

TRABAJO DE REVISIÓN

Tumores testiculares: alternativas a la orquidectomía radical

Testicular tumors: alternatives to radical orchidectomy

Álvaro Zúñiga A.¹, Diego Barrera C.², Ignacio San Francisco R.¹.

1. Departamento de Urología, División de Cirugía, Pontificia Universidad Católica de Chile; Santiago, Chile. 2. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile; Santiago, Chile.

■ RESUMEN:

Los tumores testiculares de células germinales (TCG) son poco frecuentes, corresponden al 2% de todos los cánceres masculinos. La incidencia de cáncer contralateral oscila entre 1% a 5%, siendo los tumores metacrónicos mucho más comunes que los sincrónicos bilaterales. El tratamiento estándar en estos casos es la orquidectomía bilateral. Se han propuesto diferentes enfoques que buscan preservar la función testicular. Dentro de estas alternativas se describen en la literatura la Orquidectomía Parcial (OP), el Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad (HIFU por su sigla en inglés) y la radioterapia primaria. Nuestro objetivo es realizar una revisión de este tema y describir las alternativas de tratamiento a la orquidectomía radical, con la idea de preservar la función androgénica. Para esto nos enfocaremos en el manejo del paciente con masa testicular palpable, no palpable y sus alternativas terapéuticas.

Palabras clave:

■ ABSTRACT

Testicular germ cell tumors (GCT) are rare, corresponding to 2% of all male cancers. Contralateral cancer incidence ranges from 1% to 5%, metachronous tumors being more common than bilateral synchronous. Standard treatment in these cases is bilateral orchidectomy. Different approaches have been proposed that seek to preserve testicular function. Among these alternatives the literature describes Partial orchidectomy (OP), High Intensity Focused Ultrasound (HIFU for its acronym in English) and primary radiotherapy. Our goal is to review this issue and describe treatment alternatives to radical orchidectomy, with the idea of preserving androgenic function. We focus on the management of patients with palpable testicular mass, not palpable mass and its therapeutic alternatives.

Keywords:

■ INTRODUCCIÓN

Los tumores testiculares de células germinales (TCG) son poco frecuentes, corresponden al 2% de todos los cánceres masculinos y constituyen el tumor sólido más común en hombres entre los 15 y 35 años. A nivel mundial, la incidencia ha aumentado considerablemente en los últimos 40 años, con aproximadamente 8290 nuevos casos de cáncer testicular diagnosticados en Estados Unidos durante el 2011[1-3]. La incidencia de cáncer contralateral oscila entre 1% a 5%, siendo los tumores metacrónicos mucho más comunes que los sincrónicos bilaterales [4-6]. El tratamiento estándar en estos casos es la orquidectomía bilateral, cuyas consecuencias son: insuficiencia androgénica, infertilidad y estrés psicológico. Para reducir estos efectos secundarios, se han propuesto diferentes enfoques que buscan preservar la función testicular. Sin embargo, sigue siendo un desafío el poder balancear el riesgo de comprometer la supervivencia específica de la enfermedad y el lograr evitar la insuficiencia

androgénica al preservar tejido testicular. Dentro de las alternativas que buscan preservar parénquima testicular, se describen en la literatura la Orquidectomía Parcial (OP), el Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad (HIFU por su sigla en inglés) y la radioterapia primaria [7, 8]. Nuestro objetivo es realizar una revisión de este tema y describir las alternativas de tratamiento a la orquidectomía radical, con la idea de preservar la función androgénica. Para esto nos enfocaremos en el manejo del paciente con masa testicular palpable, no palpable y sus alternativas terapéuticas

EL PACIENTE CON MASA TESTICULAR PEQUEÑA NO PALPABLE

Entre un 90 y un 95% de las masas testiculares sólidas palpables son TCG malignos [9]. Sin embargo, con la ecografía testicular de alta resolución se detectan lesiones no palpables de forma incidental. Desafortunadamente, las lesiones benignas no se pueden distinguir de las malignas con las imágenes [9-11].

En algunas series retrospectivas se ha descrito un porcentaje importante de lesiones benignas en masas testiculares no palpables detectadas por ecografía [12-18].

