



Fertilitieitcounseling, semencryopreservatie en oncoTESE bij zaadbalkankerpatiënten: wanneer, waarom en hoe; praktische tips

Marij Dinkelman-Smit · Tahnee de Vringer

Geaccepteerd op: 2 augustus 2023

© The Author(s) 2023

Samenvatting In dit artikel worden praktische aspecten van semencryopreservatie, chirurgische zaadcelwinning door middel van oncoTESE bij azoöspermie en fertilitieitcounseling bij zaadbalkankerpatiënten besproken.

Trefwoorden testiculaire kiemceltumor · testiculaire sperma-extractie (TESE) · niet-obstructieve azoöspermie (NOA) · mannelijke subfertiliteit

Fertility counseling, sperm cryopreservation and oncoTESE in testicular cancer patients: when, why and how; practical tips

Abstract Practical aspects of sperm cryopreservation, surgical sperm retrieval using oncoTESE in case of azoospermia and fertility counseling in testicular cancer patients will be discussed.

Keywords testicular germ cell tumor · testicular sperm extraction (TESE) · non-obstructive azoospermia (NOA) · male infertility

Introductie

“U bent naar ons verwezen om vóór de operatie waarbij de bal met daarin een tumor verwijderd gaat worden, zaadcellen in te laten vriezen. Helaas hebben we in het sperma dat u zojuist heeft ingeleverd geen zaadcellen gevonden. Ik ga u uitleggen wat er aan de hand is, wat dit voor u betekent en hoe we kunnen proberen toch aan zaadcellen te komen.”

M. Dinkelman-Smit, PhD · T. de Vringer
afdeling Urologie, Erasmus MC Universitair Medisch
Centrum Rotterdam, Rotterdam, Nederland
m.smit.3@erasmusmc.nl

Bij ongeveer 10% van de mannen met zaadbalkanker wordt ten tijde van de poging tot semencryopreservatie een tweede diagnose gesteld: azoöspermie [1]. De impact van deze bevinding is overweldigend. Het begeleiden van patiënten en hun partners of naasten vraagt expertise, tijd en multidisciplinaire zorg. Uit patiëntfocusinterviews blijkt dat mannen die dit overkomt de onverwachte diagnose azoöspermie als ingrijpender ervaren dan de diagnose zaadbalkanker (*unpublished* Erasmus MC).

Meestal berust de azoöspermie op een gestoorde spermatogenese bij testiculair falen: niet-obstructieve azoöspermie (NOA). NOA komt voor bij circa 1% van de mannen met subfertiliteit zonder testistumor [2]. Afwijkende semenparameters ten tijde van een zaadbalkankerdiagnose zijn beschreven in 30 tot 50% van de gevallen [1, 3].

De verklaring voor de verminderde spermakwaliteit is multifactorieel door onder andere onderliggende parallele pathologie, zoals het *testicular dysgenesis syndrome*, een testiculaire ontwikkelingsstoornis en systemische en endocriene effecten van de tumor. Maar ook lokale tumoreffecten, zoals inflammatie of een immuunrespons, kunnen een rol spelen [4].

Toch kan er ook een obstructie aan de azoöspermie ten grondslag liggen, bijvoorbeeld postinfectieus of congenitale bilaterale afwezigheid van het vas deferens. Ook een tijdelijke azoöspermie, door bijvoorbeeld testosteronsuppletie of anabolenmisbruik, komt voor. Met een gerichte anamnese, semenanalyse en een kort lichamelijk onderzoek met aandacht voor testisvolume, stuwing van de epididymis en de aanwezigheid van het vas deferens is het vaak mogelijk om zonder verdere aanvullende diagnostiek onderscheid te maken tussen obstructieve en niet-obstructieve azoöspermie.

