

Metaanálisis cáncer-criptorquidia

J. Castejón Casado, C. Jiménez Álvarez, M. Alaminos Mingorance, J.C. Valladares Mendías, R. Fernández Valadés

Hospital Universitario «Virgen de las Nieves», Granada.

RESUMEN: Introducción. La aparición de cáncer testicular en pacientes jóvenes o adultos afectados de criptorquidia (intervenidos o no) es un hecho clínicamente constatado, pero cuya importancia epidemiológica (en términos de profilaxis del cáncer y/o revisión terapéutica basados en datos cuantitativos poblacionales) no ha sido definida en la actualidad.

Objetivo. Determinación mediante la técnica de metaanálisis cuantitativo de la fuerza de la asociación (cálculo de riesgo relativo = RR) cáncer-criptorquidia y mediante metaanálisis cualitativo de los factores de criptorquidia (posición anatómica del teste, edad intervención, biopsia) asociados a la aparición de cáncer.

Resultados. Han sido incluidos para el cálculo del riesgo relativo los estudios de cohortes y caso-control extraídos de la literatura, habiéndose concluido que el riesgo relativo de padecer cáncer un paciente criptorquídico es 7,75 veces superior al control no criptorquídico (intervalo de confianza: 5,2-10,3). El metaanálisis cualitativo de los factores de criptorquidia estudiados arrojó una relación significativa entre la aparición de cáncer y la posición abdominal del teste, así como la intervención en edad posterior a los 10 años. Asimismo, la biopsia elevaba significativamente la potencial malignización del teste criptorquídico.

Conclusiones. Se vuelve a constatar la asociación cáncer-criptorquidia por su RR superior a la población normal, aunque con cifras cuya escasa importancia epidemiológica no aconsejaría cambio de actitud terapéutica, a la espera de resultados definitivos sobre los datos no ponderables, sobre todo en situaciones de teste intra-abdominal y diagnóstico posterior a los 10 años de edad. Se recomienda la no realización de biopsias, a menos que su indicación sea incuestionable, y se sugiere la realización de estudios amplios de carácter prospectivo, con estrategia de análisis multivariante que integrara todos los factores enumerados en esta aportación.

PALABRAS CLAVE: Criptorquidia; Cáncer; Riesgo relativo.

META-ANALYSIS CANCER-CRYPTORCHIDISM

ABSTRACT: Introduction. Testicular cancer in adult and young patients with cryptorchidism (operated or not operated on) has been reported previously, but its epidemiological impact (as concept to profile cancer and/or therapeutical result of cryptorchidism based on quantitative dates) is not defined actually.

Correspondencia: Dr. J. Castejón Casado, C/ Torre de Comares 10, Urbanización «Villas Blancas», 18220 Albolote, Granada.

Objective. Determination by quantitative meta-analysis of the strength of relation (relative risk = RR) cancer and cryptorchidism and by qualitative meta-analysis of factors of cryptorchidism (anatomical position of teste, age of intervention, testicular biopsy) associated to cancer.

Results. Case-control and cohort studies of medical literature have been included in this report. Relative risk of develop cancer in the patient with cryptorchidism is 7.75 more than poblational control without cryptorchidism (interval of confidence: 5.2-10.3). Qualitative meta-analysis of factors concluded that there is a significative relation cancer and abdominal position of teste, and also age of intervention after 10 and testicular biopsy.

Conclusions. Significative relation between cancer and cryptorchidism with relative risk above control population is constated again, although with dates without epidemiological importance. But significative relation among cancer with abdominal testes and intervention after 10 years would recommend prospective studies, with strategy of multivariant analysis. Authors recommend not to make testicular biopsy, except if its indication is not questionable.

KEY WORDS: Cryptorchidism; Cancer; Relative risk.

