

Chimiothérapie anticancéreuse et fertilité masculine

C. CHEVREAU*, F. HUGUET**

* Département d'Oncologie Médicale, Centre Claudius Regaud 20, 24 rue du Pont Saint-Pierre 31052 Toulouse - ** Service d'Hématologie, Clinique Dieulafoy Hôpital de Purpan Place du Docteur Baylac 31059 Toulouse

RESUME

Parmi les agents anti-cancéreux, ceux qui interagissent directement avec l'ADN sont les plus toxiques pour les cellules de la lignée germinale. L'atteinte de ces cellules est essentiellement le fait des agents alkylants dont la toxicité est dose-dépendante. La rapidité et la qualité de récupération de la spermatogénèse est essentiellement fonction de la sévérité de l'atteinte des spermatogonies souches. Les études expérimentales conduites chez la souris et le rat ont permis de progresser dans la connaissance des mécanismes de la toxicité germinale des agents cytotoxiques, mais ces données ne sont pas toujours superposables à celles observées en clinique. Les études ont essentiellement été conduites chez les patients porteurs de tumeurs germinales du testicule ou de maladie de Hodgkin. Du fait de leur curabilité potentielle et de leur fréquente survie chez le sujet jeune, elles représentent en effet les situations cliniques dans lesquelles il est essentiel d'essayer de préserver la fertilité du sujet. Le choix des protocoles chimiothérapeutiques les moins toxiques pour la lignée germinale, à résultat thérapeutique équivalent, est actuellement un moyen de réduire au maximum le risque d'azoospermie définitive. Ce risque n'est cependant jamais nul justifiant le recours systématique à l'auto-conserva-

tion de gamètes avant toute chimiothérapie chez un sujet susceptible de développer un projet de paternité.

Mots-clés : chimiothérapies - alkylants - fertilité - mâle.

INTRODUCTION

Les progrès thérapeutiques effectués dans les affections malignes, notamment celles qui concernent l'adulte jeune s'accompagnent d'une prise en compte des effets secondaires à long terme. La prévention de l'infertilité masculine a ainsi bénéficié des techniques de conservation de gamètes. Toutefois, une approche plus physiopathologique pourrait à l'avenir permettre une véritable chimio-protection, en particulier hormonale. Ceci exige la connaissance des mécanismes de la toxicité chimiothérapeutique. Cette revue en expose les principales données et en souligne les limites.

DONNEES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

Les agents cytotoxiques inhibent la prolifération ou favorisent la mort des cellules cancéreuses par divers mécanismes, membranaires, cytoplasmiques et surtout nucléaires. Parmi ces molécules, celles qui interagissent directement sur l'ADN ont une toxicité sur d'autres cellules à renouvellement rapide (Tableau 1).

Dans le tube séminifère, c'est l'épithélium germinal qui est le plus altéré du fait de

l'importante activité mitotique et méiotique au cours de la spermatogénèse. Les spermatogonies différenciées (spermatogonies B), et les spermatogonies A pal (Ap) (cellules souches, compartiment de prolifération), en raison de leur capacité de renouvellement sont les plus sensibles aux cytotoxiques. A l'inverse, le deuxième type de spermatogonie A, morphologiquement différent du premier, appelé spermatogonie A dark (Ad) est moins sensible car non proliférant constituant ainsi un véritable pool de réserve lors de l'atteinte sévère de l'épithélium germinale [22].

L'altération de l'épithélium germinale est fonction de la classe et de la dose du médicament cytotoxique [12, 23, 28, 30, 34]. L'âge, contrairement à ce qu'on l'observe chez la femme, n'intervient plus après la puberté comme un facteur favorisant.

Au maximum, les cellules de la lignée germinale peuvent totalement disparaître : c'est l'aplasie germinale [8, 12, 30], où seules persistent les cellules de Sertoli. Les cellules de Leydig, bien que morphologiquement intactes, peuvent être toutefois fonctionnellement altérées.

La rapidité et la qualité de restauration de la spermatogénèse sont fonction du degré d'atteinte des cellules souches [26]. Cette équation parfaitement monoparamétriale chez la souris [24], est cependant insuffisante pour expliquer les situations observées en clinique humaine.

