

# Heretumoros betegek termékenyítőképességének vizsgálata

MARTIN TAMÁS<sup>1</sup>, DANK MAGDOLNA<sup>2</sup>, BIRÓ KRISZTINA<sup>1</sup>, KÜRONYA ZSÓFIA<sup>1</sup>, GYERGYAY FRUZZSINA<sup>1</sup>, NAGYIVÁNYI KRISZTIÁN<sup>1</sup>, BUDAI BARNA<sup>1</sup>, FÜRÉSZ KATINKA<sup>3</sup>, GÉCZI LAJOS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem Onkológiai Központ, <sup>3</sup>KRIO Intézet, Budapest

**Levelezési cím:**

Dr. Martin Tamás, Országos Onkológiai Intézet,  
1221 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9. Tel.: +3630/6120616,  
e-mail: dr.martin.tamas@gmail.com

**Közlésre érkezett:**

2019. május 5.

**Elfogadva:**

2019. augusztus 14.

A germinális eredetű heredaganat az összes daganatos megbetegedés körülbelül 1%-a, a 15–35 éves férfiak leggyakoribb daganata. A betegség mortalitása alacsony, köszönhetően a korszerű terápiáknak, melyek azonban jelentősen ronthatják a beteg férfiak megtermékenyítőképességét. A betegek nagy része családalapítás előtt áll, ezért kiemelten fontos a fertilitás megőrzése. Erre a leggyakrabban használt módszer a spermabankolás és asszisztált reprodukciós eljárások. A magyar adatok feldolgozása alapján azt találtuk, hogy minél előrehaladottabb a betegség, annál jobban károsodott a spermiogenezis. Összehasonlítva a heretumoros mintákat egészséges, illetve limfómás csoport mintáival, azt az eredményt kaptuk, hogy a heretumoros és non-Hodgkin-limfómás csoport paraméterei szignifikánsan rosszabbak voltak az egészséges kontrollokhoz viszonyítva. Minden heredaganatos betegnek ajánlott a spermakonzerválás a kezelés megkezdése előtt, így biztosítva a gyógyulás után a családalapítás és gyermekvállalás lehetőségét, mivel a kezelés a károsodott spermiogenezist tovább ronthatja, infertilitást okozva. *Magy Onkol* 65:46–52, 2021

**Kulcsszavak:** heredaganat, spermiogenezis, spermakonzerválás, termékenyítőképesség

*Germ cell tumors of the testicle account for 1% of all tumors. Testicular cancer (TC) is the most common malignancy in men aged 15–35 years. Patients with TC have an excellent survival rate but often have not yet attempted to father children, and fertility is one of the main concerns of survivors, therefore it is important to preserve it. The most commonly used method is sperm banking. Retrospective analysis of the Hungarian data showed that in case of testicular cancer spermatogenesis is more impaired in the more advanced disease. No correlation was found among the histological types and the proportion of azo- and oligozoospermia. The parameters of testicular cancer and non-Hodgkin lymphoma patients were worse compared to the normal population. Sperm cryopreservation prior to initiating life-saving cancer treatment offers men the best chance to father children and should be offered to all men with testicular cancer before chemotherapy, since cytostatic therapy may lead to infertility.*

*Martin T, Dank M, Biró K, Küronya Z, Gyergyay F, Nagyiványi K, Budai B, Fürész K, Gécz L. Fertility preservation in testicular cancer patients. *Magy Onkol* 65:46–52, 2021*

