

Andrología

Fertilidad y cáncer en el varón: revisión bibliográfica

Male cancer and infertility: a systematic review

Raquel Romero, Jose Luis Gómez-Palomares, Paloma Sánchez, Eleuterio R. Hernández, Elisabetta Ricciarelli.

Clínica de Medicina de la Reproducción y Ginecología "FivMadrid".

Resumen

El objetivo de este estudio es revisar los artículos existentes en la literatura que hacen referencia al efecto de los tratamientos oncológicos y el cáncer per se sobre la fertilidad futura de los varones, con el fin de evaluar si existe una asociación directa entre cáncer, y su tratamiento, e infertilidad. Los tratamientos oncológicos como la radioterapia y la quimioterapia generan azoospermia transitoria o permanente y aumentan el riesgo de aneuploidías espermáticas transitorias, sin embargo, estudios a largo plazo sobre la descendencia no demuestran un mayor riesgo de alteraciones genéticas en niños nacidos por concepción natural o IAC tras radioterapia, quimioterapia o ambas. El éxito de los tratamientos de reproducción asistida (TRA), incluido ICSI, con semen congelado o TESE congelado antes del tratamiento oncológico son comparables a los de pacientes infértiles, incluyendo la tasa de alteraciones genéticas. Los resultados de los TRA, sobre todo en ICSI, con semen fresco o TESE tras el tratamiento oncológico parecen peores que los de los controles, aunque existe controversia en las publicaciones. Son necesarios más estudios para valorar si la realización de ICSI con semen fresco post-tratamiento oncológico, sobrepasando el sistema biológico de control de la concepción natural, impone un mayor riesgo de transmisión de defectos del ADN a la descendencia.

Palabras clave: Cáncer. Varón. Fertilidad. Radioterapia. Quimioterapia.

Summary

The aim of this study is to revise the published articles which refer to oncological treatments and to the effects of cancer per se on men's future fertility in order to evaluate whether a direct association exists between cancer, oncological treatments and infertility. Cancer therapies, such as radiotherapy or chemotherapy, cause temporary or permanent azoospermia and increase the risk of temporary sperm aneuploidies. However, long-term studies on the offspring of cancer survivors born via natural conception or assisted insemination do not show any increase in the incidence of genetic diseases after having undergone oncological treatments. The success rates of the techniques of assisted repro-

Correspondencia: Dr. D. Eleuterio R. Hernández
Clínica de Medicina de la Reproducción y Ginecología
"FivMadrid"
C/ Juan Álvarez de Mendizábal 74
28008 Madrid (España)
e-mail: chagack@hotmail.com

duction (ART), including ICSI, with frozen sperm or TESE, frozen prior to oncological treatments, are comparable with those obtained from a control group of infertile men, including the rate of genetic alterations. The ART results, especially in ICSI, with fresh sperm or TESE after oncological treatments, appear to be worse than in the control group, although there is still controversy in the reports published. Further studies need to be performed to evaluate whether carrying out the ICSI procedure using fresh sperm after oncological treatments, and thereby bypassing the biological control system of natural conception, imposes a greater risk of transmitting DNA defects to the offspring.

Key words: Cancer. Men. Fertility. Radiotherapy. Chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 15% de los varones que son diagnosticados de una enfermedad oncológica tienen menos de 55 años, y el 26% de ellos son menores de 20 años (1).

Los cánceres testiculares, linfáticos o del tejido hematopoyético son las neoplasias más frecuentes entre varones de 15 a 35 años, siendo la mayoría curables (2-11). Alrededor de 24000 nuevos casos de cáncer testicular son diagnosticados cada año en Europa (1). Un reciente estudio documenta el continuo incremento de la incidencia de este tipo de cáncer en 12 países europeos y la disminución de su mortalidad (1). El seminoma es el cáncer más común entre varones de 20 a 40 años, siendo el 52% del total de los cánceres testiculares. La supervivencia libre de enfermedad a los 10 años es mayor del 98% (2-11).