Horstman y cols. [13] reportaron su experiencia con 9 lesiones incidentales no palpables, detectadas en aproximadamente 1600 ecografías realizadas por otras razones. En esta experiencia, el 78% de las lesiones fueron benignas y 55% tenían un tamaño inferior a 1 cm. Los autores concluyeron que las lesiones detectadas incidentalmente tienen una alta probabilidad de ser benignas y por lo tanto, este grupo de pacientes deberían ser sometidos a una biopsia excisional inicial, por un abordaje inguinal, antes de proceder a la orquidectomía [13]. Sin embargo, otras publicaciones señalan lo contrario, encontrando un alto porcentaje de malignidad en lesiones no palpables [19, 20].

Otra alternativa descrita es la realización de ecografías seriadas en pacientes seleccionados. Idealmente, deben tener lesiones menores de 1 cm y ausencia de factores de riesgo de malignidad, como criptorquidia, TCG o microlitiasis. Connolly y cols. [14] encontraron en 1544 ecografías, 12 (0,8%) pacientes con lesiones no palpables que cumplían criterios para realizar ecografías seriadas. El promedio de edad fue de 53 años y del tamaño de la lesión 4,9 mm. Ocho lesiones hipoecogénicas se siguieron por 34 meses (4-72), sólo una mostró crecimiento en la ecografía de control a los 4 meses. En este paciente se realizó orquidectomía radical demostrándose un seminoma de 1 cm. Una lesión hiperecogénica se mantuvo sin cambios a los 6 meses de seguimiento y 3 lesiones anecogénicas fueron compatibles con quiste intratesticular, que no tuvieron cambios en 26 (12-48) meses de seguimiento. Los autores concluyen que en este selecto grupo de pacientes, una estrategia de manejo conservador con ecografías seriadas, puede ser realizada de forma segura. Sin embargo, se debe destacar que la prevalencia de cáncer testicular es baja en los hombres con promedio de edad de 53 años, por lo que la probabilidad de un falso positivo es mayor que en los hombres de entre 20 y 30 años.

En otro estudio, Toren y cols. [21] publicaron su experiencia en una clínica de infertilidad, donde se ofrece seguimiento ecográfico a pacientes que cumplían los siguientes criterios: lesiones testiculares no palpables, menores a 1 cm e hipoecogénicas. De un total de 4418 ecografías realizadas, detectaron 46 (1%) que cumplían estos criterios, el promedio de edad fue de 35 años y un seguimiento de 8,4 (1-94) meses. De los 46 pacientes, 8 requirieron resección quirúrgica, dos por crecimiento de la masa en el seguimiento ecográfico (una orquidectomía radical y una parcial) y 6 por decisión del paciente (todas orquidectomía parcial). Las biopsias mostraron un seminoma puro, tres tumores de células de Leydig, dos hiperplasias de células de Leydig, un nódulo fibrótico y un hallazgo benigno inespecífico. En los 38 pacientes restantes, que no se manejaron quirúrgicamente, 19 tuvieron un crecimiento promedio del tumor de 1,2 mm durante el periodo de seguimiento, lo que se encuentra dentro de la variabilidad normal de la ecografía. Los autores proponen que el manejo con ecografía seriada, es la alternativa de

elección en pacientes con tumores que cumplían los criterios señalados.

EL PACIENTE CON MASA TESTICULAR PALPABLE

Con respecto a los pacientes con lesiones palpables, estudios demuestran que estas pueden ser benignas hasta en el 47% de los casos [18]. Carmignani y cols. [18] reportaron su experiencia con 1320 ecografías testiculares. Encontraron 27 pacientes con lesiones testiculares focales, de estos 17 pacientes tenían nódulos palpables siendo 8 sometidos a una orquidectomía parcial. La biopsia informó neoplasias no malignas en 7 casos y 1 linfoma no Hodgkin. Los 9 pacientes restantes fueron sometidos a orquidectomía radical, luego de realizar una biopsia rápida, la biopsia definitiva mostró neoplasia maligna (8 casos) o hiperplasia difusa de células de Leydig (1 caso). En base a esta experiencia los autores plantean que un enfoque quirúrgico conservador es una alternativa segura.

Por lo tanto, ya que existe evidencia de que no todas las lesiones palpables y no palpables corresponden a neoplasias malignas, un enfoque de preservación testicular podría ser una opción al tratamiento quirúrgico radical, especialmente en pacientes sin factores de riesgo para TCG.

