

# Testis kanseri ve infertilite

Dr. Cem Akbal, Dr. Yilören Tanıdır, Dr. Levent Türkeri

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

## SUMMARY

Carcinoma of the testis is no longer a mortal disease due to the modern treatment modalities. However, the treatment modalities may have significant morbidity in this young patient population. The most important morbidity of testicular carcinoma among this young population is infertility. We evaluated the current literature with respect to etiology, prevention and treatment of infertility by systematically reviewing the articles. Different factors like preexisting germ cell defect, radiotherapy and chemotherapy doses and durations of treatments are involved in the impairment of spermatogenesis. Since the post-therapeutic fertility status is difficult to predict for cancer patients, TESE should be offered in selected cases but cryopreservation of spermatozoa is a simple and practical approach available to all patients with testis cancer.

**T**estis kanseri 15–35 yaş aralığında erkeklerde en sık rastlanılan kanser türüdür. Primer retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu, sisplatin içeren kemoterapiler, takipte rezidüel tümörlerin rezeke edilmesi ve radyoterapiden oluşan tedavi seçenekleri sayesinde ileri evre olgularda dahi % 70-85'lik başarı oranları ile tedavi edilebilen kanser türleri içinde en başta yerini almıştır (1). Testis kanserli olguların çoğunluğu gençtirler ve tedavi sonrası aile kurmayı planlamaktadırlar. Aile kuracak olan veya hastalık öncesi ailesi olan olgularda testis kanseri tedavisi sonrası çocuk sahibi olabilme hastaların hayat kalitesi açısından önemli bir soru işaretidir. Biz bu derlemede günümüze kadar yayımlanmış literatür bilgisi eşliğinde testis kanserli olgulara uygulanan tedavilerin fertilitate üzerine etkilerini ve bu olguların çocuk yapabilme potansiyellerinin devamı için alınabilecek önlemleri özetlemeyi amaçladık.

## TESTİS KANSERLİ OLGULARDA FERTİLİTEDEKİ BOZULMANIN ESASLARI

### • Testis kanserli olgularda orşiektomi öncesi bozulmuş fertilitate

Testis kanserli hastalarda radikal orşiektomi öncesi sperm parametrelerinde yüksek oranda bozulmalar görüldüğü bir çok çalışmayla gösterilmiştir. Testis kaynaklı germ hücreli tümörlerin sadece % 22 ile % 63'ü normal spermogram değerlerine sahiptir (2). Testis kanseri nedeniyle başvuran ve tedaviye başlanmamış hastalarda,

anormal spermogram değerlerinin görülmesine sebep olabilecek nedenler aşağıdaki gibidir.

### 1. Testisdeki doğumsal anomaliler:

Çift taraflı inmemiş testis sadece kanser açısından değil, geç tedavi sonrası germ hücrelerindeki kalıcı değişiklikler yüzünden de önemli olup sperm parametrelerinde bozulmalara neden olmaktadır. Genetik nedenler ve beraberinde anne karnında maruz kalınan yüksek seviyedeki hormonlar bu bozulmanın sebepleri olarak ileri sürülmektedir (3). Hartman ve ark. testis kanseri saptanan olguların sağlam testislerinde % 8,7 karsinoma in situ ve % 25,2 testiküler disgenезi saptamışlar ve bunların spermogramdaki bozuklukların açıklanmasında önemli rolü olduğunu belirtmişlerdir (4).

### 2. Testis kanserinin aynı testisteki sağlam testis dokusu üzerindeki etkisi

Testiste kitle nedeniyle radikal orşiektomi yapılan olguların çıkarılan testisleri incelenmiş ve germ hücreli kansere komşu bölgelerdeki spermatogenezin, tümöre uzak bölgelerdeki spermatogenez oranla daha düşük olduğu, benign testiküler kitlelerde ise böyle bir durumla karşılaşmadığı rapor edilmiştir. Bundan hızla büyüyen malign kitlelerin salgıladığı hormon ve sitokinler sorumlu tutulmuştur (5) "Survivin" son zamanlarda üstünde en çok durulan apoptozis inhibitörüdür. Germ hücrelerdeki apoptozisin kontrolden çıkmasının kanser ve infertilitenin başlıca nedeni olduğu ortaya atılmıştır. Bu protein birçok malign tümörde de normallere göre fazla salgılanmakta ve apoptozisi önleyerek kansere neden olmaktadır (6). Ayrıca bu durumun infertil hastalarda spermatogenezdeki bozulmayla alakalı olduğu da gösterilmiştir (7-8).

