Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatría, XXVI, 393, 1985

Leucemia testicular

(A propósito de tres observaciones)

J. FERNÁNDEZ GARCÍA*; R. PRESA PEÑA** y M. CASANUEVA GUTIÉRREZ***

RESUMEN: Se presentan tres casos de leucemia testicular. Se comentan las ideas básicas en el manejo de estos enfermos, en base a la alta incidencia de la afectación testicular en la leucemia linfoblástica aguda del niño. Se revisa la literatura actual acerca de este tema. PALABRAS CLAVE: LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA. RECAÍDA EXTRAMEDULAR. LEUCEMIA TESTICULAR.

TESTICULAR LEUKEMIA. A PROPOSS OF THREE CASES (SUMMARY): Three cases of testicular leukemia are reported. The basic concepts about the management of theses patients are commented, in base of the high incidence of testicular relapses in the acute limphoblastic leukemia of children. The present literature about this mater are revied. KEY WORDS: ACUTE LIMPHOBLASTIC LEUKEMIA. EXTRAMEDULAR RELAPSES. TESTICULAR LEUKEMIA.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de lesión testicular en la leucemia aguda linfoide del niño «post-mortem», evidenciada en necropsia, varía según las series y autores del 28 al 92 % (1, 2). Hasta bien avanzada la década de los setenta, no llegó a evaluarse de forma definitiva, la incidencia estadística de las recaídas testiculares. Y, lo que es más importante: a partir de esta fecha es, cuando se empieza a considerar la leucemia extramedular como un posible signo de actividad leucémica sistémica, ya que puede seguirse de una inexorable recaída medular si no se la trata adecuada-

Hospital de Cabueñes. Gijón. Principado de Asturias.
* *Jefe de Sección del Servicio de Hematología.*
** *Jefe de Sección del Servicio de Urología.*
*** *Médico Residente. Medicina Interna. Hematología.*

mente (3, 4, 5, 6). La frecuencia comunicada hasta ahora, de lesión testicular, a lo largo de la evolución de la enfermedad oscila entre un 5 % y un 26 % según los trabajos publicados (7, 8) siendo el valor promedio de un 15 % (9). En algunos recientes protocolos, se ha visto que la prevalencia de leucemia testicular en su conjunto, alcanza cotas importantes. Así, en el protocolo 08LA74 de París (10), la frecuencia actuarial de leucemia testicular a los cuatro años alcanza al 40 % de los varones; en el estudio de Wong y cols. (11) la leucemia testicular afecta al 41 % de los varones que llevaban treinta meses en remisión completa.

El momento de la aparición de la recaída testicular es muy variable, desde los dos meses hasta los siete años, a partir del inicio de la enfermedad. La alta incidencia de la recaída testicular, ha motivado una atención especial al varón leucémico, con modificaciones a los esquemas clásicos del control y tratamiento.

Los infiltrados testiculares pueden ser ocultos y sólo objetivables mediante biopsia testicular; o por el contrario, pueden evidenciarse clínicamente como un aumento del volumen del teste. Las situaciones en las que ocurre la recaída testicular podrían sistematizarse así (12):

1. Recaídas testiculares clínicas aisladas durante la fase de quimioterapia.
2. Infiltrados testiculares ocultos en pacientes en primera remisión.
3. Recaídas testiculares clínicas aisladas después de la supresión de la quimioterapia.
4. Recaídas testiculares clínicas, simultáneas con recaídas medulares.

Más adelante, insistiremos en el significado prospectivo que puede tener una recaída testicular, en cada una de las situaciones apuntadas.

Presentamos aquí, la incidencia de leucemia testicular en el grupo de pacientes estudiado por nosotros. De 20 leucemias agudas linfoides infantiles vistas, la incidencia global de leucemia testicular fue del 15 %; lo que ha supuesto una frecuencia del 25 % si sólo se considera a los varones del grupo.

