



Hormonas séricas que regulan el eje reproductor en el varón con cáncer germinal de testículo y su repercusión en la fertilidad

José María Tovar-Rodríguez
Irma Chávez-Zúñiga
Leticia Bañuelos-Ávila
Víctor Manuel Vargas-Hernández
Gustavo Acosta-Altamirano

Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México.

RESUMEN

Antecedentes: los estudios epidemiológicos tratan al cáncer germinal de testículo como una sola patología, el comportamiento de los dos tipos histológicos: el seminoma y no seminoma tienen diferencias en la secreción de hormonas reproductivas y alteran la fertilidad de forma diferente.

Objetivo: demostrar que la concentración sérica de las hormonas hipofisarias que intervienen en la fertilidad y espermatogénesis en el varón afectado es diferente en los dos tipos histológicos.

Material y métodos: estudio clínico, prospectivo, transversal, comparativo de tres grupos de pacientes. Por medio de radioinmunoensayo o ensayo inmunoradiométrico se determinaron las concentraciones de: hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, testosterona total, prolactina, estradiol, gonadotropina coriónica humana y alfa feto proteína en suero de 37 pacientes (15 seminoma, y 22 no seminoma) y 35 controles. Se analizó el semen de los pacientes y se les interrogó acerca de su satisfacción de paternidad antes del diagnóstico de cáncer.

Resultados: los pacientes con cáncer tipo seminoma fueron de mayor edad, se encontró disminución de: hormona luteinizante, hormona folículo estimulante y testosterona; aumento de: estradiol y prolactina en cáncer no seminoma, en comparación con seminoma. En los pacientes con no seminoma 9 ya tenían hijos, 5 eran oligozoospermicos, 3 azoospermicos y 6 con concentración normal 8 no proporcionaron muestra; en el grupo de seminoma, 8 ya tenían hijos, sólo 1 azoospermico; 9 concentración normal, y 5 no proporcionaron muestra.

Conclusiones: el comportamiento hormonal es diferente en los hombres con cáncer no seminoma en comparación con los de seminoma, por lo que la repercusión negativa en el eje reproductor y fertilidad es mayor en los casos de no seminoma.

Palabras clave: espermatogénesis, seminoma, no seminoma, fertilidad.

Serum hormones that regulate the reproductive axis in men with testicular germ cell cancer and its impact on fertility

Recibido: 25 de febrero 2013

Aceptado: 1 de octubre 2013

Correspondencia

Dr. José María Tovar Rodríguez
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160
07760 México DF
Tel.: 57477560 Ext. 7330.
asesortextosmedicos@gmail.com

ABSTRACT

Background: Epidemiological studies treat testicular germ cancer as a single disease, the behavior of the two histological types of cancer;



seminoma and nonseminoma have differences in reproductive hormone secretion and impair fertility differently.

Objective: To demonstrate that the serum concentration of pituitary hormones involved in fertility and spermatogenesis in the affected male is different in the two histological types.

Methods: Were determined by radioimmunoassay or immunoradiometric assay, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, total testosterone, prolactin, estradiol, human chorionic gonadotropin and alpha fetoprotein in 37 patients with germ cell cancer (15 seminoma and 22 nonseminoma) and 35 controls. We analyzed the semen of patients, and were questioned about paternity before the cancer diagnosis.

Results: Age was higher in patients with seminoma cancer, showed decreased luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and testosterone and increased estradiol and prolactin in nonseminoma compared with seminoma. In patients with nonseminoma they had 9 children, 5 were oligozoospermic, 3 azoospermic and 6 normal concentration, 8 did not provide sample, seminoma group they had eight children, only one azoospermic, nine normal concentration, and 5 did not provide sample .

Conclusions: The hormonal behavior is different in men with non-seminoma compared with seminoma, so that the negative impact on the reproductive axis and fertility is higher in cases of non-seminoma.

Key words: Spermatogenesis, seminoma, non seminoma, fertility.

