

## NOVE SPOZNAJE U LIJEČENJU NESPUŠTENIH TESTISA

DAVOR TODORIĆ<sup>1</sup>, LADA STANIŠIĆ<sup>2</sup>, JAKOV MEŠTROVIĆ<sup>1</sup>, IVO JURIĆ<sup>1</sup>, ZENON POGORELIĆ<sup>1</sup>, KLAUDIO PIER MILUNOVIĆ<sup>1</sup>, TOMISLAV ŠUŠNJAR<sup>1</sup>, JAKOV TODORIĆ<sup>1</sup>, DUBRAVKO FURLAN<sup>1</sup>, DRAŽEN BUDIMIR<sup>1</sup>

*Cilj: Poremećaji spuštanja testisa u skrotum mogu uzrokovati neplodnost u kasnijem životu čak i kod dječaka koji su liječeni na vrijeme i odgovarajućim postupkom liječenja, te dovesti do povećanog rizika pojave maligne bolesti testisa bez obzira na provedeni postupak liječenja. Današnja iskustva ukazuju da je liječenje nespuštenih testisa uglavnom zakašnjelo, hormonsko i operativno liječenje se kao komplementarne metode liječenja u svakodnevnoj praksi rijetko koriste, a problematika razvoja maligne bolesti je nedovoljno naglašena i klinički slabo praćena.*

*Metode: Selektivno pretraživanje literature na PubMed-u u zadnjih 10-ak godina na osnovu ključnih riječi: "kriptorhidizam", "maldescensus testisa", "etiologija nespuštenih testisa", "liječenje nespuštenih testisa", "karcinom testisa".*

*Rezultati i zaključci: Nespušteni testisi su najčešći genitalni poremećaj u muškaraca. Svako novorođenče s problemom nespuštenih testisa treba pratiti do navršenog šestog mjeseca života, a potom treba razmisliti o načinu liječenja bilo hormonskom i/ili operacijskom, a liječenje treba završiti do navršene prve godine života. Uspjeh liječenja ovisi o poziciji testisa i vremena do kada je liječenje završeno. Uspješno liječenje nespuštenih testisa do navršene dvanaeste godine ne smanjuje rizik pojave maligne bolesti, ali olakšava klinički pregled testisa.*

Deskriptori: KRIPTORHIZAM, LIJEČENJE, MALIGNA BOLEST TESTISA, NEPLODNOST

## Skracenicice:

INSL3 - inzulin slični hormon 3; FSH - folikulo-stimulirajući hormon; LH - luteotropni hormon; Ad - adult dark; TDS - sindrom testikularne disgeneze; CIS - karcinom in situ; hCG - humani korion-ski gonadotropin; GnRH - gonadotropni releasing hormon

Nespušteni testisi su najčešći genitalni poremećaj u muškaraca koji se javlja u oko 3% novorođenih dječaka, a njena učestalost nakon šestog mjeseca života pada na oko 1% i ostaje nepromijenjena do kraja prve godine života. Premda mehanizmi koji upravljaju prenatalnim spuštanjem testisa u skrotum još uvijek nisu potpuno poznati, postoje uvjerljivi dokazi da u tom procesu endokrini, genetski i okolišni čimbenici imaju važnu

ulogu (1). Poremećaj spuštanja testisa u skrotum povezan je sa neplodnošću i povećanim rizikom od pojave maligne bolesti testisa. Pojava maligne bolesti povećana je u odnosu na opću populaciju 3,5 - 17,1 puta, a azoospermija se javlja u oko 13% muškaraca s jednostrano nespuštenim testisom i u oko 90% muškaraca s neliječnim obostrano nespuštenim testisima, dok je učestalost azoospermije u normalnoj populaciji oko 0,5% (2).

Liječenjem obostrano nespuštenih testisa hormonima ili operacijski postotak azoospermičnih muškaraca se smanjuje na 32% nakon hormonskog liječenja i na oko 46% nakon operacijskog liječenja. Liječenjem muškaraca s jednostrano nespuštenim testisima postotak azoospermičnih muškaraca se bitno ne mijenja (3).

Iz prethodno rečenog proizlazi ključak da je nespuštene testise potrebno liječiti, no da bismo razumjeli problematiku i današnje stavove liječenja nespuštenih testisa potrebno je rasvijetliti embriologiju i patogenezu nespuštenih testisa.

