

Boletín del
Colegio Mexicano de Urología

Volumen
Volume **17**

Número
Number **1**




Enero-Marzo
January-March **2002**

Artículo:

**Protección de la espermatogénesis en
pacientes con cáncer de testículo en
tratamiento con radioterapia y/o
quimioterapia adyuvante**

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Colegio Mexicano de Urología, A.C.

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



medigraphic.com



Protección de la espermatogénesis en pacientes con cáncer de testículo en tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia adyuvante

Marte Sinuhé García Gómez,* Manuel Genaro Espinoza Garza,** José Antonio Muñoz Reyes***

* Residente del Quinto año de la Especialidad de Urología.

** Médico adscrito al Departamento de Oncología del HECMNO.

*** Jefe del Departamento de Urología del HECMNO.

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente.
Instituto Mexicano del Seguro Social Guadalajara, Jalisco, México.

Dirección para correspondencia:
Dr. Marte Sinuhé García Gómez
Jarauta 256, Sector Libertad, Colonia La Perla,
Guadalajara, Jalisco, México
Teléfono: 617-36-65

RESUMEN

Se encuentra en estudio en el Centro Médico de Occidente un protocolo experimental, el cual consiste en intentar proteger la función reproductiva de los pacientes orquiectomizados por cáncer de testículo y que son sometidos a radioterapia y/o quimioterapia. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de tumor germinal en estadio A sometidos a quimioterapia o radioterapia adyuvante. Se intenta proteger las espermatogonias que se encuentran con un vigoroso índice mitótico de la acción citotóxica de la terapia adyuvante llevando la espermatogonia misma a una fase cero de reproducción celular mediante un bloqueo androgénico total por medio de un inhibidor gonadotrópico y un antiandrógeno, durante la terapia anticancerosa. Los resultados se valoran por medio de la cuenta espermática en espermatobioscopias previas y posteriores al manejo. Se cuenta con un grupo experimental el cual consta de 6 pacientes en bloqueo androgénico total y un grupo control que consta de 5 pacientes a la fecha. El estudio, aún en fase experimental, cuenta con resultados parciales con cierta tendencia favorable a la protección de la función reproductiva, sin embargo aún no contamos con el total de las muestras para realizar un análisis definitivo. Se presenta un reporte preliminar de los avances.

Palabras clave: Cáncer de testículo, espermatogénesis, espermatogonia, quimioterapia adyuvante, radioterapia adyuvante.

ABSTRACT

An experimental protocol is under study in the Western Medical Center, which consists of trying to protect the reproduction function in patients who have undergone orchiectomy due to testicular cancer and who are subject to radiotherapy and/or chemotherapy. Patients with diagnosis of germinal tumor in stage A subject to chemotherapy or adjuvant radiotherapy were included. It is intended to protect the spermatogonium which shows a vigorous mitosis index of the cytotoxic action of the adjuvant therapy bringing the spermatogonium to a zero stage of cellular reproduction by means of a total androgenic blocking through a gonadotropic inhibitor and an antiandrogen, during the anticancer therapy. The results are assessed by means of the spermatoc count in spermatobioscopies, prior and after the treatment. We currently have an experimental group consisting of 6

patients with total androgenic blocking and a control group consisting of 5 patients. The study, still in the experimental stage, has partial results with certain favorable trend towards the protection of the reproduction function, nevertheless we still do not have the total samples to perform a definite analysis. A preliminary report of the progress is presented.

Key words: Testicular cancer, spermatogenesis, spermatogonium, adjuvant chemotherapy, adjuvant radiotherapy.

INTRODUCCIÓN

Importantes avances se han hecho en los últimos 40 años con respecto al tratamiento del cáncer de testículo con un número de sobrevivientes considerable arriba del 90%, este grupo de pacientes queda en su mayoría con alteraciones de la función gonadal en forma temporal o permanente como secuela del manejo antineoplásico.