Bij het vaststellen van een azoöspermie parallel aan een verdenking op zaadbalkanker wordt ook geadvi-



seerd genetische diagnostiek en endocrinologielab in te zetten om de azoöspermiediagnose rond te maken. Zeldzame genetische variaties, zoals AZF-deleties in het Y-chromosoom of translocaties kunnen de NOA in minder dan 5% van de gevallen verklaren. Zaadbalkanker komt dan weer niet voor bij mannen met het syndroom van Klinefelter (47XXY). De incidentie van extra gonadale kiemceltumoren en mammacarcinoom is bij deze mannen daarentegen wel verhoogd [5].

In dit artikel worden praktische aspecten van semencryopreservatie, chirurgische zaadcelwinning door middel van testiculaire sperma-extractie uit de (niet) aangedane testis (oncoTESE) bij azoöspermie en fertiliteitcounseling bij zaadbalkankerpatiënten besproken.

Testicular dysgenesis syndrome

Het optreden van de dubbeldiagnose zaadbalkanker en afwijkende semenparameters inclusief NOA is deels te verklaren uit de overlap van risicofactoren voor beide aandoeningen die beschreven zijn als het *testicular dysgenesis syndrome* (TDS) [6]. De oorsprong van TDS is in utero, waarbij blootstelling van mannelijke embryo's aan hormoonverstorende stoffen uit het milieu, genetische predispositie, polymorfismen en leefstijlfactoren van de (voor)ouders bijdragen aan abnormale testisaanleg en -ontwikkeling. Ook kan sprake zijn van gestoorde differentiatie en functie van zowel de Sertoli-cellen die de spermatogenese in de tubuli seminiferi ondersteunen, als de foetale germinale cellen en de testosteronproducerende Leydigcellen. Het klinische spectrum van TDS weerspiegelt de gevolgen van gestoorde ontwikkeling van de bovenstaande compartimenten in cryptorchisme, hypogonadisme, hypospadie, afwijkende semenkwaliteit / verminderde vruchtbaarheid, zaadbalkanker en diens precursorlaesie *germ cell neoplasia in situ* [7].

De oplopende incidentie van zaadbalkanker [8] en de vermoedelijk wereldwijde afname van de zaadcelconcentratie [9] worden in verband gebracht met toenemende blootstelling aan hormoonverstorende stoffen uit het milieu en leefstijlfactoren. Toch is het belangrijk te benoemen dat de meeste mannen die zich presenteren met zaadbalkanker geen cryptorchisme in de voorgeschiedenis hebben.

De anamnese van mannen met dysgenetische testis kenmerkt zich door cryptorchisme, liesbreukcorrectie op kinderleeftijd, of eerstegraads familieleden met zaadbalkanker dan wel zaadbalkanker in de voorgeschiedenis.

Bij lichamenlijk onderzoek valt testisatrofie op, gedefinieerd als Prader-orchidometervolume <12 cc, een niet-scrotale, inguinale, of niet-palpabele testis. Ook kan de testis week aanvoelen bij palpatie. Mogelijke echografische dysgenetische kenmerken kunnen zijn: inhomogeen, streperig testisparenchym, meer dan vijf

microlithiasis per gezichtsveld of grof, geclusterde microlithiasis.

Semencryopreservatie

Ziektespecifieke en oncologische richtlijnen bevelen aan om fertiliteitpreservatie door middel van semencryopreservatie aan te bieden voorafgaand aan de radicale orchidectomie [10, 11], zonder selectief te zijn op basis van leeftijd van de patiënt of huidige partner, seksuele geaardheid, het wel of niet hebben van kinderen of actieve kinderwens. In de praktijk krijgt de uitslag van de semenanalyse ten tijde van semencryopreservatie vaak niet veel meer aandacht dan 'gelukt' of 'niet gelukt' om zaadcellen in te vriezen. De interpretatie van de analyse en de betekenis voor de patiënt en diens eventuele of toekomstige partner zijn echter wel belangrijk voor verwachtingsmanagement, fertiliteitcounseling en het zo nodig inzetten van oncoTESE.

