

Testis tümöründe tedavi öncesi infertilite, ne yapmalı?

Dr. Erkan Erkan, Dr. Erdiñ Ünlüer

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

ABSTRACT

Testis tumor, which is a curable type of cancer by efficient methods today, and infertility are entities that has been seen in similar age group and are affected from common developmental and environmental factors. Additionally, treatment modalities for testis tumor have the potential to cause or deteriorate infertility. In this review, the developmental relationship of these two entities and the strategies for preservation and regaining of fertility in regard of testicular cancer treatment are summarized.

ÖZET

Günümüzde etkin yöntemler sayesinde tedavi edilebilir bir kanser türü olan testis tümörü ile infertilite aynı yaş grubunda görülen ve ortak gelişimsel ve çevresel faktörlerden etkilenen durumlardır. Buna ek olarak testis tümörü tedavileri infertiliteye sebep olma veya kötüleştirme potansiyele sahiptir. Bu derlemede, bu iki durumun gelişimsel ilişkisi ve testis kanseri tedavisinin gölgesi altında fertilitenin korunması veya geri kazanılmasına yönelik olarak izlenecek stratejiler özetlenmiştir.

Testis kanseri erkeklerde aile kurma ve üreme işlevinin en yoğun olduğu özellikle 40 yaş altı dönemde en sık görülen kanser türüdür. Amerikan Ulusal Kanser Cemiyetinin bulgularına göre tanı konacak yıllık yeni vaka beklentisi yaklaşık 8250 olup, bunların yaklaşık 370'inin kansere özgü ölümlerle sonuçlanacağı öngörüsü yapılmaktadır (1). Erkekler için hayat boyu testis kanseri riski 1/300, buna bağlı ölüm riski ise 1/5000'dir. Tanı miktarına göre hastalığa bağlı ölüm riskinin belirgin derecede düşük olması, başta 1970'li yıllarda başlayan cisplatin bazlı kemoterapi ajanların kullanımı ile birlikte, radyoterapi ve cerrahi gibi tedavi seçeneklerindeki gelişme ve bunların optimal şekilde harmanlanmasının eserdir. Bu sayede tedavinin bu derecede yüksek olması hastalığın takip sürecinde sağ kalımın yanı sıra fertilitite ve seksüel fonksiyon gibi özellikle bu yaş grubu hastalar için çok önemli olan işlevlerin korunması konusunu popüler ve önemli bir hedef haline getirmiştir. Bununla paralel olarak önemli olan bir nokta, testis kanserinin infertiliteye nasıl etki ettiğinin anlaşılmasıdır. Her iki olgunun gelişim sürecinin aydınlatılması, gelişimsel süreçteki etkileşimlerinin anlaşılmasına bağlıdır. İnfertilite ve testis kanserinin oluşumu gonadal disgenез, kriptomorfi veya karsinoma in situ gibi testiküler matürasyondaki

doğumsal anomalilere bağlı olabilir. Bunların yanı sıra gonadal toksinlerle karşılaşma ve travma, testiküler bütünlüğü bozarak; kan testis bariyeri ve spermatogenezi bozabilir. Bu faktörlerin sonucunda, testis kanseri teşhis edilen bir çok hastada tedavi öncesinde sperm parametrelerinde anormallikler olduğu gözlemlenir. Bunu tersi biçimde, çocuk sahibi olma yaşının yükselmesi ve çocuk sahibi olmada yardımcı üreme tekniklerine (YÜT) başvuranın artması ile esasen infertilite şikayeti ile başvuran kişilerde insidental olarak testis tümörünün bulunması günümüzde giderek artan bir durumdur (2).

Testis tümörü testise yaptığı lokal etkilerin yanı sıra, hipofizo-gonadal aksa ve genel vücut performansına da etki yapar. Bunların bozulmasına ek olarak, psikolojik olarak da kanser tanısı almak seksüel fonksiyon ve infertiliteyi etkileyecektir. Hastalığın kendisine özgü bu etkilerin yanında pelvik radyoterapi, kemoterapi ve retroperitoneal lenf nod disseksiyonu (RPLND) gibi tedavi seçenekleri hastanın fertilitite durumunu daha da kötüleştirebilir. Yine de ilk tanı aşamasında hastanın içinde bulunduğu psikolojik durum göz önüne alınarak, hastaya infertiliteye yönelik olarak önleyici tedaviler ve yaklaşımlar konusunda uyarıda bulunulmalıdır.

Bu derlemedeki amaç; testis kanser ile infertilitenin birlikteliğinin yanı sıra, tedavi seçeneklerinin fertilitite üzerine etkilerini ile fertilitite potansiyelinin devamı veya kazandırılması konusunda alınabilecek önlemlerin özetlenmesidir.

İnfertilite tanısı

İnfertilite 1 yıllık düzenli, korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin sağlanamamasıdır. Toplumda çiftlerin %75'i 6 ay, %90'ı ise 1 yıl sonunda gebeliği sağlayabilmektedir (3). İnfertilitede vakaların %20'si sadece erkeğe bağlı olmakla birlikte buna ek olarak vakaların %40'ında kadınla birlikte erkek faktörü de rol oynar (4). İnfertilitenin değerlendirilmesi öncelikle cinsel hayat, tıbbi geçmiş ve aile

“... çocuk sahibi olma yaşının yükselmesi ve çocuk sahibi olmada yardımcı üreme tekniklerine (YÜT) başvuranın artması ile esasen infertilite şikayeti ile başvuran kişilerde insidental olarak testis tümörünün bulunması günümüzde giderek artan bir durumdur (2).”