### • Otoimmün Nedenler

Testis kanseri sonucu kan testis bariyerinin bozulması hastaların kendi spermelerine karşı otoimmün antikor oluşmasına neden olur. Yapılan çalışmalarda anti-sperm antikorlar testis kanserli olguların % 73'ünde pozitif iken normal olgularda bu % 8 olarak bulunmuştur (9). Sperm sayısındaki azalmanın nedenlerinin bir tanesinin anti-sperm antikorları olabileceği rapor edilmekle beraber, anti-sperm antikorları fertilizasyon açısından klinik olarak anlamlı olup olmadığı tartışmalıdır (10). Hobarth ve ark. raporuna göre ileri oligoastenoteratospermili (OAT) olgularda anti-sperm antikor oranı % 5 iken, testis kanserli hastalarda %18'dir. Bu seride çalışmaya dahil edilen testis kanserli 22 olgudan sadece 2'sinin spermogramında anlamlı de-

*“Testiste kitle nedeniyle radikal orşiektomi yapılan olguların çıkarılan testisleri incelenmiş ve germ hücreli kansere komşu bölgelerdeki spermatogenezin, tümöre uzak bölgelerdeki spermatogeneze oranla daha düşük olduğu, benign testiküler kitlelerde ise böyle bir durumla karşılaşılmağı rapor edilmiştir. Bundan hızla büyüyen malign kitlelerin salgıladığı hormon ve sitokinler sorumlu tutulmuştur”*

ğişiklik görülmüş bunlardan bir tanesinin de önceden radyoterapi almış olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada anti-sperm antikorların spermiyograma etkisi klinik olarak anlamsız bulunmuştur (9).

#### • Endokrin Faktörler ve Kanserin Sistemik Etkileri

Bilindiği gibi spermatogenez hormona bağımlı bir olaydır ve hipotalamik, pitüiter, gonadal yoldan yönetilmektedir. Bu hormonların azlığı veya düzensiz salınışı spermatogenezi bozmaktadır. Petersen ve ark. yaptığı çalışmada testis tümörlü olgularda beta insan koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hCG) seviyesindeki artışın yanında Luteinize edici hormon (LH) ve inhibin B düzeylerinde azalma ve Follikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyinde artış olduğu saptanmıştır.  $\beta$ -hCG düzeyindeki bu artışın intratestiküler östradiolün artmasını sağlayarak spermijogenezi negatif yönde etkilediği rapor edilmiştir (11). Gene aynı grubun yaptığı bir başka çalışmada AFP düzeylerindeki artışın sperm sayısındaki düşmeyle direkt alakalı olduğu ve bunun inmemiş testis öyküsü ve seminom varlığında daha belirgin olduğu saptanmıştır (12). Hormon düzeyleri testis kanseri nedeniyle tedavi olan veya olmayan olgularda ayrı ayrı karşılaştırıldığında, FSH düzeyi yüksek olan olguların sonraki takiplerinde çocuk sahibi olma ihtimallerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir. Orşiektomi yapıldıktan

sonra birçok hastanın sperm parametrelerinde düzelme olduğu rapor edilmiş ve bu düzelmenin  $\beta$ -hCG, östrojen ve antisperm antikor oluşumundaki azalma ve psikolojik iyileşmeyle ilişkili olduğu kabul edilmiştir (13).

Kanserli dokudan vücuda salgılanan sitokinler (tümör nekrozis faktör v.b) vücutta sistemik değişiklikler yapar. Yapılan çalışmalarda bu sitokinlerin sperm parametrelerini etkileyebileceği ve remisyonadaki hastalarda sperm parametrelerindeki düzelmenin salgılanan sitokinlerin azalmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (13).

