



Departamento de
Histología y Embriología

"IMPACTO DE LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS EN LA FERTILIDAD MASCULINA"

En pacientes que criopreservaron muestras de semen en el Banco Reprovita.

Ciclo de Metodología Científica II
-2022 -
Grupo 86

Autores: Matilde Aguilera ¹, Maria Belén Costantini ¹, Sofía Lasserre ¹, Santiago Oliveri ¹, Macarena Ordás ¹, Agustina Ramonde ¹, Dra. Dana Kimelman ^{2,3}, Dra. Rossana Sapiro ⁴.

¹ Ciclo de Metodología Científica II 2022-Facultad de Medicina Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

² Policlínica de Oncofertilidad, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.

³ Clínica Ginecotológica B, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

⁴ Departamento de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Resumen	pág. 2
2. Introducción	pág. 4
3. Marco Teórico	pág. 5
4. Objetivos	pág. 6
5. Metodología	pág. 7
6. Resultados	pág. 8
7. Discusión	pág. 15
8. Conclusión	pág. 17
9. Agradecimientos	pág. 17
10. Bibliografía	pág. 18
11. Anexos	pág. 19

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Figura 1 - Flujograma, reclutamiento de los participantes del estudio	pág. 8
2. Figura 2 - Departamento de procedencia de los encuestados	pág. 9
3. Figura 3 - Tipos de cáncer.....	pág.10
4. Figura 4 - Edad de los encuestados al momento del diagnóstico	pág. 10
5. Figura 5 - Tratamiento oncológico recibido	pág. 11
6. Figura 6 - Embarazo espontáneo obtenido luego del tratamiento	pág. 12
7. Figura 7- Embarazos espontáneos durante el período de acuerdo al tipo de tratamiento oncológico recibido	pág. 13
8. Figura 8 - Representación gráfica del porcentaje de embarazos espontáneos y el tipo de cáncer.....	pág. 14
9. Tabla 1 - Relación entre tipo de tratamiento oncológico y embarazos espontáneos	pág. 13
10. Tabla 2 - Relación entre tipo de cáncer y embarazos espontáneos.....	pág. 14

RESUMEN

Introducción: Los avances en los tratamientos oncológicos han logrado un marcado aumento en las tasas de supervivencia. El impacto de los mismos en la fertilidad es un aspecto muy importante en la calidad de vida de los sobrevivientes. Este estudio tiene como objetivo evaluar cuántos varones que realizaron criopreservación de muestras de semen en Uruguay, lograron concretar su deseo reproductivo posterior al tratamiento oncológico e indagar sobre el asesoramiento en oncofertilidad recibido por los pacientes.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo, observacional y transversal. Se realizaron encuestas a quienes criopreservaron muestras de semen en el banco de Reprovita.

Resultados: Se entrevistaron 102 participantes. De ellos, el 62,7% tuvo cáncer de testículo, 48% tenían entre 20 y 29 años al momento del diagnóstico y 45% recibió tratamiento quirúrgico y quimioterapia. Acerca del asesoramiento reproductivo, 80,3% lo recibió por parte del médico tratante; y 83,3% consideró que el asesoramiento fue oportuno.

En relación a la fertilidad previa al tratamiento oncológico, 90,1% de los participantes no tenían hijos. Luego del tratamiento, 49% intentó embarazo espontáneo.

De quienes intentaron, 64% lo logró y 36% no lo logró. En cuanto al uso de las muestras, de quienes no lograron embarazo espontáneo 42% utilizó las muestras criopreservadas, obteniendo un embarazo exitoso en un 45,4%.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio pudieron lograr un embarazo espontáneo. Debido al tamaño de la muestra estudiada no es posible concluir si hubo una relación entre el tipo de cáncer o el tratamiento recibido y las tasas de embarazo espontáneo. Para poder evaluar objetivamente la población de pacientes oncológicos jóvenes en general se necesitaría una muestra mayor que incluya a los pacientes que no llegaron a criopreservar.

Palabras clave: oncofertilidad; criopreservación; infertilidad masculina; cáncer; oncoterapia.

ABSTRACT

Introduction: Advances in cancer treatments have increased survival rates. However these saving life therapies may affect patients fertility and impact directly on their quality of life. The purpose of this study is to evaluate the fertility status of Uruguayan male cancer patients survivors who have gone through sperm freezing; as well as to assess onco-fertility counseling received by these patients.

Materials and Methods: This is a descriptive, observational and transversal study. Surveys were made to cancer survivors who cryopreserved sperm in “Reprovita Lab and Bank” which is the only sperm bank in this country.

Results: 102 participants were interviewed. Among them, 62.7% had testicular cancer, 48% were between 20 to 29 years old when they were diagnosed and 45% received surgical treatment and chemotherapy. About oncofertility counseling, 80.3% were informed about reproductive risks by their doctor; and 83.3% considered the counseling appropriate.

90.1% of the participants did not have children before diagnosis. After the treatment, 49% tried spontaneous conception. Among participants who tried spontaneous conception, 64% were successful, and 36% were not. Finally, the patients who didn't achieve spontaneous conception 42% used their cryopreserved samples, and 45.4% achieved pregnancy through assisted reproductive technology..

Conclusions: Most of the patients who cryopreserved semen samples were able to achieve spontaneous pregnancy. Due to the small sample studied, it is not possible to conclude whether there is a relation between type of cancer or cancer treatment and spontaneous pregnancy rates. To be able to evaluate objectively the whole population of young oncologic patients, a larger sample would be needed, and it also would be good to compare with cancer survivors that did not pursue sperm cryopreservation.

Key words: oncofertility; cryopreservation; male infertility; cancer; oncotherapy.

INTRODUCCIÓN

Con el avance de los tratamientos oncológicos, se ha logrado un aumento de la supervivencia en este grupo de pacientes. Sin embargo, dichos tratamientos pueden tener efectos adversos a largo plazo que impactan negativamente en la calidad de vida de los sobrevivientes. Uno de los efectos adversos con mayor impacto en la calidad de vida es la potencial pérdida de la capacidad reproductiva o infertilidad. Esto se hace aún más relevante en pacientes jóvenes que aún no concretaron su deseo reproductivo.

Los tratamientos oncológicos tienen diferentes grados de gonadotoxicidad, determinados por la droga que se utiliza, la dosis que se emplea y la edad del paciente que la recibe.¹

Para intentar prevenir la infertilidad posterior a los tratamientos, se han diseñado estrategias para la preservación o protección de la fertilidad como lo es la criopreservación de gametos y embriones entre otras. Las sociedades científicas internacionales a través de sus guías clínicas^{2,3}, recomiendan el asesoramiento temprano de estos pacientes (durante la planificación del tratamiento oncoespecífico) y aconsejan que se ofrezca la criopreservación de gametos cuando esto sea posible. En Uruguay, los médicos se basan en las guías de las sociedades científicas internacionales a la hora de brindar asesoramiento a pacientes oncológicos jóvenes, sin embargo hasta el momento no existen guías ni estudios nacionales que evalúen las tasas de éxito de las estrategias de preservación de fertilidad o la utilización de las mismas.

