Shalet SM: Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 34: 12-17, 2005.
6. Ishikawa T, Kamidono S, Fujisawa M: Fertility after high-dose chemotherapy for testicular cancer. *Urology* 63: 137-140, 2004.
7. Damewood MD, Groshow LB: Prospects for fertility after chemotherapy or radiation for neoplastic disease. *Fertil Steril* 45: 443, 1986.
8. Huyghe E, Matsuda T, Daudin M y col.: Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. *Cancer* 100: 732, 2004.
9. da Cunha MF, Meistrich ML, Fuller LM y col.: Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy. *J Clin Oncol* 2: 571, 1984.
10. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D y col.: Testicular function in patients with testicular cancer treated with bleomycin-etoposide-carboplatin (BEC(90)) combination chemotherapy. *Eur Urol.* 45: 187, 2004.
11. Costabile RA: The effects of cancer and cancer therapy on male reproductive function. *J Urol* 149: 1327, 1993.
12. Horstman MG, Meadows GG, Yost GS: Separate mechanisms for procarbazine spermatotoxicity and anticancer activity. *Cancer Res* 47: 1547, 1987.
13. Rivkees SA, Crawford JD: The relation of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA* 259: 2123, 1988.
14. Ward JA, Robinson J, Furr BJ y col.: Protection of spermatogenesis in rats from the cytotoxic procarbazine by the depot formulation of Zoladex, a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Cancer Res* 50:568, 1990.
15. Delic JI, Bush C, Peckham MJ: Protection from procarbazine-induced damage of spermatogenesis in the rat by androgen. *Cancer Res* 46: 1909, 1986.
16. Kurdoglu B, Wilson G, Parchuri N y col.: Protection from radiation-induced damage to spermatogenesis by hormone treatment. *Radiat Res* 139: 97, 1994.
17. Pogach LM, Lee Y, Gould S y col.: Partial prevention of procarbazine induced germinal cell aplasia in rats by sequential GnRH antagonist and testosterone administration. *Cancer Res* 48: 4354, 1988.
18. Meistrich ML, Parchuri N, Wilson G y col.: Hormonal protection from cyclophosphamide-induced inactivation of rat stem spermatogonia. *J Androl* 16: 334, 1995.
19. Johnson DH, Linde R, Hainsworth JD y col.: Effect of a luteinizing hormone releasing hormone agonist given during combination chemotherapy on posttherapy fertility in male patients with lymphoma: Preliminary observations. *Blood* 65: 832, 1985.
20. Kreuser ED, Hetzel WD, Hautmann R, Pfeiffer EF: Re-

- productive toxicity with and without LHRAA administration during adjuvant chemotherapy in patients with germ cell tumors. *Horm Metab Res* 22: 494, 1990.
21. Spermon JR, Kiemene LA, Meuleman EJ y col.: Fertility in men with testicular germ cell tumors. *Fertil Steril* 79 Suppl 3: 1543, 2003.
 22. Lass A, Akagbosu F, Brinsden P: Sperm banking and assisted reproduction treatment for couples following cancer treatment of the male partner. *Hum Reprod Upd* 7: 370, 2001.
 23. Sanger WG, Olshon JH, Sherman JK: Semen cryobanking for men with cancer-criteria change. *Fertil Steril* 58: 1024, 1992.
 24. Chen S, Ho H, Chen H y col.: Pregnancy achieved by intracytoplasmic sperm injection using cryopreserved semen from a man with testicular cancer. *Hum Reprod* 11: 2645, 1996.
 25. Ragni G, Somigliana E, Restelli L y col.: A sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients. *Cancer* 97: 1624, 2003.
 26. Magelssen H, Haugen TB, von Düring V y col.: Twenty years experience with semen cryopreservation in testicular cancer patients: who needs it? *Eur Urol* 48: 779, 2005.
 27. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, y col.: Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril* 81: 342, 2004.
