

---

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

---

# Influencia de la infertilidad en el desarrollo de cáncer testicular y propuesta de cribado entre la población infértil

ESTUDIO CASOS CONTROL

Egilea /Autor:

**Sara Villasante Mateos**

Zuzendaria / Director/a:

**Dr. Roberto Matorras Weinig**

Zuzendarikide/ Codirector:

**Dr. Roberto Larena Iburguren**

## **AGRADECIMIENTOS**

Sin el apoyo continuo, la comprensión y la paciencia del doctor Roberto Matorras, jefe de la Unidad de Reproducción Humana del Hospital de Cruces y catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad del País Vasco, me hubiera sido imposible llevar a cabo este trabajo. Quiero agradecerle el tiempo que me ha dedicado estos meses, guiándome y resolviendo todas mis dudas y, sobre todo, le doy las gracias por haber compartido conmigo sus conocimientos y experiencia. He disfrutado aprendiendo a investigar y confieso que este trabajo supone el mejor broche para cerrar mi formación académica en la Universidad.

No quiero olvidarme en estas líneas también del doctor Roberto Llarena, jefe de sección del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Cruces y profesor asociado de Urología de la Universidad del País Vasco, a quien agradezco también enormemente su colaboración.

Por último, me gustaría agradecer también a la Dra. Beatriz Corcostegui, bióloga responsable del laboratorio de Andrología del Hospital Universitario de Cruces, el haberme facilitado las herramientas necesarias para poder llevar a cabo este trabajo.

## ÍNDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>2</b>
1.1. Cáncer testicular .....	2
1.2. Infertilidad masculina.....	10
1.3. Relación cáncer testicular e infertilidad masculina.....	17
<b>2. Hipótesis.....</b>	<b>21</b>
<b>3. Objetivo.....</b>	<b>22</b>
<b>4. Material y Métodos.....</b>	<b>23</b>
4.1. Selección del estudio y características.....	23
<b>5. Resultados.....</b>	<b>29</b>
5.1. Características demográficas.....	29
5.2. Características seminales.....	29
5.3. Incidencia de cáncer testicular.....	30
5.4. Incidencia según alteraciones seminales.....	30
5.5. Incidencia según concentración seminal.....	33
5.6. Asociación entre infertilidad y cáncer testicular.....	34
5.7. Descripción del caso detectado.....	34
5.8. Comparación de tasas de detección.....	35
5.9. Análisis de costes.....	39
<b>6. Discusión.....</b>	<b>41</b>
6.1. Limitaciones.....	48
6.2. Conclusiones.....	49
<b>7. Bibliografía.....</b>	<b>51</b>

## RESUMEN

Aproximadamente el 20-30% de los problemas de fertilidad se explican por el factor masculino. Históricamente, sin embargo, el estudio de la infertilidad ha girado en torno a la mujer y es ahora cuando se está profundizando más en el estudio de la infertilidad masculina; tanto en su fisiopatología y clínica como en la posibilidad de representar esta un síntoma de enfermedades a múltiples niveles, siendo la asociación más estudiada hasta la fecha la relación que presenta con el cáncer testicular. Con este trabajo se busca estudiar dicha asociación a través del análisis de la frecuencia de esta enfermedad en un conjunto de 602 pacientes varones de parejas infértiles que acudieron a consulta de la Unidad de Reproducción Humana (URH) del Hospital Universitario de Cruces. Dicho análisis se llevará a cabo tanto de manera global como estratificada en función de la calidad seminal y la severidad de alteraciones presentadas a este nivel, estableciéndose un periodo de seguimiento de 12 años.

Para ello los parámetros estudiados fueron la concentración, la movilidad progresiva y la morfología; siendo la incidencia obtenida en el total de la población infértil analizada del 0,17% (95% CI=0-0,9%), del 0,5% (95% CI=0-2,8%) cuando la calidad seminal era anormal y del 0,92% (95% CI= 0-5%) entre aquellos pacientes que presentaron alteraciones seminales severas. En concreto, la incidencia de cáncer testicular en este último grupo fue del 1,7% (95% CI=0,3-9,13%) entre aquellos individuos cuya concentración seminal era inferior a  $3 \times 10^6$  espermatozoides/cc y de 2,2 % (95% CI=0,4-11,8%) entre aquellos pacientes que presentaron criptozoospermia o azoospermia. Posteriormente, se evalúa la rentabilidad diagnóstica de la implantación de un cribado de cáncer testicular basado en la realización de ecografías testiculares en la población infértil, siendo dicha rentabilidad superior cuanto mayor gravedad presenten los pacientes a nivel de las alteraciones seminales. Desde un punto de vista económico, dicha rentabilidad sería similar a la presentada por los programas de cribado instaurados en la actualidad en caso de llevarse a cabo entre aquellos pacientes con alteraciones severas a nivel de la calidad seminal, e incluso superior si se realizasen dichas ecografías exclusivamente entre aquellos pacientes con azoospermia o criptozoospermia en el seminograma.

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 . CÁNCER TESTICULAR**

#### **1.1.1. Definición**

El cáncer testicular es un tumor maligno de origen epitelial derivado de las células del parénquima testicular. Se trata del tumor sólido más frecuente entre varones de 15-35 años y su pronóstico, en líneas generales, es excelente; siendo su tasa de supervivencia a los cinco años superior al 97% gracias a la aplicación y al desarrollo en las últimas décadas de terapias y protocolos de actuación altamente eficaces (1).

#### **1.1.2. Epidemiología**

Se trata de un tumor poco frecuente que representa únicamente el 1% de todos los tumores en el varón (2). En España, el pasado 2019 se diagnosticaron aproximadamente 1300 casos nuevos (3). Su frecuencia, sin embargo, varía en función de la zona geográfica en la que nos encontremos.

Son tumores cuyo diagnóstico se da, mayoritariamente, entre los 15 y 35 años y es excepcional que debuten fuera de este rango de edad. Los denominados tumores germinales representan la mayoría de tumores testiculares, que a su vez se subdividen en seminomas, cuya edad media al diagnóstico es de 35 años, y los no seminomas, cuyo pico de incidencia es a los 25 años (4).

Es, sin embargo, importante destacar el aumento de incidencia que ha experimentado esta enfermedad a lo largo de las últimas décadas por motivos que aún se desconocen pero que apuntan a una combinación entre cambios epigenéticos y microambientales (4, 5). El aumento en la incidencia de este tumor ha ido acompañado de un descenso de la mortalidad asociada al mismo, lo que pone de manifiesto las mejoras en el tratamiento y manejo de estos pacientes, que se discutirán posteriormente. De hecho, este tumor, que suponía el 11% de las causas de muerte por cáncer en hombres antes de 1970, ha visto reducida su tasa de mortalidad al 0.1%, lo que evidencia los avances terapéuticos previamente mencionados (6).

Entre los principales factores de riesgo contrastados para el desarrollo de esta patología destacan la criptorquidia, historia familiar o antecedentes personales de cáncer testicular, la edad y raza. Hay otros factores de riesgo menos estudiados como la infertilidad, la disgenesia gonadal o estadios intersexuales, así como bajo peso al nacimiento y la gestación gemelar, entre otros, que también parecen guardar una relación significativa con la aparición de esta enfermedad (1,7).

### **1.1.3. Etiología y patogenia**

La información de la que se dispone en la actualidad para dar respuesta al origen molecular de esta patología resulta insuficiente. De hecho, la identificación de mecanismos patogénicos para el cáncer testicular es, hoy en día, objeto de alto interés clínico (8).

Actualmente se piensa que el cáncer testicular forma parte de una entidad conocida como síndrome de disgenesia testicular, descrita por primera vez por *Skakkebaek et al.* (9) en 2001 y caracterizada también por la presencia de criptorquidia, hipospadias y mala calidad seminal. A través de la descripción de este síndrome, se plantea la posibilidad de que exista una asociación entre todos los previamente mencionados signos, además de un origen común a todos ellos a nivel del desarrollo testicular durante la embriogénesis temprana. En definitiva, se propone que todas estas enfermedades sean el resultado de un desarrollo testicular anómalo y se subraya la importancia de abordarlas, especialmente desde el punto de vista epidemiológico, de manera conjunta (9).

Este desarrollo testicular anómalo común a todas estas previamente citadas patologías, se explica, en principio, por un bloqueo a nivel del proceso de diferenciación de las células germinales totipotenciales. La causa exacta por la cual se produce este bloqueo es aún desconocida, pero son varias las hipótesis que se manejan para tratar de explicarlo y la mayoría plantean una combinación de factores genéticos, epigenéticos, ambientales y hormonales.

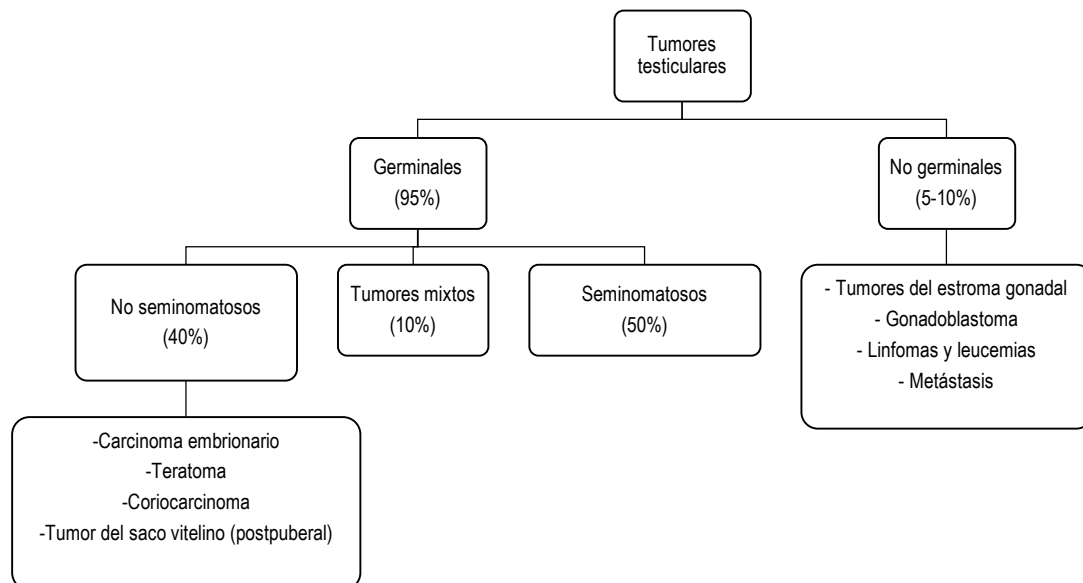
Por ejemplo, se sabe que ciertos factores epigenéticos y ambientales pueden afectar negativamente el desarrollo de las células de Leydig y de Sertoli, responsables de crear un microambiente adecuado para el crecimiento y desarrollo óptimo de las células germinales testiculares (10, 11). El daño producido a nivel de estas células se traducirá en la aparición de las denominadas “células CIS” (precursoras del carcinoma in situ), lesión que precede, a su vez, la aparición de cáncer testicular (11).

Estas células CIS, resistentes tanto a la apoptosis como a las diferentes vías y señales moleculares responsables de los diferentes cambios que deben darse a nivel de estas células durante su proceso de maduración, permanecen en la gónada masculina silentes hasta que, con la llegada de la pubertad y los cambios hormonales que esta implica, favorecen el desarrollo del cáncer testicular invasivo (11,12).

#### **1.1.4. Clasificación**

Actualmente, se dispone de varios sistemas de clasificación para estos tumores. Por un lado, tenemos el sistema de clasificación propuesto por la Organización Mundial de la Salud y publicado en 2016 que tiene en cuenta no solo las características histológicas, sino también el tipo celular implicado en su patogénesis y la edad de aparición del mismo (13, 14). Esta junto, con la clasificación anatomopatológica (**Figura 1.**), son las más frecuentemente usadas en la práctica clínica diaria.

Por último, mencionar el sistema de clasificación TNM, que permite clasificar el tumor en diferentes estadios en base a las características de extensión del tumor primario (T), la afectación de ganglios linfáticos (N), la existencia o no de metástasis (M) y el grado de elevación de determinados marcadores serológicos en sangre (S). En función de estos 4 factores y en base a una serie de criterios, los tumores testiculares se clasifican posteriormente en diferentes estadios tumorales (7). Tal y como se discutirá posteriormente, el llevar a cabo un correcto estadiaje tumoral es indispensable para orientar el tratamiento de la enfermedad, así como para establecer su pronóstico.



**Figura1.** Clasificación anatomopatológica y prevalencia de los tumores testiculares según la OMS (13).

### 1.1.5. Presentación y clínica de la enfermedad

El cáncer testicular tiene gran variedad de formas de presentación, destacando aquellas que se dan a nivel local. Lo más común es la aparición de una masa a nivel escrotal, indolora y pétreo de tamaño variable, con hidrocele reactivo asociado hasta en un 10% de los casos. Es típico que el paciente describa una sensación de dureza, pesadez y tumefacción a nivel testicular (1,7, 15).

A pesar de ser poco habitual, esta patología también podría manifestarse como un dolor escrotal o testicular agudo, aunque toda sintomatología aguda que curse con dolor, tumefacción y rojez a nivel testicular nos orientará más hacia una clínica de etiología infecciosa (1,7).

Menos frecuentemente, el cáncer testicular podría debutar con signos y síntomas característicos de enfermedad avanzada, tanto a nivel sistémico como a nivel locorregional. Se sabe que este tipo de tumores presentan, generalmente, una diseminación ganglionar preferente frente a la diseminación hematógena, siendo el primer escalón los ganglios retroperitoneales (ipsilaterales al tumor). Por tanto, es



fundamental prestar atención a la aparición de nódulos inguinales, abdominales o supraclaviculares en pacientes que encajan en este perfil (varones jóvenes sin patologías subyacentes), así como a la aparición de síntomas obstructivos tanto a nivel gastrointestinal como urinario o incluso dolores de espalda rebeldes al tratamiento y no explicables por ninguna otra causa, ya que podrían ser la primera manifestación de esta enfermedad (7).

A pesar de ser altamente improbable, el cáncer testicular puede debutar como enfermedad metastásica, especialmente a nivel pulmonar, siendo en este caso las formas de manifestación más frecuentes la aparición de disnea, hemoptisis y otros síntomas respiratorios. Esto se da, especialmente, en el caso del coriocarcinoma; que representa el 1-3% de los tumores testiculares en varones jóvenes de entre 20 y 30 años y se caracteriza por su carácter fuertemente agresivo y la asiduidad con la que da metástasis a nivel visceral (7).

También es esencial prestar atención a efectos endocrinos que podrían derivar de la actividad hormonal que presentan algunos tipos de tumores testiculares, siendo la aparición de ginecomastia, caracteres sexuales secundarios o la pubertad precoz algunos de los signos y síntomas de esta índole más frecuentemente descritos (1).

#### **1.1.6. Diagnóstico**

Ante la aparición de la sintomatología previamente descrita, es necesario descartar la presencia de cáncer testicular. De hecho, más del 95% de las masas intratesticulares son malignas, lo que obliga a pensar y, por tanto, actuar siempre ante la aparición de cualquier masa testicular como si se tratase de un tumor maligno hasta que no se demuestre lo contrario (7).

A la hora de establecer el diagnóstico de esta enfermedad nos valdremos, en primer lugar, de la elaboración de una historia clínica completa, que incluya una búsqueda de los previamente descritos factores de riesgo (1).