#### TESTİS KANSERİ TEDAVİ SEÇENEKLERİNİN FERTİLİTEYE ETKİSİ

##### • Radyoterapi ve infertilite:

Radyoterapi testis kanseri tedavisinde özellikle evre I seminomlar da başarısı % 100'lere varan bir tedavi alternatifi olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır (14). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada testis tümörlü hasta sayısının 1973-1998 tarihleri arasında % 44 arttığı ve bunların içinde en fazla artan histolojik grubun %64 ile seminomlar olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle testis tümörü, hastalarda radyoterapi uygulamalarının daha da artacağı öngörülmüştür (15). Yapılan çalışmalarda Leydig hücrelerin Germ hücrelere oranla radyoterapiden daha az oranda etkilendiği gösterilmiş olmakla beraber, normal testis dokusunun da tümör dokusu kadar radyosensitif olduğu bilinmelidir (16). Rowley' in çalışmasında testise tek doz radyoterapi alınması sonrasında germ hücre düzeyinde ortaya çıkan değişiklikler gayet açıktır. Bu çalışmaya göre en immatür hücreler olan spermatogonyalar 0,1 Gy dozda dahi etkilenirken, spermatozoalar daha yüksek dozlardan etkilenmektedirler (17). Gene bu çalışmada 1 Gy den az doz alındığında radyoterapi öncesi spermijogram değerlerine 9-18 ayda ulaşılırken, 2-3 Gy radyoterapi alındığında bu süre 30 ayı, 4-6 Gy arasındaki dozlarda ise bu süre 6 yılı bulabilmektedir. Altı Gy'in üstündeki radyoterapi dozlarında ise azospermi kalıcı olmaktadır (17). Diğer çalışmaların da gösterdiği üzere radyoterapi sonrası spermijogramdaki düzelme oranı alınan doz ve süreyle ters orantılıdır (18-20).

##### • Kemoterapi ve infertilite

Testis kanseri tedavisinde sisplatin sayesinde bir çığır açıldığı ve ileri evre testis tü-

mörlü hastalarda dahi yüksek başarı oranlarına ulaşıldığı bilinmektedir. Son dönemlerde sisplatinin testis tümörlü hastalarda gonadal fonksiyon üzerine etkileri sıkça araştırılmaya başlanmıştır. Sisplatin hücrelerin DNA' sında zincirler arası ve zincir içi çapraz bağlar oluşturarak etki gösterir. Yapılan çalışmalara rağmen sisplatinin testis üzerindeki yan etki mekanizması tam olarak açığa kavuşturulamamıştır (12). Daha önce yapılan çalışmalarda akut sisplatin alımının germ hücre apoptozunu hızlandırdığı ve uzun dönemde semifer epitelini etkilediği rapor edilmiştir (21-23).

Fareler üstünde yapılan bir çalışmada ise sisplatinin bağımlı germ hücre hasarı yanında Sertoli hücrelerinin de zarar gördüğü, Sertoli hücrelerindeki zararın dolaylı olarak germ hücrelerini etkilediği, buna karşın kök hücrelerini ise pek etkilemediği anlaşılmıştır (24). Sisplatin sonrası olan spermatogenez hasarı doz bağımlıdır ve uzun etkili olabilmektedir. Bu çalışmalarda, düşük doz sisplatinin sadece spermatogonyaları, yüksek doz sisplatinin ise spermatogenezin tüm basamaklarını etkilediği gösterilmiştir (25). Farelere 7 – 9 mg/kg intravenöz sisplatin verilmesi sonrası 1. haftada testosteron seviyesinin düştüğü ancak LH ve FSH düzeylerinin bundan etkilenmediği gösterilmiştir (26). Bunun yanında sisplatin yüksek doz verildiğinde kan testis bariyerinin bozulmasına neden olabilmektedir. Sonuç olarak sisplatin uzun süreli azospermi ve testiste atrofi yapma yeteneğine sahiptir. Testis üzerindeki etkisini germ, Sertoli ve Leydig hücrelerinin her üçü üzerinden

*“Yapılan çalışmalarda anti-sperm antikorlar testis kanserli olguların % 73' ünde pozitif iken normal olgularda bu % 8 olarak bulunmuştur (9). Sperm sayısındaki azalmanın nedenlerinin bir tanesinin anti-sperm antikorları olabileceği rapor edilmekle beraber, anti-sperm antikorları fertilizasyon açısından klinik olarak anlamlı olup olmadığı tartışmalıdır.”*