MATERIAL Y MÉTODOS

De 20 leucemias agudas linfoides infantiles vistas en un período de ocho años, doce eran varones y ocho hembras. Todos ellos recibieron un esquema terapéutico semejante y que de forma esquemática podría resu-

mirse así: Inducción a la remisión completa con tres drogas (Vincristina, Daunoblastina, Prednisona o Vincristina L-esparraginasa, Prednisona); consolidación, con las mismas drogas empleadas en la inducción; profilaxis neuromeníngea completa con MTX intratecal y radioterapia craneal, una vez obtenida la remisión completa; tratamiento de sostén con 6-Mercaptopurina diaria y MTX intramuscular semanal; reinducciones periódicas cada dos meses con las mismas drogas utilizadas en la inducción; suspensión terapéutica a los tres años de una remisión completa mantenida, previa constatación de una persistencia de la remisión tanto clínica como hematológica. En esta revisión previa a la suspensión terapéutica, era obligada la biopsia testicular en los varones.

Las recaídas testiculares observadas en este grupo de pacientes fueron tres hasta el momento. Comentamos sus historias.

PACIENTE N.º 1: Varón diagnosticado de leucemia aguda linfoide a los tres años de edad. Siete días antes del ingreso, palidez y molestias articulares; es diagnosticado correctamente en el medio extrahospitalario y presentaba al ingreso: palidez marcada de piel y mucosas; no diátesis hemorrágica ni adenopatías ni hepatoesplenomegalia. Analíticamente: Hb 7 grs/100; leucocitos: 4.800/mm^3 con 63 % de linfoblastos en la fórmula sanguínea; plaquetas: 88.000/mm^3. Mielograma aspirativo con: Invasión blástica del 95 %, por células de hábito linfoide PAS y Peroxidasa negativas. Clasificada como L2 (FAB). Balance bioquímico completo, normal, incluida la uricemia. Estudio de hemostasia, normal. Líquido cefalorraquídeo, normal.

Radiología: Tórax, simple de abdomen y serie ósea, normales.

Evolución inicial: Recibe tratamiento de inducción con vincristina, Daunoblastina y Prednisona, consiguiéndose la remisión completa al cabo de tres semanas. Consolidación con las mismas drogas. Pasa a tratamiento de sostén con 6-Mercaptopurina diaria y Methotrexate intramuscular semanal, a la vez que se realiza una profilaxis neuromeníngea completa (cinco inyecciones de MTX intratecal y radioterapia craneal, 2.500 rads). Prosigue tratamiento de sostén con reinducciones periódicas bimensuales, hasta completar tres años en remisión completa, fecha en la que se decide la suspensión del tratamiento.

Los estudios para afirmar remisión completa clínica y hematológica en el momento de la suspensión del tratamiento, incluían: Hemograma, Estudio de Coagulación, Mielograma aspirativo, RX de tórax y simple de abdomen; EKO abdominal, fondo de ojo y EEG, así como biopsia testicular bilateral.

El paciente estaba asintomático y todas las pruebas demostraron remisión completa de la enfermedad, por lo que se suspendió el tratamiento. Tres meses después de la suspensión del tratamiento, se aprecia un aumento considerable del teste izquierdo. Realizada biopsia testicular bilateral, se demostró infiltración leucémica de ambos testes y revisado de nuevo no se evidenció enfermedad a ningún nivel, siendo el LCR y la médula ósea rigurosamente normales (Fig. 1).

Se reinició tratamiento así: Radioterapia testicular (total: 2.500 rads), Intensificación de la quimioterapia sistémica con vincristina, L-asparraginasa y prednisona, así como nueva profilaxis meníngea completa idéntica a la inicial. A continuación pasó a tratamiento de sostén y reinducciones periódicas. Pese a la radioterapia, el teste izquierdo no había disminuido de volumen y el derecho estaba atrófico. Por ello, se decidió una orquidectomía, no demostrándose infiltración testicular, sino extensa fibrosis.

