

En esta sección los trabajos presentados deberán reunir las siguientes condiciones:

1. Deberán estar escritos en castellano.
2. Preferentemente en Word.
3. No deberán superar preferentemente las 25 carillas de hoja tamaño A4, escritas en cuerpo de letra 12, a doble espacio.
4. El ordenamiento de los mismos deberá seguir la estructura clásica de:
 - a. Título.
 - b. Autores, centro al que pertenecen y correo electrónico de contacto.
 - c. Resumen en castellano y en inglés (excluyente) de no más de 200 palabras.
 - d. Palabras clave: no más de 5 (cinco).
 - e. Introducción.
 - f. Material y métodos.
 - g. Resultados.
 - h. Discusión.
5. Las abreviaturas deberán ser definidas al ser mencionadas por primera vez,

excepto aquellas aceptadas por convención (por ejemplo, FIV, ICSI, etc).

6. Tablas y cuadros: en blanco y negro, teniendo especial cuidado de ser bien referidos desde el texto.
 7. Figuras: todas serán en blanco y negro.
 8. Bibliografía: las citas se harán en el texto y se ordenarán en forma correlativa al final del trabajo por orden de aparición. Las citas de revistas deberán consignarse de la siguiente manera:
 - a) apellido completo e iniciales de los 3 primeros autores, sin puntos y separados por comas; si hubiera más, puede colocarse "et al"; b) título del trabajo; c) abreviatura del nombre de la revista (tal como figuran en el Index Medicus); y e) año, volumen, número de la revista (optativo), página inicial y final.
- En todos los casos el envío de trabajos, comentarios y publicaciones deberá hacerse por correo electrónico a la dirección de la secretaria de SAMeR: info@samer.org.ar

Calidad seminal en pacientes oncológicos

Antonela Gioielli,¹ Romina Rolando,² Lorena Rodríguez,² Omar Layus,¹ Alejandro Silva Garretón,¹ Gastón Rey Valzacchi¹

¹ Sección Andrología y Reproducción, Servicio de Urología.

² Laboratorio de Andrología, Servicio de Ginecología.

Hospital Italiano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Reproducción 2016;31:18-22

Resumen

Diversos estudios han reportado que la calidad seminal es deficiente en pacientes con cáncer antes de comenzar el tratamiento, lo que indicaría un potencial de fertilidad disminuido. Algunos estudios sugieren que determinado tipo tumoral afecta la calidad seminal mientras que en otros no se halló esta relación. Nuestro objetivo fue analizar los parámetros seminales de los pacientes con patología oncológica antes del inicio del tratamiento específico y evaluar si existen diferencias según el tipo de tumor. Se realizó un estudio de corte transversal en donde se revisaron todos los espermogramas de pacientes consecutivos que criopreservaron semen en nuestra institución desde el año 2009 al 2014. De los 158 pacientes que criopreservaron espermatozoides por motivos oncológicos se

constató que la mediana de concentración espermática por mililitro y la concentración total de espermatozoides es menor en los pacientes con tumor maligno de testículo que en los pacientes con tumores de otro origen, $p = 0,002$ y $p = 0,008$ respectivamente. Estos resultados sugieren que los pacientes con tumor testicular de células germinales tendrían su potencial de fertilidad disminuido.

Palabras claves. Tumor testicular, criopreservación, infertilidad.

Semen quality in cancer patients

Summary

Several studies have reported that semen quality is poor in oncologic patients, suggesting lower fertility potential. Some studies proposed that certain tumors affect semen quality while in others this association was not found. The aim of the present study was to analyze the semen parameters of oncologic patients before starting cancer treatment and to evaluate whether differences exist depending on the type of

Correspondencia: Antonela Gioielli
Perón 4190. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Tel.: 0341- 155792995
Correo electrónico: antonelagioielli@gmail.com

tumor. This is a cross-sectional study in which all patients with consecutive spermograms that cryopreserved sperm at our institution from 2009 to 2014 were reviewed. Of the 158 patients who cryopreserved sperm for oncological reasons, it was found that the median of sperm concentration per milliliter as well as total sperm concentration are lower in patients with malignant testicular tumor than in patients with tumors from different origin, $p = 0,002$ and $p = 0,008$ respectively. These results suggest that patients with testicular germ cell tumors have a decreased fertility potential.

