

La precocità dell'orchidopessi riduce il rischio di tumore al testicolo e di infertilità. Uno studio di popolazione

Schneuer FJ, Milne E, Sarra E, et al.

Association between male genital anomalies and adult male reproductive disorders: a population-based data linkage study spanning more than 40 years

Lancet Child Adolesc Health. 2018;2(10):736-743

La correlazione tra criptorchidismo e tumore testicolare è un tema molto studiato e l'importanza del timing della chirurgia del testicolo è diventato di grande interesse negli ultimi anni. Questo è il primo studio di popolazione che valuta l'associazione fra le anomalie congenite dei genitali maschili e i disordini riproduttivi dell'adulto ed in particolare l'effetto che il timing dell'orchidopessi ha su questi esiti. I risultati forniscono nuove prove a sostegno delle linee guida che propongono l'orchidopessi prima dei 18 mesi di età per ridurre il rischio di cancro al testicolo e dell'infertilità maschile.

The precociousness of orchidopexy reduces the risk of testicular cancer and infertility. A population study

The correlation between cryptorchidism and testicular cancer is a highly studied topic and the importance of testicle surgery timing has become of great interest in recent years. This is the first population study that evaluates the association between congenital anomalies of male genitalia and reproductive disorders in adults, in particular the effect that orchidopexy timing has on these outcomes. The results provide new evidence supporting the guidelines that propose orchidopexy before 18 months of age to reduce the risk of testicular cancer and male infertility.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio di popolazione record linkage (**Box**) che valuta l'associazione fra anomalie congenite dei genitali maschili e i disordini riproduttivi dell'adulto e l'effetto del timing dell'orchidopessi sugli outcome dell'adulto.

Popolazione

350.835 maschi nati in Australia Occidentale (Western Australia) dal 1970 al 1999 individuati dal registro delle nascite di questa regione e da altri registri (Hospital Morbidity Data Collection - HMDC, Western Australia Register of Developmental Anomalies - WARDA) tutti i soggetti con diagnosi di criptorchidismo (trattati con orchidopessi) o ipospadia non presenti in questo registro.

Criteri di esclusione: decesso prima dell'età di 15 anni; maschi operati per criptorchidismo o ipospadia dopo i 20 anni di età; bambini con criptorchidismo e diagnosi di tumore testicolare effettuata prima dell'anno di età; neonati con criptorchidismo operato prima del mese di vita per complicanze. I dati di vari registri sono stati incrociati attraverso nome, data di nascita, sesso,

codice postale per individuare esposizione ed esiti.

Esposizione

Ipospadi e criptorchidismo trattato con orchidopessi (ricavati dai registri HMDC e WARDA).

Outcome / Esiti

Cancro del testicolo, paternità e uso di tecniche di riproduzione assistita (ART) per infertilità maschile (ricavati dai registri Western Australia Cancer Registry - WACR, Western Australia Family Connections Project, Reproductive Technology Register e Death Registrations).

Tempo

Indagine condotta sui nati 1970-1999 seguiti fino al 31.12.2016.

Risultati principali

2.484 (0.7%) dei 350.835 ragazzi presentavano una ipospadia e 7.499 (2.1%) un criptorchidismo. Ci sono stati 505 (0.1%) casi di cancro ai testicoli; 109.471 (31.2%) degli uomini hanno generato dei figli, 2.682 (0.8%) si sono sottoposti a un trattamento di fertilità con ART. Il criptorchidismo è risultato associato a un aumento più che doppio del rischio di cancro ai testicoli (HR 2.43, IC 95% 1.65, 3.58) e l'ipospadia a un aumento di quasi il 40% (HR 1.37, IC 95% 0.51, 3.67), anche se non statisticamente significativo. Sia l'ipospadia che il criptorchidismo sono stati associati a una riduzione del 21% della probabilità di paternità per ipospadia (HR aggiustato 0.79, IC 95% 0.71, 0.89) e per criptorchidismo HR 0.79, IC 95% 0.74, 0.85). Il criptorchidismo è risultato associato a un aumento di due volte dell'uso di ART (RR aggiustato 2.26, IC 95% 1.58, 3.25). Per ogni 6 mesi di ritardo nell'esecuzione dell'orchidopessi si è osservato un aumento del 6% del rischio di cancro ai testicoli (HR 1.06, IC 95% 1.03, 1.08), un aumento del 5% del rischio di uso futuro di ART (1.05, IC 95% 1.03, 1.08) e una riduzione dell'1% della probabilità di paternità (RR 0.99, IC 95% 0.98, 0.99).