Se trata de un estudio observacional cuyo objetivo es indagar sobre la fertilidad de los varones sobrevivientes de enfermedades oncológicas que realizaron criopreservación de muestras de semen en Uruguay. Para ello se realizaron encuestas a quienes criopreservaron sus muestras en el Banco de Gametos Masculinos del laboratorio Reprovita. Dado que es el único banco de semen del país, este trabajo permite evaluar toda la población de pacientes que preservaron dichas muestras y que aceptaron participar en este estudio.

Ya que no hay registro de investigaciones previas realizadas en Uruguay, proveer información sobre el impacto de los tratamientos oncológicos en la fertilidad masculina puede ser de utilidad a la hora de asesorar a los pacientes acerca de los beneficios de la criopreservación de gametos masculinos en nuestra población.

MARCO TEÓRICO

Los diferentes tratamientos de quimioterapia se pueden categorizar según su riesgo gonadotóxico, el mismo se cataloga como: alto, moderado bajo o desconocido. La gonadotoxicidad del tratamiento de quimioterapia estará determinada por la droga que se utilice, la dosis, la edad de quien la recibe entre otros factores. La gonadotoxicidad de la radioterapia va a depender tanto de la dosis de la radiación como de la zona a irradiar, incluso dosis bajas de entre 0.1 a 1.2 Gy pueden afectar negativamente la espermatogénesis, y dosis superiores a los 4 Gy pueden causar azoospermia permanente.⁴

Si bien en muchos casos la espermatogénesis se ve afectada en forma temporal luego del tratamiento, la recuperación puede tardar varios años, dependiendo de la terapia recibida y la edad del paciente. La criopreservación de gametos masculinos es una estrategia de preservación y protección de la fertilidad futura a la que puede recurrirse previo al inicio de los tratamientos oncoespecíficos.

Se recomienda abordar el potencial riesgo gonadotóxico de forma temprana y así también poder ofrecer estrategias de preservación de la fertilidad de forma oportuna. Es importante que el médico tratante inicie la conversación sobre oncofertilidad con todo paciente con diagnóstico de cáncer previo al inicio del tratamiento.² Éste intercambio no sólo mejora la probabilidad de que el paciente logre concretar su deseo reproductivo, sino que además mejora la adherencia al tratamiento y la calidad de vida.

Estrategias de protección de la fertilidad:

1- Dentro de las estrategias de preservación de la fertilidad; siempre que sea posible, la criopreservación de gametos es la técnica estándar y de elección. Siempre se recomienda que la criopreservación de gametos sea realizada previo al inicio del tratamiento. Es por esto que son tan relevantes las derivaciones oportunas por parte del equipo médico tratante.

2- La estrategia de criopreservación de tejido testicular y potencial re implante, se realiza únicamente en un marco experimental y no hay experiencia en nuestro medio.⁵

Procedimiento de criopreservación de gametos masculinos

La criopreservación de espermatozoides tiene como objetivo mantenerlos vitales por tiempos prolongados con el fin de utilizarlos en forma diferida con técnicas de reproducción asistida en caso de ser necesario. Las muestras de espermatozoides acondicionadas con medio

crioprotector se preservan a -196°C en el interior de termos apropiados con nitrógeno líquido. Las muestras se guardan en mini tubos (pajuelas o straws) de congelación de alta seguridad biológica, selladas en ambos extremos y rotuladas con su nombre, número de documento de identidad y la fecha de procesamiento. El paciente recibe un informe con las características de la muestra criopreservada y el número de mini tubos empleados.

Laboratorio Reprovita Lab and Bank

Reprovita es un centro privado especializado en reproducción humana conformado por profesionales especializados en medicina reproductiva y criobiología. Entre sus servicios se destacan el Banco de gametos y embriones y Criopreservación de espermatozoides.

Es el único banco de semen que existe en nuestro país por lo tanto es en este centro que se almacenan todas las muestras de pacientes que han recurrido a la estrategia de criopreservación de gametos por causa oncológica.

OBJETIVOS

Objetivo general

Investigar si los varones sobrevivientes de enfermedades oncológicas que realizaron criopreservación de muestras de semen lograron concretar su deseo reproductivo mediante un embarazo espontáneo o recurriendo a las muestras criopreservadas en el banco de gametos masculinos.

Objetivos específicos

- a) Evaluar el impacto de los tratamientos oncológicos en la fertilidad masculina de los varones que realizaron criopreservación de gametos, y buscaron embarazo luego del tratamiento.
- b) Evaluar si en el grupo de pacientes que criopreservaron gametos y luego buscaron tuvieron deseo concepcional, existen diferencias en las tasas de embarazo según el tipo de enfermedad y tratamiento recibido.
- c) Evaluar si las muestras de semen criopreservadas por pacientes oncológicos previo al inicio de los tratamientos oncoespecíficos fueron posteriormente utilizadas.
- d) Conocer si los pacientes que realizaron criopreservación de muestras de semen están conformes con el asesoramiento reproductivo que recibieron previo al inicio del tratamiento oncológico.

