



Original breve – Andrología-infertilidad

Análisis de nuestra experiencia en la criopreservación del semen en pacientes oncológicos

P. Navarro Medina^a, E. Barroso Deyne^a, M. Castillo Suárez^b, A. Blanco Diez^a, M. Lozano^b, J.L. Artilles Hernández^a y N. Chesa Ponce^a

^aServicio de Urología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas, España

^bServicio de Análisis Clínico, Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias, Las Palmas, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de marzo de 2009

Aceptado el 24 de marzo de 2009

Palabras clave:

Criopreservación

Semen

Cáncer

RESUMEN

Objetivo: analizar las características de los pacientes con problemas oncológicos, usuarios del banco de semen, así como el uso del semen criopreservado.

Material y métodos: de forma retrospectiva se han analizado todas las muestras de semen criopreservadas de varones con el diagnóstico de cáncer, entre abril de 1992 y octubre del 2007, en la provincia de Las Palmas.

Resultados: fueron remitidos al banco de semen 101 varones con tumores, previo tratamiento oncológico. Se contactó por vía telefónica con el 80%. La edad media de congelación fue de 25 años. El 41% de los pacientes padecían de tumores testiculares; no tenían hijos biológicos previos el 33%. Sólo un paciente tenía problemas de infertilidad previo al tratamiento. En el momento del diagnóstico del cáncer el equipo sanitario advirtió al 67% de los pacientes de la posibilidad de infertilidad. Sólo el 1% de las muestras no fue apta para la criopreservación. Se usó la muestra congelada en el 4% de las muestras, y cuando se les preguntaba sobre el uso futuro del semen el 63% de los pacientes deseaba continuar con el criopreservado, frente al 17%, que no mostraba interés por tener descendencia en el futuro.

Conclusión: el número de enfermos en edad fértil que criopreservan el semen es extremadamente bajo. Advertir a los pacientes de la posibilidad de infertilidad tras el tratamiento, por parte del equipo sanitario, es de una vital importancia. Hay un alto porcentaje de pacientes con muestras válidas para criopreservación, un escaso número de pacientes hacen uso del semen, aunque existe un alto porcentaje de pacientes con deseo de continuar con su semen congelado.

© 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patricionm@terra.es (P. Navarro Medina)

0210-4806/\$ - see front matter © 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

An analysis of our experience in cryopreservation of semen from cancer patients

A B S T R A C T

Keywords:
Cryopreservation
Semen
Cancer

Objective: To analyze the characteristics of patients with oncological problems who were users of the sperm bank, as well as use of cryopreserved semen.

Materials and methods: A retrospective analysis was made of all cryopreserved semen samples from males diagnosed with cancer from April 1992 to October 2007 at the province of Las Palmas.

Results: One hundred and one male patients with cancer were referred to the sperm bank before cancer therapy. Eighty percent of them were contacted by telephone. Mean freezing age was 25 years. Forty-one percent of patients had testicular tumors. Thirty-three percent had no prior biological children. Only one patient had known fertility problems before treatment. Sixty-seven percent of patients were warned by the healthcare team about the possibility of infertility at the time of cancer diagnosis. Only 1% of samples were not adequate for cryopreservation. The frozen sample was used by 4% of the patients. When patients were asked about future use of semen, 63% of them wanted to continue with semen cryopreservation, as compared to 17% who had no interest in having offspring in the future.

Conclusion: The number of fertile patients who cryopreserve semen is extremely low. It is very important that the healthcare team warns patients of potential infertility after treatment. A high proportion of patients have valid samples for cryopreservation, but semen is used by a low number of patients. A high proportion of patients want to maintain their semen frozen.