Lorsque les cellules souches ne sont pas atteintes, la récupération de la spermatogénèse normale survient en douze semaines (durée normale d'un cycle de spermatogénèse) [26]. A l'inverse, lorsque les cellules souches sont atteintes, la restauration peut exiger plusieurs années. Les mécanismes de restauration tardive restent encore non parfaitement élucidés. Lorsque l'azoospermie dépasse 3 ans, cette restauration peut d'ailleurs n'être que partielle, aboutissant à une oligospermie [11, 21, 26].

Au niveau sérique, l'altération de l'épithélium germinale s'accompagne d'une élévation de la FSH dont le taux est proportionnel au dommage épithélial. Ce taux peut atteindre, en cas d'aplasie germinale jusqu'à cinq fois la normale. La fonction endocrine du testicule peut également être altérée. Toutefois, les taux de LH et de testostérone restent, le plus souvent, voisins de la normale [26].

DONNEES EXPERIMENTALES ET HUMAINES

De nombreuses études expérimentales, conduites notamment chez le rat et la souris, ont permis d'évaluer de façon méthodique la toxicité gonadique des médicaments anti-cancéreux [23]. Toutefois, il n'existe pas de modèle animal permettant d'extrapoler ces résultats à l'homme et de prédire la durée et le degré d'atteinte de la spermatogénèse.

En effet, outre des paramètres qualitatifs (variation de sensibilité des gonades interspèces) interviennent des paramètres quantitatifs : les études animales sont réalisées avec des doses uniques ; l'action synergique des associations thérapeutiques utilisées chez l'homme n'est pas prise en compte dans ces études expérimentales.

Les observations effectuées en clinique humaine sont également biaisées et parcelaires. Elles n'ont porté que sur certains agents anti-cancéreux, et se sont développées au fil du temps, selon des conceptions éthiques et des possibilités techniques variables.

L'analyse spermiologique est la technique majeure : cependant la qualité du sperme pré-thérapeutique n'est pas toujours analysée et comparée avec celle du sperme post-thérapeutique ; les dates de recueil et les techniques d'analyses varient ; des dosages hormonaux ne sont pas systématiquement associés.

Tableau 1 : Classification (simplifiée) des médicaments cytotoxiques.

AGENTS ALKYLANTS

Classiques

Cyclophosphamide	Endoxan (R)
Chlorméthine	Caryolysine (R)
Chlorambucil	Chloraminophène (R)
Busulfan	Misulban (R)
Fotémustine	Muphoran (R)
Ifosfamide	Holoxan (R)
Melphalan	Alkéran (R)
Thiotépa	Thiotépa (R)

Autres

Dacarbazine	Déticène (R)
Procarbazine	Natulan (R)

ANTIMETABOLITES

Analogues des purines

Mercaptopurine	Purinéthol (R)
----------------	----------------

Analogues des pyrimidines

Fluoro-Uracile	Fluoro-Uracile (R)
----------------	--------------------

Antagonistes des folates

Méthotrexate	Méthotrexate (R)
--------------	------------------

ANTIFUSORIAUX

Vinblastine	Velbé (R)
Vincristine	Oncovin (R)
Vindesine	Eldesine (R)
Vinorelbine	Navelbine (R)

DERIVES DU PLATINE

Cisplatine	Cisplatyl (R)
Carboplatine	Paraplatine (R)

INTERCALANTS

Anthracyclines

Doxorubicine	Adriblastine (R)
Epirubicine	Farmorubicine (R)
Mitoxantrone	Novantrone (R)

Autres

Amsacrine	Amsa (R)
Bléomycine	Bléomycine (R)
Plicamycine	Mithracine (R)
Mitomycine	Amétycine (R)

EPIPODOPHYLOTOXINES

Etoposide	VP-16 (R)
Téniposide	VM-26 (R)

La biopsie testiculaire ne saurait constituer un moyen d'étude, et n'est qu'exceptionnellement pratiquée à des fins diagnostiques et thérapeutiques.

Finalement, le nombre d'enfants procréés pourrait représenter le meilleur reflet de la fertilité masculine post-chimiothérapie : il n'a en fait jamais été étudié dans de grandes séries prospectives ou cas-témoin ; outre l'influence de la fertilité féminine sur ce paramètre, ses limites ont été soulignées par BERTHELSEN [2]. Il devrait être rapporté au temps passé pour la procréation (T.T.P. des anglosaxons : Time to Pregnancy) et au nombre de patients sexuellement actifs, ne prenant pas de mesures contraceptives et souhaitant une procréation.

