GUONEWS

ORGANO UFFICIALE DEL GRUPPO URO-ONCOLOGICO DEL NORD-EST
ANNO 2 - NUMERO 3 - GIUGNO 1999 - SUPPLEMENTO

FERTILITÀ E TUMORI DEL TESTICOLO

Prof. Emanuele Belgrano

L'interesse verso i problemi di infertilità in pazienti affetti da tumori del testicolo (TT) è cresciuto in questi ultimi anni per vari fattori: la maggior frequenza dei TT è dai 20 ai 30 anni; per vari motivi di ordine socio-economico la maggior parte dei giovani oggi rimanda la ricerca dei figli oltre questa età; la completa guarigione è possibile in oltre il 95% dei pazienti; l'incidenza delle neoplasie testicolari è aumentata in tutto il mondo di un fattore 3-4 durante gli ultimi 4-5 decenni (Adami 1994); durante gli ultimi 50 anni sono state segnalate diminuzioni significative dei parametri del liquido seminale e un'aumentata incidenza di anomalie dell'apparato genitale maschile quali l'ipospadia ed il criptorchidismo (Toppari 1996); la più alta incidenza di tumori testicolari in pazienti con atrofia testicolare, infertilità e disgenesia testicolare potrebbe suggerire la presenza di fattori eziologici comuni alla base di queste patologie (Depue 1983).
Le cause della diminuzione del potenziale riproduttivo nell'uomo non sono ancora note, ma è stato ipotizzato che fattori agenti durante lo sviluppo fetale delle gonadi potrebbero essere coinvolti nell'eziologia e nella patogenesi sia della diminuzione della fertilità nell'uomo, sia dell'aumento dell'incidenza dei tumori a cellule germinali del testicolo (TCG). Questa ipotesi viene avvalorata anche dal fatto che il precursore dei TCG, cioè il carcinoma in situ (Cis), può essersi originato nel feto e che in pazienti con TCG vi è un'alta incidenza di disfunzioni testicolari.
I pochi studi eseguiti prima dell'orchiectomia hanno dimostrato che la maggior parte dei pazienti con TCG sono oligospermici, e che circa il 50% dei pazienti ha una concentrazione degli spermatozoi inferiore a 10 milioni/ml (Njman 1985, Carrol 1987, Bouchot 1989) mentre la media della concentrazione degli spermatozoi/ml nella popolazione generale si attesta intorno i 50 milioni/ml o più (Bujan 1996). I pazienti della stessa età affetti da altre neoplasie maligne come il linfoma di Hodgkin presentano una conta spermatozoaria/ml simile o lievemente più bassa rispetto a donatori sani (Auger 1993). Il confronto con classi omogenee di pazienti con linfoma di Hogkin ha dimostrato che questa diminuzione potrebbe non essere causata esclusivamente da fattori soppressori neoplastici generici, ma probabilmente è associata in maniera specifica con i tumori testicolari.
La presenza di fattori eziologici comuni responsabili sia della scarsa produzione spermatozoaria sia dei TT è supportata anche da studi istologici che hanno dimostrato gravi anomalie nel 24% delle biopsie dei testicoli controlaterali in pazienti orchiectomizzati per TT monolaterale; nell'8% dei pazienti assenza di produzione di spermatozoi; nel 16% presenza di vari gradi di alterazioni della spermatogenesi; e nel 5% un Cis sincrono. (Beerhelsen 1983)

Orchidea hawaiana

Quali sono i meccanismi attraverso i quali i TCG possono alterare la spermatogenesi?

1. Effetti sistemici della malattia
I tumori possono esercitare un'influenza negativa sulla produzione seminale attraverso l'alterazione del metabolismo dell'organismo e la perdita di peso che influiscono a loro volta sull'asse endocrino riproduttivo (vedi amenorrea della donna).
L'associazione tra presenza del tumore e diminuzione della spermatogenesi, sebbene difficile da provare, è avvalorata dal fatto che sono stati osservati miglioramenti della qualità del liquido seminale in pazienti trattati per TCG dopo l'orchiectomia.

