

Betydningen af testikulær microlithiasis

Mikkel Fode¹, Aleksander Giwercman², Rasmus Bisbjerg¹ & Jens Sønksen¹

STATUSARTIKEL

1) Urologisk Afdeling, Herlev Hospital
2) Reproduktionsmedicinsk Centrum, Skåne Universitetssygehus

Ugeskr Læger
2014;176:V02130145

Testikulær microlithiasis (TM) er mikroforkalkninger i testiklerne, påvist ved ultralydskanning. TM ses som intratestikulære højeffektive foci og er mistænkt for at være associeret til carcinoma in situ (CIS) og testiscancer. TM udgør således en klinisk udfordring og den optimale håndtering er genstand for diskussion.

DEFINITION

Generelt er der enighed om, at forkalkningerne ved TM skal være < 3 mm i diameter. Der har traditionelt været et krav om, at man ved TM skal have mindst fem foci i en testikel. I de senere år er det dog blevet anerkendt, at også færre foci kan have klinisk relevans. TM kan derfor inddeles i en »klassisk« og en »begrænset« form, idet forekomsten af 1-5 foci defineres som begrænset TM [1]. Forkalkningerne kan forekomme både uni- og bilateralt.

FOREKOMST

Forekomsten af TM i baggrundsbefolkningen er usikker. Det skyldes bl.a. forskelle i grupperne af undersøgte mænd, og at der ikke er enighed om den præcise definition af tilstanden. Kun i få studier har man beskæftiget sig med asymptomatiske mænd uden tegn på testiscancer. Her har man fundet TM (defineret som > 5 forkalkede områder) hos 2,4% af de 17-42-årige tyrkiske soldater (n = 2.179) [2] og hos 5,6% i en gruppe af 18-35-årige amerikanske soldater (n = 1.504) [3]. Desuden har man i et retrospektivt tysk studie (n = 198) fundet, at 1,5% har > 5 forkalkede områder, mens endnu 1,5% har begrænset TM [4].

For forskellige former for testikulær patologi (smerte, udfyldning etc.) har man fundet prævalensrater mellem 0,7% i en serie, der inkluderede patienter med > 5 forkalkninger (n = 4.892) [5], og 18% i en serie, der inkluderede både den klassiske og den begrænsede form (n = 1.079) [6].

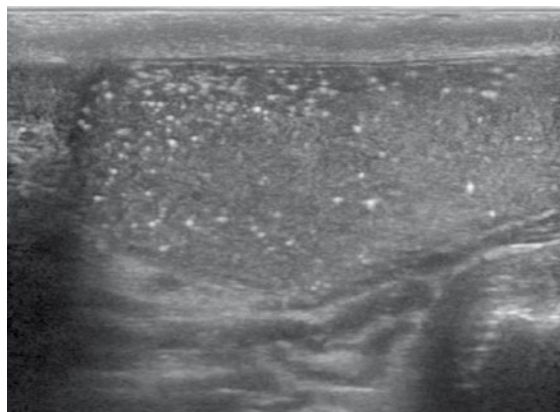
I studier, hvor man har undersøgt infertile mænd, angives der prævalensrater imellem 0,9% [7] og 20% [8], mens prævalensen hos mænd, der tidligere var blevet opereret for kryptorkisme er fundet at være mellem 2,8% [9] og 7% [10]. Endelig er forekomsten af mikroforkalkninger i patologiske præparater med testikulære germinalcelletumorer rapporteret at være helt op til 74% [11].

