Localizador web
Artículo 234.574

Criopreservación de semen en pacientes con cáncer: criterios determinados según la medicina basada en la evidencia

Rocío Núñez Calonge, Susana Cortés Gallego, Marta Gago García y Pedro Caballero Peregrín
Clínica Tambre. Madrid. España.

RESUMEN

Los avances terapéuticos de los últimos años han mejorado la supervivencia de pacientes con cáncer, por lo que varones jóvenes con buena esperanza de vida pueden optar por la criopreservación espermática. En este sentido, hay varias opciones disponibles, pero en cualquier caso la opción del banco de semen debe ofrecerse a un varón antes de comenzar la terapia oncológica, independientemente de la tasa de descongelación.
En este trabajo se pretende ofrecer una revisión acerca de los principales aspectos de la criopreservación de semen en estos pacientes, desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia. Este método depende de la utilización de controles aleatorizados, y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, aunque no necesariamente restringida a estos aspectos.
Los puntos principales que se tratarán son: concienciación de la necesidad de criopreservación; efectos de la terapia contra el cáncer en la fertilidad masculina cuando es necesario preservar el semen; recuperación de la fertilidad de pacientes oncológicos; utilización de las muestras de semen congeladas; resultados de las técnicas de reproducción asistida, y consentimientos informados.

Palabras clave: Criopreservación de semen. Medicina basada en la evidencia. Cáncer.

ABSTRACT

Semen cryopreservation in oncological patients. Criteria from the point of view of evidence-based medicine

Improved survival rates and quality of life following modern cancer treatment have resulted in a growing number of patients requesting maintenance of reproductive capacity, both before and after completion of treatment. Several options are currently available. Sperm banking should be offered as soon as the diagnosis of any malignant disease is established, irrespective of the expected cryosurvival rate.
The present study pretends offer a review about the main aspect of semen cryopreservation in these patients, from point of view of Evidence based medicine.
Evidence-based medicine/healthcare is looked upon as a new paradigm, replacing the traditional medical paradigm which is based on authority. It is dependent on the use of randomised controlled trials, as well as systematic reviews (of a series of trials) and meta-analysis, although it is not restricted to these.
We present the need to cryopreservation of spermatozoa, the causes of impaired fertility after cancer treatment, and outline which patients are a risk and how their gonadal function should be assessed. We continue with the strategies to protect o restore fertility and the legal issues that arise.

Key words: Semen cryopreservation. Evidence based medicine. Cancer.

INTRODUCCIÓN

Los avances terapéuticos de los últimos años han mejorado la supervivencia de pacientes con cáncer, por lo que varones jóvenes con buena esperanza de vida pueden optar por la criopreservación espermática para preservar su fertilidad. En este sentido, hay varias opciones disponibles, pero en cualquier caso la opción del banco de semen debe ofrecerse a un varón antes de comenzar la terapia oncológica, independientemente de la tasa de descongelación. Por esta razón, en este trabajo se pretende ofrecer una revisión acerca los principales aspectos de la criopreservación de semen en estos pacientes, fundamentados en la medici-

Correspondencia: Dra. R. Núñez Calonge.
Clínica Tambre.
Tambre, 8. 28002 Madrid. España.
Correo electrónico: rocio@clinicatambre.com

na basada en la evidencia, método que depende de la utilización de controles aleatorizados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, aunque no necesariamente restringida a estos aspectos (tabla 1).

TABLA 1. Niveles de evidencia según criterios de la medicina basada en la evidencia

Nivel	Evidencia
1a	Revisión sistemática y metaanálisis de estudios aleatorizados controlados
1b	Como mínimo un estudio aleatorizado controlado
2a	Como mínimo un estudio controlado bien diseñado sin aleatorización
2b	Como mínimo otro tipo de estudio bien diseñado casi experimental
3	Estudios descriptivos bien diseñados no experimentales, como estudios comparativos, correlaciones o estudios de casos
4	Opiniones de un comité de expertos y/o experiencia clínica de autoridades en la materia

Adaptado del National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: http://www.rcog.org.uk/resources/Public/Fertility_summary.pdf