2. Alterazione dell'equilibrio endocrino
La spermatogenesi è influenzata dall'equilibrio del sistema endocrino. Dal momento che una significativa percentuale dei tumori testicolari è ormonalmente attiva, l'infertilità associata ai tumori testicolari potrebbe essere spiegata da una alterazione della spermatogenesi ormono-indotta (Carrol 1987).
In uno studio effettuato su 15 uomini con TCG, 2/3 dei pazienti presentavano alterazioni ormonali che includevano elevati valori sierici di estrogeni, LH, ßHCG o bassi livelli di FSH. Parallelamente in 9 dei 10 pazienti con parametri del liquido seminale alterati vi era una diminuzione dell'FSH; 4 di questi 9 avevano pure un elevato valore di ßHCG suggerendo che questo ormone può essere alla base della diminuzione dei livelli sierici di FSH e dell'alterazione della spermatogenesi (Carrol 1987).
Dal momento che non conosciamo la cinetica secretoria del ßHCG da parte dei TCG e che gli effetti sulla spermatogenesi variano a seconda del pattern secretorio della ßHCG è difficile ottenere sicure correlazioni cliniche.
Anche elevati valori di AFP ritrovati in pazienti con TCG possono influenzare la spermatogenesi. In uno studio condotto da Hansen (1989) su 97 pazienti affetti da TCG del testicolo nel 38% dei casi vi erano elevati valori di AFP. L'analisi statistica dei dati ha dimostrato

che i valori sierici di AFP sono la variabile più significativa associata con una diminuzione della qualità del liquido seminale in pazienti con TCG. Pure una aumentata produzione di estrogeni, che hanno un effetto inibitorio sull'FHS, è stata implicata come possibile responsabile della diminuzione della spermatogenesi in pazienti con TCG (Cochran 1975).

3. Difetti intrinseci al testicolo

Dal momento che i TCG infiltrano direttamente il parenchima testicolare è stato ipotizzato che questo processo possa causare un difetto intrinseco sulla funzione dell'organo.

Hansen 1989 ha riscontrato che il 14 % di uomini con tumore a cellule germinali aveva elevati valori di LH alla diagnosi. Il riscontro non è peculiare per i pazienti con neoplasia maligna perché Williems 1983 trovò che anche uomini che avevano subito orchiectomia per lesioni benigne avevano elevati livelli di LH. Nonostante l'iniziale similitudine tra questi due gruppi di uomini orchiectomizzati, quando esaminati 1 anno dopo l'orchiectomia, solo il controllo cioè (orchiectomia benigna) manteneva livelli di testosterone normali, suggerendo che i pazienti con tumore del testicolo avevano un preesistente o acquisito difetto della funzionalità delle cellule del Leydig.

Inoltre nello studio di Willemse i valori di LH riscontrati nei pazienti con lesioni benigne erano sì alte, ma comunque inferiori rispetto ad un gruppo preso in comparazione dallo stesso autore di pazienti orchiectomizzati per TCG. Questa osservazione è supportata dai dati di Petersen provenienti da pazienti con Cis nel testicolo controlaterale che hanno una scarsa funzionalità delle cellule del Leydig rispetto a pazienti con TCG unilaterale. Questo dimostra che uomini con TCG limitato nello spazio intratubolare hanno anche un deterioramento della funzione delle cellule del Leydig.

Il più forte argomento a sostegno dell'associazione tra difetti intrinseci e TCG, deriva da quanto descritto in letteratura sui Cis del testicolo. Il Cis è stato definito come la presenza di cellule germinali atipiche non solo ai margini del tumore ma anche in aree di tessuto testicolare distanti dal tumore invasivo (Skakkebaek 1972). Istologicamente le lesioni Cis sono caratterizzate dalla presenza di cellule del Sertoli e cellule carcinomatose con assenza della normale spermatogenesi. L'incidenza dei Cis del testicolo controlaterale in pazienti con Ca testicolare unilaterale è del 5,2% (Van der Maase 1984), ed il rischio di progressione del Cis in Ca testicolare varia del 36% al 70% (). L'incidenza del Cis in uomini con infertilità è di circa 0,5% (Skakkeback 1978).

In uno studio eseguito su 200 pazienti dopo orchiectomia (Berthelsen 1983) si è osservata la presenza di spermatogenesi nel 97% delle biopsie del testicolo controlaterale che non presentavano Cis, ma solo nel 54% delle biopsie che presentavano un Cis. Considerati l'ubiquitarietà del Cis in pazienti con TCG e gli effetti che questa lesione produce sulla spermatogenesi, il peso relativo del Cis nel causare infertilità non può essere sottostimata.