ANTECEDENTES

Los tumores testiculares son raros, comprenden 1-2% de las neoplasias malignas en el hombre. Su incidencia muestra considerable diferencia geográfica y racial. Estos tumores son relativamente comunes en Europa y Norte América y raros en África y Asia. En Estados Unidos son mucho más comunes en individuos caucásicos que en negros. En Europa la incidencia es más alta en Escandinavia y más baja en Finlandia y Hungría, los intervalos varían de 0.9 por 100,000 hombres en Finlandia a 4.5 por 100,000 en Dinamarca, aunque ocurre en todas las edades, los tumores testiculares tienen una edad específica de incidencia, la mayoría ocurre entre las edades de 15 a 45 años.

El tumor de células germinales es el más frecuente de los tumores testiculares, que comprenden 90 a 95% de los tumores de testículo en general.¹ En México, el cáncer germinal de testículo representa 1.8% de los casos oncológicos registrados de 1993 a 1996 en la población general.² En el Hospital Juárez de México se atienden de 16 a 20 casos nuevos por año (datos no publicados). Desde el punto de vista histológico el tumor de células germinales se divide en seminoma puro (cerca de 50%) y no seminoma (40%) que pueden ser puros o mezcla de diferentes elementos no seminomatosos. El resto (10%) contiene elementos de seminoma y no seminoma, que se clasifican como tumores combinados, según el sistema británico. La edad media de los pacientes con seminoma

es de 35 años, y la edad de los pacientes sin seminoma menor a 25 años.³

La histología y la función testicular en los pacientes con tumor de células germinales está alterada, el conteo espermático en hombres con cáncer testicular con frecuencia es extremadamente bajo. En estos pacientes el testículo contralateral suele ser disgenético, los túbulos seminíferos sólo contienen células de Sertoli, que están pobremente diferenciadas; además, se observa arresto en la espermatogénesis, microcalcificaciones o carcinoma *in situ*. La espermatogénesis es un complejo proceso regulado por factores endocrinos, autocrinos-paracrinos testiculares. Las gonadotropinas hipofisarias participan en la regulación de varios factores testiculares paracrinos, principalmente de la familia de las interleucinas (IL-1, IL-6), hormonas testiculares, citocinas y factores de crecimiento (factor de necrosis tumoral, factor inhibitorio de leucemia y factor de células tallo) que afectan la proliferación de las células germinales y la función y secreción de las células de Leydig y de Sertoli. Las citocinas y los factores de crecimiento se producen en los compartimientos intersticiales y los túbulos seminíferos por diferentes células testiculares, incluidas las de Sertoli, Leydig, células peri tubulares, espermatogonias, espermatogonias diferenciadas, e incluso espermátides. Las citocinas correspondientes, y los receptores de los factores de crecimiento, se demostraron sobre algunas de estas células testiculares. Las citocinas también controlan la secreción de las gonadotropinas hipofisarias, como la inhibina que regula la secreción de hormona folículo estimulante hipofisaria. En los testículos, en condiciones patológicas, las concentraciones de citocinas proinflamatorias se incrementan y afectan negativamente la espermatogénesis. Por lo tanto, los niveles de expresión y los mecanismos involucrados en la regulación de los factores autocrino-paracrino

testicular deben considerarse en padecimientos como el cáncer germinal y en estrategias terapéuticas futuras.⁴

La producción espermática es mucho más baja de lo esperado en un hombre con un solo testículo funcional. Los hombres con cáncer testicular tienen, significativamente, menos hijos que los varones con paternidad antes de la aparición del tumor.⁵ La mayor parte de los estudios epidemiológicos refieren al cáncer testicular como una entidad sola; sin embargo, algunas investigaciones sugieren que los seminomas y los no seminomas pueden tener diferentes perfiles de riesgo.⁶⁻¹⁰ Varios estudios epidemiológicos han examinado la tendencia en el tiempo en la incidencia del cáncer testicular por tipo histológico. Zheng y sus colaboradores⁷ encontraron que la incidencia del seminoma tiene su pico en la edad de 35 años, mientras que el no seminoma aparece 10 años antes, a los 25. Wanderas,⁸ Weir⁹ y sus colaboradores también encontraron patrones de edad diferente en la incidencia de los dos subtipos histológicos de cáncer testicular en Noruega y Ontario, respectivamente.