Tablo 1. İnfertilite ve tarama amaçlı çalışmalarda testis tümörü insidansı (11-16)

Hasta sayısı	Ortalama yaş	Testis kanseri sayısı (%)	Tanı yöntemi	Değerlendirilme amacı
295	36	9 (3)	Fizik Muayene	İnfertilite
822	39	4 (0,5)	Fizik Muayene	İnfertilite
4819	37	54 (1,1)	Skrotal Ultrasonografi	Genel Tarama
1048	-	5 (0,5)	Skrotal Ultrasonografi	İnfertilite
1372	-	7 (0,5)	Skrotal Ultrasonografi	İnfertilite
3847	32	10 (0,3)	Fizik muayene ve Skrotal Ultrasonografi	İnfertilite

geçmişinin detaylı sorgulanması ile başlar. Potansin yanı sıra cinsel ilişkiye girme sıklığı ve zamanlaması önemlidir. Tıbbi geçmişin detaylı sorgulanması ise doğumsal anomaliler, kriptoorşidi, inguinal veya retroperitoneal cerrahi, radyasyon veya toksinlere maruz kalma, enfeksiyon, alınan tıbbi tedaviler ve daha önce sağlanmış gebelikler konusunda önemli ipuçları verecektir. Aile hikayesi ise kistik fibrozis vb. genetik geçişli hastalıkları aydınlatılabilir. Fizik muayenede ise öncelikle hormonal durumun yanı sıra testis ve inguinokrotal anatomi incelenmelidir. Testisin hacim, konturlarının düzenliliği ve tonusu önemlidir. Tanısal laboratuvar çalışmalarında öncelikle semen analizi, ardından da klinik ve semen parametrelerine bağlı olarak Follikül Uyarıcı Hormon (FSH), Lüteizan Hormon (LH), , testosteron, ve prolaktini içeren hormonal çalışma yapılır. Son olarak da rutin öneri kapsamında olmasa da günümüzde kolay ulaşılabilir ve ucuz olması ile ultrasonografik görüntüleme yapılmaktadır. Testis kanseri tanısı konmuş hastada bu çalışmalar tamamlandıktan hastalığa ve infertiliteye yönelik olarak doğru tanı ve durum tespiti ile birlikte, en uygun tedavi seçenekleri konusunda bir karar varılabilir.

İnfertilite ve testis kanseri ilişkisi

Teorik açıdan testiküler fonksiyonu bozan herhangi bir olay infertilite ve testis tümörü oluşumuna yol açabilir. Testis tümörlü hastalarda semen parametrelerinde azalma olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Carroll ve arkalarının testis tümörlü hasta grubunun %66'sında orşiyektomi öncesi sperm parametrelerinin en az birinde bozukluk olduğunu göstermiştir (5). Danimarka'da 1963-1995 arasında semen analizi ile değerlendirilmiş 32442 erkeği kapsayan toplumsal çalışma bu ilişki açıkça görülür. Bu çalışmada anormal semen parametrelerine sahip erkeklerin genel Danimarka popülasyonuna göre testis kanserine yakalanma riskinin 1,6 kat daha

fazla olduğu saptanmıştır. Her bir sperm parametresinin (sayı, morfoloji ve hareketlilik) bireysel olarak bu risk artışı ile ilişkili olması bu çalışmanın bir diğer dikkat çekici yönüdür (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde 3000 anormal semen analizi olan ve infertil erkeği içeren bir çalışmada ise testis kanser riskinde 20 kat artış görülmüştür (7). Yıllar boyunca infertilite nedeni ile değerlendirilen çeşitli hasta gruplarında genel toplum ortalamasının üzerinde testis kanserine rastlanmıştır (7-12) (Tablo 1). Popülasyon incelemesine dayanan bu çalışmaların yanında histopatolojik bulgular da bu ilişkiyi destekler niteliktedir. Metastatik lenfadenopatileri olan testis kanserli hastaların testis dokularında fibrozis, spermatogenezde azalma, interstisyel ödem, Sertoli cell only durumu ve Leydig hücre hiperplazisi gibi anormal bulgulara rastlanmıştır (13). Bu hastaların geriye dönük incelemelerinde ise bariz bir infertilite hikayesi görülür. Bu bulgular, tümör oluşumu ve sperm kalitesindeki düşüklükte ortak bir sebebin varlığını destekler. Bu ortak potansiyel sebeplerin incelenmesi , infertilite-testis kanseri ilişkisinin anlaşılabilmesi için gereklidir.

“Kriptoorşidi ve tümör gelişimi arasındaki ilişki ilk kez 1851’de Le Comete tarafından gündeme getirilmiştir. İlerleyen dönemlerde popülasyon temelli çalışmalarla bu ilişki onanmış ve kriptoorşidik testislerde testis kanseri riskinin 3-14 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (15-17).”

Anormal testis gelişimi

Fötal gelişimin 6. haftasının sonunda erkek ve dişi embriyo yönünde değişim ve bunu takiben testiküler gelişim kromozomal bütünlük ve normal hormonal fonksiyon etkisi altında başlar. Kriptoorşidi vb. testiküler olgunlaşmadaki anormallikler sıklıkla infertilite ve tümör oluşumuyla ilişkilidir. Kriptoorşidik testis normal germ hücre morfolojisi ile birlikte değişik oranlarda gonadal disgenез özellikleri gösterir. Konum itibarıyla da suprafizyolojik oranda sıcaklığa maruzdur. Yaklaşık 3 yaşından itibaren kriptoorşidik testiste spermatogonyal ve Sertoli bozuklukları görülmeye başlar. Bu anormal gelişim süreci ile fibrozis, bazal membran dejenerasyonu ile miyelin ve lipid birikimi başlar (14). Kriptoorşidi ve tümör gelişimi arasındaki ilişki ilk kez 1851’de Le Comete tarafından gündeme getirilmiştir. İlerleyen dönemlerde popülasyon temelli çalışmalarla bu ilişki onanmış ve kriptoorşidik testislerde testis kanseri riskinin 3-14 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (15-17). Kriptoorşidinin infertilite yönündeki olumsuz etkileri de belirgindir. Bu patolojinin bir değişik varyantı olan retraktil testis olgusunda da benzer şekilde tam kriptoorşidideki kadar olmasa da semen parametrelerinde bozukluk olduğu belirlenmiştir (18). Bozulmuş spermatogenez, kriptoorşidi ve germ hücre tümörü anormal testiküler gelişim spektrumunun parçalarıdır ve bu ortak gelişimsel süreç nedeni ile birbirleri ile ilişkilidir. Andersson ve Skakkebaek bu gelişimsel bozukluk spektrumunun tamamını testiküler disgenез sendromu olarak adlandırmışlardır (19). Bu hipotez, kriptoorşidi, hipospadias, spermatogenezdeki bozukluk ve testis kanserinin; ,çevresel veya genetik, ortak bir sebebe bağlı olduğunu öne sürmektedir. Testis tümörlü 218 hastanın karşı testisinde yapılan biyopsilerde; %8,7 oranında karsinoma in situ,%4,6 immatür seminifer tübül oluşumu ve %13,8 oranında Sertoli cell only durumu saptanmış ve toplamda testis tümörlü hastaların karşı testisinde %25,2’lik bir oranda testiküler disgenез bulguları görülmüştür (20).

