

## Predominio de género masculino en descendientes de hombres con cáncer de células germinales de testículo

José Maria Tovar Rodríguez,\* Leticia Bañuelos Ávila,\* Irma Chávez Zúñiga,\* Jorge de la Vega Alfaro,\* Margarita Avilés Magallanes,\* Víctor Manuel Vargas Hernández,\* Aquiles Ayala Ruiz\*

### RESUMEN

La asociación de cáncer germinal de testículo y disminución de la fertilidad en el hombre comparten la misma etiología. Se ha demostrado que los descendientes de hombres con cáncer testicular son menos niños, antes del tumor. **Objetivo.** Determinar la proporción de género en los descendientes de hombres con cáncer de testículo. **Material y método.** Se encuestó a 87 pacientes con cáncer de testículo corroborado histológicamente, para cuantificar número de parejas solteros, género y número de hijos. **Resultados.** De los 87 pacientes encuestados, la edad global fue  $28.8 \pm 8.5$  años; sin embargo, los que presentaron cáncer tipo seminoma ( $n = 32$ ; 37%) el promedio de edad fue de  $32.9 \pm 9.7$  y los de no seminoma ( $n = 55$ ; 63%) fue de  $25.14 \pm 6.3$  ( $p < 0.001$ ), la mediana del número de hijos en ambos grupos fue de 2, y la proporción de género masculino sobre el total de hijos fue de 0.69 (29/42) en el grupo de seminoma y de 0.67 (25/37) en el de no seminoma. **Conclusión.** Predominó el cáncer no seminomatoso, antes del tumor la mediana de hijos en ambos grupos fue de 2, encontramos mayor proporción del género masculino en ambos grupos a diferencia de lo reportado por otros países.

**Palabras clave:** Proporción de género, cáncer testicular.

### ABSTRACT

*The association between testicular germ cell cancer and male infertility probably share the same etiology. Had been proving the sex ratio offspring of men with testicular cancer has less boys than girls before develop the tumor. **Objective.** To determine sex ratio in offspring of men with testicular germ cell cancer. **Material and method.** Apply a survey to 87 patients with germ cell testicular cancer corroborate with histological study, to quantify the number of couples, number and sex ratio offspring and men unmarried. **Results.** The number of men interview were 87, the average age was  $28.8 \pm 8.5$ , however the men with seminoma ( $n = 32$ ; 37%) average age was  $32.9 \pm 9.7$  years and of the men with no seminoma ( $n = 55$ ; 63%) was  $25.14 \pm 6.3$  years ( $p < 0.001$ ). The sex ratio in seminoma was 0.69 (29/42) and of no seminoma 0.67 (25/37). **Conclusion.** Predominate the histological type of no seminoma, before the tumor the mediana was 2 and in our study we find more male in sex ratio (overall  $> 0.65$ ) to different in anothers countries.*

**Keys words:** Sex ratio, testicular cancer.

\* Departamento de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México. Secretaría de Salud, México, D.F.

Solicitud de sobretiros: Dr. José Maria Tovar Rodríguez.

Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Col. Magdalena de Las Salinas. Del. Gustavo A. Madero. México, D.F. Tel.: 5747-7562, Ext.: 330.

## INTRODUCCIÓN

El género está determinado por el tipo de cromosoma sexual que acarrea el espermatozoide, si es "X" se formará una hembra y si es "Y", un macho; como consecuencia de la forma que los cromosomas se segregan durante la meiosis, la oportunidad de que un espermatozoide transporte cualquier cromosoma es igual. La naturaleza ha ido a los extremos para minimizar las diferencias fenotípicas (por ejemplo, tamaño, forma, propiedades de la superficie) entre espermatozoides que acarrean diferentes alelos y diferentes cromosomas sexuales. La equivalencia fenotípica del espermatozoide de mamífero está asegurada por al menos cuatro mecanismos:

1. Los cromosomas sexuales heterocromáticos están encapsulados en vesículas sexuales posmeióticas.
2. Puentes intercitoplasmáticos entre espermatoцитos y espermatídes permiten el intercambio de moléculas incluyendo RNAm.
3. Expresión posmeiótica limitada de la mayoría de los genes autosómicos durante estadios tardíos de la espermiogénesis, debido en parte a la extrema condensación de la cromatina.
4. El espermatozoide está cubierto por secreciones proteínicas de alta afinidad originada de la célula de Sertoli, conductos eferentes y glándulas sexuales accesorias, que convierten la superficie del espermatozoide en anónima.<sup>1</sup> La asociación de cáncer germinal de testículo y disminución de la fertilidad en el varón es muy interesante desde el punto de vista biológico, ya que existen evidencias de que ambas entidades comparten la misma etiología: Esto en parte se explica por la exposición del feto masculino en el útero a ciertas sustancias con actividad hormonal antiandrogénica como la dioxina, lo que causó en poblaciones expuestas a este compuesto disminución en la proporción del género masculino (número de hombres sobre el total de recién nacidos vivos) o al aumento en la prevalencia de criptorquidia, cáncer testicular e hipospadias, por contaminación por estrógenos que se encuentran en el ambiente o que fueron ingeridos por la madre

durante el periodo de gestación del niño, ambas entidades afectan la salud reproductiva masculina.<sup>2</sup>

