ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ – ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ - ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ – ΤΙΤΛΟΣ:

Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΚΡΥΨΟΡΧΙΑΣ ΠΟΥ ΕΧΕΙ ΔΙΟΡΘΩΘΕΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΑ ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΟ ΖΩΗ: ΜΙΑ ΜΕΤΑ – ΑΝΑΛΥΣΗ

Μαρία Φλώρου

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:
Ντζάνη Ευαγγελία, Καθηγήτρια - Εργαστήριο Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία – Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής και Ψυχικής Υγείας

Ιωάννινα, Μάιος 2022

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ – ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ - ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ – ΤΙΤΛΟΣ:

Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΚΡΥΨΟΡΧΙΑΣ ΠΟΥ ΕΧΕΙ ΔΙΟΡΘΩΘΕΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΑ ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΟ ΖΩΗ: ΜΙΑ ΜΕΤΑ – ΑΝΑΛΥΣΗ

Μαρία Φλώρου

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:
Ντζάνη Ευαγγελία, Καθηγήτρια - Εργαστήριο Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία – Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής και Ψυχικής Υγείας

Ιωάννινα, Μάιος 2022

«Η έγκριση της Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Μαρία Φλώρου, Αριθμός Μητρώου: 129

Τίτλος: «Η συσχέτιση της συγγενούς κρυψορχίας που έχει διορθωθεί χειρουργικά μέχρι την εφηβεία με την εμφάνιση καρκίνου των όρχεων στην ενήλικο ζωή : Μια Μετα – ανάλυση»

Ημερομηνία παρουσίασης: 16.05.2022

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ:

Ντζάνη Ευαγγελία, Καθηγήτρια - Εργαστήριο Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία – Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής και Ψυχικής Υγείας

ΜΕΛΗ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Τσιλίδης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής - Εργαστήριο Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία

Σιώμου Αικατερίνη, Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδιατρική Νεφρολογία

Πρόλογος

Ο καρκίνος στους όρχεις είναι η συχνότερη κακοήθεια που απαντάται στους εφήβους και στους νέους άνδρες από 20 έως 45 ετών στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες. Η αιτιολογία του θεωρείται πολυπαραγοντική, αλλά η συγγενής κρυψορχία αποτελεί τον πλέον καθιερωμένο παράγοντα κινδύνου. Ιστορικά, η σύνδεση της συγγενούς κρυψορχίας με τον καρκίνο στους όρχεις διατυπώθηκε πρώτη φορά στις αρχές του 18ου αιώνα, και από τότε ακολούθησαν πολλές έρευνες που επιβεβαίωσαν αυτήν την υπόθεση.
Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει αξιοσημείωτη μεταβλητότητα στους σημειακούς εκτιμητές στη διεθνή βιβλιογραφία, που εκφράζουν την συσχέτιση των δύο αυτών κλινικών καταστάσεων. Η παρούσα διπλωματική εργασία αξιολογώντας τα πιο πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα, διερευνά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των όρχεων σε ενήλικες με ιστορικό συγγενούς κρυψορχίας, που έχει διορθωθεί χειρουργικά μέχρι και την εφηβεία.

Η διπλωματική εργασία αποτελείται από δύο μέρη:
1. Το γενικό μέρος που περιλαμβάνει: την ανατομία της βουβωνικής περιοχής και του όρχι, την εμβρυολογία της καθόδου των όρχεων και τη φυσιολογία του οργάνου, την αιτιοπαθογένεια, τη θεραπεία και τις επιπλοκές της συγγενούς κρυψορχίας, καθώς και τη ταξινόμηση, την επιδημιολογία, την κλινική εικόνα και τη θεραπεία για τον καρκίνο των όρχεων. Τέλος, στο γενικό μέρος σχολιάζεται ο ορισμός και η πρακτική των αρχών της τεκμηριωμένης Ιατρικής και πώς αυτή εφαρμόζεται στην παρούσα ερευνητική υπόθεση.
2. Το ειδικό μέρος που περιλαμβάνει: το υλικό, το πρωτόκολλο και τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκαν στην εκπόνηση της μελέτης, την στατιστική ανάλυση και τα αποτελέσματα, τη συζήτηση σε σχέση με τη διεθνή βιβλιογραφία, τους περιορισμούς της εν λόγω μελέτης, την περίληψη στην ελληνική και την αγγλική γλώσσα και τη βιβλιογραφία.

Επειδή η επίπτωση του καρκίνου των όρχεων έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία πενήντα χρόνια, ελπίζουμε η παρούσα μετα-ανάλυση με τη σύνοψη των πιο πρόσφατων επιδημιολογικών δεδομένων να παρέχει ένα ακόμα εργαλείο στους κλινικούς ιατρούς που παρακολουθούν και συμβουλεύουν αυτούς στους ασθενείς.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΡΟΣ Ι – ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1
Η ανατομία της βουβωνικής περιοχής και του όρχι…….....10
1.1 Η ανατομία του βουβωνικού πόρου……10
1.1.1 Το επιπολής και εν τω βάθει στόμιο του βουβωνικού πόρου……..10
1.1.2 Ο σπερματικός τόνος……11
1.1.3 Τα περιβλήματα του σπερματικού τόνου……11
1.2 Η ανατομία του όρχι και του οσχέου……12
1.2.1 Όρχεις…….....…12
1.2.2 Επιδιδυμίδα……12
1.2.3 Περιβλήματα του όρχι και της επιδιδυμίδας……...12
1.2.4 Το όσχεο…….....13
1.3 Τα κύτταρα Sertoli και τα κύτταρα Leydig……...14
1.3.1 Τα κύτταρα Sertoli……..14
1.3.2 Τα κύτταρα Leydig…….....14

Κεφάλαιο 2
Η εμβρυολογία της καθόδου των όρχεων……16
2.1 Το αδιαφοροποίητο στάδιο της φυλετικής ανάπτυξης……..16
2.2 Το πρώτο ή ενδοκοιλιακό στάδιο της καθόδου των όρχεων……16
2.3 Το δεύτερο ή οσχεοβουβωνικό στάδιο της καθόδου των όρχεων……..17
2.3.1 Η παύση μεταξύ 15ης και 25ης εμβρυϊκής εβδομάδας……17
2.3.2 Το δεύτερο ή οσχεοβουβωνικό στάδιο της καθόδου……17

Κεφάλαιο 3
Συγγενής κρυψορχία……19
3.1 Η επίπτωση της συγγενούς κρυψορχίας και η επίδρασή της στα γεννητικά κύτταρα……19
3.1.1 Αιτιοπαθογένεια……...19
3.1.2 Επίπτωση και επίδραση στα γεννητικά κύτταρα……...20
3.2 Διάγνωση της συγγενούς κρυψορχίας……..21
3.3 Επιπλοκές της συγγενούς κρυψορχίας……22
3.4 Θεραπεία της συγγενούς κρυψορχίας……..22
3.5 Προγραμματισμός ορχεοπηξίας……22
3.6 Αποτελέσματα ορχεοπηξίας……..23

Κεφάλαιο 4
Καρκίνος στους όρχεις……24
4.1 Συχνότητα και ταξινόμηση……...24
4.2 Αιτιολογία……25
4.3 Κλινική εικόνα…….....26
4.4 Διάγνωση και σταδιοποίηση……26
4.5 Θεραπεία…….....26
4.6 Αποτελέσματα……27

Κεφάλαιο 5

Η επιστήμη της επιδημιολογίας και η ιατρική βασισμένη στα τεκμήρια……28
5.1 Ορισμός της Επιδημιολογίας……..……..28
5.2 Είδη επιδημιολογικών μελετών……..……..28
5.3 Ιατρική βασισμένη στα τεκμήρια – Ορισμός…….....30
5.4 Πρακτική εφαρμογή της τεκμηριωμένης Ιατρικής…….....30
5.5 Η τεκμηριωμένη ιατρική στην παρούσα ερευνητική υπόθεση……....33

ΜΕΡΟΣ ΙΙ – ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 6

Σχεδιασμός της μελέτης……..……..…..…36
6.1 Σκοπός της μελέτης…….....36
6.2 Υλικό – Μέθοδος…….....36
6.2.1 Αναζήτηση στη βιβλιογραφία…….....36
6.2.2 Εξαγωγή δεδομένων……..36
6.2.3 Μέθοδος στατιστικής ανάλυσης…….....38

Κεφάλαιο 7

Αποτελέσματα συζήτηση…….....40
7.1 Επιλογή μελετών…….....40
7.2 Αποτελέσματα μετα – ανάλυσης……..41
7.3 Σύγκριση με την υπάρχουσα βιβλιογραφία……42
7.4 Συζήτηση……43
7.5 Περιορισμοί……..…45
7.6 Συμπεράσματα……46

Περίληψη……47

Abstract…….....48

Βιβλιογραφία……49

ΜΕΡΟΣ Ι
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1
Η ανατομία της βουβωνικής περιοχής και του όρχι

1.1 Η ανατομία του βουβωνικού πόρου

Ο βουβωνικός πόρος αποτελεί μια λοξή σχισμή μήκους από 4 – 23 χιλ. στα νεογνά και στα βρέφη και μέχρι 40 – 50 χιλ. στους έφηβους και στους ενήλικες. Σχηματίζεται μεταξύ των πλάγιων κοιλιακών μυών, στο κατώτερο τμήμα του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος και έχει σχήμα τετράπλευρης πυραμίδας, καθώς έχει δύο τοιχώματα (πρόσθιο και οπίσθιο), έδαφος και οροφή.

Το πρόσθιο τοίχωμα του βουβωνικού πόρου σχηματίζεται από την απονεύρωση του έξω λοξού κοιλιακού μυός. Το οπίσθιο τοίχωμα του βουβωνικού πόρου σχηματίζεται από την εγκάρσια περιτονία και ενισχύεται από τον κοινό καταφυτικό τένοντα, δηλαδή την κοινή κατάφυση του έσω λοξού κοιλιακού μυός με τον εγκάρσιο κοιλιακό μυ. Το έδαφος του βουβωνικού πόρου σχηματίζεται από το βουβωνικό σύνδεσμο και τον ανεστραμμένο βουβωνικό σύνδεσμο. Τέλος, η οροφή του σχηματίζεται από το κάτω χείλος του εγκάρσιου κοιλιακού μυός [1, 2].

1.1.1 Το επιπολής και το εν τω βάθει στόμιο του βουβωνικού πόρου

Το επιπολής ή υποδερμάτιο στόμιο του βουβωνικού πόρου είναι μια τριγωνική σχισμή στην απονεύρωση του έξω λοξού κοιλιακού μυός. Η βάση αυτού του τριγώνου σχηματίζεται από την ηβική ακρολοφία. Το στόμιο περιβάλλεται από ινώδεις δεσμίδες της απονεύρωσης του έξω λοξού που σχηματίζουν τον έξω στύλο, τον έσω στύλο και τις μεσοστύλιες ίνες.

Από το επιπολής στόμιο αναδύονται ο σπερματικός τόνος στους άνδρες και ο στρογγύλος σύνδεσμος της μήτρας με λεμφαγγεία στις γυναίκες. Επιπλέον, διέρχεται το λαγονοβουβωνικό νεύρο για να παρέχει αισθητική νεύρωση στο δέρμα της άνω, έσω επιφάνειας του σύστοιχου μηρού. Το επιπολής βουβωνικό στόμιο μπορεί να ψηλαφηθεί ακριβώς πάνω και επί τα εκτός του ηβικού φύματος.

Το εν τω βάθει ή κοιλιακό στόμιο σχηματίζεται από την εγκόλπωση της εγκάρσιας περιτονίας, αντιστοιχεί στη μεσότητα του βουβωνικού συνδέσμου και βρίσκεται επί τα εκτός της κάτω επιγάστριας αρτηρίας. Στους ενήλικες, το εν τω βάθει βουβωνικό στόμιο ανευρίσκεται 2-3 εκατοστά κεφαλικά από τη μεσότητα του βουβωνικού συνδέσμου. [2, 3]

1.1.2 Ο σπερματικός τόνος

Ο σπερματικός τόνος εκτείνεται από το εν τω βάθει βουβωνικό στόμιο, επί τα εκτός της κάτω επιγάστριας αρτηρίας, μέχρι το οπίσθιο τοίχωμα του όρχι και την κεφαλή της επιδιδυμίδας. Αποτελείται από τον σπερματικό πόρο, τα συνοδά του αγγεία, λεμφαγγεία και νεύρα καθώς και τα περιβλήματά του.

Πιο συγκεκριμένα, **ο σπερματικός πόρος** αποτελεί συνέχεια του πόρου της επιδιδυμίδας και μεταφέρει το σπέρμα στην προστατική μοίρα της ανδρικής ουρήθρας, με τη βοήθεια περισταλτικών κυμάτων. **Οι αρτηρίες του σπερματικού τόνου** είναι οι εξής: η έσω σπερματική ή ορχική αρτηρία που εκφύεται απευθείας από την κοιλιακή αορτή και δίνει ορχικό κι επιδιδυμικό κλάδο, καθώς αποτελεί την κύρια αρτηρία αιμάτωσής τους. Η εκφορητική αρτηρία ή η αρτηρία του σπερματικού πόρου που είναι κλάδος της κάτω κυστικής αρτηρίας και αναστομώνεται με την ορχική αρτηρία, καθώς και η κρεμαστήρια αρτηρία που εκφύεται από την κάτω επιγάστρια αρτηρία, αιματώνει τον κρεμαστήρα μυ και τα περιβλήματα του σπερματικού τόνου και αναστομώνεται επίσης με την ορχική αρτηρία**. Δέκα έως δώδεκα φλέβες** εκφύονται από την οπίσθια επιφάνεια του όρχι, αναστομώνονται σχηματίζοντας το σπερματικό πλέγμα, περιβάλλουν τον σπερματικό πόρο και τις αρτηρίες του σπερματικού τόνου κι έπειτα παροχετεύουν στην ορχική φλέβα. **Τα λεμφικά αγγεία** του όρχι πορεύονται διαμέσου του σπερματικού τόνου κι εκβάλλουν σε οσφυϊκούς και προαορτικούς λεμφαδένες, που βρίσκονται ανάμεσα από την κοινή λαγόνιο φλέβα και την νεφρική φλέβα. Τέλος, **τα νεύρα του σπερματικού τόνου** αποτελούν: οι συμπαθητικές ίνες που συνοδεύουν τις αρτηρίες του τόνου, οι συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές ίνες από το κάτω υπογάστριο νευρικό πλέγμα που συνοδεύουν τον σπερματικό πόρο, ο γεννητικός κλάδος του μηρογεννητικού νεύρου που νευρώνει τον κρεμαστήρα μυ και το λαγονοβουβωνικό νεύρο που εισέρχεται στο βουβωνικό πόρο, έπειτα βγαίνει από το έξω στόμιο, για να παρέχει νεύρωση στη βάση του πέους και στο όσχεο [3, 4].

1.1.3 Τα περιβλήματα του σπερματικού τόνου

Τα περιβλήματα του σπερματικού τόνου αποτελούν τρεις χιτώνες, που βρίσκονται σε ανατομική συνέχεια με τις περιτονίες των μυών του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος.

1. Η **έξω σπερματική περιτονία** αποτελεί τον εξωτερικό χιτώνα του τόνου και σχηματίζεται από ίνες του έξω λοξού κοιλιακού μυός καθώς η ελυτροπεριτοναϊκή πτυχή διέρχεται από το έξω βουβωνικό στόμιο [3].

2. Ο **κρεμαστήρας μυς και η συνοδός κρεμαστήρια περιτονία**, αποτελούν τον ενδιάμεσο χιτώνα του τόνου και βρίσκονται σε ανατομική συνέχεια με τον έσω λοξό

κοιλιακό μυ. Ο κρεμαστήρας μυς παραδοσιακά θεωρούνταν ότι προέρχεται από ίνες του έσω λοξού κοιλιακού μυός, τις οποίες συμπαρασύρει η ελυτροπεριτοναϊκή πτυχή καθώς κατέρχεται στο βουβωνικό πόρο μαζί με τις υπόλοιπες στοιβάδες του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος [5]. Ωστόσο, η θεωρία αυτή ότι ο κρεμαστήρας μυς προέρχεται από ίνες του έσω λοξού κοιλιακού μυ, αμφισβητήθηκε πρώτη φορά το 1969 με μελέτη στα θηλαστικά [6]. Ακολούθησαν πειραματικές μελέτες σε τρωκτικά κι έπειτα σε ανθρώπινα έμβρυα, που απέδειξαν ότι ο κρεμαστήρας μυς αναπτύσσεται εντός του οίακα κατά το οσχεοβουβωνικό στάδιο της καθόδου των όρχεων, με το κέντρο της μυογένεσης να είναι στο περιφερικό του άκρο και ανεξάρτητα από τους κοιλιακούς μύες [7-9].

3. **Η έσω σπερματική περιτονία**, το εσώτερο περίβλημα του σπερματικού τόνου, προέρχεται από την εγκάρσια περιτονία, καθώς η ελυτροπεριτοναϊκή πτυχή διέρχεται από το έσω βουβωνικό στόμιο [3].

1.2 Η ανατομία του όρχι και του οσχέου

1.2.1 Όρχεις

Το ζεύγος των γονάδων του άρρενος βρίσκονται μέσα στο όσχεο, στηριζόμενοι από τον σπερματικό τόνο σε ελαφρώς πλάγια θέση. Είναι όργανα ωοειδούς σχήματος, με συμπαγή, ελαστική σύσταση και διαστάσεις στον ενήλικα 4-5 εκ. σε μήκος και 3 εκ. σε διάμετρο. Κάθε όρχις έχει έναν άνω πόλο, έναν κάτω πόλο και δύο επιφάνειες, την έσω και την έξω επιφάνεια, που συνενώνονται στο πρόσθιο και στο οπίσθιο χείλος. Κάθε όρχις έχει δική του κάψα από ινώδη συνδετικό ιστό που λέγεται λευκός χιτώνας. Στον άνω πόλο προσκολλάται μια κυστική απόφυση που είναι εμβρυϊκό υπόλειμμα του παραμεσονεφρικού πόρου, γνωστή ως κύστη Morgani [10, 11].

