



e-ISSN 2353-8791

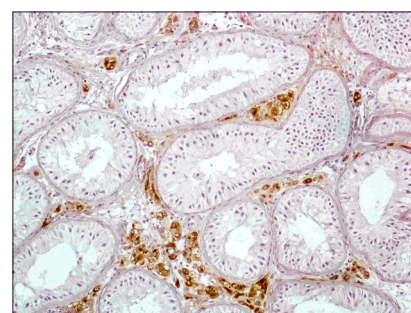
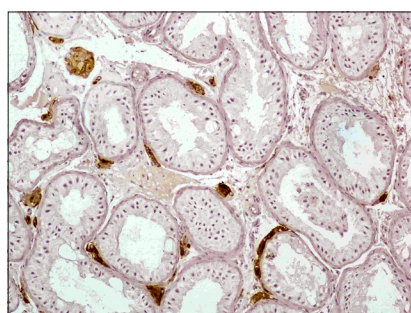
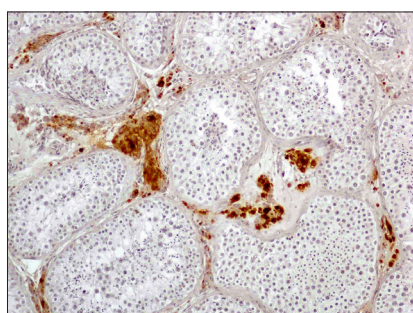
ICV = 69,63

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Tom 8 • Numer 1 • Czerwiec 2021
Volumin 8 • Number 1 • June 2021

Postępy Andrologii *Online*

Advances in Andrology *Online*



Barwienie immunohistochemiczne na obecność insulinopodobnego peptydu 3 (INSL3, ang. *insulin-like peptide 3*), markera dojrzałych komórek Leydiga (brązowe zabarwienie cytoplazmy). Barwienie wykonano w skrawkach histologicznych biopsji jąder dorosłych mężczyzn z prawidłową spermatogenezą (panel lewy) oraz zespołem samych komórek Sertolego (panel środkowy i prawy). Mikrofotografie autorstwa dr hab. n. med. Renaty Walczak-Jędrzejowskiej, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

Immunohistochemical staining for the presence of insulin-like peptide 3 (INSL3), a marker of mature Leydig cells (brown cytoplasm staining). Staining was performed on histological sections of testis of adult men with normal spermatogenesis (left panel) and the Sertoli cell-only syndrome (middle and right panels). Microphotographs by dr hab. n. med. Renata Walczak-Jędrzejowska, Department of Andrology and Reproductive Endocrinology, Medical University of Lodz.

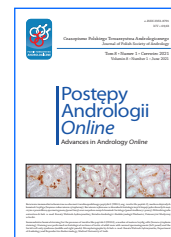


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



KOMITET REDAKCYJNY

Redaktor naczelny:

dr hab. n. med. **Małgorzata Piasecka**, Szczecin

Zastępca redaktora naczelnego:

prof. dr hab. n. med. **Jolanta Słowikowska-Hilczer**, Łódź

Redaktor pomocniczy:

dr n. med. **Kamil Gill**, Szczecin

Sekretarz redakcji:

dr hab. n. med. **Agnieszka Kolasa-Wołosiuk**, Szczecin

Skarbnik redakcji:

prof. dr hab. n. med. **Artur Wdowiak**, Lublin

Członkowie komitetu redakcyjnego:

dr n. med. **Szymon Bakalczuk**, Lublin

dr n. med. **Leszek Bergier**, Kraków

prof. dr hab. n. biol. **Barbara Bilińska**, Kraków

prof. dr hab. n. med. **Barbara Darewicz**, Białystok

Prof., MD, PhD **Aleksander Giwercman**, Malmö, Sweden

PhD **Yvonne Lundberg Giwercman**, Malmö, Sweden

Prof., PhD (UPE/NMMU) and PhD (US) **Gerhard Van der Horst**, Republika Południowej Afryki (Bellville, Republic of South Africa)

prof. dr hab. n. med. **Grzegorz Jakiel**, Warszawa

prof. dr hab. n. med. **Piotr Jędrzejczak**, Poznań

prof. dr hab. n. med. **Małgorzata Kotwicka**, Poznań

dr hab. n. med., prof. UMK **Roman Kotzbach**, Bydgoszcz

prof. dr hab. n. med. **Krzysztof Kula**, Łódź

prof. dr hab. n. med. **Maria Laszczyńska**, Szczecin

dr hab. n. med., prof. UMK **Grzegorz Ludwikowski**, Bydgoszcz

prof. dr hab. n. med. **Marek Mędraś**, Wrocław

MD, PhD, DMSc **Ewa Rajpert-De Meyts**, Kopenhaga, Dania (Copenhagen, Denmark)

dr n. med. **Aleksandra Robacha**, Łódź

dr n. med. **Maria Szarras-Czapnik**, Warszawa

dr n. med. **Renata Walczak-Jędrzejowska**, Łódź

lek. **Jan Karol Wolski**, Warszawa

Adres redakcji:

Zakład Histologii i Biologii Rozwoju

Wydział Nauk o Zdrowiu

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

71-210 Szczecin ul. Żołnierska 48

tel. 91 48 00 917, 91 48 00 908

e-mail: mpiasecka@ipartner.com.pl

Projekt graficzny:

Waldemar Jachimczak

Małgorzata Piasecka

Kamil Gill

Korekta języka polskiego:

Wojciech Markowski

Korekta języka angielskiego:

Małgorzata Piasecka

Kamil Gill

Skład i łamanie:

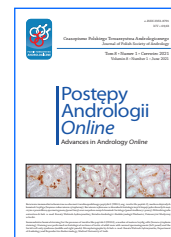
Waldemar Jachimczak



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

SPIS TREŚCI

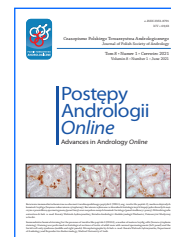
CONTENTS

Tom 8
Volumin 8
Strony 1–43
Pages 1–43
Czerwiec 2021
June 2021

O czasopiśmie / About Journal	4
Stanowisko PTA / Statement of the PTA	
<i>Szymon Bakalczuk, Grzegorz Jakiel, Piotr Jędrzejczak, Jolanta Słowikowska-Hilczner, Artur Wdowiak, Jan Karol Wolski</i>	
Stanowisko Polskiego Towarzystwa Andrologicznego na temat wpływu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na męski układ rozrodczy	
Statement of the Polish Society of Andrology regarding to the impact of SARS-CoV-2 virus infection on male reproductive system	6
Artykuły poglądowe / Review	
<i>Ewa Rajpert-De Meyts</i>	
Patogeneza nowotworów zarodkowych jąder w świetle najnowszych badań	
Current understanding of the pathogenesis of testicular germ cell tumours	11
<i>Jan Karol Wolski</i>	
Biopsja jądra z użyciem mikroskopu operacyjnego (m-TESE)	
Microdissection testicular sperm extraction (m-TESE)	25
Instrukcje dla autorów / Instructions for authors	34
Informacja o książce pod redakcją naukową <i>Jolanty Słowikowskiej-Hilczner</i>	
Andrologia. Zdrowie mężczyzny. Od fizjologii do patologii / Information about the book 'Andrologia. Zdrowie mężczyzny' edited by <i>Jolanta Słowikowska-Hilczner</i>	38



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

Wersja elektroniczna czasopisma jest wersją pierwotną. Informacje zawarte w czasopiśmie są udostępniane na zasadzie *Open Access* – dostęp do informacji naukowej jest bezpłatny i nieograniczony.

The electronic version of the journal is a original version. Access to scientific information published in the journal is free and unlimited (*Open Access*).

O CZASOPIŚMIE ABOUT THE JOURNAL

Zaburzenia męskiego układu płciowego dotyczą osób w różnym wieku i w większości przypadków prowadzą do niepłodności, która nabrała już rangi choroby cywilizacyjnej. Najczęściej identyfikowanymi nieprawidłowościami są hipogonadyzm, zaburzenia seksualne, wady rozwojowe narządów płciowych, nowotwory jąder i prostaty. Ze względu na specyficzne i coraz bardziej zanieczyszczone środowisko antropogeniczne dotyczą one głównie społeczeństw rozwiniętych, w tym również Polski, i stanowią istotny oraz narastający problem medyczny, społeczny, demograficzny, a także zdrowia publicznego. Nauka, która zajmuje się fizjologią i zaburzeniami męskiego układu płciowego w aspekcie nauk podstawowych i klinicznych, to andrologia. Ponieważ jest to młoda dziedzina nauki, jeszcze do niedawna niezadowolający stan wiedzy ograniczał możliwości diagnostyki oraz leczenia zaburzeń męskiego układu płciowego. Jednak w ostatnich latach obserwuje się niezwykle dynamiczny rozwój andrologii, szczególnie molekularnej, spowodowany wprowadzeniem nowych metod badawczych z zakresu biochemii, biologii i genetyki molekularnej. Andrologia staje się dziedziną interdyscyplinarną integrującą wiedzę z różnych dyscyplin medycznych i naukowych. Informacje związane z tymi zagadnieniami z trudem docierają do lekarzy i osób zainteresowanych w naszym kraju, ponieważ jest niewiele literatury w języku polskim, a wykłady wygłaszane podczas konferencji nie zawsze wyczerpująco wyjaśniają wątpliwości dotyczące m.in. postępowania diagnostycznego, terapeutycznego, rekomendacji czy też proponowanych algorytmów. Stąd też potrzeba stworzenia czasopisma prezentującego wiedzę andrologiczną lekarzom różnych specjalności, diagnostom laboratoryjnym i przedstawicielom nauk podstawowych. Czasopismo „Postępy Andrologii Online” powstało z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, które zainteresowane jest integracją środowiska osób zajmujących się różnymi aspektami męskiego układu

płciowego, uzupełnieniem i poszerzeniem ich wiedzy, a także poprawą opieki zdrowotnej nad mężczyznami w naszym kraju.

Celem czasopisma jest: 1) dostarczenie istotnych informacji na temat fizjologii i patologii męskiego układu płciowego, 2) propagowanie praktycznej wiedzy andrologicznej kierowanej do szerokich kręgów odbiorców, 3) wymiana poglądów i opinii na temat zagadnień klinicznych oraz wyników badań doświadczalnych oraz 4) przekazywanie informacji dotyczących konferencji i kursów o tematyce andrologicznej.

Proponowana tematyka czasopisma to: 1) andrologia kliniczna z uwzględnieniem etiopatogenezy, diagnostyki i leczenia m.in. zaburzeń rozwojowych, niepłodności i procesów starzenia mężczyzn, 2) nowatorskie metody diagnostyczne, 3) andrologia doświadczalna rozwijająca się w oparciu o nauki podstawowe oraz 4) inne interdyscyplinarne tematy związane z dziedziną andrologii.

Czasopismo kierowane jest do lekarzy specjalności bezpośrednio lub pośrednio związanych z andrologią, m.in. urologów, endokrynologów, ginekologów, pediatrów, ale także do lekarzy rodzinnych spotykających się z coraz częstszym problemem niepłodności partnerskiej i problemami starzejących się mężczyzn. Ponadto naszą intencją jest zdobycie zainteresowania diagnostów laboratoryjnych odgrywających istotną rolę w prawidłowym postępowaniu terapeutycznym opartym na szerokim panelu testów i badań, których wdrożenie wciąż wymaga odpowiednich i wyczerpujących szkoleń z diagnostyki andrologicznej, w tym seminologicznej. Mamy nadzieję, że nasze czasopismo wzbudzi również zainteresowanie biologów zajmujących się czynnością męskiego układu płciowego w ramach nauk podstawowych, a także lekarzy weterynarii oraz innych osób, które znajdą informacje poszerzające ich wiedzę i kształtujące opinię z zakresu szeroko pojętych nauk andrologicznych.

Zachęcamy Państwa do publikowania prac oryginalnych, kazuistycznych i krótkich komunikatów, jak również prac poglądowych, opracowanych w kondensacyjnej, dydaktycznej i przystępnej formie. W pracach tych autorzy powinni przedstawiać aktualny stan wiedzy światowej oraz swoje opinie. Chcemy, aby czasopismo spełniało rolę informatora i przewodnika w dziedzinie andrologii oraz stanowiło forum dyskusyjne. Ponadto, zapraszamy do publikowania artykułów będących

tłumaczeniem publikacji ukazujących się w języku angielskim, które przedstawiają istotne postępy w andrologii.
<http://www.postepyandrologii.pl>

Małgorzata Piasecka
redaktor naczelny

Jolanta Słowikowska-Hilczer
wiceprzewodnicząca
Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Disorders of the male reproductive system relate to people of different ages and in most cases lead to infertility, which has already acquired a rank of a disease associated with the progress of civilization. The most frequently identified irregularities are hypogonadism, sexual dysfunction, genital malformations, testicular or prostate cancer. Due to the specific and increasingly polluted anthropogenic environment they concern mainly developed societies, including Poland, and are an important and growing medical, social, demographic and public health problem. A science that deals with the physiology and with disorders of the male reproductive system in terms of the basic and clinical science is andrology. As this is a young field of science, until recently an unsatisfactory state of knowledge limited the possibilities of the diagnostics and treatment of the disorders of the male reproductive system. However, in recent years there has been a very dynamic development of andrology, especially in the molecular aspect, due to the introduction of new methods of research in the field of biochemistry, biology and molecular genetics. Andrology is becoming an interdisciplinary field which integrates knowledge from various medical and scientific disciplines. Information related to these issues reach doctors and interested people in our country with difficulty, because there is few publications in Polish. Lectures given during conferences also do not always fully explain the doubts concerning diagnostic and therapeutic proceedings, recommendations or proposed algorithms. Hence, the need for a journal presenting the knowledge of andrology to the doctors of various specialties, laboratory diagnosticians and representatives of the basic science. The journal „Progress in Andrology *Online*” is an initiative of the Polish Society of Andrology, which is interested in the integration of people involved in different aspects of the male reproductive system, supplement and broadening their knowledge, as well as the improvement of health care for men in our country.

The aim of the journal is: 1) to provide relevant information about the physiology and pathology of the male reproductive system, 2) the promotion of practical andrological knowledge directed to broad audiences, 3) to exchange views and opinions on issues of clinical and

experimental results, and 4) to provide information on conferences and courses on the subject of andrology.

The proposed themes of the journal are: 1) clinical andrology including etiopathogenesis, diagnostics and treatment of developmental disorders, infertility and men's aging, 2) innovative diagnostic methods, 3) experimental andrology developing on the basis of the basic sciences and 4) other interdisciplinary topics related to the field of andrology.

The journal is directed to physicians with specialty directly or indirectly related to andrology, including urologists, endocrinologists, gynecologists, pediatricians, but also to family doctors facing the increasingly common problem of couple infertility and problems of aging men. Moreover, our intention is to get the interest of laboratory diagnosticians playing an important role in keeping the correct therapeutic proceedings, based on a broad panel of tests and studies. Their implementation still requires proper and comprehensive training in andrological diagnostics, including seminological one.

We hope that our magazine will also raise the interest of biologists dealing with the functions of the male reproductive system in the framework of basic sciences, as well as veterinarians and others who will find information expanding their knowledge and shaping opinion in the range of broad sciences of andrology. We encourage you to publish original papers, case reports and short announcements, as well as review papers, worked out in the concentrated, didactic and accessible form. In these articles authors should present the current state of the global knowledge as well as their own opinions. We want the journal to act as an informer and a guide in the field of andrology and become a forum for discussion. In addition, we invite you to publish articles that are translations of publications appearing in the English language, which present significant progress in andrology.

Małgorzata Piasecka
Editor in chief

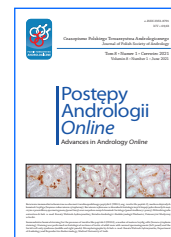
Jolanta Słowikowska-Hilczer
Vice-president
of Polish Society of Andrology



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

STANOWISKO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO NA TEMAT WPŁYWU ZAKAŻENIA WIRUSEM SARS-COV-2 NA MĘSKI UKŁAD ROZRODCZY

STATEMENT OF THE POLISH SOCIETY OF ANDROLOGY REGARDING TO THE IMPACT OF SARS-COV-2 VIRUS INFECTION ON MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Szymon Bakalczuk^{1*}, Grzegorz Jakiel², Piotr Jędrzejczak³, Jolanta Słowikowska-Hilczner⁴, Artur Wdowiak⁵, Jan Karol Wolski^{6,7}

¹Ovum Rozrodczość i Andrologia, Lublin, ²Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, ³Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ⁴Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ⁵Pracownia Technik Diagnostycznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ⁶Przychodnia Novum, Warszawa, ⁷Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

*Autor do korespondencji/corresponding author: Szymon Bakalczuk, Ovum Rozrodczość i Andrologia, Lublin, 21-030 Motycz, Konopnica 85F

tel. +48 81 718 08 32, e-mail: szymonbakalczuk@o2.pl

Otrzymano/received: 15.03.2021 r. Zaakceptowano/accepted: 17.03.2021 r.

DOI: [10.26404/PAO_2353-8791.2021.03](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2021.03)



Szymon Bakalczuk – dr n. med., absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, wydziału lekarskiego. Specjalista ginekolog położnik, certyfikowany androlog kliniczny. Kierownik przychodni przyklinicznej SPSK nr 1 w Lublinie. Członek założyciel, obecnie prezes Polskiego Towarzystwa Andrologicznego. Członek założyciel Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu. Autor i współautor ponad 130 prac naukowych. Uczestnik krajowych i zagranicznych kongresów medycznych – Europejskiego Towarzystwa Rozrodu i Embriologii Człowieka (ESHRE, ang. *European Society of Human Reproduction and Embryology*) i Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Starzeniem się Mężczyzn (ISSAM, ang. *International Society for the Study of the Aging Male*), na których przedstawiał wyniki prac swojego zespołu.

Szymon Bakalczuk – MD, PhD, graduated from the Medical University in Lublin, faculty of medicine. Specialist obstetrician gynecologist, certified clinical andrologist. Head of SPSK No. 1 clinic in Lublin. Founding member, now president of the Polish Society of Andrology. Founding member of the Polish Society of Reproduction Medicine. Author and co-author of more than 130 scientific papers. Participant of national and foreign medical congresses of European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) at which he presented the results of his team's work.



Artykuł jest udostępniany na podstawie Licencji Creative Commons BY NC ND 3.0 Polska: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.pl>

Streszczenie

Od ok. 1,5 roku wirus SARS-CoV-2 rozprzestrzenił się na całym świecie powodując u ok. 20% zakażonych umiarkowane lub ciężkie objawy COVID-19. Ze względu na obecność receptorów ACE-2 (enzym konwertujący angiotensynę 2), jak i TMPRSS2 (przezbłonowa proteaza serynowa 2), w komórkach Leydiga, Sertolego i komórkach spermatogenezy, męskie gonady mogą być miejscem infekcji koronawirusem. W przebiegu infekcji może występować zapalenie jąder, które jest przyczyną uszkodzenia ich czynności plemnikotwórczej i hormonalnej. Ponadto pogorszenie męskiej płodności i sprawności seksualnej może być związane z uogólnioną reakcją na zakażenie. W artykule przedstawiono zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u mężczyzn starających się o dziecko, którzy przeżyli COVID-19, na podstawie aktualnego stanu wiedzy.

Słowa kluczowe: SARS-CoV-2, infekcje, gonada męska, płodność

Abstract

For about 1.5 years, the SARS-CoV-2 virus has spread around the world, causing moderate or severe COVID-19 symptoms in approximately 20% of infected persons. Due to the presence of ACE-2 (angiotensin converting enzyme type 2) and receptors TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2), in Leydig, Sertoli and spermatogenesis cells, male gonads may be the site of coronavirus infection. Inflammation of the testicles may occur in the course of infection, causing damage to their seminiferous and hormonal activity. In addition, deterioration of male fertility and sexual function may be associated with a generalized response to infection. The article presents recommendations for diagnostic and therapeutic procedures in men who have had COVID-19 and try to conceive a child, based on the current state of knowledge.

Key words: SARS-CoV-2, infections, male gonad, fertility

Skróty / Abbreviations

ACE-2 – enzym konwertujący angiotensynę 2 (ang. *angiotensin converting enzyme type 2*); ART – procedury rozrodu wspomaganego (ang. *assisted reproductive technology*); COVID-19 – choroba spowodowana przez koronawirusa w 2019 r. (ang. *coronavirus disease 2019*); FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*); LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*); SARS-CoV-2 – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (ang. *severe acute respiratory syndrome – coronavirus-2*); SHBG – białko wiążące hormon (ang. *sex hormone binding globulin*); T – testosteron (ang. *testosterone*); TMPRSS2 – przezbłonowa proteaza serynowa 2 (ang. *transmembrane protease, serine 2*)

W ciągu roku koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, ang. *severe acute respiratory syndrome – coronavirus-2*) rozprzestrzenił się na całym świecie i według oficjalnych danych na dzień 10 marca 2021 r. zakażonych zostało ponad 117 mln osób, z czego ok. 20% ma umiarkowane lub ciężkie objawy COVID-19 (ang. *coronavirus disease 2019*). Nie ma jednoznacznych dowodów na to, czy prawdopodobieństwo zakażenia jest uzależnione od płci. Z licznych obserwacji wynika jednak, że przebieg infekcji u mężczyzn może być cięższy. Wirus SARS-CoV-2 przenosi się głównie drogą kropelkową. Wyodrębnienie koronawirusa z krwi oraz kału nasuwa przypuszczenie, że patogen ten może być obecny w innych płynach ustrojowych, które stanowią potencjalne źródło jego transmisji na inne osoby (*Sharun i wsp., 2020*).

Warunkiem wnikięcia wirusa do komórki jest obecność na niej receptora enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE-2, ang. *angiotensin converting enzyme type 2*) przy współdziale przezbłonowej proteazy serynowej 2 (TMPRSS2, ang. *transmembrane protease, serine 2*)

(*Hoffmann i wsp., 2020*). W jądrze obecne są zarówno receptory ACE-2, jak i TMPRSS2 (*Hoffmann i wsp., 2020*; *Wang i Xu, 2020*). Dotyczy to m.in. spermatogonii, komórek Leydiga i Sertolego. Ekspresja tych receptorów jest jednakże znacznie mniejsza niż w drogach oddechowych, stąd trudno wnioskować, czy jądro może być miejscem infekcji wirusem SARS-CoV-2 (*Pan i wsp., 2020*). Podobnie obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie stwierdzić, czy koronawirus przenika przez barierę krew-jądro. W przebiegu infekcji u części chorych występowało zapalenie jąder o różnym nasileniu, lecz jak dotąd nie wykryto obecności wirusa w męskich gonadach (*Yang i wsp., 2020*). Powstałe w jądrach nacieki leukocytarne sugerują powstanie reakcji immunologicznej, która może być przyczyną uszkodzenia jąder (*Xu i wsp., 2006*). Nie można też wykluczyć, że powstała reakcja zapalna przyczynia się do czasowego przerwania integralności bariery krew-jądro, co może spowodować upośledzenie spermatogenezy i powstanie przeciwciał przeciwplemnikowych (*Hamdi i wsp., 2020*). Ekspresję ACE-2 oraz TMPRSS2 wykazano również w pęcherzykach nasiennych, gruczole

progowym oraz drogach moczowych, co czyni te narządy potencjalnymi miejscami zakażenia (*Massarotti i wsp., 2021*).

W większości badań dotyczących pacjentów po zdiagnozowaniu infekcji SARS-CoV-2 nie stwierdzono obecności wirusa w nasieniu (*Guo i wsp., 2021; Holtmann i wsp., 2020; Kayaaslan i wsp., 2020; Pan i wsp., 2020; Stanley i wsp., 2020*). Jednak u niektórych chorych podczas aktywnej formy choroby wykazano koronawirusa w ejakulacie (średnio u ok. 5% mężczyzn) (*Li i wsp., 2020a; Karia i wsp., 2020*). Otwartą kwestią pozostaje fakt, czy źródłem wirusa było zakażenie w jądrze czy przede wszystkim w gruczole krokowym, pęcherzykach nasiennych i gruczołach opuszkowo-cewkowych. Nie można także wykluczyć, że wirus do ejakulatu przedostał się z cewki moczowej (*Massarotti i wsp., 2021; Li i wsp., 2020a*).

Dokonano oceny porównawczej jakości nasienia pacjentów chorych na COVID-19 oraz mężczyzn zdrowych i stwierdzono obniżenie wszystkich podstawowych parametrów nasienia u mężczyzn z infekcją (*Holtmann i wsp., 2020; Maleki i Tartibian, 2021*). Wykazano także wzrost stężenia cytokin prozapalnych i parametrów stresu oksydacyjnego w nasieniu oraz zwiększenie apoptozy plemników, co może dodatkowo negatywnie oddziaływać na męski potencjał rozrodczy. Zmiany te utrzymywały się pomimo ustąpienia objawów choroby przez ok. 3 miesiące (*Maleki i Tartibian, 2021*). Niewątpliwie czynnikiem, który także może mieć wpływ na pogorszenie parametrów nasienia, jest występowanie gorączki u chorych na COVID-19 (*Li i wsp., 2020b*). Podwyższona temperatura ciała może się przyczynić do obniżenia koncentracji i ruchliwości plemników, zaburzeń ich budowy, a także zwiększenia fragmentacji DNA plemników (*Sergerie i wsp., 2007*). Kolejne czynniki, które mogą mieć wpływ na pogorszenie jakości nasienia, to uboczne działania leków steroidowych, antywirusowych i antyretrowirusowych, stosowanych w leczeniu pacjentów z COVID-19 (*Gür i wsp., 2005; Lorusso i wsp., 2010*).

Obecnie nie jest możliwe ustalenie, czy pogorszenie męskiej zdolności rozrodczej w wyniku zakażenia koronawirusem jest związane z bezpośrednim wpływem patogenu na męski układ płciowy czy reakcją uogólnioną na zakażenie. Trudno jest także przewidywać, kiedy można się spodziewać uzyskania normalizacji parametrów nasienia, jeśli nastąpi ich pogorszenie w wyniku infekcji SARS-CoV-2. Wydaje się, że minimalny czas to okres 3 miesięcy, obejmujący jeden cykl spermatogenezy i okres magazynowania plemników w najądrzu (*Hamdi i wsp., 2020*). W okresie rekonwalescencji po COVID-19 u mężczyzn z par niepłodnych warto rozważyć suplementację preparatami antyoksydantów i mikroelementów.

Obecnie nie ma podstaw do uznania zakażenia koronawirusem za chorobę przenoszoną drogą płciową, chociaż nie można tego wykluczyć. Jeżeli nawet

w dalszych badaniach potwierdzona zostanie obecność wirusa w nasieniu, to możliwość zakażenia przez kontakt seksualny jest niewielka w porównaniu z drogą kropelkową skierowaną na infekcję układu oddechowego (*Sharun i wsp., 2020*). Ocena wpływu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na proces spermatogenezy, odwracalność tego procesu oraz rozwój potencjalnej terapii na zakażenie wymagają dalszych badań.

Prace dotychczas publikowane obejmowały analizy małych, nierandomizowanych grup pacjentów, którzy chorowali na COVID-19 w pierwszej połowie 2020 r. i często nie podlegały recenzji, są więc nie do końca wiarygodne. Ponieważ pandemia de facto zaczęła się w styczniu 2020 r., nie ma wiarygodnego przeniesienia wpływu SARS-CoV-2 na liczbę ciąż, a tym bardziej na liczbę urodzonych dzieci. Prace publikowane w drugiej połowie 2021 r. powinny przynieść więcej usystematyzowanych danych na ten temat.

