

Klaringsrapport om Kryptorkisme (Retentio Testis)

Dina Cortes, Peter Christiansen, Søren Krabbe

i samarbejde med den østdanske børne-endokrinologiske arbejdsgruppe,

bestående af Ole Andersen, Anni Ellermann, Knud William Kastrup, Henrik Mortensen, Jørn Müller, Birgit Peitersen, Henrik Sardemann og Niels Erik Skakkebæk.

Desuden accepteret af Endokrinologiudvalget under Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Kirurgisk Selskab og Dansk Urologisk Selskab, november 2004.

Nøglebudskaber

1. Nyfødte drenge anbefales undersøgt for kryptorkisme.
2. En nyfødt dreng med bilateralt ikke palpable testikler anbefales akut undersøgt for om karyotype er 46,XX og der er adrenogenitalt syndrom.
3. Ved kryptorkisme overvejes hypogonadotrop hypogonadisme, hypospadi, abnorm skrotum, spina bifida og anden abnorm udvikling af den nederste del af kroppen.
4. Er testiklen ikke i skrotum når drengen er 12 mdr. gammel kommer den det sandsynligvis ikke spontant.
5. Bilateral kryptorkisme anbefales opereret inden 18 mdr.s alderen og unilateral kryptorkisme inden 4 års alderen.
6. Det anbefales at tage biopsi til undersøgelse for carcinoma in situ testis ved operation for kryptorkisme ved; intra-abdominal testikel, abnorme eksterne genitalia eller kendt abnorm karyotype.

Definition og terminologi

Retentio testis svarer til kryptorkisme og foreligger når der mangler mindst 1 testikel i skrotum.

Non-descensus og *maldescensus testis* omfatter alle ikke descendedede testikler og er betegnelser der ofte anvendes i engelsksproget litteratur.

Ectopia testis, herunder *inversio testis*, er ældre betegnelser for testikler placeret udenfor normal descensusvej. Anvendes kun sjældent i dag, da sådanne lokalisationer kan være vanskelige at afgøre palpatorisk og ikke behøver speciel behandling.

Ikke palpabel testis kræver særlig handleplan. I disse tilfælde kan testiklen mangle, der er *anorchi* eller *aplasi*. Manglende testikel skyldes ofte tidlig torsio testis.

Retraktile testikler er lejret udenfor skrotum, men kan, mere eller mindre let, føres til skrotum og forblive der i kort tid. Skyldes en aktiv cremasterrefleks og ses især i 5-9 års alderen.

Ascenderende testikler er lejret udenfor skrotum, men har været i skrotum på et tidligere tidspunkt og er steget op derfra. De er svære at skelne fra retraktile testikler (1-4). Der er stigende erkendelse af at drenge erhverver behandlingskrævende kryptorkisme (1,5-8).

Patogenese

En normalt fungerende hypothalamo – hypofysær – testikulær akse er nødvendig for normal testikulær descensus, men det vides ikke hvor hyppigt forstyrrelser i denne akse er årsag til kryptorkisme. Kryptorkisme ses ved abnorm maskulin differentiering (fx karyotype 45,X/46,XY, persisterende mülleriske gange), ved abnorm differentiering af den kaudale del af kroppen (fx anal atresi, myelomeningocele) og ved abnorm differentiering af midtlinjen (fx septo-optisk dysplasi, myelo-meningocele). Desuden ses kryptorkisme ved abnorme nyrer, ureteres og columna lumbosacralis. Endelig ses kryptorkisme efter tidligere kirurgiske indgreb i området (1-4,7-11).

Hyppighed

Ved fødslen ses kryptorkisme hos 2-4% af drenge med en fødselsvægt på mindst 2500 gram (4-6,8,9,12). Mange ikke nedsunkne testikler descenderer i løbet af de første levemdr. Efter 6 mdr. er der ringe sandsynlighed for spontan descensus, og hvis testiklen ikke er descenderet når drengen er 12 mdr. descenderer den sandsynligvis ikke spontant (4-6,9). I aldersgruppen 3 til 12 mdr. ses kryptorkisme hos ca. 1% (4-6,9,12). Herefter synes hyppigheden at stige, og der er beskrevet kryptorkisme hos op til 7% i 1. klasse (13). Dette forhold skyldes retraktile og ascenderende testikler. Retraktil testikler descenderer spontant i puberteten. Hvis der ikke behandles for kryptorkisme, forventes det at 1-2% af 16-årige har kryptorkisme (1,2,13).

