



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

**Evaluación Hormonal y Gametogénica en pacientes con
Cáncer Germinal de Testículo**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN

PRESENTA

DRA. VIANEY RIOS CRUZ

DR. FERNANDO LARREA GALLO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN



DR. JULIO CÉSAR MAYORGA CAMARGO

DIRECTOR DE TESIS

CDMX, MÉXICO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO DE LA TESIS: "Evaluación Hormonal y Gametogénica en pacientes con Cáncer Germinal de Testículo"



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
MEXICO, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Fernando Larrea Gallo
Titular del curso y jefe del departamento de Biología de la Reproducción Humana
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Julio César Roberto Mayorga Camargo
Director de tesis
Médico Adscrito al departamento de Biología de la Reproducción Humana
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. Marta Durand Carbajal
Profesora adjunta al curso de Biología de la Reproducción Humana
Médico adscrito al departamento de Biología de la Reproducción Humana
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

INDICE

1. Resumen
2. Antecedentes
3. Material y Métodos
5. Resultados
6. Discusión
7. Conclusión
8. Bibliografía
9. Anexos

EVALUACIÓN HORMONAL Y GAMETOGENICA EN PACIENTES CON CÁNCER GERMINAL DE TESTÍCULO

INTRODUCCIÓN.

EPIDEMIOLOGÍA.

El cáncer de testículo (CaT) es la neoplasia sólida más frecuente en hombres en edad reproductiva, representa del 1 al 2% de todas las neoplasias; a nivel mundial se ha observado un incremento en la incidencia en los últimos 20 a 34 años¹. Esta incidencia de tumores germinales varía de acuerdo al país y al grupo étnico; se observa un incremento considerable en zonas occidentales; el grupo étnico mayormente afectado es el de los hombres de raza blanca no hispánica, seguida de la hispánica². Se estima que 1 de cada 250 hombres en Estados Unidos de Norte América será diagnosticado con cáncer de testículo a lo largo de su vida. El grupo de edad con mayor incidencia lo representan los hombres de 25 a 29 años con 14.3 casos diagnosticados por cada 100,000 hombres por año³. En EUA se identifican anualmente 9,000 casos nuevos de cáncer de testículo y tan solo 350-400 muertes atribuibles a esta neoplasia. Se estima que el riesgo de padecer cáncer de testículo es de 1 entre 263 varones, y que el riesgo de fallecer por esta causa es de 1 en 5000. En el momento del diagnóstico, el 1-2 % de los casos son bilaterales.⁴

En México, el registro histopatológico de neoplasias malignas (RHNM) registró que los tumores del aparato genital ocupan el primer lugar; reportando que para el cáncer de testículo en el año 2004 sumaron 1,445 registros, el 1.25% del total nacional; para el 2005 hubo 1,212 registros, siendo el 1.08% del nacional; en 2006 se obtuvieron 1,361 registros, integrando el 1.28% de los diagnósticos totales de este período. Se observó incremento en la incidencia anual del 1.2%, la tasa de mortalidad ha disminuido.⁵

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA.

Histológicamente los tumores testiculares se dividen en 2 grupos: los de origen germinal (95%) y los del estroma (5%). Los tumores de células germinales son clasificados por la organización mundial de la salud en 2 grupos; seminomas (incluyendo el seminoma espermatocítico < 1%) y los no seminomas. Los tumores

seminomatosos representan el 52% de los casos, consisten en el tipo histológico puro de características seminomatosas (sus variantes histológicas incluyen seminoma tubular y seminoma anaplásico); mientras que los no seminomatosos que representan el 48%, contienen características histológicas mixtas de los carcinomas embrionarios, tumores del saco vitelino, coriocarcinomas o teratomas.

La vía de diseminación de los seminomas predominantemente es por vía linfática hacia retroperitoneo y en estadios avanzados los órganos afectados son pulmón, hígado y cerebro.⁶

FACTORES DE RIESGO.

Se han descrito cambios genéticos en pacientes con CaT. Se ha descrito un marcador genético específico (un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 -i (12p) en todos los tipos histológicos de tumores de células germinales y en la neoplasia intraepitelial testicular (NIT) (carcinoma in situ). Se han observado alteraciones en el locus p53 identificado en 66% de los casos de NIT. Una desregulación en el programa pluripotente de células germinales fetales (identificado por marcadores específicos, M2A, C-KIT y OCT4 / NANOG) es probablemente responsable del desarrollo de NIT y células germinales neoplasia. Existe una superposición en el desarrollo de seminoma y carcinoma embrionario como se muestra por el análisis de expresión de todo el genoma y la detección de ARNm de alfafetoproteína (AFP) en algunos seminomas atípicos.⁷

Los factores de riesgo epidemiológicos para el desarrollo de tumores testiculares son componentes del síndrome de disgenesia testicular (es decir, criptorquidia, hipospadias, disminución de la espermatogénesis evidenciada por infertilidad, la historia familiar de tumores testiculares entre familiares de primer grado (aumenta el riesgo 6 a 10 veces más que la población en general) y la presencia de un tumor contralateral o NIT (aumenta 12 veces el riesgo de un nuevo tumor primario posterior al diagnóstico de cáncer de testículo ocurre entre el 2-3 % de los sobrevivientes).⁷

PRESENTACIÓN CLÍNICA.

La presentación más común es una masa indolora dentro del testículo y se requiere una evaluación ecográfica inmediata y un examen de los marcadores tumorales en sangre. Después de confirmar una masa testicular, se realiza una orquiectomía inguinal radical, seguida de un diagnóstico patológico. Se recomienda definir el estadio clínico. La tasa de curación del seminoma I (localizado) es casi del 100% y se logra con tres opciones de tratamiento: quimioterapia adyuvante con carboplatino, radioterapia adyuvante o vigilancia con irradiación de rescate o quimioterapia en la recaída. Por el contrario, el pronóstico de los pacientes con CaT metastásico (CS II-IV) se clasifica como "bueno", "intermedio" o "deficiente", respectivamente, de acuerdo con la clasificación del Grupo de colaboración internacional contra el cáncer de células germinales (IGCCCG).⁶

El pronóstico a largo plazo es muy bueno debido a que el riesgo acumulado de recurrencia en el testículo contralateral durante los 15 años posteriores al diagnóstico inicial es cerca al 2%.^{7,8}

PRONÓSTICO Y VIGILANCIA

Los tumores de células germinales tienen pronóstico favorable, la tasa de supervivencia global es del 90% para todos los estadios clínicos, cuando su manejo es adecuado y multidisciplinario. Se estima que la incidencia de recaída tardía ocurre en aproximadamente un 3.2% de los pacientes con tumores no seminomatosos y en el 1.4% de los tumores seminomatosos.⁸