Stan zapalny jąder, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, może powodować uszkodzenie struktury jądra i następne zmiany wsteczne z rozwojem hipogonadyzmu hipergonadotropowego. U mężczyzn po 2–3 miesiącach po przechorowaniu COVID-19 obserwowano znamienne statystycznie obniżenie we krwi stężenia testosteronu (T, ang. *testosterone*) i podwyższenie stężenia hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) oraz obniżenie współczynników T/LH i FSH (hormon folikulotropowy, ang. *follicle-stimulating hormone*)/LH w porównaniu z grupą kontrolną składającą się z mężczyzn, którzy nie mieli infekcji SARS-CoV-2 (*Ma i wsp., 2020*).

Z kolei wiadomo, że u mężczyzn starszych oraz z chorobami ogólnoustrojowymi takimi jak np. choroba nowotworowa, zespół metaboliczny czy otyłość stężenie testosteronu jest obniżone, co sprzyja nasileniu stanu zapalnego. *Rastrelli i wsp. (2021)* stwierdzili, że niskie stężenie testosteronu całkowitego, wolnego i białka wiążącego hormony (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*) oraz wyższe stężenie LH są stwierdzane w surowicy krwi mężczyzn z ciężkim przebiegiem COVID-19, którzy mają gorsze rokowanie co do przeżycia.

Wirus SARS-CoV-2 może również powodować zapalenie mózgu, w tym zapalenie przysadki (*Pascual-Goñi i wsp., 2020*), co może prowadzić do jej niewydolności i rozwoju m.in. hipogonadyzmu hipogonadotropowego. Ponadto w przebiegu COVID-19, zwłaszcza ciężkiej postaci, obserwuje się znaczne podwyższenie stężenia cytokin prozapalnych, które mają działanie hamujące czynność układu podwzgórze–przysadka–jądra (*Saliccia i wsp., 2020*). Dodatkową przyczyną pojawienia się objawów hipogonadyzmu czynnościowego jest stres spowodowany samą chorobą i obawą o jej przebieg, ale także pogorszeniem sytuacji życiowej (*Dutta i Sengupta, 2021*).

W związku z potencjalnym ryzykiem obniżenia stężenia testosteronu w surowicy krwi mężczyzn, którzy chorowali na COVID-19, zalecamy badanie andrologiczne i ocenę hormonalną (stężenie we krwi LH, testosteronu całkowitego, ewentualnie także testosteronu wolnego)

w momencie rozpoznania infekcji i kilka miesięcy (co najmniej 3 miesiące) po wyzdrowieniu.

Aktualnie nie dysponujemy wiedzą na temat potencjalnego wpływu szczepienia przeciwko COVID-19 na proces spermatogenezy. W związku z tym zasadne jest wstrzymanie procedur rozrodu wspomaganego (ART, ang. *assisted reproductive technology*), które wiążą się z oddaniem nasienia (inseminacja domaciczna, zapłodnienie pozaustrojowe) od momentu przyjęcia pierwszej dawki do co najmniej kilku dni po przyjęciu drugiej dawki szczepionki, w celu uzyskania czasu na ustabilizowanie odpowiedzi immunologicznej i rozwój przeciwciał przeciwwirusowych. W sytuacji gdy nie zaburza to w sposób istotny procesu terapeutycznego niepłodności, najbezpieczniejsze wydaje się odłożenie procedur związanych z oddaniem nasienia na okres 2 miesięcy po drugiej dawce szczepienia (ESHRE, 2021). Z kolei w przypadku, gdy procedury te nie mogą zostać odłożone w czasie, najbardziej zasadnym wydaje się zamrożenie nasienia przed przyjęciem szczepionki.

Oddanie nasienia do krioprezerwacji przed leczeniem chorób nowotworowych nie może być odkładane w czasie. W przypadku wystąpienia infekcji COVID-19 u mężczyzny przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego nasienie powinno zostać zamrożone z zastosowaniem szczególnych środków bezpieczeństwa. Należy unikać wirowania próbki nasienia przed zamrożeniem, aby uniknąć ryzyka rozprzestrzenienia wirusa. Nasienie powinno być umieszczone w słómkach przeznaczonych do przechowywania materiału zakaźnego. Urządzenie do zamykania słomek powinno być dezynfekowane zaraz po przygotowaniu słomek do zamrożenia (Paoli i wsp., 2020; Pomeroy i Schiewe, 2020; Yakass i Woodward, 2020). Biorąc pod uwagę przebyty stan gorączkowy i potencjalną obecność SARS-CoV-2 w nasieniu, należy zalecić odczekanie 3 miesięcy przed wznowieniem procedur ART u mężczyzn, którzy zachorowali na COVID-19.

■ Piśmiennictwo

Dutta S., Sengupta P.: SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology. *Reprod Sci.* 2021, 28(1), 23–26. DOI: 10.1007/s43032-020-00261-z. PMID: 32651900.

ESHRE (2021). Statements Assisted reproduction and COVID-19. <https://www.eshre.eu/Home/COVID19WG>.

Guo L., Zhao S., Li W., Wang Y., Li L., Jian S. i wsp.: Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology.* 2021, 9 (1), 42–47. DOI: 10.1111/andr.12848. PMID: 32598557.

Gür S., Bozkurt T., Türk G.: Short term effects of dexamethasone on hyaluronidase activity and sperm characteristics in rams. *Anim Reprod Sci.* 2005, 90, 255–263. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2005.01.021. PMID: 16298273.

Hamdi M., Bendayan M., Huyghe E., Soufir J.C., Amar E., El Osta R. i wsp.: COVID-19 and andrology: Recommendations of the French-speaking Society of Andrology (Société d'Andrologie de langue Française SALF). *Basic Clin Androl.* 2020, 30, 10. DOI: 10.1186/s12610-020-00106-4. PMID: 32685170.

Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. i wsp.: SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is

blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020, 181(2), 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052. PMID: 32142651.

Holtmann N., Edimiris P., Andree M., Doehmen C., Baston-Buest D., Adams O. i wsp.: Assessment of SARS-CoV-2 in human semen – a cohort study. *Fertil Steril.* 2020, 114(2), 233–238. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.028. PMID: 32650948.

Karia R., Gupta I., Khandait H., Yadav A., Yadav A.: COVID-19 and its Modes of Transmission. *SN Compr Clin Med.* 2020, 1, 1–4. DOI: 10.1007/s42399-020-00498-4. PMID: 32904860.

Kayaaslan B., Korukluoglu G., Hasanoglu I., Kalem A.K., Eser F., Akinci E. i wsp.: Investigation of SARS-CoV-2 in semen of patients in the acute stage of COVID-19 infection. *Urol Int.* 2020, 104, 678–683. DOI: 10.1159/000510531. PMID: 32781456.

Li D., Jin M., Bao P., Zhao W., Zhang S.: Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020a; 3: e208292. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292. PMID: 32379329.

Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q., Liang Y., Huang T.B., Zhang H.Y. i wsp.: COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of metaanalysis. *J Med Virol.* 2020b, 92 (6), 577–583. DOI: 10.1002/jmv.25757. PMID: 32162702.

Lorusso F., Palmisano M., Chironna M., Vacca M., Masciandaro P., Bassi E. i wsp.: Impact of chronic viral diseases on semen parameters. *Andrologia.* 2010, 42 (2), 121–126. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2009.00970.x. PMID: 20384803.

Ma L., Xie W., Li D., Shi L., Ye G., Mao Y. i wsp.: Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021, 93 (1), 456–462. DOI: 10.1002/jmv.26259. PMID: 32621617.

Maleki B.H., Tartibian B.: COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction.* 2021, 161 (3), 319–331. DOI: 10.1530/REP-20-0382. PMID: 33522983.

Massarotti C., Garolla A., Maccarini E., Scaruffi P., Stigliani S., Anserini P. i wsp.: SARS-CoV-2 in the semen: where does it come from? *Andrology.* 2021, 9 (1), 39–41. DOI: 10.1111/andr.12839. PMID: 32533891.

Pan F., Xiao X., Guo J., Song Y., Li H., Patel D.P. i wsp.: No evidence of SARS-CoV-2 in semen of males recovering from COVID-19. *Fertil Steril.* 2020, 113 (6), 1135–1139. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024. PMID: 32482249.

Paoli D., Pallotti F., Nigro G., Aureli A., Perlorca A., Mazzuti L. i wsp.: Sperm cryopreservation during the SARS-CoV-2 pandemic. *J Endocrinol Invest.* 2020, 1–6. DOI: 10.1007/s40618-020-01438-8. PMID: 33040303.

Pascual-Goñi E., Fortea J., Martínez-Domeño A., Rabella N., Tecame M., Gomez-Oliva C. i wsp.: COVID-19-associated ophthalmoparesis and hypothalamic involvement. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020, 7 (5), e823. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000823. PMID: 32587102.

Pomeroy K.O., Schiewe M.C.: Cryopreservation and IVF in the time of COVID-19: what is the best good tissue practice (GTP)? *J Assist Reprod Genet.* 2020, 37 (10), 2393–2398. DOI: 10.1007/s10815-020-01904-5. PMID: 32748306.

Rastrelli G., Di Stasi V., Inglese F., Beccaria M., Garuti M., Di Constanzo D. i wsp.: Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology.* 2021, 9 (1), 88–98. DOI: 10.1111/andr.12821. PMID: 32436355.

Salciccia S., Del Giudice F., Gentile V., Mastroianni C.M., Pasculli P., Di Lascio G. i wsp.: Interplay between male testosterone levels and the risk for subsequent invasive respiratory assistance among COVID-19 patients at hospital admission. *Endocrine.* 2020, 70(2), 206–210. DOI: 10.1007/s12020-020-02515-x. PMID: 33030665.

Sergerie M., Miesusset R., Croute F., Daudin M., Bujan L.: High risk of temporary alteration of semen parameters after recent acute febrile illness. *Fertil Steril.* 2007, 88 (4), 970 e1–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.045. PMID: 17434502.

Sharun K., Tiwari R., Dhama K.: SARS-CoV-2 in semen: Potential for sexual transmission in COVID-19. *Intern J Surg.* 2020, 84, 156–158. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.11.011. PMID: 33197596.

Stanley K.E., Thomas E., Leaver M., Wells D.: Coronavirus disease (COVID-19) and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril.* 2020, 114(1), 33–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001. PMID: 32622411.

Wang Z., Xu X.: scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells*. 2020, 9(4), 920. DOI: 10.3390/cells9040920. PMID: 32283711.

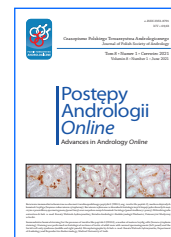
Xu J., Qi L., Chi X., Yang J., Wei X., Gong E. *i wsp.*: Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod*. 2006, 74 (2), 410–416. DOI: 10.1095/biolreprod.105.044776. PMID: 16237152.

Yakass M.B., Woodward B.: COVID-19: should we continue to cryopreserve sperm during the pandemic? *Reprod Biomed Online*. 2020, 40(6), 905. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.004. PMID: 32334942.

Yang M., Chen S., Huang B., Zhong J.M., Su H., Chen Y.J. *i wsp.*: Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *Eur Urol Focus*. 2020, 6(5), 1124–1129. DOI: 10.1016/j.euf.2020.05.009. PMID: 32563676.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

PATOGENEZA NOWOTWORÓW ZARODKOWYCH JĄDER W ŚWIELE NAJNOWSZYCH BADAŃ

CURRENT UNDERSTANDING OF THE PATHOGENESIS OF TESTICULAR GERM CELL TUMOURS

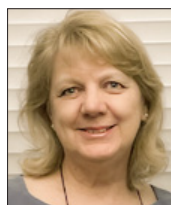
Ewa Rajpert-De Meyts 

Department of Growth & Reproduction, Copenhagen University Hospital (Rigshospitalet), Copenhagen, Dania

Autor do korespondencji/corresponding author: Ewa.Rajpert-De.Meyts, Copenhagen University Hospital (Rigshospitalet), 2100 Kopenhaga, ul. Blegdamsvej 9, Dania

e-mail: Ewa.Rajpert-De.Meyts@regionh.dk

Otrzymano/received: 21.06.2021 r. • Zaakceptowano/accepted: 05.07.2021 r.

DOI: [10.26404/PAO_2353-8791.2021.04](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2021.04)

Ewa Rajpert-De Meyts – dr n. med., konsultant w Departamencie Wzrostu i Reprodukcyjności Kopenhaskiego Szpitala Uniwersyteckiego w Danii, gdzie do 2018 r. kierowała grupą badawczą. Jest absolwentką Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, następnie kształciła się naukowo w zakresie endokrynologii i biologii molekularnej w Brukseli (Belgia) oraz w Los Angeles (USA). Jej badania koncentrują się na patogenezie i wczesnej diagnostyce nowotworów zarodkowych, aspektach rozwojowych rozrodu człowieka, zaburzeniach rozwoju płci oraz genetyce niepłodności męskiej. Jest autorką lub współautorką ponad 300 artykułów naukowych. Była redaktorem naczelnym International Journal of Andrology (2009–2012 r.) i Andrology (2012–2016 r.). Obecnie jest Sekretarzem Rady Wykonawczej Europejskiej Akademii Andrologii.

Ewa Rajpert-De Meyts – MD, PhD, DMSc, a senior research consultant at the Department of Growth & Reproduction of Copenhagen University Hospital, Denmark where until 2018 she led a research group. She graduated from the Silesian Medical University in Poland, then trained in basic endocrinology and molecular biology in Brussels, Belgium and in Los Angeles, USA. Her research is focused on the pathogenesis and early diagnosis germ cell tumours, developmental aspects of human reproduction, disorders of sex development, and genetics of male infertility. She authored or co-authored more than 300 scientific articles. She was the Editor-in-Chief of International Journal of Andrology (2009–2012) and Andrology (2012–2016). She is currently the Secretary of the Executive Council of the European Academy of Andrology.

Streszczenie

Artykuł jest przeglądem aktualnego stanu wiedzy na temat patogenezy raka jąder. Androlodzy powinni być świadomi, że ten nowotwór występuje u stosunkowo młodych pacjentów i ma związek z dysgenезją jąder oraz obniżoną płodnością. Rak jądra jest synonimem nowotworów komórek zarodkowych jądra (NZJ), które wywodzą się z neoplazji komórek germinalnych *in situ* (GCNIS) i obejmują nasieniaka i nienasieniaka. Wysokie ryzyko NZJ u pacjentów z zaburzeniami rozwoju płci i zespołem dysgenезji jąder wskazują na duży wpływ okresu



Artykuł jest udostępniany na podstawie Licencji Creative Commons BY NC ND 3.0 Polska:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.pl>

rozwojowego. Komórki GCNIS są zablokowanymi w rozwoju gonocytami płodowymi, które zachowują wysoką ekspresję czynników pluripotencji i embrionalny profil mikroRNA (miR-371a-3p). Blok rozwojowy jest prawdopodobnie spowodowany zakłóceniem komunikacji między rozwijającymi się komórkami rozrodczymi a ich niszą somatyczną, która jest regulowana przez wiele czynników. Wśród zaburzonych szlaków zidentyfikowano kaskadę sygnalizacyjną różnicowania płci, sygnalizację androgenową, sygnalizację gonadotropinową oraz problemy z podziałem mejotycznym. Nie można wykluczyć, że zostaną odkryte jeszcze inne szlaki uczestniczące w etiopatogenezie NZJ. Szybko zmieniające się trendy zachorowalności na NZJ wskazują na główną rolę czynników środowiskowych, które jak do tej pory pozostają nieznanne. Natomiast różnice etniczne w zachorowalności na NZJ potwierdzają rolę podłoża genetycznego, z najsilniejszym zagrożeniem populacji rasy kaukaskiej. Genetyczne markery podatności zidentyfikowane w badaniach sekwencjonowania całego genomu wskazują na liczne szlaki związane głównie z różnicowaniem płci i rozwojem gonad, ale także z cyklem centrosomów i funkcją telomerazy, m.in. *KITLG*, *SPRY4*, *BAK1*, *DMRT1*, *AR*, *TERT*, *GATA4*, *AMHR2*. Nowotwory zarodkowe jądra wykazują uderzający brak mutacji onkogennych z wyjątkiem wtórnych zmian adaptacyjnych w czasie rozwoju choroby nowotworowej, m.in. poliploidyzacji genomu, amplifikacji 12p i mutacji *KIT* i *KRAS/NRAS*.

Podsumowując, rak jądra jest chorobą związaną z rozwojem gonad, o wielogenowej i wieloczynnikowej etiologii. Etiopatogeneza NZJ jest złożona i obejmuje różnorodne zaburzenia prawidłowego rozwoju gonad u osób podatnych genetycznie. Zaburzenia rozwoju są najprawdopodobniej wywoływane przez wiele różnych czynników środowiskowych, które wymagają weryfikacji w dużych i dobrze kontrolowanych badaniach kohortowych.

Słowa kluczowe: rak jądra, dysgeneza jąder, niepłodność

Abstract

This review article discusses the latest evidence concerning pathogenesis of testicular cancer. Andrologists should be aware of this malignancy, because of the association with testicular dysgenesis and decreased fertility in relatively young patients. Cancer of the testis is synonymous with testicular germ cell tumours (TGCT) which are derived from germ cell neoplasia *in situ* (GCNIS) and comprise seminoma and non-seminoma. A high risk of TGCT in patients with differences in sex development and testicular dysgenesis syndrome strongly implicate developmental period. GCNIS cells are developmentally arrested and transformed gonocytes which retain a high expression of pluripotency factors and an embryonic profile of micro-RNAs (miR-371a-3p). The arrest is likely caused by a disruption of the cross-talk between developing germ cells and their somatic niche, which is regulated by a multitude of factors. Among the disrupted pathways, the sex differentiation signalling cascade, the androgen signalling, the gonadotrophin signalling and the sex-dimorphic mitosis-meiosis switch have been identified, but other pathways likely will be discovered. The rapidly changing incidence trends of testicular cancer implicate mainly environmental/lifestyle factors, which remain unknown, while ethnic differences in the incidence support a role of genetic background, with Caucasian populations being at greatest risk. Susceptibility loci identified in genome-wide sequencing and targeted genomic studies have implicated numerous pathways mainly linked to sex differentiation and gonadal development, but also centrosome cycle and telomerase function, e.g. *KITLG*, *SPRY4*, *BAK1*, *DMRT1*, *AR*, *TERT*, *GATA4*, *AMHR2*. By contrast, testicular germ cell tumours display a striking paucity of oncogenic driver mutations, except secondary genomic changes, incl. polyploidization, amplification of 12p and mutations in *KIT* and *KRAS/NRAS*.

In conclusion, TGCT is a developmental disease, with polygenic and multifactorial aetiology. The etiopathogenesis of testicular cancer is complex, and likely involves disruption of normal gonadal development in genetically susceptible individuals by a multitude of environmental factors, which need to be identified in large and well-controlled cohort studies.

Key words: testicular cancer, testicular dysgenesis, infertility

Skróty / Abbreviations

AFP – α -fetoproteina (ang. *α -fetoprotein*); AGD – odległość anogenitalna (ang. *anogenital distance*); AIS – zespół niewrażliwości na androgeny (ang. *androgen insensitivity syndrome*); AR – gen kodujący receptor androgenowy (ang. *androgen receptor*); CIS (łac.): carcinoma *in situ*; DES – dietylostylbestrol (ang. *diethylstilbestrol*); DSD – zaburzenia różnicowania płciowego (ang. *disorders of sex development*); GCNIS – neoplazja komórek germinalnych *in situ* (ang./łac. *germ cell neoplasia in situ*); GWAS – całogenomowe badanie sprzężeń genetycznych (ang. *genome-wide association study*); hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*); NZJ – nowotwory zarodkowe jądra (ang. *testicular germ cell tumours*); RoH – serie homozygotyczności (ang. *runs of homozygosity*); SNP – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (ang. *single-nucleotide polymorphism*); TDS – zespół dysgenezy jąder (ang. *testicular dysgenesis syndrome*); WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*)

Niniejszy artykuł jest skierowany do andrologów i specjalistów z pokrewnych dyscyplin, którzy interesują się biologią i patogenezą raka jądra. Rak ten jest nietypowym typem guza łitego, ponieważ jest to nowotwór występujący najczęściej u młodych mężczyzn i ma silne

powiązania z wczesnym okresem rozwojowym. Ważne jest, aby androlodzy pamiętali o możliwości wystąpienia nowotworu jądra u pacjentów z niepłodnością lub innymi zaburzeniami układu rozrodczego, zwłaszcza w świetle faktu, że guzy jąder stały się częstsze w ostatnich

dziesięcioleciach. Na szczęście większość nowotworów jąder jest wyjątkowo wrażliwa na chemioterapię i radioterapię, stąd też rokowanie w zakresie przeżycia jest bardzo dobre, a śmiertelność niska w porównaniu z innymi nowotworami złośliwymi.

Częstość występowania nowotworów jąder wykazuje od kilku dekad tendencję wzrostową, ale z bardzo znaczącymi różnicami geograficznymi i dynamicznymi zmianami w ciągu względnie krótkiego czasu. Nie zostało w pełni wyjaśnione, dlaczego cechy epidemiologiczne i biologiczne raka jądra są tak nietypowe w porównaniu z innymi chorobami nowotworowymi. Na pewno pochodzenie z komórek germinalnych odgrywa dużą rolę. Niemniej jednak coraz więcej badań wskazuje na znaczenie czynników środowiskowych, działających na populację lub osoby z podatnym podłożem genetycznym we wczesnym okresie rozwojowym. Głównym tematem poniższego przeglądu jest omówienie patomechanizmów związanych z genetycznymi, epigenetycznymi i środowiskowymi czynnikami powodującymi rosnącą częstość nowotworów jąder.

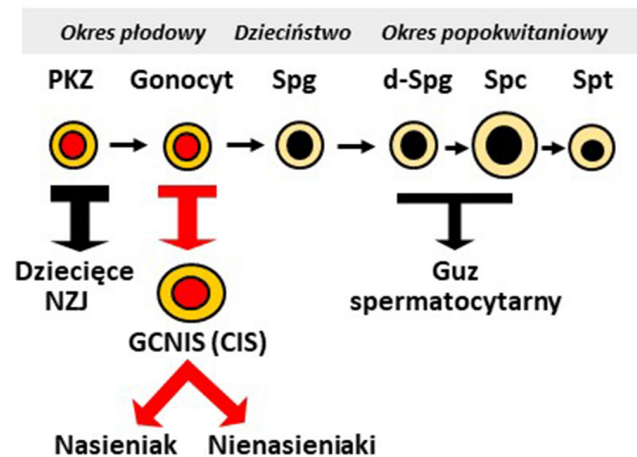
Histopatologia nowotworów jąder

Krótką informacją na temat histopatologii jest konieczna dla zrozumienia patogenyzy nowotworów jądra. Nowotwory jądra mogą wywodzić się z kilku typów komórek, ale popularny termin „rak jądra” jest praktycznie synonimem złośliwych nowotworów pochodzących z komórek rozrodczych (płciowych), zwanych nowotworami germinalnymi albo zarodkowymi, które stanowią zdecydowaną większość przypadków. Inne guzy jąder, które pochodzą z komórek somatycznych obecnych w jądrze, są znane jako nowotwory sznurów płciowych (guzy komórek Sertolego) i podścieliska (guzy komórek Leydiga).

Nowotwory zarodkowe jądra (NZJ¹, ang. *testicular germ cell tumours*) obejmują ok. 95% przypadków raka jąder. NZJ mogą wystąpić w każdym wieku, ale są rzadkie u dzieci i osób starszych, natomiast ich ogromna większość występuje u młodych mężczyzn (15–45 lat), począwszy od nastolatków po okresie pokwitania. Częstość występowania raptownie spada u mężczyzn w piątej dekadzie życia, co jest nietypowe dla guzów litych, które zwykle występują u osób starszych. Według najnowszej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) (Moch i wsp., 2016) NZJ dzielą się na dwie grupy w zależności od tego, czy wywodzą się ze zmiany przedinwazyjnej, tzw. nowotworu germinalnego *in situ* (GCNIS, ang. *germ cell neoplasia in situ*), uprzednio znanego jako *carcinoma in situ* (CIS) (Berney i wsp., 2016; Skakkebaek, 1972). Należy wspomnieć, że oprócz GCNIS istnieje pokrewny stan przednowotworowy, tzw. gonadoblastoma, który występuje najczęściej u osób z zaburzeniami

różnicowania płci (DSD, ang. *disorders of sex development*) (Hersmus i wsp., 2017; Słowikowska-Hilczner i wsp., 2015). U niepłodnych mężczyzn, szczególnie z atroficznymi jądrami, zaobserwowano również jednocześnie występowanie GCNIS i gonadoblastoma (Jørgensen i wsp., 2015).

Najczęstsze NZJ, które występują u młodych mężczyzn, wywodzą się z GCNIS i obejmują tzw. nasieniaki (łac. *seminoma*) i nienasieniaki (łac. *nonseminoma*) (rycina 1). Nienasieniaki charakteryzują się uderzającą różnorodnością morfologiczną i obejmują: raka zarodkowego (łac. *carcinoma embryonale*), guz pęcherzyka żółtkowego (łac. *tumor sinus endodermalis, yolk sac tumor*),



Ryc. 1. Nowotwory zarodkowe jąder (NZJ) wywodzą się z różnych typów komórek germinalnych, zależnie od stadium ich dojrzewania – od okresu płodowego do dojrzałej spermatogenezy. Komórki z jądrami w kolorze czerwonym zachowują ekspresję embrionalnych czynników pluripotencji. Dziecięce NZJ wywodzą się z pierwotnych komórek zarodkowych (PKZ). Najczęstsze NZJ występujące u młodych mężczyzn (nasieniaki i nienasieniaki) wywodzą się z gonocytów płodowych, ze zmiany przedinwazyjnej, tzw. nowotworu germinalnego *in situ* (GCNIS), uprzednio znanego jako *carcinoma in situ* (CIS). Guz spermatocytarny rozwija się tylko u dorosłych mężczyzn z dojrzałej spermatogenezy (d-Spg) lub wczesnych spermatocytów (Spc)

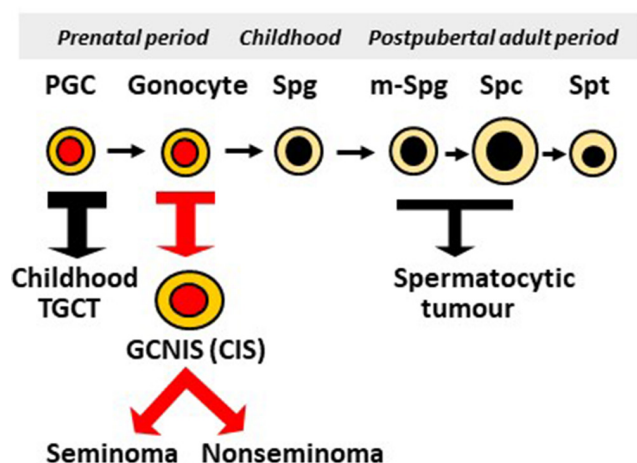


Fig. 1. Testicular germ cell tumours originate from various types of germ cells, depending on their stage of maturation from the fetal period to the period of post-pubertal mature spermatogenesis. Cells marked with red nuclei retain the expression of embryonal pluripotency factors. Childhood germ cell tumours originate from primordial germ cells (PKZ). The most common tumours of young men (seminoma and nonseminomas) originate from fetal gonocytes through the precancerous stage of germ cell neoplasia *in situ* (GCNIS), formerly known as *carcinoma in situ* (CIS). Spermatocytic tumor develops only in adult males from mature spermatogonia (m-Spg) or early spermatocytes (Spc)

1 Skrót w języku angielskim – TGCT (przyp. red.)

kosmówczaka (łac. *choriocarcinoma*) i potworniaka (łac. *teratoma*). Kosmówczak przypomina trofoblast ciążowy i wytwarza duże ilości ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej hCG (ang. *human chorionic gonadotropin*), natomiast guz pęcherzyka żółtkowego wydziela α -fetoproteinę (AFP, ang. *α -fetoprotein*), co pomaga w diagnozowaniu nienasieniaków, które najczęstszej występują jako guzy mieszane złożone z kilku podtypów histologicznych (Moch i wsp., 2016).

