



显微镜辅助睾丸肿瘤分步法切除联合取精术治疗生精障碍的临床价值

孙一帆^{1†}, 孟子洲^{1†}, 赵晶鹏^{2†}, 卜鑫杰^{1†}, 李朋¹, 智二磊¹, 黄煜华¹, 姚晨成¹, 田汝辉^{1*}, 李铮^{1*}

1. 上海交通大学医学院附属第一人民医院泌尿外科临床医学中心男科, 男性健康评估中心, 上海市生殖医学重点实验室, 上海 200080;

2. 南京医科大学, 生殖医学与子代健康全国重点实验室, 南京 211116

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: lizhengboshi@163.com; tianruh@163.com

收稿日期: 2023-09-14; 接受日期: 2023-10-23; 网络版发表日期: 2024-01-12

国家重点研发计划(批准号: 2022YFC2702701)、国家自然科学基金(批准号: 82171590, 82171597和82001530)、上海市第一人民医院临床研究创新计划(批准号: KD007-ly01和CTCCR-C04)和松江区科技攻关项目(批准号: 22SJKGGG21)

摘要 睾丸肿瘤是育龄男性常见的实体肿瘤, 常伴睾丸生精障碍, 其中以非梗阻性无精子症(non-obstructive azoospermia, NOA)最为严重. 本研究为单中心回顾性病例系列研究, 纳入了2016年9月~2021年7月间在上海交通大学医学院附属第一人民医院泌尿外科中心男科就诊的10例睾丸肿瘤合并NOA患者, 旨在明确显微镜辅助睾丸肿瘤分步法切除联合取精冻存这一治疗方案的决策路径, 分析其有效性和安全性. 完善相关检查后, 所有患者初步接受显微镜下保留睾丸的肿瘤切除术, 根据术中情况决定是否转行根治术, 并联合显微取精术以保存生育力. 10例患者的平均年龄为31.9岁(SD=8.24), 平均肿瘤最大直径为20.70 mm(SD=9.23). 其中8例患者接受了保留睾丸手术, 2例患者接受了睾丸根治性切除术. 最终, 7例患者成功取得精子并进行稀少精子冻存. 术后病理显示6例为恶性, 4例为良性. 相较于良性患者, 恶性病理类型患者多伴有隐睾病史, 具有更高的取精成功率(83.3% vs. 50.0%, $P=0.008$). 术后随访44.70个月(SD=22.72), 未见明显术后并发症、局部复发和远处转移. 显微镜辅助睾丸肿瘤分步法切除联合取精术有效保存了患者生育力, 随访期内无肿瘤复发, 具有较好的疗效和安全性.

关键词 睾丸肿瘤, 生精障碍, 非梗阻性无精子症, 显微镜下睾丸肿瘤切除术, 显微镜下睾丸切开取精术, 生育力保存

睾丸肿瘤是15~35岁男性最常见的实体肿瘤, 其中大部分为恶性生殖细胞肿瘤. 中国人群中睾丸肿瘤的总发病率偏低, 仅0.3~1.5/10万, 但不育男性的恶性睾丸肿瘤发病率比普通人群高20倍^[1,2]. 睾丸肿瘤患者也

常伴随较高的不育风险^[3]. 良、恶性睾丸肿瘤患者的不育率分别达18%和50%~70%^[4~7]. 单侧睾丸肿瘤即可导致双侧睾丸生精障碍, 约50%表现为严重少弱畸精子症, 6%~24%为非梗阻性无精子症(non-obstructive

引用格式: 孙一帆, 孟子洲, 赵晶鹏, 等. 显微镜辅助睾丸肿瘤分步法切除联合取精术治疗生精障碍的临床价值. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 204–212
Sun Y F, Meng Z Z, Zhao J P, et al. Clinical value of stepwise microsurgical resection of testicular tumors combined with sperm extraction in the treatment of spermatogenic failure (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 204–212, doi: 10.1360/SSV-2023-0215

azoospermia, NOA)^[4,5,8].

睾丸肿瘤的治疗手段对男性生育力的影响同样不可忽视. 根治性睾丸肿瘤切除术是目前睾丸肿瘤最主要的治疗方式之一, 然而, 根治术会对睾丸生精功能造成不可逆损伤, 并增加术后睾酮缺乏的风险^[9]. 放化疗同样影响睾丸生精功能, 有报道显示, 曾接受盆腔放疗的18例NOA患者在显微取精手术过程中均未取得精子^[10]. 因此, 睾丸肿瘤合并NOA的患者面临着肿瘤和生育力的双重挑战. 该类患者治疗过程中需要充分考虑生育力保存, 进行精子获取和冷冻保存.