La mayor frecuencia del cáncer de testículo se da en jóvenes en la tercera o cuarta década de la vida, en plena edad reproductiva. El solo diagnóstico de cáncer de testículo los vuelve infértiles hasta en un 50% de los casos¹ y si agregamos el manejo quimioterapéutico o radioterapéutico posquirúrgico que se utiliza y considerando el efecto citotóxico en contra de las células germinales del testículo, el pronóstico para la fertilidad del paciente oscurece dramáticamente reportándose que más del 90% de los pacientes se encuentran azoospermicos.² Los enfermos de estas características tienen una sobrevida mayor del 96%,³ y solamente el 50% de ellos tienen una recuperación parcial de la función testicular reproductiva.⁴

El régimen quimioterapéutico que se utiliza en el manejo de estas tumoraciones es mediante una combinación de tres ciclos a base de bleomicina, etopósido y cisplatino, los cuales se administran con un intervalo de 21 días. El manejo radioterapéutico establecido también para estos casos es a base de administrar 3,500 cGy en un lapso de 4 semanas. Estos ciclos de manejo quimioterapéuticos son administrados como manejo adyuvante en pacientes con tumor testicular en la etapa A, que tengan una cifra de alfa-feto-proteína previa a la orquiectomía radical mayor de 500 UI, con los pacientes con reporte patológico con tumor de senos endodérmico o con invasión vascular. Como consecuencia de este manejo el 94% de los pacientes tendrán azoospermia por el efecto citotóxico directo sobre las células germinales del testículo (espermatozonias), que se encuentran en etapa de división celular constante en el adulto.

Se predice que si se inhibe la división celular del epitelio germinal por un bloqueo androgénico total (BAT), a base de un antagonista gonadotrópico y un antiandrógeno se protege la espermatogonia del efecto nocivo de la

quimio y radioterapia protegiendo la función reproductora del epitelio germinal, o sea, la espermatogénesis.

El marcado índice de azoospermia en pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia adyuvante para el manejo de cáncer de testículo, asociado a la infertilidad secundaria, ha llevado a desarrollar diferentes estrategias para proteger la espermatogénesis de estos pacientes durante el manejo citotóxico.

Los datos reportados sugieren que los efectos tóxicos de la quimioterapia son más pronunciados en hombres adultos en quienes la espermatogénesis refleja un vigoroso índice mitótico con relación a la gónada prepuberal;⁵ este índice mitótico de células germinales, podría ser algo más susceptible, tal diferencia de susceptibilidad es consistente con la observación de que la mayoría de los agentes quimioterapéuticos afectan la división celular rápida. Esta observación ha llevado a especular en que si la espermatogénesis pudiera ser temporalmente suprimida por manipulación hormonal, el daño podría reducirse.⁶ Se han realizado bajo estas hipótesis numerosos estudios en animales utilizando antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) exclusivamente,⁷ o en combinación con esteroides.⁸ Mientras que algunos estudios realizados en ratas, perros y primates han demostrado cierto grado de éxito, otros estudios han fallado en demostrar tal protección.^{9,10}

En estudios realizados en humanos para la protección de la espermatogénesis en hombres que recibieron quimioterapia combinada mediante el uso de un agonista GnRH, los resultados han sido infructuosos.¹¹ Dicho fracaso se atribuye a que la inhibición de la espermatogénesis mediante el uso exclusivo de antagonistas GnRH, además de requerir un tiempo prolongado, el efecto no es completo, ya que se reporta un 64% de supresión de la espermatogénesis con relación a grupos control. Y ello es debido a la falta de supresión de la concentración de testosterona intratesticular.¹²

Un estudio hecho en roedores, añadió al antagonista GnRH, un antiandrógeno (flutamida), para la supresión de la espermatogénesis, con excelentes resultados como consecuencia de un decremento en los niveles de testosterona adrenal e intratesticular.¹³

El manejo con antagonistas GnRH y un antiandrógeno, es indispensable para asegurar la supresión de la espermatogénesis así como para causar una disminución en el tamaño y el peso del testículo, incluso el antiandrógeno, es importante para inhibir la acción androgénica durante los primeros días después de la aplicación del análogo GnRH. Se ha demostrado que con este régimen, la inhibición de la espermatogénesis, así como disminución del peso del testículo en un 50%, se consigue en 14 a 21 días después de la aplicación inicial. El uso de ambos medicamentos combinados tienen como efectos colaterales, los relacionados a bajos niveles de andrógenos, como la disminución de la libido, los cuales desaparecen al suspender la medicación.

Los resultados actuales sugieren que la combinación de un agonista GnRH y un antiandrógeno como tratamiento previo a la quimioterapia, pueden potencialmente ser más efectivos para suprimir la producción de testosterona y la espermatogénesis, permitiendo la protección de las células germinales.¹⁴ Basados en los resultados antes mencionados, se estima que el efecto con dichos fármacos sea eficaz en 2 a 4 semanas de tratamiento, lo que será suficiente para alcanzar los deseados niveles de supresión.¹⁴

El efecto de inhibición de la espermatogénesis por los métodos antes mencionados con niveles de azoospermia no ha demostrado alteraciones secundarias, siendo completamente reversible a los niveles previamente obtenidos mediante espermatobioscopia 45 días después de haber terminado el tratamiento.