Dendrobium phalaenopsis

4. Difetti immunitari

La barriera emato-testicolare consente lo svolgimento di una normale funzione spermatogenetica in un perfetto equilibrio immunologico. La rottura di tale barriera causata da traumi, torsioni, biopsie può spesso innescare fenomeni autoimmuni. Infatti le cellule germinali e gli spermatozoi, normalmente separati dal sistema immunitario dell'organismo, vengono esposti alle cellule immunocompetenti che non li riconoscono come self. Come conseguenza le cellule germinali possono venire distrutte o inattivate dalla risposta anticorpale con ripercussioni negative sulla fertilità.

Anche i TT possono interrompere la barriera emato-testicolare e quindi presentare antigeni normalmente sequestrati al sistema immunitario; questo è quanto ci dicono due studi eseguiti su pazienti affetti da TCG dove rispettivamente il 21% ed il 73% dei pazienti possedeva anticorpi antispermatozoi (Foster 1991 - Guazzieri 1985). L'8% dei controlli normali presentava simili reperti.

Anche se ulteriori ricerche devono essere compiute in merito, l'autoimmunità è da considerarsi come un possibile e concettualmente logico meccanismo responsabile dell'infertilità in pazienti con tumori testicolari a cellule germinali.

Come può essere ridotta e compromessa la fertilità dalle varie terapie?

Le possibili opzioni terapeutiche dei tumori del testicolo includono, a seconda del tipo istologico, dello stadio di neoplasia e della presenza di altri fattori di rischio: orchiectomia (OCT); OCT seguita da linfoadenectomia retroperitoneale (RPLND) più o meno estesa; radioterapia (RT); chemioterapia (CT).

In letteratura, fino ad oggi, non è stato evidenziato un legame tra stadio della malattia, caratteristiche istologiche e presenza di modificazioni dei parametri del liquido seminale.

Uno studio eseguito da Agarwal (1995) ha dimostrato come il numero degli spermatozoi tende a diminuire con l'aumento dello stadio clinico. I risultati derivavano da pazienti affetti da tumore testicolare rivoltisi a una banca del seme prima di iniziare qualsiasi terapia. Pazienti con tumore testicolare in stadio I avevano concentrazione spermatozoaria media di 11,5 milioni/ml, in pazienti in stadio II era di 6,8 milioni/ml, mentre i pazienti con tumore testicolare in stadio III 2,9 milioni/ml. In un altro studio eseguito da Botcham 1997 è stata confrontata la qualità del liquido seminale di uomini affetti da TCG non seminomatoso (NSTCG) e da seminoma. La concentrazione media degli spermatozoi in pazienti affetti da seminoma era di 50 milioni/ml, mentre nei pazienti con NSTCG era di 17 milioni/ml.

Agarwal ha notato una diminuzione statisticamente significativa della conta spermatozoaria tra pazienti affetti da seminoma (14 milioni/ml) e Ca embrionario (8,9 milioni/ml).

In contrasto con quanto esposto, Hendry 1983, valutando la qualità del liquido seminale criopreservato di 208 pazienti affetti da TCG, non ha rilevato nessuna differenza statisticamente significativa fra seminomi, teratomi e carcinima embrionario. In base ai dati disponibili non è possibile stabilire una sicura correlazione tra parametri seminologici e stadio o tipo istologico dei tumori testicolari; la principale correlazione va quindi ricercata in relazione ai differenti tipi di trattamento.

1. Orchiectomia (OCT)

Petersen con dati raccolti su un gruppo di 29 pazienti con TCG valutati prima e dopo l'orchiectomia ha notato una significativa diminuzione della conta spermatozoaria da una media di 20 milioni/ml prima dell'OCT a 10 milioni/ml da 1 a 24 mesi dopo OCT; 3 dei 29 pazienti sono diventati azoospermici dopo OCT. Anche altri autori hanno riscontrato da un minimo del 10% ad un massimo del 56% di azoospermici dopo l'OCT (Hansen 1989 Lampe 1997).