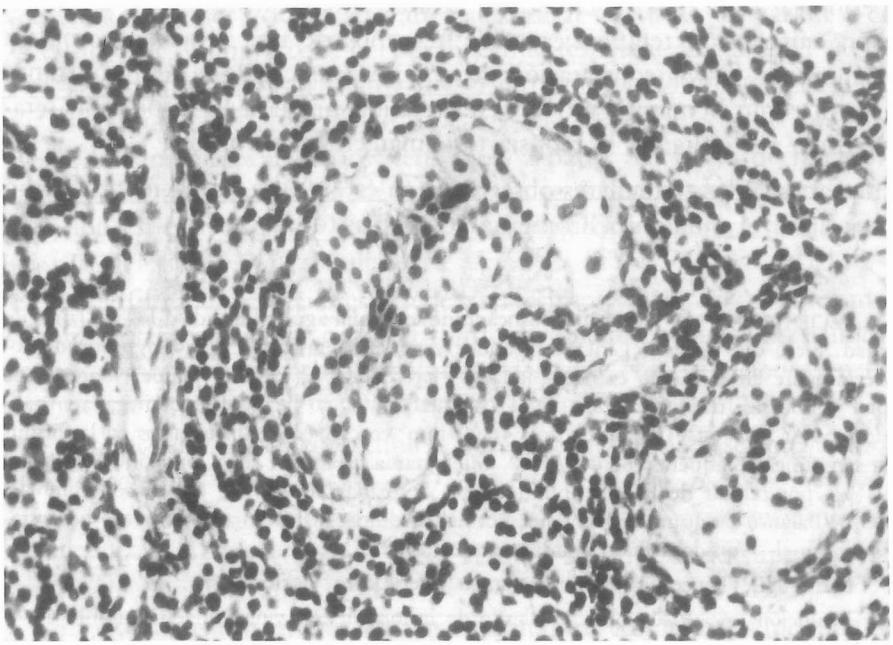


FIG. 1. *Intensa infiltración de células leucémicas en el parénquima testicular. Las imágenes fueron muy similares en los 3 casos*

El paciente completó tres años más de tratamiento; actualmente está sin tratamiento y sigue en remisión completa continuada, 35 meses tras la suspensión del mismo.

PACIENTE N.º 2: Varón diagnosticado de leucemia aguda linfoide a los cinco años de vida. Una semana antes del ingreso le notaron palidez, astenia, hematomas y febrícula. Al ingreso presentaba intensa palidez de piel y mucosas, petequias y hematomas generalizados, microadenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia.

Analíticamente: Hb 4 grs/100; Leucocitos 31.000/mm^3 con 48 % de linfoblastos en la fórmula sanguínea. Plaquetas 19.000/mm^3. Mielograma: con infiltración del 100 % por células blásticas de hábito linfoide, PAS y peroxidasa negativas. Clasificada como L_2 (FAB). Estudio de hemostasia: normal. Los estudios bioquímicos habituales, demostraron únicamente una marcada hiperuricemia.

Radiológicamente, el tórax era normal, evidenciándose en la RX simple de abdomen y en la EKO abdominal la referida hepatoesplenomegalia. En la serie ósea, se vieron bandas radiolucentes metafisarias.

Líquido cefalorraquídeo, normal. Fondo de ojo, normal.

Evolución inicial: con Vincristina, L-asparraginasa y Prednisona, se consigue la remisión completa en cuatro semanas.

Realiza tratamiento de consolidación con las mismas drogas y profilaxis neuromeníngea con cinco inyecciones de MTX intratecal y radioterapia craneal (2.500 rads). Pasa a tratamiento de sostén con la pauta señalada y asimismo realiza reinducciones bimensuales con las drogas empleadas en la inducción. Año y medio después del diagnóstico, se demuestra aumento de ambos testes, por lo que es sometido a revisión completa con los siguientes hallazgos: Hemograma normal; Mielograma con una infiltración blástica del 15 %.

Biopsia testicular bilateral con infiltración de ambos testes. El resto de las pruebas y exploraciones eran normales.

Con el diagnóstico de doble recaída se inicia intensificación de la quimioterapia sistémica, así como irradiación testicular bilateral (2.500 rads). Se realizó de nuevo profilaxis neuromeníngea, tras haberse observado una remisión completa.