Ca 20% af drenge, som opereres for kryptorkisme, opereres for bilateral affektion (1,2,10).

Hos ca. 20% af drenge, som opereres for kryptorkisme kan den/de ikke descenderede testikler ikke palperes, de er såkaldt ikke-palpable, og i ca. halvdelen af tilfældene mangler testiklen (1,2,4,10).

Ca. 5% af påviste ikke descenderede testikler ligger i abdomen (1,2,8,10).



Unilateral kryptorkisme med palpabel testikel findes hos godt 60% af drenge som opereres for kryptorkisme.

Baggrund for behandling

Ved kryptorkisme er der forøget risiko for infertilitet og testikelkræft. Formålet med behandlingen er at forhindre infertilitet, give de bedste muligheder for normal hormonproduktion og etablere de bedste betingelser for tidlig påvisning af eventuel kræftudvikling.

Fertilitet

Voksne mænd, som fortsat har bilateral kryptorkisme, har som hovedregel ingen sædceller. Derimod har godt 20% af mænd, som blev opereret for bilateral kryptorkisme i barndommen, mere end 20 millioner sædceller per ml., der er WHO's laveste normalværdi. Ca. halvdelen af voksne mænd, som fortsat har unilateral kryptorkisme har normal sædcellekoncentration. Blev mændene derimod opereret for unilateral kryptorkisme i barndommen har ca. 70% normal sædcellekoncentration (2).

Der er risiko for infertilitet trods operation for kryptorkisme. Man regner med, at en mand vil opleve infertilitet ved < 5 millioner sædceller per ml. og nedsat motilitet af sædcellerne. Manden kan muligvis blive far i biologisk forstand ved hjælp af assisteret reproduktionsteknik som fx intracytoplasmatiske sædcelleinjektion (2,14,15). I det følgende er mænd med sådanne sædcelleparametre omtalt som mænd med infertilitet/svært nedsat sædcellekoncentration.

Infertilitet/svært nedsat sædcellekoncentration forventes hos ca. halvdelen efter bilateral operation for kryptorkisme og hos knapt 10% efter unilateral operation for kryptorkisme. Det gælder mænd, som er opereret efter 2 års alderen (2,8,14-6). I baggrundsbefolkningen skønnes det at 5-10% af par i den fertile alder har mandlige fertilitetsproblemer (2,16).

Den anbefalede operationsalder ved kryptorkisme er gradvist sænket. Dette er primært baseret på undersøgelser af antal spermatogonier per tværskåret tubulus seminiferus i normale og i ikke descenderede testes (1,2,17). Alderskorrigeret spermatogonieantal er prognostisk for fertilitetspotentialitet (15,17,18). Når biopsi mangler germinalceller er risikoen for senere infertilitet/svært nedsat sædcellekoncentration fra ca. 33% ved unilateral kryptorkisme til ca. 75-100% ved bilateral kryptorkisme, sidstnævnte afhænger af om germinalceller mangler i én eller begge biopsier (15).

Kryptorke drenge er født med germinalceller, men som gruppe betragtet i et nedsat antal (8,19). Efter fødslen falder antallet af germinalceller markant. I 15 mdr.s alderen er der beskrevet biopsier uden germinalceller (20) og fra 18 mdr.s alderen ses mangel på germinalceller mere hyppigt (4,19,20). Risikoen for at en biopsi mangler germinalceller øges med stigende operationsalder og er fx ca. 40% for drenge som opereres for bilateral kryptorkisme i 8-11 års alderen (15). Risikoen for at en biopsi mangler germinalceller, øges jo mere proksimalt testiklen ligger (1,2,4,8,20,21).

På baggrund af ovennævnte anbefales operation i 6 til 18 mdr. s alderen. Der anbefales operation efter 6 mdr. s alderen for at afvente evt. spontan descensus og operation før 18 mdr. s

alderen, da den ikke descenderede testikel da som hovedregel stadigvæk har germinalceller. Der mangler desværre fortsat store undersøgelser for at vise om fertilitetspotentialet bliver bedre af en tidlig operation. Ved at sammenstille flere undersøgelsers resultater fandtes der statistisk signifikant højere sædcellekoncentrationer hos mænd, som var opereret for bilateral kryptorkisme i 10 mdr. til 3 års alderen, end hos mænd, som var opereret for bilateral kryptorkisme i 4 til 14 års alderen (22,23). Derimod var der ikke statistisk signifikant højere sædcellekoncentrationer hos mænd som var opereret for unilateral kryptorkisme i 1 til 6 års alderen, end mænd som var opereret for unilateral kryptorkisme i 9 til 12 års alderen (22,24-7).