En las últimas décadas ha disminuido la proporción de varones en varias poblaciones, los cambios son muy pequeños per se, pero los mecanismos biológicos subyacentes son desconocidos, en el mismo periodo, la incidencia de cáncer germinal testicular se ha incrementado y por los datos obtenidos se ha demostrado que varones con cáncer de testículo tienen menos niños antes del desarrollo del tumor.<sup>3</sup> La asociación entre cáncer de testículo y disminución en la proporción de género masculino fue demostrada por Jacobsen<sup>4</sup> y Moller,<sup>5</sup> antes del diagnóstico de cáncer testicular estos varones procrearon un menor número de hijos varones (48.9%) comparado con la población general (51.3%) en Dinamarca.

Para su estudio el cáncer germinal de testículo se divide en seminoma y no seminoma, el cual abarca los siguientes tipos histológicos: teratoma, teratocarcinoma, carcinoma embrionario, carcinoma de senos endodérmicos y coriocarcinoma, lo que facilita su estudio y análisis ya que el comportamiento clínico y tratamiento es diferente.<sup>8</sup>

El objetivo del presente trabajo es analizar el número y género de los hijos de pacientes con cáncer germinal de testículo al momento del diagnóstico del cáncer.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se elaboró una encuesta con preguntas específicas para determinar la edad al momento de diagnóstico del cáncer, estado civil, número y género de los hijos de los pacientes con cáncer germinal de testículo que acudieron al Servicio de Oncología, Urología y Biología de la Reproducción humana en el Hospital Juárez de México en el periodo de 2000 a 2004.

Como grupo comparativo se revisó el género de 500 recién nacidos vivos.

Del expediente clínico se obtuvo el resultado histopatológico del tumor testicular.

El tipo de estudio es encuesta prospectiva, no experimental, comparativa, transversal, observacional.

El estadístico utilizado fue la "t" de Student.

## RESULTADOS

La edad de presentación global del cáncer fue a los  $28 \pm 8.5$  años; sin embargo, por grupo estudiado en los pacientes con seminoma fue de  $32.9 \pm 9.7$  y en los de no seminoma  $25.14 \pm 6.3$  años, diferencia que es estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

Se aplicó la encuesta a 87 pacientes con cáncer germinal de testículo corroborado por estudio histopatológico, de los cuales 37% ( $n = 32$ ) correspondió al tipo seminoma y 63% ( $n = 55$ ) al no seminoma, el número de hijos en total del grupo de seminoma fue de 42 y del grupo no seminoma 37 ( $p < 0.05$ ), la proporción de género masculino en el grupo de seminoma fue de 0.69 (29/42) en los de no seminoma 0.67 (25/37), por estado civil se determinó que cuatro parejas estables no tenían hijos en el grupo de seminoma y nueve en el de no seminoma, la mediana de número de hijos en ambos grupos fue de dos, aunque el intervalo de hijos en el grupo seminoma fue de 1-9 y en el de no seminoma 1-4. En el grupo comparativo la proporción de hombres fue 0.501 (251/500) recién nacidos vivos de término. En cuanto al número de solteros en el grupo de seminoma se presentaron 11 y en el de no seminoma 28 (Cuadro 1).

## CONCLUSIÓN

El tipo histológico de cáncer germinal testicular que predominó fue de no seminoma, determinamos diferencia estadísticamente significativa en el menor número de hijos y mayor número de solteros en el grupo de pacientes con cáncer de este tipo histológico ( $p < 0.05$ ) en comparación con el grupo de pacientes con tumor testicular seminoma.

Predominó el género masculino en más de 65% de los descendientes en ambos grupos de cáncer testicular.

El cáncer germinal no seminoma probablemente afecta más el futuro reproductor de los pacientes con este tipo de tumor, ya que se presenta en edades más tempranas y es más grande el número de parejas sin hijos en este grupo de varones comparado con el grupo de pacientes con seminoma.