En la actualidad, un gran porcentaje de estos pacientes serán tratados con quimioterapia, cirugía, radiación o una combinación de varias de estas terapias. Los efectos secundarios de los tratamientos antineoplásicos son diversos, e influyen de forma temporal o permanente en la fertilidad. Debido a su edad, es de prever que estos varones se planteen preguntas sobre su fertilidad futura y de cómo ésta puede verse afectada no sólo por la propia enfermedad en sí, sino también por su tratamiento. Además se debe valorar el riesgo de transmisión a la futura descendencia de alteraciones genéticas inducidas como consecuencia de los tratamientos oncológicos.

El objetivo de este estudio es revisar la bibliografía disponible referente al efecto de los tratamientos oncológicos y del cáncer *per se*, sobre la fertilidad futura de los varones, evaluando el pronóstico de las técnicas de reproducción asistida (TRA) y la posible transmisión de alteraciones genéticas inducidas por el tratamiento.

ALTERACIONES ASOCIADAS AL CÁNCER *PER SE*

Producción espermática

Independientemente de su origen y tipo, el cáncer

puede afectar a la calidad del semen y ser la causa de infertilidad temporal (6-12). El 75% de los pacientes con tumores de células germinales testiculares presentan una disminución de la espermatogénesis en el momento del diagnóstico (7). Entre las causas que potencialmente pueden provocar un defecto preexistente en la espermatogénesis, se encuentran: la criptorquidia, la producción hormonal tumoral, anticuerpos antiespermatozoides, la neoplasia contralateral y el estrés generalizado asociado a la enfermedad (7). Este mismo autor (7), en su estudio valora también la influencia de las características del paciente (hábitos, patología, etc) sobre la subfertilidad, y observo que no existen diferencias significativas entre el tipo histológico del tumor y criptorquidia previa u otras alteraciones genitales. En cambio, sí hubo diferencias significativas en cuanto a estilo de vida (alcohol, tabaco) y profesión (exposición a agentes químicos).

Existe bibliografía que sugiere que las alteraciones del semen y el cáncer testicular están relacionados (7, 12, 13). Sin embargo, estos mismos estudios no son capaces de determinar si la neoplasia es la que genera infertilidad, o si son las alteraciones graves del semen las que constituyen un factor de riesgo en sí mismo para desarrollar cáncer testicular.

Skakkebaek et al (14) han propuesto una nueva hipótesis conocida como *síndrome de disgenesia testicular*. Estos autores sugieren que la criptorquidia, las hipospadias, la mala calidad del semen y los cánceres testiculares son consecuencia de una disgenesia testicular desarrollada in útero. Según la teoría del síndrome de disgenesia testicular, una mala calidad seminal se podría asociar a un aumento del riesgo de desarrollar cáncer testicular, ya que tendrían origen similar. Es más, la presencia de azoospermia y oligozoospermia severa es relativamente frecuente en pacientes con cáncer testicular y linfoma (7, 10, 15-17) y las posibles causas serían las alteraciones del desarrollo urogenital, la disfunción endocrina primaria o la presencia de patología en el testículo contralateral (atrofia, carcinoma in situ) (1).

En el año 2003 Schrader y colaboradores (17) intro-

dujeron el concepto de onco-TESE, en el que se aconseja la biopsia testicular previa al inicio de los tratamientos oncológicos para preservar la fertilidad en casos de azoospermia. La realización de esta biopsia testicular no retrasó, en ningún caso, el inicio del tratamiento oncológico. La ICSI asociada al TESE congelado les da a los pacientes azoospermicos la posibilidad de conseguir hijos usando sus propios gametos (10,16).

Efecto sobre el DNA espermático

Varios estudios han demostrado que el cáncer no aumenta por sí mismo el riesgo de alteraciones genéticas en la descendencia (11, 18, 19) a pesar de que la quimioterapia y la radioterapia aumentan la fragmentación del DNA espermático (12, 20). Sin embargo, no se ha tenido en cuenta el potencial daño que el cáncer puede tener en la integridad del DNA.