**Keywords:** testicular tumor, spermiogenesis, sperm conservation, fertility

## BEVEZETÉS

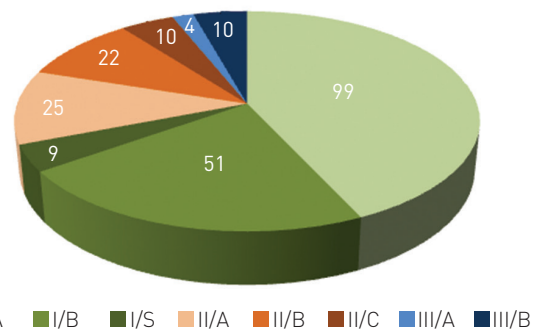
A germinális eredetű heredaganat az összes daganatos megbetegedés körülbelül 1%-a, az urológiai daganatok közül 5%-ot tesz ki. Ez a 15–35 éves férfiak leggyakoribb daganata, előfordulása az utóbbi 20 évben csaknem megduplázódott. Magyarországon évente körülbelül 600–650 férfit érint a betegség, és 50 fő körüli az éves halálozás (1). A heredaganatok 95%-a csírsejtes (GCT) daganat, ami körülbelül fele-fele arányban szeminóma és nem-szeminóma. A fiatal férfiak számára figyelemfelhívó tünet a here megnagyobbodása vagy csomó a herében, amely az esetek többségében lehet fájdalomtalan, de fájdalmas is. A primer kezelés magas kasztráció, mely biztosítja a herében levő daganat teljes eltávolítását és a sebészi mintából a pontos szövettani diagnózist. Korai, I-es stádiumú szeminóma esetén, ahol a daganat csak a herére korlátozódik, a kasztráció után a beteg követése javasolt, a gyógyszeres terápia mellőzhető. Korai, I-es stádiumú nonszeminomatózus heredaganat esetén, figyelembe véve a patológiai rizikótényezőket, kemoterápia, válogatott esetben retroperitoneális limfadenektómia (RLA) vagy szoros betegkövetés a választható alternatíva. Metasztatikus II-es és III-as stádiumú heredaganatokban a kezelést az IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) prognosztikai beosztása alapján határozzuk meg. Jó prognózisú tumor kezelésére 3 BEP (bleomicin, etopozid, ciszplatin) vagy 4 EP (etopozid, ciszplatin), közepes és rossz prognózis esetén 4 BEP kezelés indokolt. A kemoterápia előtti spermabankolási mintákból kiderült, hogy a betegek 64%-a már a terápia előtt rendelkezett valamilyen abnormalitással (2). A citotoxikus terápia a legtöbb betegben átmenetileg károsítja a spermatogenezist, de egyes esetekben teljes sterilitáshoz is vezethet. A károsodás súlyossága az alkalmazott gyógyszereken és a kumulatív dózison múlik (3). Normális spermiogenezis esetén a ciszplatin alapú terápia után 55–80%-ban állt vissza a spermaképzés, míg a karboplatin terápia kevésbé károsítja a spermatogóniumokat (2). A BEP séma közepes veszélyt hordoz a fertilitásra, körülbelül 20% a termékenység elvesztésének esélye (4, 5). A legelterjedtebb lehetőség a gyermeknemző képesség megőrzésére a krioprezerváció és a fagyasztott spermaminta tárolása olyan férfiak esetében, akiknek az ejakulátumában van elegendő és megfelelő minőségű spermium. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) protokolljában az elfogadható alsó referenciaértékek a következők: spermakonzentráció minimum 15 millió/ml, motilis sejtek aránya minimum 40% és a normális morfológiájú sejtek aránya minimum 4%. E koncentráció alatt oligozoospermia, 1 millió/ml-es spermakonzentráció alatt súlyos oligozoospermia áll fent. Azoospermia a 0 spermium/ml koncentráció esetén diagnosztizálható, vagyis egyetlen spermium sincsen a mintában. A jelen vizsgálat célja intézetünkben heredaganat miatt kezelt, a KRIO Intézetben tárolt spermakonzervátumok adatainak elemzése és összehasonlítása limfómás betegek és egészséges donorok eredményeivel.