1.2.2 Επιδιδυμίδα

Η επιδιδυμίδα έχει σχήμα μηνοειδές κι επικάθεται στον άνω πόλο και στο οπίσθιο χείλος κάθε όρχι. Διακρίνεται σε τρία τμήματα: την κεφαλή της επιδιδυμίδας που συνδέεται με τα απαγωγά σωληνάρια του όρχι, το σώμα και την ουρά της επιδιδυμίδας που μεταπίπτει στον σπερματικό πόρο. Η επιδιδυμίδα ανήκει στην εκφορητική οδό του όρχι και δομικά αποτελείται από τα λόβια της επιδιδυμίδας που σχηματίζουν την κεφαλή της καθώς και τον πολυέλικτο πόρο της επιδιδυμίδας που σχηματίζει το σώμα και την ουρά. Κάθε επιδιδυμίδα καλύπτεται από δική της κάψα από συνδετικό ιστό, που είναι διακριτή από την κάψα του λευκού χιτώνα του όρχι. Πλησίον της κεφαλής της επιδιδυμίδας, προσκολλάται η απόφυση της επιδιδυμίδας, που είναι εμβρυϊκό υπόλειμμα του μεσονεφρικού πόρου. Ουραία των απαγωγών

σωληναρίων του όρχι, μερικά μεσονεφρικά σωληνάρια μπορεί να παραμείνουν σαν ένα μικρό σώμα την παραδιδυμίδα [10, 12].

1.2.3 Περιβλήματα του όρχι και της επιδιδυμίδας

Τα περιβλήματα του όρχι και της επιδιδυμίδας αποτελούν συνέχεια των χιτώνων του σπερματικού τόνου. Το εξώτερο περίβλημα είναι η **έξω σπερματική περιτονία**, που προέρχεται από την περιτονία του έξω λοξού κοιλιακού μυός. Ακολουθεί επί τα εντός η **κρεμαστήρια περιτονία** και αμέσως υποκείμενα η **έσω σπερματική περιτονία** ή **κοινός ελυτροειδής χιτώνας** του όρχι. Το εσώτερο περίβλημα είναι ο ιδίως ελυτροειδής χιτώνας του όρχι. Αποτελεί τη συνέχεια της ελυτροπεριτοναϊκής πτυχής και όταν αυτή συγκλείεται μετά την κάθοδο των όρχεων, σχηματίζει ένα κλειστό ορώδες περίβλημα που καλύπτει τον όρχι και την επιδιδυμίδα. Ο **ιδίως ελυτροειδής χιτώνας** αποτελείται από δύο στοιβάδες: το περισπλάγχνιο πέταλο ή επιόρχιο και το τοιχωματικό πέταλο ή περιόρχιο. Μεταξύ των δύο πετάλων υπάρχει φυσιολογικά μικρή σχισμοειδής κοιλότητα με μικρή ποσότητα ορώδους υγρού, που διευκολύνει την κίνηση του όρχι εντός του όσχεου.

1.2.4 Το όσχεο

Το όσχεο αποτελεί έναν θύλακο όπου περιέχονται ο όρχις, η επιδιδυμίδα, το περιφερικότερο τμήμα του σπερματικού τόνου και τα περιβλήματά τους. Το **δέρμ**α και η **επιπολής περιτονία** συγκροτούν το τοίχωμα του όσχεου. Το λεπτό δέρμα του όσχεου αποτελεί συνέχεια του δέρματος της κοιλίας είναι σκουρόχρωμο, με πολλές πτυχές και φέρει σμηγματογόνους αδένες και τρίχες. Η επιπολής περιτονία ή υποδόριος ιστός στερείται λίπους, αποτελούμενος κυρίως από συνδετικό ιστό και λεία μυϊκά κύτταρα, και είναι γνωστός ως **δαρτός χιτώνας**.

Οι **αρτηρίες** που αιματώνουν το όσχεο αποτελούνται από περινεϊκούς κλάδους της έσω αιδοιικής αρτηρίας, έξω αιδοιικούς κλάδους της κοινής μηριαίας αρτηρίας και από κλάδους της κρεμαστήριας αρτηρίας, κλάδο της κάτω επιγάστριας αρτηρίας. Οι **οσχεϊκές φλέβες** συνοδεύουν τις παραπάνω αρτηρίες. Τα **λεμφαγγεία** του όσχεου αποχετεύουν στους επιπολής βουβωνικούς λεμφαδένες. Τέλος, η **νεύρωση** του οσχέου γίνεται κατά κύριο λόγο από το γεννητικό κλάδο του μηρογεννητικού νεύρου, που νευρώνει τον κρεμαστήρα μυ, καθώς και από οσχεϊκούς κλάδους του λαγονοβουβωνικού νεύρου, από περινεϊκούς κλάδους του αιδοιικού νεύρου και από κλάδους του οπίσθιου μηριαίου δερματικού νεύρου [10,12]

1.3 Τα κύτταρα Sertoli και τα κύτταρα Leydig

Ο λευκός χιτώνας του όρχι αποστέλλει πολυάριθμα διαφραγμάτια στο εσωτερικό του αδένα, διαιρώντας το παρέγχυμα σε 200-300 κωνικά ορχικά λόβια. Κάθε λόβιο περιέχει αρκετά σπερματικά σωληνάρια και εκεί λαμβάνει χώρα η σπερματογένεση. Κάθε σπερματικό σωληνάριο επενδύεται από το σπερματικό επιθήλιο που συνίσταται από τα σπερματοπαραγωγά κύτταρα και τα στηρικτικά κύτταρα Sertoli. Το σπερματικό επιθήλιο στηρίζεται από τη βασική μεμβράνη και περιβάλλεται από χαλαρό συνδετικό ιστό, που ονομάζεται ενδιάμεσος ιστός και περιέχει τα ενδιάμεσα κύτταρα του Leydig.

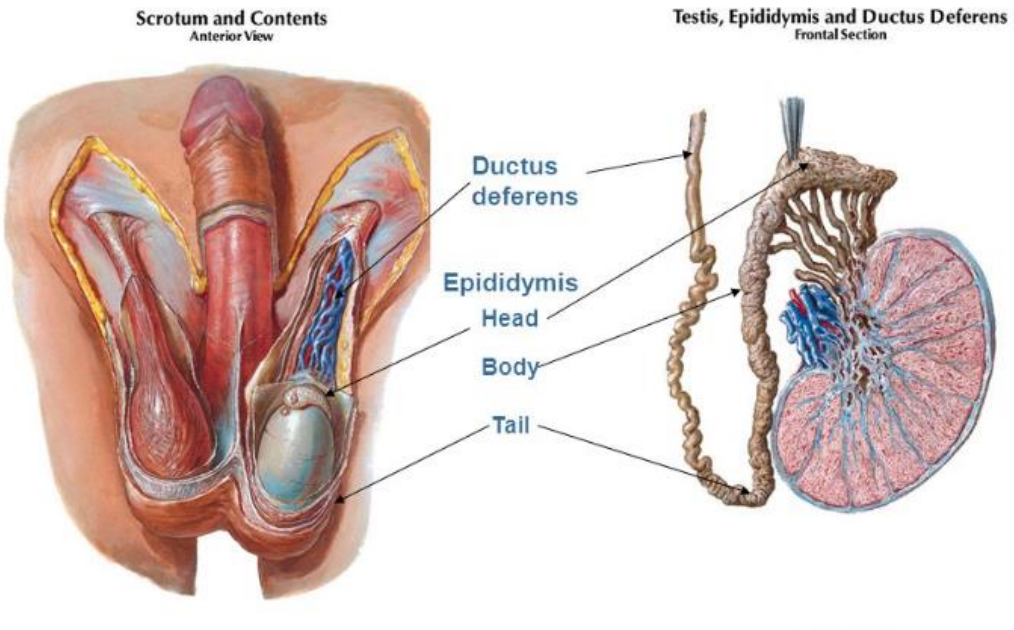
1.3.1 Τα κύτταρα Sertoli

Τα στηρικτικά κύτταρα του Sertoli εμφανίζονται νωρίς κατά την εμβρυογένεση, μετά την 7η εβδομάδα της κύησης, με την ενεργοποίηση του SRY γονιδίου στο βραχύ σκέλος του Y χρωμοσώματος που κωδικοποιεί τον ορχεοκαθοριστικό παράγοντα (TDF) και στην συνέχεια την διαφοροποίηση των όρχεων. Ο ρόλος τους είναι πολύ σημαντικός για τη σωστή διαφοροποίηση του άρρενος φύλου, την κάθοδο των όρχεων και την ορθή σπερματογένεση καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου. Συγκεκριμένα, τα κύτταρα Sertoli παράγουν την αντιμυλλέρια ορμόνη, μια από πιο τις βασικές πρωτεΐνες ρυθμιστές του πρώτου ενδοκοιλιακού σταδίου στην κάθοδο των όρχεων, ήδη από την 8^{η} εβδομάδα της κύησης. Τα κύτταρα Sertoli επικάθονται στη βασική μεμβράνη των σπερματικών σωληναρίων και με πολυάριθμες κυτταρικές συνδέσεις σχηματίζουν το φραγμό αίματος-όρχεως που προστατεύει τη σπερματογένεση. Οι εκκρίσεις τους είναι το μοναδικό θρεπτικό υλικό των σπερματοπαραγωγών κυττάρων, βοηθούν τα ώριμα σπερματοζωάρια να μετακινηθούν προς την επιδιδυμίδα και έχουν φαγοκυτταρική δράση, συνεισφέροντας στην άμυνα του ιστού. Τέλος, τα κύτταρα Sertoli είναι υπό τον έλεγχο της θυλακιοτρόπου ορμόνης και έχουν έντονη παρακρινή και εξωκρινή δράση, με τις πιο σημαντικές πρωτεΐνες να είναι ο παράγοντας πρόσδεσης των ανδρογόνων και η ανασταλτίνες Α και Β [13].

1.3.2 Τα κύτταρα Leydig

Τα κύτταρα Leydig βρίσκονται στον ενδιάμεσο ιστό του όρχι και αποτελούν τον ενδοκρινή ιστό του αδένα. Σχηματίζονται νωρίς στην εμβρυογένεση, από τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων πέριξ της ουρογεννητικής πτυχής, όταν μεταναστεύουν εκεί τα πρόδρομα γεννητικά κύτταρα και οργανώνονται οι πρόδρομες γονάδες. Ο ρόλος τους έγκειται στην παραγωγή τεστοστερόνης από την 8^{η} εμβρυϊκή εβδομάδα και καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου. Τα ανδρογόνα

είναι ο κύριος ορμονικός ρυθμιστής στο δεύτερο, οσχεοβουβωνικό στάδιο της καθόδου των όρχεων. Επίσης, τα ανδρογόνα είναι υπεύθυνα για τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του άρρενος φύλου, την σπερματογένεση, τη σεξουαλική ωρίμανση καθώς και για άλλους παράγοντες της ανάπτυξης του ατόμου όπως ο μεταβολισμός των οστών. Τα κύτταρα Leydig υπόκεινται στον έλεγχο του άξονα υποθάλαμος – υπόφυσης και συγκεκριμένα υπό τον έλεγχο της ωχρινοτρόπου ορμόνης [14,15].



Εικόνα 1. Σχηματική παράσταση της ανατομίας του όσχεου, του όρχι, των σπερματικών σωληναρίων και της επιδιδυμίδας.

Κεφάλαιο 2
Η εμβρυολογία της καθόδου των όρχεων

2.1 Το αδιαφοροποίητο στάδιο της φυλετικής ανάπτυξης

Ο χρωμοσωμικός και φυλετικός καθορισμός του εμβρύου καθορίζεται κατά τη γονιμοποίηση από το είδος του σπερματοζωαρίου που γονιμοποιεί το δευτερογενές ωοκύτταρο. Ωστόσο, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του άρρενος και του θήλεος δεν αναπτύσσονται πριν από την 7η εμβρυϊκή εβδομάδα. Τα γεννητικό σύστημα είναι όμοιο στα δύο φύλα μέχρι την 7η εβδομάδα της κύησης και η περίοδος αυτή αναφέρεται ως το αδιαφοροποίητο στάδιο της φυλετικής ανάπτυξης. Οι μελλοντικοί όρχεις αναπτύσσονται στην αρχέγονη ουρογεννητική πτυχή ως αδιαφοροποίητοι γεννητικοί αδένες, όταν κατά την 6η εβδομάδα της κύησης τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα μεταναστεύουν από το ομφαλικό κυστίδιο, στα εσωτερικά του μεσόνεφρου και οργανώνονται με το υποκείμενο μεσέγχυμα και το μεσοθήλιο που καλύπτει το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα, προς σχηματισμό γεννητικών δοκίδων. Οι νεοσχηματιζόμενες γονάδες έχουν δύο στηρικτικούς συνδέσμους με το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα: τον ανελκτήρα σύνδεσμο του όρχι και τον οίακα ή οσχεοβουβωνικό σύνδεσμο. Στο ουραίο χείλος της ουρογεννητικής πτυχής αναπτύσσεται ο μεσονεφρικός πόρος ή πόρος του Wolff και ο παραμεσονεφρικός πόρος ή πόρος του Muller επικοινωνεί με το έσω εμβρυϊκό κοίλωμα.

Η ανάπτυξη του άρρενος αρχίζει μετά την 7η εβδομάδα της κύησης, με την ενεργοποίηση του SRY γονιδίου στο βραχύ σκέλος του Y χρωμοσώματος που κωδικοποιεί τον ορχεοκαθοριστικό παράγοντα (TDF). Υπάρχουν δύο διακριτά ανατομικά και ορμονικά στάδια στην κάθοδο των όρχεων [16,17].

2.2 Το πρώτο ή ενδοκοιλιακό στάδιο της καθόδου των όρχεων

Το πρώτο ή ενδοκοιλιακό στάδιο πραγματοποιείται από τη **8η έως την 15η εβδομάδα** της κύησης. Προεξάρχει η διόγκωση του οίακα υπό την επίδραση της ορμόνης INSL3 (Insuline-like-hormone 3) που παράγεται από τα διάμεσα κύτταρα Leydig του όρχι. Η ορμόνη INSL3 ανήκει στην υπεροικογένεια πρωτεϊνών ινσουλίνης/ρελαξίνης και μέσω του υποδοχέα LGR8 στον οίακα επάγει τη διόγκωσή του [18]. Η διόγκωση του οίακα (swelling reaction) προκύπτει από τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του και την παραγωγή γλυκοζαμινογλυκάνων και υαλουρονικού οξέος στον εξωκυττάριο χώρο [19,20].

Ο κύριος ρυθμιστής αυτού του σταδίου είναι η **ορμόνη INSL3**, με την συνέργεια της αντιμυλλέριας ορμόνης ή αναστολέα των παραμεσονεφρικών πόρων (Mullerian

Inhibiting Substance, MIS) και των ανδρογόνων. Η **αντιμυλλέρια ορμόνη** αναστέλλει την ανάπτυξη των παραμεσονεφρικών πόρων μεταξύ της 8ης και της 10ης εμβρυϊκής εβδομάδας, που στα θήλεα έμβρυα θα σχημάτιζαν τη μήτρα και τους ωαγωγούς. Ο ανελκτήρας σύνδεσμος του όρχι υποστρέφει, με την **επίδραση της τεστοστερόνης** που παράγεται επίσης από τα διάμεσα κύτταρα του Leydig [21].

Συνολικά για το πρώτο στάδιο, οι όρχεις οδηγούνται στο οπίσθιο περιτόναιο και καθηλώνονται στο έσω βουβωνικό στόμιο, με την παράλληλη επίδραση των ακόλουθων στοιχείων:

1. η διόγκωση του οίακα έλκει και σταθεροποιεί τον όρχι προς το έσω βουβωνικό στόμιο
2. η υποστροφή του ανελκτήρα συνδέσμου του όρχι επιτρέπει την καθοδική μετακίνηση
3. η παράλληλη αύξηση της περιτοναϊκής κοιλότητας και του κεφαλουραίου μήκους του εμβρύου διευκολύνει την παραπάνω μετακίνηση [22].

2.3 Το δεύτερο ή οσχεοβουβωνικό στάδιο της καθόδου των όρχεων

2.3.1 Η παύση μεταξύ 15ης και 25ης εμβρυϊκής εβδομάδας

Με την ολοκλήρωση του πρώτου σταδίου ακολουθεί μια παύση μέχρι την 25η εβδομάδα της κύησης και είναι η περίοδος όπου τα ανδρογόνα αρρενοποιούν τον γεννητικό κλάδο του μηρογεννητικού νεύρου που παρέχει αισθητική νεύρωση στην περιοχή του βουβωνικού πόρου [17].