Gebelik esnasında suprafizyolojik düzeyde östrojene maruziyet erkek genital anomalilerinin olası bir sebebidir. Gerek deneysel hayvan çalışmaları gerek de insanlarda yapılan vaka kontrol çalışmaları bu vakalarda artmış testiküler kanser riskini işaret etmiştir (21,22). Sonuç olarak testis kanseri ve infertilite gelişimi bir çok faktöre ve gelişim sürecindeki seri değişimlere bağlıdır. Ortak gibi görünen bir sebep olasılığının yanı sıra tümöral dokunun yaratabileceği lokal veya sistemik etkilere de bağlı olarak da infertilite öne çıkabilir.

“...Donohue ve ark. sinir koruyucu RPLND yaptıkları evre 1 SDGHT’li hastaların %76 oranında gebeliği sağlayabildiklerini bildirmiştir (35). RPLND uygulanan hastalarda antegrad ejakülasyonun varlığı cerrahi öncesi kitle boyutlarına da bağlıdır.”

Kanserin sistemik etkileri

Kanser vücutta metabolik değişim, hormonal bozukluk ve termodinamik değişimler ile bozukluk yaratabilir. Bunlar tümörün kendisi ile birlikte interlökin ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinler üzerinden olabilir. Testis tümörü ile benzer şekilde, aynı yaş grubunda nispeten sık görülen Hodgkin lenfomada sistemik etkilere bağlı olarak semen parametrelerinde bozulma görülür. Hodgkin lenfomalı bir hasta grubunda yapılan bir çalışmada tedavi öncesi hastaların %70’inde semen parametrelerinde bozukluk, %8’inde ise azospermi olduğu gözlenmiş ve spermatogenezdeki bu bozukluğun akut faz reaksiyonları ve ileri klinik evre ile paralel olarak arttığı vurgulanmıştır (23).

Tümörün lokal etkileri

Tümör sistemik etkisinin yanı sıra lokal olarak da testis yapı ve işlevinde bozulma yapar. Tümörün hacmi arttıkça, yapacağı lokal etki ve semen kalitesindeki bozulma artacaktır (24). Bu, kan-testis bariyerindeki bozulmaya bağlı olabilir. Bu bariyerdeki bozukluk infertilitenin olası bir otoimmün sebebi olarak var sayılan antisperm antikorların oluşuma öncelik edebilir. Normal fertil erkeklerde %5-8 oranında görülen antisperm antikorlar, yapılan çalışmalarda testis tümörlü hastalarda %18-73 arasında oranında rapor edilmiştir (25-27). Testis tümörlerinde özellikle seminomlarda lenfositik infiltrasyon görülür ve buna bağlı enflamasyonun yarattığı reaktif oksijen türlerindeki artış tümörün infertilite etkisini artırmada sitotoksitesite açısından önemlidir. Yine testis tümörünün lokal etkisini gösteren çalışmalarda tümöre yakın testis dokusunda bozukluğun daha belirgin olduğu ve benign lezyonların yarattığı hasara göre daha ileri düzeyde olduğu gözlenmiştir (28). Bu bulguları destekler şekilde seçilmiş

hasta gruplarında radikal orşiyektomi sonrası semen parametrelerinde artış olduğu, bu şekilde tedavi edilmiş ve aktif takibe alınan Evre 1 Seminom Dışı Germ Hücre Tümörlü (SDGHT) hasta grubunda sperm konsantrasyonunun ameliyattan bir yıl sonra 26 milyon/cc’den 39 milyon/cc’ye yükseldiği görülmüştür (29).

Hormonal etki

Normal spermatogenez fizyolojik sirkadyen bir hormonal dengeye bağlıdır. Germ hücreli tümörlerde hormonal aktivite ile beta-human korionik gonadotropin (β -HCG) ve alfa-fetoprotein (AFP) artışı görülür. Seminomlu hastalarda β -HCG artışına paralel olarak karşı testiste spermatogenezin azaldığı gözlenmiştir (30). Benzer şekilde β -HCG artışının intratestiküler östradiol artışı üzerinden spermatogenezini bozduğu, SDGHT’li hastalarda ise artmış AFP’nin semen parametrelerinde bozulma ile paralel olduğu ve bu hastaların %33’ünde infertilitenin önemli bir prognostik kriteri olarak FSH’nin yüksek olduğu belirtilmiştir (31-32). Kanseri hastalardaki hormonal bozukluğun bir diğer olası sebebi ise hipofiz-gonadal aksdaki bozukluktur. Yine de normal infertilite olgularındaki gibi tedavi öncesi FSH seviyesinin tedavi sonrası fertilitiyi öngörmeye prognostik faktör olarak görülebilir (33).

Kanser tedavisi ve fertilitate

Testis tümörünün fertilitate üzerine etkisi ve dolayısıyla radikal orşiyektomi seçeneği ile fertilitate üzerinde görülen olumlu değişim daha önce belirtilmişti. Erken evredeki hastalarda görülen bu olumlu etkiye rağmen, evre arttıkça daha kompleks tedaviler gerekir. Tedaviler kompleks hale geldikçe ve kemoterapi doz ile kür sayıları arttıkça morbidite ve dolayısıyla infertilite ihtimali de artar. Aktif izlem, RPLND, radyoterapi ve kemoterapi şeklindeki tedavi seçeneklerinin kendine has avantaj, dezavantaj ve morbiditeleri vardır. Dolayısıyla hastanın klinik durumuna paralel olarak seçilecek bu tedaviler seksüel fonksiyon ve fertilitate üzerine farklı şekilde etki gösterecektir. Bu durumun tedavi öncesi bilinmesi ve hastaya anlatılması; hastanın beklentileriyle beraber fertilitenin sağlanması ve restorasyonu için yapılacak girişimlerin yönünü belirleyecektir.

Aktif izlem

Evre 1 hastalarda uygulanabilecek bu tedavi seçeneği hastayı RPLND sonrası oluşabilecek ejakulatuar bozukluklar ve kemoterapinin gonadotoksik etkilerden uzak tut-

makla birlikte %15 dolayındaki nüks nedeni ile sıkı takip gerektirir. Aktif izlem sırasında nüks gösteren ve kemoterapiye ihtiyaç duyulan hastalar yapılan ilk tedavi sırasında RPLND yapılan hastalara göre daha yüksek infertilite ihtimali ile karşı karşıya kalabilir. Bununla birlikte, aktif izlem altında nüks görülmeyen hastalarda semen parametrelerinin tedavi öncesine göre düşüş göstermeyip hatta orşiyektomi sonrası 4-12 aylık süreçte arttığı görülmüştür (29).

