

RECIDIVA TESTICULAR NA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

A Experiência de um Serviço

CRISTINA GODINHO, ANTÓNIO JOSÉ TRINDADE, LUIS VALE, EDUARDA COIMBRA
Serviço de Pediatria. Hospital Geral de Santo António. Porto

RESUMO

A Recidiva Testicular na Leucemia Linfoblástica Aguda é um problema que tem vindo a aumentar progressivamente de importância à medida que os protocolos terapêuticos das leucemias linfoblásticas agudas se aperfeiçoam. O seu aparecimento, sobretudo durante a quimioterapia, empobrece o prognóstico da doença. Vários têm sido os métodos de diagnóstico utilizados no rastreio desta situação. A utilização de protocolos terapêuticos mais agressivos poderá conduzir a resultados mais animadores. Os autores do trabalho, apresentam sete crianças com recidiva testicular, de um grupo total de quarenta e um rapazes com leucemia linfoblástica aguda (17%) tratados no Serviço de Pediatria do H.G.S.A.. Analisam o tempo de aparecimento, os métodos de diagnóstico da lesão testicular, as modalidades terapêuticas escolhidas para cada caso e os resultados.

SUMMARY

Testicular Relapse in acute Lymphoblastic Leukemia – The experience of a Ward

Testicular relapse in Acute Lymphoblastic Leukemia is a problem which has been developing more and more, as the therapeutic protocols of acute lymphoblastic leukemia are improving. Its appearance, specially during chemotherapy, makes the prognosis of the disease poorer. There have been some diagnostic methods, used in the screening of this situation. The use of more aggressive therapeutic protocols can lead to more encouraging results. The authors of the research present seven children with testicular relapse, which represent 17% of the total group of forty one boys with acute lymphoblastic leukemia, treated at St.o António Pediatric Ward. They analyse the time of onset, the diagnostic approach of the testicular lesion, the therapeutic protocols chosen for each case and the results.

INTRODUÇÃO

O aperfeiçoamento dos protocolos terapêuticos na Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) permitiu aumentar significativamente a sobrevivência destes doentes. No entanto problemas como as recidivas extramedulares parecem adquirir importância crescente¹⁻⁶.

Os locais mais frequentes de recidiva extramedular são o sistema nervoso central (S.N.C.), com uma incidência de 5-10%¹ e o testículo com 5-30%^{2-4, 7-9}; A grande variação na incidência da recaída testicular (ReT) apresentada por vários autores é justificada pela variabilidade de determinados factores, como a agressividade do tratamento e da sua duração, o uso da biópsia testicular

por rotina, o tempo total de seguimento e o estado de alerta para este tipo de complicações¹⁰. Se por um lado se conseguiu diminuir muito a taxa de recidivas no S.N.C., pela utilização de metotrexato (intratecal e endovenoso) e de radioterapia craneana, para a ReT não foi ainda encontrado o protocolo ideal⁹. A utilização de metotrexato em intermédia ou alta dose e o uso da asparaginase durante a terapêutica de manutenção foi referida por alguns autores, como capaz de diminuir o aparecimento das ReT e noutros locais santuário^{1,11,12}.

A leucemia testicular clinicamente demonstrável na altura do diagnóstico é rara, no entanto a doença oculta tem sido diagnosticada em 25% dos novos casos². Além disso, o envolvimento testicular oculto ocorre em

10-15% dos rapazes assintomáticos que fizeram biópsias no fim de um curso completo de quimioterapia aparentemente bem sucedida^{2,11}.

A possibilidade de doença oculta testicular, associada ao facto de que a ReT é frequentemente seguida de recidiva medular levou a que vários centros adoptassem a biópsia testicular bilateral por rotina durante ou no fim da quimioterapia de manutenção. Esta prática, foi questionada em vários estudos, pela incidência significativa de falsos negativos e pelo escasso valor preditivo. Outros meios não invasivos têm sido utilizados para o seu diagnóstico nomeadamente a ressonância magnética nuclear e a ecografia testicular, mas nenhuma técnica é suficientemente sensível^{2,8}.