2.3.2 Το δεύτερο ή οσχεοβουβωνικό στάδιο της καθόδου

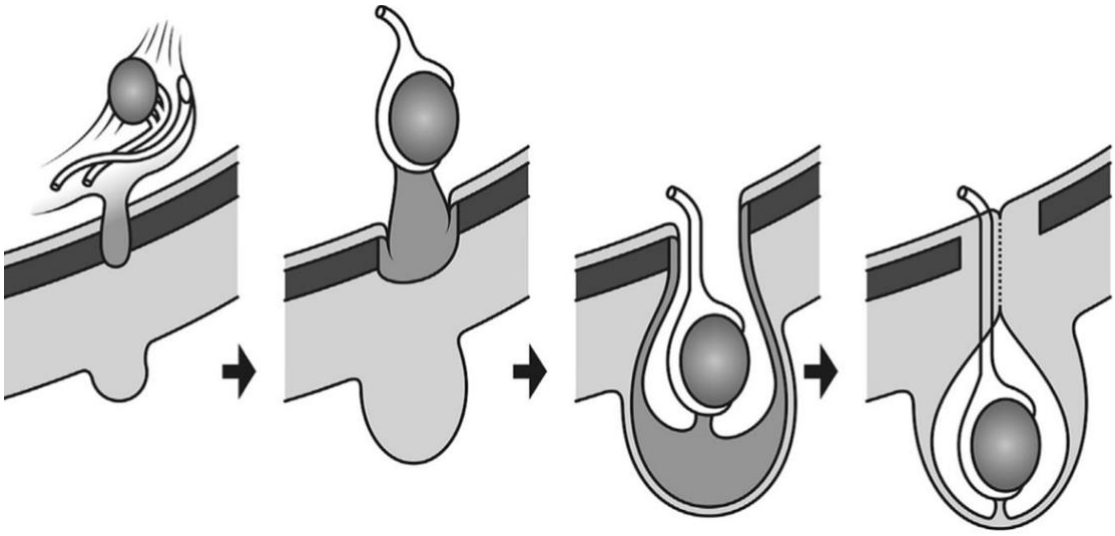
Το δεύτερο ή οσχεοβουβωνικό στάδιο της καθόδου των όρχεων λαμβάνει χώρα από την **25η έως την 35η εβδομάδα της κύησης** και περιλαμβάνει τη μετανάστευση του οίακα και του όρχι από το έσω βουβωνικό στόμιο στο όσχεο, διαμέσου του αναπτυσσόμενου βουβωνικού πόρου.

Ο μελλοντικός βουβωνικός πόρος διαμορφώνεται από την αναπτυσσόμενη ελυτροπεριτοναϊκή πτυχή, η οποία εκτείνεται σαν εκκόλπωμα του περιτόναιου με κατεύθυνση ουραία προς το όσχεο [20, 21].

Το δεύτερο στάδιο ελέγχεται από τα **ανδρογόνα** που παράγονται από τα διάμεσα κύτταρα Leydig του όρχι [22]. Τα ανδρογόνα ασκούν την επίδρασή τους άμεσα αλλά κυρίως έμμεσα, δια του **γεννητικού κλάδου του μηρογεννητικού νεύρου.** Το μηρογεννητικό νεύρο εκφύεται από τα Ο1-Ο2 νευροτόμια και νευρώνει τον

κρεμαστήρα μυ και την ελυτροπεριτοναϊκή πτυχή μέσω του νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνει: το πεπτίδιο σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP, Calcitonin gene related peptide). Αυτός ο νευροδιαβιβαστής ασκεί χημειοτακτική δράση για τον προσανατολισμό του οίακα και προκαλεί ρυθμικές συσπάσεις στον κρεμαστήρα μυ και κατ' επέκταση σε ολόκληρη την ελυτροπεριτοναϊκή πτυχή, προωθώντας τον όρχι στο όσχεο. και μετέπειτα τη σύγκλειση της ελυτροπεριτοναϊκής πτυχής [17].

Το τελευταίο βήμα μετά την κάθοδο του όρχι στο όσχεο περιλαμβάνει τη **σύγκλειση της ελυτροπεριτοναϊκής πτυχής**, βήμα που επιτρέπει τη σωστή ανάπτυξη και επιμήκυνση των στοιχείων του σπερματικού τόνου εναρμονισμένα με την σωματική αύξηση του μετέπειτα νεογνού [22, 23].



Εικόνα 2. Τα δύο στάδια της καθόδου των όρχεων. Στο τέλος του ενδοκοιλιακού σταδίου (15η εβδομάδα της κύησης), ο όρχις καθηλώνεται στο έσω βουβωνικό στόμιο μετά την αντίδραση διόγκωσης του οίακα. Στο οσχεοβουβωνικό στάδιο ο οίακας επιμηκύνεται προς το ημιόσχεο, υπό την επίδραση των ανδρογόνων και του νευροδιαβιβαστή CGRP που εκκρίνεται από το μηρογεννητικό νεύρο. Όταν η κάθοδος ολοκληρωθεί, η ελυτροπεριτοναϊκή πτυχή απορροφάται και το περιτόναιο συγκλείεται [21, 22].

Κεφάλαιο 3
Συγγενής Κρυψορχία

Η συχνότητα εμφάνισης της συγγενούς κρυψορχίας σε τελειόμηνα νεογνά είναι από 3 έως 5 % [24] και φτάνει μέχρι 45 % σε πρόωρα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης [25]. Σε βρέφη ενός έτους εμφανίζεται σε ποσοστό 0,8 – 1 % και αποτελεί από τις πιο συχνές παθήσεις της παιδικής ηλικίας που χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης [26]. Ορίζεται ως η αδυναμία του όρχι να κατέλθει στη φυσιολογική, ανατομική του θέση στο όσχεο και να παραμένει σε οποιοδήποτε σημείο της πορείας καθόδου του, δηλαδή από την ενδοκοιλιακή θέση μέχρι το έξω βουβωνικό στόμιο. Η δεξιά κρυψορχία είναι συχνότερη από την αριστερή, η αμφοτερόπλευρη αφορά το 20 % των περιπτώσεων [27].

3.1 Η επίπτωση της συγγενούς κρυψορχίας και η επίδρασή της στα γεννητικά κύτταρα

3.1.1 Αιτιοπαθογένεια

Πολλά γενετικά, ορμονικά, περιβαλλοντικά κι ανατομικά αίτια μπορούν να επηρεάσουν τα δύο στάδια της καθόδου των όρχεων. Το ενδοκοιλιακό στάδιο σπάνια επηρεάζεται, καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις κρυψορχίας ο όρχις ανευρίσκεται ήδη στο επίπεδο του βουβωνικού πόρου. Η ενδοκοιλιακή εντόπιση συνιστά μόλις το 5-10% των μη κατελθόντων όρχεων [21]. Οι ενδοκοιλιακοί όρχεις συνήθως είναι αμφοτερόπλευροι και οφείλονται στο **σύνδρομο παραμένοντων παραμεσονεφρικών πόρων**. Το σύνδρομο αυτό αποτελεί μια σπάνια διαταραχή σε κατά τα άλλα φυσιολογικά άρρενα έμβρυα, που λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο της αντιμυλλέριας ορμόνης ή/και του υποδοχέα της LGR8, αποτυγχάνουν η υποστροφή των παραμεσονεφρικών πόρων και η αντίδραση διόγκωσης του οίακα, ώστε να έλξει έμμεσα τον όρχι στο έσω βουβωνικό στόμιο [28, 29].

Το οσχεοβουβωνικό στάδιο, με τη δυναμική μετακίνηση του οίακα από το έσω βουβωνικό στόμιο προς το όσχεο, είναι πιο επιρρεπές σε ορμονικά, ανατομικά και περιβαλλοντικά σφάλματα που δυνητικά οδηγούν σε κρυψορχία. Συγκεκριμένα, το πιο κοινό αίτιο συγγενούς κρυψορχίας θεωρείται **η ελλιπής έκκριση ανδρογόνων** από τους όρχεις κατά το οσχεοβουβωνικό στάδιο, που αποτελούν το βασικό ρυθμιστή του σταδίου. Η έλλειψη ανδρογόνων είναι δευτεροπαθής στην ανεπαρκή λειτουργία του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – όρχεις ή στην ανεπαρκή έκκριση

χοριακή γοναδοτροπίνης από τον πλακούντα [21]. Η επόμενη θεωρία για την αιτιολογία της κρυψορχίας αφορά τις **διαταραχές στη λειτουργία του γεννητικού κλάδου του μηρογεννητικού νεύρου ή/και του νευροδιαβιβαστή του** – το πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης. Έχει αποδειχτεί ότι ανωμαλίες στην έκφυση και στην πορεία του νεύρου από τα νευροτόμια Ο1-Ο2, καθώς και στα γονίδια του νευροδιαβιβαστή του καταλήγουν τόσο σε κρυψορχία αλλά και σε έκτοπη θέση των όρχεων. Επίσης, **διαμαρτίες της σπονδυλικής στήλης** και **ελλείμματα στο νωτιαίο μυελό** σχετίζονται με υψηλή συχνότητα μη κατελθόντων όρχεων [21].

Η συγγενής κρυψορχία συχνά παρατηρείται σε κλινικές καταστάσεις που επηρεάζουν το **κεντρικό νευρικό σύστημα**, όπως η μικροκεφαλία, πιθανότατα λόγω δυσλειτουργιών στον άξονα υποθάλαμος – υπόφυση [30].

Επίσης, η συγγενής κρυψορχία παρατηρείται συχνά σε αγόρια με συγγενείς **διαμαρτίες του κοιλιακού τοιχώματος** όπως η ομφαλοκήλη, η γαστρόσχιση και αυτό αποδίδεται στη μη φυσιολογική ενδοκοιλιακή πίεση κατά την κάθοδο των όρχεων [31].

Ουρολογικές παθήσεις όπως το **σύνδρομο Prune Belly** [32], οι **βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας** [33] και ο **υποσπαδίας** [34], ανευρίσκονται συχνά με συνοδό κρυψορχία λόγω διαταραχών κατά την εμβρυολογία στο κοινό υποκείμενο μεσέγχυμα της ουρογεννητικής οδού και στην ενδοκοιλιακή πίεση [21, 32].

Τέλος, **πολλά γενετικά σύνδρομα** με τεκμηριωμένες μεταλλάξεις σε ένα ή περισσότερα γονίδια έχουν συσχετιστεί με εμφάνιση συγγενούς κρυψορχίας και μερικά από αυτά είναι τα εξής: το σύνδρομο Robinow, το σύνδρομο Aarskog-Scott, το σύνδρομο Noonan, το σύνδρομο Leopard, το σύνδρομο Conrelia de Lange, το σύνδρομο Rubistein – Taybi και το σύνδρομο HITCH [17].

3.1.2 Επίπτωση και επίδραση στα γενετικά κύτταρα

Συνολικά, με την επίδραση των διαφόρων παραγόντων, η συγγενής κρυψορχία εμφανίζεται στο 3-5% των τελειόμηνων νεογνών. Το ποσοστό αυτό μειώνεται στο 1-2% για τα βρέφη 6 μηνών, ενώ στα βρέφη του 1ου χρόνου διαμορφώνεται στο 0,8-1% [24]. Αυτή η σταδιακή μείωση των ποσοστών οφείλεται στην αυτόματη κάθοδο των όρχεων που μπορεί να συμβεί από τον 3ο μέχρι τον 6ο μήνα της ζωής – με διορθωμένη ηλικία κύησης.

Το διάστημα αυτό από τον 3ο μέχρι τον 6ο μήνα, χαρακτηρίζεται από μια απότομη και παροδική αύξηση των γοναδοτροπινών και των ανδρογόνων στο αίμα του βρέφους, η οποία ελέγχει την διαφοροποίηση των νεογνικών γονοκυττάρων σε

τύπου Α σπερματογόνια [35] και συμβάλλει θετικά στην αυτόματη ανάταξη των όρχεων στο όσχεο. Ο μηχανισμός με τον οποίο συμβάλλει στην αυτόματη κάθοδο δεν είναι πλήρως κατανοητός [36]. Αυτή η διαδικασία διαφοροποίησης των γεννητικών κυττάρων είναι ευαίσθητη σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και ειδικά στη θερμοκρασία.

Συγκεκριμένα, η θερμοκρασία στο όσχεο γύρω στους 33 ^{o}C, συμβάλει στη ορθή διαφοροποίηση και απόπτωση των γονοκυττάρων. Αντίθετα, υψηλότερη θερμοκρασία 35-37° C όπως αυτή του πυρήνα ή του βουβωνικού πόρου λόγω του λιπώδους ιστού της περιοχής, παραβλάπτει τις παραπάνω διαδικασίες διαφοροποίησης και απόπτωσης με αποτέλεσμα τις μακροχρόνιες επιπλοκές της κρυψορχίας στη γονιμότητα και στην εμφάνιση κακοήθειας [16, 27].

3.2 Η διάγνωση της συγγενούς κρυψορχίας

Όσοι όρχεις δεν έχουν κατέλθει στο όσχεο μέχρι τον 6ο μήνα της ζωής (διορθωμένη ηλικία κύησης), θεωρείται απίθανο αυτό να συμβεί αργότερα [37], για αυτό και ο 6ος μήνας θεωρείται ορόσημο για τη διάγνωση της συγγενούς κρυψορχίας. Συγκεκριμένα, οι πιο σύγχρονες βιβλιογραφικές μεταναλύσεις ορίζουν ότι η διάγνωση των βρεφών με συγγενή κρυψορχία πρέπει να έχει γίνει από τον 3ο μέχρι τον 6ο μήνα [36, 37], ώστε να ακολουθήσει η χειρουργική θεραπεία μέχρι τον 12ο μήνα της ζωής του παιδιού [38].

Η διάγνωση τίθεται με τη λήψη ιστορικού και την κλινική εξέταση. Κατά τη λήψη του ιστορικού πρέπει να αποσαφηνιστεί το περιγεννητικό ιστορικό, η ύπαρξη κρυψορχίας σε άλλα μέλη της οικογένειας και εάν ο όρχις είχε κατέλθει ποτέ -έστω και παροδικά- μετά τη γέννηση στο όσχεο. Η εξέταση γίνεται σε θερμό περιβάλλον, με το παιδί ήρεμο και σε βατραχοειδή θέση. Η κλινική εξέταση έχει υποκειμενικά κριτήρια και θεωρείται ότι ένας έμπειρος κλινικός γιατρός στο 70% των περιπτώσεων θα ψηλαφήσει τον όρχι [37]. Στο υπόλοιπο 30% των περιπτώσεων η μέθοδος εκλογής για την ανεύρεση του αψηλάφητου όρχι είναι η διαγνωστική λαπαροσκόπηση, καθώς μπορεί να προσφέρει ταυτόχρονα διάγνωση και θεραπεία. Το υπερηχογράφημα έχει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα στον εντοπισμό του αψηλάφητου όρχι και δεν προτείνεται στις διαγνωστικές εξετάσεις [39]. Η αξονική τομογραφία αντενδείκνυται εξαιτίας της ιονίζουσας ακτινοβολίας και του κόστους. Η απεικονιστική εξέταση που κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος στη διαγνωστική διαδικασία είναι η μαγνητική τομογραφία με ή χωρίς αγγειογραφία, καθώς έχει ικανοποιητική ευαισθησία κι επαρκή ειδικότητα. Ωστόσο, παραμένουν στα μειονεκτήματά της η

ανάγκη για χορήγηση αναισθησίας στους μικρούς ασθενείς, το υψηλό κόστος και η περιορισμένη διαθεσιμότητα στις δομές υγείας [40].

3.3 Επιπλοκές της συγγενούς κρυψορχίας

Οι μακροχρόνιες επιπλοκές της συγγενούς κρυψορχίας που αναφέρονται στη βιβλιογραφία είναι οι εξής [26]:

1. η **μειωμένη γονιμότητα** στη μετέπειτα ζωή του παιδιού
2. η αυξημένη επίπτωση **κακοήθειας στους όρχεις**
3. ο κίνδυνος για **συστροφή** όρχι, και
4. οι **ψυχολογικές επιπτώσεις** λόγω εμφάνισης στο άτομο.

3.4 Η θεραπεία της συγγενούς κρυψορχίας

Η ορμονική θεραπεία με ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) χρησιμοποιούνταν ευρέως στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, αλλά έχει εγκαταληφθεί εδώ και πολλά χρόνια, καθώς έχει χαμηλά ποσοστά επιτυχίας και πολλές παρενέργειες [37].

Θεραπεία εκλογής λοιπόν είναι η χειρουργική αντιμετώπιση και συγκεκριμένα η **ορχεοπηξία**. Πραγματοποιείται με οσχεϊκή ή/και βουβωνική προσπέλαση, υπό γενική αναισθησία και σε συνθήκες νοσηλείας μίας ημέρας. Οι βασικοί χειρουργικοί χρόνοι κατά την ανοιχτή ορχεοπηξία είναι: η εκτομή του κηλικού σάκου, η κινητοποίηση των έσω σπερματικών αγγείων και η καθήλωση του όρχι στο ημιόσχεο με αντιπαλινδρομικές ραφές στο δαρτό χιτώνα [41]. Σε περίπτωση ενδοκοιλιακού όρχι, η επέμβαση εκλογής είναι η μέθοδος κατά Fowler-Stephens είτε ανοικτά, είτε λαπαροσκοπικά και σε έναν ή δύο χειρουργικούς χρόνους [37, 42].

3.5 Προγραμματισμός ορχεοπηξίας

Ιδανικά, η χειρουργική αντιμετώπιση πρέπει να προγραμματίζεται στα βρέφη μέχρι την ολοκλήρωση του 1ου έτους της ζωής τους, ώστε να προληφθούν οι μακροχρόνιες επιπλοκές της κρυψορχίας.

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, ορίζεται πως το ανώτερο χρονικό όριο για τη διεκπεραίωση της ορχεοπηξίας είναι αυτό των 18 μηνών της ζωής του παιδιού (διορθωμένη ηλικία κύησης).

3.6 Αποτελέσματα ορχεοπηξίας

Η άμεση μετεγχειρητική παρακολούθηση μετά από την ορχεοπηξία περιλαμβάνει την καλή επούλωση του τραύματος, ενώ στα απώτερα μετεγχειρητικά ευρήματα

περιλαμβάνονται η θέση και το μέγεθος του όρχι και εκτιμώνται σε έξι μήνες από την επέμβαση. Συνολικά, η συχνότητα των επιπλοκών μετά από ορχεοπηξία υπολογίζεται από 4% έως 11,7% στη βιβλιογραφία [43, 44].