In uno studio longitudinale condotto da Hansen 1989, è stato riscontrato qualche miglioramento della qualità del liquido seminale nell'arco dei successivi 2 anni nei pazienti trattati solo con l'OCT per TCG in stadio I. Lo stesso ha verificato Nijman 1987 registrando un aumento della conta spermatozoaria da una media di 24 milioni/ml a 55 milioni/ml 1 anno dopo l'OCT. Analizzando invece il raggiungimento della paternità in pazienti sottoposti ad OCT, Turek riporta un tasso di successo del 15% in pazienti che hanno ricevuto la chemioterapia, del 31% in pazienti irradiati e del 67% in pazienti inseriti in protocolli di sorveglianza.

In conclusione nei pazienti con TT, trattati con OCT e successivi protocolli di sorveglianza ci si aspetta dopo una diminuzione iniziale un progressivo miglioramento nel tempo dei parametri del liquido seminale.

2. Linfadenectomia retroperitoneale (RPLND)

Dopo RPLND per Ca testicolare possono verificarsi due complicanze correlate alla compromissione della fertilità: eiaculazione retrograda; aneiaculazione. Entrambi sono esito di diversi gradi di lesione delle fibre simpatiche postgangliari toracolombari. Queste fibre del sistema autonomo decorrono lungo l'aorta addominale e si uniscono per formare il plesso ipogastrico nella pelvi e possono essere danneggiate nel retroperitoneo o nella pelvi durante RPLND. Le fibre simpatiche postgangliari innervano la porzione ampollare dei vasi deferenti, le vescicole seminali, le ghiandole periuretrali, e lo sfintere interno del collo vescicale. I danni recati a queste fibre, in particolar modo a livello della biforcazione aortica, possono esitare in una compromissione dell'"emissione" del liquido seminale, prima fase dell'eiaculazione.

I primi interventi di RPLND comprendevano una dissezione linfonodale bilaterale, estesa al di sopra dell'ilo renale. Esitavano irrimediabilmente in disfunzioni eiaculatorie e conseguente infertilità. Negli anni '80 è stata introdotta la RPLND modificata (bilaterale solo al di sopra dell'emergenza dell'arteria mesenterica inferiore). Con questa tecnica viene riportata una percentuale di pazienti con compromissione dell'eiaculazione pari al 25% (Richie 1990).

Oncidium

Infine gli approcci chirurgici nerve-sparing attuati sia in corso di chirurgia a cielo aperto sia con tecnica laparoscopica hanno consentito di preservare l'eiaculazione anterograda in più del 90% delle linfadenectomie retroperineali (Donohue 1990).

Il tasso di infertilità in pazienti sottoposti a RPLND nerve sparing è stata valutata retrospettivamente da Foster nel 1994 su 201 pazienti. Delle 66 coppie desiderose di aver un figlio dopo l'intervento di RPLND nerve-sparing 50, pari al 76%, hanno raggiunto l'obiettivo entro un tempo medio di 4,9 mesi dall'intervento in confronto ad un'attesa media di gravidanza di 4,1 mesi negli stessi pazienti prima dell'intervento.

L'evoluzione delle tecniche chirurgiche di RPLND verificatasi negli ultimi 20 anni ha consentito di abbattere drasticamente i casi di infertilità associate a questo tipo di intervento, riducendo le turbe dell'eiaculazione e potendo recuperare anche molti casi con aspermia con tecniche di Fertilizzazione Assistita.

3. Irradiazione testicolare (IT) e Radioterapia (RT)

Clifton e Bremmer (1983) hanno esaminato gli effetti delle radiazioni ionizzanti sulla spermatogenesi e sulla qualità del liquido seminale basandosi su studi effettuati negli anni '60 su progionieri sani. I 111 "volontari" furono esposti a differenti livelli di IT, da 7,5 a 600 cGy. La conta spermatozoaria venne analizzata settimanalmente prima, durante e dopo l'esposizione; ogni prigioniero veniva considerato come controllo di se stesso. La maggior parte dei prigionieri venne inoltre sottoposta a biopsia testicolare prima e dopo l'irradiazione.

Venne riscontrata una stretta relazione inversa, dose dipendente, tra l'irradiazione e la conta spermatozoaria. Gli autori notarono una significativa riduzione del numero degli spermatozoi alla dose di 15 cGy ed una temporanea abolizione della spermatogenesi a 50 cGy. In 4 su 5 pazienti venne introdotta l'azoospermia con 400 cGy, questa azoospermia persisteva almeno per 40 settimane. Nella maggior parte dei pazienti la spermatogenesi ritornò a livelli pre-trattamento durante il follow-up.