EMBRIOLOGIJA TESTISA I RAZVOJ ZAMETNIH STANICA

## EMBRIOLOGIJA TESTISA I RAZVOJ ZAMETNIH STANICA

Nastanak testisa je kompleksan embrionalni proces s brojnim mogućnostima poremećaja koji mogu rezultirati abnormalnostima u građi testisa i poremećajima spuštanja testisa u skrotum (4). Nakon što se testis formira kao organ, on tijekom intrauterinog razvoja prolazi proces spuštanja iz trbušne šupljine u skrotum. Danas se uglavnom prihvaća teorija procesa spuštanja testisa u skrotum kroz dvije faze i to prvu transabdominalnu i drugu ingvinoskrotalnu fazu (5). Prva, transabdominalna faza spuštanja testisa u skrotum, odvija se između 8. i 15. tjedna intrauterinog razvoja tijekom kojeg se diferencirana gonada "odvaja" od bubrega i dovodi testis u bliski odnos s budućim unutarnjim ingvinalnim otvorom. Nakon završene prve faze sli-

<sup>1</sup>Zavod za dječju kirurgiju KBC Split

<sup>2</sup>Zavod za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku KBC Split

Adresa za dopisivanje:

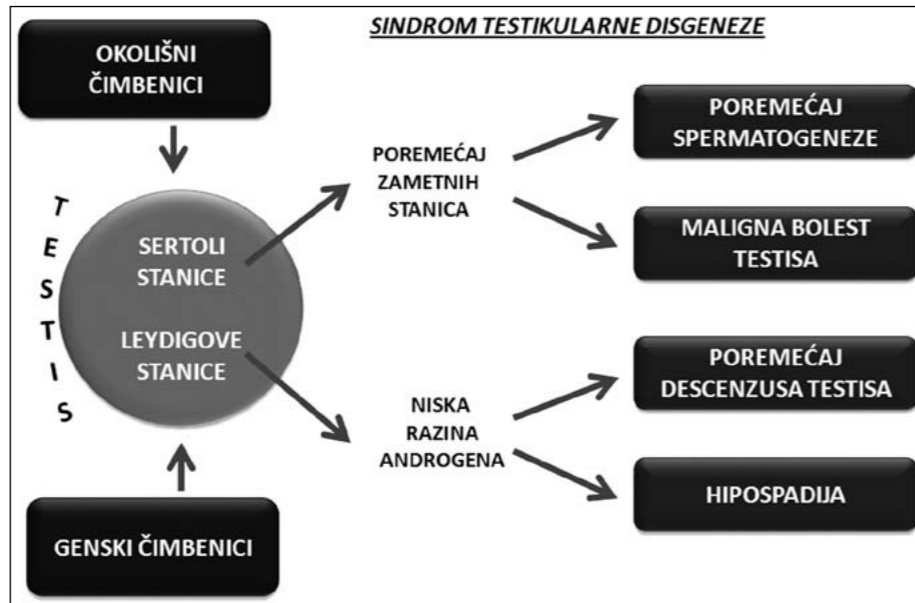
Dr. sc. Davor Todorčić, dr. med.  
Zavod za dječju kirurgiju, KBC Split  
21000 Split, Spinčićeva 1  
E-mail: davor.todoric@gmail.com

jedi druga, ingvinoskrotalna faza koja počinje oko 26. tjedna i završava između 28. tjedna i poroda. Za vrijeme ove faze testis napušta trbušnu šupljinu, prolazi kroz preponski kanal i zauzima svoj konačni položaj u skrotumu i upravo su poremećaji ove faze odgovorni za oko 80% nespuštenih testisa.

Obje faze spuštanja testisa u skrotum su pod snažnom kontrolom hormona, a svaka faza je različito hormonski regulirana. Prva transabdominalna faza je pod dominantnom kontrolom inzulina sličnog hormona 3 (INSL3), a druga, ingvinoskrotalna faza je pod dominantnom kontrolom androgena. Oba hormona luče Leydigove stanice što naglašava važnu činjenicu da je normalna funkcija ovih stanica od ključne važnosti za spuštanje testisa u skrotum. Za ispravno funkcioniranje Leydigovih stanica nužna je očuvana hipotalamo-hipofizno-testikularna osovina važan hormonalni okvir za obje faze spuštanja testisa u skrotum, zbog čega malformacije središnjeg živčanog sustava i kongenitalni hipogonadotropni hipogonadizam mogu uzrokovati poremećaje spuštanja testisa u skrotum (1, 6).

Usporedno s formiranjem testisa kao gonade teče i proces diferencijacije i sazrijevanja zametnih stanica iz kojih će poslije spermatogeneze nastati muške spolne stanice. Zametne stanice testisa nastaju iz primordijalnih zametnih stanica koji potiču iz embrionalnog ekto-derma. One migriraju do urogenitalnog nabora gdje se umnažaju (7). Dolaskom u urogenitalni nabor one se pod djelovanjem gena na Y kromosomu diferenciraju u muške spolne stanice te okružene Sertolijevim stanicama počinju oblikovati seminiferne tračke u kojima dolazi do pretvorbe primordijalnih zametnih stanica u gonocite i njihovog umnažanja. Unatoč uvriježenom mišljenju da spolne žlijezde nakon rođenja miruju sve do puberteta to nije tako i u njima se zbiva značajna pretvorba zametnih stanica u dva odvojena koraka.