GCNIS, gonadoblastoma, nasieniak i niezróżnicowany rak zarodkowy charakteryzują się profilem ekspresji genów, który jest bardzo zbliżony do normalnych pierwotnych komórek rozrodczych i gonocytów płodowych, z zachowaną znaczną ekspresją czynników pluripotencji, np. OCT4/POU5F4, NANOG, AP2-gamma/TFAP2C, LIN28, a także specyficznych dla komórek macierzystych typów mikro-RNA (Almstrup i wsp., 2020; Sonne i wsp., 2009). Aktywacja czynników pluripotencji tłumaczy heterogenność nienasieniaków, które mogą zróżnicować się w kierunku wszystkich możliwych typów tkanek somatycznych. Ten profil ekspresji, normalnie nieobecny w dojrzałych komórkach płciowych u dorosłych, jest wykorzystywany do diagnozy NZJ w biopsjach jąder lub w rozmazach nasienia (Rajpert-De Meyts i wsp., 2015).

Dziecięce NZJ i guz spermatocytarny u starszych mężczyzn nie są związane z GCNIS, lecz wywodzą się z innych etapów dojrzewania komórek zarodkowych, co tłumaczy ich inną patogenezę niż NZJ (rycina 1). Te guzy są rzadkie, więc nie będą dalej omawiane w tym artykule. Poniżej podano tylko krótką informację na temat ich patogenezy.

Dziecięce NZJ obejmują dwa główne typy histologiczne: łagodne klinicznie potworniaki (w tym torbiele nabłonkowe) oraz złośliwe guzy pęcherzyka żółtkowego typu przedpokwitaniowego. Rzadkie przypadki potworniaków typu przedpokwitaniowego opisano również u młodych dorosłych (Oosterhuis i wsp., 2015). W świetle nowszych badań dojrzałe potworniaki mogą być częstsze u dorosłych mężczyzn niż dawniej sądzono (Semjen i wsp., 2017), więc dokładne diagnozowanie różnicowe jest niezbędne, szczególnie w przypadkach cyst dermoidalnych u młodych mężczyzn (Michalski i wsp., 2018). Cechy histopatologiczne są takie same jak u odpowiedników popokwitaniowych, ale w karyotypie guzów dziecięcych lub typu przedpokwitaniowego nie ma izochromosomu 12p. Dziecięce NZJ nie mają też związku z dysgenезją jąder i są najprawdopodobniej spowodowane nieznanymi jeszcze mutacjami genów, które wpływają na różnicowanie pierwotnych komórek płciowych (Murray i wsp., 2015; Oosterhuis i Looijenga, 2019).

Guz spermatocytarny jest bardzo rzadki i występuje u starszych mężczyzn w wieku ok. 52–56 lat (Hu i wsp., 2019; Rajpert-De Meyts i wsp., 2016). Guz ten nie ma związku z wczesnym rozwojem jąder i powstaje z wolno rosnących klonalnie dojrzałych spermatogonii lub wczesnych pierwotnych spermatocytów i ma bardzo

podobny do tych komórek profil immunohistologiczny (rycina 1). Pochodzenie od dojrzałych spermatogonii tłumaczy, dlaczego jest to jedyny guz germinalny bez odpowiednika jajnikowego (Moch i wsp., 2016; Oosterhuis i Looijenga, 2019). Guzy spermatocytarne są spowodowane rzadkimi mutacjami *de novo* w genach stymulujących podział spermatogonii, zwłaszcza w szlaku sygnałowym RAS-MAKP (FGFR2, FGFR3, PTPN11, HRAS, NRAS) lub dużymi aberracjami chromosomalnymi (chr. 9, chr. 20, chr. 7) prowadzącymi do aneuploidii (Giannoulitou i wsp., 2017; Goriely i wsp., 2009). Aberracje te są związane ze starzeniem się komórek rozrodczych (tzw. mutacje samolubne) i jeśli zostaną przekazane następnemu pokoleniu przez starszych ojców, mogą powodować u dzieci ciężkie choroby, takie jak achondroplazja, dysplazja tanatoforyczna, dysplazja Cruzona, zespół Noonan czy zespół Costello (Goriely i wsp., 2009).

Cechy epidemiologiczne nowotworów wywodzących się z GCNIS

Występowanie

Cechy epidemiologiczne raka jądra są zupełnie inne niż nowotworów litych tkanek somatycznych, które występują przeważnie u osób starszych. Ogólnie częstość występowania raka jądra jest znacznie niższa niż np. raka prostaty czy płuc, ale NZJ jest najczęstszym nowotworem u młodych mężczyzn rasy kaukaskiej, podczas gdy wśród młodych mężczyzn pochodzenia afrykańskiego rak jądra zajmuje drugie miejsce tuż po raku jelita grubego (Ward i wsp., 2019). Wskaźniki zapadalności są najwyższe w niektórych obszarach Europy (>10/100 tys.), a najniższe (<0,5/100 tys.) w populacjach afrykańskich i wschodnioazjatyckich (Gurney i wsp., 2019). Częstość występowania wzrosła w ostatnich dziesięcioleciach XX w., ale z wyraźnymi różnicami geograficznymi. Najwyższe wskaźniki odnotowano w Europie Północnej (Norwegia i Dania), ale zapadalność w Skandynawii ustabilizowała się w ostatnich dekadach i ma tendencję spadkową, podczas gdy w sąsiadującej Finlandii, która zawsze miała bardzo niskie wartości, zaobserwowano gwałtowny wzrost zachorowań (Gurney i wsp., 2019; Ylönen i wsp., 2018). Podobny wzrost zachorowań zaobserwowano także w Europie Południowo-Wschodniej, która wcześniej była obszarem o niskiej zachorowalności – szczególnie w Chorwacji (6% wzrostu rocznie) i Słowenii, a poza Europą wzrost raka jądra wystąpił wśród populacji latynoskich w obu Amerykach (Chien i wsp., 2014; Gurney i wsp., 2019).

W Polsce zapadalność na rak jądra plasuje się poniżej przeciętnych wartości dla krajów europejskich: w okresie 2008–2012 Polska zajmowała 19. miejsce w Europie i tylko kraje bałtyckie miały niższe wartości (Gurney i wsp., 2019). Jednakże niepokojące jest to, że w ciągu ostatnich 30 lat, od końcowych dekad XX w. do drugiej dekady XXI w., zachorowalność w Polsce wzrosła prawie

trzykrotnie. Standaryzowany wskaźnik zapadalności wahał się od 3,0 do 5,2 na 100 tys. na terenie całego kraju, ale z regionalnymi „hot-spots”, np. w Wielkopolsce, gdzie w tym samym okresie zapadalność wynosiła 4,4–7,3 na 100 tys. (*Stawińska-Witoszyńska i wsp., 2016*). Według danych z międzynarodowego rejestru *Cancer Incidence in Five Continents* (CI5) wzrost zachorowań w Polsce w okresie od 1978 do 2012 szacuje się na 4% rocznie (*Gurney i wsp., 2019*). Jeśli ten trend nie ulegnie zmianie, przewiduje się, że w 2035 r. wskaźnik zapadalności w Polsce może osiągnąć 9/100 tys. (*Znaor i wsp., 2020*).

Nasieniaki i nienasieniaki stanowią każdy około połowy przypadków NZJ, ale te proporcje zmieniały się w ciągu ostatniego stulecia. W pierwszej połowie XX w. nasieniaki stanowiły ok. 60% NZJ, potem zaczęły procentowo przeważać nienasieniaki, a na przełomie XX i XXI w. proporcje zaczęły się odwracać i obecnie znów dominują nasieniaki (*Ruf i wsp., 2014*). Przyczyny tych trendów są nieznane, ale wpływają one na średni wiek pacjentów diagnozowanych, ponieważ dwa główne typy NZJ różnią się nieco pod względem ich szczytowej częstości występowania. Nasieniak osiąga szczyt zapadalności w wieku ok. 30–35 lat, podczas gdy nienasieniak występuje u stosunkowo młodszych mężczyzn i osiąga szczyt w wieku ok. 20–25 lat (*Trabert i wsp., 2015*).

Czynniki ryzyka

Osoby z DSD i nieprawidłowościami rozwojowymi gonad są narażone na duże ryzyko wystąpienia nowotworu zarodkowego, ale stopień ryzyka jest zmienny i zależy od zaburzenia (*Hersmus i wsp., 2017; Jørgensen i wsp., 2015; Słowikowska-Hilczner i wsp., 2015, 2020*). Największe ryzyko wystąpienia NZJ mają osoby z dysgenезją gonad i chromosomem Y (lub jego fragmentem), najczęściej w wyniku aneuploidii chromosomów płciowych (*Ljubic i wsp., 2019*). Osoby z kariotypem 46,XY i zespołem niewrażliwości na androgeny (AIS, ang. *androgen insensitivity syndrome*) są również narażone na ryzyko NZJ, ale u osób z całkowitym AIS, które są fenotypowo kobietami, bardzo rzadko rozwijają się jawne NZJ (*Cools i wsp., 2017*).

U normalnie zwirylizowanych mężczyzn bez wyraźnych cech DSD występują także nieprawidłowości rozwojowe jąder powodujące wnetrostwo, spodziectwo oraz po okresie pokwitania często niepłodność ze zmniejszoną objętością jąder i jakością nasienia oraz zwiększonym ryzykiem NZJ. Zaburzenia te są łączone w tzw. zespół dysgenезji jąder (TDS, ang. *testicular dysgenesis syndrome*) (*Skakkebaek i wsp., 2001*). Zespoły TDS i DSD częściowo zazębiają się ze sobą, ale w przeciwieństwie do DSD w większości przypadków TDS nie znajduje się wyraźnej aberracji genetycznej i podejrzewa się wpływ czynników środowiskowych (*Jørgensen i wsp., 2015; Skakkebaek i wsp., 2016*).

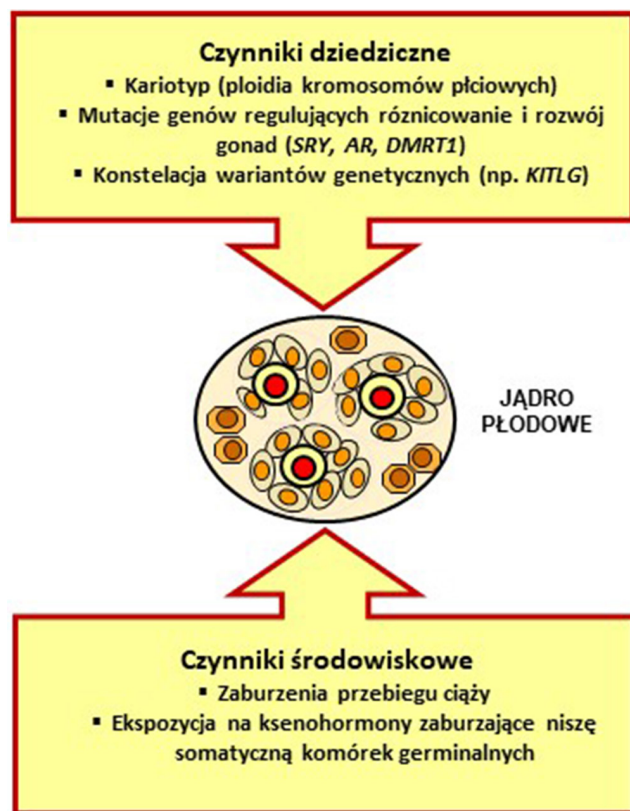
Poza DSD najsilniejsze czynniki ryzyka NZJ to wnetrostwo oraz uprzednio przebyty NZJ w jednym jądrze. U ok. 5% pacjentów z niezstąpionym jądrem/jądrami rozwinię się nowotwór jądra, gdy osiągną dojrzałość płciową.

Ponadto wnetrostwo i NZJ mają większość wspólnych czynników ryzyka, co jest zgodne z patogenetycznym powiązaniem między nimi w ramach zespołu TDS (*Trabert i wsp., 2013*). Względne ryzyko nowotworu jest największe w jądrze niezstąpionym (RR = 6,3), ale ryzyko jest również podwyższone w normalnie zstąpionym jądrze u mężczyzn z jednostronnym wnetrostwem (*Akre i wsp., 2009*). Niektóre badania sugerowały, że orchidopexja przed okresem dojrzewania może obniżyć ryzyko NZJ (*Pettersson i wsp., 2007*), ale inni autorzy tego nie stwierdzili (*Myrup i wsp., 2007; Weidner i wsp., 1999*), więc ten aspekt wymaga dalszych badań.

Mężczyźni, którzy przebyli jednostronny NZJ, mają zwiększone ryzyko nowotworu w drugim jądrze w związku z obecnością kontralateralnego GCNIS u ok. 5–7% pacjentów, szczególnie u tych z małymi jądrami (*Kier i wsp., 2015; Rud i wsp., 2013; Ruf i wsp., 2015*). Z uwagi na te ryzyko w wielu ośrodkach (w Danii w całym kraju) rutynowo w czasie orchidektomii wykonuje się diagnostyczną biopsję przeciwległego jądra, aby wykluczyć GCNIS, co obniża ryzyko nawrotu choroby (*Kier i wsp., 2015*). Wśród pacjentów, u których nie wykonano biopsji, metachroniczny NZJ wystąpi u ok. 3–4%, na ogół przed upływem 2 lat, ale czasem po bardzo długiej przerwie, przekraczającej nawet 20 lat (*Andreassen i wsp., 2011; Diekmann i wsp., 2013*). Ryzyko zależy także od przebytego leczenia – u części pacjentów z nienasieniakami leczonymi chemoterapią dojdzie również do likwidacji GCNIS w drugim jądrze, co zapobiegnie rozwinięciu się NZJ (*Blok i wsp., 2021*).

Ważny dla andrologów jest fakt, że pacjenci z niepłodnością i upośledzoną spermatogenezą mają zwiększone ryzyko NZJ i powinni być dokładnie przebadani pod tym kątem, aby wykluczyć możliwość zmian złośliwych, które mogą wystąpić zarówno u mężczyzn z azoospermią, jak i oligozoospermią (*Del Giudice i wsp., 2020; Djaladat i wsp., 2014*). Ryzyko NZJ u pacjentów z obniżoną spermatogenezą jest wyższe, jeśli obraz kliniczny zawiera również atrofie jąder, mikrozwapnienia (łac. *microlithiasis*), a w wywiadzie pacjent podaje wnetrostwo lub raka jądra u członków rodziny (*Olesen i wsp., 2017; Xu i wsp., 2019*).

Znaczna większość czynników ryzyka NZJ ma powiązania z okresem okołoporodowym (włączając czynniki matczyne) lub okresem niemowlęcym (rycina 2). Wśród czynników wymienia się: starszy wiek matki lub jej nadwagę, krwawienie w czasie ciąży, poród przedwczesny, niską wagę urodzeniową, kolejność urodzenia (pierwsze dziecko ma wyższe ryzyko), żółtaczkę noworodków (*Cook i wsp., 2010*). W okresie niemowlęcym dochodzą do tego wady zewnętrznych narządów płciowych, takie jak wspomniane wyżej wnetrostwo i spodziectwo oraz przepuklina pachwinowa (*Cook i wsp., 2010*). Identyfikacja specyficznych czynników przyczynowych powodujących zaburzony rozwój jąder w okresie płodowym okazała się bardzo trudna z uwagi na wiele możliwości oraz bardzo długi odstęp między okresem narażenia a występowaniem choroby. Wśród wielu hipotetycznych czynników



Ryc. 2. Czynniki zwiększające ryzyko nowotworów zarodkowych jądra. Kluczowym okresem wrażliwości jest wczesny okres płodowy w czasie wirylizacji niszy somatycznej gonocytów

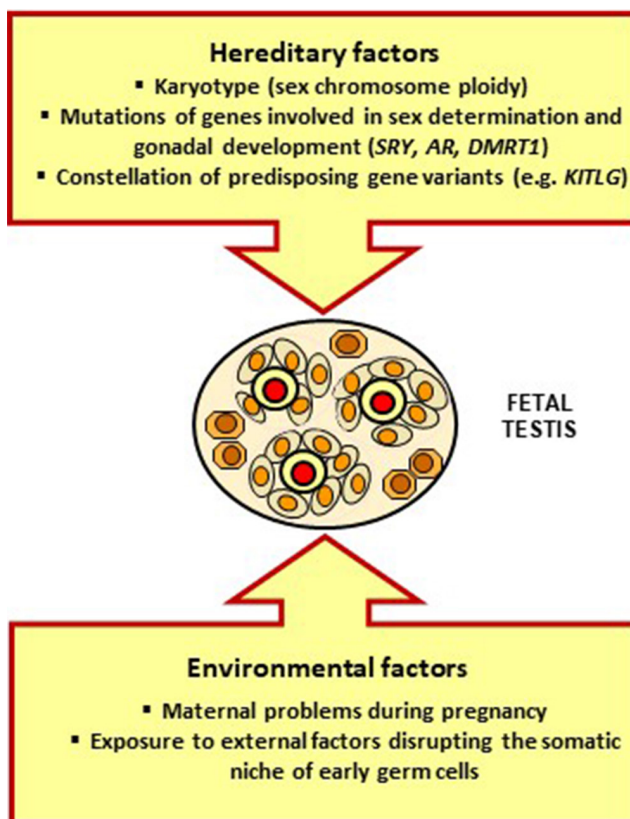


Fig. 2. Risk factors increasing the risk of testicular germ cell tumors. The key period of sensitivity is the early fetal period during virilization of the somatic niche of gonocytes

środowiskowych zasugerowano czynniki związane ze stylem życia matki lub ekspozycję wewnątrzmaciczną lub okołoporodową na ksenobiotyczne substancje zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego (rycina 2) (*Skakkebaek i wsp., 2016*). Wczesne badania koncentrowały się głównie na związkach estrogenowych, tzw. ksenoestrogenach, w tym na jatrogennej ekspozycji płodu na dietylostylbestrol (DES, ang. *diethylstilbestrol*) oraz narażeniu na bisfenol A (*Toppari i wsp., 1996*). Tę ścieżkę badań częściowo zaniechano po odkryciu wysokich stężeń endogennych estrogenów w jądrach płodowych oraz braku wpływu estrogenów (włączając DES) na tkanki jąder ludzkich w warunkach in vitro (*Kilcoyne i Mitchell, 2019*). W literaturze istnieją bardzo rozbieżne wyniki badań dotyczących ekspresji receptorów estrogenowych, *Era*, *Erβ* i ich wariantów, więc do tej pory nie istnieje zgoda co do znaczenia ksenoestrogenów w etiologii dysgenезji jąder.

Następnie wiele badań poświęcono związkom antyandrogenowym, włączając związki chloroorganiczne (DDT/DDE, chlordan, PCB) i ftalany, które zaburzają rozwój jąder i powodują TDS u zwierząt eksperymentalnych. Jednakże wyniki badań u ludzi są niespójne i pozostają kontrowersyjne, szczególnie jeśli chodzi o ftalany, które są znacznie mniej toksyczne u ludzi niż u gryzoni (*Mitchell i wsp., 2012; Kilcoyne i Mitchell, 2019*). Ponadto należy wziąć po uwagę, że ludzie są narażeni na mieszaniny wielu związków chemicznych w tym samym czasie, co bardzo utrudnia znalezienie czynników etologicznych (*Bonde i wsp., 2016*).

W ostatnich latach znaczne zainteresowanie wzbudziły potencjalne skutki stosowania farmaceutycznych środków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych (jak np. paracetamol, ibuprofen, aspiryna) w czasie ciąży. Badania wykazały związek epidemiologiczny z kilkoma objawami TDS, zwłaszcza wnętrstwem, oraz bezpośredni wpływ paracetamolu i ibuprofenu na obniżenie poziomu androgenów i *INSL3* w jądrach płodowych in vitro (*Ben Maamar i wsp., 2017; Kristensen i wsp., 2011*). Prenatalna ekspozycja na paracetamol została również powiązana ze zmniejszoną odległością anogenitalną (AGD, ang. *anogenital distance*) u chłopców, co jest odczytem niskich androgenów w krytycznym okresie płodowym (*Fisher i wsp., 2016; Lind i wsp., 2017; van der Driesche i wsp., 2017*). Najnowsze badania wykazały względne skrócenie AGD u pacjentów z NZJ – jak na razie na poziomie populacji, co wyraźnie implikuje obniżoną aktywność androgenów w okresie płodowym (*Moreno-Mendoza i wsp., 2020; Priskorn i wsp., 2021*). Nie wiadomo jednak, co jest przyczyną skrócenia AGD, a przede wszystkim nie wykazano jak dotąd powiązania przyczynowego między analgetykami a rakiem jądra.

Wysoki wzrost w dzieciństwie i wieku dorosłym został powiązany z wyższym ryzykiem NZJ, ale ten związek jest nadal dyskutowany (*McGlynn i wsp., 2018*). Z innych czynników podejrzewano udział wirusów w patogenezie NZJ, analogicznie do niektórych nowotworów systemu płciowego u kobiet, które są powodowane zakażeniem

wirusowym (np. ludzki papillomawirus, HPV). Jednakże jak dotąd znaleziono tylko lekko podwyższone ryzyko NZJ w metaanalizie badań dotyczących zakażeń wirusem Epsteina–Barra (EBV, OR = 7,38) oraz wirusem niedoboru odporności (HIV, OR² = 1,71) (Garolla i wsp., 2019). Jednakże bezpośredniego związku przyczynowego między tymi wirusami a NZJ nie stwierdzono, ponieważ nie znaleziono w tkance guzów żadnych pozostałości wirusowych kwasów nukleinowych (Mollerup i wsp., 2019).

Pomimo wielu badań nie zidentyfikowano znamienych czynników ryzyka dla NZJ związanych ze stylem życia i narażeniem zawodowym w wieku dojrzałym (po okresie pokwitania) (Ylönen i wsp., 2018). Zwiększone ryzyko u strażaków oraz u pracowników narażonych na wysokie temperatury, zidentyfikowane w niektórych badaniach, nie zostało potwierdzone przez innych badaczy (Bates i wsp., 2001; Laroche i L'Espérance, 2021). Jedyny kilkakrotnie potwierdzony czynnik ryzyka związany ze stylem życia to nałogowe palenie konopi indyjskich (*cannabis*, marihuana), które zwiększa ryzyko NZJ, ale praktycznie tylko nienasieniaka (Song i wsp., 2020). Wy tłumaczenia mechanizmu działania jednak do tej pory nie znaleziono.

■ Czynniki genetyczne

Należy rozróżnić czynniki genetyczne, które są związane z odziedziczoną (konstytucyjną) linią germinálną DNA (ang. *germline DNA*, *constitutive DNA*) i które decydują o predyspozycji do NZJ, od wtórnych zmian (aberracji) genetycznych, do których dochodzi w trakcie rozwoju i wzrostu nowotworu z już obecnych zmian przedrakowych.

Predyspozycja dziedziczna

NZJ należą do nowotworów o wysokim stopniu dziedzicznego ryzyka, szacowanego na ok. 40–45%, ale jednocześnie charakteryzują się bardzo złożonym wielogenowym podłożem. Rodzinne ryzyko NZJ jest dość duże: bracia osób z rakiem jądra mają 8–10-krotnie podwyższone ryzyko, a synowie 4–6-krotnie większe ryzyko rozwinięcia NZJ (Hemminki i Chen, 2006). W związku z tym wysokim ryzykiem dziedzicznym od wielu lat podejrzewano obecność mutacji w tzw. onkogenach albo genach supresorowych, np. *TP53*, *HRAS*, których obecność znacznie zwiększa ryzyko innych nowotworów litych. Jednakże mimo wielu badań nigdy nie udało się zidentyfikować specyficznych dla NZJ silnych onkogennych mutacji (ang. *oncogenic driver mutation*) o wysokiej penetracji, typu np. *BRCA1* lub *BRCA2* ani w rodzinnych, ani w sporadycznych przypadkach. Brak takich mutacji w NZJ został potwierdzony w badaniach sekwencji części kodującej genomu linii germinálnej, tzw. egzomu

(ang. *exom*), u dużej liczby pacjentów z NZJ i zdrowych osób z grupy kontrolnej (Litchfield i wsp., 2018; Loveday i wsp., 2018). Jedyny gen o umiarkowanej penetracji, którego patogenne warianty powiązane z ryzykiem NZJ, to *CHEK2* (Al Dubayan i wsp., 2019).

Obserwacje epidemiologiczne większego względnego ryzyka u braci w porównaniu z synami mężczyzn z NZJ były źródłem hipotezy, że być może istnieją recesywne mutacje zwiększające podatność na NZJ. Molekularną sygnaturą alleli działających recesywnie są tzw. serie homozygotyczności (RoH, ang. *runs of homozygosity*). Analiza RoH całego genomu w dużej liczbie przypadków rodzinnych NZJ nie potwierdziła jednak podejrzewanej roli alleli działających recesywnie (Loveday i wsp., 2019). W sumie okazało się, że NZJ występujące rodzinnie nie różnią się od sporadycznych przypadków obecnością specyficznych mutacji, ale najprawdopodobniej mają większą liczbę upodabniających wariantów genetycznych, włączając warianty ogólnie zwiększające ryzyko wszelkiego typu nowotworów.

Prowadzone w ostatniej dekadzie całogenomowe badania sprzężeń genetycznych (GWAS, ang. *genome-wide association study*) zidentyfikowały dużą liczbę wariantów genetycznych, tzw. polimorfizmów pojedynczego nukleotydu albo SNP (ang. *single-nucleotide polymorphism*), istotnie związanych z ryzykiem NZJ. Duża część tych markerów genetycznych implikuje szlaki zaangażowane w różnicowanie płci i rozwój komórek zarodkowych, co ma sens z biologicznego punktu widzenia (rycina 2) (Gilbert i wsp., 2011). Spośród znaczących kandydatów należy wymienić powtarzające się w kilku badaniach i metaanalizach loci: *KITLG*, *SPRY4*, *DMRT1*, *DAZL*, *PRDM14*, *HPGDS* (Litchfield i wsp., 2017; Wang i wsp., 2017). Zidentyfikowano również znamienne sprzężenia genetyczne implikujące cykl centrosomu, aktywność telomerazy i szlaki naprawy DNA, co jest typowe dla różnych nowotworów (Litchfield i wsp., 2017; Wang i wsp., 2017).