Aantal rietjes

Een ejaculaat dat voldoende zaadcellen bevat om in te vriezen, wordt 1 op 1 verdund met medium, waarna rietjes met een volume van 0,3 ml worden uitgevuld. Een gemiddeld ejaculaat van 1,5 ml levert 10 rietjes semencryopreservaat op. Het laboratorium kan het ejaculaat opwerken om de concentratie zaadcellen per rietje te verdunnen of te concentreren.

Het invriezen en ontdooien van zaadcellen leidt tot verlies van met name de motiliteit en vitaliteit van zaadcellen. In sommige laboratoria wordt daarom een proefontdooiing na semencryopreservatie verricht, zodat een uitspraak gedaan kan worden over het type behandeling dat mogelijk zal zijn met de rest van het ingevroren zaad.

Vaak is de opbrengst na ontdooien en bewerken van gecryopreserveerd semen te slecht voor in-uteriene inseminatie (IUI) en zal gekozen worden voor in-vitrofertilisatie (IVF) of intracytoplasmatische sperminjectie (ICSI) als in de toekomst sprake blijkt van azoöspermie. Voor patiënten is dit belangrijke informatie in het licht van verwachtingsmanagement. Per ICSI-cyclus is doorgaans één ontdooid rietje nodig. Er is geen richtlijn voor het aantal streefrietjes, meestal worden tussen de 10 en 20 rietjes aangehouden voor adequate fertiliteitpreservatie bij semen van IVF- of ICSI-kwaliteit. Een inseminatiepoging wordt als zinvol beschouwd wanneer er na opwerken van een ejaculaat of ontdooide rietjes minimaal 1 tot meer dan 3 miljoen motiele zaadcellen beschikbaar zijn. Wanneer inseminatie tot de toekomstige behandelmogelijkheden behoort, wordt vaak gestreefd naar 20 tot 30 rietjes semencryopreservaat. Het kan nodig zijn om meerdere ejaculaten in te vriezen. Abstinentietijd is in dit geval minder belangrijk dan tijdverlies tot aan de orchidectomie of chemotherapie; hierdoor kan het voorkomen dat de patiënt gevraagd wordt één of twee dagen na

Interpretatie semenanalyse

Semenanalyse wordt uitgevoerd volgens het voorschrift in de 'World Health Organisation laboratory manual for the examination and processing of human sperm' [12]. Zaadcelconcentratie, aantal en progressieve motiliteit reflecteren de kwaliteit van de spermatogenese. Ejaculaatvolume is afhankelijk van vesiculae seminalis en prostaatfunctie en -anatomie en wordt ook beïnvloed door de mate van seksuele opwinding. In de zesde editie van de *manual*, die uitkwam in 2021, wordt benadrukt dat er geen normaalwaarden zijn voor semenparameters. Wel zijn er referentiewaarden die gebaseerd zijn op het laagste vijfde percentiel van semenanalyse-uitslagen van meer dan 3.500 mannen uit 12 landen en vijf continenten, die binnen één jaar een zwangerschap bij hun partner tot stand brachten (tab. 1). Een of meerdere semenparameters onder de referentiewaarden zijn dus niet absoluut onderscheidend voor vruchtbaar of onvruchtbaar zijn. De *manual* concludeert dat niet de semenanalyse alleen, maar een multiparametrische beoordeling van de man en de vrouw in een subfertil paar het fertiliteitspotentieel bepaalt.

In een poging de uitslag van een semenanalyse hanteerbaar te maken in de praktijk, koos de 'Nederlandse Netwerk Richtlijn Infertilititeit' uit 2001 er voor om aanbevelingen op te stellen op basis van de VCM (volume \times concentratie \times progressieve motiliteit / 100) [13]. Een semenanalyse met minder dan 3 miljoen motiele zaadcellen in het ejaculaat (VCM 3) werd beschouwd als afwijkend. Bij onvervulde kinderwens en langer dan 1 jaar onbeschermd coïtus met een VCM >10 werd geconcludeerd dat er sprake is van onverklaarde mannelijke subfertiliteit. Simpele rekenvoorbeelden illustreren de tekortkomingen van de VCM. Het gebruik van de VCM wordt dan ook niet aanbevolen in internationale richtlijnen. Eind 2022 is het proces van herziening van de 'Nederlandse Richtlijn Mannelijke Subfertiliteit' opgestart.