*“sisplatin uzun süreli azospermi ve testiste atrofi yapma yeteneğine sahiptir. Testis üzerindeki etkisini germ, Sertoli ve Leydig hücrelerinin her üçü üzerinden de yapabilmektedir. Yapılan çalışmalarda spermiyogramdaki bozulmanın kemoterapi dozu ve kür sayısı ile ilişkili olduğu, sperm sayısının normale dönmesinin 12–36 ay sürdüğü gösterilmiştir. Dört kür PEB alan olguların 2–3 kür alanlara oranla azospermi riski daha fazladır.”*

de yapabilmektedir (26). Farklı kemoterapi ajanlarının kullanıldığı kombinasyon tedavilerinin fertiliteye etkisi de araştırılmıştır. Brennemann ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 283 testis tümürlü hasta en az 2 kür sisplatin içeren farklı kemoterapi protokolleri aldıktan sonra gonadotoksik etkiler açısından değerlendirilmiştir ve PVB (Sisplatin, Vinblastin, Bleomisin), (Sisplatin, Vinblastin, Bleomisin ve İfosfamid), PEB (Sisplatin, Etoposide, Bleomisin) ve (Sisplatin, Vinblastin, İfosfamid, Etoposide, Bleomisin) kemoterapileri karşılaştırılmış ve fark bulunamamıştır (27).

PEB kemoterapisinin en az 4 kür verildiği 54 hasta incelenmiş ve 2 ay sonrasında % 20 hastada normal spermiyogram, % 60 hastada OAT ve % 20 hastada ise azospermi saptanmıştır (28). Yapılan çalışmalarda spermiyogramdaki bozulmanın kemoterapi dozu ve kür sayısı ile ilişkili olduğu, sperm sayısının normale dönmesinin 12–36 ay sürdüğü gösterilmiştir. Dört kür PEB alan olguların 2–3 kür alanlara oranla azospermi riski daha fazladır (29).

#### • Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunun fertiliteye etkisi

Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunun en önemli yan etkisi, ejakülasyon bozukluğu sonucu olan infertilitedir. Bunun sebebi

cerrahi sırasında özellikle aort bifürkasyonu seviyesindeki post-ganglionik sempatik sinirlerin etkilenmesidir. Çift taraflı lenf nodu diseksiyonu sonrası % 86 oranında ejakülasyon bozukluğuna rastlanılır. Sempatik sinirlerin korunması esasına dayanan modifiye lenf nodu diseksiyonu sonrası ise antegrad ejakülasyonun % 90 oranında korunduğu rapor edilmiştir. Gene yapılan çalışmalarda kemoterapi sonrası yapılan lenf nodu diseksiyonu sonrası da geliştirilen teknikler sayesinde antegrad ejakülasyonun korunmasında %80'lik başarı sağlanabilmektedir (30-31). Foster ve ark. retrospektif olarak yaptıkları çalışmada non-seminomatöz evre 1 testis tümörü olan ve sinir koruyucu RPLND uygulanan hastaların % 75' nin potansiyel olarak fertil olduğunu belirtmişlerdir (32). Coogan ve ark. 1996 yılında yaptığı çalışmada kemoterapi sonrası sinir koruyucu RPLND uygulanan 81 hastanın % 76,5' inde normal ejakülasyonun olduğunu ve bu hastaların 10 tanesinin ek bir tedavi almaksızın çocuk sahibi olabildiklerini bildirmişlerdir (33). Jacobsen ve ark. kemoterapi sonrası uygulanan RPLND tekniği açısından antegrad ejakülasyonun varlığını araştırmışlar ve modifiye bilateral RPLND uygulananlarda bu oranı % 11, sinir koruyucu cerrahi uygulananlarda ise % 89 olarak tespit etmişlerdir (34). Yine aynı grup hastada semen yoğunluğunun azalmış, FSH değerlerinin yükselmiş ancak sperm dansitesinin değişmemiş olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalardan çocuk sahibi olmayı deneyenlerin (% 17 kadarının bir yardımcı üreme tekniği kullanmak kaydıyla) % 50' sinin en az bir çocuk sahibi olabildikleri saptanmıştır (34). RPLND uygulanan hastalarda antegrad ejakülasyonun varlığı kitle boyutlarına bağlı olarak değişmektedir. Sinir koruyucu RPLND' nin mümkün olduğu hastalar arasında yapılan değerlendirmede büyük kitlesi olanların (5 cm ve üzeri) % 44' ünde büyük olmayanların ise % 100' ünde antegrad ejakülasyon tespit edilmiştir (35).