METODOLOGÍA

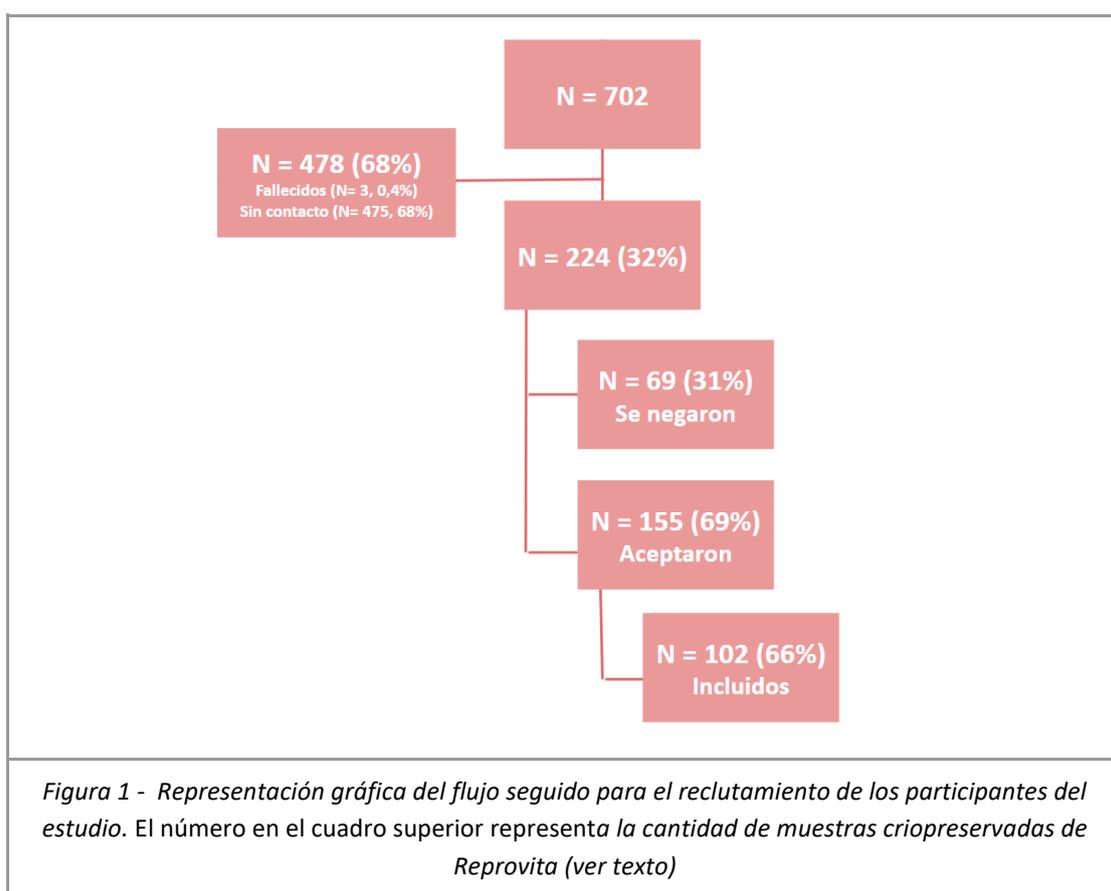
Se trata de un estudio descriptivo y transversal. Se establecieron criterios de inclusión y exclusión para participar.

Criterios de inclusión: pacientes de de sexo masculino de entre 15 y 50 años en el momento de la criopreservación, que hayan criopreservado gametos en el banco de semen de Reprovita por causa oncológica, y que hayan brindado su consentimiento informado para participar de esta investigación. Los criterios de exclusión establecidos fueron edad < 15 y > 50 en el momento de la criopreservación y/o pacientes fallecidos (Consentimiento Informado en anexo 1). El relevamiento de datos se hizo mediante entrevistas telefónicas realizadas por el equipo de investigación. Los participantes fueron contactados previamente por funcionarios del laboratorio quienes solicitaron su consentimiento para ser contactados por el equipo de investigación a su teléfono personal. Para las entrevistas se utilizaron líneas telefónicas destinadas a la realización de este trabajo, con el fin de facilitar y mantener la confidencialidad. Las variables relevadas están vinculadas a: datos patronímicos, datos demográficos, datos de la patología oncológica, el tratamiento oncológico, asesoramiento reproductivo, deseos y eventos reproductivos (Encuesta telefónica en anexo 2).

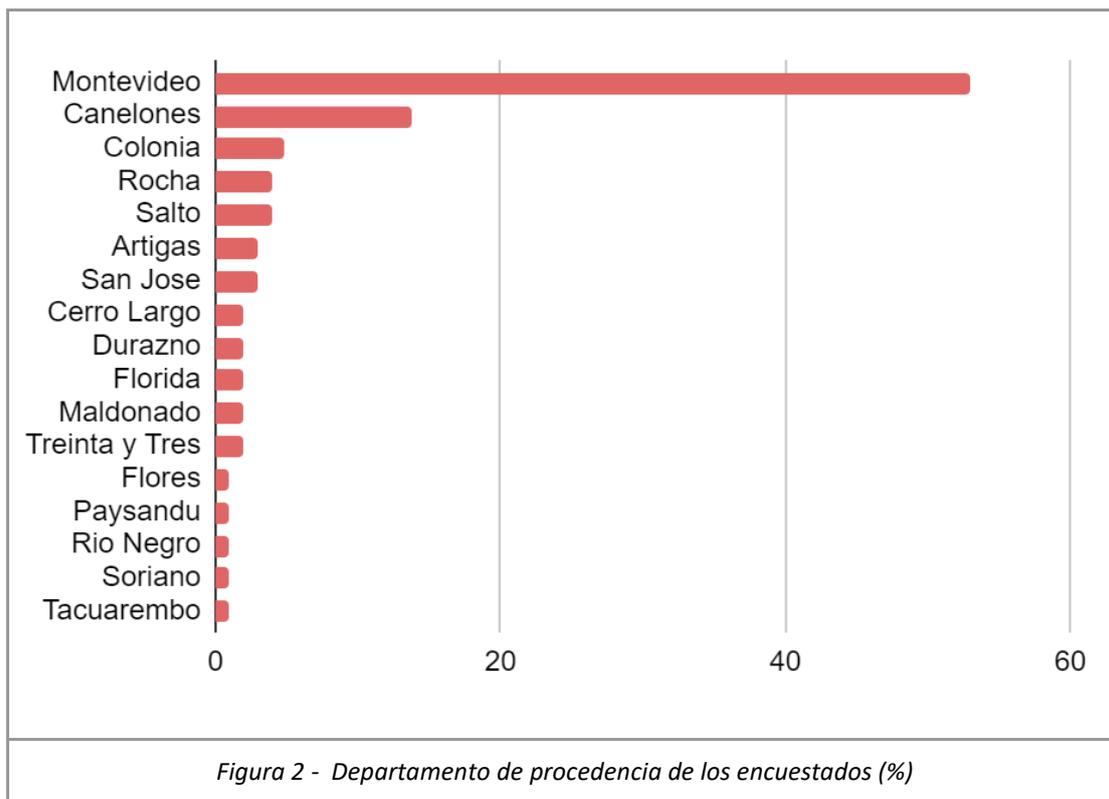
Los datos recabados fueron codificados y registrados de manera anónima, posteriormente analizados en el software analítico JASP.