La tasa de recaída acumulada es de alrededor del 30%, con un 80% de recaídas durante los primeros 12 meses de seguimiento, 12% durante el segundo año y 6% durante el tercer año, disminuyendo al 1% durante el cuarto y quinto año. Alrededor del 35% de los pacientes con recaídas tienen concentraciones normales de marcadores tumorales en sangre en la recaída. Alrededor del 60% de las recaídas se encuentran en el retroperitoneo. A pesar de un seguimiento muy cercano, el 11% de los pacientes con recaídas presentan enfermedad recurrente de gran volumen. Los siguientes marcadores deben determinarse antes y 5-7 días después de la orquiectomía: alfafetoproteína (producido por las células del saco vitelino); Hormona

Gonadotropina Coriónica Fracción B (expresión de trofoblastos); DHL (deshidrogenasa láctica). Son factores pronósticos, contribuyen al diagnóstico y la estadificación.⁸

IMPACTO DEL CÁNCER TESTICULAR Y FERTILIDAD

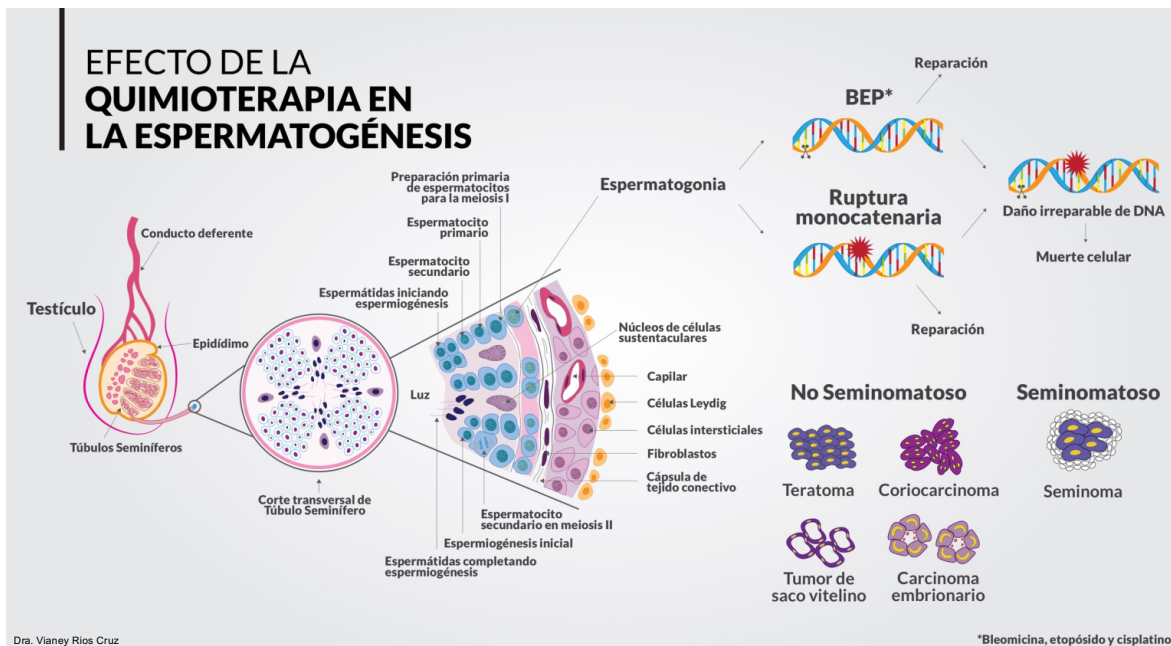
A pesar de la alta tasa de curación, muchos sobrevivientes de CaT experimentan efectos inducidos por el tratamiento, que incluyen secuelas a corto y largo plazo.

Aunque varios estudios han examinado la fertilidad en los sobrevivientes después del tratamiento, los resultados son inconsistentes debido a las complejidades de las modalidades de tratamiento combinado, como orquiectomía, quimioterapia (Qt), radioterapia (Rt) y disección de ganglios linfáticos retroperitoneales (DLRP).

La quimioterapia estándar para el CaT de células germinales, está basada en el platino o la combinación con otros agentes como el etopósido y bleomicina (BEP)/ Isofosfamida, dependiendo de la etapa clínica (EC) de la neoplasia. Existen efectos agudos y a largo plazo sobre la función gonadal. El efecto a corto plazo induce disfunción gonadal aguda que incluye azoospermia en casi el 90% de los sujetos e incremento discreto de las concentraciones de las hormonas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH), sin cambios en las concentraciones de testosterona. Existen pocos estudios que hayan evaluado la funcionalidad de las células de Leydig y no han mostrado disminución en las concentraciones de testosterona al momento del diagnóstico. Se ha documentado que los fármacos empleados afectan predominantemente a las células con división celular rápida (espermatogonia tipo B), ya que son las más susceptibles, por lo que la espermatogénesis puede ser interrumpida. La mayoría de los pacientes bajo quimioterapia pueden presentar azoospermia de 7 a 8 semanas después de haber iniciado el tratamiento, si la espermatogonia de tipo A logra sobrevivir; la espermatogénesis se puede recuperar a las 12 semanas, sin embargo, su completa destrucción condiciona una pérdida irreversible de la producción espermática.

Entre las secuelas a largo plazo se encuentra el impacto del tratamiento sobre la fertilidad, por daño testicular tanto en células somáticas, aunque particularmente causa daño sobre las células germinales (Sertoli). (Figura 1)

En relación al efecto de la quimioterapia a largo plazo sobre la función testicular se ha observado que después de 30 meses de haber terminado el tratamiento oncológico cerca del 60% de los pacientes tienen alteraciones en la cantidad espermática (32% azoospermia y 25% oligozoospermia). De aquellos con normozoospermia previa a la exposición a los agentes gonadotóxicos, sólo el 64% se mantienen esta condición, surgiendo como una preocupación fundamental para los sobrevivientes en edad reproductiva.¹²



Entre el 9- 30% de los pacientes tienen mala calidad espermática al momento del diagnóstico y cerca del 20% tienen azoospermia, se ha planteado que la neoplasia puede contribuir a dicho deterioro mediante diversos mecanismos directos e indirectos. Debido a que cerca del 64% de los pacientes se recuperan de la azoospermia posterior a la quimioterapia y de que existen algunas variables asociadas a esta recuperación, no es posible predecir qué pacientes tendrán un deterioro permanente.

