

## Niezstąpione jądra – kontrowersje i fakty

### *Undescended testes – controversies and facts*

Witold Kołłątaj, Leszek Szewczyk

Klinika Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Lublinie

**Adres do korespondencji:** Witold Kołłątaj. Klinika Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej AM w Lublinie, ul. Chodźki 2, 20-093 Lublin, tel. +4881-7185440, e-mail: wk@data.pl.

**Słowa kluczowe:** jądra, zaburzenia migracji, leczenie, płodność, nowotwory  
**Key words:** testes, migration disturbances, treatment, fertility, neoplasms

#### STRESZCZENIE/ABSTRACT

W pracy przedstawiono najistotniejsze informacje dotyczące patogenezy, klasyfikacji oraz poglądów na leczenie wadliwego położenia jąder. Szczególną uwagę zwrócono na obecne w piśmiennictwie kontrowersje dotyczące wieku dzieci, w którym podejmuje się decyzje związane z chirurgiczną korekcją położenia jąder. Przedstawiono także współczesne poglądy na temat ryzyka przemiany nowotworowej oraz zagrożenia upośledzoną płodnością w grupie pacjentów z wadami migracji jąder.

In this paper the most important informations concerning pathogenesis, controversies and points of view on treatment patients with maldescended testes has been presented. The special attention has been paid to the controversies referring to the term of surgical intervention in such children. There has been presented current informations on the risk of carcinogenesis in undescended testes and problems with fertility of patients with disturbances of testes migration.

#### Etapy rozwoju i migracji jąder w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego

Jądra, pełniące rolę gonady i gruczołu wydzielania wewnętrznego, rozpoczynają rozwój około 5 tygodnia życia zarodkowego. W najwcześniejszej fazie przyjmują formę grzebieni moczowo-płciowych złożonych z komórek nabłonkowych wywodzących się z wyściółki jamy ciała (mezenchyma). Grzebienie moczowo-płciowe wykształcają się na wysoko-

ści śródnerczy (na poziomie somitów Th6-S2). W nie wnikają komórki płciowe, pierwotne gamety wędrujące poprzez kreskę z entodermy woreczka żółtkowego (około 33 dnia życia zarodkowego) [1]. Kierunek wędrowki pierwotnych komórek płciowych nadzorują czynniki chemotaktyczne wytwarzane na terenie grzebieni moczowo-płciowych. Wspomniane komórki płciowe tworzą sznury płciowe, a mezenchyma, rozrastając się od zewnątrz, tworzy błonę białawą. Dalszy rozwój sznurów płciowych prowadzi do utworzenia struktur kanalikowych (kana-

liki nasienne), w kolejnych fazach rozwoju struktury wyprowadzające kanalików nasiennych (kanaliki proste) zespalają się, tworząc sieć jądra. Z elementów zanikającego śródnercza tworzą się przewodniki odprowadzające jądra, a przewód śródnercza przekształca się w przewód najądrza, przewód wyprowadzający i przewód wytryskowy.

Około 6 tygodnia życia zarodkowego gonada stopniowo oddziela się od śródnercza, wytwarzając krezkę jądra. W tym czasie jądro umocowane jest dodatkowo fałdem otrzewnowym dochodzącym do górnego bieguna gonady i więzadłem jądrowym dolnym łączącym dolny biegun gonady i okolice przyszłego pierścienia pachwinowego wewnętrznego.

Po 6 tygodniu życia zarodkowego, więzadło jądrowe dolne stopniowo zaczyna przekształcać się w jądrowód. Węzadło staje się jądrowodem po migracji mioblastów z grupy komórek tworzących mięśnie przedniej ściany brzucha.

Około 7 tygodnia życia płodowego różnicują się komórki Sertoliego (pochodzące z nabłonka sznurów płciowych i śródnercza [1]). Między sznurami płciowymi około 6-7 tygodnia życia zarodkowego, z komórek nabłonkowych sznurów płciowych różnicują się komórki Leydiga.

Dalszemu rozwojowi jądra towarzyszy jego migracja w kierunku przyszłej moszny.

Proces zstępowania przebiega w 4 fazach: 1) przemieszczania jąder w kierunku brzuszny; 2) przemieszczanie w kierunku kanału pachwinowego; 3) wędrówka w kanale pachwinowym; 4) ustabilizowanie położenia w mosznie.