相较于传统根治性睾丸切除术, 保留睾丸的肿瘤切除术在治疗过程中可在保留阴囊外观的基础上, 保留生育力和睾酮产生的潜能^[11~14]. EAU指南也指出, 恶性睾丸肿瘤患者符合以下条件可行保留睾丸术式: 孤立性睾丸, 对侧睾丸结构或功能异常, 双侧睾丸肿瘤, 或严重男性不育症(如NOA)^[15,16]. 显微镜下保留睾丸的肿瘤切除术具有更精细化的优势, 可减少肿瘤复发及术后并发症^[17~19].

睾丸取精术是NOA患者获取精子的有效手段, 其中显微镜下睾丸切开取精术(microdissection testicular sperm extraction, mTESE)已成为标准术式. 由于部分NOA患者的生精小管发育存在异质性, 临床经验认为不透明、饱满的生精小管更有可能存在活跃的生精灶, 显微镜下可直接识别这些生精小管, 提高精子获取率, 减少睾丸组织的不必要损伤, 同时也大大降低了术后并发症^[18,20,21]. 本中心的前期研究指出, 对于睾丸肿瘤合并NOA的患者来说, 显微镜下睾丸肿瘤分步法切除联合取精术不失为一种前景广阔的治疗方案^[19]. 然而, 该方案的有效性与安全性尚缺乏系统评估. 因此, 本研究对接受该方案治疗的10例病例进行了回顾分析, 旨在明确该方案的治疗决策路径, 评估其疗效和并发症发生率.

1 资料与方法

本研究是一项单中心回顾性病例系列研究, 纳入了2016年9月~2021年7月间就诊于上海交通大学医学院附属第一人民医院泌尿中心男科, 诊断为睾丸肿瘤合并NOA的10例患者. 所有患者完善血清学肿瘤标记物检查, 包括甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,

HCG)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH); 行阴囊超声及睾丸超声造影以明确肿瘤位置、大小和血供; 行盆腔MRI, 胸腹部CT检查以明确肿瘤转移情况. 生育力评估方面, 所有患者均进行至少2次精液分析^[22]; 行泌尿生殖系超声以检查睾丸、附睾、输精管道、精索静脉等情况; 行血清学性激素检测包括卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH), 黄体生成素(luteinizing hormone, LH), 睾酮(testosterone, T), 雌二醇(estradiol, E₂), 催乳素(prolactin, PRL), 孕酮(progesterone, PROG); 行遗传学筛查包括染色体核型分析和Y染色体微缺失检查. 所有患者均已签署临床资料用于科学研究的知情同意书.

手术方案如下(图1): 患者全麻后行阴囊正中纵行切口, 逐层切开暴露患侧睾丸直至白膜, 于睾丸赤道线做一横向圆弧形切口. 依据触诊或术前超声定位, 在显微镜10~16倍视野下进行探查, 距离完整包膜2 mm处分离肿瘤与睾丸实质, 进行冰冻切片快速病理检查(frozen section examination, FSE). 如满足肿瘤最大直径≤25 mm且肿瘤体积小于睾丸体积的70%, FSE结果为良性或低度恶性、切缘阴性、包膜完整且与周边组织界限清晰, 则行保留睾丸手术, 继续在患侧剩余组织行显微镜下睾丸取精; 不满足以上条件且对侧睾丸功能完好, 则转行腹股沟切口入路的根治性睾丸切除术, 患侧切除组织行显微镜下睾丸肿瘤取精术(onco-mTESE). 选取患侧组织远离肿瘤、较饱满的生精小管镜检, 确认有无精子和肿瘤侵犯. 术中找到的精子, 即刻行稀少精子冻存. 注意保护血管、淋巴管及神经, 彻底检查出血点, 显微电极确切止血后, 逐层缝合关闭切口, 加压包扎.

术后根据病理结果, 进行辅助化疗或补充性睾丸根治术. 本研究的随访时间为术后每3个月1次, 第2年每6个月1次, 之后每年1次. 随访内容包括阴囊体格检查和超声检查, 血清肿瘤标志物和性激素检查, 精液常规分析. 本研究对患者及其肿瘤特征进行了描述性统计, 对术后3月与术前血清学检查指标进行对比, 采用相关性检验判断治疗前后血清学检查指标变化的一致性、配对样本检验判断治疗前后血清学检查指标是否有差异.

