



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BRUNO ALVES VENDEIRA

**RELAÇÃO ENTRE NEOPLASIA DE CÉLULAS GERMINATIVAS DO TESTÍCULO
E INFERTILIDADE**

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. JOÃO LORIGO

PROF. DOUTOR BELMIRO PARADA

FEVEREIRO 2022

RELAÇÃO ENTRE NEOPLASIA DE CÉLULAS GERMINATIVAS DO TESTÍCULO E INFERTILIDADE

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

Trabalho final do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, com vista à atribuição
do grau de Mestre em Medicina

Aluno

Bruno Alves Vendeira

Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

bvendeira@gmail.com

Orientador

Prof. Doutor Belmiro Parada

Assistente Graduado em Urologia

Serviço de Urologia e Transplantação Renal

Centro hospitalar e Universitário de Coimbra

11864@chuc.min-saude.pt

Coorientador

Dr. João Lorigo

Interno de Formação Específica em Urologia

Serviço de Urologia e Transplantação Renal

Centro hospitalar e Universitário de Coimbra

joaolorigo@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO

À luz do conhecimento atual, existe uma relação entre neoplasia de células germinativas do testículo (NCG) e infertilidade. Esta relação assenta na teoria da Síndrome de Disgenesia Testicular (SDT), que defende que uma alteração da programação embrionária e do desenvolvimento gonadal (por predisposição genética e possível disrupção endócrina) levam a um aumento da prevalência cruzada de NCG, infertilidade, criptorquismo e hipospádias. O objetivo deste estudo consiste na avaliação dos parâmetros seminais em homens com NCG submetidos a criopreservação de esperma antes do início dos tratamentos. Como objetivo secundário, tentar procurar uma relação entre o tipo histológico e marcadores tumorais e as alterações no espermograma.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo que incluiu todos os doentes com diagnóstico de neoplasia de células germinativas do testículo entre janeiro de 1990 e dezembro de 2020, no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. De modo a retirar ilações acerca da influência da NCG sobre a fertilidade, analisámos os espermogramas de todos os doentes submetidos a criopreservação de esperma previamente aos tratamentos oncológicos. Para além da colheita dos parâmetros seminais, foram avaliados e correlacionados outros fatores relevantes, nomeadamente a histologia e o estágio tumoral, assim como as concentrações dos marcadores tumorais séricos AFP, β -hCG e LDH.

RESULTADOS

Dos 232 novos casos de NCG apenas se procedeu à criopreservação de espermatozoides em 28% dos casos (n=64). A idade média dos doentes foi de $29,23 \pm 7,33$ anos. A maioria dos tumores exibia histologia seminomatosa (59%) apresentando o estadio I como preponderante (69%). Foram registadas alterações nos parâmetros do espermograma

(concentração, mobilidade e morfologia) em 73% dos doentes (n=47). De salientar a presença de azoospermia em 23% dos casos analisados, tendo-se verificado globalmente alterações na concentração de espermatozoides em 35 casos (55%). A distinção entre seminoma e não-seminoma não se traduziu em diferenças estatisticamente significativas em relação com os parâmetros do espermograma avaliados. De igual modo, foi impossível estabelecer uma causalidade entre os diferentes estádios tumorais e as alterações observadas nos parâmetros seminais. Foi possível determinar uma relação causal significativa, dado que se observou uma preponderância de alterações da qualidade seminal em presença de concentrações elevadas de LDH ($p < 0,05$) e β -hCG ($p < 0,05$) após a orquidectomia radical.

CONCLUSÕES

Tal como já observado noutros estudos, a qualidade do esperma está afetada em doentes com NCG no momento do diagnóstico, previamente aos tratamentos oncológicos. A explicação mais cabal é um defeito prévio da espermatogénese, também presente no testículo contralateral em doentes com NCG. Postula-se que essa má qualidade seminal no diagnóstico da NCG esteja relacionada com a SDT. Não foi possível estabelecer uma relação significativa entre o tipo histológico e o estágio tumoral com os achados seminais, não havendo assim fatores de risco adicionais ao SDT. Já os achados significativos entre a fraca qualidade dos parâmetros seminais e as altas concentrações de marcadores tumorais após a orquidectomia radical, nomeadamente da β -hCG, suportam a hipótese de um agravamento da inibição da espermatogénese associada às NCG.