RESULTADOS

De los 702 pacientes que criopreservaron muestras de semen, se logró contacto con el 31,9% (n=224), del 68% (n=478) restante 0,4% (n=3) habían fallecido, y 67,6% (n= 475) no respondieron las llamadas o sus números telefónicos no estaban actualizados. De los pacientes con los que se estableció contacto, el 69,1% (n=155) accedió a formar parte del estudio y el 30,8% (n= 69) se negó. De los pacientes que accedieron a participar del estudio se entrevistó a 102, el resto rechazó la entrevista o no contestó las llamadas telefónicas. Concluyendo una muestra de 102 personas n=102. (Figura 1)

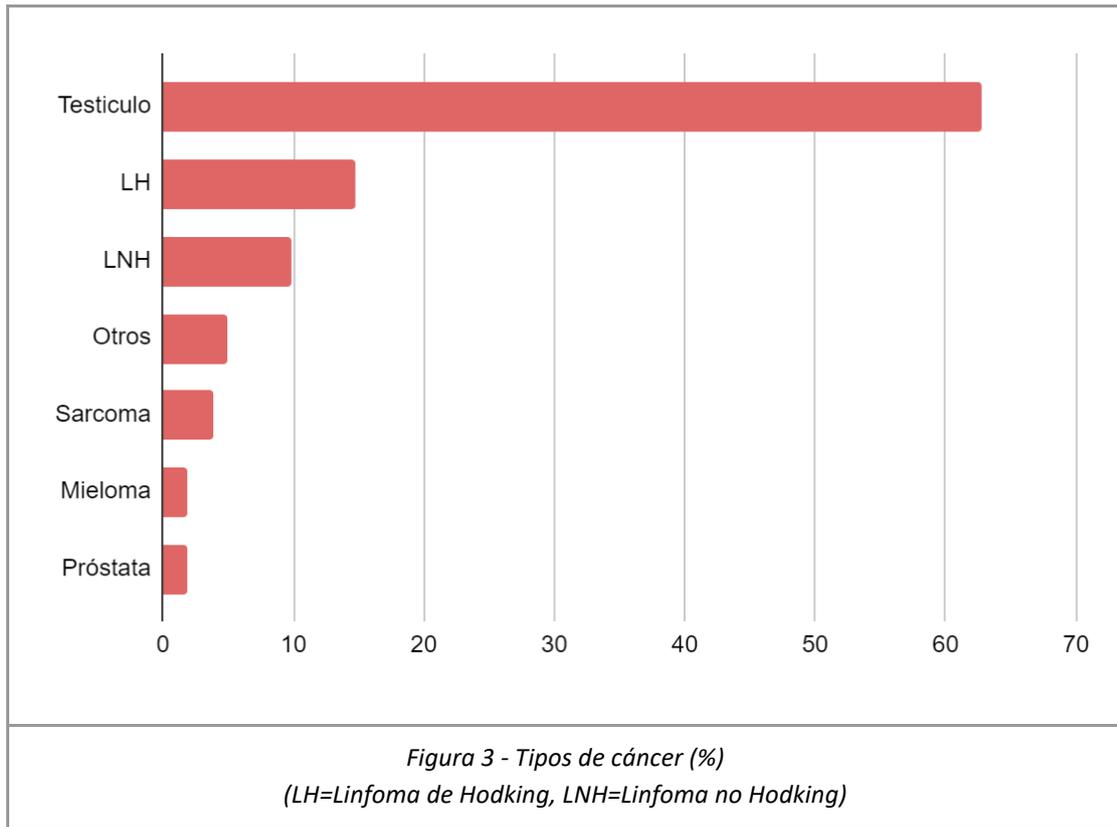


En cuanto a los datos demográficos hallamos que un 52,9% (n= 54) son procedentes de Montevideo, y el 47,1% restante (n= 48), provenientes de distintos departamentos del interior del país, siendo el más frecuente Canelones, con un 13,7% (n= 14). (Figura 2)

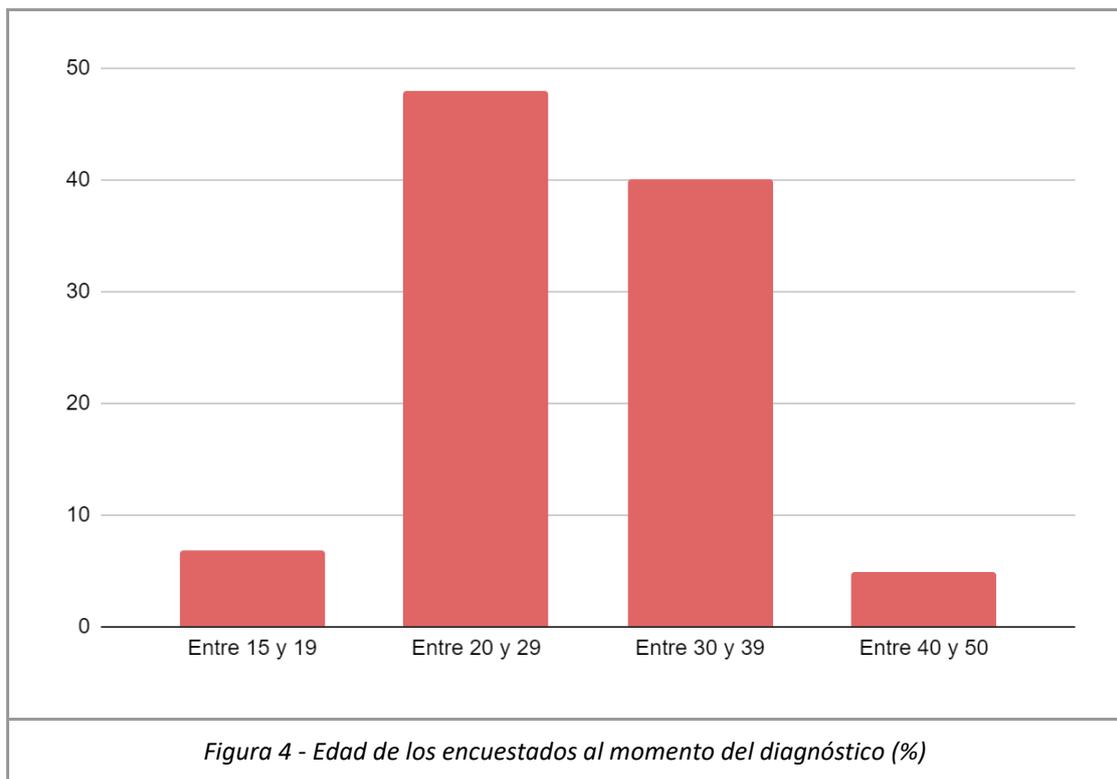


La mayoría de los entrevistados (56,8%, n= 58) cuentan con educación terciaria completa y su edad actual está entre los 30 y 39 años (42,1%, n= 43).