本研究中, 肿瘤大小被定义为肿瘤最大直径. 正态分布的连续变量采用Mean(SD)表示结果, 相关性检验采用Pearson相关性检验, 配对样本检验采用配对样本 t

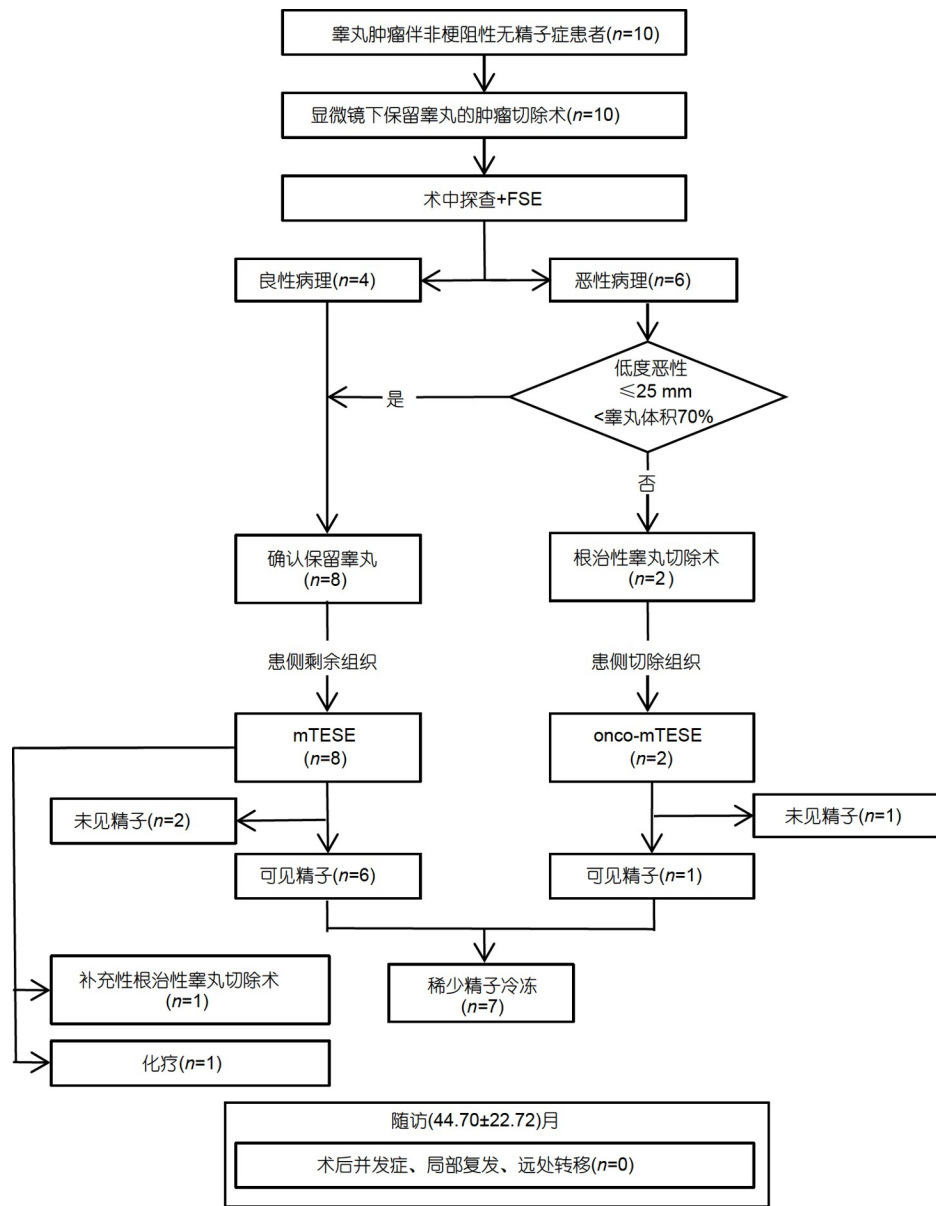


图 1 手术方案和研究主要结果
Figure 1 Surgical strategy and principal research outcomes

检验; 非正态分布的连续变量采用M(IQR)表示结果, 相关性检验采用Spearman相关性检验, 配对样本检验采用Wilcoxon符号秩检验; 分类变量采用n(%)表示结果; 研究使用SPSS 27.0进行统计分析。

2 结果

本研究纳入的10例患者, 完善相关检查后确诊为

NOA合并睾丸肿瘤, 肿瘤局限于睾丸内部, 未见淋巴结侵犯或远处转移, 临床分期均为T₁N₀M₀。患者平均年龄为31.9岁(SD=8.24), 平均肿瘤最大直径为20.70 mm(SD=9.23)(表1)。患侧睾丸体积显著大于对侧(7.77 mL(IQR=20.00) vs. 4.06 mL(SD=2.22), P=0.043), 且个体差异较大, 最大达50 mL, 最小仅为4 mL (表2)。除1例患者的LDH偏高外, 其余肿瘤标志物均位于正常参考值范围内。

表 1 非梗阻性无精子症伴睾丸肿瘤患者的临床特征($n=10$)

Table 1 Clinical characteristics of non-obstructive azoospermia patients with testicular tumors ($n=10$)