Conclusioni

Gli autori concludono che il criptorchidismo è associato a un aumentato rischio di cancro ai testicoli e infertilità maschile, e a una diminuzione della possibilità di generare figli. I risultati forniscono nuovi dati a sostegno delle linee guida a cui gli autori fanno riferimento e che propongono l'orchidopessi prima dei 18

mesi di età per ridurre il rischio di cancro al testicolo e infertilità [1].

Altri studi sull'argomento

La correlazione tra criptorchidismo e tumore testicolare è un tema molto studiato e l'importanza del timing della chirurgia del testicolo è diventato molto importante negli ultimi anni. Nel 2007 è stata pubblicata su *Acta Pediatrica* una consensus nella quale si confermava l'importanza della precocità dell'intervento di orchidopessi (non prima dei 6 mesi ed entro i 12 mesi) per evitare il rischio di esiti correlati al criptorchidismo [2]. Tali linee guida sono state tradotte in italiano e pubblicate su *Medico e Bambino* [3]. Uno studio di coorte svedese su 16.983 uomini ha evidenziato un aumento quasi triplo del rischio di tumore testicolare negli uomini con criptorchidismo (rapporto di incidenza [IR] 2.75, IC 95% 2.08, 3.57), e uno studio danese su 2.159.883 uomini ha riportato un rischio aumentato di quasi quattro volte (RR 3.71, IC 95% 3.29, 4.19) [4-5]. Più recentemente uno studio caso-coorte su 408 casi di cancro testicolare identificati dal registro danese e un campione random di 4.819 controlli con follow-up dal 2 aprile 1968 al 31 dicembre 2003 ha confermato il peso importante del criptorchidismo nella genesi del tumore testicolare (HR 3.60, IC 95% 2.79, 4.65) [6].

Che cosa aggiunge questo studio

Le conoscenze rispetto la fertilità futura dei bambini con anomalie genitali, prima di questo lavoro si basavano su studi effettuati o al momento dell'orchidopessi, (misurando parametri di fertilità ottenuti per esempio mediante biopsia o ecografia), oppure attraverso piccoli studi retrospettivi volti ad ottenere informazioni riguardo la paternità o l'infertilità da adulti. Questo è il primo studio di coorte di popolazione che valuta il rischio di cancro e la fertilità adulta dopo orchidopessi eseguita nell'infanzia e confer-

ma l'importanza dell'orchidopessi in età precoce evidenziando una correlazione fra criptorchidismo e infertilità.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: il quesito e la popolazione sono ben definiti. I dati di esposizione sono stati ricavati dal registro WARDA per i nati dal 1980, dai dati ospedalieri per i nati negli anni precedenti, con possibile differente classificazione. E' riportata la cecità nella valutazione degli outcome. Nei criteri di esclusione non sono stati evidenziati i sindromici o gli affetti da altre anomalie congenite, la cui presenza potrebbe avere influenzato gli esiti. Il più breve follow-up dei bambini reclutati nelle ultime decadi potrebbe comportare una sottostima del rischio di tumore o di ricorso all'ART. Manca l'informazione dei persi al follow-up, difficile peraltro da ottenere poiché mancano i dati legati alle emigrazioni. Il tipo di studio porta inoltre con sé un elevato rischio di bias, legato a vari fattori (**Glossario**).

Esiti: rilevanti e ben descritti.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse.

Trasferibilità

Popolazione studiata: simile a quella che affrisce ai nostri ambulatori.