Prvi korak se zbiva u dobi od 2-3 mjeseca života kada dolazi do privremenog naglog porasta gonadotropina folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i luteotropnog hormona (LH), inhibina B i testosterona što se naziva mini-pubertet,



Slika 1. Sindrom testikularne disgeneze. Utjecaj genskih i okolišnih čimbenika na poremećaj razvoja, muških spolnih organa, zametnih stanica i pojave maligne bolesti testisa.

koji u konačnici dovodi do pretvorbe gonocita u adult dark (Ad) spermatogonije koje predstavljaju osnovu za odvijanje spermatogeneze nakon puberteta (8). Taj proces se uglavnom završi do 6. mjeseca života.

Ako ova preobrazba izostane, što je slučaj s nespuštenim testisima, doći će do izostanka pretvorbe gonocita u Ad spermatogonije. Ovo smanjenje broja Ad spermatogonija je izraženije od smanjenja ukupnog broja zametnih stanica i predstavlja osnovni poremećaj u razvoju zametnih stanica u nespuštenim testisima (9, 10). To povećava rizike od poremećaja u kvaliteti sperme i neplodnosti, te rizike pojave maligne bolesti testisa u kasnijem životu (9, 11). Što se nespušteni testis nalazi smješten više u ingvinalnom kanalu ili abdominalno navedene promjene su izraženije.

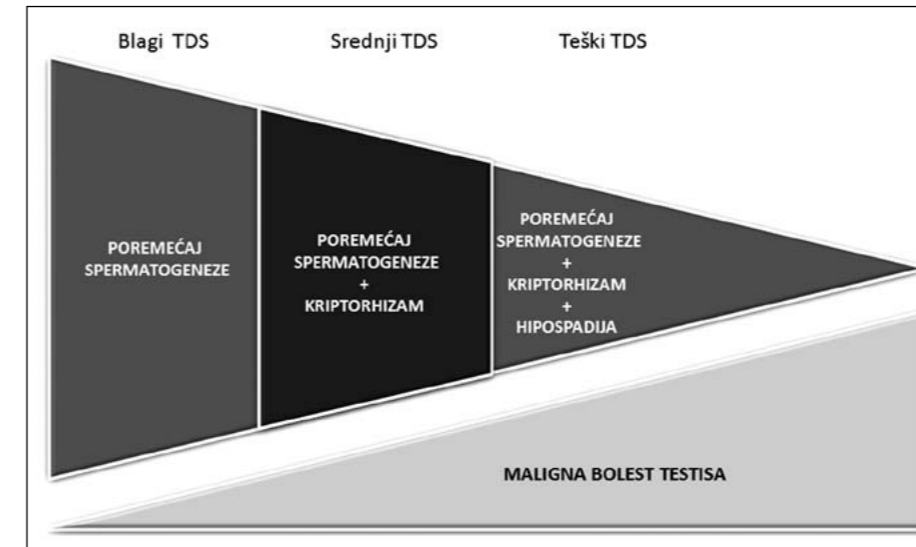
Drugi korak u sazrijevanju zametnih stanica je pretvorba Ad spermatogonija u B spermatogonije i primarne spermatoците koji se zbiva u dobi od 3-4 godine (9). Tek nakon ovog koraka testis ulazi u stanje mirovanja do konačnog koraka spermatogeneze koji se odvija u pubertetu (12). Izostanak ovog koraka spermatogeneze je također česta pojava u nespuštenim testisima.

#### SINDROM TESTIKULARNE DISGENEZE

Za bolje razumijevanje problema treba reći da su nespušteni testisi samo jedan od skupine poremećaja koji nastaju kao posljedica narušene organogeneze i descenzusa testisa, a koje zajedničkim imenom nazivamo sindrom testikularne disgeneze (TDS). On obuhvaća međusobno povezane poremećaje kao što su: hipospadija, kriptorhizam, poremećaj spermatogeneze i malignu bolest testisa (Slika 1). Ovisno o zastupljenosti pojedinih poremećaja kod pojedinog djeteta, TDS možemo podijeliti u tri stupnja i to:

- blagi stupanj TDS-a koji podrazumijeva poremećaj spermatogeneze;
- srednji stupanj koji obuhvaća poremećaje spermatogeneze i kriptorhizam;
- teški stupanj TDS-a koji se sastoji od poremećaja spermatogeneze, kriptorhizma i hipospadije.

Sva tri stupnja TDS-a su povezana s većim rizikom pojave maligne bolesti testisa, a učestalost raste od najblažeg prema najtežem stupnju TDS-a i ne smanjuje se bez obzira na liječenje prethodnih poremećaja (Slika 2) (13). Uzrok pojave TDS mogu biti genski ili okolišni čim-



Slika 2. Stupnjevi testikularne disgeneze i učestalost pojave maligne bolesti testisa. Učestalost pojave pojedinih stupnjeva testikularne disgeneze i njihova povezanost s učestalošću pojave maligne bolesti testisa.

benici ili kombinacija ova dva uzroka. S obzirom na današnje spoznaje o genskim poremećajima i njihovoj učestalosti, možemo reći da najveći broj poremećaja muškog reproduktivnog sustava u novorođenčadi nije uzrokovan genskim već okolišnim poremećajima

Također klinički i epidemiološki podaci ukazuju da je najveći broj ovih poremećaja uzrokovan antenatalnim uzrocima od kojih su najčešći oni koji djeluju u drugoj, transingvinalnoj fazi spuštanja testisa kada je testis oblikovan kao organ. To govori u prilog tezi da je veliki broj nespuštenih testisa uredne građe i da na razvoj nespuštenih testisa snažno utiče sam intrauterini razvoj djeteta (14).