Estudiado el sistema HLA de su hermano y demostrada la posibilidad de un transplante de médula ósea, el paciente es remitido al Hospital de Cantabria (Santander) donde es transplantado con éxito. El paciente en la actualidad, está libre de enfermedad y sobrevive al transplante, sin tratamiento, 24 meses.

PACIENTE N.º 3: Varón diagnosticado de leucemia aguda linfoide a los dos años y medio de edad. Ingresa con intensa palidez, hepatoesplenomegalia, poliadenopatía y púrpura cutánea generalizada.

Analíticamente: Hemograma con 80.000 leucocitos/mm^3 y un 90 % de células de hábito blástico en la fórmula sanguínea. Hb: 7 grs/100; plaquetas: 15.000/mm^3. Mielograma: Infiltración blástica del 100 % por células blásticas PAS y Peroxidasa negativas. Clasificada como L_1 (FAB). Bioquímica completa, en la que destaca una marcada hiperuricemia. Líquido cefalorraquídeo: normal.

Radiología: Tórax, normal; en la radiografía simple de abdomen y en la EKO abdominal se demostró un aumento marcado de las siluetas renales. En el estudio óseo se evidenciaron bandas radiolucentes metafisarias.

Evolución inicial: Se le indujo a la remisión completa con vincristina, L-asparraginasa y Prednisona, consiguiéndose ésta a las tres semanas de iniciado el tratamiento. Se le consolidó con las mismas drogas. Se realizó profilaxis meníngea completa con cinco dosis de MTX intratecal y radioterapia craneal (2.500 rads). A continuación hizo tratamiento de sostén y reinducciones periódicas durante tres años. Cuando se le iba a suspender el tratamiento, se demostró en la biopsia testicular, infiltración testicular bilateral difusa con un tamaño normal de ambos testes. La médula ósea era normal y no se evidenciaron otros signos de recaída.

Se reinició el tratamiento: Intensificación de la quimioterapia sistémica, radioterapia testicular (2.500 rads) y nueva profilaxis neuromeníngea. A continuación, pasó de nuevo

a tratamiento de sostén y reinducciones periódicas, manteniéndose así en remisión completa por espacio de dos años. El paciente no tenía hermanos.

A los cuatro años de la remisión inicial, ingresa con cuadro neumónico grave y se constata una nueva recaída medular. Superado el cuadro neumónico, se inicia quimioterapia intensiva y el paciente hace éxitus con un cuadro de varicela-zóster diseminado.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La relativa alta frecuencia de las recaídas testiculares, plantea la inevitable pregunta de si el testículo es «un santuario» o reservorio de células leucémicas, o si por el contrario la recaída testicular no es más que un signo precoz de una recaída sistémica. La respuesta a esta pregunta, podría ser importante, puesto que de ser el testículo un reservorio de células leucémicas por determinadas condiciones anatomofisiológicas del órgano, habría que hacer profilaxis de leucemia testicular como se viene haciendo con el sistema nervioso. Pero de momento, la cuestión no está clara, aunque de hecho existen grupos de trabajo que, asumiendo esta posibilidad, practican la irradiación testicular profiláctica (13, 14).

Hay diversas teorías en la actualidad para tratar de aclarar la génesis de la leucemia testicular y que en síntesis serían las siguientes:

1. *La existencia de una barrera hematogonadal.* La existencia de una barrera hematogonadal, similar a la hematoencefálica, impediría el paso de los citostáticos, constituyéndose así el teste en un auténtico «santuario» de células leucémicas, a partir del cual surgirían nuevas diseminaciones (15). Tal hipótesis de trabajo, no ha podido confirmarse experimentalmente; y se pone en duda desde el punto de vista clínico, ya que se han observado regresiones parciales de los infiltrados testiculares bajo la acción de la quimioterapia.