INTRODUCCIÓN

La aparición de cáncer testicular en pacientes jóvenes o adultos afectados de criptorquidia en una proporción mayor a la que se observa en la población masculina no afecta, es un hecho clínicamente constatado⁽¹⁻⁴⁾, datando la primera referencia histórica de tal asociación de 1777, en la que ya Pott recomendara la ablación quirúrgica del teste criptorquídico, en orden a evitar la ulterior aparición de la neoplasia⁽⁵⁾. Actualmente, la literatura científica al respecto estima que entre el 11 y el 17% de los tumores testiculares aparecen en sujetos previamente afectados de criptorquidia⁽⁶⁻¹⁰⁾, aunque la importancia epidemiológica de este dato (en términos de profilaxis del cáncer y/o revisión terapéutica basados en datos cuantitativos poblacionales) no ha sido definida con precisión en la actualidad⁽¹¹⁻¹⁷⁾. De hecho, existen revisiones al respecto que relacionan la aparición de cáncer testicular con aspectos muy diversos inherentes al cuadro clínico de criptorquidia, como el carácter uni o bilateral de la afección⁽¹⁸⁾; el hecho de que el paciente haya sido o no intervenido de la crip-

Tabla I Ecuaciones metaanálisis cuantitativo (Método de Woolf⁴⁰)

$V (\ln RR) = [(\ln RRs - \ln R Ri)/3,92]^2$	V = varianza; ln = logaritmo neperiano; RR = riesgo relativo; RRs = riesgo relativo superior; R Ri = riesgo relativo inferior
$\ln RR_{pw} = \sum(1/Vi \cdot \ln R Ri) / \sum(1/Vi)$	ln = logaritmo neperiano; RRpw = riesgo relativo ponderado; Vi = varianza publicada; R Ri = riesgo relativo publicado
$IC95\% RR_{pw} = RR_{pw} \cdot Exp (\pm 1,96 \sqrt{V})$	IC95% RRpw = intervalo confianza riesgo relativo ponderado; Exp = exponencial; V = varianza global

torquidia⁽¹⁹⁻²²⁾, la edad de la intervención⁽²³⁻²⁸⁾, así como el que existan otras anomalías asociadas^(29, 30) o el nivel de la retención, esto es, que se trate de un teste intra-abdominal, inguinal o pre-escrotal⁽³¹⁻³³⁾. Paralelamente se ha relacionado este fenómeno de aparición de tumores testiculares con la realización de biopsia testicular en el momento de la orquidopexia⁽³⁴⁻³⁶⁾, práctica no generalizada pero sí comúnmente utilizada con fines de investigación o de complementar el tratamiento de la orquidopexia con un diagnóstico anatomopatológico certero sobre el grado de fertilidad y función hormonal del testículo descendido quirúrgicamente⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Con la finalidad de conocer el riesgo relativo de la aparición de cáncer testicular en pacientes afectados de criptorquidia, así como la influencia en este mismo sentido de la posición anatómica del teste, el carácter uni o bilateral de la afección, la edad de la intervención y la realización de biopsia testicular, se ha emprendido el siguiente estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha determinado mediante la técnica de metaanálisis cuantitativo, según el método descrito por Woolf⁴⁰, la fuerza de la asociación (cálculo de riesgo relativo = RR) cáncer-criptorquidia, en la forma que se describe a continuación:

1. Revisión sistemática de la literatura científica de los últimos 20 años, en la búsqueda de bases de datos referidas al problema, habiéndose centrado esta búsqueda en las siguientes fuentes de información: Medline (Biblioteca de Medicina, USA), Cancerlit (Publicaciones trimestrales del National Cancer Institute, USA), Embase (Base de Excerpta Médica) y Librería Cochrane (Centro para la Medicina Basada en la Evidencia).
2. El criterio básico para la inclusión en la base de datos del metaanálisis, en orden a incrementar la evidencia del resultado, fue la búsqueda de análisis de cohortes prospectivas de series de criptorquidias y retrospectivas de series de cáncer testicular, así como estudios de tipo caso-control, que comparaban series amplias de pacientes criptorquídicos o tumorales con población normal. Se desearon, por su escasa aportación estadística o imprecisión de datos a extraer, las series clínicas y los estudios trans-

versales. La naturaleza del problema impidió por sí misma la inclusión de ensayos clínicos aleatorizados. El peso específico de cada uno de los trabajos consultados se obtuvo a partir del valor inverso de la varianza, así como el riesgo relativo ponderado y su intervalo de confianza al 95%, según el cuadro de ecuaciones expresado en la tabla I.