ÆTIOLOGI

Histologiske undersøgelser af testisvæv har vist, at forkalkningerne består af calciumhydroxyapatit og er lokaliserede i de testikulære tubuli [12]. Udfældningerne kan være omgivet af organelrester, glykogen og kollagenfibre. Derfor er der spekuleret over, om de opstår ved cellulær degeneration og apoptose kombineret med nedsat fagocytose af affaldsprodukterne [13]. Der er dog en vis usikkerhed forbundet med denne teori, idet der ikke nødvendigvis er sammenfald mellem ultrasonisk TM og histologiske fund af mikrolitter [14]. TM er blevet kædet sammen med komponenterne af det testikulære dysgenesesyndrom: infertilitet, kryptorkisme, testiscancer og CIS [15]. I den sammenhæng er det interessant, at man i en musemodel har påvist, at mangel på endokrin testosteronstimulation kan forårsage TM [16]. Sammenhængen kan muligvis have en genetisk baggrund, idet der er fundet en øget forekomst af TM hos familiemedlemmer til patienter med testiscancer [17].

PROGNOSE

Ovenstående har givet mistanke om, at TM udgør en risikofaktor for cancerudvikling. I forlængelse heraf er der foretaget tværsnitsundersøgelser, hvor malignitet hos mænd, som man havde mistanke om havde skrotal patologi og TM, beskrives. Her findes forekomsten af testiscancer at variere fra 6,2% til 46% [6, 18], hvilket er langt over forekomsten i baggrundsbefolkningen [19]. Samtidig har man i en metaanalyse fundet, at mænd, som var henvist til ultralydskanning pga. infertilitet eller mistanke om skrotal patologi



Et eksempel på testikulær microlithiasis fundet ved ultralydskanning. Man har ikke kunnet vise, at antallet af mikroforkalkninger har betydning for patientens prognose.

havde en relativ risiko for cancer på 8,5 (95% konfidens-interval (KI): 4,5-16,1), hvis de samtidig havde TM [20]. Hvis man derimod ser på forekomsten af testiscancer i studier med asymptomatiske mænd, var der ingen sammenfald mellem TM og cancer ved første undersøgelse af i alt 140 patienter [2-4]. Et andet aspekt ved de omtalte studier er, at det i tværsnitundersøgelser ikke er muligt at afgøre, om TM er en årsag til eller en konsekvens af canceren. Et mere reelt billede af risikoen fås ved at følge studiedeltagere over tid samt ved at undersøge forekomsten af CIS. CIS er betegnelsen for et asymptomatisk testiscancerforstadie lokaliseret i tubuli seminiferi, og man mener, at den opstår i fosterstadiet. Det antages, at alle former for germinalcellestescancer hos voksne forudgås af CIS, og at alle tilfælde af CIS før eller siden udvikler sig til cancer [21]. Den eneste måde at detektere CIS på er ved testisbiopsier, idet disse har en falsk negativ rate på 0,5% [22]. For at undgå cancerudvikling og samtidig sikre de bedst mulige funktionelle resultater, behandles unilateral CIS med orkiektomi, mens strålebehandling benyttes, hvis CIS er bilateral eller forekommer i den kontralaterale testikel hos en patient med unilateral cancer. Her gælder det, at strålebehandling praktisk talt altid udrydder spermatogenesisen i den bestrålede testis, mens man ved stråling i modsætning til orkiektomi i de fleste tilfælde bevarer hormonproduktionen i Leydig-cellerne.

CANCERUDVIKLING OG TESTIKULÆR MICROLITHIASIS

Med hensyn til asymptomatiske mænd blev der foretaget varierende grader af opfølgning i de tre studier, der er beskrevet ovenfor [2-4]. De tyrkiske soldater blev fulgt gennem 12 måneder, og blandt de 53 mænd med TM var der ingen, der fik cancer. I det amerikanske studie fulgte man 63 mænd med TM i ca. fem år og fandt, at én af disse mænd fik testiscancer efter 64 måneders opfølgning [23]. I det sidste studie var opfølgingsdata kun tilgængelig for to såkaldt asymptomatiske mænd med TM [4]. I løbet af 3-5 år fik en af de to cancer, men i den nærmere beskrivelse af forløbet fremgår det, at han samtidig havde en atrofisk testikel [4]. I det samme studie blev der rapporteret data for 12 infertile mænd med TM. Af disse fik en cancer. Han havde også en atrofisk testikel, hvilket ligeledes var tilfældet for to patienter, der fik konstateret CIS i studiet. Med hensyn til undersøgelser af børn har man i en række studier undersøgt i alt 61 drenge med TM uden at finde cancerudvikling ved opfølgning i op til ti år [24-26]. Overordnet tyder det altså ikke på, at der er en øget risiko for cancerudvikling ved isoleret TM. Man må dog tage forbehold for en relativt kort followupperiode i de fleste studier, og for at der ikke er undersøgt for CIS.



