

# Çocuk ve yetişkinde onko-tese uygulamaları: 2019 güncelleme

## Onco-TESE applications in children and adults: 2019 update

A. Egemen Avcı<sup>1</sup>, Mehmet Murad Basar<sup>2</sup>

### ÖZ

Günümüzde tümör tedavisindeki gelişmeler yaşam süresindeki artışla beraber yaşam kalitesinde de beklentilerin yükselmesine yol açmıştır. Özellikle, erkeklerin adölesan dönemi ve sonrasında karşılaşılabileceği testis tümörü ve lenfoma gibi non-genitoüriner tümörlerin cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi ile tedavisi sperm yapımında bozulmaya neden olabilir. Tedavi öncesi sperm dondurulması gelecekte fertilitenin sağlanabilmesi için son derece önemlidir. Ancak, bu hastaların önemli bir kısmında azospermi veya kriptozoospermi eşlik edebilmektedir. Bu durumda testisten mikrodiseksiyon yöntemi ile sperm arama işlemi gerçekleştirilmesi gereklidir. Bu işlem onko-TESE olarak adlandırılır.

**Anahtar Kelimeler:** Azospermi, Onco-TESE, Testis tümörü

### ABSTRACT

Recently, developments in the cancer treatment have led to increased quality of life as well as lifetime expectations. Especially, surgical, chemotherapeutic and/or radiotherapeutic treatment of testicular or non-genitourinary tumors such as lymphoma/leukemia which observed in men in adolescent and adulthood period can cause to decreased sperm production. Sperm freezing before the treatment is extremely important for the salvage of future fertility. However, an important part of the patients can be accompanied by azospermia or cryptozoospermia. In this case, it is necessary to perform sperm search from the testicle by microdissection method. This procedure is called as Onco-TESE.

**Keywords:** Azospermia, Onco-TESE, Testis tumour

**K**anser gerek çeşitli patofizyolojik mekanizmalar yoluyla gerekse daha sonrasında uygulanan kemoterapi/radyoterapi gibi ek tedavilerin sitotoksik yan etkisiyle fertilitiyi olumsuz yönde etkiler. Primer testiküler kanserlerin lokal etkileri sonucu hem ipsilateral hem de kontralateral testiste fonksiyonu bozabilir. Gerek genitoüriner maligniteler gerekse non-genitoüriner maligniteler hipotalamo-hipofiz-gonadal aks üzerine etki ederek spermatogenezi düzenleyen endokrin fonksiyonları da bozabilir.<sup>[1]</sup> Diğer taraftan, sistemik inflamasyon ve tümöre bağlı sitotoksik otoimmün yanıt da spermatogenezi olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca, kanser ve tedavisi ile ilişkili psikolojik morbidite de hastada cinsel işlev bozukluğu ile üreme po-

tansiyeli üzerine negatif etki yaratmaktadır.<sup>[2,3]</sup> Onkolojik cerrahideki tüm gelişmelere rağmen radikal pelvik cerrahi sırasında ereksiyon ve ejakülasyonu kontrol eden parasempatik ve sempatik sinirler etkilenmekte ve bunun sonucunda cinsel fonksiyon bozukluğu ve ejakülasyon sorunları ortaya çıkmaktadır.<sup>[4,5]</sup> Birçok kemoterapötik ajan doza bağlı bir şekilde spermatotoksiktir. Bu ilaçlar içinde özellikle alkali edici ajanlar en zararlı olanlarıdır.<sup>[6]</sup> Ne yazık ki bu ajanlar, özellikle çocuklu çağı maligniteleri arasında olan lösemi ve lenfoma başta olmak üzere pek çok malignitede sıklıkla kullanılmaktadır. Benzer şekilde, radyasyon tedavisi de doza bağımlı olarak spermatogenezde bozulmaya yol açar.<sup>[7,8]</sup> Radyoterapi ve kemoterapi tedavilerini takiben semen parametreleri nadiren erkeklerde birkaç ay ile 1-2 yıl içinde düzelebilirken, önemli bir oranda erkekte kalıcı azospermiye neden olur.