En la gran mayoría de estos pacientes se ha identificado incremento de las concentraciones de FSH, sin embargo, en el 50-75% se observa incremento en las concentraciones de LH con concentraciones normales de testosterona. Las tasas

de recuperación que se han observado a los 2 y 5 años son cercanas al 50 % y 80%, respectivamente. Por lo tanto, se ha recomendado plantear la preservación de los espermatozoides al inicio del tratamiento primario.

La criopreservación de espermatozoides se encuentra disponible y se ha utilizado ampliamente para mantener las oportunidades de concebir en pacientes con cáncer. En el 2006 American Society for Reproductive Medicine (ASRM) y la American Society of Clinical Oncology (ASCO) emitieron recomendaciones a los oncólogos para abordar el riesgo de infertilidad en pacientes con cáncer en edad reproductiva; además de sugerirles que los remitan a especialistas en el tratamiento de fertilidad, planteando así el potencial deterioro de la función reproductiva, tanto por el propio padecimiento, como por la exposición a los diversos tratamientos oncológicos (cirugía, quimioterapia y/o radioterapia) y las opciones para su preservación.

Sin embargo, los estudios a gran escala han demostrado que las tasas de preservación de espermatozoides en pacientes con cáncer son bajas y que las tasas de uso de semen preservado son aún más bajas (<10%). Se encuentra influenciada por factores relacionados con la calidad de vida, tiempo, estado emocional, edad del paciente, hijos previos y costo de la criopreservación. Sin embargo, las estrategias para abordar esos factores siguen sin estar claras.

Se han reportado en diversos estudios que la calidad del semen se encuentra alterada incluso antes de iniciar el tratamiento quimioterapéutico, esta disfunción se ha correlacionado con un efecto local del tumor o por afección sistémica del cáncer. El efecto local puede ser explicado por una acción parácrina de sustancias secretadas por el tumor (hormonas o citocinas), mientras que el efecto sistémico se asocia a una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-testículo, lo que altera el proceso del espermatogénesis. Otras condiciones que se han asociado a la disminución de la calidad espermática es una mayor producción de anticuerpos antiesperma en los pacientes con CaT.¹¹

Varios factores afectan la fertilidad durante y después del tratamiento del cáncer; entre ellos, se encuentra la modalidad de esquema adyuvante, la dosis e intensidad

del tratamiento, el tamaño y la ubicación del campo de radiación, la edad, la fertilidad antes del tratamiento y el deterioro hormonal.¹³

El método básico para lograr este objetivo es la criopreservación de semen antes de la exposición a los agentes gonadotóxicos. Los avances en las técnicas de criopreservación y reproducción asistida han permitido preservar el semen incluso en aquellos sujetos con mala calidad y poca cantidad espermática, así como el poder utilizar dichas muestras para fertilización asistida. Las causas por las cuales no se lleva a cabo la criopreservación son múltiples, entre las principales la paternidad previa, los costos de la realización de los procedimientos y con menor frecuencia, la falta de información sobre el potencial daño gonadal. En aquellos en los que se utilizó el semen criopreservado se logró una tasa de embarazo del 35 al 48%. Las causas por las cuales la mayoría de los pacientes no utilizaron las muestras de semen criopreservadas son múltiples; las principales fueron que un porcentaje del 40-90% de los pacientes recuperan la función gonadal en los 3 años posteriores a la exposición a los agentes gonadotóxicos, y que, éstos pacientes optan buscar paternidad sin intervención médica.¹⁷

Existen algunos cuestionamientos sobre la utilidad y eficacia de la criopreservación en cáncer, en términos de costo-beneficio, debido a la baja proporción de pacientes que utilizan las muestras preservadas y al éxito obtenido con ellas para la reproducción, así como a las tasas de recuperación a mediano plazo posterior a los agentes gonadotóxicos. Al evaluar dosis gonadotóxicas de quimioterapia, Hamano, et. al (2017) revisaron cinco estudios donde concluyeron que una dosis acumulada de cisplatino $<400 \text{ mg/m}^2$ es el factor determinante en la reversibilidad de la espermatogénesis alterada. Además, un estudio multicéntrico de 1183 supervivientes de CaT en Noruega comparó la función gonadal que se asoció con dosis acumulativas de cisplatino de $<850 \text{ mg}$ y $>850 \text{ mg}$. Los resultados indicaron que el hipogonadismo (definido como concentraciones en suero de testosterona $<2.3 \text{ ng/ml}$, LH $> 12 \text{ UI/L}$ o el uso de sustitución exógena de testosterona) ocurrió en el 19% de los pacientes que recibieron $<850 \text{ mg}$ de cisplatino (OR ajustado por la edad: 4,8; IC del 95%:2,4-9,5) y 27% de los que recibieron $>850 \text{ mg}$ (OR ajustado a la edad: 7,9; IC del 95%:3,6-17,4), en comparación con el 5% de los controles

sanos. También investigaron tasas globales de paternidad después del tratamiento de 15 años utilizando el mismo valor de corte (850 mg de cisplatino). Los resultados mostraron que la tasa de paternidad varió del 48% (IC 95%: 66-75) en el grupo de cisplatino >850 mg al 92% (IC 95%: 78-98) en el grupo de vigilancia ($p < 0,001$). Del mismo modo, el impacto de la quimioterapia en la tasa de concepción se investigó en algunos estudios a gran escala. Un estudio del Reino Unido sobre 680 supervivientes de CaT comparó las tasas de concepción de pacientes que se sometieron a vigilancia, quimioterapia, RT y quimioterapia + RT. Los resultados mostraron que las tasas de concepción exitosa en los grupos de vigilancia, quimioterapia y quimioterapia + RT fueron del 85%, 71% y 67%, respectivamente. Estos resultados sugieren que la dosis acumulada de cisplatino es un factor significativo, pero es difícil obtener consenso debido a la variedad de metodologías. La radioterapia está indicada para CaT en estadio temprano después de la orquiectomía. La tasa de recaída del seminoma EC I se reduce a 1-3% mediante RT adyuvante con un total de 20-24 Gy a un campo paraaórtico con o sin linfadenectomía ipsilateral ilíaca. Contrariamente al efecto terapéutico favorable, el daño a la fertilidad es sustancial porque el testículo es un tejido altamente radiosensible. El daño es comúnmente causado por la radiación dispersa a los tejidos vecinos durante el tratamiento.