RPLND

Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunun en önemli ama öngörülebilir yan etkisi, ejakülasyon bozukluğuna bağlı olarak oluşabilecek infertilitedir. Bunun sebebi cerrahi sırasında özellikle aort bifürkasyonu seviyesindeki post-ganglionik sempatik sinirlerin disseke edilmesi veya etkilenmesidir. Zira bu sinirler birleşerek hipogastrik pleksusu oluşturur ve seksüel aktivitenin önemli bir etabı olan ejakülasyonun sempatik sinirler üzerinden kontrolünü ve antegrad ejakülasyon sağlar. Vaz deferens ampullası, seminal veziküller, periüretal bezler, internal sfinkter, bulboüretal ve periüretal kaslar bu sinirlerden innerve edilir. Bu sinirlerin çeşitli düzeylerde etkilenmesi retrograd veya anejakülasyona yol açabilir. RPLND ve derecesi retroperitoneal hastalığın varlığı ve yayılım miktarına bağlıdır. Tek taraflı sinir koruyucu RPLND en iyi postoperatif sonuçları veren tekniktir.

Bu sinirlerin çift taraflı lenf nod diseksiyonu sırasında zarara görmesiyle %86 oranında retrograd ejakülasyon meydana gelir. Jacobsen ve ark. kemoterapi sonrası uygulanan RPLND tekniği ardından antegrad ejakülasyonun varlığını araştırmışlar ve modifiye bilateral RPLND uygulananlarda bu oranı %11, sinir koruyucu cerrahi uygulananlarda ise %89 olarak bulurken, modifiye bilateral RPLND grubunda daha belirgin olmak üzere semen hacminde de azalma olduğu tespit etmişler (34). Yine Donohue ve ark. sinir koruyucu RPLND yaptıkları evre 1 SDGHT’li hastaların %76 oranında gebeliği sağlayabildiklerini bildirmiştir (35). RPLND uygulanan hastalarda antegrad ejakülasyonun varlığı cerrahi öncesi kitle boyutlarına da bağlıdır. Sinir koruyucu RPLND yapılabilen hastalar arasında yapılan değerlendirmede büyük kitlesi olanlarda (5 cm ve üzeri) %44, büyük olmayanlarda ise %100 oranda antegrad ejakülasyon tespit edilmiştir (35). Sonuç olarak, cerrahi teknikteki gelişim ve beceri artışı ejakülasyonun korunmasını sağlamakta ve RPLND’ye bağlı infertilite riskini anlamlı düzeyde azaltmaktadır.

Radyoterapi

Radyoterapi testis kanseri tedavisinde özellikle evre I seminomda %100'lere varan başarıyla etkin bir tedavi yöntemi olarak uzun süredir kullanılmaktadır (37). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada testis tümörünün 1973-1998 tarihleri arasında % 44 arttığı ve bunların içinde de en fazla artışın %64 ile seminomlarda olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle testis tümörlü hastalarda radyoterapi seçeneğinin artacağı öngörülmektedir (38). Leydig hücreleri germ hücrelerine oranla radyoterapiden daha az oranda etkilenmekle beraber, normal testis dokusu gösterdiği yüksek mitotik ve metabolik aktivite nedeni ile tümör dokusu kadar radyasyona duyarlıdır (39). Rowley'in çalışmasında tek doz radyoterapi alınması sonrasında bile germ hücrelerinin etkilendiği gösterilmiştir. En immatür hücreler olan spermatogonyalar 10 cGy dozda dahi etkilenirken, spermatogenezin daha ileri safhalarında ortaya çıkan spermatozoid ve spermatozoalar daha yüksek dozlardan etkilenmektedirler (40). Uygulanan kümülatif radyoterapinin dozu arttıkça semen parametrelerindeki düzelme süresi uzamakta; 1 Gy'den az doz alındığında radyoterapi öncesi spermiyogram değerlerine 9-18 ayda ulaşırlarken, 2-3 Gy ile bu süre 30 ayı, 4-6 Gy arasındaki dozlarda ise bu süre 6 yılı bulabilmektedir. Altı Gy'in üstündeki radyoterapi dozlarında ise azospermi kalıcı olabilmektedir (40). Diğer çalışmaların da gösterdiği üzere radyoterapi sonrası spermiyogramdaki düzelme oranı alınan doz ve süreyle ters orantılıdır (41-43). Radyasyon dozuna bağlı testis hasarı atılmış FSH düzeyleri ile de desteklenmekte olup, bu artış tedavi sonrası 2 yıl boyunca takiplerde izlenmiş ve semen parametreleri ile ters ilişki göstermiştir (43). Pelvik ve aortik radyoterapi alan hastalarda semen parametrelerinde ilk yıl içinde düşüş görülmekle birlikte 2. yıldan itibaren tedrici olarak düzelme başlar (44). Yapılan uzun takipli bir çalışmada ise aynı tarafa pelvik ve paraaortik 2600-2700 cGy radyoterapi uygulanan Evre1 ve 2a seminomlu hastalarda uygulanan doz ile semen parametrelerindeki bozulma arasında ilişki olmadığı ve hastaların %56'sının normal sperm konsantrasyonuna sahip olduğu bildirilmiştir (45). İnfradiyafragmatik radyoterapi alan hastalarda semende geçici bir bozulma olmakla birlikte takiplerde düzelme görülebilir. Yine de radyoterapi sırasında testisin korunması olası hasarı azaltacaktır.

Kemoterapi

Günümüzdeki kemoterapi rejimleri testis kanserinde sağ kalımı belirgin şekilde artırmıştır. Bu etkinlik bir taraftan memnuniyet