El cáncer de testículo casi siempre se valora desde el punto de vista hormonal, por su repercusión en las gonadotropinas hipofisarias: hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y en los esteroides sexuales, como la testosterona y el estradiol, antes y después del tratamiento médico quirúrgico. Los marcadores de actividad tumoral, con la gonadotropina coriónica humana (hCG) y la alfa feto proteína (AFP) también han demostrado su utilidad.³

Petersen y su equipo¹¹ analizaron la función hormonal y gonadal en un grupo de 83 pacientes con cáncer germinal de testículo antes del tratamiento y demostraron que hubo disminución en la espermatogénesis y alteración en la función gonadotrópica hipofisaria, por el efecto estimulante de gonadotropina coriónica huma-



na sobre la célula de Leydig. La producción de testosterona y el aumento de la aromatización de ésta provoca mayor producción de estradiol. En esos pacientes la FSH se midió normal o discretamente elevada, mientras que LH fue normal. Ho GT y su grupo¹² propusieron que el mecanismo de daño en la espermatogénesis y, por lo tanto, la alteración hormonal son por la influencia del tumor en las áreas adyacentes sanas del testículo.

La prolactina se ha asociado con diferentes formas de cáncer; está demostrado que incrementa la agresividad de los tumores colorrectales, induce la proliferación de varias líneas de cáncer mamario, activa los linfocitos B malignos y células de linfoma, e induce la proliferación de promielocitos.¹³

La asociación de cáncer germinal de testículo y disminución de la fertilidad en el varón es muy interesante desde el punto de vista biológico porque existen evidencias de que ambos pueden compartir la misma etiología, como la exposición in útero a ciertos compuestos con actividad antiandrogénica, como la dioxina o los estrógenos ambientales.¹⁴

El objetivo de este trabajo fue: demostrar que la concentración sérica de las hormonas que regulan el eje reproductor en el varón con cáncer germinal de testículo es diferente en ambos tipos histológicos, seminoma y no seminoma, por lo que la afectación de la fertilidad es diferente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio clínico, prospectivo, transversal y comparativo de tres grupos. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Juárez de México. Se incluyeron 37 pacientes con diagnóstico histopatológico corroborado de cáncer germinal de testículo, ninguno de los pacientes había recibido tratamiento médico

o quirúrgico. Se les tomaron 10 mL de sangre periférica que se centrifugó a 3000 rpm para obtener, aproximadamente, 6 mL de suero que se separaron en viales de 0.5 mL y se congelaron a -70°C, hasta la determinación de las hormonas luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH), testosterona total (TT), testosterona libre (TL), estradiol (E), prolactina (PRL), gonadotropina coriónica humana (hCG), y alfa-feto proteína (AFP), mediante radio inmuno ensayo o inmunoradiométrico específico por duplicado. Se cuantificó el número de espermatozoides por mL y por volumen total, volumen de eyaculado y porcentaje de formas normales. Como grupo control se utilizó suero de 35 pacientes sin cáncer de testículo, enfermedad renal o hipofisaria conocida, para la determinación de las mismas hormonas.

A los pacientes con cáncer se les interrogó intencionadamente acerca del número de hijos que tuvieron antes del diagnóstico del tumor testicular, y se les solicitó una muestra de semen para análisis de acuerdo con los índices de la Organización Mundial de la Salud.¹⁵

RESULTADOS

Se obtuvieron los resultados hormonales de 37 pacientes con cáncer germinal de testículo y de 35 varones sin cáncer. De los 37 pacientes, 15 fueron del grupo de seminoma y 22 de no seminoma. La edad en años del grupo control fue 30.26 ± 7.09 y la del grupo con cáncer 28.33 ± 7.44 . La concentración sérica de hormona luteinizante en el grupo control fue 11.99 ± 3.15 mIU/mL y en los de cáncer 5.16 ± 4.63 , y de hormona folículo estimulante en el grupo control 7.16 ± 3.40 mIU/mL. En el grupo con cáncer 2.34 ± 4.14 . En el grupo control la prolactina fue 7.57 ± 3.40 mientras que en el grupo de cáncer 12.28 ± 5.89 . La testosterona total en los varones control fue 5.11 ± 1.16 ng/mL y en los pacientes con cáncer 6.94 ± 3.91 ,

y el estradiol sérico en el grupo control fue 36.14 ± 9.75 pg/mL y en el grupo de cáncer 84.21 ± 70.78 (Cuadro 1).

