

## **STATE of the ART**

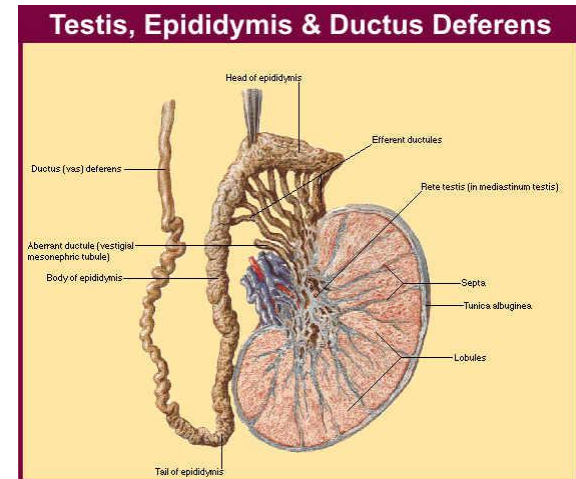
# **NIET-SCROTAL TESTIS (NST)**

Refereencyclus JGZ Noord Brabant, 10/11/09

**Robert de Gier, kinderuroloog, FEAPU**

# Terminologie oud

- Maldescensus testis
- Cryptorch(id)isme
- Ectope testis
- *Retractiele testis*
- NIT (niet ingedaalde testis)
- Retentio testis
- Peeping testis
- Vanishing testis
- Etc. etc



# Terminologie “nieuw”

- Scrotale testis
- Retractiele testis
- Niet Scrotale Testis (NST) (CBO 1986 !!)



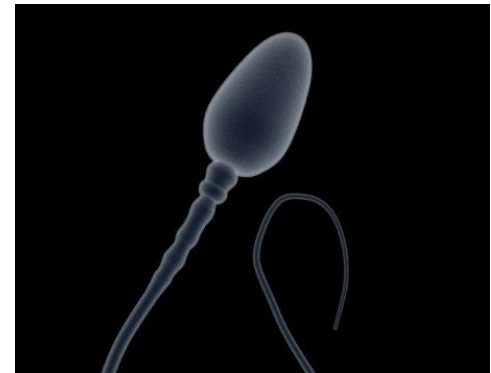
# Terminologie “nieuw”

- NST
  - Palpabele NST (p-NST)
  - Niet palpabele NST (np-NST)
- Retractiele testis
- NST
  - Primaire NST
  - Verworven NST



# NST - richtlijnen

- CBO consensusbeleid 1986  
(centraal begeleidingsorgaan intercollegiale toetsing)
- NHG standaard “onderzoek v/d pasgeborene” M74  
(2001), voetnoot 11
- NVU            --/--
- EAU / ESPU 2008
- NVvH 2008
- JGZ (2008 in ontwikkeling)



# “richtlijn” NHG

- 2001
- Slechts korte voetnoot
- Grotendeels gebaseerd op CBO 1986 !
- Verworven NST niet behandelen (vage vermelding)
- Nut vroege behandeling “niet aangetoond” (ref: 1986)



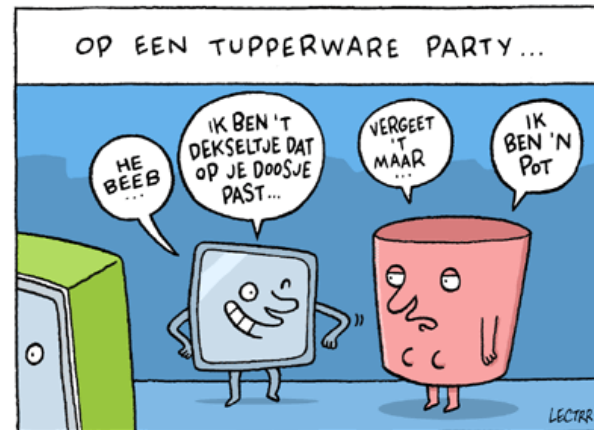
# Richtlijn EAU / ESPU

- 2008
- O-pexie 12 – 18 mnd
- Hormonale therapie = optie
- Geen specifieke aandacht voor verworven NST



# Richtlijn NVvH

- 2008
- Geen plaats voor hormonale therapie
- O-pexie < 15 – 18 mnd
- Wel specifieke aandacht verworven NST
- Therapie verworven NST = O-pexie



# State of the Art: NST

- Themanummer Acta Paediatrica mei 2007
- Ritzen et al: Nordic Consensus on treatment of undescended testes.