Najsilniejszym z tych czynników genetycznych jest *KITLG*, który został zidentyfikowany jako pierwszy (Kanetsky i wsp., 2009; Rapley i wsp., 2009) i potwierdzony we wszystkich kolejnych badaniach GWAS. *KITLG* koduje ligand aktywujący receptor kinazy tyrozynowej KIT, niezbędny czynnik przeżycia dla komórek rozrodczych i ich interakcji z komórkami Sertolego (które produkują *KITLG*), a także pełniący ważną rolę w różnicowaniu komórek tucznych i melanocytów. Warianty *KITLG* związane z większym ryzykiem NZJ są głównymi allelami w populacjach kaukaskich, co przynajmniej częściowo tłumaczy znacznie wyższe wskaźniki występowania NZJ u mężczyzn pochodzenia europejskiego w porównaniu z Afrykanami czy Azjatami (Kanetsky i wsp., 2009). W odróżnieniu od wielu innych wariantów, które są tylko „markerami” genetycznymi o nieznannej funkcji, co najmniej dwa SNP-y genu *KITLG* znajdują się w miejscu przyłączania *TP53* i znacząco wpływają na transkrypcję i funkcję genu (Zeron-Medina i wsp., 2013). O znaczeniu

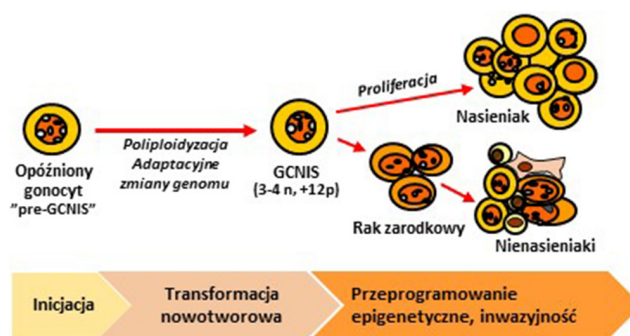
2 OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans na wystąpienie badanego zdarzenia w danej grupie w odniesieniu do szans na wystąpienie tego samego zdarzenia w innej grupie (przyp. red.)

KIT/KITLG w patogenezie NZJ świadczy również identyfikacja wariantów w sekwencji regionów regulacji genów *SPRY4*, *BAK1* i *GAB2*, które działają w tym samym szlaku sygnałowym (*Litchfield i wsp., 2017*).

Do tej pory zidentyfikowano w sumie 78 takich markerów genetycznych. Ich liczba szybko wzrosła w ostatnich latach dzięki dużym metaanalizycznym badaniom prowadzonym przez konsorcjum TECAC (ang. *Testicular Cancer Consortium*), które połączyło i zweryfikowało dane z tysięcy przypadków NZJ i osób z grup kontrolnych z USA i Europy (*Pluta i wsp., 2021*). Dane z najnowszego badania TECAC potwierdziły wiele uprzednio znanych markerów genetycznych, ale również zidentyfikowały nowe warianty, które wskazują na dodatkowe, potencjalnie ważne szlaki, w tym regulację funkcji enzymatycznych (*UCK2*, *TKTL1*, *MPV17L*) oraz organizację aktyny, cytoszkieletu i mikrotubuli (*CENPI*, *CYTH1*, *SSNA1*, *ENOS1*, *TNXB*, *TEX14*), które mogą przyczynić się do błędów w migracji komórek zarodkowych lub segregacji chromosomów (*Pluta i wsp., 2021*). Warte uwagi jest identyfikacja nowego wariantu zwiększającego podatność na NZJ w genie receptora androgenowego (*AR* ang. *androgen receptor*), co jest zgodne z długo istniejącą hipotezą, że względny spadek czynności androgenów w okresie rozwojowym zwiększa ryzyko choroby (*Henderson i wsp., 1982*). Wiele z nowo odkrytych alleli ryzyka ma wyższą częstość występowania u mężczyzn pochodzenia europejskiego w porównaniu z genetycznym pochodzeniem afrykańskim co jest zgodne z uderzającą różnicą w częstości występowania chorób między tymi grupami (*Gurney i wsp., 2019; Pluta i wsp., 2021*). W sumie wszystkie powyższe badania GWAS potwierdziły wielogenowy model wrażliwości genetycznej w NZJ.

Aberracje genomowe w NZJ

Inwazyjne NZJ charakteryzują się poliploidyzacją (ok. 3–3,5 n) i patognomoniczną dla tego typu nowotworu amplifikacją chromosomu 12p, często w postaci izochromosomu krótkich ramion (*Oosterhuis i Looijenga, 2019*). W miarę wzrostu guzów dochodzi do wtórnych aberracji adaptacyjnych (rycina 3). Dominują zmiany liczby kopii całych ramion i regionów genomu, w tym wspomniane amplifikacje 12p i regionu Xq28 oraz odwrotne delecje (*Litchfield i wsp., 2015; Taylor-Weiner i wsp., 2016*). Mutacje punktowe pojedynczego genu są rzadkie w tkance NZJ, ogólna częstość mutacji została oszacowana na 0,5 mutacji na 1 Mb DNA, co jest wartością mniejszą niż w innych nowotworach litych (*Shen i wsp., 2018*). Również w odróżnieniu od innych guzów litych mutacje TP53 są rzadkie w NZJ, ale występują w niskim procencie zarodkowych guzów śródpiersia i wewnątrzczaszkowych (*Taylor i wsp., 2020*). Protoonkogen *KIT* jest najczęściej zmutowanym genem w NZJ, głównie w fenotypowo przypominających niedojrzałe komórki germinale nasieniakach (19%), którym pomaga aktywacja szlaku KIT/KITLG, podczas gdy mutacje *KRAS* (14%) i *NRAS* (4%) są wykrywane



Ryc. 3. Przebieg procesu nowotworowego komórek germinalnych jądra od zablokowania dojrzewania gonocytów i ich przekształcenia w neoplastyczne komórki germinalne *in situ* (GCNIS), poprzez zmiany adaptacyjne do powstania inwazyjnych nowotworów

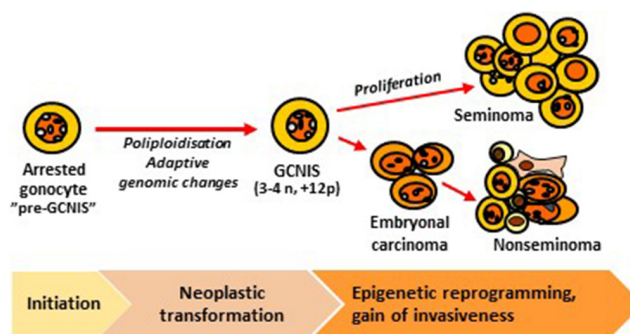


Fig. 3. Schematic illustration of the neoplastic transformation of germ cells in the testis from the arrest of gonocyte maturation into germ cell neoplasia *in situ* cells (GCNIS), through adaptive changes to malignant transformation into invasive tumours

głównie w nienasieniakach (*Lafin i wsp., 2019; Shen i wsp., 2018; Taylor-Weiner i wsp., 2016*).

Czynniki epigenetyczne

Procesy epigenetyczne wpływają na ekspresję genów bez zmiany sekwencji ich DNA. Istnieje wiele mechanizmów regulacji epigenetycznej, spośród których najlepiej poznane w NZJ są metylacja DNA, modyfikacje białek histonów oraz mikroRNA. Należy nadmienić, że komórki rozrodcze, szczególnie we wczesnym okresie płodowym, znacznie różnią się od komórek somatycznych pod względem regulacji epigenetycznej. To w dużej mierze wpływa na zmiany epigenetyczne zaobserwowane w NZJ, szczególnie we wczesnym stadium GCNIS, który jest najważniejszym ogniwem w patogenezie tych nowotworów.

Zmiany metylacji DNA i modyfikacje histonów w NZJ

Regulacja procesu metylacji DNA w normalnych płodowych ludzkich komórkach płciowych dopiero w ostatnich latach została opisana bardziej szczegółowo, a jej popularnym wskaźnikiem jest metylacja cytozyny w tzw. wyspach CpG, które są szczególnie wzbogacone ilościowo w regionach regulacji ekspresji genów, np. sekwencjach promotorów. Ogólnie biorąc, niski poziom metylacji

ułatwia aktywną transkrypcję. Ale od wielu lat wiadomo, że w różnych podtypach NZJ są uderzające różnice w metylacji genomu, które są głównie związane ze stanem zróżnicowania tkankowego nowotworu (*Kristensen i wsp., 2013; Singh i wsp., 2021*). Przedinwazyjny GCNIS oraz nasieniak, które fenotypowo przypominają komórki płodowe, charakteryzują się bardzo niskim poziomem metylacji DNA – praktycznie jej brakiem, podczas gdy DNA nienasieniaków jest ogólnie o wiele bardziej zmetylowane, pomimo że też wywodzą się z GCNIS (*Almstrup i wsp., 2010; Shen i wsp., 2018; Smiraglia i wsp., 2002*). Ponadto podtypy histologiczne nienasieniaka charakteryzują się odmiennymi poziomami metylacji DNA. W przypadku raka zarodkowego zaobserwowano metylację cytozyny w niekanonicznych miejscach, tzw. wyspach CpH (gdzie H=A, C lub T) (*Shen i wsp., 2018*). Zróżnicowana metylacja sekwencji regulacyjnych genów stanowi podstawę badań nad biomarkerami lub sygnaturami molekularnymi opartymi na metylacji, co pomaga ustalić podtypy NZJ i ich prognozowanie (*Lobo i wsp., 2021; Rijlaarsdam i wsp., 2015*).

Inny główny mechanizm regulacji ekspresji genów obejmuje potranslacyjne modyfikacje histonów (H), które są białkami budującymi chromatynę komórki. Histony mogą być modyfikowane przez acetylację, metylację, fosforylację, ubikwitynację, krotynylację itp., co zmienia strukturę chromatyny, ułatwiając lub uniemożliwiając wiązanie czynników transkrypcyjnych z DNA (*Chi i wsp., 2010*). Modyfikacje te wymagają działania specyficznych enzymów, np. acetylotransferazy, metylotransferazy lub demetylasy histonów, ta ostatnia kodowana przez rozwojowo regulowane geny *Jumonji* (*Franci i wsp., 2014*). Deregulacja modyfikatorów chromatyny jest ważną komponentą zmian rakowych i najnowsze badania wyraźnie wskazują, że tzw. mutacje onkohistonowe często stymulują transformację nowotworową.

Komórki GCNIS charakteryzują się bardzo otwartą strukturą chromatyny, z wysokimi poziomami H2A.Z, H3K4me1/2/3, H3K9ac, H3K27ac i H4/H2AR3me2 oraz brakiem modyfikacji restrykcyjnych, z wyjątkiem H3K9me3 (*Almstrup i wsp., 2010; Bartkova i wsp., 2011*). W połączeniu z bardzo niskim poziomem metylacji DNA ta „permissywna” chromatyna komórek GCNIS czyni je podatnymi na niestabilność genomową i wtórne aberracje, a także najprawdopodobniej na czynniki egzogenne, które mogą wpływać na przeprogramowanie w kierunku somatyczno-zarodkowym (*Kristensen i wsp., 2013*).

Profil mikroRNA w NZJ

Krótkie niekodujące cząsteczki mikroRNA (miRNA) są ważnym regulatorem ekspresji genów przez blokowanie translacji mRNA. Ten rodzaj regulacji genów jest szczególnie ważny w okresie embriogenezy i specyficzny zestaw miRNA jest wydzielany przez wczesne pluripotentne komórki płciowe, włączając gonocyty. Ważnym odkryciem było, że różne typy nowotworów wydzielają bardzo duże ilości miRNA typu embrionalnego

miRNA-372 i miRNA-373, które neutralizują szlak TP53 i stymulują wzrost guzów z wysoką ekspresją RAS i „wild-type” TP53, co jest charakterystyczne dla NZJ (*Voorhoeve i wsp., 2006*). Następnie kilka grup badawczych potwierdziło, że główne typy miRNA, które są wydzielane do krążenia przez nowotwory jąder, to w szczególności miRNA-371a-3p i miRNA-302/367 (*Almstrup i wsp., 2020; Murray i wsp., 2015*). Warto zauważyć, że miRNA-371a-3p są wydzielane przez wszystkie podtypy histologiczne NZJ u dzieci i dorosłych z wyjątkiem potworniaka. GCNIS ma także taki sam profil miRNA, poza tym znaleziono silną korelację między ekspresją miRNA w komórkach GCNIS i gonocytach płodowych (*Novotny i wsp., 2012*).

Grupa miRNA-371a-3p jest nowym biomarkerem NZJ i wykazuje szczególnie wysoką czułość i swoistość w porównaniu z tradycyjnymi markerami w surowicy używanymi do diagnostyki klinicznej, takimi jak AFP, β -hCG i dehydrogenaza mleczanowa (LHD, ang. *lactate dehydrogenase*) (*van Agthoven i wsp., 2017; Almstrup i wsp., 2020; Belge i wsp., 2012*). Wykazano, że test miRNA-371a-3p ma bardzo wysoką dodatnią (97%) i ujemną (83%) wartość predykcyjną w analizie pierwotnej diagnozy NZJ i jest także przydatny w monitorowaniu odpowiedzi terapeutycznej zarówno w nasieniakach, jak i nienasieniakach, ale z wyjątkiem potworniaków (*Dieckmann i wsp., 2019*). Jednakże dotychczasowe wysiłki, aby zastosować miRNA-371a-3p test w diagnostyce GCNIS, nie są specjalnie obiecujące, ponieważ w większości przypadków jest zbyt mało komórek GCNIS, aby poziom markera we krwi był wykrywalny (*Radtke i wsp., 2017*). Ponadto okazało się, że testu miRNA nie można stosować do identyfikacji GCNIS w płynie nasiennym, gdyż normalne jądro też wydzielają miR-371a-3p, w ilościach proporcjonalnych do gęstości nasienia (*Boellard i wsp., 2019; Radtke i wsp., 2019*).

■ Etiopatogeneza NZJ

Poglądy na temat patogenezy NZJ zmieniały się pod wpływem badań prowadzonych od początku XX w. W połowie ubiegłego stulecia rak jądra był rzadką chorobą i był traktowany jak każdy inny typ nowotworu. Sądzono powszechnie, że choroba jest wynikiem onkogennych aberracji występujących u dorosłych mężczyzn. Zmiana paradygmatu nastąpiła w latach 70. ubiegłego stulecia, gdy Niels Skakkebaek opublikował odkrycie przedinwazyjnej zmiany CIS w NZJ (*Skakkebaek, 1972*), który w 2016 r. zastąpiono terminem GCNIS (*Moch i wsp., 2016*). Duński zespół był pierwszym, który zaobserwował bardzo bliskie podobieństwo pomiędzy komórkami GCNIS a gonocytami płodowymi, najpierw przez obserwacje morfologiczne (*Skakkebaek i wsp., 1987*), potem na poziomie immunohistologicznej ekspresji licznych białek (*Rajpert-De Meyts i wsp., 2003*) oraz dzięki analizie globalnego profilu ekspresji genów (*Sonne i wsp., 2009*). Najbardziej charakterystyczną cechą tego profilu jest wysoka ekspresja zarodkowych czynników pluripotencji,

która czyni komórki GCNIS totipotencjalnymi (*Almstrup i wsp., 2004*). Tłumaczy to ich zdolność do różnicowania się w każdy typ tkanki somatycznej, w procesie niejako rekapitułującym rozwój zarodka, co szczególnie widzimy w potworniakach (*Skotheim i wsp., 2005*).

Obserwacja podobieństwa komórek rakowych jądra występujących u dorosłych mężczyzn do komórek płodowych jest bardzo ważna dla zrozumienia powstawania tych nowotworów, bowiem pozwala wnosić, że czas rozpoczęcia procesu przednowotworowego ma miejsce już we wczesnych okresach rozwoju (*Skakkebaek i wsp., 1987; Rajpert-De Meyts i wsp., 2003; Sonne i wsp., 2009*). O ile w przypadkach ciężkich zaburzeń rozwojowych układu rozrodczego typowych dla DSD proces nowotworowy jest wyraźnie wynikiem problemu o podłożu genetycznym, np. aneuploidii chromosomów płciowych albo mutacji AR czy SRY (ang. *sex-determining region Y*), o tyle sytuacja jest mniej jasna w ogromnej większości sporadycznych przypadków NZJ. Obecnie powszechnie zaakceptowana hipoteza zakłada, że inicjacja transformacji nowotworowej jest najprawdopodobniej spowodowana dyskretnymi zaburzeniami mikrośrodowiska różnicujących się komórek płciowych płodu, które jest zbudowane z komórek Sertolego i prekursorów komórek Leydiga i innych typów komórek śródmiąższowych. Mikrośrodowisko to, zwane także niszą somatyczną, jest we wczesnym okresie rozwoju regulowane przez ściśle zsynchronizowane kaskady wzajemnie się kontrolujących czynników, co czyni zarodkowe gonady niezwykle wrażliwymi na hormony i czynniki parakryne. Jeśli ta regulacja zostanie zakłócona, rozwijające się jądro może wykazywać cechy dysgenezy, co udokumentowano w licznych badaniach wykazujących zmiany histologiczne związane z GCNIS i NZJ, a także z wnetrostwem i innymi wadami rozwojowymi wchodzącymi w skład TDS (*Skakkebaek i wsp., 2001; Słowikowska-Hilczler i wsp., 2015*). Spośród oczywistych mechanizmów powodujących dysgenezę i często NZJ należy wymienić obniżoną funkcję androgenów, ale prawdopodobnie wiele innych możliwych szlaków może ulec zaburzeniu. W dysgenetycznej i niezupełnie zwirylizowanej niszy somatycznej, komórki rozrodcze mogą przedwcześnie inicjować mejozę, powodując aneuploidię. W ostatnich latach opracowano metody kulturowania ludzkich jąder płodowych *in vitro*, które umożliwiły eksperymentalne badania mechanistyczne. Badania te wykazały, że zmniejszenie choćby jednego elementu wspomnianej wyżej kaskady różnicowania płci może prowadzić do dysgenezy gonad, potwierdzając poligeniczne tło TDS (*Harpelunde Poulsen i wsp., 2019; Jørgensen i wsp., 2018*).

Identyfikacja konkretnych czynników etiologicznych okazała się bardzo trudna i obecnie przeważa opinia, że etiologia zarówno TDS, jak i NZJ jest wieloczynnikowa i jest kombinacją predyspozycji genetycznej i czynników środowiskowych. Jak już wspomniano, wśród hipotetycznych czynników środowiskowych podejrzewa się w szczególności czynniki prenatalne lub działające we wczesnym okresie niemowlęcym, gdy dokonuje się

ostateczne różnicowanie się spermatogonii z gonocytów. Ponieważ występowanie NZJ zmienia się dynamicznie w różnych krajach i ogólnie wzrasta, głównym „podejrzany” są czynniki związane ze współczesnym stylem życia, wśród nich związki chemiczne zaburzające metabolizm i funkcje endokrynne, tzw. ksenohormony (ang. *endocrine disrupters*). Pomimo wielu badań różnych związków estrogennych, antyandrogenowych (szczególnie pestycydów) oraz innych związków chloroorganicznych i ftalanów, a także wybranych leków farmaceutycznych, do tej pory nie uzyskano konkluzyjnych danych, z wyjątkiem słabych powiązań ryzyka NZJ z ekspozycją na niektóre chlordan (*Bonde i wsp., 2016; Skakkebaek i wsp., 2016*). Oczywiście potrzebne są większe i dobrze kontrolowane badania oparte na bardzo dobrze scharakteryzowanych grupach chorych z NZJ, ich rodzicach, a także grupach kontrolnych, co nie jest łatwe, jeśli weźmie się pod uwagę wszechobecność tysięcy środków chemicznych i ich mieszanin w środowisku.

Różnicowanie gonocytów w spermatogonie jest procesem stosunkowo długim i powolnym, który zajmuje większość okresu płodowego i pierwsze miesiące okresu niemowlęcego. Podczas tej przemiany cechy embrionalne stopniowo zanikają, podczas gdy aktywowane są geny specyficzne dla spermatogenezy. Jeśli różnicowanie jąder jest upośledzone, program ten może zostać opóźniony, prowadząc do zachowania cech embrionalnych poza normalnym oknem ekspresji w części komórek germinalnych. Większość z tych nieprawidłowych komórek „pre-GCNIS” jest prawdopodobnie eliminowana, ale przeżyciu części tych komórek mogą sprzyjać postępujące zmiany adaptacyjne genomu, które mogą prowadzić do amplifikacji szlaków onkogennych i antyapoptotycznych (np. sygnalizacja KIT/KILG) (rycina 3). Do tego należy dodać epigenetyczny profil pierwotnych komórek germinalnych, które charakteryzują się „otwartą” strukturą chromatyny, ułatwiającą aktywną transkrypcję i podziały komórkowe, a także dostęp toksycznych czynników do DNA.

Niedojrzałe komórki rozrodcze nie są w stanie kontynuować procesu spermatogenezy stymulowanego w okresie dojrzewania, co może prowadzić do błędów w momencie przechodzenia z mitozy do mejozy (*Jørgensen i wsp., 2013*). Mechanizmy nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione, ale wiadomo, że przetwarzanie zreplikowanych chromatyd siostrzanych i modyfikacja histonów są różne w mitozie a mejozie. Można przypuszczać, że przedwczesna aktywacja niektórych mechanizmów specyficznych dla mejozy w jakiś sposób osłabia podział zreplikowanego genomu i może spowodować poliploidyzację. Postępujące błędy w podziale komórek i aberracje genomowe prowadzą następnie do dalszej niestabilności genomu w komórkach GCNIS, preferencyjnej amplifikacji regionu 12p i chromosomu X, i w końcu transformacji w złośliwe komórki inwazyjne (rycina 3). Te zmiany adaptacyjne i progresja inwazyjna są najprawdopodobniej wywołane drastyczną zmianą produkcji hormonów jąder związanych z dojrzewaniem,

szczególnie gonadotropin i androgenów, ponieważ po okresie pokwitania obserwuje się gwałtowny wzrost występowania NZJ. Znaczenie hormonów potwierdza fakt, że NZJ są bardzo rzadkie u pacjentów z ciężkim hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Podobnie u pacjentów z całkowitą niewrażliwością na androgeny komórki GCNIS mogą utrzymywać się przez lata bez progresji do jawnych guzów (*Hannema i wsp., 2006*).

W ostatnim etapie transformacji inwazyjnej komórek GCNIS w jawne NZJ do tej pory nie ma jasnej odpowiedzi na pytanie, dlaczego w blisko połowie przypadków rozwija się morfologicznie homogeny nasieniak, a w drugiej połowie pojawiają się heterogenne nienasieniaki. Nowsze badania wskazują, że wytłumaczeniem mogą być adaptacyjne zmiany genomowe i somatyczne mutacje, np. mutacje *KIT* są wykrywane przeważnie w nasieniakach, a *KRAS/NRAS* w nienasieniakach (*Shen i wsp., 2018*). Wiek pacjenta i jego czynność hormonalna prawdopodobnie także odgrywają rolę, ponieważ nienasieniaki występują najczęściej u nastolatków i bardzo młodych mężczyzn. Do tego dochodzi plastyczność fenotypowa NZJ, która powoduje, że często ten sam pacjent może mieć różne typy histologiczne, a także inny typ może pojawić się w czasie nawrotu lub przerzutów guza.

Podsumowując, ostatnie lata przyniosły ogromny postęp w zrozumieniu patogenezы NZJ, ale czynniki etiologiczne pozostają w dużej mierze nieznane. Odkrycie przyczyn „epidemii” NZJ zaobserwowanej w niektórych krajach będzie wymagało dalszych wszechstronnych badań bardzo dużych grup pacjentów i grup kontrolnych. Przyszłe badania muszą ocenić znaczenie setek zewnętrznych czynników, szczególnie tych aktywnych w okresie prenatalnym, z uwzględnieniem konstelacji dziedzicznych wariantów genetycznych, które niewątpliwie modulują ryzyko.

Piśmiennictwo

Akre O., Pettersson A., Richiardi L.: Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009, 124(3), 687–689. doi: 10.1002/ijc.23936. PMID: 18973229.

Al Dubayan S.H., Pyle L.C., Gamulin M., Kulis T., Moore N.D., Taylor-Weiner A. i wsp.: Association of Inherited Pathogenic Variants in Checkpoint Kinase 2 (CHEK2) With Susceptibility to Testicular Germ Cell Tumors. *JAMA Oncol*. 2019, 5, 514–522. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.6477. PMID: 30676620.

Almstrup K., Hoei-Hansen C.E., Wirkner U., Blake J., Schwager C., Ansorge W. i wsp.: Embryonic stem cell-like features of testicular carcinoma in situ revealed by genome-wide gene expression profiling. *Cancer Res*. 2004, 64(14), 4736–4743. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0679. PMID: 15256440.

Almstrup K., Lobo J., Mørup N., Belge G., Rajpert-De Meyts E., Looijenga L.H. i wsp.: Application of miRNAs in the diagnosis and monitoring of testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol*. 2020, 17(4), 201–213. doi: 10.1038/s41585-020-0296-x. PMID: 32157202.

Almstrup K., Nielsen J.E., Mlynarska O., Jansen M.T., Jørgensen A., Skakkebaek N.E. i wsp.: Carcinoma in situ testis displays permissive chromatin modifications similar to immature foetal germ cells. *Br J Cancer*. 2010, 103(8), 1269–1276. doi: 10.1038/sj.bjc.6605880. PMID: 20823885.

Andreassen K.E., Grotmol T., Cvancarova M.S., Johannesen T.B., Fosså S.D.: Risk of metachronous contralateral testicular germ cell tumors: a population-

based study of 7,102 Norwegian patients (1953–2007). *Int J Cancer*. 2011, 129, 2867–2874. doi: 10.1002/ijc.25943. PMID: 21626506

Bartkova J., Moudry P., Hodny Z., Lukas J., Rajpert-De Meyts E., Bartek J.: Heterochromatin marks HP1γ, HP1α and H3K9me3, and DNA damage response activation in human testis development and germ cell tumours. *Int J Androl*. 2011, 34(4 Pt 2), 103–113. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01096.x. PMID: 20695923.

Bates M.N., Fawcett J., Garrett N., Arnold R., Pearce N., Woodward A.: Is testicular cancer an occupational disease of fire fighters? *Am J Ind Med*. 2001, 40(3), 263–270. doi: 10.1002/ajim.1097. PMID: 11598972.

Belge G., Dieckmann K.P., Spiekermann M., Balks T., Bullerdiek J.: Serum levels of microRNAs miR-371-3: a novel class of serum biomarkers for testicular germ cell tumors? *Eur Urol*. 2012, 5, 61(5), 1068–1069. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.037. PMID: 22386195.

Ben Maamar M., Lesné L., Hennig K., Desdoits-Lethimonier C., Kilcoyne K.R., Coiffec I. i wsp.: Ibuprofen results in alterations of human fetal testis development. *Sci Rep*. 2017, 7, 44184. doi: 10.1038/srep44184. PMID: 28281692.

Berney D.M., Looijenga L.H., Idrees M.T., Oosterhuis J.W., Rajpert-De Meyts E., Ulbright T.M. i wsp.: Germ Cell Neoplasia in Situ (GCNIS). Evolution of the current nomenclature for testicular pre-invasive germ cell malignancy. *Histopathology*. 2016, 69(1), 7–10. doi: 10.1111/his.12958. PMID: 26918959.