Cuadro 1. Resultados hormonales globales de pacientes con cáncer germinal de testículo y del grupo control. El valor de p se consideró significativo < 0.05

| | Pacientes | Controles | Valor p |
|-----------------|-------------------|------------------|-----------|
| Edad años | 28.40 ± 7.68 | 30.26 ± 7.09 | 0.370 |
| LH mIU/mL | $5.16 \pm 4.63^*$ | 11.99 ± 3.15 | 0.000 |
| FSH mIU/mL | 2.34 ± 4.14 | 7.16 ± 3.40 | 0.000 |
| PRL ng/mL | 12.29 ± 5.89 | 7.57 ± 2.62 | 0.000 |
| TT ng/mL | 6.94 ± 3.91 | 5.11 ± 1.16 | 0.008 |
| Estradiol pg/mL | 84.21 ± 70.78 | 36.14 ± 9.75 | 0.005 |

Abreviaturas: LH: hormona luteinizante, FSH: hormona folículo estimulante, PRL: prolactina, TT: testosterona total, mIU: miliunidades internacionales. ng: nanogramos. mL: mililitros, pg: picogramos.

Para determinar si existían diferencias entre ambos grupos se analizaron por grupo histológico: seminoma y no seminoma con los siguientes resultados: en el grupo seminoma la edad en años fue 31.38 ± 7.95 mientras que en no seminoma fue 26.4 ± 7.42 , para hormona luteinizante en mIU/mL en el grupo seminoma fue 6.70 ± 4.42 y en los no seminoma 5.38 ± 5.20 , hormona folículo estimulante en mIU/mL en seminoma 3.28 ± 4.61 y en no seminoma 2.13 ± 4.20 . La prolactina en seminoma fue 11.64 ± 7.09 y en no seminoma 13.81 ± 5.49 . La testosterona total en ng/mL en seminoma 6.50 ± 2.28 y para no seminoma 7.33 ± 4.61 . La testosterona libre en pg/mL en seminoma 18.11 ± 8.43 y para no seminoma 25.88 ± 8.04 . El estradiol en seminoma fue 40.55 ± 24.07 y en no seminoma 138.66 ± 78.79 . En pacientes con seminoma la concentración de gonadotropina coriónica humana (hCG) fue: 34.60 mIU/mL (intervalo 0-273) y para no seminoma 842.92 (intervalo 0-3686). La concentración de alfa-feto proteína ng/mL en seminoma fue 160.16 (intervalo 0-1888) y en no

seminoma 755.31 (intervalo 0-2426) (Cuadro 2). En el grupo control no se midieron las concentraciones de testosterona libre, gonadotropina coriónica humana ni de alfa-feto proteína.

En el análisis seminal en el grupo de seminoma sólo 10 pacientes proporcionaron muestra y se observó que solo un paciente fue azoospermico y 9 tuvieron una concentración normal. En el grupo de no seminoma se analizaron 14 pacientes y se determinó que 8 tenían una alteración importante en la concentración espermática: 3 eran azoospermicos y 5 oligozoospermicos, el resto estaba dentro de índices normales.

En cuanto a la paternidad previa de los pacientes del grupo de seminoma 8 de 15 procrearon 14 hijos y en el grupo de no seminoma 9 de 22 pacientes tuvieron 16 hijos antes del diagnóstico (Cuadro 3).

Para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de seminoma y no seminoma, comparados con el grupo control, se aplicó la prueba t de Student. No hubo diferencia en las edades de los grupos seminoma y no seminoma ni en la concentración sérica de prolactina y estradiol. Cuando se compararon con el grupo control, en el de no seminoma se demostraron diferencias significativas en todas las variables estudiadas.