Als de semenparameters ten tijde van semencryopreservatie boven de referentiewaarden zijn, kan de vruchtbaarheid als normaal beschouwd worden. Het verwijderen van de aangedane testis bij verdenking op zaadbalkanker kan een afname van de zaadcelconcentratie geven van 25% [14]. Zonder adjuvante chemotherapie trekt dit binnen één jaar bij door compensatie van de overgebleven testis. Mits deze normaal is in aanleg, volume en er geen sprake is van een varicocele of obstructie.

Als de semenparameters onder de referentiewaarden vallen kan, eventueel in overleg met een gynaecoloog of fertiliteitarts, een uitspraak gedaan worden over de verwachte kans op natuurlijke conceptie of het type geassisteerde voortplantingstechniek die nodig kan zijn om tot een zwangerschap te komen.

Twee overwegingen maken dit aspect van interpretatie complex. Enerzijds kan de spermakwaliteit spontaan verbeteren na de radicale orchidectomie en na normalisatie van het immuunsysteem. Ook kan spontaan herstel van de spermatogenese drie tot vijf jaar of meer na adjuvante chemotherapie betere spermakwaliteit opleveren dan de kwaliteit van het ingevroren materiaal vóór de radicale orchidectomie.

Anderzijds is het belangrijk te erkennen dat de kans op zwangerschap ook afhangt van de leeftijd en kenmerken van de vrouw. In Nederland is geassisteerde voortplanting verzekerde zorg voor vrouwen tot 43 jaar en is terugplaatsing van embryo's toegestaan tot 45 jaar.

Als de zaadcelproductie na adjuvante behandeling weer op gang komt, zal bij uitblijven van zwangerschap multidisciplinair beoordeeld worden of geassisteerde voortplanting geïndiceerd is. Meestal zal behandeling met verse zaadcellen de voorkeur hebben boven die met ingevroren zaadcellen, omdat er veel kwaliteitsverlies op kan treden bij het invriezen en ontdooien van zaadcellen.

Interpretatie azoöspermie

In de praktijk is de diagnose azoöspermie, het ontbreken van zaadcellen, ook genuanceerder. De analyse van het aantal zaadcellen wordt minder betrouwbaar onder een concentratie van 2 miljoen zaadcellen per milliliter. Daarom kiezen met name huisartsenlaboratoria ervoor om de semenanalyse-uitslag te vermelden als '<2 miljoen zaadcellen per milliliter'. Feitelijk kan hier sprake zijn van zowel een extreme oligospermie als een cryptozoöspermie (<0,1 miljoen zaadcellen per milliliter) of absolute azoöspermie (volledige afwezigheid van zaadcellen). In laboratoria waar semencryopreservatie en ICSI worden aangeboden wordt het ejaculaat ook als nat preparaat (synoniem: dikkedruppelonderzoek) en na centrifugatie onderzocht op zaadcellen. Wanneer in dikkedruppelonderzoek en na onderzoek van de pellet na centrifugatie van het gehele ejaculaat geen zaadcellen worden gezien, spreekt men van absolute azoöspermie. Als er met bovengenoemde methoden cryptozoöspermie met enkele motiele zaadcellen wordt vastgesteld, is ICSI mogelijk. Het is belangrijk te vermelden dat bij een en dezelfde patiënt cryptozoöspermie met motiele zaadcellen, cryptozoöspermie met immotiele zaadcellen en absolute azoöspermie elkaar kunnen afwisselen [15].

Het invriezen van een ejaculaat met slechts enkele motiele zaadcellen biedt geen garantie op het terugvinden van motiele zaadcellen bij ontdooien. Bij azoöspermie en cryptozoöspermie kan oncoTESE uitkomst bieden om toch fertiliteitpreservatie te realiseren.