#### GÜNÜMÜZDE TESTİS KANSERLİ OLGULARDA FERTİLİTEYİ KORUYUCU VE TEDAVİ EDİCİ YAKLAŞIMLAR

Günümüzde gelişen yardımcı üreme teknikleri sayesinde kanser teşhis edilmiş olgularda kemoterapi veya testisi etkileyecek bir radyoterapi öncesinde sperm dondurulması fertilizasyonun korunması için çok önemli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında hastalarda tedavi öncesi olan veya takibinde gelişen azospermi varlığında 1998 yılında Schlegel tarafından tanımlanan testisten mikro diseksiyon yöntemiyle sperm bulunması ve intrasitoplasmik sperm en-

*“Günümüzde gelişen yardımcı üreme teknikleri sayesinde kanser teşhis edilmiş olgularda kemoterapi veya testisi etkileyecek bir radyoterapi öncesinde sperm dondurulması fertilizasyonun korunması için çok önemli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında hastalarda tedavi öncesi olan veya takibinde gelişen azospermi varlığında 1998 yılında Schlegel tarafından tanımlanan testisten mikro diseksiyon yöntemiyle sperm bulunması ve intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tedavisi önemli bir alternatif gibi durmaktadır.”*

jeksiyonu (ICSI) tedavisi önemli bir alternatif gibi durmaktadır (36). Günümüzde önce Schrader (37) ve sonrasında Binsaleh ve ark. (38) tarafından uygulanan “radikal orşiektomi sırasında aynı testisten Mikroskopik Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (mikro-TESE) işlemi uygulaması” yaklaşımı zaman içinde yöntemin daha da kabul edilebilir olacağını sinyallerini vermektedir. Zira kanser tedavisi öncesi azospermisi olan olgularda gerek düşük morbiditesi gerekse sitotoksik tedavi sonrası diğer testisteki hasar nedeniyle sonraki TESE de başarısız olma ihtimali daha yüksek gözükmektedir. Sistotoksik tedavi sonrasında uygulanacak olan mikroskopik TESE yönteminin bilinen dezavantajları şunlardır (38).

1. TESE yapılacağı dönemde hastanın primer hastalığı olan kanserden kurtulmuş olduğunun net olmaması.

2. Sitotoksik tedavi sonrası sperm parametrelerinin düzelleme oranları hala tartışılabilir ve bu hastaların sperm parametrelerinde düzelleme olasılığı ve doğal yollarla çocuk sahibi olma ihtimallerinin bulunmasının TESE işlemini fazla tedavi gibi düşündürmesi.

Kanser nedeni ile alınan sitotoksik teda-

vinin konjenital anomali ile doğan çocuk ihtimalini artırmadığı rapor edilse de, bu olasılığın varlığı ve kemoterapi öncesi veya sırasında hormonal tedavi desteğiyle sperm-yogramdaki bozulmanın sınırlanabileceğinin sadece hayvan çalışmaları gösterildiği de unutulmamalıdır.

TESE işleminin diğer uygulanabileceği hasta grubu da önceden testis kanseri nedeniyle testisi alınmış ve karşı testiste tümör şüphesi ile biyopsi alınacak olgulardır. Chan ve arkadaşları bu şekilde 14 hastadan 6 tanesinde başarılı olduklarını bildirmişlerdir (38).

## SONUÇ

Zaman içinde testis tümürlü hasta sayısı artıkça tedavi sonrası ortaya çıkan ve hayat kalitesini bozan infertilite daha da ön plana çıkacaktır. Kanser olduğunu öğrenen hastaların o anlık psikolojik durumlarından dolayı göz ardı edilen fakat ileride geri dönüşümü olmayabilen ve hayatlarını tamamen değiştirebilecek infertilite konusu, tedavi alternatifleriyle beraber hastalarla ayrıntılı şekilde tartışılmalıdır. Gelişen cerrahi teknikler sayesinde retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu sonrası "kuru" ejakülasyon oranları çok azalmıştır. Gerek kemoterapi gerekse radyoterapiler, alınan doz ve kür sayısı doğru orantılı olarak infertiliteye sebep olmaktadır. Sperm dondurma işlemleri kanser tedavisi öncesi tüm hastalara önerilirken, seçilmiş olgularda sitotoksik tedavi öncesi mikro TESE uygulanmalıdır.