DISCUSIÓN

En pacientes con tumores de células germinales antes del tratamiento médico o quirúrgico se ha reportado una variedad de anomalías en la espermatogénesis. La concentración espermática está significativamente disminuida en pacientes con cáncer germinal de testículo.

La espermatogénesis alterada se observó no sólo en pacientes con tumor germinal tipo no seminoma, sino también en pacientes con el



Cuadro 2. Resultados hormonales según tipo de tumor, y resultados estadísticamente significativos en relación con el grupo control

| | Seminoma n=15 | valor p | No seminoma n=22 | valor p | Control n=35 |
|-----------------|------------------|---------|---------------------|---------|-----------------|
| Edad años | 31.38±7.95 | 0.461 | 26.40±7.42 | 0.899 | 30.26±6.9 |
| LH mIU/mL | 6.70±4.42 | 0.001 | 5.38±5.20 | 0.000 | 11.99±3.15 |
| FSH mIU/mL | 3.28±4.61 | 0.044 | 2.13±4.20 | 0.000 | 9.52±4.06 |
| PRL ng/mL | 11.64±7.09 | 0.68 | 13.81±5.49 | 0.000 | 7.63±2.64 |
| TT ng/mL | 6.50±2.28 | 0.022 | 7.33±4.61 | 0.034 | 5.11±1.16 |
| TL pg/mL | 18.11 ± 8.43 | | 25.88 ± 8.04 | | |
| Estradiol pg/mL | 40.55±24.07 | 0.585 | 138.66 ± 78.79 | 0.002 | 36.14 ± 9.75 |
| hCG mIU/mL | 34.60 (0-273) | | 842.92 (0-3686) | | 0-10 |
| AFP ng/mL | 160.16 (0-1888) | | 755.31 (0-2426) | | 0-10 |

Abreviaturas: LH: hormona luteinizante, FSH: hormona folículo estimulante, PRL: prolactina, TT: testosterona total, TL: testosterona libre, hCG: gonadotropina coriónica humana, mIU: miliunidades internacionales. ng: nanogramos. mL: mililitros, pg: picogramos.

tipo de seminoma puro, que no exhibieron anomalías endocrinas. Estos resultados sugieren que los factores intratesticulares locales, como la compresión del tumor o los factores ambientales intraescrotales alteran la espermatogénesis. La producción de varias citocinas inhibitorias es otro mecanismo por el que el tumor germinal inhibe la espermatogénesis.⁴

En el daño a la espermatogénesis participan varios factores endocrinos relacionados con la producción neoplásica aumentada de gonadotropina coriónica humana. La elevación de ésta en hombres resulta en incremento de testosterona o producción de estradiol por la célula de Leydig y, subsecuentemente, supresión de hormonas luteinizante y folículo estimulante. La actividad hormonal de las células de Leydig en los testículos no neoplásicos, reflejada por las concentraciones séricas de estradiol y testosterona, fue más alta en los pacientes con cáncer no seminoma que en los de seminoma puro.

Para la espermatogénesis completa se requiere una alta concentración intratesticular de testos-

terona. Para el entendimiento del incremento de las concentraciones séricas en pacientes con tumor tipo no seminoma es importante la identificación de sitios intratesticulares de producción de estradiol. En el hombre, la mayor parte de los estrógenos se forma por aromatización periférica de andrógenos derivados de la corteza adrenal y de los testículos. En un hombre sano adulto 25-50% del estradiol sérico deriva del testículo. La elevación del estradiol sérico se observó después de la aplicación de gonadotropina coriónica humana en hombres sanos. La concentración elevada de estradiol observada en la vena sistémica de pacientes no seminoma se debe a la aromatización incrementada en las células de Leydig de testículos no neoplásicos y células intersticiales y estromales del tumor.

Los estudios previos sugieren que los dos tipos histológicos de cáncer testicular, llamados seminomas y no seminomas, pueden tener perfiles etiológicos y factores de riesgo diferentes. Zheng y sus colaboradores⁷ encontraron que el seminoma aparece alrededor de los 35 años, mientras que el no seminoma sucede alrededor de 10 años antes.