## ANYAG ÉS MÓDSZER

Az Országos Onkológiai Intézetben (2009-től 2014-ig) kezelt 230 heretumoros, 188 limfómás (1999-től 2014-ig), valamint 1841 egészséges kontrollcsoportok (2000-től 2010-ig) anonimizált adatait a KRIO Intézet bocsátotta adatbázisából rendelkezésünkre. A vizsgált heretumoros csoportban az ondóminta-paraméterek a spermakonzentráció, motilitás és morfológia voltak. Az elemzéshez a két szövettani csoportot (szeminóma, nem-szeminóma) vettük alapul, stádium szerint 2 csoportra osztottuk (I-es és II-III-as stádium). A limfómás kontrollcsoportban 128 fő (68%) Hodgkin-limfómás, 60 fő (32%) pedig non-Hodgkin-limfómás volt. Esetükben is spermakonzentrációt, motilitást és morfológiát vizsgáltunk. Az egészséges, nem tumoros kontrollok az önkéntes spermaadományozók közül kerültek ki. Összesen 1841 fő adatait értékeltük, de náluk csak a spermakonzentrációt és a motilitást vizsgáltuk, morfológiai adatokat nem kaptunk. Mindhárom csoportot koncentráció alapján további 3 alcsoportra osztottunk súlyos oligozoospermia, oligozoospermia és normozoospermia alapján. Motilitás alapján további két alcsoportot állítottunk fel, 40% alatti és fölötti, valamint morfológia szempontjából is 2 alcsoportba soroltuk az egyéneket, 4% alatti és fölötti morfológia szerint. A statisztikai feldolgozást NCSS statisztikai kiértékelő program segítségével végeztük (6). A különböző csoportokban a betegek megoszlásának összehasonlítására  $\chi^2$ -tesztet alkalmaztunk. A stádium és szövettani típus multivariáns logisztikus regressziójánál a kor (folyamatos változó), AFP (< vs.  $\geq 7,7$  ng/ml), hCG (< vs.  $\geq 2,24$  mU/ml), NSE (< vs.  $\geq 12,5$  ng/ml), spermakonzentráció (< vs.  $\geq 15$  millió/ml), morfológia (< vs.  $\geq 40\%$  normális) és motilitás (< vs.  $\geq 4\%$  mozgó spermium) változókat alkalmaztuk kovariánsként. Szignifikanciaszintnek a  $p < 0,05$  értéket tekintettük.

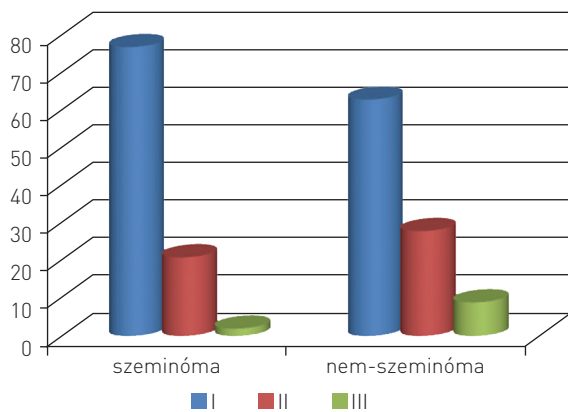
## EREDMÉNYEK

A vizsgált heretumoros csoport 230 főből állt, életkoruk 16–48 év, átlagosan 29 év. Szövettani diagnózis szerint 99 fő szeminóma (43%), 131 fő nem-szeminóma (57%) csoportba tartozott. A szövettani csoportok kor szerinti megoszlását vizsgálva látható, hogy a nem-szeminómás betegek



1. ÁBRA. Heretumoros betegek stádium szerinti eloszlása

X



2. ÁBRA. Szövetten és stádium összefüggése

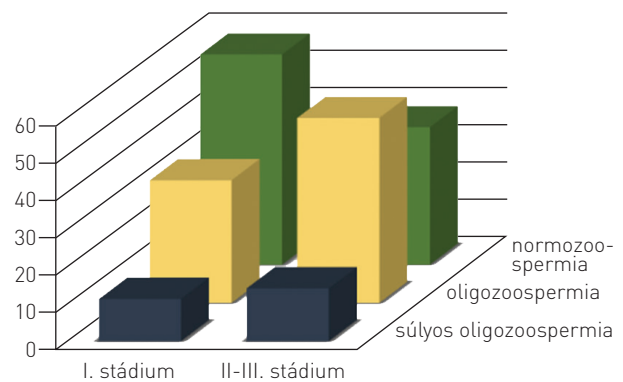
átlagéletkora alacsonyabb (27,5 év), szemben a szeminómás csoport 29,6 életével. Ez egybeesik azzal a ténnyel, hogy a non-szeminóma fiatalabb életkorban gyakoribb, míg a szeminóma későbbi életkorban jelentkezik gyakrabban. Az IGCCCG prognosztikai besorolása alapján jó prognózisú 220 beteg (95,65%), közepes prognózisú 10 fő (4,35%), rossz prognózisú beteg nem volt az általunk vizsgált csoportban. Ez valószínűleg azért van, mert a rossz prognózisú esetek zömében a kemoterápiás kezelést azonnal el kellett kezdeni, vagy a betegek a konzerválást nem vállalták.