© 2009 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las múltiples terapias contra el cáncer pueden ocasionar efectos secundarios indeseables, como la esterilidad irreversible. Se ha observado que entre el 15 y el 30%^{1,2} de los pacientes con cáncer permanecerán estériles meses o años tras el tratamiento oncológico, y existe suficiente evidencia sobre la alteración en la espermatogénesis con la quimioterapia y la radioterapia, que generan alteraciones estructurales en los cromosomas de los espermatozoides, aunque el grado de citotoxicidad está determinado por la pauta usada y la duración del tratamiento. La fertilidad puede recuperarse en algunos casos, y no se puede predecir a quién no le afectará. Las alternativas actuales para prevenir la alteración en la espermatogénesis no dan resultados aceptables.

Así pues, el único método de preservar la fertilidad en pacientes con cáncer continúa siendo la criopreservación de semen, previo a comenzar el tratamiento oncológico. Junto a los esfuerzos por mejorar la calidad de vida de estos pacientes, por lo tanto, hay que considerar la posibilidad de mantener su capacidad de ser padres biológicos.

Así pues, revisamos nuestra experiencia en la preservación del semen de los últimos 15 años.

Material y métodos

De forma retrospectiva se han analizado todas las muestras de semen criopreservadas entre abril de 1992 y octubre del 2007, de 101 varones con el diagnóstico de cáncer en la provincia de Las Palmas.

Todas las muestras fueron revisadas por el mismo médico especialista en Análisis Clínico, perteneciente al Hospital Universitario Materno Infantil de Gran Canaria, tras explicarle al paciente y/o a sus familiares las características del protocolo de criopreservación del semen en este laboratorio y firmar el consentimiento informado.

Se estableció un protocolo de recogida de datos telefónicamente y se revisaron las interconsultas de los especialistas, que remitieron a los pacientes al banco de semen. Se recogieron los datos de filiación, centro y servicio de procedencia, edad de diagnóstico del cáncer, características del tumor y tratamiento empleado, las características del semen criopreservado, antecedentes de paternidad y problemas de fertilidad previos y posteriores al tratamiento oncológico. La persona o grupo de profesionales habían advertido al paciente de las posibilidades de infertilidad tras el tratamiento, la posibilidad de criopreservar el semen y las expectativas futuras sobre su uso.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico del Social Sciences versión 13.0 (SPSS; Chicago, IL), utilizando medias, desviaciones típicas y rangos para variables continuas. Todos los análisis fueron realizados con prueba "t", ANOVA, que fueron considerados estadísticamente significativos para un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Entre abril de 1992 y octubre del 2007 101 varones con tumores fueron remitidos al banco de semen, previo al tratamiento oncológico. Todos los pacientes de la muestra habían recibido

tratamiento quirúrgico y/o quimioterápico y/o radioterápico en el momento que se realizó este estudio, aunque no se preguntaron los tratamientos específicos recibidos. Se contactó por vía telefónica con el 80% de los sujetos, y entre los pacientes con los que se contactó 11 habían fallecido por el cáncer.

Este banco de semen es de referencia para 4 hospitales de la provincia, repartidos en tres islas, de los cuales el 58% de los pacientes procedían del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria (n = 101).

Los servicios a través de los que surgieron las propuestas para la criopreservación del semen fueron fundamentalmente los de Oncología Médica y Hematología (77%) y Urología (20%).

La edad media de congelación (n = 92) fue 25,73 años, con una desviación típica de 6,63 años y un rango de 13 a 36 años, sin diferencias significativas entre las edades medias de los respondedores y los no respondedores (p = 6,5).

Como era de esperar, los tipos de cáncer mas frecuentes en la muestra fueron leucemia, enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin con un 30,7% (n = 31), seguidos de tumores testiculares, que hemos dividido en no seminomatosos (26,7% [n = 27]) y seminomatosos (14,9% [n = 15]). No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes tipos de cáncer y la tasa de respuestas (fig 1).