ORQUIDECTOMÍA PARCIAL (OP)

Series internacionales reportan una excelente sobrevida en pacientes con cáncer testicular bilateral, siendo similar a pacientes con enfermedad unilateral al ser sometidos a la castración [4, 22, 23]. Por lo tanto, para que un enfoque de preservación se convierta en una alternativa a la orquidectomía radical, debe lograr una sobrevida libre de enfermedad similar.

La orquidectomía parcial (OP) es una alternativa de tratamiento que ha sido descrita por el Grupo Colaborativo Alemán de Cáncer Testicular y otros grupos, que realizan OP en pacientes cuidadosamente seleccionados, con testículo solitario o tumores testiculares bilaterales [24-30]. Los criterios para la selección de estos son: enfermedad limitada al órgano sin infiltración de la rete testis, lesión menor a 2 cm para preservar suficiente parénquima productor de testosterona, contar con un estudio histopatológico intraoperatorio que certifique que el lecho tumoral se encuentra libre de tumor testicular y condiciones de isquemia fría para preservar la función de células de Sertoli y de Leydig. Heidenreich y cols. [26] reportaron 73 pacientes con TCG tratados con OP, de estas lesiones 17 (23,4%) fueron sincrónicas, 52 (71%) fueron metacrónicas y 4 (5,6%) se produjeron en testículo solitario. Con un seguimiento promedio de 91 meses, el 98,6% de los pacientes no tenían evidencia de enfermedad y solo uno murió por la progresión tumoral [26]. La presencia de Carcinoma in situ (CIS) fue descrita en el 82,3% de los pacientes de esta serie siendo una preocupación importante en la cirugía conservadora, ya que tiene una alta prevalencia (82-85%) y se considera una lesión testicular maligna preinvasora [26-31]. En los pacientes con CIS está descrito que la probabilidad de desarrollo de un cáncer testicular

es de 50 a 70% después de 5 - 7 años [31, 32], por lo que se recomienda el uso de terapias adyuvantes (radioterapia o quimioterapia) para su manejo.

Lawretschuk y cols. [33] reportaron una serie de 27 pacientes, con una edad promedio de 24 años, tratados con OP. De estos, 17 (63%) tenían lesiones malignas y 10 (37%) lesiones benignas. De las 17 malignas, se encontraron 9 seminomas, 3 teratomas, 3 tumores de células de Leydig, 1 carcinoma embrionario y 1 CIS. En el manejo posterior de las lesiones malignas, 12 solo requirieron seguimiento y 7 requirieron de alguna terapia posterior. La prevalencia de CIS fue de 53% (9/17) en los pacientes con lesiones malignas. Todos los pacientes se encontraban libres de enfermedad, con un seguimiento promedio de 5,7 años [33].

Por lo tanto la OP es una opción para tratar el cáncer testicular, pero está potencialmente asociada con recurrencia, necesidad de terapia adyuvante (radioterapia o quimioterapia) y sustitución androgénica. Sin embargo, el beneficio de un enfoque de preservación testicular, es que una proporción significativa (37-47%) de los pacientes con lesiones testiculares presentan lesiones benignas [18, 33].

MANEJO DEL CIS EN EL REMANENTE TESTICULAR

Es sabido que después de una OP existe una alta probabilidad de encontrar CIS en el tejido remanente (hasta 85%). Entre las posibles opciones de tratamiento para el CIS, están la quimioterapia, radioterapia, o una estrategia de vigilancia [34, 35]. La quimioterapia basada en Cisplatino ha demostrado ser eficaz contra el CIS, pero la respuesta puede ser variable [36]. Por lo anterior, se recomienda tratar con radioterapia adyuvante el CIS del remanente testicular [37]. La importancia del tratamiento del CIS está demostrada por la experiencia del Grupo Colaborativo Alemán de Cáncer Testicular, donde no se reportó recurrencia local en 46 pacientes con CIS tratados con radioterapia. Sin embargo, en 4 pacientes que no recibieron radioterapia se documentó recurrencia local [26].

De acuerdo con las guías de la EUA, la radioterapia es un tratamiento definitivo para el CIS, pero que puede asociarse a infertilidad y afectar la función de las células de Leydig [34, 35, 37]. Con respecto a la fertilidad, se ha reportado que el CIS se asocia significativamente con una espermatogénesis defectuosa y atrofia testicular [38]. Por otra parte, se ha descrito disgenesia testicular en la histología de los testículos contralaterales de pacientes con TCG, lo que se asocia a una espermatogénesis defectuosa [39-41].