Ad 1. Przemieszczanie jąder w kierunku brzuszny wiąże się z wytworzeniem około 6 tygodni życia zarodkowego krezki jądra i zmniejszeniem napięcia fałdu naczyniowego (wynik regresji śródnercza w okresie od 6 do 11 tygodnia życia zarodkowego). Proces ten kontrolowany jest przez MIH (*Müllerian inhibitory hormone*) produkowany przez komórki Sertoliego. MIH ma bardzo ograniczony, lokalny zasięg działania.

Dalsza wędrówka jąder wiąże się nierozzerwalnie z szybkim wzrostem kręgów lędźwiowych i sąsiadujących struktur (ruch pozorny) oraz funkcją jądrowodów (ruch czynny wynikający ze zstępowania przyczepu jądrowodu – wraz z rozwojem zawiązka moszny oraz rozrostu jądrowodu).

W 11 tygodniu tworzy się kanał pachwinowy, w który zagłębia się jądrowód i wyrostek pochwy otrzewnej.

Ad 2, 3. Ruch jąder w kierunku kanału u pachwinowego rozpoczyna się po 11 tygodniu życia płodo-

wego. Odbywa się on po części dzięki rozrostowi, stopniowej penetracji w głąb kanału pachwinowego przyczepu jądrowodu i stopniowemu wiotczeniu fałdu naczyniowego, a następnie dzięki skracaniu długości jądrowodu.

W proces ten zaangażowane są: oś podwzgórze–przysadka–jądro (androgeny stymulują produkcję descendyny; patrz niżej; androgenowrażliwy czynnik wzrostu (descendyna) wydzielany przez jądro (wpływający na wzrost jądrowodu) [2]; kalcytoninopodobny peptyd (CGRP – *calcitonin gene related peptide*) stymulujący dojrzewanie jądrowodu [cyt. za 5], a wydzielany przez gałązkę nerwu płciowo-udowego przenikającego przez kanał pachwinowy; ciśnienie śródbrzusze ułatwiające przesuwanie jądra po drodze torowanej przez szeroki jądrowód; rozwój zawiązka moszny wpływający na usytuowanie zakotwiczenia jądrowodu (receptory androgenowe).

Zstępowanie jąder przez kanał pachwinowy rozpoczyna się zwykle około 20 tygodnia życia płodowego w momencie, kiedy masa jądra osiąga około 120 mg. Ruch jąder ku nasadzie moszny trwa, w optymalnych warunkach, 3–4 tygodnie i przebiega niezależnie po obu stronach.

Ad 4. Moszna tworzy się zwykle w 8 miesiącu życia wewnątrzmacicznego. W tym czasie jądra powinny osiągnąć nasady moszny (około 32–35 tygodnia życia wewnątrzmacicznego [3, 4]).

## Epidemiologia zaburzeń migracji jąder

Z uwagi na skomplikowany proces embriogenezy, a następnie bardzo wrażliwy na zakłócenia proces zstępowania, wady budowy i migracji jąder stanowią istotny problem andrologiczny. Ostrożne szacunki pozwalają przyjąć, iż zaburzenia migracji jednego lub obu jąder dotyczą nawet 3–5% donoszonych noworodków [1, 5]. U wcześniaków odsetek ten sięga nawet 20% [6]. W części przypadków proces migracji trwa jeszcze przez pierwsze miesiące życia tak, że po ukończeniu roku życia problem ten dotyczy około 0,8% [5] chłopców. W kolejnych latach życia ewentualne samoistne zstępowanie jąder jest zjawiskiem rzadkim, a zstępowanie po 3 roku życia – wydarzeniem z pogranicza kazuistyki [7]. Ostatnio zwraca się wręcz uwagę na możliwość pojawiania się procesu odwrotnego, to jest ponownego przemieszczania jąder ku górze (*reascended testes*), na co ma wpływ rozwój dźwigacza jąder, obserwowany w 4–5 roku życia, lub zarastanie i absorpcja wyrostka pochwowego otrzewnej [8].

Niedoceniane zjawisko cofania się jąder i brak nawyku systematycznych kontroli gonad u chłopców powoduje, iż nawet w krajach, w których wykonuje się znaczną liczbę zabiegów chirurgicznej korekcji położenia gonad męskich (*funiculolysis*, *orchidopexio*), odsetek dorosłych mężczyzn z niezstąpionymi jądrami sięga 0,6–0,8% [5].

## Czynniki ryzyka pojawienia się zaburzeń migracji jąder

Wieloetapowy proces kształtowania się, a następnie migracji jąder może ulec zakłóceniu na każdym z wymienionych wyżej etapów. W efekcie klinicznym następstwem może być jednostronne lub obustronne zaburzenie migracji gonad.