 28. Leiter E, Brendler H: Loss of ejaculation following bilateral retroperitoneal lymphadenectomy. *J Urol* 98: 375, 1967.
 29. Lange P, Narayan P, Vogelzang N y col.: Return of fertility after treatment for nonseminomatous testicular cancer: changing concepts. *J Urol* 129: 1131, 1983.
 30. Klein EA: Open technique for nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy. *Urology* 55: 132, 2000.
 31. Choi BB, Goldstein M, Moomjy M y col.: Births using sperm retrieved via immediate microdissection of a solitary testis with cancer. *Fertil Steril* 84: 1508, 2005.
 32. Holmes GF, Holmes FF: Pregnancy outcome of patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 41: 1317, 1978.
 33. Sanders JE, Hawley J, Levy W y col.: Pregnancy following high dose cyclophosphamide with or without high dose busulfan or total body irradiation and bone marrow transplant. *Blood* 87: 3045, 1996.
 34. Green DM, Zevon MA, Lowrie G, y col.: Congenital anomalies in children of patients who received chemotherapy for cancer in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 325: 141, 1991.
 35. Byrme J, Ramussen SA, Steinhorn SA, y col.: Genetic disease in offspring of long term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet* 62: 45, 1998.
 36. Sankila R, Olsen JH, Anderson H y col.: Risk of cancer among offspring of childhood cancer survivors. *N Engl J Med* 338: 1339, 1998.
 37. Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H y col.: High fertilization and implantation rates after ICSI. *Hum Reprod* 8: 1061, 1993.
 38. Silber S: Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 15: 2278, 2000.
 39. Silber S, Van Steirteghem AC, Liu J y col.: High fertilization and pregnancy rates after ICSI with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 10: 148, 1995.
 40. Anniballo R, Ubaldi F, Cobellis L y col.: Criteria predicting the absence of spermatozoa in the Sertoli cell-only syndrome can be used to improve success rates of sperm retrieval. *Hum Reprod* 15: 2269, 2000.
 41. LeLannou D, Lansac J: Artificial procreation with frozen donor semen: Experience of the French Federation CECOS. *Hum Reprod* 4: 757, 1989.
 42. Howatta O: Cryopreservation of testicular tissue in young cancer patients. *Hum Reprod Upd* 7: 378, 2001
 43. Brinster RL, Avarbock MR: Germline transmission of donor haplotype following spermatogonial transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 11304, 1994.
 44. Brinster RL, Zimmermann JW: Spermatogonial stem cell transplantation, cryopreservation and culture. *Semin Cell Dev Biol* 9: 401, 1994.
 45. Clouthier DE, Avarbock MR, Maika SD: Rat spermatogenesis in mouse testis. *Nature* 381: 418, 1996.
 46. Schlatt S, Rosiepen G, Wienbauer GF y col.: Germ cell transfer into rat, bovine, monkey and human testes. *Hum Reprod* 14: 144, 1999.
 47. Radford JA, Shalet SM, Lieberman BA: Fertility after treatment for cancer. *Br Med J* 319: 935, 1999
 48. Ogawa T, Kobriniski L, Avarbock MR, Brinster RL: Transplantation of male germ cell line stem cells restores fertility in infertile mice. *Nature Med* 6: 29, 2000.
 49. Geens M, De Block G, Goznes E y col.: Spermatogonial survival after grafting human testicular tissue to immunodeficient mice. *Hum Reprod* 21: 390, 2006.
 50. Schlatt S, Honaramooz A, Ehmcke J y col.: Limited survival of adult human testicular tissue as ectopic xenograft. *Hum Reprod* 21: 384, 2006.
 51. Tesarik J, Mendoza C, Greco E: *In vitro* maturation of immature human male germ cells. *Mol Cell Endocrinol* 166: 45, 2000.
 52. Aslam I, Fishel S, Moore H y col.: Fertility preservation of boys undergoing anti-cancer therapy: a review of the existing situation and prospects for the future. *Hum Reprod* 15: 2154, 2000.