Cuadro 3. Antecedente de fertilidad y resultados del seminograma en el grupo de pacientes con cáncer de testículo

| Número de paciente | Número hijos | Número total de espermas | Número de espermas mL | Espermatozoides normales (%) | Vitalidad (%) | Volumen (%) | Movilidad (%) |
|--------------------|--------------|--------------------------|-----------------------|------------------------------|---------------|-------------|---------------|
| 1 | 0 | | | | | | |
| 2 | 1 | | | | | | |
| 3 | 0 | | | | | | |
| 4 | 0 | | | | | | |
| 5 | 4 | | | | | | |
| 6 | 0 | 4 | 2 | 41 | 31 | 0.5 | 29 |
| 7 | 0 | Azoospermia | | | | 0.2 | |
| 8 | 0 | 132 | 66 | 16 | 83 | 2.0 | 57 |
| 9 | 0 | 5 | 5 | 50 | 20 | 1.0 | 20 |
| 10 | 0 | Azoospermia | | | | | |
| 11 | 0 | 38 | 19 | 26 | 86 | 2.0 | 70 |
| 12 | 0 | 93 | 93 | 34 | 79 | 1.0 | 52 |
| 13 | 2 | | | | | | |
| 14 | 1 | 69 | 69 | 37 | 82 | 1.0 | 77 |
| 15 | 1 | 3 | 1 | 5 | 20 | 3.5 | 10 |
| 16 | 1 | 3 | 3 | 10 | 20 | 1.0 | 10 |
| 17 | 1 | 224 | 56 | 21 | 87 | 4.1 | 72 |
| 18 | 0 | | | | | | |
| 19 | 1 | | | | | | |
| 20 | 4 | Azoospermia | | | | 3.5 | |
| 21 | 0 | 437.5 | 125 | 25 | 73 | 3.5 | 60 |
| 22 | 0 | 2 | 1 | 15 | 30 | 2.0 | 10 |
| 23 | 0 | 20 | 90 | 12 | 67 | 4.5 | 54 |
| 24 | 1 | Azoospermia | | | | | |
| 25 | 2 | | | | | | |
| 26 | 0 | 106 | 106 | 30 | 65 | 1.0 | 50 |
| 27 | 3 | 34 | 69 | 36 | 86 | 0.5 | 71 |
| 28 | 2 | | | | | | |
| 29 | 2 | | | | | | |
| 30 | 1 | 150 | 60 | 20 | 75 | 2.5 | 65 |
| 31 | 2 | 528 | 96 | 33 | 80 | 2.5 | 65 |
| 32 | 0 | 161 | 161 | 13 | 66 | 1.0 | 45 |
| 33 | 0 | 43.5 | 29 | 28 | 82 | 1.5 | 57 |
| 34 | 0 | 675 | 270 | 25 | 74 | 2.5 | 53 |
| 35 | 0 | 35 | 70 | 13 | 65 | 0.5 | 42 |
| 36 | 0 | | | | | | |
| 37 | 1 | | | | | | |



El cáncer testicular es frecuente en hombres jóvenes y excepcional en los viejos. Esto sugiere que la exposición a factores de riesgo en la vida temprana, quizá en el útero, sea probablemente más importante que la exposición en la juventud. En este trabajo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad de presentación del cáncer tipo no seminoma (26.4 ± 7.42 años) en relación con el seminoma (31.38 ± 7.95), $p = 0.370$; sin embargo, el cáncer tipo no seminoma sí se presentó a edades más tempranas.

Se han propuesto muchas hipótesis etiológicas para explicar el incremento del cáncer testicular, entre ellas: la exposición de estrógenos en el útero, exposición temprana a virus, traumatismo testicular, exposición del padre a tóxicos laborales, efecto de las hormonas sexuales masculinas, factores genéticos. Sin embargo, la única asociación debidamente establecida es la observada entre criptorquidia y cáncer de testículo.¹

En la mayor parte de los estudios analíticos y descriptivos epidemiológicos previos, el cáncer testicular se ha tratado como una entidad patológica única. Poca atención se ha dado a las diferencias en las características epidemiológicas de los dos tipos histológicos debido a la poca disponibilidad de datos histológicos y al relativamente pequeño número de sujetos con esta enfermedad.