Οι επιπλοκές μετά από ορχεοπηξία περιλαμβάνουν το αιμάτωμα στο χειρουργικό τραύμα ή/και στο σύστοιχο όσχεο, την επιμόλυνση του χειρουργικού τραύματος, την ατροφία του χειρουργημένου όρχι – αναγνωρίζεται σε έξι μήνες από την επέμβαση, την υποτροπή της κρυψορχίας – συνήθως μετά από αιμάτωμα ή επιμόλυνση της χειρουργημένης περιοχής, καθώς και την εμφάνιση βουβωνοκήλης σύστοιχα [44, 45].

Κεφάλαιο 4

Καρκίνος στους όρχεις

4.1 Συχνότητα και Ταξινόμηση

Ο καρκίνος στους όρχεις παρότι αποτελεί μόλις το 1% των καρκίνων των ανδρών, είναι η συχνότερη κακοήθεια που απαντάται στους εφήβους και στους νέους άνδρες από 20 έως 45 ετών στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες. Η επίπτωση του καρκίνου των όρχεων έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία πενήντα χρόνια. Έχει διαφορετική συχνότητα ανάλογα την εθνικότητα, με τη μεγαλύτερη επίπτωση να εντοπίζεται στη λευκή φυλή και συγκεκριμένα στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης, Νορβηγία και Δανία. Από την άλλη η μικρότερη επίπτωση αναφέρεται στη μαύρη φυλή και σε Αφρικανικές και Ασιατικές χώρες [46, 47].

Η πλειοψηφία των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων στους όρχεις και συγκεκριμένα το 95%, προέρχεται από το βλαστικό επιθήλιο των σπερματικών σωληναρίων ή αλλιώς τα γεννητικά κύτταρα (Testicular Germ Cell Tumors – TGCTs). Σε πολλές μελέτες στη βιβλιογραφία ο καρκίνος στον όρχι και ο όγκος εκ γεννητικών κυττάρων είναι συνώνυμα [48]. Η πρόσφατη ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα του όρχι είναι η ακόλουθη:

Α. Όγκοι από τα γεννητικά κύτταρα (TGCTs)

1. Ενδοσωληναριακή νεοπλασία από γεννητικά κύτταρα in situ
2. Σεμίνωμα
3. Σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα
4. Εμβρυϊκό καρκίνωμα
5. Όγκοι λεκιθικού ασκού
6. Τροφοβλαστικοί όγκοι

i. Χοριοκαρκίνωμα

ii. Τροφοβλαστικοί όγκοι εκτός χοριοκαρκινώματος

7. Τερατώματα

i. Δερμοειδής κύστη

ii. Μονοδερμικό Τεράτωμα

iii. Τεράτωμα με σωματικού τύπου κακοήθειες.

8. Μικτοί όγκοι με πολλούς ιστολογικούς τύπους

Β. Όγκοι του στρώματος των γονάδων / του σπερματικού τόνου

1. Όγκοι των κυττάρων
2. Κοκκιωματώδεις όγκοι
3. Όγκοι που κατατάσσονται στην κατηγορία θήκωμα ή ίνωμα
4. Ατελώς διαφοροποιημένοι όγκοι
5. Μικτοί όγκοι του στρώματος των γονάδων / του σπερματικού τόνου
7. Κακοήθεις όγκοι του στρώματος των γονάδων / του σπερματικού τόνου

Γ. Άλλοι όγκοι των όρχεων

1. Καρκιρνοειδές
2. Παραγαγγλίωμα
3. Νεφροβλάστωμα

Δ. Όγκοι των εκφορητικών πόρων και του ορχικού δικτύου

1. Αδένωμα
2. Καρκίνωμα

Ε. Όγκοι των παραορχικών δομών

1. Αδενοματοειδής όγκος
2. Καλόηθες μεσοθηλίωμα
3. Κακόηθες μεσοθηλίωμα
4. Όγκοι της επιδιδυμίδας

Στ. Μεσεγχυματικοί όγκοι του σπερματικού τόνου και των εξαρτημάτων του όρχι

Ζ. Αιμοποιητικοί όγκοι [48].

4.2 Αιτιολογία

Η αιτιολογία του θεωρείται πολυπαραγοντική και έχουν προταθεί πολλοί γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι είναι: η συγγενής κρυψορχία, το ατομικό ιστορικό να περιλαμβάνει κακοήθεια στον αντίστοιχο όρχι, το οικογενειακό ιστορικό – πατέρας ή αδερφός με καρκίνο στους όρχεις, η ηλικία, η εθνικότητα, η υπογονιμότητα, η λοίμωξη με τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), η μη φυσιολογική λειτουργία των γονιδίων των πρόδρομων γονοκυττάρων και οι ορμονικές διαταραχές από την ενδομήτριο ζωή [48, 49].

Οι συσχετίσεις του καρκίνου στους όρχεις με τη δίαιτα, το δείκτη μάζας σώματος, την χρήση μαριχουάνας, την ύπαρξη βουβωνοκήλης και το κάπνισμα της μητέρας κατά την κύηση, βρίσκονται υπό μελέτη. Ενώ η μικρολιθίαση στους όρχεις, η κιρσοκήλη και το τραύμα στο όσχεο, παρότι θεωρούνταν επιβαρυντικοί παράγοντες πλέον έχει αποδειχτεί ότι δεν σχετίζονται με την εμφάνιση κακοήθειας [48].

4.3 Κλινική Εικόνα

Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζονται με ανώδυνη ψηλαφητή μάζα στο όσχεο. Μια αντιδραστική υδροκήλη μπορεί να συμπληρώνει κάποιες φορές την κλινική εικόνα. Σε άλλες περιπτώσεις η μάζα αποτελεί τυχαίο εύρημα σε υπερηχογράφημα που γίνεται για άλλη αίτια, όπως τραυματισμός στην περιοχή. Πιο σπάνια, οι ασθενείς παρουσιάζονται με εικόνα φλεγμονής στο όσχεο, όπου αναφέρουν ευαισθησία, αίσθημα τάσης, οίδημα και ερυθρότητα στο όσχεο. Αν την στιγμή της διάγνωσης οι ασθενείς έχουν ήδη μεταστάσεις, μπορεί να συνυπάρχει και συμπτωματολογία από τις μεταστατικές εστίες. Συγκεκριμένα, επί πνευμονικών μεταστάσεων αναφέρονται βήχας, δυσκολία στην αναπνοή ή/και αιμόπτυση. Σε μεταστάσεις ενδοκοιλιακά ή στο οπισθοπεριτόναιο μπορεί να συνυπάρχουν άτυπο κοιλιακό άλγος, οσφυαλγία και συμπτωματολογία απόφραξης του εντέρου ή του ουροποιητικού. Τελευταία και πιο σπάνια μεταστατική εστία, ο εγκέφαλος, μπορεί να προκαλεί ποικιλία νευρολογικών σημείων, από πονοκέφαλο και ζάλη μέχρι διαταραχές αίσθησης και κινητικότητας [50].

4.4 Διάγνωση και σταδιοποίηση

Επί κλινικής υποψίας για μάζας στον όρχι, η εξέταση εκλογής είναι το υπερηχογράφημα στο όσχεο. Το υπερηχογράφημα έχει 92-98% ευαισθησία και 95-99.8% ειδικότητα [51]. Η βιοψία της μάζας αντενδείκνυται αυστηρά. Η υπερηχογραφική επιβεβαίωση της κακοήθειας στον όρχι αποτελεί ένδειξη για άμεσο χειρουργείο. Ταυτόχρονα, πρέπει να σταλούν και εργαστηριακές εξετάσεις για τα επίπεδα των καρκινικών δεικτών στο αίμα και πιο συγκεκριμένα για τη β-ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (β-hcG) , την α-φετοπρωτεΐνη (A-FP) και την γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH). Η σταδιοποίηση μπορεί να πριν ή μετά το χειρουργείο, αλλά σε καμία περίπτωση δεν θα πρέπει να καθυστερεί τον προγραμματισμό του. Η σταδιοποίηση περιλαμβάνει αξονική τομογραφία άνω – κάτω κοιλίας και πυέλου με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό, ακτινογραφία θώρακος και επί ευρημάτων αξονική τομογραφία, ενώ αξονική εγκεφάλου και σπινθηρογράφημα οστών θα διενεργηθούν επί συμπτωμάτων ή αναλόγως τον ιστολογικό τύπο του όγκου [50].

4.5 Θεραπεία

Η αντιμετώπιση είναι χειρουργική, με βουβωνική προσπέλαση και περιλαμβάνει την ορχεκτομή με συνοδό αφαίρεση όλων των στοιχείων του σπερματικού τόνου μέχρι το έσω βουβωνικό στόμιο. Η συμπληρωματική αγωγή με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο του όγκου, τη σταδιοποίηση του ασθενούς, τη φυσική του κατάσταση και το προσδόκιμο επιβίωσης [48].

4.6 Παρακολούθηση - πρόγνωση

Η πρόοδος στα διαγνωστικά και θεραπευτικά μέσα έχει βελτιώσει την πενταετή επιβίωση των ασθενών από το 83% που ήταν το διάστημα 1975-1977, στο 97% το διάστημα 2005-2011 [52].

Η παρακολούθηση αυτών των ασθενών είναι μακροχρόνια λόγω του νεαρού της ηλικίας τους και της υψηλής επιβίωσης. Περιλαμβάνει την παρακολούθηση για μετάχρονο πρωτοπαθές νεόπλασμα, με έμφαση στον αντίστοιχο όρχι, το στομάχι, το πάγκρεας, το παχύ έντερο, τον υπεζωκότα και την ουροδόχο κύστη. Επίσης, η χρήση σισπλατίνης στη χημειοθεραπευτική αγωγή μπορεί να προκαλέσει ωτοτοξικότητα, νεφροτοξικότητα και περιφερική νευροπάθεια. Ενώ, η συνδυαστική χρήση σισπλατίνης και ετοποσίδης στη χημειοθεραπευτική αγωγή, αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση λευχαιμίας. Η υπογονιμότητα αποτελεί μετεγχειρητικά πρόβλημα για αυτούς τους ασθενείς σε ποσοστό 50%, και την επακόλουθη αύξηση της ζήτησης των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Τέλος, υπάρχει συσχέτιση της χημειοθεραπευτικής αγωγής αυτών των ασθενών με την αύξηση για καρδιαγγειακά συμβάματα. Παρότι δεν έχει αποδειχτεί στατιστικά, υπάρχει η σύσταση οι ασθενείς με ιστορικό καρκίνου στον όρχι να ελέγχονται τακτικά για το καρδιαγγειακό τους σύστημα [48].

Κεφάλαιο 5

Η επιστήμη της Επιδημιολογίας και η Ιατρική βασισμένη στα τεκμήρια

5.1 Ορισμός της Επιδημιολογίας

Επιδημιολογία είναι η επιστήμη που συνδυάζει τα ακόλουθα: τη μελέτη της εμφάνισης, της κατανομής και της εξέλιξης διαφόρων νοσημάτων σε συγκεκριμένο πληθυσμό, τη διερεύνηση των παραγόντων που τα διαμορφώνουν ή μπορούν να τα επηρεάσουν, καθώς και την εφαρμογή των αποκτημένων γνώσεων για τη βελτίωση και τον έλεγχο καταστάσεων σχετικά με τη δημόσια υγεία.

Για να διατυπωθούν αμερόληπτα και αντικειμενικά τα παραπάνω συμπεράσματα, εφαρμόζονται καλά σχεδιασμένες επιδημιολογικές μελέτες με συγκεκριμένη μεθοδολογία [53].

5.2 Είδη επιδημιολογικών μελετών

Στην επιδημιολογία οι ερευνητές προσπαθούν να υπολογίσουν μια συσχέτιση ή μια σχέση αιτιότητας μεταξύ μίας σαφώς διατυπωμένης έκθεσης (περιβαλλοντικός παράγοντας, σύμπτωμα, σωματικό χαρακτηριστικό, φάρμακο κ.α.) και μιας έκβασης (νόσημα, κλινική κατάσταση, σύμπτωμα κ.α.) σε συγκεκριμένο πληθυσμό (δείγμα). Ανάλογα με τον τρόπο που προσεγγίζεται ο υπό μελέτη πληθυσμός και τις τυχόν παρεμβάσεις των επιστημόνων, καθορίζεται και το είδος της επιδημιολογικής μελέτης [54].

Πιο συγκεκριμένα οι μελέτες διακρίνονται στις εξής κατηγορίες:

Α. Πειραματικές μελέτες - Τυχαιοποιημενές κλινικές δοκιμές (ΤΚΔ)

Β. Μη πειραματικές μελέτες

Β1. Οικολογικές μελέτες

Β2. Συγχρονικές μελέτες (μελέτες επιπολασμού)

Γ. Ημι-πειραματικές μελέτες

Γ1. Μελέτες κοόρτης

Γ2. Μελέτες ασθενών -μαρτύρων

Α. Πειραματικές μελέτες - **Τυχαιοποιημενές κλινικές δοκιμές** (ΤΚΔ)

Αποτελούν τον χρυσό κανόνα στην κλινική ιατρική έρευνα και την κατεξοχήν μέθοδο για τη διερεύνηση της αιτιότητας και την αξιολόγηση νέων ιατρικών πρακτικών, (π.χ. νέο φάρμακο, νέα εξέταση, νέα διαγνωστική μέθοδος κ.α.). Οι συμμετέχοντες κατανέμονται τυχαία στις υπό μελέτη ομάδες (εκτεθειμένοι και ομάδα ελέγχου), για να ελαχιστοποιηθούν τα τυχαία και συστηματικά σφάλματα. Οι δύο ομάδες είναι όμοιες

μεταξύ τους εκτός από τη μελετώμενη έκθεση, έτσι ώστε οποιαδήποτε σχέση να αποδοθεί σε αυτή. Μετά την τυχαιοποίηση, παρακολουθούνται προοπτικά βάσει συγκεκριμένης μεθοδολογίας και αναλύονται τα αποτελέσματά τους. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές είναι οι πιο αξιόπιστες σε σύγκριση με τις μελέτες παρατήρησης.

Β1. Μη πειραματικές μελέτες - **Οικολογικές μελέτες**

Οι οικολογικές μελέτες διερευνούν και συγκρίνουν ομάδες πληθυσμών και όχι άτομα σε τόπο και χρόνο. Τα δεδομένα τους είναι από αρχεία νοσοκομείων, δεδομένα απογραφής κ.α. και συνήθως έχουν χαμηλό κόστος διεξαγωγής. Είναι οι μελέτες που προτιμώνται για θέματα δημόσιας υγείας, όπως η μόλυνση των υδάτινων πόρων και η ατμοσφαιρική ρύπανση [54].

Β2. Μη πειραματικές μελέτες - **Συγχρονικές μελέτες**

Οι συγχρονικές μελέτες (cross sectional studies) εξετάζουν την σχέση έκθεσης/έκβασης στο δείγμα, μια δεδομένη χρονική στιγμή. Λέγονται και μελέτες επιπολασμού, καθώς μπορούν να υπολογίσουν τον επιπολασμό μιας νόσου στο δείγμα, όχι όμως την επίπτωση. Για αυτό είναι χρησιμότερες στη διερεύνηση εκθέσεων και εκβάσεων (π.χ. νοσημάτων) με μακρά φυσική πορεία στον χρόνο. Στα μειονεκτήματά τους είναι η αδυναμία να καθορίσουν την αιτιότητα και η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος, που μπορεί να αλλάξει σε διαφορετική χρονική στιγμή [55].

Γ1. Ημι-πειραματικές μελέτες - **Μελέτες κοόρτης**

Στις μελέτες αυτές παρακολουθούνται δύο ομάδες ατόμων για ένα χρονικό διάστημα, συνήθως αρκετών ετών. Η μία ομάδα είναι εκτεθειμένη στο υπό μελέτη χαρακτηριστικό, ενώ η δεύτερη όχι. Η έκθεση συνήθως καταγράφεται στην αρχή της μελέτης. Μετά τη λήξη της παρακολούθησης, συγκρίνεται η τυχόν έκβαση στους εκτεθειμένους σε σχέση με τους μη-εκτεθειμένους. Είναι προοπτικές μελέτες παρακολούθησης, αλλά μπορούν να γίνουν και αναδρομικές χρησιμοποιώντας αρχεία υπηρεσιών, νοσοκομείων κλπ. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με τη μορφή σχετικών κινδύνων (Relative Risks). Είναι το είδος της μελέτης που μπορεί να υπολογίσει με ακρίβεια την επίπτωση μιας νόσου, να ερευνήσει πολλές νόσους ταυτόχρονα και να αποκαλύψει σχέσεις αίτιου – αποτελέσματος. Στα μειονεκτήματα αναφέρονται η μεγάλη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης, το υψηλό κόστος και η αδυναμία τους να διερευνήσουν σπάνιες νόσους [53].

Γ2. Ημι-πειραματικές μελέτες - **Μελέτες ασθενών - μαρτύρων**

Είναι αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, όπου το δείγμα επιλέγεται με βάση την έκβαση, συνήθως το μελετώμενο νόσημα και όπως υποδηλώνει το όνομα αποτελεί την ομάδα των ασθενών. Παράλληλα, επιλέγεται μία ακόμα ομάδα ατόμων, αυτή των

μαρτύρων, που δεν φέρει το μελετώμενο νόσημα. Βασική προϋπόθεση, είναι οι δύο πληθυσμοί να μοιάζουν στα δημογραφικά, και στα κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά τους, και η επιλογή τους γίνεται με τη μέθοδο της εξομοίωσης. Στη συνέχεια οι δύο ομάδες ελέγχονται για την υπό μελέτη έκθεση στο παρελθόν, εξάγονται τα συμπεράσματα και παρουσιάζονται με τη μορφή των λόγων αναλογιών (Odds Ratio). Οι μελέτες ασθενών – μαρτύρων είναι πιο οικονομικές, πιο σύντομες σε διάρκεια και είναι χρήσιμες στη διερεύνηση σπάνιων νόσων. Ωστόσο, εξαιτίας του αναδρομικού τους χαρακτήρα είναι επιρρεπείς στο σφάλμα ανάκλησης (recall bias) και παρουσιάζουν προβλήματα στη διατύπωση σχέσεων αιτιότητας και χρονικής διαδοχής μεταξύ έκθεσης και έκβασης [54].