Blok J.M., Groot H.J., Huele E.H., de Wit R., Horenblas S., Nuver J. i wsp.: Dose-Dependent Effect of Platinum-Based Chemotherapy on the Risk of Metachronous Contralateral Testicular Cancer. *J Clin Oncol*. 2021, 39, 319–327. doi: 10.1200/JCO.20.02352. PMID: 33119475.

Bonde J.P., Flachs E.M., Rimborg S., Glazer C.H., Giwercman A., Ramlau-Hansen C.H. i wsp.: The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2016, 23(1), 104–125. doi: 10.1093/humupd/dmw036. PMID: 27655588.

Boellaard W.P.A., Gillis A.J.M., van Leenders G.J.L.H., Stoop H., van Agthoven T., Dorssers L.C.J. i wsp.: Cellular origin of microRNA-371a-3p in healthy males based on systematic urogenital tract tissue evaluation. *Andrology*. 2019, 7(4), 463–468. doi: 10.1111/andr.12595. PMID: 30786164.

Chi P., Allis C.D., Wang G.G.: Covalent histone modifications – miswritten, misinterpreted and mis-erased in human cancers. *Nat Rev Cancer*. 2010, 10(7), 457–469. doi: 10.1038/nrc2876. PMID: 20574448.

Chien F.L., Schwartz S.M., Johnson R.H.: Increase in testicular germ cell tumor incidence among Hispanic adolescents and young adults in the United States. *Cancer*. 2014, 120(17), 2728–2734. doi: 10.1002/cncr.28684. PMID: 25044313.

Cook M.B., Akre O., Forman D., Madigan M.P., Richiardi L., McGlynn K.A.: 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, 39, 1605–1618. doi: 10.1093/ije/dyq120. PMID: 20660640.

Cools M., Wolfenbuttel K.P., Hersmus R., Mendonca B.B., Kaprová J., Drop S.L.S. i wsp.: Malignant testicular germ cell tumors in postpubertal individuals with androgen insensitivity: prevalence, pathology and relevance of single nucleotide polymorphism-based susceptibility profiling. *Hum Reprod*. 2017, 32(12), 2561–2573. doi: 10.1093/humrep/dex300. PMID: 29121256.

Del Giudice F., Kasman A.M., De Berardinis E., Busetto G.M., Belladelli F., Eisenberg M.L.: Association between male infertility and male-specific malignancies: systematic review and meta-analysis of population-based retrospective cohort studies. *Fertil Steril*. 2020, 114(5), 984–996. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.042. PMID: 32709378.

Dieckmann K.P., Anheuser P., Sattler F., Von Kügelgen T., Matthies C., Ruf C.: Sequential bilateral testicular tumours presenting with intervals of 20 years and more. *BMC Urol*. 2013, 13, 71. DOI: 10.1186/1471-2490-13-71. PMID: 24321309.

Dieckmann K.P., Radtke A., Geczi L., Matthies C., Anheuser P., Eckardt U. i wsp.: Serum levels of microRNA-371a-3p (M371 Test) as a new biomarker of testicular germ cell tumors: Results of a prospective multicentric study. *J Clin Oncol*. 2019, 37(16), 1412–1423. doi: 10.1200/JCO.18.01480. PMID: 30875280.

Djaladat H., Burner E., Parikh P.M., Beroukhi Kay D., Hays K.: The Association Between Testis Cancer and Semen Abnormalities Before Orchiectomy: A Systematic Review. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2014, 3(4), 153–159. doi: 10.1089/jayao.2014.0012. PMID: 25538860.

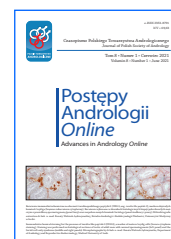
- Fisher B.G., Thankamony A., Hughes I.A., Ong K.K., Dunger D.B., Acerini C.L.: Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants. *Hum Reprod.* 2016, 31(11), 2642–2650. doi: 10.1093/humrep/dew196. PMID: 27609981.
- Franci G., Ciotta A., Altucci L.: The Jumonji family: past, present and future of histone demethylases in cancer. *Biomol Concepts.* 2014, 5(3), 209–224. doi: 10.1515/bmc-2014-0010. PMID: 25372754.
- Garolla A., Vitagliano A., Muscianisi F., Valente U., Ghezzi M., Andrisani A. *i wsp.*: Role of Viral Infections in Testicular Cancer Etiology: Evidence From a Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019, 10, 355. doi: 10.3389/fendo.2019.00355. PMID: 31263452.
- Giannoulatou E., Maher G.J., Ding Z., Gillis A.J., Dorssers L.C., Hoischen A. *i wsp.*: Whole-genome sequencing of spermatocytic tumors provides insights into the mutational processes operating in the male germline. *PLoS One* 2017, 12, e0178169. doi: 10.1371/journal.pone.0178169. PMID: 28542371.
- Gilbert D., Rapley E., Shipley J.: Testicular germ cell tumours: predisposition genes and the male germ cell niche. *Nat Rev Cancer.* 2011, 11(4), 278–288. doi: 10.1038/nrc3021. PMID: 21412254.
- Goriely A., Hansen R.M., Taylor I.B., Olesen I.A., Jacobsen G.K., McGowan S.J. *i wsp.*: Activating mutations in FGFR3 and HRAS reveal a shared genetic origin for congenital disorders and testicular tumors. *Nat Genet.* 2009, 41, 1247–1252. doi: 10.1038/ng.470. PMID: 19855393.
- Gurney J.K., Florio A.A., Znaor A., Ferlay J., Laversanne M., Sarfati D. *i wsp.*: International Trends in the Incidence of Testicular Cancer: Lessons from 35 Years and 41 Countries. *Eur Urol.* 2019, 76, 615–623. doi: 10.1016/j.eururo.2019.07.002. PMID: 31324498.
- Hannema S.E., Scott I.S., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E., Coleman N., Hughes I.A.: Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol.* 2006, 208(4), 518–527. doi: 10.1002/path.1890. PMID: 16400621.
- Harpelunde Poulsen K., Nielsen J.E., Frederiksen H., Melau C., Juul Hare K., Langhoff Thuesen L. *i wsp.*: Dysregulation of FGFR signalling by a selective inhibitor reduces germ cell survival in human fetal gonads of both sexes and alters the somatic niche in fetal testes. *Hum Reprod.* 2019, 34(11), 2228–2243. doi: 10.1093/humrep/dez191. PMID: 31734698.
- Hemminki K., Chen B.: Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl.* 2006, 29: 205–210. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00599.x. PMID: 16466541.
- Henderson B.E., Ross R.K., Pike M.C., Casagrande J.T.: Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982, 42, 3232–3229. PMID: 7046921.
- Hersmus R., van Bever Y., Wolffenbuttel K.P., Biermann K., Cools M., Looijenga L.H.: The biology of germ cell tumors in disorders of sex development. *Clin Genet.* 2017, 91(2), 292–301. doi: 10.1111/cge.12882. PMID: 27716895.
- Hu R., Ulbright T.M., Young R.H.: Spermatocytic Seminoma: A Report of 85 Cases Emphasizing Its Morphologic Spectrum Including Some Aspects Not Widely Known. *Am J Surg Pathol.* 2019, 43(1), 1–11. doi: 10.1097/PAS.0000000000001001. PMID: 29280854.
- Jørgensen A., Lindhardt Johansen M., Juul A., Skakkebaek N.E., Main K.M., Rajpert-De Meyts E.: Pathogenesis of germ cell neoplasia in testicular dysgenesis and disorders of sex development. *Sem Cell Dev Biol.* 2015, 45, 124–137. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.09.013. PMID: 26410164.
- Jørgensen A., Macdonald J., Nielsen J.E., Kilcoyne K.R., Perlman S., Lundvall L. *i wsp.*: Nodal Signaling Regulates Germ Cell Development and Establishment of Seminiferous Cords in the Human Fetal Testis. *Cell Rep.* 2018, 25(7), 1924–1937.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2018.10.064. PMID: 30428358.
- Jørgensen A., Nielsen J.E., Almstrup K., Toft B.G., Petersen B.L., Rajpert-De Meyts E.: Dysregulation of the mitosis-meiosis switch in testicular carcinoma in situ. *J Pathol.* 2013, 229(4), 588–598. doi: 10.1002/path.4154. PMID: 23303528.
- Kanetsky P.A., Mitra N., Vardhanabhuti S., Li M., Vaughn D.J., Letrero R. *i wsp.*: Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. *Nat Genet.* 2009, 41(7), 811–815. doi: 10.1038/ng.393. PMID: 19483682.
- Kier M.G., Lauritsen J., Almstrup K., Mortensen M.S., Toft B.G., Rajpert-De Meyts E. *i wsp.*: Screening for carcinoma in situ in the contralateral testicle in patients with testicular cancer: a population-based study. *Ann Oncol.* 2015, 26, 737–742. doi: 10.1093/annonc/mdu585. PMID: 25542924.
- Kilcoyne K.R., Mitchell R.T.: Effect of environmental and pharmaceutical exposures on fetal testis development and function: a systematic review of human experimental data. *Hum Reprod Update.* 2019, 25(4), 397–421. doi: 10.1093/humupd/dmz004. PMID: 30869130.
- Kristensen D.M., Hass U., Lesné L., Lottrup G., Jacobsen P.R., Desdoits-Lethimonier C. *i wsp.*: Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod.* 2011, 26(1), 235–244. doi: 10.1093/humrep/deq323. PMID: 21059752.
- Kristensen D.G., Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Almstrup K.: Epigenetic features of testicular germ cell tumours in relation to epigenetic characteristics of foetal germ cells. *Int J Dev Biol.* 2013, 57, 309–317. doi: 10.1387/ijdb.130142ka. PMID: 23784842.
- Lafin J.T., Bagrodia A., Woldu S., Amatruda J.F.: New insights into germ cell tumor genomics. *Andrology.* 2019, 7(4), 507–515. doi: 10.1111/andr.12616. PMID: 30896089.
- Laroche E., L'Espérance S.: Cancer Incidence and Mortality among Firefighters: An Overview of Epidemiologic Systematic Reviews. *Int J Environ Res Public Health.* 2021, 18(5), 2519. doi: 10.3390/ijerph18052519. PMID: 33802629.
- Lind D.V., Main K.M., Kyhl H.B., Kristensen D.M., Toppari J., Andersen H.R. *i wsp.*: Maternal use of mild analgesics during pregnancy associated with reduced anogenital distance in sons: a cohort study of 1027 mother-child pairs. *Hum Reprod.* 2017, 32(1), 223–231. doi: 10.1093/humrep/dew285. PMID: 27852690.
- Litchfield K., Levy M., Orlando G., Loveday C., Law P.J., Migliorini G. *i wsp.*: Identification of 19 new risk loci and potential regulatory mechanisms influencing susceptibility to testicular germ cell tumor. *Nat Genet.* 2017, 49, 1133–1140. doi: 10.1038/ng.3896. PMID: 28604728.
- Litchfield K., Loveday C., Levy M., Dudakia D., Rapley E., Nsengimana J. *i wsp.*: Large-scale Sequencing of Testicular Germ Cell Tumour (TGCT) Cases Excludes Major TGCT Predisposition Gene. *Eur Urol.* 2018, 73, 828–831. doi: 10.1016/j.eururo.2018.01.021. PMID: 29433971.
- Litchfield K., Summersgill B., Yost S., Sultana R., Labreche K., Dudakia D. *i wsp.*: Whole-exome sequencing reveals the mutational spectrum of testicular germ cell tumours. *Nat Commun.* 2015, 6, 5973. doi: 10.1038/ncomms6973. PMID: 25609015.
- Ljubicic M.L., Jørgensen A., Acerini C., Andrade J., Balsamo A., Bertelloni S. *i wsp.*: Clinical but Not Histological Outcomes in Males With 45,X/46,XY Mosaicism Vary Depending on Reason for Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019, 104(10), 4366–4381. doi: 10.1210/je.2018-02752. PMID: 31127831.
- Lobo J., Constâncio V., Guimarães-Teixeira C., Leite-Silva P., Miranda-Gonçalves V., Sequeira J.P. *i wsp.*: Promoter methylation of DNA homologous recombination genes is predictive of the responsiveness to PARP inhibitor treatment in testicular germ cell tumors. *Mol Oncol.* 2021, 15(4), 846–865. doi: 10.1002/1878-0261.12909. PMID: 33513287.
- Loveday C., Law P., Litchfield K., Levy M., Holroyd A., Broderick P. *i wsp.*: Large-scale Analysis Demonstrates Familial Testicular Cancer to have Polygenic Aetiology. *Eur Urol.* 2018, 74(3), 248–252. doi: 10.1016/j.eururo.2018.05.036. PMID: 29935977.
- Loveday C., Sud A., Litchfield K., Levy M., Holroyd A., Broderick P. *i wsp.*: Runs of homozygosity and testicular cancer risk. *Andrology.* 2019, 7(4), 555–564. doi: 10.1111/andr.12667. PMID: 31310061.
- McGlynn K.A., Petrick J.L., Gamborg M., Aarestrup J., Baker J.L.: Childhood height and risk of testicular germ cell tumors in adulthood. *Int J Cancer.* 2018, 143(4), 767–772. doi: 10.1002/ijc.31354. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29508384.
- Michalski W., Jonska-Gmyrek J., Poniatowska G., Kucharz J., Stelmasiak P., Nietupski K. *i wsp.*: Testicular teratomas: a growing problem? *Med Oncol.* 2018, 35(12), 153. doi: 10.1007/s12032-018-1215-3. PMID: 30367327.
- Mitchell R.T., Childs A.J., Anderson R.A., Van Den Driesche S., Saunders P.T., McKinnell C. *i wsp.*: Do phthalates affect steroidogenesis by the human fetal testis? Exposure of human fetal testis xenografts to di-n-butyl phthalate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, 97, E341–48. doi: 10.1210/jc.2011-2411. PMID: 22238399.

- Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. (red.): WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon 2016.
- Mollerup S., Asplund M., Friis-Nielsen J., Kjartansdóttir K.R., Fridholm H., Hansen T.A. i wsp.: High-throughput sequencing-based investigation of viruses in human cancers by multi-enrichment approach. *J Infect Dis* 2019, 220(8), 1312–1324. doi: 10.1093/infdis/jiz318. PMID: 31253993.
- Moreno-Mendoza D., Casamonti E., Riera-Escamilla A., Pietroforte S., Corona G., Ruiz-Castañe E., Krausz C.: Short anogenital distance is associated with testicular germ cell tumour development. *Andrology*. 2020, 8(6), 1770–1778. doi: 10.1111/andr.12863. PMID: 32683775.
- Murray M.J., Nicholson J.C., Coleman N.: Biology of childhood germ cell tumours, focussing on the significance of microRNAs. *Andrology* 2015, 3, 129–139. doi: 10.1111/andr.277. PMID: 25303610.
- Myrup C., Schnack T.H., Wohlfahrt J.: Correction of cryptorchidism and testicular cancer. *N Engl J Med*. 2007, 357(8), 825–827. doi: 10.1056/NEJMc071510. PMID: 17715418.
- Novotny G.W., Belling K.C., Bramsen J.B., Nielsen J.E., Bork-Jensen J., Almstrup K. i wsp.: MicroRNA expression profiling of carcinoma in situ cells of the testis. *Endocr Relat Cancer*. 2012, 19(3), 365–379. doi: 10.1530/ERC-11-0271. PMID: 22420006.
- Olesen I.A., Andersson A.M., Aksglaede L., Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Joergensen N. i wsp.: Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility. *Fertil Steril*. 2017, 107, 74–82.e7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.015. PMID: 27793385.
- Oosterhuis J.W., Looijenga L.H.: Human germ cell tumours from a developmental perspective. *Nat Rev Cancer*. 2019, 19, 522–537. doi: 10.1038/s41568-019-0178-9. PMID: 31413324.
- Oosterhuis J.W., Stoop J.A., Rijlaarsdam M.A., Biermann K., Smit V.T., Hersmus R. i wsp.: Pediatric germ cell tumors presenting beyond childhood? *Andrology*. 2015, 3(1), 70–77. doi: 10.1111/andr.305. PMID: 25427839.
- 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, 356(18), 1835–1841. doi: 10.1056/NEJMoa067588. PMID: 17476009.
- Pluta J., Pyle J.C., Nead K.M., Wilf R., Li M., Mitra N. i wsp.: Testicular Cancer Consortium: Identification of 22 novel susceptibility loci associated with testicular germ cell tumors. *Nature Comm*. 2021 – in press. doi.org/10.1038/s41467-021-24334-y.
- Priskorn L., Kreiberg M., Bandak M., Lauritsen J., Daugaard G., Petersen J.H. i wsp.: Testicular cancer survivors have shorter anogenital distance that is not increased by 1 year of testosterone replacement therapy. *Hum Reprod*. 2021, doi: 10.1093/humrep/deab162. PMID: 34223605.
- Radtko A., Cremers J.F., Kliesch S., Riek S., Junker K., Mohamed S.A. i wsp.: Can Germ Cell Neoplasia in Situ be diagnosed by measuring serum levels of microRNA371a-3p? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017, 143, 2383–2392. doi: 10.1007/s00432-017-2490-7. PMID: 28819887.
- Radtko A., Dieckmann K.P., Grobelny F., Salzbrunn A., Oing C., Schulze W., Belge G.: Expression of miRNA-371a-3p in seminal plasma and ejaculate is associated with sperm concentration. *Andrology*. 2019, 7(4), 469–474. doi: 10.1111/andr.12664. PMID: 31310058.
- Rajpert-De Meyts E., Bartkova J., Samson M., Hoei-Hansen C.E., Frydelund-Larsen L., Bartek J. i wsp.: The emerging phenotype of the testicular carcinoma in situ germ cell. *APMIS*. 2003, 111(1), 267–278. doi: 10.1034/j.1600-0463.2003.11101301.x. PMID: 12752272.
- Rajpert-De Meyts E., McGlynn K.A., Okamoto K., Jewett M.A., Bokemeyer C.: Testicular Germ Cell Tumours. *Lancet*. 2016, 387(10029), 1762–1774. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00991-5. PMID: 26651223.
- Rajpert-De Meyts E., Nielsen J.E., Skakkebaek N.E., Almstrup K.: Diagnostic markers for germ cell neoplasms: from placental-like alkaline phosphatase to micro-RNAs. *Folia Histochem Cytobiol*. 2015, 53, 177–188. doi: 10.5603/FHC.a2015.0020. PMID: 26306513.
- Rapley E.A., Turnbull C., Al Olama A.A., Dermizakis E.T., Linger R., Huddart R.A. i wsp.: A genome-wide association study of testicular germ cell tumor. *Nat Genet*. 2009, 41(7), 807–810. doi: 10.1038/ng.394. PMID: 19483681.
- Rijlaarsdam M.A., Tax D.M., Gillis A.J., Dorssers L.C., Koestler D.C., de Ridder J. i wsp.: Genome wide DNA methylation profiles provide clues to the origin and pathogenesis of germ cell tumors. *PLoS One*. 2015, 0(4), e0122146. doi: 10.1371/journal.pone.0122146. Erratum: *PLoS One*. 2015, 0(7), e0132981. PMID: 25859847.
- Rud C.N., Daugaard G., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E., Petersen J.H., Joergensen N.: Sperm Concentration, Testicular Volume and Age Predict Risk of Carcinoma-in-situ in Contralateral Testis of Men with Testicular Germ-Cell Cancer. *J Urol*. 2013, 190, 2074–2080. doi: 10.1016/j.juro.2013.06.023. PMID: 23770148.
- Ruf C.G., Gnoss A., Hartmann M., Matthies C., Anheuser P., Loy V. i wsp.: Contralateral biopsies in patients with testicular germ cell tumours: patterns of care in Germany and recent data regarding prevalence and treatment of testicular intra-epithelial neoplasia. *Andrology*. 2015, 3, 92–98. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00260.x. PMID: 25146646.
- Ruf C.G., Isbarn H., Wagner W., Fisch M., Matthies C., Dieckmann K.P.: Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol*. 2014, 32(1), 33.e1-6. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.12.002. PMID: 23395239.
- Semjen D., Farkas A., Kalman E., Kaszas B., Kovacs Á., Pusztai C. i wsp.: More Cases of Benign Testicular Teratomas are Detected in Adults than in Children. A Clinicopathological Study of 543 Testicular Germ Cell Tumor Cases. *Pathol Oncol Res*. 2017, 23(3), 513–517. doi: 10.1007/s12253-016-0120-3. PMID: 27796764.
- Shen H., Shih J., Hollern D.P., Wang L., Bowlby R., Tickoo S.K. i wsp.: Integrated Molecular Characterization of Testicular Germ Cell Tumors. *Cell Rep*. 2018, 23, 3392–3406. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.039. PMID: 29898407.
- Singh R., Fazal Z., Freemantle S.J., Spinella M.J.: Between a Rock and a Hard Place: An Epigenetic-Centric View of Testicular Germ Cell Tumors. *Cancers (Basel)*. 2021, 13(7), 1506. doi: 10.3390/cancers13071506. PMID: 33805941.
- Skakkebaek N.E.: Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet*. 1972, 2(7776), 516–517. doi: 10.1016/s0140-6736(72)91909-5. PMID: 4115573.
- Skakkebaek N.E., Berthelsen J.G., Giwercman A., Müller J.: Carcinoma-in-situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytoma. *Int J Androl*. 1987, 10(1), 19–28. doi: 10.1111/j.1365-2605.1987.tb00161.x. PMID: 3034791.
- Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Buck Louis G.M., Toppari J., Andersson A.M., Eisenberg M.L.: Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev*. 2016, 96, 55–97. doi: 10.1152/physrev.00017.2015. PMID: 26582516.
- Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M.: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001, 6, 972–978. doi: 10.1093/humrep/16.5.972. PMID: 11331648.
- Skotheim R.I., Lind G.E., Monni O., Nesland J.M., Abeler V.M., Fosså S.D. i wsp.: Differentiation of human embryonal carcinomas in vitro and in vivo reveals expression profiles relevant to normal development. *Cancer Res*. 2005, 65(13), 5588–5598. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0153. PMID: 15994931.
- Smiraglia D.J., Szymanska J., Kraggerud S.M., Lothe R.A., Peltomäki P., Plass C.: Distinct epigenetic phenotypes in seminomatous and nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Oncogene*. 2002, 21(24), 3909–3916. doi: 10.1038/sj.onc.1205488. PMID: 12032829.
- Słowikowska-Hilczner J., Szarras-Czapnik M., Duranteau L., Rapp M., Walczak-Jedrzejowska R., Marchlewska K. i wsp.: Risk of gonadal neoplasia in patients with disorders/differences of sex development. *Cancer Epidemiol*. 2020, 69, 101800. doi: 10.1016/j.canep.2020.101800. PMID: 32905884.
- Słowikowska-Hilczner J., Szarras-Czapnik M., Wolski J.K., Oszukowska E., Hilczner M., Jakubowski L. i wsp.: The risk of neoplasm associated with dysgenetic testes in prepubertal and pubertal/adult patients. *Folia Histochem Cytobiol*. 2015, 53(3), 218–226. doi: 10.5603/FHC.a2015.0021. PMID: 26314751.
- Song A., Myung N.K., Bogumil D., Ihenacho U., Burg M.L., Cortessis V.K.: Incident testicular cancer in relation to using marijuana and smoking tobacco: A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Urol Oncol*. 2020, 38(7), 642.e1-642.e9. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.03.013. PMID: 32409200.
- Sonne S.B., Almstrup K., Daugaard M., Junker A.S., Edsgaard D., Ruban L.: Analysis of gene expression profiles of microdissected cell populations indicates that testicular carcinoma in situ is an arrested gonocyte. *Cancer Res*. 2009, 69, 5241–5250. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4554. PMID: 19491264.

- Stawińska-Witoszyńska B., Wojtyła-Buciora P., Więckowska B., Krzywinska-Wiewiorowska M., Gromadecka-Sutkiewicz M.: Malignant testicular tumour incidence and mortality trends. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016, 20(1), 58–62. doi: 10.5114/wo.2016.58501. PMID: 27095941.
- Taylor J., Donoghue M.T., Ho C., Petrova-Drus K., Al-Ahmadie H.A., Funt S.A. *i wsp.*: Germ cell tumors and associated hematologic malignancies evolve from a common shared precursor. *J Clin Invest*. 2020, 130(12), 6668–6676. doi: 10.1172/JCI139682. PMID: 32897884.
- Taylor-Weiner A., Zack T., O'Donnell E., Guerriero J.L., Bernard B., Reddy A. *i wsp.*: Genomic evolution and chemoresistance in germ-cell tumours. *Nature*. 2016, 540, 114–118. doi: 10.1038/nature20596. PMID: 27905446.
- Toppari J., Larsen J.C., Christiansen P., Giwercman A., Grandjean P., Guillette L.J. Jr *i wsp.*: Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect*. 1996, 104 (Suppl 4), 741–803. doi: 10.1289/ehp.96104s4741. PMID: 8880001.
- Trabert B., Chen J., Devesa S.S., Bray F., McGlynn K.A.: International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973–2007. *Andrology*. 2015, 3(1), 4–12. doi: 10.1111/andr.293. PMID: 25331326.
- Trabert B., Zugna D., Richiardi L., McGlynn K.A., Akre O.: Congenital malformations and testicular germ cell tumors. *Int J Cancer*. 2013, 133, 1900–1904. doi: 10.1002/ijc.28207. PMID: 23580254.
- Van Agthoven T., Eijkenboom W.M.H., Looijenga L.H.J.: microRNA-371a-3p as informative biomarker for the follow-up of testicular germ cell cancer patients. *Cell Oncol (Dordr)*. 2017, 8, 40(4), 379–388. doi: 10.1007/s13402-017-0333-9. PMID: 28612337.
- van den Driesche S., Kilcoyne K.R., Wagner I., Rebouret D., Boyle A., Mitchell R. *i wsp.*: Experimentally induced testicular dysgenesis syndrome originates in the masculinization programming window. *JCI Insight*. 2017, 2(6), e91204. doi: 10.1172/jci.insight.91204. PMID: 28352662.
- Voorhoeve P.M., le Sage C., Schrier M., Gillis A.J., Stoop H., Nagel R. *i wsp.*: A genetic screen implicates miRNA-372 and miRNA-373 as oncogenes in testicular germ cell tumors. *Cell*. 2006, 124(6), 1169–1181. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.037. PMID: 16564011.
- Wang Z., McGlynn K.A., Rajpert-De Meyts E., Bishop D.T., Chung C.C., Dalgaard M.D. *i wsp.*: Meta-analysis of five genome-wide association studies identifies multiple new loci associated with testicular germ cell tumor. *Nat Genet*. 2017, 49, 1141–1147. doi: 10.1038/ng.3879. PMID: 28604732.
- Ward E.M., Sherman R.L., Henley S.J., Jemal A., Siegel D.A., Feuer E.J. *i wsp.*: Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Featuring Cancer in Men and Women Age 20–49 Years. *J Natl Cancer Inst*. 2019, 111, 1279–1297. doi: 10.1093/jnci/djz106. PMID: 31145458.
- Weidner I.S., Moller H., Jensen T.K., Skakkebaek N.E.: Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. *J Urol*. 1999, 161(5), 1606–1609. PMID: 10210427.
- Xu R., Centola G.M., Tanrikut C.: Genitourinary cancer patients have worse baseline semen parameters than healthy sperm bankers. *Andrology*. 2019, 7, 449–453. doi: 10.1111/andr.12602. PMID: 30786173.
- Ylönen O., Jyrkkö S., Pukkala E., Syvänen K., Boström P.J.: Time trends and occupational variation in the incidence of testicular cancer in the Nordic countries. *BJU Int*. 2018, 122, 384–393. doi: 10.1111/bju.14148. PMID: 29460991.
- Zeron-Medina J., Wang X., Repapi E., Campbell M.R., Su D., Castro-Giner F. *i wsp.*: A polymorphic p53 response element in KIT ligand influences cancer risk and has undergone natural selection. *Cell*. 2013, 155(2), 410–422. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.017. PMID: 24120139.
- Znaor A., Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Laversanne M., Kuliš T., Gurney J. *i wsp.*: Testicular cancer incidence predictions in Europe 2010–2035: A rising burden despite population ageing. *Int J Cancer*. 2020, 147(3), 820–828. DOI: 10.1002/ijc.32810. PMID: 31773729.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

BIOPSJA JĄDRA Z UŻYCIEM MIKROSKOPU OPERACYJNEGO (m-TESE) MICRODISSECTION TESTICULAR SPERM EXTRACTION (m-TESE)

Jan Karol Wolski 

Przychodnia Lekarska nOvum, Warszawa; Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Adres do korespondencji/corresponding author:

Jan Karol Wolski, Przychodnia Lekarska nOvum, 02-807 Warszawa, Bociania 13
tel.+ 48 501 580 793

e-mail: jkwolski@op.pl

Otrzymano/received: 21.06.2021 r. • Zaakceptowano/accepted: 22.07.2021 r.