Pela fraca qualidade seminal na altura do diagnóstico, os doentes com NCG devem ter a oportunidade de poder escolher a preservação de esperma como sendo a estratégia de melhor custo/benefício para a preservação da fertilidade. Mesmo em situações limite como a azoospermia, deve ser prevista a possibilidade da onco-TESE, permitindo a recolha direta de espermatozóides do testículo na altura da orquidectomia.

PALAVRAS-CHAVE

Neoplasia do testículo; Infertilidade; Espermograma; Marcadores tumorais.

ABSTRACT

INTRODUCTION

According to the literature, there is a correlation between testicular germ cell neoplasia (GCN) and infertility. This is based on the theory of Testicular Dysgenesis Syndrome (TSD), which argues that a change in embryonic programming and gonadal development (by genetic predisposition and possible endocrine disruption) leads to an increase in the cross-prevalence of GCN, infertility, cryptorchism and hypospadias. The aim of this study is to evaluate seminal parameters in men with GCN undergoing sperm cryopreservation before starting treatments. As a secondary objective, try to look for a relationship between the histological type and tumor markers and changes in the spermogram.

MATERIALS AND METHODS

Retrospective study that included all patients diagnosed with testicular GCN between January 1990 and December 2020 at the Urology and Renal Transplantation Service of the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. In order to draw conclusions about the influence of GCN on fertility, we analyzed the spermograms of all patients who underwent sperm cryopreservation prior to cancer treatments. In addition to the collection of seminal parameters, other relevant factors were evaluated and correlated, namely tumor histology and stage, as well as concentrations of serum tumor markers AFP, β -hCG and LDH.

RESULTS

Of the 232 new cases of GCN, only 28% of the cases underwent cryopreservation (n=64). The mean age of patients was 29.23 ± 7.33 years. Most tumors exhibited seminomatous histology (59%) and stage I was predominant (69%). Changes in spermogram parameters (concentration, mobility and morphology) were recorded in 73% of patients (n=47). Of note was the presence of azoospermia in 23% of the cases analyzed, with overall changes in sperm concentration in 35 cases (55%). The distinction between seminoma and non-seminoma did not translate into statistically significant differences in relation to the spermogram parameters

evaluated. Likewise, it was impossible to establish a causality between the different tumor stages and the changes observed in the seminal parameters. It was possible to determine a significant causal connection, since a preponderance of alterations in seminal quality was observed in the presence of high concentrations of LDH ($p < 0.05$) and β -hCG ($p < 0.05$) after radical orchidectomy.

CONCLUSIONS

As already observed in other studies, sperm quality is affected in patients with GCN at the time of diagnosis, prior to cancer treatments. The most complete explanation is a previous defect in spermatogenesis, also present in the contralateral testis in patients with GCN. It is postulated that this poor seminal quality at the diagnosis of GCN is related to SDT. It was not possible to establish a significant connection between the histological type and stage tumor with the seminal findings, thus, there were no additional risk factors to SDT. The significant findings between the poor quality of seminal parameters and the high concentrations of tumor markers after radical orchidectomy, namely β -hCG, support the hypothesis of a worsening of the inhibition of spermatogenesis associated with GCN.

Due to poor seminal quality at the time of diagnosis, patients with GCN should have the opportunity to choose sperm preservation as the most cost-effective strategy for fertility preservation. Even in extreme situations such as azoospermia, the possibility of onco-TESE should be considered, allowing the direct collection of sperm from the testis at the time of orchidectomy.

KEYWORDS

Testicular neoplasia; Infertility; Spermogram; Tumor markers.