De la misma manera, se debe llevar a cabo una exploración física exhaustiva centrada, especialmente, en la detección de los ya mencionados cambios a nivel testicular (tanto del testículo afectado como del contralateral), sin dejar de lado el examen de las zonas inguinal, supraclavicular y abdominal en busca de signos de enfermedad avanzada a nivel ganglionar, así como la exploración abdominal, cardiovascular y pulmonar, descartando también la presencia de ginecomastia u otras manifestaciones endocrinas que puedan orientarnos en el diagnóstico (1).

En cuanto a las pruebas de imagen, la ecografía testicular es, sin duda, la prueba de inicio de elección por su alta sensibilidad (entre un 92-98%), especificidad (95-98%) así como por su eficiencia (16, 17). Se trata de una prueba diagnóstica inocua y sencilla de llevar a cabo, gracias a la cual vamos a poder realizar un diagnóstico exacto el 90% de las veces.

No es indicación la realización de una biopsia, ya que siempre que confirmemos a través de la ecografía la presencia de una masa sólida a nivel testicular se procederá a la exéresis de la misma a través de la realización de una orquiectomía inguinal radical, tal y como se explicará posteriormente.

Hay dos motivos fundamentales por los cuales se descarta la realización de una biopsia en este tipo de tumores. En primer lugar, porque tal y como se ha explicado previamente, el diagnóstico de estas lesiones se puede llevar a cabo fácilmente en la mayoría de los casos a través de la ecografía y, en segundo lugar, porque las biopsias transescrotales pueden alterar el patrón de drenaje linfático testicular, lo que podría complicar el seguimiento y vigilancia del paciente a posteriori (7).

Previo a la intervención quirúrgica se debe solicitar una analítica de rutina que incluya pruebas de función hepática junto con un estudio de los marcadores tumorales serológicos siendo estos la  $\beta$ -HCG (gonadotropina coriónica humana) y la  $\alpha$ -FP (alfa-fetoproteína). Estos dos marcadores, de estar presentes, nos orientarán en el diagnóstico histológico del tumor y resultarán un ayuda fundamental en el control y seguimiento del paciente. De igual manera y, a pesar de ser altamente inespecífico, es preciso pedir la cuantificación de los niveles de LDH (lactato deshidrogenasa), que puede ser representativa de la carga tumoral que presente el paciente (7, 18).

Como mínimo para completar el estudio y estadiaje tumoral se recomienda la realización de un TAC abdomino-pélvico con contraste intravenoso y una radiografía de tórax (7, 19). En caso de que los marcadores tumorales estén muy elevados o ante la detección de enfermedad metastásica en el TAC, se deberá proceder a la realización de un TAC torácico sin contraste, así como a la realización de pruebas de imagen cerebrales siempre que se detecten signos o síntomas sugestivos de afectación a este nivel o un alto componente de coriocarcinoma tumoral (1, 18).

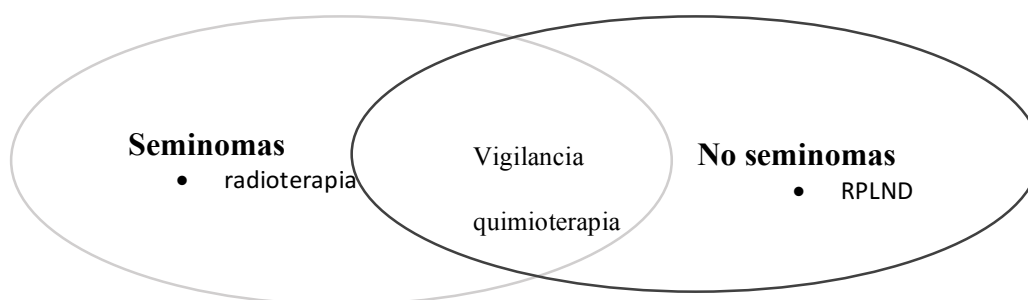
### 1.1.7. Abordaje terapéutico y seguimiento

En caso de confirmar la presencia de una masa sólida a nivel testicular a través de la ecografía y tras estudiar los niveles marcadores tumorales serológicos, se debe proceder directamente a la orquiectomía inguinal radical (con o sin colocación opcional de prótesis testicular) que, además de ser la piedra angular del tratamiento de esta enfermedad, nos va a permitir obtener el máximo de información necesaria para poder clasificar la masa tumoral en función de su histología y naturaleza biológica y poder desarrollar así la estrategia terapéutica que mejor se ajuste a la misma (1, 7, 18).

Sin embargo, antes de poner en marcha cualquier tratamiento, es indispensable asesorar al paciente en términos de los problemas de fertilidad resultantes de los mismos. La mayoría de pacientes que debutan con este tipo de tumores son jóvenes en edad reproductiva y los tratamientos a los que van a ser sometidos (quimioterapia, radioterapia, resección de ganglios linfáticos retroperitoneales) van a tener un impacto considerable a este nivel (7).

La planificación del tratamiento postquirúrgico se basará en los resultados del estudio anatomopatológico de la pieza reseçada, el estadiaje y pronóstico tumoral, así como en la valoración individualizada del riesgo-beneficio que ofrecen las diferentes alternativas terapéuticas para cada paciente (17,18).

Las opciones terapéuticas actualmente disponibles varían en función del tipo de tumor y del estadio y son las recogidas en la **figura 2**. las que se contemplan en la actualidad.



**Figura 2.** Opciones terapéuticas postquirúrgicas en tumores testiculares de células germinales.

Cabe destacar que, actualmente, se tiende a proponer la vigilancia activa como primera opción ante tumores localmente poco avanzados y cuyas características biológicas no sugieran un comportamiento agresivo al demostrarse que, cuando la indicación es acertada, la tasa de supervivencia a los cinco años no varía con respecto a aquella obtenida con la quimioterapia o la radioterapia, consiguiendo de esta manera evitar la toxicidad secundaria derivada de estas últimas y aumentando así la calidad de vida del paciente y la aparición de otras enfermedades a largo plazo (7).

Se debe llevar un seguimiento estrecho de estos pacientes durante los cinco primeros años tras el diagnóstico para detectar de manera precoz posibles recurrencias. La manera de llevar a cabo este control y las pruebas que se solicitarán se establecerán en base al tipo tumoral, el estadio y el tratamiento que haya recibido el paciente (1).

### **1.1.8. Screening**

En la actualidad, en lo que respecta al cribado de cáncer testicular; el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos, el Instituto Nacional del Cáncer y la Academia Estadounidense de Médicos de Familia no recomiendan la autoexploración testicular ni la realización de pruebas diagnósticas encaminadas a la detección de esta neoplasia en varones asintomáticos debido a su baja incidencia y a su gran tasa de supervivencia. La Sociedad Estadounidense contra el Cáncer señala que la exploración testicular debería formar parte del examen de rutina de cualquier paciente oncológico,

pero no recomienda la realización de autoexploraciones testiculares de manera regular en todos los hombres (1, 20).

Hasta la fecha no se ha propuesto ningún biomarcador eficaz para la detección precoz del cáncer testicular. A pesar de la existencia de marcadores tumorales serológicos como la  $\alpha$ -FP y la  $\beta$ -HCG, estos no presentan una sensibilidad y especificidad suficientes; tanto individualmente como de forma combinada, que permitan utilizarlos como método de *screening* (21, 22).

## **1.2. INFERTILIDAD MASCULINA**

### **1.2.1. Definición**

Se define la esterilidad o infertilidad como la incapacidad de uno o ambos miembros de la pareja para la concepción natural en un plazo mínimo de 12 meses (23).

### **1.2.2. Epidemiología**

Se estima que la esterilidad, considerada por la OMS un problema de salud público a nivel mundial (24), afecta a un 8-12% de las parejas en edad reproductiva (25). Del total de parejas afectadas por este trastorno, aproximadamente la mitad acuden a consultas de reproducción asistida en busca de información y/o de tratamiento. Este porcentaje es ligeramente superior en países desarrollados y se atribuye, esencialmente, a un mayor nivel educativo y estatus económico-social, así como a una mayor disponibilidad de recursos (24, 26).

Calcular con exactitud el porcentaje de infertilidad atribuible al factor masculino es sumamente complicado, entre otras causas; por la escasez de información recogida en torno a esta cuestión en las grandes bases de datos, la falta de evaluación del hombre dentro de la pareja con problemas de fertilidad y pérdida de datos al ser una condición que se trata, en muchas ocasiones, a través de seguros médicos privados (27, 28, 29).

Aún con estas limitaciones, son varios los autores que han tratado de dar respuesta a esta pregunta y cuyos estudios sugieren que el factor masculino, de manera independiente, es responsable en un 20-30% de los casos (25, 28).

Esto concuerda con los datos obtenidos en el último Registro Nacional de la Actividad de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) 2014 en el que se recogió que el 23,7% de los casos de infertilidad se debían al factor masculino (29).

### **1.2.3. Etiología**

A pesar de que son muchas las causas conocidas de infertilidad masculina, en más del 30-40% de los casos no conseguiremos identificar el origen de esta imposibilidad para conseguir descendencia (30). Entre los factores más estudiados destacan la presencia de déficits hormonales, el estrés oxidativo, enfermedades de transmisión sexual (ETS), factores ambientales y del estilo de vida y, por último, causas genéticas. No debemos olvidar, sin embargo, la presencia de anomalías anatómicas, enfermedades neurológicas y sistémicas, iatrogenia, traumas y problemas autoinmunes como causas importantes de infertilidad (30, 31).

Entre las causas hormonales de infertilidad destacan el hipogonadismo hipogonadotrópico de origen hipotálamo-hipofisiario, así como la hiperprolactinemia en hombres que cursen con oligozoospermia (30, 31).

Hay ciertas patologías que producen alteraciones anatómicas de carácter fundamentalmente obstructivo y que favorecen, por tanto, el bloqueo de la vía eyaculatoria y condicionan así la aparición de infertilidad. Entre ellas destacan el varicocele, las torsiones testiculares y aquellas lesiones producidas como consecuencia de una enfermedad de transmisión sexual (ETS). En este último caso destacan, fundamentalmente, las infecciones por *Clamidia Trachomatis* o *Neisseria Gonorrhoeae* (31).

También hay problemas sexuales de origen tanto biológico como psicológico que explican cierto porcentaje de las alteraciones de la capacidad reproductiva, como la eyaculación precoz o la disfunción eréctil (30, 31).

La exposición a determinadas sustancias tóxicas como solventes, insecticidas,

adhesivos, siliconas, radiación y similares junto con otros factores del estilo de vida como la obesidad y el tabaco explican también un alto porcentaje de infertilidad masculina (31, 32).

El 15% de las causas de infertilidad masculina se explican por anomalías genéticas que, a su vez, se clasifican en cromosómicas o mutaciones puntuales. Entre ellas destacan el síndrome de Klinefelter y la fibrosis quística, entre otras (33, 34).

El mecanismo fisiopatológico por el cual se explique la aparición de la infertilidad variará en función de los previamente mencionados factores. De todas formas, resulta importante mencionar que aproximadamente el 10% del genoma humano está implicado en la función reproductiva. Lo que supone y, a su vez explica, que muchas de las alteraciones que se den a nivel de estos genes condicionarán no solo la aparición de trastornos de la capacidad reproductiva, sino también la aparición de otras patologías cuyos procesos fisiopatológicos compartan este mismo origen genético, como la fibrosis quística, el síndrome de Lynch o el cáncer testicular, entre otros (35).

#### **1.2.4. Diagnóstico**

No todos los pacientes varones precisan un estudio y valoración de su capacidad reproductiva. Las pruebas diagnósticas necesarias se llevarán a cabo en función de una serie de criterios y ante unas indicaciones concretas. Por ejemplo, son indicación de estudio la previamente mencionada imposibilidad para conseguir descendencia de al menos 12 meses de evolución, así como la presencia de ciertas comorbilidades y determinados tratamientos, entre otros (30).

Para establecer el diagnóstico de infertilidad masculina y ante una primera consulta por alteración de la capacidad reproductiva, lo primordial es la elaboración de una historia clínica completa que recoja información detallada sobre la edad del paciente, historia sexual y reproductiva, antecedentes de cirugías, tratamientos médicos, exposición a factores de riesgo (solventes, pesticidas, radiaciones...) y estilo de vida, historia familiar etc. (30).

La realización de un análisis de semen es la prueba fundamental para el diagnóstico de la esterilidad masculina. En caso de obtener un seminograma con resultados

anormales se recomienda la repetición del mismo tras varios meses, debido a la gran variabilidad que presenta esta prueba diagnóstica (30, 36).

Existe cierta controversia referente a las demás pruebas a realizar en el estudio del factor masculino. Numerosos autores, ante un seminograma normal o con alteraciones leves/ moderadas; si la historia clínica y el fenotipo son normales, no recomiendan hacer estudios adicionales. En cambio, otros recomiendan diferentes estudios diagnósticos entre los que se encuentran los siguientes:

- a) Exploración física completa, especialmente centrada en descartar la presencia de patología visible a nivel del aparato genital masculino, grado de virilización y evidencias de cirugías previas (30).
- b) Análisis endocrinológico que recoja, como mínimo, una medida de la hormona folículo estimulante (FSH) y niveles de testosterona a primera hora de la mañana. En caso de precisarlos, podrían realizarse más análisis endocrinológicos complementarios como la medición de la hormona luteinizante (LH) y prolactina (30, 37).
- c) En cuanto a las pruebas de imagen, la ecografía es el *gold standard*. Su realización está indicada en pacientes con infertilidad y riesgo de cáncer testicular (criptorquidia, teste atrófico...) (30, 37).

En caso encontrar hallazgos anormales en las previamente mencionadas pruebas y/o durante la exploración física, el paciente deberá ser remitido al especialista, donde se llevará a cabo una investigación más exhaustiva en función de los resultados obtenidos.

Entre los exámenes complementarios que pueda requerir el estudio de un paciente estéril destacan un examen de orina post-eyaculado en caso de sospecha de eyaculación retrógrada en pacientes con hipospermia, ecografía transrectal y resonancia magnética en pacientes con oligozoospermia ante sospecha de obstrucción de los conductos eyaculatorios, pruebas genéticas y cariotipo en determinados casos con oligozoospermia severa y/o con ausencia unilateral o bilateral de *vas deferens* por sospecha de fibrosis quística, entre otros (30).



### 1.2.5. Análisis de los parámetros de normalidad seminal según la OMS

Se sabe que el análisis de calidad seminal es una fuente de información esencial no solo de cara al diagnóstico de infertilidad, sino también como prueba de seguimiento en pacientes bajo tratamiento gonadotóxico e incluso en el campo de la investigación, donde el estudio de la infertilidad masculina está adquiriendo cada vez más protagonismo (36, 38).

Por todo ello, es esencial establecer unos valores de referencia basados en estudios epidemiológicos que permitan estandarizar los resultados derivados de esta prueba diagnóstica. De esta manera, los valores de referencia propuestos para el estudio de la calidad seminal serán útiles tanto en entornos clínicos como de investigación.

Sin embargo, la interpretación y aplicación de los valores normales o de referencia para los parámetros de semen propuestos por la OMS y empleados hasta el año 2010 presentaban ciertas limitaciones, ya que los datos derivaban de poblaciones de referencia definidas de forma imprecisa y se obtuvieron de laboratorios con comparabilidad desconocida en cuanto a metodología analítica. Es por esta dificultad inherente al estudio de la infertilidad masculina, que periódicamente se revisan los criterios establecidos y empleados hasta la fecha con el fin de elaborar nuevos protocolos y guías de actuación en este campo de acuerdo a los resultados obtenidos en nuevos estudios homogeneizados (38).