A infiltração leucémica testicular, pode ocorrer em qualquer altura da evolução da LLA. Tem sempre um prognóstico reservado^{3,9,13,14} e alguns autores referem taxas de sobrevida menores, com rápido envolvimento da medula óssea e de outros locais extramedulares, para aqueles com ReT durante a quimioterapia^{5,6,11,15,16}.

Numa tentativa de solucionar este problema vários trabalhos têm sido publicados com o objectivo de identificar os doentes de risco^{1,14,15,17-19} que possam ser submetidos a terapêuticas mais agressivas contribuindo assim para a redução da incidência da ReT. O Pediatric Oncology Group Study apresentou, taxas de sobrevida aos três anos de 40 a 56%, para os doentes com recidivas clínicas sob protocolo (POG 8303) e 50 a 75% para os doentes tratados, com protocolo (POG 8304) com recidivas testiculares microscópicas (ou recidivas clínicas que surjam 6 meses após o fim da quimioterapia)¹¹.

Neste trabalho apresentam-se os resultados de treze anos de experiência do Serviço de Pediatria do H.G.S.A., no tratamento de crianças com LLA que apresentaram ReT.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistos oitenta e um casos de crianças com idades inferiores a onze anos e com o diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, assistidos no sector de Hematologia / Oncologia do Serviço de Pediatria do H.G.S.A. do Porto, no período de Janeiro de 1979 a Dezembro de 1992. Foram seleccionados os casos (sete) que apresentaram ReT, de um grupo total de quarenta e uma crianças do sexo masculino. Analisaram-se os seguintes parâmetros: idade no diagnóstico, contagem leucocitária na admissão, classificação morfológica, imunológica e citogenética da leucemia, protocolo terapêutico utilizado, altura da recidiva, tipo de recidiva (isolada ou não), metodologia utilizada no seu diagnóstico e terapêutica da mesma.

No tratamento das LLA, não houve uniformidade no protocolo utilizado.

No fim da quimioterapia, todos os doentes foram submetidos a exame de medula óssea e do liquor e, além disso, os rapazes efectuaram biópsia testicular bilateral em cunha.

RESULTADOS

Dos quarenta e um rapazes com LLA, sete (17%) apresentaram ReT. As idades destes, situaram-se entre

os dois e os dez anos e o número de leucócitos na altura do diagnóstico não ultrapassou os $20.5 \times 10^9/L$.

As leucemias foram caracterizadas em relação à morfologia e ao imunofenótipo. Nas três crianças com internamentos mais recentes, efectuaram-se ainda estudos citogenéticos, técnica disponível recentemente (*Quadro 1*).

Todos os doentes, excepto o caso 1, tratado com o protocolo UKALL V, foram submetidos a quimioterapia segundo o protocolo UKALL X²⁰.

Para o diagnóstico, foi utilizada além da biópsia testicular em cunha considerada imprescindível, biópsia aspirativa no doente 2 (da qual se tinha obtido resultado semelhante ao da biópsia em cunha). A ecografia nos cinco doentes mais recentes, mostrou em todos, imagens fortemente sugestivas de infiltração leucémica, confirmadas posteriormente pela biópsia.

Quatro (casos 4, 5, 6 e 7), apresentaram ReT durante a fase de manutenção do tratamento, respectivamente 30, 22, 27 e 28 meses após o diagnóstico, os três primeiros isoladamente e o último caso, acompanhada de recidiva medular. Os restantes (1, 2, 3) tiveram ReT após a interrupção do tratamento (depois de terem sido submetidos a biópsia testicular e o resultado ser negativo), respectivamente 2, 29 e 2 meses. Os doentes 1 e 2 tiveram concomitantemente outros locais de recidiva - meníngea, medular - (*Quadro 1*). Todos tiveram sintomatologia local (dor e/ou tumefacção). Nenhuma criança apresentava esta clínica na admissão.