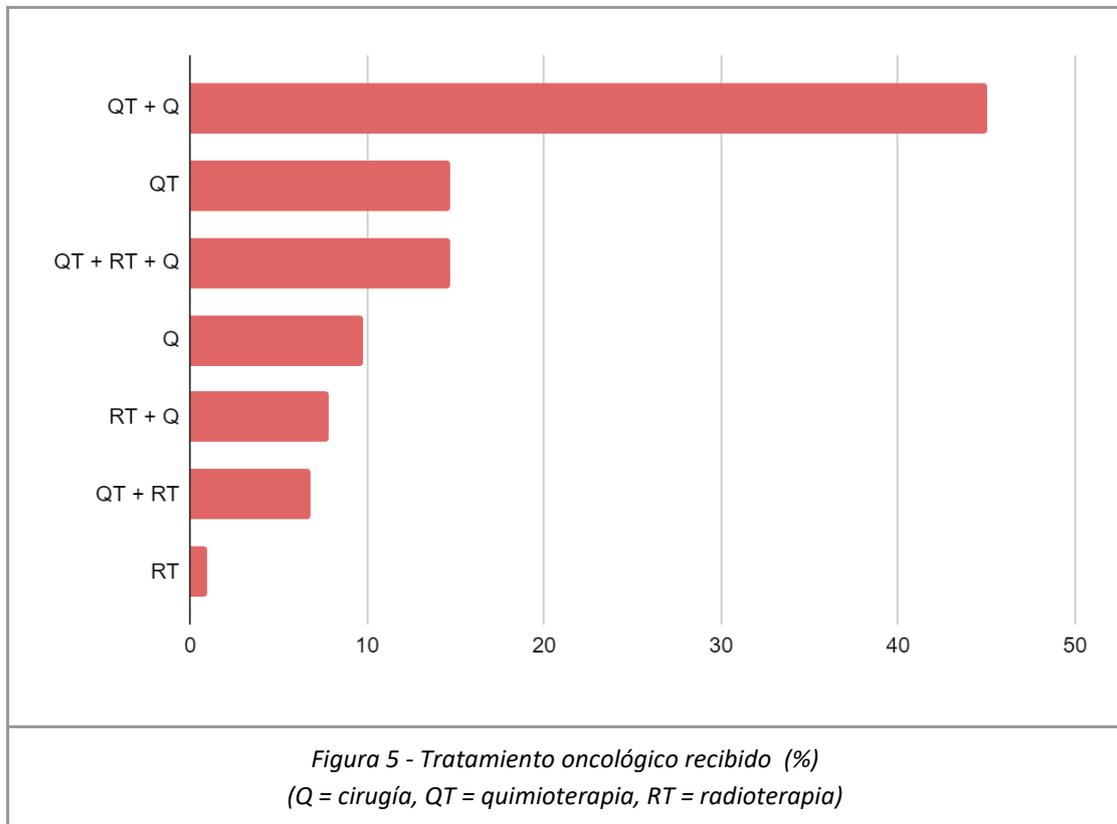
El 76,4% (n= 78) de los pacientes se trató en el ámbito privado, 21,5% (n= 22) en el ámbito público, y un 1,9% (n= 2) lo realizó en el exterior. En cuanto a la patología oncológica de los entrevistados, 64,7% (n= 66) tuvo cáncer localizado al aparato reproductor, dentro de ellos 62,7% (n= 64) tuvo cáncer de testículo. (Figura 3)



Respecto a la edad en la que fueron diagnosticados, el 48% (n= 49) tenían entre 20 y 29 años, siguiendo en frecuencia de edad, el rango entre 30 y 39 años (40,1%, n= 41). (Figura 4)



Respecto al tratamiento oncológico, un 45% (n= 46) recibió tratamiento quirúrgico y quimioterapia; un 14,7% (n= 15) quimioterapia, radioterapia y cirugía; un 14,7% (n= 15) solo quimioterapia; un 9,8% (n= 10) solo cirugía; un 7,8% (n= 8) radioterapia y cirugía; un 6,8% (n= 7) quimioterapia y radioterapia; y un 0,9% (n= 1) solo radioterapia. (Figura 5)



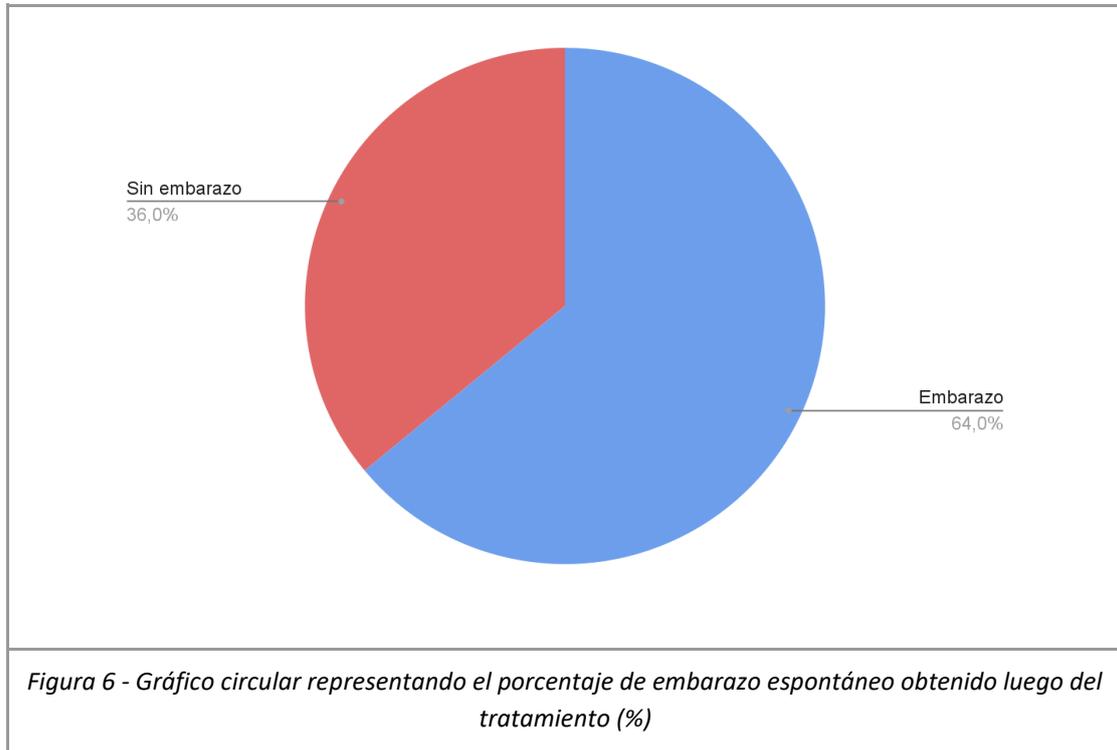
En cuanto al asesoramiento reproductivo, 80,3% (n= 82) lo recibió por parte del médico tratante, 12,7% (n= 13) obtuvo información por fuera del sistema de salud (por iniciativa y búsqueda propia o conocidos), y 4,9% (n= 5) se asesoró con especialista en oncofertilidad.

Un 83,3% (n= 85) consideró que el asesoramiento fue oportuno, y a un 13,7% (n= 14) le hubiese gustado ser asesorado antes. Un 2,9% (n= 3) prefiere no opinar al respecto.

