



**Títol del Treball:**

**El càncer testicular: gestió i tractaments per la  
preservació de la fertilitat**

Estudiant: Mireia de Monteys Hernández

Correu electrònic: demonteysmireia@gmail.com

Grau en Biologia

Tutor: Dr. Marc Yeste Oliveras

Correu electrònic: marc.yeste@udg.edu

Data de dipòsit de la memòria a través de la plataforma de TFG: 04/07/2023

# ÍNDEX

RESUM	i
RESUMEN	ii
ABSTRACT	lii
REFLEXIONS SOBRE ÈTICA, SOSTENIBILITAT I PERSPECTIVA DE GÈNERE	iv
1. INTRODUCCIÓ	1
1.1. El càncer testicular: epidemiologia i factors de risc	1
1.2. Classificació histològica dels tumors testiculars	2
1.2.1. Tumors de les cèl·lules germinals (TCG)	2
1.2.2. Tumors no germinals o tumors dels cordons sexuals i l'estroma gonadal (TCSEG)	3
1.3. Síntomes, diagnòstic i estadis	5
1.4. Tractament i pronòstic	5
1.5. Importància de la preservació de la fertilitat	5
2. MATERIALS I MÈTODES	6
2.1. Cerca bibliogràfica	7
2.2. Criteris ètics i de sostenibilitat	7
3. OBJECTIVES	7

4. RESULTATS	7
4.1. Resultats de la cerca bibliogràfica i anàlisi dels articles seleccionats	10
5. DISCUSSIÓ DELS RESULTATS	10
5.1. Avaluació de l'impacte del càncer testicular sobre el semen	11
5.2. Avaluació de l'impacte del càncer testicular sobre l'espermatogènesi	11
5.3. Preservació de la fertilitat	12
5.3.1. Criopreservació espermàtica	12
5.3.2. Biòpsia i criopreservació del teixit testicular	14
5.3.3. Assessorament al pacient	14
5.4. Perspectives de futur	15
6. CONCLUSIONS	16
7. BIBLIOGRAFIA	17

## RESUM

El càncer testicular és el tumor més freqüent en homes joves d'entre 15 i 39 anys. Malgrat la seva incidència en la població masculina ha augmentat considerablement els últims anys, presenta una taxa de supervivència molt elevada. No obstant, tant el càncer com els seus tractaments (cirurgia, quimioteràpia i radioteràpia) afecten de manera negativa la fertilitat dels pacients. Per aquest motiu, les tècniques de preservació de la fertilitat s'han convertit en un dels principals objectes d'estudi a l'actualitat.

En el present treball, es revisaran les investigacions originals més destacades publicades en els últims 5 anys per tal de donar a conèixer els últims estudis i avanços sobre el tema en qüestió. L'objectiu és revisar les tècniques actuals utilitzades per a la preservació de la fertilitat, explicar els efectes del càncer sobre la fertilitat i valorar l'assessorament rebut pels pacients. La cerca dels recursos bibliogràfics es va realitzar mitjançant la base de dades PubMed (MEDLINE) amb les paraules clau "Testicular Cancer" i "Fertility Preservation".

Amb la lectura de la bibliografia, s'ha observat que el càncer afecta tant la qualitat com la quantitat dels espermatozoides dels pacients diagnosticats amb càncer testicular. La criopreservació espermàtica ha resultat ser el mètode més àmpliament utilitzat per la preservació de la fertilitat. No obstant, en certs casos no es pot realitzar degut a la impossibilitat d'obtenir una mostra espermàtica amb espermatozoides madurs funcionals. En pacients pediàtrics, per exemple, la criopreservació espermàtica no és una opció. En aquests casos, es realitzen biòpsies del teixit testicular, tot i que, en l'actualitat, encara no s'ha aprovat cap mètode per poder utilitzar posteriorment aquests teixits. Addicionalment, s'ha pogut determinar que un bon assessorament per part de l'oncòleg abans de la realització del tractament és decisiu. Finalment, es destaca la necessitat d'enfocar la recerca en la preservació de la fertilitat de pacients pre-puberals i en l'optimització de les tècniques utilitzades actualment.

## RESUMEN

El cáncer testicular es el tumor más frecuente en varones jóvenes de entre 15 y 39 años. Pese a que su incidencia en la población masculina ha aumentado considerablemente en los últimos años, presenta una tasa de supervivencia muy elevada. Sin embargo, tanto el cáncer como sus tratamientos (cirugía, quimioterapia y radioterapia) afectan de forma negativa a la fertilidad de los pacientes. Por ese motivo, las técnicas de preservación de la fertilidad se han convertido en uno de los principales objetos de estudio en la actualidad.

En el presente trabajo, se revisarán las investigaciones originales más destacadas publicadas en los últimos 5 años (2018-2023) a fin de dar a conocer los últimos estudios y avances sobre el tema en cuestión. El objetivo es revisar las técnicas actuales utilizadas para la preservación de la fertilidad, explicar los efectos del cáncer sobre la fertilidad y valorar el asesoramiento recibido por los pacientes. La búsqueda de los recursos bibliográficos se realizó mediante la base de datos PubMed (MEDLINE) con las palabras clave “Testicular Cancer” y “Fertility Preservation”.

Con la lectura de la bibliografía, se ha observado que el cáncer afecta tanto a la calidad como a la cantidad de los espermatozoides de los pacientes diagnosticados con cáncer testicular. La criopreservación espermática ha resultado ser el método más ampliamente utilizado para la preservación de la fertilidad. Sin embargo, en ciertos casos no se puede realizar debido a la imposibilidad de obtener una muestra espermática con espermatozoides maduros funcionales. En pacientes pediátricos, por ejemplo, la criopreservación espermática no es una opción. En estos casos, se realizan biopsias del tejido testicular, aunque, en la actualidad, todavía no se ha aprobado ningún método para poder utilizar posteriormente estos tejidos. Adicionalmente, se ha podido determinar que un buen asesoramiento por parte del oncólogo antes de la realización del tratamiento es decisivo. Por último, se destaca la necesidad de enfocar la investigación en la preservación de la fertilidad de pacientes prepuberales y en la optimización de las técnicas utilizadas actualmente.

## **ABSTRACT**

Testicular cancer is the most common tumor in young men between 15 and 39 years of age. Despite its incidence in the male population has increased considerably in recent years, this illness has shown a very high survival rate. However, both cancer and its treatments (surgery, chemotherapy and radiotherapy) negatively affect patients' fertility. For this reason, fertility preservation techniques have become one of the main objects of study.

For carrying out this study, the most outstanding original investigations published in the last 5 years (2018-2023) will be reviewed in order to show the latest studies and advances related to this subject. The objective of this project is to review the current techniques used to preserve fertility, to explain the impact of cancer on fertility and to assess the counselling that patients receive. The search for bibliographic resources was carried out using the PubMed database (MEDLINE) with the keywords "Testicular Cancer" and "Fertility Preservation".

By reading the bibliography, it has been observed that cancer affects both the quality and the quantity of the spermatozoa of patients diagnosed with testicular cancer. Sperm cryopreservation is considered to be the most used method for fertility preservation. However, in certain cases this procedure can not be performed due to the impossibility of obtaining a sperm sample with functional mature spermatozoa. In pediatric patients, for example, sperm cryopreservation is not an option. In these cases, biopsies of the testicular tissue are performed, although, at the moment, no method has yet been approved to use these tissues in the future. Additionally, it has been determined that good counselling from the oncologist before treatment is decisive. Finally, the need to focus research on the possible uses of immature testicular tissue with the objective of preserving pre-pubertal patient's fertility and the urgency for optimizing the techniques currently used is highlighted as the most important factor to take into account.

## **REFLEXIONS**

### **- ÈTICA**

Per la realització d'aquest treball s'han tingut en compte els criteris ètics propis per a la redacció d'un estudi bibliogràfic. Tota la informació utilitzada ha estat degudament citada al text i s'ha inclòs la referència sencera als articles usats a l'apartat de bibliografia. Per a una correcta citació de les referències i bibliografia s'ha fet servir el programa Mendeley Reference Manager. A més, els resultats mostrats son fidels a les publicacions cercades i no hi ha hagut cap mena de fabricació, falsificació ni manipulació de dades.