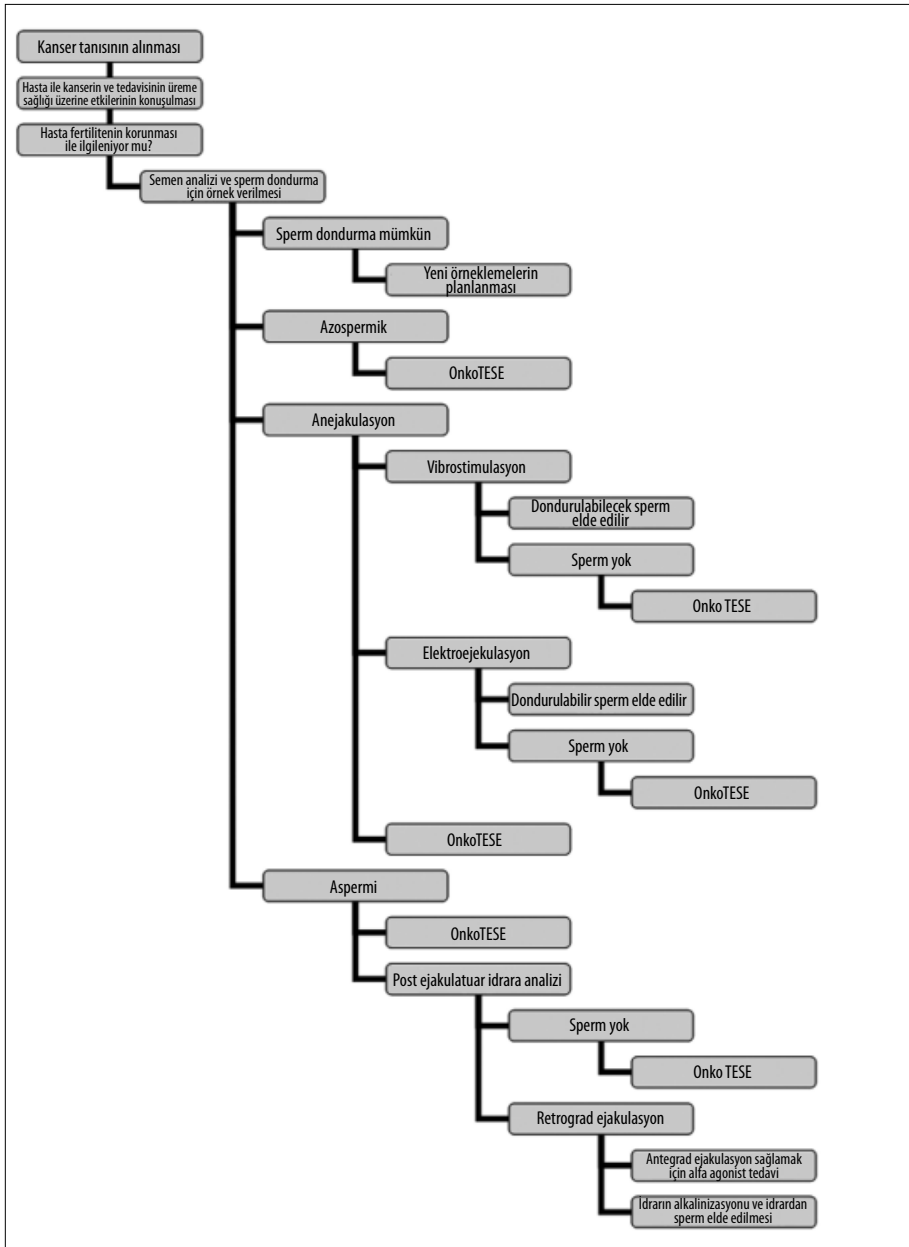
sağlarken diğer taraftan dikkatleri bunların yan etkilerine çekmektedir. Sistemik kemoteröpatik ajanlar hızlı bölünme geçiren hücrelere etki gösterdiğinden, spermatogenezde bozulma sık görülür. Kemoterapiye bağlı oligospermi veya azospermi sadece germ hücreli testis tümörlerinde değil hematolojik ve solid organ malignitelerde de tedavinin de olası bir yan etkisidir. Bu yan etki germ hücreli testis tümörlerinde daha belirgindir. Tedavi dozu ve kür sayısı tedavi sonrası fertilité durumu üzerine direkt etki gösterir (46). Çalışmalarda akut sisplatin alımının germ hücre apopitozunu hızlandırdığı ve uzun dönemde seminifer epiteli etkilediği rapor edilmiştir (47-49). Sisplatin sonrası olan spermatogenez hasarı doz bağımlıdır ve uzun etkili olabilmektedir. Bu çalışmalarda, düşük doz sisplatinin sadece spermatogoniumları, yüksek doz sisplatinin ise spermatogenezin tüm basamaklarını etkilediği gösterilmiştir (50). Farelere 7 - 9 mg/kg intravenöz sisplatin verilmesi sonrası 1 haftada testosteron seviyesinin düştüğü ancak LH ve FSH düzeylerinin bundan etkilenmediği gösterilmiştir (51). Bunun yanında sisplatin yüksek doz verildiğinde kan testis bariyerinin bozulmasına neden olabilmektedir. Sonucu olarak sisplatin uzun süreli azospermi ve testiste atrofi yapma yeteneğine sahiptir. Testis üzerindeki etkisini germ, Sertoli ve Leydig hücrelerinin her üçü üzerinden de yapabilmektedir (51). Brennemann ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 283 testis tümörlü hasta en az 2 kür sisplatin içeren farklı kemoterapi protokolleri aldıktan sonra gonadotoksik etkiler açısından değerlendirilmiştir ve PVB (Sisplatin-Vinblastin-Bleomisin); Sisplatin-Vinblastin-

Bleomisin-İfosfamid); BEP (Sisplatin-Etoposide-Bleomisin) ve Sisplatin-Vinblastin-İfosfamid-Etoposide-Bleomisin kemoterapileri karşılaştırılmış ve fark bulunamamıştır (52). Bleomisin, etoposid ve sisplatin (BEP) içeren rejimler adjuvan olarak SDGHT'lerde ve metastatik seminomlarda kullanılmaktadır. Bu tedavinin uygulandığı sıçanlarda testis ve epididimi kütlelerinin azalması ve semen parametrelerinde bozulmanın yanı sıra, diğer bir çalışmada LH reseptör sayısındaki azalma ile birlikte serum ve intratestiküler testosteronda azalma olduğu saptanmıştır (53,54). İnsan çalışmalarında ise serum LH, FSH ve testosteronda değişim görülmektedir. Almanya kaynaklı bir çalışmada sisplatin bazlı kemoterapi sonrası hastaların %89'unda FSH 12. ayda yükselmiş ve hastaların %64,3'ünde bu artış tedavi sonrası 8. yılda yüksek olarak takip edilmiştir (52). Bu, kemoterapinin Sertoli hücreler üzerinde uzun süreli hasarını ortaya koymaktadır.