2. *El teste es un órgano inmunológicamente privilegiado.* La posibilidad de que el testículo, se comporte como un órgano inmunológicamente privilegiado, sería la explicación para algunos autores (16). De acuerdo con esta teoría, el teste tendría unas peculiaridades inmunológicas determinadas para permitir la permanencia de células leucémicas en el mismo, durante la remisión medular.

3. *Efecto de la temperatura testicular.* En 1976, Van Eys y Sullivan (17) observaron en un paciente con criporquidia, una recaída en el teste

descendido y no en el criptorquídico. Basándose en ello, pensaron que la acción de los quimioterápicos es más intensa a temperatura corporal, siendo la temperatura del escroto una condición favorecedora de reservorios leucémicos, por una baja acción quimioterápica a ese nivel. Posteriormente, se han visto recaídas leucémicas en testes criptorquídicos, quedando en entredicho dicha teoría (18).

4. *Teoría hormonal.* Recientemente, se ha puesto en circulación una interesante teoría sobre la leucemogénesis testicular, que por otro lado no pasa de ser una hipótesis de trabajo (19). Esta teoría baraja la posibilidad de que la testosterona producida «in situ» por las células de Leydig, bloquee los receptores de membranas para los antiblásticos, al ser los mismos que para dicha hormona. De esta forma, al no ser atacadas las células leucémicas por el efecto protector de la testosterona, el teste se convertiría en un auténtico «santuario» leucémico.

Sea cual fuese la teoría explicativa, hay un hecho evidente: La leucemia testicular es relativamente frecuente, ensombrece el pronóstico y por ello presupone una estrategia para diagnosticarla y tratarla adecuadamente.

La infiltración leucémica del teste puede ser clínicamente aparente con aumento del volumen del mismo; pero puede ser silenciosa y detectarse solamente por biopsia testicular. Dependiendo del momento en que aparezca puede tener una significación pronóstica variada. Las circunstancias de aparición de una recaída testicular podrían sistematizarse así de cara al pronóstico:

A) RECAÍDAS TESTICULARES AISLADAS

El verdadero significado de las recaídas testiculares aisladas no es fácil de evaluar. Siempre en el terreno de la generalización, podría decirse:

1. *Recaídas testiculares clínicas aisladas durante la fase de quimioterapia* (antes de suspender el tratamiento). El pronóstico en general es desfavorable, aunque se realice irradiación testicular, se instaure una quimioterapia sistémica agresiva y se realice una nueva profilaxis neuromeníngea. En este grupo de recaídas precoces la respuesta al tratamiento no es lo agradecida que cabría esperar; y se precisan nuevos ensayos controlados de quimioterapia intensiva para intentar controlar una enfermedad que, aunque no se demuestre, rebasa las fronteras del testículo.

2. *Recaídas testiculares clínicas aisladas tras la suspensión del tratamiento.* En este supuesto, el tratamiento a base de Radioterapia testicular, quimioterapia sistémica intensa y nueva profilaxis neuromeníngea, mejora notablemente el pronóstico, y la sobrevivencia del grupo. En estos casos, la enfermedad se comporta como aislada y autolimitada al testículo.

3. *Infiltrados testiculares ocultos.* El significado de los infiltrados testiculares ocultos, es distinto a los dos supuestos anteriores. Existen dificultades de momento para valorar los resultados, por dificultades metodológicas. La incidencia de biopsias positivas varía mucho entre las distintas series publicadas (entre un 9 % y un 33 %). Por otro lado, el patólogo tiene dificultades para interpretar las biopsias en muchos casos: leves infiltrados difusos pueden pasar desapercibidos, dándose las biopsias como negativas con recaída en el teste a los pocos meses; y, auténticos infiltrados focales, dada su poca entidad también pueden escapar a la atención del observador. Todo ello hace que se llegue hasta un 10 % de falsos negativos en las biopsias.

La proporción de recaídas medulares y meníngeas subsiguientes, varía con las series y no está definitivamente evaluada. La gama de variabilidad comunicada hasta la fecha, va de un 18 % a un 75 %; variabilidad explicable por las dificultades diagnósticas señaladas, el escaso número de pacientes evaluados y las distintas conductas terapéuticas seguidas.