FAKTABOKS

Anbefalinger:

Testikulær microlithiasis defineres som en eller flere mikroforkalkninger i testiklen ved ultralydskanning.

Hvis der i forbindelse med ultralydundersøgelse af testiklerne konstateres microlithiasis, tilbydes patienten testisbiopsi, hvis én af følgende tilstande er til stede i anamnese eller ved den objektive undersøgelse:

- 1) Testisatrofi (en testis \leq 12 ml (orkidometermål))
- 2) Kryptorkisme
- 3) Inhomogent testisparenkym ved ultralydskanning
- 4) Infertilitet
- 5) Nedsat sædkvalitet

Hos en anamnestisk infertil mand, hvor der ikke er foretaget sædanalyse tidligere, hvor testiklerne er normale ved den objektive undersøgelse, og hvor der ikke foreligger anamnestiske oplysninger om retestis, henvises til sædanalyse. En anamnese med barnløshed er altså ikke alene nok til at udløse biopsi, før resultatet af en sædanalyse foreligger.

I alle andre tilfælde med microlithiasis og ingen yderligere ultralydmæssige ekkoforandringer i testisvævet findes der på nuværende tidspunkt ikke evidens for at udføre testisbiopsi. Udredningen af disse patienter afsluttes, og der er ikke indikation for yderligere opfølgning.

Anderledes ser det ud hos mænd med andre risikofaktorer for testiscancer. I et nyligt publiceret studie beskrives patienter med TM, som blev diagnosticeret under udredning af skrotal patologi og/eller infertilitet. Her inkluderede man 51 mænd med klassisk TM og en gennemsnitlig followuptid på 33,3 måneder. Samtidig foretog forfatterne en litteraturgennemgang, hvor de inkluderede microlithiasisstudier med mere end 15 deltagere og en medianfollowuptid på mindst to år. Den samlede analyse (n = 389) viste, at kun fire mænd fik cancer, og at tre ud af disse havde yderligere risikofaktorer i form af hhv. tidligere testiscancer og testisatrofi [27]. Andre forfattere har undersøgt patienter med TM i sammenhæng med kryptorkisme, og fundet, at 10% af disse fik testiscancer ved en medianfollowuptid på otte år [28].

I en metaanalyse har man undersøgt sammenhængen mellem TM og CIS i den kontralaterale testikel hos henholdsvis tidligere testikelcancerpatienter og infertile mænd. Her har man fundet relative risici for CIS på henholdsvis 8,9 (95% KI: 4,2-18,8) for tidligere cancerpatienter og 25 (95% KI: 4,5-138) for infertile mænd [20]. Dette gav sig udtryk i en absolut risiko på op til 78% for cancerpatienterne [14] og på op til 20% for de infertile mænd [8]. I et andet studie har man fundet en samlet risiko for CIS på 26% hos mænd med TM og andre risikofaktorer [29]. I dette studie var risikoen for CIS forøget væsentligt ved

samtidig tilstedeværelse af et inhomogent ekkomønster ved ultralyd [29].

Forskellen på klassisk og begrænset TM i forhold til udviklingen af testiscancer er ikke velundersøgt, men i studier, hvor man har opdelt tilstanden efter antal forkalkninger, har man ikke fundet nogen forskel mellem forskellige grupper [6, 29, 30]. Studier tyder dog på, at risikoen for cancer er større hos patienter med andre risikofaktorer, når de har bilateral TM, end når de har unilateral TM [8, 30]. En lignende forøget risiko ved bilateral TM er imidlertid ikke fundet hos asymptomatiske mænd, og bilateral TM kan således ikke betragtes som en selvstændig risikofaktor for cancerudvikling [2-4].