Yine benzer çalışmalarda LH seviyesinde artış, semen parametrelerinde azospermi düzeyinde düşüş görülmektedir (55). Petersen ve ark'larının konvansiyonel ve yüksek doz BEP tedavilerini karşılaştırdığı çalışmada azospermi oranları sırasıyla %19 ve %47 olarak bulunmuştu (56). Semen analizindeki bu anormallikler her zaman kalıcı değildir, endokrin ve spermatogenez fonksiyonların normale dönüş potansiyeli yine de mevcuttur. Bunu destekler biçimde kemoterapi sonrası 2 ve 5 yıllık takiplerde %22 ve %58 oranında sperm sayımında düzelme saptanmıştır. Tedavi öncesi yüksek sperm sayımı ve sisplatin yerine karboplatin kullanımının bu düzelme ile ilişkili olduğu bulunmuştur (57). Sonuç olarak germ hücreli tümörlere yönelik yapılan kemoterapi hem Sertoli hem de Leydig hücre fonksiyonlarına olumsuz etki gösterir ve spermatogenez kalıcı olarak bozma potansiyeli vardır. Yine de düzelme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Fakat yüksek FSH değerine sahip, yüksek doz sisplatinli tedavi alan ve tedavi öncesi düşük sperm sayımları olan hastalar uzun süreli veya kalıcı infertilite açısından daha yüksek risk altındadır.

Fertilitenin korunması ve yeniden kazanılması

Günümüzde testis tümörlü hastalar fertilitenin ve babalık potansiyelinin korunması için çeşitli seçenekler mevcuttur. Sperm dondurulması, yardımcı üreme tekniklerindeki ilerlemeler ve testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) testis kanseri ve tedavilerine bağlı olarak gebelik sağlama şansı azalan erkeklere baba olma şansı tanımaktadır. Hastalığın aktif tedavisi öncesi ve devamında yapılabilecek bu hamlelerin yanı sıra Schrader (58) ve sonrasında Binsaleh ve ark. (59) tarafından uygulanan "radikal orşiektomi sırasında aynı testisten Mikroskopik Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (mikro-TESE) işlemi uygulaması" hastaya daha sonra ek bir morbidite getirmeme avantajı ile popülerlik kazanabilir. Günümüzde spontan gebelik sağlayamayan ve çoğunluğu oligo azospermik olan hasta grubunda artık iki yöntem popüler hale gelmiştir: Tedavi öncesi sperm dondurulması ve Onko-TESE. Sitotoksik kemoterapi sonrasında uygulanacak TESE'nin negatif yönü tedavi sonrası hastanın fertilité durumu net olarak öngörülemediğinden olası spontan düzelme ve çocuk sahibi olma durumlarında işlemin fazladan bir işlem haline dönüşme ihtimalidir. TESE işleminin diğer uygulanabileceği hasta grubu da önceden testis kanseri nedeniyle testisi alınmış ve karşı testiste tümör şüphesi ile biyopsi alınacak olgulardır. Chan



Şekil 1. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Erkek Kanser Hastaları için fertilitite koruma algoritmi

ve arkadaşları bu şekilde 14 hastadan 6 tanesinde başarılı olduklarını bildirmişlerdir (60). Yine de kemoterapi almış hastalarda in vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik enjeksiyon (ICSI) ile sağlanan fertilizasyon ve gebelik oranları almamış hasta grubuna göre daha düşüktür (61). Bu durumda kemoterapi planlanan her hastaya imkanı varsa sperm dondurulması önerilmelidir. Bu konudaki hastaların genel eğiliminin belirlendiği, YÜT'e yönlendirilen 67 çifti içeren retrospektif bir çalışmada hastaların %82'si tedavi öncesi sperm dondurmuş ve %58'i YÜT sırasında bunları kullanma durumunda kalmıştır. Toplamda 151 YÜT siklusu uygulanarak; 55 intra uterin inseminasyon (IUI), 82 ICSI ve 82 ICSI-dondurulmuş embriyo replasmanı sonucunda sırasıyla %11,1 %30,5 %21 oranında doğum sağlanmıştır

(62). Kemoterapi öncesi dondurulmuş sperm kullanıldığı diğer bir çalışmada ise IUI ile %7, IVF ile %23 ve ICSI ile %37 olmak üzere toplamda %18,3'lük gebelik başarısı sağlamıştır (63). Kemoterapi sonrası azospermik olan hastalarda TESE'nin başarısı ise değişkendir. Her ne kadar bu hastaların testis histolojisi Sertoli cell only durumu ve hipospermatogenez gösterse de az sayı da olgulu bazı çalışmalarda %41-45 oranlarında sperm varlığı, ve %22 canlı doğum oranı bildirilmiştir (60-64). Fertilitenin sağlanması için YÜT'ün kullanılması, azospermi veya anejakülasyonu olan hastalar önemli bir seçenektir. Bu seçeneğin kullanılabilmesi adına tedavi öncesi sperm dondurulması dondurma işlemi hastalara vurgulanmalıdır. Genel olarak sitotoksik kemoteröpatikler veya infertiliteyi etkileyebilecek tedavi

yöntemleri ile tedavi edilen tüm onkoloji hastalarının ortak sorunu olması sebebiyle "American Society of Clinical Oncology" (ASCO) 2006'da erkek kanser hastalarına yönelik olarak bir fertilitite koruma algoritmi yayınlamıştır. Bu algoritimde yine sperm dondurmanın önemi vurgulanmış ve başarısız olguların önemli kısmında nihai nokta olarak onko-TESE işaret edilmiştir (Şekil 1).

Teratojenik potansiyel

Günümüzdeki kanser kemoteröpatiklerinin ulaştığı başarı ve sağ kalımdaki artış yeni soruları gündeme sokmuştur. Malin testiküler disgenез ve potansiyel gonadotoksik tedavilerden sonraki sağ kalımda, doğacak çocuktaki olası doğumsal anomaliler ciddi araştırma konusudur. Sperm bütünlüğüne yönelik çalışmalarda radyoterapi öncesi ve erken dönemde DNA fragmantasyon indeksi artış olmamasına rağmen 2 yıl sonra fragmantasyon indeksinin kontrollere göre artmış olduğu gözlenmiştir. Kemoterapide ise böyle bir etki görülmemiştir (65). Klinik açıdan bazı retrospektif bildirimli çalışmalarda, erkeğin kemoteröpatik aldığı çiftlerde gebeliğin sonlanması veya doğumsal anomali riskinde artış olmadığı bildirilmiştir (66), Spermon ve ark.'nın, 17 yıllık süreçte germ hücreli testis tümörü nedeni ile tedavi alan 305 hastaya yolladığı ankete geri bildirim yapan 226 hastada, tanıdan 1 yıl önce %66 olan konsepsiyon oranının tedavi sonrası %43 olduğu, doğumsal anomali oranının ise her iki dönemde de eşit şekilde %4 olarak gerçekleştiği bilgisi elde edilmiştir (67). Bu, tedavi öncesi sperm dondurmanın önemini vurgulamaktadır. Bunun yanında her ne kadar bariz bir teratojenik etki kanıtı olmasa da çocuk sahibi olma girişiminin tedavinin bitiminden 12-18 ay sonrasına ertelenmesi olası fetal anomalilerin önlenmesi açısından bir önem taşıyabilir.