Son yıllarda, kanser hastalıklarının erken tanı yöntemleri ve tedavilerindeki gelişmeler her yaştaki erkek için uzun süreli hayat beklentisine yol açmıştır. Bu gelişmelere paralel olarak yüksek yaşam kalitesi bilincinin artması da eşlik

<sup>1</sup>Memorial Ataşehir Hastanesi, Üroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Memorial Şişli Hastanesi, Üroloji-Androloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

#### Yazışma Adresi/ Correspondence:

Prof. Dr. Mehmet Murad Basar  
Memorial Şişli Hastanesi, Üroloji, 34385 İstanbul, Türkiye  
Tel: +90 533 655 76 23  
E-mail: muradbasar66@hotmail.com

**Geliş/ Received:** 18.08.2019

**Kabul/ Accepted:** 29.08.2019

etmektedir. Fertilitenin korunması bu açıdan, yeni tanı konmuş kanser hastalarını değerlendirirken hayat kalitesinin planlamasında, özellikle genç yaş grubu erkek hastalarda önemli bir hale gelmiştir.

Testis tümörü infertil popülasyonda %1–1,5 oranında izlenir ve normal popülasyondan 20 kat daha fazladır. Vakaların %6–24’ü ilk tanı sırasında azospermiktir. Olguların %1–2’si bilateraldir. Heterokronöz testiküler tümörler dört kat daha sık izlenmektedir. Seminom heterokronöz tümörlerin %47’sini, ipsilateral tümörlerin ise %67’sini oluşturur.<sup>[9]</sup> Testiküler germ hücreli tümörü olan erkeklerin %24’ünde etkilenmemiş karşı taraf testiste de spermatogenez bozulmaktadır.<sup>[10]</sup> Bu durum tümörün sistemik etkisi ve testiküler disgenetik sendrom ile ilişkili olarak yorumlanmaktadır.<sup>[11]</sup>

Testiküler tümörler spermatogenez üzerine lokal etkiler göstermektedir. En yüksek spermogenetik defekt maligniteye en yakın yerdeki tümörlerde izlenir. Ancak, aynı durum benign tümörler için söz konusu değildir.<sup>[12]</sup> Özellikle 4 cm’den büyük seminomatöz ve non-seminomatöz germ hücreli tümörler spermatogenezde önemli azalma ile birliktedir.<sup>[13–15]</sup>

Tümör ve infertilite arasındaki ilişki çeşitli mekanizmalar ile açıklanmaya çalışılmaktadır.<sup>[13,16,17]</sup>: *i)* Tümör tarafından lokal olarak salınan  $\beta$ -hCG,  $\alpha$ -fötöproteini, LDH gibi maddeler ile spermatogenezin etkilenmesi; *ii)* Tümörün neden olduğu anti-sperm antikörler ile kan-testis bariyerinin hasarlanması; *iii)* Hormonal aktif tümörlerde hipotalamo-hipofizer aksın etkilenmesi; *iv)* Tümöre bağlı ateş nedeni ile spermatogenezin bozulması; Yapılan bazı çalışmalarda tümör marker düzeyi ile sperm sayısı arasında negatif korelasyon olduğuna ait veriler de vardır.

Sonuçta tümör tedavisindeki son yıllardaki dramatik değişimler sonucunda kötü prognoz kriteri olan olgularda dahi yaşam süresinin uzaması, özellikle genç hastalarda dikkatin fertilitenin korunması üzerine çevirmiştir. Bu nedenle gonadotoksik tedavi uygulanmadan önce ejakülat sperminin dondurulması uygun hastalarda önerilen bir yaklaşımdır. Ancak, sperm sayısı çok az olan veya azospermik olan olgularda bu mümkün olmamaktadır. Diğer taraftan kemoterapi veya radyoterapi alan olgularda bir süre için geçici azospermi gelişebilmektedir.<sup>[18]</sup> Ayrıca, ek terapilerin sperm DNA’sı üzerine olumsuz etkileri de mevcuttur.<sup>[19,20]</sup> Bazı olgularda bu tedavilerin cerrahiden hemen sonra acilen uygulanması gerekebilir. Bu nedenle sperm eldesinin erken dönemde yapılması sağlıklı spermin sağlanması ve sonraki dönemde uygulanacak yardımcı üreme tekniklerinin başarısı için oldukça önemlidir.<sup>[18]</sup> Bununla birlikte kemoterapi/radyoterapi sonrası testisten mikroskopik

testiküler sperm ekstraksiyonu (mikro TESE) yöntemi ile sperm eldesinin mümkün olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.<sup>[21–23]</sup>