La recuperación de la espermatogénia depende de la dosis de radiación. Otros estudios han demostrado que la irradiación fraccionada con dosis de >2.5 Gy causa azoospermia prolongada y dosis de 16-18 Gy causan el síndrome de solo células de Sertoli. Se evaluaron 158 pacientes con seminoma EC I, la mayoría de los cuales recibieron Rt 30 Gy, reportaron una tasa de concepción del 85%, que fue mayor que el 75% que se observó en los pacientes que recibieron diversos regímenes de quimioterapia.²²

RECUPERACION DE LA FERTILIDAD

El período entre el tratamiento y la recuperación del espermatogénia también ha sido examinado por varios estudios. Un estudio evaluó el recuento de espermatozoides en 60 pacientes con CaT sometidos a una orquiectomía y

vigilancia e informó que sus concentraciones hormonales sexuales se correlacionaban con su recuperación del espermatogénesis. El recuento de espermatozoides en pacientes con concentraciones de FSH normales lograron la recuperación dentro de 1 año después de la orquiectomía, mientras que aquellos con concentraciones elevadas de FSH tenían un alto riesgo de recuperación insuficiente. Entre las modalidades de tratamiento, la cirugía (incluida DLRP) es menos tóxica que la quimioterapia y la RT con respecto al tratamiento prolongado con recuperación a largo plazo del espermatogénesis. La disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales está indicada en el estadio I no seminomatoso y se realiza de forma selectiva en el seminoma. La disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales interrumpe el complejo del nervio simpático retroperitoneal que ingresa al plexo hipogástrico superior, que causa la eyaculación retrógrada. La DLRP bilateral que se realiza sin una técnica de preservación nerviosa conduce a una alteración de la fertilidad en > 90% de los pacientes con CaT.

A partir de los resultados de una encuesta a gran escala, se encontró que, en comparación con la quimioterapia, la cirugía tiene diferentes efectos sobre la espermatogénesis y, por lo tanto, los pacientes con CaT pueden intentar concebir sin restricciones de la cirugía, en términos de fertilidad. Por el contrario, la recuperación de la espermatogénesis después de la quimioterapia no se ha establecido debido al rango de la EC, dosis de tratamiento y ciclos utilizados en pacientes con CaT.¹⁷

Las variables que se han asociado al mejor pronóstico para la recuperación de los parámetros del semen posterior a los agentes gonadotóxicos han sido la concentración espermática >10 millones/mL previo la exposición, <4 ciclos de quimioterapia con BEP, dosis acumulada de cisplatino <400mg/m² y radiación testicular <1 Gy. A pesar de esto existe sólo un 18% de sujetos que solicitan desechar las muestras preservadas.^{16, 19}

Algunos estudios han indicado que la cantidad de ciclos de quimioterapia afecta la recuperación. Un estudio informó que el número de ciclos de cisplatino fue un factor en la recuperación de la espermatogénesis. Después de cuatro ciclos de cisplatino, la probabilidad de recuperación espermato-genética disminuyó al 25% en 3 años y

al 45% en 5 años. La función gonadal de 22 pacientes con EC I (seminoma) fue investigado prospectivamente después de la terapia con carboplatino solo con 400 mg/m² de superficie corporal programada para los días 1 y 22. Sus resultados mostraron una tasa de recuperación favorable, con 68% (15) de 22 pacientes logrando normospermia dentro de los 4 años posteriores quimioterapia.²⁰

En un estudio, Hilton et al (2003), estudiaron pacientes con CaT con tumores de células germinales no seminomatosos de bajo riesgo, que se sometieron a cuatro ciclos de metoxietano, paclitaxel, ifosfamida y cisplatino. Los resultados mostraron que el 81% (17) de los 21 pacientes experimentaron una recuperación de la espermatogénesis después del tratamiento en una mediana de seguimiento de 2.3 años, mientras que un tercio de los pacientes recuperados tenían oligozoospermia antes del tratamiento. La dosis acumulada de cisplatino fue de 400 mg/m² en este régimen, lo que podría explicar la favorable recuperación tasas.²³ Los resultados de la mayoría de los estudios indicaron que los pacientes con CaT muestran una baja concentración de espermatozoides y una alta tasa de morfología anormal de los espermatozoides. Por el contrario, existen resultados en estudios en los que el porcentaje de espermatozoides móviles totales no es significativamente menor que el valor normal de >40%. De hecho, varios estudios han informado que las tasas de concepción de los pacientes en el momento del diagnóstico fueron 35.0%-46.1%.^{20,}

22

Identificar pacientes con CaT con alto riesgo de secuelas a largo plazo sigue siendo difícil porque se complica por las combinaciones de modalidades de tratamiento. Aunque se desconoce la correlación entre la motilidad y la tasa de concepción en pacientes con CaT, estos resultados podrían respaldar la hipótesis de que se encuentran deficientes los parámetros del semen. Solo un número limitado de estudios ha comparado la influencia de cada modalidad de tratamiento. Por lo anterior, con el objetivo de preservar la fertilidad en un futuro, se recomienda realizar la criopreservación de gametos previo al tratamiento oncológico.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de testículo es una de las neoplasias malignas con mejor sobrevida, que se presenta en hombres en edad reproductiva. Aunque muchos experimentan alteraciones en los parámetros del semen, incluso antes del tratamiento, representa un problema crítico, ya que sigue siendo un tema controvertido sin poder asegurar si su fertilidad se encuentra comprometida, debido a las diversas combinaciones de los tratamientos gonadotóxicos.

La información sobre la recuperación de la espermatogénesis postterapéutica sigue siendo limitada. Se deben realizar estudios sobre la epidemiología del cáncer testicular y su impacto en la función gonadal en México (INNCOMSZ); para proporcionar una guía a estos pacientes durante la toma de decisiones. Así como; estimar la demanda y factibilidad de la criopreservación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es el impacto en la espermatogénesis en pacientes los pacientes con cáncer germinal de testículo previo y posterior al tratamiento oncológico con quimioterapia?

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la función hormonal y gametogénica de los pacientes con cáncer germinal de testículo previo y posterior al tratamiento oncológico con quimioterapia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Evaluar los parámetros seminales mediante espermatobioscopia y determinar la calidad espermática.

Cuantificar las concentraciones de hormona folículo estimulante, hormona luteinizante y testosterona.

Evaluar la factibilidad de la criopreservación en los sobrevivientes de CaT

MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

-Estudio cohorte retrospectiva, observacional, retrolectiva, realizada en el departamento de Biología de la reproducción del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de enero 2013 a abril 2018.