5.3 Ιατρική βασισμένη στα τεκμήρια – Ορισμός

Η ιατρική βασισμένη στα τεκμήρια ορίζεται ως η ευσυνείδητη, προσεκτική και κριτική αξιοποίηση των πιο έγκυρων και τρεχόντων στοιχείων για τη λήψη αποφάσεων που αφορούν την φροντίδα του κάθε ασθενή [56]. Αποτελεί το βέλτιστο συνδυασμό τριών στοιχείων: της ιατρικής έρευνας και των αποδείξεων, της κλινικής εμπειρίας και κατάρτισης του θεράποντα ιατρού καθώς και των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών και προσδοκιών του κάθε ασθενή. Στόχος του παραπάνω συνδυασμού είναι να βελτιώνονται η ποιότητα των υπηρεσιών υγείας, η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών και κατ’επέκταση η ποιότητα ζωής στο κοινωνικό σύνολο [56].

5.4 Πρακτική εφαρμογή της τεκμηριωμένης ιατρικής

Η εφαρμογή της τεκμηριωμένης ιατρικής στην κλινική πράξη, προϋποθέτει ο επαγγελματίας υγείας αφού έχει κατανοήσει την κατάσταση του ασθενή ιατρικά και κοινωνικο-οικονομικά, να θέτει τα κατάλληλα ερωτήματα που θα βελτιώσουν την ιατρική του γνώση και θα καλύψουν τυχόν κενά στην διαχείριση του εκάστοτε ασθενή. Η τεκμηριωμένη ιατρική στην κλινική πράξη αποτυπώνεται σε μια διαδικασία πέντε βημάτων, τα λεγόμενα 5Α, που αν ακολουθηθεί συστηματικά, μπορεί να επιφέρει απαντήσεις και την επιθυμητή βελτίωση στην φροντίδα του ασθενή. Συγκεκριμένα, αυτά τα βήματα είναι τα εξής [57]:

1. **Asking** – Μετατροπή της αναζητούμενης πληροφορίας για τον ασθενή σε συγκεκριμένο ερώτημα που μπορεί να απαντηθεί. Για τη διατύπωση του ερωτήματος χρησιμοποιείται το εργαλείο PICO. Πρόκειται για ένα ακρωνύμιο που έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία και βοηθά στη διατύπωση ερωτήματος που θα εστιάζει ακριβώς στις ανάγκες του μελετώμενου ασθενή ή του μελετώμενου πληθυσμού. Το ακρωνύμιο PICO περιγράφει τα τέσσερα στοιχεία που χαρακτηρίζουν την ερώτηση που πρέπει να διατυπωθεί:

P - patient/population, δηλαδή ασθενής ή πληθυσμός ασθενών,

I – investigation/situation, δηλαδή παρέμβαση / κλινική κατάσταση,

C – comparison/control, δηλαδή σύγκριση με κάποια ομάδα ελέγχου, και

O – outcome, δηλαδή έκβαση.

Το δεύτερο πολύ σημαντικό βήμα για τη διαμόρφωση ενός ερωτήματος που μπορεί να απαντηθεί, είναι η επιλογή του τύπου της μελέτης που θα ανταποκριθεί στο βέλτιστο. Μελέτες με διαφορετικό σχεδιασμό παρέχουν συγκεκριμένες απαντήσεις. Ο ακόλουθος πίνακας συνοψίζει τα είδη των μελετών ανάλογα με το ζητούμενο (όπου ΤΚΔ - τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή) :

Τύπος ερωτήματος	Προτεινόμενος τύπος μελέτης
Θεραπεία	ΤΚΔ > κοόρτης > ασθενών-μαρτύρων >αναφορές περιστατικών
Διάγνωση	Προοπτική, τυφλή μελέτη και σύγκριση με το gold standard
Αιτιολογία	ΤΚΔ > κοόρτης > ασθενών-μαρτύρων >αναφορές περιστατικών
Πρόγνωση	Κοόρτης > ασθενών-μαρτύρων > αναφορές περιστατικών
Πρόληψη	ΤΚΔ > κοόρτης > ασθενών-μαρτύρων > αναφορές περιστατικών

2. **Acquiring** - Πρόσβαση σε βάσεις δεδομένων για την αναζήτηση τεκμηρίων. Το δεύτερο βήμα στη διαδικασία είναι να εντοπίσει κανείς τα στοίχεια της βιβλιογραφίας που θα απαντήσουν στο ζητούμενο. Η αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων περιλαμβάνει τα εγχειρίδια, τα περιοδικά, τις περιγραφές περιπτώσεων ασθενών, τις πρακτικές κατευθυντήριες γραμμές και τις ανασκοπήσεις. Η MEDLINE είναι η δημοφιλέστερη, η πιο αναλυτική και ελεύθερης πρόσβασης βάση δεδομένων, από την Εθνική Βιβλιοθήκη της Ιατρικής των ΗΠΑ. Η μηχανή αναζήτησης Pubmed αναπτύχθηκε από την ίδια υπηρεσία με αυτήν της MEDLINE και αποτελεί την πιο ευέλικτη μηχανή αναζήτησης. Άλλες βιλβιογραφικές πηγές ενημέρωσης είναι οι Scopus, EMBASE, CINAHL και Cochrane Collaboration, καθώς και άλλες [58].

3. **Appraising** - Αξιολόγηση της ισχύος των τεκμηρίων. Αυτό το βήμα είναι καθοριστικό για την εξέλιξη της διαδικασίας και απαιτητικό ώστε να εξασφαλιστεί ότι τα τεκμήρια που θα επιλέξει ο επαγγελματίας υγείας είναι έγκυρα, αντικειμενικά και εφαρμόσιμα στον ασθενή. Είναι χρήσιμο, καθώς αξιολογεί κανείς μια μελέτη, να την τοποθετεί στην **«πυραμίδα των τεκμηρίων»**. Όσο ψηλότερα βρίσκεται στην πυραμίδα ο τύπος μιας μελέτης, τόσο μειώνεται η πιθανότητα τα αναφερόμενα

τεκμήρια να εμπίπτουν σε τυχαίο ή συστηματικό σφάλμα, όπως υποδεικνύεται στην εικόνα που ακολουθεί:

Στην κορυφή της πυραμίδας βρίσκονται οι συστηματικές ανασκοπήσεις και οι μετα - αναλύσεις. Η **συστηματική ανασκόπηση** επικεντρώνεται στη βιβλιογραφία σχετικά με μια συγκεκριμένη επιστημονική υπόθεση, που συντάσσεται με τη βοήθεια του PICO και μια καθορισμένη μεθοδολογία αναζήτησης. Έπειτα οι μελέτες που επιλέγονται αξιολογούνται, συνδυάζονται και τα συμπεράσματα συνοψίζονται.

Η **μετα – ανάλυση** είναι ο ερευνητικός σχεδιασμός που στοχεύει στην ποσοτική σύνθεση δεδομένων από διάφορες μελέτες. Πιο συγκεκριμένα είναι η μαθηματική έκφραση των αποτελεσμάτων που επιλέχθηκαν έπειτα από τη συστηματική ανασκόπησητης βιβλιογραφίας για ένα συγκεκριμένο PICO ερώτημα.

Πιο χαμηλά στην «πυραμίδα των τεκμηρίων» βρίσκονται οι **τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές**, που μελετούν το αποτέλεσμα μιας θεραπευτικής παρέμβασης ή μιας διαγνωστικής δοκιμασίας σε πραγματικούς ασθενείς, με προοπτική παρακολούθησης στη διάρκεια του χρόνου. Η τυχαιοποίηση μπορεί να γίνει στο επίπεδο του ασθενή ή/και στο επίπεδο της ερευνητικής ομάδας και έτσι μειώνει την πιθανότητα σφάλματος.

Οι **μελέτες κοόρτης** είναι προοπτικές μελέτες παρατήρησης. Συνήθως, παρακολουθούν μια ομάδα ατόμων χωρίς τη μελετώμενη νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα.Τα άτομα ταξινομούνται με βάση την έκθεση ή τη μη–έκθεση σε κάποιο παράγοντα και εξετάζονται για την πιθανότητα ανάπτυξης μιας συγκεκριμένης κλινικής κατάστασης (έκβαση) βάσει αυτής της έκθεσης.

Οι **μελέτες ασθενών-μαρτύρων** είναι αναδρομικές μελέτες παρατήρησης. Η ταξινόμηση των ατόμων του δείγματος γίνεται με βάση την έκβαση ή τη μη – έκβαση της μελετώμενης κλινικής κατάστασης κι έπειτα καταγράφεται η τυχόν έκθεση. Οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων θεωρούνται λιγότερο αξιόπιστες από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και τις μελέτες κοόρτης.

Οι **σποραδικές αναφορές ή σειρές περιστατικών** αποτελούν μεμονωμένες αναφορές ή σειρές περιγραφής ασθενών σχετικά με την αντιμετώπιση ενός ασθενή ή μιας ομάδας ασθενών. Και στις δύο περιπτώσεις δεν χρησιμοποιούνται ομάδες ελέγχου και επομένως, δεν υπάρχει η δυνατότητα σύγκρισης ή στατιστικής μεθοδολογίας [58,59].

4. **Applying** – Εφαρμογή των τεκμηρίων στην κλινική πράξη, εφόσον είναι εφικτή, τα οφέλη είναι περισσότερα από πιθανές επιπλοκές και ο ασθενής έχει δώσει τη συγκατάθεσή του.

5. **Assessing** – Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των παραπάνω βημάτων. Ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει πρώτα να καταγράψει τα αποτελέσματα από την εφαρμογή των τεκμηρίων στους δικούς του ασθενείς κι έπειτα να αξιολογήσει αν τα προηγούμενα τέσσερα βήματα πραγματοποιήθηκαν σωστά, ώστε να βελτιωθεί η κλινική πρακτική στο μέλλον. Τέλος, θα πρέπει να αναφέρει τα δεδομένα του στους επίσημους φορείς προς ανάπτυξη ή/και βελτίωση των κατευθυντήριων οδηγιών. Με αυτό το τελευταίο βήμα ολοκληρώνεται ο μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης της τεκμηριωμένης Ιατρικής [60].

Συνολικά, η εφαρμογή της τεκμηριωμένης ιατρικής βασίζεται λιγότερο στην υποκειμενική κρίση, γνώση κι εμπειρία του κάθε επαγγελματία υγείας και δίνει έμφαση στη συστηματική αξιολόγηση των τεκμηρίων στη βιβλιογραφία. Έτσι ελαχιστοποιεί τα λάθη στην ιατρική φροντίδα των ασθενών και βελτιώνει την ποιότητα των υπηρεσιών υγείας [56, 58].

5.5 Η τεκμηριωμένη ιατρική στην παρούσα ερευνητική υπόθεση

Ο καρκίνος των όρχεων είναι η πιο συχνά διαπιστωμένη κακοήθεια σε νέους άνδρες από 20 έως 45 ετών και η επίπτωσή της έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Η συγγενής κρυψορχία είναι ένας από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου, καθώς το 5-10 % όλων των ασθενών με κακοήθεια στους όρχεις έχουν ιστορικό μη κατελθόντων όρχεων.

Ιστορικά, η σύνδεση της συγγενούς κρυψορχίας με τον καρκίνο αναγνωρίστηκε στις αρχές του 18ου αιώνα, η πρώτη συστηματική μελέτη παρατήρησης έγινε το 1940 από τους Gilbert και Hamilton και έκτοτε ακολούθησαν πολλές έρευνες που επιβεβαίωσαν αυτήν την υποψία [46, 49]. Η πιο πρόσφατη μετα - ανάλυση με παρόμοιο ερευνητικό ερώτημα έγινε το 2013 από τους Lip et al. και υπολόγισε το λόγο κινδύνου: RR = 2.90 (2.21-3.82), 95% CI. Έκτοτε ακολούθησαν αρκετές μελέτες παρατήρησης τόσο αναδρομικές, όσο και προοπτικές, που θα μπορούσαν να έχουν μεταβάλλει το παραπάνω συμπέρασμα [46]. Επίσης, έχουν ανανεωθεί και οι κατευθυντήριες οδηγίες για την ηλικία χειρουργικής αντιμετώπισης της συγγενούς κρυψορχίας [37].

Επιπρόσθετα, εξακολουθεί να υπάρχει αξιοσημείωτη μεταβλητότητα στη βιβλιογραφία στα μέτρα σχέσης που εκφράζουν τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου στη συγγενή κρυψορχία. Οι τιμές στις δημοσιευμένες μελέτες παρατήρησης κυμαίνονται από τριπλάσιες έως 17πλάσιες [49].

Προκύπτει ότι θα ήταν χρήσιμη μια ερευνητική μέθοδος που θα μπορούσε να επεξεργαστεί τα παραπάνω δεδομένα της βιβλιογραφίας, με γνώμονα τις αρχές της τεκμηριωμένης ιατρικής για έμφαση στον σχεδιασμό και τη σύνθεση δεδομένων και έτσι να παρουσιάσει ένα αντιπροσωπευτικό μέτρο σχέσης από αυτό το μεγάλο εύρος τιμών, που ενδεχομένως να προκαλούν σύγχυση στην κλινική πράξη.

Η **μετα – ανάλυση** είναι η μαθηματική μέθοδος που μπορεί να αποσαφηνίσει αυτή τη μεταβλητότητα στις τιμές της βιβλιογραφίας, καθώς εξ ορισμού είναι το ερευνητικό εργαλείο που συνθέτει δεδομένα από διάφορες μελέτες (ακόμα και αντικρουόμενες), μειώνει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα και εκφράζει την υπολογιζόμενη στατιστική συσχέτιση με υψηλή ισχύ. Επίσης, στα πλεονέκτηματά της είναι ότι μπορεί να αξιολογήσει και να ερμηνεύσει την ετερογένεια στα δείγματα, ακόμα και αν αυτά είναι μικρά, να διορθώσει τυχόν τυχαία και συστηματικά σφάλματα, ενώ παράλληλα η μέθοδος καθαυτή είναι λιγότερο επιρρεπής σε σφάλματα [61].

ΜΕΡΟΣ ΙΙ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6
Σχεδιασμός της μελέτης

6.1 Σκοπός της μελέτης

Σε μια προσπάθεια να συμβάλλουμε στην έρευνα για τη συγγενή κρυψορχία και να αποσαφηνίσουμε τη σχέση της με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στους όρχεις, πραγματοποιήθηκε η εν λόγω μετα-ανάλυση. Σκοπός ήταν να διευκρινιστεί η συσχέτιση μεταξύ της συγγενούς κρυψορχίας, που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά στην παιδική ηλικία και του κινδύνου για καρκίνο στους όρχεις στην ενήλικο ζωή. Η μελέτη σχεδιάστηκε με ιδιαίτερη προσοχή στους ορισμούς για τη συγγενή κρυψορχία, την ορχεοπηξία στην παιδική ηλικία και τη συχνότητα του καρκίνου των όρχεων των ενηλίκων.

6.2 Υλικό – Μέθοδος

6.2.1 Αναζήτηση στη βιβλιογραφία

Η παρούσα μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τα προτεινόμενα κριτήρια αναφοράς για συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις (PRISMA) [62]. Χρησιμοποιώντας μια καθορισμένη μεθοδολογία με λέξεις κλειδιά, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus. Η αναζήτηση σε αυτές τις βάσεις περιλάμβανε από τα παλαιότερα διαθέσιμα ηλεκτρονικά δημοσιευμένα άρθρα μέχρι άρθρα δημοσιευμένα το Μάρτιο του 2021. Η διατύπωση του ερευνητικού ερωτήματος που τέθηκε, ήταν σύμφωνα με τα κριτήρια PICO και τα κριτήρια FINER του εγχειρίδιου της Cochraneγια μετα – αναλύσεις (πίνακας 1,2) [63]. Εφαρμόστηκε ένα ελεγχόμενο λεξιλόγιο στην αναζήτηση με όλες τις συνώνυμες φράσεις για τη συγγενή κρυψορχία και τον καρκίνο των όρχεων. Πιο συγκεκριμένα, οι ιατρικοί όροι (MeSH) και οι υπόλοιποι όροι που χρησιμοποιήθηκαν) OR {[testicular* OR testicl*] AND [cancer* OR malign* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*]}].

6.2.2 Εξαγωγή δεδομένων

Συμπεριλήφθηκαν όλες τις μελέτες παρατήρησης που πραγματεύονταν δεδομένα ασθενών στο δείγμα τους και όχι ζωικά μοντέλα, και που ήταν γραμμένες στα αγγλικά. Δεν τέθηκε κάποιος περιορισμός στη διάρκεια διεκπεραίωσης της κάθε μελέτης και το έτος δημοσίευσης. (Πίνακας 1,2) Συνολικά, συγκεντρώθηκαν 1898 άρθρα από τη βάση δεδομένων PubMed και 158 άρθρα από τη βάση Scopus. Τα

διπλά άρθρα που αποκλείστηκαν ήταν 145. Στη μετα-ανάλυση δεν περιλήφθηκαν αδημοσίευτα δεδομένα μελετών.