INTRODUÇÃO

O cancro testicular (CT) representa 1% das neoplasias no adulto e 5% dos tumores urológicos, com 3-10 novos casos por 100.000 habitantes do sexo masculino, nos países ocidentais. A sua incidência tem vindo a aumentar nas últimas décadas, principalmente nos países industrializados. Na altura do diagnóstico, 1-2% são bilaterais e o tipo histológico predominante é, na esmagadora maioria (90-95%), a neoplasia de células germinativas (NCG), sendo esta a neoplasia maligna mais comum no homem Caucasiano entre os 15 e os 40 anos (1). O pico de maior incidência para a histologia não seminomatosa localiza-se na terceira década de vida, enquanto o seminoma puro é mais frequente na quarta década (2). Na avaliação diagnóstica, a alfafetoproteína (AFP), a subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) e a desidrogenase láctica (LDH), devem ser determinadas antes e depois da orquidectomia radical, pois dão suporte ao diagnóstico de cancro testicular, podem ser indicativos da histologia de NCG e são usados para o estadiamento da doença e estratificação do risco (3), bem como para monitorizar a resposta ao tratamento e detetar recidiva da doença. Em geral, a elevação de qualquer um desses três marcadores está presente em até 60% dos doentes na altura do diagnóstico.

A investigação na área da gametogénese é pouco clara no âmbito das NCG, nomeadamente no que se refere à sua correlação histológica. Há evidência que a concentração de espermatozoides é superior nos tumores seminomatosos (4), mas há relatos com resultados distintos, exibindo melhores características espermáticas nos tumores não seminomatosos (5), assim como ausência de qualquer variação significativa relacionada ao tipo histológico (6). A literatura é ainda mais escassa no que diz respeito à relação entre os parâmetros do espermograma e os marcadores tumorais AFP, β -hCG e LDH, apenas com relatos esporádicos de disfunção de células de Leydig com elevadas concentrações de LH, em presença de β -hCG aumentada (7).

Independentemente da histologia tumoral e dos níveis de AFP, β -hCG e LDH, está demonstrado que os homens com NCG apresentam uma baixa qualidade do esperma, bem como disfunção das células de Leydig (5, 8), mesmo antes da orquidectomia radical. De facto, antes deste procedimento, entre 5 a 20% dos doentes com NCG apresentam azoospermia de acordo com diferentes estudos (5, 7), e cerca de 50% exibem oligozoospermia de severidade variável (9). Este é um achado dramaticamente relevante, dado que a fertilidade é uma das principais preocupações a longo prazo dos sobreviventes de cancro testicular porque a taxa de sobrevivência é excelente nesta população (10), e ainda mais porque os homens com cancro testicular são jovens e geralmente ainda não são pais antes do seu cancro ser

diagnosticado. Em dois estudos distintos, apenas 34% (11) e 43% (12) dos doentes apresentavam descendência antes do diagnóstico de NCG.

Um número considerável de estudos médicos tem sugerido várias tendências adversas na saúde reprodutiva masculina, que foram observadas em muitos países durante as últimas décadas do século XX, e que parecem continuar em progressão. Esses incluem o aumento da incidência de cancro testicular, uma diminuição da qualidade do esperma (e provavelmente em declínio) em várias regiões do mundo, uma elevada frequência (e possivelmente crescente) de criptorquidia e hipospádias, assim como uma procura francamente aumentada de processos de reprodução medicamente assistida (13). Esta situação levou a que em 2001, Skakkebaek et al (14) definissem uma entidade, a Síndrome de Disgenesia Testicular (SDT), desta forma englobando quatro parâmetros que deixaram assim de ser vistos de forma isolada. A presença de má qualidade seminal, cancro testicular, criptorquidia e hipospádias, juntos ou de forma isolada podem na realidade refletir diferentes graus de severidade da SDT. Admite-se na gênese deste grupo de anomalias do sistema reprodutor masculino uma possível influência de fatores ambientais e/ou ligados a estilos de vida no aumento da sua incidência (15). Estudos experimentais e epidemiológicos sugerem como possível origem da SDT uma predisposição genética associada então a uma alteração da programação embrionária (16) e do desenvolvimento das gónadas durante a vida fetal, em que uma possível disfunção endócrina pode estar também equacionada. Como consequência da especialização médica e do espaçamento temporal na apresentação dos sintomas, verificou-se uma análise separada dos diferentes integrantes da STD (17). Deseja-se que, no futuro, os estudos epidemiológicos direcionados à saúde reprodutora masculina operem com uma visão mais integrativa da SDT, de forma a permitir uma melhor compreensão dos mecanismos de suscetibilidade, e assim contribuir para diagnósticos mais abrangentes e capazes de direcionar atitudes terapêuticas nos diversos sistemas envolvidos.