CRIOPRESERVACIÓN DE SEMEN Y CÁNCER

Los avances terapéuticos en los últimos 10 años han mejorado la supervivencia de pacientes con neoplasia maligna. El 5% de los cánceres tienen lugar en pacientes de menos de 35 años de edad. Actualmente, cerca del 85% de los tumores en niños y jóvenes se pueden tratar con éxito, con una buena expectativa de vida[1,2]. Sin embargo, el tratamiento del cáncer, bien sea quirúrgico, radiológico o farmacológico, puede afectar severamente y ejercer efectos iatrogénicos durante largo tiempo en la fertilidad masculina[3]. La radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) comprometen la fertilidad por el efecto citotóxico que se ejerce en la gametogénesis, y el grado de efecto gonadotóxico es dependiente del tipo de régimen utilizado y de la duración del tratamiento[4]. Así, numerosos estudios clínicos han demostrado claramente el efecto adverso que la terapia oncológica tiene en la fertilidad masculina[5-7] (nivel 3 de evidencia; tabla 1). Dicho efecto adverso en la fertilidad puede ser reversible en algunos casos, pero no en todos, por lo que el grado de afectación no puede predecirse. Una media del 15 al 30% de los varones curados de cáncer, permanecen azoospérmicos varios años después[8].

Hay que tener en cuenta que las enfermedades más frecuentes en los varones que acuden a un banco de semen para criopreservación espermática, son: enfermedad de Hodgkin, cáncer de testículo, leucemia, linfoma no hodgkiniano y cáncer de tiroides[4]. Por tanto, la criopreservación de semen debería considerarse en situaciones en las cuales se va a aplicar un tratamiento que probablemente afecte a la fertilidad, como en el caso de las enfermedades mencionadas anteriormente.

QUIMIOTERAPIA Y FERTILIDAD

Actualmente, y aunque hay unos 700.000 agentes antineoplásicos, en la práctica clínica no se usan más de 50[9]. Esos principales agentes antineoplásicos se agrupan de la siguiente forma:

– Agentes alquilantes: cisplatino, ciclofosfamida, procarbazina, etc.
– Antimetabolitos: metrotexato, 5-fluoracil, etc.
– Antibióticos: adriamicina, bleomicina, mitoxantrona, etc.
– Antimitóticos: vinblastina, vincristina, etc.
– Enzimas: L-asparaginasa, etc.

La arriba comentada espermiotoxicidad de la QT está correlacionada con algunas variables: grupo del agente antineoplásico, número de fármacos utilizados, dosis total, duración del tratamiento, edad del paciente y sensibilidad individual[2]. En cualquier caso, el principal objetivo de todos los protocolos de QT es alcanzar un balance entre los mejores resultados de curación y los menores efectos adversos.

Tumores testiculares

El cisplatino es el principal agente quimioterápico en los protocolos oncológicos para tumores testiculares. El cisplatino afecta el ADN celular y su resultado está relacionado con la dosis. Otros fármacos utilizados en esta patología son: etopósido, vinblastina, bleomicina e ifosfamida. La asociación de cisplatino con etopósido y bleomicina es el protocolo más comúnmente utilizado[10]. Respecto a la espermiotoxicidad del cisplatino, la mayoría de los pacientes mostrarán azoospermia temporal o permanente. La azoospermia temporal se resuelve en unos 2 años en el 50% de los pacientes, y en 5 años en el 80% de los casos[11]. No obstante, el cisplatino está considerado actualmente como esencial en los protocolos de tumores testiculares (nivel 3 de evidencia; tabla 1).