### **- SOSTENIBILITAT**

Al tractar-se d'un treball bibliogràfic, no s'ha generat cap mena de residu. Els articles usats per la redacció del treball no han estat impresos, tot l'estudi s'ha realitzat en un dispositiu electrònic.

### **- PERSPECTIVA DE GÈNERE**

Actualment, existeix una gran desigualtat de gènere en el camp de l'oncologia tant en la posició que ocupen les investigadores com en el tractament que reben les pacients. Per aquest motiu, és indispensable posar en perspectiva l'impacte del càncer sobre les dones i aportar solucions per promoure l'equilibri entre homes i dones.

Avui en dia, les investigadores segueixen tenint dificultats per ascendir i segueixen patint diferències salarials (Garrido, et al., 2020). Tot això, fa que una gran quantitat de dones es graduïn i iniciïn la seva carrera investigadora, però una fracció molt petita d'elles arriba a ocupar un càrrec de responsabilitat. Si aprofundim una mica més en la qüestió, centrant-nos en la publicació d'articles, Lundine, Bouregeault i Clark al 2018 van publicar clares evidències de la baixa representació de les dones tant en l'autoria com en les revisions i en l'edició dels mateixos.

En quant al tema tractat en el present treball, estudis demostren que un major percentatge d'homes en comparació a dones reben informació sobre l'impacte del càncer i del seu tractament sobre la seva fertilitat. Encara amb menys habitualitat s'informa a les dones sobre la preservació de la fertilitat, cosa que provoca que la criopreservació d'òvuls sigui molt més baixa que la d'esperma en pacients amb càncer (Wide, et al., 2021).

En resum, per a poder arribar al nostre objectiu és de vital importància abordar tant la investigació com el tractament oncològic des d'un punt de vista feminista i interseccional. A més, a l'hora de ser tractades, qualsevol pacient independentment del seu gènere o

posició socioeconòmica ha de tenir accés a una prevenció i tractament de qualitat i assequible.

**Referències:**

Garrido, Pilar; Tsang, Janice; Peters, Solange (2020). Gender gap: surveying the world for tomorrow. *ESMO Open*, 5(4), e000805–. doi:10.1136/esmooopen-2020-000805

Lundine, Jamie; Bourgeault, Ivy Lynn; Clark, Jocalyn; Heidari, Shirin; Balabanova, Dina (2018). The gendered system of academic publishing. *The Lancet*, 391(10132), 1754– 1756. doi:10.1016/S0140-6736(18)30950-4

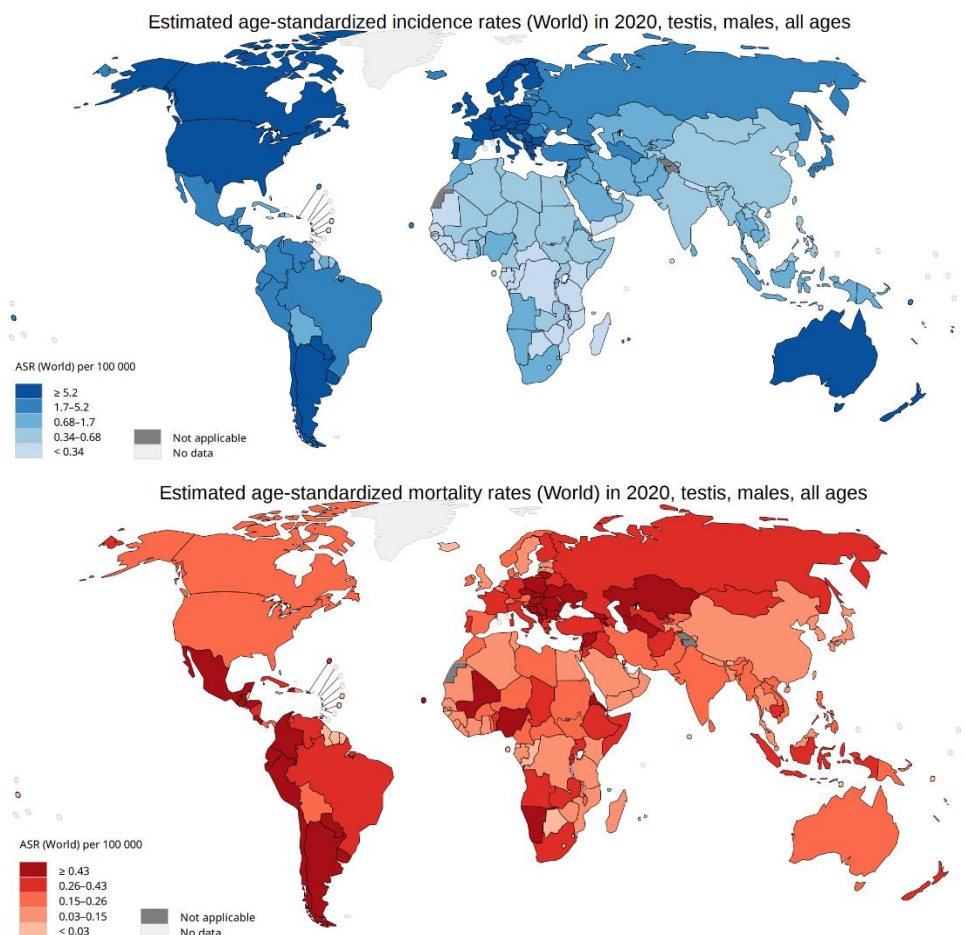
Wide, A., Wettergren, L., Ahlgren, J., Smedby, K. E., Hellman, K., Henriksson, R., Rodriguez-Wallberg, K., Ståhl, O., & Lampic, C. (2021). Fertility-related information received by young women and men with cancer - a population-based survey. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 60(8), 976–983.



## 1. INTRODUCCIÓ

### 1.1. El càncer testicular: epidemiologia i factors de risc

El càncer testicular és el tumor més freqüent en homes joves d'entre 15 i 39 anys d'origen caucàsic (Ferlay et al., 2015). No obstant, fora d'aquest pic d'incidència és molt poc habitual i, segons la SEOM (*Sociedad Española de Oncología Médica*), representa l'1% del total dels tumors diagnosticats en homes. Les taxes més altes d'incidència es troben als països desenvolupats, principalment a l'Europa Occidental i del Nord. Pel contrari, països de l'Àsia i l'Àfrica presenten taxes d'incidència més reduïdes però una taxa de mortalitat molt més elevada (Ferlay et al., 2015), fet que mostra la urgència d'una millora en els tractaments als països no europeus (Figura 1).



**Figura 1.** El mapa superior mostra la taxa global estandarditzada per edat de càncer testicular per cada 100.000 homes. El mapa inferior mostra la taxa de mortalitat estandarditzada per edat de càncer testicular per cada 100.000 homes. Font de dades: GLOBOCAN 2020. Producció del mapa: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>). World Health Organization.

Els factors de risc que contribueixen al desenvolupament del càncer testicular engloben tant factors ambientals com genètics. La genètica està involucrada en l'aparició de més del 40% dels tumors testiculars, no obstant, el 90% dels afectats no tenen antecedents familiars reconeguts (Cheng et al., 2018).

El principal factor de risc és el criptorquidisme (un o els dos testicles no han descendit a la bossa escrotal correctament) i, en aquest cas, augmenta si la orquiopèxia (cirurgia per reparar els testicles no descendits) es realitza després de la pubertat o no es realitza mai. La hipospàdia, un baix recompte espermàtic o infertilitat, l'història familiar, l'edat i la ètnia també representen factors de risc destacables (Baird et al., 2018).