Tabel 1 Referentiewaarden voor semenparameters uit de zesde editie van de *WHO manual for the examination and processing of human sperm*. De referentiewaarde zijn gebaseerd op de semenanalyse-uitslag van mannen die onderdeel uitmaken van een paar waarin binnen één jaar na starten van onbeschermd coïtus een natuurlijke conceptie en zwangerschap optrad [12]

parameter semenanalyse	5e percentiel referentiewaarden (95%-BI)
volume (ml)	1,4 (1,3–1,5)
aantal (10 ⁶ per ejaculaat)	39 (35–40)
concentratie (10 ⁶ per ml)	16 (15–18)
progressieve motiliteit, A + B (%)	30 (29–31)
immotiele zaadcellen, D (%)	20 (19–20)
vitaliteit (%)	54 (50–56)
normale vormen (%)	4 (3,9–4)

de eerste semendonatie opnieuw semen in te leveren voor cryopreservatie.

OncoTESE

TESE uit testisparenchymbiopsien kan worden uitgevoerd zowel in het gezonde testisparenchym van de aangedane testis met de tumor als in de contralaterale testis. Voor beide opties wordt de term oncoTESE gebruikt.

Retrospectieve histologische studies concluderen dat spermatogenese focaal of normaal aanwezig is naarmate de afstand tot de tumor groter wordt [16]. In praktijk kan oncoTESE succesvol worden uitgevoerd als er echografisch nog >1 cm normaal testisparenchym rondom de tumor aanwezig is. Tumormarkers, LH, FSH of testosteron zijn geen voorspellers voor het vinden van testiculaire zaadcellen [17, 18]. Tumorgrootte is wel geassocieerd met de kans op spermatogenese [17, 19]. Een recent uitgevoerde systematische review rapporteert een *sperm retrieval rate* (SRR) bij oncoTESE bij patiënten met zaadbalkanker en NOA van 57,7% en de geboorte van gezonde kinderen na succesvolle oncoTESE-ICSI-behandelingen [4].

In Nederland wordt TESE gecentraliseerd aangeboden in zes centra, geografisch verspreid, namelijk Amsterdam UMC, Erasmus MC Rotterdam, UMCG, Elisabeth-TweeSteden ziekenhuis, locatie Tilburg, Utrecht UMC en Radboud UMC. De resultaten van TESE, TESE bij mannen met het syndroom van Klinefelter, oncoTESE en TESE-ICSI worden jaarlijks besproken in de multidisciplinaire *Special Interest Group Andrologie* van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). Urologen, aios en onderzoekers met interesse in andrologie kunnen lid van deze groep worden.

In 2021 werden landelijk 21 oncoTESEs bij zaadbalkankerpatiënten uitgevoerd, met een gemiddelde SRR van 71%. In 2021 werd bij 841 mannen in Nederland de diagnose zaadbalkanker gesteld [20]. Uitgaande van een verwijratio voor semencryopreservatie van gemiddeld 50% op basis van onderzoek in de Rotterdamse regio [1], kan verondersteld worden dat jaarlijks in Nederland ongeveer 420 mannen met zaadbalkanker een poging doen om zaadcellen in

te laten invriezen. Het absolute aantal oncoTESEs in Nederland en de incidentie van azoöspermie bij zaadbalkanker van 10% suggereren onderdiagnose van azoöspermie bij zaadbalkankerpatiënten en onderbenutting van doorverwijzing naar een TESE-centrum. Dit past bij een meta-analyse van internationale data waarin geconcludeerd werd dat semencryopreservatie slechts bij 24% van zaadbalkankerpatiënten wordt ingezet en oncoTESE onderbenut wordt [21].

Een verklaring is dat semencryopreservatie niet als urgent wordt gezien bij een verdenking op zaadbalkanker en urologen nog steeds veronderstellen dat de radicale orchidectomie zo snel mogelijk verricht moet worden. Het uitstellen van verwijdering van de aangedane testis bij presentatie van stadium I- of II- ziekte met tot wel 21 werkdagen heeft echter geen enkel bewezen of verwacht effect op de prognose van de patiënt. De kans dat een patiënt azoöspermie krijgt na radicale orchidectomie is 9% [22]. Niet altijd kan op basis van kenmerken van de overgebleven testis voorspeld worden of een azoöspermie op zal treden.