No tratamento, para além da quimioterapia de reindução sistémica - protocolos POG 8201 (21) ou UKALL R1 (Apêndice) - irradiação testicular bilateral, profilaxia do SNC e terapêutica de manutenção, efectuaram auto-transplante de medula óssea os casos 2, 3, 4 e 5, respectivamente 8, 19, 4 e 8 meses após a ReT, dado na altura não existir dadores compatíveis; o caso 4, efectuou novo transplante, dezasseis meses após o primeiro, com dador familiar compatível (*Quadro 2*).

Todos os transplantes medulares realizaram-se em Londres no Portland Hospital.

O período de seguimento destas crianças, após a ReT, variou entre o 1 e os 120 meses. Verificou-se que a maioria apresentou recidiva medular (isolada ou não), excepto os casos 6 e 7 com menor tempo de seguimento, dentro de aproximadamente um ano quer tivessem tido recidiva testicular durante ou após o tratamento.

O caso 1 com 120 meses de vigilância apresentou 2 meses após a interrupção da quimioterapia, ReT e meníngea; 13 meses mais tarde teve uma recidiva medular; 41 meses depois recidiva meníngea; nova recidiva meníngea e medular em simultâneo passados 47 meses da ReT (*fig. 1*).

Os casos 2, 3 e 5 faleceram no seguimento das suas segundas recidivas medulares aos 26, 26 e 21 meses respectivamente, pós ReT. Este desenlace ocorreu 18, 7 e 11 meses respectivamente, após o transplante medular (*fig. 1*).

DISCUSSÃO

A infiltração leucémica testicular é um problema cada vez mais frequente no tratamento das crianças com LLA.

Quadro 1 – Doentes com LLA e recidiva testicular, características clínicas e resultados do tratamento

DOENTE	1 J.P.F.O.M.	2 M.A.G.B.	3 L.M.R.V.	4 G.A.R.B.	5 J.F.F.S.	6 R.D.F.P.	7 J.F.E.L.
Data de internam.	Julho 79	Março 85	Nov. 86	Ago. 88	Abril 89	Dez. 89	Julho 90
Idade ao diagnóstico	2A	7A 4M	3A 11M	10A 7M	5A	5A 5M	3A 8M
Nº leucócit. (x 10 ⁹ /L)	4.000	3.300	7.800	5.800	20.500	4.800	13.900
Classif. morf. .inicial .recaida	NE	L1 NE	L2	L1	L1	L2	L1 L1
Imunofenótipo .inicial .recaida	Common	Common Common	Common	Common	Common	Common	Common Common
Citogenética .inicial .recaida	NE	NE NE	NE	NE	*	**	***
Protocolo terap. inicial	UKALL V	UKALL X	UKALL X	UKALLX	UKALLX	UKALLX	UKALLX
Ret/ tratamento	Dez 82 Fim (2 M)	Out 90 Fim (29 M)	Jan 90 Fim (2 M)	Mar 91 Durante (30 M)	Mar 91 Durante (22 M)	Mar 92 Durante (27 M)	Dez 92 Durante (28 M)
Locais de recidiva concomitante	SNC	M.O					M.O.
Protocolo terapêutico da Ret	RALL 81	POG 8201	UKALL R1	POG 8201	POG 8201	UKALL R1	UKALL R1
Recidivas poster./ tempo(mês)	MO: 13 SNC: 54 MO+SNC 101	MO: 12 MO: 21	MO: 16 MO+SNC:23	MO: 13	MO: 12 MO: 17	—	—
Tempo seguimento (meses)	Vivo 120	Faleceu 26	Faleceu 26	Vivo 21	Faleceu 21	Vivo 9	Vivo 1