-Variables del estudio:

- Independiente: Esquema de quimioterapia
- Dependiente: Calidad espermática del semen

-Operalización de las variables:

- Normospermia
- Oligospermia
- Azoospermia

-Técnica y método de trabajo:

- -Se revisaron expedientes clínicos de los pacientes con cáncer germinal de testículo desde enero 2013 a abril 2018.

-Escala de medición: escala ordinal de la variable dependiente.

Muestras de semen

Definiciones.

-Cuenta Total Motil= (% Movilidad Progresiva) (concentración espermática) /100

- Candidatos a Inseminación Intrauterina CTM > 10 mill/mL o número limitado de muestras otorgadas
- Candidatos a Técnicas de Alta Complejidad (FIV/ICSI) CTM<10 millones

-Para una IIU exitosa, los requisitos mínimos para el almacenamiento son 4 eyaculados, con una concentración espermática de 10×10^6 /ml, con al menos 30% de motilidad progresiva y un volumen al menos de 1 ml.

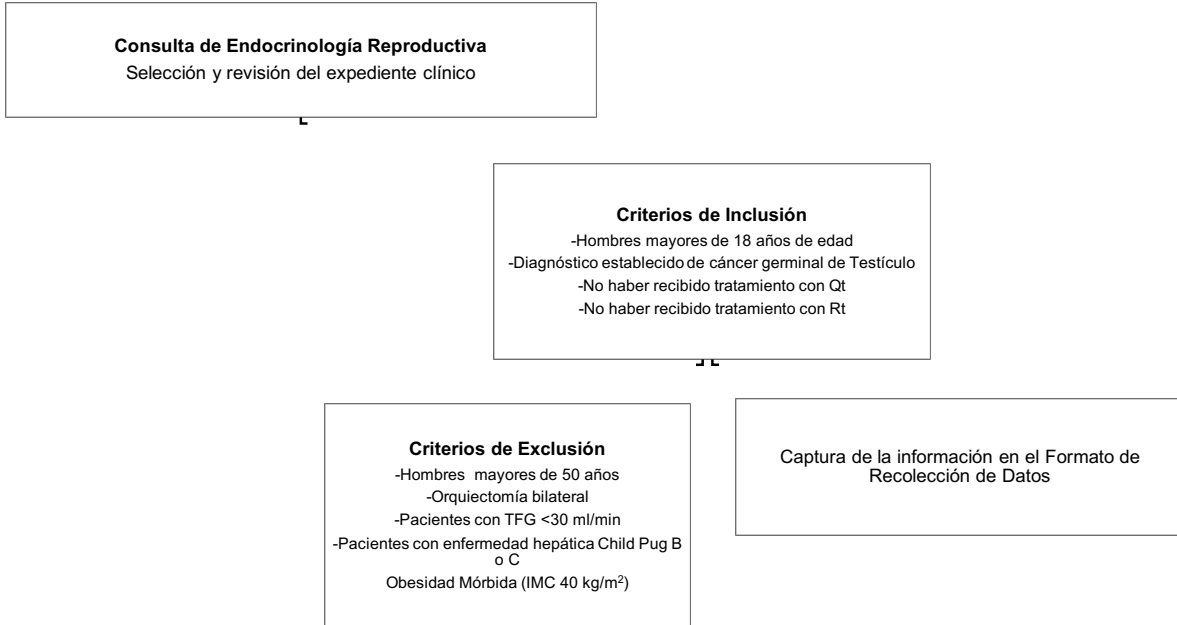
La Cuenta Espermática fue clasificada de la siguiente manera, según la Cuenta Total Motil:

- Azoospermia: $<1 \times 10^6$ /mL
- Oligospermia: $1-20 \times 10^6$ /mL
- Normospermia: $>20 \times 10^6$ /mL

Se analizaron muestras de semen y se analizaron en suero la hormona folículoestimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH) y la testosterona total (TT) antes de la quimioterapia y en el seguimiento a los 18 meses.

Todos los pacientes no tenían evidencia de enfermedad en el momento de la evaluación de la fertilidad después del tratamiento. El semen se obtuvo mediante la masturbación después de al menos 3 días de abstinencia sexual. Las muestras se analizaron dentro de 1 hora de la eyaculación.

Los métodos utilizados para el examen de las muestras de esperma se realizaron de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La FSH, LH y TT se midieron por quimioluminiscencia. LH y FSH se expresaron en IU/L, la TT se expresa en ng/ml.



CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Hombres mayores de 18 años de edad con diagnóstico establecido de cáncer germinal de testículo sin haber recibido tratamiento con Quimioterapia o tratamiento con Radioterapia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Orquiectomía bilateral
- Quimioterapia y/o radioterapia previa
- Diagnóstico previo de hipogonadismo hipogonadotrópico o hipergonadotrópico
- Daño hepático crónico (Child-Pugh B o C)
- Daño renal crónico (TFG< 30 ml/min o Cr>1.5)
- Condición clínica crítica
- Obesidad Mórbida IMC>40 kg/m²

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se realizó muestreo no probabilístico (conveniencia estadística). En la consulta de uro-oncología ingresan 2 pacientes por mes con diagnóstico de cáncer germinal de testículo, por lo que se considera una muestra representativa el análisis de datos de 24 pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó estadística descriptiva y se aplicó la prueba no paramétrica con Wilcoxon para comparación de medianas, para el análisis de los datos con el Software estadístico SPSS versión 22.

- Procesamiento de los datos:
- Se realizó una revisión de los datos
- Se realizó la clasificación de los datos

RESULTADOS.

El diseño del estudio consiste en un trabajo retrospectivo, se empleó muestreo no probabilístico para la obtención de la muestra.

Durante 5 años, del periodo de enero 2013 a abril 2018, 79 pacientes con diagnóstico de cáncer germinal de testículo fueron registrados, en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán”. De los cuales 30 pacientes pudieron ser analizables por contar con características de estudios basales hormonales y espermáticas.

Se excluyeron del análisis de datos, un total de 49 pacientes (15 pacientes por contar con una espermátobioscopia mayor de 120 días postorquiectomía, 21 pacientes no contaban con estudios basales, 3 pacientes con orquiectomía bilateral, 3 pacientes con radioterapia previa, 7 pacientes con tumor mediastinal primario).

Finalmente, en 18 pacientes se pudo recolectar datos hormonales y de características del semen posterior a la orquiectomía (basales) y se cuenta con estudios de seguimiento postquimioterapia. Un total de 11 pacientes fueron sometidos a adyuvancia a base de quimioterapia (BEP), 7 pacientes a los que se dejó en vigilancia (únicamente se realizó orquiectomía).