Het uitvoeren van een complete work-up inclusief CT-thorax en abdomen voor de orchidectomie is daarnaast ook verdedigbaar, aangezien bij presentatie met viscerale metastasen chemotherapie ook als eerstelijnsbehandeling kan worden ingezet. Bovendien wordt informatie over en onderzoek naar de fertiliteit, een aanbod en bedenktijd voor semencryopreservatie en implantatie van een testisprothese door Nederlandse ex-zaadbalkankerpatiënten hoog gewaardeerd [23]. Ter illustratie: na de introductie van een zaadbalkankerzorgpad in twee Britse centra nam het gebruik van cryopreservatie toe tot 68%. De tijd tussen eerste beoordeling door de uroloog en orchidectomie was negen dagen. Azoöspermie werd in deze studie bij 15% van de patiënten vastgesteld, die allen oncoTESE ondergingen [24].

In Nederland wordt semencryopreservatie in alle regio's aangeboden, en is overleg met urologen die in TESE-centra werken laagdrempelig mogelijk. Omdat er een goede samenwerking bestaat tussen de TESE-centra is het organiseren van oncoTESE bij een zaadbalkankerpatiënt met azoöspermie vaak met één telefoonnummer te organiseren.

Fertilitieitcounseling

Patiënten die na de semencryopreservatie en radicale orchidectomie adjuvante therapie ondergaan, wordt geadviseerd tot één jaar na de laatste chemotherapie of bestraling anticonceptie te gebruiken in verband met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen of miskramen. Semencryopreservatie wordt om die reden niet verricht na de eerste gift chemotherapie. Aneuploidie in zaadcellen wordt verhoogd waargenomen bij zaadbalkankerpatiënten tot 12 maanden na radiotherapie en tot 24 maanden na chemotherapie [25]. Het eerste jaar na chemotherapie neemt de DNA-fragmentatie in zaadcellen bij zaadbalkankerpatiënten toe. Herstel van de spermatogenese naar de uitgangskwaliteit vanaf twee BEP-kuren (bleomycine, etoposide en cisplatin) duurt 12 tot 24 maanden [26]. Het is geruststellend dat in een Zweedse registratiestudie onder 2.380 vaders die zaadbalkanker kregen niet meer congenitale afwijkingen werden gevonden in kinderen die na behandeling met chemo- of radiotherapie geboren werden, in vergelijking tot de kinderen die voorafgaand aan de oncologische behandeling geboren werden. Geassisteerde voortplanting werd toegepast bij 14% van de kinderen die geboren werden na de zaadbalkankerdiagnose en -behandeling [27].

In een Deens cohort van 4.868 mannen met unilaterale zaadbalkanker bleek dat patiënten in een surveillanceprogramma dezelfde kans hebben op vaderschap in vergelijking tot mannen zonder kanker, maar dat de kans afnam na chemotherapie [28]. Uit zelfgerapporteerde vaderschapscijfers van ex-zaadbalkankerpatiënten kon ook worden geconcludeerd dat het aantal vaderschappen na zaadbalkanker hoog is met 85%, al is dit vaderschap wel negatief geassocieerd met het aantal kuren chemotherapie [29].