Wśród przyczyn zaburzeń migracji można wyróżnić 4 główne grupy: A – hormonalne, B – anatomiczne, C – naczyniowe, D – mieszane (ww. w dowolnej kombinacji).

Ad A. Przyczyny hormonalne: zaburzenia osi podwzgórze–przysadka–gonady (niedobór gonadotropin przysadkowych, defekt receptora dla LH lub FSH); niedobór gonadotropiny łożyskowej (stymulacja steroidogenezy w zarodkowych i płodowych komórkach Leydiga odbywa się w następstwie pobudzenia receptora LH / hCG); zaburzenia syntezy lub wydzielania czynnika MIH; nieprawidłowa synteza, wydzielanie i działanie testosteronu (androgeny między innymi stymulują rozwój nasieniowodu, zmniejszają napięcie m. dźwigacza jądra, stymulują ośrodek nerwu płciowo-udowego, inicjują produkcję descendyny, pozytywnie wpływają na rozwój zawiązka moszny oraz prawidłowy rozwój kanału pachwinowego); brak/niedobór 5-alfa reduktazy; wada receptora androgenowego; zaburzona czynność nerwu płciowo-udowego nadzorującego czynność jądrovodu (defekt receptora androgenowego w ośrodku nerwu płciowo-udowego, defekt syntezy peptydu zależnego od genu kalcytoniny – CGRP) [5]; wpływ estrogenów (leki, fitoestrogeny) [9, 10].

Ad B. Przyczyny anatomiczne [4, 5]: nieprawidłowości w unerwieniu jądrovodu i m. dźwigacza jądra przez nerw płciowo-udowy; brak lub nieprawidłowe połączenia jądra z najądrzem; nieprawidłowe przyłączenie jądrovodu do moszny i/lub jądra; brak jądrovodu; wady jądrovodu; wady rozwoju wyrostka pochwowego otrzewnej; krótkie struktury powrózka nasiennego (zwłaszcza wady struktur naczyniowych); zrosty wenątrzo-trzewnowe; wady rozwoju przednich powłok brzucha.

Ad C. Wady unaczynienia prowadzić mogą do atrofii nerwu płciowo-udowego, jądrovodu czy jądra lub wyraźnie zakłócać migrację jądra.

Z uwagi na ściśle (czasowe) powiązanie rozwoju embrionalnego układu moczowo-płciowego, otrzewnej, przedniej ściany brzucha, przewodu pokarmowego i kręgosłupa lędźwiowego oraz krzyżowego wady migracji jąder częściej stwierdza się u chłopców ze: spodziectwem; wadami nerek; wadami moczowodów; wadami nasieniowodów; wadami kręgosłupa w odcinku Th<sub>10</sub>-S<sub>5</sub>; wadami powłok brzusznych (wytrzewienie, przepuklina pępowinowa, zespół „suszonej śliwki”); przepukliną pachwinową; wadami odbytu i odbytnicy.

Zaburzenie migracji jąder częściej pojawiają się u dzieci matek [4, 5]: przyjmujących preparaty estrogenowe (np. leki antykoncepcyjne) we wczesnym okresie ciąży; narażonych na działanie herbicydów i pestycydów o działaniu estrogenym; posiadających już potomstwo z zaburzeniami migracji jąder; posiadających potomstwo ze spodziectwem lub wadami nerek.

## Zaburzenia migracji jąder – klasyfikacja

Dotychczas pojawiło się wiele prób klasyfikacji zaburzeń migracji jąder. Z reguły nawiązują one nie do mechanizmów patogenetycznych, a do stanu anatomicznego dającego się ustalić podczas: a) rutynowej palpacji, b) palpacji ze sprowadzeniem jądra do najniższej możliwej pozycji [7], c) operacyjnego odsłonięcia gonad [7], d) palpacji i badań obrazowych (USG, USG+Doppler, CT, MRI).

Ciekawą klasyfikację wprowadza Whitaker [7]: A – jądro niewyczuwalne palpacyjnie (położenie weryfikowane operacyjnie): nieobecne, brzuszne, kanałowe; B – jądro wyczuwalne palpacyjnie: widoczne w pierścieniu pachwinowym powierzchownym, w powierzchownym zachyłku pachwinowym, wysokie lub pośrednie położenie w mosznie, przemieszczone (ekotopowe).