A més, estudis recents mostren un possible vincle del càncer testicular amb la dieta (principalment amb un excés de consum de lactis, els quals tenen un alt contingut d'hormones sexuals com l'estrogen i la progesterona) i amb l'exposició continuada a EDCs (disruptors endocrins) (Giannandrea & Fagnoli, 2017).

## **1.2. Classificació histològica dels tumors testiculars**

Els tumors testiculars es classifiquen en tumors de les cèl·lules germinals (TCG) i tumors no germinals o dels cordons sexuals i de l'estroma gonadal (TCSEG). Els TCG són els més freqüents (corresponen al 90-95% dels casos) i agressius, però tenen una molt bona resposta front la quimioteràpia i la radioteràpia (Correa Ochoa et al., 2016).

### **1.2.1. Tumors de les cèl·lules germinals (TCG)**

Es poden diferenciar els TCG que sorgeixen de la neoplàsia de cèl·lules germinals in situ (GCT de tipus II) i els que no (GCT de tipus I i tipus III).

Els TCG de tipus II sempre són malignes i són diagnosticats a adolescents i adults joves. Histològicament es subdivideixen en tumors seminomatosos o seminomes (s'originen a l'epiteli germinal dels túbuls seminífers) i tumors no seminomatosos que inclouen el carcinoma embrionari, el tumor del sac vitel·lí, el coriocarcinoma i el teratoma (Cheng et al., 2018). Gairebé la meitat d'aquests tumors estan formats per més d'un tipus cel·lular i són anomenats tumors germinals mixtes (Correa Ochoa et al., 2016). Aquest tipus de tumor es sol relacionar amb anomalies al braç curt del cromosoma 12 (12p), principalment amb la formació d'un isocromosoma 12p per divisió anòmala del centròmer durant la meiosi (resulta la duplicació del braç curt i l'eliminació del braç llarg).

Els TCG de tipus I són més habituals en nens menors de 14 anys. Es subdivideixen en teratomes benignes i tumors malignes del sac vitel·lí. I per últim, els de tipus III solen aparèixer en homes d'edat avançada i estan compostos per poblacions polimorfes de cèl·lules tumorals petites, mitjanes i gegants (Cheng et al., 2018).

### **1.2.2. Tumors no germinals o tumors dels cordons sexuals i l'estroma gonadal (TCSEG)**

Els tumors no germinals corresponen al 5-10% dels tumors testiculars i inclouen: tumors de les cèl·lules de Sertoli, tumors de les cèl·lules de Leydig, tumors d'origen limfàtic i hematopoètic i tumors metastàtics (secundaris a altres neoplàsies) (Correa Ochoa et al., 2016). Els tumors no germinals són extremadament rars en comparació amb els germinals.

### **1.3. Síntomes, diagnòstic i estadis**

Generalment el càncer testicular es presenta com una massa indolora als testicles, però en alguns casos els pacients presenten inflamació, rigidesa i/o dolor difús. Altres símptomes menys comuns poden indicar metàstasi (síntomes gastrointestinals, ginecomàstia, mal de cap i/o esquena, aparició d'una massa al coll i símptomes respiratoris com tos o dispnea) (Shaw, 2008).

Usualment aquests canvis esmentats són detectats pel propi pacient o per la seva parella sexual. En un principi es subministra antibiòtic per descartar l'epididimitis (inflamació del epidídim a la part posterior del testicle), si no respon a l'antibiòtic es descarta aquesta opció i es prossegueix amb l'avaluació de l'anomalia. És essencial un primer examen del testicle afectat, comparant-lo amb les característiques normals d'un testicle sa (Baird et al., 2018).

Després de l'examen es realitza una ecografia per determinar si es tracta d'una massa intratesticular o extratesticular. Les masses intratesticulars seran considerades càncer si no es demostra el contrari, i els pacients podran ser derivats a la realització d'una orquiectomia inguinal radical amb la qual se li extirparà el testicle (Shaw, 2008).

Abans de l'extirpació del testicle, es realitzen altres proves com un anàlisi bioquímic de sang, proves funcionals hepàtiques i l'anàlisi de la presència de marcadors tumorals (principalment de gonadotropina coriònica humana beta, lactat deshidrogenasa (elevada en tumors seminomatosos) i alfa fetoproteïna (elevada en tumors no seminomatosos)). A més, un cop diagnosticat el càncer, s'haurà de realitzar una radiografia del tòrax i una

tomografia abdominal per avaluar una possible metàstasi (Baird et al., 2018).

Un cop realitzada l'orquiectomia, és important saber l'estadi en la que es troba el tumor per a poder determinar el tractament més adequat en cada cas, és a dir, és important determinar si el tumor s'ha disseminat dins dels testicles o a altres parts del cos. El sistema més utilitzat per determinar l'estadi és el TNMS (correspon a les inicials de: tumor, nòduls, metàstasi i biomarcadors sèrics). La següent taula mostra els diferents estadis del càncer testicular (Taula 1):

**Taula 1.** Estadis del càncer testicular. Informació extreta de: National Cancer Institute.

### ESTADI CARACTERÍSTIQUES

<b>0</b>	Carcinoma in situ. Índexs de marcadors tumorals normals.
<b>IA</b>	El càncer es troba al testicle i a l'epidídim i pot haver-se disseminat a la capa interior de la membrana que envolta el testicle. Els índexs de marcadors tumorals són normals.
<b>IB</b>	El càncer es troba al testicle i a l'epidídim o al cordó espermàtic o a l'escrot i s'ha disseminat a: la sang o vasos sanguinis o limfàtics del testicle; o a la capa externa de la membrana que envolta el testicle. Els índexs de marcadors tumorals són normals.
<b>IS</b>	El càncer es troba a qualsevol lloc del testicle, cordó espermàtic o escrot. Tots els marcadors tumorals superen lleugerament l'índex normal; o un o més marcadors superen moderadament l'índex normal o són alts.
<b>IIA</b>	El càncer es troba a qualsevol lloc del testicle, cordó espermàtic o escrot. S'ha disseminat a fins a 5 ganglis limfàtics a l'abdomen (dels quals cap mesura més de 2 cm). Els índexs de marcadors tumorals són normals o lleugerament superiors.
<b>IIB</b>	El càncer es troba a qualsevol lloc del testicle, cordó espermàtic o escrot. S'ha disseminat a fins a 5 ganglis limfàtics o més a l'abdomen (els quals mesuren entre 2 i 5 cm). Els índexs de marcadors tumorals són normals o lleugerament superiors.
<b>IIC</b>	El càncer es troba a qualsevol lloc del testicle, cordó espermàtic o escrot. S'ha disseminat i afecta a un gangli limfàtic de l'abdomen que mesura més de 5cm. Els índexs de marcadors tumorals són normals o lleugerament superiors.
<b>IIIA</b>	El càncer es troba a qualsevol lloc del testicle, cordó espermàtic o escrot. Ha afectat a un o més ganglis limfàtics de l'abdomen i s'ha disseminat a altres ganglis

	limfàtics més distants o als pulmons. L'índex d'un o més marcadors tumorals poden ser lleugerament superiors al normal.
<b>IIIB</b>	El càncer es troba a qualsevol lloc del testicle, cordó espermàtic o escrot. Pot haver-se disseminat a un o més ganglis limfàtics propers i distants o als pulmons. L'índex d'un o més marcadors tumorals és considerat alt respecte al normal.
<b>IIIC</b>	El càncer es troba a qualsevol lloc del testicle, cordó espermàtic o escrot. Pot haver-se disseminat i afectat a qualsevol part del cos. L'índex d'un o més marcadors tumorals és considerat molt alt respecte el normal.

#### 1.4. Tractament i pronòstic

El tractament principal del càncer testicular es basa en l'extirpació del testicle afectat i del cordó espermàtic mitjançant una orquiectomia inguinal radical. Després de l'extirpació, es continua amb el tractament en funció del tipus de tumor i l'estadi en que es troba. Aquests tractaments posteriors inclouen: vigilància activa (supervisió minuciosa del càncer), dissecció del gangli limfàtic retroperitoneal, radioteràpia i quimioteràpia (basada en el cisplatí) (Gilligan et al., 2023).