Het gebruik van ingevroren zaadcellen voor geassisteerde voortplanting is in praktijk laag: 7,5% in een Nederlandse studie [30]. Waarschijnlijk speelt veranderde attitude ten aanzien van de wens om een gezin te starten en romantische relaties aan te gaan van mannen die kanker overleefden ook een rol bij het lage gebruik van gecryopreserveerde zaadcellen [31, 32]. Het niet aangeboden krijgen van fertilitieitpreservatie kan de kwaliteit van leven van overlevers negatief beïnvloeden [33]. Ook onzekerheid over de vruchtbaarheid ten tijde van een kankerdiagnose, onduidelijkheid over herstel van de vruchtbaarheid en verdriet om het onvermogen een partner niet meer zelfstandig zwanger te kunnen maken, hebben mogelijk een negatieve impact [34]. Tot slot kan het zelfs bij een patiënt in palliatieve setting waardevol zijn om counseling door een androloog of op een voortplantingscentrum aan te bieden over eventueel gebruik van de ingevroren zaadcellen en de timing daarvan.

Omdat semencryopreservatie vrijwel altijd wordt aangeboden en uitgevoerd in een stressvolle periode, is het belangrijk zich te realiseren dat opnieuw in

gesprek gaan over fertilitieit en gezinsplanning na de operatie en in de oncologische follow-up waardevol en nodig is.

Conclusies en aanbevelingen

- Beschouw een verdenking op zaadbalkanker als een gonadale ziekte en inventariseer de risico's op gestoorde fertilitieit en de wens om de vruchtbaarheid veilig te stellen.
- Besef dat een dubbeldiagnose azoöspermie en zaadbalkanker voorkomt in ten minste 10% van de gevallen. Overleg met het TESE-centrum in uw regio over verwijzingsroutes voor counseling, oncoTESE en fertilitieitgerelateerde nazorg van uw patiënt.
- De uroloog is de expert op het gebied van zaadbalkanker en mannelijke subfertilitieit, de zorg voor de juiste interpretatie van semenanalyse en de netwerkzorg in uw regio.
- Besteed in het follow-uptraject aandacht aan de realistische kans op vaderschap na behandeling van zaadbalkanker. Bespreek zo nodig onderzoek naar de vruchtbaarheid en eventueel gebruik van cryosemen en geassisteerde voortplanting, of verwijs: voorkom irreële zorgen bij uw patiënt.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Literatuur

1. Vinken SPT, Boellaard WPA, Dohle GR, Dinkelman-Smit M. 20 jaar semencryopreservatie: haalbaarheid en verwijzingspatronen. *Tijdschr Urol.* 2018;8:85–91.
2. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology guidelines on sexual and reproductive health-2021 update: male sexual dysfunction. *Eur Urol.* 2021;80(3):333–57.
3. 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.* 2012;33(6):1394–401.
4. Ogouma L, Berthaut I, Levy R, et al. Testicular sperm extraction (TESE) outcomes in the context of malignant disease: a systematic review. *Asian J Androl.* 2022;24(6):584–90.
5. de Ronde PSH, Giltay J, van Wieringen H, et al. Klinefelter syndroom leidraad voor diagnostiek en behandeling. Beschikbaar via <https://www.universiteitleiden.nl/binaries/content/assets/sociale-wetenschappen/pedagogische-wetenschappen/trixyexpertisecentrum/leidraad->

