

11237  
201  
210



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS POSTGRADO**  
**HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA**  
**I. M. S. S.**

**UTILIDAD DE LA BIOPSIA TESTICULAR AL MOMENTO  
DE SUSPENDER LA QUIMIOTERAPIA Y  
SEGUIMIENTO A 2 AÑOS EN NIÑOS CON  
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA**

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PRESENTA

**DR. EUGENIO JOSE YTUARTE NUÑEZ**

PARA OBTENER EL TITULO DE  
**PEDIATRIA MEDICA**



MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1987



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	<u>PAGINA</u>
OBJETIVO DE LA INVESTIGACION .....	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS .....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	3
HIPOTESIS .....	3
MATERIAL Y METODOS .....	4
METODO ESTADISTICO .....	4
RESULTADOS .....	5
DISCUSION Y CONCLUSIONES .....	10
BIBLIOGRAFIA .....	12

## OBJETIVO DE LA INVESTIGACION

Conocer la utilidad de la biopsia testicular en la detección de leucemia testicular al suspender el régimen terapéutico y seguimiento de los pacientes a 2 años.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La leucemia aguda es una proliferación incontrolada de leucocitos siendo hasta la fecha su causa desconocida, aunque se han invocado factores predisponentes o contribuyentes. Esta enfermedad es mortal sin tratamiento con supervivencia de 2 a 3 meses a partir del diagnóstico. Así mismo muestra tendencia a infiltrar sitios extramedulares (1,2).

Es la forma más común de cáncer en los niños siendo la variedad linfoblástica la que predomina en un 75 a 90% de todos los casos (1,2). A partir de las pasadas dos décadas el pronóstico ha mejorado con el advenimiento de mejores regímenes terapéuticos, siendo en la actualidad la supervivencia en promedio a 5 años de un 60% (2).

Con el aumento de supervivencia de estos pacientes se observó recaída a órganos extramedulares siendo en la década de los 70 el sistema nervioso central (3) el principal sitio considerándose como santuario debido a las bajas concentraciones de medicamento que se alcanza a este nivel cuando se administran por vía sistémica (1,2). A raíz de esto conocimiento se empezó a practicar a los pacientes estudio de líquido cefalorraquídeo como rutina y administración de quimioterapia intratecal y radioterapia profiláctica con lo cual se ha logrado reducir de un 50-75% a un 5-10% la recaída a este nivel (1,2).

A finales de los 70 surge como problema en los niños la recaída testicular probablemente debido a mejor exploración de los pacientes y la supervivencia observada (3,4,5,6,7).

La infiltración leucémica de los testículos es un hallazgo común en los niños que fallecen con enfermedad sistémica de este padecimiento, siendo la incidencia en material de autopsia en rangos que varían de un 5 a 92% (4,7). Este tipo de complicación se presenta en niños que están recibiendo quimioterapia en una proporción de 5 a 20% (2,7,8), la cual aumenta en aquellos a los que se les ha suspendido ya el régimen terapéutico reportándose cifras hasta de un 40 a 41% (5,9).

Es por esto que algunos centros a partir de 1977 efectúan biopsia testicular bilateral al término de su régimen terapéutico para detección de leucemia testicular oculta (10,11), práctica que ha sido adoptada por la mayoría de las instituciones.

Se ha tratado de dar explicación a este fenómeno por medio de la existencia de una barrera hemato-testicular que no ha sido corroborada (12), y también que debido a la menor temperatura existente en el testículo de 1.7 a 2.8 grados menor que la temperatura corporal la drogas utilizadas en fase de mantenimiento que comúnmente son 6-Mercaptopurina y Metrotexato no sean metabolizadas a sus metabolitos activos y ejerzan su efecto sobre las células leucémicas (8,11).

Dentro del grupo de niños con Leucemia Linfoblástica Aguda hay pacientes que están en mayor riesgo de presentar recaída testicular, estando esto relacionado con la cuenta inicial de leucocitos mayor de 20 mil por ml., trombocitopenia menor de 30 mil por ml., linfadenopatía importante, esplenomegalia y leucemia con marcadores de linfocitos T (1,2,3,7,12).