En quant a la supervivència, aproximadament un 70% dels pacients amb tumors no seminomatosos en estadi I i un 80-85% dels pacients amb tumors seminomatosos en estadi I són curats amb la realització de l'orquiectomia únicament. D'altra banda, entre un 97 i un 99% dels pacients que pateixen una recaiguda són curats posteriorment amb quimioteràpia i/o radioteràpia (Fung et al., 2019).

#### 1.5. Importància de la preservació de la fertilitat

Degut a l'elevada taxa de supervivència, les investigacions actuals es centren principalment en la cerca d'elements terapèutics mínimament invasius i amb una mínima toxicitat; i en la investigació de tècniques de preservació de la fertilitat dels pacients.

L'impacte del càncer sobre l'espermatogènesi i les seves conseqüències s'ha pogut estudiar amb l'obtenció d'espermatozous dels pacients adults i post-puberals mitjançant ejaculació. No obstant, en el cas dels pacients pre-puberals s'utilitzen biòpsies testiculars realitzades al moment del diagnòstic, abans de l'aplicació del tractament gonadotòxic (Beaud et al., 2019).

Atès que els afectats per aquest càncer solen estar en edat reproductiva o pre-reproductiva. És de gran importància l'optimització de les tècniques de preservació de la fertilitat i un bon assessorament als pacients. En aquest treball s'analitzaran les tècniques utilitzades en l'actualitat i es revisaran les últimes publicacions que aporten nous descobriments de gran importància per la possible creació de futures tècniques o pel millorament de les actuals.

## **2. MATERIALS I MÈTODES**

### **2.1. Cerca bibliogràfica**

La cerca bibliogràfica es va realitzar mitjançant la base de dades de recerca biomèdica PubMed (MEDLINE). Les publicacions disponibles dins de la plataforma es van filtrar usant les següents paraules clau: *((Testicular cancer) AND (Fertility preservation))*.

Es van filtrar els resultats dels últims 10 anys per tal de realitzar una revisió de les últimes dades i avanços sobre el tema en qüestió. A més, es van aplicar els filtres d'espècie, sexe i llengua, dels quals es va seleccionar: humans, masculí i anglès/espanyol respectivament. Un cop obtingut el resultat de la cerca, es va traslladar l'arxiu amb els articles obtinguts al programa Rayyan per tal de prosseguir amb la selecció.

Tot seguit, des del programa Rayyan, es va procedir a la lectura del títol i el resum dels articles escollits anteriorment. Els articles van ser acceptats o rebutjats segons si contenien informació rellevant per a l'elaboració del treball. Principalment es van excloure les investigacions que no feien referència únicament al càncer testicular o que no presentaven informació rellevant sobre aquest i els articles que no eren investigacions originals (es van descartar les revisions d'altres articles). A més es va tenir en compte la data de publicació incloent només els articles més recents publicats entre els anys 2018 i 2023 (ambdós anys inclosos).

Finalment, es va prosseguir amb la lectura exhaustiva de les publicacions seleccionades així com amb la síntesi del seu contingut.

Cal destacar que la realització de la discussió de les investigacions i estudis seleccionats s'ha complementat amb la lectura d'altres articles, tals com revisions o investigacions anteriors. Aquests articles es troben degudament citats al text i han estat essencials per reforçar la comprensió dels resultats.

## **2.2. Criteris ètics i de sostenibilitat**

Al tractar-se d'un treball bibliogràfic, no s'ha precisat material d'experimentació i en conseqüència no s'ha generat cap mena de residu. A més, els articles usats pel treball no han estat impresos, s'ha fet servir un dispositiu electrònic per a la seva lectura.

Pel que fa a la informació utilitzada per a la realització del treball, ha estat degudament citada per evitar el plagi i assegurar el reconeixement dels autors.

## **3. OBJECTIVES**

The aim of the present Bachelor's Thesis is to review the most recent published bibliography of the topic: Testicular cancer and fertility preservation.

The finale intention is to show the impact of testicular cancer on male fertility and to evaluate the actual techniques of fertility preservation and the quality of the counseling recieved by the patients.

## **4. RESULTATS**

### **4.1. Resultats de la cerca bibliogràfica i anàlisi dels articles seleccionats**

Amb la cerca de les paraules clau "testicular cancer" i "fertility preservation" a la base de dades PubMed, es van obtenir un total de 202 resultats entre els anys 2013 i 2023. Amb el programa Rayyan es van detectar dos duplicats dels quals un va ser eliminat. A partir d'aquí, es va procedir a la lectura dels títols i resums dels articles. Durant la primera selecció, es van seleccionar 66 articles, descartant 135 degut a que no es centraven únicament en el nostre objecte d'estudi o es tractaven de revisions sistemàtiques d'altres publicacions anteriors, entre d'altres motius.

Tot seguit, es va continuar amb una segona selecció més exhaustiva en la qual es van seleccionar 22 articles. Per aquesta darrera selecció es va tenir en compte la data de publicació (incloent els articles publicats entre els anys 2018 i 2023, ambdós anys inclosos), el grau d'ajustament de l'estudi als objectius plantejats en aquest treball i l'accessibilitat de les publicacions.

A continuació es mostren els articles seleccionats classificats segons la seva temàtica i ordenats per data de publicació (Taula 2):

**Taula 2.** Llistat dels articles seleccionats per la realització del treball. S'indica el nombre de cites i la referència de cada article respectivament.

ARTICLE	cites	REFERÈNCIA
<b>Avaluació de l'impacte del cancer testicular sobre l'espermatogènesi</b>		
Impact of testicular cancer stage on semen parameters in patients before orchiectomy	1	(Badia et al., 2023)
Semen cryopreservation in men undergoing cancer treatment: a ten-year study	1	(Melli et al., 2022)
Sperm banking before gonadotoxic treatment: is it worth the effort?	6	(Vomstein et al., 2021)
Altered Molecular Pathways in the Proteome of Cryopreserved Sperm in Testicular Cancer Patients before Treatment	14	(Selvam et al., 2019)
Fertility preservation in testicular cancer - predictors of spermatogenesis	20	(Moody et al., 2018)
Differences in semen characteristics between patients with testicular cancer and other malignancies using various cut-off values	12	(Hamano et al., 2018)

ARTICLE	cites	REFERÈNCIA
<b>Criopreservació</b>		
The importance of the urologist in male oncology fertility preservation	0	(Micol et al., 2022)
Use and Effectiveness of Sperm Cryopreservation for Adolescents and Young Adults: A 37-Year Bicentric Experience	3	(Adam et al., 2021)
Sperm Cryopreservation for Male Cancer Patients: More than 10 Years of Experience, in Beijing China	16	(Fu et al., 2019)
Sperm cryopreservation prior to gonadotoxic treatment: experience of a single academic centre over 4 decades	19	(Shankara-Narayana et al., 2019)
A retrospective study on sperm banking: a Uruguayan experience	2	(Ordoqui et al., 2018)



ARTICLE	cites	REFERÈNCIA
<b>Biòpsia</b>		
Gonadal development and function after immature testicular tissue banking as part of high-risk gonadotoxic treatment	0	(Braye et al., 2023)
A prospective study on the long-term outcome of prepubertal and pubertal boys undergoing testicular biopsy for fertility preservation prior to hematologic stem cell transplantation	29	(Borgström et al., 2020)

ARTICLE	cites	REFERÈNCIA
<b>Assessorament al pacient</b>		
Fertility Preservation Practices at Pediatric Oncology Institutions in the United States: A Report From the Children's Oncology Group	1	(Frederick et al., 2023)
Inconsistencies in fertility preservation for young people with cancer in the UK	4	(Newton et al., 2022)
Incidence of fertility preservation procedures in prepubertal individuals with cancer	0	(Ory et al., 2022)
A patient-centric pathway for testicular cancer - A multicentre study investigating the uptake of semen cryopreservation and impact on treatment	1	(Scott et al., 2021)
Establishment of a Pediatric Ovarian and Testicular Cryopreservation Program for Malignant and Non-Malignant Conditions: The Mayo Clinic Experience	5	(Joshi et al., 2021)
Fertility in testicular cancer patients: a single-centre study in Turkey	5	(Uçar et al., 2020)