Linfomas

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

TABLA 2. Tratamientos quimioterápicos que se utilizan con más frecuencia para cáncer de testículo, linfoma y enfermedad de Hodgkin y su afectación a la fertilidad[14]

COP:	Ciclofosfamida Vincristina Procarbazina	El más agresivo para la fertilidad
MOPP:	Mecloroamina Vincristina Procarbacina Prednisona	75% de riesgo de esterilidad permanente
ABVA:	Doxorrubicina Bleomicina Vinblastina Dacarbacina	
Stanford V:	Doxorrubicina Vinblastina Mechloretamina Vincristina Bleomicina Etopósido Prednisona	Intermedio para la fertilidad
VEEP:	Epirrubicina Etopósido Prednisolona	92% de recuperación postratamiento

Los agentes alquilantes como la ciclofosfamida son extremadamente peligrosos para el epitelio germinal y reducen la fertilidad en aproximadamente un 50% de los varones. Altas dosis de estas sustancias pueden causar azoospermia durante más de 3 años en el 60% de los casos. Una dosis acumulada > 6 g/m^2 conduce a importantes daños en la espermatogénesis, muchas veces irreversibles. La procarbazina, otro agente alquilante que se utiliza frecuentemente en los linfomas, daña la espermatogénesis cuando se da en dosis > 4 g/m^2. La recuperación, en la mayoría de los casos, es sólo parcial. La procarbazina parece ser la causa principal de la infertilidad postratamiento en los linfomas no hodgkinianos, frente a los pacientes con linfoma de Hodgkin[8].

La actividad espermiotóxica del metrotexato, un antimetabolito que interfiere con la síntesis de ácidos nucleicos, no está definida claramente, aunque los efectos parecen ser temporales[13]. Otros citostáticos que actúan a través de las uniones no covalentes del ADN (la ya mencionada doxorrubicina, también conocida como adriamicina, mitoxantrona, etc.) y en el huso mitótico (vincristina, vinblastina, etc.), parece ser que sólo tienen actividad espermiotóxica temporal en la mayoría de los casos.

En general, los agentes quimioterápicos con efecto más lesivo en la espermatogénesis son los alquilantes (sobre todo ciclofosfamida y procarbazina). Cuando la dosis acumulativa de ciclofosfamida no excede los 10 g/m^2, la deplección de las células germinales puede ser reversible. El riesgo de aplasia germinal con agentes como la vinblastina o cisplatino es mucho menor (nivel 3 de evidencia; tabla 1).

Resumen: quimioterapia y fertilidad

En la tabla 2, y a modo de síntesis, se muestran los tratamientos quimioterápicos que se utilizan con más frecuencia para cáncer de testículo, linfoma y enfermedad de Hodgkin y su afectación a la fertilidad14 (nivel 4 de evidencia; tabla 1).

RADIOTERAPIA Y FERTILIDAD

Las 2 principales fuentes de radiación utilizadas durante la RT –radiación electromagnética (rayos X) y radiación corpuscular (electrones) producida por un acelerador lineal–, afectan la función testicular. La radiación testicular directa con dosis de más de 0,35 Gy causa azoospermia reversible. Los espermatozoides no pueden tolerar dosis de más de 6 Gy[15]. Dosis de más de 15 Gy causan daño en las células de Leydig, que son irreversibles con dosis de más de 20 Gy. La recuperación de la espermatogénesis se puede alcanzar espontáneamente en 1 año en los casos más favorables, mientras que en otros puede tardar varios años (nivel 2 de evidencia; tabla 1).

CRIOPRESERVACIÓN DE SEMEN EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

La criopreservación de semen debe ofrecerse a todos los pacientes diagnosticados de cáncer, tan pronto como sea posible y antes de iniciar cualquier terapia. Oncólogos, cirujanos y urólogos implicados en los tratamientos, deben conocer, antes de empezar la QT o RT, los procedimientos que probablemente afectarán la espermatogénesis y el manejo de la infertilidad postratamiento (nivel 4 de evidencia; tabla 1). Incluso la criopreservación de semen puede realizarse en pacientes con cáncer de testículo después de la orquiectomía unilateral[8] (nivel 3 de evidencia; tabla 1). No obstante, la aceptación y realización de esta técnica es irregular. Así, Horning et al[13], en un trabajo publicado en 1988, afirman que el 91% de los oncólogos está de acuerdo en que la criopreservación debe ofrecerse a todos los varones oncológicos, aunque sólo se les ofreció siempre en el 10%, y en ocasiones en el 27%.