Meseguer y colaboradores (12), determinaron el porcentaje de espermatozoides con fragmentación de DNA en pacientes con cáncer previo a cirugía, quimioterapia o radioterapia y los compararon con varones infértiles (sometidos a TRA) y con donantes de semen. Encontraron que el aumento de fragmentación del DNA espermático en pacientes con cáncer, independientemente del origen, es comparable al encontrado en pacientes infértiles. Sin embargo, hubo diferencias estadísticamente significativas cuando compararon ambos grupos (cáncer e infértiles) con el de donantes de semen, en el que la fragmentación de DNA es estadísticamente menor. Por lo tanto, la presencia de cáncer, independientemente del origen, afecta a la calidad del semen y podría ser causa de infertilidad temporal. Esta correlación también ha sido observada por otros autores (11, 20, 21).

El efecto sobre la calidad del semen, que se produce tras la congelación del mismo, en pacientes con cáncer, es comparable al efecto producido sobre el semen de individuos sanos. Siendo independiente este efecto del tipo y estadio tumoral y de la calidad del semen (9).

La utilización de semen congelado pretratamiento en ciclos de ICSI en pacientes con cáncer, independientemente del tipo de cáncer, tiene un pronóstico comparable a del varones infértiles sin cáncer, tanto en cuanto al pronóstico de éxito de la técnica, como a la posibilidad de alteraciones genéticas en la descendencia (8, 9, 12, 15, 18, 20-23).

EFFECTO DE LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS SOBRE EL SEMEN

Efectos sobre los parámetros de calidad del semen

En algunos pacientes el éxito del tratamiento oncológico consigue recuperar la espermatogénesis eli-

minando la azoospermia inducida por factores relacionados con el tumor. Sin embargo, el tratamiento oncológico *per se* induce una importante toxicidad gonadal, pudiendo destruir en algunos casos la espermatogonias tipo A, causando una infertilidad irreversible (9).

La radioterapia incluye dos tipos de radiación: la electromagnética (rayos X) y la corpuscular (electrones). Ambos tipos de radiación dañan la fertilidad masculina, debido a que los testículos son órganos superficiales. La radiación testicular directa se asocia constantemente a azoospermia. Dosis de radiación entre 0.35-20 Gy suelen ser reversible, pero si se sobrepasan los 20 Gy el daño testicular será probablemente irreversible. En la mayoría de los casos, se consigue una recuperación espontánea de la espermatogénesis en el plazo de 1 año, pero esta recuperación es impredecible y variable en el tiempo (9, 11).

La espermioxicidad de la quimioterapia está en función del tipo de fármacos, la asociación de agentes, la dosis total, la duración del tratamiento, así como la sensibilidad individual (11). Después de la quimioterapia, casi todos los pacientes muestran azoospermia temporal o permanente. En el caso de que sea temporal, la espermatogénesis se resuelve en un 50% de los casos a los 2 años, y en un 80% a los 5 años (9, 20).

Incluso los varones en los que la espermatogénesis continúa tras el tratamiento, la producción está generalmente comprometida, con reducción del volumen del eyaculado, de la concentración, movilidad y proporción de formas normales de los espermatozoides. Sólo un tercio de los supervivientes de cáncer presentan los criterios de semen normozoospermico, definidos por la OMS (11).

Efectos sobre la integridad del ADN espermático

Hay una gran controversia acerca del efecto de los tratamientos del cáncer sobre la integridad del ADN espermático. Los escasos datos disponibles no sugieren un aumento de alteraciones genéticas en la descendencia de pacientes que durante la quimioterapia consiguieron una gestación (24). Sin embargo estudios citogenéticos indican que la radioterapia y la quimioterapia pueden inducir alteraciones cromosómicas causando mutaciones de novo (20, 24, 25); por lo que no se aconseja criopreservar semen durante los tratamientos (8, 24). Por tanto, es fundamental congelar semen previamente a la radioterapia y/o quimioterapia y usar anticoncepción durante al menos un año tras el fin del tratamiento (7, 8, 16, 18, 20-23, 26-28).