Dado que la recaída testicular se ha tomado como heraldo de una recaída sistémica, algunos autores han efectuado laparatomías en niños con infiltración testicular encontrando crecimiento de ganglios paraaórticos, infiltración a hígado y bazo, lo cual demuestra extensión de la enfermedad (2,3,4,13,14). Es por esto que se ha adoptado la biopsia testicular bilateral al término del régimen terapéutico para detección de leucemia testicular oculta ya que esta es susceptible de curación con el uso de radioterapia local y manejo simultáneo de quimioterapia sistémica, aunque hay reportes de persistencia de leucemia testicular con el manejo anterior estos son casos aislados (15,16).

Otros autores han propuesto el uso de radioterapia profiláctica para evitar este problema, medida que no puede ser adoptada dado que no todos los pacientes tienen el mismo riesgo de presentar recaída testicular y que su uso condiciona esterilidad (17). Otros autores han reportado una disminución importante con el uso de dosis intermedias de metrotexato durante el régimen terapéutico de la recaída testicular (18).

La toma de biopsia bilateral previa suspensión del manejo terapéutico ha sido puesta en duda debido a la presencia de falsas negativas, lopequeno de la muestra y dado que la recaída responde a la terapia no es necesario detectar esta en fase oculta (14).

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro medio el Centro Médico la Raza el número de pacientes pediátricos atendidos en el servicio de hematología con leucemia linfoblástica aguda es importante, estando varios de ellos ya sin manejo habiendoseles efectuado biopsia testicular previa suspensión de su terapia por lo que es importante conocer la magnitud de infiltración detectada por este método y su utilidad.

#### HIPOTESIS

H<sub>0</sub>.- La biopsia bilateral testicular no es útil para detección de leucemia oculta.

H<sub>1</sub>.- La biopsia bilateral testicular es útil para detección de leucemia oculta.

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron expedientes de todos los niños con leucemia linfoblástica aguda que hayan concluido su régimen terapéutico tomándose los siguientes datos: variedad de leucemia, resultado de la biopsia y la evolución que tuvieron los pacientes a 2 años de haberse efectuado la biopsia.

## METODO ESTADISTICO

Por las características del estudio se efectuó análisis porcentual.

## RESULTADOS

Se revisaron 13 expedientes de niños con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General Centro Médico "LA RAZA" obteniéndose siguientes resultados: las edades de los niños comprendieron entre 4 y 9 años con una media de 6.1 años, los factores pronósticos iniciales de estos pacientes se muestran en la tabla 1. Todos los pacientes fueron tratados durante un periodo de 3 años empleándose el esquema de Vincristina/Prednisona durante 6 semanas para inducción de la remisión, aplicación de quimioprofilaxis al sistema nervioso central, y como esquema de mantenimiento se empleo 6-Mercaptopurina diariamente y metotrexate 2 veces por semana, se administro como refuerzo Vincristina/Prednisona cada 2 meses.

Todos los pacientes que completaron el esquema de tratamiento anterior durante 3 años y en quienes no se documento recaída (remisión continua) se les efectuó biopsia testicular bilateral con el objeto de determinar la presencia de enfermedad a este nivel no detectada clinicamente. Los resultados de la biopsias se muestran en la tabla 2.

En estos 13 pacientes la biopsias iniciales fueron negativas no obstante 2 de ellos presentaron recaída testicular confirmada por biopsia sin documentarse recaída a otro nivel. En ambos pacientes se presento aumento de volumen de testículo derecho sin sintomatología, estos 2 pacientes fueron el número 4 y 11.

El paciente número 4 presentó la recaída a los 10 meses de haber suspendido su régimen terapéutico dándose para esta recaída radioterapia local con dosis acumulativa de 1000 rads en 15 sesiones y como simultáneo con quimioterapia sistémica la CIA consistió en Vincristina/Prednisona y Adriamicina por 6 semanas y posteriormente quimioterapia secuencial múltiple con:

POMP(6-mercaptopurina,adriamicina,metrotexate,prednisona)  
TAAP(tioguanina,adriamicina,ara-c,prodnisona)  
COAP(ciclofosfamida,adriamicina,ara-c,prednisona)  
VAMP(vincristina,adriamicina,metrotexate,prednisona).  
Estos esquemas fueron administrados cada 4 semanas en forma alterna, se administró también quimioprofilaxis al sistema nervioso central.