ARTICLE	cites	REFERÈNCIA
<b>Prespectives de futur</b>		
In vitro testicular organogenesis from human fetal gonads produces fertilization-competent spermatids	32	(Yuan et al., 2020)
Optimizing methods for human testicular tissue cryopreservation and spermatogonial stem cell isolation	27	(Moraveji et al., 2019)
Development of Postmeiotic Cells In Vitro from Spermatogonial Cells of Prepubertal Cancer Patients	36	(Abofoul-Azab et al., 2018)

## 5. DISCUSSIÓ DELS RESULTATS

### 5.1. Avaluació de l'impacte del càncer testicular sobre el semen

Al llarg del temps, molts estudis han demostrat l'efecte negatiu dels tractaments gonadotòxics sobre la fertilitat dels pacients amb càncer testicular. Tot i que avui en dia el risc d'infertilitat després de l'orquiectomia i els tractaments adjuvants encara continua sent objecte d'estudi degut a la gran quantitat de variables a tenir en compte (tipologia i estadi del càncer, estat de la fertilitat del pacient abans del diagnòstic, edat, tipus i dosi del tractament, factors genètics...), gran part de les investigacions actuals es centren en la determinació dels possibles efectes de la pròpia malaltia sobre la fertilitat. Aquests estudis són essencials per determinar si és factible la preservació de l'esperma abans del tractament per a una possible futura paternitat.

Les investigacions realitzades per Melli et al. (2023) i Vomstein et al. (2021) mostren que els pacients diagnosticats amb càncer testicular presenten un recompte espermàtic i una concentració espermàtica total significativament més baixa respecte els pacients diagnosticats amb altres tipus de càncer, i respecte els valors normals d'una persona sana (valors de normozoospermia definits per la World's Health Organization: concentració espermàtica  $\geq 15 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ , motilitat progressiva  $\geq 32\%$ , i morfologia normal  $\geq 4\%$ ). És a dir, l'oligozoospermia és una de les principals problemàtiques d'aquests pacients.

Tenint aquesta informació, és de gran interès conèixer si el progrés dels estadis del tumor mostra un empitjorament d'aquests paràmetres. Badia et al. (2023) i Hamano, et al. (2018), van demostrar que no existeixen diferències significatives entre els paràmetres anormals del semen a l'estadi I respecte els estadis II/III. A més, tampoc es van trobar diferències entre els paràmetres dels tumors seminomatosos i no seminomatosos. Així mateix, estudis anteriors van demostrar que el retràs de l'orquiectomia per l'extracció i criopreservació del semen no afecta negativament a la resolució de la malaltia. Aquest fet, ens mostra que independentment de l'estadi i de la histologia del tumor, la preservació del semen ha de ser recomanada a tots els pacients amb càncer testicular.

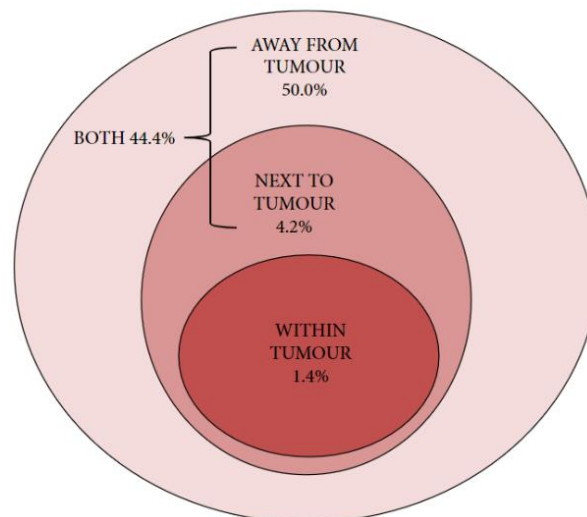
No obstant el principal problema dels afectats és la oligozoospermia, els pacients amb càncer testicular que presenten normozoospermia a l'hora de la recol·lecta del semen, també poden presentar problemes d'infertilitat. Selvam et al. (2019) van analitzar i comparar el proteoma dels espermatozous de pacients amb càncer testicular (estat de normozoospermia) amb un grup control de pacients infèrtils sense càncer (estat de

normozoospermia). Els resultats van mostrar defectes en el funcionament dels mitocondris i alteració de certes vies cel·lulars en els pacients amb càncer, mostrant que la principal causa d'infertilitat en pacients amb càncer testicular és la disfunció mitocondrial. Principalment, es va detectar una infraexpressió de la proteïna NDUFS1 (fet que es relaciona amb la disfuncionalitat del mitocondri) i una sobreexpressió de CD63 (involucrat en la maduració espermàtica). Aquests resultats ens suggereixen que NDUFS1 i CD63 podran ser utilitzats com a biomarcadors en pacients amb càncer testicular.

Recollint el més important, les investigacions anteriors mostren que el càncer afecta tant la qualitat com la quantitat dels espermatozous dels pacients. És rellevant destacar que, a part dels aspectes avaluats anteriorment, múltiples estudis mostren que el càncer afecta la integritat del DNA espermàtic independentment de la naturalesa del tumor en qüestió (Beaud et al., 2019). És a dir, la fertilitat no només es veu afectada pels tractaments agressius contra el càncer sinó que també per la pròpia malaltia.

## 5.2. Avaluació de l'impacte del càncer testicular sobre l'espermatogènesi

L'estudi realitzat per Moody, et al. (2018) mostra la freqüència i les característiques de l'espermatogènesi en pacients amb càncer testicular (TCG). Es va avaluar la presència/absència d'espermatogènesi, si aquesta era focal o generalitzada i la seva proximitat amb el tumor.



**Figura 2.** Relació entre la presència d'espermatogènesi i la localització del tumor. Font: Moody, et al., 2018.

El 70% dels pacients presentaven espermatogènesi. Dins d'aquest grup, un 63% presentava espermatogènesi generalitzada i un 38% focalitzada. D'altra banda, un 50% dels pacients presentaven espermatogènesi lluny de la localització del tumor, un 44% la presentava lluny i a prop del tumor, un 1% la presentava al propi tumor i un 4% just al costat del tumor (Figura 2).

També es va valorar aquest paràmetre tenint en compte l'estadi i el tipus de tumor. Es va observar espermatogènesi en els tumors seminomatosos (en un 70% dels pacients), en els no seminomatosos (58%) i en els mixtes (81%). Així mateix, també es va detectar en els tres estadis del càncer (estadis I, II i III).

Aquest estudi, també va demostrar que el volum d'ocupació del tumor respecte el volum del testicle resulta ser un factor important. Els homes amb un percentatge d'ocupació del tumor al testicle superior al 50% tenen un 82% menys probabilitat de presentar espermatogènesi, mostrant una relació negativa entre els dos factors.

### **5.3. Preservació de la fertilitat**

Degut a que gran part dels pacients tindran problemes relacionats amb la seva fertilitat després de la teràpia contra el càncer, la decisió de preservar el semen al moment del diagnòstic, pot ser la única oportunitat per una futura paternitat biològica.

#### **5.3.1. Criopreservació espermàtica**

La criopreservació espermàtica acostuma a ser el mètode de preservació de la fertilitat més utilitzat entre els homes en edat reproductiva. Amb el desenvolupament de les tècniques de fertilització *in vitro* (IVF, de l'anglès *in vitro fertilization*) i de la injecció intracitoplasmàtica d'espermatozoides (ICSI, de l'anglès *intracytoplasmic sperm injection*), inclús els pacients amb anomalies i deteriorament a l'esperma podran tenir l'oportunitat d'assolir una futura paternitat biològica (Mintziori et al., 2014). De fet, un 50% de les ICSI realitzades amb semen criopreservat de pacients amb càncer tenen èxit (Vakalopoulos et al., 2015).