La mediana de la edad (intervalo intercuartilar) al momento del diagnóstico fue de 26.7 (23.8-30.4), la edad de inicio de la pubertad fue 13 (12.7-14.0), el índice de masa corporal fue mayor en el grupo con quimioterapia 26.3 (26.3-29). El 76.6 % de los pacientes fueron diagnosticados en estadios tempranos.

De los pacientes sometidos a quimioterapia el 63.6 % tuvo estirpe histológica seminomatosa, mientras que el 57.1% de los pacientes a los que solo se les realizó orquiectomía presentaron tumor germinal no seminomatoso.

Las características de los pacientes con quimioterapia y sin quimioterapia se muestran en la Tabla 1.

Análisis hormonal

En el grupo de los 7 pacientes en vigilancia, llama la atención, que tanto las gonadotropinas, como la testosterona, se encontraron en rango de normalidad. Sin embargo, en el seguimiento, en promedio a los 12 meses postquimioterapia, se observa un franco incremento en las gonadotropinas; sobre todo en las concentraciones de FSH, así como discreta elevación en las concentraciones de testosterona, sin llegar a tener significancia estadística.

En el grupo de 11 pacientes sometidos a quimioterapia, los estudios basales muestran concentraciones de gonadotropinas si bien en el rango de la normalidad, ligeramente más altas comparadas con el grupo en vigilancia. Y en el estudio post quimioterapia se observa incremento en FSH y LH y una disminución en concentraciones de TT, sin llegar a déficit bioquímico. (Tabla 2).

En cuanto a los parámetros seminales, el volumen fue normal, tanto en el grupo de vigilancia, como en el grupo que recibieron adyuvancia. En el grupo de pacientes que permanecieron únicamente con orquiectomía (vigilancia), llama la atención que existió una recuperación a 12 meses en la concentración espermática, pero tanto la vitalidad, como la movilidad progresiva disminuyeron. Respecto al grupo de pacientes que recibieron QT, hubo disminución en la concentración espermática y en la motilidad progresiva, siendo los parámetros principalmente afectados.

(Tabla 3).

En cuanto a los marcadores tumorales, se encontraron mayores concentraciones de AFP en el grupo sin Qt, vs el grupo de con Qt en muestras basales. En el seguimiento si se logró negativizar.

En cuanto a la HGC-B, se observa que hubo un incremento en las concentraciones de seguimiento, tanto en el grupo de Qt como en el grupo de vigilancia. Sin embargo, si llegaron a negativizarse. No existió un descenso notable en las concentraciones de DHL. (Tabla 4.)

Análisis de los parámetros seminales

Al momento del diagnóstico, solo 1 paciente (14.3%) en el grupo de vigilancia se encontró en azoospermia.

Durante el seguimiento 4 pacientes (36.4%) en el grupo que recibió Qt se encuentran en azoospermia. En cuanto al grupo en vigilancia, durante el seguimiento, 2 pacientes (28.6%) presentaron azoospermia, pero llama la atención que el paciente que inicialmente se encontraba en azoospermia en dicho grupo recuperó parámetros espermáticos.

En el grupo con Qt, en los estudios basales, 3 pacientes (27.3%) presentaron oligospermia, y al seguimiento 2 pacientes (18.1%) persistieron con dicha condición. Buena calidad espermática (normospermia) en el grupo con Qt en los estudios basales, 8 pacientes (72.7%) presentaron esta condición, de los cuales a seguimiento 5 pacientes (45.5%), persistieron esta condición. En el grupo en vigilancia, en los estudios basales, 4 pacientes (57.1%), presentaron esta condición, de los cuales 3 (42.8%) persisten con adecuados parámetros. (Tabla 5).

La correlación entre las concentraciones de testosterona y la calidad espermática, únicamente se pudo realizar en 9 pacientes con Qt y 6 pacientes en vigilancia.

En el grupo de pacientes con quimioterapia y azoospermia, ningún paciente presentó déficit bioquímico de testosterona. En paciente con oligospermia 1 (11.1%) presentó TT baja, con normospermia 2 (22.2%) presentó concentración baja de TT. En cuanto al grupo en vigilancia, 1 (16.7%) paciente con oligospermia con TT baja, 1 (16.7%) paciente con normospermia con TT baja.

Resulta interesante; que el paciente detectado con azoospermia al momento del diagnóstico, presenta un estadio clínico más avanzado.

En cuanto a la criopreservación 4 pacientes que recibieron Qt mantienen la muestra en banco de esperma, 2 pacientes en vigilancia pudieron acceder a la criopreservación.