## Kaynaklar

- Bokemeyer C. Current trends in chemotherapy for metastatic nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Oncology* 1998; 55(3): 177-188.
- Zapzalka, DM, Redmon, JB, Pryor, JL. A survey of oncologists regarding sperm cryopreservation and assisted reproductive techniques for male cancer patients. *Cancer* 1999; 86(9): 1812-1817.
- Thorup J, Cortes D, Petersen BL. The incidence of bilateral cryptorchidism is increased and the fertility potential is reduced in sons born to mothers who have smoked during pregnancy. *J Urol* 2006; 176(2): 734-737.
- Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, et al. Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Br J Cancer* 1999; 80(5-6): 801-807.
- Ho GT, Gardner H, DeWolf WC, et al. Influence of testicular carcinoma on ipsilateral spermatogenesis. *J Urol* 1992; 148(3): 821-825.
- Weikert S, Schrader M, Christoph F, et al. Quantification of survivin mRNA in testes of infertile patients and in testicular germ cell tumours: high levels of expression associated with normal spermatogenesis. *Int J Androl* 2005; 28(4): 224-229.
- Petersen PM, Skakkebaek NE, Rorth M, et al. Semen quality and reproductive hormones before and after orchietomy in men with testicular cancer. *J Urol* 1999; 161(3): 822-826.
- Hallak J, Kolettis PN, Sekhon VS, et al. Sperm cryopreservation in patients with testicular cancer. *Urology* 1999; 54(5): 894-999.
- Hobarth K, Klingler HC, Maier U, et al. Incidence of antisperm antibodies in patients with carcinoma of the testis and in subfertile men with normogonadotropic oligoastheno teratozoospermia. *Urol Int* 1994; 52(3): 162-165.
- Agarwal A, Allamaneni SS. Disruption of spermatogenesis by the cancer disease process. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; (34): 9-12.
- Petersen PM, Skakkebaek NE, Rorth M, et al. Semen quality and reproductive hormones before and after orchietomy in men with testicular cancer. *J Urol* 1999; 161(3): 822-826.
- 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): 355-358.
- Carroll PR, Whitmore WF Jr, Herr HW et al. Endocrine and exocrine profiles of men with testicular tumors before orchietomy. *J Urol* 1987; 137(3): 420-423.
- Mirimanoff RO. Radiotherapy of testicular seminoma: changes over the past 10 years. *Cancer Radiother* 2003; 7 Suppl 1: 70-77.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- Huddart RA, Tittley 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.
- Meistrich ML, Finch M, da Cunha MF, et al. Damaging effects of fourteen chemotherapeutic drugs on mouse testis cells. *Cancer Res* 1982; 42(1): 122-131.
- Boekelheide K. Mechanisms of toxic damage to spermatogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; (34): 6-8
- Maines MD, Sluss PM, Iscan M. cis-platinum-mediated 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.
- 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.
- Dearnaley DP, Horwich A, A'Hern R, et al: Combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for metastatic testicular teratoma: long-term follow-up. *Eur J Cancer* 1991; 27(6): 684-691.
- Grossfeld GD, Small EJ. Long-term side effects of treatment for testis cancer. *Urol Clin North Am* 1998; 25(3): 503-515
- Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al. Clinical stage B non-seminomatous germ cell testis cancer: the Indiana University experience (1965-1989) using routine primary retroperitoneal lymph node dissection. *Eur J Cancer* 1995; 31(10): 1599-1604
- Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University experience (1965 to 1989). *J Urol* 1995; 153(1): 85-89
- Foster RS, McNulty A, Rubin LR, et al. The fertility of patients with clinical stage I testis cancer managed by nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1994; 152(4): 1139-1142.
- Coogan CL, Hejas MJ, Wahl GR, et al. Nerve sparing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for advanced testicular cancer. *J Urol* 1996; 156(5): 1656-1658.
- 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.
- 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.
- Schlegel PN, Li PS. Microdissection TESE: sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Update*. 1998; Jul-Aug 4(4): 439.
- 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.
- 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.