MO: Recidiva na medula óssea; SNC: Recidiva no sistema nervoso central; NE: Não efectuado; * 14 M (11 hipodiploides) sem constância nos cromossomas perdidos; ** 20 M (4 hipodiploides) sem constância nos cromossomas perdidos; *** Diploide na apresentação e na recidiva medular

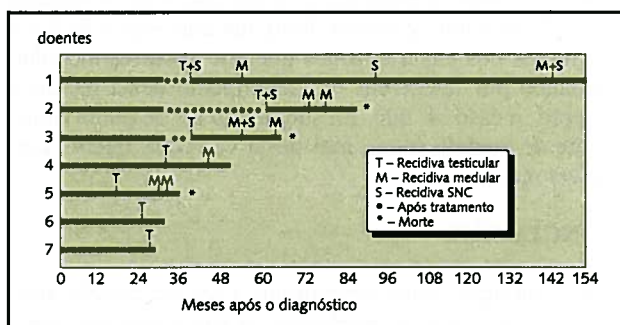


Fig. 1 – Cronologia dos acontecimentos nas sete crianças com LLA e Recidiva Testicular

Este aumento de incidência parece relacionar-se com a maior sobrevivência destes doentes, proporcionada pela redução significativa das recidivas medulares e meníngeas,

através do aperfeiçoamento dos protocolos terapêuticos^{2-5,8,22-24} e, segundo alguns autores, à maior sensibilização por parte dos clínicos para este tipo de complicação^{3,4,9,10}.

Este trabalho sem qualquer pretensão estatística, uma vez que a amostra é pequena, mostra mais um resultado da experiência de um Serviço no tratamento destas crianças.

Neste estudo a taxa de incidência, da ReT foi de 17%, o que está de acordo com a bibliografia^{3,4,6-9,25}. Considerando os factores de risco de Workshop de Roma (idade do diagnóstico e contagem leucocitária na admissão), apenas uma criança (com 10 anos e 7 meses) pertencia ao grupo de alto risco^{18,19,25}. Mas se considerarmos como outros autores^{2,25} a classificação morfológica e citogenética da LLA como elemento também importante para o prognóstico temos dois casos L2, dois hipodiploides e um diploide, ou seja, factores de mau prognóstico. Assim sendo, talvez se consiga explicar alguns dos casos de

Quadro 2 – Resultados dos doentes com Ret e que efectuaram transplante da medula óssea

DOENTE	Recaída	Protocolo	Rad.testic. (Grays)	Transplan. de M.O.	Recaída pós-transp.	Resultado
2 M.A.G.B.	Out 90	POG 8201	3000	8M pós RT*	Medular 4M	Faleceu 18M pós TMO
3 L.M.R.V.	Jan 90	UKALL R1	3010	19M pós RT*	Medular 4M	Faleceu 7M pós TMO
4 G.A.R.B.	Mar 91	POG 8201	3000	4M pós RT* 16M pós RT**	Medular 9M	Vivo
5 J.F.F.S.	Mar 91	POG 8201	2500	8M pós RT*	Medular 4M	Faleceu 11M pós TMO

* Autotransplante de MO; ** Alotransplante de MO; RT: recaída testicular; TMO: transplante de MO

recidiva durante o tratamento. Os outros, sobretudo o caso 2 que recidivou 29 meses após o fim da quimioterapia, reunia todas as condições para ter uma evolução mais favorável, o que no entanto não veio a acontecer, falecendo 26 meses após a ReT.

Em todas as crianças houve alterações morfológicas do testículo, acompanhadas de sintomatologia local que orientaram o diagnóstico. A apresentação clínica clássica é o aumento do volume ou da consistência da gônada, tumefacção pouco dolorosa, em regra unilateral, embora histologicamente ambos os testículos estejam envolvidos¹⁰.