Por su parte, el análisis de los factores de criptorquidia arriba reseñados no fue posible sistematizarlo según la metodología cuantitativa de Woolf, debido a la escasez de datos numéricos concretos en la literatura al respecto, lo que imposibilitaba su cuantificación de forma estadísticamente fiable. Debido a ello, esta segunda parte del estudio se desarrolló según la técnica del metaanálisis cualitativo, tomada del trabajo de Chilvers y cols. respecto a este mismo problema⁽⁴¹⁾, orientando el estudio de las referencias bibliográficas al efecto hacia la opinión más aceptada por la comunidad científica.

RESULTADOS

Siguiendo la metodología referida, el metaanálisis cuantitativo referido a la asociación cáncer-criptorquidia, ha sido desarrollado a partir de las bases de datos referidas a los estudios expuestos en la tabla II. Así, el riesgo relativo ponderado de la asociación cruda cáncer-criptorquidia, presentó un valor 7,75, con un intervalo de confianza al 95% entre los valores 5,2 y 10,3, esto es, un paciente criptorquídicamente presenta una probabilidad entre 5 y 10 veces superior de sufrir cáncer testicular que un varón de la misma edad no afecto de criptorquidia.

Por su parte, el metaanálisis cualitativo de los factores de criptorquidia reseñados más arriba, se sistematizó en la forma explicitada a continuación:

Con respecto a la posición del testículo y su posible influencia como factor de riesgo de aumentar la probabilidad de padecer cáncer testicular, todos los autores consultados presentaban una opinión unánime en el sentido de que la posición abdominal del teste constituía un factor de riesgo que elevaba significativamente la probabilidad de aparición de cáncer con respecto a su posición inguinal, con frecuencias

Tabla II Riesgo relativo asociación criptorquidia-cáncer

<i>Autores/año</i>	<i>Tipo estudio</i>	<i>n</i>	<i>RR</i>	<i>IC-95%</i>	<i>V*lnRR</i>	<i>Región</i>
Giwerzman y cols. ⁽¹¹⁾ , 1987	Cohorte prospectiva	506	4,7	1,7-10,2	0,216	Dinamarca
Strader y cols. ⁽¹⁹⁾ , 1988	Caso-control cáncer	333/675	5,9	3,4-10,2	0,078	Washington-USA
Benson y cols. ⁽²³⁾ , 1991	Cohorte prospectiva	224	11,4	1,4-41,1	0,7396	Minnesota-USA
Pinczowski y cols. ⁽¹⁷⁾ , 1991	Cohorte prospectiva	2.918	7,4	2-19	0,329	Suecia
Stone y cols. ⁽¹⁸⁾ , 1991	Cohorte retrospectiva	1116	15	10-23	0,046	Victoria-Australia
DeLeval y cols. ⁽⁹⁾ , 1993	Cohorte retrospectiva	212	7	4-10	0,055	Lieja-Bélgica
United Kingdom ⁽²⁹⁾ , 1994	Caso-control cáncer	509/509	3,82	2,24-6,52	0,645	Inglaterra
Prener y cols. ⁽³⁰⁾ , 1996	Caso-control cáncer	183/366	5,2	2,1-13	0,2116	Dinamarca
Moller y cols. ⁽¹²⁾ , 1996	Caso-control criptorquidia	514/720	3,6	1,8-6,9	0,1162	Dinamarca
Swerdlow y cols. ⁽³⁵⁾ , 1997	Cohorte prospectiva	1.075	7,5	3,9-12,8	0,091	Londres-Inglaterra
Metaanálisis	Criptorquidias	5.237	7,75	5,2-10,3		
	Cáncer testicular	2.353				
	Controles	2.260				

n = N° pacientes; *RR* = riesgo relativo; *IC-95%* = intervalo de confianza al 95%; *V*lnRR* = varianza + log. neperiano *RR*.