临床特征	数值
年龄(岁, Mean(SD))	31.90(8.24)
主诉($n(\%)$)	
男性不育症	6(60)
阴囊肿大	4(40)
患侧睾丸体积(mL, M(IQR))	7.77(20.00)
对侧睾丸体积(mL, Mean(SD))	4.06(2.22)
肿瘤最大直径(mm, Mean(SD))	20.70(9.23)
AFP($\mu\text{g/L}$, Mean(SD))	2.87(1.08)
HCG(IU/L, M(IQR))	0.20(0.15)
LDH(IU/L, M(IQR))	182.00(23.20)
手术	
保留睾丸+mTESE($n(\%)$)	8(80)
根治术+mTESE($n(\%)$)	2(20)
病理($n(\%)$)	
良性	4(40)
恶性	6(60)
Johnsen评分(M(IQR))	6.25(5.00)
取到精子($n(\%)$)	7(70)
随访时间(月, Mean(SD))	44.70(22.72)
术后并发症($n(\%)$)	0
局部复发($n(\%)$)	0
远处转移($n(\%)$)	0

睾丸肿瘤的常规病理结果与术中FSE结果较一致。4例良性病理类型包括间质细胞瘤、睾丸肾上腺残余瘤、异位脾组织、表皮样囊肿, 6例恶性病理类型具体包括5例精原细胞瘤和1例混合生殖细胞瘤(精原细胞瘤、胚胎性瘤)(表2)。

术前临床特征方面, 4例良性病理类型患者LH、PRL总体水平偏高, 其中1例患同时性双侧睾丸肿瘤, 结合患者病史及相关检查, 诊断为非经典型先天性肾上腺皮质增生症(non-classical congenital adrenal hyperplasia, NCCAH); 1例患者的染色体核型为47, XXY, 诊断为克氏综合征(Klinefelter syndrome, KS); 1例患者曾接受右侧隐睾下降固定术, 术后并发睾丸萎缩, 造成左侧孤立性睾丸。6例恶性病理类型患者多伴隐睾病史(5/6, 83.3%), 且FSH、LH和PRL总体水平偏高。其中2例均患异时性双侧睾丸肿瘤, 曾接受右侧根治性睾丸切除术, 造成左侧孤立性睾丸(表3)。

治疗方面, 所有患者的肿瘤均未见浸润血管和淋巴管, 未见侵犯白膜和鞘膜。共8例(8/10, 80%)接受保留睾丸手术, 2例(2/10, 20%)转行睾丸根治性切除。4例良性病理类型患者均进行了保留睾丸手术。6例恶性病理类型患者中, 2例因肿瘤较大(32 mm)和病理恶性程度较高, 术中转行根治性切除术; 另4例行保留睾丸手术, 其中1例术后接受1个疗程化疗(依托泊苷+顺铂), 1例术后于外院行补充性睾丸根治术。最终共有7例患者术中取得精子并冻存(表1), 且恶性病理类型患者取精率较良性更高(83.3% vs. 50.0%, $P=0.008$)(表3)。围手术期未见阴囊血肿或感染。

术后平均44.70月($SD=22.72$)的随访中, 所有患者均未出现睾丸萎缩或睾酮缺乏症, 也未出现肿瘤的局部复发或远处转移。此外, 随访期间10例患者行精液分析均未检出精子(图1)。

10例患者的术后3月AFP、HCG、LDH和T参数相较于术前, 分别降低了0.09 $\mu\text{g/L}$ ($SD=0.52$), 0.00 IU/L ($IQR=0.30$), 9.40 IU/L ($IQR=15.05$), 0.84 ng/mL ($IQR=2.21$)。结果的一致性较强, 但差异并不显著(表4)。

3 讨论

本研究对10例睾丸肿瘤伴NOA的病例进行了回顾性分析, 评估了显微镜下睾丸肿瘤分步法切除联合取精术的疗效与安全性, 并统计分析了患者术前临床特征。睾丸肿瘤、生精障碍和隐睾症均是睾丸发育不全综合征(testicular dysgenesis syndrome, TDS)的表现之一^[4,23]。睾丸肿瘤可造成睾丸局部的生精微环境受损、睾酮水平紊乱或睾丸内梗阻等, 从而直接或间接导致生精障碍^[7,24]。若合并隐睾症病史, 更加剧了睾丸肿瘤患者生精障碍的严重程度。恶性睾丸肿瘤患者中, 有隐睾病史者无精子症的发生率远高于无隐睾病史者(13.5% vs. 2.9%)^[25]。根据统计数据, 5%~10%的恶性睾丸肿瘤患者存在隐睾症病史^[26]。本研究中, 当恶性睾丸肿瘤患者合并NOA时, 存在隐睾症病史的比例高达83.3%, 这表明隐睾症在这类患者中的普遍性。