En nuestro estudio haremos referencia a las dos clasificaciones del seminograma de la OMS. La de 2010, por ser la vigente y la que debe utilizarse actualmente. La de 1999 por ser la que estaba en vigor en 2007, que fue cuando se hicieron los seminogramas.

A continuación, se presentan la última actualización publicada en 2010 con respecto a los criterios y valores establecidos por la OMS para el estudio de calidad seminal junto con la nomenclatura empleada para describir los resultados obtenidos en el seminograma (**Tablas 1 y 2**) (38).

	4ª Edición (1999)	5ª Edición (2010)
<b>Licuefacción</b>	Total a los 60 minutos	Total a los 60 minutos
<b>Volumen</b>	2 ml	1,5 ml
<b>Color</b>	Blanco opalescente	Blanco opalescente
<b>Ph</b>	7,2-7,8	≥7,2
<b>Concentración (ml)</b>	20 millones	15 millones
<b>Nº total de espermatozoides</b>	40x 10 <sup>6</sup>	≥39x10 <sup>6</sup>
<b>Móviles progresivos (%)</b>	50%	32%
<b>Vitalidad</b>	75%	58%
<b>Morfología</b>	15%	4%
<b>Leucocitos (ml)</b>	<1 millón	< 1 millón
<b>Mar test</b>	<50% esp. Unidos a partículas	<50% esp. Unidos a partículas
<b>Motilidad total (progresivos+ no progresivos)</b>	≥50%	≥40%

Tabla1. Valores del límite de referencia inferior utilizados en la actualidad y publicados por la OMS (36, 38).

---

#### Normozoospermia

- Concentración ≥15 (×10<sup>6</sup> espermatozoides/ml)
- Volumen ≥ 1,5 ml
- Nº total de espermatozoides ≥ 39 (×10<sup>6</sup> espermatozoides)
- Motilidad total (progresivos+ no progresivos) ≥40%
- Porcentaje de móviles progresivos ≥32%
- Morfología ≥4% de formas normales
- Vitalidad > 58%

#### Oligozoospermia

- Concentración <15 (×10<sup>6</sup> espermatozoides/ml)
- Nº total de espermatozoides <39 espermatozoides (×10<sup>6</sup> espermatozoides)

#### Hipospermia

- Volumen <1.5 ml

#### Teratozoospermia

- Morfología <4% de formas normales

#### Criptozoospermia

- Concentración < 1 (×10<sup>6</sup> espermatozoides/ml)

#### Azoospermia

- Ausencia de espermatozoides en la muestra de eyaculado en su análisis inicial y ausencia de espermatozoides tras la centrifugación. Concentración= 0

#### Astenozoospermia

- Porcentaje de móviles progresivos >32%
  - Motilidad total (progresivos+ no progresivos) <40%
- 

Tabla 2. Nomenclatura. Términos utilizados para describir los resultados del seminograma (36, 38).

### **1.2.6. Abordaje terapéutico y seguimiento**

En cuanto al manejo de estos pacientes, es primordial incidir en la importancia de adoptar hábitos de vida saludables y de reducir al mínimo posible la exposición a factores de riesgo (obesidad, tabaco, exposición a pesticidas, solventes, metales pesados etc.).

Es imprescindible reconocer ciertos signos y síntomas de alarma que constituyan una indicación para derivar al paciente al especialista. Entre estos signos y síntomas destacan la identificación de anomalías durante la exploración física o en los resultados analíticos, imposibilidad para conseguir embarazo a pesar de un correcto tratamiento de la pareja y tratamiento gonadotóxico en pacientes en edad reproductiva que puedan desear descendencia en un futuro, entre otros (30).

Es fundamental destacar que este tratamiento estará específicamente dirigido a la causa del trastorno en cuestión. Por ejemplo, en el caso del hipogonadismo hipogonadotropo, el tratamiento se basará en la administración de gonadotropina o, en caso de ser secundario a hiperprolactinemia, el objetivo del dicho tratamiento se centrará en descender dichos niveles hormonales a través de cirugía, un agonista del receptor de dopamina o interrumpiendo fármacos puedan ser responsables de ese ascenso (30).

De la misma manera, pacientes diagnosticados de eyaculación retrógrada deberán ser tratados con simpaticomiméticos; se corregirá el varicocele en aquellos pacientes que lo presenten o se someterá a cirugía reconstructiva a aquellos pacientes que presenten azoospermia de tipo obstructivo (30, 39).

En lo que respecta a los tratamientos de reproducción asistida, en función de la calidad del semen y/o de si existen o no factores de esterilidad también en la mujer, se optará por llevar a cabo una inseminación artificial conyugal (IAC), una inseminación artificial con semen de donante (IAD) o técnicas de fecundación in vitro y/o de microinyección espermática (FIV/ ICSI).

### 1.3. RELACIÓN DEL CÁNCER TESTICULAR CON LA INFERTILIDAD MASCULINA.

Tras llevar a cabo una revisión de la literatura, se puede concluir que son varios los estudios que sugieren la existencia de una asociación entre infertilidad masculina y la aparición de cáncer testicular.

Aun así, la revisión no deja de estar limitada por la cantidad relativamente escasa de estudios realizados y publicados, así como por la dificultad a la hora de obtención de la información necesaria para la elaboración de los mismos. Dicha dificultad radica, esencialmente, en la falta de centralización y de adaptación del diseño de los diferentes registros para la recopilación de datos relacionados con la infertilidad masculina, por representar esta un problema de salud poco estudiado hasta la fecha.

Destaca también la falta de homogeneidad a la hora de establecer los criterios para considerar a un paciente infértil o con baja calidad seminal y, por tanto, para definir la población de estudio.

Por último, esta revisión también presenta ciertas limitaciones metodológicas al ser, en ocasiones, varios los laboratorios de los que se obtienen los datos para un mismo estudio.

A continuación, se procederá al análisis de los datos recogidos en el artículo publicado por *Hanson et al* en 2018 (40) (**Tabla 3.**). Se trata de una de las publicaciones más recientes en torno a esta cuestión, en la que se resumen y actualizan los resultados de los diferentes estudios llevados a cabo sobre la asociación entre infertilidad y diferentes tipos de cáncer, incluidos el cáncer testicular y el prostático. En él se incluyen resultados de publicaciones que datan desde el año 1979 hasta el 2016. Las tablas sobre las que se habla a continuación se han extraído de dicho artículo (40).

En él se incluyen un total de 12 estudios (n=1.549.344) [*Henderson et al.*, 1979 (41); *Swerdlow et al.*, 1989 (42); *Bettocchi et al.*, 1994 (43); *United Kingdom Testicular Cancer Study Group*, 1994 (44); *Moller et al.*, 1999 (45); *Jacobsen et al.*, 2000 (46); *Jacobsen et al.*, 2000 (47); *Doria-Rose et al.*, 2005 (48); *Raman et al.*, 2005 (49); *Walsh et al.*, 2009 (50); *Eisenberg et al.*, 2015 (51); *Hanson et al.*, 2016 (52)].

Todos estos estudios sugieren, de una u otra forma, una asociación entre la alteración de la capacidad reproductiva y el desarrollo de neoplasia testicular. Sin embargo, la metodología y los criterios empleados para definir la infertilidad varían entre unos y otros, tal y como ya se ha explicado previamente. Consecuentemente la fuerza de la asociación hallada en los diversos estudios varía notablemente.

De esta manera, son cuatro los estudios que se basan en el estatus de paternidad para llevar a cabo el análisis, siendo todos ellos estudios casos-controles [*Henderson et al.* (41), *Swerdlow et al.* (42), *Moller et al.* (45), *Doria-Rose et al.* (48)]. Dos de ellos *Henderson et al.* (41) y *Swerdlow et al.* (42) únicamente tienen en cuenta el haber conseguido concepción natural o no, mientras que el estudio llevado a cabo por *Moller et al.* (45) también tiene en cuenta el número de hijos, a través del cual se elabora posteriormente una clasificación de la fertilidad. *Doria-Rose et al.* (48) se basaron en entrevistas telefónicas para definir su tamaño muestral.

Son dos los estudios que emplean datos obtenidos a nivel ambulatorio sobre el diagnóstico de infertilidad [*United Kingdom Testicular Cancer Group* (44), *Eisenberg et al.* (51)]. *Eisenberg et al.* (51) demostraron un mayor riesgo de desarrollo de todo tipo de neoplasias en varones infértiles, siendo hasta dos veces superior el riesgo de padecer cáncer testicular. Por otro lado, el análisis llevado a cabo por el Grupo de Cáncer Testicular de Reino Unido (44) demostró una mayor incidencia de cáncer testicular entre aquellos varones con antecedente de criptorquidia. Sin embargo, la infertilidad no demostró incrementar el riesgo de desarrollo de esta neoplasia de manera significativa (OR=2.66; 95% CI=0.94-7.54).

Uno de los estudios casos-control llevado a cabo por *Jacobsen et al.* en el año 2000 (46) se basó en el cálculo de la tasa de fertilidad estandarizada (SIR) como criterio para definir la infertilidad y, por tanto; la población de estudio, y demostró que los hombres que desarrollaron cáncer testicular tenían una fertilidad reducida previa al diagnóstico y que la reducción en la tasa de fertilidad fue más pronunciada en aquellos diagnosticados de cáncer testicular no seminomatoso.

Por último, son cinco los estudios de cohortes retrospectivos que han estudiado la relación entre infertilidad y cáncer testicular [*Bettochi et al.* (43), *Jacobsen et al.* (47), *Raman et al.* (49), *Walsh et al.* (50), *Eisenberg et al.* (51), *Hanson et al.* (52)]. Cuatro

de ellos [ *Jacobsen et al.* (47), *Raman et al.* (49), *Walsh et al.* (50), *Hanson et al.* (52)] se basan en el estudio de los parámetros seminales como criterio para definir la infertilidad y limitar así su población de estudio. El estudio llevado a cabo por *Hanson et al.* (52) solo incluye aquellos varones que presenten azoospermia u oligozoospermia en el seminograma. *Raman et al.* (49) y *Walsh et al.* (50) se basan en los criterios establecidos por la OMS para el estudio de los parámetros seminales y *Jacobsen et al.* (47), estudia la incidencia de cáncer testicular entre aquellos varones cuyos análisis seminales están alterados, basándose para ello en los parámetros de concentración, movilidad y porcentaje de formas normales. Por último, *Bettochi et al.* (43) demostraron, a través de la realización de biopsias, la presencia de neoplasia testicular unilateral en un 0,63% de hombres infértiles cuyo seminograma había demostrado azoospermia u oligozoospermia.

Autor	Año	Participantes en el estudio (n)	Diseño del estudio	Definición de infertilidad	Hallazgos principales
Henderson	1979	131 casos 131 controles	Casos control	Estatus de paternidad en hombres casados (no hijos)	Mayor riesgo de cáncer testicular entre hombres casados que nunca habían tenido hijos OR 1,18
Swerdlow	1989	259 casos 489 controles	Casos control	>1 año de incapacidad para la concepción natural	Mayor riesgo de cáncer testicular entre aquellos hombres que habían mantenido una búsqueda activa de embarazo sin conseguirlo durante más de un año frente aquellos que lo habían conseguido en menos de un año. OR 1.76 95% CI (2.24-1.32)
Bettocchi	1994	2739 hombres infértiles sometidos a biopsia testicular	Cohortes, retrospectivo	Azoospermia, oligozoospermia	Hallazgo de neoplasia intratubular unilateral de células germinales en el 0.6% de hombres infértiles sometidos a biopsia testicular.
United Kingdom Testicular Cancer Study Group	1994	794 casos 794 controles	Casos control	Documentación del médico de atención primaria sobre el diagnóstico de infertilidad	Mayor riesgo de cáncer testicular en hombres con antecedente de criptorquidia OR 3.82 95% CI (2.24-6.52), Aquellos hombres que informaban de dificultades a la hora de concebir presentaban un riesgo no significativo de cáncer testicular OR 2.66, 95% CI (0.94-7.54)
Moller	1999	514 casos 720 controles	Casos control	Clasificación de la fertilidad en baja, normal o elevada en función del nº de hijos tras cáncer testicular en comparación con grupo control	Menor riesgo de cáncer testicular asociado a la paternidad OR 0.63, 95% CI (0.47-0.85)
Jacobsen	2000	3530 casos 488957 controles	Casos control	Tasa de fertilidad estandarizada	Los hombres que desarrollaron cáncer testicular tenían una fertilidad reducida previa al diagnóstico (tasa de fertilidad estandarizada 0.93, 95% CI 0.89-0.97) La reducción en la tasa de fertilidad fue más pronunciada en aquellos diagnosticados de cáncer testicular no seminomatoso.
Jacobsen	2000	32442 pacientes a los que se les realizó un análisis de semen	Cohortes, retrospectivo	Hombres con análisis de semen alterados	Mayor riesgo de cáncer testicular en pacientes con baja concentración seminal (SIR 2.3), disminución de la motilidad (SIR 2.5) y alto porcentaje de formas anormales (SIR 3.0)
Doria-Rose	2005	329 casos 672 controles	Casos control	Entrevistas telefónicas, infertilidad autoinformada	Disminución de la incidencia de cáncer testicular en varones con descendencia (OR 0.76- ajustado por edad- CI 95% 0.54-1.06) Diagnóstico previo de infertilidad asociada a un mayor riesgo de cáncer testicular (OR 2.40, 95% CI 1.00-5.77)
Raman	2005	3847 hombres estériles con seminograma alterado	Cohortes, retrospectivo	Resultados anormales en el seminograma en función de los criterios de la OMS	SIR de cáncer testicular 22.9 (95% CI 22.4-23.5) comparando el grupo infértil con el grupo control
Walsh	2009	22562 hombres de parejas infértiles	Cohortes, retrospectivo	Resultados anormales en el seminograma en función de los criterios de la OMS	Pacientes que acudieron a consulta por problemas para conseguir descendencia presentaron mayor riesgo de cáncer testicular (SIR 1.3, 95% CI 0.9-1.9); los hombres infértiles presentaron 3 veces más riesgo de desarrollar cáncer testicular en comparación con el grupo control (HR 2.8, 95% CI 1.3-6.0)
Eisenberg	2015	76083 hombres estériles 112655 hombres vasectomizados 760830 controles	Cohortes, retrospectivo	Reclamo ambulatorio con código de diagnóstico de infertilidad masculina	49% más de riesgo de desarrollar todo tipo de neoplasias en pacientes infértiles. Dos veces más riesgo de desarrollo de cáncer testicular en infértiles
Hanson	2016	20433 hombres sometidos a análisis de semen 20433 controles	Cohortes, retrospectivo	Oligozoospermia en el seminograma	Los hombres sometidos a análisis de semen presentaron mayor riesgo de cáncer testicular (HR 3.3) basado en la concentración (HR 11.9) y el conteo de espermatozoides (HR 10.3); los hombres en el cuartil más bajo de motilidad (HR 4.1), viabilidad (HR 6.6), morfología (HR 4.2) o recuento total de móviles (HR 6.9) tenían mayor riesgo de cáncer testicular

Tabla 3. Resultados de los diferentes estudios publicados en torno al análisis de la relación entre infertilidad y desarrollo de cáncer testicular (42).