En este trabajo determinamos que el cáncer germinal no seminoma se comporta diferente al tipo seminoma porque las alteraciones histológicas son mayores en el cáncer no seminoma y se afecta en mayor grado la producción de ambas hormonas: luteinizante, folículo estimulante y prolactina. La afectación en la producción espermática fue mayor en el grupo del no seminoma, por el mayor número de azoospermicos y oligozoospermicos. La cantidad de hijos por grupo de edad no es un buen parámetro para

valorar la afectación en el eje reproductor porque el grupo de pacientes con no seminoma es de menor edad, lo que implica que la mayoría aún no había formalizado la unión con una pareja, y la búsqueda de descendencia. Además, la afectación testicular se inició a edad más temprana.

Existen evidencias de recuperación del eje hipofisis testículo, al respecto Botchan y sus colaboradores¹⁶ publicaron los resultados de un estudio efectuado en pacientes a quienes después de la orquiectomía se les midieron las concentraciones de gonadotrofinas hipofisarias, prolactina y testosterona, que se observaron en límites normales porque se eliminó el estímulo de gonadotrofina coriónica humana en la gónada e hipofisis. Pensamos que en nuestro trabajo este efecto que ejerce la gonadotrofina coriónica humana sobre la célula de Leydig provoca aumento en la esteroidogénesis de la testosterona y estradiol y supresión de hormonas luteinizante y folículo estimulante.

Consideramos que ambas entidades deben interpretarse en forma diferente porque el patrón hormonal y su afectación en el eje reproductor es diferente; es más grave en los pacientes con cáncer germinal tipo no seminoma que en los pacientes con seminoma puro.

La infertilidad masculina causada por cirugía, quimioterapia o radioterapia provoca cambios anatómicos, como: daño al plexo hipogástrico que produce eyaculación retrógrada, desequilibrio hormonal primario o secundario, daño permanente a las células germinales o a las células de sostén (Leydig). Estos cambios producen disminución o ausencia de espermatozoides, alteración en la movilidad, morfología o daño al ADN. Por lo anterior se recomienda que los pacientes con cáncer de testículo congelen espermatozoides en bancos de semen especializados pues un porcentaje importante de ellos aún no inician su vida sexual activa o, incluso,

no tienen pareja. Por eso no consideran que la preservación de la fertilidad es parte importante en la conservación de la calidad de vida. Se recomienda retrasar el inicio de la terapia contra el cáncer hasta que el paciente haya depositado varias muestras de semen en un banco especializado para asegurar la posibilidad de reproducción a futuro. Es conveniente que este depósito de células se haga antes de la quimioterapia o radioterapia, para evitar daño al ADN por los medicamentos gonadotóxicos o la exposición a la radiación. En la actualidad, con las técnicas de reproducción asistida, como la fertilización in vitro o la inyección intracitoplasmática de espermatozoide, se han salvado muchas limitaciones de procreación. Los pacientes con cáncer testicular tienen alteraciones en la calidad del semen al momento del diagnóstico, que se incrementa con la orquiectomía. Los estudios previos¹⁷ han demostrado que 50 a 70% las tienen antes del tratamiento con quimioterapia o radioterapia. De todos los pacientes con azoospermia, inicialmente con el tratamiento 48% recuperan espermatozoides móviles a los dos años y después de cinco años este porcentaje se eleva a 80%, aunque la cuenta espermática puede continuar reducida, el potencial de ser padre persiste.^{18,19}

CONCLUSIONES

La concentración sérica de hormonas luteinizante y folículo estimulante está disminuida en forma importante en el grupo de cáncer de células germinales en comparación con el grupo control, con diferencias estadísticamente significativas, mientras que la concentración de prolactina, testosterona total y estradiol están aumentadas en forma importante. Al analizar por grupo histológico la concentración de hormonas luteinizante y folículo estimulante son aún menores en los pacientes con cáncer tipo no seminoma que cuando se comparó el grupo de cáncer en forma global. En el

grupo seminoma la prolactina no es diferente al grupo control; sin embargo, los pacientes con no seminoma sí muestran diferencias significativas. La concentración de testosterona total, testosterona libre y estradiol está elevada en el grupo de no seminoma en comparación con el grupo de seminoma debido a que en los pacientes con no seminoma la gonadotrofina coriónica humana está significativamente elevada. Por la semejanza que comparte con hormonas luteinizantes estimula a la célula de Leydig para que produzca mayor cantidad de testosterona y estradiol.