Es aconsejable que los pacientes congelen tantos eyaculados como sea posible antes de comenzar el tratamiento oncológico. Sin embargo, esto dependerá de la antelación con la que hayan sido remitidos a un banco de semen y de las características iniciales del

eyaculado. En caso de disponer de tiempo suficiente antes del tratamiento, factores tales como el volumen, la concentración espermática y la movilidad, serán decisivos para el número de congelaciones. En pacientes normozoospérmicos, 3 o 4 eyaculaciones son suficientes para su utilización posterior. En muestras patológicas, cuantas más dosis se congelen habrá más posibilidades futuras de recuperación espermática[16]. La mayoría de las veces, la urgencia de los oncólogos para comenzar el tratamiento es el factor decisivo para referir a los pacientes al banco de semen. Sin embargo, incluso una única muestra de semen de calidad limitada es suficiente para realizar varios ciclos de microinyecciones espermáticas ICSI (*intra-cytoplasmatic sperm injection*). La congelación de semen con el sistema de píldoras permite descongelar varias bolitas para distintos procedimientos[17] (nivel 4 de evidencia; tabla 1).

A continuación se analizarán los factores pronósticos en la utilización de espermatozoides recuperados de la criopreservación, referidos a las alteraciones producidas por la QT, la recuperación espontánea de la fertilidad, la utilización de las muestras congeladas y resultados con las técnicas de reproducción asistida.

Alteraciones producidas por la quimioterapia

La mayoría de los pacientes que han comenzado la QT desarrolla azoospermia 2 o 3 meses después de ésta[8] (nivel 2 de evidencia; tabla 1). Sin embargo, la congelación de semen durante el tratamiento, para poder solucionar la urgencia del problema, ha sido recomendada por algunos autores[18]. Al mismo tiempo, la QT puede inducir anomalías genéticas a corto y largo plazo. Estudios realizados con el test de hámster y espermatozoides humanos, así como técnicas citogenéticas de fluorescencia e hibridación in situ (FISH) han demostrado que la QT y la RT pueden provocar aneuploidías a corto[19] y largo plazo[20-22]. A largo plazo también se han publicado mutaciones en semen de pacientes que han sido tratados con QT[23] (nivel 2 de evidencia; tabla 1). Incluso se han publicado trabajos que demuestran la presencia de mayores tasas de aneuploidías[24] y un incremento en el daño del ADN[25] antes de comenzar el tratamiento en estos pacientes. De hecho, hay autores que recomiendan la utilización de medidas anticonceptivas de 6 meses a 1 año posfinalización del tratamiento[26]. Por otro lado, esos mismos autores afirman que no hay una evidencia clínica de anomalías cromosómicas en la descendencia de niños nacidos de varones que están o han estado en tratamiento con QT[26]. Por todo ello, en caso de no haber otra solución se puede congelar el semen una vez haya empezado el tratamiento. Es imprescindible, no obstante, que los pacientes estén informados de los riesgos, o que, adicionalmente, se les ofrezca la posibilidad del diagnóstico genético preimplantacional para controlar el peligro de aneuploidías[27].

Recuperación de la fertilidad de los pacientes oncológicos

La mayoría de los estudios demuestran que la prevalencia de la infertilidad en pacientes oncológicos, aún a pesar de la frecuente recuperación espermática, es mayor que en la población general[28] (nivel 3 de evidencia; tabla 1). Ya que se desconoce la posibilidad real de recuperación de la fertilidad en los varones con cáncer, debido a variables como patología inicial, empleo de QT y/o RT, dosis empleadas, en todos los casos se recomienda criopreservar el semen antes de iniciar el correspondiente tratamiento. Transcurrido 1 año de su finalización es aconsejable un análisis de semen. Si hay deseo de gestación y se encuentra una azoospermia o una oligoastenoteratozoospermia severa, se puede utilizar el semen criopreservado. Otra opción sería, si no se consigue embarazo tras 1 año de exposición coital no protegida, recomendar la realización de técnicas de reproducción asistida con el semen criopreservado, en vez de utilizar el semen fresco "recuperado" post-QT (nivel 3 de evidencia; tabla 1).