Questi studi dimostrano inoltre che il tempo di ripristino della spermatogenesi dopo l'IT cresce proporzionalmente alla dose ricevuta: per esempio alla dose di 20cGy la conta spermatozoaria e i reperti istologici si normalizzano ad una media di 6 mesi dall'esposizione, mentre alla dose di 400cGy o più impiegano più di 5 anni per normalizzarsi completamente.

In uno studio eseguito su 26 pazienti affetti da seminoma sottoposti ad irradiazione infradiaframmatica (e schermatura delle gonadi) con 3200cGy suddivisi in 16 frazioni nell'arco di 4 settimane Hahn 1998 ha stimato l'IT non volontaria intorno ai 78cGy. 14 pazienti vennero monitorati con spermiogrammi seriati dopo l'IT: la maggior parte di questi risultò azoospermica tra i 2,5 ed i 7,5 mesi dopo l'irradiazione ma quasi la totalità ripristinò la normalità nella conta spermatozoaria entro 7,5-20 mesi.

Petersen ha calcolato che pazienti trattati con irradiazione infradiaframmatica ricevano approssimativamente 50cGy sul testicolo rimanente nonostante un'appropriata schermatura dello stesso. La dose testicolare, in pazienti trattati con irradiazione infradiaframmatica per TCG senza schermatura ma con campo di puntamento al di fuori della sede testicolare, è stata calcolata essere 170cGy (Petersen 1998). In questi pazienti è stata riscontrata un'alterazione della spermatogenesi dose dipendente con probabilità e tempi di ripristino della spermatogenesi pure dose dipendente. In tutti i pazienti che avevano ricevuto dosi di IT inferiore a 150cGy si è verificato un ripristino della spermatogenesi (Hansen 1990). Hansen ha pure dimostrato come vi sia il 100% di probabilità di ripristino della spermatogenesi in pazienti che hanno ricevuto dosi inferiori a 100cGy ed una più bassa probabilità 60% quando la dose testicolare supera i 200cGy.

Il ritorno della conta spermatozoaria a valori pre-trattamento è risultato tempo-dipendente: nel 14% dei pazienti a 5 anni e nel 49% dei pazienti 9 anni dopo il trattamento.

Fossa nel 1989 ha valutato il parametro paternità in pazienti sottoposti ad irradiazione infradiaframmatica con schermatura testicolare. Di 53 pazienti apparentemente fertili prima del trattamento che cercavano una gravidanza, 41 (77%) la ottennero. L'intervallo medio tra l'orchiectomia e la paternità è stato di 4 anni.

In conclusione, sebbene il testicolo sia estremamente sensibile agli effetti delle radiazioni ionizzanti, il ripristino della spermatogenesi in pazienti affetti da seminoma, sottoposti ad irradiazione infradiaframmatica con schermatura testicolare, è solitamente eccellente. Inoltre non c'è evidenza di un aumento dell'incidenza di anomalie congenite in figli concepiti da uomini sottoposti a questo tipo di terapia.

4. Chemioterapia (CT)

Solitamente i trattamenti CT per TCG in stadio avanzato prevedono l'utilizzo del Platino in combinazione con altri chemioterapici.

La maggior parte dei pazienti trattati con CT a base di platino risulta azoospermica all'incirca dopo 7-8 settimane dall'inizio del trattamento. Questo si accorda con la cinetica della spermatogenesi umana. Infatti gli agenti chemioterapici agiscono sulle cellule seminali durante la loro divisione distruggendo quindi principalmente le cellule ad alta velocità di proliferazione cioè gli spermatozoi di tipo B. Se tutte la cellule seminali staminali (spermatogoni di tipo A) sopravvivono, ci si può aspettare un ripristino della spermatogenesi dopo 12 settimane circa. Una parziale o completa distruzione degli spermatoigoni di tipo A causa verosimilmente una prolungata od irreversibile perdita della produzione delle cellule spermatiche. La severità e la durata della spermatogenesi indotta dagli agenti citotossici è correlata con il numero di spermatogoni di tipo A distrutti (Meistrich 1982).