Hos drenge med bilateral sen spontan descensus, efter 10 års alderen, har knapt halvdelen nedsat sædcellekoncentration (28). Det taler for operation af bilateralt stramt retraktile testikler og af testikler, som bilateralt er ascenderede og kun med besvær kan føres et stykke ned i skrotum, men ikke helt ned i bunden af skrotum.

Malignitet

Trods operation for kryptorkisme er der næsten 4 gange øget risiko for testikelkræft, hvilket giver en livstidsrisiko på 2-3% (1,2,8,29). Særlige risikogrupper er patienter med: abdominalt beliggende testikler, abnorme eksterne genitalia udover kryptorkisme eller abnorm karyotype specielt abnorme kønskromosomer (2,15). Selvom biopsi ved operation for kryptorkisme hverken viser carcinoma in situ testis eller germinalceller, er der risiko for senere udvikling af testikelkræft (2).

Undersøgelse

Ved fødslen anbefales alle drenge undersøgt for kryptorkisme. Opfølgning af patologiske fund omtales efterfølgende. Ved påvisning af specielle forhold som intersex, hypospadi, bifid skrotum eller ledsagende anomalier (fx analatresi eller myelomeningocele) igangsættes et særligt udredningsprogram og normalt visiteres patienten til specialafdeling, se i øvrigt handleplanen.

Klinisk undersøgelse.

Hos nyfødte drenge er det oftest ret let at afgøre om testiklen er i skrotum, da cremasterrefleksen ikke kan trække testiklen op af skrotum og skrotum er ret stor. Hvis ingen af testiklerne kan palperes anbefales drengen hurtigt undersøgt nærmere og evt. på specialafdeling, se handleplanen. Hvis der er kryptorkisme, men der kan palperes mindst 1 testikel, anbefales en ny undersøgelse i 5-6 mdr.s alderen

Fortsat kryptorkisme efter 6 mdr.s alderen, diagnosticeret af en læge med erfaring på området, kan betyde flere forskellige situationer med behov for behandling, se handleplanen. De egentlige ikke descenderede testikler, uni- eller bilateralt, vil normalt lægge op til kirurgisk behandling.

På lidt større drenge er undersøgelsessituationen ofte afgørende. God tid, varme rolige hænder, afslappet adfærd og god kontakt til barn og forældre kan ikke understreges nok. Det er ofte en fordel at starte med barnet i stående stilling, da man derved har mulighed for at se, om testiklen er på plads, når drengens ble/bukser trækkes ned. Undersøgelsen kan også foregå, mens drengen sidder på skødet af én af forældrene, sidder på hug eller ligger ned. Stryg oppefra langsomt med den ene hånd, og palper skrotum med den anden. Undgå at berøre femoras indersider, da det udløser cremasterrefleksen (1-4). Testiklerne er normalt mobile, men ikke descenderede testikler kan være stramt fikserede. Retrakte testikler kan føres til skrotum, men der kan være stor forskel på, hvor let det kan gøres. Såfremt en testikel kan luxeres ned i skrotum og forblive der, evt. med støtte nedefra af 1 finger, må den betegnes som rekraktil (1,3). De sværere former for rekraktile testikler, dvs. behov for 2 fingre i pincetgreb for at holde testiklen i skrotum anbefales fulgt, og kan evt. senere hormonbehandles. Kriteriet for at undlade behandling er spontan descensus, evt. blot kortvarig skrotal placering. Forældrene kan opfordres til at observere testiklernes placering under afslappede forhold i hjemmet.

Øvrige undersøgelser. Som hovedregel anbefales der ikke ultralydsscanning af nyrer og urinveje, hormonundersøgelser eller røntgenundersøgelse af columna lumbosacralis. Ultralydsscanning af ikke palpable testikler kan generelt set ikke anbefales, da metoden hverken er tilstrækkelig sensitiv til at påvise en eksisterende testikel eller til at afvise at der findes en testikel. I begge situationer ses resultater på ca. 50%, hvilket ikke er bedre end palpation foretaget af læge, som har stor erfaring hermed (1,21,30). Enkelte medlemmer af arbejdsgruppen finder at undersøgelsen er personafhængig og ønsker fortsat at anvende ultralydsscanning når en testikel ikke kan palperes.