B) Recaídas testiculares clínicas simultáneas con recaídas medulares

Este tipo de recaídas en general tienen mucho peor pronóstico que las recaídas testiculares aisladas, y comportan en general la existencia de enfermedad generalizada y de difícil control.

Llegado este momento, cabe preguntarse, cuál es la actitud diagnóstica y terapéutica frente al problema de la leucemia testicular.

Actitud diagnóstica. Debe hacerse precozmente, en los varones afectados de leucemia aguda linfoide, una biopsia testicular bilateral, a la búsqueda de infiltraciones testiculares clínicamente inaparentes. Parece que es prudente realizar tal biopsia pronto, aproximadamente al final del primer año de tratamiento.

La amplia experiencia del MRC (20) del SWOG (21) y del CCSG (22) apoyan esta idea, pues demuestran una incidencia valorable de biopsias

positivas (15 % y 12 % respectivamente); ello permitiría un tratamiento precoz de las recaídas. Porque está demostrado que, cuando la recaída aislada es clínicamente aparente, ello supone en muchos casos un mal pronóstico y una mala evolución de la enfermedad. Los casos publicados por Stoffel (23), Kuo (24), Sullivan (25) y la experiencia del MRC (26) apoyan esta afirmación, pues demuestran elevado porcentaje de recaídas posteriores tanto medulares como extramedulares con acortamiento de la sobrevivencia.

Actitud terapéutica. Siempre que se demuestre infiltración testicular hay que asumir las siguientes medidas:

1. *Tratamiento radioterápico local*

La irradiación de ambos testes a dosis de 20 a 25 Gy aplicada en 10-12 fracciones. Esta dosis, suele ser suficiente para evitar una recidiva local (27), siendo facultativa la orquidectomía uni o bilateral en determinadas ocasiones: testes manifiestamente tumorales, etc.

2. *Intensificación del tratamiento sistémico*

Cuando hay recaída testicular, hay que asumir una intensificación del tratamiento sistémico, aun cuando no haya signos de recaída medular (28). Tal intensificación supone el empleo de tres o cuatro fármacos, prosiguiendo luego el tratamiento de mantenimiento al menos durante dos años; en pacientes con hermanos HLA-idénticos, se valorará el transplante de médula ósea, como alternativa de tratamiento.

3. *Nueva profilaxis neuromeníngea*

Podría discutirse, en base a su neurotoxicidad, si el tratamiento debe ser completo (Radioterapia y quimioterapia intratecal) o es suficiente con la quimioterapia intratecal; pero lo que es indiscutible es su necesidad, dado que está plenamente demostrado que en las recaídas testiculares sean ocultas o clínicas, debe hacerse por la posibilidad de recaídas subsiguientes en el SNC.

Es importante recordar que el manejo del varón leucémico tiende a individualizarse en el contexto de las leucemias agudas linfoides. En efecto, los estudios americanos de los grupos CCSG y SWOG (29) han demostrado la relación entre prolongación del tratamiento y la posibilidad de recaída testicular en el niño. Así, hubo más recaídas testiculares en niños que hicieron tres años de tratamiento, que los que lo prolongaron dos años más. Estas y otras experiencias, harán que en el futuro se tienda a individualizar el tratamiento del varón respecto al de la hembra, no sólo en cuanto a su mayor duración, sino también quizás en cuanto al

tipo de quimioterapia a emplear: tratamientos más intensivos de consolidación y reinducción (30) y búsqueda de nuevas drogas o combinaciones más eficaces.

Finalmente, y para terminar hagamos un breve comentario a los casos que presentamos y a las actuaciones en torno a ellos.

En el primer caso, había una recaída testicular clínica aislada, después de la supresión del tratamiento. Su evolución, ha sido favorable hasta el momento y una vez finalizado el programa de tratamiento previsto, lleva en remisión completa 35 meses después de la recaída testicular.