Esta quimioterapia se administró durante 3 años tiempo durante el cual permaneció en remisión completa sostenida suspendiéndose quimioterapia por segunda ocasión no considerando necesario efectuar una tercera biopsia testicular al momento de la suspensión. Cuatro meses después de la segunda suspensión presentó recaída medular lograndose una segunda remisión por espacio de 7 meses presentando a octavo mes una tercera recaída medular de la cual también se logro remisión completa, pero el paciente fallece en el periodo de aplasia secundaria a quimioterapia de cuadro septicémico. Al momento del fallecimiento la médula ósea se encontraba en remisión completa y clínicamente no se detecto infiltración testicular, no se efectuó estudio necróptico.

El paciente número 11 presentó su recaída a los 15 meses de suspendido su régimen terapéutico tratandose para esta recaída con radioterapia local con dosis acumulativa de 3000 rads en 15 sesiones y quimioterapia sistémica simultánea la cual consistió en : Vincristina/Prednisona por 6 semanas dandose consolidación con ara-c y tioguanina para darse refuerzo de vincristina/prednisona cada 2 meses, y entre estos refuerzos se dió 6-mercaptopurina diariamente y metrotexate 2 veces a la semana, así mismo se dió quimioprofilaxis al sistema nervioso central. Actualmente lleva 40 meses de remisión completa sostenida estando por valorarse ya la suspensión de su manejo.

De los restantes 11 pacientes:

Seis de ellos se encuentran libres de enfermedad (pacientes 1,3,8,9,10,12).

Un paciente (paciente 2) presentó recaída a sistema nervioso central, actualmente en remisión.

Cuatro presentaron recaída medular (pacientes 5,6,7,13), 3 de ellos se encuentran en segunda remisión y uno de ellos (paciente 7) falleció por sangrado de tubo digestivo estando en remisión de su enfermedad.

Los eventos cronológicos de estos 11 pacientes se resumen la figura numero 1.

TABLE 1

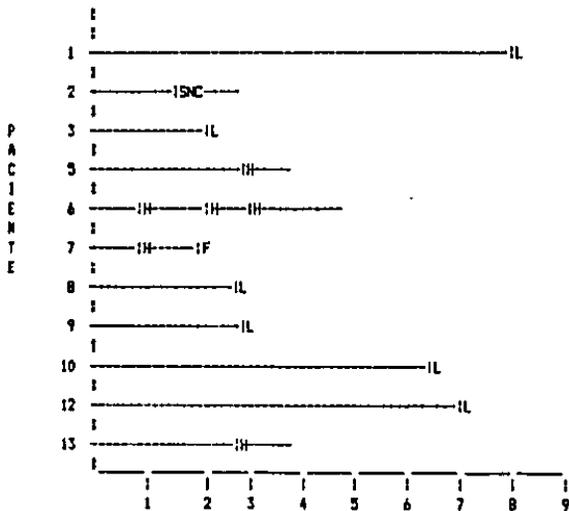
PACIENTE	EDAD	AL. DE INMIGRACION	LEUCECITOS	PLAQUETAS	INFADENOPATIA	ESPLENOMEGALIA
1	9 A.	ISLA L1	118,000	30,000	GENERALIZADA	NEGATIVA
2	5 A.	ISLA L1	67,000	30,000	GENERALIZADA	8 CMS.
3	7 A.	ISLA L2	266,000	20,000	GENERALIZADA	7 CMS
4	5 A.	ISLA L2	3,000	7,000	CERVICAL	4 CMS
5	4 A.	ISLA L2	9,500	25,000	GENERALIZADA	4 CMS
6	4 A.	ISLA L1	2,750	60,000	GENERALIZADA	1 CMS.
7	8 A.	ISLA L1	3,600	58,000	GENERALIZADA	11 CMS
8	7 A.	ISLA L2	3,800	118,000	GENERALIZADA	6 CMS
9	4 A.	ISLA L1	17,000	11,000	GENERALIZADA	8 CMS
10	8 A.	ISLA L3	500	10,000	GENERALIZADA	NEGATIVA
11	6 A.	ISLA L1	10,000	78,000	CERVICAL	NEGATIVA
12	9 A.	ISLA L1	100,000	65,000	GENERALIZADA	NEGATIVA
13	4 A.	ISLA L3	39,000	11,000	GENERALIZADA	7 CMS.