TOXICITE GONADIQUE DES MONOCHIMIOETHERAPIES

◆ Ce sont les **agents alkylants** qui ont été le plus largement étudiés chez l'homme.

Ils représentent incontestablement les médicaments les plus toxiques pour l'épithélium germinal. Leur action est dose-dépendante.

Le **cyclophosphamide** (endoxan R) a fait l'objet de nombreuses études. La dose totale induisant une azoospermie est de 9 gr [29], mais la dose pour laquelle l'azoospermie reste définitive, n'est pas connue. Des récupérations complètes ont été observées après des doses totales de 18,8 gr./m² [5] et ce, après un suivi moyen de 31 mois.

Le **chlorambucil** (chloraminophène R) induit une azoospermie à partir d'une dose totale de 400 mg [30]. Le temps de récupération de spermatogénèse est fonction de la dose reçue. Pour des doses totales de 770 mg/m², des débuts de récupération ont été observés à 41 mois post-thérapeutiques [8].

La **Procarbazine** (natulan R) réputée comme l'alkylant le plus gonadotoxique n'a, en fait, jamais été étudiée en monothérapie

mais en polychimiothérapie. Si l'on compare la toxicité des deux protocoles thérapeutiques que sont le COP (**cyclophosphamide vincristine** (oncovin R) **prednisone**), et le COPP (dont la seule variable est la **procarbazine**), on observe une toxicité gonadique différente. Après COP, 70% des patients récupèrent une spermatogénèse normale à 34 mois post-thérapeutiques [34] alors que 0% des patients récupèrent dans le protocole COPP et ce, pour des suivis plus longs, au delà de 11 ans [19]. De même, lorsque la **procarbazine** est associée au **cyclophosphamide**, on n'observe aucune récupération après des doses de **cyclophosphamide** de 7 à 8 gr./m² et pour un suivi de 1 à 11 ans [19].

◆ Le **cisplatine** (cisplatyl R) a un mode d'action cellulaire voisin de celui des alkylants et induit également des stérilités transitoires chez l'homme [16].

En revanche, les études conduites avec le **carboplatine** (paraplatine R) témoignent d'une moindre toxicité de ce produit par rapport à son analogue [17].

◆ D'autres médicaments ont été évalués en monothérapie chez l'homme, tel le **méthotrexate** (R), un antimétabolite. Utilisé par voie orale à faible dose (comme immunosuppresseur) il n'a qu'un effet modéré et transitoire sur la spermatogénèse. A hautes doses (150 à 190 gr./m² dose totale), il induit une altération prolongée de la spermatogénèse dans 50% des cas, mais celle-ci est toujours réversible après 15 à 34 mois post-thérapeutique [25 - 33].

◆ Parmi les **alcaloïdes de la pervenche**, la **vinblastine** (velbe R) présente une toxicité gonadique, mais toujours réversible [36]. La **vincristine** en revanche n'a jamais été étudiée en monothérapie, elle semblerait lors des associations polychimiothérapeutiques moins gonadotoxique que la **vinblastine**.

◆ La **doxorubicine** (adriblastine R), agent intercalant, n'a pas non plus été étudiée en

monothérapie. Il s'agit d'un produit peu gonadotoxique [10] sauf lorsqu'elle est associée au **cyclophosphamide** avec lequel elle semble avoir une toxicité synergique. En effet, lorsque les deux médicaments sont associés, aucune récupération de la spermatogénèse n'est observée pour des doses de **cyclophosphamide** totales de 8,5 gr./m² et ce, même après trois ans d'arrêt thérapeutique [13].

TOXICITE GONADIQUE DES POLYCHIMIOETHERAPIES

La toxicité gonadique des polychimiothérapies dépend essentiellement de la présence éventuelle d'agents alkylants et de leur dose. L'absence de données expérimentales, la notion d'effets synergiques possibles des médicaments, ne permet cependant pas de prédire la toxicité d'un protocole.