ANBEFALINGER FOR YDERLIGERE UDREDNING

Det synes at være rimeligt at opdele mænd med TM i en gruppe med kendte risikofaktorer i form af cancer i den kontralaterale testikel, testisatrofi (≤ 12 ml), kryptorkisme, inhomogent testisparenkym eller infertilitet og en gruppe uden kendte risikofaktorer. Hvis mandens fertilitetsstatus ikke er kendt, kan man henvis ham til en sædanalyse. Såfremt sædkvaliteten er nedsat, må dette betragtes som en risikofaktor. Patienter med kontralateral cancer må betragtes som højrisikopatienter, og der bør hos disse patienter tages en biopsi for at udelukke CIS. I den sammenhæng bemærkes, at biopsi af den kontralaterale testis er standard ved testikelcancer i Danmark [19]. Med hensyn til patienter, der har TM og andre risikofaktorer, tyder data på, at TM udgør en selvstændig risikofaktor for testiscancer. Denne risiko synes størst hos infertile og mænd med tidligere kryptorkisme, men er muligvis også til stede ved atrofiske testikler. Derfor skønnes det, at man bør tilbyde bilateral testisbiopsi for at udelukke tilstedeværelsen af CIS og fremtidig cancerudvikling. Dog er der en lille risiko for ødem, blødning og vaskulær skade ved testisbiopsier, og situationen bør nøje drøftes med patienten, idet flertallet af mænd med TM aldrig vil få testiscancer. Hos mænd med nonobstruktiv azoospermi kan biopsier udtages i forbindelse med eventuel udhentning af sædceller til fertilitetsbehandling. Da CIS opstår i fosterstadiet, bør man som udgangspunkt ikke foretage biopsier på grund af TM hos mænd, hvor man ved tidligere biopsier har udelukket CIS. Nogle forfattere har desuden anbefalet, at man ikke udfører biopsier hos mænd, der er > 50 år, idet CIS og testiscancer forekommer sjældent i denne patientgruppe [1]. Idet man i de fleste studier samtidig har inkluderet yngre mænd, synes dette forbehold at være rimeligt. Det skal dog understreges, at der ikke findes direkte klinisk dokumentation for, hvorvidt patientens alder har indflydelse på risikoprofilen. Det skal nævnes, at

hvis der er testiscancer i familien, har mænd en generelt øget risiko for selv at få testiscancer. Der findes ingen studier, hvor man har undersøgt, om TM øger risikoen hos disse mænd yderligere, og der kan således ikke gives klare anbefalinger for gruppen. Problemstillingen bør dog holdes in mente i forbindelse med udredningen. Testikulære forandringer i specielle situationer som ved f.eks. Klinefelters syndrom, adrenogenitalt syndrom og Peutz-Jeghers syndrom kræver vurdering og udredning på centre med specielt kendskab til disse patientkategorier.

Hos patienter uden yderligere risikofaktorer må TM betragtes som et tilfældigt og betydningsløst fund. Yderligere udredning er ikke indiceret hos denne gruppe, medmindre man finder andre ændringer af det testikulære væv på ultralydskanningen. Patienternes forløb afsluttes, men de kan anbefales at foretage regelmæssig palpation af egne testikler for at identificere forekomsten af eventuelle patologiske forandringer. Dette vil dog næppe resultere i fund af flere tumorer end i baggrundsbefolkningen.

KONKLUSION

I klinisk praksis defineres TM som en eller flere testikulære forkalkninger < 3 mm i diameter. Forkalkningerne er til stede hos op mod 6% af alle mænd. Mænd med TM og infertilitet, nedsat sædkvalitet, tidligere kryptorkisme, atrofiske testikler og/eller inhomogent testisparenkym, der er konstateret ved ultralydskanning, bør tilbydes bilaterale testisbiopsi for at udelukke CIS. Hos mænd uden yderligere risikofaktorer må TM betragtes som et tilfældigt og klinisk betydningsløst fund.