TABLA 2

<u>PACIENTE</u>	<u>RESULTADO DE BIOPSIA</u>
1	NORMAL
2	NORMAL
3	FIBROSIS INTERSTICIAL
4	NORMAL
5	APLASTIA CEL. GERMINALES
6	NORMAL
7	NORMAL
8	NORMAL
9	NORMAL
10	NORMAL
11	NORMAL
12	NORMAL
13	NORMAL

ESTA TESIS N° 1036  
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

figura 1



Abos  
 SNC= Sistema nervioso central  
 H =Recada hematológica  
 T =Recada testicular  
 F =Fallecimiento  
 L =Libre de enfermedad

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

La infiltración testicular en niños con leucemia linfoblástica aguda continúa siendo un problema durante su manejo y posterior a la suspensión del amnejo, dado que su presencia ensombrece el pronóstico cuando ésta se diagnostica al inicio de la enfermedad. La infiltración más tardía se relaciona con una mayor sobrevida. El interés del diagnóstico temprano de la infiltración radica en el administrar un tratamiento con radioterapia y quimioterapia intensiva.

Como método de diagnóstico se ha efectuado la biopsia testicular bilateral al momento de efectuarse el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en aquellos pacientes de alto riesgo y en algunas ocasiones se ha propuesto efectuar biopsias repetidas puesto que en los pacientes en aparente remisión completa se ha detectado enfermedad oculta. Este método no ha sido empleado en forma rutinaria ya que se ha propuesto que durante el tratamiento puede haber una involución de la enfermedad por lo que otros autores han preferido realizar la investigación de enfermedad testicular oculta al momento de suspender la quimioterapia como una forma de detección temprana.

En los 13 niños con leucemia linfoblástica aguda tratados durante 3 años con un mismo régimen terapéutico y en remisión completa sostenida documentada al final del tratamiento con estudio clínico, de laboratorio, líquido cefalorraquídeo negativo para blastos y médula con menos de 5% de blastos se efectuó biopsia testicular bilateral con el fin de detectar enfermedad oculta no detectada clínicamente. En todos los pacientes las biopsias fueron negativas para infiltración.

Dos de estos pacientes presentaron recaída testicular a los 10 y 15 meses de suspendida la terapéutica. Cuatro tuvieron recaída hematológica y uno a sistema nervioso central.

La recaída testicular aislada en los pacientes cuya biopsia inicial fue negativa podría explicarse por:

- 1.-El dato ya conocido de que la muestra obtenida es una mínima parte del tejido en estudio y no representa el órgano en su totalidad.
- 2.-Que el diagnóstico de enfermedad microscópica frecuentemente es difícil ya que se requiere de estudios con marcadores, microscopía electrónica y lo ya mencionado sobre el tamaño de la muestra.
- 3.-Una tercera explicación es que la infiltración posterior haya sido una resiembrada de otro sitio afectado, ya que en los pacientes en remisión completa a quienes se les ha efectuado biopsias múltiples se han encontrado enfermedad oculta.

No obstante que en este grupo ninguna biopsia nos resulto positiva para infiltración al momento de suspender la quimioterapia este hallazgo es de utilidad ya que el haber diagnosticado la enfermedad en fase oculta localizada únicamente a testículo permite efectuar un tratamiento temprano a nivel local con radioterapia y quimioterapia sistémica, lo que permite una remisión prolongada e incluso curación.

La mayoría de reportes de recaída testicular se han asociado a ciertos factores de riesgo como: cifra inicial alta de leucocitos, hemoglobina mayor de 10 grs, trombocitopenia importante y marcadores inmunológicos tipo T. Pero ésta se ha presentado antes de la suspensión de la quimioterapia y cuando estos factores de riesgo se han analizado posteriormente a la suspensión de quimioterapia tienen poca significancia estadística.

Para estos pacientes con riesgo alto de presentar recaída algunos grupos han empleado la radioterapia profiláctica lo que prácticamente ha hecho desaparecer la recaída testicular; sin embargo su empleo es controversial debido a la esterilidad permanente que ocasiona.

Otra alternativa para disminuir el riesgo de recaída testicular es el empleo de metotrexato sistémico a dosis intermedias en la fase inicial del tratamiento lo cual ha sido referido por un grupo pequeño de investigadores (18) recientemente necesitándose de mayores estudios sobre esta alternativa.