Leur impact sur la fertilité a été essentiellement analysé dans les conditions thérapeutiques suivantes : maladie curable, survenant chez un sujet jeune, et traitement potentiellement gonadotoxique.

Ce sont les cancers du testicule et la maladie de Hodgkin qui ont les premiers soulevé ce problème. Ces deux affections s'accompagnent en outre fréquemment d'une atteinte de la spermatogénèse préalable à toute thérapeutique [9].

1. Tumeurs germinales du testicule

26 à 94% des patients porteurs de tumeur testiculaire présentent dès le diagnostic des anomalies quantitatives ou qualitatives du sperme [9].

Les études histologiques effectuées après biopsie du testicule controlatéral permettent d'objectiver l'existence, dans 24% des cas, d'anomalies histologiques sévères avec au maximum hyalinisation complète des tubules, et, dans 5 à 8 % des cas la présence de carcinome in situ [1].

Six mois après la fin des traitements chimiothérapeutiques comportant tous du **cisplatin** à doses standards (100 mg/m²) comme le classique protocole PVB (**cisplatine vinblastine bleomycine**), une azoospermie, et des chiffres anormalement élevés de FSH sérique, sont observés chez 70 à 100% des patients [15, 18, 20, 27]. Ces anomalies persistent pour la majorité des patients 12 à 18 mois après le traitement [15, 18, 20, 27]. La majorité des patients récupèrent une spermatogénèse sub-normale dans les trois ans suivant la fin de la chimiothérapie [10, 18, 35]. Toutefois, il persiste un grand nombre d'anomalies qualitatives des spermatozoïdes [18] et 25% des patients restent azoospermiques.

Aussi, a-t-il été objectivé une différence significative de numération des spermatozoïdes entre les patients porteurs de cancer du testicule de stade I traités par orchidectomie seule et ceux traités par chimiothérapie [16].

Enfin, d'autres facteurs thérapeutiques affectent la fertilité de ces hommes jeunes : l'irradiation abdominale et l'évidement rétro-péritonéal qui peut entraîner une éjaculation rétrograde [14, 32].

2. Maladie de Hodgkin (MdH)

Des anomalies significatives du spermogramme sont observées chez 20 à 50% des patients préalablement à toute thérapeutique [9]. De même, des anomalies histologiques ont été objectivées sur biopsie testiculaire [7].

Le MOPP est le traitement classique de la MdH. Il associe **chlormétine** (caryolisine R) **procarbazine**, **vincristine** et prednisone. Il comporte donc 2 agents alkylants. Sa toxicité sur la lignée germinale est sévère : tous les patients restent azoospermiques pendant au moins 18 mois suivant le traitement [6]. La récupération complète n'intéresse que 14 à 22% des patients à 36 mois et uniquement parmi ceux qui ne présen-

taient pas d'anomalie du spermogramme en pré-thérapeutique [3, 28, 37, 38].

L'association MVPP différente du MOPP par l'alcaloïde de la pervenche (**vinblastine** à la place de **vincristine**) a une toxicité encore plus sévère : plus de 80 % des patients traités restent azoospermiques et ce après un suivi prolongé (1 à 8 ans) [6, 39].

A l'inverse, le protocole VABD (**doxorubicine - bleomycine - vinblastine - dacarbazine**), n'entraîne qu'une azoospermie transitoire [3, 37]. En raison de sa moindre toxicité et de résultats thérapeutiques équivalents au MOPP, ce traitement est une alternative au MOPP dans la prise en charge thérapeutique des MdH.

CONCLUSION

La fertilité est incontestablement un des éléments importants de la qualité de vie à long terme des patients traités. Dans des situations cliniques "optimales" : sujet jeune et maladie curable, préserver cette fertilité doit être un objectif principal pour le cancérologue. Une consultation pour auto-conservation des gamètes sera donc systématique avant toute thérapeutique chimiothérapeutique. De plus, le cancérologue aura le souci dans l'élaboration du traitement d'augmenter l'index thérapeutique, en privilégiant la prescription - à résultats thérapeutiques équivalents - de protocoles chimiothérapeutiques moins gonadotoxiques.