# Werkwijze (1)

- Subcommittees
  - Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences
  - Studies of cryptorchidism in experimental animal models
  - Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism
  - Efficacy and safety of hormonal treatment of cryptorchidism: current state of the art
  - Surgical treatment of undescended testes

## Werkwijze (2)

- Review artikel uit elk subcommittee ter voorbereiding consensus meeting
- 2 dgs consensus meeting scand. kinderurologen / kinderchirurgen / testisfysiologen / endocrinologen / andrologen / pathologen / anaesthesiologen
- Full consensus bereikt



## Werkwijze (3)

- Publicatie in Acta Paediatrica febr. 2007
  - Editorial
  - 5 review artikelen
  - Ritzen et al: Nordic Consensus on treatment of undescended testes.
  - Commentaar:  
John M Hutson: Treatment of undescended testes – time for a change in European traditions

# Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences

- Classificatie ontbreekt; terminologie onduidelijk
- Optimaal: exacte omschrijving anatomische positie + afstand in cm tov bovenrand os pubis + verloop in de tijd + evt aetiologische factoren (lieschirurgie)
- Definitie retractiele testis

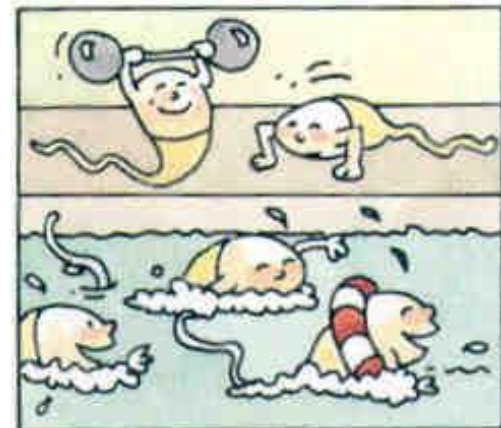


# Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences

- PREVALENTIE
  - à Terme: 2 – 8 %
  - Geografische verschillen
  - Spontane indaling 0 – 3 mnd (mini-puberteit)
  - 3 – 12 mnd: 1 – 2 %
  - Prevalentie toename 2<sup>e</sup> helft 20<sup>e</sup> eeuw
  - Prevalentie afname laatste decade?

# Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences

- # effect op semenkwaliteit (bilat >> unilat)
- Hormonale effecten
  - Inhibine-B ↓ ; FSH ↑
- Testiscarcinoom ↑ (OR 3,5 – 17)



# Studies of cryptorchidism in experimental animal models

- Beschrijving diverse diermodellen
  - (NST spontaan / genetisch (KO) / chirurgisch / hormonaal)
- Indaling INSL3 en androgeen afhankelijk
- (experimenteel) NST is zeer schadelijk voor alle testiculaire cellen
- Apoptose germ-cells (GC) (m.n. spermatocyt + spermatide)
- Sertoli en Leydigcel functie ↓; perfusie ↓
- Exacte mechanismen grotendeels onbekend

## Studies of cryptorchidism in experimental animal models

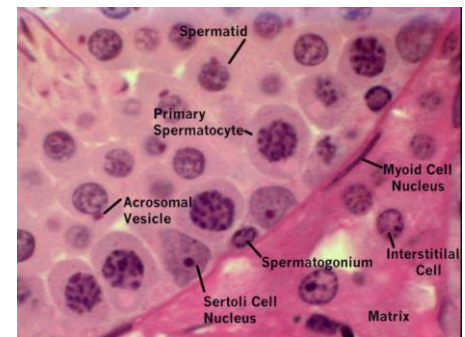
- Temp.↑ is een zeer belangrijke factor
- Wsch o.b.v. hitte gevoelige eiwitten (diverse bekend)
- Ook primaire aanlegstoornis wsch van belang
- **Vele studies tonen gunstig effect vroege O-pex.**
- Hormonale therapie (hCG) dierexp. weinig effectief
- Hormonale therapie mogelijk schadelijk (ontstekingsreactie)

## Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism

- Descensus verloopt in 2 fasen
- 1<sup>e</sup> fase (transabdominaal) is INSL3 afhankelijk
- 2<sup>e</sup> fase (inguino-scrotaal) is androgeen afhankelijk
- INSL3 en androgenen uit testis → kip/ei discussie
- Oorzaken NST grotendeels onbekend, wsch multifactorieel
- Hypothal/hypofyse as # / androgeen ↓ / AMH ↓ / INSL3 ↓ / syndromaal / erfelijke factoren / androgeen receptor # / N. genitofemoralis # (spina bifida!) / omgevingfactoren (phtalaten)

# Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism

- Histologie bij NST: GC ↓↓ op lft 6 – 24 mnd
- > 2jr: bij 10% normaal aantal spermatogonia!
- > 1,5 jr: GC kunnen voll. ontbreken (progressief met leeftijd)
  - Unilat NST: geen GC → 33% ernstige oligospermie
  - Bilat NST: Geen GC → 80-100%
- NST: afw. Tubuli↑ / afw. Sertoli's↑ /  $\mu$ -calcif.↑ / CIS 2-3% /



## Efficacy and safety of hormonal treatment of cryptorchidism

- hCG; GnRH (= LHRH)
- Primaire horm. Therapie NST:
  - Meta-analyse:
    - 20% effectief (placebo 4% !)
    - 12% effectief bij exclusie retractiel
    - Effect beter bij lagere uitgangspositie
    - Vrijwel geen lange termijn resultaten
- Adjuvant na O-pexie
  - Enkele studie tonen verbetering GC count

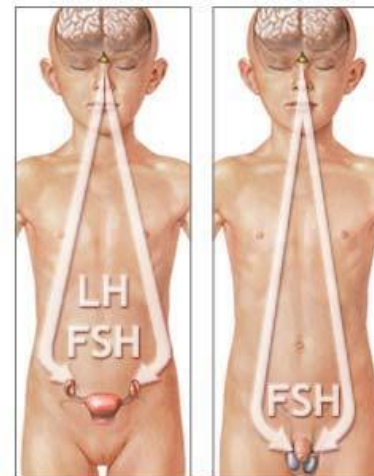
# Efficacy and safety of hormonal treatment of cryptorchidism

- Bijwerkingen doorgaans mild / voorbijgaand
  - Erecties / penisgroei  $\uparrow$  / pijnklachten
- Recent: aanwijzingen # effect op GC
  - Neoadjuvant: apoptosis GC / inflammatie
  - dierexperimenteel



# Efficacy and safety of hormonal treatment of cryptorchidism

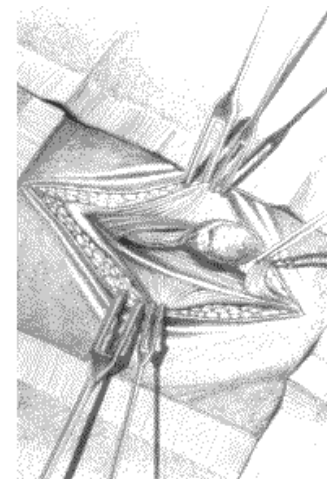
- Conclusions:
  - Prim. Horm. Therapie niet / nauwelijks effectief
  - Mogelijk schadelijke effecten
  - Mogelijk gunstig effect adjuvant gebruik



LH (luteinizing hormone) and FSH (follicle-stimulating hormone) are released by the pituitary gland

## Surgical treatment of undescended testes

- 1<sup>e</sup> O-pexie: BMJ 1879 !
- Retractiel
  - Geen O-pexie, wel mgl kans↑ op verworven NST
- Verworven NST: weinig informatie in deze artt.
  - 20 – 60% in geopereerde series
  - ↑↑ bij postnatale indaling



## Surgical treatment of undescended testes

- P-NST
  - Standaard O-pexie
  - Géén hechting door (T. albuginea) testis
  - Bianchi single high scrotal incision (Callewaert NTvU)



## Surgical treatment of undescended testes

- NP-NST
  - Unilateraal
    - Onderzoek / narcose
    - Diagnost. Laparoscopie
    - Standaard O-pexie
    - Fowler-Stephens 1 / 2 tempi
    - Auto-transplantatie
    - orchidectomie

## Surgical treatment of undescended testes

- NP-NST
  - Bilateraal
    - Endocrino evaluatie (hCG stimulatie test / laag FSH / normaal inhibine-B)
    - Laparoscopie
    - Evt. gestadiëerd Li/Re
    - Orchidectomie liever niet ivm horm. functie