que suponían la aparición de cáncer en teste abdominal desde el 17 al 45% en la mayoría de los casos (pese a la menor incidencia global de criptorquidia abdominal sobre inguinal)⁽⁴²⁻⁴⁵⁾, con aportaciones que refieren series tumorales en las que hasta el 75% procede de testes intra-abdominales^(6, 17). Incluso algunos autores han preconizado la ablación de los testes intra-abdominales, argumentando que cuando ésta se realiza, disminuye significativamente la prevalencia de cáncer testicular en enfermos de criptorquidia⁽¹⁵⁾. A este respecto, los únicos autores que refieren un dato epidemiológico cuantitativo válido son Kulkarni y cols.⁽¹⁾ y Stone y cols.⁽¹⁸⁾, que consignan una *odds ratio* (*razón de ventajas*) de sufrir cáncer en teste abdominal sobre inguinal con un valor 6 y 8, respectivamente.

La posibilidad de sufrir degeneración maligna en el teste criptorquídico contralateral normalmente descendido también ha sido referida por algunos autores, quienes la encuentran a su vez más elevada que en la población general^(16, 23, 46), aun cuando unánimemente siguen refiriendo un mayor riesgo elevado de cancerización en el teste maldescendido que en el contralateral^(19, 30), con *odds ratio* entre 3,6 y 8.

La bilateralidad de la afección, sin embargo, es un factor poco estudiado en cuanto a su hipotética relación con la capacidad de malignización de los testes maldescendidos. Solamente Stone y cols. cuantifican la diferencia de riesgos entre las formas uni y bilateral de criptorquidia, consignando una *odds ratio* a favor de la forma bilateral de 1,4 con un intervalo de confianza entre 0,5 y 4, dato que no parece conceder mucha importancia a este factor de riesgo⁽¹⁸⁾.

Referente a la influencia de la orquidopexia, aunque algunos investigadores del tema no han encontrado relación alguna entre la intervención y la ulterior aparición de cáncer

testicular^(9, 24, 27, 30, 31, 35, 47), la mayoría de autores al respecto consideran la orquidopexia como un factor protector contra la posterior malignización del tejido testicular^(11, 12, 19, 22, 33), sobre todo si ésta es practicada antes de los 10 años de edad^(25, 29, 39). No obstante, existe un criterio unánime a favor de la intervención en el sentido de que los pacientes intervenidos, aun cuando potencialmente pueden sufrir cáncer, presentan mejor pronóstico que los no operados, porque siempre presentarían un diagnóstico más precoz y un pronóstico mejor^(31, 47). Paralelamente, existen aportaciones que afirman que el teste no descendido antes de la pubertad está altamente sujeto a degeneración maligna, por lo que debiera ser extirpado, en lugar de ser descendido quirúrgicamente⁽¹⁾.

Recientemente, se ha puesto en entredicho la pertinencia de realizar biopsia testicular en el teste criptorquídico, con la finalidad de efectuar un diagnóstico más preciso acerca de la función hormonal y de fertilidad del mismo⁽⁴⁸⁾, o con un objetivo investigador⁽⁴⁹⁾. Esta polémica surgió a raíz de la publicación en 1997 del trabajo de Swerdlow y cols., quienes encontraron en una cohorte de 1.075 pacientes que la realización de la biopsia elevaba el riesgo relativo de padecer cáncer desde 6,7 en enfermos no biopsiados hasta 66,7 en los biopsiados⁽³⁵⁾. No obstante, ulteriores aportaciones ponen en entredicho la selección de pacientes incluidos en dicha cohorte, considerando que la biopsia apenas multiplica por dos el riesgo de cancerización del teste criptorquídico^(12, 34).

COMENTARIOS

Las hipótesis acerca de los factores etiológicos que promoverían la malignización del parénquima testicular de un

paciente criptorquídico son muy diversas, habiéndose aducido factores de tipo hormonal^(9, 16), genético^(31, 34), local⁽¹⁹⁾ e histopatológicos inherentes al grado de displasia gonadal⁽⁴⁵⁾. No obstante, la comunidad científica asume la posibilidad de que se trate de un proceso multifactorial que propicie, tanto la aparición de criptorquidia, como su posible diferenciación maligna posterior⁽⁵⁰⁾.