REFERENCES

1. BERTHELSEN J.G., SKAKKEBAEK N.E. : Gonadal function in men with testis cancer. *Fertil Steril*, 1983, 39 : 68-75.
2. BERTHELSEN J.G. : Testicular cancer and fertility. *Int J Androl*, 1987, 10 : 371-380.
3. BONNADONNA G., SANTORO A., VIVIANI S., et al : Treatment strategies for Hodgkin's disease. *Semin Hematol*, 1988, 25 (2) : 51-57.

4. BRÄMSWING J.H., HEIMES U., HEIERMANN E., et al : The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. *Cancer*, 1990, 65 : 1298-1302.
5. BUCHANAN J.D., FAIRLEY K.F., BARRIE J.U. : Return on spermatogenesis after stopping cyclophosphamide therapy. *Lancet*, 1972, 1 : 568-569.
6. CHAPMAN R.M., STUCLIFFE S.B., REES L.H., et al : Cyclic combination chemotherapy and gonadal function. Reprospective study in males. *Lancet*, 1979, 1 : 285-289.
7. CHAPMAN R.M., SUTCLIFFE S.M., MALPAS J.C. : Male gonadal dysfunction in Hodgkin's disease. A prospective study. *JAMA*, 1981, 245 : 1323-1328.
8. CHEVIAKOFF S., CALAMERA J.C., MORGENFELD M. et al : Recovery of spermatogenesis in patients with lymphoma after treatment with chlorambucil. *J Reprod Fertil*, 1973, 33 : 155-157.
9. COSTABILE R.A. : The effects of cancer and cancer therapy on male reproductive function. *J Urol*, 1993, 149 : 1327-1330.
10. DA CUNHA M.F., MEISTRICH M.L., RIED H.L., et al : Active sperm production after cancer chemotherapy with doxorubicin. *J Urol*, 1983, 130 : 927-930.
11. da CUNHA M.F., MEISTRICH M.L. FULLER L.M. et al : Recovery of spermatogenesis after treatment of Hodgkin's disease : limiting dose of MOPP chemotherapy. *J Clin Oncology*, 1984, 2 : 571-577.
12. FAIRLEY K.F., BERRIE J.U., JONHSON W. : Sterility and testicular atrophy related to cyclophosphamide therapy. *Lancet*, 1972, 1 : 568-569.
13. FOSSA S.D., KLEPP O., AAKVAAG A. et al : Testicular function after combined chemotherapy for metastatic testicular cancer. *Int J Androl*, 1980, 3 : 59-65.
14. FOSSA S.D., OUS S., ABYHOLM T., et al : Post treatment fertility in patients with testicular cancer. I Influence of retroperitoneal lymph node dissection on ejaculatory potency. *Br J Urol*, 1985, 57 : 204-209.
15. FOSSA S.D., OUS S., ABYHOLM T., et al : Post treatment fertility in patients with testicular cancer. II Influence of cis-platin based combination chemotherapy and of retroperitoneal surgery on hormone and sperm cell production. *Br J Urol*, 1985, 57 : 210-214.
16. HANSEN S.W., BERTHELTSEN J.C., von der MAASE H. : Long term fertility and Leydig cell function in patients treated for germ cell cancer with cisplatin, vinblastine, and bleomycin versus surveillance. *J Clin Oncology*, 1990, 8 : 1695-1698.
17. KOPF-MAIER P. : Effects of carboplatin on the testis. A histological Study. *Cancer Chemotherapy Pharmacol*, 1992, 29 (3) : 227-235.
18. KREUSER E.D., HARSCH U., HETZEL W.D., et al : Chronic gonadal toxicity in patients with testicular cancer after chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncology*, 1986, 22 : 289-294.
19. KREUSER E.D., XIROS N., HETZEL W.D. et al : Reproductive and endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Cancer Res Clin Oncology*, 1987, 113 : 260-266.
20. LEITNER S.P., BOSL G.L., BAJOURNAS D. : Gonadal dysfunction in patients treated for metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncology*, 1986, 4 : 1500-1505.
21. MARINA S., BARCELO P. : Permanent sterility after immunosuppressive therapy. *Int J Androl*, 1979, 2 : 6 -13.
22. MARTIN du PAN R.C., CAMPANA A. : Physiopathology of spermatogenic arrest. *Fertil-Steril*, 1993 Déc, 60 (6) : 937-946.
23. MEISTRICH M.L., FINCH M., da CUNHA M.F. et al : Damaging effects of fourteen chemotherapeutic drugs on mouse testis cells. *Cancer Res*, 1982, 42 : 122-131.
24. MEISTRICH M.L. : Relation ship between spermatogonial stem cell survival and testis function after cytotoxic therapy. *Br J Cancer*, 1986, 53 (suppl VII) : 89-101.
25. MEISTRICH M.L., CHAWLA S.P., da CUNHA M.F. et al : Recovery of sperm production after for chemotherapy osteosarcoma. *Cancer*, 1989, 63 : 2115-2123.
26. MEISTRICH M.L. : Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis. *Eur Urol*, 1993, 23 : 136-142.
27. NIJMAN J.M., SCHRAFFORDT K.H., KREMER J. et al : Gonadal function after surgery and chemotherapy in men with stage II and III non seminomatous testicular tumors. *J Clin Oncology*, 1987, 5 : 651-666.
28. PRYSANT R.M., MEISTRICH M.L., WILSON G.W., et al : Long-term reduction in sperm count after chemotherapy with and without radiation therapy for non-hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*, 1993, 11 (2) : 239-247.
29. QURESHI M.A., GOLDSMITH H.J., PENNINGTON J.H., et al : Cyclophosphamide therapy and sterility. *Lancet*, 1972, ii : 1290-1291.
30. RICHTER P., CALAMERA J.C., MARGENFELD M.C., et al : Effects of chlorambucil on spermatogenesis in the human with malignant lymphoma. *Cancer*, 1970, 23 : 1026-1030.