***P*opulation**	Άρρενα, υγιή άτομα
***I*ntervention/situation**	Ιστορικό συγγενούς κρυψορχίας που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά μέχρι την ηλικία των 18 ετών
***C*omparison/control**	Υγιή, άρρενα άτομα χωρίς ιστορικό συγγενούς κρυψορχίας
***O*utcome**	Καρκίνος στους όρχεις στην ενήλικο ζωή
Είδος μελέτης	Μελέτες παρατήρησης, μελέτες κοόρτης και μελέτες ασθενών-μαρτύρων
Διάρκεια	Κανένας περιορισμός
Γλώσσα δημοσιεύσεων	Αγγλικά
Έτος δημοσίευσης	Κανένας περιορισμός

Πίνακας 1. Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος με βάση τα κριτήρια PICO και λοιπά χαρακτηριστικά αναζητούμενων μελετών.

Feasible	Είναι ένα ερώτημα που μπορεί να απαντηθεί με τα υπάρχοντα δεδομένα
Interesting	Η συγγενής κρυψορχία είναι από τις κοινές διαμαρτίες που χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης
Novel	Η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση δημοσιεύθηκε το 2013
Ethical	Δεν προέκυψαν ζητήματα βιοηθικής από την παρούσα μελέτη
Relevant	Οι αιτιολογικοί παράγοντες στην κακοήθεια πρέπει πάντα να ερευνώνται εις βάθος.

Πίνακας 2. Τα κριτήρια FINER της Cochrane για συστηματική ανασκόπηση.

Τα κριτήρια ένταξης των μελετών στη μελέτη ήταν τα ακόλουθα: 1. Υγιή, άρρενα άτομα με μη συνδρομική συγγενή κρυψορχία , 2. Ορχεοπηξία έως την ηλικία των 20 ετών, 3. Καρκίνος στους όρχεις στην ενήλικη ζωή και 4. Εντόπιση του καρκίνου είτε σύστοιχα είτε αντίστοιχα από την εντόπιση της κρυψορχίας. (Πίνακας 3) Ταυτόχρονα, οι μελέτες που πληρούσαν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια, αποκλείστηκαν από τη μελέτη: 1. Παιδιά με γενετικά σύνδρομα, ουρογεννητικές ή/και νευρομυϊκές διαμαρτίες, 2.Παιδιά με επίκτητη κρυψορχία, είτε ανελκόμενους όρχεις, είτε μετεγχειρητική κρυψορχία, 3. Ασθενείς που έλαβαν ορμονική θεραπεία ή καμία θεραπεία για τη συγγενή κρυψορχία – άρα εμμένουσα κρυψορχία στην ενήλικο ζωή και 4. Ζωικά μοντέλα στο δείγμα.

Κριτήρια εισόδου	Κριτήρια αποκλεισμού
1. Υγιή, άρρενα άτομα με μη συνδρομική συγγενή κρυψορχία	**1.**Παιδιά είτε με γενετικά σύνδρομα, είτε με ουρογεννητικές ή νευρομυϊκές διαμαρτίες
2.Ορχεοπηξία μέχρι τα 20 έτη	**2.** Επίκτητη κρυψορχία, ανελκόμενοι όρχεις, μετεγχειρητική κρυψορχία
3. Καρκίνος στους όρχεις στην ενήλικο ζωή	**3.** Ασθενείς που έλαβαν ορμονική θεραπεία ή καμία θεραπεία για τη συγγενή κρυψορχία
4. Εντόπιση του καρκίνου σύστοιχα είτε αντίστοιχα με την κρυψορχία	**4.** Ζωικά μοντέλα στο δείγμα

Πίνακας 3. Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού από τη μελέτη.

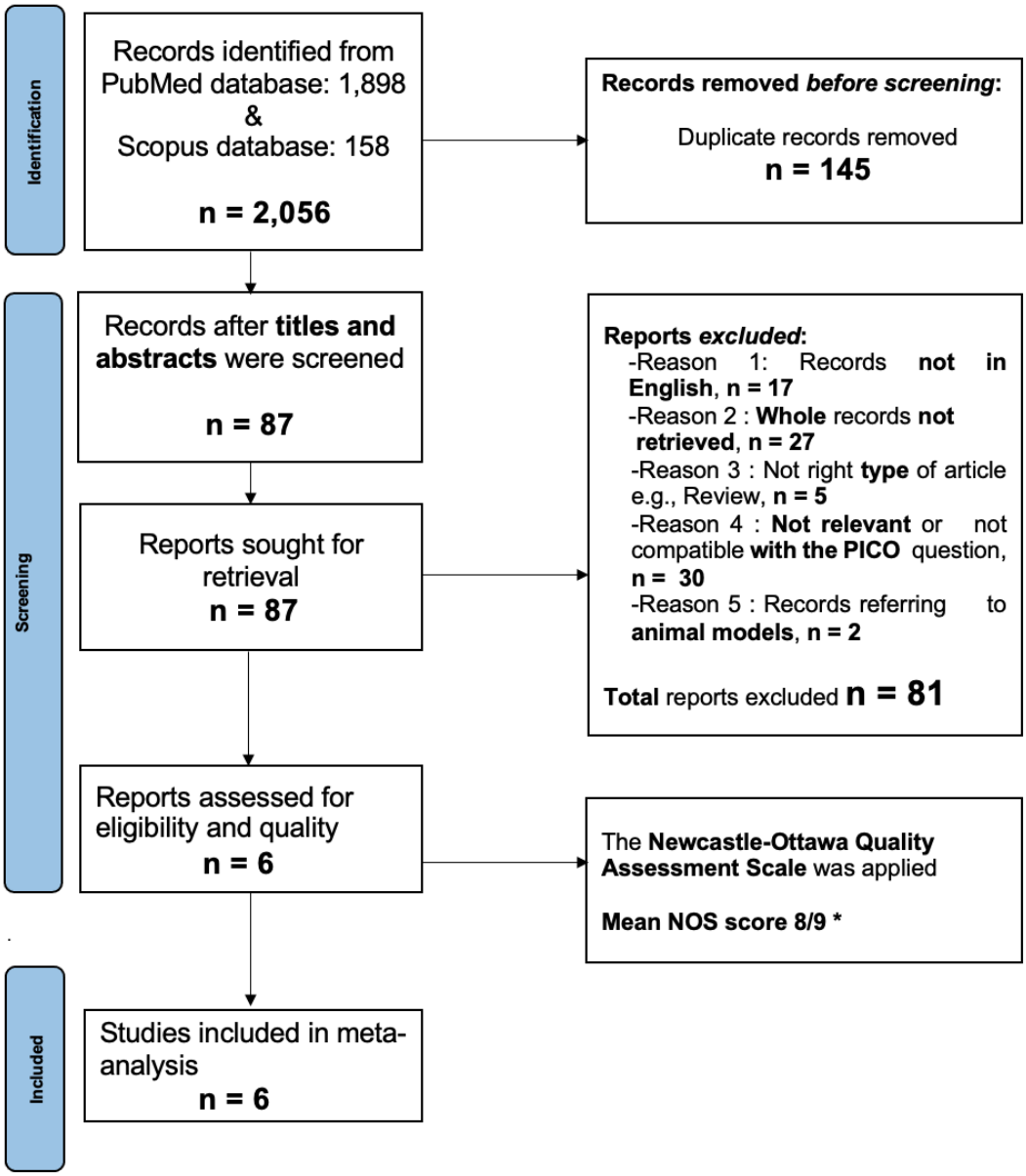
Κατά την εξαγωγή των δεδομένων, αρχικά αξιολογήθηκαν οι τίτλοι και οι περιλήψεις και στη συνέχεια αξιολογήθηκαν τα άρθρα στο πλήρες κείμενο για να κριθεί η καταλληλότητά τους. Τελικά επιλέχθηκαν 6 μελέτες για την παρούσα μετα-ανάλυση, που περιλάμβαναν τρεις μελέτες κοόρτης και τρεις μελέτες τύπου ασθενών-μαρτύρων. Ακολούθησε η ποιοτική αξιολόγηση των συμπεριλαμβανόμενων μελετών, χρησιμοποιώντας την **κλίμακα Newcastle Ottawa** (NOS). Η κλίμακα NOS αποτελείται από οκτώ στοιχεία ταξινομημένα σε τρεις υποομάδες: την επιλογή των δειγμάτων, τη συγκρισιμότητα των ομάδων της κάθε μελέτης και τη διαπίστωση της μελετώμενης έκβασης. Κάθε μελέτη μπορεί να βαθμολογηθεί από 0 έως 9 αστέρια και όσο περισσότερα τα αστέρια, τόσο η υψηλότερη ποιότητα που υποδεικνύεται για την κάθε μελέτη [64]. Η μέση βαθμολογία στην κλίμακα Newcastle-Ottawa ήταν 8 για όλες τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες. Η διαδικασία διαλογής των άρθρων της μετα-ανάλυσης παρουσιάζεται αναλυτικά στο Σχήμα 1.

6.2.3 Μέθοδος στατιστικής ανάλυσης

Η μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα RevMan στην έκδοση 5.4 [65]. Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων εφαρμόστηκε για την εκτίμηση του Λόγου Αναλογιών (OddsRatio - OR) για τις συνεχείς μεταβλητές, με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (Confidence Intervals - CI). Για τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες κοόρτης που εξέφρασαν τα δεδομένα τους με Λόγο Κινδύνων (Risk Ratio – RR) ή Λόγο Επιπτώσεων (Incidence Ratio–IR), υπολογίσαμε τα OR με 95% CI, εξάγοντας τα αριθμητικά δεδομένα από τους δημοσιευμένους πίνακες 2x2 ή το κείμενο κάθε μελέτης, κάνοντας τις εκάστοτε προσαρμογές ανάλογα με τα κριτήρια της μετα – ανάλυσης.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± SD. Οι τιμές με $p < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Η ετερογένεια μεταξύ των αποτελεσμάτων

εκτιμήθηκε με το στατιστικό μοντέλο I^2. Ένα διάγραμμα δάσους και ένα διάγραμμα χοάνης δημιουργήθηκαν ώστε να αξιολογήσουμε τους Λόγους Αναλογιών και το πιθανό σφάλμα δημοσίευσης αντίστοιχα [65].



Σχήμα1. Διάγραμμα ροής κατά την επιλογή μελετών για τη μετα-ανάλυση.

Κεφάλαιο 7

Αποτελέσματα – Συζήτηση

7.1 Επιλογή μελετών

Μετά την αναζήτηση καθορισμένων όρων στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus, συγκεντρώθηκαν 2.056 δημοσιεύσεις συνολικά. Κατά την αξιολόγηση των τίτλων και των περιλήψεων, με την εφαρμογή των κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού στη μετα-ανάλυση, εξαιρέθηκαν 1.969 μελέτες. Τα υπόλοιπα 87 άρθρα υποβλήθηκαν σε έλεγχο πλήρους κειμένου κι αξιολογήθηκαν με λεπτομέρεια.

Έξι μελέτες, πληρούσαν όλα τα κριτήρια εισόδου και συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση [66 – 71]. Από αυτές τις μελέτες οι τρεις ήταν τύπου κοόρτης και οι τρεις τύπου ασθενών - μαρτύρων (Πίνακας 4). Οι έξι επιλεγμένες μελέτες είχαν δημοσιευθεί σε μια περίοδο από το 1987 έως το 2018 και είχαν λάβει χώρα στην Αυστραλία, την Ευρώπη και τις ΗΠΑ. Το σχήμα 1 δείχνει λεπτομερώς τη διαδικασία επιλογής των μελετών. Ο μέσος όρος βαθμολογίας στην κλίμακα Newcastle - Ottawa ήταν 8 για όλα τα συμπεριλαμβανόμενα άρθρα.

Article	Year	Study Type	Country	Sample size	Measure	P-value	NOS
Schneuer et al.	2018	Cohort study	Australia	350,835	Risk Ratio	< 0.05	9/9*
Petterson et al.	2007	Cohort study	Sweden	16,983	Incidence Ratio	< 0.05	8/9*
Prener et al.	1996	Cohort study	Denmark	549	Risk Ratio	< 0.05	9/9*
Forman et al.	1994	Case Control Study	UK	1,585	Odds Ratio	< 0.05	7/9*
Strader et al.	1988	Case Control Study	USA	971	Odds Ratio	< 0.05	8/9*
Swerdlow et al.	1987	Case Control Study	UK	848	Odds Ratio	< 0.001	7/9*

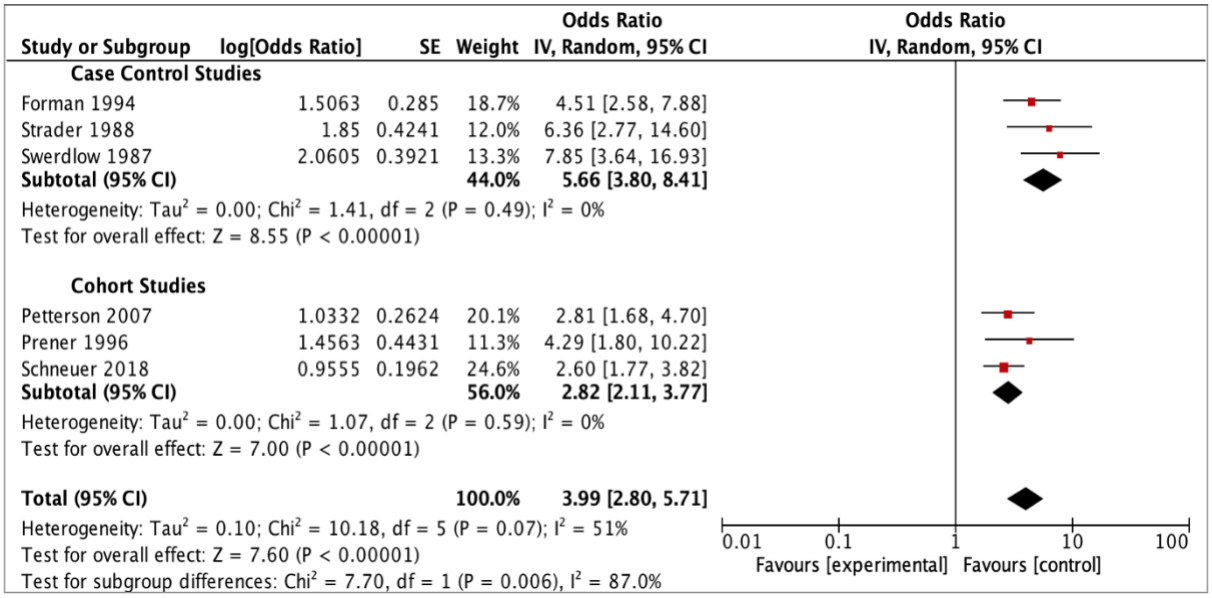
Πίνακας 4. Παρουσίαση των μελετών της μετα-ανάλυσης.

Η μελέτη των Schneuer et al. [66] δημοσιεύθηκε το 2018 στην Αυστραλία. Πρόκειται για μια μελέτης κοόρτης που παρακολούθησε το ιατρικό αρχείο νεογέννητων αγοριών για μια διάρκεια 40 ετών, καταγράφοντας το περιγεννητικό ιστορικό τους και την εμφάνιση καρκίνου στους όρχεις στη μετέπειτα ενήλικο ζωή. Συνολικά, η κοόρτη συμπεριέλαβε 350.835 άτομα από τα οποία 7.499 είχαν συγγενή κρυψορχία και από αυτά 27 εμφάνισαν καρκίνο, δίνοντας ένα λόγο κινδύνων ίσο με 2,26 [1,85-3.25],

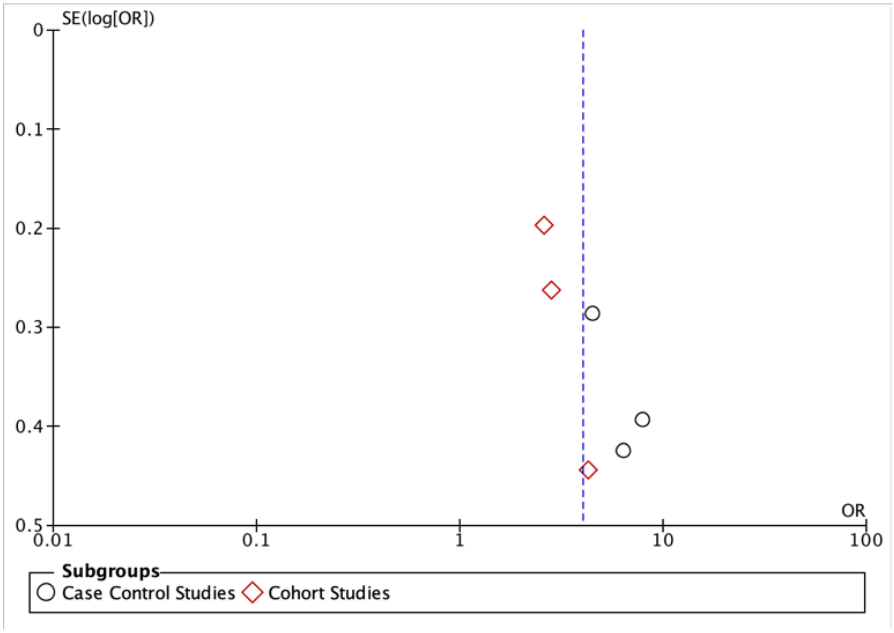
95% CI. Η μελέτη των Prener et al [67] είναι μια μελέτη κοόρτης, που δημοσιεύθηκε στη Δανία το 1996. Ομοίως, παρακολούθησε το ιατρικό 549 αγοριών, από τα οποία 183 είχαν συγγενή κρυψορχία και 16 από αυτά εμφάνισαν καρκίνο. Ο λόγος κινδύνων που προέκυψε από αυτή τη μελέτη ήταν ίσος με 4,0 [1,7-9,2], 95% CI. Η δημοσίευση των Petterson et al. το 2007 στη Σουηδία [68] παρουσίασε μια μελέτη κοόρτης, με 16.983 συμμετέχοντες από τους οποίους 56 είχαν καρκίνο στους όρχεις. Ο εκτιμώμενος λόγος επιπτώσεων με βάση το ιστορικό για τη συγγενή κρυψορχία ήταν 2,75 [2,08–3,5], 95% CI. Η επόμενη μελέτη της μετα – ανάλυσης αφορά τη δημοσίευση των Forman et al. το 1994 από το Ηνωμένο Βασίλειο [69], που ανάλυσε τα δεδομένα από μια μελέτη ασθενών - μαρτύρων με 1.588 συμμετέχοντες (794 με καρκίνο στους όρχεις και 794 χωρίς κακοήθεια) και υπολόγισε το λόγο αναλογιών: 3,82 [2,24 - 5,52], 95% CI. Ακολουθεί η δημοσίευση των Strader et al το 1988 [70], με 999 συμμετέχοντες σε μια έρευνα τύπου ασθενών – μαρτύρων, που ανέδειξε ένα λόγο αναλογιών στο 5,4 [2,6 – 11,2], 95% CI. Η τελευταία μελέτη της παρούσας μετα – ανάλυσης είναι τύπου ασθενών - μαρτύρων και ανακοινώθηκε από τους Swerdlow et al το 1987 [71]. Παρουσίασε 848 συμμετέχοντες στο δείγμα (259 περιπτώσεις καρκίνου και 589 περιπτώσεις στην ομάδα ελέγχου) και έναν υπολογιζόμενο λόγο αναλογιών ίσο με 7,5 [3,9 – 12,8], 95% CI.