- [klinefelter-sept-2016-hs-met-omslag-v2.pdf](#)2016. Geraadpleegd op: 10 mei 2023.
6. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001;16(5):972–8.
 7. Cheng L, Albers P, Berney DM, et al. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):29.
 8. Verhoeven RH, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Markedly increased incidence and improved survival of testicular cancer in the Netherlands. *Acta Oncol.* 2014;53(3):342–50.
 9. Levine H, Jorgensen N, Martino-Andrade A, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum Reprod Update.* 2023;29(2):157–76.
 10. Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(4):362–75.
 11. Nicol D, Boormans J, Di Nardo D, et al. European Association of Urology guidelines on testicular cancer: 2023 Update. *Eur Urol.* 2023. Beschikbaar via <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.04.010>.
 12. WHO. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Geneve: WHO; 2021.
 13. NVOG. Landelijke Netwerkrichtlijn Mannelijke Subfertiliteit. Utrecht: NVOG; 2010.
 14. Jacobsen KD, Theodorsen L, Fossa SD. Spermatogenesis after unilateral orchiectomy for testicular cancer in patients following surveillance policy. *J Urol.* 2001;165(1):93–6.
 15. Ron-El R, Strassburger D, Friedler S, et al. Extended sperm preparation: an alternative to testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 1997;12(6):1222–6.
 16. 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(12):2853–8.
 17. Choy JT, Wiser HJ, Bell SW, et al. Predictors of spermatogenesis in orchiectomy specimens. *Urology.* 2013;81(2):288–92.
 18. Blecher GA, Chung E, Katz D, Kim SHK, Bailie J. Onco-Testicular Sperm Extraction (oncoTESE): a contemporary concept review and report of Australian sperm retrieval rates and fertility outcomes. *Urology.* 2022;160:109–16.
 19. Shoshany O, Shtabholtz Y, Schreter E, et al. Predictors of spermatogenesis in radical orchiectomy specimen and potential implications for patients with testicular cancer. *Fertil Steril.* 2016;106(1):70–4.
 20. NKR-cijfers – Incidentie. 2023. <https://nkr-cijfers.iknl.nl/#/viewer/f5b6e723-b40a-4648-87ef-02cdf8800032>. Geraadpleegd op: 10 mei 2023.
 21. 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(1):160–72.
 22. Petersen PM, Skakkebaek NE, Rorth M, Giwercman A. Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *J Urol.* 1999;161(3):822–6.
 23. Krouwel EM, Jansen TG, Nicolai MPJ, et al. Identifying the need to discuss infertility concerns affecting testicular cancer patients: an evaluation (INDICATE Study). *Cancers (Basel).* 2021;13(3):553.
 24. Scott C, Omar K, Alnajjar HM, et al. A patient-centric pathway for testicular cancer – A multicentre study investigating the uptake of semen cryopreservation and impact on treatment. *Andrology.* 2021;9(3):823–8.
 25. Rives N, Walschaerts M, Setif V, et al. Sperm aneuploidy after testicular cancer treatment: data from a prospective multicenter study performed within the French Centre d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme network. *Fertil Steril.* 2017;107(3):580–588.e1.
 26. Bujan L, Walschaerts M, Moinard N, et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: a multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertil Steril.* 2013;100(3):673–80.
 27. Al-Jebari Y, Glimelius I, Berglund Nord C, et al. Cancer therapy and risk of congenital malformations in children fathered by men treated for testicular germ-cell cancer: a nationwide register study. *PLoS Med.* 2019;16(6):e1002816.
 28. Bandak M, Jensen A, Dehlendorff C, et al. Paternity after treatment for testicular germ cell cancer: a Danish nationwide population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(1):149–55.
 29. Brydoy M, Fossa SD, Klepp O, et al. Paternity and testicular function among testicular cancer survivors treated with two to four cycles of cisplatin-based chemotherapy. *Eur Urol.* 2010;58(1):134–40.
 30. Casteren NJ van, Santbrink EJ van, Inzen W van, Romijn JC, Dohle GR. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril.* 2008;90(6):2245–50.
 31. Claessens JJM, Penson A, Bronkhorst EM, et al. Desire for children among male survivors of childhood cancer: A DCCSSLATER study. *Cancer.* 2023;129(9):1432–42.
 32. Hawkey AJ, Ussher JM, Perz J, et al. The impact of cancer-related fertility concerns on current and future couple relationships: people with cancer and partner perspectives. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2021;30(1):e13348.
 33. Alexis O, Adeleye AO, Worsley AJ. Men's experiences of surviving testicular cancer: an integrated literature review. *J Cancer Surviv.* 2020;14(3):284–93.
 34. Ljungman L, Eriksson LE, Flynn KE, et al. Sexual dysfunction and reproductive concerns in young men diagnosed with testicular cancer: an observational study. *J Sex Med.* 2019;16(7):1049–59.
- Marij Dinkelman-Smit**, uroloog, EAA gecertificeerd klinisch androloog, FECSM
- Tahnee de Vringer**, uroloog, EAA gecertificeerd klinisch androloog