- 31 ROESER H.P., STOCKS A.E., SMITH A.J. : Testicular damage due to cytotoxic drugs and recovery after cessation of therapy. Aust NZ J Med, 1978, 8 : 250-254.
32. ROTH B.J., GREIST A., KUBILIS P.S., et al : Cisplatin-base combination chemotherapy for disseminated germ cell tumors; long term follow-up. J Clin Oncology, 1988, 6 : 1239-1247
33. SHAMBERGER R.C., ROSENBERG S.A., SIEPP C.A. et al : Effects of high dose metotrexate and vincristine on ovarian and testicular functions in patients undergoing postoperative adjuvant treatment of osteosarcoma. Cancer Treat Rep, 1981, 65 : 739-746.
34. SHERINS R.J. : Gonadal Dysfunction. in Principles and practice of Oncology, V.T. de VITA, Lippincott Ed. Fourth edition, 1993 : pp 2395-2404.
35. TSENG A., KESSLER R., FREIHA F., et al : Male fertility before and after treatment of testicular cancer (abstr). Proc Am Soc Clin Oncology, 1984, 24 : 161.
36. VILAR O. : Effects of cytostatic drugs on human testicular function. in : Male fertility and sterility, MANCINI R.E., MARTINI L.; Edition Academic Press , 1974 : pp 423-440.
37. VIVIANI S., SANTORO A., RAGNI G. et al : Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease comparative results of MOPP versus ABVD. Eur J Cancer Clin Oncology, 1985, 21 (5) : 601-605.
38. WAXMAN J.H.X., TERRY Y.A., WRIGLEY P.F.M., et al : Gonadal function in Hodgkin's disease : long term follow up of chemotherapy. Br Med J, 285 : 1612-1613.
39. WHITEHEAD E., SHALET S.M., BLACKLEDGE G., et al : The effects of Hodgkin's disease and combination chemotherapy on gonadal function in the adulte male. Cancer, 1982, 49 : 418-422.

ABSTRACT

Cancer chemotherapy and fertility in men

C. CHEVREAU, F. HUGUET

Among the chemotherapeutic drugs, those interacting with DNA are the more toxic for the germinal epithelium. Alkylating agents heavily affect these germ cells with a dose dependant toxicity. The incidence of recovery and length of time to recover normal spermatogenesis depend on the extent of damage to earlier forms of the germ cells. Experimental studies conducted on rodents improved the knowledge of the toxic mechanism of the drugs, which are in fact quite different of the clinical situation. Preservation of fertility is essential in hodgkin's disease and testis cancer because of their high curability rate and their incidence in young people.

Key words : chemotherapeutic drugs - alkylants - male fertility.