

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

## **FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION** 

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

PREVALENCIA DE CRIPTORQUIDIA Y ORQUIDOPEXIA EN LA EDAD PEDIÁTRICA DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER TESTICULAR (Estudio de 5 años)

Trabajo de investigación que presenta DR. IBRAHIM ROMERO CALDERÓN

Para obtener el Diploma de la especialidad de PEDIATRIA

Asesor de tesis

Facultad de Medicina Dr. ALEJANDRO JUAN EMBRIZ SANCHEZ



CIUDAD DE MÉXICO

2017





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

# DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AUTORIZACIONES**

\_\_\_\_\_

DR. ARMANDO PEREZ SOLARES

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

\_\_\_\_\_

DR. RENE GARCIA SANCHEZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DRA MARIA DEL CARMEN NERI MORENO
PROFESOR TITULAR

DRA. CLAUDIA MONTESINOS RAMIREZ

JEFE DE ENSEÑANZA DE PEDIATRIA

DR ALEJANDRO JUAN EMBRIZ SANCHEZ
ASESOR DE TESIS

\_\_\_\_\_

DR IBRAHIM ROMERO CALDERON
ALUMNO

A mi madre, Ma. Guadalupe Calderón Hernández,
A mi hermano, Edrey Romero Calderón,
por su apoyo incondicional en todo momento,
A mi familia, profesores y amigos,
A los obstáculos flanqueados sea de índole
institucional, personal, burocrático, infraestructura,...
Al personal médico, enfermería, camilleros,
técnicos, vigilancia e intendencia, etc.,
que al realizar su trabajo facilitaron a la vez el mío.
A los pacientes que sin facultad de elección
participaron en mi aprendizaje.

# INDICE

INTRODUCCION	6
ANTECEDENTES	7
JUSTIFICACION	11
OBJETIVOS	12
MATERIAL Y METODOS	12
RESULTADOS	13
ANALISIS	16
CONCLUSIONES	23
RECOMENDACIONES	24
ANEXO 1	25
ANEXO 2	26
REFERENCIAS	27

### INTRODUCCION

El cáncer testicular es la neoplasia más frecuente en los hombres con edades entre los 15 y 35 años de edad. En México, en el 2007 el cáncer testicular fue la 4º causa de muerte en los hombres, lo que representó el 11.8% del total de defunciones en el sexo masculino, desde entonces ha ocupado entre el 4º y 6º lugar como causa de mortalidad por edad y género. El cáncer testicular representa al 1-1.5% de las neoplasias en el hombre, al 5% de los tumores urológicos y al 50% de los tumores de órganos genitales en el hombre. Su incidencia es estimada en 3-6 casos por cada 100 000 hombres por año en EUA y en 5% de los casos es bilateral.

En México, según el registro histopatológico de las neoplasias malignas, el cáncer testicular representa el tumor sólido más curable, siendo después del cáncer de próstata la neoplasia urológica más frecuente en el hombre en edad laboral.

En el 10-17% de los pacientes con cáncer testicular se refiere el antecedente de criptorquidia y/u orquidopexia en la edad pediátrica. La criptorquidia es la localización anómala de un testículo (o ambos) encontrándose fuera de la bolsa escrotal y es uno de los factores de riesgo más importantes para el cáncer testicular. La corrección de la criptorquidia es mediante la orquidopexia, cirugía en la que se desciende el testículo y se fija a la bolsa escrotal para mantenerlo en su posición normal. La orquidopexia no previene el cáncer testicular pero permite una detección más temprana del mismo teniendo impacto en la edad al diagnóstico, la morbilidad y mortalidad a causa de la neoplasia.

En nuestro hospital, si bien se han atendido casos de cáncer testicular en edad pediátrica y adulta, no existe reporte de la prevalencia de la criptorquidia/orquidopexia como antecedente y factor de riesgo para el desarrollo de la neoplasia, por lo que se hace necesario realizar un análisis de esta patología en nuestra población.

### **ANTECEDENTES**

## Criptorquidia

La criptorquidia (del griego *kriptos*: oculto y *orquis*: testículo) describe una anomalía de posición de uno o ambos testículos, que se encuentra espontánea y/o permanentemente fuera del escroto. La criptorquidia es el problema genital más común en la práctica de urología pediátrica, se presenta en el 3-5% de los recién nacidos de termino, disminuyendo su incidencia en relación directa a la edad, encontrándose en los lactantes en el 1% y 0.85% a los 3 y 9 meses de edad, respectivamente. A mayor prematurez y menor peso al nacimiento en recién nacidos, mayor es la frecuencia de criptorquidia, estando presente en el 45% de los recién nacidos pretérmino (con cuadro bilateral en el 15% de los casos) y hasta en el 100% de los recién nacidos con peso al nacimiento inferior a los 900 gr <sup>1, 2</sup>.

La criptorquidia se presenta hasta en el 50% de los casos en el testículo derecho, 25% en el izquierdo y 25% de forma bilateral <sup>3</sup>. El diagnóstico es clínico y no se requiere estudio radiológico alguno ya que hasta el 70% de los testículos criptorquidicos son palpables. En el 30% de los casos restante, debe realizarse una exploración física bajo sedación ya que algunos testículos bajo anestesia se vuelven palpables <sup>1, 4</sup>, en caso de persistir no palpables se vuelve un reto determinar la presencia o ausencia de tejido testicular y dado que a la fecha no existe estudio radiológico que pueda descartar con certeza la ausencia de tejido testicular el estudio de elección es la laparoscopía diagnóstica, por su alta sensibilidad y especificidad, siendo a la vez herramienta diagnóstica y terapéutica <sup>1, 5</sup>. La demora en el diagnóstico tiene relación con la infertilidad y el desarrollo de neoplasias.

Existen varias clasificaciones de la criptorquidia, según los hallazgos en la exploración física en testículos palpables y no palpables, según su ubicación en el canal inguinal dividido en tercios (distal, medio y proximal) o en mitades (inferior y superior) e intra-abdominal, según el tamaño testicular en atrófico, evanescente, etc. Beltran-Brown sugieren en 2006 una clasificación que involucra ubicación y tamaño testicular <sup>6.</sup>

NUEVA CLASIFICACION DE CRIPTORQUIDIA							
SITUACION DEL I. MITAD INFERIOR DEL CANAL INGUINAL							
TESTICULO		II.	MITAD SUPE	RIOR DEL CANAL INGUI	NAL		
		III. TESTICULO INTRA-ABDOMINAL O NO					
			PALPABLE.				
TAMAÑO DEL TES	STICULO	B. 3	IORMAL PARA L 0% MENOR DE I 30% DE LO NOI	LO NORMAL			

Tomado de la Nueva Clasificación de criptorquidia del Dr. F. Beltran-Brown (6)

La mayoría de los casos de criptorquidia presenta resolución espontánea la cual ocurre en el 35 - 43% de los casos antes de los 3 meses de edad y hasta en el 22% puede haber recurrencia. En caso de persistencia de la criptorquidia, el tratamiento es mediante la orquidopexia procedimiento quirúrgico en el que se desciende el testículo y se fija a la bolsa escrotal en su posición normal. El manejo hormonal en criptorquidia aún está en debate y no existe consenso sobre regímenes de tratamiento realizados en casos individuales<sup>5</sup>. La asociación americana de pediatría en su apartado

de urología así como la sociedad Europea de Urología pediátrica, no recomiendan su uso pues el descenso testicular se logra en el 25-50% de los casos en estudios no controlados, y en el 6-21% en estudios controlados doble ciego y aleatorizados. El manejo hormonal solo se recomienda en el periodo perioperatorio de orquidopexia ya que mejora el índice de fertilidad de los pacientes además de facilitar la cirugía  $^{1,5,7}$ .