## 2. HIPÓTESIS

Se conocen muchas causas de infertilidad masculina: anomalías anatómicas y genéticas, enfermedades neurológicas y sistémicas, infecciones, traumas y problemas autoinmunes entre otros. Es decir, se sabe que el padecer y/o desarrollar ciertas enfermedades puede desencadenar problemas para conseguir descendencia en un futuro. Sin embargo, resulta igualmente interesante plantear la ecuación a la inversa, es decir, conocer si la infertilidad masculina puede ser la antesala de alguna enfermedad a largo plazo en concreto, en este caso, del cáncer testicular.

Sin embargo, los estudios realizados en torno a esta cuestión presentan una gran heterogeneidad metodológica tanto en la definición de la infertilidad masculina, como en la constitución del grupo control, como en el periodo de seguimiento y el tipo de estudio.

En definitiva, lo que nos interesaría demostrar a través de este estudio es si la obtención de resultados que demuestran una baja calidad seminal se relaciona con la aparición de cáncer testicular tanto a corto como a largo plazo, ya que estudiaremos si estos pacientes han desarrollado esta patología a lo largo de 12 años tras la realización del seminograma.

De existir una asociación entre la infertilidad masculina y el riesgo de cáncer testicular, parece lógico esperar que sea tanto mayor cuanto más grave sea la alteración de la fertilidad.

En función de los resultados de este estudio podrían abrirse camino nuevas estrategias sobre la manera de abordar y enfocar el estudio de la infertilidad masculina. Además, de demostrarse esta asociación, resultaría interesante valorar el impacto de la implantación de un sistema de cribado de cáncer testicular, así como el seguimiento de pacientes que presenten una baja calidad seminal de manera estandarizada por presentar una mayor tendencia a desarrollarla en un futuro.



### **3. OBJETIVO**

El objetivo fundamental de este estudio reside en determinar si existe o no una asociación estadísticamente significativa entre la infertilidad masculina y el cáncer testicular.

Para ello, se ha escogido una muestra integrada por pacientes varones que acudieron a la Unidad de Reproducción Humana (URH) del Hospital Universitario de Cruces en el año 2007, de los que se extraen los datos obtenidos en el seminograma realizado ante una primera consulta de la pareja por historia de infertilidad y su edad. Posteriormente se comprobará si, desde ese momento y durante estos últimos 12 años, alguno de estos pacientes ha desarrollado o no cáncer testicular.

Los datos que se recogen y en los que posteriormente se basará el estudio para clasificar a los pacientes en diferentes categorías son la concentración seminal, el porcentaje móvil progresivo y el porcentaje de formas normales. De esta manera, no solo se analizará la incidencia de cáncer testicular en la muestra, sino que se procederá posteriormente al análisis comparativo de la misma entre las diferentes categorías creadas atendiendo a la calidad seminal.

En segundo lugar, se busca averiguar si; en base a los resultados obtenidos en nuestro estudio, resultaría interesante y rentable la realización sistemática de ecografías testiculares en base a los resultados obtenidos en el seminograma para diagnosticar de manera precoz esta patología. Para ello compararemos las tasas de detección obtenidas en nuestro estudio para cada categoría seminal creada con las ofrecidas por los diferentes programas de cribado instaurados en la actualidad.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. SELECCIÓN DEL ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS DEL MISMO**

#### **4.1.1. Características del estudio**

Este estudio retrospectivo, que busca analizar la relación entre la esterilidad y la aparición de cáncer testicular a corto y a largo plazo (12 años), se ha llevado a cabo en la Unidad de Reproducción Humana (URH) del Hospital Universitario de Cruces. La muestra de estudio serán los hombres de parejas que acudieron a la unidad tras llevar, al menos, 12 meses de búsqueda activa de embarazo sin conseguirlo y a las que posteriormente se les realizó fertilización in vitro (FIV), inseminación artificial conyugal (IAC) o se tuvo que recurrir a inseminación artificial con semen de donante (IAD). Cabe destacar que, en la práctica diaria, a todos los pacientes que acuden a la URH se les realiza un seminograma en la primera visita.

Los criterios de inclusión en nuestro estudio fueron:

- infertilidad, definida como la búsqueda de más de 12 meses de gestación espontánea sin resultado.
- primera consulta en el año 2007
- disponibilidad de resultados del seminograma
- disponibilidad de métodos de identificación y acceso a la historia clínica del varón
- disponibilidad de métodos de confirmación de presencia o ausencia de antecedentes que sugieran patología urológica, especialmente, cáncer testicular.

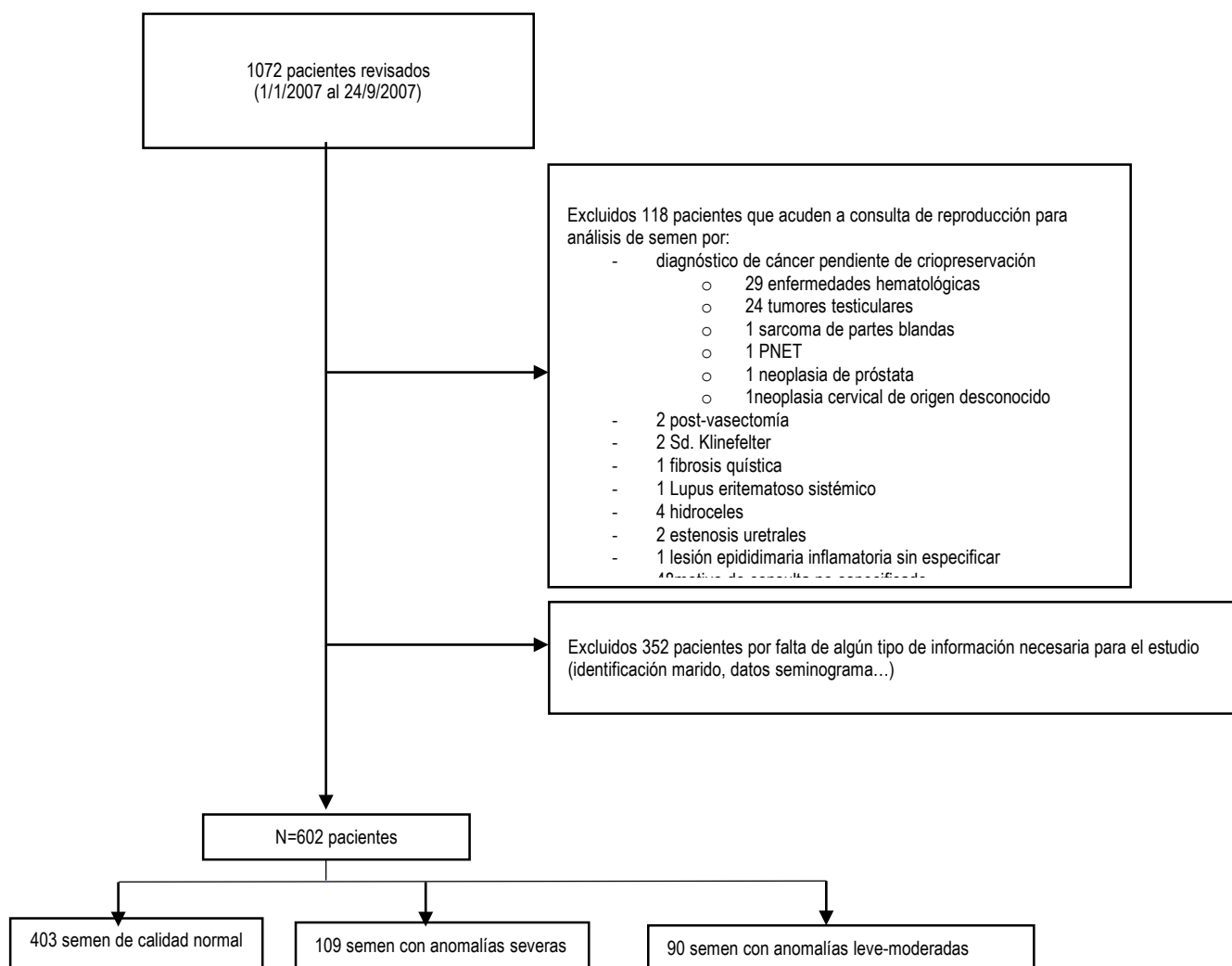
Los criterios de exclusión fueron:

- varones ya diagnosticados de patología oncológica que acuden a consulta para criopreservación seminal
- varones que acuden para realización de seminograma de control por otras patologías urológicas o sistémicas, no por historia de infertilidad
- imposibilidad para la identificación o acceso a la historia clínica del varón
- imposibilidad de recuperación de resultados del seminograma

#### 4.1.2. Integrantes del estudio

Se incluyen en el estudio los pacientes varones de las parejas que acuden por primera vez a consulta en la Unidad de Reproducción Humana (URH) del Hospital de Cruces en el año 2007, y de los que se obtienen datos suficientes relativos al seminograma, edad e historia o no de enfermedad neoplásica testicular.

De tal manera que, del total de historias revisadas en el periodo de tiempo que abarca desde enero de 2007 hasta el 24 de septiembre de ese mismo año (n=1072), solo cumplían los requisitos de inclusión 602 pacientes (**Figura 3**).



**Figura 3.** Flow chart de los pacientes incluidos en el estudio. El diagrama de flujo muestra cómo se ha llegado al tamaño muestral final.

Posteriormente, se ha procedido a la clasificación de los 602 pacientes en tres grandes grupos en base a los criterios recogidos en la **Tabla 4.**, quedando así distribuidos en las siguientes categorías en función de su calidad seminal: pacientes con semen de calidad normal (n=403), pacientes cuyo semen presenta anomalías leve-moderadas (n=90) y pacientes con alteraciones seminales severas (n=109).

Como matización hemos de puntualizar que el límite de la normalidad establecido en lo que respecta a la movilidad progresiva es el 25%, que es el empleado en la práctica asistencial habitual en la URH, y no el 32% que establece la OMS.

<b>Anomalías severas</b>	Concentración <5 M/cc
	% móvil progresivo <5%
	Formas normales =0%
	Dos o más de los criterios para anomalía leve- moderada
<b>Anomalías leve-moderadas</b>	Concentración 5-15 M/cc
	%móvil progresivo 5-10%
	Formas normales 0-1%
<b>Calidad seminal normal</b>	Concentración >15 M/cc
	% móvil progresivo >25%
	Formas normales >2%

**Tabla 4.** Clasificación categórica de los 602 pacientes en función de calidad seminal.

#### 4.1.3. Solicitud y resolución por parte del CEIC

El presente estudio efectuó su solicitud de autorización al CEIC el día 27 de febrero de 2020.

#### 4.1.4. Extracción de datos

El estudio se lleva a cabo a través de la elaboración de una base de datos para lo que se procedió, en primer lugar, a la revisión de las historias clínicas de las mujeres de todas las parejas que acudieron por primera vez a consulta en la Unidad de Reproducción Humana (URH) del Hospital Universitario de Cruces por historia de infertilidad de más de 12 meses de evolución en el periodo de tiempo que abarca desde el 1 de enero de 2007 hasta el 24 de septiembre de ese mismo año.

Posteriormente se realiza una búsqueda de los resultados de los seminogramas y los nombres y apellidos de los maridos en los informes de alta recogidos en la historia clínica de la mujer.

De esta manera, se efectuó una búsqueda y revisión inicial de 1072 historias clínicas.

En 273 casos no se ha podido identificar al marido por ausencia total de datos en la historia clínica de la mujer referentes a los episodios de reproducción asistida (n=135), por disponer de datos incompletos (n=130) o por tener el paciente un nombre y apellido/s que correspondían a más de un varón registrado en Osabide (n=8).

En 79 casos, a pesar de haber identificado al marido, no se han podido incluir los datos en el estudio por no encontrar su historia clínica en dicho sistema informático y, por tanto, no poder así confirmar o descartar antecedentes o historia de patología urológica compatible con cáncer testicular.

En caso de poder identificar al marido y de disponer de todos los datos referentes a los parámetros seminales de interés para este estudio, se procedió a revisar pormenorizadamente las historias clínicas electrónicas de dichos varones, escrutando específicamente, si los hubiese, episodios de urología/ oncología.

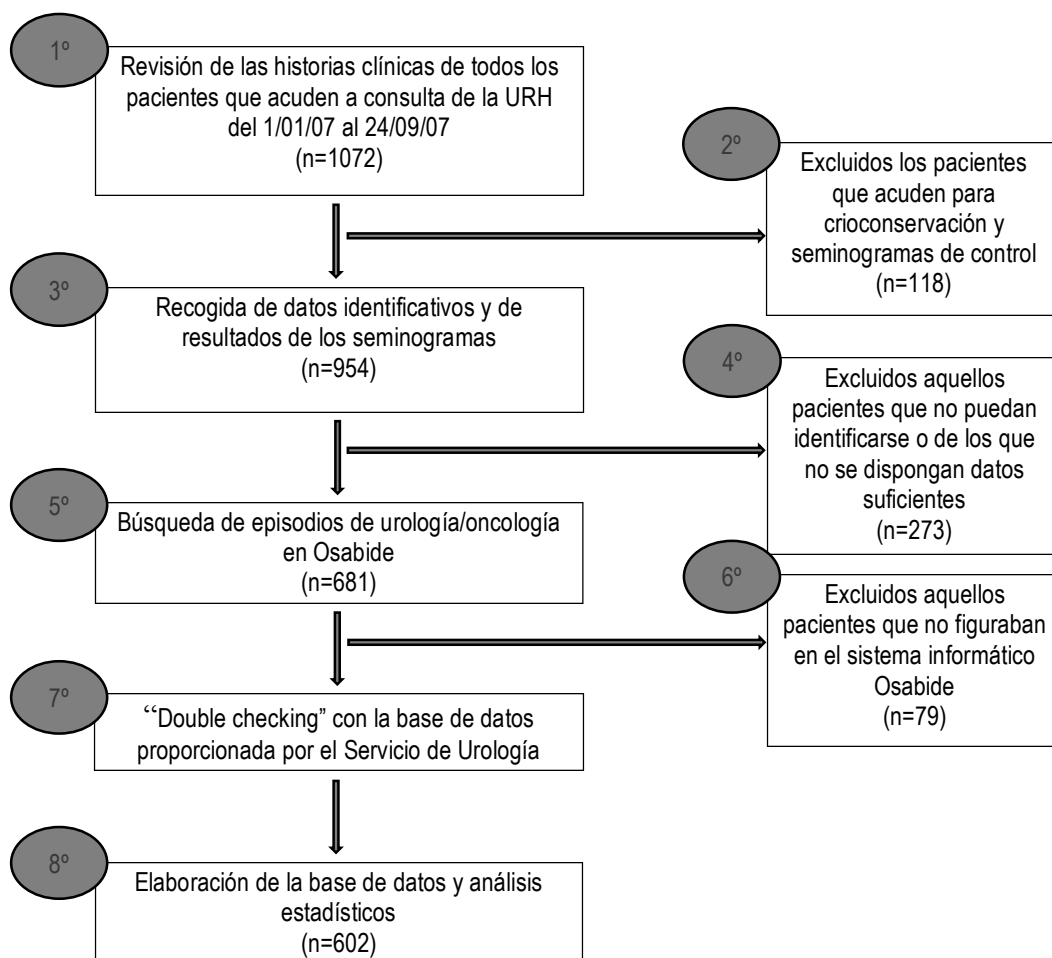
En caso de encontrar episodios de urología y oncología y comprobar el diagnóstico de cáncer testicular, ese paciente en cuestión sería definido como caso para este estudio.

En última instancia se realiza un “double checking” con otra base de datos proporcionada por el Servicio de Urología de este mismo hospital, en la que se incluyen las neoplasias del aparato genitourinario masculino diagnosticadas y tratadas en los últimos doce años, con el fin de corroborar que no pasa desapercibido ningún diagnóstico de cáncer testicular entre los pacientes incluidos en nuestra lista.