7.2 Αποτελέσματα μετα – ανάλυσης

Οι έξι επιλεγμένες μελέτες της μετα–ανάλυσης περιλάμβαναν συνολικά 371.681 συμμετέχοντες, με 25.272 περιπτώσεις συγγενούς κρυψορχίας που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά μέχρι την εφηβεία και 1.786 περιπτώσεις καρκίνου στους όρχεις. Τα αποτελέσματα της παρούσας μετα-ανάλυσης καταδεικνύουν ότι η συγγενής κρυψορχία που αντιμετωπίζεται χειρουργικά μέχρι την εφηβεία, σχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου στους όρχεις στην ενήλικο ζωή και αυτή η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική. Ο συνολικά υπολογιζόμενος λόγος αναλογιών βρέθηκε στο 3,99 [2,80 – 5,71], 95% CI στο μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών υπολογίστηκε να είναι μέτρια και ίση με 51%. Ένα διάγραμμα δάσους και ένα διάγραμμα χοάνης δημιουργήθηκαν για να αξιολογηθούν οι λόγοι αναλογιών και το ενδεχόμενο σφάλμα δημοσίευσης αντίστοιχα. (Εικόνα 2) Η παρατήρηση του διαγράμματος χοάνης αποκαλύπτει μια μικρή ασυμμετρία, η οποία υποδηλώνει την ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης (Εικόνα 3), αν και είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η συμμετρία όταν μόλις έξι μελέτες συμβάλλουν στη δημιουργία ενός διαγράμματος χοάνης [63].



Εικόνα 2. Μετα–ανάλυση και διάγραμμα δάσους για τη συσχέτιση της συγγενούς κρυψορχίας που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά μέχρι και την εφηβεία με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στους όρχεις στην ενήλικο ζωή,
Υποομάδα 1: μελέτες ασθενών – μαρτύρων, Υποομάδα 2: μελέτες κοόρτης, Συνολικός OR=3,99 [2,80 – 5,71], 95% CI.



Εικόνα 3. Διάγραμμα χοάνης των συμπεριλαμβανόμενων μελετών.

7.3 Σύγκριση με την υπάρχουσα βιβλιογραφία

Η παρούσα μελέτη παρέχει μια εκτίμηση της πραγματικής συσχέτισης ανάμεσα στη συγγενή κρυψορχία που χειρουργήθηκε μέχρι την εφηβεία και στην εμφάνιση καρκίνου στους όρχεις στην ενήλικο ζωή. Ο λόγος αναλογιών για τον κίνδυνο

εμφάνισης καρκίνου υπολογίστηκε: OR = 3,99 [2,80 – 5,71], 95% CI. Αυτά τα ευρήματα είναι σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία και τα εκτιμώμενα μέτρα σχέσης. Από στατιστική άποψη, δεδομένου ότι τρεις από τις έξι μελέτες στη μετα-ανάλυση ήταν μελέτες ασθενών - μαρτύρων, ο υπολογισμός του λόγου αναλογιών ήταν η μόνη επιλογή από τα μέτρα σχέσης.

Κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, βρήκαμε μετα-αναλύσεις με παρόμοιο ερευνητικό ερώτημα, που υπολόγισαν του λόγους των αναλογιών. Οι Cook et al το 2010, παρουσίασαν ένα λόγο αναλογιών ίσο με 4,30 [3,62-5,11] και 95% CI. Ακολούθησαν το 2013 η μετα-ανάλυση των Lip et al που εκτίμησαν το λόγο κινδύνων RR = 2.90 [2.21 – 3.82], 95% CI και η μετα-ανάλυση των Banks et al που υπολόγισαν: RR= 4.1 [3.6 – 4.7] και 95% CI [46, 72]. Αν και τα παραπάνω αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με τα δικά μας, αυτές οι μελέτες δεν εστιάζουν στη διαχείριση της συγγενούς κρυψορχίας : χειρουργική, ορμονική θεραπεία ή καμία θεραπεία. Το 2007, οι Walsh et al τη συσχέτιση της συγγενούς κρυψορχίας που έχει αντιμετωπιστεί χειρουργικά με τον καρκίνο στους όρχεις, αλλά με εστίαση στην ηλικία ορχεοπηξίας. Με όριο την ηλικία των 10-11 ετών για ορχεοπηξία διχοτόμησαν το δείγμα και υπολόγισαν ότι τα παιδιά που χειρουργήθηκαν σε ηλικία μετά τα 10-11 έτη είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου από ότι τα παιδιά που χειρουργήθηκαν προεφηβικά, με το λόγο αναλογίων να είναι ίσος με 5.80 [1.8 - 19.3], 95% CI.

Όλα τα αποτελέσματα και διαστήματα εμπιστοσύνης τους είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματά μας [46,72, 73].

7.4 Συζήτηση

Η εν λόγω μετα–ανάλυση αποσαφηνίζει τη συσχέτιση ανάμεσα στη συγγενή κρυψορχία που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά στην παιδική ηλικία και στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των όρχεων στην ενήλικο ζωή. Πραγματοποιήθηκε με προσοχή στο σχεδιασμό της μεθοδολογίας, στην επιλογή μελετών και στη σύνθεση δεδομένων, όπως υποδεικνύουν οι αρχές της τεκμηριωμένης ιατρικής. Στα αποτελέσματά της, προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα σε αυτές τις δύο κλινικές καταστάσεις, με τον κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας στους όρχεις να υπολογίζεται σχεδόν τετραπλός για τους ενήλικες με ιστορικό χειρουργικά διορθωμένης συγγενούς κρυψορχίας.

Ο καρκίνος στους όρχεις είναι η συχνότερη κακοήθεια που απαντάται στους εφήβους και στους νέους ενήλικες άνδρες στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες. Η επίπτωση του καρκίνου των όρχεων έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία πενήντα χρόνια [63]. Η

αιτιολογία του θεωρείται πολυπαραγοντική και έχουν προταθεί πολλοί παράγοντες κινδύνου, μερικοί από τους οποίους είναι: το ατομικό ιστορικό να περιλαμβάνει κακοήθεια στον αντίστοιχο όρχι, το οικογενειακό ιστορικό – πατέρας ή αδερφός με καρκίνο στους όρχεις, η ηλικία, η εθνικότητα, η υπογονιμότητα, η λοίμωξη με τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), η μη φυσιολογική λειτουργία των γονιδίων των πρόδρομων γονοκυττάρων και οι ορμονικές διαταραχές από την ενδομήτριο ζωή [48, 49, 73].

Ωστόσο, η πρώιμη εμφάνιση της κακοήθειας στη ζωή του ατόμου και τα επιδημιολογικά στοιχεία οδήγησαν στην αναγνώριση του πλέον καθιερωμένου παράγοντα κινδύνου, της συγγενούς κρυψορχίας.

Ιστορικά, η σύνδεση της συγγενούς κρυψορχίας με τον καρκίνο στους όρχεις διατυπώθηκε πρώτη φορά στις αρχές του 18ου αιώνα, και από τότε ακολούθησαν πολλές έρευνες που επιβεβαίωσαν αυτήν την υπόθεση [46].

Υπάρχουν δύο επικρατούσες υποθέσεις που ερμηνεύουν τον μηχανισμό με τον οποίο η κρυψορχία οδηγεί στην καρκινογένεση. Η πρώτη θεωρία, αναφέρει ότι οι δύο αυτές καταστάσεις μοιράζονται κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες. Πιο αναλυτικά, η συγγενής κρυψορχία, ο καρκίνος στους όρχεις, μαζί με τον υποσπαδία και την αυξανόμενη ζήτηση στις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αποτελούν μια κλινική οντότητα που ονομάζεται **σύνδρομο δυσγενεσίας των όρχεων** (Testicular Dysgenesis Syndrome) και είναι το κλινικό αποτέλεσμα περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων που δρουν κατά την ενδομήτριο ζωή και επηρεάζουν την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των γονάδων [74]. Η δεύτερη θεωρία, που ονομάζεται **θεωρία θέσης**, υποστηρίζει ότι παθολογική θέση του μη κατελθόντα όρχι στο βουβωνικό πόρο ή ενδοκοιλιακά, επιφέρει τοπικές ή/και συστηματικές επιδράσεις που προδιαθέτουν στην εμφάνιση καρκίνου στο σύστοιχο ή/και στον αντίστοιχο όρχι [75].

Επομένως, ανεξάρτητα με το αν επιβεβαιωθεί η θεωρία του κοινού αιτιολογικού παράγοντα ή η δεύτερη θεωρία της αιτιώδους σχέσης, η συγγενής κρυψορχία φαίνεται να είναι μέρος στο μονοπάτι που οδηγεί στην ογκογένεση και την εμφάνιση καρκίνου στους όρχεις [73].

Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει αξιοσημείωτη μεταβλητότητα στα μέτρα σχέσης του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου, με τις τιμές στη βιβλιογραφία να κυμαίνονται από τριπλάσιες έως 17πλάσιες [49].

Υπάρχουν αρκετές θεωρίες που θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν την παραπάνω μεταβλητότητα, και σε αυτές περιλαμβάνονται η αβεβαιότητα στη διάγνωση της

κρυψορχίας και του καρκίνου των όρχεων, η σύγχυση στον ορισμό της συγγενούς κρυψορχίας, της επίκτητης κρυψορχίας και του ανελκόμενου όρχι, τα ελαττώματα στις ερευνητικές μεθόδους των μελετών, η ετερογένεια μεταξύ των δειγμάτων και των πιθανών συγχυτών και τα διάφορα στατιστικά σφάλματα.

Ως εκ τούτου, πραγματοποιήσαμε την παρούσα μετα-ανάλυση προκειμένου να συνοψίσουμε τα υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα και να παρέχουμε ένα ακόμα εργαλείο στους κλινικούς ιατρούς που παρακολουθούν και συμβουλεύουν αυτούς στους ασθενείς.

Η ορχεοπηξία μειώνει το συνολικό κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου στους όρχεις στην ενήλικο ζωή, και όσο νωρίτερα διεκπεραιώνεται η χειρουργική επέμβαση, τόσο πιο προστατευτική είναι για το άτομο [76]. Τέσσερις μελέτες από την παρούσα μετα – ανάλυση, εφάρμοσαν στο δείγμα τους διαστρωμάτωση σύμφωνα με την ηλικία που έγινε η ορχεοπηξία και υπολόγισε τον εκάστοτε κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Ο Petterson και συν. έβαλαν όριο στα 10 έτη, ο Swerdlow και συν. σύγκριναν ηλιακές ομάδες με όριο τα 5 και τα 10 έτη, οι Strader και συν. σύγκριναν με όριο τα 10 και 14 έτη και οι Prener και συν. χρησιμοποίησαν σαν όριο τα 7 και τα 15 έτη για τη διενέργεια ορχεοπηξίας [67, 68, 70, 71]. Όλες οι μελέτες εκτός της τελευταίας υποστηρίζουν ότι όσο νωρίτερα στη ζωή του παιδιού εκτελείται η ορχεοπηξία, τόσο πιο προστατευτικό ρόλο έχει στην εμφάνιση καρκίνου στην ενήλικο ζωή. Το εν λόγω όφελος της χειρουργικής επέμβασης στηρίζει τη θεωρία της θέσης για την εμφάνιση κακοήθειας [75].

Στη βιβλιογραφία προτείνεται ότι το ανώτερο όριο για ορχεοπηξία είναι ο 16ος μήνας της ζωής (διορθωμένη ηλικία κύησης). Επίσης υποστηρίζεται ότι για κάθε εξάμηνο που η ορχεοπηξία αναβάλλεται πέρα από αυτό το χρονικό όριο, ο κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου αυξάνει κατά 6% [16].

7.5 Περιορισμοί

Όσον αφορά στους περιορισμούς της παρούσας μετα-ανάλυσης, πρέπει να αναφερθούν τα εξής. Αρχικά, το βασικό μειονέκτημα είναι το είδος των συμπεριλαμβανομένων μελετών, καθώς τρεις από τις έξι μελέτες ήταν μελέτες τύπου ασθενών - μαρτύρων. Τα αναδρομικά χαρακτηριστικά που έχουν εξ ορισμού οι μελέτες αυτές, επιδρούν αρνητικά στην ποιότητα των δεδομένων. Δεύτερον, τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν από κάθε μελέτη δεν προσαρμόστηκαν στη στατιστική διαδικασία. Τρίτον, η ετερογένεια εκτιμήθηκε να είναι μέτρια και ίση με 51% με τον στατιστικό τύπο I^2, υπογραμμίζοντας ότι η ερμηνεία των παραπάνω αποτελεσμάτων πρέπει να γίνεται με προσοχή. Δεδομένου ότι κατά τη διαλογή των μελετών συμπεριλήφθηκαν μόνο αυτές στην αγγλική γλώσσα, προκύπτει ότι η εν

λόγω μετα – ανάλυση είναι θα έχει ως ένα βαθμό το σφάλμα του τύπου ‘’πύργος της Βαβέλ’’. Τελευταίο αλλά εξίσου σημαντικό, το σφάλμα δημοσίευσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε οποιαδήποτε μετα-ανάλυση και στην παρούσα περίπτωση το διάγραμμα χοάνης αποκαλύπτει μια μικρή ασυμμετρία, η οποία υποδηλώνει την ύπαρξη τέτοιου σφάλματος. Συνεπώς, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων πρέπει να γίνεται με κριτική αξιολόγηση.

Από την άλλη πλευρά, τα αυστηρά κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών, η προσεκτική στρατηγική αναζήτησης της βιβλιογραφίας και το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων που εφαρμόστηκε στη μετα–ανάλυση, είναι τα τρία ισχυρά σημεία της μελέτης. Θεωρείται συνεπώς ότι ο τυχαίος αποκλεισμός σχετικών και σημαντικών επιδημιολογικών δεδομένων από τη μετα-ανάλυση να είναι μάλλον απίθανος [77, 78].

7.6 Συμπεράσματα

Σε συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η παρούσα μετα-ανάλυση υποστηρίζει ότι η συγγενής κρυψορχία που χειρουργείται μέχρι την εφηβεία, συσχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στους όρχεις στην ενήλικο ζωή. Η συσχέτιση αυτή είναι στατιστικά σημαντικά και υπολογίστηκε: OR = 3,99 [2,80 – 5,71], 95% CI. Επίσης, η ορχεοπηξία έχει προστατευτικό ρόλο ως προς την εμφάνιση καρκίνου και όσο νωρίτερα εκτελείται στη ζωή του παιδιού, τόσο μεγαλύτερο το όφελος.

Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης επαληθεύουν τη θεμελιωμένη συσχέτιση της συγγενούς κρυψορχίας με την εμφάνιση καρκίνου στους όρχεις στην ενήλικο ζωή, με ιδιαίτερη έμφαση στη χειρουργική θεραπεία του κρυψορχίας μέχρι την εφηβεία.

Στο μέλλον χρειάζονται περισσότερες προοπτικές μελέτες, με στοιχεία υψηλής ποιότητας, για τη διερεύνηση: των κλινικών χαρακτηριστικών της συγγενούς κρυψορχίας στο πλαίσιο του συνδρόμου δυσγενεσίας των όρχεων, του κινδύνου για σύστοιχη ή αντίστοιχη πλευρά εμφάνισης του καρκίνου και της συνιστάμενης παρακολούθησης μετά από την ορχεοπηξία.

Όλες οι μελέτες θα πρέπει να ερευνηθούν περαιτέρω με συγκεκριμένες μετα-αναλύσεις, προκειμένου να αποσαφηνιστούν οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην καρκινογένεση.