Lala r. matarazzo P y col, demostraron la presencia de cambios degenerativos en las células germinales de testículos criptorquídicos en los primeros 12 meses de vida, incluso se ha referido la presencia de apoptosis celular en testículos intrabdominales antes de los 6 meses de edad <sup>8</sup>. La recomendación actual de tratamiento de la criptorquidia es realizar la orquidopexia entre los 6 meses y los 2 años de edad<sup>1, 4, 5, 9</sup>.

En pacientes con criptorquidia bilateral y orquidopexia posterior a los 2 años de edad, se ha encontrado asociación entre el volumen testicular y la cuenta espermática (ambas disminuidas), de lo que se concluye que, posterior a esta edad la orquidopexia no previene la infertilidad <sup>1, 5, 10</sup>. Existen reportes que muestran una correlación inversa entre los niveles de testosterona y la edad de realización de orquidopexia, sugiriendo un efecto desfavorable de la postergación de la cirugía sobre el funcionamiento de las células de leyding, por tanto, la orquidopexia temprana preserva el funcionamiento celular y aumenta potencialmente la fertilidad<sup>11</sup>. El riesgo de infertilidad en los pacientes con orquidopexia bilateral y tardía es mayor en relación a los que tienen orquidopexia unilateral realizada antes de los 8 años de edad<sup>12</sup>.

### El cáncer de testículo

En México, los tumores malignos han figurado entre las 10 causas de muerte más frecuentes en hombres de entre los 25 y 34 años de edad desde el año 2007 a la fecha, representando el cáncer de testículo el 12-17.4% de defunciones en este rubro <sup>13</sup>. El CA testicular representa en el sexo masculino al 1-1.5% de las neoplasias, al 5% de los tumores urológicos y al 50% de los tumores de órganos genitales<sup>14</sup>. Su incidencia es estimada en 1 caso por cada 100 000 hombres y aumenta hasta 1/1000 – 2500 en los pacientes con criptorquidia y en el 5% de los casos es bilateral<sup>4</sup>.

En nuestro país, según el registro histopatológico de neoplasias malignas el cáncer testicular representa el tumor solido más curable, siendo después del cáncer de próstata la neoplasia urológica más frecuente en el hombre en edad laboral  $^{15}$ . Se presenta con mayor frecuencia en hombres de raza blanca versus raza negra con relación 10:1, con mayor incidencia en hermanos, mellizos, profesionistas, con predominio en testículo derecho, y compromiso bilateral de 1 a  $2.8\%^{16}$ . En los pacientes con antecedente de criptorquidia y cáncer testicular se presenta cáncer en el testículo contralateral en el 5-10% de los casos.

El cáncer de testículo en el 90 – 95% de los casos es de estirpe germinal, y en el 5% restante no germinal. Los tumores germinales en su mayoría son malignos y en el 30-60% son seminomas, 3% carcinoma embrionario puro, 5 – 10% teratoma, 1% coriocarcinoma puro y en hasta el 60% de los casos pueden ser tumores mixtos<sup>16</sup>. Los tumores no germinales se originan en las células del cordón sexual (sertoli) y del estroma (leyding), y son malignos en el 10% de los casos <sup>17</sup>. El cáncer testicular seminomatoso aparece con mayor frecuencia en la 4ª década de la vida y los no seminomatosos (el 50% restante de los tumores germinales) en la 3ª década, y en casi todos los casos se encuentra carcinoma in situ, que es el precursor de los tumores invasivos de las células germinales<sup>18</sup>. Usualmente, la frecuencia de las estirpes de cáncer testicular son tomadas de

publicaciones en población adulta y citadas en la mayoría de los artículos de cáncer testicular en pediatría, sin embargo, estudios actuales en población pediátrica refieren que los tumores de células germinales representan el 71% de los tumores testiculares y su distribución de mayor a menor frecuencia es: Tumor de saco de Yolk, teratoma, Seminoma y tumores germinales mixtos y finalmente los tumores no germinales; además de que la malignidad atribuida al cáncer testicular es menor al 70% y no del 90% como en los casos en población adulta <sup>19</sup>.

Entre los factores relacionados con la incidencia del cáncer testicular destacan el antecedente de criptorquidia, antecedente heredofamiliar de cáncer testicular, antecedentes de parotiditis en la pubertad, consumo de anticonceptivos, analgésicos, alcohol y tabaco durante la etapa gestacional, diabetes materna, exposición a insecticidas, alteraciones genéticas como anomalías del cromosoma 12 y alteraciones del gen supresor p53 y p16, etc., <sup>1, 5, 16, 20, 21</sup>.

El método diagnóstico de elección para el cáncer testicular es el ultrasonido Doppler Color, empleándose también marcadores tumorales como alfa-feto-proteína, gonadotropina coriónica sub-unidad beta y la deshidrogenasa láctica, que pueden mostrar falsos positivos y reacciones cruzadas en el caso de enfermedades hepáticas, infecciones, uso de drogas o alcohol u otro tipo de tumores gastrointestinales o en pacientes con tratamiento por hipogonadismo. El diagnóstico definitivo se realiza mediante análisis histopatológico de la pieza de orquiectomía, y para el estudio de metástasis la tomografía computada es el método de elección, mientras que la resonancia magnética es de utilidad en el caso de metástasis a hígado, sistema nervioso central y musculo-esquelético<sup>18</sup>. Los tumores seminomatosos presentan diseminación ganglionar con mayor frecuencia, así el tumor del lado derecho se disemina a los ganglios intercavoaorticos, precávales y retrocavales; y el del lado izquierdo a los ganglios latero-aórticos y preaórticos. La diseminación hematógena es más frecuente en el coriocarcinoma, y es principalmente a pulmón<sup>18</sup>.

## Criptorquidia y cáncer de testículo

La primera referencia en la literatura de la asociación criptorquidia-cáncer testicular data del año 1777, en la que inclusive Pott recomendaría la ablación quirúrgica del teste criptorquídico en pro de evitar la ulterior aparición de la neoplasia  $^{22}$ . El riesgo de padecer CA testicular es de 3 a 10 veces mayor en la criptorquidia en relación a los pacientes con testículos normo-descendidos, con un riesgo relativo atribuido de 2-8 y la orquidopexia no previene la futura malignización  $^{1,20,21}$ .

Explicar la susceptibilidad aumentada para la malignización de los testículos criptorquidicos ha implicado la postulación de varias teorías en las que se sustenta como causalidad: exposición a una mayor temperatura, alteraciones tóxico-metabólicas, desequilibrio hormonal, anormalidades en el semen, disgenesia gonadal o atrofia testicular, alteraciones genéticas en cromosoma Y y 12, remanentes embriológicos de müller, insensibilidad a los andrógenos, apoptosis celular, ambiente materno (tabaquismo, diabetes,...), postulándose como probable causalidad también a los cambios inmunológicos propiciados por la intervención quirúrgica (orquidopexia)<sup>21, 23, 24, 25, 26</sup>.

El cáncer testicular es la neoplasia más frecuente en el varón entre los 20-35 años de edad, y en el 9.4% de los casos tiene presentación prepuberal significando el 1-2% de los tumores sólidos en la edad pediátrica, y de entre los factores etiológicos señalados, la criptorquidia y el antecedente de tumor testicular contralateral son los factores más predisponentes<sup>21, 24, 27</sup>. El antecedente de criptorquidia se ha reportado hasta en el 10 - 17% de los casos de tumores testiculares <sup>28, 29, 30, 31, 32</sup>

Las Guías de Práctica Clínica en México en su apartado de Diagnóstico y manejo de criptorquidia, refieren que el porcentaje de cáncer testicular atribuible a criptorquidia es de solo 5%, siendo mayor el riesgo en los casos de criptorquidia bilateral versus unilateral y a su vez en los operados entre los 8-11 años de edad en relación a los que presentaron descenso testicular espontáneo<sup>4</sup>. El riesgo relativo de cáncer testicular en un testículo maldescendido es de 7- 10, y aumenta si el testículo criptorquidico se ubica a nivel intra-abdominal en relación al inguinal <sup>1, 4, 20, 33, 34</sup>.