Key words. Testicular tumor, cryopreservation, infertility.

Introducción

La infertilidad es una consecuencia conocida en pacientes que han realizado tratamientos oncológicos, ya sea con quimioterapia, radioterapia y/o cirugía.^{1, 2} Más aún, diversos estudios han reportado que la calidad seminal es deficiente en pacientes con cáncer antes de comenzar el tratamiento, lo que indicaría un potencial de fertilidad disminuido.³⁻⁶ Incluso algunos estudios sugieren que determinado tipo tumoral afecta la calidad seminal mientras que en otros no se halló esta relación.^{5, 7} Esta asociación se encontró frecuentemente en los tumores de testículo, donde diversos autores han informado peor calidad seminal que en controles normales.^{5, 7, 8} El objetivo de este trabajo fue analizar los parámetros seminales de los pacientes con patología oncológica antes del inicio del tratamiento específico y evaluar si existen diferencias según el tipo de tumor.

Material y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal en donde se revisaron todos los espermogramas de pacientes consecutivos que criopreservaron semen en nuestra institución desde el año 2009 al 2014. Un total de 244 pacientes criopreservaron semen de los cuales 158 fueron por causa oncológica, siendo éstos elegibles para nuestro estudio. Se tomó como criterio de inclusión la criopreservación de espermatozoides por motivo oncológico. Los criterios de exclusión fueron la ausencia de consentimiento del paciente para la utilización de

sus datos, información incompleta en la historia clínica y el inicio de quimio o radioterapia previo a la evaluación espermática.

La muestra de semen se obtuvo mediante masturbación, en un colector de boca ancha, estéril, con abstinencia eyaculatoria de 48-72 horas y fue entregada en el laboratorio de criopreservación dentro de la hora de su recolección. Se mantuvo en estufa de cultivo a 37°C hasta el momento de evaluarla. Primeramente se realizó una valoración inicial de la muestra en fresco y según sus características, en los casos necesarios, se centrifugó para obtener una concentración óptima de espermatozoides. La totalidad de la muestra fue dispuesta en un tubo estéril de 15 mililitros y adicionando gota a gota el medio de criopreservación (*Freezing Medium: Test Yolk Buffer con Glicerol y gentamicina - Irvine, Catálogo: 90128*), a fin de evitar la formación de cristales dentro del espermatozoide. Acto seguido, se almacenó la mezcla dividida en viales, los cuales se rotularon con el nombre del paciente, fecha y número de protocolo. Luego, las muestras se almacenaron en una varilla metálica, la cual también fue rotulada, y fueron incubadas en heladera, a una temperatura de 2 a 8 °C por 30 minutos. A continuación, las mismas se expusieron a vapores de nitrógeno líquido gradualmente hasta observar su congelamiento y sumergirlas en el Canister donde quedaron almacenadas a -197°C en el tanque designado.

La criopreservación de espermatozoides se realizó en cada paciente posteriormente al resultado de anatomía patológica y previamente al comienzo del tratamiento sistémico. Los valores del espermograma se expresan según los criterios de la OMS 2010.⁹ En pacientes con varias muestras de semen, se escogió la primera para su análisis en este estudio. En todos los casos con azoospermia, el resultado se confirmó con una segunda muestra.

Se analizaron las variables: edad, volumen seminal eyaculado, tipo de tumor, concentración de espermatozoides, población total de espermatozoides, porcentaje de espermatozoides móviles progresivos, porcentaje de espermatozoides móviles totales, porcentaje de vitalidad de espermatozoides y números de viales criopreservado.

Análisis estadístico: Las variables continuas con distribución normal se expresaron como su media y desvío estándar (DE), en caso de no normalidad

se utilizó la mediana y rango (r). Para su comparación se emplearon el *test* de Student o Mann Whitney según la distribución asumida. Las variables categóricas fueron presentadas como su valor absoluto y porcentaje (%), empleándose para su comparación *test* de Chi² o Fisher cuando no se cumplieron los supuestos para el primero. El *software* utilizado fue el SPSS 18.0®.