Como hemos comentado anteriormente, la radioterapia adyuvante reduce la recurrencia pero afectaría la espermatogénesis de este grupo de pacientes con disgenesia testicular de base. Por lo tanto, la radiación adyuvante puede resultar en infertilidad en pacientes con CIS concomitante [38-43]. Sin embargo, la radioterapia adyuvante podría diferirse por un tiempo acotado, con un estrecho seguimiento en aquellos pacientes que deseen tener hijos. Esta alternativa se fundamenta en que el intervalo entre el diagnóstico del CIS y el desarrollo de un tumor testicular es amplio, lo que justificaría una vigilancia con evaluación ecográfica periódica del testículo

con CIS. Esta estrategia está descrita por Heidenreich y cols. [26] quienes siguieron a 10 pacientes con CIS concomitante quienes aplazaron la radioterapia con el fin de ser padres. De estos, cinco lograron embarazos espontáneos y los otros 5 utilizaron medios de fecundación in vitro.

Con respecto a la función endocrina Pertesen y cols. [44, 45] describieron que la función de las células de Leydig se deteriora luego de tratar el CIS con radioterapia [44, 45]. De acuerdo con las guías de la EUA, una dosis de 20 Gy (dosis única de 2 Gy, cinco fracciones por semana) parece ser el tratamiento más adecuado para eliminar el CIS [46-49]. Para lograr preservación de la producción de testosterona se han investigado dosis de radiación inferiores a 20 Gy, pero el potencial beneficio de esta estrategia es controversial debido a que puede tener una menor frecuencia de erradicación del CIS [34]. Sin embargo, Petersen y cols. [44] han descrito pacientes tratados con dosis de 14 a 20 Gy para la erradicación de CIS, reportando que los tratados con dosis de 16 - 20 Gy alcanzaron la remisión histológica completa sin signos de recidiva. De los tratados con dosis de 14 Gy (14 pacientes) sólo uno tuvo una recurrencia a los 20 meses. Los niveles de testosterona presentaron una disminución continua por más de 5 años, después de la irradiación testicular (3,6% anual), independiente de las dosis de radiación. Clínicamente esta alteración se vio reflejada en que el 43% de los pacientes requirió terapia de sustitución hormonal. Lawretschuk y cols. [33] reportaron que el 31% de los pacientes tratados con OP requirió terapia de sustitución hormonal. En la experiencia del Grupo Colaborativo Alemán de Cáncer Testicular Heidenreich [26] se utilizó una dosis de 18 Gy para el tratamiento del CIS, observando niveles de testosterona sérica postoperatoria normales en el 85% de 73 pacientes.

Cabe destacar la importancia de la OP, ya que independiente de que alrededor del 85% de los pacientes en esta situación tendrán CIS en el remanente y por lo tanto deberán ser tratados con radioterapia, mediante esta opción los pacientes serían capaces de tener hijos y de evitar la terapia hormonal de reemplazo hasta en el 57% de los casos tratados con radiación

Una vez tratado el CIS remanente con radioterapia se debe realizar en forma periódica la determinación de los niveles séricos de testosterona [34].

RADIOTERAPIA

Considerando la radiosensibilidad de los seminomas, dos grupos han reportado su experiencia en pacientes con cáncer testicular tratados con radioterapia [7, 50]. Chung y cols. [7] reportaron el caso de un paciente de 32 años con cáncer testicular que posteriormente presentó un tumor testicular en el testículo solitario. La ecografía confirmó una lesión testicular 2,7 cm en el polo superior. El paciente rechazó la orquidectomía radical por lo que se planteó la posibilidad de la radioterapia. Una biopsia percutánea de la lesión confirmó un seminoma clásico. Las dosis requeridas para el tratamiento de un Seminoma en etapa II han sido descritas entre 25-35 Gy, por lo que decidieron tratarlo con 30 Gy. A los 6 meses

de seguimiento se logró una reducción de más del 60% del tamaño de la masa tumoral y la biopsia de control mostró ausencia de tumor. A los 18 meses tenía azoospermia, la masa se estaba reduciendo y no presentaba evidencia de recidiva. En otro reporte tratando a un paciente con una historia similar, se utilizó una dosis de 26 Gy y no hubo evidencia de enfermedad en el seguimiento a 18 meses [50].