En la biopsia de los testículos criptorquídicos de sujetos postpuberales se detecta carcinoma in situ en el 2-3%, mientras que en la población general se encuentra en el 0.8%, y hasta el 50% progresarán a carcinoma invasivo en un período de 5 años  $^{35}$ . A la criptorquidia se le atribuye un riesgo relativo para la carcinogénesis del 2.75-8, riesgo que disminuye a 2-3 en caso de realizar la orquidopexia antes de los 13 años de edad, sin embargo, los pacientes operados en edad posterior tendrán un riesgo para el cáncer testicular 2-6 veces mayor que los tratados en edad prepuberal  $^{29,36,37,38,39,40,41}$ .

De los pacientes con cáncer testicular hasta el 5% presentarán neoplasia intra-epitelial testicular en el testículo contralateral, hallazgo que originó que fuera una práctica común la toma de biopsia de dos sitios en dicho testículo, sin embargo esa conducta ahora es debatida por autores que consideran que la respuesta del tejido a la biopsia podría ser un factor suficiente para la presencia de la neoplasia <sup>20, 42</sup>.

### **JUSTIFICACION**

- El cáncer de testículo en México, durante más de 7 años se ha ubicado entre las primeras 10 causas de muerte en hombres jóvenes, por ello todo estudio o acción realizada a favor de la prevención y/o notificación de la presencia de los factores causales es relevante.
- ❖ La criptorquidia es el problema genital más común en urología pediátrica, y es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer testicular, por lo que el conocer su prevalencia como antecedente en los casos de cáncer testicular nos brindará el número de casos susceptibles de prevención y/o diagnóstico oportuno, con el reforzamiento o implementación de acciones por parte del pediatra.
- En casos de CA testicular con antecedente de criptorquidia persistente sin realización de orquidopexia, se evidenciaría la existencia de oportunidades perdidas en materia de diagnóstico y tratamiento oportuno en la edad pediátrica.
- Con la información obtenida mediante este estudio se evidenciarán áreas susceptibles de acciones de mejora, con el fin de brindar a nuestros niños una atención médica preventiva y disminuir los costos del manejo, así como la morbilidad y mortalidad atribuidas al cáncer testicular.
- Un diagnóstico situacional de la criptorquidia como antecedente en pacientes con cáncer testicular, servirá como punto de partida para la implementación de acciones de mejora en materia de tratamiento y prevención, además de fungir como parámetro de comparación con los resultados obtenidos una vez implementadas.
- En la literatura actual, no existe reporte de estudios similares en la población derechohabiente del ISSSTE con cáncer testicular diagnosticado en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza y el antecedente de criptorquidia y orquidopexia.

#### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer la prevalencia de criptorquidia y orquidopexia como un antecedente en la edad pediátrica de pacientes diagnosticados con cáncer testicular en el Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza en el periodo de enero del 2007 a diciembre del 2011.

#### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- 1. Saber cuál fue el testículo afectado por criptoriquidia y cáncer testicular.
- 2. Mencionar si el cáncer testicular se presentó en el testículo ipsilateral o contralateral al diagnosticado con criptorquidia y/u orquidopexia.
- 3. Mencionar la frecuencia de la estirpe histológica de cáncer testicular encontrada.
- 4. Conocer la edad al diagnóstico de: criptorquidia, realización de orquidopexia o tratamiento médico y edad al diagnóstico de cáncer testicular.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo en el que se incluyó a todos los pacientes diagnosticados con cáncer testicular en el HR Gral. Ignacio Zaragoza, en el periodo comprendido entre enero del 2007 y diciembre del 2011.

Con apoyo del servicio de patología del Hospital, se obtuvo acceso a los reportes histopatológicos de piezas de orquiectomía analizadas durante el periodo de estudio, y se seleccionaron los casos reportados con cáncer testicular. De dicho reporte se obtuvo la estirpe celular reportada y el testículo afectado (derecho o izquierdo). A la revisión de los expedientes clínicos se conoció la presencia o ausencia de criptorquidia y/u orquidopexia en la infancia de los pacientes así como el testículo afectado, la edad al diagnóstico y resolución además del manejo brindado (médico y/o quirúrgico).

Se concentraron los datos en tablas y los resultados se sometieron a pruebas de estadística descriptiva. Las gráficas se obtuvieron mediante el sistema operativo Excel.

No se requirieron recursos humanos a más de los implicados en la realización, supervisión y autorización del estudio, ni recursos económicos extras a los destinados para el funcionamiento del hospital.

Manifestamos además no tener conflictos de interés con la realización del presente estudio, ni con los resultados derivados del mismo.

## Tamaño de la Muestra.

Se realizó muestra por conveniencia, incluyéndose a todos los pacientes diagnosticados con cáncer testicular mediante estudio histopatológico en el Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza durante el periodo de estudio.

## **RESULTADOS**

## 1. Cáncer testicular

Se encontraron 61, 718 reportes de estudios de histopatología, 116 correspondían a estudios de piezas de orquiectomía, entre los cuales se reportó el diagnóstico de cáncer testicular en 36 casos. De una muestra inicial de 36 casos, se eliminaron 12 (33.3%), 6 por tener expediente depurado y 6 por información incompleta en el mismo, quedando con una muestra final de 24 casos.

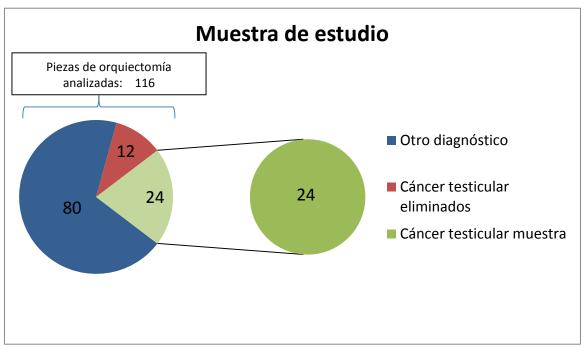


Gráfico 1. Casos de cáncer testicular incluidos en el estudio. (Registros del servicio de patología del Hospital).

## 2. Edad al diagnóstico de cáncer testicular.

En 12 casos (50% de la muestra) el diagnóstico de cáncer testicular se realizó en edad mayor a los 35 años, en 4 (16.6%) entre los 26 y 35 años y en 8 (33.3%) entre los 15 y 25 años de edad.

Cáncer testicular	Edad al	Casos		
	15 – 25	26 – 35	>35	
No. de casos	8	4	12	24

Tabla 1. Edad al diagnóstico de cáncer testicular.

## 3. Distribución del cáncer testicular por estirpe celular.

En 23 casos (95.8 % de la muestra) se reportó cáncer testicular germinal, y en 1 caso (4.2%) no germinal. La estirpe celular reportada fue: seminoma clásico (12 casos, 50% de la muestra), carcinoma embrionario (5 casos, 20.8%), teratoma (4 casos, 16.6%), teratocarcinoma (1 caso, 4.2%), CA sarcomatoide (1 caso 4.2%), y cáncer del estroma (1 caso, 4.2%).

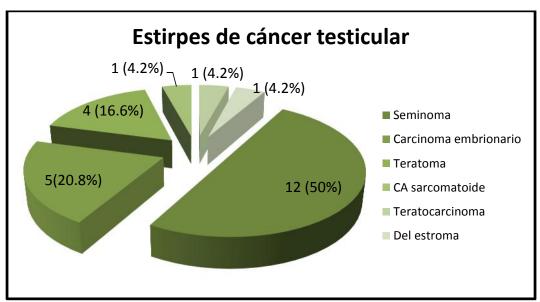


Gráfico 2. Distribución de cáncer testicular por estirpe. (Archivos de Patología).