DOI: [10.26404/PAO_2353-9791.2021.05](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-9791.2021.05)



Jan Karol Wolski – Specjalista urolog FEBU (ang. *Fellow of the European Board of Urology*), specjalista chirurg dziecięcy, specjalista urolog dziecięcy. Absolwent II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie (1981). Konsultant ds. andrologii od 1995 r. w Przychodni Leczenia Niepłodności nOvum w Warszawie. W latach 1981–2003 pracował w Klinice Urologii Dziecięcej Centrum Zdrowia Dziecka. Od 2008 r. pracuje w Klinice Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii w Warszawie, jako urolog operujący pacjentów ze schorzeniami uroonkologicznymi. Nagrody: Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych (1988 r.), *American Society of Andrology* (1997 r.), Wyróżnienie Komitetu Naukowego Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka (2002 r.), Polskiego Towarzystwa Urologicznego (2002 r., 2014 r., 2015 r.). Członek wielu towarzystw naukowych, m.in. założyciel Polskiego Towarzystwa Andrologicznego i Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej.

Jan Karol Wolski – Urologist FEBU (Fellow of the European Board of Urology), paediatric surgeon, paediatric urologist. Graduated from the Medical University of Warsaw, faculty of medicine (1981, Poland). Consultant in andrology (since 1995), the Fertility Clinic nOvum, Warsaw, Poland. From 1981 to 2003 he worked in Department of Paediatric Urology, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland. Since 2008 he works in the Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; Department of Urology-Oncology, as an active urologist that operates patients with uro-oncologic diseases. Awards: Polish Society of Pediatric Surgeons (1988), the American Society of Andrology (1997), the Scientific Committee of The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland (2002), Polish Association of Urology (2002, 2014, 2015). A member of many scientific societies; the founder of the Polish Society of Andrology and the Polish Society of Pediatric Urology.



Artykuł jest udostępniany na podstawie Licencji Creative Commons BY NC ND 3.0 Polska:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.pl>

Streszczenie

Problem niepłodzenia w rozrodzie towarzyszy gatunkowi człowieka od zawsze, występuje globalnie, niezależnie od rasy czy miejsca zamieszkania. Według WHO dotyczy to nawet co szóstej pary starającej się o ciążę, a udział czynnika męskiego sięga 50%. Rozwój technik wspomaganego rozrodu: inseminacja (1790 r.) czy przeprowadzone niemal dwa wieki później zapłodnienie pozaustrojowe – IVF (1978 r.) dawały szansę na rodzicielstwo wielu starającym się parom. Mimo tych osiągnięć niepłodne związki z dominującym czynnikiem męskim, gdzie stwierdzano brak plemników w nasieniu, pozostawały przez lata nierozwiązalnym problemem klinicznym. Od chwili wprowadzenia do medycyny rozrodu człowieka zapłodnienia pozaustrojowego z iniekcją do oocytu męskiej gamety – ICSI (1992 r.) rozwinęły się techniki pozyskiwania plemników od pacjentów z azoospermią. Opisana w 1998 r. operacyjna biopsja jądra z użyciem mikroskopu operacyjnego – microTESE (m-TESE) okazała się w tym zakresie najbardziej efektywną chirurgiczną procedurą i umożliwiła włączenie do rozrodu kolejnej grup niepłodnych mężczyzn, uprzednio dyskwalifikowanych z powodu azoospermii. Autor przedstawia osobiste doświadczenia w wykonywaniu biopsji jąder z zastosowaniem mikroskopu operacyjnego, przeprowadzonych w jednym ośrodku leczenia niepłodności od 2012 r.

Słowa kluczowe: azoospermia, biopsja jąder, zapłodnienie pozaustrojowe

Abstract

The problem of infertility has always accompanied the human species, it occurs globally, regardless of race or place of residence. According to the WHO, this applies even to every 6th couple seeking pregnancy, and the share of the male factor reaches 50%. The development of assisted reproductive techniques: insemination (1790) or performed almost two centuries later in vitro fertilization procedure – IVF (1978), gave birth to many struggling couples. Despite these achievements, infertility compounds with the dominant male factor, where sperm was absent in semen, remained an unsolvable clinical problem for years. Since the introduction into human reproduction medicine in-vitro fertilization with injection into the oocyte male generative cell – ICSI (1992), sperm obtaining techniques have developed from patients with azoospermia. Described in 1998, a testicular biopsy using an operating microscope – microTESE (m-TESE), proved to be the most effective surgical procedure in this regard and enabled the inclusion in reproduction of next group of infertile men, previously disqualified due to azoospermia. The author presents personal experience in performing testicular biopsies using an operating microscope, carried out in one infertility center since 2012.

Key words: azoospermia, testicular biopsy, in vitro fertilization

Skróty / Abbreviations

cTESE – klasyczna chirurgiczna (otwarta) biopsja jądra (ang. *conventional testicular sperm extraction*); EAU – Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. *European Association of Urology*); ESAU – sekcja andrologii urologicznej EAU (ang. *EAU Section of Andrological Urology*); FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle stimulating hormone*); GCNIS – neoplazja komórek germinalnych *in situ* (ang. *germ cell neoplasia in situ*); ICSI – docyt oplazmatyczna iniekcja plemnika (ang. *intracytoplasmic sperm injection*); LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*); MD-TESE / microscopic-TESE / micro-TESE; m-TESE – otwarta biopsja jądra z zastosowaniem mikroskopu operacyjnego (synonimy ang. *microdissection-testicular sperm extraction*, *microdissection-TESE*, *microdissection TESE*); NOA – azoospermia nieobstrukcyjna (ang. *non-obstructive azoospermia*); OA – azoospermia obstrukcyjna (ang. *obstructive azoospermia*); SRR – skuteczność pozyskiwania plemników (ang. *sperm retrieval rate*)

Azoospermia występuje w populacji ogólnej u ok. 1% mężczyzn, natomiast w grupie mężczyzn starających się o ciążę osiąga poziom 10–15% ([Jarow i wsp., 1989](#)). Przyczyny azoospermii przedjądrowej, jądrowej i pozajądrowej podane są w tabeli 1 ([Westlander, 2020](#)).

Biopsja tkanki jąder

Azoospermia – brak plemników w nasieniu, przy zachowanej najczęściej sprawności seksualnej – budziła zainteresowanie lekarzy od dawna, ale dopiero w latach 40. XX w. [Charny \(1940\)](#), a po nim [Hotchkiss \(1942\)](#)

wprowadził do kliniki andrologii biopsję jąder jako narzędzie diagnostyczne w niepłodności męskiej. Była to procedura chirurgiczna, otwarta, nosząca obecnie nazwę biopsji konwencjonalnej (cTESE, ang. *conventional testicular sperm extraction*). W 1969 r. [Hendricks i wsp. \(1969\)](#) opisał pozyskanie tkanki jądra drogą przezskórnej biopsji igłowej, co uczyniło samo pobranie tkanki procedurą małoinwazyjną.

Przeprowadzona w 1992 r. przez [Palermo i wsp. \(1992\)](#) procedura wstrzyknięcia pojedynczego plemnika do komórki jajowej (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*) dała szansę na włączenie do rozrodu mężczyzn ze skrajnie niską koncentracją plemników w nasieniu,

Tabela 1. Przyczyny azoospermii/aspermii (*Westlander, 2020*)

Rodzaje azoospermii	Przyczyny azoospermii
Przedjądrowa azoospermia	hipogonadyzm hipogonadotropowy
Jądrowa azoospermia nieobstrukcyjna (NOA)	wrodzona - aberracje chromosomalne: – zespół Klinefeltera (47,XXY) – translokacje – inwersje - wnętrostwo - nieznana przyczyna
	nabyta - choroby nowotworowe: – leczenie chirurgiczne – radioterapia – chemioterapia - mięscowy uraz - zapalenie jądra - uszkodzenie posterydowe - nieznana przyczyna
Pozajądrowa azoospermia	azoospermia obstrukcyjna - wrodzona: – mukowiscydoza/CBAVD – wrodzona obustronna agenezja nasieniowodów - nabyta: – zapalenie najądrzy – uraz miejscowy – chirurgia w obrębie miednicy mniejszej – wazektomia – nieznana przyczyna
	czynnościowa aspermia/azoospermia - dysfunkcja erekcyjna - wytrysk wsteczny - urazy rdzenia kręgowego - obwodowa neuropatia

 Table 1. Etiologies of azoospermia/aspermia (*Westlander, 2020*)

Types of azoospermia	Etiologies of azoospermia
Pre-testicular azoospermia	hypogonadotropic hypogonadism
Testicular non-obstructive azoospermia (NOA)	congenital - chromosomal aberrations: – Klinefelter syndrome (47,XXY) – translocations – inversions - cryptorchismus - unknown origin
	acquired - malignant disease: – surgery – post irradiation - chemotherapy - local trauma - orchitis - abuse of anabolic steroids - unknown origin
Post-testicular azoospermia	congenital: – cystic fibrosis/CBAVD (congenital bilateral absence of the vas deferens)
	obstructive azoospermia - acquired – epididymitis – local trauma – pelvic surgery – vasectomy – unknown origin
	dysfunctional aspermia/azoospermia - erectile dysfunction - retrograde ejaculation - spinal lesion - peripheral neuropathy

a także pacjentów z azoospermia nieobstrukcyjną (NOA, ang. *non-obstructive azoospermia*), gdzie zastosowano plemniki z biopsji. Oczekiwania zespołów z ośrodków leczenia niepłodności, a także niepłodnych par wobec zwiększenia efektywności procedur pozyskiwania męskich komórek rozrodczych wpłynęły na poszukiwanie nowych rozwiązań operacyjnych (tabela 2). Wdrażano kolejne techniki przeszskórne (*Shrivastav i wsp., 1994; Wolski i wsp., 1996*) oraz modyfikowano opisane wcześniej techniki operacji otwartych (*Wolski, 2021*).

Biopsja mikroskopowa

Znaczącym postępem w pozyskiwaniu plemników okazało się wprowadzenie do andrologii zabiegowej mikroskopu operacyjnego. *Schlegel (1999)* jako pierwszy zastosował technikę otwartej biopsji jądra z użyciem mikroskopu operacyjnego (m-TESE, ang. *microdissection-testicular sperm extraction*) i wykorzystaniem mikroskopowego powiększenia 20–25-krotnego, wykazując znamienne różnicę w pozyskiwaniu plemników w porównaniu z klasyczną biopsją otwartą cTESE. Późniejsze metaanalizy potwierdziły korzyści

i przewagę m-TESE w porównaniu z innymi technikami biopsji jąder i pozyskiwania plemników do procedury ICSI (*Esteves, 2015; Esteves i wsp., 2013; Bernie i wsp., 2015; Chiba i wsp., 2016; Shah i Gupta, 2018; Westlander, 2020*). W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) dotyczących leczenia męskiej niepłodności (*Salonia i wsp., 2021*) uzasadnieniem zastosowania m-TESE jest zwiększenie prawdopodobieństwa pozyskania plemników (1,5-krotnie wyższe niż w przypadku cTESE) przy mniejszej ilości tkanki w pobranych próbkach, co w konsekwencji zmniejsza ryzyko powikłań. Tymczasem w 2019 r. opublikowano wyniki metaanalizy (1236 badań, 117 spełniających kryteria włączenia, 21 404 pacjentów) porównującej skuteczność cTESE do m-TESE w grupach mężczyzn z NOA, w której nie udowodniono jednoznacznej przewagi techniki mikroskopowej. Uzyskano 50% skuteczności pozyskiwania plemników (SRR, ang. *sperm retrieval rate*) w obu grupach (*Corona i wsp., 2019*). Należy jednak podkreślić, że w podsumowaniu tej metaanalizy autorzy stwierdzili potrzebę przeprowadzenia na dużej grupie mężczyzn z NOA dobrze zaprojektowanego randomizowanego badania porównującego m-TESE z cTESE.

Tabela 2. Rodzaje biopsji jąder i technik pozyskiwania plemników – nazewnictwo (*Shin i Turek, 2017*)

Rodzaje biopsji jąder	Techniki
PVSA	przezskórna aspiracja z nasieniowodu (cienka igła)
MVSA	mikroskopowe pozyskanie plemników z nasieniowodu (operacja otwarta)
PESA	przezskórna aspiracja z najądrza (cienka igła)
MESA	mikroskopowa aspiracja plemników z najądrza (operacja otwarta)
MESE	mikroskopowe pozyskanie plemników z najądrza (operacja otwarta)
TESA	przezskórna aspiracja tkanki z jądra
TeLNA	biopsja gruboigłowa (14–18 G)
TeFNA	biopsja cienkoigłowa (20–23 G)
TESE – <i>conventional</i> TESE(cTESE)	biopsja otwarta, chirurgiczna (konwencjonalna)
Micro-TESE (m-TESE, mTESE)	otwarta biopsja jądra z zastosowaniem mikroskopu operacyjnego
FNA <i>mapping</i>	biopsja mapująca jądra (cienka igła)

Table 2. Types of testicular biopsy and techniques for obtaining sperm cells – naming (*Shin and Turek, 2017*)

Types of testicular biopsy	Techniques
PVSA	percutaneous vasal sperm aspiration
MVSA	microscopic vasal sperm aspiration
PESA	percutaneous epididymal sperm aspiration
MESA	microscopic epididymal sperm aspiration
MESE	microscopic epididymal sperm extraction
TESA	testicular sperm aspiration
TeLNA	testicular large needle aspiration
TeFNA	testicular fine needle aspiration
TESE = conventional TESE(cTESE)	testicular sperm extraction
micro-TESE (m-TESE, mTESE)	microdissection-testicular sperm extraction
FNA mapping	fine needle aspiration (FNA) mapping

■ Stymulacja hormonalna spermatogenezy

Stosowanie leczenia gonadotropiną jest dobrze udokumentowane w przedjądrowym NOA u mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowy. W przypadkach tych opisywano naturalne ciąże, pojawiające się zwykle w ciągu 6–9 miesięcy prowadzonej terapii, choć raportowano także przypadki mówiące o poczęciu nawet podczas 24-miesięcznego leczenia. Opublikowano kilka retrospektywnych analiz grup pacjentów z NOA, a także pojedynczych przypadków, mówiących o korzystnym efekcie oddziaływania terapii rekombinowanym hormonem folikulotropowym (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) 3×150 j/tydzień na gonadę męską i stosowaniu przed biopsją (*Colacurci i wsp., 2018; Laursen i wsp., 2019; Shinjo i wsp., 2013*). *Shiraishi i wsp. (2016)* stosował duże dawki hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) 3×5000 j/tydzień po pierwszej negatywnej m-TESE i uzyskał pojawienie się spermatogenezy w kolejnej m-TESE u 10% pacjentów. Z kolei *Hussein i wsp. (2005)* przeprowadzili prospektywne badanie z udziałem 612 pacjentów z NOA i leczyli 496 mężczyzn w grupie interwencyjnej klomifenem (selektywny modulator receptora estrogenowego) przed pobraniem plemników. Stwierdzono, że u 64,3% mężczyzn pojawiły się plemniki w ejakulatach i w związku z tym nie wymagali oni dalszych interwencji chirurgicznych.

Dane zawarte w dostępnym piśmiennictwie są jednak ograniczone ze względu na niejednorodną metodologię pod względem stosowanych leków, protokołów leczenia i zróżnicowanych kohort pacjentów. Ponadto współczesne dowody są niskiej jakości, z niedostatkami randomizowanych kontrolowanych badań. Dlatego wytyczne EAU nie optują za stosowaniem terapii hormonalnej u mężczyzn z NOA i pierwotnym hipogonadyzmem, określając siłę rekomendacji jako słabą. Podstawą diagnostyki

i ustalania dalszego postępowania w azoospermii jest wynik biopsji cTESE lub m-TESE (*Salonia i wsp., 2021*).

■ Badania autorskie

Pacjenci z NOA

Wobec wzrastającej liczby niepłodnych par kwalifikowanych do ICSI, z dominującym czynnikiem męskim z NOA i zaawansowaną patologią jąder, dla których dotychczasowe techniki pozyskiwania plemników do rozrodu były nieefektywne, powstała konieczność implementacji w naszym ośrodku (Przychodni Lekarskiej nOvum) procedury biopsji jąder z użyciem mikroskopu operacyjnego, m-TESE. Przed pierwszą operacją dr J.K. Wolski, dr G. Kapuściński oraz biolog M. Radziejewicz odbyli trening w czołowym ośrodku andrologicznym – Giessen (Niemcy), którego kierownikiem był prof. Wolfgang Weidner – ówczesny przewodniczący sekcji andrologii urologicznej EAU (ESAU, ang. *EAU Section of Andrological Urology*). Certyfikaty ze szkolenia były przepustką do wdrożenia metody. Pierwsza procedura m-TESE odbyła się w nOvum 06.10.2012 r. Pozyskano plemniki, a następnie przeprowadzono procedurę ICSI, która zakończyła się urodzeniem zdrowego dziecka (rycina 1, 2).

W okresie od 6.10.2012 r. do 5.03.2021 r. w Przychodni Lekarskiej nOvum wykonano 396 biopsji m-TESE u niehomogennej kohorty mężczyzn z azoospermia: średnia wieku 34. r.ż. (17.–44. r.ż.). U zdecydowanej większości pacjentów była to kolejna biopsja, w poprzednich uzyskano bowiem negatywny wynik (brak plemników). Natomiast pierwszą biopsję przeprowadzono u 55 z 396 mężczyzn (14%). W ramach przygotowania do procedury biopsyjnej wszystkich pacjentów poddano kompleksowej diagnostyce (lub weryfikacji uzupełniającej dotychczasowe wyniki badań) wg zaleceń EAU



Ryc. 1. Szkolenie m-TESE, Klinika Urologii, Urologii Dziecięcej i Andrologii, Uniwersytet Giessen i Marburg (od lewej: mgr Marta Radziejewicz, prof. Wolfgang Weidner, doc. Agnieszka Paradowska, dr Jan Karol Wolski)

Fig. 1. m-TESE training, Department of Urology, Pediatric Urology and Andrology, University of Giessen and Marburg (from left to right: ms. Marta Radziejewicz, prof. Wolfgang Weidner, doc. Agnieszka Paradowska, dr. Jan Karol Wolski)

(*Salonia i wsp., 2021*), zawierającej szczegółowy wywiad kliniczny, badanie fizykalne, USG układu moczowo-płciowego oraz profil hormonalny pod kątem podstawowej etiologii i określenia chorób towarzyszących. Obligatoryjnie wykonywano testy genetyczne: określenie kariotypu (badanie cytogenetyczne), weryfikacja mutacji w genie *CFTR* (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) i mikrodelecji chromosomu Y w regionie AZF (ang. *azoospermia factor*). Trudności w pogrupowaniu pacjentów z NOA, pod kątem wstępnego prognozowania istotnego prawdopodobieństwa obecności plemników w jądrach, wynikały z mnogości przyczyn tego schorzenia (*Westlander, 2020; Tharakan i wsp., 2021*). Na podstawie rekomendacji z piśmiennictwa (SRR 50%) (*Corona i wsp., 2017*) diagnostyczną biopsją m-TESE objęto także grupę pacjentów z zespołem Klinefeltera. Grupa ta liczyła 47 mężczyzn (12%). U pacjentów z niskim poziomem testosteronu (<300 ng/dL) i podwyższonym stężeniem FSH (>12 mIU/mL) w surowicy krwi przed zabiegiem włączano terapię w intencji normalizacji hormonów jako element promujący proces spermatogenezy: androgen + antyestrogen (*Adamopoulos i wsp., 1997*), gonadotropiny (LH 5000 j/tydzień; FSH 3 × 75 j/tydzień) oraz kłomifen 50 mg/dobę (*Hussein i wsp., 2005*). Zakładany czas terapii wynosił 12 tygodni. Po 6 tygodniach kontrolowano poziomy LH, FSH oraz testosteronu i w przypadku elewacji FSH przerywano hormonoterapię. Dodatkowo włączano antyoksydanty jako wspomaganie procesu spermatogenezy poprzez próbę zmniejszania stresu oksydacyjnego (*Salonia i wsp., 2021; Singh i wsp., 2010*).

Zabieg m-TESE

Zabiegi m-TESE przeprowadzano w znieczuleniu ogólnym. Pierwszych 5 mężczyzn poddano procedurze w ramach pobytu 1-dobowego, z kolei od 6. pacjenta procedurę wykonano w ramach chirurgii 1 dnia (pobyt pacjenta



Ryc. 2. Pierwsza w Polsce operacja m-TESE 06.10.2012 r. (dr Grzegorz Kapuściński, dr Jan Karol Wolski)

Fig. 2. The first m-TESE surgery in Poland 06.10.2012 (dr. Grzegorz Kapuściński, dr. Jan Karol Wolski)

w placówce do 6 godzin). Operacje przeprowadzano z użyciem maksymalnego powiększenia 25-krotnego. U 94 pacjentów zastosowano mikroskop Seiler Evolution XR6 (Saint Louis, USA), u 6 Carl Zeiss S7 (Jena, Niemcy), z kolei u 296 pacjentów zastosowano mikroskop Leica M680 2 × 2 (Heerbrugg, Szwajcaria).

Początkowo dostęp do jąder uzyskiwano poprzez cięcie na mosznie nad poszczególną gonadą, po przeprowadzeniu kilkunastu zabiegów wprowadzono jako standard cięcie w linii pośrodkowej przez szew moszny (łac. *raphe scrotum*). Umożliwia to swobodny dostęp do gonad, z wytworzeniem niewielkiej i praktycznie niewidocznej blizny na mosznie. Po wyłonieniu jądra zawsze oceniano jego wielkość, konsystencję, obecność innych patologii (wodniak, torbiel nasienna [ang. *spermatocoele*], powiększony przyczepek jądra oraz najądrza, obecność żyłaków powrózka nasiennego). U pierwszych pacjentów osłonkę białawą do pobrania tkanki jądra nacinano osobno na 3 poziomach wg Weidnera (*Marconi i wsp., 2012*) (rycina 3).

U kolejnych chorych jako standard wprowadzono cięcie sekcyjne, wzdłuż długiej osi gonady (od głowy najądrza do dolnego bieguna). Kierowano się tu anatomią ukrwienia narządu (najmniejsza możliwość uszkodzenia tętniczek naprzeciw wnęki jądra) (rycina 4). Uzyskano zdecydowanie większy wgląd w głąb gonady, co umożliwiło lepszą obserwację pod mikroskopem i wybór najlepszej tkanki. Przy pomocy mikrochirurgicznych narzędzi pobierano tkankę z tzw. obiecującymi kanalikami, z 3 poziomów: górna, środkowa i dolna część jądra. Z każdego poziomu pozyskiwano tkankę do kriokonserwacji z badaniem doraźnym przed mrożeniem oraz do badania histopatologicznego. Patolog określał nie tylko architekturę jądra i obecność komórek germinalnych, ale dokonywał także analizy weryfikującej neoplazję komórek germinalnych *in situ* (GCNIS, ang. *germ cell neoplasia in situ*), gdyż korelacja między NOA, dysgenezą jąder a nowotworzeniem może mieć miejsce, co ma istotne znaczenie klinicznie (*Słowikowska-Hilczer, 2014*). Po pobraniu



Ryc. 3. Dostęp do jądra „Trifocal” wg Weidner podczas operacji m-TESE
Fig. 3. Weidner “Trifocal” access to the testis during m-TESE surgery



Ryc. 4. Cięcie sekcyjne jądra podczas operacji m-TESE
Fig. 4. Testicular sectional cutting during m-TESE surgery



Ryc. 5. Wygląd moszny po operacji m-TESE – cięcie nad poszczególnym jądrem
Fig. 5. Appearance of the scrotum after m-TESE surgery – cutting above the individual testis



Ryc. 6. Wygląd moszny po operacji m-TESE – cięcie w linii pośrodkowej przez szew moszny
Fig. 6. Appearance of the scrotum after m-TESE surgery – cut on raphe scroti

wycinków i starannej hemostazie, odtwarzano ciągłość tkanek, stosując szwy wchłanialne: tkankę jądra zaopatrywano szwami vicryl 6/0, osłonkę białawą 5/0, błonę surowiczą oraz warstwę moszny 4/0, skórę szwem ciągłym vicryl-rapid 4/0. W każdym przypadku drenażowano mosznę, sączki usuwano po 24 godzinach (rycina 5, 6). Przeciwbólowo po zabiegu ostrzykiwano powrózek nasienny 0,25-procentową marciną. Operację kończyła instalacja uciskowego opatrunku elewacyjnego. Po zabiegu stosowano przez 2–3 dni kompresy z lodu na mosznę oraz typowe leki przeciwbólowe (paracetamol, ketoprofen, metamizol). U wszystkich stosowano prewencję zakażeń – okołoperacyjną osłonę antybiotykową (cefalosporyna) z kontynuacją do 5 dni. W dalszej fazie gojenia zalecano noszenie suspensorium przez 30 dni oraz unikanie dużych wysiłków fizycznych przez 3 miesiące (standardowy czas gojenia tkanek).