Behandling

Behandlingen er enten kirurgisk eller medicinsk. Der henvises til handleplanen. Vi kender ikke den optimale behandling, da der fortsat mangler store velgennemførte langtidsundersøgelser. De foreliggende retningslinjer er baseret på de talrige data, der trods alt foreligger. Det anbefales at kryptorkisme vurderes af en læge med erfaring og interesse herfor. På børneafdelinger kan det være en læge med børne-endokrinologisk erfaring. Desuden anbefales det, at kirurgisk behandlingen foregår på en kirurgisk afdeling med særlig ekspertise på området, og at der etableres et fast samarbejde imellem børneafdelinger og sådanne kirurgiske afdelinger.

1. Kirurgisk behandling

Der anbefales operation for kryptorkisme før 18 mdr.s alderen jfr. ovenstående. Det er især vigtigt for bilateralt sikkert retinerede testikler for at forhindre senere infertilitet. For unilateralt ikke

descenderede testikler er data mindre overbevisende. Der mangler fortsat store efterundersøgelser, som kan påvise, om patienter får større fertilitetspotentiale, hvis de opereres før 18 mdr.s alderen. Operation for kryptorkisme er forbundet med op til 5% risiko for testikelatrofi og op til 10% risiko for en ikke tilfredsstillende placering af testiklen eller for sårinfektion (1,2,4,8,31,32).

Det er generelt sværere at operere patienter, jo yngre de er. Såvel kirurgisk som anæstesiologisk er operation før 2 års alderen en specialopgave, men på centre med erfaring hermed er risikoen for komplikationer ikke højere end ved indgreb på ældre drenge (31,32). Det amerikanske pædiatriske selskab og amerikanske børneurologer (33) samt det europæiske børneurologiske selskab (34) anbefaler operation for kryptorkisme hhv. inden 18 mdr.s alderen og inden 2 års alderen.

Ved ikke palpable testikler anbefales initialt laparoskopi. Der anbefales behandling i samme alder som ved palpable ikke descenderede testikler.

Undersøgelse for carcinoma in situ testis anbefales ved operation for kryptorkisme for de 5-10% af patienterne som har abdominal placering af testiklen, abnormt udseende genitalia eller abnorm karyotype specielt abnorme kønskromosomer (2,15). Carcinoma in situ testis er beskrevet hos ca 5% af de kryptorke drenge i denne undergruppe (2,15). Når patienten har carcinoma in situ testis er behandlingen fjernelse af testiklen eller bestrålingsterapi (2,35). Biopsi af ikke descenderede testes i barndommen har været mistænkt for at medføre udvikling af testikelkræft (36), men associationen kan skyldtes selektion i udvælgelsen af patienter som fik taget biopsi, og en væsentligt større undersøgelse over konsekutive patienter bekræftede ikke denne risiko (37). Enkelte voksne mænd udvikler antistoffer imod spermatozoer efter testikelbiopsi, men dette er ikke genfundet hos mænd som blev opereret for kryptorkisme og samtidigt fik taget testikelbiopsi da de var drenge (38).

2. Medicinsk behandling

Behandling med humant chorion gonadotropin (hCG) kan forsøges hos patienter, som er mindst 4 år gamle, som ikke er gået i pubertet og som ikke har mekaniske hindringer for testikulær descensus, f.eks. lyskehernie, kommunikerende hydrocele eller adhæranter fra tidligere operation i lysken. Hormonbehandling kan desuden foretages med Gonadotropin Releasing Hormon intranasal spray. Denne behandling er ikke omtalt i det følgende, da den aktuelt ikke anvendes rutinemæssigt i Danmark, og da man skal ansøge Sundhedsstyrelsen om tilladelse til at anvende den.

Behandlingsresultaterne er angivet med stor variation. Generelt set vil hCG medføre, at 20% får descensus. Yderligere 20-25% vil delvist descendere og vil evt. være lettere at operere tilfredsstillende. Hormonbehandling er mest effektivt, hvis testiklen tidligere har været i skrotum (1,7). Behandling med hCG vil typisk foregå hos egen læge med opfølgning på børneafdeling. Det

traditionelle regime er hCG (Pregnyl) 100 ie. i.m./kg x 2 ugentlig over 3 uger, max 1500 ie. i.m. per gang, således i alt 6 injektioner i.m. (3,39,40).