#### ČIMBENICI RIZIKA I ETIOLOGIJA

Pravi uzrok pojave nespuštenih testisa do danas nije poznat, premda je očito da je za poremećaj odgovorno više čimbenika. Kao glavni čimbenici rizika navode se porođajna masa <2,5 kg, nedonošenost, blizanačka trudnoća, te obiteljska anamneza, insuficijencija placente sa smanjenom sekrecijom HCG, niske vrijednosti majčinih estrogena, dijabetes majke, uključujući i gestacijski dijabetes (15-17). Hormoni imaju ključnu ulogu u obje faze spuštanja testisa, pa je za to nužna očuvana hipotalamo-hipofizno-testikularna osovina (18). Stoga malfor-

#### POSLEDICE NELIJEČENOG KRIPTORHIZMA

##### NEPLODOST

Muškarci s anamnezom nespuštenog testisa imaju veći rizik pojave neplodnosti u odrasloj dobi s manjim brojem spermija i slabijom kvalitetom sperme od muškaraca s normalno spušenim testisima (22). Povezanost je još očitija kada se proučavaju podatci muškaraca s azoospermijom. Oko 10% neplodnih muškaraca imaju anamnezu nespuštenih testisa i orhidopeksije (23, 24). Muškarci s obostrano nespuštenim testisima imaju 6 puta veći rizik od neplodnosti u usporedbi s muškarcima koji imaju jednostrano nespuštene testise i u usporedbi s općom populacijom (25, 26). Učestalost azoospermije u muškaraca s jednostrano nespuštenim testisima je 13%. Neliječeni muškarci s obostrano nespuštenim testisima će u 98% slučajeva razviti azoospermiju, dok će nakon orhidopeksije više od 20% njih postići normalan broj spermija (27, 28). Rizik od azoospermije se smanjuje na 32% kod bolesnika liječenih hormonima i na 46% u muškaraca podvrgnutih orhidopeksiji u dječjoj dobi (9).

##### MALIGNOST

Uzrok pojave maligne bolesti testisa je nepoznat, ali klinički i epidemiološki podatci upućuju da muškarci s nespuštenim testisima imaju veću vjerojatnost nastanka tumora zametnih stanica testisa koja iznosi 1:2000 i povećana je u odnosu na opću populaciju 3,5-17,1 puta (2). Poznato je da maligna bolest testisa potječe iz stanica karcinoma in situ (CIS) koji predstavlja prekursor seminomskih i neseminomskih tumora zametnih stanica. Stanice CIS-a nastaju iz gonocita koji tijekom minipuberteta nisu prošli pretvorbu u spermatoгонije ili prošli proces apoptoze. Potvrda ovoj tvrdnji je da stanice CIS svojom građom i brojnim imunohistokemijskim obilježjima podsjećaju na gonocite (29).

U muškaraca s jednostrano nespuštenim testisima maligna bolest se razvija uglavnom na nespuštenom testisu, premda su maligne alteracije pronađene i na suprotnom spušenom testisu u oko 20% slučajeva (30). Rizik pojave

maligne bolesti ovisi o smještaju testisa i veći je 5 puta u testisima smještenim u trbuhu nego kod testisa smještenim u preponskom kanalu. Čimbenik važan za učestalost pojave maligne bolesti je dob u kojoj je izvršena orhidopeksija. Rizik pojave maligne bolesti testisa u dječaka koji su operirani nakon 12. godine iznosi 5%, za razliku dječaka operiranih prije 12. godine kod kojih je rizik pojave maligne bolesti testisa 2% (31).

## DIJAGNOZA NESPUŠTENIH TESTISA

### KLINIČKI PREGLED

Predstavlja osnovu dijagnostike nespuštenih testisa, značajno ovisi o iskustvu kliničara i poznavanju njihove podjele (Slika 3). Klinički pregled uključuje vizualni pregled skrotuma i pregled djeteta dok leži na leđima i ako je moguće u stojećem položaju. Asimetrični ili hipoplastični skrotum ukazuje na jednostrano ili obostrano nespušteni testis. Jednostrano nepalpabilni testis i povećani suprotni testis, posebno nakon početka puberteta može ukazivati na atrofiju testisa ili njegov nedostatak. Kako bi ja-

sno razlikovali nespušteni od mobilnog testisa treba isključiti refleks kremastera što se postiže tako da ispitivač svojom nedominantnom rukom pritisne područje iznad pubične kosti prije dodirivanja skrotuma dominantnom rukom. U slučaju da se testis ne nalazi u skrotumu već u preponskom kanalu pokušava ga se pokretima mužnje spustiti u skrotum gdje nakon popuštanja pritiska dominantne ruke treba i ostati, dok u slučaju da se testis vraća u ingvinalni kanal znači da se radi o kliču testisu. Prilikom kliničkog pregleda pozornost treba obratiti na područje bedara, međice i spolnog uda kako bi isključio ektopični testis, te obratiti pozornost na postojanje preponske kile.