Skuteczność procedury

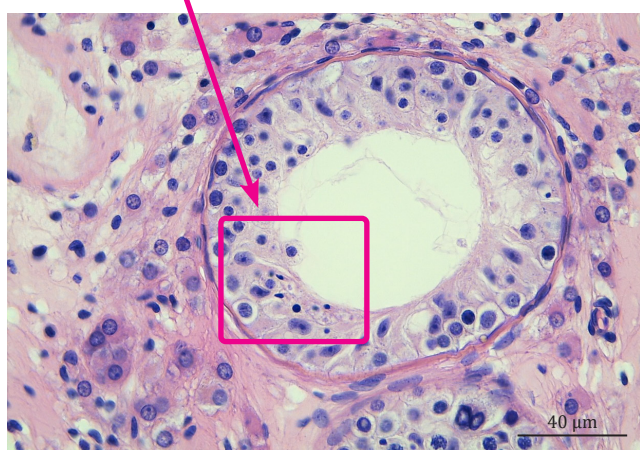
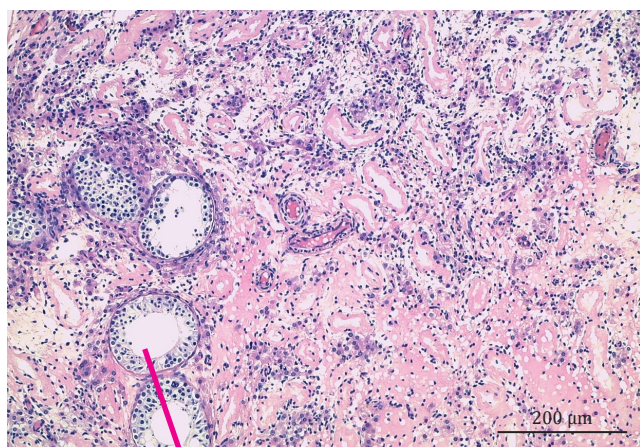
Opierając się na ocenie doraźnej i ostatecznym raporcie patologa (badanie histopatologiczne), przeanalizowano skuteczność pozyskiwania plemników do procedury ICSI. W poszczególnych latach uzyskano następujący

SRR: 2012–2018 r. – 30,5%; 2019 r. – 36,7%; 2020 r. – 42%. W grupie z zespołem Klinefeltera plemniki stwierdzono u 8 z 47 mężczyzn (17%) (rycina 7). Z kolei powikłania pooperacyjne wystąpiły u 11 z 396 mężczyzn: u 3 (0,76%) były to krwiaki moszny wymagające interwencji chirurgicznej; u 5 (1,26%) rozległe zasinienia moszny i prącia, a kolejnych 3 (0,76%) gojenie rany *per secundam* (rycina 8, 9).

Pozyskane plemniki za pomocą m-TESE wykorzystano w 152 procedurach ICSI przeprowadzonych w latach 2012–2021 (tabela 3). Uzyskano 50 ciąż (32,89%), w 22 uzyskanych ciążach stosowano niemrożone plemniki, a w 28 wykorzystano plemniki mrożone. Urodziło się 29 dzieci (w tym jeden przypadek bliźniaków). U 13 kobiet wystąpiło poronienie (7 przypadków po procedurze z zastosowaniem niemrożonych plemników oraz 6 przypadków po procedurze z zastosowaniem mrożonych plemników). Aktualnie 8 ciąż (w tym 1 bliźniacza) jest monitorowanych (dane z dnia: 20.07.2021 r.).

Podsumowanie badań autorskich

Biopsja jąder z użyciem mikroskopu operacyjnego m-TESE zwiększa szansę na znalezienie plemników



Ryc. 7. Mikrofotografie biopsatu jądra uzyskanego po operacji m-TESE wykonanej u pacjenta z zespołem Klinefeltera. Widoczne przekroje przez kanaliki nasienne (panel górny). W obrębie nabłonka plemnikotwórczego obecne plemniki (panel dolny) (mikroskop świetlny)

Fig. 7. Micrographs of testis biopsat obtained after m-TESE surgery in a patient with Klinefelter syndrome. Cross section through seminiferous tubules are visible (upper panel). Sperm cells are present in seminiferous epithelium (lower panel) (light microscope)



Ryc. 8. Rozejście się rany po operacji m-TESE – gojenie *per secundam*

Fig. 8. Wound spread after m-TESE surgery – healing *per secundam*



Ryc. 9. Krwaki moszny i prącia po operacji m-TESE wymagający rewizji operacyjnej

Fig. 9. Scrotum and penile hematoma after m-TESE requiring surgical revision

Tabela 3. Wyniki otrzymane po wykonaniu procedury ICSI w latach 2012–2021, z wykorzystaniem plemników uzyskanych za pomocą m-TESE (opracowali Bartosz Sierakowski i Adriana Strzałkowska, Laboratorium Embriologiczne, Przychodnia Lekarska nOvum, Warszawa)

Zestawienie		Dane z dnia 20.07.2021
Liczba zabiegów, do których użyto plemniki świeże lub mrożone		152
Liczba ciąż klinicznych po ET – w procedurze użyto świeże plemniki		22
Liczba ciąż klinicznych po ET – w procedurze użyto mrożone plemniki		28
Liczba urodzonych dzieci	29	po ET – w procedurze użyto świeże plemniki: 15 po ET – w procedurze użyto mrożone plemniki: 14 (w tym 1 × bliźniaki)
Liczba poronień po ET – w procedurze użyto świeże plemniki		7
Liczba poronień po ET – w procedurze użyto mrożone plemniki		6
Liczba ciąż nadal się rozwijających		8 (w tym 1 × bliźniacza)
Brak informacji o ciąży po ET – w procedurze użyto mrożone plemniki		1

ET – wprowadzenie zarodka do jamy macicy, ICSI – docytoplazmatyczna iniekcja plemnika, m-TESE – otwarta biopsja jądra z zastosowaniem mikroskopu operacyjnego

u mężczyzn z NOA, którzy byli uprzednio zdyskwalifikowani z rozrodu z powodu negatywnych pierwszych biopsji. Finalnie pozyskanie plemników pozwala na włączenie do protokołu wspomaganego ICSI. Biopsja m-TESE okazała się także przydatna u chorych z zespołem

Klinefeltera, którzy na wcześniejszych etapach rozwoju technik wspomagannej prokreacji byli niedopuszczani do procedury ICSI.

Podstawowym dokumentem postępowania w przypadku azoospermii nieobstrukcyjnej są wytyczne EAU

Table 3. Results after ICSI treatments in the years 2012–2021 using m-TESE sperm cells (by Bartosz Sierakowski and Adriana Strzałkowska, Embryology Laboratory, Fertility Center nOvum, Warsaw)

Summary	data of the day 20.07.2021
Number of cycles with m-TESE fresh or frozen sperm	152
Number of clinical pregnancies after ET – fresh sperm cells were used in the procedure	22
Number of clinical pregnancies after ET – frozen sperm cells were used in the procedure	28
Number of children born	29
	After ET– fresh sperm cells were used in the procedure: 15 After ET– frozen sperm cells were used in the procedure: 14 (incl. 1 × twins)
Number of miscarriages after ET – fresh sperm cells were used in the procedure	7
Number of miscarriages after ET – frozen sperm cells were used in the procedure	6
Number of ongoing pregnancies	8 (incl. 1 × twins)
No information after ET – frozen sperm cells were used in the procedure	1

ET – embryo-transfer, ICSI – intracytoplasmic sperm injection, m-TESE – microdissection-testicular sperm extraction

Tabela 4. Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) w postępowaniu w azoospermii nieobstrukcyjnej (NOA) (*Salonia i wsp., 2021*)

Zalecenia	Siła rekomendacji
Pacjenci z NOA powinni przejść kompleksową ocenę, zawierającą szczegółową historię choroby, profil hormonalny i testy genetyczne w celu zbadania podstawowej etiologii i określenia chorób towarzyszących. Doradztwo genetyczne jest obowiązkowe u par z zaburzeniami genetycznymi przed jakimikolwiek protokołami technologii wspomaganej rozrodu	mocna
Operację pobierania nasienia można wykonać u mężczyzn, którzy są kandydatami do technologii wspomaganego rozrodu (tj. ICSI). U pacjentów z mikrodelecjami AZFa i AZFb operacja jest przeciwwskazana, ponieważ prawdopodobieństwo pozyskania plemników wynosi zero	mocna
Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (FNA) i przeszskórna biopsja aspiracyjna plemników z jąder (TESA) nie powinny być uważane za wybraną opcję leczenia u pacjentów z NOA, biorąc pod uwagę mniejsze prawdopodobieństwo pozytywnego pozyskania plemników w porównaniu z cTESE i m-TESE	słaba
Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa jako procedura prognostyczna przed ostateczną ekstrakcją plemników z jąder (dowolnego typu) u pacjentów z NOA nie jest zalecana do stosowania w rutynowej praktyce klinicznej	słaba
Konwencjonalne TESE (cTESE) i mikroskopowa TESE (m-TESE) to wybrane techniki pozyskania plemników u pacjentów z NOA	słaba
U pacjentów z NOA nie można uznać przedoperacyjnych wyników biochemicznych i klinicznych za wystarczające i wiarygodne predyktory pozytywnego pozyskania plemników w ramach procedur chirurgicznych	słaba
Nie można przedstawić jednoznacznych zaleceń dotyczących rutynowego stosowania terapii medycznej (np. rekombinowanego hormonu folikulotropowego [FSH]; wysoce oczyszczonego FSH; ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej [hCG]; inhibitorów aromatazy lub selektywnych modulatorów receptora estrogenowego [SERM]) u pacjentów z NOA i dlatego nie są obecnie zalecane rutynowo przed TESE	słaba

ICSI – docytoplazmatyczna iniekcja plemnika

Table 4. European Association of Urology (EAU) recommendations for non-obstructive azoospermia (NOA) (*Salonia i wsp., 2021*)

Recommendations	Strength rating
Patients with (NOA) should undergo a comprehensive assessment, including detailed medical history, hormonal profile and genetic tests to investigate the underlying aetiology and associated co-morbidity. Genetic counselling is mandatory in couples with genetic abnormalities prior to any assisted reproductive technology protocols	strong
Sperm collection surgery can be performed in men who are candidates for assisted reproductive technology (i.e. ICSI). In patients with microdeletions AZFa and AZFb, surgery is contraindicated, since the probability of acquiring sperm is zero	strong
Fine needle aspiration biopsy (FNA) and percutaneous aspiration biopsy of testicular sperm (TESA) should not be considered as a treatment option in NOA patients, given the lower likelihood of positive sperm yield compared to cTESE and mTESE	weak
Fine needle aspiration biopsy as a prognostic procedure prior to final extraction of sperm from the testicles (of any type) in PATIENTS with NOA is not recommended for use in routine clinical practice	weak
Conventional TESE (cTESE) and microscopic TESE (m-TESE) are selected techniques for obtaining sperm in NOA patients	weak
In patients with NOA, preoperative biochemical and clinical outcomes cannot be considered sufficient and reliable predictors of positive sperm acquisition in surgical procedures	weak
No clear recommendations can be made regarding routine use of medical therapy (e.g. recombinant folliculotropic hormone [FSH]; highly purified FSH; human chorionic gonadotropin [hCG]; aromatase inhibitors or selective estrogen receptor modulators [SERMs]) in NOA patients and are therefore not currently recommended routinely before TESE	weak

ICSI – intracytoplasmic sperm injection

(tabela 4) (*Salonia i wsp.*, 2021). Hormonoterapia przed m-TESE jest nadal przedmiotem dyskusji, ale coraz więcej prac sugeruje sens takiego przygotowania. Z punktu widzenia chirurgicznego, mimo kosztów zaawansowanego technicznie oprzyrządowania, jest to procedura małoinwazyjna z niskim procentem powikłań, z istotnie większym procentowo pozyskiwaniem plemników u chorych z NOA.

Piśmiennictwo

Adamopoulos D.A., Nicopoulou S., Kapolla N., Karamertzanis M., Andreou E.: The combination of testosterone undecanoate with tamoxifen citrate enhances the effects of each agent given independently on seminal parameters in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril.* 1997, 67(4), 756–762. doi: 10.1016/s0015-0282(97)81379-9. PMID: 9093207.

Bernie A.M., Mata D.A., Ramasamy R., Schlegel P.N.: Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2015, 104(5), 1099–1103. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1136. PMID: 26263080.

Charny C.W.: Testicular biopsy: its value in male sterility. *JAMA.* 1940, 115(17), 1429–1433.

Chiba K., Enatsu N., Fujisawa M.: Management of non-obstructive azoospermia. *Reprod Med Biol.* 2016, 15(3), 165–173. DOI 10.1007/s12522-016-0234-z. PMID: 29259433.

Colacurci N., De Leo V., Ruvolo G., Piomboni P., Caprio F., Pivonello R. i wsp.: Recombinant FSH Improves Sperm DNA Damage in Male Infertility: A Phase II Clinical Trial. *Front. Endocrinol.* 2018, 9, 383. doi: 10.3389/fendo.2018.00383. PMID: 30042737.

Corona G., Minhas S., Giwercman A., Bettocchi C., Dinkelmann Smit M., Dohle G. i wsp.: Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis *Hum Reprod Update.* 2019, 25(6), 733–757. doi: 10.1093/humupd/dmz028. PMID: 31665451.

Corona G., Pizzocaro A., Lanfranco F., Garolla A., Pelliccione F., Vignozzi L. i wsp.: Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2017, 23(3), 265–275. doi:10.1093/humupd/dmx008. PMID: 28379559.

Esteves S.C., Miyaoka R., Orosz J.E., Agarwal A.: An update on sperm retrieval techniques for azoospermic males. *Clinics* 2013, 68(S1), 99–110. doi: 10.6061/clinics/2013(Sup01)11. PMID: 23503959.

Esteves S.C.: Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl.* 2015, 17(3), 459–470. doi: 10.4103/1008-682X.148719. PMID: 25677138.

Hendricks F.B., Lambird P.A., Murphy G.P.: Percutaneous needle biopsy of the testis. *Fertil. Steril.* 1969, 20(3), 478–481. doi: 10.1016/s0015-0282(16)37036-4. PMID: 4890015.

Hotchkiss R.S.: Testicular biopsy in the treatment of sterility in the male. *Bull NY Acad Med.* 1942, 18(9), 600–605. PMID: 19312286.

Hussein A., Ozgok Y., Ross L., Niederberger C.: Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. *J Androl.* 2005, 26(6), 787–791. doi: 10.2164/jandrol.04180. PMID: 16291975.

Jarow P., Espeland M.A., Lipshultz L.I.: Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol.* 1989, 142(1), 62–65. doi: 10.1016/s0022-5347(17)38662-7. PMID: 2499695.

Laursen R.J., Elbaek H.O., Povlsen B.B., Lykkegaard J., Jensen K.B., Sandro C. i wsp.: Hormonal stimulation of spermatogenesis: a new way to treat the infertile male with non-obstructive azoospermia? *Int Urol Nephrol.* 2019, 51(3), 453–456. doi: 10.1007/s11255-019-02091-8. PMID: 30756283.

Marconi M., Keudel A., Diemer T., Bergmann M., Steger K., Schuppe H.-C. i wsp.: Combined Trifocal and Microsurgical Testicular Sperm Extraction Is the Best Technique for Testicular Sperm Retrieval in “Low-Chance” Nonobstructive Azoospermia. *Eur Urol.* 2012, 62(4), 713–719. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.004. PMID: 22521095.

Palermo G., Joris H., Devroey P., Van Steirteghem A.C.: Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet.* 1992, 340, 17–18. doi: 10.1016/0140-6736(92)92425-f. PMID: 1351601.

Salonia A., Bettocchi C., Carvalho J., Corona G., Jones T.H., Kadioglu A. i wsp.: EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. 2021. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2021.pdf>, data wejścia 22.07.2021 r.

Schlegel P.: Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod.* 1999, 14(1), 131–135. doi: 10.1093/humrep/14.1.131. PMID: 10374109.

Shah R., Gupta C.: Advances in sperm retrieval techniques in azoospermic men: A systematic review. *Arab J Urol.* 2018, 16(1), 125–131. doi: 10.1016/j.aju.2017.11.010. PMID: 29713543.

Shin D.H., Turek P.J.: Sperm retrieval techniques. *Nat Rev Urol.* 2013, 10, 723–730. doi: 10.1038/nrur.2013.262. PMID: 24296703.

Shinjo E., Shiraishi K., Matsuyama H.: The effect of human chorionic gonadotropin-based hormonal therapy on intratesticular testosterone levels and spermatogonial DNA synthesis in men with non-obstructive azoospermia. *Andrology.* 2013, 1(6), 929–935. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00141.x. PMID: 24123916.

Shiraishi K., Ishikawa T., Watanabe N., Iwamoto T., Matsuyama H.: Salvage hormonal therapy after failed microdissection testicular sperm extraction: A multi-institutional prospective study. *Int J Urol.* 2016, 23(6), 496–500. doi: 10.1111/iju.13076. PMID: 26989893.

Shrivastav P., Nadkarni P., Vensvoort S., Craft I.: Percutaneous epididymal sperm aspiration for obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 1994, 9(11), 2058–2061. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138393. PMID: 7868674.

Singh A.K., Tiwari A.K., Singh P.B., Dwivedi U.S., Trivedi S., Singh S.K. i wsp.: Multivitamin and micronutrient treatment improves semen parameters of azoospermic patients with maturation arrest. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2010, 54(2), 157–163. PMID: 21090533.

Słowikowska-Hilczner J.: Dysgeneza jąder jako przyczyna męskiej niepłodności. *Post Androl Online.* 2014, 1 (2), 5–13.

Tharakan T., Luo R., Jayasena C.N., Minhas S.: Non-obstructive azoospermia: current and future perspectives. *Faculty Reviews*, 2021, 10, 7. doi: 10.12703/r/10-7. PMID: 33659925.

Westlander G.: Utility of micro-TESE in the most severe cases of non-obstructive azoospermia. *Ups J Med Sci.* 2020, 125(2), 99–103. doi: 10.1080/03009734.2020.1737600. PMID: 32233715.

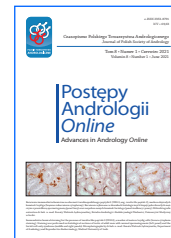
Wolski J.K.: Biopsja jądra. W: *Andrologia. Zdrowie mężczyzny od fizjologii do patologii*. Red. J. Słowikowska-Hilczner. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2021, 429–440.

Wolski J.K., Koziół K., Lewandowski P., Biarda B.: ICSI-PESA jako alternatywa operacji rekonstrukcyjnych dróg wyprowadzających nasienie u pacjentów z azoospermią obstrukcyjną. *Urol Pol.* 1996, 3A, 130–131.

Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S., Racowsky C., de Mouzon J., Sokol R. i wsp.: The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod.* 2017, 32(9), 1786–1801. doi: 10.1093/humrep/dex234. PMID: 29117321.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

INSTRUKCJE DLA AUTORÓW

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Informacje ogólne

Czasopismo „Postępy Andrologii Online” jest periodykiem ukazującym się co 6 miesięcy (półrocznik) w wersji elektronicznej. Czasopismo publikuje prace z zakresu fizjologii i patologii męskiego układu płciowego. Tematyka obejmuje zarówno zagadnienia kliniczne (etiopatogeneza, diagnostyka i terapia zaburzeń), jak i wyniki badań doświadczalnych. Czasopismo przyjmuje prace oryginalne, poglądowe oraz kazuistyczne. Ponadto będą zamieszczane listy do Redakcji, streszczenia i tłumaczenia publikacji anglojęzycznych, informacje o działalności Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, komunikaty informujące o konferencjach naukowych oraz sprawozdania i streszczenia prezentacji z kongresów i konferencji naukowych w Polsce i zagranicą.

Opłaty związane z publikacją artykułów

Czasopismo nie pobiera żadnych opłat za przygotowanie, opublikowanie i rozpowszechnianie artykułów za wyjątkiem komercyjnych reklam.

Odpowiedzialność etyczna autorów

Procedury etyczne stosowane w Postęпах Andrologii Online zostały stworzone w oparciu o wytyczne *Committee on Publication Ethics (COPE)*, *European Association of Science Editors (EASE)*, *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* i *World Association of Medical Editors (WAME)*, które mają na celu utrzymanie integralności badań i ich prezentacji. Manuskrypt zgłoszony do Redakcji musi spełniać następujące kryteria:

- Praca nie była wcześniej publikowana w części lub całości (autoplgiat), z wyjątkiem materiałów zjazdowych, chyba że nowa praca dotyczy rozszerzenia wcześniejszych opublikowanych danych.
- Praca nie została równocześnie skierowana do publikacji w innym czasopiśmie.
- Uzyskane dane z badań oryginalnych nie powinny być publikowane w częściach w celu zwiększenia

liczby publikacji („salami” *publications*), ale w całości. Takie postępowanie jest nieetyczne i nie do przyjęcia. Jednakże, dopuszczalne jest prezentowanie danych w częściach, jeśli ma to na celu uzyskanie przejrzystej interpretacji wyników oraz analizę konkretnych wyników w różnych manuskryptach.

- Żadne dane zamieszczone w manuskrypcie nie zostały sfabrykowane i/lub zmanipulowane.
- Autorzy powinni być przygotowani na przesłanie odpowiedniej dokumentacji lub danych w celu weryfikacji wyników.
- Publikacja nie narusza praw autorskich innych osób. Prezentowane dane, teksty i teorie nie są plagiatem. Autorzy powinni cytować publikacje innych autorów oraz własnej grupy badawczej, które są niezbędne dla analizy i interpretacji prezentowanych danych.
- Wszyscy autorzy powinni wnieść znaczący wkład naukowy w badania, a także uczestniczyć w pisaniu i rewizji manuskryptu. Autorzy dzielą się zbiorową odpowiedzialnością i odpowiedzialnością za wyniki. Wypełnili i podpisali oświadczenie autorów (http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Oswiadczenie_autorow.pdf), akceptując skierowanie pracy do druku.
- Honorowe autorstwo jest niedozwolone.
- Dodawanie i/lub usuwanie autorów i/lub zmiana kolejności autorów na etapie rewizji może być dopuszczalna i wymaga pisemnego uzasadnienia oraz zgody wszystkich autorów. Zmiany w autorstwie i/ lub kolejności autorów nie są akceptowane po zatwierdzeniu manuskryptu do druku.
- Autorzy zobowiązani są do podania w manuskrypcie wszelkich źródeł finansowania badań.

Jeżeli zgłoszony do Redakcji manuskrypt nie będzie spełniał powyższych kryteriów Redaktor Naczelny ma prawo odrzucić artykuł i zwrócić Autorowi.

Badania z udziałem ludzi i/lub zwierząt

Badania przeprowadzone na ludziach powinny być zgodne z ogólnie przyjętymi standardami etycznymi określonymi w Deklaracji Helsińskiej z 1964 r. i późniejszymi

poprawkami lub porównywalnymi standardami etycznymi. Z kolei, badania prowadzone na zwierzętach powinny być zgodne z międzynarodowymi, krajowymi i/lub instytucjonalnymi wytycznymi dotyczącymi opieki i wykorzystania zwierząt. Informacja o zgodzie właściwej Komisji Etycznej na przeprowadzenie badania i świadomej zgodzie pacjentów na udział w badaniu powinna znaleźć się w rozdziale „Materiał i metody”. W przypadku badań retrospektywnych taka zgoda nie jest wymagana. Autorzy opisów przypadków są zobowiązani do nieujawniania personaliów opisywanych pacjentów, a w przypadku fotografii umożliwiających identyfikację pacjenta zawsze należy uzyskać pisemną zgodę pacjenta.

Konflikt interesów

W pracy powinny być ujawnione wszelkie finansowe i osobiste relacje autorów z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby niewłaściwie wpłynąć na ich pracę. Ewentualny konflikt interesów powinien być opisany w oświadczeniu autorów (http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Oswiadczenie_autorow.pdf). Informacje te nie będą ujawniane recenzentom.

Informacje o prawach autorskich

Autor/autorzy przysyłając manuskrypt wraz z ilustracjami i tabelami, automatycznie i nieodpłatnie przenosi/przenoszą na „Postępy Andrologii Online” i Polskie Towarzystwo Andrologiczne wszelkie prawa autorskie do wydawania oraz rozpowszechniania nadesłanych materiałów we wszystkich znanych formach i na wszystkich znanych polach eksploatacji, bez ograniczeń terytorialnych i językowych, pod warunkiem, że materiały te zostaną zaakceptowane do publikacji. Publikacja w całości ani żadna z jej części nie może być powielana, ani upowszechniana w jakikolwiek mechaniczny lub elektroniczny sposób bez pisemnej zgody Redaktora Naczelnego.

Ochrona danych osobowych

Nazwiska i adresy e-mail wprowadzane do serwisu czasopisma „Postępy Andrologii Online” będą wykorzystywane wyłącznie do celów publikacji ich prac i nie będą udostępniane do żadnych innych celów.

Zasady recenzowania prac

Nadsyłane manuskrypty wstępnie ocenia Komitet Redakcyjny czasopisma. Manuskrypty niekompletne lub przygotowane w stylu niezgodnym z zasadami podanymi poniżej Redakcja odsyła Autorom bez oceny merytorycznej. Pozostałe artykuły zostają zarejestrowane

i są następnie przekazywane do oceny dwóm niezależnym recenzentom będącym ekspertami w danej dziedzinie, z zachowaniem anonimowości autorów pracy i recenzentów (*double-blind peer review process*). Recenzenci są odpowiedzialni za obiektywną ocenę manuskryptu, deklarując brak konfliktu interesów podpisując oświadczenie (http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Formularz_recenzenta_Postepy_Andrologii_Online_19-05-2016.pdf). Przyjęcie pracy odbywa się na podstawie pozytywnych opinii obydwóch recenzentów. W przypadku rozbieżnych opinii Redakcja prosi o opinię trzeciego recenzenta. Autorzy zobowiązani są odnieść się do uwag recenzentów w ciągu 3 tygodni od daty otrzymania recenzji. Wszelka korespondencja z Autorami odbywa się drogą e-mailową.

Sposób przygotowania manuskryptu

Nadsyłane prace mogą być pisane w **języku polskim** lub **angielskim**.

Liczbowe wartości i symbole wszystkich wielkości winny być podane wg międzynarodowego układu jednostek SI.

W manuskrypcie należy używać 12-punktowego fontu **Times New Roman**, z zachowaniem **1,5-punktowego odstępu** między wierszami i marginesami 2,5 cm z każdej strony. Strony należy numerować kolejno, zaczynając od tytułowej. Numery stron należy umieszczać w dolnym, prawym rogu każdej strony. Należy zachować następujący **układ**: strona tytułowa (osobna strona), stosowane skróty (osobna strona), streszczenie i słowa kluczowe (do 5) w języku polskim i angielskim (osobna strona), tekst podstawowy, piśmiennictwo, podpisy rycin i tabel, materiał ilustracyjny.

Strona tytułowa powinna zawierać: stopień naukowy, imię i nazwisko autora (autorów) wraz z afiliacją, adres e-mail, kontaktowy numer telefonu każdego autora (należy podkreślić nazwisko autora do korespondencji), tytuł artykułu i skróconą wersję tytułu (w języku polskim i angielskim) (40 znaków ze spacjami), oraz źródła finansowania.

Spis skrótów należy podać w języku polskim i angielskim w jednym akapicie, według kolejności alfabetycznej np.:

hESC – ludzkie embrionalne komórki macierzyste (ang. *human embryonic stem cells*); RFT – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*); RT-PCR – łańcuchowa reakcja polimerazy z wykorzystaniem odwrotnej transkryptazy (ang. *reverse transcription polymerase chain reaction*); itd.

Skróty użyte w tekście podstawowym po raz pierwszy należy podać w pełnym brzmieniu. Nie należy rozpoczynać zdania od skrótu.

Streszczenie powinno zawierać najistotniejsze informacje wprowadzające czytelnika w publikowaną tematykę oraz wnioski końcowe (do 400 wyrazów). Nie należy używać skrótów.