HIFU TRANSCUTÁNEO

El Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad (HIFU por su sigla en inglés) es un tratamiento térmico, mínimamente invasivo, mediante el cual se consigue una necrosis de coagulación del tumor (90-100 °C). Se ha utilizado para el tratamiento de los pacientes con tumores de recto, próstata, mama, hígado y páncreas [51-57]. Marberger y cols. [8] ha sido el único grupo que ha publicado una experiencia en 7 pacientes con cáncer testicular en testículos solitarios. Todos tenían marcadores séricos negativos, un diámetro máximo del tumor de 25 mm y una distancia mínima de 5 mm entre la pared tumoral y escrotal para evitar daños en la piel. Los pacientes recibieron HIFU transescrotal bajo anestesia general con la máquina Sonoblate modelo 200 y 300 con un tiempo de tratamiento promedio de 30.8 - 31.1 minutos. Radioterapia (18-20 Gy) fue indicada para la erradicación del CIS a partir de 6 semanas después del HIFU. Todos los pacientes mostraron un cambio del aspecto del tumor dentro de los 3 meses. Un paciente no se realizó radioterapia adyuvante por CIS presentando recurrencia 3 meses después del HIFU, por lo que se realizó una orquidectomía radical. Uno de los 6 pacientes tratados según el protocolo, recibió posteriormente dos ciclos de quimioterapia por una adenopatía retroperitoneal diagnosticada 6 meses después del HIFU. No se observó hipogonadismo clínico ni necesidad de reemplazo hormonal en estos pacientes con un seguimiento promedio de 42 meses. Los resultados de fertilidad no se informaron. Los autores señalaron que el HIFU asociado a radioterapia es una opción mínimamente invasiva con intención curativa que preserva parénquima testicular [8]. Cabe destacar que el HIFU produce necrosis sin el trauma quirúrgico de la anatomía vascular del parénquima circundante, por lo que la producción de andrógenos se conserva, sin embargo, el principal inconveniente es la falta de un examen histológico del tumor.

CALIDAD DE VIDA

Respecto a la calidad de vida en los pacientes sometidos a una orquidectomía bilateral, según nuestro conocimiento existe solo un estudio que ha evaluado este aspecto. Este estudio concluyó que de los 43 pacientes evaluados la mayoría tuvo una buena adaptación, sin embargo, el 19% fueron clasificados como "casos", según el Impact of Event Scale, lo que es considerablemente más alto que el 3,6% observado en la población. A pesar de que su calidad de vida fue mejor que en los hombres con cáncer de pene, esta era equivalente a la observada en las pacientes sometidas a mastectomía radical por cáncer de mama. Cinco pacientes (10%) tenían estrés postraumático significativo [58].

CONCLUSIONES

El manejo de los pacientes con tumores testiculares es un desafío para los Urólogos. En esta revisión hemos presentado diferentes esquemas de tratamiento para el cáncer testicular, siendo la orquidectomía parcial, el HIFU y la radioterapia las alternativas a la orquidectomía radical. Este enfoque de preservación testicular se fundamenta en el hecho de que una proporción significativa de estas lesiones son finalmente benignas. En lesiones testiculares malignas, es fundamental seleccionar adecuadamente a los pacientes que se vayan a someter a un tratamiento de preservación testicular para así, disminuir al máximo la probabilidad de recurrencia o progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Jemal, A., et al., Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 61(2): p. 69-90.
2. Patel, S.R., R.L. Richardson, and L. Kvols, Synchronous and metachronous bilateral testicular tumors. *Mayo Clinic experience. Cancer*, 1990. 65(1): p. 1-4.
3. Pharris-Ciurej, N.D., L.S. Cook, and N.S. Weiss, Incidence of testicular cancer in the United States: has the epidemic begun to abate? *Am J Epidemiol*, 1999. 150(1): p. 45-6.
4. Che, M., et al., Bilateral testicular germ cell tumors: twenty-year experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer*, 2002. 95(6): p. 1228-33.
5. Colls, B.M., et al., Bilateral germ cell testicular tumors in New Zealand: experience in Auckland and Christchurch 1978-1994. *J Clin Oncol*, 1996. 14(7): p. 2061-5.
6. Osterlind, A., et al., Risk of bilateral testicular germ cell cancer in Denmark: 1960-1984. *J Natl Cancer Inst*, 1991. 83(19): p. 1391-5.
7. Chung, P.W., M.A. Jewett, and P.R. Warde, Testicular radiation for primary seminoma in a solitary testis. *Can J Urol*, 2006. 13(1): p. 2975-7.
8. Kratzik, C., et al., Transcutaneous high-intensity focused ultrasonography can cure testicular cancer in solitary testis. *Urology*, 2006. 67(6): p. 1269-73.
9. Richie, J.P., Detection and treatment of testicular cancer. *CA Cancer J Clin*, 1993. 43(3): p. 151-75.
10. Rosenfield, A.T. and L.W. Hammers, Imaging of the testicle: the painful scrotum and nonpalpable masses. *Urol Radiol*, 1992. 14(3): p. 229-33.
11. Coret, A., et al., Ultrasonographic evaluation and clinical correlation of intratesticular lesions: a series of 39 cases. *Br J Urol*, 1995. 76(2): p. 216-9.
12. Corrie, D., E.J. Mueller, and I.M. Thompson, Management of Ultrasonically Detected Nonpalpable Testis Masses. *Urology*, 1991. 38(5): p. 429-431.
13. Horstman, W.G., M.M. Haluszka, and T.K. Burkhard, Management of testicular masses incidentally discovered by ultrasound. *J Urol*, 1994. 151(5): p. 1263-5.
14. Connolly, S.S., et al., Carefully selected intratesticular lesions can be safely managed with serial ultrasonography. *BJU Int*, 2006. 98(5): p. 1005-7; discussion 1007.
15. Muller, T., et al., Management of incidental impalpable