Generalment, l'esperma s'extreu a partir de l'ejaculació mitjançant masturbació. S'acostuma a agafar més d'una mostra per pacient ja que, la qualitat espermàtica sol ser inferior a la normal. No obstant, davant la impossibilitat de masturbació i/o d'ejaculació d'alguns pacients, es consideren altres tècniques d'extracció com: l'electroejaculació (EEj), l'estimulació vibratòria del penis, l'extracció d'espermatozoides

testiculars (TESE) o microTESE (es fa servir un microscopi per buscar túbuls seminífers sans, i així augmentar les probabilitats d'èxit), l'aspiració d'espermatozoides del testicle (TESA), l'aspiració d'espermatozoides de l'epidídim percutani (PESA), la recuperació d'espermatozoides mitjançant cirurgia (SSR) o la recuperació d'espermatogonis (SSCR) mitjançant la recol·lecció de teixit testicular (Micol et al., 2022)

La realització de la criopreservació espermàtica és factible només a partir dels 12 anys, ja que s'ha demostrat que a aquesta edat els paràmetres d'avaluació del semen són semblants als dels adults (Adam et al., 2021).

Per tal de que la criopreservació de l'esperma arribi a complir el seu objectiu amb èxit, és vital conèixer l'efecte d'aquesta tècnica sobre els espermatozoides. Els investigadors Ordoqui et al. (2018) van comparar els paràmetres: motilitat total, motilitat progressiva i vitalitat dels espermatozoides, abans de la congelació i després de la descongelació. Centrant-nos en els pacients amb càncer inclosos a l'estudi, els resultats van mostrar el següent: abans de la criopreservació la motilitat total era d'un 64%, la motilitat progressiva era d'un 56% i la vitalitat, d'un 92%. Els valors obtinguts immediatament després de la descongelació representaven un 32%, un 22% i un 56%, respectivament. Els percentatges de les taxes de recuperació posteriors de la motilitat progressiva i la vitalitat van ser 47,4% i 61,1%, respectivament. Aquestes dades mostren que, malgrat els espermatozoides són menys sensibles als processos de refrigeració gràcies a la fluïdesa de la seva membrana i al baix contingut d'aigua respecte altres tipus de cèl·lules, la criopreservació té efectes negatius sobre ells.

Per a la valoració del funcionament dels bancs d'esperma i de l'evolució i resultats de la criopreservació s'han realitzat diversos estudis de seguiment al llarg del temps.

L'estudi de seguiment realitzat a Austràlia per Shankara-Narayana et al., (2019) durant 40 anys, mostra un gran augment de la demanda de criopreservació entre els anys 1978 i 2017 degut a la pujada de la incidència de nous casos de càncer. Tot i així, s'estima que la utilització d'aquesta tècnica és molt baixa respecte el nombre total estimat d'homes diagnosticats amb càncer en edat reproductiva. A més, es mostra que només el 7% de les mostres criopreservades van ser transferides a una clínica reproductiva per ser utilitzades. Valors similar s'han observat a altres publicacions, com a l'estudi realitzat a Beijing per Fu et al. (2019), que mostra que només un 9,7% dels pacients inclosos a l'estudi van acabar utilitzant les seves mostres. Malgrat la taxa d'utilització sigui baixa, el cost de la criopreservació es veu compensat per l'assegurança de la fertilitat, la qual cosa té un impacte psicològic positiu a l'hora d'afrontar el diagnòstic i en la planificació a llarg termini del tractament.

### 5.3.2. Biòpsia i criopreservació del teixit testicular

Com s'ha comentat anteriorment, no totes les persones amb voluntat de preservar la seva fertilitat poden optar a la criopreservació espermàtica. L'exemple més clar són els pacients pediàtrics, els quals no poden proporcionar una mostra d'esperma. Però no només ells, sinó els pacients puberals, no sempre poden proporcionar una mostra o aquesta és de molt baixa qualitat en termes de volum, motilitat i concentració (Postovsky et al., 2003). En aquests casos, s'informa als pacients i familiars de la possibilitat de realitzar una biòpsia del teixit testicular i criopreservar-lo amb l'esperança de poder utilitzar les cèl·lules mare presents (SSCs, *Spermatogonial Stem Cells*) en un futur.

A l'actualitat, encara no existeixen mètodes clínicament aprovats per la utilització del teixit testicular pre-puberal per preservar la fertilitat d'aquests pacients. No obstant, es tracta d'un mètode ben acceptat pels pacients i familiars ja que, estudis recents demostren que les complicacions postoperatòries tals com hematomes i infeccions són molt improbables (Borgström et al., 2020).

A més a més, un estudi del desenvolupament i funcionament gonadal després de la realització d'una biòpsia sobre teixit testicular immadur mostra bons resultats a llarg termini (Braye et al., 2023). Els autors van realitzar un seguiment dels pacients durant una mitja de 5 anys (els valors oscil·laven entre 1 i 13 anys), i van mostrar que un 83% dels pacients estudiats presentaven un volum testicular normal, mostrant que la biòpsia no afecta significativament al creixement del testicle. Addicionalment, es van detectar valors normals de LH (hormona leuteïnitzant), FSH (hormona fol·liculoestimulant), T (testosterona) i INHB (inhibina B) en un 89%, 87%, 87% i 79% dels pacients, respectivament. Malgrat els bons resultats d'aquesta investigació, són necessaris estudis amb una cohort i un temps de seguiment més grans per tal de contrastar amb fermesa que la biòpsia testicular no té efectes negatius a llarg termini.

### 5.3.3. Assessorament al pacient

Un bon assessorament per part de l'oncòleg en el moment del diagnòstic i durant el tractament és essencial. S'ha vist que, generalment, els pacients esperen que sigui el metge qui iniciï la conversació sobre les conseqüències de la seva malaltia en relació a la seva salut sexual i reproductiva (Gilbert et al., 2016). Per aquest motiu, és de vital importància la iniciativa de l'oncòleg i l'establiment d'una guia única obligatòria d'assessorament. La rebuda d'informació per parts dels pacients abans de l'aplicació del tractament i el suport (en quant a qüestions reproductives) per part dels professionals

de la salut durant tot el procés, ha mostrat ser beneficiós en el seguiment de la fertilitat del pacient a llarg termini (Uçar et al., 2020).

D'altra banda, les possibles preocupacions dels pacients a l'hora de sotmetre's al procés de criopreservació, com el possible retràs de l'orquiectomia i la influència d'aquest procediment sobre l'elecció del tractament adjuvant, han estat descartades. No s'ha mostrat cap relació significativa entre aquests paràmetres (Scott et al., 2021).

Encara més complicat és l'assessorament a pacients de pediatria. Per exemple, als Estats Units, s'ha vist que l'assessorament sobre la fertilitat als pacients i familiars abans de l'inici del tractament, no és rutinari malgrat ser altament recomanat (Frederick et al., 2023). Al Regne Unit, també s'ha observat un assessorament desigual entre els pacients de pediatria (Newton et al., 2022). Amb tot i això, malgrat els recursos de preservació de la fertilitat en infants segueixen sent poc utilitzats, en els darrers anys s'ha observat un creixement important en el nombre de biòpsies tissulars realitzades, la qual cosa es podria relacionar amb un augment de la utilització d'aquests recursos (Ory et al., 2022). A més, la satisfacció dels pares/familiars dels pacients després de la biòpsia és notòria en la majoria de casos. L'estudi realitzat per Joshi et al. (2021), mostra que el 100% dels pares de la cohort estudiada pensaven que havia estat una bona decisió.

#### **5.4. Perspectives de futur**

Observant els resultats anteriors, es pot determinar que encara és necessari posar el focus en la preservació de la fertilitat dels pacients amb càncer testicular i continuar amb la investigació de noves estratègies i amb l'optimització de les tècniques actuals.