Dos exames efectuados no rastreio da doença, a ecografia mostrou ser um bom auxiliar de diagnóstico. A biópsia aspirativa, no único doente que a efectuou, apresentou um resultado semelhante ao da biópsia em cunha. Este último exame, de acordo com alguns estudos^{6,13} é preferido em relação ao primeiro, dada a necessidade de anestesia geral para a sua realização; Na nossa casuística não houve nenhuma complicação na utilização da biópsia em cunha, para além de um desconforto local transitório, havendo no entanto na bibliografia a referência a dois casos de aderência testicular e de hemorragia escrotal significativa, em dois doentes com trombocitopenia grave^{15,26}.

Embora as quatro crianças que chegaram ao fim da quimioterapia tivessem efectuado a biópsia testicular, no rastreio de doença local apenas uma evidenciou resultado compatível. As restantes tiveram ReT (dois e três meses após o tratamento e a outra vinte e nove meses depois).

Assim e de acordo com trabalhos publicados^{1,2,8,10,12,24,27-29} a utilidade da biópsia testicular por rotina no fim do tratamento é questionável, não só porque a incidência de leucemia testicular oculta é baixa, mas também porque um resultado negativo não exclui posterior recidiva. No protocolo actual do Serviço, já não é efectuada biópsia testicular na avaliação global do doente antes da suspensão do tratamento.

A introdução desta prática, em meados de 1977, com o objectivo de facilitar o diagnóstico precoce e o tratamento da ReT, fazia prever uma melhoria no prognóstico desta complicação, o que não veio a acontecer²².

Classicamente, o exame histológico, mostra um envolvimento maciço difuso intersticial, habitualmente bilateral, com vários graus de invasão e destruição dos túbulos

seminíferos, podendo envolver a túnica albugínea e o tecido paratesticular^{2,10,13,29,30}.

Por vezes torna-se difícil identificar à microscopia óptica, infiltrados intersticiais como verdadeiras células blásticas e além disso o arranjo focal com que se podem apresentar, dificulta o seu diagnóstico, o que justifica os 10% de biópsias com resultados falsos negativos^{13,32}. Alguns estudos defendem a utilização por rotina, da microscopia electrónica e da imunofluorescência na identificação da actividade da enzima polimerizadora de ADN - Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) - presente nos linfoblastos leucémicos^{2,24}, mas segundo alguns autores tem um valor limitado².

Todos os doentes, com a excepção dos dois casos com menor tempo de follow up, tiveram recaída medular doze a dezasseis meses pós ReT, de acordo com o que está descrito^{2,18}. A patogénese desta complicação é desconhecida. Discute-se, se o envolvimento medular resulta de uma colonização a partir de um testículo afectado, o designado *santuário*, ou de uma reactivação de um clone medular oculto, a chamada doença mínima residual^{4,16,28,32}.

Neste estudo, todos os doentes fizeram quimioterapia de reindução sistémica, profilaxia do SNC com metotrexato intratecal e endovenoso, radioterapia testicular bilateral e terapêutica de manutenção. Quatro deles (casos 2, 3, 4 e 5) foram submetidos a autotransplante de medula óssea. No entanto, e apesar disso, um ano após a ReT e 4 a 9 meses pós enxerto, todos tiveram recidiva medular, acabando por falecerem no seguimento desta recidiva, excepto o caso 4 que foi submetido ao segundo transplante de medula óssea, mas desta vez com dador compatível (*Quadro 2*).

CONCLUSÕES

A infiltração testicular continua a ser um desafio para todos os oncologistas pediátricos. A sua génese permanece desconhecida e o processo pelo qual as células leucémicas ficam quiescentes e insensíveis à quimioterapia é bastante controverso.

Por isso, o seguimento de uma criança do sexo masculino com LLA é sempre preocupante, uma vez que o testículo, considerado por alguns autores^{1,2,5,6,33} como um *santuário*, pode ser afectado em qualquer altura na

evolução da LLA e aproximadamente dentro de um ano seguir-se recidiva medular, o que prejudica muito o prognóstico desta doença.