Assim, e no sentido de melhor compreender a redução da taxa de fertilidade em doentes com NCG, propomo-nos a analisar retrospectivamente as anomalias no espermograma de doentes submetidos a criopreservação de espermatozóides após a orquidectomia radical e previamente aos tratamentos de quimioterapia e/ou radioterapia. Simultaneamente, procurar uma influência qualitativa e quantitativa do tipo histológico tumoral e dos marcadores AFP, β -hCG e LDH, na presença e severidade das alterações no espermograma.

MATERIAL E MÉTODOS

Na elaboração do presente estudo retrospectivo foram incluídos todos os doentes com diagnóstico de neoplasia de células germinativas do testículo entre os meses de Janeiro de 1990 e Dezembro de 2020, no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. De modo a retirar ilações acerca da influência da NCG sobre a fertilidade, analisámos a qualidade seminal de todos os doentes submetidos a criopreservação de espermatozóides após a orquidectomia radical e previamente aos tratamentos de quimioterapia e/ou radioterapia. Os doentes com neoplasias não germinativas foram excluídos do estudo.

Além da colheita dos parâmetros seminais, foram avaliados e correlacionados outros fatores relevantes, nomeadamente a histologia tumoral e as concentrações dos marcadores tumorais séricos AFP, β -hCG e LDH antes e após a orquidectomia radical.

A análise seminal foi efetuada de acordo com os parâmetros estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) – 2010, baseados na 5ª Edição do Manual de Exame Seminal (18) publicado por esta mesma organização. Foram avaliados os principais fatores seminais, nomeadamente a concentração de espermatozóides, e sempre que possível, foi também avaliada a percentagem de espermatozóides com mobilidade e morfologia normais. A presença de azoospermia ou criptozoospermia foi sistematicamente confirmada após centrifugação a 3000g durante 15 minutos.

A base de dados na qual este estudo se alicerça incluiu diversos parâmetros além dos já referidos, incluindo a idade ao diagnóstico, a presença de invasão linfo-vascular e da túnica albugínea, bem como o estágio clínico e patológico.

Os dados foram avaliados e tratadas como números absolutos (n) e percentagens (%) para variáveis qualitativas e médias (M) e respetivos desvios padrão (DP) para as variáveis quantitativas. Na comparação entre grupos de variáveis qualitativas usou-se o teste Chi-quadrado de Pearson. Teste de normalidade comprovado usando-se o teste de Shapiro-Wilk. Todos os testes estatísticos e análises foram realizados com SPSS(C) (Versão 25). Nos testes de hipótese estatística considerou-se como cut-off de significância um valor $p < 0.05$.

RESULTADOS

Entre os meses de Janeiro de 1990 e Dezembro de 2020 foram diagnosticados 232 novos casos de neoplasia de células germinativas do testículo. Durante este período apenas se procedeu à criopreservação de espermatozóides em 28% dos casos (n=64). A idade média dos doentes foi de $29,23 \pm 7,33$ anos. A maioria dos tumores exibia histologia seminomatosa apresentando o estadio I como preponderante (tabela 1).

Tabela 1. Características tumorais e parâmetros seminais dos doentes que realizaram criopreservação de espermatozóides.