Con respecto al mecanismo cancerígeno de la biopsia testicular se ha postulado que la degeneración maligna del testículo criptorquídico tendría lugar a partir de cambios inmunológicos propiciados por la intervención⁽³⁵⁾, aunque aún se está muy lejos de poder afirmar que tales cambios pueden ser descritos con precisión.

De una u otra forma, los resultados expuestos en el presente trabajo ponen de manifiesto el hecho ya referido en la literatura de que el paciente afecto de criptorquidia presenta mayor riesgo de padecer cáncer testicular que el sujeto no afecto. Si se tiene en cuenta que la incidencia de este tipo de tumores en la población general se cifra en 0,18 casos/1.000 varones^(17, 51-53), podría concluirse que la incidencia potencial de cáncer entre pacientes criptorquídicos, resultado del producto de ambas, equivaldría a 1,39 casos/1.000 varones afectados de maldescenso testicular, con un intervalo de confianza entre 0,94 y 1,85. Este dato *per se* no tendría poder epidemiológico para aconsejar un cambio de actitud terapéutica, en el sentido de que la orquidopexia debiera seguir siendo el tratamiento de elección de la criptorquidia.

No obstante, los datos extraídos del metaanálisis cualitativo ponen de manifiesto la reserva que debiera tenerse en cuenta ante la presencia de una serie de factores que incrementan de forma significativa el riesgo de aparición de cáncer. Entre éstos cabe citar la situación intra-abdominal del teste maldescendido⁽¹⁸⁾, y sobre todo, el poder de malignización de los testes no descendidos hasta período postpuberal⁽¹⁾.

Teniendo en cuenta que el tratamiento actual de la criptorquidia ha mejorado sustantivamente en las últimas décadas en nuestro medio social y geográfico, tanto desde el punto de vista cuantitativo, extendiéndose a toda la población y de forma más precoz, como cualitativo, con la introducción de técnicas laparoscópicas y de microcirugía, consiguiéndose con mayor frecuencia que antaño la pexia de testes inguinales altos o intra-abdominales; los datos aquí expuestos podrían sugerir una actitud más cauta a la hora de intervenir sin extirpar este tipo de testes de alto potencial carcinogenético.

Asimismo, también podría cuestionarse en el estado actual del conocimiento, la pertinencia de practicar biopsias a pacientes criptorquídicos con fines de diagnóstico o investigación.