Hvis en testikel descenderer efter få injektioner, kan behandlingsserien afsluttes. Bivirkninger af behandling med hCG er erektion, lettere penisvækst, lettere behåring og psykiske ændringer, hvilket ses hos op til halvdelen af drengene (39). Disse bivirkninger vil dog forsvinde eller formindskes væsentligt efter behandlingsophør og er generelt af beskedent omfang. Hormonbehandling har tidligere været anset for uskadeligt, men igennem de seneste år er der stillet spørgsmål herved (8,41-45). Det drejer sig primært om bekymring for det senere fertilitetspotentiale, da der er påvist et lavt antal germinalceller efter hormonbehandlingen, især når en sådan blev givet i 1-3 års alderen, hvor drenge normalt har yderst lav testosteronkoncentration (44). Hormonbehandling medfører oftest testosteronkoncentrationer som hos voksne mænd (40,45). Efter hCG-behandling givet senere i barnealderen er der ikke beskrevet negativ effekt på den efterfølgende sædcellekoncentration (14,18).

Handleplan og visitation

Der henvises til flowsheet side 9. En handleplan kan opstilles som følger:

1. Det anbefales at undersøge nyfødte drenges genitalia inkl. testiklernes placering.

- **Ved tvivl om barnets køn, svært abnorme eksterne genitalier eller dyskrine træk** anbefales der en særlig udredning, hurtigt og konklusivt. Dette kan ske i samarbejde med én af de børne-endokrinologiske specialfunktioner på universitetssygehusene samt børnekirurgisk afd., Rigshospitalet, eller børneurologisk afsnit, Skejby Sygehus. Oftest er hurtig visitation til specialafdeling nødvendig.
- **Ved associerede anomalier** som anal atresi og myelomeningocele kan visitation til børnekirurgisk, børneurologiske eller neurokirurgisk afd. komme på tale.
- **Når ingen testikler kan palperes** kan det dreje sig om karyotype 46,XX og adrenogenitalt syndrom. Der anbefales derfor måling af Na, K, 17-OH-Progesteron og karyotype samt ultralydsscanning for visualisering af evt. uterus.

Ved karyotype 46,XY kan måling af FSH, LH, testosteron og inhibin B være aktuel. I 2-3 mdr.s alderen udviser FSH, LH, testosteron og inhibin B normalt et maksimum grundet den normale "mini-pubertet" (46,47). Når barnet er 2-3 mdr. gammelt kan man gentage måling af disse parametre. Det kan belyse om der er testikelvæv (48), samt om drengen har hypogonadotrop hypogonadisme (49). Der anbefales kontakt til én af de børne-endokrinologiske specialfunktioner på universitetssygehusene samt børnekirurgisk afd., Rigshospitalet, eller

børneurologisk afsnit, Skejby Sygehus. Visitation til specialafdeling kan være nødvendig. Ved laparoskopi kan der opnås et definitivt svar på om der er testikelvæv.

- **Når 1 testikel ikke kan palperes** anbefales drengen undersøgt igen i 5-6 mdr.s alderen.
- **Ved hypospadi** og samtidig kryptorkisme anbefales der kromosomundersøgelse (50) dernæst visitation til kirurgisk specialafdeling.

2. Kryptorkisme påvist ved fødslen kontrolleres igen ved 6 mdr.s alderen.

- **Ved fortsat kryptorkisme, uni- eller bilateralt** påvist af erfaren person henvises drengen til operation på specialafdeling. Tidsrummet hertil er således efter 6 mdr.s og før 18 mdr.s alderen specielt ved bilateral kryptorkisme. Ved unilateral kryptorkisme kan man vælge at udskyde operation til 2-3 års alderen.
- **Ved ikke descenderet testikel, som ikke kan palperes** visiteres til kirurgisk specialafdeling til laparoskopisk undersøgelse til visualisering af testiklen, som kan mangle. Herefter evt. operation for kryptorkisme. Anbefalet operationsalder som ved palpable ikke descenderede testikler.