## 4. Distribución de cáncer testicular según el testículo afectado.

La frecuencia de cáncer testicular fue similar para ambos testículos. Dos piezas de orquiectomía pertenecían a un mismo paciente, es decir, presentó cáncer testicular bilateral (1 caso en 23 pacientes con CA testicular 4.34%).

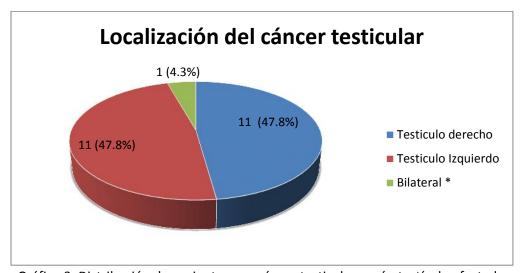


Gráfico 3. Distribución de pacientes con cáncer testicular según testículo afectado. (Archivos de Patología)

5. Antecedente de criptorquidia y/u orquidopexia en casos de cáncer testicular.

El antecedente de criptorquidia en la infancia se encontró en 2 casos, en ambos con presentación en el testículo derecho. En ninguno de los casos fue posible determinar la edad al diagnóstico de criptorquidia. En un caso, la criptorquidia presentó resolución espontánea entre los 12 y 18 meses de edad con desarrollo de neoplasia ipsilateral; en el otro caso se realizó orquidopexia en el testículo derecho a los 5 años de edad desarrollando cáncer en el testículo contralateral. En ambos casos la estirpe celular reportada fue cáncer testicular carcinoembrionario.

Caso	So Criptorquidia					Cáncer testicular	
	Testículo	Edad al diagnóstico	Orquidopexia	Edad al tx	Testículo	Estirpe celular	Edad al Dx
1	Derecho	¿?	No	R E	Derecho	Carcino-	24 a
2	Derecho	<u>;</u> ج	Si	5 a	Izquierdo	embrionario	34 a

Tabla 2. Casos de cáncer testicular y antecedente de criptorquidia y/o orquidopexia.

RE: resolución espontánea; a: edad en años.

#### **ANALISIS**

El cáncer testicular es una de las 10 causas más frecuentes de muerte en la población masculina en edad productiva en todos los sentidos, y entre los factores causales la criptorquidia es uno de los más importantes y determinantes para su presencia. El presente estudio se realizó con una muestra de casos pequeña, sin embargo representa la casuística de la patología en nuestro Hospital en un periodo de 5 años.

El diagnóstico de cáncer testicular se realizó a una edad media de 37.7 años, con mediana de 36 años, rango de 76 años y moda de 24 años, sin embargo, al organizar la distribución etaria del cáncer testicular en intervalos de 5 años (lustros), encontramos que el intervalo moda al diagnóstico fue el comprendido de los 36 a 40 años de edad, hallazgo atribuido al número de casos de estirpe predominante en esa edad, como se comenta más adelante. Al clasificar el cáncer testicular por estirpe, se encontró que el seminoma (la estirpe más frecuente en nuestra muestra de estudio), se diagnosticó a una edad media de 41 años (moda de 35, mediana de 38.5, rango de 33 años). La estirpe con la edad media al diagnóstico más baja fue el teratoma con 18.7 años (mediana, 17.5; rango, 8). De acuerdo a la distribución etaria del cáncer testicular, el rango de edad más amplio se mostró en el carcinoma embrionario (76 años) y el más corto en el teratoma (8 años). En el caso de los tumores teratocarcinoma, sarcomatoide y Del estroma, solo se encontró un caso por estirpe (ver tabla 3).

El cáncer testicular se diagnosticó en edad pediátrica en el 12.5% de los casos, con frecuencia mayor a la reportada en la literatura de 9.4%, y con edad menor al diagnóstico de 16 años en el 8.6% de los casos. Todos los casos diagnosticados en edad pediátrica resultaron de estirpe germinal y no seminomatosos, y solo se encontró en pacientes en edad postpuberal, por lo tanto, no se presentó la distribución bimodal referida en estudios de cáncer testicular en población pediátrica, con un primer pico de presentación en menores de 4 años de edad y un segundo pico en edad pospuberal<sup>19, 43</sup>. Estos datos deben incentivar la mente juiciosa del pediatra para considerarla como una patología que aqueja a su población de trabajo y por ello implementar acciones en pro de su prevención.

Cáncer testicular	Edad al diagnóstico (años)								
	Min	Max	Rango	Media	Moda	Moda	Mediana	Frec.	% de la
						(lustros)			muestra
Cáncer testicular (total)	16	92	76	37.75	24	36-40	36	24	100 %
Germinales	16	92	76	36.3	24	36-40	35	23	95.8 %
Seminoma	24	57	33	41.08	35	36-40	38.5	12	50.0 %
Carcinoma embrionario	16	92	76	38.2	-	21-25	25	5	20.8 %
Teratoma	16	24	8	18.75	-	16-20	17.5	4	16.6 %
Sarcomatoide	-	38	-	-	-	-	-	1	4.16 %
Teratocarcinoma	-	39	-	-	-	-	-	1	4.16 %
No Germinales	-	70	-	-	-	-	-	1	4.16 %
Del estroma									
En edad adulta	18	92	74	40.8	24	36-40	38	21	87.5 %
En Edad pediátrica	16	17	1	16.3	16	16 - 20	16	3	12.5 %
Carcinoma embrionario	16	-	-	-	-	-	-	1	4.16
Teratoma	16	17	1	16.5	-	16 - 20	16.5	2	8.32

Tabla 3. Edad al diagnóstico de cáncer testicular.

El 95.8% de los casos de cáncer testicular (23 casos) resultaron tumores germinales, y el 4.16% no germinales. Dado que la mayoría de los casos se diagnosticaron en edad adulta, la estirpe más frecuente hallada fue el seminoma en el 50% de los casos, seguida por el carcinoma embrionario y el teratoma con 20.8% y 16.6%, respectivamente. Al análisis de distribución por década de vida se encontró que los tumores seminomatosos se presentaron en la 4ª década de la vida y los no seminomatosos en la 3ª, acorde a lo reportado en la literatura<sup>9, 18, 21, 44</sup>. En la cuarta década de la vida se presentó el mayor número de casos de cáncer testicular significando el 41.6% de nuestra muestra y en su mayoría resultaron seminomatosos. La estirpe predominante de cáncer testicular en la segunda década de la vida fue el teratoma, mientras la literatura refiere su mayor frecuencia en la primera década de vida <sup>19, 43, 51, 52</sup>. (Ver tabla 4 y gráficos 4 y 5).

Estima de cóncer testigular		% de la			
Estirpe de cáncer testicular	11-20 años	21–30 años	31-40 años	41 años <u>&lt;</u>	muestra
Seminoma	-	1	7	4	50
Teratocarcinoma	-	-	1	-	4.2
Carcinoma embrionario	1	2	1	1	20.8
Sarcomatoide	-	-	1	-	4.2
Teratoma	3	1	-	-	16.6
Del estroma	-	-	-	1	4.2
Total	4 (16.6%)	4 (16.6%)	10 (41.6%)	6 (25%)	100%
Estirpe predominante	Teratoma	Carcinoma-	Seminoma	Seminoma	Seminoma
		embrionario			

Tabla 4. Distribución de cáncer testicular por década de vida.