A betegek stádium szerinti megoszlását az 1. ábra mutatja. Az I-es stádiumba 159 fő (69,1%) (I/A stádiumba 99, I/B stádiumba 51, I/S stádiumba 9), a II-es stádiumba 57 fő (24,8%) (II/A stádiumba 25, II/B stádiumba 22, II/C stádiumba 10), és a III-as stádiumba 14 fő (6,1%) (III/A stádiumba 4, III/B stádiumba 10) tartozott. Ha ezt a szövettani kategóriák alapján vizsgáltuk, látható, hogy a szeminómások jelentős része korábban került felismerésre, kedvezőbb stádiumban (2. ábra). A daganat biológiai tulajdonsága magyarázhatja a nem-szeminóma későbbi stádiumban való diagnózisát. A szeminómások közt kevés III. stádiumú beteg található, ami a szeminóma típusú heredaganatok lassabb biológiai progressziójával magyarázható.

Az elemzés során a heredaganatos csoportban összefüggést kerestünk a szövettani kategória (szeminóma vs. nem-szeminóma), a spermakép, valamint a stádium (I. vs. II-III.) és a spermakép között. Az abszolút spermakonzentráció nagyobb volt az I. stádiumban (21,5 vs. 17,3 millió/ml), mint a II-III. stádiumokban, a különbség azonban statisztikailag nem szignifikáns ( $p=0,07$ ). Szignifikánsan több oligozoo- és súlyos oligozoospermia fordult elő az előrehaladott (II-III.) stádiumokban ( $p=0,0075$ ), ami arra utal, hogy előrehaladottabb betegségben jobban károsodott a spermatogenezis. A motilitás és a minőségi spermakép tekintetében a fenti csoportokban különbséget nem találtunk. A szövettani típusokat elemezve nem volt

különbség sem az abszolút koncentráció, oligozoo- vagy súlyos oligozoospermia, sem a morfológia, sem a motilitási paramétereket vizsgálva.

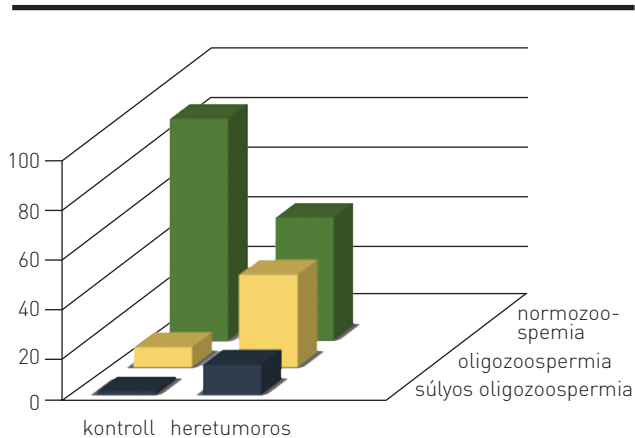
Logisztikus regresszióanalízissel vizsgálva összefüggést találtunk a stádium és szövettan, a szövettan és AFP, szövettan és kor, valamint a koncentráció és motilitás között. Ez azt mutatja, hogy a szeminómák kedvezőbb stádiumban kerülnek felfedezésre, mint a nem-szeminómák, a nem-szeminómák esetén diagnosztikus jelentőségű az emelkedett AFP-szint. A szövettan és kor között negatív összefüggést találtunk, a kor előrehaladtával csökken a nem-szeminóma kockázata. Ez egybehangzó a statisztikákkal, miszerint a szeminóma az idősebb korosztályban jellemző, és ezt a saját adatainkkal is megerősítettük. A spermakonzentráció vizsgálatánál a stádiummal szignifikáns összefüggést találtunk ( $p=0,023$ ), míg a szövettannal nem. Korai, I. stádiumban magasabb koncentrációjú a spermaminta, mint a II. és III. stádiumban, mind az oligozoo-, mind a súlyos oligozoospermiasok nagyobb arányban vannak jelen a késői stádiumokban (3. ábra).