## DISCUSIÓN

Consideramos que el mayor número de parejas y solteros sin hijos en el grupo de no seminoma es porque la edad temprana de presentación de este cáncer retrasa o incluso evita el establecimiento

**Cuadro 1.** Resultados sobre aspectos de fertilidad en un grupo de pacientes con cáncer germinal testicular.

	Seminoma (n = 32)	No seminoma (n = 55)	Total (n = 87)
Edad diagnóstico*	$32.9 \pm 9.76$	$25.14 \pm 6.33$	$28 \pm 8.58$
No. hijos en total**	42 (53%)	37 (47%)	79
Proporción género ♂	69% 29/42	67% 25/37	68% 54/79
Parejas sin hijos	4 (13%)	9 (16%)	13 (15%)
Parejas con hijos	17 (53%)	18 (33%)	35 (40%)
Total de parejas	21 (65%)	27 (49%)	48 (55%)
Solteros**	11 (34%)	28 (51%)	39 (45%)
No. de hijos por pareja (mediana)	2	2	2
Intervalo hijos	1-9	1-4	1-9

\*  $p < 0.001$

\*\*  $p < 0.05$

de relaciones estables de los pacientes con el género contrario y en consecuencia difiere o anula el nacimiento de su primer hijo.

El hallazgo más importante en esta encuesta es el predominio de mayor proporción de hijos varones en pacientes con cáncer germinal de testículo al momento del diagnóstico, y esto puede ser debido a lo siguiente:

1. La proporción de género es diferente de país a país, Parazzini<sup>7</sup> demostró en su artículo que la proporción de género es estable en países de la Unión Europea, en EUA y Japón (0.513), disminuyó en países del Norte y Este de Europa, Grecia, Portugal y particularmente en México (0.505), aumentó en el Sur de Europa y Australia (0.514). En forma global entre los 29 países considerados, la proporción de hombres disminuyó en 16, aumentó en seis y quedó estable en siete en las últimas cuatro décadas.
2. Graffelman<sup>8</sup> comparó la proporción de género primario con el porcentaje de espermatozoides que acarrean el cromosoma "Y" y determinó que la proporción de género al nacimiento en EUA es de 51.3% y el porcentaje de espermatozoides con cromosoma Y fue de 50.3%, la diferencia de 1% es lo esperado para una segregación mendeliana de los cromosomas sexuales, el porcentaje expresado en nuestro trabajo es aproximadamente de 70%, por lo que consideramos no es atribuible al azar.
3. La exposición a tóxicos ambientales y su posible impacto en la fertilidad en el varón en México no ha sido estudiada; sin embargo, existe evidencia contundente de que la exposición a contaminantes ambientales alteran la proporción de género masculino como es el caso de la dioxina a la que fue expuesta la población de Seveso, Italia, de la cual uno de los efectos a largo plazo es la disminución de género masculino en los descendientes de los varones en esta población.<sup>9,10</sup>

Debido a la limitación de la presente encuesta no es posible explicar esta diferencia con lo reportado por otros autores, sin embargo, este

fenómeno puede estar provocado por cambios en el microambiente testicular causado por el tumor gonadal o disminución de espermatozoides que transportan el cromosoma "X", permitiendo el predominio de células con cromosoma "Y" y, por lo tanto, mayor número de óvulos fecundados por estos espermatozoides.<sup>12</sup> Por lo que proponemos líneas de investigación orientadas hacia la comprensión de los mecanismos que favorecen el equilibrio no sólo en la población general sino también en grupos de pacientes con patología específica o expuestos a contaminantes ambientales.

## REFERENCIAS

1. Seidel GE, Garner DL. Current status of sexing mammalian spermatozoa. *Reproduction* 2002; 124: 733-43.
2. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16: 972-8.
3. Skakkebaek NE, Moller H. Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study. *BMJ* 1999; 318: 559-62.
4. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Skakkebaek NE, Moller H. Fertility and offspring sex ratio of men who develop testicular cancer: a record linkage study. *Hum Reprod* 2000; 15: 1958-61.
5. Moller H. Trends in sex ratio, testicular cancer and male reproductive hazards: are they connected? *APMIS* 1998; 106: 232-9.
6. Weir HK, Marret LD, Moravan V. Trends in the incidence of testicular germ cell cancer in Ontario by histologic subgroup, 1964-996. *JAMC* 1999; 160: 201-5.
7. Parazzini F, La Vecchia C, Levi F, Franceschi S. Trends in male: female ratio among newborn infants in 29 countries from five continents. *Hum Reprod* 1998; 13: 1390-6.
8. Graffelman J, Fugger EF, Keyvan K, Schuman JD. Human live birth and sperm sex-ratios compared. *Hum Reprod* 1999; 14: 2917-19.
9. Peterson PM, Skakkebaek NE, Giwercman A. Gonadal function in men with testicular cancer: Biological and clinical aspects. *APMIS* 1998; 106(1): 24-36.
10. Clapp R, Ozonoff D. Where the boy's aren't: Dioxin and the sex ratio. *Lancet* 2000; 355: 1838-9.
11. Lobel SM, Pomponio RJ, Mutter GL. The sex ratio of normal and manipulated human sperm quantitated by the polymerase chain reaction. *Fertil Steril* 1993; 59: 387-92.
12. Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG, Kieszak SM, Brambilla P, et al. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 2000; 355: 1858-63.