La estirpe encontrada con mayor frecuencia en pacientes pediátricos fue el teratoma, seguida por el carcinoma embrionario. Estas estirpes se refieren con frecuencias menores en la mayoría de las publicaciones de cáncer testicular debido a que dichas frecuencias son tomadas de casos en población adulta, sin embargo estudios en población pediátrica muestran diferencias, por ejemplo: en Canadá, un estudio reportó al teratoma como la estirpe predominante en población pediátrica, con edad media al diagnóstico de 28 meses, discrepando con los registros de la APA en los que dicha predominancia es atribuida al tumor de saco de Yolk<sup>51</sup>. Un estudio más reciente reporta al teratoma como la segunda estirpe en frecuencia con la siguiente distribución: saco de yolk, 49%; teratoma, 13%; seminomas y tumores de células germinales mixtos, 9%; tumores estromales del cordón sexual 29%19. En Turquía, se reporta al tumor de seno endodérmico y el rabdomiosarcoma paratesticular como las estirpes predominantes en población pediátrica <sup>43</sup>. La Asociación Americana de Urología a través de la División de Urología Pediátrica comenta que las publicaciones que atribuyen mayor predominancia al teratoma es porque sus muestras no están limitadas a pacientes prepuberales en los que ocupa el 2º lugar en frecuencia precedido por el tumor de saco de Yolk, y quizá su comportamiento benigno sea causa de que los médicos no lo reporten en los registros de neoplasias<sup>52</sup>. En nuestra población no se reportaron casos de cáncer testicular prepuberal y todos fueron tratados como pacientes adultos con orquiectomía radical.

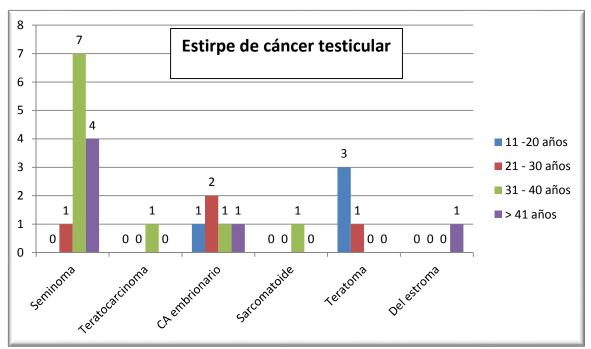


Gráfico 4. Distribución de estirpe celular de cáncer testicular según década de vida.\*

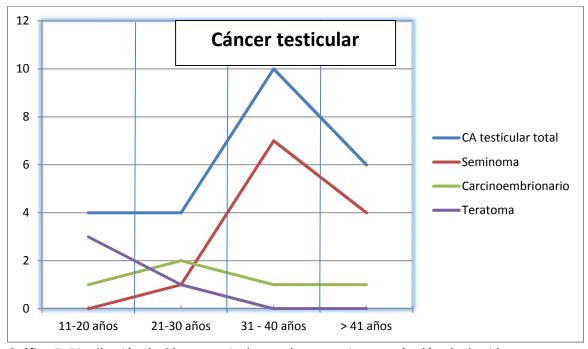


Gráfico 5. Distribución de Cáncer testicular total y por estirpe, según década de vida. \*Datos tomados de los archivos del servicio de patología del Hospital.

En nuestra muestra de 23 pacientes (y 24 piezas de orquiectomía), no encontramos un testículo predominantemente afectado por CA testicular (derecho o izquierdo), es decir, el 47.82% de los pacientes desarrolló la neoplasia en el testículo derecho y 47.82% en el izquierdo, en el 4.33% restante la presentación fue bilateral, contrario a la mayor frecuencia en testículo derecho referido en la literatura<sup>16</sup>. (Ver gráfico 3).

Al separar los casos de cáncer testicular por estirpe celular y testículo afectado encontramos que el seminoma (la estirpe más frecuente), se presentó por igual en ambos testículos, seguida en frecuencia por el teratoma en el testículo derecho, y por el carcinoma embrionario en el izquierdo. En la literatura revisada no encontramos predominio de testículo afectado según la estirpe del cáncer testicular.

Cáncer testicular		Tes	Total			
	Derecho		recho Izquierdo		(pa	icientes)
Seminoma	5	(21.73%)	5 (21.73%)	1 (4.33%)	11	(47.82%)
Teratocarcinoma	0	(0.00%)	1 (4.33%)	-	1	(4.33%)
CA embrionario	2	(8.69%)	3 (13.04%)	-	5	(21.73%)
Sarcomatoide	0	(0.00%)	1 (4.33%)	-	1	(4.33%)
Teratoma	3	(13.04%)	1 (4.33%)	-	4	(17.3%)
Del estroma	1	(4.33%)	0 (0.00%)	-	1	(4.33%)
Total	11	(47.8%)	11 (47.8%)	1 (4.33%)	23	(99.87%)

Tabla 5. Relación de pacientes con cáncer testicular según estirpe celular y testículo afectado

Solo se encontró un paciente con cáncer testicular bilateral, diagnosticado en la 4ª década de la vida (4.3% de los casos versus 3% según la literatura<sup>16, 20, 45</sup>), y la estirpe de cáncer testicular reportada en ambos testículos resultó ser la más frecuente dentro del grupo etario del paciente, el seminoma. En este caso no se encontró el antecedente de criptorquidia en la infancia, por lo que factores diferentes a los del objetivo del presente estudio debieron participar en la causalidad, y como se ha referido en la literatura el antecedente de cáncer testicular pudo haber sido el factor determinante para el desarrollo del mismo en el testículo contralateral<sup>24, 27</sup>. El intervalo de tiempo para la afección bilateral fue de 5 años, similar al referido en la mayoría de las publicaciones de cáncer testicular <sup>35, 36, 37, 38, 39, 40, 41</sup>, sin embargo existen reportes de casos con temporalidad menor con al menos 2 años de intervalo para la afección del testículo contralateral<sup>16</sup>, por lo que las revisiones médicas en pro de su detección oportuna deben realizarse a intervalos de tiempo menores, inclusive se sugiere que el paciente (además de los padres en casos diagnosticados en edad prepuberal) sea orientado sobre cómo realizar la autoexploración mensualmente en edad postpuberal<sup>1</sup>.

El antecedente de criptorquidia en edad pediátrica se reportó en el 8.3% de los casos de cáncer testicular (2 casos, ambos de estirpe carcinoembrionaria), con presentación unilateral afectando al testículo derecho y con frecuencia similar a la reportada en otros estudios <sup>28, 29, 30, 31, 32</sup>. El caso A presentó resolución espontanea de la criptorquidia entre los 12 y 18 meses de edad y desarrolló cáncer testicular ipsilateral a los 24 años de edad (4.16% de los casos de CA testicular). En el caso B se realizó orquidopexia a los 5 años de edad y desarrolló cáncer testicular en el testículo contralateral a los 34 años de edad (4.16%). Ninguno de los casos con antecedente de criptorquidia fue diagnosticado con cáncer testicular en la edad pediátrica (Ver tabla 2).

Similar a la mayoría de los estudios sobre criptorquidia, no fue posible determinar si la criptorquidia tuvo presentación congénita o adquirida ya que no existía referencia de la situación inicial del testículo involucrado en los expedientes clínicos<sup>46</sup>, esta distinción nos permitiría conocer la edad al diagnóstico y la duración de la exposición a los factores de riesgo que supone la criptorquidia para el tejido testicular hasta el momento del tratamiento y poder distinguir entre periodo de exposición breve o prolongado. Los casos de criptorquidia congénita debieran ser diagnosticados en la primera revisión del RN en la sala de partos y a su vez en los RN sanos se debe registrar en dicha valoración que ambos testículos se encuentran en el escroto. La edad al diagnóstico en la forma adquirida es variable según la edad de presentación y la demora en solicitar valoración médica por parte de los padres del paciente.

En nuestro estudio ningún caso de criptorquidia recibió manejo hormonal (aprobado por las guías de práctica clínica actuales en México, pero no así por la APA y EASPU) o no se reportó en el expediente clínico.