Najczęściej jednak klasyfikacja przedstawia się następująco: jądra brzuszne (wnętrostwo, *cryptorchismus*), jądra kanałowe, jądra przemieszczone (ektopiczne), jądra wędrujące.

## Anatomia patologiczna jądra niezstąpionego

Istnieją bardzo rozbieżne opinie na temat stanu anatomopatologicznego jąder, których migracja ule-

gła zakłóceniu. Nie ulega najmniejszej wątpliwości, iż w grę mogą wchodzić następujące sytuacje: a) zaburzenie rozwoju w okresie zarodkowym: agenezja, dysgeneza, b) zaburzenia rozwoju w okresie płodowym; aplazja, hypoplazja, dysplazja.

Możliwe jest także, iż jądro, którego migracja uległa zakłóceniu, może mieć strukturę zupełnie prawidłową.

Wśród męskich gonad, które wymagały chirurgicznej korekcji położenia, dysontogenetyczne jądra spotykano w 20% (Charne i Wolgin), 50% (Sohlval) i 70% przypadków (Hecker) [11]. W miarę upływu czasu w jądrach niezstąpionych dochodzi do zmian degeneracyjnych obejmujących zarówno kanaliki nasienne, okołokanalikową tkankę łączną, jak i komórki Leydiga i gonocyty. Najwcześniej pojawia się szkliwienie kanalików nasiennych, stopniowo zmniejsza się ich średnica oraz maleje ilość gonocytów. Podwyższona temperatura jąder (o ponad 1,0°C w porównaniu z jądrami zajmującymi położenie w mosznie) wyraźnie upośledza proces spermatogenezy [12].

## Leczenie zaburzeń migracji jąder

Do leczenia kwalifikują się: jądra brzuszne, jądra kanałowe, jądra przemieszczone.

Brakuje jednolitych uzgodnień dotyczących postępowania z jądrami wędrującymi.

Uzasadnienie leczenia: Obawa przed wystąpieniem przemiany nowotworowej lub/i opóźnieniem rozpoznania (lokalizacja poza workiem mosznowym utrudnia i opóźnia rozpoznanie). Stworzenie w przyszłości możliwości podjęcia funkcji generatywnej przez gonadę. Zmniejszenie ryzyka utraty gonady w wyniku następstw skrętu (i opóźnienia rozpoznania tego stanu naglącego). Zmniejszenie ryzyka urazu (jądro o wysokim, ustalonym położeniu jest bardziej podatne na uraz). Uniknięcie w przyszłości stresu wynikającego z poczucia „niepełnej męskości” wyrażającej się brakiem jednego lub obu jąder w mosznie.

## Wybór metody leczenia

Operacyjne. Do leczenia operacyjnego kwalifikują się przypadki, w których: stwierdzono obecność anatomicznych przyczyn zaburzeń migracji; stwierdza się obecność typowych wad rozwojowych sugerujących przyczyny anatomiczne; brak efektów leczenia zachowawczego.

Zachowawcze (hCG, np. *Biogonadyl*, syntetycz-

ne krótko działające analogi GnRH, np. *Buserelin*). Leczenie zachowawcze jest postępowaniem z wyboru we wszystkich przypadkach z wyłączeniem jąder przemieszczonych oraz wyraźnych sugestii wad anatomicznych.

Podjęmowane próby stosowania gonadotropin dają szansę na pozytywny efekt tylko w razie zaistnienia następujących hormonalnych przyczyn zjawiska: zaburzenia czynności osi podzwgórze–przysadka–gonada w okresie płodowym; następstwo niedoboru gonadotropin łożyskowych; częściowa niewydolność (mniejsza gęstość) receptora androgenowego; umiarkowane zaburzenia syntezy testosteronu.

W piśmiennictwie spotyka się wątpliwości co do celowości stosowania leczenia zachowawczego u pacjentów z jądrami usytuowanymi powyżej kanałów pachwinowych [5] (przeczą temu między innymi nasze obserwacje, a zwłaszcza przypadek pacjenta P.G. z wielohormonalną niedoczynnością przysadki). U tego pacjenta, wielokrotnie (7 pięcioletnich cyklach w okresie 1,5 roku) ponawiana kuracja z użyciem hCG pozwoliła na zachowawcze skorygowanie zaburzenia usytuowania jąder, które przed leczeniem zajmowały położenie brzuszne, niedające się zweryfikować dostępnymi, zachowawczymi metodami diagnostyki obrazowej, w tym badaniem MRI oraz USG+Doppler).