Respecto al estado parental previo al tratamiento oncológico, entre los pacientes con los que se contactó, eran padres de un hijo biológico el 7%, de dos el 2% y no tenían hijos biológicos previos el 33%. Sólo un paciente tenía problemas testiculares previos y de infertilidad; el resto de los enfermos no conocían dicho problema o no lo padecían. En el momento del diagnóstico del cáncer, al 67% de los pacientes fue el equipo sanitario quien les advirtió de la posibilidad de infertilidad tras el tratamiento oncológico, y les sugirió la criopreservación del semen; sólo en un 11% fue una iniciativa familiar o personal.

La muestra de semen se obtuvo mediante masturbación, se analizó y criopreservó de acuerdo con las guías de la Organización Mundial de la Salud. El protocolo pedía a los pacientes tres muestras de semen recogidas tras tres días de abstinencia sexual, aunque no fue posible en todos los casos, debido fundamentalmente a la necesidad de comenzar el tratamiento oncológico.

Todas las muestras fueron analizadas por el mismo médico especialista en análisis clínico. El recuento espermatozoides (n = 97) medio fue de 46,48 millones por cc, con una desviación típica de 35,68 y un rango entre 0 y 160. La movilidad media de espermatozoides (n = 94) fue del 38,74%, con una desviación típica del 26,35% (mínimo 0% y máximo 95%). El número de pajuelas conservadas fue de media 5,77 (desviación típica 6,96).

La valoración final (n = 101) del semen apta para FIV convencional es del 18%, para IAC/FIC convencional del 47%, para ICSI del 25% y un 1% no apta (fig. 2).

Tras el test de descongelación resultaron inválidas el 8% de las muestras.

Utilizando los criterios actuales en calidad del semen se podría resumir que presentaban oligospermia el 33% de los varones y el resto estaban dentro de los límites normales, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre

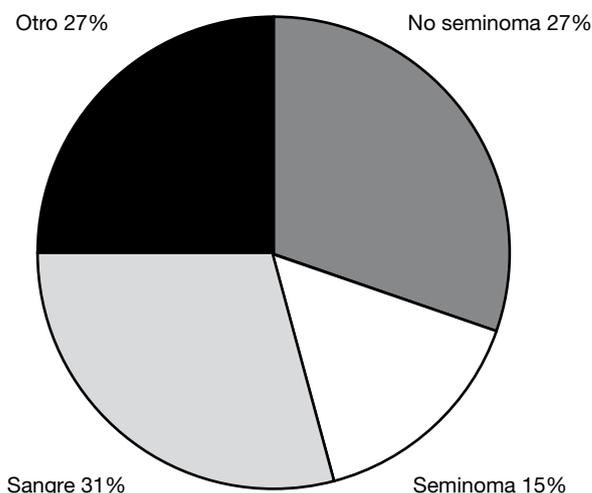


Figura 1 - Tipo de tumor.

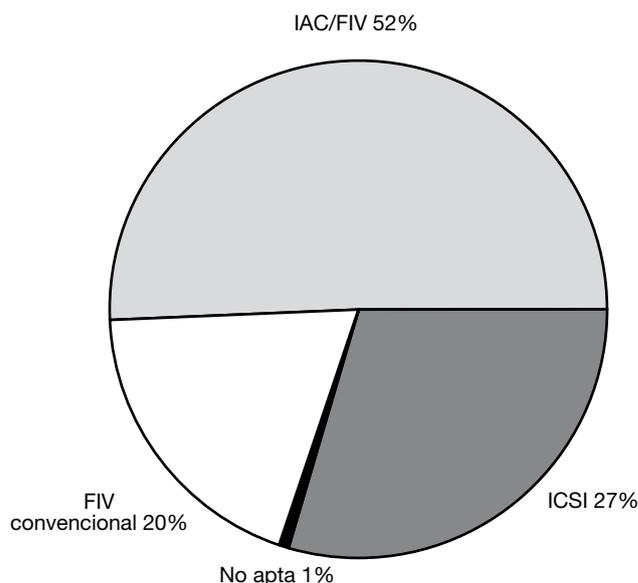


Figura 2 - Porcentaje de semen apto para las diferentes técnicas.

los diferentes tipos de tumores y la astenospermia (p = 0,97). Respecto a la movilidad presentaban astenospermia el 63,4% de las muestras normales, siendo el tumor testicular seminomatoso el que presentaba mayor astenospermia (86,7%).