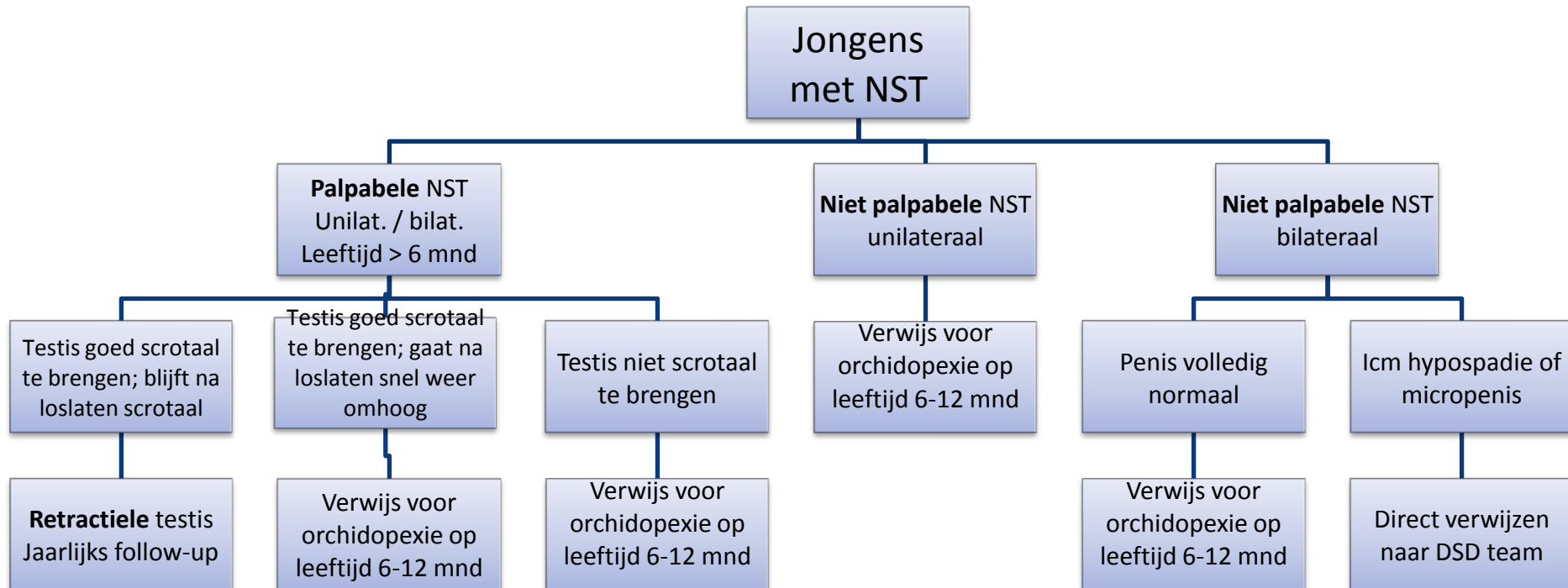
# Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer

**Petterson et al: N Engl J Med: may 2007;356: 1835-41**

- Cohort study 1964 – 1999 in Zweden
- n = 16.983 patiënten met O-pexie
- Follow up 210.000 person-years
- n = 56 testiscarcinoom
  
- O-pexie < 13 jr: RR 2,23 (95% CI 1,6 – 3,1)
  - Geen verschillen in subcateg. Leeftijden
- O-pexie > 13 jr: RR 5,40 (95% CI 3,2 – 8,5)
  
- Geen onderscheid gemaakt prim  $\leftrightarrow$  sec. NST

## Nordic consensus on treatment of undescended testes

- Horm. therapie niet geadviseerd
- O-pex op lft 6 – 12 mnd (of direct, indien diagnose op lft >12 mnd)
- O-pex <12 mnd: in centra met kinder chir/urol en kinder anesthesiol. expertise
- NST **elke** lft > 6 mnd → verwijzen voor O-pex
- Bilat / NP-NST / recidief na O-pex:  
naar kinder chir/urol verwijzen
- Geen specif. aandacht verworven NST



**De niet-scrotale testis: huidige standpunten van de Werkgroep Kinderurologie van de Nederlandse Vereniging voor Urologie**  
 R.P.E. de Gier, Ned Tijdschr Geneeskd... 2008;152:1606-9

# NST – andere standpunten

- Eerder: ook primaire NST > 2 jaar: géén O-pexie
- Tegenwoordig: vooral verworven NST
- Alkmaar / Amsterdam
- 2X NTVG februari 2008



# NST – andere standpunten

- Prof. HiraSing / v Leerdam JGZ artsen
- Hack (kinderarts) / Sijstermans (AGNIO KG) / vd Voort – Doedens (onderzoeksvpk KG) / Meijer (chir) / prof. Heij (kk-chir) / Delemarre (kk-endocr.) / Pierik (TNO)
- Div. artikelen
- Proefschrift Sijstermans  
27/11/2008



# NST – andere standpunten

- Primaire NST: O-pexie 6 – 12 mnd
- Verworven NST: O-pexie  $> P_3G_3$  !!
- Omdat:  $> 50\%$  verworven NST spontaan indaalt



DARE TO BE DIFFERENT

# Bezwaren

- Geen aandacht mgl negatieve effecten niet scrotale ligging bij verworven NST
- “voorlopig advies”
- Vervuld door retractiele testes (??)
- Gaat tegen **alle** huidige richtlijnen in
- Medico-legaal risico !

<http://www.rivm.nl/jeugdgezondheid/images/concept%20JGZrichtlijn%20niet%20scrotale%20testis.pdf>