## Zalety leczenia hormonalnego

Jest nieinwazyjne; w trakcie leczenia można wstępnie ocenić jakość i żywotność gonady (seryjne badania USG+Doppler pozwalają na ocenę reakcji na gonadotropiny wyrażającej się wzrostem objętości i zwiększeniem przepływu; ocena wzrostu poziomu testosteronu pozwala na prognozowanie zdolności do podjęcia funkcji hormonalnej); brak reakcji na gonadotropiny (USG, Doppler, testosteron w surowicy) może być wskazaniem do badania histopatologicznego (biopsja) i w szczególnych przypadkach zrezygnowania z orchidopeksji i podjęcia decyzji o orchidectomii; nawet w razie braku zadowalającego efektu leczenia zachowawczego i pojawienia się konieczności podjęcia decyzji o leczeniu chirurgicznym (orchidopeksja) próba leczenia zachowawczego nie jest stratą czasu (i pieniędzy). Porównanie reakcji gonady na hCG (USG, Doppler, testosteron w surowicy) w okresach poprzedzającym i następującym po zabiegu pozwoli na ocenę jakości pracy chirurga i prognozowanie dalszych losów gonady.

## Czy termin zabiegu ma wpływ na przyszłą jakość nasienia?

W piśmiennictwie można spotkać całkowicie sprzeczne poglądy. Opinie negatywne pojawiają się już sporadycznie. Vinardi, Margo, Manetti i wsp. w 2001 roku [13] opublikowali artykuł negujący związek między wiekiem dziecka, w jakim dokonano orchidopeksji, a jakością nasienia w wieku dojrzałym. Badaniem objęto 57 mężczyzn. U pacjentów leczonych zachowawczo przed wykonaniem orchidopeksji obserwowano nawet gorsze obrazy nasienia (mniejsza liczba plemników w 1 ml ejakulatu) niż u pacjentów dotychczas nieleczonych.

Przeważają opinie, iż opóźnienie terminu zabiegu zmniejsza szansę na uzyskanie zadowalającej wydolności plemnikotwórczej przez operowaną gonadę.

Liczne doniesienia (odwołujące się do obserwacji większych grup pacjentów) informują o pojawianiu się zmian zanikowych/degeneracyjnych w wadliwie migrujących jądrach już w wieku dziecięcym. W 1957 roku Charny i Wolin [11] sugerowali pojawianie się zmian zanikowych/degeneracyjnych w niezstąpionych jądrach dopiero po 10 roku życia. Pawlikowski i Podkul (1972) [14] podejrzewali pojawianie się zmian wstecznych w kanalikach nasiennych jąder brzusznych już w 5 roku życia. Mancini i wsp. 1965 r. [15] obserwowali powyższe zmiany już w 2 roku życia. W latach siedemdziesiątych Hecker (1971) [16] oraz Städtler i Hartmann (1972) [17] sugerowali istotny spadek ilości spermatogonii u pacjentów z wnetrostwem, u których dokonywano orchidopeksji po ukończeniu 2 roku życia. Ostatnio wspomina się, iż szkliwienie kanalików nasiennych zaczyna się już w 8 miesiącu życia pozapłodowego. Postępuje ono z różną szybkością (największą u pacjentów z jądrami brzuszными [4]).

Optymistyczne statystyki szacują, iż w wieku dojrzałym u zaledwie 20–45% pacjentów z nieperowanym wnetrostwem stwierdza się całkowity brak spermatogonii [4], u wszystkich zaś nieprawidłowy obraz nasienia. Hortwath (1969), oceniając odległe wyniki zabiegów dokonywanych w wieku 8–11 lat, szacował częstość aspermii już na 60%. Mniej optymistyczne statystyki sugerują, iż odsetek nieplodności w obustronnym nieleczonym wnetrostwie sięga 70–75% przypadków [6, 18].

O ile nie ma już dziś większych kontrowersji co do konieczności podejmowania prób wczesnego leczenia farmakologicznego (obecnie czyni się także próby nawet w pierwszym roku życia), to do chwili

li obecnej brak ujednoczonych kryteriów dotyczących wieku pacjenta, w którym należy rozpocząć leczenie chirurgiczne.