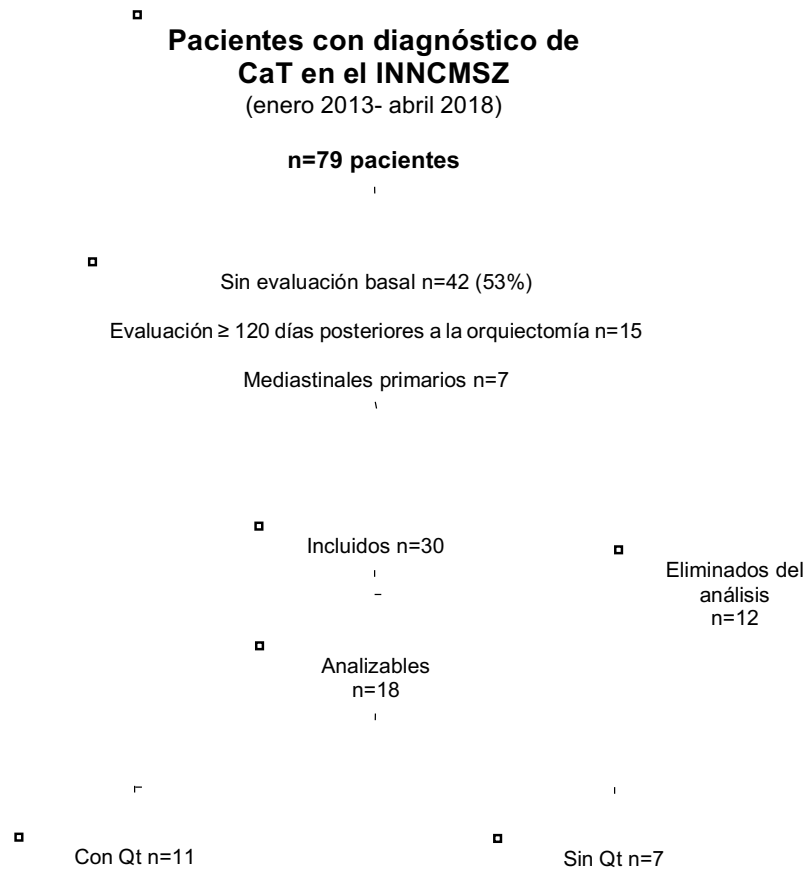


Tabla 1. Características basales de los pacientes con CaT			
	Total n=30	Con Quimioterapia n=11	Sin Quimioterapia n=7
Edad al momento del diagnóstico, años	26.7 (23.8-30.4)	26.8 (24-31.2)	25.8 (20.3- 32.6)
Edad de inicio de pubertad, años	13 (12.7-14.0)	13 (12.5-14)	13 (11.5-13.2)
IMC, kg/m ²	24.8 (0-29.4)	26.3 (26.3-29)	24.0 (5.5-30.3)
Estadio Clínico, n (%)			
Temprano	23 (76.6)	8 (72.7)	6 (85.7)
Tardío	7(23.3)	3 (27.2)	1 (14.2)
Diagnóstico Oncológico, n (%)			
Seminomatoso	15 (50)	7 (63.6)	3 (42.8)
No seminomatoso	15 (50)	4 (36.6)	4 (57.1)
Valores expresados en mediana (percentil 25 y 75)			

Tabla 2. Concentración en suero de hormonas antes y después del tratamiento con quimioterapia en pacientes con CaT				
n=18				
	Con Quimioterapia n=11		Sin Quimioterapia n=7	
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento
FSH, UI/L	6.8 (2.8- 10.6)	7.3 (5.7-25.8)	3.1 (8.0-9.75)	8.7 (5.7-18.6)
LH, UI/L	4.6 (1.4-7.9)	5.5 (3.23-9.31)	3.4 (1.2-7.9)	8.6 (4.9-18.4)
Testosterona total, ng/mL	3.4 (2.5-4.2)	3.1 (2.46-4.2)	3.9 (2-0-5.6)	4.2 (4.1-6.0)
FSH, hormona foliculo estimulante; LH, hormona luteinizante				
Los datos son expresados en medianas (percentil 25 y 75)				

Tabla 3. Características del semen en pacientes con CaT				
n=18				
	Con Quimioterapia n=11		Sin quimioterapia n=7	
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento
Volumen, mL	2.0 (1.7-3.5)	2.1 (0.90-2.63)	2.2 (1.8-2.7)	2.0 (1.5-3.0)
pH	8.0	8.0	8.0	8.0
Concentración espermática, 10 ⁶ /mL	40.0 (12.9-95.40)	34.1 (8.3-77.0)	20.0(6.0-84.7)	31.05 (9.6-64.2)
Vitalidad, %	42.05 (32.2-57.3)	52.7 (24.9-57.1)	53.3 (24.9-68)	36.6 (33.3-69.6)
Motilidad Progresiva, %	15.7 (1.40-38.6)	13.1 (6.7-14.6)	38.4 (22.6-49.9)	24.4 (14.8-48.3)
Los datos son expresados en medianas (percentil 25 y 75)				

Tabla 4. Concentraciones de los marcadores tumorales preorquiectomía y postorquiectomía en pacientes con CaT

Marcadores Tumorales	Basales			Seguimiento	
	Total n=30	Con Qt n=11	Sin Qt n=7	Con Qt n=11	Sin Qt n=7
AFP, ng/mL	4.9 (1.9-104)	3.6 (2.3-405)	20.8 (1.6-66.2)	1.75 (1.36-2.42)	2.3 (1.3-3.0)
hGC-B, mUI/mL	15.3 (1.2-48.9)	11.0 (0.9-45.7)	21.6 (1.2-52.3)	15.3 (0.14-31.4)	23.9 (1.46-59.3)
DHL, U/L	240 (191- 366.7)	260.5 (208.5-719.7)	196 (158.7- 307.5)	226 (206-387)	198 (158-298)
Los datos son expresados en mediana (percentil 25 y 75)					

Tabla 5. Recuperación de la espermatogénesis en relación con el recuento basal y de seguimiento en pacientes con CaT

Conteo espermático	Basal		Seguimiento	
	Con Qt n =11 (%)	Sin Qt n= 7 (%)	Con Qt n=11 (%)	Sin Qt n =7 (%)
Azoospermia	0	1 (14.3)	4 (36.4)	2 (28.6)
Oligospermia	3 (27.3)	2 (28.6)	2 (18.1)	2 (28.6)
Normospermia	8 (72.7)	4 (57.1)	5 (45.5)	3 (42.8)
Cuenta Total Motil, x10 ⁶	19.2 (0.3-67.2)	30.3 (1.7-45.8)	*9.3 (1.3-27.8)	15.3 (4.5-103)

*p=0.039 vs basal

Tabla 6. Calidad espermática basal de acuerdo a las concentraciones de testosterona

	Con Qt n=9 (%)		Sin Qt n=6 (%)	
	Testosterona		Testosterona	
	Normal	Baja	Normal	Baja
Azoospermia	0	0	1 (16.7)	--
Oligospermia	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (16.7)	1 (16.7)
Normospermia	5 (55.5)	2 (22.2)	2 (33.3)	1 (16.7)

Datos calculados con (n=15)

Testosterona Total baja <3 ng/mL

DISCUSIÓN

El cáncer testicular es el tumor más frecuente en adultos jóvenes, entre los 15 y 35 años. El tratamiento multidisciplinario de estos tumores ha llevado a tasas de supervivencia relativa a 5 años del 99.1%, para enfermedad localizada, el 95.8% para enfermedad regional y el 73.8% para enfermedad metastásica.

La combinación de Bleomicina (30 U semanal), Etopósido (100 mg/m² diario x 5 días cada 3 semanas) y Cisplatino (20mg/m²/día x 5 días cada 3 semanas) por 4 ciclos está asociada a una sobrevida libre de enfermedad a largo plazo de 86%.

La LH en suero estaba ligeramente elevada, debido a la reacción cruzada con β -HCG en pacientes con enfermedad muy avanzada.

Definitivamente el estado reproductivo previo y posterior al tratamiento debe tenerse en cuenta en las discusiones sobre la fertilidad en pacientes con CaT.