Utilización de las muestras congeladas de pacientes oncológicos

La mayoría de los trabajos publicados al respecto reportan que sólo entre un 4 y un 8% de los pacientes que han criopreservado semen utilizan posteriormente las muestras congeladas para conseguir una gestación[27-29]. La principal razón aportada por la gran parte de los estudios es la falta de información de los pacientes y los oncólogos acerca de los efectos de la criopreservación, el uso posterior de los espermatozoides descongelados y las técnicas actuales de reproducción asistida[30-33] (nivel 3 de evidencia; tabla 1).

Resultados de las técnicas de reproducción asistida en pacientes oncológicos

Con las actuales técnicas de reproducción asistida, se han comunicado embarazos y nacimientos con el empleo de espermatozoides criopreservados de pacientes con cáncer, sin un aumento del riesgo de anomalías congénitas e independientemente del tiempo de almacenamiento[9,11] (nivel 3 de evidencia; tabla 1). En un caso incluso se ha informado del embarazo de una paciente con semen criopreservado durante 21 años[34].

Aunque hay pocas referencias acerca de la utiliza-

ción de este tipo de espermatozoides en reproducción asistida, un trabajo realizado en el año 2004 analiza los resultados con semen criopreservado de pacientes oncológicos en 87 ciclos de reproducción asistida (inseminación intrauterina, fecundación in vitro e ICSI). No se encontraron diferencias en los resultados de gestación con respecto a la técnica ni al tipo de cáncer que presentase inicialmente el paciente. En total nacieron 11 niños, ninguno de ellos con anomalías congénitas. El 40% de los pacientes que ha utilizado el semen criopreservado con estas técnicas han conseguido una gestación[4].

CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

Según marca la Ley de Reproducción Asistida[35] (14/2006 de 26 de mayo), es necesario que el paciente que va a criopreservar semen firme el correspondiente consentimiento informado, en el cual se le informará de los siguientes aspectos:

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

2. Si se va a someter a una cirugía o tratamiento que puede potencialmente causar esterilidad, podrá depositar tantas muestras como desee o pueda antes de comenzar el proceso. Por otra parte, dependiendo de la condición inicial del eyaculado así será el número de dosis obtenido y la calidad posdescongelación. Esto es:

– A mayor volumen de eyaculado, mayor número de dosis obtenidas.

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

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

4. Que la última modificación de la Ley de Reproducción Asistida (14/2006) contempla que "el semen podrá criopreservarse en bancos de gametos autorizados al menos durante la vida del donante, por lo que a priori no hay límite de tiempo para la conservación del semen.

5. En el caso de que ocurra su fallecimiento, para que el semen pueda utilizarse en la fecundación de su esposa o compañera, habrá de haberlo consentido previamente en escritura pública o testamento, y utilizarse el semen dentro de los 12 meses siguientes a su fallecimiento. Tratándose de un varón casado, el nacimiento de la forma indicada producirá los efectos legales que se derivan de la filiación matrimonial. Para el varón no casado, el consentimiento referido servirá de título para iniciar el expediente del artículo 49 de la Ley de Registro Civil (de inscripción de la filiación natural), sin perjuicio de la acción judicial de reclamación de paternidad.

6. Las dosis quedarán a disposición del banco de semen en caso de no poder contactar con el depositario transcurridos 2 años desde el depósito en el mismo.

CONCLUSIONES-RECOMENDACIONES

Para finalizar, y a modo de conclusiones, se resumen y describen las siguientes recomendaciones, según niveles de evidencia (tabla 3).

– Debe ofrecerse la posibilidad de criopreservación de semen a los varones que vayan a someterse a un tratamiento que pueda causar esterilidad, ya que se ha establecido la efectividad del procedimiento (nivel B de evidencia).

– En pacientes normozoospérmicos es suficiente congelar 3 o 4 eyaculados. En sémenes patológicos sería conveniente congelar muestras adicionales hasta el momento de comenzar el tratamiento (nivel C de evidencia).