Implikacje praktyczne wyników badań histopatologicznych jąder, które z powodu zaburzeń migracji pozostawały w jamie brzusznej lub wysoko w kanałach pachwinowych, powodowały stopniowe rozszerzanie wskazań do coraz wcześniejszych interwencji chirurgicznych u pacjentów z zaburzeniami migracji jąder. W latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku średni wiek, w którym dokonywano orchidopeksji, sięgał nawet 8–10 lat. W tym samym czasie pojawiały się sugestie (Hössli, Hedinger, Hesker) obniżenia wieku operowanych dzieci do 2 lat życia [11]. W ostatniej dekadzie wiek dziecka, w którym dokonuje się orchidopeksji, realnie obniżył się (w niektórych krajach) do 2–3 roku życia. Na przełomie XX i XXI wieku pojawiły się opinie sugerujące konieczności dokonywania orchidopeksji w pierwszym roku życia (Hutson J. 1998) [19].

Mimo iż w naszym kraju spotykamy się ze skrajnie odmiennymi sugestiami dotyczącymi wieku dziecka, w którym podejmować należy interwencję chirurgiczną, coraz częściej słuchać opinie na rzecz konieczności podejmowania interwencji wczesnych [5, 6]. Argumenty, przemawiające za wcześniejszym lub późniejszym terminem zabiegu, można przedstawić następująco: Za leczeniem chirurgicznym przed 2 rokiem życia przemawia to, że: 1) zwiększa szansę uniknięcia lub zmniejszenia skali szkliwienia kanalików nasiennych; 2) opóźnianie zabiegu może mieć negatywny wpływ na dojrzewanie i funkcję komórek Leydiga (Miętkiewski i wsp. 1963 [11]). Przeciw jego podjęciu fakty następujące: 1) orchidopeksja przed 2 rokiem życia niesie ryzyko zaniku gonady, stąd wielu chirurgów kwalifikuje do zabiegu pacjentów po 2 roku życia; 2) u części pacjentów jądra zstępują do moszny w ciągu pierwszych 2 lat życia; 3) obawy rodziców – strach przed zabiegiem w znieczuleniu ogólnym u małego dziecka.

## Orchidopeksja i co dalej? (żywołność gonady, ryzyko przemiany nowotworowej)

W przekonaniu wielu rodziców orchidopeksja stanowi ostateczne rozwiązanie problemu zdrowotnego ich dziecka. Tymczasem dzieci poddane orchidopeksji z kilku względów powinny nadal pozostać pod opieką doświadczonego endokrynologa.

Chirurgiczne sprowadzenie i ustabilizowanie położenia jądra nie daje (oczywiście) 100% gwarancji poprawnej funkcji endokrynnej jądra, stąd po przeprowadzeniu zabiegu wskazane jest dokonanie oceny reaktywności na hCG w celu zaplanowania dalszego postępowania na wypadek zagrożenia hipogonadyzmem hipergonadotropowym w przyszłości. Z uwagi na zdarzające się przypadki zaniku gonady po zabiegu, wskazane jest ponawianie badań USG+Doppler.

Należy z całą stanowczością podkreślić, że ryzyko przemiany nowotworowej nie zmniejsza się po orchidopeksji [7, 20]. Orchidopeksja ułatwia tylko dalszą obserwację. Wykonanie orchidopeksji nie zwalnia lekarza z wnikliwej – przynajmniej raz na rok – obserwacji jąder. Przemawiają za tym dane epidemiologiczne nakazujące szczególną czujność onkologiczną u tych dzieci.

Zaburzenia migracji jąder zwiększają ryzyko rozwoju nowotworu gonady męskiej. Stopień tego ryzyka bywa oceniany różnie, zależnie od populacji i sposobu doboru grupy badanej. W danych epidemiologicznych można spotkać zarówno sugestie, iż wady migracji kojarzą się z 4–10-krotnie [20] zwiększoną zachorowalnością na nowotwory jąder, jak i takie, które wskazują na 20–30, a nawet 40–50–200-krotny wzrost ryzyka rozwoju nowotworu w wadliwie migrujących jądrach [21–23].

Wśród złośliwych nowotworów jąder u dzieci najczęściej spotykane są nowotwory pochodzenia zarodkowego, a zwłaszcza te, które wywodzą się z przetrwałych komórek pęcherzyka żółtkowego (*yolk sac tumours*) – około 70–75% [22], rzadsze są potworniaki, a nowotwory biorące początek z podścieliska stanowią zaledwie około 1%.

W latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku do literatury trafił termin *Carcinoma in situ* (CIS), określający obecność w gonadach zewnątrzkanalikowych lub wewnątrzkanalikowych struktur komórkowych z cechami atypii, które zwiastować mogą rozwój germinoma lub gonocytoma. Są to nowotwory w stadium przedinwazyjnym. Istnieją poważne rozbieżności w poglądach na temat tempa ewolucji ze stanu przedinwazyjnego do inwazyjnego. Istnieją zarówno opinie, iż struktury CIS pozostają w stanie niezmiennym aż do 3 dekady ży-

cia [5], jak też takie, iż ewolucja w kierunku inwazyjnej postaci nowotworu może zachodzić znacznie szybciej [24].

*Carcinoma in situ* pojawia się w ogólnej populacji mężczyzn z częstością mniejszą niż 1% [25], natomiast w grupie pacjentów z zaburzeniami migracji jąder z częstością 2–25% [25] (odsetek zależy od charakteru zaburzeń migracji i współistniejących defektów różnicowania się płci).

Ryzyko rozwoju nowotworu jądra zwiększa się u pacjentów z: 1) kariotypami mozaikowatymi (np. 46XY/45XO) [26] i przekracza nawet 20–25% pacjentów; 2) zaburzeniami rozwoju zewnętrznych narządów płciowych męskich (spodziectwo, niedorozwój prącia, wady moszny); 3) obojnaczymi narządami płciowymi zewnętrznymi (do 25% przypadków) [25]; 4) jądrami brzuszными (do 2–4,7% przypadków) [21, 25, 27]; 5) zespołem feminizujących jąder.

W związku z powyższym, przypadki wnetrostwa, a także zaburzenia migracji jąder współistniejące z zakłóceniem różnicowania się płci powinny być wskazaniem do: 1) oznaczenia kariotypu; 2) a następnie, niezależnie od przyjętego schematu postępowania leczniczego, do systematycznej kontroli z zachowaniem szczególnej czujności onkologicznej tym bardziej, iż rozwój cywilizacji oraz postępujące zanieczyszczenie środowiska mogą sprzyjać przemianie nowotworowej.

Ryzyko nowotworzenia w gonadach zwiększają następujące środki chemiczne obecne w otoczeniu człowieka, a stanowiące zanieczyszczenie środowiska naturalnego [28]: 8-tetrachlorodibenzo-p-dieksin (TCDD), azotyny, benzo(a)pyren, bisfenol A, dibenzofurany, dioksyny, niektóre pestycydy wykazujące aktywność estrogenną (DDT, Kepone), niektóre składniki kosmetyków i detergentów oraz produkty ich biodegradacji (alkyphenol), odpady promieniotwórcze, plastyfikatory, polichlorowane bifenyle i polichlorek winylu (PCW).

Coraz większa świadomość zagrożeń, jakie niesie ze sobą cywilizacja, rosnące ryzyko nowotworzenia manifestujące się systematycznym wzrostem zachorowań na nowotwory gonad męskich w ciągu ostatnich dziesięcioleci [29–32], każe zwracać szczególną uwagę na grupę ryzyka, jaką stanowią pacjenci z zaburzeniami migracji jąder.

## PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Woźniak W.: Morfologiczny rozwój jąder. [w:] Andrologia. Red. Semczuk M., Kurpisz M. PZWL, Warszawa 1998, 19–22.
- [2] Woźniak W., Bruska M.: Zstępowanie jąder u człowieka. [w:] Andrologia. Red. Semczuk M., Kurpisz M. PZWL, Warszawa 1998, 23–26.