Si los parámetros de semen se encuentran alterados al momento del diagnóstico, es muy probable que la fertilidad se encuentre comprometida; en comparación con otros pacientes con cáncer y la población general. La asociación entre CaT y la calidad del esperma se ha tratado de establecer, la mayoría de los estudios indican que los pacientes muestran una baja concentración de espermatozoides y una alta tasa de morfología anormal de los espermatozoides. Por el contrario, el porcentaje de espermatozoides móviles en estos pacientes no es significativamente menor que el valor normal de >32%.²²

En nuestro estudio en el grupo sometido a adyuvancia con BEP, el 100% de los pacientes, era candidato a criopreservar, presentando una CTM basal de 19.2 millones/eyaculado, que disminuyó a 9.3 millones/eyaculado en seguimiento, lo cual fue estadísticamente significativa (p=0.039) con respecto a la basal.

En el grupo que se quedó en vigilancia, el 85.7% de los pacientes eran candidatos a criopreservar, con una CTM basal de 30.3 millones/eyaculado, la cual disminuyó a 15.3 millones/eyaculado, sin llegar a tener significancia estadística.

El hipogonadismo (definido como concentraciones en suero de testosterona <3 ng/ml), ocurre en el 19% en comparación con el 5% de los controles sanos. En nuestro estudio únicamente 33.3% de los pacientes presentaron TT baja en el grupo con Qt vs 33.3% en el grupo en vigilancia.

CONCLUSIONES

El cáncer de testículo es una de las neoplasias malignas con mayor tasa de supervivencia en hombres jóvenes y en edad reproductiva y, por lo tanto, el impacto del tratamiento sobre la fertilidad es un problema crítico para estos pacientes. Aunque muchos pacientes con CaT experimentan azoospermia u oligospermia incluso antes del tratamiento del cáncer, sigue siendo controvertido si su fertilidad se encuentra o no comprometida.

El uso de quimioterapia en pacientes con cáncer germinal de testículo, tiene un claro papel en lograr la alta probabilidad de curación de pacientes en estadios avanzados. Su papel en estadios tempranos es más limitado y está dictado especialmente por la adecuada selección de pacientes no candidatos a vigilancia activa, radioterapia o cirugía.

La función reproductiva postquimioterapia en pacientes con CaT, está sujeta a los parámetros seminales al momento del diagnóstico, al número de ciclos de quimioterapia otorgado, sin embargo, no podemos definir en este momento cual es la tasa de recuperación. Se observa que la calidad espermática al momento del diagnóstico, la estirpe histológica, la dosis acumulada de BEP administrados, sean probablemente las 3 variables más asociadas para establecer la probabilidad de recuperación.

Se requieren más estudios a gran escala y multicéntricos, para identificar las variables que afectan de manera definitiva.

El empleo de la Técnica de Reproducción asistida, tanto de baja complejidad (Inseminación Intrauterina) como alta complejidad (FIV (Fecundación In Vitro), FIV/ICSI (inyección intracitoplasmática de espermia), dependerá del número de muestras de semen que se logre obtener antes del inicio de la quimioterapia, por lo que debe ser una opción considerar la criopreservación en pacientes con CaT.

LIMITANTES DEL ESTUDIO

Al ser un estudio retrospectivo, no se cuenta con evaluaciones simultáneas y repetidas post-exposición, además de contar con un pequeño tamaño de muestra.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara que no tiene conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA.

1. **Huyghe E.**, Matsuda T., Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: A review. The journal of Urology.2003.170.5-11.
2. **Ghazarian A.** et al. Incidence of testicular Germ Cell Tumor Among US Men by Census Region. American Cancer Society.2015.1-9.
3. **Stevenson S.**, Lowrance W. Epidemiology and Diagnosis of Testis Cancer. Urol Clin N Am.2015.42.269-275.
4. **Miller KD**, Siegel RL, Lin CC3, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66:271-89.
5. **Aggarwal A.**, Unger K., Lewison G., Sullivan R. The challenge of cancer in middle-income countries with an ageing population: Mexico as a case study. Cancer.2015. 9. 1-17.
6. **Howitt B.**, Berney D. Tumors of the Testis Morphologic Features and Molecular Alterations. Surgical Pathology.2015.8.687-716.

7. **Pearce S.**, Lauw S., Eggener S. Management of Low-Stage Testicular Seminoma. *Urol Clin N Am.*2015.42.287-298.
8. **Exposito R.**, Merino M., Aguayo C. Molecular biology of testicular germ cell tumors. *Clin Transl Oncol.*2015. 1-9
9. **Bernard B.**, Sweeney C. Diagnosis and Treatment of Testicular Cancer A Clinician's Perspective. *Surgical Pathology.*2015.8.717-723.
10. **Trama A.**, et al. Survival of male genital cancers (Prostate, testis and penis) in Europe 1999-2007: Results from the EURO CARE-5 study. *European Journal of Cancer.* 2015.51.2206-2016.
11. **Shaughnessy M.**, et al. Late Relapse of Testicular Germ Cell Tumors. *Urol Clin N Am.*2015.42.359-368
12. **Howell S.**, Shalet S. Spermatogenesis After Cancer Treatment: Damage and Recovery. *Journal of the National Cancer Institute Monographs.*2005.34.12-17
13. **Petersen P.**, et al. Gonadal function in men with testicular cancer: Biological and clinical aspects. *APMIS.*1998.106.24-36
14. **Agarwal A.**, Allamaneni S. Disruption of Spermatogenesis by the cancer Disease Process. *Journal of the National Cancer Institute Monographs.*2005.34.9-12.
15. **Petersen P.**, et al. Semen Quality and Reproductive Hormones Before orchiectomy in Men with Testicular Cancer. *Journal of clinical Oncology.*1999.3.17.941-947.

16. **Petersen P.**, et al. Impaired Testicular Function in Patients with Carcinoma in Situ of the Testis. *Journal of Clinical Oncology*.1999.1.17.173-179.
17. **Záková J.**, et al. Sperm Cryopreservation before Testicular Cancer Treatment and Its Subsequent Utilization for the Treatment of Infertility. *The Scientific World Journal*.2014.1-5.
18. **Chung K.**, et al. Sperm cryopreservation for male patients with cáncer: an epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*.2004.113S.S7-S1.
19. **Loren A.**, et al. Fertility Preservation for Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 .31.19. 2500-2510.
20. **Fraietta R.**, et al. Individual and seminal characteristics of patients with testicular germ cell tumors. *Fertility and Sterility*.2010.94.6.2107-2112.
21. **Molinár Z.**, et al. Fertility of testicular cancer patients after anticancer treatment – experience of 11 years. *Pharmazie*.2014.69.437-441.
22. **Hamano It.**, et al. Fertility preservation of patients with testicular cancer. *Reprod Med Biol*. 2017; 16:240-251.
23. **Hilton S.**, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer*. 2003; 97:1869-1875.