HISTOLOGIA			n=64	%
Seminoma	26	41		
Não-seminoma	38	59		
ESTADIO			n=42	%
I	29	69		
II	10	24		
III	3	7		
CONCENTRAÇÕES EM ESCALÕES			n=64	%
Azoospermia	15	23		
Oligozoospermia grave 0-5M	8	13		
Oligozoospermia L/M 5-15M	12	19		
Normal	29	45		
MOBILIDADE			n=64	%
Normal	56	87		
Astenozoospermia	8	13		
MORFOLOGIA			n=64	%
Normal	41	64		
Teratozoospermia	23	36		

Nestes 64 doentes foram registadas alterações nos parâmetros do espermograma (concentração, mobilidade e morfologia) em 73% dos doentes (n=47). De salientar a presença de azoospermia em 23% dos casos analisados, tendo-se verificado globalmente alterações

na concentração de espermatozoides em 35 casos (55%). Apenas 8 doentes apresentaram alterações na mobilidade (13%). Observou-se teratozoospermia em 23 doentes.

Em 45 dos casos registaram-se 1 ou 2 parâmetros do espermograma alterados. Apenas 2 doentes tinham oligoteratoastenozoospermia documentada.

Uma das limitações com que nos deparamos consistiu na avaliação global da motilidade e normal morfologia dos espermatozóides. De facto, na presença de azoospermia ou oligozoospermia severa, situações mais frequentemente observadas nas NCG comparativamente aos controlos (7), a avaliação destes parâmetros está severamente condicionada e comprometida por questão de metodologia técnica e laboratorial.

Adicionalmente, procurámos estabelecer uma relação entre estas alterações da qualidade seminal e outras características tumorais, nomeadamente a invasão linfática, vascular e albugínea (tabela 2).

Tabela 2. Invasão local documentada.

INVASÃO	n=61	%
Albugínea	23	38
Linfática	8	13
Vascular	32	52

Na amostra de doentes que fez criopreservação foram documentados 23 casos de NCG com invasão da túnica albugínea, 8 com invasão linfática e 32 com invasão vascular. Não foi possível estabelecer uma relação causal significativa entre estas variáveis e alterações no espermograma. Da mesma forma, a distinção entre seminoma e não-seminoma não se traduziu em diferenças estatisticamente significativas em relação com os parâmetros do espermograma avaliados. De igual modo, foi impossível estabelecer uma causalidade entre os diferentes estádios tumorais e as alterações observadas nos parâmetros seminais.

A avaliação da relação entre os valores dos marcadores tumorais (AFP, β -hCG e LDH), antes e após o tratamento cirúrgico, e os valores seminais estudados permitiu determinar uma relação causal significativa, dado que se observou uma preponderância de alterações da qualidade seminal em presença de concentrações elevadas de LDH ($p < 0,05$) e β -hCG ($p < 0,05$) após a orquidectomia (tabelas 3 e 4).

Tabela 3. Variação dos parâmetros seminais em função dos marcadores tumorais pré-orquidectomia

PRÉ-ORQUIDECTOMIA		
	Espermograma alterado	Espermograma normal
LDH aumentada	15	2
LDH normal	26	13
β -hCG aumentada	16	5
β -hCG normal	27	11
AFP aumentada	20	3
AFP normal	23	13

Tabela 4. Variação dos parâmetros seminais em função dos marcadores tumorais pós-orquidectomia

POS-ORQUIDECTOMIA		
	Espermograma alterado	Espermograma normal
LDH aumentada	4	0
LDH normal	39	16
β -hCG aumentada	7	0
β -hCG normal	39	17
AFP aumentada	15	2
AFP normal	31	15