FSE在分辨良恶性病理类型方面的优势显著, 具有99%的灵敏度和96%的特异度, 远高于超声, CT等其他影像学检查^[27]。因此, 术中FSE可用于决策睾丸肿

表 2 非梗阻性无精子症伴睾丸肿瘤患者的临床概况($n=10$)

Table 2 Clinical overview of patients with non-obstructive azoospermia and testicular tumors ($n=10$)

编号	年龄	肿物最大直径(mm)	肿物位置	睾丸体积(mL)		特殊病史	术式	外科并发症	Johnsen评分	术后病理	取精情况	随访时间(月)
				右	左							
1	31	10	左(双)	/	5.42	8岁双侧隐睾下降固定术; 23岁右睾丸肿瘤根治术+术后全身化疗	保留睾丸+mTESE	无	8	精原细胞瘤	可见	74
2	25	25	左(双)	/	37.66	3岁左侧隐睾下降固定+右睾丸肿瘤根治术	保留睾丸+mTESE+术后化疗	无	8	精原细胞瘤	可见	50
3	48	25	左	4	4	—	保留睾丸+mTESE+术后根治术	无	8	精原细胞瘤	可见	48
4	25	9	右	3.78	6	8岁双侧隐睾下降固定术	保留睾丸+mTESE	无	5.5	精原细胞瘤	可见	18
5	34	32	左	4.35	49.7	成年双侧隐睾	根治术+onco-mTESE	无	3	精原细胞瘤	未见	19
6	32	23	右	19.53	2.94	9岁双侧下降固定术	根治术+onco-mTESE	无	7	混合生殖细胞瘤	可见	27
7	25	13	右	9.53	7.71	—	保留睾丸+mTESE	无	5.5	间质细胞瘤	未见	76
8	23	12	双	6	6	—	保留睾丸+mTESE	无	3	睾丸肾上腺残余瘤	未见	66
9	33	35	左	2	10	9岁右侧隐睾下降固定术, 术后睾丸萎缩, NCCAH	保留睾丸+mTESE	无	9	异位脾组织	可见	49
10	43	23	左	1.43	4.08	KS(47, XXY)	保留睾丸+mTESE	无	2	良性囊性病变	可见	20

瘤切除的手术方式。既往有研究报道, 32例不育症合并睾丸肿瘤的患者初步接受了保留睾丸手术, 并根据FSE结果补充行根治术和放疗。经术后随访, 仅1例患者术后出现良性肿瘤的局部复发, 无远处转移, 并有1例患者实现生育^[28]。另一项多中心的回顾性研究也证实了这种方案的可行性^[29]。本研究采用了与上述研究相似的“分步法”手术策略, 初步采取显微镜下保留睾丸的肿瘤切除术, 根据肿瘤大小和FSE结果决定是否转行根治术, 并联合显微取精术以保存生育力。通过显微镜, 术者不仅可更清楚鉴别瘤体边界、发现新病灶, 还可最大限度保留间质细胞功能以维持睾酮水平, 确切止血、减少损伤白膜下血管, 从而减少睾丸萎缩、阴囊血肿等并发症。

睾丸肿瘤取精术(onco-TESE)是从根治性切除的睾丸中提取精子的一种方法, 可最大限度地保存生精组织, 避免其在病理学分析中丢失。该方法最初由Schrader等人^[30]报道, 其在成功根治双侧肿瘤的同时

冷冻保存了患者精子。显微镜下睾丸肿瘤取精术(onco-mTESE)将前述过程放在显微镜下进行, 已有成功的精子获取案例被报道^[5]。本研究中1例患者在接受转行睾丸根治联合onco-mTESE后也成功获取了精子。

对于一部分肿瘤低度恶性且分期为T₁N₀M₀的患者, 选择保留睾丸手术的标准是肿瘤最大径小于25 mm, 且其体积不超过睾丸总体积的70%。这一标准主要考虑了多方面因素, 包括手术切除难度、精子获取成功率以及肿瘤复发的风险等。以往关于保留睾丸手术的研究也有相似标准^[31,32]。在充分权衡保存生育力、术后并发症和肿瘤复发风险的基础上, 保留睾丸手术方案将切除范围确定为肿瘤边缘2 mm。这一决策与以往治疗良性肿瘤的文献报道一致, 但需要特别注意术后的密切随访^[33]。

本研究的显微取精总成功率达到70%, 略高于以往文献报道的63%^[34], 表明该类患者睾丸组织生精功能的破坏多呈局灶性。然而, 未取精成功的3例患者,

表 3 良恶性肿瘤病理类型的患者临床特征对比

Table 3 Comparison of clinical characteristics in patients with benign and malignant tumor pathologies