Non-obstrüktif azospermi olgularında standart yaklaşım mikroskop altında sperm kanallarının 15–20 büyütme ile incelenerek dilate tubüllerin değerlendirildiği ve bu alanlardan doku örneğinin alındığı mikro-TESE yöntemidir. Bu yöntem ile doku hasarı 70 kat azaltılırken; sperm elde etme olasılığı %40–60 olarak bildirilmektedir.<sup>[24,25]</sup> Benzer uygulama azospermia saptanan testis tümürlü olgularda da uzun zamandır uygulanmaktadır.<sup>[26–28]</sup> Bu yöntemin amacı etkilenen testisin tümörsüz alanında sperm eldesini sağlamaktır. Orşiektomi esnasında eksize edilmiş testislerden sperm ekstraksiyonunu içeren bu yöntemle “Onko-TESE” kavramı ilk defa Schrader tarafından tanımlanmış ve o zamandan beri, azospermili hastalarda orşiektomi ile aynı zamanda uygulanan fertilitte koruyucu bir prosedür olarak kabul edilmektedir.<sup>[29–32]</sup>

Testis kanserli olgularda onko-TESE işlemi 3 türde değerlendirilir: I) Tek taraflı testis tümörü için orşiektomi esnasında tümürlü testisten mikro-TESE ile sperm eldesi; II) Bilateral testiküler tümürlü olgularda daha sağlıklı olan testisten sperm eldesi; III) Daha önce orşiektomi yapılmış tek taraflı testis olgusunda metakronöz tümör gelişiminde sperm eldesi.<sup>[33]</sup>

Onko-TESE, inguinal orşiektomi operasyonu sırasında, testis operasyon masasına alındıktan sonra ve mikroskop eşliğinde yapılır. Sadece testisin tümör içermeyen bölgesinin tunika albuginea’sı açılarak tümörün patolojik tanısını mümkün olduğunca korunmaya çalışılmalıdır. Orşiektomi sonrası testiste tümör içermeyen alanlarda sperm saptanmayan hastalarda ameliyat öncesi onamı varsa diğer testiste de sperm arama işlemine devam edilebilir.

Onko-TESE ile testisten sperm eldesi %62–80 arasında değişmektedir.<sup>[13–15]</sup> Başarılı etkileyen faktörler kriptorşidizm öyküsünün varlığı, tümör boyutu ve tümörün evresidir. Yapılan bir çalışmada tümör çapı ile sperm eldesi arasında ters yönlü ilişki olduğu belirtilmiştir. Jeremy ark. tümör çapı 1 cm, 2 cm ve 5 cm olan olgularda sperm elde etme oranı sırası ile %86, %81 ve %57 olarak göstermişlerdir.<sup>[13]</sup>

Onko-TESE’nin avantajı spermin histopatolojik inceleme ile kaybedilecek olan dokudan maksimum kapasite ile elde edilmesine olanak sağlamasıdır. Yine bu yöntem ile etkilenmemiş karşı taraf testiste cerrahi bir girişim yapılarak testiküler hasarın önüne geçilebilmektedir. Böylece azospermik tek testisli olgularda veya iki taraflı senkronize testis tümörü gelişen azospermik olgularda fertilitenin elde edilmesinde önemli katkı sağlanabilmektedir. Diğer

tarafından sperm hücrelerinin dondurulmuş olduğunun bilinmesi gelecekte kullanılıp kullanılmadığının önemi olmaksızın hastalarda yaşam kalitesini ve güven duygusunu artırır. Ayrıca, bu prosedürle kemoterapinin sperm üzerindeki olası teratojenik etkileri de önlenmiş olur.<sup>[34-36]</sup>

Önceki çalışmalarda küçük çaplı tümörlerde ve tümör sınırından uzak alanda en iyi spermatogenetik aktivite ile sperm elde edilebildiği belirtilmiş olmasına rağmen, onko-TESE'nin bu konudaki etkisi halen daha belirgin değildir.<sup>[37]</sup> Yapılan bazı çalışmalarda kanseröz alanda da normal spermatogenez içeren pek çok bölgenin olduğu gösterilmiştir.<sup>[38]</sup>

Onko-TESE uygulaması sadece testis tümörleri için değil spermatogenez üzerinde en belirgin toksik etkisi olan alkalize ajanların sık kullandığı lenfoma/lösemi hastaları için de önemli bir uygulama olarak değerlendirilmelidir. Genellikle çocukluk çağı tümörleri olarak bilinen bu tümörler spermatogenezin henüz başladığı erken post-pubertal dönemde veya yetişkin yaşlarda da ortaya çıkabilmekte ve bu olgularda ya puberte sonrasında olduğu gibi elde edilen sperm sayısı çok düşük olabilmekte ya da eş zamanlı azoopsermi izlenebilmektedir. Bu olgulara da kemoterapi/radyoterapi öncesi *in vivo* onko-TESE uygulaması ile sperm eldesi fertilitenin korunması açısından önemli katkı sağlayacaktır. Ayrıca, bu hastalarda gerek testiküler tutulum ile gerekse daha önce açıklanan tümör toksik mekanizmalar ile de spermatogenezin bozulabileceğini unutmamak gerekir.