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Sendo globalmente aceite que o tratamento das NCG tem um impacto negativo na função reprodutiva (19), a relação entre a capacidade fértil e as NCG ultrapassa muito este paradigma, de acordo com questões relevantes relacionadas à sua etiopatogenia. De facto, aceitando que homens com infertilidade têm um risco acrescido de CT, verificado por correlação entre homens oligozoospermicos comparados com controlos férteis (20), verifica-se também que ao momento de diagnóstico de NCG, a má qualidade seminal é uma evidência em relação aos grupos controlo (9). Aparentemente, nem a supressão local da espermatogénese pela “pressão” tumoral com o seu efeito parácrino, nem a condição oncológica geral parecem explicar na totalidade esta má qualidade seminal (21, 22). No entanto, existem estudos contraditórios que procuram justificar que a fraca qualidade seminal antes da orquidectomia radical se deve a diversos parâmetros que incluem: (a) aumento do fluxo sanguíneo devido à neovascularização tumoral que determina um aumento da temperatura testicular, (b) toxicidade tumoral local não só pelo efeito de massa, mas também pela libertação de citocinas proinflamatórias, (c) influência da β -hCG tumoral na inibição da espermatogénese, e (d) indução de anticorpos anti-espermatozóide (23, 24).

A explicação mais cabal parece dever-se a um defeito prévio da espermatogénese e independente da presença de tumor, também presente no testículo contralateral em doentes com NCG. Para além desta evidência clínica (22), estudos histológicos conseguiram demonstrar alterações no testículo contralateral, nomeadamente paragem de maturação (25), microcalcificações, carcinoma *in situ* (26), hialinização tubular, distorção dos túbulos seminíferos, com presença de um padrão de “apenas células de Sertoli” em pelo menos alguns túbulos (27), e células de Leydig intratubulares (28).

Postula-se que esta má qualidade seminal ao diagnóstico da NCG esteja relacionada com a SDT. Como já mencionado, esta síndrome é um transtorno do desenvolvimento testicular causada pela influência de fatores ambientais e/ou genéticos durante a gravidez (16). O conceito de SDT deve ser abordado com precaução dado que na sua presença (com uma ou mais expressões fenotípicas), aceita-se o aumento do risco de NCG e infertilidade masculina (6,14). No entanto, ainda subsistem dúvidas na presença de uma etiologia comum para a SDT (6, 17).

Perante este quadro não seria de esperar uma melhor qualidade seminal após a orquidectomia radical, o que tem sido veiculado por alguns autores (29, 30). No entanto, no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra a criopreservação dos espermatozoides é efetuada após a orquidectomia radical. De acordo com estudos prévios, e que foram realizados de forma comparativa, existe a perceção (mesmo não completamente sustentada

pela evidência), que após a orquidectomia radical é possível obter melhor qualidade seminal (31, 32). Tal facto dever-se-ia então à supressão das citocinas tumorais, à diminuição da temperatura, e ainda a uma possível menor influência da β -hCG na supressão da espermatogénese por inibição da produção de FSH.

No nosso estudo não foi possível detetar variâncias significativas nos parâmetros analisados, com exceção dos valores de β -hCG e LDH. A relação entre a fraca qualidade dos parâmetros seminais e as altas concentrações de marcadores tumorais após a orquidectomia radical, nomeadamente da β -hCG, suportam a hipótese já mencionada de um agravamento da inibição da espermatogénese associada às NCG.

Uma limitação que condiciona a extrapolação dos nossos resultados referentes à qualidade seminal relaciona-se com a ausência de análise do esperma antes e depois da orquidectomia. A grande maioria dos nossos espermogramas (e criopreservação de espermatozóides) foram efetuados antes dos tratamentos oncológicos, nomeadamente quimioterapia e/ou radioterapia. A este respeito, é importante referenciar que em estudos prévios com análises seminais antes e após a orquidectomia foi observado um decréscimo significativo da concentração de espermatozóides (22, 29). Estes dados confirmam achados prévios de Berthelsen et al (25, 33), que sugerem que a NCG está associada à disrupção da espermatogénese em ambos os testículos. Assim, se a criopreservação for desejada, o banco de esperma talvez deva ser oferecido antes da orquidectomia, maximizando assim as chances de fertilização e evitando o risco de um testículo remanescente não funcionante após a cirurgia. Se não for tecnicamente exequível antes da orquidectomia, deve ser realizada antes da quimioterapia ou radioterapia (34, 35).