	良性(<i>n</i> =4)	恶性(<i>n</i> =6)
肿瘤最大直径(mm, Mean(SD))	20.75(10.72)	20.67(9.18)
肿瘤位置(<i>n</i> (%))		
左侧	2(50.0)	2(33.3)
右侧	1(25.0)	2(33.3)
双侧	1(25.0)	2(33.3)
特殊病史(<i>n</i> (%))		
隐睾症	1(25.0)	5(83.3)
KS	1(25.0)	0
NCCAH	1(25.0)	0
孤立性睾丸(<i>n</i> (%))	1(25.0)	2(33.3)
FSH(IU/L, Mean(SD))	12.26(10.46)	19.73(12.76)
LH(IU/L, Mean(SD))	10.24(8.18)	10.09(7.84)
T(ng/mL, Mean(SD))	6.80(1.02)	3.18(1.52)
E2(pg/mL, Mean(SD))	38.14(16.80)	25.55(10.24)
PRL(ng/mL, Mean(SD))	24.09(15.93)	18.07(9.92)
PROG(ng/mL, Mean(SD))	0.46(11.57)	0.58(0.36)
治疗方案		
保留睾丸+mTESE(<i>n</i> (%))	4 (100)	2 (33.3)
保留睾丸+mTESE+术后化疗(<i>n</i> (%))	0	1 (16.7)
保留睾丸+mTESE+术后根治术(<i>n</i> (%))	0	1 (16.7)
根治术+onco-mTESE(<i>n</i> (%))	0	2 (33.3)
取到精子(<i>n</i> (%))	2 (50)	5 (83.3)
Johnsen评分(M(IQR))	4.25(5.88)	7.50 (3.13)

表 4 患者术后3月与术前血清学检查指标对比

Table 4 Contrast of serum markers between 3 months postoperative and preoperative in patients

术后3月与术前指标	差值	相关性检验 <i>P</i> 值	配对样本检验 <i>P</i> 值
AFP(μg/L, Mean(SD))	−0.09(0.52)	<0.001	0.611
HCG(IU/L, M(IQR))	0.00(0.30)	0.009	0.271
LDH(IU/L, M(IQR))	−9.40(15.05)	<0.001	0.102
FSH(IU/L, Mean(SD))	9.19(14.96)	0.111	0.084
LH(IU/L, Mean(SD))	2.10(9.37)	0.634	0.495
T(ng/mL, M(IQR))	−0.84(2.21)	0.002	0.169
E2(pg/mL, M(IQR))	−1.36(34.37)	0.947	0.799
PRL(ng/mL, Mean(SD))	−4.94(11.70)	0.226	0.215
PROG(ng/mL, M(IQR))	−0.10(1.32)	0.738	0.799

分别是1例左侧32 mm的精原细胞瘤伴双侧成年型高位隐睾, 1例间质细胞瘤, 1例睾丸肾上腺残基瘤. 推测可能是睾丸内局部内分泌紊乱长期未得到纠正, 进而严重干扰了正常精子发生. 值得注意的是, 睾丸肿瘤

患者的精子常常存在遗传缺陷, 包括非整倍体改变、DNA损伤增加以及DNA甲基化改变^[35–37]. 尽管这类患者的辅助生殖妊娠结局可能与正常对照相近^[34], 但子代出生缺陷的风险不容忽视^[38].

术后治疗方案选择方面, 仅1例患者接受术后化疗, 暂无病例接受放疗, 主要考虑到放疗会对睾丸生精和内分泌功能造成更大损伤, 进一步降低NOA患者的生育可能性^[10,39,40]。术后随访期间, 10例患者的精液分析均未检出精子, 这提示即便去除肿瘤因素, 造成的生精障碍依然难以自然恢复。本研究是单中心小样本量的回顾性研究, 可能存在选择偏倚。因此, 未来需要