Existe abundante bibliografía sobre el efecto de la radiación en el genoma de mamíferos. Análisis de

minisatélites (secuencias de ADN repetidas en tandem) de ADN murino indican que dosis de radiación entre 0,5 y 3 Gy aumentan la frecuencia de mutación de la línea germinal, siendo especialmente radio-sensibles la espermatogonias en fase pre-meiótica (29, 30). Estudios de minisatélites en los hijos supervivientes de la bomba de Hiroshima y Nagasaki (31, 32) y entre los descendientes de habitantes de Belarus (contaminado por el accidente nuclear de Chernobyl), ha demostrado evidencia de inducción de mutagenicidad por radiación pero solamente en los habitantes de Belarus (33, 34). Sin embargo May et al (25) estudió la frecuencia de mutación de minisatélites en el semen de 3 pacientes tras someterse a radioterapia. Y no encontró diferencias significativas en el ADN de células espermáticas irradiadas en fase pre-meiótica, meiótica y post-meiótica con células espermáticas no irradiadas.

Estos resultados contrastan con los datos obtenidos en el estudio Belarus, pero son consistentes con el resto. Es posible que esta disparidad se deba a que las comparaciones entre estudios son limitadas, ya que existen diferencias en dosis, duración y tipo de radiación expuesta. Es posible que la aparente ausencia de inducción de mutación de minisatélites esté relacionada con el tiempo de exposición. La extrapolación de modelos animales es limitada debido a que, según parece, los humanos son menos sensibles a los efectos mutagénicos de la radiación (35).

Se ha descrito la inducción de aneuploidías espermáticas transitorias tras radioterapia y quimioterapia (36). Sin embargo, Thomas et al (37) no detecta aumento de la tasa de aneuploidías espermáticas tras el tratamiento del cáncer en 14 pacientes con tumor de células germinales testicular y 14 con linfoma, registrado entre 7 meses y 7 años tras el fin del tratamiento de radioterapia, quimioterapia o ambos.

Thompson et al (11), estudiaron la integridad del ADN espermático en 33 supervivientes de cáncer en la infancia, encontrando que no existen diferencias significativas en la integridad del ADN espermático entre supervivientes de cáncer no azoospermicos y el grupo control. Este estudio concluye que aunque los criterios de calidad del semen están frecuentemente alterados en los supervivientes de cáncer en la infancia, la producción espermática no presenta un aumento del daño del ADN, por lo que aporta seguridad para el uso de ICSI. En este artículo no se informa del tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento oncológico hasta la valoración de las muestras de semen.

Respecto a la integridad del ADN espermático mediante el análisis del índice de fragmentación del

ADN (IFD) en pacientes con cáncer de testículo tras cirugía, radioterapia y quimioterapia, no se han encontrado diferencias significativas en el IFD de los pacientes que se han sometido únicamente a cirugía comparada con los controles. La radioterapia induce un incremento transitorio del IFD que se normaliza entre tres y cinco años después (20). En pacientes con cáncer testicular y linfoma Hodgkin antes y después de la quimioterapia se observó un incremento del IFD espermático durante al menos 2 años (21).

Aunque el impacto que tiene un elevado IFD sobre la fertilidad es controvertido, los datos existentes indican que un IFD >27% disminuye la posibilidad de fecundación *in vivo*, ya sea por concepción natural o por IAC. Por lo que la ICSI parece la forma más eficaz de conseguir una gestación (38). Un IFD >27%, se presenta en el 38% de los pacientes normozoospermicos tras un año o más post-radioterapia, comparado con el 8% de los controles normozoospermicos no radiados (20); siendo similar a lo que ocurre en pacientes tratados con quimioterapia (21). Todo ello indica que ambos tratamientos inducen una disminución de la fecundación *in vivo* a pesar de la concentración normal de espermatozoides.