### DOPUNA KLINIČKOM PREGLEDU

Kao dopuna kliničkom pregledu kod nepalpabilnih testisa koristiti se pregled ultrazvukom i magnetskom rezonancom. Te metode omogućuju prikazati testis, te odrediti njegov položaj, veličinu i strukturu parenhima. U određenim slučajevima u dijagnostici nepalpabilnih testisa sve više se primjenjuje laparoskopija (32).

Laboratorijska dijagnostika nije uobičajen postupak u dijagnostici nespuštenih testisa i primjenjuje se kod muške novorođenčadi s obostrano nespuštenim testisima kod koje treba isključiti ženski kariotip i s njim udruženi adrenogenitalni sindrom. U djece s obostrano nespuštenim testisima, a u kojih je isključen ženski kariotip treba učiniti endokrinološki pregled, kako bi se isključili drugi mogući sindromi, a testom stimulacije s humanim korionskim gonadotropinom (hCG) utvrditi postojanje tkiva koje luči testosteron. Tako se kod povišenih serumskih vrijednosti gonadotropina, nemjerljivih serumskih vrijednosti Mülerovog inhibirajućeg hormona, i negativnog stimulirajućeg testa s hCG može zaključiti da je riječ o anorhiji (33). Konačni dokaz anorhije postavlja se kirurškom eksploracijom.

### INDIKACIJE ZA LIJEČENJE

Indikacije za hormonsko ili kirurško liječenje kriptorhizma su slijedeće:

- sprečavanje neplodnosti i pospješnje plodnosti;
- olakšavanje samopregleda testisa i ranog otkrivanja tumora testisa;
- liječenje udružene preponske kile;
- sprečavanje torzije testisa;
- sprečavanje ozljede testisa o pubičnu kost;
- psihološki efekti praznog skrotuma;
- kozmetički razlozi.

### LIJEČENJE

Liječenje nespuštenih testisa može biti hormonsko, kirurško ili kombinacija oba ova postupka, a uspjeh liječenja uvelike ovisi o smještaju testisa u vrijeme postavljanja dijagnoze i dobi bolesnika u kojoj je liječenje započeto. Nove spoznaje govore da dječake s nespuštenim testisima ne treba liječiti u prvih šest mjeseci života već ih treba nadzirati i sačekati spontano spuštanje testisa u skrotum što se očekivano događa u 2/3 slučajeva. To potvrđuju i epidemiološki podaci koji kažu da je učestalost nespuštenih testisa u novorođenčadi oko 3%, a kod dječaka

u dobi od 6 mjeseci oko 1% i takva ostaje do kraja prve godine života. Ukoliko ne dođe do spontanog spuštanja testisa treba se razmotriti mogućnost hormonskog liječenja. Hormonsko liječenje temelji se na upotrebi dva hormona i to hCG i gonadotropnog releasing hormona (GnRH), samostalno ili u kombinaciji (34). Oni svojim djelovanjem potiču Leydigove stanice na lučenje testosterona i na taj način, oponašajući fiziološki mehanizam u mini pubertetu, uzrokuju spuštanje testisa u skrotum i pretvorbu gonocita u spermatogonije što bi trebalo poboljšati buduću plodnost. Još uvijek postoje suprotna mišljenja oko upotrebe hormona u liječenju nespuštenih testisa, a pristaše ovog oblika liječenja primjenjuju ga kao metodu prvog izbora.

Uspješnost spuštanja testisa u skrotum s GnRH također značajno varira u kontroliranim studijama (od 0% do 78%). U usporednim randomiziranim dvostrukim slijepim studijama klinički uspjeh je primijećen u 6% dječaka liječenih s hCG i u 19% dječaka liječenih s GnRH (35). U meta analizi 33 randomizirane studije sa 3282 dječaka s 4524 nespuštena testisa stopa uspješnosti je bila 19% kod liječenih s hCG i 21% kod dječaka liječenih s GnRH, dok je placebo imao uspješnost u 4% slučajeva (34).

Istraživanja zdravih štakora i onih s nespuštenim testisima jasno govore da liječenje s hCG ima negativan učinak na zametne stanice, a sličan učinak je zamijećen i kod liječenih dječaka, a hoće li ovo liječenje potaknuti sazrijevanje zametnih stanica i dovesti do boljeg fertiliteta u odrasloj dobi ostaje nejasno (36).