Por motivos que se prendem com a dinâmica do tratamento oncológico precoce da NCG, a criopreservação de espermatozóides é habitualmente efetuada antes da quimioterapia, e a mesma orientação é seguida no nosso centro. É prudente acrescentar neste ponto que devido a vários relatos de melhoria da qualidade seminal após a cirurgia, seria interessante recomendar aos doentes a oportunidade de criopreservar mais amostras após a cirurgia e previamente à quimioterapia e/ou radioterapia (36). Esta recomendação ganha ainda mais evidência em função de alguns resultados que demonstram uma diminuição da fragmentação do DNA e da peroxidação lipídica em colheitas seminais após orquidectomia (30), mesmo na ausência de melhoria da concentração, motilidade e morfologia dos espermatozóides.

Oferecer a criopreservação de espermatozóides é atualmente considerada uma regra geral da boa prática médica em oncologia antes do uso de agentes gonadotóxicos ou cirurgia ablativa (37, 38). A ausência de tal atitude deve ser seriamente reprovada, dado que vai impactar de forma dramática na possibilidade de conceção futura. Assim, e ainda pela fraca

qualidade seminal na altura do diagnóstico, os doentes com NCG nestas circunstâncias devem ter a oportunidade de poder escolher a preservação de esperma como sendo a estratégia de melhor custo/benefício para a preservação da fertilidade (39).

Dado que um número significativo destes homens vai apresentar anomalias seminais severas, incluindo azoospermia, deve ser prevista a possibilidade da onco-TESE, permitindo a recolha direta de espermatozóides do testículo (tumoral ou contralateral ou ambos) na altura da orquidectomia (40, 41).

REFERÊNCIAS

- 1 – Park, J., *et al.* Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. ***Medicine (Baltimore)***, 2018. 97: e12390 (1-7).
- 2 – Gurney, J., *et al.* International trends in the incidence of testicular cancer: lessons from 35 Years and 41 Countries. ***Eur Urol***, 2019. 76: 615-623.
- 3 – Gilligan, T., *et al.* American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. ***J Clin Oncol***, 2010. 28: 3388-3404.
- 4 – Gandini, L., *et al.* Testicular cancer and Hodgkin's disease: evaluation of semen quality. ***Hum Reprod***, 2003. 18: 796-801.
- 5 – Rives, N., *et al.* The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network. ***J Androl***, 2012. 33: 1394-1401.
- 6 – Campos, L., *et al.* Sub-fertilidade e neoplasia germinativa do testículo como manifestações da síndrome de disgenesia testicular: revisão da literatura e resultados de um Centro. ***Acta Urol Port***, 2013. 30: 28-32.
- 7 – Petersen, P., *et al.* Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. ***J Clin Oncol***, 1999. 17: 941-947.
- 8 – Bandak, M., *et al.* Preorchiectomy Leydig Cell Dysfunction in Patients With Testicular Cancer. ***Clin Genitourin Cancer***, 2017. 15: e37-e43.
- 9 – Moody, J., *et al.* Fertility management in testicular cancer: the need to establish a standardized and evidence-based patient-centric pathway. ***BJU Int***, 2019. 123: 160-172.
- 10 – Horwich, A., *et al.* Testicular germ-cell cancer. ***Lancet***, 2006. 367: 754-765.
- 11 – Magelssen, H., *et al.* Twenty years experience with semen cryopreservation in testicular cancer patients: who needs it? ***Eur Urol***, 2005. 48: 779-785.
- 12 – Kanto, S., *et al.* Risk factors in past histories and familial episodes related to development of testicular germ cell tumor. ***Int J Urol***, 2004. 11: 640-646.
- 13 – Andersen, A., *et al.* High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. ***Hum Reprod***, 2000. 15: 366-372.
- 14 – Skakkebak, N., *et al.* Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. ***Hum Reprod***, 2001. 16: 972-978.