A pesar de que existe evidencia de que la quimioterapia con agentes alquilantes y la radioterapia, principalmente la radioterapia que abarque un campo por debajo del diafragma y por encima de las rodillas, puede incrementar la frecuencia de alteraciones cromosómicas del semen (20, 21, 39, 40), los datos epidemiológicos de niños, adolescentes y adultos supervivientes de cáncer sugieren que la descendencia concebida años después no tiene mayor riesgo de alteraciones genéticas ni de cáncer en la descendencia que el grupo control (16, 35, 41-45). Sin embargo, estos estudios se basaron en niños nacidos por concepción natural, por lo que existe la preocupación de que la ICSI, sobrepasando el sistema biológico de control de la concepción natural, imponga un riesgo de transmisión de defectos del ADN.

Gracias a las técnicas para detectar la integridad del ADN espermático se ha demostrado que varones con subfertilidad y alteraciones de la calidad del semen presentan una mayor tasa de daño del ADN espermático. Es conocido que los espermatozoides con ADN dañado son capaces de conseguir fecundación gracias a la ICSI, y que este daño del DNA no es detectable en los primeros días de vida embrionaria (11). Sin embargo existe evidencia de la seguridad de la ICSI de varones con alteraciones de la espermatogénesis no relacionadas con el tratamiento del cáncer, y esta evidencia es altamente tranquilizadora con respecto a la salud de la descendencia. Aún así, el efecto

sobre la descendencia del daño iatrogénico del DNA inducido por los tratamientos del cáncer aún es desconocido (20).

Utilización de semen fresco o TESE en pacientes supervivientes de cáncer

Existen escasas series de casos en los que se ha utilizado semen fresco o biopsia testicular (TESE) en pacientes con cáncer curado tras el tratamiento.

Tournaye (24) estudió 3 pacientes sometidos a ICSI con semen fresco post-tratamiento y 10 pacientes sometidos a TESE por azoospermia post-tratamiento y aunque la tasa de fecundación y división embrionaria eran aceptables, después de transferir 33 embriones no consiguió implantación alguna. Dado el escaso número de casos, es difícil llegar a conclusiones definitivas. Además Tournaye no informa del tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento oncológico hasta la utilización de semen fresco o TESE. Este dato es importante a la hora de tomar decisiones en clínica acerca de la elección del semen fresco o congelado previo al tratamiento, si lo hubiera. Sin embargo en otro estudio en el que si se consideró el tiempo el tiempo transcurrido tras la finalización del tratamiento oncológico y ICSI, los resultados totales en cuanto a gestaciones son comparables a los de los varones infértiles (15).

Respecto a la TESE en varones azoospermicos supervivientes de cáncer, al menos tres años después de la finalización del tratamiento, Szucs et al (46) demostraron que con esta técnica se obtiene muestras válidas para ICSI con la misma probabilidad que en varones sin antecedentes de cáncer.

Ginsburg et al (19) realiza ciclos de FIV-ICSI en varones supervivientes del cáncer con infertilidad tras el tratamiento oncológico: 11 ciclos usando semen congelado previo al tratamiento y 24 ciclos usando semen fresco tras el tratamiento, no indica cuánto tiempo ha transcurrido desde la finalización del mismo. Ginsburg no encuentra diferencias significativas en la tasa de gestación usando semen congelado previo al tratamiento o semen fresco tras el tratamiento. Además, no detectó anomalías congénitas en ningún niño nacido.

Garrido et al (27) realizaron TESE a 12 pacientes con azoospermia secundaria a tratamiento oncológico, al menos 4 años después de la finalización del tratamiento. El 41% de los TESE presentaron espermatozoides válidos para ICSI. Se realizaron 12 ciclos de ICSI consiguiendo una tasa de fecundación del 52% y una sola gestación. Garrido concluye que es posible conseguir gestación en estos casos, aunque la tasa de fecundación, el número de ciclos sin transferencia,

las gestaciones clínicas y la tasa de niño en casa es peor que las esperadas en pacientes vasectomizados sometidos a TESE.

CONCLUSIONES

Existe asociación entre cáncer e infertilidad.