La resolución espontánea de criptorquidia se presentó en el rango de edad en que se recomienda el tratamiento quirúrgico según las guías de manejo actuales a nivel internacional<sup>1,4,5,6,7</sup>, y quizá el manejo conservador prolongado fue el factor suficiente para la carcinogénesis ipsilateral (caso A). En el caso B el antecedente de criptorquidia y la orquidopexia en edad tardía (5 años) no fueron factores suficientes para el desarrollo de cáncer testicular ipsilateral (en otras palabras la orquidopexia fue un factor protector), quizá porque se trató de un caso de criptorquidia adquirida con poco tiempo de evolución (lo cual no se pudo determinar), y otros factores debieron favorecer la presencia de la neoplasia contralateral como se comenta más adelante.

Existen publicaciones con reporte de diagnóstico y tratamiento tardíos de la criptorquidia, aunque no se exponen las causas de la demora en todos ellos. Un estudio realizado en niños con discapacidad en un centro de rehabilitación infantil en Oaxaca México, reportó una edad media al diagnóstico de criptorquidia de 5.7 años (aunque en el 45% de los casos el diagnóstico se realizó al nacimiento), y la demora en el diagnóstico se atribuye al estado clínico de los pacientes y a su vez porque al tener problemas de salud más complejos que la criptorquidia no se piensa en ella<sup>49</sup>. En el Hospital Juárez de la Ciudad de México, un estudio sobre la infertilidad como consecuencia del tratamiento tardío de criptorquidia, reportó una edad de inicio del manejo (médico o quirúrgico) aún mayor a la encontrada en el presente estudio, con rango de edad de inicio de tratamiento de los 6 a los 36 años de edad con media de 12 años <sup>47</sup>, y tampoco se refieren las causas de la demora. En Suecia, se ha reportado que hasta el 5% de las orquidopexias se realizan entre los 13 y 19 años de edad, manteniéndose este porcentaje sin cambio durante más de 20 años a pesar de las recomendaciones de manejo temprano de criptorquidia, y de contar con un sistema nacional de salud bien desarrollado para su detección en edad neonatal, preescolar y escolar, además de no tener costo alguno por revisión. En este estudio no comentan la edad al diagnóstico de criptorquidia ni las posibles causas de la demora en su manejo<sup>39</sup>.

En Alemania (país donde se implementó la 1ª guía oficial de tratamiento para la criptorquidia en 1999), un estudio observacional de 10 años de duración reportó que el 41% de los pacientes sometidos a orquidopexia eran mayores de 4 años de edad, solo el 5% de orquidopexias se realizaron antes del año de edad y 27% en menores de 2 años de edad, mientras que sus guías de manejo indican el tratamiento quirúrgico antes del año de edad. En los Estados Unidos en un periodo de estudio similar se encontró que la orquidopexia se realizó en un 18% en niños menores de 2 años de edad y en el 43% se realizó antes de cumplir el tercer año de vida. En Australia se refiere que aunque el número de orquidopexias disminuyó en un 26%, el porcentaje de pacientes

menores de 2 años de edad intervenidos aumentó del 44 al 58%. En este estudio tampoco pudieron determinar la edad al diagnóstico de criptorquidia y concluyen que la edad tardía al manejo quirúrgico quizá se podría explicar por formas de criptorquidia adquirida y no congénita, pero se requieren más estudios<sup>50</sup>.

Múltiples publicaciones enfatizan que en la criptorquidia unilateral los tumores testiculares suelen presentarse en el testículo ipsilateral, y que hasta el 8 -15% se presentan en el testículo escrotal contralateral (normo-descendido), asumiéndose que también tiene un riesgo mayor de presentar degeneración maligna<sup>20, 39, 48</sup>. Hadley M. Wood y Jack S. Elder, en su revisión de publicaciones sobre cáncer testicular encontraron que la criptorquidia supone un riesgo relativo para el desarrollo de cáncer en el testículo contralateral normalmente descendido de 1.1 en relación a la población sin antecedente de criptorquidia, y concluye que el desarrollo de tumor contralateral al testículo criptorquídico puede ser meramente circunstancial<sup>44</sup>, en otras palabras, un testículo normalmente descendido tiene el mismo riesgo de presentar cáncer testicular sin importar que el contralateral haya o no tenido criptorquidia. Acorde a lo anterior, el 50% de los casos de cáncer testicular con antecedente de criptorquidia en nuestra muestra puede atribuirse a la casualidad o bien a la presencia de factores diferentes a la criptorquidia (puesto que el testículo que presentó cáncer testicular fue el normo-descendido y no el que contaba con el antecedente de criptorquidia). El 50% de casos restante (4.16% de la muestra) tiene una relación causa-efecto entre criptorquidia y cáncer testicular con una frecuencia menor a la referida en la literatura.

Los pacientes con antecedente de criptorquidia en la edad pediátrica, presentaron en edad adulta cáncer testicular de estirpe carcinoembrionaria, en la literatura no se encontró estirpe predominante en casos de criptorquidia como factor causal aislado.

Dadas las características del estudio no es posible determinar el grado de influencia que tuvo la criptorquidia (Riesgo relativo) para la presencia de la neoplasia. Es necesaria la realización de más estudios sobre criptorquidia y cáncer testicular con una muestra de estudio más grande y durante un periodo de tiempo mayor.

Aunque no es objetivo de este estudio es de importancia mencionar que:

Algunos pacientes con diagnóstico de cáncer testicular (6) contaban con antecedentes heredofamiliares de importancia como CA gástrico, pulmonar, próstata, óseo y tiroideo, linfoma No Hodking, Tabaquismo, Diabetes mellitus e Hipertensión arterial sistémica, pero en ningún caso se encontraron antecedentes familiares de cáncer testicular.

No encontramos registro de realización de orquidometría, ni pruebas de fertilidad en la adolescencia ni en la edad adulta en los pacientes con antecedente de criptorquidia, por lo que no es posible un análisis sobre índice de fertilidad o infertilidad, salvo en el caso muy evidente de cáncer testicular bilateral realizado en un paciente de 40 años de edad.

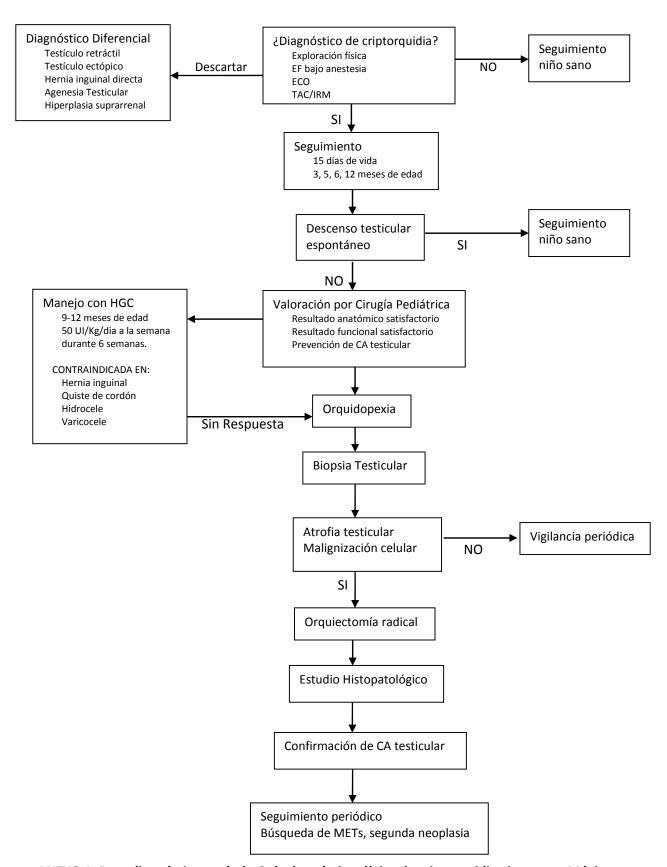
Importante sería determinar la latencia criptorquidia-cáncer testicular en casos de criptorquidia con resolución espontánea, y manejo quirúrgico; ¿el tipo de manejo supone un factor determinante en la prolongación de la latencia criptorquidia — cáncer testicular? En otras palabras, ¿algún manejo disminuye la rapidez con que se presenta la carcinogénesis? La respuesta a la pregunta permitiría según el caso de criptorquidia, realizar revisiones clínicas intencionadas para cáncer testicular con antelación suficiente al tiempo esperado de presentación, para evitar su desarrollo o tratarlo en etapa temprana, para ello se requieren estudios prospectivos en pacientes con criptorquidia.