El número hijos espontáneos en nuestra muestra tras el tratamiento oncológico, con una media de seguimiento de 87,8 meses (desviación típica 15,4 meses), con un máximo de 109 meses y un mínimo de 72,6 meses, fue de un hijo biológico para un paciente y tres hijos para dos pacientes. En los pacientes que no usaron el semen la media de seguimiento fue de 64,5 meses (desviación típica: 48,7).

Respecto al uso del semen este se utilizó en 5 ocasiones, en 4 pacientes (n = 101), lo que supone un 4% de la muestra, con un intervalo de tiempo entre 20 y 32 meses tras el diagnóstico del cáncer y una edad media 26,3 años.

Cuando se les preguntaba sobre el uso futuro del semen, el 63% de los pacientes deseaba continuar con la criopreservación, frente al 17%, que no mostraba interés por tener descendencia en el futuro.

Discusión

No es sencillo de encontrar los datos oficiales sobre pacientes oncológicos que han criopreservado el semen en España, a pesar de ser una actividad legalmente controlada. Las tasas de supervivencia para los distintos tipos de cáncer en pacientes jóvenes ha mejorado sustancialmente en los últimos años, gracias a los avances diagnósticos y terapéuticos. Más del 60% de los pacientes tratados por enfermedades malignas pueden tener una expectativa de vida de más de 5 años. Aproximadamente 100.000 varones son diagnosticados cada año, en España, de cáncer.

De todos los pacientes se guardaron 194 muestras, y aunque se pudo contactar con el 80% de los mismos, surgieron los problemas clásicos de los estudios retrospectivos. La edad media de congelación, en torno a la treintena, coincide con otras series revisadas.

El número de enfermos en edad fértil que criopreservan el semen es extremadamente bajo. Sin embargo, según estudios realizados, solamente el 24% de los pacientes tratados por cáncer y sin hijos recurren a la criopreservación del semen antes de comenzar los tratamientos oncológicos³. Nuestro Complejo Hospitalario atiende, según datos del año 2005, a un total de 236.530 varones de los cuales 89.267 pertenecen al rango de edad comprendido entre los 20 y 45 años. En el momento actual resulta muy difícil conocer el número de enfermos jóvenes tratados en los últimos 15 años por cáncer, aunque sí parece evidente que la cifra de pacientes que han criopreservado el semen se debe alejar bastante de la esperada, según otros estudios.

Un 60% de los pacientes que van a ser tratados con técnicas que potencialmente comprometerán su fertilidad son adecuadamente informados en este sentido⁴, hecho que se constata en nuestra muestra, puesto que en el 67% de los pacientes fue el equipo sanitario quien advirtió de la posibilidad de infertilidad tras el tratamiento oncológico, y sólo en un 11% fue una iniciativa familiar o personal. Los oncólogos son los profesionales más directamente implicados en el manejo de estos pacientes, y es de destacar la disparidad en cuanto a la remisión de enfermos a este Servicio desde los diferentes centros hospitalarios que los atienden, lo cual hace pensar en la sensibilidad de los profesionales que los evalúan.

La utilización del semen criopreservado para una u otra técnica de reproducción asistida dependerá en principio del número de muestras, la calidad de las mismas postdescongelación y de la experiencia del laboratorio. Según algunos estudios se estima que entre el 13 y el 30% de los pacientes serán azoospermicos en el momento de recoger la muestra, y lógicamente no son aptas para la congelación⁵, hecho que no se constata en nuestra cohorte, donde sólo en el 1% de los pacientes la muestra no resultó apta para congelación, y tras el test de descongelación resultaron inválidas sólo el 8% de las muestras (n = 194).