Artiklen er udarbejdet inden for rammerne af EU Interreg IV A, ReproHigh.

KORRESPONDANCE: Mikkel Fode, Urologisk Afdeling, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev. E-mail: mikkelfode@gmail.com

ANTAGET: 31. maj 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. august 2013

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. van Casteren NJ, Looijenga LH, Dohle GR. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *Int J Androl* 2009;32:279-87.
2. Serter S, Gumus B, Unlu M et al. Prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:212-4.
3. Peterson AC, Bauman JM, Light DE et al. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. *J Urol* 2001;166:2061-4.
4. von Eckardstein S, Tsakmakidis G, Kamischke A et al. Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. *J Androl* 2001;22:818-24.
5. Cast JE, Nelson WM, Early AS et al. Testicular microlithiasis: prevalence and tumor risk in a population referred for scrotal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1703-6.
6. Middleton WD, Teefey SA, Santillan CS. Testicular microlithiasis: prospective analysis of prevalence and associated tumor. *Radiology* 2002;224:425-8.
7. Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM et al. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J Urol* 1999;162:1618-20.

8. de Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW et al. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol* 2004;171:158-60.
9. Goede J, Hack WW, van der Voort-Doedens LM et al. Testicular microlithiasis in boys and young men with congenital or acquired undescended (ascending) testis. *J Urol* 2010;183:1539-43.
10. Patel RP, Kolon TF, Huff DS et al. Testicular microlithiasis and antisperm antibodies following testicular biopsy in boys with cryptorchidism. *J Urol* 2005;174:2008-10.
11. Ikinge U, Wurster K, Terwey B et al. Microcalcifications in testicular malignancy: diagnostic tool in occult tumor? *Urology* 1982;19:525-8.
12. de Jong BW, de Gouveia Brazao CA, Stoop H et al. Raman spectroscopic analysis identifies testicular microlithiasis as intratubular hydroxyapatite. *J Urol* 2004;171:92-6.
13. Vegni-Talluri M, Bigliardi E, Vanni MG et al. Testicular microliths: their origin and structure. *J Urol* 1980;124:105-7.
14. Holm M, Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meuts E et al. Increased risk of carcinoma in situ in patients with testicular germ cell cancer with ultrasonic microlithiasis in the contralateral testicle. *J Urol* 2003;170:1163-7.
15. Hoei-Hansen CE, Sommer P, Meyts ER et al. A rare diagnosis: testicular dysgenesis with carcinoma in situ detected in a patient with ultrasonic microlithiasis. *Asian J Androl* 2005;7:445-7.
16. O'Shaughnessy PJ, Monteiro A, Verhoeven G et al. Occurrence of testicular microlithiasis in androgen insensitive hypogonadal mice. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:88.
17. Coffey J, Huddart RA, Elliott F et al. Testicular microlithiasis as a familial risk factor for testicular germ cell tumour. *Br J Cancer* 2007;97:1701-6.
18. Derogee M, Bevers RF, Prins HJ et al. Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. *Urology* 2001;57:1133-7.
19. <http://ducg.dk/fileadmin/www.ducg.dk/Pakkeforloebprostpenistestis.pdf> (23. mar 2013).
20. Tan IB, Ang KK, Ching BC et al. Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell tumors and intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults: a meta-analysis and systematic review. *Cancer* 2010;116:4520-32.
21. Hoei-Hansen CE, Olesen IA, Jorgensen N et al. Current approaches for detection of carcinoma in situ testis. *Int J Androl* 2007;30:398-404.
22. Dieckmann KP, Loy V. False-negative biopsies for the diagnosis of testicular intraepithelial neoplasia (TIN) - an update. *Eur Urol* 2003;43:516-21.
23. DeCastro BJ, Peterson AC, Costabile RA. A 5-year followup study of asymptomatic men with testicular microlithiasis. *J Urol* 2008;179:1420-3.
24. Furness PD, III, Husmann DA, Brock JW III et al. Multi-institutional study of testicular microlithiasis in childhood: a benign or premalignant condition? *J Urol* 1998;160:1151-4.
25. Chiang LW, Yap TL, Asiri MM et al. Implications of incidental finding of testicular microlithiasis in paediatric patients. *J Pediatr Urol* 2012;8:162-5.
26. Dagash H, Mackinnon EA. Testicular microlithiasis: what does it mean clinically? *BJU Int* 2007;99:157-60.
27. Richenberg J, Brejt N. Testicular microlithiasis: is there a need for surveillance in the absence of other risk factors? *Eur Radiol* 2012;22:2540-6.
28. Husmann DA. Cryptorchidism and its relationship to testicular neoplasia and microlithiasis. *Urology* 2005;66:424-6.
29. Elzinga-Tinke JE, Sirre ME, Looijenga LH et al. The predictive value of testicular ultrasound abnormalities for carcinoma in situ of the testis in men at risk for testicular cancer. *Int J Androl* 2010;33:597-603.
30. Sanli O, Kadioglu A, Atar M et al. Grading of classical testicular microlithiasis has no effect on the prevalence of associated testicular tumors. *Urol Int* 2008;80:310-6.