S obzirom na epidemiološke podatke o aspermiji kod muškaraca s nespuštenim testisima, malom postotku uspješnosti hormonskog liječenja u spuštanju testisa u skrotum, i njegovu potencijalnu štetnost na zametne stanice testisa ostaje upitno da li koristiti hormonsko liječenje kao metodu prvog izbora kod svakog nespuštenog testisa ili samo kod obostranih visoko retiniranih testisa kod kojih je stupanj poremećenosti spermatogeneze veći. Ako se hormonskim liječenjem testis ne uspije spustiti u skrotum indicirana je kirurška terapija orhidopeksijom.

Kirurško liječenje temelji se na orhidopeksiji koja predstavlja standardni zahvat za liječenje nespuštenih testisa. Ona bi se trebala izvoditi kao dopuna hormonskom liječenju u slučaju njezinog neuspjeha ili kao prva metoda u slučaju da se prethodno nismo odlučili za hormonsko liječenje. Kirurško liječenje, za razliku od hormonskog liječenja, ne potiče pretvorbu gonocita u spermatogonije, već spuštanjem testisa u skrotum sprečava nepovoljan utjecaj povišene tjelesne temperature na zametne stanice nespuštenog testisa koje zbog toga nakon šestog mjeseca života podliježu pojačanoj apoptozi te se do kraja prve godine njihov broj smanjuje do razina koje u odrasloj dobi mogu biti uzrokom neplodnosti. Zbog toga se danas prihvaćaju stavovi koji predlažu provođenje kirurškog liječenja nespuštenih testisa do kraja prve godine djetetovog života.

Brojna istraživanja upućuju da orhidopeksija, ako se izvede u relativno ranoj dobi može očuvati spermatogenezu i plodnost u štakora s eksperimentalno izazvanim kriptorhizmom (37). S druge strane nije zamijećen oporavak plodnosti ako je orhidopeksija napravljena u odrasloj dobi štakora sa spontanom ili eksperimentalno izazvanom poremećajem spuštanja testisa (38, 39).

Kod nespuštenih testisa koji su dijagnosticirani nakon prve godine prvi izbor liječenja je kirurški kao i u slučajevima ektopije testisa, istovremeno prisutne preponske kile, nakon prethodne operacije u preponskoj regiji, i nakon recidiva nespuštenih testisa. Preporuke za liječenje postpubertalnih muškaraca s dijagnozom nespuštenih testisa temelje se na rizicima pojave maligne bolesti testisa kao i na rizicima vezanim uz upotrebu anestezije (40).

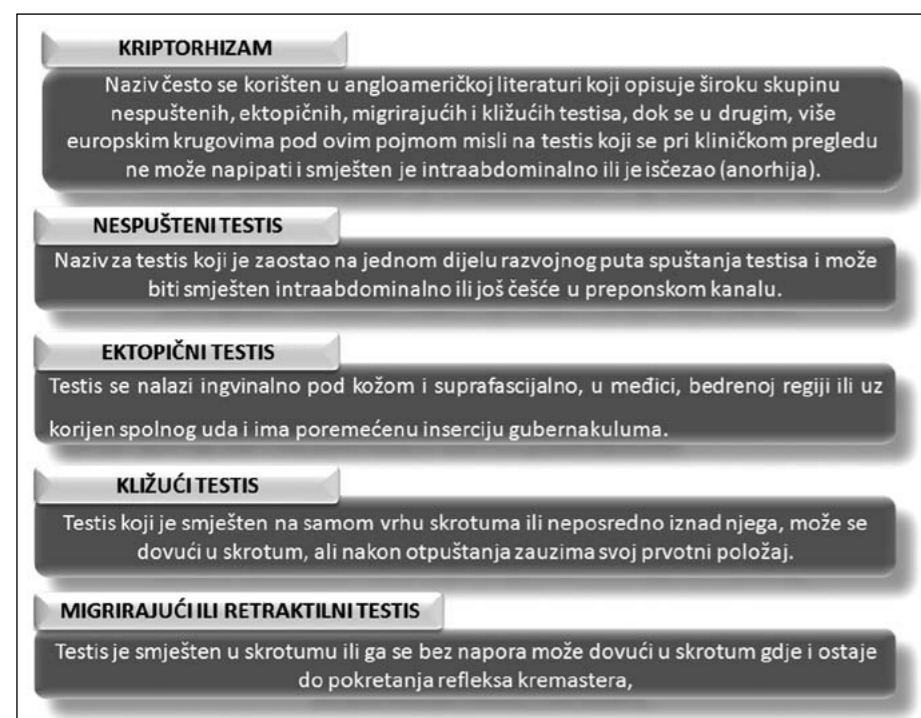
Važno je napomenuti da se hormonskim i/ili operacijskim načinom liječenja samo donekle može očuvati ili poboljšati plodnost muškaraca s problemom nespuštenih testisa dok drugi aspekt poremećaja nespuštenih testisa, a to je rizik pojave maligne bolesti testisa u tih muškaraca ostaje nepromijenjen tijekom čitavog života. On je u odnosu na zdravu populaciju povećan i u dječaka koji su operirani prije 12. godine iznosi 2%, a u dječaka

operiranih nakon 12. godine iznosi 2% (31). Ovo je svakako važan podatak koji nam govori o potrebi stalnog praćenja i važnosti samopregleda muškaraca koji su operirani zbog nespuštenih testisa.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa. Authors declare no conflict of interest.