En España la Ley de reproducción asistida permite almacenar las dosis depositadas en los bancos durante la vida del paciente. Esto facilita que los pacientes puedan recurrir, legalmente, a utilizar las muestras depositadas en los bancos para técnicas de reproducción asistida en el tiempo que ellos consideren oportuno. Sin embargo, supone para los bancos de semen una carga asistencial, y para los ciudadanos un gasto extra. En los últimos años han aumentado las dudas acerca de la justificación y necesidad de criopreservar semen en bancos de pacientes jóvenes previo a la quimioterapia y/o radioterapia, ya que es relativamente pequeño el número de niños nacidos con la utilización de semen previamente criopreservado. En las pocas series disponibles relativamente pocos pacientes recurren al semen congelado para tratamientos de fertilidad. Menos del 10% de los varones utilizan su semen previamente congelado⁶⁻⁹. Esto se explica fundamentalmente por la incertidumbre ante un periodo de salud lo suficientemente largo y la idoneidad para ser padre. Según se evidencia en otros estudios la tasa de utilización aumenta a medida que pasan los años de congelación, y la media de edad para recurrir a técnicas de reproducción asistida fue de 34 años, según algunos estudios^{10,11}. En nuestra experiencia el uso del semen criopreservado sólo fue del 4%, cuando el número de hijos biológicos espontáneos sólo se dio en el 3%, con una media de seguimiento de 5 años y medio. A pesar de estos resultados, cuando se les preguntaba sobre el uso futuro del semen dos tercios de los pacientes deseaba continuar con su semen congelado.

Por último, en las cortas series de estudios existentes se evidencia que la utilización de semen criopreservado de pacientes oncológicos para técnicas de reproducción asistida no aumenta las tasas de malformaciones o problemas oncológicos en los niños nacidos, y aunque sólo han nacido tres niños en nuestra serie de enfermos estos no tenían problema alguno.

Agradecimientos

A todo el personal adscrito al laboratorio de Análisis Clínico del Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lass A, Akagbosu F, Abusheikha N, Hassouneh M, Blayney M, Avery S, et al. A programme of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility centre: lessons from 8 years experience. *Hum Reprod.* 1998;13:3256-61.
2. Bahadur G, Ling KL, Hart R, Ralph D, Wafa R, Ashraf A, et al. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Hum Reprod.* 2002;17:3157-61.
3. Schover LR, Brey K, Lichtin A. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol.* 2002;20:1880.
4. Schover LR, Brey K, Lichtin A. Oncologists attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. *J Clin Oncol.* 2002;20:1890.

5. Arnoldi M, Somigliana E, Paffoni A, Restelli L, Brambilla ME, Ragni G. Reproductive prognosis in male cancer patients with azoospermia at the time of the diagnosis of malignancy. *Hum Reprod.* 2004;Suppl 1:24.
6. Rhodes EA, Hoffman DJ, Kaempfer SH. Ten years of experience with semen cryopreservation by cancer patients: follow-up and clinical considerations. *Fertil Steril.* 1985;44:512.
7. Fossa SD, AassN, Molne K. Is routine pre-treatment cryopreservation of semen worthwhile in the management of patients with testicular cancer? *Br J Urol.* 1989;64:524.
8. Sanger WG, Olson JH, ShermanJK. Semen cryobanking for men with cancer, criteria change. *Fertil Steril.* 1992;58:1024.
9. Audrins P, Holden CA, Mc Lanchlan RI. Semen storage for special purposes at Monash IVF form 1977 to 1997. *Fertil Steril.* 1999;72:179.
10. Ragni G, Somigliana E. Frozen semen use in male cancer patients. *Cancer.* 2003;97:1624.
11. Meseguer M, Molina N, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A, Garrido N. Sperm cryopreservation in oncological patients: a 4-year follow-up study. *Fertil Steril.* 2006;85:640-5.