Hasta la fecha, no existen reportes acerca de estudios en humanos para la protección de la espermatogénesis mediante la inhibición hormonal de la misma con antagonistas GnRH asociados a un antiandrógeno.

Sugerimos que un agonista GnRH (acetato de goserelina), combinado con un antiandrógeno (flutamida), en un estudio clínico para la protección de la espermatogénesis en contra del daño de las drogas citotóxicas resultará un factor de protección importante para disminuir los elevados niveles de azoospermia en estos pacientes.

En México, los tumores de origen testicular germinal ocupan el 3.9% de las neoplasias en el varón, y se reporta como la neoplasia maligna más frecuente entre los hombres de los 15 a 34 años.

En el Hospital de Especialidades Centro Médico de Occidente en 1997 representaron el 2.2%. Este tipo de neoplasia reviste peculiaridades que la hacen especial, ya que por un lado afecta al varón cuando inicia su etapa de producción económica, de crecimiento intelectual y formación familiar; por otro lado, es un modelo de enfermedad maligna curable. El alto índice de pacientes curables se asocia también a un elevado índice de pacientes infértiles. Mediante la protección de la espermatogénesis durante el tratamiento quimioterapéutico y/o radioterapéutico adyuvante, reduciremos los índices de azoospermia que existen como secuela.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico controlado

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con diagnóstico de cáncer germinal de testículo en etapa A del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, que decidan participar voluntariamente en el estudio, una vez que se les expliquen los objetivos del mismo, así como los riesgos y beneficios de los procedimientos a los que se les someterá.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

De inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer germinal de testículo en estadio A.
- Pacientes con cuenta espermática positiva.
- Pacientes que otorguen su consentimiento informado por escrito.

De no inclusión:

- Pacientes en los que no se pueda obtener una muestra de líquido seminal por falta de eyaculación, impotencia, eyaculación retrógrada u otras.
- Enfermedad que contraindique el manejo adyuvante.

De exclusión:

- Pacientes que no acudan a sus citas programadas.

VARIABLES OPERATIVAS

- Espermatobioscopia

Se realizará la cuenta espermática previa al manejo adyuvante y se correlacionará con la cuenta espermática de las mediciones posteriores a la terapia adyuvante y al bloqueo androgénico total (BAT).

PROCEDIMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

Se estudiarán los pacientes que acudan a la consulta externa con diagnóstico de cáncer germinal de testículo, estadificándose y seleccionándose aquellos que se encuentran en etapa A.

Mediante espermatobioscopia se determinará a aquellos que sean candidatos a incluirse en el estudio de investigación, los cuales deberán contar con espermatobioscopia positiva.

Una vez seleccionados y con la carta de consentimiento informado autorizada, se asignarán en forma aleatoria al grupo experimental y de control. Aquellos que se incluyan en el grupo experimental se les realizará el bloqueo androgénico total (BAT) inicial, el cual se realizará mensualmente por dos ocasiones

más. El primer ciclo de quimioterapia se administrará a las tres semanas posteriores al BAT inicial y se repetirá cada 21 días hasta completar los tres ciclos programados.

Se realizarán dos espermatobioscopias de control una a los 45 días después de la suspensión del BAT y la segunda a los 6 meses.

RESULTADOS

Un total de 45 pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo de células germinales fueron captados en la Consulta Externa de Oncología Médica del Hospital de Especialidades Centro Médico de Occidente el periodo comprendido del 01 de abril de 1998 al 01 de noviembre de 1999.

Estadio tumoral en general

Estadio	No. de pacientes	%
A	22	48.8
B II	2	4.4
B III	5	11.1
B III	5	11.1
C	11	24.4
Total	45	100.0

La edad promedio es de 28.17 años, con un rango que varía entre 15 y 57 años. Se diagnosticaron 26 tumores en el testículo derecho y 19 tumores en el izquierdo.

De los 45 pacientes, 20 (44.4%) tienen el diagnóstico de tumor seminomatoso y 25 de ellos (55.5%) son de origen no seminomatoso.