Onko-TESE'nin avantajları yanında dezavantajları ve komplikasyonlarının da olduğu açıktır. Daha önce orşiektomi yapılmış tek testisli bir hastada nadiren de olsa mikro-TESE operasyonunun hematoma, enfeksiyon ve atrofi gibi olası komplikasyonları hakkında hastaya mutlaka bilgi verilmelidir. Oluşabilecek bir diğer komplikasyon ise hipogonadizm gelişmesi ve bunun sonucunda hastanın ömür boyu testosteron tedavisi alabileceği bir durumla karşılaşmasıdır. Diğer taraftan, onko-TESE ile elde edilen ve dondurulan spermelerin hastanın klinik prognozu nedeniyle gelecekte kullanılıp kullanılmayacağına bir garantisi yoktur. Mevcut hastalığın prognozu iyi olsa bile daha sonra saptanan ve altta yatan ek bir genetik sorun nedeniyle mevcut spermeler kullanılamaz. Ayrıca, hastada zaman içinde spontan spermatogenetik aktive başlayarak tekrar ejakülatta sperm elde edilebilir ve bu spermeler ile yardımcı üreme tekniği uygulanabilir.

Onko-TESE prosedürü yanı sıra spermatogenetik aktiviteyi korumaya yönelik bir takım uygulamalarda da yapılmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda hipotalamik-hipofiz-gonadal aksın gonadotropin salgılayan hormon agonistleri ile hormonal olarak baskılanmasının spermatogonia gelişimini geri dönüşümlü baskılayarak spermatogenezde

iyileşmesini sağladığı ileri sürülmüştür.<sup>[39]</sup> Bununla birlikte, bu çalışmaların sonuçları insanlarda doğrulanmamış ve bu nedenle erkeklerde hormonal gonadoproteksiyon önerilmemiştir.<sup>[40,41]</sup> Buna karşılık, spermatogonial kök hücrelerin sonradan otolog transplantasyonu ile testiküler doku kriyoprezervasyonu, özellikle prepubertal hasta için önem teşkil etmektedir.<sup>[42,43]</sup> Çok sayıda çalışmada testis dokusundan izole edilmiş ve otolog transplantasyon için uygun germ hücrelerinin bulunduğu gösterilmiştir.<sup>[44,45]</sup> Teorik olarak, bu teknikler sperm veya olgun gametlerin kriyoprezervasyonu için uygun olmadığı prepubertal erkekler için idealdir. Bununla birlikte, bu konuda araştırmalar devam etmektedir ve sadece bir kısmı devam etmekte olan klinik bir çalışma bağlamında sürdürülmelidir.

Yaklaşım ne olursa olsun, kanser hastalarında spermin dondurulması ve gelecekteki kullanımı hakkında uygun danışmanlık, fertilitenin korunmasında temeldir. Ejakülatta sperm izlenmeyen olgularda mikro-TESE işlemi yanı sıra, testiküler tümörlü olgularda orşiektomi sonrası testis dokusunda mikroskop altında testis histolojisini bozmadan ve tümöre uzak alanda yapılan mikro disseksiyon TESE işlemi, yani onko-mikro-TESE ile hastalara gelecekte çocuk sahibi olabileceği konusunda büyük avantaj sağlamaktadır.

---

#### Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

#### Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

---

#### Peer-review

Externally peer-reviewed.

#### Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

#### Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

---

## KAYNAKLAR

1. Meirou D, Schenker JG. Cancer and male infertility. Hum Reprod 1995;10:2017-22. [CrossRef]
2. Theas MS, Rival C, Jarazo-Dietrich S, Jacobo P, Guazzone VA, Lustig L. Tumour necrosis factor-alpha released by testicular macrophages induces apoptosis of germ cells in autoimmune orchitis. Hum Reprod 2008;23:1865-72. [CrossRef]
3. van Basten JP, van Driel MF, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, van de Wiel HB, Droste JH, et al. Objective and subjective effects of treatment for testicular cancer on sexual function. BJU Int 1999;84:671-8. [CrossRef]
4. Rice KR, Cary CK, Masterson TA, Foster RS. Surgery of testicular tumors. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. Philadelphia: Elsevier; 2012. pp.815-37.
5. Allaf ME, Kavoussi LR. Laparoscopic and robotic assisted repectitoneal lymphadenectomy for testicular tumors. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. Philadelphia: Elsevier; 2012. pp.838-45.