La clasificación de los seminogramas se realizó aplicando los criterios de la OMS de 2010 a los seminogramas evaluados en 2007 según los criterios de la OMS de 1999.

En total se analizan 602 historias de las cuales se extraen los siguientes datos: edad, parámetros seminales (concentración, porcentaje de formas móviles, formas normales) e historia de cáncer de testicular y, de haberla, tipo de tumor.

En lo que respecta al manejo de estos datos, se procederá en primer lugar, a la elaboración de un análisis descriptivo de la muestra en cuestión y a clasificar los pacientes en base a los criterios recogidos en la **Tabla 4.**, obteniendo así las 3 categorías previamente mencionadas.



**Figura 4.** Diagrama que muestra los diferentes pasos que se han seguido en el proceso de obtención de datos.

Esto nos permitirá determinar si existe una asociación entre las dos variables a estudio (infertilidad y cáncer testicular), determinar la incidencia de cáncer testicular en nuestra muestra y, además, realizar un análisis comparativo entre las diferentes categorías seminales. Con esto se espera poder dar respuesta a nuestra incógnita y determinar si existe un riesgo superior de padecer cáncer testicular en aquellos varones con mala calidad seminal.

#### 4.1.5. Análisis estadísticos

Para poder sacar las conclusiones que buscamos se emplean los parámetros y análisis estadísticos que se mencionan a continuación.

La descripción de la muestra se lleva a cabo a través del cálculo de la media y desviación estándar.

Para estudiar la existencia o no de asociación entre las dos variables cualitativas a estudio (calidad seminal y presencia o no de cáncer testicular) se emplea el test exacto de Fisher.

Posteriormente, se procede a realizar un análisis comparativo de la incidencia de cáncer testicular entre las diferentes categorías creadas en base a la calidad seminal a través del Odds Ratio (OR).

Por último, se lleva a cabo una estimación del coste que supondría la implantación eventual de un sistema de diagnóstico precoz de cáncer testicular basado en la realización de ecografías testiculares en pacientes infértiles según las diferentes categorías creadas en función de la calidad seminal. Para ello se ha realizado una búsqueda del precio aproximado de cada una de las pruebas de cribado empleadas en los programas vigentes, así como de la ecografía testicular; prueba diagnóstica propuesta en este estudio.

Para conocer el coste de una ecografía testicular hemos buscado en internet “coste” + “ecografía testicular”, obteniendo el link <https://www.tumedico.es/radiologia-y-ecografia/ecografia-testicular>. Los precios hallados oscilaban entre 30 euros y 90 euros. Para los cálculos del coste hemos empleado el valor medio (60 €) y los extremos.

El precio medio estimado por cada prueba de cribado para los programas de detección precoz del cáncer de mama, cérvix y colorrectal se ha extraído de diferentes Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias publicados en 2012, 2016 y 2010, respectivamente (53-55). Así, el precio medio estimado por prueba de cribado realizada ha sido de 42,28€ en el caso del cáncer de mama, de 16,16€ en el de cáncer de cérvix y de 4,14€ en el caso del TSOH del cribado de cáncer colorrectal.

Para su comparativa con la eficiencia diagnóstica de otros programas de cribado hemos comparado las tasas de detección obtenidas en este estudio con las obtenidos para el cáncer de mama, cérvix, y colon según los registros internacionales correspondientes (56).

## 5. RESULTADOS

### 5.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO (Tabla 5)

<b>Año de consulta</b>	2007	
<b>Tamaño muestral (n)</b>	602	
<b>Edad media</b>	36,06±4,85	
<b>Ca testículo</b>	1	
<b>Parámetros seminales</b>	Concentración ( $\times 10^6/cc$ )	52,77±32,41
	Movilidad progresiva (%)	20,72±12,78
	Formas normales (%)	10,47±6,43

**Tabla 5.** Características demográficas de la población a estudio.

Se incluyeron, de manera definitiva, un total de 602 pacientes en la muestra a estudio cuya media de edad ha sido de 36,06 ( $\pm 4,85$ ) años. Solo uno de los pacientes fue diagnosticado de cáncer testicular.

En cuanto al estudio de los parámetros seminales, la media de concentración seminal es de 52,77 ( $\pm 32,41$ )  $\times 10^6/cc$ , la media de movilidad progresiva es de 20,72 ( $\pm 12,78$ ) % y el porcentaje medio de formas normales de 10,47 ( $\pm 6,43$ ) %.

### 5.2. CARACTERÍSTICAS SEMINALES DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO (Tabla 6)

<b>Parámetros seminales</b>	<b>Media<math>\pm</math> DS</b>	<b>Anomalías según OMS (%)</b>
Concentración( $\times 10^6/cc$ )	52,77±32,41	15,12% (91/602) Oligozoospermia
Movilidad progresiva (%)	20,72±12,78	78,23 % (471/602) Astenozoospermia
Formas normales (%)	10,47±6,43	15,28 % (92/602) Teratozoospermia

**Tabla 6.** Características seminales de la población a estudio.

Si se comparan las medias extraídas para los diferentes parámetros seminales de nuestra muestra con los valores de referencia establecidos por la OMS en 2010 (**Tabla 1**), comprobamos que un 15,12% de pacientes presentaron oligozoospermia o disminución anormal de la concentración de espermatozoides en el semen eyaculado,



un 78,23% astenozoospermia o disminución de la movilidad espermática y un 15,28% teratozoospermia, es decir, un porcentaje insuficiente de formas normales.

### 5.3. INCIDENCIA DE CÁNCER TESTICULAR EN LA MUESTRA A ESTUDIO (Tabla 7)

Frecuencia de cáncer testicular (%) n/N	95% IC
0,17 (1/602)	0-0,9%

**Tabla 7.** Frecuencia de cáncer testicular en el total de pacientes infértiles que conforman la muestra a estudio.

Como podemos observar en la **Tabla 7.**, entre los 602 pacientes incluidos en nuestra muestra solo uno fue diagnosticado y tratado de cáncer testicular. Ello supuso una frecuencia de cáncer testicular del 0,17% (95% CI=0-0,9%).

### 5.4. INCIDENCIA DE CÁNCER TESTICULAR Y SEVERIDAD DE AFECTACIÓN SEMINAL

A continuación, a través de las siguientes tablas (**Tablas 8-11**), se procederá a realizar un análisis comparativo de las incidencias de cáncer testicular obtenidas para cada categoría seminal creada (calidad de semen normal, calidad de semen anormal, patología seminal leve-moderada y patología seminal severa).

#### 5.4.1. Frecuencia de cáncer de testículo entre los varones de parejas infértiles con calidad de semen anormal y comparación con la frecuencia de cáncer de testículo entre varones con calidad de semen normal (Tabla 8).

	Edad, media±DS	Concentración ( $\times 10^6/cc$ ), media±DS	Formas normales (%), media±DS	Movilidad progresiva (%), media±DS	Frecuencia cáncer testículo (%) n/N, 95% IC	Frecuencia CT calidad semen anormal vs normal, OR (95% IC)
<b>Calidad Anormal</b>	36,7±5,33	20,99±20,54	4,37±4,40	4,84±5,15	0,5 (1/199) CI (0-2,8)	6.09  (0,25-150,38)
<b>Calidad normal</b>	35,77±4,59	68,05±25,17	13,06±5,33	28,52±6,76	0 (0/403) CI (0-0,9)	

**Tabla 8.** Comparación de la frecuencia de cáncer testicular entre pacientes con alteraciones de la calidad seminal (leves-moderadas y severas) y pacientes con calidad seminal normal.

La frecuencia de cáncer de testículo entre aquellos pacientes cuya calidad seminal era anormal fue del 0,5% (95% CI = 0,-2,8%) frente 0% entre aquellos pacientes con semen de calidad normal (95% CI=0-0,9%). Si bien se trató de una frecuencia notablemente más alta, carecía de significación estadística (OR=6,09; 95% CI =0,25-150,38).

#### 5.4.2. Frecuencia de cáncer de testículo entre los varones de parejas infértiles con patología de semen leve-moderada y comparación con la frecuencia de cáncer de testículo entre varones con calidad de semen normal (Tabla 9).

	Edad, media±DS	Concentración ( $\times 10^6/cc$ ), media±DS	Formas normales (%), media±DS	Movilidad progresiva (%), media±DS	Frecuencia cáncer testículo (%) n/N, 95% IC	Frecuencia CT patología semen leve-moderada vs. normal, OR (95% IC)
<b>Patología leve-moderada</b>	36,19±5,30	34,37±17,7	6,74±3,80	9,13±3,68	0 (0/90) CI (0-4)	4,46  (0,08-226,21)
<b>Calidad normal</b>	35,77±4,59	68,05±25,17	13,06±5,33	28,52±6,76	0 (0/403) CI (0-0,9)	

**Tabla 9.** Comparación de la frecuencia de cáncer testicular entre pacientes con alteraciones leves-moderadas de la calidad seminal y pacientes con calidad seminal normal.

La frecuencia de cáncer testicular cuando la calidad seminal era leve-moderada fue del 0% (95% CI=0-4%) frente a un 0% (95% CI=0-0,9%) cuando la calidad seminal era normal (OR=4.46; 95% CI=0.08-226.21).

#### 5.4.3. Frecuencia de cáncer de testículo entre los varones de parejas infértiles con patología de semen severa comparado con la frecuencia de cáncer de testículo entre varones con calidad de semen normal (Tabla 10).

La frecuencia de cáncer testicular cuando el semen presentaba alteraciones graves fue del 0.92% (95% CI=0-5%), comparativamente superior a aquella obtenida para los varones cuya calidad seminal era normal, siendo esta última 0% (95% CI= 0-0,9%) pero sin significación estadística (OR=11,05; 95% CI=0,44-273,28) (**Tabla 10**).

	Edad, media±DS	Concentración (×10 <sup>6</sup> /cc), media±DS	Formas normales (%), media±DS	Movilidad progresiva (%), media±DS	Frecuencia cáncer testículo (%) n/N, 95% IC	Frecuencia CT patología semen severa vs. normal, OR (95% IC)
<b>Patología Severa</b>	37,06±5,34	9,20±14,92	1,98±3,61	1,20±2,93	0,92 (1/109) CI (0-5)	11,05  (0,44- 273,28)
<b>Calidad normal</b>	35,77±4,59	68,05±25,17	13,06±5,33	28,52±6,76	0 (0/403) CI (0-0,9)	

**Tabla 10.** Frecuencia de cáncer testicular en pacientes con alteraciones severas de la calidad seminal.

#### 5.4.5. Comparación de la frecuencia de cáncer de testículo entre los varones de parejas infértiles con patología de semen grave y patología de semen leve-moderada (Tabla 11).

	Edad, media±DS	Concentración (×10 <sup>6</sup> /cc), media±DS	Formas normales (%), media±DS	Movilidad progresiva (%), media±DS	Frecuencia cáncer testículo (%) n/N, 95% IC	Frecuencia CT patología leve- moderada vs. severa, OR (95% IC)
<b>Leve- moderada</b>	36,19±5,30	34,37±17,7	6,74±3,80	9,13±3,68	0 (0/90) CI (0-4)	2,47  (0,09-61,60)
<b>severa</b>	37,06±5,34	9,20±14,92	1,98±3,61	1,20±2,93	0,92 (1/109) CI (0-5)	

**Tabla 11.** Comparación de la incidencia de cáncer testicular entre pacientes con alteraciones seminales leves-moderadas y severas.

Cuando comparamos la frecuencia de cáncer testicular atendiendo a la severidad de la afectación seminal, encontramos que la alteración severa tuvo una frecuencia de 0,92% (95%CI=0-5%) frente a la leve-moderada, cuya frecuencia de cáncer testicular fue de 0% (95% CI=0-4%), sin significación estadística (OR=2,47; 95% CI= 0,09-61,60).

#### 5.5. FRECUENCIA DE CÁNCER TESTICULAR EN FUNCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN SEMINAL Y COMPARACIÓN DE LA FRECUENCIA DE CADA GRUPO CON LA DEL GRUPO CONTROL (concentración>15×10<sup>6</sup>/cc) (Tabla 12)

Cuando la concentración seminal era inferior a los 15 ×10<sup>6</sup>/cc, se encontró que la frecuencia de cáncer testicular fue de 1,04% (95% CI= 0,18-5,6%) frente a 0% cuando

la concentración espermática superaba los  $15 \times 10^6/\text{cc}$  (95% CI= 0-0,75%), sin significación estadística (OR=15,75; 95% CI=0,63-389,41) (**Tabla 12**).

Concentración ( $\times 10^6/\text{cc}$ ),	Frecuencia CT, (%) n/N	95%(CI)	P valor	OR 95%CI
>15	0 (0/506)	0-0,75%		
<15	1,04 (1/96)	0,18-5,6%	0,09	15,75 (0,63-389,41)
<5	1,56 (1/64)	0,28-8,33%	0,054	23,55 (0,95-584,41)
<3	1,7 (1/58)	0,3-9,13%	0,047	25,97 (1,05-644,87)
Azoospermia/criptozoospermia	2,2 (1/44)	0,4-11,8%	0,03	34,14 (1,37-850,60)

**Tabla 12.** Frecuencia de cáncer testicular en función de la concentración seminal y comparación de la misma con grupo control (concentración seminal  $>15 \times 10^6/\text{cc}$ ).

Entre aquellos pacientes cuya concentración seminal era inferior a  $5 \times 10^6/\text{cc}$  se obtuvo una frecuencia de cáncer testicular del 1,56% (95% CI=0,28-8,33%) frente a aquellos cuya concentración seminal era normal, cuya frecuencia fue del 0% (95% CI= 0-0,75%) (OR=23,55; 95% CI=0,95-584,41).

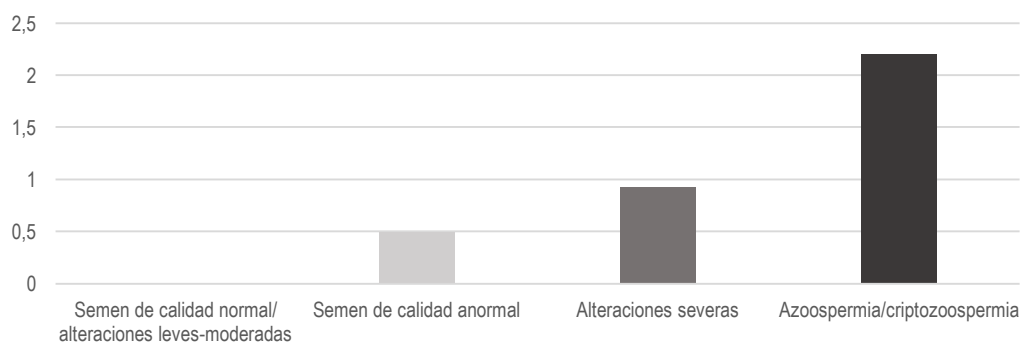
La frecuencia de cáncer testicular cuando el semen presentaba alteraciones de mayor gravedad a nivel de la concentración, siendo esta inferior a los  $3 \times 10^6/\text{cc}$ , fue de 1,7% (95% CI=0,3-9-13%); siendo esta diferencia estadísticamente significativa (OR=25,97; 95% CI=1,05-644,87).