Los estadios tumorales para estos dos tipos histológicos de tumores al momento del diagnóstico y de acuerdo a la clasificación por estadios realizada por Bodden y modificada por Gibb, fueron los siguientes:

Los pacientes con tumores testiculares germinales en estadios A de Bodden y Gibb ya sean seminomatosos o no seminomatosos fueron los incluidos en el protocolo de estudio (*Figuras 1 y 2*).

Se captaron 13 tumores seminomatosos en estadio A, de los cuales 4 (30.7%) de los pacientes no cumplieron los criterios de inclusión:

- 1 paciente con azoospermia por vasectomía
- 3 pacientes con manejo conservador (exclusivamente quirúrgico)
- 11 pacientes fueron aceptados (84.61%).

De los pacientes con tumor no seminomatoso en estadio A se captaron 9 pacientes, de los cuales 7 no reunieron los criterios de inclusión (77.7%) (*Figuras 3 y 4*).

- 7 pacientes fueron manejados en forma conservadora por no contar con marcadores elevados (exclusivamente quirúrgico).
- 2 pacientes fueron aceptados (28.5%).

La edad promedio de los 6 pacientes en grupo experimental es de 34.1 años con un rango de 19 a 59 años y con un tiempo promedio de evolución de la enfermedad, de 6.8 meses y rango de 4 meses a 12 meses. En este grupo todos los pacientes contaron con espermatobioscopia positiva siendo el recuento mayor de espermatozoides de 41,500,000 por mL y la de recuento menor cuantificada en 5,030,000 por mL. De estos pacientes, 4 tumores tuvieron el diagnóstico de seminoma clásico puro y fueron los tratados con radioterapia, los 2 restantes con diagnóstico de tumor no seminomatoso fueron tratados con quimioterapia. A este grupo se le realizó la 2da espermatobioscopia obteniéndose en todas presencia de espermatozoides siendo la diferencia de porcentaje entre la espermatobioscopia inicial y la segunda muestra pos BAT la siguiente (*Figura 5*).

Primera	Segunda	Porcentaje
41,500,000	300,000	0.72%
2,600,000	400,000	6.50%
34,900,000	17,900,000	51.28%
5,030,000	10,500,000	208.00%
39,600,000	400,000	1.01%
10,800,000	1,600,000	9.25%

De este grupo de pacientes uno solo tiene su segunda espermatobioscopia de control la cual se reporta con azoospermia. Llama la atención que el 83.3% de las muestras se reportan con un porcentaje elevado de inmovilidad.

De los pacientes del grupo control el promedio de edad es de 30 años con un rango de 29 a 38 años y con un tiempo promedio de evolución de la enfermedad de 6.4 meses con rango de 6 a 8 meses. Las espermatobioscopias iniciales fueron positivas con un mayor recuento de espermatozoides de 115,000,000 por mL y el menor recuento fue de 8,400,000 por mL. Todos los pacientes tuvieron el diagnóstico de seminoma clásico puro y fueron tratados con radioterapia.

De los pacientes de grupo control sólo 2 de ellos (40%), cuentan con resultado de segunda espermatobioscopia las cuales ambas se encuentran en 0 (cero). Los 3 pacientes restantes se encuentran pendientes de resultado.

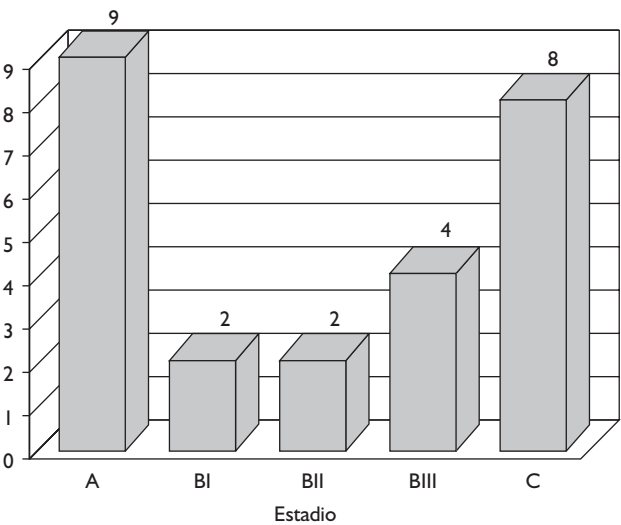


Figura 1. Total de tumores no seminomatosos por estadio.