3. ÁBRA. Stádium és spermakonzentráció összefüggése heredaganatos betegekben

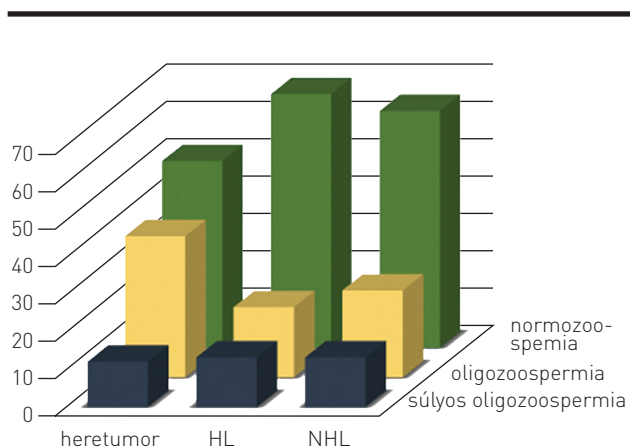
Az egészséges kontrollokkal összevetve a heretumorosok csoportját, szignifikáns eltérés mutatható ki az abszolút koncentráció tekintetében ( $p<0,00001$ ) és jóval gyakoribb az oligozoo- és a súlyos oligozoospermia előfordulása (4. ábra). Motilitás szempontjából is hasonló szignifikáns ( $p<0,00001$ ) eltérés mutatkozik a kontroll- és a heretumoros csoport között. Az egészséges kontrollokra vonatkozó morfológiai adatok nem álltak rendelkezésünkre, így ezt nem állt módunkban összehasonlítani.

A heredaganatos csoport mintáit a Hodgkin-limfómás és non-Hodgkin-limfómás csoporttal hasonlítottuk össze. A csoportokat egymással és az egészséges kontrollok adataival is összevetettük. A két limfómás csoport között nem találtunk szignifikáns eltérést a spermaképben. A kontrollokhoz képest itt is jelentős, szignifikáns eltérést



4. ÁBRA. A kontroll és a heretumoros csoport spermakonzentrációja

tapasztaltunk mind koncentráció, mind motilitás szempontjából ( $p < 0,00001$ ). A non-Hodgkin-limfóma és heretumor közt egyedül morfológiában találtunk szignifikáns eltérést ( $p = 0,015$ ), míg koncentráció és motilitás szempontjából nem. A Hodgkin-limfóma és a heretumoros csoport között mind a három vizsgált paraméterben, koncentráció ( $p = 0,0007$ ), motilitás ( $p = 0,0114$ ) és morfológia ( $p < 0,00001$ ) szempontjából szignifikáns különbséget találtunk. Megállapíthatjuk, hogy a vizsgált mintánkban jelentős eltérést tapasztaltunk a heretumoros és Hodgkin-limfómás csoport között, míg a non-Hodgkin-limfómásokkal összehasonlítva nem. Anyagunk arra enged következtetni, hogy a megtermékenyítő képesség a heretumoros és non-Hodgkin-limfómás betegek csoportjában rosszabb. A Hodgkin-limfómásoknál is csökkent a spermatogenezis az egészséges kontrollokhoz képest, de nem oly mértékben, mint a többi vizsgált csoportban (5. ábra).



5. ÁBRA. Daganatos betegek spermakonzentrációja (HL: Hodgkin-limfóma, NHL: non-Hodgkin-limfóma)

## MEGBESZÉLÉS

Az alkalmazott kezelések (műtét, sugár- és kemoterápia) jelentősen ronthatják a férfiak megtermékenyítőképességét. A daganatellenes kemoterápia a már fennálló károsodott spermiogenezis további romlásához vezethet, vagy szubfertilitást, illetve sterilitást okozhat a gonád vagy csírasejtek tartós károsodása miatt. A kockázat több tényezőtől függ: a beteg korától, az alkalmazott dózistól és a kezelés típusától (7). Gandini és munkatársai (8) 166 heredaganatos betegen vizsgálták a kemo/radioterápia rövid és hosszú távú hatását a spermatogenezisre, a kezelés befejezése után 6 hónappal a spermiumszám jelentős csökkenését észlelték. Van Casteren és munkatársai (9) azt figyelték meg, hogy a spermabankoló férfiak 64%-ánál csökkent a sperma minősége. 12%-uknál azozoospermia, vagy csupán nem mozgó spermatozoa figyelhető meg, így a fagyasztás nem kivitelezhető. Rossz minőségű ondó általában a kemoterápia előtti heretumorosokban volt megfigyelhető, főként a nem-szeminómás betegek körében. Rives munkacsoportja (10) a körelőzményt, szövettani diagnózist, stádiumot és az orhidektómia hatását vizsgálta 1158, 12 évnél idősebb heretumoros férfiban. Azt figyelték meg, hogy a szeminómák esetében jobban károsodott a spermatogenezis, mint a non-szeminómák esetén. Az ondó minősége rosszabb volt előrehaladottabb stádiumban, és olyan esetekben, amikor kriptorhizmus volt az anamnézisben. A következtetésük az volt, hogy a spermabankolást az orhidektómia előtt kell elvégezni, valamint műtét közben végzendő TESE-t (Testicular Sperm Extraction) kell felajánlani az azozoospermias betegek számára.