扩大样本量, 纳入更多的多中心数据, 进一步验证该治疗方案的长期疗效和安全性。

睾丸肿瘤合并NOA作为一类较严重的生殖系统疾病, 患者生育力保存的需求不可忽视。本研究提出的显微镜下睾丸肿瘤分步法切除联合取精术安全有效, 可在治疗睾丸肿瘤的同时, 保存患者的生育力, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- 1 Gurney J K, Florio A A, Znaor A, et al. International trends in the incidence of testicular cancer: lessons from 35 years and 41 countries. *Eur Urol*, 2019, 76: 615–623
- 2 Gao W, Zheng Y, Zhang R, et al. Incidence of multiple myeloma in Kailuan cohort: a prospective community-based study in China. *Cancer Epidemiol*, 2022, 78: 102168
- 3 Raman J D, Nobert C F, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol*, 2005, 174: 1819–1822
- 4 Moody J A, Ahmed K, Yap T, et al. Fertility management in testicular cancer: the need to establish a standardized and evidence-based patient-centric pathway. *BJU Int*, 2019, 123: 160–172
- 5 Luján S, Guzman-Ordaz D, Rogel R, et al. Onco-TESE: obtencion de espermatozoides tras orquiectomia radical por tumor testicular y azoospermia. *Actas Urol Esp*, 2016, 40: 64–67
- 6 Ruf C G, Sanatgar N, Isbarn H, et al. Leydig-cell tumour of the testis: retrospective analysis of clinical and therapeutic features in 204 cases. *World J Urol*, 2020, 38: 2857–2862
- 7 Claahsen-van der Grinten H L, Otten B J, Hermus A R M M, et al. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage. *Fertil Steril*, 2008, 89: 597–601
- 8 Zhang Y B, Zhan C Y, Wang J, et al. Bioinformatics for sperm phenotypic abnormalities: current situation and future trends (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2023, 53, 274–286 [张影波, 詹超英, 王姣, 等. 精子表型异常的生物信息学研究: 现状与未来趋势. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 274–286]
- 9 Petersen P M, Skakkebaek N E, Vistisen K, et al. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 941
- 10 Brant A, Punjani N, Zaninovic N, et al. effects of chemo- and radiation therapy on microsurgical testicular sperm extraction for men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*, 2022, 208: 676–683
- 11 Leonhartsberger N, Pichler R, Stoehr B, et al. Organ-sparing surgery is the treatment of choice in benign testicular tumors. *World J Urol*, 2014, 32: 1087–1091
- 12 Giannarini G, Mogorovich A, Menchini Fabris F, et al. Long-term followup after elective testis sparing surgery for Leydig cell tumors: a single center experience. *J Urol*, 2007, 178: 872–876
- 13 Loeser A, Vergho D C, Katzenberger T, et al. Testis-sparing surgery versus radical orchiectomy in patients with Leydig cell tumors. *Urol*, 2009, 74: 370–372
- 14 Suardi N, Strada E, Colombo R, et al. Leydig cell tumour of the testis: presentation, therapy, long-term follow-up and the role of organ-sparing surgery in a single-institution experience. *BJU Int*, 2009, 103: 197–200
- 15 Heidenreich A, Weißbach L, Hörtl W, et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol*, 2001, 166: 2161–2165
- 16 Sener T E, Ozveren B, Tinay I, et al. Clinical case discussion: bilateral synchronous testicular cancer and organ-sparing surgery. *Eur Urol Focus*, 2018, 4: 737–739
- 17 Rolle L, Tamagnone A, Destefanis P, et al. Microsurgical “testis-sparing” surgery for nonpalpable hypoechoic testicular lesions. *Urol*, 2006, 68: 381–385
- 18 De Stefani S, Isgro G, Varca V, et al. Microsurgical testis-sparing surgery in small testicular masses: seven years retrospective management and