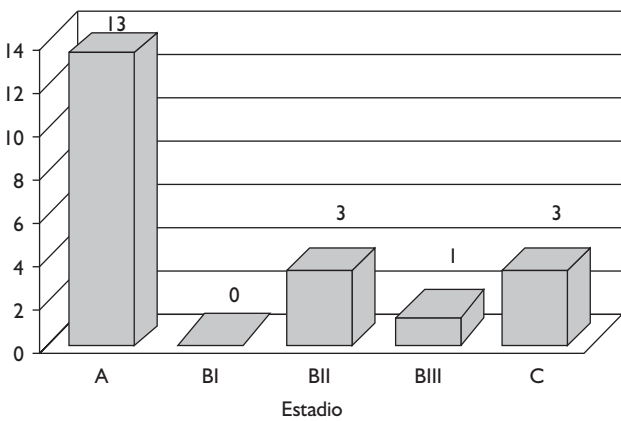


Figura 2. Total de tumores seminomatosos por estadio.

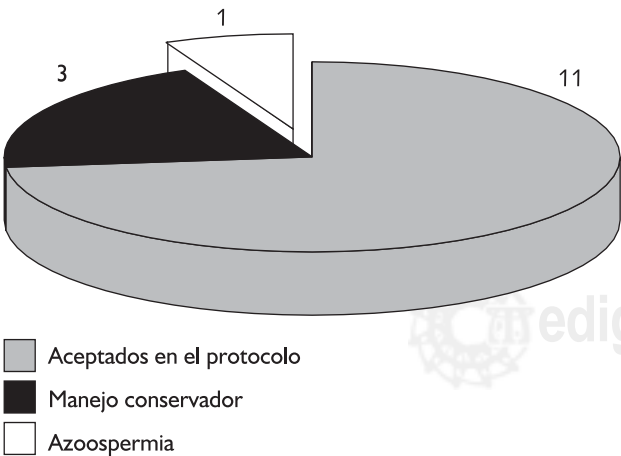


Figura 3. Seminomas estadio A.

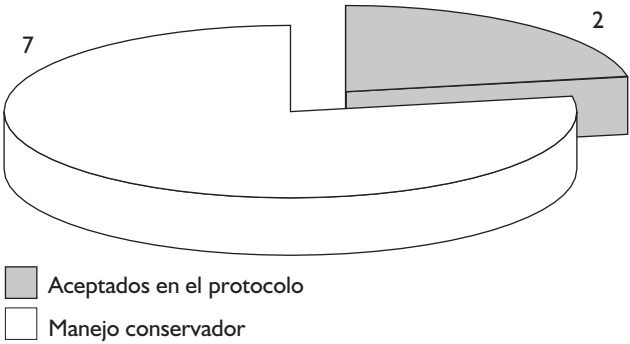


Figura 4. No seminomas en estadio A.

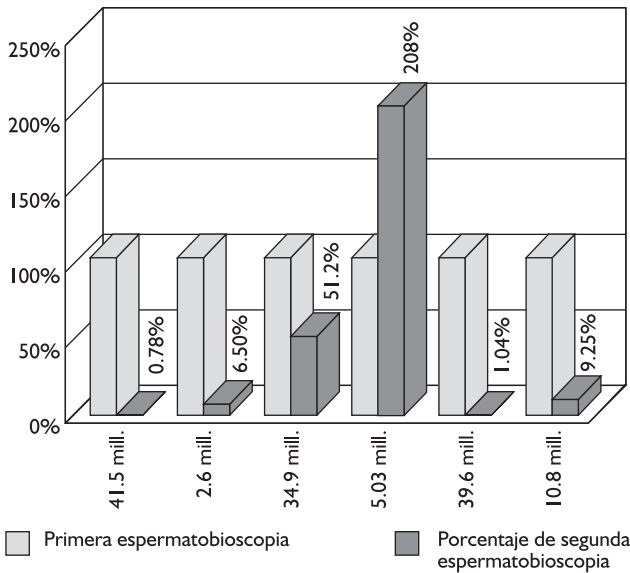


Figura 5. Relación del porcentaje entre primera y segunda espermatobioscopia del grupo experimental.

Primera	Segunda	Porcentaje
17,500,000	Pendiente	
8,400,000	0	0%
12,500,000	0	0%
115,600,000	Pendiente	
110,000,000	Pendiente	

Dos de las muestras pendientes son de pacientes que se encuentran aún en manejo radiante y una más de ellas el paciente no acudió a cita de control. El 100% de los pacientes en este grupo de los que se ha obtenido la segunda muestra, se encuentran con azoospermia.