"Bunun yanında her ne kadar bariz bir teratojenik etki kanıtı olmasa da çocuk sahibi olma girişiminin tedavinin bitiminden 12-18 ay sonrasına ertelenmesi olası fetal anomalilerin önlenmesi açısından bir önem taşıyabilir."

Sonuç

Testis tümörü sıklığının ve bu hastalığa bağlı sağ kalım oranlarının giderek artması hayat kalitesi ve infertilite kavramlarının önemini artıracaktır. Cerrahi teknikteki mükemmelleşme sayesinde RPLND sonrası ejakülasyon bozuklukları azalmıştır. Kemo-

terapi ve radyoterapi seçenekleri ise yüksek başarılarına rağmen, alınan doz ve kür sayısı ile doğru orantılı olarak testis kanserli olgularda önde infertilite sebebi olmaya devam etmektedir. Sperm dondurma işlemleri kanser tedavisi öncesi tüm hastalara önerilirken, seçilmiş olgularda sitotoksik tedavi öncesi onko-TESE önemli bir seçenek-

tir. Tanı konduktan sonra takip eden süreçte hastalığın seyri, tedavi seçeneklerinin tıbbi açıdan kar-zarar dengesi; hasta beklentileri ve sosyal konumu ile eşleştirilmeli ve onkolojik tedavi prensiplerinden ödün vermeden hasta beklentilerinin de göz önüne alındığı optimal tedavi seçeneği tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures July 20, 2006.
2. Tal R, Holland R, Belenky A, et al. Incidental testicular tumors in infertile men. *Fertil Steril* 2004;82(2): 469-71.
3. Spira A. Epidemiology of human reproduction. *Hum Reprod* 1986;1:111-5.
4. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991;56:192-3.
5. Carroll PR, Whitmore WR Jr, Herr HW, et al. Endocrine and exocrine profiles of men with testicular tumors before orchiectomy. *J Urol* 1987;137(3): 420-3.
6. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ* 2000;321:789-92.
7. Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol* 2005;174(5):1819-22.
8. Costabile RA, Spevak M. Characterization of patients presenting with male factor infertility in an equal access, no cost medical system. *Urology* 2001; 58:1021-1024.
9. Pasqualotto FF, Pasqualotto EB, Sobreiro BP, et al. Clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation in a university hospital. *Urol Int* 2006; 76:122-125.
10. 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; 175:1703-1706.
11. Behre HM, Kliesch S, Schadel F, Nieschlag E. Clinical relevance of scrotal and transrectal ultrasonography in andrological patients. *Int J Androl* 1995; 18 (Suppl 2):27-31.
12. Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM, et al. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J Urol* 1999; 162:1618-1620.
13. Carroll PR, Whitmore WF Jr, Richardson M, et al. Testicular failure in patients with extragonadal germ cell tumors. *Cancer* 1987;60(1):108-13.
14. Mengel W, Wronecki K, Schroeder J, et al. Histopathology of the cryptorchid testis. *Urol Clin North Am* 1982;9:331-8.
15. Henderson BE, Benton B, Jing J, et al. Risk factors for cancer of the testis in young men. *Int J Cancer* 1979;23(5):598-602.
16. Schottenfeld D, Warshauer ME, Sherlock S. The epidemiology of testicular cancer in young adults. *Am J Epidemiol* 1980;112(2):232-46.
17. Farrer JH, Walker AH, Rajfer J. Management of the postpubertal cryptorchid testis: a statistical review. *J Urol* 1985;134:1071-6.
18. Caroppo E, Niederberger C, Elhanbly S, et al. Effect of cryptorchidism and retractile testes on male factor infertility: a multicenter, retrospective, chart review. *Fertil Steril* 2005;83:1581-4.
19. Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, et al. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disruptors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20(1):77-90.
20. Høi-Hansen CE, Holm M, Rajpert-De Meyts E. Histological evidence of testicular dysgenesis in contra lateral biopsies from 218 patients with testicular germ cell cancer. *J Pathol* 2003;200(3): 370-4.
21. Walker AH, Bernstein L, Warren DW, et al. The effect of in utero ethinyl oestradiol exposure on the risk of cytorchid testis and testicular teratoma in mice. *Br J Cancer* 1990;62(4):599-602.
22. Depue RH, Pike MC, Henderson BE. Estrogen exposure during gestation and risk of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1983;71(6):1151-5.
23. Rueffer U, Breuer K, Josting A, et al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol* 2001;12(9):1307-11.
24. Agarwal A, Tolentino MV Jr, Sidhu RS, et al. Effect of cryopreservation on semen quality in patients with testicular cancer. *Urology* 1995;46(3): 382-9.
25. Hobarth K, Klingler HC, Maier U, et al. Incidence of antisperm antibodies in patients with carcinoma of the testis and subfertile men with normogonadotropic oligoasthenoatozoospermia. *Urol Int* 1994;52(3):162-5.
26. Guazzieri S, Lembo A, Ferro G, et al. Sperm antibodies an infertility in patients with testicular cancer. *Urology* 1985;26(2):139-42.
27. Foster RS, Rubin LR, McNulty A, et al. Detection of antisperm-antibodies in patients with primary testicular cancer. *Int J Androl* 1991;14(3): 179-85.
28. Ho GT, Gardner H, Mostofi K, et al. The effect of testicular nongerm cell tumors on local spermatogenesis. *Fertil Steril* 1994;62(1):162-6.
29. Jacobsen KD, Theodorsen L, Fossa SD. Spermatogenesis after unilateral orchiectomy for testicular cancer in patients following surveillance policy. *J Urol* 2001;165(1):93-6.
30. Hayashi T, Arai G, Hyochi N, et al. Suppression of spermatogenesis in ipsilateral and contra lateral testicular tissues in patients with seminoma by human chorionic gonadotropin beta subunit. *Urology* 2001;58(2):251-7.
31. Morrish DW, Venner PM, Siy O, et al. Mechanisms of endocrine dysfunction in patients with testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(5):412-8.
32. Fossa SD, Theodorsen L, Norman N, et al. Recovery of impaired pretreatment spermatogenesis in testicular cancer. *Fertil Steril* 1990;54(3):493-6.
33. Brennemann W, Stoffel-Wagner B, Wichers M, et al. Pretreatment follicle-stimulating hormone: a prognostic serum marker of spermatogenesis status in patients treated for germ cell cancer. *J Urol* 1998; 159(6):1942-6.
34. Jacobsen KD, Ous S, Waehre H, et al. Ejaculation in testicular cancer patients after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Br J Cancer* 1999; 80(1-2): 249-255.
35. Foster RS, McNulty A, Rubin LR, et al. The fertility of patients with clinical stage 1 testis cancer managed by nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1994;152(4):1150-1.
36. Jewett MA, Kong YS, Goldberg SD, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumor with nerve sparing for ejaculation. *J Urol* 1988; 139(6): 1220-1224.
37. Mirimanoff RO. Radiotherapy of testicular seminoma: changes over the past 10 years. *Cancer Radiother* 2003; 7 Suppl 1: 70-77.
38. McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ, et al. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. *Cancer* 2003; 97(1): 63-70.
39. Jacobsen KD, Olsen DR, Fossa K, et al. External beam abdominal radiotherapy in patients with seminoma stage I: field type, testicular dose, and spermatogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(1): 95-102.
40. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA et al. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974; 59(3): 665-678.
41. Centola GM, Keller JW, Henzler M. et al. Effect of low-dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma. *J Androl* 1994; 15(6): 608-613.
42. Hahn EW, Feingold SM, Nisce L. Aspermia and recovery of spermatogenesis in cancer patients following incidental gonadal irradiation during treatment: a progress report. *Radiology* 1976; 119(1): 223-225.
43. Kinsella TJ, Trivette G, Rowland J, et al. Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989; 7(6): 718-724.
44. Fossa SD, Abyholm T, Normann N, et al. Posttreatment fertility in patients with testicular cancer. III. Influence of radiotherapy in seminoma patients. *Br J Urol* 1986;58(3):315-9.
45. Nalesnik JG, Sabanegh ES, Eng TY, et al. Fertility in men after treatment for stage 1 and 2a seminoma. *Am J Clin Oncol* 2004;27(6):584-8.
46. Bahadır G, Ozturk O, Muneer A, et al. Semen quality before and after gonadotoxic treatment. *Hum Reprod* 2005;20(3):774-81.
47. Barry MA, Behnke CA, Eastman A. Activation of programmed cell death (apoptosis) by cisplatin, other anticancer drugs, toxins and hyperthermia. *Biochem Pharmacol* 1990; 40(10): 2353-2362.
48. Burger H, Nooter K, Boersma AW, et al. Lack of correlation between cisplatin-induced apoptosis, p53 status and expression of Bcl-2 family proteins in testicular germ cell tumour cell lines. *Int J Cancer* 1997; 73(4): 592-599