Μαρία Φλώρου, Αριθμός Μητρώου: 129

Τίτλος: «Η συσχέτιση της συγγενούς κρυψορχίας που έχει διορθωθεί χειρουργικά μέχρι την εφηβεία με την εμφάνιση καρκίνου των όρχεων στην ενήλικο ζωή : Μια Μετα – ανάλυση»

Περίληψη

Η συγγενής κρυψορχία είναι ένας επαρκώς τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο των όρχεων. Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει αξιοσημείωτη μεταβλητότητα στους σημειακούς εκτιμητές στις διάφορες μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία, που εκφράζουν την συσχέτιση των δύο αυτών κλινικών καταστάσεων. Η παρούσα μετα-ανάλυση διερευνά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των όρχεων σε ενήλικες με ιστορικό συγγενούς κρυψορχίας, που έχει διορθωθεί χειρουργικά μέχρι και την εφηβεία. Έγινε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus, με αυστηρά κριτήρια για τον εντοπισμό μόνο των περιπτώσεων συγγενούς κρυψορχίας που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση πριν από την ενηλικίωση. Από τα 2.056 άρθρα που ανευρέθηκαν, τα 87 άρθρα αξιολογήθηκαν σε πλήρες κείμενο και 6 άρθρα από αυτά πληρούσαν όλα τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη. Η κλίμακα Newcastle-Ottawa εφαρμόστηκε για την αξιολόγηση της ποιότητας των 6 αυτών μελετών. Το πρόγραμμα RevMan 5.4 στο μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων χρησιμοποιήθηκε για τη μετα-ανάλυση. Συνολικά, επιλέχθηκαν 3 μελέτες τύπου ασθενών-μαρτύρων και 3 μελέτες τύπου κοόρτης. Περιλάμβαναν 371.681 ασθενείς και 1.786 περιπτώσεις καρκίνου των όρχεων. Ο συνολικός λόγος αναλογιών (OddsRatio – OR) υπολογίστηκε 3,99 [2,80–5,71], με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence intervals – CI), υποδεικνύοντας στατιστικά σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των όρχεων σε ενήλικες με ιστορικό χειρουργικά διορθωμένης συγγενούς κρυψορχίας. Η αξιολόγηση του λόγου αναλογιών και του πιθανού σφάλματος δημοσίευσης πραγματοποιήθηκε με ένα διάγραμμα δάσους και ένα διάγραμμα χωνιού αντίστοιχα. Η μέση βαθμολογία την κλίμακα Newcastle-Ottawa ήταν 8 για όλες τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες.

Συμπερασματικά, η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση καταδεικνύει ότι οι ενήλικες με ιστορικό χειρουργηθείσας συγγενούς κρυψορχίας μέχρι και την εφηβεία, συνδέονται με στατιστικά σημαντικό υψηλό κίνδυνο καρκίνου των όρχεων.

Λέξεις κλειδιά: συγγενής κρυψορχία, καρκίνος των όρχεων, μετα-ανάλυση

Maria Florou, Student Number: 129

Title: Congenital cryptorchidism surgically treated until adolescence and testicular cancer in adult life: Review of the literature & Meta-analysis

Abstract

Congenital cryptorchidism is a well-established risk factor of testicular malignancies. However, there is still remarkable variability in the measures of associations of the two clinical entities. This systematic review and meta-analysis investigates the actual risk of testicular cancer in adults who have a history of surgically corrected congenital cryptorchidism. The meta-analysis was conducted with strict criteria for the identification of the congenital cryptorchidism cases that underwent surgery before adulthood. The study was performed in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. A search of the PubMed and Scopus databases was conducted, using a defined strategy. Of the 2,056 articles identified, 92 articles were retrieved and 6 articles met all the inclusion criteria. The Newcastle-Ottawa scale was applied for the quality assessment of the reports. The RevMan 5.4 program in the random-effects model was used for the meta-analysis. In total, four case-control studies and two cohort studies were selected. They included 371,681 patients and 1,786 incidents of testicular cancer. The pooled Odds Ratio (OR) was 3.99 [2.80 – 5.71], 95% CI (Confidence Intervals), indicating a statistically significant risk of testicular cancer in adults with a history of surgically treated congenital cryptorchidism. A forest plot and a funnel plot were produced to evaluate the ORs and the probable publication bias respectively. The mean Newcastle Ottawa score was 8 for all the included reports.

In conclusion, this systematic review and meta-analysis demonstrates that adults with a history of surgically treated congenital cryptorchidism are associated with a statistically significant high risk of testicular cancer.

Keywords: congenital cryptorchidism, testicular cancer, meta-analysis

Βιβλιογραφία

1. Taghavi K, GenetavP, Mirjalili SA. The pediatric inguinal canal: Systematic review of the embryology and surface anatomy. Clin Anat. 2016 Mar;29(2):204-10.
2. Tuma F, Lopez RA, Varacallo M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Inguinal Region (Inguinal Canal). 2021 Jul 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29261933.
3. Platzer W., 2009, Εγχειρίδιο Περιγραφικής Ανατομικής, 1ος Τόμος, Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης ΕΠΕ, Αθήνα.
4. I.N.M και συν., 2006, Περιεκτικές Σημειώσεις Ανατομίας, Εκδόσεις UniversityStudioPress, Θεσσαλονίκη.
5. Lie G, Hutson JM. (2011) The role of cremaster muscle in testicular descent in humans and animal models. Pediatr Surg Int. 2011 Dec;27(12):1255-65.
6. Gier H T, G B Marion (1969) Development of Mammalian Testes and Genital Ducts. Biol Reprod. 1969 Jun;1:Suppl 1:1-23.
7. Hrabovszky Z, Di Pilla N, Yap T, Farmer PJ, Hutson JM, Carlin JB. (2002) Role of the gubernacular bulb in cremaster muscle development of the rat. Anat Rec. 2002 Jun 1;267(2):159-65.
8. Sanders Nicholas, Silverton Buraundi, Adam Balic, Bridget R Southwell, John M Hutson (2011) Cremaster Muscle Myogenesis in the Tip of the Rat Gubernaculum Supports Active Gubernacular Elongation During Inguinoscrotal Testicular Descent. J Urol. 2011 Oct;186(4 Suppl):1606-13.
9. Tanyel FC, Talim B, Atilla P, Müftüoğlu S, Kale G. (2005) Myogenesis Within the Human Gubernaculum: Histological and Immunohistochemical Evaluation. Eur J Pediatr Surg. 2005 Jun;15(3):175-9.
10. Fritsch H., Kühnel W., 2009, Εγχειρίδιο Περιγραφικής Ανατομικής, 2ος Τόμος, Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης ΕΠΕ, Αθήνα.
11. Tiwana MS, Leslie SW. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Testicle. 2021 Jul 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29261881.
12. Gray's Surgical Anatomy, 1st Edition, 2019, Elsevier
13. Wong WJ, Khan YS. Histology, Sertoli Cell. [Updated 2021 Jul 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
14. Aladamat N, Tadi P. Histology, Leydig Cells. 2021 Feb 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
15. Heinrich A, DeFalco T. Essential roles of interstitial cells in testicular development and function. Andrology. 2020 Jul;8(4):903-914. doi: 10.1111/andr.12703. Epub 2019 Sep 30.
16. Loebenstein M, Thorup J, Cortes D, Clasen-Linde E, Hutson JM, Li R. (2019) Cryptorchidism, Gonocyte Development, and the Risks of Germ Cell Malignancy and Infertility: A Systematic Review. J Pediatr Surg. 2019 Jul 5;S0022-3468(19)30450-6.
17. Hutson JM, Southwell BR, Li R, Lie G, Ismail K, Harisis G, Chen N. (2013) The regulation of testicular descent and the effects of cryptorchidism. Endocr Rev. 2013 Oct;34(5):725-52.]

18. Fu P, Layfield S, Ferraro T, Tomiyama H, Hutson J, Otvos L Jr, Tregear GW, Bathgate RA, Wade JD. Synthesis, conformation, receptor binding and biological activities of monobiotinylated human insulin-like peptide 3. J Pept Res. 2004 Feb;63(2):91-8.
19. Scott DJ, Fu P, Shen PJ, Gundlach A, Layfield S, Riesewijk A, Tomiyama H, Hutson JM, Tregear GW, Bathgate RA. Characterization of the rat INSL3 receptor. Ann N Y Acad Sci. 2005 May;1041:13-6.
20. Hutson JM, Nation T, Balic A, Southwell BR. (2009) The role of the gubernaculum in the descent and undescent of the testis. Ther Adv Urol. 2009 Jun;1(2):115-21.
21. Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. (1997) Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. Endocr Rev. 1997 Apr;18(2):259-80.
22. Hutson JM, Li R, Southwell BR, Newgreen D, Cousinery M. (2015) Regulation of testicular descent. Pediatr Surg Int. 2015 Apr;31(4):317-25.
23. Brandt ML. Pediatric hernias. Surg Clin North Am. 2008 Feb;88(1):27-43, vii-viii. doi: 10.1016/j.suc.2007.11.006. PMID: 18267160.
24. Kim SO, Hwang EC, Hwang IS, Oh KJ, Jung SI, Kang TW, Kwon D, Park K, Bang-Ryu S. (2011) Testicular catch up growth: the impact of orchiopexy age. Urology. 2011 Oct;78(4):886-9.
25. Sijstermans K, Hack WW, Meijer RW, van der Voort-DoedensLM. (2008) The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. Int J Androl. 2008 Feb;31(1):1-11.
26. Feyles F, Peiretti V, Mussa A, Manenti M, Canavese F, Cortese MG, Lala R. (2014) Improved Sperm Count and Motility in Young Men Surgically Treated for Cryptorchidism in the First Year of Life. Eur J Pediatr Surg. 2014 Oct;24(5):376-80.
27. Cobellis G, Noviello C, Nino F, Romano M, Mariscoli F, Martino A, Parmeggiani P, Papparella A. (2014) Spermatogenesis and Cryptorchidism, Front Endocrinol (Lausanne). Review 2014 May 1;5:63.
28. Lee MM, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. Endocr Rev. 1993;14:152–164.
29. Josso N, Belville C, di Clemente N, Picard JY. AMH and AMH receptor defects in persistent Müllerian duct syndrome. Hum Reprod Update. 2005 Jul-Aug;11(4):351-6.
30. Hadziselimovic F, Duckett JW, Snyder HM 3rd, Schnaufer L, Huff D. Omphalocele, cryptorchidism, and brain malformations. J Pediatr Surg. 1987 Sep;22(9):854-6.
31. Kaplan LM, Koyle MA, Kaplan GW, Farrer JH, Rajfer J. Association between abdominal wall defects and cryptorchidism. J Urol. 1986 Sep;136(3):645-7.
32. Logsdon NT, Sampaio FJB, Favorito LA. The role of intra-abdominal pressure in human testicular migration. Int Braz J Urol. 2021 Jan-Feb;47(1):36-44.
33. Holmdahl G, Sillén U. Boys with posterior urethral valves: outcome concerning renal function, bladder function and paternity at ages 31 to 44 years. J Urol. 2005 Sep;174(3):1031-4; discussion 1034.
34. Tasian GE, Zaid H, Cabana MD, Baskin LS. Proximal hypospadias and risk of acquired cryptorchidism. J Urol. 2010 Aug;184(2):715-20.

35. Hutson JM, Li R, Southwell BR, Petersen BL, Thorup J, Cortes D. (2013) Germ cell development in the postnatal testis: the key to prevent malignancy in cryptorchidism? Front Endocrinol (Lausanne). 2013 Jan 3;3:176
36. Hutson JM, Vikraman J, Li R, Thorup J. (2017) Undescended testis: What paediatricians need to know. J Paediatr Child Health. 2017 Nov;53(11):1101-1104.
37. Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, Diaz M, Lee PA, Seashore CJ, Tasian GE, Barthold JS; American Urological Association. (2014) Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. J Urol. 2014 Aug;192(2):337-45.
38. Hutson JM, Thorup J. (2015) Evaluation and management of the infant with cryptorchidism. CurrOpin Pediatr. 2015 Aug;27(4):520-4.
39. Tasian GE, Copp HL. Diagnostic performance of ultrasound in nonpalpable cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2011 Jan;127(1):119-28. doi: 10.1542/peds.2010-1800.
40. Kanemoto K, Hayashi Y, Kojima Y, Maruyama T, Ito M, Kohri K. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of non-palpable testis. Int J Urol. 2005 Jul;12(7):668-72.
41. Bianchi A and Squire BR: Trans-scrotal orchidopexy: orchidopexy revised. Pediatr Surg Int 1989; 4: 189.
42. Escarcega-Fujigaki P, Rezk GH, Huerta-Murrieta E, Lezama-Ramirez N, Hernandez-Gomez S, Kuri-Cortes G, Bañuelos-Montano A. Orchiopexy-laparoscopy or traditional surgical technique in patients with an undescended palpable testicle. J LaparoendoscAdvSurgTech A. 2011 Mar;21(2):185-7.
43. McGrath M, Kim J, Farrokhyar F, Braga LH. Randomized Controlled Trial of Scrotal versus Inguinal Orchidopexy on Postoperative Pain. J Urol. 2021 Mar;205(3):895-901.
44. Carson JS, Cusick R, Mercer A, Ashley A, Abdessalam S, Raynor S, Lyden E, Azarow K. Undescended testes: does age at orchiopexy affect survival of the testis? J Pediatr Surg. 2014 May;49(5):770-3.
45. AllinBSR, Dumann E, Fawkner-Corbett D, Kwok C, Skerritt C; Paediatric Surgery Trainees Research Network. Systematic review and meta-analysis comparing outcomes following orchidopexy for cryptorchidism before or after 1 year of age. BJSOpen. 2018 Feb 5;2(1):1-12
46. Lip SZ, Murchison LE, Cullis PS, Govan L, Carachi R. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. Arch Dis Child. 2013 Jan;98(1):20-6.
47. Fukawa T, Kanayama HO. Current knowledge of risk factors for testicular germ cell tumors. Int J Urol. 2018 Apr;25(4):337-344.
48. Baird DC, Meyers GJ, Hu JS. Testicular Cancer: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2018 Feb 15;97(4):261-268. PMID: 29671528.
49. DieckmannKP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. World J Urol2004;22:2-14.
50. Smith ZL, Werntz RP, Eggener SE. Testicular Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Med Clin North Am. 2018 Mar;102(2):251-264.
51. Coursey Moreno C, Small WC, Camacho JC, Master V, Kokabi N, Lewis M, Hartman M, Mittal PK. Testicular tumors: what radiologists need to know--

differential diagnosis, staging, and management. Radiographics. 2015 Mar-Apr;35(2):400-15.
52. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30.
53. Belbasis L, Bellou V. Introduction to Epidemiological Studies. Methods Mol Biol. 2018;1793:1-6.
54. Munnangi S, Boktor SW. Epidemiology Of Study Design. 2021 Apr 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–.
55. Hartung DM, Touchette D. Overview of clinical research design. Am J Health Syst Pharm. 2009 Feb 15;66(4):398-408.
56. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996 Jan 13;312(7023):71-2.
57. Sackett DL. Evidence-based medicine. Semin Perinatol. 1997 Feb;21(1):3-5. doi: 10.1016/s0146-0005(97)80013-4. PMID: 9190027.
58. Νάκος, Γ., Καραχάλιου, Α., Κιτσάκος, Α., Κουλούρας, Β., Κωστάντη, Ε., Λαχανά, Α., Παπαθανάκος, Γ., Παπαθανασίου, Α., Σταμάτη, Β., Τίγκας, Σ., Τσαγκάρης, Η. 2015. Τεκμηριωμένη Ιατρική. [Κεφάλαιο Συγγράμματος]. Στο Νάκος, Γ., Καραχάλιου, Α., Κιτσάκος, Α., Κουλούρας, Β., Κωστάντη, Ε., Λαχανά, Α., Παπαθανάκος, Γ., Παπαθανασίου, Α., Σταμάτη, Β., Τίγκας, Σ., Τσαγκάρης, Η. 2015. Εντατική θεραπεία. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα:Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. κεφ 4.
59. Ιωαννίδης Ι., 2000, ΑΡΧΕΣ ΑΠΟΔΕΙΚΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ Επιδημιολογία – Δημόσια Υγιεινή & Μέθοδοι Έρευνας, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.
60. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, and H. RB, Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM, 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005.
61. Lee YH. An overview of meta-analysis for clinicians. Korean J Intern Med. 2018 Mar;33(2):277-283.
62. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
63. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
64. Stang, A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Eur J Epidemiol **25,** 603–605 (2010).
65. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020.
66. Schneuer FJ, Milne E, Jamieson SE, Pereira G, Hansen M, Barker A, Holland AJA, Bower C, Nassar N. Association between male genital anomalies and adult male reproductive disorders: a population-based data linkage study spanning more than 40 years. Lancet Child Adolesc Health. 2018 Oct;2(10):736-743.
67. Prener A, Engholm G, Jensen OM. Genital anomalies and risk for testicular cancer in Danish men. Epidemiology. 1996 Jan;7(1):14-9.

68. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N Engl J Med. 2007 May 3;356(18):1835-41.
69. Forman D, Pike M C, Davey G, Dawson S, Baker K, Chilvers C E D et al. Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise*BMJ* 1994;308 :1393
70. Strader CH, Weiss NS, Daling JR, Karagas MR, McKnight B. Cryptorchism, orchiopexy, and the risk of testicular cancer. Am J Epidemiol. 1988 May;127(5):1013-8.
71. Swerdlow AJ, Huttly SR, Smith PG. Testicular cancer and antecedent diseases. Br J Cancer. 1987 Jan;55(1):97-103.
72. Cook MB, Akre O, Forman D, Madigan MP, Richiardi L, McGlynn KA. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer--experiences of the son. Int J Epidemiol. 2010 Dec;39(6):1605-18.
73. Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. J Urol. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1440-6; discussion 1446
74. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E and Main KM: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001; 16: 972
75. Akre O, Pettersson A, Richiardi L. Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: a meta-analysis. Int J Cancer. 2009 Feb 1;124(3):687-9.
76. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. J Urol. 2009 Feb;181(2):452-61. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.074.
77. Dawson DV, Pihlstrom BL, Blanchette DR. Understanding and evaluating meta-analysis. J Am Dent Assoc. 2016 Apr;147(4):264-70
78. Khan S, Memon B, Memon MA. Meta-analysis: a critical appraisal of the methodology, benefits and drawbacks. Br J HospMed (Lond). 2019 Nov 2;80(11):636-641.