## **CONCLUSIONES**

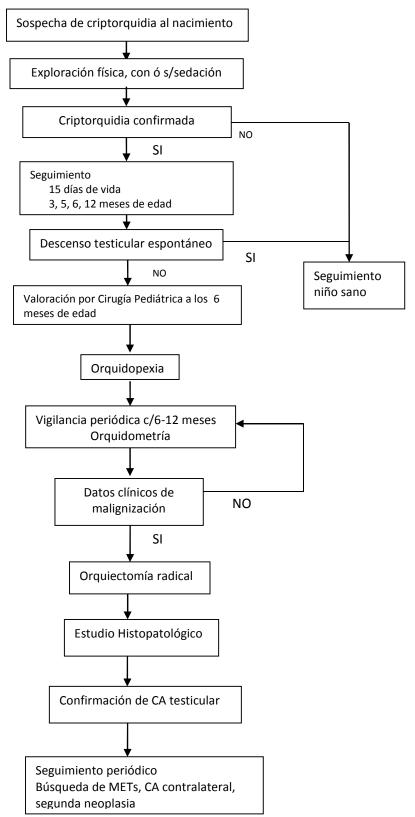
- ➤ Si bien la criptorquidia es un factor de riesgo de los más determinantes para la presencia de cáncer testicular, en nuestra población su prevalencia es menor a la reportada en la literatura (4.16% vs 10-17%), esto implica que otros factores de riesgo para el cáncer testicular son más determinantes para su presencia en nuestra población.
- La criptorquidia se presentó de manera predominante en el testículo derecho y la edad a su diagnóstico no pudo ser determinada. El manejo quirúrgico de la criptorquidia a pesar de realizarse en edad tardía resultó un factor protector para el CA testicular en el testículo ipsilateral, contrario al manejo conservador prolongado con resolución espontánea.
- ➤ La edad media al diagnóstico de cáncer testicular encontrada es similar a la reportada en la literatura, sin embargo, encontramos mayor frecuencia de cáncer testicular en la edad pediátrica (12.5% vs 9.4%), con edad menor al diagnóstico de 16 años y estirpe predominante el teratoma. Se requieren más estudios para corroborar el hallazgo.
- ➤ El cáncer testicular se presentó con la misma frecuencia en ambos testículos, y la estirpe más frecuente reportada fue el seminoma. El cáncer testicular bilateral solo se diagnosticó en un paciente.
- Si bien el cáncer testicular afecta en mayor proporción a la población postpuberal, la prevención de factores de riesgo o detección de los mismos tiene oportunidad en la edad pediátrica. Así pues, las acciones u omisiones realizadas en los pacientes pediátricos tienen impacto en la morbilidad, mortalidad, costo de la atención médica y fertilidad del paciente en edades posteriores, además de repercutir en la autoestima del paciente, ya que el diagnóstico definitivo de cáncer testicular requiere la realización de orquiectomía.

## **RECOMENDACIONES**

- Es imperativo realizar un tamizaje de detección de criptorquidia al nacimiento y seguimiento en los niños menores de 1 año, a fin de detectar su presencia y resolución espontánea, o en su defecto realizar la referencia oportuna al servicio de cirugía pediátrica para su manejo, a fin de obtener resultados anatómico-funcionales satisfactorios. Habiendo revisado la literatura actual sobre el manejo de criptorquidia, se sugiere una guía de manejo a implementar en el servicio de pediatría. Ver anexo 1 y 2.
- Ante los casos de criptorquidia no debiera pensarse automáticamente en un origen congénito, sino considerar que pudiera tratarse de un caso de criptorquidia adquirida que, según la literatura actual, pareciera ser más frecuente de lo que se pensaba sobre todo en los casos de criptorquidia con diagnóstico tardío.
- Se requiere la realización de estudios prospectivos en pacientes con criptorquidia/orquidopexia, además de otros factores de riesgo para cáncer testicular y su seguimiento en búsqueda de datos de malignidad, incluyendo estudios como orquidometría, ultrasonido, perfil de fertilidad, pruebas bioquímicas, etc., a fin de detectar datos de atrofia testicular con antelación a la presencia de carcinogénesis y poder obtener el riesgo relativo atribuido a cada factor de riesgo en nuestra población.
- Dado que en México el cáncer testicular se encuentra entre las 10 causas más frecuentes de mortalidad en hombres jóvenes, además de presentarse en nuestra población en edad pediátrica con mayor frecuencia a la reportada en la literatura y con factores causales diferentes a la criptorquidia, sugerimos la conformación de una CLÍNICA DE VIGILANCIA DEL CÁNCER TESTICULAR, similar a las implementadas para el cáncer de mama y cervicouterino, labio y paladar hendido, ... en la que se estudien los casos de cáncer testicular, así como a los pacientes que presentan factores de riesgo para el mismo descritos en la literatura.
- Con el advenimiento de la digitalización del expediente médico, se tendrá un mayor y sencillo acceso a la información de los pacientes, sin embargo, ésta debe ser ingresada previamente en el sistema electrónico de manera adecuada. A consecuencia de las dificultades encontradas durante la recopilación de información y dado que limitaron nuestra muestra de estudio, consideramos esencial sensibilizar al personal médico para el debido registro de la información en el expediente clínico con apego a la norma NOMSSA-004-SSA3 2012 Del expediente clínico, y simultáneamente reforzar las acciones del comité de vigilancia del expediente médico con la meta de contar con un registro completo de los hallazgos encontrados a la exploración física, estudios de abordaje realizados, manejo brindado y resultados obtenidos, etc., a fin de poder realizar estudios prospectivos en pacientes con criptorquidia o cualquier otra patología.



ANEXO 1. Ruta diagnóstica según la Guía de práctica clínica de criptorquidia vigente en México.



Anexo 2. Ruta diagnostica propuesta. Basada en las guías APA y EASPU actuales. Revisada por el servicio de Cirugía pediátrica del HRGI Zaragoza.