- 15 – Cook, M., *et al.* Organochlorine compounds and testicular dysgenesis syndrome: human data. *Int J Androl*, 2011. 4: e68-e85.
- 16 – Dalgaard, M., *et al.* A genomic-wide association study of men with symptoms of testicular dysgenesis syndrome and its network biology interpretation. *J Med Genet*, 2012. 49: 58-65.
- 17 – Jorgensen, N., *et al.* Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *Int J Androl*, 2010. 33: 298-303.
- 18 – World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*, 5th ed.; **WHO Press**: Geneva, Switzerland, 2010.
- 19 – Horwich, A., *et al.* Testicular germ-cell cancer. *Lancet*, 2006. 367: 754-765.
- 20 – Hanson, H., *et al.* Subfertility increases risk of testicular cancer: evidence from population-based semen samples. *Fertil Steril*, 2016. 105: 322-328.
- 21 – Ho, G., *et al.* Influence of testicular carcinoma on ipsilateral spermatogenesis. *J Urol*, 1992. 148: 821-825.
- 22 – Petersen, P., *et al.* Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *J Urol*, 1999. 161: 822-826.
- 23 – Fosså, S., *et al.* Fertility in Norwegian testicular cancer patients. *Br J Cancer*, 2000. 82: 737-741.
- 24 – Kuczyk, M., *et al.* Sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Curr Opin Urol*, 2000. 10: 473-477.
- 25 – Berthelsen, J., *et al.* Gonadal function in men with testis cancer. *Fertil Steril*, 1983. 39: 68-75.
- 26 – Hansen, P., *et al.* Germ cell function and hormonal status in patients with testicular cancer. *Cancer*, 1989. 64: 956-961.
- 27 – Hoei-Hansen, C., *et al.* Histological evidence of testicular dysgenesis in contra-lateral biopsies from 218 patients with testicular germ cell cancer. *J Pathol*, 2003. 200: 370-374.
- 28 – Hutchinson, G., *et al.* The origins and time of appearance of focal testicular dysgenesis in an animal model of testicular dysgenesis syndrome: evidence for delayed testis development? *Int J Androl*, 2008. 31: 103-111.
- 29 – Liguori, G., *et al.* Semen quality before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *Arch Ital Urol Androl*. 2008. 80: 99-102.

- 30** – Andrade, M., *et al.* Effect of orchiectomy on sperm functional aspects and semen oxidative stress in men with testicular tumours. *Andrologia*, 2019. 51: e13205(1-8).
- 31** – Agarwal, A., *et al.* Disruption of spermatogenesis by the cancer disease process. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2005. 34: 9-12.
- 32** – Masotti, L., *et al.* Lipid peroxidation in cancer cells: chemical and physical studies. *Ann N Y Acad Sci*, 1988. 551: 47-57; discussion 57-58.
- 33** – Berthelsen, J., *et al.* Testicular cancer: abnormal structure and function of the contralateral testis. *Int J Androl*, 1983. 6: 209-211.
- 34** – Gilbert, K., *et al.* Fertility preservation for men with testicular cancer: is sperm cryopreservation cost effective in the era of assisted reproductive technology? *Urol Oncol*, 2018. 36: 92.e1-92.e9.
- 35** – Brydoy, M., *et al.* Sperm counts and endocrinological markers of spermatogenesis in long-term survivors of testicular cancer. *Br J Cancer*, 2012. 107: 1833-1839.
- 36** – Tomlinson, M., *et al.* Routine sperm banking for testicular cancer patients should be performed both before and after orchidectomy. *J Clin Urol*, 2013. 6: 171-176.
- 37** – Oktay, K., *et al.* Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 1994-2001.
- 38** – Lambertini, M., *et al.* Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*, 2016. 14: 1-16.
- 39** – Kenney, L., *et al.* Improving male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancer: progress and future directions for survivorship research. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 2160-2168.
- 40** – Furuhashi, K., *et al.* Onco-testicular sperm extraction: testicular sperm extraction in azoospermic and very severely oligozoospermic cancer patients. *Andrologia*, 2013. 45: 107-110.
- 41** – Tsutsumi, S., *et al.* Onco-testicular sperm extraction (onco-TESE) for bilateral testicular tumors: two case reports. *J Med Case Rep*, 2017. 11: 139(1-4).