6. Green DM, Liu W, Kutteh WH, Ke RW, Shelton KC, Sklar CA, et al. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol* 2014;15:1215–23. [\[CrossRef\]](#)
7. Hansen PV, Trykker H, Svennekjaer IL, Hvolby J. Long-term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular cancer. *Radiother Oncol* 1990;18:117–25. [\[CrossRef\]](#)
8. Shalet SM. Effect of irradiation treatment on gonadal function in men treated for germ cell cancer. *Eur Urol* 1993;23:148–51. [\[CrossRef\]](#)
9. Klatte T, de Martino M, Arensmeier K, Reiher F, Allhoff EP, Klatte D. Management and outcome of bilateral testicular germ cell tumors: a 25-year single center experience. *Int J Urol* 2008;15:821–6. [\[CrossRef\]](#)
10. Berthelsen JG. Testicular cancer and fertility. *Int J Androl* 1987;10:371–80. [\[CrossRef\]](#)
11. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972–8. [\[CrossRef\]](#)
12. Moody JA, Ahmed K, Yap T, Minhas S, Shabbir M. Fertility management in testicular cancer: the need to establish a standardized and evidence-based patient-centric pathway. *BJU Int* 2019;123:160–72. [\[CrossRef\]](#)
13. Delouya G, Baazeem A, Boman JM, Violette P, Saad F, Zini A. Identification of spermatozoa in archived testicular cancer specimens: implications for bench side sperm retrieval at orchiectomy. *Urology* 2010;75:1436–40. [\[CrossRef\]](#)
14. Choy JT, Wisner HJ, Bell SW, Cashy J, Brannigan RE, Köhler TS. Predictors of spermatogenesis in orchiectomy specimens. *Urology* 2013;81:288–92. [\[CrossRef\]](#)
15. Shoshany O, Shtabholtz Y, Schreter E, Yakimov M, Pinkas H, Stein A, et al. Predictors of spermatogenesis in radical orchiectomy specimen and potential implications for patients with testicular cancer. *Fertil Steril* 2016;106:70–4. [\[CrossRef\]](#)
16. Tvrdá E, Agarwal A, Alkuhaimi N. Male reproductive cancers and infertility: a mutual relationship. *Int J Mol Sci* 2015;16:7230–60. [\[CrossRef\]](#)
17. Ostrowski KA, Walsh TJ. Infertility with testicular cancer. *Urol Clin North Am* 2015;42:409–20. [\[CrossRef\]](#)
18. Furuhashi K, Ishikawa T, Hashimoto H, Yamada S, Ogata S, Mizusawa Y, et al. Onco-testicular sperm extraction: testicular sperm extraction in azoospermic and very severely oligozoospermic cancer patients. *Andrologia* 2013;45:107–10. [\[CrossRef\]](#)
19. Larson KL, DeJonge CJ, Barnes AM, Jost LK, Evenson DP. Sperm chromatin structure assay parameters as predictors of failed pregnancy following assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2000;15:1717–22. [\[CrossRef\]](#)
20. Bungum M, Humaidan B, Spano M, Jepson K, Bungum L, Giwercman A. The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI. *Hum Reprod* 2004;19:1401–8. [\[CrossRef\]](#)
21. Damani MN, Master V, Meng MV, Burgess C, Turek P, Oates RD. Postchemotherapy ejaculatory azoospermia: fatherhood with sperm from testis tissue with intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Oncol* 2002;20:930–6. [\[CrossRef\]](#)
22. Mesaguer M, Garrido N, Remohí J, Pellicer A, Simón C, Martínez-Jabaloyas JM, Gil-Salom M. Testicular sperm extraction (TESE) and ICSI in patients with permanent azoospermia after chemotherapy. *Hum Reprod* 2003;18:1281–5. [\[CrossRef\]](#)
23. Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, Nejat E, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience. *J Clin Oncol* 2011;29:1607–11. [\[CrossRef\]](#)
24. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999;14:131–5. [\[CrossRef\]](#)
25. Osterberg EC, Ramasamy R, Masson P, Brannigan RE. Current practices in fertility preservation in male cancer patients. *Urol Ann* 2014;6:13–7. [\[CrossRef\]](#)
26. 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;25:867–71. [\[CrossRef\]](#)