Por último, la frecuencia de cáncer testicular entre el grupo de pacientes con azoospermia o criptozoospermia fue del 2,2% (95% CI=0,4-11,8%) comparada con aquella obtenida para el grupo de pacientes cuya concentración seminal superaba los  $15 \times 10^6/\text{cc}$ , siendo esta diferencia, nuevamente, estadísticamente significativa y presentando, por tanto, este grupo 34,14 veces más riesgo de desarrollar esta neoplasia (OR=34,14; 95% CI=1,37-850,60)

## 5.6. ESTUDIO DE LA FUERZA DE ASOCIACIÓN ENTRE LAS VARIABLES INFERTILIDAD Y CÁNCER TESTICULAR

Si bien se aprecia una tendencia a una mayor frecuencia de cáncer de testículo conforme empeora la calidad seminal (**Figura 5**), el valor de  $\chi^2$  para el estudio de la

relación entre la infertilidad y el cáncer testicular fue de  $P$  valor=0,3306, por lo que esta asociación no ha resultado estadísticamente significativa.



**Figura 5.** Diagrama de barras que muestra la frecuencia (%) de cáncer testicular en función de las diferentes categorías creadas en base a la calidad seminal.

### 5.7. DESCRIPCIÓN DEL CASO IDENTIFICADO

Se detectó un único caso de cáncer testicular entre los 602 pacientes de nuestra muestra de estudio.

Se trata de un varón de 38 años al diagnóstico sin antecedentes particulares de interés que acudió por primera vez junto a su pareja a la Unidad de Reproducción Humana (URH) del Hospital Universitario de Cruces en enero del año 2007 por historia de infertilidad de más de un año de evolución.

El seminograma demostró azoospermia, por lo que se le incluyó dentro del grupo de patología seminal severa. En julio de 2007, es decir; 7 meses más tarde, fue diagnosticado de cáncer testicular de tipo seminomatoso.

### 5.8. COMPARACIÓN DE LAS TASAS DE DETECCIÓN DE PROGRAMAS INSTAURADOS DE DETECCIÓN DE PATOLOGÍA ONCOLÓGICA CON LAS TASAS DE DETECCIÓN OBTENIDAS EN ESTE ESTUDIO

A continuación, se exponen las tasas de detección actualizadas de los diferentes programas de cribado recogidas en la Guías Europeas de programas de *screening* publicadas en 2017. Estas guías incluyen datos recogidos hasta el 2016, pero el año índice para la elaboración de estas tablas es el 2013 (56).

Se recogen los datos de la mayoría de países para obtener una muestra significativa de dichas tasas de detección. Luego las compararemos con la rentabilidad diagnóstica de un hipotético sistema de diagnóstico precoz del cáncer testicular aplicado a nuestros pacientes

### 5.8.1. Tasas de detección del cribado de cáncer de mama (Tabla 13)

Con un total de 13,1 millones de mamografías realizadas, la tasa de detección media de carcinoma in situ (CIS) y de cánceres de mama invasivos para el grupo de 50 a 69 años de edad en los estados miembros de la Unión Europea fue de 6,2 por cada 1000 mujeres que participaron en el programa (Tabla 13).

50-69 años	N	D	0/oo
España	2.202	491.734	4,48
Finlandia	1.614	284.433	6,67
Dinamarca	1.735	257.224	6,75
Alemania	17.311	2.832.631	6,11
Francia	14.478	2.146.905	6,74
Italia	6.539	1.515.391	4,32
Irlanda	906	143.911	6,30
<b>Total en Europa</b>	<b>81.320</b>	<b>13.130.021</b>	<b>6,19</b>

**Tabla 13.** Tasas de detección del cribado de cáncer de mama. (N= nº de CIS y cánceres invasivos detectados; D=número de mujeres que participaron en el programa) (56).

### 5.8.2. Tasas de detección cribado de cáncer de cérvix (Tablas 14 y 15)

En cuanto a los resultados obtenidos con respecto a las tasas de detección de CIN2+ y CIN3+ a través del programa del cribado de cérvix, llama la atención la gran diferencia que existe entre unos países y otros (Tablas 14 y 15). Resulta importante mencionar que la información recogida y aportada para este programa es comparativamente menor que la aportada para el resto de programas de cribado comentados en este estudio y está, en cierto modo, sesgada. Para empezar, cabe destacar la alta incidencia de infección por VPH que presenta históricamente Dinamarca, lo que podría explicar, en cierto modo, sus altas tasas de detección.

CIN 2+ (30-59 años)	N	D	0/oo
Dinamarca	3.079	304.796	10,1
Finlandia	424	143.913	2,9
Italia	4.422	1.052.764	4,2
Suecia	2.222	329.022	6,8
Eslovenia	514	113.736	4,5
República Checa	2.515	1.239.162	2,0
Reino Unido (Gales)	1.337	142.604	9,4
<b>Total en Europa</b>	<b>14.530</b>	<b>3.330.250</b>	<b>4,4</b>

**Tabla 14.** Tasas de detección de cribado de cáncer de cérvix. (N= nº de CIN2+ detectados; D=número de mujeres que participaron en el programa) (56).

Otros países informan de que una alta proporción de colposcopias fueron realizadas de manera independiente, es decir, fuera de este programa de cribado; siendo una de las razones fundamentales para ello la gran demora en la presentación de informes (56). Además, el rango de edad no se ajusta al establecido por el programa de cribado actual.

Por último, otras regiones como Gales en Reino Unido empezaron a participar recientemente, por tanto, los datos aportados son más escasos que los aportados por otros países (56).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos para el grupo de mujeres de entre 30 a 59 años de edad, las tasas medias de detección de CIN2 o lesiones más graves (CIN2+) y CIN 3 o más lesiones graves (CIN3 +) en los estados miembros de la Unión Europea fueron de 4,4 y 2,8, respectivamente, por cada 1000 mujeres examinadas y de 3,5 por 1000 si tenemos en cuenta los resultados de ambas tablas de manera conjunta, sin hacer distinciones entre el grado de la lesión encontrada (**Tablas 14 y 15**).

CIN 3+ (30-59 años)	N	D	0/oo
Dinamarca	2.205	304.796	6,6
Finlandia	229	143.913	1,6
Italia	2.317	1.052.764	2,2
Suecia	1.408	329.022	4,3
Eslovenia	413	113.736	3,6
República Checa	1.790	1.239.162	1,4
Reino Unido (Gales)	997	142.604	7,0
<b>Total en Europa</b>	<b>9.196</b>	<b>3.330.250</b>	<b>2,8</b>

**Tabla 15.** Tasas de detección de cribado de cáncer de cérvix. (N= nº de CIN3+ detectados; D=número de mujeres que participaron en el programa) (56).

### 5.8.3. Tasas de detección de cáncer colorrectal (Tablas 16-18)

TSOH (50-69 años)	N	D	0/oo
<b>Bélgica</b>	64	35.475	1,8
<b>Francia</b>	1.838	1.998.744	0,92
<b>Escocia</b>	384	413.326	0,92

**Tabla 16.** Tasas de detección de cribado del cáncer colorrectal a través del test de sangre oculta en heces (TSOH). (N= nº de cánceres colorrectales detectados; D=número de personas que participaron en el programa) (56).

TSOH (60-69 años)	N	D	0/oo
<b>Finlandia</b>	53	59.250	0,89
<b>Suecia</b>	67	65.062	1,03
<b>Inglaterra</b>	1.974	1.706.778	1,16
<b>Reino Unido</b>	124	99.051	1,25

**Tabla 17.** Tasas de detección de cribado del cáncer colorrectal a través del test de sangre oculta en heces (TSOH). (N= nº de cánceres colorrectales detectados; D=número de personas que participaron en el programa) (56).

FIT (50-69 años)	N	D	0/oo
<b>República Checa</b>	407	424.544	0,95
<b>Francia (Calvados)</b>	30	20.163	1,48
<b>Hungría</b>	26	7.866	3,3
<b>Italia</b>	2.538	1.969.531	1,29
<b>Eslovenia</b>	473	251.948	1,88
<b>España</b>	1.346	448.959	2,99

**Tabla 18.** Tasas de detección de cribado del cáncer colorrectal a través de la prueba inmunológica fecal de hemoglobina (FIT). (N= nº de cánceres colorrectales detectados; D=número de personas que participaron en el programa) (56).

Por último, las tasas medias de detección del conjunto de países europeos para cáncer colorrectal teniendo en cuenta todas las edades oscilaron entre 0,9 y 1,9 por 1000 en países que usan el TSOH (test de sangre oculta en heces) y entre 1,2 y 4,7 por 1000 en programas basados en FIT (prueba inmunológica fecal de hemoglobina). Si no tenemos en cuenta la división por grupos de edad las tasas de cribado son de 1,02 por 1000 y de 1,54 por 1000 para el TSOH y el FIT, respectivamente.



#### 5.8.4. Tasas medias de detección europeas de los programas de cribado de patología oncológica instaurados y tasas de detección obtenidas en este estudio (Tabla 19)

	0/oo	n/N
Cribado Ca mama	6,2	81.320/13.130.021
Cribado Ca colorrectal (TSOH)	1,02	4.504/4.377.686
Cribado Ca colorrectal (FIT)	1,54	4.820/3.123.011
Cribado Ca Cérvix	3,5	47.418/13.312.494
Cribado CT en parejas infértiles	1,66	1/602
Cribado CT en parejas infértiles con calidad de semen anormal	5,02	1/199
Cribado CT en parejas infértiles con anomalías severas	9,17	1/109
Cribado de CT en pacientes con azoospermia/ criptoospermia	22,72	1/44

**Tabla 19.** Tasas medias de detección obtenidas en los diferentes programas de cribado actualmente vigentes y tasas medias de detección obtenidas en este estudio.

Consideraremos, por tanto, las tasas de detección obtenidas en este estudio para el cáncer testicular de 1,66/1000 en varones de parejas infértiles, de 5,02/1000 en varones de parejas infértiles con calidad de semen anormal y de 9,17/1000 en varones de parejas infértiles con patología seminal severa en función de los resultados de este estudio. Tal y como se observa en la **Tabla 19.**, la tasa media de detección de cáncer testicular obtenida para el grupo cuyo análisis seminal demostró azoospermia o criptoospermia fue comparativamente superior, siendo esta de 22,72/1000.

#### 5.9. ANÁLISIS DE COSTES (Tablas 20-22)

A continuación, se expone el coste por caso diagnosticado estimado para cada programa de cribado vigente en función del precio medio aproximado de cada una de las pruebas de cribado empleadas (53-55) (**Tabla 20**).

Posteriormente se compararán con el coste medio estimado por cada caso de cáncer testicular diagnosticado en este estudio. Estos cálculos se realizarán para cada una de las categorías seminales propuestas, sabiendo que el coste aproximado de una

ecografía testicular oscila entre los 30 y 90 € y tomando como referencia para dicho cálculo los dos valores previamente mencionados y una media de ambos, es decir, 60€ **(Tabla 21)**.

	Coste medio por prueba de cribado	Coste por caso diagnosticado
<b>Cribado Ca mama</b>	42,28€	6.819,35€
<b>Cribado Ca cérvix</b>	16,66€	4.760€
<b>Cribado Ca Colorrectal (TSOH±colonoscopia)</b>	4,14±180€	4.058€±176.470,588€

**Tabla 20.** Costes medios aproximados de cada programa de cribado instaurado en la actualidad por cada caso diagnosticado.

Si realizamos ecografías testiculares al total de la población infértil que acude a consulta, el coste por caso diagnosticado de cáncer testicular; independientemente del precio que empleemos como referencia, supera a los costes por caso diagnosticado presentados por los diferentes programas de cribado vigentes en la actualidad **(Tablas 20 y 21)**, por lo que no resultaría rentable.

Cuando empleamos el coste inferior como referencia (30€), el coste por caso de cáncer testicular diagnosticado en caso de aplicar la ecografía testicular sistemática a aquellos varones con alteraciones a nivel de la calidad seminal es parecido al del cáncer de mama, pero es superior al coste por caso diagnosticado estimado para los programas de cribado de cáncer colorrectal y cérvix **(Tablas 20 y 21)**.

Si tomásemos como referencia para el coste de la ecografía el precio más elevado (90€), el coste por caso diagnosticado sería superior en todas las categorías seminales salvo en el caso de realizar dichas pruebas diagnósticas de manera exclusiva en el grupo de individuos con criptozoospermia o azoospermia en el seminograma, en cuyo caso sería inferior al del cáncer de mama y similar al de cérvix y colon **(Tablas 20 y 21)**.

En caso de tomar como referencia el valor intermedio (60€), el coste por caso diagnosticado de cáncer testicular sería superior al estimado para el resto de programas de cribado salvo si se aplicase a una parte reducida de la población infértil, especialmente entre aquellos individuos con azoospermia o criptozoospermia en el seminograma **(Tabla 22)**.

En definitiva, si limitamos la realización de ecografías a aquellos pacientes que presenten alteraciones a nivel de la calidad seminal, el coste por caso diagnosticado se reduce de manera significativa, siendo este inferior a todos los programas de cribado previamente comentados (mama, colorrectal y cérvix) en el caso de reducir nuestra población de estudio a aquellos individuos con diagnóstico de criptozoospermia o azoospermia. (Tablas 21 y 22).

	Coste medio por prueba de cribado	Coste por caso diagnosticado
Cribado CT en parejas infértiles	30€	17.647,05€
Cribado CT en parejas infértiles con calidad seminal anormal		6.000€
Cribado CT en parejas infértiles con alteraciones severas		3.260,87€
Cribado CT en parejas infértiles con cripto/azoospermia		1.363,64€
Cribado CT en parejas infértiles	60€	35.294,12€
Cribado CT en parejas infértiles con calidad seminal anormal		12.000€
Cribado CT en parejas infértiles con alteraciones severas		6.521,74€
Cribado CT en parejas infértiles con cripto/azoospermia		2.727,27€
Cribado CT en parejas infértiles	90€	52.941,17€
Cribado CT en parejas infértiles con calidad seminal anormal		18.000€
Cribado CT en parejas infértiles con alteraciones severas		9.782,60€
Cribado CT en parejas infértiles con cripto/azoospermia		4.090,90€

**Tabla 21.** Coste medio por caso diagnosticado de la aplicación sistemática de ecografías testiculares en función de la calidad seminal y coste de la ecografía.

	Coste por caso diagnosticado (€)
Cribado Ca mama	6.819,35
Cribado Ca cérvix	4.760
Cribado Ca Colorrectal (TSOH)	4.058
Cribado CT en parejas infértiles	35.294,12 (17.647,05-52.941,17)
Cribado CT en parejas infértiles con calidad seminal anormal	12.000 (6.000-18.000)
Cribado CT en parejas infértiles con alteraciones severas	6.521,74 (3.260,87-9.782,60)
Cribado CT en parejas infértiles con cripto/azoospermia	2.727,27 (1.363,64-4.090,90)

**Tabla 22.** Coste medio por caso diagnosticado presentado por este estudio (teniendo en cuenta los valores extremos y el medio para el precio de la ecografía) y por los diferentes programas de cribado instaurados en la actualidad.

## 6. DISCUSIÓN

La infertilidad es reconocida en la actualidad como un importante problema de salud pública a nivel mundial (24), no solo por las implicaciones demográficas y psicosociales que ésta supone, sino porque cada vez son más los problemas de salud que se sospecha que puedan esconderse tras la imposibilidad para conseguir descendencia.