- results. *Urol*, 2012, 79: 858–862
- 19 Zhao L Y, Li P, Chen H X, et al. Microsurgical testis-sparing surgery for benign testicular tumor (report of 1 case). *Natl J Androl*, 2016, 22: 572–575 [赵亮宇, 李朋, 陈慧兴, 等. 显微镜下保留睾丸的良性肿瘤切除术(附1例报告). *中华男科学杂志*, 2016, 22: 572–575]
 - 20 Osterberg E, Ramasamy R, Masson P, et al. Current practices in fertility preservation in male cancer patients. *Urol Ann*, 2014, 6: 13
 - 21 Janosek-Albright K J C, Schlegel P N, Dabaja A A. Testis sperm extraction. *Asian J Urol*, 2015, 2: 79–84
 - 22 Wu S, Wei Y, Yu K, et al. Advancements and future trends in sperm detection techniques and male fertility assessment (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2024, 54: 173–186 [吴思娴, 魏亚祯, 于抗抗, 等. 精液检测技术与男性生育力评估的进展及未来发展趋势. *中国科学: 生命科学*, 2024, 54: 173–186]
 - 23 Skakkebaek N E, Rajpert-De Meyts E, Main K M. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*, 2001, 16: 972–978
 - 24 Jacobs L A, Vaughn D J. Hypogonadism and infertility in testicular cancer survivors. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10: 558–563
 - 25 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: 1394–1401
 - 26 Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Møller C, et al. Prevalence of carcinoma *in situ* and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol*, 1989, 142: 998–1001
 - 27 Fankhauser C D, Roth L, Kranzbühler B, et al. The role of frozen section examination during inguinal exploration in men with inconclusive testicular tumors: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2021, 7: 1400–1402
 - 28 Lagabriele S, Durand X, Droupy S, et al. Testicular tumours discovered during infertility workup are predominantly benign and could initially be managed by sparing surgery. *J Surg Oncol*, 2018, 118: 630–635
 - 29 Gentile G, Rizzo M, Bianchi L, et al. Testis sparing surgery of small testicular masses: retrospective analysis of a multicenter cohort. *J Urol*, 2020, 203: 760–766
 - 30 Schrader M, Miller M, Sofikitis N, et al. “Onco-tese”: testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy—new guidelines? *Urol*, 2003, 61: 421–425
 - 31 Zuniga A, Lawrentschuk N, Jewett M A S. Organ-sparing approaches for testicular masses. *Nat Rev Urol*, 2010, 7: 454–464
 - 32 Cai T N, Lin Z J, Lu J L, et al. Comparison of therapeutic effects by testis sparing surgery and radical orchiectomy for benign testicular tumors (in Chinese). *J Modern Urol*, 2023, 28: 579–582 [蔡涛浓, 林志君, 卢江丽, 等. 保留睾丸手术与根治性睾丸切除术治疗睾丸良性肿瘤的效果比较. *现代泌尿外科杂志*, 2023, 28: 579–582]
 - 33 Mao F, Wang H B, Niu X B, et al. Clinical value of microsurgical testicular tumor enucleation in treating testicular tumor (in Chinese). *J Modern Urol*, 2019, 24: 745–747 [茆飞, 王恒兵, 牛晓兵, 等. 显微镜下睾丸肿瘤剜除术治疗睾丸肿瘤的临床价值. *现代泌尿外科杂志*, 2019, 24: 745–747]
 - 34 Levi-Setti P E, Negri L, Baggiani A, et al. Testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection outcome in cancer survivors with no available cryopreserved sperm. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37: 875–882
 - 35 Tempest H G, Ko E, Chan P, et al. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin’s lymphoma patients. *Hum Reprod*, 2007, 23: 251–258
 - 36 O’Flaherty C, Vaisheva F, Hales B F, et al. Characterization of sperm chromatin quality in testicular cancer and Hodgkin’s lymphoma patients prior to chemotherapy. *Hum Reprod*, 2008, 23: 1044–1052
 - 37 Chan D, Oros Klein K, Riera-Escamilla A, et al. Sperm DNA methylation abnormalities occur both pre- and post-treatment in men with Hodgkin disease and testicular cancer. *Clin Epigenet*, 2023, 15: 5
 - 38 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: e1002816
 - 39 Classen J, Dieckmann K, Bamberg M, et al. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer*, 2003, 88: 828–831
 - 40 Shalet S M. Effect of irradiation treatment on gonadal function in men treated for germ cell cancer. *Eur Urol*, 1993, 23: 148–152

Clinical value of stepwise microsurgical resection of testicular tumors combined with sperm extraction in the treatment of spermatogenic failure

SUN YiFan¹, MENG ZiZhou¹, ZHAO JingPeng², BU XinJie¹, LI Peng¹, ZHI ErLei¹,
HUANG YuHua¹, YAO ChenCheng¹, TIAN RuHui¹ & LI Zheng¹

1 Department of Andrology, the Center for Men's Health, Urologic Medical Center, Shanghai Key Laboratory of Reproductive Medicine, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China;

2 State Key Laboratory of Reproductive Medicine and Offspring Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211116, China

Testicular tumors, the common solid tumors in males of reproductive age, are often associated with spermatogenic failure, among which non-obstructive azoospermia (NOA) is the most severe. This single-center retrospective case series enrolled 10 patients with testicular tumors complicated by NOA from September 2016 to July 2021. The objective is to elucidate the efficacy and safety of the stepwise microsurgical resection of testicular tumors coupled with sperm extraction and cryopreservation. Following thorough preoperative assessment, all patients underwent initial microsurgical testis-sparing surgery for testicular tumors, with the decision for radical orchiectomy based on intraoperative conditions. Simultaneously, microdissection testicular sperm extraction was performed to preserve fertility. The mean age of the 10 patients was 31.9 years (SD=8.24), and the average maximum tumor diameter was 20.70 mm (SD=9.23). Eight patients underwent testis-sparing surgery, while 2 opted for radical surgery. Ultimately, sperm retrieval and cryopreservation were successful in 7 patients. Postoperative pathology revealed 6 malignant cases and 4 benign cases. Notably, patients with malignant pathology, compared to their benign counterparts, had a higher likelihood of a history of cryptorchidism and exhibited a higher sperm retrieval rate (83.3% vs. 50.0%, $P=0.008$). During the follow-up of 44.70 months (SD=22.72), no significant postoperative complications, local recurrences, or distant metastases were observed. The stepwise microsurgical resection of testicular tumors, coupled with sperm retrieval, effectively preserved patients' fertility. Moreover, no tumor recurrence was observed during the follow-up, underscoring the procedure's efficacy and safety.

testicular tumor, spermatogenic failure, non-obstructive azoospermia, onco-mTESE, mTESE, fertility preservation

doi: [10.1360/SSV-2023-0215](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0215)