El segundo caso, comportaba mucho peor pronóstico, dado que la recaída testicular se acompañó de recaída medular. Por ello, una vez radiados los testes, hecha la profilaxis meníngea y conseguida la remisión completa en médula ósea, se le sometió a un transplante de MO, al tener un hermano compatible. Desde que fue transplantado lleva en remisión completa continuada 24 meses y sin tratamiento.

El tercer caso, tenía mal pronóstico desde el inicio de la enfermedad. Lo habíamos cualificado como una leucemia linfoide aguda de alto riesgo, por el número de datos de mal pronóstico acumulados. Y pese a haber puesto en marcha todas las medidas, hizo una nueva recaída medular a los dos años de haber recaído en el teste. De haber tenido un hermano HLA compatible hubiese sido transplantado en su primera recaída pero ello fue imposible.

La leucemia testicular constituye, en suma, en el varón afecto de LAL un riesgo importante de recaída. Esta recaída está relacionada con las circunstancias de su aparición, por lo que al pronóstico se refiere; pero con las medidas que se propugnan actualmente (radiación testicular, intensificación de la quimioterapia y profilaxis neuromeníngea) el porvenir del paciente no es necesariamente malo en todos los casos; en efecto: con este proceder, una proporción superior al 50 % de los pacientes con infiltrados en las biopsias o con recaídas tardías viven en remisión prolongada y continuada. Peor pronóstico tienen las recaídas precoces durante la quimioterapia y es previsible que se encuentren vías para la solución del problema (Nuevas modalidades de quimioterapia, transplante de médula ósea, etc.).

Cabe finalmente señalar que la radiación testicular bilateral profiláctica, como se hace con el SNC, no se ha consolidado como método aceptable por su elevada toxicidad: atrofia testicular con destrucción del parénquima de la glándula, conduciendo a la infertilidad y a un déficit de secreción de testosterona.

BIBLIOGRAFIA

1. SIMONE, J.; HOLLAND, E. and JHONSON, N.: *Fatalites during remission of childhood leukemia.* Blood, 1972; 39: 759.
2. SULLIVAN, M. P. and HRGOVCIC, M.: *Extramedullary leukemia.* En «Clinical Pediatric Oncology», W. W. Stow, J. J., Vietti y D. J. Fernbach. Eds. C. V. Moosby St. Louis, 1973; pág. 227.
3. EDEN, D. B.: *Testicular infiltrates in Childhood leukemia.* Lancet, 1978; 1: 259.
4. HUSTU, H. O. and AUR, R. J. A.: *Extramedullary leukemia.* Clinics in Haematology, 1979; 7: 313.
5. ROSENKRANTZ, J. G.; WONG, K. Y.; BALLARD, E. T.; COX, J. A. and MARTIN, L. V.: *Leukemia infiltration of the testis during long-term remission.* J. Pediatr. Sur., 1978; 13: 753.
6. STOFFEL, T. J.; NESBIT, M. E. and LEVIT, S. A.: *Extramedullary involvement of the testis in childhood leukemia.* Cancer, 1975; 35: 1.203.
7. PAULOWSKY, S.; SALAZAR, C.; EPPINGUER, M. y SACKMANN MURIEL, F. et alii: *Incidencia de la infiltración testicular en leucemia linfoblástica aguda.* Sangre, 1978; 24: 559.
8. EDEN, O. B.; HARDISTY, R. M.; KAY, H. E. M. and PETO, J.: *Testicular disease in acute limphoblastic leukemia in childhood.* Brit. Med. J., 1978; 1: 334.
9. KUO, T. T.; TSCHANG, T. P. and CHU, J. Y.; *Testicular relapse in childhood acute lymphocitic leukemia during bone marrow remission.* Cancer, 1976; 38: 2.064.
0. JACQUILLAT; WEILL, M.; GEMON, M. F. et AUCLERC, G. et alii: *Le Protocole 08LA74.* Actualites hematologiques, 1980; 14: 153.
11. WON, K. Y. and BALLARD, E. T. et alii: *Clinical and ocult testicular leukemia in long-term survirons of acute limphoblastic leukemia.* J. Pediatr., 1980; 96: 569.
12. ORTEGA, J. J.; JAVIER, G. y TORÃN, N.: *Infiltrados testiculares clínicos y ocultos en niños con leucemia aguda linfoblástica en remisión.* Neoplasia, 1983; 1: 8.
13. Lancet. Editorial. *Testicular infiltrates in childhood leukaemia.* Lancet, 1978; 1: 136.
14. NESBIT, M.; ORTEGA, J.; DONALDSON, M.; HITTLE, R. and HAMOND WEINER, J.: *Prevention of testicular relapse by prophilactic radiation in childhood acute linphoblastic leukemia (Abstract).* Progr. Am. Soc. Clin. Oncol. AACR, 1977; 18: 317.
15. FINKELSTEIN, J. Z.; DYMENT, P. G. and HAMMOND, G. D.: *Leukemia infiltration of the testes during bone marrow remission.* Pediatrics, 1969; 43: 1.042.
16. RUSSEL, P. S. and MONACO, A. P.: *The nature of the reaction in the biology of tissue transplantation.* Boston. Little Brown y Co., 1965; pág. 15.
17. VAN EYS, J. and SULLIVAN, M. P.: *Testicular leukaemia and temperature.* Lancet, 1976; 1: 256.
18. GARWICZ, S. and HEDLING, L.: *Testicular leukaemia and temperature.* Lancet, 1976; 1: 630.
19. EKERT, H.: *Testicular leukemia relapse.* Lancet, 1980; 1: 742.
20. MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY ON LEUKEMIA IN CHILDHOOD: *Duration of chemotherapy in childhood acute limphoblastic leukaemia.* Med. Pediat. Oncol., 1982; 10: 511.