3. Kryptorkisme påvist i aldersintervallet 18 mdr. indtil 4 år

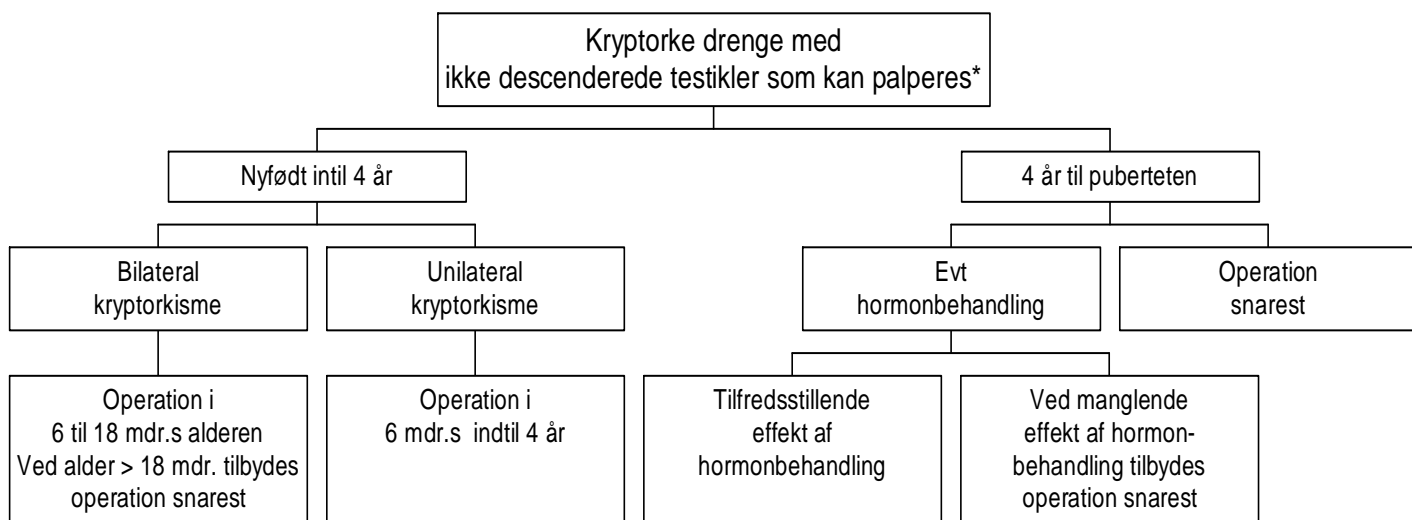
anbefales henvisning til operation. I unilaterale tilfælde til interesseret lokalafdeling, i bilaterale tilfælde kan visitation til specialafdeling komme på tale.

4. Påvisning af kryptorkisme fra 4 års alder til puberteten

- **Ved uni- og bilaterale tilfælde uden tegn på mekanisk hindring** kan der tilbydes operation eller hCG-behandling. HCG-behandling foregår i samarbejde med egen læge, fast dosering og opfølgning efter 2-3 mdr. Det traditionelle regime er hCG (Pregnyl) 100 ie. i.m./kg x 2 ugentlig over 3 uger, max 1500 ie. i.m. per gang, således i alt 6 injektioner i.m. (3,39,40). Hvis testiklen descenderer efter få injektioner kan behandlingsserien afsluttes. Bedst effekt ses for testikler, som tidligere har været i skrotum (1,7).
- **Ved tegn på mekanisk hindring** fx lyskehernie, kommunikerende hydrocele eller tidligere operation i lysken henvises til operation.
- **Let retraktile testikler** anbefales fulgt indtil forældre eller andre har observeret spontan evt. blot kortvarigt, tilstedeværelse af testiklen/testiklerne i skrotum.
- **Ved retraktile testikler i sværere grad** kan hCG-behandling være indiceret. Det gælder især grundigt undersøgte bilaterale tilfælde. Der vil evt. kun være behov for enkelte injektioner.
- **Hormonbehandling er endvidere indiceret ved hypogonadisme såvel hypofysær som testikulær.** Sådanne tilfælde er en specialopgave.

5. 3 mdr. efter operation foretages klinisk kontrol.

Flowsheet ved ikke descenderede testikler som kan palperes:



* Ved ikke descenderede testikler, som ikke kan palperes = ikke palpable testikler, anbefales initialt laparoskopi. Der anbefales behandling i samme alder som ved palpable ikke descenderede testikler. Intra-abdominale testikler anbefales biopteret og undersøgt for carcinoma in situ testis.