Tipo di intervento: attraverso i bilanci di salute eseguiti nelle cure pediatriche primarie la diagnosi precoce dovrebbe essere possibile e di conseguenza l'intervento correttivo effettuato entro i termini raccomandati dalle linee guida. Uno studio di coorte italiano riguardante 177 nati nel 2004 e 2005 evidenziava tuttavia che, in base al consensus del 2007 [2], solo il 14% dei bambini con criptorchidismo veniva operato entro l'anno di vita [7-8].

Glossario

Studio di popolazione, record-linkage

Studi di popolazione o di coorte che si basano su dati relativi a una singola persona ricavati incrociando database diversi. Una procedura di record linkage è una tecnica algoritmica il cui scopo è identificare quali coppie di record di due basi di dati corrispondono a una stessa unità; in particolare, il record-linkage tra i sistemi informativi sanitari permette la ricostruzione del percorso assistenziale e della storia clinica del paziente, strumenti essenziali per una corretta valutazione comparativa dell'efficacia, appropriatezza ed equità delle cure erogate e delle prestazioni fornite. Questi studi che si basano sul collegamento di dati longitudinali originariamente raccolti per altri scopi sono strumenti utili per valutare lo stato di salute di una popolazione. In questa ricerca i dati collegati provenivano da vari registri creati per fini sanitari, epidemiologici o amministrativi (Western Australia Birth Register, the Hospital Morbidity Data Collection (HMDC), the Western Australia Register of Developmental Anomalies (WARDA), the Western Australia Cancer Registry (WACR), the Western Australia Family Connections Project, the Reproductive Technology Register, and Death Registrations). Tali studi presentano un elevato rischio di bias, legato a vari fattori; per ragioni di sicurezza e di privacy dei dati per esempio il collegamento viene spesso eseguito da persone estranee allo studio, rendendo difficile per i ricercatori valutare la qualità del set di dati. Inoltre a causa della natura di molte fonti di dati, in genere raccolti per scopi finanziari o di gestione clinica, non è sempre possibile avere dei codici identificativi unici e i collegamenti sono spesso basati su una serie di identificatori non sempre correttamente sovrapponibili [9]. Secondo una revisione narrativa pubblicata nel 2010 su *BMC Health Services Research*, in questi studi un numero rilevante di pazienti può essere associato a un collegamento incompleto dei dati, il che determina un bias sistematico nei risultati clinici riportati [10]. Ciò dovrebbe essere tenuto in considerazione nell'interpretazione dei risultati riportati da questi studi. Come rilevato inoltre dagli stessi autori risulta impossibile con questo studio valutare gli eventuali persi al follow-up a causa di emigrazione.

1. Radmayr C, Dogan HS, Hoebeke P. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. *J Pediatr Urol.* 2016;12(6):335-343
2. Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr.* 2007, 96: 638-643
3. Conte E, Chiarelli F. Il trattamento del testicolo ritenuto. *Medico e Bambino* 2007; 26: 573-579
4. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1835-41
5. Schnack TH, Poulsen G, Myrup C, et al. Familial coaggregation of cryptorchidism, hypospadias, and testicular germ cell cancer: a nationwide cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 187-92
6. Piltoft JS, Larsen SB, Dalton SO, et al. Early life risk factors for testicular cancer: a case-cohort study based on the Copenhagen School Health Records Register. *Acta Oncol.* 2017;56(2):220-224
7. Marchetti F, Ronfani L, Bua J, et al. La gestione del bambino con testicolo ritenuto. *Medico e Bambino.* 2010;29:250-8
8. Toffol G, Riccipettoni G, Brunelli A, et al. Il ritardo dell'intervento per il testicolo ritenuto e le possibili gravi conseguenze. *Quaderni acp* 2011;18(1):26
9. Harron KL, Doidge JC, Knight HE, et al. A guide to evaluating linkage quality for the analysis of linked data. *Int J Epidemiol.* 2017;46(5):1699-1710
10. Bohensky MA, Jolley D, Sundararajan V, et al. Data linkage: a powerful research tool with potential problems. *BMC Health Serv Res.* 2010;10(1):346

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Asolo:

Giacomo Toffol, Miriana Callegari, Patrizia Bonin, Laura Todesco, Carla Teresa Carasi, Paolo Patelli, Giuseppe Matteoli, Maria Luisa Zuccolo.