27. Choi BB, Goldstein M, Moomjy M, Palermo G, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Births using sperm retrieved via immediate microdissection of a solitary testis with cancer. *Fertil Steril* 2005;84:1508.e1–4. [\[CrossRef\]](#)
28. Descombe L, Chauleur C, Gentil-Perret A, Aknin-Seifer I, Tostain J, Levy R. Testicular sperm extraction in a single cancerous testicle in patients with azoospermia: a case report. *Fertil Steril* 2008;90:443.e1–4. [\[CrossRef\]](#)
29. Schrader M, Müller M, Sofikitis N, Straub B, Krause H, Miller K. Onco-tese<sup>®</sup>: testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy—new guidelines? *Urology* 2003;61:421–5. [\[CrossRef\]](#)
30. Safsaf A, Sibert L, Cleret JM, Perdrix A, Milazzo JP, Gobet F, et al. Concomitant unilateral and synchronous bilateral testis cancer in azoospermic dizygotic twins: differential management of fertility preservation. *Fertil Steril* 2011;95:2434.e11–3. [\[CrossRef\]](#)
31. Haddad N, Al-Rabeeh K, Onerheim R, Zini A. Is ex vivo microdissection testicular sperm extraction indicated for infertile men undergoing radical orchiectomy for testicular cancer? Case report and literature review. *Fertil Steril* 2014;101:956–9. [\[CrossRef\]](#)
32. Lujan S, Guzman-Ordaz D, Rogel R, Broseta E, Pellicer A, Boronat F. Onco-TESE: Obtaining spermatozoa after radical orchiectomy for testicular tumour and azoospermia. *Actas Urol Esp* 2016;40:64–7. [\[CrossRef\]](#)
33. Hamano I, Hatakeyama S, Nakamura R, Fukuhara R, Noro D, Seino H, et al. Onco-testicular sperm extraction (Onco-TESE) from a single testis with metachronous bilateral testicular cancer: a case report. *Basic Clin Androl* 2018;28:1. [\[CrossRef\]](#)
34. Byrne J. Long-term genetic and reproductive effects of ionizing radiation and chemotherapeutic agents on cancer patients and their offspring. *Teratology* 1999;59:210–5. [\[CrossRef\]](#)
35. Trasler JM, Hales BF, Robaire B. Paternal cyclophosphamide treatment of rats causes fetal loss and malformations without affecting male fertility. *Nature* 1985;316:144–6. [\[CrossRef\]](#)
36. Sega GA. Adducts in sperm protamine and DNA vs. mutation frequency. *Prog Clin Biol Res* 1991;372:521–30.
37. Suzuki K, Shin T, Shimomura Y, Iwahata T, Okada H. Spermatogenesis in tumor-bearing testes in germ cell testicular cancer patients. *Hum Reprod* 2015;30:2853–8. [\[CrossRef\]](#)
38. Bulbul MA, Bachir BG. Testis-Sparing Surgery: Balancing Cancer Control with Fertility Preservation. In: Majzoub A, Agarwal A, editors. *The Complete Guide to Male Fertility Preservation*. Cham: Springer; 2018. pp.93–103.
39. Meistrich ML, Shetty G. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. *Reproduction* 2008;136:691–701. [\[CrossRef\]](#)

40. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, Pentheroudakis G. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi160–70. [\[CrossRef\]](#)
41. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:1994–2001. [\[CrossRef\]](#)
42. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* 2018;110:380–6. [\[CrossRef\]](#)
43. Coccia PF, Pappo AS, Altman J, Bhatia S, Borinstein SC, Flynn J, et al. Adolescent and young adult oncology, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:21–32. [\[CrossRef\]](#)
44. Brook PF, Radford JA, Shalet SM, Joyce AD, Gosden RG. Isolation of germ cells from human testicular tissue for low temperature storage and autotransplantation. *Fertil Steril* 2001;75:269–74. [\[CrossRef\]](#)
45. Johnson EK, Finlayson C, Rowell EE, Gosiengfiao Y, Pavone ME, Lockart B, et al. Fertility preservation for pediatric patients: current state and future possibilities. *J Urol* 2017;198:186–94. [\[CrossRef\]](#)