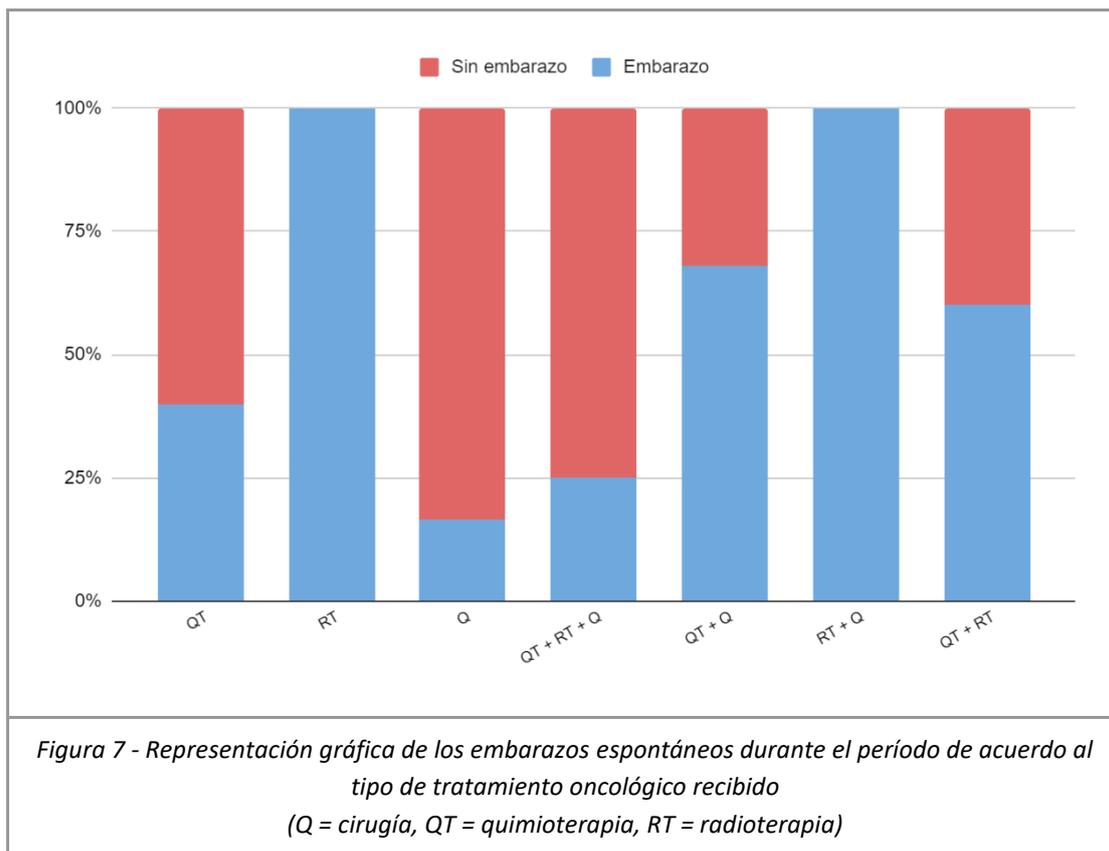
Acerca de la financiación de la criopreservación, el 78,4% (n= 80) cubrió el costo de manera particular, el 19,6% (n= 20) tuvo cobertura económica por parte de su prestador de salud y un 1,9% (n= 2) no recuerda. En relación a la fertilidad previa al tratamiento oncológico, el 90,1% (n= 92) de los participantes no tenían hijos en el momento del diagnóstico.

Luego del tratamiento, un 49% (n= 50) intentó embarazo espontáneo, un 43,1% (n= 44) no lo intentó y un 7,8% (n= 8) refiere no haber intentado por ya tener conocimiento de su

azoospermia. De los participantes que buscaron embarazo espontáneo, 64% (n= 32) lo logró y 36% (n= 18) no lo logró. (Figura 6)



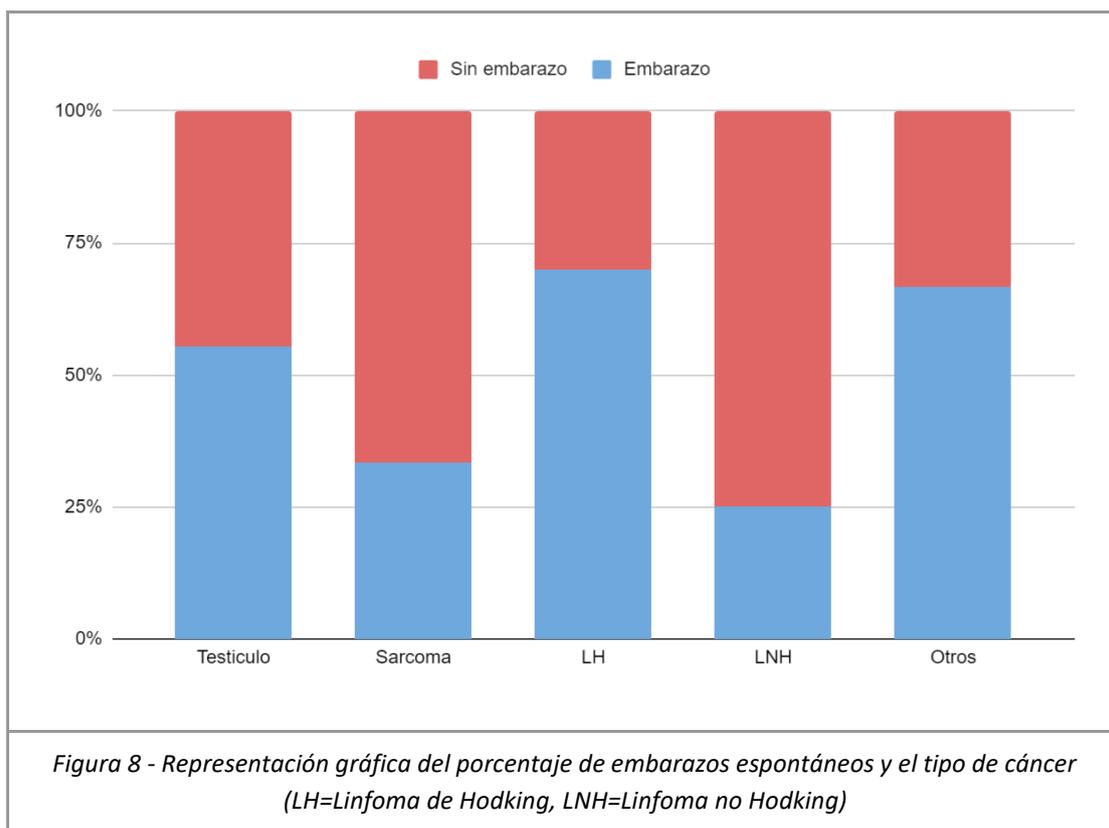
En relación al tipo de tratamiento recibido y el logro de embarazo espontáneo, observamos que los pacientes que se sometieron a radioterapia y radioterapia + cirugía, son los que tuvieron mayores tasas de embarazo espontáneo. (Figura 7 - Tabla 1)



Terapia	Embarazo	Sin embarazo
QT	4	6
RT	1	0
Q	1	5
QT + RT + Q	2	6
QT + Q	15	7
RT + Q	6	0
QT + RT	3	2