## **REFERENCIAS**

- 1. Thomas F. Kolon, et al, Evaluation and treatment of cryptorchidism: American Urological Association Guideline 2014, AUA education and research, USA, 2014.
- 2. Bartley GC, Samir SN, Anthony A. Criptorchidism and testicular torsion. Pediatrics clinics of North America, 1993; 40(6):1133-1149.
- 3. Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, Pediatrics surgery, Fourth edition, Chicago: Year Book Medical Publishers Inc, 1986; vol 2:793-794.
- 4. Guías de Práctica Clínica, Diagnóstico y tratamiento de criptorquidia, México, Secretaria de Salud 2009.
- 5. Radmayr C, et al., Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines, J Pediatr Urol, Sep 2016.
- 6. Beltrán BF, Criptorquidia Nueva Clasificación, Diagnóstico, Tratamiento y pronóstico, Acta Pediátrica de México, Noviembre Diciembre 2006, Vol 27, Num 6.
- 7. B. Ludwikowski and R. González, The controversy regarding the need for hormonal treatment in boys with unilateral crytorchidism goes on: a review of the literature, European Journal of Pediatrics, August 2012, vol 171, issue 8, pp 1281-1281.
- 8. Christiansen P, et al, Serum inhibin FSH, LH and testosterone levels before and after human chorionic gonadotropin stimulation in prepuberal boys with cryptorquidism. European J Endocrinology. 2002(147, 95-101)
- 9. Herrera-García, et al, Orquidopexia paraescrotal en pacientes con criptorquidia inguinal, Acta Pediátrica de México, marzo-abril 2009, vol. 30, Núm. 2, pg 89-93.
- 10. Adomaitis R, Vincen B, et al, Consecuences of bilateral cryptorquidism in adults, Andrología, Lithuania, noviembre 2016; 48(9); 933-938.
- 11. Lee PA, Coughlin MT, Leydig cell function after cryptorchidism: evidence of the beneficial result of early surgery, Journal of Urology, USA, April 2002; 167(4): 1824-7.
- 12. Trsinar B, Muravec UR, Fertility potential after unilateral and bilateral orchidopexy for cryptorchidism, World Journal of Urology, Slovenia, August 2009;27(4):513-9.
- 13. INEGI. Dirección General de Estadísticas sociodemográficas, Estadísticas vitales, Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupo de edad y sexo del fallecido, Base de datos 2007 2014.
- 14. Martínez Cornelio A., y cols., Tumor de testículo criptorquídico abdominal: reporte de un caso, El Colegio Mexicano de Urología A.C., Septiembre-Diciembre 2007, Vol. XXII, 3, pp: 130-133.
- 15. Dirección General de Epidemiología, Registro histopatológico de neoplasias, México: Secretaría de salud; 2001: 25-26, 49-50.
- 16. Costilla Montero Axel et al. Cáncer testicular. Experiencia en el centro médico del instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM), Revista Mexicana de Urología 2011; 71(6):307-313.
- 17. Corres Castillo Marco, et al., Aprendizaje radiológico basado en un problema clínico específico: tumor testicular, Anales de Radiología de México, 2011; 2: 127-131.
- 18. Saavedra Abril Jaime A, et al., Cáncer de testículo, Anales de Radiología de México, 2009; 1:47-59.

- 19. Nistal M, et al, Testicular and paratesticular tumors in the pediatric age group, Pediatric and Developmental Pathology, September, 2016.
- 20. Castejón Casado J., et al., Metanálisis cáncer-criptorquidia. Cirugía Pediátrica 2000; 13:92-96.
- 21. E. Carmona Campos et al., Criptorquidia y cáncer testicular, Actas urológicas españolas; 2000:24 (1):49-51.
- 22. Monod C, Terrillon O, De la castration dans I ectopic inguinale. Arch Gen Med 1980; 145:129-149).
- 23. Garolla A, et al, Molecular Analysis of the androgen receptor gene in testicular cáncer. Endocrine Related Cancer, 2005; 12(3): 645-55.
- 24. Hoein-Hansen CE, et al, A rare diagnostic: testicular dysgenesis with carcinoma in situ detected in a patient with ultrasonic microlithiasis. Asian Journal of Andrology, 2005; 7 (4):445-7.
- 25. Kernohan NM, Coutts AG, Best PV, Cystadenocarcinoma of the appendix testis, Histopatology. 1990; 17(2):147:54.
- 26. Barthold JS, Reinhardt, et al, Genetic, Maternal, and Environmental Risk Factors for cryptorchidism: An Update, European Journal of Pediatric Surgery, Denmark, Sep 2016.
- 27. Giwercman A, Grinsted J, Hansen B; Testicular cancer Risk in boys with maldescended testis: a cohort study, J urol 1987:138:1214-16.
- 28. Abrat Rp, Reddi Vb, Sarembok LA: Testicular cancer and cryptorchidism. Br J Urol 1992:70:656-659.
- 29. Raina V, et al, Germ cell tumours in uncorrected cryptorchid testis at institute rotary cancer hospital. New Delhi. British Journal of Cancer 1995; 71:380-382.
- 30. Kulkarni Jn, Kamat Mr, Borges Am. Simultaneous tumors in descended and undescended testis in case of mixed gonadal dysgenesis. A case report and review of literature. Journal of Urology, 1990; 143:362-364.
- 31. De Leval J, Vandeberg c., Testis tumor: The problem of the undescended testis. J Belge radiol 1993; **76**(2):100-101.
- 32. Gerschman St, Stolley pd, A case-control study of testicular cancer using Connecticut tumor registry data. Int J Epidemiol 1988; 17:738-742).
- 33. Whitaker Rh: Undescended testis-the need for a standard classification. British Journal of Urology, 1992:70:1; 1-6.
- 34. Batata Ma, Chu Fc, Hilaris Bs: Testicular cancer and cryptorchids, Cancer, 1982:49(5):1023-1030.
- 35. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-moller C, Shakkerbaek Ne: Prevalence of carcinoma in situ and of the histophatological abnormalities in testes of men with a history of criptorchidism. Journal of Urology, 1989: 142(4):998-1001.
- 36. Gordon W. The use of hormone therapy in cryptorchidism, Annals of Surgery 1941, 113(6):1104-1105.
- 37. Cone RE, The surgical management of cryptorchidism, Annals of Surgery, 1944, 119:591-594.

- 38. Cortes D, Therup JM Vistfeldt J. Crytorchidism: aspects of fertility and neoplasms, a study including data of 1335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery of cryptorchidism. Horm Res 2001 55:21-27.
- 39. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N England Journal of medicine 2007, 356:1835-1841.
- 40. Akro O, Pettersson A Richiardi L., Risk of contralateral cancer among men with unilaterally undescended testis: a metanalysis. Int J cancer 2009 124(3):687-9.
- 41. Walsh Tj Dall'Era MA, et al., Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. Journal of Urology 2007 178:1440-1446).
- 42. Heidenreich A, Contralateral testicular biopsy in testis cancer: current concepts and controversies, British Journal of Urology, Germany 2009, 104:9: 1346 50.
- 43. Ciftci AO, et al., Testicular tumors in children, Journal of Pediatric Surgery, Turkey, December 2001; 36 (12):1796-801.
- 44. Hadley M. Wood and Jack S. Elder, Cryptorchidism and testicular cancer: Separating Fact from fiction, The Journal of urology, 2009, Vol 181: 452 -461.
- 45. Sokal M, et al., Bilateral germ cells tumors of the testis. British Journal of Urology, 1980; 52:158-60.
- 46. Sijstermans K, et al., The Frecuency of Undescended testis from birth to adulthood: a review, International Journal of Andrology, Netherland 2008, February; 31(1):1-11.
- 47. José María Tovar y col., Tratamiento tardío de criptorquidia como factor de riesgo de infertilidad Humana, Revista Mexicana de Urología Vol. 65, Num 1, 29-32, 2005.
- 48. Virtanen Helena, et al., Criptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences, Acta Pediatrica, May 2007, pp 611-616.
- 49. López Cruz G y Col., Incidencia de criptorquidia en un centro de rehabilitación infantil, Oaxaca México, 2003.
- 50. Kai O. Hensel, et al, Operative management of cryptorchidism: guidelines and reality a 10-year observational analysis of 3587 cases, BMC pediatrics, 2015, 15:116.
- 51. Peter D. Metcalfe, et al., Pediatric testicular tumors: contemporary incidence and efficacy of testicular preserving surgery, The Journal of Urology, December 2003, Vol 170, pp 2412 2416.
- 52. Piyush K. Agarwal, Jeffrey S. Palmer, Testicular and paratesticular neoplasms in prepubertal males, The Journal of Urology, September 2006, Vol 176, 875 881.