- intratesticular masses of ≤ 5 mm in diameter. *BJU Int*, 2006. 98(5): p. 1001-4.
16. Rolle, L., et al., Microsurgical "testis-sparing" surgery for nonpalpable hypoechoic testicular lesions. *Urology*, 2006. 68(2): p. 381-5.
 17. Leroy, X., et al., Value of frozen section examination for the management of nonpalpable incidental testicular tumors. *Eur Urol*, 2003. 44(4): p. 458-60.
 18. Carmignani, L., et al., High incidence of benign testicular neoplasms diagnosed by ultrasound. *J Urol*, 2003. 170(5): p. 1783-6.
 19. Hindley, R.G., et al., Impalpable testis cancer. *BJU Int*, 2003. 92(6): p. 572-4.
 20. Comiter, C.V., et al., Nonpalpable intratesticular masses detected sonographically. *J Urol*, 1995. 154(4): p. 1367-9.
 21. Toren, P.J., et al., Small incidentally discovered testicular masses in infertile men—is active surveillance the new standard of care? *J Urol*. 183(4): p. 1373-7.
 22. Holzbeierlein, J.M., P.C. Sogani, and J. Sheinfeld, Histology and clinical outcomes in patients with bilateral testicular germ cell tumors: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience 1950 to 2001. *J Urol*, 2003. 169(6): p. 2122-5.
 23. Tekin, A., et al., Bilateral germ cell cancer of the testis: a report of 11 patients with a long-term follow-up. *BJU Int*, 2000. 85(7): p. 864-8.
 24. Heidenreich, A., et al., A conservative approach to bilateral testicular germ cell tumors. *J Urol*, 1995. 153(1): p. 10-3.
 25. Heidenreich, A., et al., Testis-preserving surgery in bilateral testicular germ cell tumours. *Br J Urol*, 1997. 79(2): p. 253-7.
 26. Heidenreich, A., et al., Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol*, 2001. 166(6): p. 2161-5.
 27. Houlgatte, A., et al., Paternity in a patient with seminoma and carcinoma in situ in a solitary testis treated by partial orchidectomy. *BJU Int*, 1999. 84(3): p. 374-5.
 28. Kazem, I. and J.F. Danella, Organ preservation for the treatment of contralateral testicular seminoma. *Radiother Oncol*, 1999. 53(1): p. 45-7.
 29. Sawyer, E.J., et al., A lesson in the management of testicular cancer in a patient with a solitary testis. *Postgrad Med J*, 1999. 75(886): p. 481-3.
 30. Weissbach, L., Organ preserving surgery of malignant germ cell tumors. *J Urol*, 1995. 153(1): p. 90-3.
 31. Dieckmann, K.P. and N.E. Skakkebaek, Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer*, 1999. 83(6): p. 815-22.
 32. Hoei-Hansen, C.E., et al., Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol*, 2005. 16(6): p. 863-8.
 33. Lawrentschuk, N., et al., Partial orchidectomy for presumed malignancy in patients with a solitary testis due to a prior germ cell tumor: a large North American experience. *J Urol*. 185(2): p. 508-13.
 34. Krege, S., et al., European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part I. *Eur Urol*, 2008. 53(3): p. 478-96.
 35. Krege, S., et al., European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol*, 2008. 53(3): p. 497-513.
 36. Christensen, T.B., et al., Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis. *Ann Oncol*, 1998. 9(6): p. 657-60.
 37. Albers, P., et al., [EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. European Association of Urology]. *Actas Urol Esp*. 36(3): p. 127-45.
 38. Dieckmann, K.P., et al., Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. *Eur Urol*, 2007. 51(1): p. 175-83; discussion 183-5.