Anyagunkban az abszolút spermakonzentráció nagyobb volt az I. stádiumban, mint a II-III. stádiumokban, ami nem volt szignifikáns, de szignifikánsan több oligozoospermia fordult elő az előrehaladott (II-III.) stádiumokban ( $p = 0,0075$ ).

A betegek nagy része családalapítás előtt áll, ezért kiemelten fontos a termékenység megőrzése, illetve javítása. Depalo és munkatársai vizsgálatában (11) a betegek döntően gyermekvállalás előtt álltak, 82%-uk a 18–40 éves korosztályból került ki, 17% volt gyermek és tizenéves (10–17 év), illetve 40 évesnél idősebb. Ez az adat azt mutatja, hogy a 18–40 éves betegek jobban érdekeltek a krioprezervációban a daganatos betegség kezelésének megkezdése előtt, mivel ez lehet az egyetlen esélyük a jövőbeli apaságra. Meseguer és munkatársai (12) szerint fontos, hogy a bankolás előtt meghatározzuk a sikeres intravaginális fertilizációhoz (IVF) szükséges minták számát. Ehhez két szempontot kell figyelembe venni: a sperma minőségét és a tárolás biztonságát. A sikeres IVF-hez szükséges minták száma arányosan növekszik a sperma paramétereinek romlásával. Kutatásunkban arra a következtetésre jutottunk, hogy minél előrehaladottabb a betegség, annál jobban károsodott a spermiogenezis, de a motilitás és minőségi spermakép tekintetében a stádiumok között szignifikáns különbséget nem találtunk.

Korábbi tanulmányok is azt találták, hogy a daganatos betegeknél bizonyos spermiumparaméterek már a fagyasztás előtt csökkentek [13]. Van Casteren és munkatársai [9] is hasonló eredményre jutottak heretumoros betegek esetében, a spermiumkoncentráció szignifikánsabban alacsonyabb volt minden más vizsgált betegcsoporthoz képest. Ezen felül az azoospermia magasabb incidenciáját is leírták. Anyagunkban az egészséges kontrollokhoz képest szignifikáns eltérést találtunk a heretumorosok csoportjában az abszolút koncentráció és a motilitás tekintetében, és jóval gyakoribb az oligozoospermia és a súlyos oligozoospermia előfordulása.

A szövettani típusok között nem találtunk jelentős különbséget az oligozoospermia és súlyos oligozoospermia arányát tekintve. Ezzel szemben Depalo és munkatársai vizsgálatában [11] a szeminóma által érintett betegek ondomintái a többi csoporthoz képest nagyobb arányban károsodtak. Az általuk megfigyelt alacsonyabb spermiumkoncentráció a terápia előtt azt sugallja, hogy a szeminóma önmagában károsítja a spermatogenezist.

A fagyasztott minták felhasználásáról egyes vizsgálatok 5%-nál alacsonyabb kihasználtsági arányt mutattak [14, 15], némelyek 5–10% közötti [7, 16–20] felhasználást közöltek. Bizet és munkatársai [13] vizsgálatukban 6,3%-os felhasználási arányt találtak az 1080 fős heredaganatos mintában.

Meseguer és munkatársai [12] 16,3%-os felhasználási arányt találtak. Saját kutatásunkban nem volt lehetőségünk annak felmérésére, hogy a magyar betegek milyen arányban használják fel tárolt mintáikat.