En el grupo de pacientes con cáncer germinal testicular tipo no seminoma se afectó la espermatogénesis en forma más importante que en los pacientes con cáncer tipo seminoma.

Referencias

1. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular Germ Cell Cancer. *N Engl J Med* 1997;337:242-254.
2. Gerson R, Serrano A, Villalobos A. Cáncer testicular: Seguimiento a 15 años. *Rev Med Hosp General* 1999;62:16-21.
3. Hansen PV, Trykker H, Andersen J, Helkjaer PE. Germ cell function and hormonal status in patients with testicular cancer. *Cancer* 1989;64:956-961.
4. Huleihel M, Lunenfeld E. Regulation of spermatogenesis by paracrine/autocrine testicular factors. *Asian J Androl* 2004;6:259-268.
5. Skakkebaek NE, Rajpert- De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;109:S22-S30.
6. Akre O, Ekbohm A, Hsieh CC, Trichopoulos D, Adami HO. Testicular Nonseminoma and Seminoma in Relation to Perinatal Characteristics. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:883-889.
7. Zheng T, Holford TR, Ma Z, Ward BA, Flannery J, Boyle P. Continuing increase in incidence of germ-cell testis cancer in young adults: Experience from Connecticut, USA, 1935-1992. *Int J Cancer* 1996;65:723-729.
8. Wanderås EH, Tretli S, Fossra SD. Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955-1992. *Eur J Cancer* 1995;31:2044-2048.
9. Weir HK, Marret LD, Moravan V. Trends in the incidence of testicular germ cell cancer in Ontario by histological subgroup, 1964-1996. *Can Med Assoc J* 1999;160:201-205.



10. Liu S, Semenciw R, Waters C, Wen SW, Mery LS, Mao Y. Clues to the aetiological heterogeneity of testicular seminomas and non-seminomas: time trends and age-period-cohort effects. *Int J Epidemiol* 2000;29:826-831.
11. Petersen PM, Giwercman A, Hansen SW, Berthelsen JG, Daugaard G, Rørth M, et al. Impaired Testicular Function in Patients with Carcinoma In Situ of the Testis. *J Clin Oncol* 1999;17:173.
12. Ho GT, Gardner H, Mostofi K, DeWolf WC, Loughlin KR, Morgentaler A. The effect of testicular nongerm cell tumors on local spermatogenesis. *Fertil Steril* 1994;62:162-166.
13. Boyle-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and Its Receptor: Actions, Signal Transduction Pathways and Phenotypes Observed in PRL Receptor Knockout Mice. *Endo Rev* 1998;19:225-268.
14. Nakasumi H, Sasano H, Maehara I, Ozaki M, Tezuka F, Orikasa S. Estrogen metabolism and impaired spermatogenesis in germ cell tumors of the testis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1289-1295.
15. World Health Organization: WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-cervical Mucus Interaction. Cambridge: Cambridge University Press, 5ª ed 2010. Disponible en http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf
16. Botchan A, Hauser R, Yorgev L, Gamzu R, Paz G, Lessing JB, et al. Testicular cancer and spermatogenesis. *Hum Reprod* 1997;12:755-758.
17. Simon B, Joi-Lee S, Hart AP, Runowicz CD. Preserving Fertility After Cancer. *CA Cancer J Clin* 2005;55:211-228.
18. Fertility guidelines address often ignored treatment side effect. *Ca Cancer J Clin* 2006;56:251-253.
19. Schover LR. Sexuality and Fertility After Cancer. *Hematology* 2005;523-527.