 39. Berthelsen, J.G. and N.E. Skakkebaek, Gonadal function in men with testis cancer. *Fertil Steril*, 1983. 39(1): p. 68-75.
 40. Dieckmann, K.P., et al., Spermatogenesis in the contralateral testis of patients with testicular germ cell cancer: histological evaluation of testicular biopsies and a comparison with healthy males. *BJU Int*, 2007. 99(5): p. 1079-85.
 41. Hoei-Hansen, C.E., et al., Histological evidence of testicular dysgenesis in contralateral biopsies from 218 patients with testicular germ cell cancer. *J Pathol*, 2003. 200(3): p. 370-4.
 42. Albers, P., Management of stage I testis cancer. *Eur Urol*, 2007. 51(1): p. 34-43; discussion 43-4.
 43. Petersen, P.M., et al., Impaired testicular function in patients with carcinoma-in-situ of the testis. *J Clin Oncol*, 1999. 17(1): p. 173-9.
 44. Petersen, P.M., et al., Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *J Clin Oncol*, 2002. 20(6): p. 1537-43.
 45. Petersen, P.M., et al., Endocrine function in patients treated for carcinoma in situ in the testis with irradiation. *APMIS*, 2003. 111(1): p. 93-8; discussion 98-9.
 46. Dieckmann, K.P., A. Besserer, and V. Loy, Low-dose radiation therapy for testicular intraepithelial neoplasia. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1993. 119(6): p. 355-9.
 47. Dieckmann, K.P. and V. Loy, The value of the biopsy of the contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: the recent German experience. *APMIS*, 1998. 106(1): p. 13-20; discussion 20-3.
 48. Heidenreich, A., et al., Paternity in patients with bilateral testicular germ cell tumors. *Eur Urol*, 1997. 31(2): p. 246-8.
 49. Petersen, P.M., et al., Gonadal function in men with testicular cancer. *Semin Oncol*, 1998. 25(2): p. 224-33.
 50. Bos, S.D. and A.F. Ypma, Synchronous bilateral seminoma testis treated with unilateral orchidectomy and contralateral irradiation: a therapeutic option. *Scand J Urol Nephrol*, 1993. 27(4): p. 559-61.
 51. Wang, X. and J. Sun, High-intensity focused ultrasound in patients with late-stage pancreatic carcinoma. *Chin Med J (Engl)*, 2002. 115(9): p. 1332-5.
 52. Blana, A., et al., High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience.

Urology, 2004. 63(2): p. 297-300.

53. Jun-Qun, Z., et al., Short-term results of 89 cases of rectal carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound and low-dose radiotherapy. *Ultrasound Med Biol*, 2004. 30(1): p. 57-60.

54. Li, C.X., et al., Analysis of clinical effect of high-intensity focused ultrasound on liver cancer. *World J Gastroenterol*, 2004. 10(15): p. 2201-4.

55. Uchida, T., et al., Five years experience of transrectal high-intensity focused ultrasound using the Sonablate device in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Urol*, 2006. 13(3): p. 228-33.

56. Wu, F., et al., A randomised clinical trial of high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localised breast cancer. *Br J Cancer*, 2003. 89(12): p. 2227-33.

57. Wu, F., et al., Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2004. 11(12): p. 1061-9.

58. Fossa, S.D., S. Opjordsmoen, and E. Haug, Androgen replacement and quality of life in patients treated for bilateral testicular cancer. *Eur J Cancer*, 1999. 35(8): p. 1220-5.