Resultados

En un período de 6 años se identificaron 244 pacientes que fueron evaluados para criopreservación de semen en nuestra institución por diferentes razones, de los cuales 158 pacientes fueron por motivos oncológicos (64,75%). De este total, se excluyeron del análisis 22 casos con datos incompletos en su historia clínica, obteniendo así un total de 136 pacientes oncológicos incluidos en este estudio. Según el tipo de tumor, 33,8% fueron tumores testiculares (46 pacientes) y 66,2% tumores no testiculares (90 pacientes). En el grupo de los tumores no testiculares 14,7% correspondieron a pacientes con tumor maligno musculoesquelético, 14% enfermedad de Hodgkin, 11% linfoma no Hodgkin, 5,9% tumor maligno coloproctológico, 5,9% leucemia, 2,2% tumor hipofisario y 10,3% tumores infrecuentes (se agruparon los tumores con una frecuencia igual o menor a 2 pacientes). Dentro de los tumores testiculares, 32 pacientes tenían tumores no seminomatosos y 14 tumores seminomatosos.

Con respecto a la población estudiada, la mediana de las variables generales estudiadas fue: edad de criopreservación 28 años (rango 15-58 años), viales almacenados 4,5 (rango 0-14), volumen eyaculado 2 ml (rango 0,1-9 ml), concentración de espermatozoides fue de 34,3 millones/ml (rango 0-360 millones/ml), concentración de espermatozoides móviles totales 52% (rango 0-95%), y la concentración de espermatozoides vivos fue 76% (rango 0-97%).

Se comparó la mediana de diferentes variables (Tabla 1) en el grupo de tumores testiculares y no testiculares, y únicamente se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la concentración y la población total de espermatozoides, donde en los pacientes con tumores testiculares y no testiculares fue de 20,75 millones/ml y 49 millones/ml ($p = 0,002$), y de 45 millones y 97,55

Tabla 1. Características en los pacientes con patología tumoral testicular y no testicular.

Variable	Tumores testiculares	Tumores no testiculares	Valor p
Edad (años)	28,5 (16-44)	28 (15-58)	0,81
Volumen (ml)	2 (0,8-9)	2,05 (0,1-7,5)	0,50
Concentración (millones/ml)	20,75 (0-200)	49,0 (0-360)	0,002
Población total (millones)	5 (0-630)	97,55 (0-1052)	0,008
Móviles progresivos (%)	50 (0-95)	47 (0-90)	0,62
Móviles totales (%)	53 (0-95)	49,5 (0-90)	0,66
Vivos (%)	78 (0-97)	75 (0-97)	0,82
Número de viales	5 (0-10)	4 (0-14)	0,77

millones ($p = 0,008$) respectivamente. Igualmente se analizaron las mismas variables de los tumores testiculares seminomatosos y los no seminomatosos, y no se halló ninguna diferencia estadísticamente significativa (Tabla 2).

Además, se encontraron 5,9% ($n = 8$) pacientes azoospermicos, de los cuales 4 pacientes pertenecen al grupo de tumores testiculares y 4 pacientes al grupo de tumores no testiculares.

Tabla 2. Características en los pacientes con patología tumoral testicular seminomatosa y no seminomatosa.

	Tumores seminomatosos	Tumores no seminomatosos	Valor p
Edad (años)	30,5 (16-42)	27 (17-44)	0,40
Volumen (ml)	1,8 (1-9)	2 (0,8-6,5)	0,51
Concentración (millones/ml)	13 (0-200)	23,75 (0-126)	0,14
Población total (millones)	26 (0-340)	51,47 (0-630)	0,18
Móviles progresivos (%)	51,5 (0-70)	50 (0-95)	0,82
Móviles totales (%)	52,5 (0-73)	53 (0-95)	0,75
Vivos (%)	75 (0-87)	79,5 (0-97)	0,23
Cantidad de viales	4 (0-7)	5 (0-10)	0,13

Discusión

En este trabajo se constata que en las muestras de eyaculado obtenidas para la criopreservación de espermatozoides, la mediana de concentración espermática por mililitro y la concentración total

es menor en los pacientes con tumor maligno de testículo que en los pacientes con tumores de otro origen. Si bien, en el primer grupo la mediana de concentración de espermatozoides (20,75 millones/ml) y la mediana de concentración total (45 millones) se encuentra por encima del valor considerado normal por la OMS en 2010,⁹ establecido en 15 millones/ml y 39 millones respectivamente, la diferencia con el segundo grupo de pacientes es estadísticamente significativa (ver Tabla 1).