Especialment s'ha d'enfocar la recerca en la preservació de la fertilitat de pacients pre-puberals ja que, no tenen la oportunitat de criopreservar mostres d'esperma degut a que no presenten espermatozoides madurs. Avui en dia, encara no s'ha aprovat cap protocol pel tractament del teixit testicular immadur criopreservat en humans. No obstant, existeixen diverses línies d'estudi amb resultats molt esperançadors.

En l'actualitat, les investigacions més prometedors amb l'objectiu d'usar el teixit criopreservat en un futur es basen en l'ús de les SSCs (*Spermatogonial Stem Cells*) presents en aquest teixit. Les SSCs són les espermatogònies més primitives dels testicles. Aquestes cèl·lules tenen la funció de mantenir la producció d'espermatogènesi activa mitjançant l'autorenovació i la generació contínua d'espermatogònies filles que es podran diferenciar en espermatozoides, permetent així la transmissió d'informació genètica a la següent generació (Aponte, 2015).

Revisant la literatura publicada anteriorment als anys inclosos en el present treball, s'observa l'existència de tres línies d'estudi principals sobre la utilització de les SSCs per la preservació de la fertilitat dels pacients incapaços de produir espermatozoides funcionals (Beaud et al., 2019):

- Transplantament del teixit testicular criopreservat un cop el pacient hagi arribat a l'edat adulta i superat la malaltia. Es pretén que el teixit immadur produeixi espermatozoides i restableixi la fertilitat (Mitchell et al., 2009). La principal problemàtica d'aquesta tècnica rau en la possible contaminació del teixit criopreservat per cèl·lules canceroses, aquest fet podria resultar amb la reincidència de la malaltia (Jahnukainen et al., 2015).
- Maduració d'espermatozoides in vitro a partir de SSCs prèviament aïllades i posterior ús amb tècniques de reproducció assistida (Jahnukainen et al., 2015).
- Transplantament de les SSCs aïllades del parènquima testicular amb l'objectiu d'obtenir espermatogènesi en els pacients adults mitjançant la colonització dels túbuls seminífers per part d'aquestes cèl·lules (Struijk et al., 2013).

Per tant, s'observa que la preservació de la fertilitat i la restauració de l'espermatogènesi en aquests casos depèn principalment de la supervivència, viabilitat i manteniment de l'estabilitat estructural de les SSCs contingudes en els teixits criopreservats. És per aquest motiu que cal optimitzar els processos de criopreservació del teixit i aïllament de les SSCs (Moraveji et al., 2019).

D'altra banda, existeixen altres línies d'investigació que també aporten grans esperances per l'assoliment de la preservació de la fertilitat. Yuan et al.(2020) presenten un model d'organogènesi testicular (humana) in vitro que podrà facilitar la recerca dels mecanismes i factors que provoquen el fracàs de l'espermatogènesi i, ajudarà a la recerca de mètodes per preservar la fertilitat dels pacients pre-puberals amb càncer. En el model que presenten, s'observa la formació de un epiteli seminífer madur i de espermatogonis amb capacitat de renovar-se. A més, les espermatides generades presenten la capacitat de fertilitzar oòcits amb la subseqüent formació de blastòcits.



## 6. CONCLUSIONS

The main conclusions of this Bachelor's Thesis are:

- Cancer has a negative impact on sperm parameters of quality and quantity; and semen parameters are similar across all stages of testicular cancer.
- The main cause of infertility in patients with testicular cancer is mitochondrial dysfunction.
- Spermatogenesis is shown in testicular cancer patients before gonadotoxic treatment. It is shown in every histological type and in every stage. Moreover, delaying orchiectomy to cryopreserving sperm does not negatively affect oncological outcomes. Consequently, regardless of staging or histology, sperm cryopreservation should be recommended.
- Sperm cryopreservation is the principal and most used method for fertility preservation. Nevertheless, not all patients are able to use it. Specially, paediatric patients and those who can not ejaculate are recommended to use testicular biopsies.
- Testicular biopsies do not affect negatively the gonadal development. Although, further studies with a larger cohort and a longer follow-up are needed.
- Sperm cryopreservation techniques have a negative impact on sperm; however, it is still the best option for fertility preservation.
- While spermatogenesis may recover in some cancer survivors over time, it is currently impossible to predict for whom and when it will resume. For this reason, it is important to provide good counselling to patients with testicular cancer.
- Further studies are necessary in order to determine the best means of preventing and treating infertility in patients with testicular cancer.
- None of the actual investigations of the protocols of use of cryopreserved testicular tissue is clinically approved in humans.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- Adam, C., Deffert, C., Leyvraz, C., Primi, M.-P., Simon, J.-P., Beck Popovic, M., Bénard, J., Bouthors, T., Girardin, C., Streuli, I., Vulliemoz, N., & Gumy-Pause, F. (2021). Use and Effectiveness of Sperm Cryopreservation for Adolescents and Young Adults: A 37-Year Bicentric Experience. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*, 10(1), 78-84. <https://doi.org/10.1089/jayao.2020.0121>
- Aponte, P. M. (2015). Spermatogonial stem cells: Current biotechnological advances in reproduction and regenerative medicine. *World Journal of Stem Cells*, 7(4), 669. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v7.i4.669>
- Badia, R. R., Patel, A., Chertack, N., Howard, J. M., Bagrodia, A., & Bakare, T. (2023). Impact of testicular cancer stage on semen parameters in patients before orchiectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 41(3), 151.e11-151.e15. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2022.11.004>
- Baird, D., Meyers, G., & Hu, J. (2018). Testicular Cancer: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*, 15;97(4), 261-168.
- Beaud, H., Tremblay, A. R., Chan, P. T. K., & Delbes, G. (2019). Sperm DNA damage in cancer patients. En *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1166, p. 189-203). Springer New York LLC. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-21664-1\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-030-21664-1_11)
- Borgström, B., Fridström, M., Gustafsson, B., Ljungman, P., & Rodriguez-Wallberg, K. A. (2020). A prospective study on the long-term outcome of prepubertal and pubertal boys undergoing testicular biopsy for fertility preservation prior to hematologic stem cell transplantation. *Pediatric Blood & Cancer*, 67(9). <https://doi.org/10.1002/pbc.28507>
- Braye, A., Delgouffe, E., van der Werff ten Bosch, J., Gies, I., Ferster, A., & Goossens, E. (2023). Gonadal development and function after immature testicular tissue banking as part of high-risk gonadotoxic treatment. *Pediatric Blood & Cancer*, 70(8). <https://doi.org/10.1002/pbc.30370>
- Cheng, L., Albers, P., Berney, D. M., Feldman, D. R., Daugaard, G., Gilligan, T., & Looijenga, L. H. J. (2018). Testicular cancer. En *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 4, Número 1). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0029-0>
- Correa Ochoa, J. J., Velásquez Ossa, D., Lopera Toro, A. R., Martínez González, C. H., & Yepes Pérez, A. (2016). Testicular cancer colombian guide. *Urologia Colombiana*, 25(3), 274-285. <https://doi.org/10.1016/j.uroco.2016.07.005>
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359-E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>