RECOPILACIÓN DE DATOS

Grupo experimental

Edad	Tiempo de evolución	Esperma- tobioscopia basal	Manejo adyuvante	Primera esperma- tobioscopia	Segunda esperma- tobioscopia	Observaciones
32	4 meses	41,500,000	RT	300,000	0	Vida sexual normal
31	4 meses	2,600,000	RT	400,000	Pendiente	300,000 inmóviles
59	1 año	34,900,000	RT	17,900,000	Pendiente	100% inmóviles
40	4 meses	5,030,000	QT	10,500,000	Pendiente	100% inmóviles
19	6 meses	39,600,000	QT	400,000	Pendiente	300,000 inmóviles
26	11 meses	108,000,000	RT	1,600,000	Pendiente	1,500,000 inmóviles

Grupo control

28	6 Meses	17,500,000	RT	Pendiente	Pendiente	En manejo actual
39	6 Meses	8,400,000	RT	0	Pendiente	Azoospermia
28	6 Meses	12,500,000	RT	0	Pendiente	Azoospermia
26	6 Meses	115,600,000	RT	Pendiente	Pendiente	En manejo actual
29	8 Meses	110,000,000	RT	Pendiente	Pendiente	No acudió a cita

CONCLUSIONES

Los pacientes captados para el estudio aún se encuentran en fase experimental; se observan diferencias entre el grupo de control y el experimental sin embargo, no se puede aplicar aún un análisis estadístico hasta no contar con el total de los datos y realizar el análisis comparativo entre los dos grupos.

El estudio continuará en fase experimental hasta reunir el número de pacientes necesarios para su análisis adecuado.

Realizamos un reporte preliminar de los datos obtenidos desde la aceptación del estudio a la fecha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drasga RE, Einhorn LH, Williams SD, Patel DN. Fertility after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1983; 1: 179-183.
2. Johnson DH, Hainsworth JD, Linde RB, Greco FA. Testicular function following combination chemotherapy with cisplatin, vinblastine and bleomycin. *Med Pediatr Oncol* 1984; 12: 233-238.
3. Bredael JJ, Yugin D, Whitmore WF. Recurrences in surgical stage I nonseminomatous germ cells tumor of the testis. *J Urol* 1983; 130: 476.
4. Berthelsen JG, Skakkebaek NE. Gonadal function in men with testicular cancer. *Fertil Steril* 1983; 39: 68-75.
5. Chapman RM. Gonadal injury resulting from chemotherapy. *Am J Ind Med* 1983; 4: 149-161.
6. Glode LM, Robinson J, Gould SF. Protection from cyclophosphamide induced testicular damage with an analogue of gonadotropin-releasing hormone. *Lancet* 1981; 1: 1132-34.
7. Word JA, Robinson J, Furr BJ, Shalet SM. Protection of spermatogenesis in rats from the cytotoxic procarbazine by the depot formulation of zoladex, a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Cancer Res* 1988; 50: 568-574.
8. Schally AV, Paz-Bouza JL, Korashima T, Gandle B, Sampson M. Partial prevention of procarbazine induced germinal cell aplasia in rats by sequential GnRH antagonist and testosterone administration. *Cancer Res* 1988; 48: 4354-4360.
9. Delic JL, Harwood JR, Stanley JA. Time dependence for the protective effect of androgen from procarbazine, induced damage to rat spermatogenesis. *Cancer Research* 1987; 47: 1344-47.
10. Ward JA, Robinson J, Furr BJA, Shalet SM, Morris IA. Protection of spermatogenesis in rats from the cytotoxic procarbazine by the depot formulation of zoladex. *Cancer Res* 1990; 50: 568-74.
11. Brennemann W, Brensing KA, Leipner N, Boldt I. Attempted protection of spermatogenesis from irradiation in patients with seminoma by a GnRH antagonist. *Clin Invest* 1994; 72: 838-842.
12. Ward JA, Furr BJA, Valcaccin B, Curry B, Bardin CW. Prolonged suppression of rats testis function by a depot formulation of zoladex, a GnRH agonist. *J Androl* 1989; 10: 478-486.
13. Marko K, Gene W, Ilpo H, Marvin L. Rapid protection of spermatogenesis stem cells against procarbazine by treatment with GnRH antagonist an antiandrogen. *Endocrinology* 1995; 136: 2881-88.
14. Marko K, Kimberly D, Elizabeth P et al. Suppression of mouse spermatogenesis by a gonadotropin-releasing hormone antagonist and antiandrogen. *Endocrinology* 1996; 137: 949-955.