Tabla 1 - Relación entre tipo de tratamiento oncológico y embarazos espontáneos

Respecto al tipo de cáncer y su relación con la presencia o no de embarazo espontáneo, hallamos que en los casos del Linfoma de Hodgkin y el cáncer de testículo más del 50% lograron el embarazo espontáneo. (Figura 8 - Tabla 2)



Cáncer	Embarazo	Sin embarazo
Testículo	21	17
Sarcoma	1	2
LH	7	3
LNH	1	3
Otros	2	1

Tabla 2 - Relación entre tipo de cáncer y embarazos espontáneos

En cuanto al uso de las muestras, de quienes no lograron embarazo espontáneo luego del tratamiento el 42% (n= 11) utilizó las muestras criopreservadas en el banco, obteniendo un embarazo exitoso en un 45,4% (n= 5). Se registraron 7 nacimientos con el uso de las muestras, todos nacimientos de término (>37 semanas de edad gestacional) y recién nacidos sanos. Respecto a la opinión de los participantes sobre el hecho de haber preservado muestras de semen, el 97% (n= 99) lo consideró un aspecto positivo.

DISCUSIÓN

A partir de nuestro trabajo se obtuvieron datos valiosos, ya que no se cuenta con un estudio de similares características en Uruguay, y es clave para el óptimo asesoramiento de los pacientes que deben someterse a tratamientos oncológicos.

Coincidiendo con nuestros resultados, en un estudio ⁶ realizado por Southern Illinois University School of Medicine en 2011, (donde se investigó la formalización de un programa de infertilidad) se vio que el tipo de cáncer más común entre los pacientes que decidían criopreservar muestra de semen era Linfoma No Hodgkin, Linfoma de Hodgkin y Cáncer de Testículo. (Figura 3).

Al momento de comenzar nos planteamos investigar sobre las diferencias en las tasas de embarazo según el tipo de tratamiento oncológico que recibieron los pacientes, sin embargo, la mayoría de los entrevistados refirió no tener deseos reproductivos aún por lo que el número de pacientes para poder analizar tasas de embarazo de acuerdo a tratamiento o tipo de cáncer fue bajo.

En el caso de los pacientes que no lograron embarazo utilizando las muestras criopreservadas, existen varios factores que pueden haber determinado este resultado, como por ejemplo el momento de la toma de la muestra en relación a la etapa del tratamiento, la calidad de la misma, factores femeninos, entre otros.

A partir de nuestros resultados observamos que la mayoría de los pacientes concretaron su deseo reproductivo mediante embarazo espontáneo. (Figura 6)

En el estudio antes mencionado, de los 249 pacientes que criopreservaron muestra de semen en el período 2002-2010, 21 pacientes (8,4%) utilizaron su muestra para tratamientos reproducción asistida. Mientras que en otro estudio ⁷ realizado en Erasmus Medical Center en Países Bajos muestra que el 7,5% de los pacientes que criopreservó entre 1983 y 2004 utilizó la muestra, y un 49% logró el embarazo. En nuestra investigación, un 10,7% del total de los participantes utilizaron su muestra de semen criopreservada, y un total de 45,4% lograron el embarazo con ella. Por lo tanto, los resultados obtenidos fueron similares en ambos estudios.

En cuanto al asesoramiento previo a la criopreservación la mayoría de los entrevistados fue asesorado por parte de su médico tratante previo al inicio del tratamiento oncoespecífico.

En relación a la financiación para la criopreservación, encontramos que la mayoría no obtuvo ningún apoyo económico por parte del sistema de salud. En el estudio mencionado anteriormente ⁶, se indica que además de la falta de información y asesoramiento sobre criopreservación, el componente económico es una barrera al momento de recurrir a esta estrategia. Debemos mencionar que actualmente hubo cambios legales a propósito de la financiación de tratamientos de criopreservación de gametos en pacientes oncológicos.

En Julio de 2022, se modificó el Artículo 2 de la Ley 19.167 ⁸, que establece que el Estado Uruguayo debe brindar cobertura para los tratamientos de criopreservación de gametos a todos los pacientes oncológicos post puberales hasta los 40 años. Esto significa un gran avance en materia de derechos reproductivos, ya que como se expuso, el costo de la preservación puede ser una limitante para acceder a estas estrategias.

El adecuado asesoramiento forma parte de las recomendaciones de la Guía de práctica clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) ², que además lo considera oportuno antes de iniciar el tratamiento, acompañado de una interconsulta con un especialista en onco fertilidad.

En relación a los datos sobre la procedencia de los pacientes, observamos que la mayoría eran provenientes del Departamento de Montevideo (Figura 2). Esto demuestra una clara diferencia en la accesibilidad a los tratamientos de criopreservación en pacientes del interior del país comparados con los pacientes de la capital. Sería clave generar estrategias que permitan la accesibilidad en todo el territorio nacional, para que pacientes del interior no pierdan la oportunidad de nutrirse de estos servicios.

La principal fortaleza de nuestro trabajo es el hecho de que en Uruguay existe un solo banco de semen y esto permitió que podamos incluir a todos los pacientes que realizaron un tratamiento de criopreservación de semen por causa oncológica. No tenemos conocimiento de que se haya realizado en nuestro país un estudio de similares características. La principal debilidad de nuestro proyecto fue el número reducido de pacientes (n= 102) que logramos contactar en relación a los 702 pacientes que criopreservaron su muestra de semen en el laboratorio Reprovita. Esto nos limita a la hora de sacar conclusiones de nuestro trabajo de investigación y nos hace reflexionar sobre la importancia de ser sistemáticos a la hora de actualizar bases de datos de pacientes para que sean fácilmente ubicables para realizar seguimiento.

CONCLUSIONES

Si bien el número limitado de pacientes incluidos en nuestro estudio no permite que podamos sacar conclusiones generales, es importante destacar que la mayoría de los pacientes que criopreservaron muestras de semen no vieron afectada su fertilidad, pudiendo lograr un embarazo espontáneo. Debido al tamaño de la muestra estudiada no es posible concluir si hubo una relación entre el tipo de cáncer o el tratamiento recibido y las tasas de embarazo espontáneo.

Se debe tener en cuenta que si bien los pacientes que criopreservaron sus muestras están conformes con el asesoramiento recibido, para poder evaluar objetivamente la población de pacientes oncológicos jóvenes en general se necesitaría una muestra mayor que incluya a los pacientes que no llegaron a criopreservar. Sería importante continuar con esta investigación en 5 a 10 años para realizar seguimiento de los pacientes que criopreservaron pero aún no manifestaron deseo reproductivo.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer al Banco Reprovita por abrirnos las puertas para poder realizar esta investigación.

A la Facultad de Medicina UDELAR, la Cátedra de Métodos Cuantitativos, Cátedra de Bioética, Cátedra de Medicina Preventiva y Cátedra de Histología y Embriología, que nos guiaron sobre distintos aspectos de este proyecto.