Da molti studi volti a valutare le alterazioni della funzione gonadica dei chemioterapici a base di platino è emerso come, dopo 2 anni dalla fine dei cicli chemioterapici (fino a 4) con un massimo di dose cumulativa di Cisplatino 400mg/m^2, l'incidenza di azoospermia ed i livelli sierici di FSH e LH non fossero significativamente differenti da quelli di pazienti non sottoposti a CT. Nell'eventualità che fossero stati superati i 4 cicli chemioterapici la funzione spermatogenetica ed endocrina dei chemiotrattati risultò significatamente alterata rispetto ai non chemiotrattati (Pout 1997).

Il tempo necessario per ripristinare la spermatogenesi dopo CT così come il tempo di ripristino dei valori normali di FSH, è pure correlato con le dosi cumulative di Cisplatino (Pout 1997). Se

l'azoospermia causata da alte dosi cumulative citotossiche persiste oltre i 3 anni, è improbabile il ritorno ad una produzione spermatozoaria normale (Meistrich).

Conclusioni

In conclusione la prognosi dei TCG oltre che per la guarigione è oggi eccellente anche per il mantenimento della fertilità.

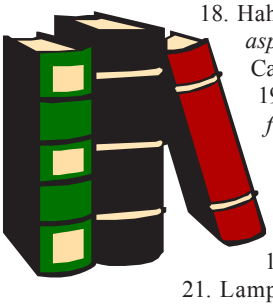
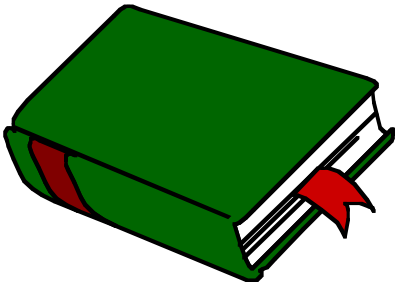
Queste affermazioni sono valide su base statistica, nel singolo individuo non è prevedibile con certezza né l'evoluzione clinica né quella della fertilità, pertanto è dovere dell'urologo e dell'oncologo informare completamente il paziente dell'eventualità di poter compromettere ulteriormente o perdere la fertilità.

È mia opinione che tutti i pazienti debbano essere informati delle possibilità offerte dalla criopreservazione del liquido seminale che oggi, anche se di cattiva qualità, con l'utilizzazione delle tecniche di Fecondazione Assistita permette di ottenere la fertilità anche con pochissimi spermatozoi purché vitali.

La mancata informazione dei pazienti al riguardo della possibilità di perdere l'eiaculazione o comunque la fertilità e della possibilità della criopreservazione potrebbe infatti costituire la premessa ad un vizio di consenso informato o comunque una "negligenza" da parte del medico con le conseguenze medico-legali che oggi tutti ben conosciamo.