49. Huddart RA, Titley J, Robertson D, et al. Programmed cell death in response to chemotherapeutic agents in human germ cell tumour lines. *Eur J Cancer* 1995; 31A(5): 739-746.
50. Boekelheide K. Mechanisms of toxic damage to spermatogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; (34): 6-8 51) Maines MD, Sluss PM, Iscan M. cis-platinummediated decrease in serum testosterone is associated with depression of luteinizing hormone receptors and cytochrome P-450scc in rat testis. *Endocrinology* 1990; 126(5): 2398-2406.
52. Brenneman W, Stoffel-Wagner B, Helmers A, et al. Gonadal function of patients treated with cisplatin based chemotherapy for germ cell cancer. *J Urol* 1997; 158(3 Pt 1): 844-850.
53. Bieber AM, Marcon L, Hales BF, et al. Effects of chemotherapeutic agents for testicular cancer on the male rate reproductive system, spermatozoa, and fertility. *J Androl* 2006;27(2):189-200.
54. Maines MD, Sluss PM, Iscan M. Cis-platinum-mediated decrease in serum testosterone is associated with depression of luteinizing hormone receptors and cytochrome P-450 in rat testis. *Endocrinology* 1990;126(5):2398-406.
55. Stephenson WT, Poirier SM, Rubin L, et al. Evaluation of reproductive capacity in germ cell tumor patients following treatment with cisplatin, etoposide, and bleomycin. *J Clin Oncol* 1995;13(9):2278-80.
56. Petersen PM, Hansen SW, Giwercman A, et al. Dose-dependent impairment of testicular function in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for germ cell cancer. *Ann Oncol* 1994;5(4):355-8.
57. Lampe H, Horwich A, Norman A, et al. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15(1):239-45.
58. Schrader M, Muller M, Straub B, et al. Testicular sperm extraction in azoospermic patients with gonadal germ cell tumors prior to chemotherapy--a new therapy option. *Asian J Androl* 2002; 4(1): 9-15.
59. Binsaleh S, Sircar K, Chan PT. Feasibility of simultaneous testicular microdissection for sperm retrieval and ipsilateral testicular tumor resection in azoospermic men. *J Androl* 2004; 25(6): 867-871.
60. Chan PT, Palermo GD, Veeck LL, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction combined with intracytoplasmic sperm injection in the treatment of men with persistent azoospermia postchemotherapy. *Cancer*. 2001 Sep 15;92(6):1632-7
61. Hakim LS, Lobel SM, Oates RD. The achievement of pregnancies using assisted reproductive Technologies for male factor infertility after retroperitoneal lymph node dissection for testicular carcinoma. *Fertil Steril* 1995;64(6):1141-6.
62. Schmidt KL, Larsen E, Bangsboll S, et al. Assisted reproduction in male cancer survivors: fertility treatment and outcome in 67 couples. *Hum Reprod* 2004; 19(12):2806-10.
63. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcomes with banked semen specimens. *Fertil Steril* 2004;81(2):342-8.
64. Mesequer M, Garride N, Remohi J, et al. Testicular sperm extraction (TESE) and ICSI in patients with permanent azoospermia after chemotherapy. *Hum Reprod* 2003;18(6):1281-5.
65. Stahl O, Eberhard J, Jepson K, et al. The impact of testicular carcinoma and its treatment on sperm DNA integrity. *Cancer* 2004;100(6):1137-44.
66. Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, et al. Longterm effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Br J Cancer* 1999; 80(5-6):801-7.
67. Spermon JR, Kiemeny L, Meuleman E, et al. Fertility in men with testicular germ cell tumors. *Fertil Steril* 2003;79(3):1543-9.