O exame que mostrou algum interesse como auxiliar no rastreamento deste problema, para além do indispensável exame físico, é a ecografia testicular, método não invasivo e pouco dispendioso.

A terapêutica da recidiva, mostrou ser insuficiente, mesmo tendo-se efectuado transplante de medula óssea. No entanto, o advento de novos conhecimentos sobre a identificação e caracterização dos doentes de risco e resistência das drogas, talvez permita um dia esbater as diferenças na sobrevida entre ambos os sexos^{1,15,34}.

BIBLIOGRAFIA

1. NESBIT M E, ROBISON L L, OEGA J A, et al: Testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: association with pretreatment patient characteristics and treatment. *Cancer* 1980; 45: 2009-16
2. EDEN O B, HARDSTY R M, INNES E M, et al: Testicular disease in acute lymphoblastic leukemia in childhood. Report on behalf of the Medical Research Council's Working Party on Leukemia in Childhood. *Br Med J* 1978; 1: 334-8
3. PUI C H, BOWMAN W P, ABROMOWITCH M, et al: Elective testicular biopsy during chemotherapy for childhood leukaemia is of no clinical value. *Lancet* 1985; 2: 410-2
4. LAYFIELD L J, HILBORNE L H, LJUNG B M, et al: Use of fine needle aspiration cytology for the diagnosis of testicular relapse in patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Urol* 1988; 139: 1020-2
5. Olive - Sommelet D, Bordigoni P. Leucémies aiguës lymphoblastiques. In: Jean L. ed. *Cancers de L'Enfant*. Paris. Flammarion médecine-Science. 1980: 234-68
6. RAYOR R A, SCEILBLE W, BROCK W A, et al: High resolution ultrasonography in the diagnosis of testicular relapse in patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Urol* 1988; 128: 602-3
7. BYRD REBECCA L: Testicular leukemia: Incidence and management results. *Med Pediatr Oncol* 1981; 9: 493-500
8. POPLACK D G: Acute Lymphoblastic leukemia. In: Pizzo P A, Poplack D G. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. USA. J B Lippincott Company Philadelphia. 1989: 323-61
9. GILL B, KOGAN S, ROSSMAN B, et al: Needle biopsy in diagnosis of testicular leukemia in children. *J Urol* 1989; 141: 1169-71
10. KIM T H, BRYNES R K, LUI V K, et al: Pretreatment testicular biopsy in childhood acute lymphocytic leukaemia. *Lancet* 1981; 2: 657-8
11. BUCHANAN G R, BOYETT J M, POLLOCK B H, et al: Improved treatment results in boys with overt testicular relapse during or shortly after initial therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1991; 68: 48-55
12. KIM T H, HARGREAVES H K, CHAN W C, et al: Sequential testicular biopsies in childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1986; 57: 1038-41
13. EDEN O B, RANKIN A, AND KAY H E M: Isolated testicular relapse in acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Arch Dis Child* 1983; 58: 128-32
14. SATHER H, MILLER D, NESBIT M, et al: Differences in prognosis for boys and girls with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1981; 1: 739-43
15. WONG K Y, BALLARD E T, STRYER F H, ET AL: Clinical and occult testicular leukemia in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1980; 96: 569-74
16. GIVLER ROBERT L: Testicular involvement in leukemia and lymphoma. *Cancer* 1969; 23: 1290-5
17. CHAN K W, WOD B J, JOHNSON H W: Testicular adhesion: a potential complication from wedge testicular biopsy in childhood leukemia. *Med Ped Oncol* 1988; 16: 366-7
18. TIEDEMANN K, CHESSELLES J M, SANDLAND R M: Isolated testicular relapse in boys with acute lymphoblastic leukemia: treatment and outcome. *Br Med J* 1982; 285: 1614-16