– La congelación de semen debe realizarse antes de comenzar con la QT o RT, por el posible riesgo de alteraciones cromosómicas de los espermatozoides (nivel

TABLA 3. Graduación de la evidencia correspondiente a cada nivel de recomendación

Nivel	Evidencia
A	Basado directamente en el nivel 1 de evidencia
B	Basado directamente en el nivel 2 de evidencia, o recomendación extrapolada del nivel 1 de evidencia
C	Basado directamente en el nivel 3 de evidencia, o recomendación extrapolada del nivel 1 o 2 de evidencia
D	Basado directamente en el nivel 4 de evidencia, o recomendación extrapolada del nivel 1, 2 o 3 de evidencia

Adaptado del National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: http://www.rcog.org.uk/resources/Public/Fertility_summary.pdf y http://www.rcog.org.uk/resources/Public/Fertility_summary.pdf

B de evidencia).

– Es aconsejable utilizar medidas anticonceptivas al menos durante los 6 meses posteriores de la finalización del tratamiento de quimioterapia (nivel C de evidencia).

– Si no hay otra posibilidad que la de congelar semen cuando ya ha comenzado la QT, debe informarse al paciente de los posibles riesgos y de la posibilidad de utilizar en el futuro el diagnóstico genético preimplantacional (nivel B de evidencia).

– Si no se consigue embarazo tras 1 año de exposición coital no protegida, se recomienda la realización de técnicas de reproducción asistida con el semen criopreservado, en vez de utilizar el semen fresco "recuperado" post-QT (nivel D de evidencia).

– Deben haber protocolos de actuación para asegurar que los profesionales de la sanidad conozcan el valor de la congelación de semen en estas circunstancias (nivel C de evidencia).

– Es imprescindible que el paciente que va a criopreservar semen firme el correspondiente consentimiento informado basándose en la legislación vigente (nivel B de evidencia).