Litteraturhenvisninger

- 1 Hutson JM, Beasley SW, (Eds.) Descent of the testis. London: Ewald Arnold, 1992.
- 2 Cortes D. Cryptorchidism - aspects of pathogenesis, histology and treatment (Disp.). Scand J Urol Nephrol, 1998; 32 (Suppl 196).
- 3 Pedersen P, Krabbe S. Kryptorkisme. Behandlingsresultat og henvisningsmønster hos en uselekteret patientpopulation in en 3-årig periode. Ugeskr Læger 1999; 161: 4632-5
- 4 Kogan SJ. The case for early orchidopexy. I: King LR, ed. Urologic surgery in neonates & young infants. Philadelphia: WB Saunders Company, 1988: 396-416.
- 5 Villumsen AL, Zachau-Christiansen B. Spontaneous alterations in position of the testis. Arch Dis Child 1966; 41: 198-200.
- 6 John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8. Arch Dis Child 1992; 67: 892-9.
- 7 Fedder J, Boesen M. Effect of a combined GnRH/hCG therapy in boys with undescended testicles: evaluation in relation to testicular localisation within the first week after birth. Arch Androl 1998; 40: 181-6.
- 8 Toppari J, Kaleva M. Maldescensus testis. Horm Res 1999; 51: 261-9.
- 9 Scorer CG, Farrington GH, (Eds.) Congenital deformities of the testis and epididymis. London: Butterworths, 1971.
- 10 Cendron M, Huff DS, Keating MA, Snyder H McC III, Duckett JW. Anatomical, morphological and volumetric analysis: a review of 759 cases of testicular maldescent. J Urol 1993; 149: 570-3.
- 11 Hadziselimovic F. Pathogenesis and treatment of undescended testes. Eur J Pediatr 1982; 139: 255-65.
- 12 Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holtzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. Pediatrics 1993; 92: 44-9.
- 13 Blom K. Retentio testis og tidspunkt for spontan descensus hos 2516 skoledrenge. Ugeskr Læger 1984; 146: 616-7.
- 14 Cortes D, Thorup JM, Lindenberg S. Fertility potential after unilateral orchiopexy: simultaneous testicular biopsy and orchiopexy in a cohort of 87 patients. J Urol 1996; 155: 1061-5.
- 15 Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: Aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. Horm Res 2001; 55: 21-7.
- 16 Lee PA, Coughlin MT. Fertility after bilateral cryptorchidism. Evaluation by paternity, hormone, and semen data. Horm Res 2001; 55: 28-32.
- 17 Hadziselimovic F, Hecker E, Herzog B. The value of testicular biopsy in cryptorchidism. Urol Res 1984; 12: 171-4.
- 18 Cortes D, Thorup J. Histology of testicular biopsies taken at operation for bilaterally maldescended testes in relation to fertility in adulthood. Br J Urol, 1991; 68: 285-91.

- 19 Cortes D, Thorup JM, Beck BL. Quantitative histology of germ cells in the undescended testes of human fetuses, neonates and infants. *J Urol* 1995; 154: 1188-92.
- 20 Hadziselimovic F, Herzog B, Buser M. Development of cryptorchid testes. *Eur J Pediatr* 1987; 146 (Suppl 2): S8-12.
- 21 Cortes D, Thorup JM, Lenz K, Beck BL, Nielsen OH. Laparoscopy in 100 consecutive patients with 128 impalpable testes. *Br J Urol* 1995; 75: 281-7.
- 22 Taskinen S, Hovatta O, Wikström S. Early treatment of cryptorchidism, semen quality and testicular endocrinology. *J Urol* 1996; 156: 82-4.
- 23 Engeler DS, Höslı PO, John H, Bannwart F, Sulser T, Amin MB, Heitz PU, Hailermarian S. Early orchiopexy: prepubertal intratubular germ cell neoplasia and fertility outcome. *Urology* 2000; 56: 144-7.
- 24 Ludwig G, Potempa J. Der optimale zeitpunkt der behandlung des kryptorchismus. *Dtsch Med Wschr* 1975; 100: 680-3.
- 25 Okuyana A, Nonomura N, Nakamura M, Namiki M, Fujioka H, Kiyohara H, Matsumoto K, Sonoda T. Surgical management of undescended testis: retrospective study of potential fertility in 274 cases. *J Urol* 1989; 142: 749-51.
- 26 Mandat KW, Wiczorkiewicz B, Gubala-Kacala M, Sypniewski J, Buok G. Semen analysis of patients who had orchidopexy in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 1994; 4: 94-7.
- 27 Cortes D, Thorup JM, Lindenberg S. Fertility potential after unilateral orchiopexy: an age independent risk of subsequent infertility when biopsies lack germ cells. *J Urol* 1996; 156: 217-20.
- 28 Rasmussen TB, Ingerslev HJ, Høstrup H. Bilateral spontaneous descent of the testis after the age of 10: subsequent effects on fertility. *Br J Surg* 1988; 75: 820-3.
- 29 Giwerzman A. Carcinoma in situ of the testis: screening and management (Disp.). *Scand J Urol Nephrol* 1992; (Suppl. 148): 1-47.
- 30 Weiss RM, Seashore JH. Laparoscopy in the management of the nonpalpable testis. *J Urol* 1987; 138: 382-4.
- 31 Kogan SJ, Tennenbaum S, Gill B, Reda E, Levitt SB. Efficacy of orchiopexy by patient age 1 year for cryptorchidism. *J Urol* 1990; 144: 508-10.
- 32 Wilson-Storey D, McGenity K, Dickson JAS. Orchidopexy: the younger the better ? *J R Coll Surg Eding* 1990; 35: 362-4.
- 33 Kass E, Kogan SJ, Manley C, Wacksmann JA, Klykylo WM, Meza A, Schultz J, Wiener E. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anesthesia. *Pediatrics* 1996; 97: 590-4.
- 34 Riedmiller H, Androulakakis P, Beurton D, Kocvara R, Gerharz E. EAU guidelines on paediatric urology. *Eur Urol* 2001; 40: 589-99.
- 35 von der Maase H, Tveter KJ. Cancer testis. In *Kirurgisk Kompendium* Stadil H, Lund B, Nordling J (Eds.), Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, København 2003, 3. Udgave, 1463-75.
- 36 Swerdlow AJ, Higgins CD, Pike MC. Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. *BMJ* 1997; May 24; 314 (7093): 1507-11.