Prof. EMANUELE BELGRANO

Bibliografia



1. Adami H., Bergström R., Möhner M., et al., *Testicular Cancer in Nine Northern European Countries*, Int. J. Cancer 59: 33-38, 1994
2. Agarwal A, Tolentino RU, Shahu RS et al., *Effect of cryopreservation on semen quality in patients with testicular cancer*, Urology 46: 382, 1985.
3. Auger J., Kunstmann JM., Czyglik F et al., *Conservation du sperm avant traitement anticancereux. Une mesure efficace pour preserver les chances de conception future*, Contraception Fertilite Sex 21:749-752, 1994.
4. Berhelsen JG, Skakkeback NE, *Gonadal function in man with testis cancer*, Fertil. Steril., 39: 68-75, 1983.
5. Berthelsen JG, Skakkeback N, Von Der Maase H et al., *Screening for Ca in situ of the controlateral testis in patients with germinal testicular cancer*, BRJ 285: 1683, 1982.
6. Botchan A, Hauser R, Yogen L et al, *Testicular cancer and spermatogenesis*, Hum. Reprod. 12: 755, 1997.
7. Bochot O, Plougastel ML, Karam G, Sterilite et tumeurs du testicule, J. Urol. 95 367-371, 1989.
8. Bujan L., Mansat A., Pontonnier F. et al., *Time Series Analysis of Sperm Concentration in Fertile Men in Tulouse France between 1977-1992*, Br. Med. J. 312: 471-472, 1996.
9. Carrol Pr., Withmor Wf. Jr., Herr Hw, et al., *Endocrine and Exocrine profices of Ren with Testicular Tumors before Orchictomy*, J. Urology 137: 420-423, 1987.
10. Carrol PR., Morse MJ, Withmor WF JR, et al., *Fertility status of patients with clinical stage I testis tumors on a surveillance protocol*, J. Urol. 138: 70, 1987.
11. Clifton DK, Bremmer WJ, *The effect of testicular x-irradiation on spermatogenesis in man*, J. Androl. 4: 387, 1983.
12. Cochran JJ, Walsh PC, Porter JC et al., *The endocrinology of human chorionic gonadotropin-secreting testicular tumors: new methods in diagnosis*, J. Urol. 114: 549, 1975.
13. Depue Rh., Pike Mc., Hendersen Be., *Estrogen Exposure during Gestation and Risk of Testicular Cancer*, J. Matl. Cancer Int. 71: 1151-1155, 1983.
14. Donohue JP, Foster RS, Rowland RG et al., *Nerve sparing retroperitonel lymphadenectomy with preservation of ejaculation*, J. Urol. 144: 287, 1990.
15. Fossa SD, Aass N, Kaalhus O, *Long-term morbidity after infradiaphragmatic radiotherapy in young men with testicular cancer*, Cancer 64: 404, 1989.
16. Foster RS, Mc Nulty A, Rubin LR et al.: *Detection of antibodies in patients with primary testicular cancer*, Int. J. Androl. 14: 179, 1991.
17. Guazzieri S, Lembo A, Ferro G et al., *Elevated antisperm antibodies in patients with testicular cancer: is there a relationship with infertility*? In Khoury S, Murphy GP, Kuss R et al, Testicular cancer New York 725, 1985.
18. Hahn EW, Feingold SR, Siapson L et al., *Recovery from aspermia induced by low dose radiation in serinoma patients*, Cancer 50: 337, 1982.
19. Hansen PV, Trykker H., Andersen J. et al., *Germ cell function and hormonal status in patients with testicular cancer*, Cancer 64: 956, 1989.
20. Hansen PV, Trykker H., Svennek J et al., *Long term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicolar cancer*, Radiother. Oncol. 18: 117-125, 1990.
21. Lampe H, Horwich A, Norman A et al., *Fertility after chemotherapy for testicular cancer*, J. Clin. Oncol. 15: 239-245, 1997.
22. Nijman IM., Schraffordt Koops H., Kremer J. et al., *Fertility and Hormonal Function in Patients with a Non Seminomatous Tumor of the Testis*, Arch. Androl. 14: 239-246, 1985.
23. Nijman IM., Schraffordt Koops H., Kremer J. et al., *Gonadal function after surgery and chemotherapy in men in stage II and III nonseminomatous testicular tumors*, J. Clin. Oncol. 5: 651-656, 1987.
24. Petersen PM, Giwercman A, Skakkeback NE, *Gonadal function in men with testicular cancer*, Semin Oncology 25: 224-234, 1998.
25. Richie JP, *Clinical stage I testicular cancer: the role of modified retroperitoneal lymphadenectomy*, J. Urol. 144: 1160, 1990.
26. Skakkeback NE, Berthelsen JG, *Carcinoma in situ of testis and orchictomy*, Lancet 1: 204, 1978.
27. Skakkeback NE, Berthesen JG, Visfeldt J, Clinical aspects of testicular carcinoma in situ, Int. J. Androl. Suppl. 4: 153, 1981.
28. Toppari J, Lansen JC., Christiansen P. et al., *Male Reproductive Helth and Environmental Xenoestrogens*, Environ. Health Perspect Suppl. 104: 701-803, 1996.
29. Turek PJ., Lowther D.L., Carrol P, MD, *Fertility Issues and their Management in Men with Testis Cancer*, Urol. Clinics of North America, vol. 25 n°3:517-530 1998.
30. Van der Maase H, Rorth M, Walborn –Forgeuson S, *Carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients*, BRJ 293: 1398, 1986.
31. Williemse PHB, Sleister DJ, Sluiter WS et al., *Altered Leydig cell function in patients with testicular cancer: evidence for a bilateral testicular defect*, Acta End. 102: 616, 1983.