Bibliografía

1. Aslam I, Fishel S, Moore H, Doell KK, Thornton S. Fertility preservation of boys undergoing anti-cancer therapy: a review of the existing situation and prospects for the future. Hum Reprod. 2000;15:2154-9.
2. Colpi GM, Contalbi, FF, Nerva P, Sagone P, Piediferro G. Testicular function following chemo-radiotherapy. Eur J Obst Gynecol Reprod Biol. 2004;113 Suppl:S2-6.
3. Meistrich ML. Restoration of spermatogenesis by hormone treatment after cytotoxic therapy. Acta Paediatr. 1999;59:3557-60.
4. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. Fertil Steril. 2004;81:342-8.
5. Naysmith TE, Blake DA, Harvey VJ, Jonhnson NP. Do me undergoing sterilizing cancer treatments have a fertile future? Hum Reprod. 1998;13:3250-5.
6. Lass A, Akagbosu F, Abusheikha N, Hassouneh M, Blayney M, Avery S, et al. A program of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility centre: lessons from 8 years experience. Hum Reprod. 1998;13:3256-61.
7. Kamischke A, Jurgens H, Hertle L, Berdel WE, Nieschlag E. Cryopreservation of sperm form adolescents and adults with malignancies. J Androl. 2004;25:586-92.
8. Schrader M, Muller M, Straub B, Miller K. The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic basis and clinical aspects. Reprod Toxicol. 2001;15:611-7.
9. Klapouszczak D, Bertozzi-Salamon AI, Grandjean H, Arnaud C. Fertility preservation in adolescent cancer patients. Bull Cancer. 2007;94:636-46.
10. McCaffrey J, Bajorin FF. Therapy for good risk germ cell tumors. Semin Oncol. 1998;25:186-93.
11. Pont J, Albrecht W. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer. Fertil Steril. 1997;68:1-5.
12. Macdonald DA, Ding K, Gospodarowicz MK, Wells WA, Pearcey RG, Connors JM, et al. Patterns of disease progression and outcomes in a randomized trial testing ABVD alone for patients with limited-stage Hodgkin lymphoma. Ann Oncol. 2007;18:1680-4.
13. Horning SJ, Hoppe RT, Hacock SK, Rosenberg SA. Vinblastine, bleomicin and metrotrexate: An effective adjuvant in favourable Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1988;6:1822-31.
14. Núñez R, Vázquez I, Alsina J, Luengos A, Caballero P. Criopreservación de semen en pacientes con cáncer. Actualidad Andrológica. 1996;5:18-22.
15. Ash P. The influence of radiation on fertility in man. Br J Radiol. 1980;53:271-8
16. Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Heha L. Knowledge and experience regarding cancer, infertility and sperm banking in younger male survivors. J Clin Oncol. 2002;20: 1880-9.
17. Núñez R, Cortés S, Agustí S, Caballero P. Influencia del procesamiento de las muestras de biopsia testicular en los resultados de ICSI. Actualidad Andrológica. 2002;10:13-21.
18. Carson SA, Gentry WL, Smith AL, Buster JE. Feasibility of semen collection and cryopreservation during chemotherapy. Hum Reprod. 1991;6:1632-7.
19. Meistrich ML. Potential genetic risks of using semen collected during chemotherapy. Hum Reprod. 1993;8:8-10.
20. Genesca A, Caballín MR, Miró R, Benet J, Bonfeill X, Egozcue J. Human spermchromosomes. Long-term effect of cancer treatment. Cancer Genet Cytogenet. 1990;46:251-60.
21. Brandriff BF, Meistrich ML, Gordon LA, Carrano AV, Liang JC. Chromosomal damage in sperm of patients surviving Hodgkin's disease following MOPP therapy with and without radiotherapy. Hum Genet. 1994;93:295-9.
22. Foresta C, Bettella A, Marin P, Galeazzi C, Merico M, Scandellari C. Analysis of sperm aneuplidy in infertile subjects after chemotherapy treatment. Ann Ital Med Inte. 2000;15: 189-94.
23. Zheng N, Monckton DG, Wilson G, Gagemeister F, Chakraborty R, Connor TH, et al. Frequency of minisatellite repeat number changes at the MS205 locus in human sperm before and after cancer chemotherapy. Environ Mol Mutagen. 2000;36:134-45.
24. Fait G, Yogev L, Botchan A, Paz G, Lessing JB, Yavetz H. Sex chromosome aneuploidy in sperm cells obtained from Hodkin's lymphoma patients before therapy. Fertil Steril. 2001;75: 828-9.
25. Kobayashi H, Larson K, Sharma RK, Nelson DR, Evenson DP, Toma H, et al. DNA damage in patients with untreated cancer as measured by the sperm chromatin structure assay. Fertil Steril. 2001;75:469-75.
26. Agarwal A, Said TM. Implications of systemic malignancies on human fertility. Reprod Biomed Online. 2004;9:673-9.
27. Tournaye H, Goossens E, Verheyen F, Frederick V, de Block G, van Seirteghem A. Preserving the reproductive potential of men and boys with cancer: currents concepts and future prospects. Human Reprod Update. 2004;10:525-32.
28. Spermon J, Lambertus A, Lemeney E, Meuleman J, Ramon L, Wetzels A, et al. Fertility in men with testicular germ cell tumors. Fertil Steril. 2003;79:1543-9.
29. Chung K, Irani J, Knee G, Efymow B, Blasco L, Patrizio P. Sperm cryopreservation for male patients with cancer: an epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. Eur J Obst Gynecol Reprod Biol. 2004;113 Suppl:S7-11.
30. Allen C, Keane D, Harrison RF. A survey of Irish consultants regarding awareness of sperm freezing and assisted reproduction. Ir Med J. 2003;96:23-5.
31. Hallak J, Lolettis PN, Sekhon VS, Thomas AJ, Agarwal A. Sperm cryopreservation in patients with testicular cancer. Urology. 1999;54:894-9.
32. Padron OF, Sharma RK, Thomas AJ, Agarwal A. Effects of cancer on spermatozoa quality after cryopreservation-a 12 years experience. Fertil Steril. 1997;67:326-31.
33. Hallak J, Mahran A, Chae J, Agarwal A. Poor semen quality from patients with malignancies does not rule out sperm banking. Urol Res. 2000;28:281-4.
34. Horne G, Atkinson A, Pease EH, Loghe JP, Brison DR, Lieberman BA. Case report: live birth with sperm cryopreserved for 21 years prior to cancer treatment. Hum Reprod. 2004;19: 1448-49.
35. LEY 14/2006 del 26 de Mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida. BOE del 27 de mayo de 2006 (referencia 2006/09292); p. 19947-55.