Tekst podstawowy

Artykuł poglądowy powinien zawierać przegląd informacji z danej tematyki. Zaleca się uwzględnienie prac publikowanych w ostatnich 5–10 latach (ok. 60%) oraz w latach wcześniejszych (ok. 40%). Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 100. W manuskrypcie autorzy powinni zawrzeć własne przemyślenia, opinie i wnioski, a istotne informacje przedstawić w postaci schematów, tabel i rycin. Ponadto, artykuł mogą wzbogacić wyniki badań autorskich. Liczba stron manuskryptu łącznie z tabelami i rycinami nie powinna być większa niż 20.

Artykuł oryginalny powinien zawierać opis własnych badań klinicznych lub doświadczalnych Autorów. Powinien składać się z takich podrozdziałów jak: Wstęp, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusja, Podsumowanie. Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 100. Liczba stron manuskryptu łącznie z tabelami i rycinami nie powinna być większa niż 20.

Praca kazuistyczna to krótka forma publikacji prezentująca ciekawe przypadki kliniczne i ich omówienie oparte na własnych doświadczeniach praktyka klinicyści i doświadczeniach innych autorów. Streszczenie nie powinno przekraczać 150 wyrazów, Wstęp powinien zawierać nie więcej niż dwa krótkie akapity, Materiał i Metody nie powinny być podzielone na podrozdziały, a Wyniki, Dyskusja i Podsumowanie powinny stanowić jeden rozdział. Liczba rycin i tabel ograniczona do 2–3, piśmiennictwa do 10. Liczba stron manuskryptu nie powinna być większa niż 10.

Komunikat to krótka praca oryginalna zawierająca wstępne, ale istotne wyniki badań. W tego typu publikacjach streszczenie nie powinno przekraczać 150 wyrazów, Wstęp powinien zawierać nie więcej niż dwa krótkie akapity, Materiał i Metody nie powinny być podzielone na podrozdziały, a Wyniki, Dyskusja i Podsumowanie powinny stanowić jeden rozdział. Liczba rycin i tabel ograniczona do 2–3, piśmiennictwa do 10. Liczba stron manuskryptu nie powinna być większa niż 10.

Artykuł będący tłumaczeniem publikacji z języka angielskiego powinien dotyczyć najnowszych i istotnych pozycji piśmiennictwa anglojęzycznego. Należy dołączyć zgodę redaktora naczelnego czasopisma, w którym artykuł został opublikowany i autora na tłumaczenie artykułu. Streszczenie artykułu powinno zawierać treść istotną do przekazania dla czytelników polskich (do 400 wyrazów).

List do Redakcji jest formą wyrażenia swojej opinii, a jednocześnie głosem w dyskusji na temat współczesnych zjawisk w świecie medycyny i nauki. Dopuszczalna liczba stron manuskryptu nie większa niż 3.

Piśmiennictwo należy podać w kolejności alfabetycznej, nie wprowadzając kolejnych numerów. Każdą pozycję piśmiennictwa należy zapisywać od nowej linii. Należy podać nazwisko autora (autorów) pisane kursywą z inicjałami imion, po których stawiana jest kropka. Jeśli jest do sześciu autorów, należy przytoczyć wszystkich. Powyżej tej liczby należy podać pierwszych

sześciu autorów z dopiskiem i wsp. Tytuły periodyków powinny być skracane zgodnie ze sposobem przyjętym w Index Medicus (Medline).

Oto przykłady, jak należy cytować książkę: 1) w całości, 2) fragment konkretnego rozdziału wraz z podaniem numerów stron, 3) oryginalną pracę naukową, 4) oryginalną pracę naukową w czasopiśmie elektronicznym (data przeglądania i adres URL) i 5) stronę internetową (nazwa strony – materiału źródłowego, adres URL i datę wejścia na stronę):

1. Semczuk M., Kurpisz M. (red.): Andrologia. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006.
2. Woźniak W., Bruska M., Kromer P.: Pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy i gruczoły cewkowo-opuszkowe. W: Andrologia. Red. M. Semczuk, M. Kurpisz. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006, 94–89.
3. Kobori Y., Suzuki K., Iwahata T., Shin T., Sadaoka Y., Sato R. i wsp.: Improvement of seminal quality and sexual function of men with oligoasthenoteratozoospermia syndrome following supplementation with L-arginine and Pycnogenol®. Arch Ital Urol Androl. 2015, 87, 190–193. doi: 10.4081/aiua.2015.3.190. PMID: 26428638
4. Walczak-Jędrzejowska R.: Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu / Oxidative stress and male infertility. Part I: factors causing oxidative stress in semen. Post Androl Online. 2015, 2, 5–15. [przeładowany: 07.10.2015 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>
5. Wiley Online Library <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/andr.12051/>, data wejścia 07.10.2015 r.

Cytowane w tekście piśmiennictwo należy podać alfabetycznie w **okrągłych nawiasach, wymieniając pierwszego autora i podając rok publikacji**, np. (Bungum i wsp., 2011; Cheng i wsp., 2011).

Nazwiska autorów prac wprowadzone w tekście powinny być napisane kursywą, np.

„Według Bungum i wsp. (2011) należy wprowadzić określony algorytm leczenia niepłodności męskiej w zależności od standardowych parametrów seminologicznych i wyników otrzymanych na podstawie testu z wykorzystaniem oranżu akrydyny ujawniającego zaburzenia kondensacji chromatyny plemników (SCSA)...”

Piśmiennictwo powinno zawierać publikacje innych autorów oraz własnej grupy badawczej, które są istotne dla badań.

Materiał ilustracyjny obejmuje ryciny (wykresy, diagramy, zdjęcia, schematy) oraz tabele opatrzone tytułami i podpisami. W przypadku rycin zarówno tytuł, jak i opis powinny być umieszczone pod rycinami, a w przypadku tabel nad tabelami. Tytuł tabeli należy wytłuszczyć. Podpisy rycin i tabel oraz ich tytuły, a także informacje wewnętrzne na rycinach i w tabelach

należy podać w języku polskim i angielskim (dotyczy prac w języku polskim). Ryciny i tabele powinny być opatrzone numerami zgodnie z kolejnością odniesień w tekście. Osobną numerację posiadają ryciny i osobną tabele (numery arabskie). Skrót Ryc. (pisany kursywą) wprowadzamy w podpisie pod rycinami, natomiast w tytule tabeli nie stosujemy skrótu Tab., lecz Tabela. Nie stosujemy w tekście podstawowym skrótów ryc. lub tab., lecz rycina lub tabela.

Mikrofotografie mikroskopowe powinny posiadać wewnętrzną skalę, a stosowane symbole, strzałki lub litery muszą być wyraźnie uwidocznione na tle. Zdolność rozdzielcza mikrofotografii nie powinna być mniejsza niż 300 dpi. Stosowane znaki do opisu danej ryciny powinny być ujednolicone w całym artykule.

Stosowane oznaczenia i skróty na rycinach i w tabelach powinny być wyjaśnione w opisie rycin i tabel, niezależnie do ich rozwinięcia w tekście podstawowym.

Uwaga: pojedyncze ryciny bądź ryciny złożone z kilku zdjęć, wykresów, diagramów lub schematów należy zintegrować z wewnętrznymi oznaczeniami.

Rozmiary rycin i tabel: szerokość rycin i tabel powinna wynosić **17,3 cm** lub **8,3 cm**, natomiast ich długość nie powinna przekraczać **24,5 cm**. Tekst będzie składany dwukolumnowo, dlatego też szerokość rycin i tabel nie może przekraczać szerokości jednego lub dwóch łamów, z kolei długość może być dowolna, ale nie większa niż długość łamu; wielkość powierzchni zadrukowanej na stronie formatu A4 będzie wynosiła **24,7 cm/17,5 cm**.

■ Przesyłanie prac do Redakcji

Prace należy przesłać elektronicznie na adres redaktora naczelnego: mpiasecka@ipartner.com.pl

Tekst podstawowy, piśmiennictwo oraz podpisy rycin i tabel powinny być umieszczone w jednym pliku (*Word*), natomiast każda rycina (format *CDR*, *TIF*, *JPG*) i tabele (*Word*) w osobnych plikach. Tytuł pliku zawierający tekst manuskryptu powinien zawierać nazwisko autora do korespondencji oraz pierwsze słowa tytułu artykułu, natomiast tytuły plików zawierające ryciny i tabele, obok nazwiska autora, powinny zawierać numery rycin i tabel.

Do pracy należy dołączyć oświadczenie, że m.n. praca nie została opublikowana lub skierowana do publikacji w innym czasopiśmie, została zaaprobowana przez wszystkich współautorów (**wymagane są podpisy wszystkich autorów**) oraz zostały ujawnione wszelkie źródła finansowania (oświadczenie dostępne na stronie internetowej http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Oswiadczenie_autorow.pdf).

■ Publikowanie prac

Prace będą publikowane w kolejności otrzymywania, jednak redakcja zastrzega sobie prawo zmian uzasadnionych treścią drukowanego numeru. Ponadto zastrzega sobie prawo wprowadzenia poprawek stylistycznych i dotyczących mianownictwa oraz stosowanych skrótów bez uzgodnienia z autorem.

Po zaakceptowaniu pracy do publikacji autorzy otrzymują korektę drukarską. Celem korekty drukarskiej jest sprawdzenie błędów składu lub konwersji oraz kompletności i dokładności tekstu, tabel i rycin. Autorzy są zobowiązani w ciągu trzech dni od otrzymania korekty drukarskiej przesłać ewentualne poprawki. Zmiana tytułu i/lub autorstwa oraz wprowadzanie nowych wartości jest niedozwolone.

■ Zasady udostępniania informacji naukowych zawartych w czasopiśmie

Informacje zawarte w czasopiśmie są udostępniane na zasadzie Open Access - dostęp do informacji naukowej jest bezpłatny i nieograniczony. Użytkownicy mogą czytać, pobierać, kopiować, rozpowszechniać, drukować, wyszukiwać, łączyć informacje z pełnymi tekstami artykułów lub wykorzystywać je do jakichkolwiek innych celów zgodnych z obowiązującą licencją CC BY NC ND 3.0 Polska (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/pl/legalcode>). Licencja ta obliguje do uznania autorstwa, zezwala na rozpowszechnianie, przedstawianie i wykonywanie utworu jedynie w celach niekomercyjnych oraz pod warunkiem zachowania go w oryginalnej postaci (bez tworzenia utworów zależnych).

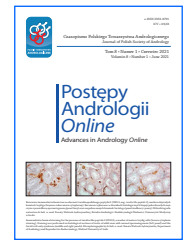


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



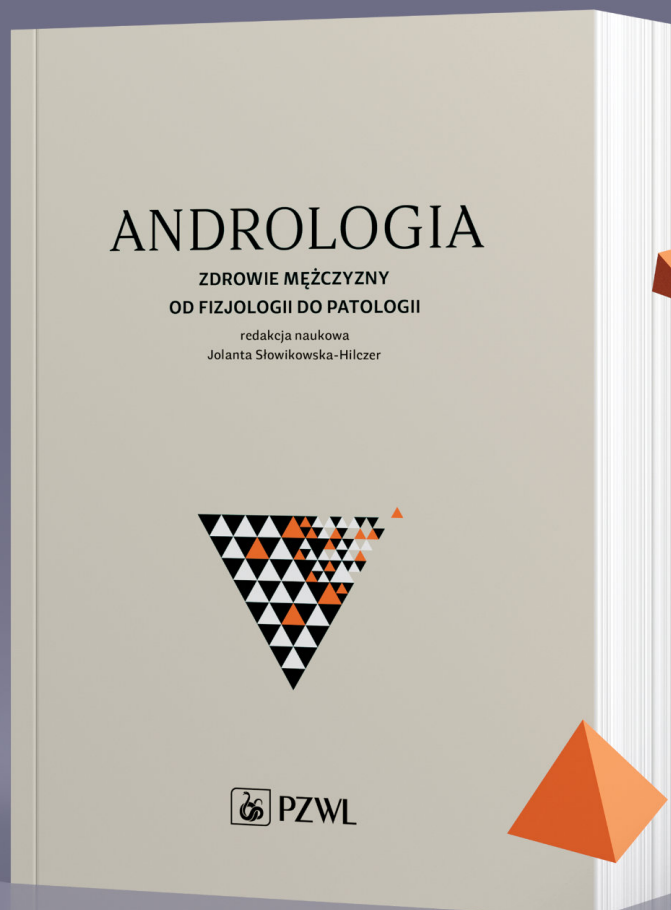
Premiera!

- Kompleksowe ujęcie postępowania diagnostycznego i terapeutycznego
- Ponad 1300 stron praktycznej wiedzy od wybitnych polskich specjalistów

RABAT
25%
Z KODEM
PZWL25



Patron medialny



 szukaj na pzwl.pl

Tu można złożyć zamówienie → PZWL Księgarnia Medyczna

Oddajemy do rąk czytelników starannie przygotowany podręcznik „Andrologii” przygotowany przez najlepszych specjalistów w kraju. To pierwsze tak obszerne opracowanie na temat zdrowia mężczyzn na rynku wydawniczym. Obszerne, całościowe ujęcie zagadnień andrologicznych przygotowane przez andrologów, endokrynologów, urologów, seksuologów, chirurgów, pediatrów, genetyków, biologów, diagnostów, a także psychologów i prawników.

Andrologia jest dziedziną medycyny, która zajmuje się męskim układem płciowym i zdrowiem mężczyzn w zakresie prawidłowego rozwoju płciowego, płodności, sprawności seksualnej i starzenia się, z zachowaniem dobrej jakości życia.

Jako dziedzina medycyny andrologia wyodrębniła się na pograniczu endokrynologii, urologii, seksuologii, medycyny rozrodu i pediatrii. Obejmuje takie problemy

zdrowotne mężczyzn jak: niepłodność, niedobór androgenów, zaburzenia seksualne i zaburzenia rozwoju płciowego.

W ostatnich latach obserwuje się niezwykle dynamiczny rozwój andrologii spowodowany zastosowaniem nowych metod badawczych z dziedziny biochemii, biologii molekularnej i genetyki oraz powrót do bardziej intensywnych badań nad zaburzeniami męskiego układu płciowego. Powstają coraz doskonalsze metody diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej. Pojawiają się nowe preparaty stosowane w terapii zaburzeń hormonalnych, seksualnych i niepłodności. Opracowywane są rekomendacje dotyczące postępowania w zaburzeniach andrologicznych oparte na coraz silniejszych dowodach naukowych.

Praktyczna księga postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w zaburzeniach andrologicznych.

Ewa Rajpert-De Meyts, MD, PhD, DMSc

Konsultant naukowy, Department of Growth and Reproduction, Copenhagen University Hospital (Rigshospitalet), Sekretarz Europejskiej Akademii Andrologii (EAA)

Znakomity podręcznik andrologii obejmujący wszystkie aspekty tej multidyscyplinarnej dziedziny, która zajmuje się problemami zdrowia specyficznymi dla mężczyzn, więc wymaga znajomości wielu aspektów endokrynologii, urologii, medycyny rozrodu, seksuologii, diagnostyki laboratoryjnej, genetyki, onkologii i chorób wewnętrznych, szczególnie kardiologii. Gorąco polecam książkę specjalistom różnych dyscyplin. Uważam również, że powinna być obowiązkową lekturą dla każdego praktykującego androloga, a także dla specjalistów w leczeniu niepłodności, włączając ginekologów.

Książka będzie niezwykle pomocna dla młodych lekarzy, którzy planują specjalistyczne egzaminy z andrologii.

Wielką zaletą książki jest kompleksowe podejście do tematu, ze szczegółowym omówieniem najnowszej wiedzy dotyczącej męskiej fizjologii i patologii od wczesnego okresu rozwojowego aż do wieku starczego, co uczyni ją bardzo przydatną również dla pediatrów, urologów dziecięcych i lekarzy ogólnych. Nie pominięto

również ważnych aspektów psychologicznych, etycznych i prawnych. Redaktor naukowy i autorzy są ekspertami na najwyższym poziomie w skali międzynarodowej i ich zalecenia są oparte na najnowszych doniesieniach ze światowego piśmiennictwa i przyjętych dowodach naukowych, z komentarzami i doświadczeniami dostosowanymi do specyfiki sytuacji w kraju. Książka jest dowodem postępów polskiej andrologii i na pewno przyczyni się do dalszego rozwoju tej dynamicznej dyscypliny.

Książka, którą przeczytałam z wielkim zainteresowaniem, jest jednym z najlepszych podręczników andrologii, jakie kiedykolwiek widziałam – i to w skali międzynarodowej. Gratulacje za wybór tematów i autorów należą się redaktorowi naukowemu, prof. Jolancie Słowikowskiej-Hilcz, długoletniej przewodniczącej Polskiego Towarzystwa Andrologicznego. Imponująca jest wszechstronność tematyki pasująca do nowoczesnego holistycznego podejścia do pacjenta.

prof. Aleksander Giwercman

Uniwersytet w Lund, Malmö, Szwecja

Trzymanie w ręku nowego podręcznika z andrologii klinicznej zdecydowanie nie jest codziennym wydarzeniem! Jest to doskonała publikacja nie tylko pod względem treści, lecz także pedagogicznego sposobu przedstawienia informacji, zarówno w odniesieniu do zestawu tematów, struktury poszczególnych rozdziałów, jak i szerokiego wyboru wysokiej jakości ilustracji i tabel. Wszystkie rozdziały są napisane przez ekspertów w swojej dziedzinie. Książka jest nie tylko doskonałym narzędziem dla tych lekarzy, którzy chcą zostać andrologami klinicznymi, lecz także klinicystów reprezentujących inne specjalności oraz badaczy

zainteresowanych zagadnieniami związanymi z chorobami męskiego układu płciowego. Jestem przekonany, że niezależnie od tego, do której z tych kategorii należysz, ta książka udzieli odpowiedzi na wiele pytań z dziedziny andrologii. Gratuluję moim polskim Koleżankom i Kolegom opracowania, które z pewnością będzie dobrym dodatkiem do ich innych działań mających na celu rozwój polskiej andrologii. Miejmy nadzieję, że w przyszłości pojawią się kolejne wydania książki, która może stać się inspiracją dla andrologów z innych krajów do stworzenia podobnych publikacji w różnych językach.



SPIS TREŚCI

	Rekomendacja	XV
	<i>Aleksander Giwerzman</i>	
1	Wstęp	1
	<i>Jolanta Słowikowska-Hilczner</i>	
OKRES ROZWOJOWY – fizjologia i zaburzenia		
2	Genetyczna determinacja płci	5
	<i>Lucjusz Jakubowski</i>	
3	Różnicowanie i rozwój płci – fizjologia i zaburzenia	19
	<i>Maria Szarras-Czapnik, Jolanta Słowikowska-Hilczner</i>	
4	Rozwój jąder	35
	<i>Maria Szarras-Czapnik, Jolanta Słowikowska-Hilczner</i>	
5	Wnętrostwo – niezstąpienie jąder	45
	<i>Jerzy Niedzielski</i>	
6	Leczenie chirurgiczne dzieci z zaburzeniami różnicowania płci, prowadzonych po linii męskiej	67
	<i>Kinga Kowalczyk</i>	
7	Problemy psychologiczne w zaburzeniach rozwoju płci	93
	<i>Katarzyna Bajszczak</i>	
8	Zaburzenia płci psychicznej	103
	<i>Aleksandra Robacha</i>	
9	Dojrzewanie płciowe u chłopców	121
	<i>Maria Szarras-Czapnik, Jolanta Słowikowska-Hilczner</i>	
10	Młodzieńcze żylaki powrózka nasiennego	133
	<i>Jerzy Niedzielski</i>	
FIZJOLOGIA MĘSKIEGO UKŁADU PŁCIOWEGO		
11	Jądro – budowa, czynność i jej regulacja	155
	<i>Renata Walczak-Jędrzejowska, Elżbieta Oszukowska, Piotr Oszukowski, Kamil Gill, Małgorzata Piasecka</i>	
12	Anatomia wewnętrznych i zewnętrznych męskich narządów płciowych	193
	<i>Marta Sochaj</i>	
13	Fizjologia męskich reakcji płciowych	201
	<i>Marta Sochaj</i>	
14	Receptory androgenowe i estrogenowe u mężczyzn	209
	<i>Barbara Bilińska, Anna Hejmej, Małgorzata Kotula-Balak</i>	
15	Budowa plemnika	225
	<i>Małgorzata Piasecka, Kamil Gill, Renata Walczak-Jędrzejowska</i>	
16	Zapłodnienie i pierwsze etapy rozwoju zarodka	261
	<i>Małgorzata Piasecka, Kamil Gill</i>	

DIAGNOSTYKA ANDROLOGICZNA

17	—	Badanie andrologiczne: podmiotowe i przedmiotowe	311
		<i>Elżbieta Oszukowska</i>	
18	—	Podstawowe badanie nasienia	319
		<i>Katarzyna Marchlewska, Renata Walczak-Jędrzejowska</i>	
19	—	Dodatkowa diagnostyka związana z nasieniem	349
		<i>Katarzyna Marchlewska, Kamil Gill, Małgorzata Piasecka</i>	
20	—	Badanie mikrobiologiczne nasienia	387
		<i>Magdalena Kozłowska</i>	
21	—	Badania hormonalne w diagnostyce andrologicznej	393
		<i>Leszek Bergier, Emilia Martin</i>	
22	—	Badania obrazowe w andrologii	403
		<i>Jan Karol Wolski</i>	
23	—	Badania genetyczne	419
		<i>Edyta Budzyńska</i>	
24	—	Biopsja jądra	429
		<i>Jan Karol Wolski</i>	
25	—	Ocena histopatologiczna tkanki jądra	441
		<i>Renata Walczak-Jędrzejowska, Jolanta Słowikowska-Hilczer</i>	

NIEPŁODNOŚĆ

26	—	Epidemiologia niepłodności męskiej	471
		<i>Roman Kotzbach</i>	
27	—	Klasyfikacja niepłodności i strategia postępowania u niepłodnej pary	479
		<i>Jolanta Słowikowska-Hilczer</i>	
28	—	Genetyczne przyczyny niepłodności męskiej	489
		<i>Lucjusz Jakubowski</i>	
29	—	Zaburzenia czynności układu podwzgórzowo-przysadkowego	517
		<i>Michał Rabijewski</i>	
30	—	Wpływ innych zaburzeń endokrynologicznych na płodność mężczyzn	529
		<i>Katarzyna Jankowska</i>	
31	—	Wpływ czynników środowiskowych na męską płodność	549
		<i>Joanna Jurewicz, Wojciech Hanke</i>	
32	—	Przyczyny jądrowe niepłodności	559
		<i>Jolanta Słowikowska-Hilczer, Renata Walczak-Jędrzejowska</i>	
33	—	Żyłki powrózka nasiennego	569
		<i>Łukasz Kupis, Piotr Dobroński</i>	
34	—	Niedrożność dróg wyprowadzających plemniki	589
		<i>Piotr Dobroński, Łukasz Kupis</i>	
35	—	Wybrane zaburzenia strukturalno-funkcjonalne plemników	613
		<i>Małgorzata Piasecka, Renata Walczak-Jędrzejowska, Kamil Gill</i>	

36	Autoimmunologiczne przyczyny niepłodności męskiej	639
	<i>Marzena Kamieniczna, Maciej Kurpisz</i>	
37	Wpływ infekcji na czynność plemników	657
	<i>Monika Frączek, Maciej Kurpisz</i>	
38	Przyczyny i postępowanie w oligoasthenoteratozoospermii	679
	<i>Grzegorz Jakiel</i>	
39	Empiryczne metody leczenia męskiej niepłodności	697
	<i>Grzegorz Bakalczuk, Szymon Bakalczuk</i>	
40	Techniki wspomaganego rozrodu	711
	<i>Piotr Jędrzejczak, Monika Serdyńska-Szuster</i>	
41	Krioprezervacja męskich komórek rozrodczych i tkanki jądrowej	723
	<i>Piotr Jędrzejczak, Anna Berger</i>	
42	Psychologiczne aspekty funkcjonowania mężczyzn w sytuacji niepłodności . .	741
	<i>Jolanta Chanduszek-Salska</i>	
43	Wybrane aspekty prawne leczenia niepłodności u mężczyzn	761
	<i>Rafał Kubiak</i>	
44	Antykoncepcja męska	773
	<i>Piotr Jędrzejczak, Natalia Ignaszak-Kaus</i>	

ZABURZENIA SEKSUALNE

45	Zdrowie seksualne polskich mężczyzn	789
	<i>Zbigniew Izdebski</i>	
46	Zaburzenia popędu płciowego	807
	<i>Sławomir Jakima</i>	
47	Zaburzenia erekcji	819
	<i>Józef Haczyński</i>	
48	Zaburzenia wytrysku	841
	<i>Sławomir Jakima, Barbara Darewicz</i>	
49	Zaburzenia orgazmu (szczytowania) u mężczyzn	853
	<i>Sławomir Jakima</i>	
50	Wpływ chorób i leków na sprawność seksualną u mężczyzn	861
	<i>Józef Haczyński</i>	
51	Zaburzenia budowy anatomicznej prącia i ich leczenie	875
	<i>Marta Skrodzka, Piotr Świniarski</i>	

INNE PROBLEMY ZDROWOTNE MĘŻCZYŹN W PRAKTYCE ANDROLOGICZNEJ

52	Hipogonadyzm u mężczyzn	905
	<i>Michał Rabijewski</i>	
53	Nadużywanie testosteronu i substancji androgenno-anabolicznych jako problem społeczny oraz medyczny	935
	<i>Marek Mędraś</i>	

54	—	Wpływ androgenów na włosy mężczyzn	951
		<i>Mariola Marchlewicz, Ewa Duchnik, Barbara Wiszniewska</i>	
55	—	Choroby sutka u mężczyzn	961
		<i>Ireneusz Marek Salata</i>	
56	—	Choroby przenoszone drogą płciową	973
		<i>Magdalena Kozłowska</i>	
57	—	Choroby skóry i błon śluzowych okolic narządów płciowych u mężczyzn	991
		<i>Adriana Polańska, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska</i>	
58	—	Choroby zapalne narządów układu płciowego męskiego	1015
		<i>Elżbieta Oszukowska</i>	
59	—	Łagodny rozrost gruczołu krokowego	1043
		<i>Elżbieta Oszukowska</i>	
60	—	Rak stercza	1059
		<i>Paweł Wiechno</i>	
61	—	Nowotwory jąder	1073
		<i>Paweł Wiechno</i>	
62	—	Rak prącia	1091
		<i>Paweł Wiechno</i>	
63	—	Chirurgia moszny i prącia	1101
		<i>Piotr Świniarski, Marta Skrodzka</i>	
64	—	Depresja u mężczyzn	1135
		<i>Jolanta Chanduszek-Salska, Karolina Kossakowska</i>	

STARZENIE SIĘ MĘŻCZYZN

65	—	Wpływ wieku na płodność	1159
		<i>Małgorzata Piasecka, Kamil Gill</i>	
66	—	Zmiany w układzie hormonalnym u starzejących się mężczyzn	1177
		<i>Michał Rabijewski</i>	
67	—	Choroby układu krążenia a zaburzenia erekcji	1193
		<i>Dariusz Kałka</i>	
68	—	Zespół metaboliczny i inne czynniki wpływające na rozrost gruczołu krokowego	1205
		<i>Aleksandra Rył, Weronika Ratajczak, Maria Laszczyńska</i>	
69	—	Aspekty prawne w praktyce lekarza androloga	1227
		<i>Rafał Kubiak</i>	
		Historia Polskiego Towarzystwa Andrologicznego	1259
		<i>Szymon Bakalczuk</i>	
		Wykaz skrótów	1261
		Skorowidz	1285