La asociación entre tumor maligno de testículo y la disminución de la concentración espermática ha sido bien establecida en diferentes trabajos.^{1, 4, 5, 7, 8, 10} Bahadur y col⁸ hallaron que los pacientes con tumor testicular de células germinales tienen el valor más bajo de concentración espermática previo a la realización de tratamiento en comparación con otros tumores, pero no se encontraron diferencias en el volumen eyaculado y el porcentaje de movilidad. Asimismo, tras el análisis de 717 muestras en el trabajo de Williams y col,⁷ se encontró que la concentración espermática era significativamente menor en el cáncer de testículo que en otros tipos de cánceres. Sin embargo, diferentes autores no han encontrado esta asociación. Meseguer y col no encontraron diferencias en las características seminales de los pacientes con diferentes tipos de cánceres,¹¹ y más aún, en el estudio de Rofein y Gilbert se informa que no existen diferencias en la calidad seminal de pacientes oncológicos y no oncológicos.¹²

En nuestro trabajo, además, podemos observar que dentro del grupo de tumores testiculares ($n = 46$) hay 4 pacientes azoospermicos, lo que representaría un 8,7% de los casos y dentro de los tumores no testiculares ($n = 90$) encontramos 4,4% de pacientes azoospermicos ($p = 0,31$). Aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa, observamos que a pesar de que la población de pacientes con tumores de testículo consiste en la mitad respecto a la población de pacientes con tumores no testiculares, encontramos la misma frecuencia de pacientes azoospermicos. Ragni en su trabajo comunica un mayor porcentaje de azoospermicos en los pacientes con tumor de testículo,¹ reportando un 15,3% de azoospermicos en este grupo y 8,3% en pacientes con tumores malignos no testiculares ($p = 0,003$).

Jacobsen en su estudio encontró que los pacientes con alteración del espermograma tenían

un riesgo de 2 a 3 veces mayor de tener cáncer de testículo en comparación con hombres que poseen un espermograma normal, sugiriendo que la alteración de la calidad espermática puede preceder varios años a la aparición del tumor testicular.¹³ En el trabajo de Hanson y col publicado este año, se reporta un riesgo diez veces mayor de tener tumor de testículo en pacientes oligozoospermicos infértiles y casi 3 veces mayor en normozoospermicos infértiles.¹⁴ Al mismo tiempo, reporta un riesgo aumentado de dicho cáncer en pacientes con disminución de la motilidad, vitalidad y morfología de cabeza espermática. Einsenberg incluso informa un incremento del riesgo de cáncer en general en pacientes azoospermicos.¹⁵ Además, se ha demostrado que los pacientes con cáncer de testículo tienen menos hijos años previos al diagnóstico de este tumor.¹⁶

Sin embargo, a pesar de estos reportes, aún no se conoce con exactitud el mecanismo exacto responsable del mayor compromiso en la concentración espermática en los tumores testiculares y se ha propuesto que probablemente sea de origen multifactorial: defecto preexistente en la espermatogénesis, efecto local tumoral, causas autoinmunes, factores endocrinos y efectos sistémicos por el mismo cáncer.⁵

En las últimas décadas se ha visto una disminución en la calidad seminal¹⁷ y se ha reportado un aumento de la incidencia de tumor maligno de testículo en países occidentales.^{18, 19} En base a esta evidencia se ha hipotetizado que estas entidades podrían corresponder a una misma causa subyacente, el síndrome de disgenesia testicular (SDG), del cual también formarían parte la criptorquidia y la hipospadía.²⁰ Según la evidencia disponible, se sugiere que el SDG tendría un origen común en la vida fetal y podría ser consecuencia de factores ambientales y del estilo de vida (disruptores endocrinos), lo que llevaría a un desarrollo testicular anormal durante la vida fetal con un trastorno en la acción/producción de testosterona y de las células de Leydig y/o Sertoli durante la diferenciación sexual masculina.^{20, 21} Pese a los artículos publicados, aún no hay consenso sobre la existencia del SDG.²²