- 37 Møller H, Cortes D, Engholm G, Thorup J. Risk of testicular cancer with cryptorchidism and with testicular biopsy: cohort study. *BMJ* 1998 Sep 12; 317(7169): 729.
- 38 Cortes D, Brandt B, Thorup J. Direct mixed antiglobulin reaction (MAR) test in semen at follow-up after testicular biopsy of maldescended testes operated in puberty. *Z Kinderchir* 1990; 45(4): 227-8.
- 39 Christiansen P, Müller J, Buhl S, Hansen OR, Hobolth N, Jacobsen BB, Jørgensen PH, Kastrup KW, Nielsen K, Nielsen LB, Pedersen-Bjergaard L, Petersen KE, Petersen SA, Thamdrup E, Thisted E, Tranebjærg L, Skakkebak NE. Treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin or gonadotropin releasing hormone. A double-blind controlled study of 243 boys. *Horm Res* 1988; 30: 187-92.
- 40 Christiansen P, Andersson A-M, Skakkebak NE, Juul A. Serum inhibin B, FSH, LH and testosterone levels before and after human chorionic gonadotropin stimulation in prepubertal boys with cryptorchidism. *Eur J Endocrin* 2002; 147: 95-101.
- 41 Kaleva M, Arsalo A, Louhimo I, Rapola J, Perheentupa J, Henriksen K, Toppari J. Treatment with human chorionic gonadotropin for cryptorchidism. Clinical and histological effects. *Intern J Androl* 1996; 19: 293-8.
- 42 Heiskanen P, Billig H, Toppari J, Kaleva M, Arsalo A, Rapola J, Dunkel L. Apoptotic cell death in the normal and cryptorchid human testis: the effect of human chorionic gonadotropin on testicular cell survival. *Pediatr Res* 1996; 40: 351-6.
- 43 Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O, Tilly JL, Wikström S. Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. *J Clin Invest* 1997; 100: 2341-6.
- 44 Cortes D, Thorup J, Visfeldt J. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-years-old boys with cryptorchidism. *J Urol* 2000; 163: 1290-2.
- 45 Läckgren G, Plöen L. The influence of human chorionic gonadotropin (hCG) on the morphology of the prepubertal human testis. *Int J Androl* 1984; 7: 39-54.
- 46 Forrest MG, Sizonenko PC, Cathiard AM, Bertrand J. Hypophyso-gonadal function in humans during the first year of life. I. Evidence for testicular activity in early infancy. *J Clin Invest* 1974; 53: 819-28.
- 47 Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simeli T, Simeli O, Skakkebak NE. Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 675-81.
- 48 Kubini K, Zachmann M, Albers N, Hjort O, Bettendorf M, Wölfle J, Bidlingmaier F, Kringmüller D. Basal inhibin B and the testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 134-8.
- 49 Main KM, Schmidt IM, Skakkebak NE. A possible role for reproductive hormones in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 4905-7.
- 50 Kaefler M, Diamond D, Hendren WH, Vemulapalli S, Bauer SB, Peters CA, Atala A, Retik AB. The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: stratification based on gonadal palpability and meatal position. *J Urol* 1999; 162: 1003-7.