Finalmente, queremos agradecer a nuestras tutoras Dra. Dana Kimelman y Dra. Rossana Sapiro por dedicarnos su tiempo y conocimiento. Sin ellas este proyecto no hubiera sido posible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SS, Byrne J, Robison LL. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 10;28(2):332-9. doi: 10.1200/JCO.2009.24.9037. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19949008; PMCID: PMC2815721.
- 2 - Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, Wallace WH, Wang ET, Loren AW. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 Jul 1;36(19):1994-2001. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1914. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29620997.
- 3 - Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2019 Dec;112(6):1022-1033. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.013. PMID: 31843073.
- 4 - Wallace WH. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. *Cancer.* 2011 May 15;117(10 Suppl):2301-10. doi: 10.1002/cncr.26045. PMID: 21523750.
- 5 - Fayomi AP, Peters K, Sukhwani M, Valli-Pulaski H, Shetty G, Meistrich ML, Houser L, Robertson N, Roberts V, Ramsey C, Hanna C, Hennebold JD, Dobrinski I, Orwig KE. Autologous grafting of cryopreserved prepubertal rhesus testis produces sperm and offspring. *Science.* 2019 Mar 22;363(6433):1314-1319. doi: 10.1126/science.aav2914. PMID: 30898927; PMCID: PMC6598202.
- 6 - Kunj R. Sheth, Vidit Sharma, Brian T. Helfand, John Cashy, Kristin Smith, Jason C. Hedges, Tobias S. Köhler,* Teresa K. Woodruff and Robert E. Brannigan†. Improved Fertility Care for Male Patients With Cancer After Establishment of Formalized Oncofertility Program. 2012 March. DOI:10.1016/j.juro.2011.10.154
- 7- N.J. van Casteren, E.J.P. van Santbrink, W. van Inzen, J.C. Romijn, G.R. Dohle. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. January 2008. ISSN 0015-0282, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.10.055>.
- 8 - Ley Nº 20.062. Modificación del Art. 2º de la Ley 19.167, relativo a reproducción humana asistida. Montevideo, Uruguay, 22 de julio de 2022.

ANEXOS

1 - Consentimiento informado

El objetivo de la investigación es conocer qué impacto tienen los tratamientos oncológicos sobre la fertilidad masculina, evaluando si los pacientes lograron un embarazo espontáneo, o si recurrieron a un tratamiento de reproducción asistida con las muestras criopreservadas.

No recibirá beneficios personales directos, ni remuneración económica.

Los beneficios serán generar conocimiento sobre la gonadotoxicidad de los tratamientos oncológicos, y sobre el asesoramiento reproductivo en nuestro país.

Este trabajo nos brindará información respecto a las tasas de éxito de los tratamientos de preservación en cuanto a tasas de embarazo posteriores y respecto a la calidad de vida de los sobrevivientes luego de haber recibido el asesoramiento.

Los resultados nos permitirán asesorar a nuestros pacientes brindando la evidencia científica obtenida en nuestro país.

Si acepta participar del estudio, usted será contactado telefónicamente y de forma anónima, de modo de resguardar sus datos personales, por un miembro del grupo de investigación el cual está conformado por docentes y estudiantes avanzados de la carrera doctor en medicina, de la Facultad de Medicina de UDELAR.

2 - Encuesta telefónica:

DATOS PATRONÍMICOS

1. Edad actual
2. Nivel educativo 1- Primaria Completa 2- Ciclo básico 3- Secundaria completa 4- Educación terciaria
3. Procedencia 1- Montevideo 2- Artigas 3- Canelones 4- Cerro Largo 5- Colonia 6- Durazno 7- Flores 8- Florida 9- Lavalleja 10- Maldonado 11- Paysandú 12- Río Negro 13- Rivera 14- Rocha 15- Salto 16- San José 17- Soriano 18- Tacuarembó 19- Treinta y Tres

DATOS PATOLOGÍA ONCOLÓGICA

1. Tipo de cáncer 1- Testículo 2- Mieloma 3- Sarcoma 4 - Linfoma de Hodgkin 5- Linfoma No Hodgkin 7- Próstata 8- Otro
2. Institución del tratamiento 1- ASSE 2- HC 3- Mutualista privada 4- Seguro médico 5- En el exterior 6 - Hospital Policial / Militar / BSE
3. Año en que se realizó el diagnóstico
4. Edad del diagnóstico
5. Tipo de tratamiento oncológico recibido 1- quimioterapia, 2- radioterapia, 3- cirugía, 4- PQT, RT y cirugía, 5- PQT Y cirugía, 6- RT y cirugía, 7 - QT, RT
6. Si recibió PQT: cuantos ciclos realizó 1- ≤ 4 , 2- 6, 3- > 6 , 4- no recuerdo

DATOS MUESTRA SEMEN

1. Quien le habló de la posibilidad de criopreservar semen 1- médico tratante, 2- especialista en oncofertilidad, 3- alguien por fuera del sistema de salud, (amigos, conocidos, familiares) 4 - No recuerda
2. En qué momento recibió el asesoramiento 1- previo al inicio del tratamiento, 2- luego de iniciado el tratamiento
3. En el caso de cáncer de testículo 1- antes de la cirugía, 2- luego de la cirugía
4. Considera que fue oportuno el asesoramiento 1- si, 2- no, me hubiera gustado que me lo digan antes, 3 - No sabe / No Opina
5. Tuvo cobertura para el tratamiento de preservación 1- si, 2- no, 3 - no sabe no contesta

FERTILIDAD PRE-TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

1. Tuvo hijos previo al tratamiento oncológico 1- si, 2- no
2. Embarazos espontáneos 1- si, 2- no
3. Número de embarazos

FERTILIDAD POST-TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

1. Intento embarazo espontáneo 1- si 2- no aún 3- No puede
2. Logro embarazo espontáneo 1- si, 2- no
 - a. Tiempo de búsqueda 1- < 1 año, 2- 1-3 años, 3- >3 años 4- No recuerda
 - b. Número de embarazos
 - c. Edad gestacional en el momento del nacimiento 1- pretérmino, 2- término
 - d. Recién nacido sano 1- si, 2- no
3. Utilizó alguna de las muestras 1- si 2- no
 - a. Cuanto tiempo posterior a finalizado el tratamiento oncológico 1- < 1 año, 2- 1-5 años, 3- > 5 años
 - b. Fertilización in vitro 1- si, 2- no
 - c. Inseminación artificial 1- si, 2- no
 - d. Logro embarazo 1- si, 2- no
 - e. Aborto 1- si, 2- no
 - f. Número de embarazos
 - g. Llegaron a término 1- si, 2- no
 - h. Recién nacido sano 1- si, 2- no
4. En la actualidad evalúa haber preservado su semen como algo positivo? 1- si, 2- no