Una variable a considerar en nuestro estudio, como causa de disminución de la concentración espermática en los pacientes con tumores de testí-

culo, es que el análisis seminal se realizó posterior a la orquifunilectomía radical, cuando se contaba con la confirmación histológica de tumor maligno testicular. Esto podría afectar la calidad de la muestra por presentar el paciente un solo testículo. Jacobsen y col hallaron en su trabajo que de 29.177 hombres que consultaron por problemas de fertilidad, en los que presentaban baja concentración espermática el riesgo de cáncer testicular tenía una razón de incidencia estandarizada de 2,3 ($p < 0,05$) y el mayor riesgo para su diagnóstico se daba en los primeros dos años (razón de incidencia estandarizada 1,8, $p < 0,05$).¹³ Esta evidencia sugiere que la alteración seminal se encuentra presente en los pacientes previamente a la orquifunilectomía. De todas maneras, es necesario realizar estudios prospectivos para confirmar este hallazgo.

Conclusión

En nuestra cohorte de pacientes, los hombres con cáncer de testículo tienen una concentración espermática menor que los hombres con otros tumores, por lo que muchos de éstos tendrían disminuido su potencial de fertilidad. Sin embargo, es importante recomendar a los pacientes realizar criopreservación de espermatozoides previo al tratamiento sistémico, aún en caso de existir una importante disminución en la concentración espermática, ya que hoy en día existen técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, con las que se podría lograr la paternidad aún con una grave alteración del espermograma.

Referencias

- Ragni G, Somigliana E, Restelli L y col. Sperm Banking and Rate of Assisted Reproduction Treatment. Insights from a 15-Year Cryopreservation Program for Male Cancer Patients. *Cancer* 2000; 97: 1624-1629.
- Meistrich M. The effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil Steril* 2013; 100: 1180-1186.
- Bahadur G, Ling KLE, Hart R y col. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Hum Reprod* 2002; 17: 3157-3161.
- Ku JY, Park NC, Jeon TG y col. Semen analysis in cancer patients referred for sperm cryopreservation before chemotherapy over a 15 year period in Korea. *World J Mens Health* 2015; 33: 8-13.
- Agarwal A, Allamaneni SSR. Disruption of spermatogenesis by the cancer disease process. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 9-12.
- Trottmann M, Becker AJ, Stadler T y col. Semen quality in men with malignant diseases before and after therapy and the role of cryopreservation. *Eur Urol* 2007; 52: 355-367.
- Williams DH, Karpman E, Sander JC y col. Pretreatment semen parameters in men with testicular cancer. *J Urol* 2009; 181: 736-740.
- Bahadur G, Ozturk O, Muneer A y col. Semen quality before and after gonadotoxic treatment. *Hum Reprod* 2005; 20: 774-781.
- Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S y col. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2009; 16: 231-245.
- Williams DH. Sperm Banking for Male Cancer Patients. *Ther Adv Urol* 2010; 2(1): 19-34.
- Meseguer M, Molina N, Garcia-Velasco JA y col. Sperm cryopreservation in oncological patients: a 14-year follow-up study. *Fertil Steril* 2006; 85(3): 640-645.
- Rofeim O, Gilbert BR. Normal semen parameters in cancer patients presenting for cryopreservation before gonadotoxic therapy. *Fertil Steril* 2004; 82: 505-506.
- Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G y col. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *Br Med J* 2004; 82: 505-506.
- Hanson HA, Anderson RE, Aston KI y col. Subfertility increases risk of testicular cancer: evidence from population-based semen samples. *Fertil Steril* 2016; 105: 322-328.
- Eisenberg ML, Betts P, Herder Dy col. Increased risk of cancer among azoospermic men. *Fertil Steril* 2013; 100 e1: 681-685.
- Richiardi L, Akre O, Montgomery SM y col. Fecundity and twinning rates as measures of fertility before diagnosis of germ-cell testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 145-147.
- Swan SH, Elkin EP, Fenster L. Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 1228-1232.
- Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS y col. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973- 2002. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1151-1159.
- Shanmugalingam T, Soultati A, Chowdhury S y col. Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clin Epidemiol* 2013; 17: 417-427.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16(5): 972-978.
- Sharpe RM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. *Fertil Steril* 2008; 89 Suppl 33-38.
- Akre O, Richiardi L. Does a testicular dysgenesis syndrome exist? *Hum Reprod* 2009; 24: 2053-2060.