- Frederick, N. N., Klosky, J. L., Meacham, L., Quinn, G. P., Kelvin, J. F., Cherven, B., Freyer, D. R., Dvorak, C. C., Brackett, J., Ahmed-Winston, S., Bryson, E., Su, H. I., Chow, E. J., & Levine, J. (2023). Fertility Preservation Practices at Pediatric Oncology Institutions in the United States: A Report From the Children's Oncology Group. *JCO Oncology Practice*, *19*(4), e550-e558. <https://doi.org/10.1200/OP.22.00349>
- Fu, L., Zhou, F., An, Q., Zhang, K., Wang, X., Xu, J., Guo, Y., Lu, W., Liang, X., & Gu, Y. (2019). Sperm cryopreservation for male cancer patients: More than 10 years of experience, in Beijing China. *Medical Science Monitor*, *25*, 3256-3261. <https://doi.org/10.12659/MSM.913513>
- Fung, C., Dinh, P. C., Fossa, S. D., & Travis, L. B. (2019). Testicular cancer survivorship. En *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* (Vol. 17, Número 12, p. 1557-1568). Harborside Press. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7369>
- Giannandrea, F., & Fagnoli, S. (2017). Environmental factors affecting growth and occurrence of testicular cancer in childhood: An overview of the current epidemiological evidence. En *Children* (Vol. 4, Número 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/children4010001>
- Gilbert, E., Perz, J., & Ussher, J. M. (2016). Talking about sex with health professionals: The experience of people with cancer and their partners. *European Journal of Cancer Care*, *25*(2), 280-293. <https://doi.org/10.1111/ecc.12216>
- Gilligan, T., Hutchinson Cancer Center, F., Aggarwal, R., UCSF Helen Diller Family, P., Bagrodia, A., Costa, D., Davis, N. B., Drakaki, A., Einhorn, L., Emamekhoo, H., Evans, C., Feldman, D. R., Geynisman, D. M., Hancock, S. L., Humphrey, P., Levine, E. G., Longo, T., Maughan, B., McGregor, B., ... Lenora Pluchino, M. A. (2023). *NCCN Guidelines Version 1.2023 Testicular Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures*. <https://www.nccn.org/home/member->
- Jahnukainen, K., Mitchell, R. T., & Stukenborg, J.-B. (2015). Testicular function and fertility preservation after treatment for haematological cancer. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, *22*(3), 217-223. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000156>
- Joshi, V. B., Behl, S., Pittock, S. T., Arndt, C. A. S., Zhao, Y., Khan, Z., Granberg, C. F., & Chattha, A. (2021). Establishment of a Pediatric Ovarian and Testicular Cryopreservation Program for Malignant and Non-Malignant Conditions: The Mayo Clinic Experience. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, *34*(5), 673-680. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2021.04.006>
- Micol, L. A., Adenubi, F., Williamson, E., Lane, S., Mitchell, R. T., & Sangster, P. (2022a). The importance of the urologist in male oncology fertility preservation. *BJU International*, *130*(5), 637-645. <https://doi.org/10.1111/bju.15772>
- Mintziori, G., Lambrinoudaki, I., Ceausu, I., Depypere, H., Tamer Erel, C., Pérez-López, F. R., Schenck-Gustafsson, K., Van Der Schouw, Y. T., Simoncini, T., Tremollieres, F., Tarlatzis, B. C., Rees, M., & Goulis, D. G. (2014). EMAS position statement: Fertility preservation. *Maturitas*, *77*(1), 85-89. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.10.010>

- Mitchell, R. T., Saunders, P. T. K., Sharpe, R. M., Kelnar, C. J. H., & Wallace, W. H. B. (2009). Male Fertility and Strategies for Fertility Preservation following Childhood Cancer Treatment. En *Endocrinopathy after Childhood Cancer Treatment* (p. 101-134). KARGER. <https://doi.org/10.1159/000207612>
- Moody, J. A., Ahmed, K., Horsfield, C., Pedersen, M. R. V., Yap, T., & Shabbir, M. (2018). Fertility preservation in testicular cancer – predictors of spermatogenesis. *BJU International*, *122*(2), 236-242. <https://doi.org/10.1111/bju.14214>
- Moraveji, S. F., Esfandiari, F., Sharbatoghli, M., Taleahmad, S., Nikeghbalian, S., Shahverdi, A., & Baharvand, H. (2019). Optimizing methods for human testicular tissue cryopreservation and spermatogonial stem cell isolation. *Journal of Cellular Biochemistry*, *120*(1), 613-621. <https://doi.org/10.1002/jcb.27419>
- Newton, H. L., Picton, H. M., Friend, A. J., Hayden, C. M., Brougham, M., Cox, R., Grandage, V., Kwok-Williams, M., Lane, S., Mitchell, R. T., Skinner, R., Wallace, W. H., Yeomanson, D., & Glaser, A. W. (2022). Inconsistencies in fertility preservation for young people with cancer in the UK. *Archives of Disease in Childhood*, *107*(3), 265-270. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-321873>
- Ordoqui, R., Barrera, N., Montes, J. M., Canepa, M., Bonelli, C., Surka, C., Torrens, A., Cantú, L., & Du Plessis, S. S. (2018a). A retrospective study on sperm banking: A uruguayan experience. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*, *22*(2), 82-88. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180037>
- Ory, J., Nassau, D., Rodriguez, C. D., Sathe, A., Nackeeran, S., Manda, P., Reddy, A., Romao, R. LP., & Ramasamy, R. (2022). Incidence of fertility preservation procedures in prepubertal individuals with cancer. *Journal of Pediatric Urology*, *18*(5), 681.e1-681.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2022.09.011>
- Postovsky, S., Lightman, A., Aminpour, D., Elhasid, R., Peretz, M., & Arush, M. W. Ben. (2003). Sperm cryopreservation in adolescents with newly diagnosed cancer. *Medical and Pediatric Oncology*, *40*(6), 355-359. <https://doi.org/10.1002/mpo.10294>
- Scott, C., Omar, K., Alnajjar, H. M., Alifrangis, C., Ahmed, K., & Muneer, A. (2021). A patient-centric pathway for testicular cancer – A multicentre study investigating the uptake of semen cryopreservation and impact on treatment. *Andrology*, *9*(3), 823-828. <https://doi.org/10.1111/andr.12984>
- Selvam, M. K. P., Agarwal, A., & Pushparaj, P. N. (2019). Altered molecular pathways in the proteome of cryopreserved sperm in testicular cancer patients before treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(3). <https://doi.org/10.3390/ijms20030677>
- Shankara-Narayana, N., Di Pierro, I., Fennell, C., Ly, L. P., Bacha, F., Vrga, L., Savkovic, S., Turner, L., Jayadev, V., Conway, A. J., & Handelsman, D. J. (2019). Sperm cryopreservation prior to gonadotoxic treatment: experience of a single academic centre over 4 decades. *Human Reproduction*, *34*(5), 795-803. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez026>
- Shaw, J. (2008). *Diagnosis and Treatment of Testicular Cancer* (Vol. 77, Número 4). [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp).

- Struijk, R. B., Mulder, C. L., Van Der Veen, F., Van Pelt, A. M. M., & Repping, S. (2013). Restoring fertility in sterile childhood cancer survivors by autotransplanting spermatogonial stem cells: Are we there yet? En *BioMed Research International* (Vol. 2013). <https://doi.org/10.1155/2013/903142>
- Uçar, M. A., Arikan, F., Coşkun, H. Ş., Kondak, Y., Tatlı, A. M., & Göksu, S. S. (2020). Fertility in testicular cancer patients: a single-centre study in Turkey. *International Journal of Clinical Oncology*, 25(3), 495-500. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01534-7>
- Vakalopoulos, I., Dimou, P., Anagnostou, I., & Zeginiadou, T. (2015). Impact of cancer and cancer treatment on male fertility. En *HORMONES* (Vol. 2015, Número 4).
- Vomstein, K., Reiser, E., Pinggera, G. M., Toerzsoek, P., Deininger, S., Kriesche, T., Biasio, W., Lusuardi, L., & Toth, B. (2021). Sperm banking before gonadotoxic treatment: Is it worth the effort? *Asian Journal of Andrology*, 23(5), 490-494. [https://doi.org/10.4103/aja.aja\\_16\\_21](https://doi.org/10.4103/aja.aja_16_21)
- Yuan, Y., Li, L., Cheng, Q., Diao, F., Zeng, Q., Yang, X., Wu, Y., Zhang, H., Huang, M., Chen, J., Zhou, Q., Zhu, Y., Hua, R., Tian, J., Wang, X., Zhou, Z., Hao, J., Yu, J., Hua, D., ... Sha, J. (2020). In vitro testicular organogenesis from human fetal gonads produces fertilization-competent spermatids. *Cell Research*, 30(3), 244-255. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0283-z>