Los resultados de las TRA, incluido ICSI, con semen o TESE congelado pre-tratamiento son comparables a los de pacientes infértiles, incluyendo la tasa de alteraciones genéticas.

La radioterapia y la quimioterapia generan azoospermia transitoria o permanente y aumentan el riesgo de aneuploidías espermáticas transitorias.

Estudios a largo plazo sobre la descendencia no demuestran mayor riesgo de alteraciones genéticas en niños nacidos por concepción natural o IAC tras radioterapia, quimioterapia o ambas.

Los resultados de las TRA, incluido ICSI, con semen fresco o TESE tras el tratamiento parecen peores que los de los controles, aunque existe controversia en las publicaciones. Es difícil extraer conclusiones definitivas debido al escaso número de casos.

Son necesarios más estudios para valorar si la ICSI, sobrepasando el sistema biológico de control de la concepción natural, impone un mayor riesgo de transmisión de defectos en el DNA, usando semen fresco post-tratamiento.

ABORDAJE EN CONSULTA

Los pacientes deben ser informados acerca de la criopreservación de semen, y ofrecerles la posibilidad de hacerlo, preferiblemente antes de la orquiectomía.

Los pacientes con oligozoospermia severa, azoospermia o aspermia deben ser informados acerca de la opción de TESE. En ambos casos los pacientes deben leer, comprender y firmar un consentimiento informado. Con éste permitirían, en caso de fallecimiento y según la legislación vigente, el uso del semen o TESE congelado para fines reproductivos en los 6 meses posteriores al exitus.

Es aconsejable usar anticoncepción, al menos un año tras el fin del tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia.

Si se consigue gestación espontánea tras un tratamiento oncológico, la descendencia no presenta un mayor riesgo de alteraciones genéticas.

El semen o TESE congelado previo al tratamiento puede utilizarse sin riesgo y con el mismo pronóstico en las técnicas de reproducción asistida.