El enfoque adecuado de estos aspectos del tratamiento de la criptorquidia sólo podría desarrollarse tras estudios prospectivos amplios que dilucidaran las cuestiones aquí planteadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kulkarni JN, Kamat MR. Tumor in undescended testis. *J Surg Oncology* 1991;**46**:257-260.
2. Ford TF, Parkinsons CM, Pryor JP. The undescended testis in adult life. *Br J Urol* 1985;**57**:181-184.
3. Dirix LY, Wouters E, Van Nueten J, Van Eerdeweg W, Van Oosterom AT. Cryptorchidism and extragonadal germ cell tumor. *Urol Int* 1995;**55**(1):44-45.
4. Rozanski TA, Bloom DA. The undescended testis. Theory and management. *Urol Clin North Am* 1995;**22**(1):107-118.
5. Monod C, Terrillon O. De la castration dans l'ectopie inguinale. *Arch Gen Med* 1980;**145**:129-149.
6. Abratt RP, Reddi V, Sarembock LA. Testicular cancer and cryptorchidism. *Br J Urol* 1992;**70**:656-659.
7. Raina V, Shukla NK, Gupta NK, Deo S, Rath GK. Germ cell tumours in uncorrected cryptorchid testis at Institute Rotary Cancer Hospital. New Delhi. *Br J Cancer* 1995;**71**:380-382.
8. 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. *J Urol* 1990;**143**:362-364.
9. De Leval J, Vandenberg C. Testis tumor: the problem of the undescended testis. *J Belge Radiol* 1993;**76**(2):100-101.
10. Gerschman ST, Stolley PD. A case-control study of testicular cancer using Connecticut tumour registry data. *Int J Epidemiol* 1988;**17**:738-742.
11. Giwercman A, Grindsted J, Hansen B, Jensen OM, Skakkebaek NE. Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study. *J Urol* 1987;**138**(5):1214-1216.
12. Moller H, Prener A, Skakkebaek NE. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1996;**7**(2):264-274.
13. Buetow SA. Epidemiology of testicular cancer. *Epidemiol Rev* 1995;**17**:433-449.
14. Waterhouse JAH. Epidemiology of testicular tumours. *J R Soc Med* 1985;**78**:3-7.
15. Chilvers C, Pike MC. Epidemiology of undescended testis. En: Oliver RTD (ed). *Urological and genital cancer*. 1ª ed., cap. 22; pp. 306-321. Oxford: Blackwell, 1989.
16. Forman D. Epidemiology of testis cancer. En: Oliver RTD (ed). *Urological and genital cancer*. 1ª ed., cap. 21; pp. 289-305. Oxford: Blackwell, 1989.
17. Pinczowski D, McLaughlin JK, Lackgren G, Adami HO, Persson I. Occurrence of testicular cancer in patients operated on for cryptorchidism and inguinal hernia. *J Urol* 1991;**146**(5):1291-1294.
18. Stone JM, Criskshank DG, Sandeman TF, Matthews JP. Laterality, maldescent, trauma and other clinical factors in the epidemiology of testis cancer in Victoria, Australia. *Br J Cancer* 1991;**64**(1):132-138.
19. Strader CH, Weiss NS, Daling JR. Cryptorchidism, orchiopexy and the risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 1988;**127**:1013-1017.
20. Halme A, Kellokumpu-Lehtinen P, Lehtonen T. Morphology of testicular germ cell tumors in treated and untreated cryptorchidism. *Br J Urol* 1989;**64**:78-83.