El que 2 pacientes en este estudio hayan presentado recaída testicular después de la biopsia no significa que la misma sea innecesaria efectuarla ya que se requiere de un grupo grande. Esto podrá evaluarse a medida que el número de pacientes que suspenda su régimen terapéutico aumente.

- 1.-Pediatric Oncology Philip Lanzkowsky Ed Mc Graw-Hill Book Company 1983.
- 2.-Poplack D G: LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN NINOS *Pediatr Clin North Am* 1985; 701-29.
- 3.-Byrd R L: TESTICULAR LEUKEMIA; INCIDENCE AND MANAGEMENT RESULTS *Med Pediatr ONCOL* 1981; 9: 493-500.
- 4.-Heaney J A, Klauber G T, Conley G R: ACUTE LEUKEMIA; DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF TESTICULAR INVOLVMENT *Urology* 1983; 21: 573-77.
- 5.-Ortega J J, Javier G, Toran N: TESTICULAR INFILTRATES IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA; A PROSPECTIVE STUDY *Med Pediatr Oncol* 1984; 12: 386-93.
- 6.-Rosenkrantz J G, Wong K Y, Ballard E T, Co: J A: LEUKEMIC INFILTRATION OF THE TESTIS DURING LONG-TERM REMISSION *J Pediatr Surg* 1970; 13: 753-56.
- 7.-Nesbit M E, Robinson L L, Ortega J A: TESTICULAR RELAPSE IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA; ASSOCIATION WITH PRETREATMENT PATIENT CHARACTERISTICS AND TREATMENT *Cancer de* 1980; 45: 2009-16.
- 8.-Smith G D, Trueworthy R C, Klopovich P M: MANAGEMENT OF CHILDREN WITH ISOLATED TESTICULAR LEUKEMIA *Cancer* 1984; 54: 2854-58.
- 9.-Askin F B, Land V J, Sullivan M P: OCCULT TESTICULAR LEUKEMIA: TESTICULAR BIOPSY AT THREE YEARS CONTINUOUS COMPLETE REMISSION OF CHILDHOOD LEUKEMIA *Cancer* 1981; 47: 470-75.
- 10.-Tiedemann K, Chessells J M, Sandland R M: ISOLATED TESTICULAR RELAPSE IN BOYS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: TREATMENT AND AOUTCOME *Br Med J* 1982; 285: 1614-16.
- 11.-Wong K Y, Ballard E T, Faye H S: CLINICAL AND OCCULT TESTICULAR LEUKEMIA IN LONG-TERM SURVIVORS OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA *J Pediatr* 1980; 96: 569-74.
- 12.-Kay H E M: TESTICULAR INFILTRATION IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA *Br J Haematol* 1983; 53: 537-42.
- 13.-Eden D B, Rankin A, Kay H E M: ISOLATED TESTICULAR RELAPSE IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA OF CHILDHOOD *Arch Dis Child* 1983; 58: 128-32.
- 14.-Hudson M M, Frankel L S, Mullins J, Kistner T, Lampkin B C: DIAGNOSTIC VALUE OF SURGICAL BIOPSY AFTER THERAPY FOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA *J Pediatr* 1985; 107: 50-53.
- 15.-Blatt J, Wollman M R, Albo V C: RECURRENT TESTICULAR INFILTRATES FOLLOWING RADIATION THERAPY FOR LYMPHOID MALIGNANCY *Med Pediatr Oncol* 1984; 12: 333-35.
- 16.-Mirro J, Wharam M D, Kaiser H, Levethal B G: TESTICULAR LEUKEMIC RELAPSE: RATE OF REGRESSION AND PERSISTENT DISEASE AFTER RADIATION THERAPY. *J Pediatr* 1981; 99: 439-40.

- 17.-Kim T M, Hargreaves H K, Brynes R K: PRETREATMENT TESTICULAR BIOPSY IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA Lancet 1981; 26: 657-58.
- 18.-Brecher M L, Weinberg V, Boyett J M: INTERMEDIATE DOSE METHOTREXATE IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA RESULTING IN DECREASED INCIDENCE OF TESTICULAR RELAPSE Cancer 1986; 58: 1024-28.