19. NACHAMAN J, PALMER N F, SATHER H N, et al: Open-wedge testicular biopsy in childhood acute lymphoblastic leukemia after two years of maintenance therapy: diagnostic accuracy and influence on outcome - A report from Children's Cancer Study Group. *Blood* 1990; 75: 1051-5
20. REES J K H: Chemotherapy of leukaemias. In Marmont A M, McCulloch E A, Rees J K H, Reizenstein P, Wiernik P H eds. *New approaches to the treatment of leukemia*. Springer-Verlag E J Freireich. 1990: 5-77
21. RIVERA G K, BUCHANAN G, BOYETT J M, CAMITA B, OCHS J, KALWINSKY D, AMYLOM M, VIETTI T J, CRIST W M: Intensive retreatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse. *N. Engl J. Med* 1986; 315: 273-8
22. BLATT L, WOLLMAN M R, ALBO V C, et al: Recurrent testicular infiltrates following radiation therapy for lymphoid malignancy. *Med Pediatr Oncol* 1984; 12: 333-5
23. UDERZO C, LOCASCULLI A, MARZORATI R, et al: Correlation of gonadal function with histology of testicular biopsies at treatment discontinuation in childhood acute leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1984; 12: 97-100
24. BAUMER J H, MOTT M G, GENTLE T A: Sex and prognosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Letter to the Editor. *Lancet* 1978; 2: 673
25. POPLACK D G, REAMAN G: Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *Pediatr Clin N Am* 1988; 35: 903-32
26. VAN EYS J, SULLIVAN M P: Testicular leukaemia and temperature. *Lancet* 1976; 2: 256-7
27. HOOTS W K, NELSON J A: Are testes a pharmacologic sanctuary for leukemia? Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1983; 2:68
28. NEGLIA J P, ROBISON L L: Epidemiology of the childhood acute leukemias. *Pediatr Clin N Am* 1988; 35: 675-92
29. LUKENS J N: Acute Lymphocytic Leukemia. In: Lee G R, Bithell T C, Foerst J, Athens J W, Lukens J N. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 9ª ed. II vol, Philadelphia, London, 1993: 1892-919
30. MASTRANGELO R, POPLACK D, BLEYER A: Report and recommendations of the Rome Workshop concerning poor-prognosis Acute Lymphoblastic Leukemia in children: Biologic bases for staging, stratification, and treatment. *Med Ped Oncol* 1986; 14: 191-4
31. RUSSO A, SCHILIRO G: The enigma of Testicular Leukemia: A critical review. *Med Ped Oncol* 1986; 14: 300-5
32. HUDSON M M, FRANKEL L S, MULLINS J: Diagnostic value of surgical testicular biopsy after therapy for acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr* 1985; 107: 50-3
33. JAHNUKAINEN K, MORRIS I, ROE S: A rodent model for testicular involvement in acute lymphoblastic leukemia. *Br J Cancer* 1993; 67: 885-92
34. WOFFORD M M, SMITH S D, SHUSTER J J: Treatment of occult or late overt testicular relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 624-30
35. MILLER D R, LEIKIN S L, ALBO V C: The prognostic value of testicular biopsy in childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1990; 8: 57-66

APÊNDICE

PROTOCOLO UKALL R1

Indução: VCR 1,5 mg/m² x 5 semanas
L-asp 6000 UI/m² x 9 doses
Epi 50 mg/m² x D1 - D2
Dexa 10 mg/m² x 2 semanas

Consolidação: VP16 150 mg/m² D1, D4, D8, D11
AraC 300 mg/m² D1, D4, D8, D11

L-Asp 10 000 U/m² D15, D18, D22, D25

Epi 50 mg/m² D15, D22

VCR 1.5 mg/m² D15, D22

Dexa 10 mg/m² D15, D28

AraC 75 mg/m² D29 - D32, D36 - D39
(num total de 8 doses)

Cyc 1 g/m² D29

Thiog 60 mg/m² D29 - D42

Profilaxia IT: Tratamento triplo - Mtx, AraC, HC - 2 doses na consolidação e 2 doses na indução