21. ASKIN, F. B.; LAND, V. J. and SULLIVAN, M. P. et alii: *Testicular biopsy at three years continous complete remission of childhood leukemia.* Cancer, 1981; 47: 470.
22. SATHER, H.; MIELLE, D.; NESTIT, M.; HEYN, R. and HAMMOND, D.: *Differences in prognosis for boys, and girls with acute lymphoblastic leukemia.* Lancet, 1981; 1: 739.
23. STUFFEL, J. J.; NESBIT, M. E. and LEVIT, S. A.: *Extramedullary involvement of the teste in childhood leukemia.* Cancer, 1975; 35: 1.203.
24. KUO, T. T.; TSCHANG, T. P. and CHU, J. Y.: *Testicular relapse in childhood acute limphocytic leukemia during bone marrow remission.* Cancer, 1976; 38: 2.604.
25. SULLIVAN, M. P. and HRGOVCIC, M.: *Extramedullary leukemia.* En «Clinical Pediatric Oncology». Edit. W. W. Satow et alii, Mosby, St. Louis, 1973.
26. KAY, H. and RANKIN, A.: *Testicular irradiation y leukaemia.* Lancet, 1981; 2: 115.
27. SULLIVAN, M. P. and HUMPHREY, G. B. et alii: *Radiotherapy for testicular leukaemia; local control and subsequent clinical events.* A. Southwest Oncology Group Stvoy. Cancer, 1980; 46: 508.
28. CHESSELS, J. M.; NINANE, J. and TIEDEMAN, K.: *Present problems in management of childhood lymphoblastic leukemia.* En «Modern trends in human leukemia IV Neth, Gallo, Graf, Mannweiler». Winkler. Berlin, Springer-Verlag 1981.
29. NESBIT, M. E.; ROBINSON, L. L.; ORTEGA, J. A.; SATHER, H. N.; DONALDSON, M. and HAMMOND, D.: *Testicular relapse in childhood lymphocitic leukemia: Association with pretreatment patient characteristics and treatment.* Cancer, 1980; 45: 2.009.
30. MOE, P. J.; SEIP, M.; FINNE, D. and KOLMANSKOS, S.: *The norwegian methotrexate study in childhood acute limphocytic leukemia. Abstracts,* 3rd Internat. Sympos. on Therapy of acute leukemias. Roma, 1982; pág. 346.