- [3] Bartel H.: Rozwój kanału pachwinowego i zstępowanie jąder. [w:] Embriologia, Red. Bartel H. PZWL, Warszawa, 2002, 290–295.
- [4] Niedzilecki J., Przewratil P.: Wnętrostwo w świetle współczesnych poglądów. Przegląd Pediatryczny, 2000:30, 180–185.
- [5] Szymkiewicz Cz., Baka-Jakubiak M.: Niezstąpione jądro-wnętrostwo. [w:] Andrologia. Red. Semczuk M., Kurpisz M. PZWL, Warszawa 1998, 247–248.
- [6] Kula K.: Wnętrostwo (niezstąpienie jąder, cryptorchismus). [w:] Endokrynologia kliniczna dla ginekologa, internisty i pediatry. Red. Romer T.E. Springer PWN, Warszawa 1998, 152–155.
- [7] Whitaker R.H.: Undescended testis – the need for a standard classification. Br. Journal of Urol., 1972:70, 1–6.
- [8] Gracia J., Navarro E., Guirado F. et al.: Spontaneous ascent of the testis. Br. J. Urol., 1997:79, 113–115.
- [9] Couse J.F., Korach K.S.: Estrogen receptor null mice what have we learned and where will they lead us? Endocrin. Rev., 1999:20, 358–417.
- [10] Damber J. E., Bergh A., Selstam G. et al.: Estrogen receptor and aromatase activity in the testes of unilateral cryptorchid rat. Arch. Androl., 1983:11, 259–263.
- [11] Sztaba R.: Choroby układu moczowo-płciowego. [w:] Chirurgia wieku dziecięcego. Red. Poradowska W. PZWL, Warszawa 1978, 299–305.
- [12] Bablok L., Czaplinki M.: Klinika i etiologia męskiej niepłodności w chorobach męskich narządów płciowych. [w:] Andrologia. Red. Semczuk M., Kurpisz M. PZWL, Warszawa 1998, 352–370.
- [13] Vinardi S., Magro P., Manenti M. et al.: Testicular function in men treated in childhood for undescended testes. J. Pediatr. Surg., 2001:36 (2), 385–388.
- [14] Pawlikowski T., Podkul D.: Evaluation of 55 testicular biopsies in patients with cryptorchism from the angle hormonal and surgical therapy. Endokrynol. Pol., 1972:23 (3), 191–209.
- [15] Mancini R.E., Roseberg E., Cullen M. et al.: Cryptorchid and scrotal human testes. I. Cytological, cytochemical and quantitative studies. J. Clin Endocrinol. Metab., 1965:25, 927–942.
- [16] Hecker W.C.: New aspects on the problem of cryptorchism. Munch. Med. Wochenschr., 1971:113 (35), 1125–1130.
- [17] Stadler F., Hartmann R.: Prepubertal testicular growth in normal boys and those with brain damage. Dtsch Med., Wochenschr., 1972:97 (4), 104–109.
- [18] Braunstein G.D.: Jądra. [w:] Endokrynologia ogólna i kliniczna. Red. Greenspan F.S., Gardner D.G. Wydawnictwo Czelej 2004, 453–485.
- [19] Hutson J.M.: Undescended testis, torsion and varicocele. [w:] Pediatric Surgery. Red. O'Neill red. St. Louis Mosby 1998:2, 1087–1109.
- [20] de Leval J., Vandeberg C.: Testis tumor: the problem of the undescended testis. J. Belge Radiol., 1993:76 (2), 100–101.
- [21] Giwercman A., Grindsted J., Hansen B. et al.: Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study. J. Urol., 1987:138 (5), 1214–1216.
- [22] Wolski J.K.: Nowotwory jąder u dzieci. [w:] Andrologia. Red. Semczuk M., Kurpisz M. PZWL, Warszawa 1998, 252–256.
- [23] Koszarowski T.: Nowotwory jąder. [w:] Onkologia kliniczna. Red. Koszarowski T. PZWL, Warszawa 1985, 534–538.
- [24] Kula K.: Gonada męska – jądro. [w:] Zaburzenia hormonalne u dzieci i młodzieży. Red. Romer T. PZWL, Warszawa 1993, 174–196.
- [25] Dieckmann K.P., Skakkebaek N.E.: Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. Int. J. Cancer., 1999:83 (6), 815–822.
- [26] Muller J., Ritzen E.M., Ivarsson S.A. et al.: Management of males with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. Horm. Res., 1999: 52 (1), 11–14.
- [27] Moller H., Prener A., Skakkebaek N.E.: Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark. Cancer Causes Control., 1996:7 (2), 264–274.
- [28] Kołłątaj W., Niewiadomy St., Szewczyk L.: Pollution of the environment – the influence on human endocrine organs and nervous system. Polish Journal of Environmental Studies. Praca przyjęta do druku w 2004 roku.
- [29] Bray F., Sankila R., Ferlay J. et al.: Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur. J. Cancer. 2002:38, 99–166.
- [30] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER\*Stat Database: Incidence – SEER 9 Regs Public-Use, Nov 2002 Sub (1973–2000), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2003, based on the November 2002 submission. [www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov).

- [31] Ohlson C.G., Hardell L.: Testicular cancer and occupational exposures with a focus on xenoestrogens in polyvinyl chloride plastics. *Chemosphere*, 2000;40 (9–11), 1277–1282.
- [32] Plesko I., Andrus D., Boyle P.: Testicular-cancer incidence and mortality in Slovakia, 1968-90. [Letter to The Editor]. *The Lancet*, 1996;347 (9005), 900.