Se estima que la esterilidad afecta aproximadamente a un 8-12% de las parejas en edad reproductiva a nivel mundial (25). El gran auge y desarrollo llevado a cabo en los últimos años en torno a las técnicas de reproducción asistida ha hecho que cada vez sean más las parejas que acuden a consulta. Por este motivo, multitud de profesionales en este campo han enfocado su atención y centrado sus esfuerzos en la elaboración de protocolos que incluyen la realización de numerosas pruebas, más o menos invasivas, llevadas a cabo de manera escalonada con el fin de dar con el origen y la solución al problema; lo que, a su vez, ha permitido la detección y, por tanto, tratamiento precoz de múltiples enfermedades en los últimos años (sistémicas, endocrinológicas, ginecológicas...), cuya primera manifestación puede ser, precisamente, esta imposibilidad para obtener descendencia.

Es innegable, sin embargo, que el estudio de la esterilidad se ha centrado históricamente en la mujer a la que, generalmente, en una primera consulta además de la exploración física y anamnesis pertinentes, se le realizan de manera sistemática una analítica completa- en la que se incluyen la hematimetría, serologías y perfil hepático entre otros-, determinaciones hormonales (FSH, estradiol, AMH, progesterona, prolactina), ecografía vaginal y pruebas opcionales que se realizarán en función de los resultados obtenidos en las pruebas anteriores (histerosalpingografía, cariotipo, estudio inmunológico etc.).

En cambio, en el caso del hombre, las pruebas diagnósticas llevadas a cabo en una primera consulta por esterilidad son comparativamente menores en número y profundidad, lo que nos imposibilita avanzar a la hora de estudiar la relación entre infertilidad masculina y cáncer por la escasez de datos de la que se dispone hoy en día (40).

De hecho, en la actualidad las técnicas de reproducción asistida consiguen que se produzca el embarazo en la gran mayoría de los casos en los que existe patología en el varón, incluso si esta es muy severa. Por otra parte, la aplicación de las técnicas de reproducción asistida es relativamente inespecífica: inseminación artificial si el semen es normal o poco alterado y FIV/ ICSI en el resto de casos. Esto ha supuesto que, en general, se preste cada vez menos atención a la fisiopatología de la infertilidad masculina.

A pesar de la imposibilidad para conocer con total certeza la prevalencia de infertilidad masculina o la proporción de esterilidad atribuible al hombre (27), se estima que ésta ronda el 20-30% (35, 24), un porcentaje nada desdeñable que demuestra la necesidad de poner en marcha nuevas líneas de investigación que den respuesta a las preguntas que se están planteando en la actualidad sobre la implicación de la infertilidad masculina en la salud del individuo (35, 40).

Hasta la fecha, la asociación más estudiada en torno a la infertilidad es la planteada en este estudio, es decir, la relación entre baja calidad seminal y cáncer testicular. De hecho, son varios los estudios que han demostrado una correlación negativa entre el cáncer testicular y la concentración espermática (40).

Cada vez son más las publicaciones que proponen ahondar en el estudio de la esterilidad como posible fuente no solo de neoplasias testiculares, sino de otras patologías tumorales y sistémicas. De hecho, dos estudios de cohortes llevados a cabo a gran escala han demostrado, de manera independiente, que una baja calidad seminal se asocia a un mayor riesgo de mortalidad, y es que cada vez hay más datos que sugieren que la esterilidad se asocia a una mayor incidencia de enfermedades oncológicas, cardiovasculares, metabólicas y autoinmunes, entre otras (40, 57). Además, estudios recientes sugieren que la infertilidad masculina podría ser interpretada no solo como un indicativo del estado general de salud del individuo en cuestión, sino también como un marcador del riesgo oncológico a nivel familiar (35, 40).

Se sabe que el vínculo entre infertilidad y cáncer es multifactorial y, a pesar de que son varias las hipótesis que se manejan para explicar los mecanismos por los cuales

podría darse esta asociación, siendo la causa genética la principal (57), la cantidad de datos que se maneja es aún insuficiente para sacar conclusiones definitivas (40).

A pesar de que no hay consenso universal con respecto a las pruebas diagnósticas a realizar en el estudio del factor masculino de infertilidad (27), son varios los autores que sugieren la necesidad de remitir a estos pacientes para su valoración por un urólogo o andrólogo, siendo uno de los principales motivos para ello la posibilidad de que la alteración de la capacidad reproductiva pueda ser un síntoma de neoplasia testicular. De hecho, no es infrecuente encontrar masas escrotales entre la población infértil, a pesar de que la mayoría resulten benignas (40, 27, 58).

Diferentes estudios han analizado las tasas de incidencia de cáncer testicular entre varones infértiles y, a pesar de que hay evidencia e indicios suficientes para confirmar la existencia de esta asociación, no hay unanimidad ni uniformidad de resultados en torno al incremento de riesgo que supone el presentar una baja calidad seminal para el desarrollo de esta neoplasia (40). Así, hay algunos estudios que han encontrado más del doble de riesgo de desarrollo de cáncer testicular en varones con baja calidad seminal (46) (SIR=2,3; 95% CI= 1,6-3,2) mientras que otros, como el estudio llevado a cabo por *Raman et al.* en 2005 (49), basado también en el análisis de parámetros seminales, obtuvieron una tasa de incidencia de cáncer testicular 20 veces superior entre varones con alteraciones seminales frente al grupo control (SIR=22,9; 95%CI= 22,4-23,5).

Los tamaños muestrales de dichos estudios oscilaron entre 131 y 949.568 participantes. Las OR obtenidas oscilaron entre 0,63 (95% CI= 0,47-0,85) y 3,82 (95%CI= 2.24-6.52), las HR obtenidas entre 2.8 (95% CI=1,3-6,0) y 11,9 (95%CI=4.9-28.8) y, por último, las tasas de incidencia o SIR obtenidas oscilaron entre 0,93 (95% CI= 0,89-0,97) y 22,9 (95% CI= 22,4-23,5).

Los estudios comentados contaban con ciertas limitaciones. Por ejemplo, la mayoría emplearon criterios demasiado genéricos para definir la infertilidad y, por tanto, la población a estudio; siendo estos el estatus de paternidad y/o número de hijos tras el diagnóstico de cáncer testicular (41, 45, 48), periodo de incapacidad para la concepción natural superior a un año (42), entrevistas telefónicas e infertilidad autoinformada (48), documentación obtenida a nivel ambulatorio sobre el diagnóstico

de infertilidad (44, 51) y tasa de fertilidad estandarizada (46). Otros estudiaron la incidencia de cáncer testicular basándose en los resultados de biopsias testiculares realizadas en pacientes infértiles (43).

Únicamente fueron 4 los estudios que se basaron en el análisis de los parámetros de calidad seminal para definir la población a estudio, todos ellos estudios de cohortes retrospectivas. *Jacobsen et al.* (47) estudiaron la incidencia de cáncer testicular en todos los varones de parejas infértiles a los que se les realizó un seminograma entre 1963 y 1995 con obtención de resultados anormales, demostrando que aquellos con una baja concentración seminal presentaban 2,3 veces más riesgo de desarrollar esta enfermedad (OR=2,3; 95% CI=1,6-3,2). Estableciendo un periodo de seguimiento de 10 años, *Raman et al.* (49) obtuvieron una tasa de incidencia estandarizada de cáncer testicular (SIR) de 22,9 (95% CI=22,4-23,5) entre aquellos varones con alteración de los parámetros seminales. *Walsh et al.* (50) reclutaron varones de parejas que habían sido estudiadas por infertilidad entre 1967 y 1998 y demostraron que estos presentaban un mayor riesgo desarrollo de neoplasia testicular (SIR= 1,3; 95% CI= 10,9-1,9). Por último, en el estudio de subfertilidad y reproducción asistida llevado a cabo en Utah de 1994 a 2011 por *Hanson et al.* (52), se demostró; a través de la comparación de la frecuencia de cáncer testicular entre aquellos varones con calidad de semen normal y aquellos con oligozoospermia, un mayor riesgo de desarrollarlo entre estos últimos (HR=11.9, 95%CI 4.9-28.8), así como entre aquellos que presentaban una disminución de la motilidad espermática (HR=1.3; 95%CI 1.1-1.5) y teratozoospermia severa (HR=4.2, 95% CI=1.4-12.5).

Estos estudios también presentan ciertas limitaciones. En primer lugar, los análisis de los tres primeros se llevaron a cabo en base a los antiguos criterios de calidad seminal de la OMS. En el caso del estudio publicado en 2016 por *Hanson et al.* (52) solo se emplea la concentración seminal como criterio para definir la infertilidad y, por tanto, la población de estudio. Además, tanto en el estudio llevado a cabo por *Walsh et al.* (50) como en el de *Hanson et al.* (52), los resultados de los seminogramas se obtuvieron de laboratorios diferentes; lo que hace que esa posible variabilidad metodológica entre dichos laboratorios suponga restricciones a la hora de interpretar los resultados obtenidos.

En este estudio llevado a cabo en la Unidad de Reproducción Humana (URH) del Hospital Universitario de Cruces a partir de datos recogidos de 602 pacientes varones de parejas infértiles que consultaron por primera vez en el año 2007, se obtuvo una frecuencia de cáncer testicular del 0,17% en el total de la población infértil sometida a estudio (95% CI= 0-0,9%), del 0% entre aquellos con calidad seminal normal (95% CI=0-0,9%), de 0,5% entre aquellos con calidad seminal anormal (95% CI= 0-2,8%), de 0% entre aquellos con patología seminal leve-moderada (0-4%) y de 0,92% en aquellos pacientes que presentaron alteraciones seminales de carácter severo (95% CI= 0-5%). A pesar de que se ha obtenido un riesgo comparativamente superior de desarrollar cáncer testicular entre aquellos con alguna alteración a nivel de la calidad seminal frente a aquellos cuya calidad seminal era normal, especialmente cuando dichas alteraciones eran severas llegando a ser el riesgo hasta once veces superior (OR= 11,05; 95% CI= 0,44-273,28), los resultados carecían de significación estadística en todos los casos.

La frecuencia de cáncer testicular obtenida para la población infértil fue, en cualquier caso, menor que la aportada por los previamente mencionados estudios en los que también se trabajó a partir de resultados del seminograma. Sin embargo, la incidencia de cáncer testicular en el grupo de pacientes con patología seminal severa superó a la estimada por *Bettochi et al.* (43) en 1994 que, a través de la realización de biopsias testiculares en 2.739 pacientes infértiles con azoospermia u oligozoospermia severa, obtuvieron una frecuencia de cáncer testicular del 0,6%.

En nuestro estudio se procedió, de igual manera, a estimar la frecuencia de neoplasia testicular en diferentes grupos creados en función de la concentración espermática, obteniendo en este caso mayores tasas de incidencia. La frecuencia de cáncer testicular fue así del 0% para el grupo con una concentración seminal superior a los  $15 \times 10^6$  espermatozoides (95% CI=0-0.75%), de 1,04% (95% CI= 0.18-5.6%) para aquellos cuya concentración no superaba los  $15 \times 10^6$  espermatozoides, de 1,56% (95% CI= 0.28-8.33%) en aquellos con una concentración espermática inferior a  $5 \times 10^6$  y, por último, se obtuvo una frecuencia del 1.7% (95% CI=0.3-9.13%) y de 2.2 (95% CI=0.4-11.8) en aquellos varones cuya concentración seminal era inferior a los  $3 \times 10^6$  espermatozoides.



Se comparó también la frecuencia de cáncer testicular obtenida en estos grupos cuya concentración seminal era inferior a la normal con la obtenida para el grupo cuya concentración espermática superaba los  $15 \times 10^6$  de espermatozoides. Se obtuvo, en todos los casos, un mayor riesgo de desarrollar esta neoplasia en aquellos pacientes cuya concentración seminal estaba alterada; siendo este riesgo estadísticamente significativo cuando la concentración bajaba de los  $3 \times 10^6$  millones (OR= 25.97; 95% IC 1.05-644.87) y cuando el semen presentó azoospermia o criptoospermia (OR=34.14; 95% CI= 1.37-850.60).

Este estudio presenta ciertas fortalezas metodológicas. En primer lugar, se llevó a cabo en un único centro y, por tanto; los resultados de los análisis seminales proceden, en todos los casos, del mismo laboratorio; lo que elimina la variabilidad metodológica presente en alguno de los estudios previamente comentados. Además, el periodo de seguimiento establecido es de 12 años y es el mismo para todos los pacientes incluidos en el estudio. Adicionalmente, se llevó a cabo un “double checking”, contrastando así los datos extraídos de las historias clínicas revisadas con la base de datos proporcionada por el Servicio de Urología del Hospital Universitario de Cruces, en la que se incluyen todas las neoplasias del aparato genitourinario masculino diagnosticadas en estos últimos 12 años.

A través de este estudio se propone también valorar la coste-eficiencia de la realización de ecografías testiculares sistemáticas en la población infértil cuya baja calidad seminal podría suponer un síntoma de alarma para el desarrollo de cáncer testicular con el fin de detectar de manera precoz esta patología.

A pesar de que actualmente se desestime la implantación de cualquier programa de cribado poblacional para cáncer testicular por su baja incidencia y su alta tasa de supervivencia (22) son varios los estudios que sostienen que un porcentaje nada desdeñable de pacientes afectados de esta enfermedad son subfértiles, infértiles o presentan alteraciones en los parámetros seminales en el momento del diagnóstico (27, 59). En base a esto parece razonable, en principio, proponer de manera sistemática una evaluación más exhaustiva de aquellos pacientes que presenten alteraciones de la calidad seminal.

La calidad y el posible impacto de un programa de cribado oncológico se evalúa en

base a un conjunto de indicadores de desempeño, siendo estos los siguientes: cobertura de población, aceptación de pruebas de diagnóstico y tratamiento, tasas de detección y los valores predictivos de las pruebas, entre otros. Además, previo a la implantación de cualquier programa de *screening*; es indispensable estimar el coste que este va a suponer, establecer un balance beneficio-riesgo y comprobar que el resto de prioridades clínicas están económicamente cubiertas (60, 61).

A pesar de no ser una neoplasia especialmente prevalente a nivel global representando únicamente el 1% de tumores en el varón (2), el cáncer testicular es el tumor sólido más frecuente en hombres de 15 a 34 años de edad y, aunque las tasas de supervivencia obtenidas con los tratamientos actualmente disponibles son comparativamente mucho más elevadas que aquellas obtenidas para otros tipos de neoplasias, llegando a ser incluso del 80% en pacientes que se presentan con enfermedad avanzada al diagnóstico (62); no dejan de ser tratamientos agresivos, con un gran impacto en la calidad de vida del paciente y elevada morbi-mortalidad a largo plazo (1, 7, 63).

El propósito que se persigue a través de esta propuesta de cribado reside en reducir el empleo de medidas terapéuticas post-quirúrgicas agresivas, así como los costes económicos derivados de las mismas y, por tanto, recurrir en mayor medida a la vigilancia activa; disminuyendo así la gran toxicidad secundaria derivada de estos tratamientos y mejorando la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes a corto y a largo plazo.

Para ello se comparan las tasas medias de cribado obtenidas a nivel europeo para los programas vigentes en la actualidad (cáncer de mama, cérvix y colorrectal) (56) y el coste por caso de cáncer diagnosticado en cada uno de ellos (**Tablas 19 y 20**) con los datos obtenidos en este estudio (**Tablas 19, 21 y 22**).