21. Raja MA, Oliver RTD, Badenoch D, Blandy JP. Orchiopexy and transformation of seminoma to non-seminoma. *Lancet* 1992;**339**:930.
22. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Miller J. Carcinoma in situ of the undescended testis in symposium on cryptorchidism. *Urol Clin North Am* 1982;**9**:377-380.
23. Benson RC, Beard CM, Kelalis PP, Kurland LT. Malignant potential of the cryptorchid testis. *Mayo Clin Proc* 1991;**66**:372-378.
24. Pike MC, Chilvers C, Peckham MK. Effect of age at orchiopexy and risk of testicular cancer. *Lancet* 1986;**1**:1246-1248.
25. Pottern LM, Brown LM, Hoover RN, Javadpour N, O'Connell KJ. Testicular cancer risk among young men: role of cryptorchidism and inguinal hernia. *J Natl Cancer Inst* 1985;**74**:377-381.
26. Pike MC, Chilvers C, Peckham MJ. Effects of age at orchidopexy on risk of testicular cancer. *Lancet* 1986;**1**:1246-1248.
27. Depue RH, Pike MC, Henderson BE. Cryptorchidism and testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1986;**77**:830-832.
28. Koh KB. Beware the undescended testis and abdominal mass. *Aust N Z J Surg* 1996;**66**(12):851-853.
29. United Kingdom Testicular Cancer Study Group. Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility and exercise. *BMJ* 1994;**28**:1393-1399.
30. Prener A, Engholm G, Jensen OM. Genital anomalies and risk for testicular cancer in danish men. *Epidemiology* 1996;**7**:14-19.
31. Raina V, Shukla NK, Rath GK, Gupta NK, Mishra MC, Chatterjee TK, Kripalani AK. Clinical profile and problems of management of 108 cases of germ cell tumors of testis at Institute Rotary Cancer Hospital, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi (1985-1990). *Br J Cancer* 1993;**67**:573-577.
32. Hibi H, Takashi M, Yamada Y, Yamamoto M, Shimoji T, Miyake K. A case of intraperitoneal testicular cancer with ascites. *Urol Int* 1996;**57**:259-261.
33. Koh KB. Beware the undescended testis and abdominal mass. *Aust N Z J Surg* 1996;**66**:851-853.
34. Parker L. Causes of testicular cancer. *Lancet* 1997;**350**:827-828.
35. Swerdlow AJ, Higgins CD, Pike MC. Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. *BMJ* 1997;**314**:1507-1511.
36. Moller H, Cortes D, Engholm G, Thorup J. Risk of testicular cancer with cryptorchidism and with testicular biopsy: cohort study. *BMJ* 1998;**317**:729-730.
37. Gracia J, González N, Gómez ME, Plaza L, Sánchez J, Alba J. Clinical and anatomopathological study of 2000 cryptorchid testes. *Br J Urol* 1995;**75**(6):697-701.
38. Cortes D, Thorup JM, Lindenberg S. Fertility potential after unilateral orchiopexy: simultaneous testicular biopsy and orchiopexy in a cohort of 87 patients. *J Urol* 1996;**155**(3):1061-1065.
39. Miliaras D, Vlahakis-Miliaras E, Anagnostopoulos D, Koutsoumis G, Pergamalis G, Miliaras S. Gross morphologic variation and histologic changes in cryptorchid testes. *Pediatr Surg Int* 1997;**12**:158-162.
40. Woolf SH, Battista RN, Anderson GM, Logan AG, Wang E and the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Assessing the clinical effectiveness of preventive maneuvers: analytic principles and systematic methods in reviewing evidence and developing clinical practice recommendations. *Clin Epidemiol* 1990;**43**:891-905.
41. Chilvers C, Dudley NE, Gough MH, Jackson MB, Pike MC. Undescended testis: The effect of treatment on subsequent risk of subfertility and malignancy. *J Ped Surg* 1986;**21**(8):691-696.
42. Wobbes TH, Koops HS, Oldhoff J. The relation between testicular tumours, undescended testis and inguinal hernias. *J Surg Oncol* 1980;**14**:45-51.
43. Fonger JD, Filler FM, Rider WD. Testicular tumours in maldescended testes. *Can J Surg* 1981;**24**:353-355.
44. Herman JG, Hawkins NV, River VD. Cryptorchidism and non-seminomatous testis cancer. En: Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Grigor KM y cols. (eds). *Early detection of testicular cancer*. Copenhagen: Scriptor, 1981; pp. 123-133.
45. Batata MA, Chu FCH, Hilaris BS. Testicular cancer in cryptorchids. *Cancer* 1982;**49**:1023-1030.
46. Schottenfeld D, Warschaver ME, Sherlock S. The epidemiology of testicular cancer in young adults. *Am J Epidemiol* 1980;**112**:232-246.
47. Jones BJ, Thornhill JA, O'Donnell B, Kelly DG, Walsh A, Fennelly JJ, Fitzpatrick JM. Influence of prior orchiopexy on stage and prognosis of testicular cancer. *Eur Urol* 1991;**19**(3):201-203.
48. Pereira Arias JG, Astobieta A, Zabalza I, Bernuy C. Criptorquidia y cáncer testicular. *Arch Esp Urol* 1995;**48**(9):959-961.
49. Hadziselimovic F, Hecker E, Herzog B. The value of testicular biopsy in cryptorchidism. *Urol Res* 1984;**12**:171-174.
50. Swerdlow AJ, Huttly SRA, Smith PG. Testicular cancer and antecedent diseases. *Br J Cancer* 1987;**55**:97-103.
51. Brown LM, Pottern LM, Hoover RN, Devesa SS, Aselton P, Flannery JT. Testicular cancer in the United States: trends in incidence and mortality. *Int J Epidemiol* 1986;**15**:164-170.
52. Office of Population Censuses and Surveys (OPCS). *Cancer Statistics-Registrations, 1987, England and Wales*. Londres: HMSO, 1993 (Series MBI, N° 20).
53. Stone JM, Cruickshank DG, Sandeman TF, Matthews JP. Trebling of the incidence of testicular cancer in Victoria, Australia (1950-1985). *Cancer* 1991;**68**:211-219.