### LITERATURA

1. Virtanen HE, Cortes D, Rajpert-De Meyts E, Ritzen EM, Nordenskjöld A, Skakkebaek NE et al. Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism. *Acta Paediatr.* 2007; 96 (5): 622-7.
2. Pinczowski D, McLaughlin JK, Lackgren G, Adami HO, Persson I. Occurrence of testicular cancer in patients operated on for cryptorchidism and inguinal hernia. *The Journal of urology.* 1991; 146 (5): 1291-4.
3. Hadziselimovic F, Herzog B. Importance of Early Postnatal Germ Cell Maturation for Fertility of Cryptorchid Males. *Hormone Research in Paediatrics.* 2001; 55 (1): 6-10.
4. Wilhelm D, Koopman P. The makings of maleness: towards an integrated view of male sexual development. *Nat Rev Genet.* 2006; 7 (8): 620-31.
5. Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. Anatomical and Functional Aspects of Testicular Descent and Cryptorchidism. *Endocrine Reviews.* 1997; 18 (2): 259-80.
6. Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocr Rev.* 1997; 18 (2): 259-80.
7. de Rooij DG. Stem cells in the testis. *Int J Exp Pathol.* 1998; 79 (2): 67-80.
8. Hadziselimovic F, Zivkovic D, Bica DT, Emmons LR. The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism. *The Journal of urology.* 2005; 174 (4 Pt 2):1536-9; discussion 8-9. *Epub 2005/09/09.*
9. Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet.* 2001; 358 (9288): 1156-7.
10. Todoric D, Durdev MG, Tandara M, Capkun V, Juric I, Biocic M et al. Influence of open testicular biopsy in prepubertal rats on rats' adulthood fertility with correlation to serum levels of inhibin B and follicle stimulating hormone. *J Pediatr Urol.* 2014; 2 (14): 129-6.
11. Giwercman A, Grindsted J, Hansen B, Jensen OM, Skakkebaek NE. Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study. *The Journal of urology.* 1987; 138 (5): 1214-6.



Slika 3. Kliničko razlikovanje nespuštenih testisa. Definicije pojmova važnih za kliničko razlikovanje nespuštenih testisa i odluke o potrebi liječenja.

12. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM, 3rd, Blythe B, Duckett JW. Histologic maldevelopment of unilaterally cryptorchid testes and their descended partners. *Eur J Pediatr.* 1993; 152 (2): 11-4.
13. Giwerman A, Muller J, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the undescended testis. *Semin Urol.* 1988; 6 (2): 110-9.
14. Main KM, Jensen RB, Asklund C, Hoi-Hansen CE, Skakkebaek NE. Low Birth Weight and Male Reproductive Function. *Hormone Research in Paediatrics.* 2006; 65 (3): 116-22.
15. Elert A, Jahn K, Heidenreich A, Hofmann R. (The familial undescended testis). *Klin Padiatr.* 2003; 215 (1): 40-5.
16. Virtanen HE, Tapanainen AE, Kaleva MM, Suomi AM, Main KM, Skakkebaek NE et al. Mild gestational diabetes as a risk factor for congenital cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (12): 4862-5.
17. McGlynn KA, Graubard BI, Nam JM, Stanczyk FZ, Longnecker MP, Klebanoff MA. Maternal hormone levels and risk of cryptorchidism among populations at high and low risk of testicular germ cell tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14 (7): 1732-7.
18. Kaleva M, Toppari J. Genetics and hormones in testicular descent. *Hormones.* 2003; 2 (4): 211-6.
19. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, Jorgensen N, Rajpert-De Meyts E, Thorsson AV et al. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr.* 2007; 96 (5): 611-6.
20. Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, Selice R, Zuccarello D, Cazzadore C et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. *Clin Endocrinol.* 2006; 65 (5): 606-10.
21. Sharpe RM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006; 20 (1): 91-110.
22. Kogan SJ. Fertility in cryptorchidism. An overview in 1987. *Eur J Pediatr.* 1987; 146 (2): 21-4.
23. Grasso M, Buonaguidi A, Lania C, Bergamaschi F, Castelli M, Rigatti P. Postpubertal cryptorchidism: review and evaluation of the fertility. *European urology.* 1991; 20 (2): 126-8.
24. Pogorelic Z, Juric I, Biocic M, Furlan D, Budimir D, Todoric J et al. Management of testicular rupture after blunt trauma in children. *Pediatric surgery international.* 2011; 27 (8): 885-9.
25. Lee PA. Fertility after cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. *Urology.* 2005; 66 (2): 427-31.
26. Mestrovic J, Drmic-Hofman I, Pogorelic Z, Vilovic K, Supe-Domic D, Seselja-Perisin A et al. Beneficial effect of nifedipine on testicular torsion-detorsion injury in rats. *Urology.* 2014; 84 (5): 1194-8.
27. Mathers MJ, Sperling H, Rübhen H, Roth S. The Undescended Testis: Diagnosis, Treatment and Long-Term Sequelae. *Dtsch Arztebl International.* 2009; 106 (33): 527-32.
28. Mestrovic J, Biocic M, Pogorelic Z, Furlan D, Druzijanic N, Todoric D et al. Differentiation of inflammatory from non-inflammatory causes of acute scrotum using relatively simple laboratory tests: prospective study. *J Pediatr Urol.* 2013; 9 (3): 313-7.
29. Biermann K. (Carcinoma in situ of the testis: predisposition, evolution and early detection). *Pathologie.* 2011; 2: 232-6.
30. DC M. Malignancy in the cryptorchid testis. *The Urologic clinics of North America.* 1982; 9: 371-6.
31. Hadziselimovic F, Herzog B. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue after successful orchiopexy markedly improves the chance of fertility later in life. *The Journal of urology.* Epub 1997/09/01: 1997; 158 (3 Pt 2): 1193-5.
32. Mehendale VG, Shenoy SN, Shah RS, Chaudhari NC, Mehendale AV. Laparoscopic management of impalpable undescended testes: 20 years' experience. *J Minim Access Surg.* 2013; 9 (4): 149-53.
33. Lee MM, Donahoe PK, Silverman BL, Hasegawa T, Hasegawa Y, Gustafson ML et al. Measurements of serum mullerian inhibiting substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads. *N Engl J Med.* 1997; 336 (21): 1480-6.
34. Pyorala S, Huttunen NP, Uhari M. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80 (9): 2795-9.
35. Rajfer J, Handelsman DJ, Swerdloff RS, Hurwitz R, Kaplan H, Vandergast T et al. Hormonal therapy of cryptorchidism. A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med.* 1986; 314 (8): 466-70.
36. Bergh A, Soder O. Studies of cryptorchidism in experimental animal models. *Acta Paediatr.* 2007; 96 (5): 617-21.
37. Jegou B, Peake RA, Irby DC, de Kretser DM. Effects of the induction of experimental cryptorchidism and subsequent orchidopexy on testicular function in immature rats. *Biol Reprod.* 1984; 30 (1): 179-87.
38. Lugg JA, Penson DF, Sadeghi F, Petrie B, Freedman AL, Gonzalez-Cadavid NF et al. Prevention of seminiferous tubular atrophy in a naturally cryptorchid rat model by early surgical intervention. *J Androl.* 1996; 17 (6): 726-32.
39. Monet-Kuntz C, Barenton B, Locatelli A, Fontaine I, Perreau C, Hochereau-de Reviers MT. Effects of experimental cryptorchidism and subsequent orchidopexy on seminiferous tubule functions in the lamb. *J Androl.* 1987; 8 (3): 148-54.
40. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356 (18): 1835-41.

## Summary

### UPDATE ON MANAGEMENT OF UNDESCENDED TESTES

D. Todoric, L. Stanišić, J. Meštrović, I. Jurić, Z. Pogorelic, K.P. Milunović, T. Šušnjar, J. Todoric, D. Furlan, D. Budimir

*Objective: The late descent of a testicle into the scrotum can cause infertility in later life, even in boys who are treated early on time and with an appropriate method, which leads to an increased risk of testicular malignancy regardless of the implemented treatment procedure. Today's experience suggests that the treatment for undescended testes are generally delayed, hormonal and surgical treatment, as complementary methods of treatment in everyday practice are rarely used, problems of malignant disease development is under-emphasised and clinically poorly monitored.*

*Methods: Selective literature search in PubMed from the last 10 years based on the keywords: "cryptorchidism", "maldescensus testis", "etiology of undescended testes", "treatment of undescended testicles", "testicular cancer".*

*Results and conclusions: Undescended testicles are the most common genital disorders in boys. Every newborn with the problem of undescended testes should be monitored until their sixth month of life, and then if the problem still persists, hormonal treatment and/or operating have to be considered with treatment being completed by one year of age. The success of the treatment depends of the testis position and time when the treatment will be completed. Successful treatment of undescended testicles until the age of twelve does not reduce the risk of malignancy, but facilitates clinical examination of the testicles.*

Descriptors: CRYPTORCHIDISM, TREATMENT, MALIGNANT DISEASE OF THE TESTES, INFERTILITY

*Primljeno/Received: 16. 3. 2015.*

*Prihvaćeno/Accepted: 27. 3. 2015.*