La tasa de detección de neoplasia testicular en el total de la población infértil fue de 1.66/1000 y, por tanto, inferior a las obtenidas en los programas de detección de cáncer de mama y cérvix, siendo estas de 6,2/1000 y de 3,5/1000, respectivamente. Sin embargo, fue superior a aquellas calculadas para los programas de detección de cáncer colorrectal, siendo estas de 1,02/1000 para el TSOH y de 1.54/1000 para el FIT. Las tasas de detección de esta neoplasia aumentan si dividimos la población de estudio en diferentes categorías creadas en función de la calidad seminal, llegando a ser del

9,17/1000 en varones con alteraciones seminales severas. Si entre todas las alteraciones seminales que se puedan presentar atendemos exclusivamente a la concentración seminal, se llega a obtener una tasa de detección de cáncer testicular de hasta 10,4 casos por cada 1000 pacientes cuya concentración seminal sea inferior a 15 millones de espermatozoides.

De igual manera, el coste por caso de cáncer testicular diagnosticado varía significativamente en función de la población diana que definamos. De esta manera, si realizásemos ecografías testiculares de manera sistemática a toda la población infértil que acudiese a consulta, el coste medio por caso diagnosticado superaría con creces el presentado por el resto de programas de *screening* actualmente vigentes, por lo que no resultaría rentable.

El coste del tratamiento avanzado de cualquier tipo de cáncer supone más del doble del gasto que implica el tratamiento en estadios iniciales; siendo este incluso en determinados tipos de cáncer como, por ejemplo, el de mama, hasta cuatro veces superior; por lo que la implantación de los diferentes programas de cribado resulta más que rentable (64).

Es por esto que, a pesar de que se precise de más información de trasfondo económico que escapa el alcance de este estudio para dar una respuesta concreta a la posibilidad de llevar a cabo y poner en marcha esta propuesta; resulta razonable, en base a los costes estimados por cada caso de cáncer testicular diagnosticado teniendo en cuenta los diferentes precios por ecografía ya comentados y las tasas de detección obtenidas, plantear la realización de dicha prueba, al menos, entre aquellos varones infértiles con alteraciones severas a nivel de su calidad seminal. De esta manera, el gasto que supondría cada diagnóstico de esta neoplasia en estos grupos, especialmente, entre aquellos varones con criptozoospermia y azoospermia, sería inferior al de los diferentes programas de detección precoz instaurados en la actualidad.

### **6.1. LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO**

Se ha dispuesto de escasa información en cuanto al análisis estratificado de costes de los diferentes programas de cribado y sus tasas de detección, por ser pocos los informes que recogen información tan detallada.

Son varios los problemas que se han presentado a la hora de la elaboración de la base de datos para este estudio ya que, al ser información relativamente “antigua” (2007), hay algunos datos que se han perdido y no se han podido recoger. De esta manera, son muchos los pacientes que se han tenido que excluir de este estudio a pesar de haber realizado una búsqueda exhaustiva de sus datos.

Por este motivo, el tamaño muestral se ha visto reducido a la mitad de lo que inicialmente se pretendía, lo que también supone cierta pérdida en la calidad de los análisis llevados a cabo.

Por último, nuestro estudio está, en cierta medida, sesgado ya que las parejas que buscan asesoramiento médico por problemas de fertilidad son una muestra ya preseleccionada, cuyos datos (tanto de incidencia de cáncer testicular como de calidad de parámetros seminales) podrían no ser comparables con los de la población general.

Por todo ello, resultaría interesante también aplicar el estudio de los parámetros de calidad seminal a nivel de la población general con una muestra de tamaño mayor, que sea más representativa y que permita sacar conclusiones definitivas.

## **6.2. CONCLUSIONES**

1. En la bibliografía revisada se refiere, en general, un incremento del riesgo de cáncer testicular en pacientes infértiles con unas OR que oscilan entre 0.63 y 3.82, un HR de entre 2.8 y 11.9 y unas SIR que oscilan entre 0.93 y 22.9; dependiendo del tipo de estudio. En la mayoría de los trabajos las diferencias fueron estadísticamente significativas.
2. La incidencia de cáncer testicular en nuestra muestra de estudio fue de 1/602, entre los varones de parejas que consultaban por infertilidad, lo que equivale a una tasa de detección de 1.66 casos detectados por cada mil pacientes sometidos a estudio.
3. La incidencia de neoplasia testicular cuando el semen era anormal fue de 1/199, lo que equivale a una tasa de detección de 5,02 casos detectados por cada mil pacientes sometidos a estudio.

4. Respecto a la incidencia obtenida en función de la severidad de la alteración seminal, encontramos una frecuencia de 0% (95% CI=0-4%) cuando la anomalía era leve-moderada y del 0.92% (95% CI= 0-5%) cuando la anomalía era severa.
5. Considerando la concentración seminal, la frecuencia de cáncer testicular cuando esta era inferior a los  $15 \times 10^6$  espermatozoides/cc fue del 1,04% (95% CI= 0,18-5,6%), llegando a ser del 2,2% entre aquellos varones diagnosticados de criptozoospermia y azoospermia (95% CI=0,4-5,8%).
6. En función de los resultados obtenidos, la realización sistemática de ecografías testiculares en base a la calidad seminal tendría una rentabilidad diagnóstica similar a la de otros programas consolidados (cáncer colorrectal) si se practicase en todos los varones de parejas infértiles. Si lo circunscribiésemos a los varones con alteraciones seminales leves- moderadas sería inferior. En cambio, si limitásemos su realización a aquellos pacientes con alteraciones seminales graves, su rentabilidad diagnóstica sería superior al resto de programas de cribado actualmente vigentes (cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de cérvix).
7. Según nuestros datos, el coste de diagnosticar 1 caso de cáncer de testículo mediante ecografía testicular sistemática tomando como referencia un precio medio estimado de 60€ sería de, aproximadamente, 36.120 € si se realizase a todos los varones de parejas infértiles, 11.940 € si se realizara en todos aquellos pacientes cuya calidad seminal sea anormal, de 5.400€ en caso de que se realizase exclusivamente en aquellos varones con anomalías graves o de 2.640€ en caso de llevarse a cabo entre aquellos pacientes con azoospermia o criptozoospermia.
8. En definitiva, el análisis del impacto de la infertilidad masculina en el estado de salud del individuo a nivel global cada vez está adquiriendo más relevancia y protagonismo en el campo de investigación de la urología, reproducción asistida y oncología entre otras, por lo que se espera obtener un mayor volumen de datos en los próximos años que ayuden a esclarecer ciertas preguntas que permanecen aún sin respuesta en la actualidad y que supondrían un claro avance en la elaboración de nuevos protocolos de detección precoz, de atención y tratamiento estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baird DC, Meyers GJ, Hu JS. Testicular Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2018; 97: 261-268.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020; 70: 7-30.
3. Rodríguez Moreno JF. Cáncer de testículo - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Seom.org. 2020 [cited 14 March 2020]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/testiculo?showall=1>
4. Elzinga-Tinke JE, Dohle GR, Looijenga LH. Etiology and early pathogenesis of malignant testicular germ cell tumors: towards possibilities for preinvasive diagnosis. *Asian J Androl*. 2015; 17:381-193.
5. Nigam M, Aschebrook-Kilfoy B, Shikanov S, Eggener S. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World J Urol*. 2015; 33:623-631.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019; 69: 7-34.
7. Smith ZL, Wertz RP, Eggener SE. Testicular Cancer: Epidemiology, Diagnosis and Management. *Med Clin North Am*. 2018; 102:251-264.
8. Garolla A, De Giorgi U, Milardi D. Editorial: Testicular Cancer: New Insights on the Origin, Genetics, Treatment, Fertility, General Health, Quality of Life and Sexual Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 41-44.
9. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001; 16: 972-878.
10. Reuter VE. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. *Mod Pathol*. 2005; 18: 51-60.

11. Looijenga LHJ, Gillis AJ, Stoop H, Biermann K, Oosterhuis JW. Dissecting the molecular pathways of (testicular) germ cell tumor pathogenesis; from initiation to treatment-resistance. *Int J Androl*. 2011; 34: 234-251.
12. Jorgensen N, Müller J, Giwercman A, Skakkebaek NE. Clinical and biological significance of carcinoma *in situ* of the testis. *Cancer Surv* 1990; 9:287-302.
13. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs- Part A: Renal, Penile, and Testicular tumours. *Eur Urol*. 2016; 70:93-105.
14. Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Daugaard G, Gilligan T, Looijenga LHJ. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 29-53.
15. Shawn J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. *AM Fam Physician*. 2008; 77: 469-474.
16. Coursey Moreno C, Small WC, Camacho JC, Master V, Kokabi N, Lewis M, et al. Testicular tumors: what radiologists need to know-differential diagnosis, staging and management. *Radiographics*. 2015; 35:400-415.
17. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al; European Association of Urology. Guidelines on testicular cancer: 2015 update. *Eur Urol*. 2015; 68:1054-1068.
18. Professionals S. EAU Guidelines: Testicular Cancer | Uroweb [Internet]. Uroweb. 2020 [cited 10 January 2020]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/#5>
19. See WA, Hoxie L. Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results. *J Urol*. 1993; 150:874-878.
20. Testicular Cancer Screening | Early Testicular Cancer Testing [Internet]. Cancer.org. 2020 [cited 10 February 2020]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/testicular-cancer/detection-diagnosis-staging/detection.html>

21. Mir MC, Pavan N, Gonzalgo ML. Current Clinical Applications of Testicular Cancer Biomarkers. *Urol Clin North Am.* 2016; 43:119-125.
22. Lin K. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2020 [cited 10 February 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-testicular-cancer/contributors>.
23. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care. *Fertil Steril.* 2017; 108:393-406.
24. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007; 22: 1506-1512.
25. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018; 62:2-10.
26. Datta J, Palmer MJ, Tanton C, Gibson LJ, Jones KG, Macdowall W, et al. Prevalence of infertility and help seeking among 15000 women and men. *Human Reprod.* 2016; 31:2108-2118.
27. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, Maclachlan R, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update.* 2017; 23: 660-680.
28. Winters BR, Walsh TJ. The epidemiology of male infertility. *Urol Clin North Am.* 2014; 41: 195-204.
29. Sociedad Española de Fertilidad (SEF). Registro de la sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA, FIV e ICSI). Informe estadístico de Reproducción Asistida 2014.
30. Katz DJ, Teloken P, Shoshany O. Male infertility- The other side of the equation. *Aust Fam Physician.* 2017; 46:641-646.
31. Babakhanzadeh E, Nazari M, Ghasemifar S, Khodadadian A. Some of the factors involved in Male Infertility: A Prospective Review. *Int J Gen Med.* 2020; 13:29-41.



32. Gaur DS, Talekar MS, Pathak VP. Alcohol intake and cigarette smoking: impact of two major lifestyle factors on male fertility. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010; 53:35-40.
33. Stouffs K, Seneca S, Lissens W. Genetic causes of male infertility. *Ann Endocrinol (Paris).* 2014; 75:109-111.
34. Jarzabek K, Zbucka M, Pepiński W, Szamatowicz J, Domitrz J, Janica J, et al. Cystic fibrosis as a cause of infertility. *Reprod Biol.* 2004; 4:119–129.
35. Choy JT, Eisenberg ML. Male infertility as a window to health. *Fertil Steril.* 2018; 110:810-814.
36. World Health Organisation. Department of reproductive Health and research. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5<sup>th</sup> edn. Geneva, WHO, 2010.
37. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Tournaye H. European Association of Urology (EAU) guidelines on male infertility [Internet]. Uroweb.org. 2020 [cited 7 March 2020]. Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Male-Infertility-2017-pocket.pdf>.
38. Cooper GC, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organisation reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update.* 2010; 16:231-245.
39. Wosnitzer M, Goldstein M, Hardy MP. Review of Azoospermia. *Spermatogenesis.* 2014; 4: e28218.
40. Hanson BM, Eisenberg ML, Hotaling JM. Male infertility: a biomarker of individual and familial cancer risk. *Fertil Steril.* 2018; 109: 6-19.
41. Henderson BE, Benton B, Jong J, Yu MC, Pike MC. Risk factors for cancer of the testis in young men. *Int J Cancer.* 1979; 23: 598-602.
42. Swerdlow AJ, Huttly SR, Smith PG. Testis cancer: post-natal hormonal factors, sexual behavior and fertility. *Int J Cancer.* 1989; 43: 549-553.
43. Bettocchi C, Coker CB, Deacon J, Parkinson C, Pryor JP. A review of testicular intratubular germ cell neoplasia in infertile men. *J Androl.* 1994; 15: 14-16.

44. 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.
45. Moller H, Skakkebaek NE. Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study. *BMJ*. 1999; 318:559-562.
46. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Skakkebaek NE, Moller H. Fertility and offspring sex ratio of men who develop testicular cancer: a record linkage study. *Hum Reprod*. 2000; 15: 1958-1961.
47. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Skakkebaek NE, Moller H. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ*. 200; 321:789-792.
48. Doria-Rose VP, Biggs ML, Weiss NS. Subfertility and the risk of testicular germ cell tumors (United States). *Cancer Causes Control*. 2005; 16:651-656.
49. Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol*. 2005; 174:1819-1822.
50. Walsh TJ, Croughan MS, Schembri M, Chan JM, Turek PJ. Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Arch Intern Med*. 2009;169: 351-356.
51. Eisenberg ML, Li S, Brooks JD, Cullen MR, Baker LC. Increased risk of cancer in infertile men: analysis of U.S. claims data. *J Urol*. 2015; 193:1596-15601.
52. Hanson HA, Anderson RE, Aston KI, Carrell DT, Smith KR, Hotaling JM. Subfertility increases risk of testicular cancer: evidence from population-based semen samples. *Fertil Steril*. 2016; 105: 322-328.
53. Sarriugarte G, Sanz-Guinea A, Mar J, Antoñanzas F, Nuño R, Orue-Etxebarria B, Rueda JR. Estudio de costes del programa de detección precoz del cáncer de mama de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Revisión sistemática de estudios de evaluación económica del cribado de cáncer de mama. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad y Consumo, Gobierno Vasco; 2012. Informe no: Osteba D-12-03.

54. López de Argumedo González de Durana M, Bayón Yusta JC, Mateos del Pino M. Impacto de la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, siguiendo las recomendaciones europeas (prueba/intervalo) en relación a la situación actual. Vitoria-Gazteiz: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2016. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
55. López Bastida J, Sassi F, Bellas Beceiro B, García Pérez, L. Análisis coste-efectividad del cribado del cáncer colorrectal en la población general. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS No 2006/23.
56. Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Basu P, Segnan N, et al. Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
57. Nagirnaja L, Ashton KI, Conrad DF. The Genetic Intersection of Male Infertility and Cancer. *Fertil Steril*. 2018; 109:20-26.
58. Bieniek JM, Juvet T, Margolis M, Grober ED, Lo KC, Jarvi KA. Prevalence and management of incidental small testicular masses discovered on ultrasonographic evaluation of male infertility. *J Urol*. 2018; 199:481-486.
59. Djaladat H, Burner E, Parikh P, Kay DB, Hays K. The Association Between Testis Cancer and Semen Abnormalities Before Orchiectomy: A Systematic Review. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2014; 3:153-159.
60. Prevención del cáncer - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Seom.org. 2020 [cited 16 March 2020]. Available from: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/prevencion-cancer?start=2>
61. García Aguado J. Cribar o no cribar: ¿esa es la cuestión? En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 211-21.
62. Krege S. Diagnosis, treatment and follow-up of testicular cancer. *Urologe A*. 2017; 56: 1623-1636.
63. Fung C, Fossa SD, Williams A, Travis LB. Long-term morbidity of testicular

Cancer Treatment. Urol Clin North Am. 2015; 42:393-408.

64. Wyman O. El impacto económico y social del cáncer en España. Madrid: Asociación Española Contra el Cáncer; 2020.