El semen fresco post-tratamiento puede utilizarse

sin riesgo en IAC, pero aún debe valorarse su uso para ICSI, aunque entre dos o tres años tras el fin del tratamiento remiten las alteraciones producidas por los mismos, en cuyo caso podría utilizarse a la espera de más resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW and ACCIS Scientific Committee:** Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet*, 2004; 364: 2097-2105.
2. **American Cancer Society.** Cancer facts and figures: American Cancer Society statistics. (www.cancer.org/docroot/STT/content/STT_1X_cancerFacts_Figures_2002.asp) 2002: 5-18.
3. **F. Bray L, Richiardi A, Ekblom E, Pukkala M, Cunin-kova and H. Møller:** Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer*, 2006; 118: 3099-3111.
4. **Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM:** Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. Lyon, France: IARC Press. IARC Cancer Base No. 5, 2001.
5. **Parkin DM, Bray F, Ferlay J and Pisani P:** Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005; 55: 74-108.
6. **Trottmann M, Becker AJ, Stadler T, Straub J, Soljanik I, Schlenker B, Stief CG:** Semen Quality in Men with Malignant Diseases before and after Therapy and the Role of Cryopreservation. *European Urology*, 2007; 52(2): 355-367.
7. **Spermon JR, Kiemeny LA, Meuleman EJ, Ramos L, Wetzels AM, Witjes JA:** Fertility in men with testicular germ cell tumors. *Fertil Steril*, 2003; 79(3): 1543-9.
8. **Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, Mascha E:** Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril*, 2004; 81(2): 342-8.
9. **Colpi GM, Contalbi GF, Nerva F, Sagone P, Piediferro G:** Testicular function following chemo-radiotherapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004; 113(1): 2-6.
10. **Descombe L, Chauleur C, Gentil-Perret A, Aknin-Seifer I, Tostain J, Lévy R:** Testicular sperm extraction in a single cancerous testicle in patients with azoospermia: A case report. *Fertil Steril*, 2008; 90(2): 443-4.
11. **Thomson A, Campbell A, Irvine S, Anderson R, Kelnar CJK, Hamish W, Wallace B:** Semen quality and spermatozoal DNA integrity in survivors of childhood cancer: a case-control study. *Lancet*, 2002; 360(9330): 361-7.
12. **Meseguer M, Santiso R, Garrido N, Fernandez JL:** The effect of cancer on sperm DNA fragmentation as measured by sperm chromatin dispersion test. *Fertil Steril*, 2008; 90(1): 225-7.
13. **Kanto S, Takahashi K, Maehara I, Fukuzaki A, Kyo-no K, Arai Y:** Incidental testicular cancers that subsequently developed in oligozoospermic an azoospermic patients: report on three cases. *Fertil Steril*, 2007; 88(5): 1374-6.
14. **Skakkeback NE, Meyts ER, Main KM:** Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*, 2001; 16(5): 972-8.
15. **Chra I, Ventruba P, Zakova J, Huser M, Kubesoba B, Hudecek R, et al:** Survival and fertility treatment in male cancer patients after sperm banking. *Fertil Steril*, 2008 Jun, en prensa.
16. **Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al:** European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG). *European Urology*, 2008; 53(3): 478-496.
17. **Schrader M, Müller M, Sofikitis N, Straub B, Kraus e H, Schotak M, Miller K:** Onco-TESE: Testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy - New guidelines. *Urology*, 2003; 61: 421-425.
18. **Revel A, Haimov-Kochman R, Porat A, Lewin A, Simon A, Laufer N, Gino H, Meirou D:** In vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection success rates with cryopreserved sperm from patients with malignant disease. *Fertil Steril*, 2005; 84(1): 118-22.
19. **Ginsburg ES, Yanushpolsky EH, Jackson KV:** In vitro fertilization for cancer patients and survivors. *Fertil Steril*, 2001; 75(4): 705-10.
20. **Ståhl O, Eberhard J, Jepson K, Spano M, Cwikiel M, Cavallin-Ståhl E, et al:** Sperm DNA integrity in testicular cancer patients. *Hum Reprod*, 2006; 21(12): 3199-205.
21. **Chan P, O'Flaherty C, Hales B, Robaire B:** Prospective longitudinal analysis of the impact of cancer and chemotherapy on male reproductive health. *J Urol*, 2008; 179(4): 657-8.
22. **Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, Mascha E:** Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril*, 2004; 81(2): 342-8.