Anyagunkban a heretumoros és non-Hodgkin-limfómás csoport paraméterei szignifikánsan rosszabbak voltak a kontrollokhoz viszonyítva. A Hodgkin-limfómásoknál is csökkent a spermatogenezis a kontrollhoz képest, de nem oly mértékben.

A daganatos megbetegedéssel kezelt betegek túlélési aránya jelentősen javult az elmúlt években. A kezelést követően a termékenység csökkenésének lehetősége pszichoszociális problémákhoz vezethet, ezen okok miatt az összes egészségügyi szolgáltató felelőssége, hogy tájékoztassa a betegeket a daganatellenes kezelés termékenységet rontó hatásáról [21]. A termékenység megőrzésére a leggyakrabban használt módszer a spermabankolás és az asszisztált reprodukciós eljárások, melyekkel jó eredményeket érnek el. A bankolt spermiumok alacsony felhasználási rátájának ellenére minden potenciálisan gyógyítható daganatos betegnek fel kell ajánlani a spermakonzerválást a kezelés megkezdése előtt, így biztosítva a gyógyulás után a családalapítás és gyermekvállalás lehetőségét, mivel a kezelés a károsodott spermiogenezist tovább ronthatja, infertilitást okozva.

## IRODALOM

- Magyar Nemzeti Rákregiszter
- Dohle GR. Male infertility in cancer patients: Review of the literature. *Int J Urol* 17:327–331, 2010
- Van Der Kaaij MAE, Van Echten-Arends J, Simons AHM. Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol* 28:168–179, 2010
- Behringer K, Mueller H, Goergen H, et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin study group HD13 to HD15 Trials. *J Clin Oncol* 31:231–239, 2013
- Romerius P, Ståhl O, Moëll C, et al. High risk of azoospermia in men treated for childhood cancer. *Int J Androl* 34:69–76, 2011
- Hintze J. NCSS and PASS. Number Cruncher Statistical System. 2001 Kaysville, UT, www.ncss.com
- Kelleher S, Wishart SM, Liu PY, et al. Long-term outcomes of elective human sperm cryostorage. *Hum Reprod* 16:2632–2639, 2001
- Gandini L, Sgrò P, Lombardo F, et al. Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. *Hum Reprod* 21:2882–2889, 2006
- van Casteren NJ, Boellaard WPA, Romijn JC, Dohle GR. Gonadal dysfunction in male cancer patients before cytotoxic treatment. *Int J Androl* 33:73–79, 2010
- Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, et al. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: Results of the French National CECOS Network. *J Androl* 33:1394–1401, 2012
- Depalo R, Falagario D, Masciandaro P, et al. Fertility preservation in males with cancer: 16-year monocentric experience of sperm banking and post-thaw reproductive outcomes. *Ther Adv Med Oncol* 8:412–420, 2016
- Meseguer M, Molina N, García-Velasco JA, et al. Sperm cryopreservation in oncological patients: A 14-year follow-up study. *Fertil Steril* 85:640–645, 2006
- Bizet P, Saias-Magnan J, Jouve E, et al. Sperm cryopreservation before cancer treatment: A 15-year monocentric experience. *Reprod Biomed Online* 24:321–330, 2012
- Crha I, Ventruba P, Zakova J, et al. Survival and infertility treatment in male cancer patients after sperm banking. *Fertil Steril* 91:2344–2348, 2009
- Lass A, Akagbosu F, Brinsden P. Sperm banking and assisted reproduction treatment for couples following cancer treatment of the male partner. *Hum Reprod Update* 7:370–377, 2001
- Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, et al. Fertility after cancer: A prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril* 81:342–348, 2004
- Magelssen H, Haugen TB, Von Düring V, et al. Twenty years experience with semen cryopreservation in testicular cancer patients: Who needs it? *Eur Urol* 48:779–785, 2005
- Ragni G, Somigliana E, Restelli L, et al. Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: Insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients. *Cancer* 97:1624–1629, 2003
- van Casteren NJ, van Santbrink EJP, van Inzen W, et al. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril* 90:2245–2250, 2008
- Muller I, Oude Ophuis RJ, Broekmans FJ, Lock TM. Semen cryopreservation and usage rate for assisted reproductive technology in 898 men with cancer. *Reprod Biomed Online* 32:147–153, 2016
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 31:2500–2510, 2013