Generelle anæstetikas potentielle neurotoksicitet for den immature hjerne

Nicola G. Clausen¹, Søren Venø¹, Mads Astvad¹, Steen W. Henneberg², Kaare Christensen^{3,4} & Tom G. Hansen^{1,5}

Det er veldokumenteret, at børn, som tidligt i barndommen eksponeres for kirurgi og anæstesi, har øget risiko for indlærings- og adfærdsvanskeligheder samt forsinket psykomotorisk udvikling [1-5]. Man mente længe, at det skyldtes forhold, der var relateret til selve operationen, grundsygdommen og/eller præmaturitet. Gennem de seneste 10-15 år er der opstået tvivl om, hvorvidt anæstesimidler kan være en bidragende årsag. Talrige dyreeksperimentelle studier har vist, at alle klinisk anvendte anæstesimidler ved induktion af neuroapoptose kan virke neurotoksiske på dyreungers umodne hjerner. Hypotesen er, at anæstetika administreret under synaptogenesen også hos mennesker kan medføre irreversibel skade på forbindelserne mellem neuronerne med neurokognitive sequelae til følge [6].

Spørgsmålet er, om og hvorledes disse dyreeksperimentelle resultater kan overføres til humane forhold. Der er publiceret flere epidemiologiske historiske kohorte-studier; prospektive studier og et enkelt randomiseret studie er undervejs. International

Anesthesia Research Society og US Food and Drug Administration har opstartet »SmartTots«, som koordinerer viden og støtter forskning på området.

I denne artikel gives et overblik over de vigtigste dyreeksperimentelle og humane studier om anæstesi-induceret neurotoksicitet, og der fokuseres på udfordringerne for de fremtidige studier.

GENERELLE ANÆSTESIMIDLERS VIRKNINGSMEKANISME

Gammaaminosmørsyre (GABA), den dominerende inhibitoriske neurotransmitter i centralnervesystemet (CNS), binder sig til GABA_A-receptoren på den postsynaptiske membran, hyperpolariserer denne og stabiliserer membranpotentialer. Propofol, inhalationsanæstetika, benzodiazepiner og barbiturater opnår ved agonistisk binding til GABA_A-receptoren en identisk inhibition. Glutamat er den overvejende excitatoriske neurotransmitter og virker på N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptorer. Ketamin og kvælstof-forilte er overvejende NMDA-antagonister og opnår

STATUSARTIKEL

- 1) Anæstesiologisk-intensiv Afdeling V, Odense Universitetshospital
- 2) Anæstesiologisk Afdeling, Juliane-Marie Centret, Rigshospitalet
- 3) Institut for Sundhedstjenesteforskning – Epidemiologi, Syddansk Universitet
- 4) Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital
- 5) Klinisk Institut – Anæstesiologi, Syddansk Universitet