23. **Meseguer M, Molina N, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A, Garrido N:** Sperm cryopreservation in oncological patients: a 14-year follow-up study. *Fertil Steril*, 2006; 85(3): 640-5.
24. **Tournaye H:** Storing reproduction for oncological patients: some points for discussion. *Mol Cell Endocrinol*, 2000; 169(1-2): 133-6.
25. **May CA, Tamaki K, Neumann R, Wilson G, Zagars G, Pollack A, et al.:** Minisatellite mutation frequency in human sperm following radiotherapy. *Mutat Res*, 2000; 453(1): 67-75.
26. **Notrica J, Kanzepolsky L, Divita A, Neuspiller F, Polak de Fried E.:** A healthy female born after ICSI of a cryopreserved oocyte and cryopreserved spermatozoa banked prior to radiotherapy in a patient with a seminoma: A case report. *Fertil Steril*, 2003; 80(S3): 149.
27. **Garrido N, Meseguer M, Gil-Salom M, Simon C, Remohí J, Pellicer A.:** Testicular sperm extraction (TESE) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) results in secondary azoospermic patients after chemotherapy. *Fertil Steril*, 2002; 78(S1): S189-190.
28. **Dubey P, Wilson G, Mathur KK, Hagemester FB, Fuller LM, Ha CS, Cox JD, Meistrich ML.:** Recovery of sperm production following radiation therapy for Hodgkin's disease after induction chemotherapy with mitoxantrone, vincristine, vinblastine and prednisone (NOVP). *Int J Rad Onc Biol Phys*, 2000; 46(3): 609-617.
29. **Dubrova YE, Plumb M, Brown J, Fennelly J, Bois P, Goodhead D, Jeffreys AJ.:** Stage specificity, dose response, and doubling dose for mouse minisatellite germ-line mutation induced by acute radiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95(11): 6251-5.
30. **Dubrova YE, Plumb M, Brown J, Jeffreys AJ.:** Radiation-induced germline instability at minisatellite loci. *Int J Radiat Biol*, 1998; 74(6): 689-96.
31. **Kodaira M, Satoh C, Hiyama K, Toyama K.:** Lack of effects of atomic bomb radiation on genetic instability of tandem-repetitive elements in human germ cells. *Am J Hum Genet*, 1995; 57(6): 1275-83.
32. **Satoh C, Kodaira M.:** Effects of radiation on children. *Nature*, 1996; 383(6597): 226.
33. **Dubrova YE, Nesterov VN, Krouchinsky NG, Ostapenko VA, Neumann R, Neil DL, et al.:** Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident. *Nature*, 1996; 380: 683-6.
34. **Dubrova YE, Nesterov VN, Krouchinsky NG, Ostapenko VA, Vergnaud G, Giraudeau F, et al.:** Further evidence for elevated human minisatellite mutation rate in Belarus eight years after the Chernobyl accident. *Mutat Res*, 1997; 381(2): 267-78.
35. **Byrne J, Rasmussen SA, Steinhom SC, Connelly RR, Myers MH, Lynch CF, et al.:** Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet*, 1999; 62(1): 45-52.
36. **Frias S, Van Hummelen P, Meistrich M, Lowe X, Hagemester FB, Shelby MD, et al.:** NOVP chemotherapy for Hodgkin's disease transiently induces sperm aneuploidies associated with the major clinical aneuploidy syndromes involving chromosomes X, Y, 18 and 21. *Cancer Res*. 2003 Jan 1; 63(1): 44-51.
37. **Thomas C, Cans S, Pelletier R, De Robertis C, Hazzouri M, Sele B, Rousseaux S, Hennebiq S.:** No long-term increase in sperm aneuploidy rates after anticancer therapy: sperm fluorescence in situ hybridization analysis in 26 patients treated for testicular cancer or lymphoma. *Clin Cancer Res*, 2004; 40(19): 6535-43.
38. **Bungum M, Humaidan P, Sapno M, Jepson K, Bungum L, Giwercman A.:** The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI. *Hum Reprod*, 2004; 19(6): 1401-8.
39. **Martin RH, Rademaker A, Hildebrand K, Barnes M, Arthur K, Ringrose T, et al.:** A comparison of chromosomal aberrations induced by in vivo radiotherapy in human sperm and lymphocytes. *Mutat Res*, 1989 May; 226(1): 21-30.
40. **Martin RH, Hildebrand K, Yamamoto J, Rademaker A, Barnes M, Douglas G, et al.:** An increased frequency of human sperm chromosomal abnormalities after radiotherapy. *Mutat Res*, 1986; 174(3): 219-25.
41. **Dodds L, Marrett DL, Tomkins DJ, Green B, Sherman G.:** Case-control study of congenital anomalies in children of cancer patients. *BMJ*, 1993; 307(6897): 164-8.
42. **Meistrich ML, Byrne J.:** Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer treated with potentially mutagenic therapies. *Am J Hum Genet*, 2002; 70(4): 1069-71.
43. **Senturia YD, Peckham CS.:** Children fathered by men treated with chemotherapy for testicular cancer. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 1990; 26(4): 429-432.
44. **van der Kolk BM, Mulder NH, Mantingh A, van den Berg E, Schraffordt-Koops H, de Vries EGE, Willemse PHB, Sleijfer DTh.:** Children born after their fathers had been treated with chemotherapy for testicular cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1990; 34(1-2): 167-170.
45. **Babosa M, Baki M, Bodrogi I, Gundy S.:** A study of children, fathered by men treated for testicular cancer, conceived before, during, and after chemotherapy. *Med Pediatr Oncol*, 1994; 22(1): 33-8.
46. **Szucs M, Bodnar B, Toth G, Toth C.:** Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) after testicular cancer treatment. *Eur Uro Sup* 3, 2004; 2: 136.