



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**DIAGNÓSTICO DE INFILTRACIÓN TESTICULAR POR MEDIO DE BIOPSIA  
POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA  
AGUDA.**

**TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
PEDIATRIA MÉDICA**

**PRESENTA  
DR. RAÚL DORBEKER AZCONA**

**TUTOR DE TESIS  
DRA ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**



MEXICO, DF 2011

DIAGNÓSTICO DE INFILTRACIÓN TESTICULAR POR MEDIO DE BIOPSIA  
POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA  
AGUDA.

DR GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

DR. JOSE N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA ROCÍO CÁRDENAS CARDOS  
TUTOR DE TESIS

## **AGRACECIMIENTOS**

A Astrid. Por su incondicional comprensión, apoyo, compañía, amor y por ser parte de todo esto.

A mis Padres, Norma y Raúl. Por su inagotable apoyo, cariño, consejos, y por haberme permitido llegar hasta aquí y por haberme fomentado el deseo de estudiar.

A mis hermanos, Momis y Víc.

A mi tía Susana. Por todo su gran apoyo y gran ayuda durante todo este tiempo.

A la Dra. Rocío Cárdenas Cardós. Por todas sus atenciones y a invitarme a ser parte del Instituto Nacional de Pediatría y por permitirme graduarme bajo su tutoría.

A los señores Susana Bernal y René Martínez. Por todo su apoyo brindado

A mis pacientes

A mis maestros

A mis compañeros residentes

**INDICE:**

Resumen.....	1
Introduccion.....	2
Objetivos.....	3
Material.....	4
Método.....	4
Análisis Estadístico.....	4
Resultados.....	5
- Determinación de Riesgo.....	5
- Datos Clínicos del Testículo.....	5
- Datos de la Biopsia por Aspiración.....	7
- Seguimiento.....	8
Discusión.....	8
Bibliografía.....	11

## TITULO

Diagnóstico de infiltración testicular por medio de biopsia por aspiración con aguja fina en pacientes con Leucemia Aguda.

## AUTORES

Dr. Raúl Dorbeker Azcona, Dra Rocío Cárdenas Cardos, Dra Gabriela Braun Roth, Dr Eugenio Morales Hernández

## RESUMEN

*Introducción:* La Leucemia aguda (LA) es la neoplasia maligna más frecuente en pediatría (40%). La afección extramedular (testículo y SNC) es factor pronóstico en su evolución. Se ha encontrado infiltración testicular hasta en un 16% de pacientes con LA y su sobrevida es de 44%, suele sospecharse por aumento de tamaño, dolor, y detectarse por USG y se confirma por biopsia insinacional, este es un procedimiento invasivo, por lo que proponemos el uso de BAAF como método diagnóstico.

*Métodos:* Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes sometidos a BAAF y USG durante enero de 2000 hasta abril 2007, se determinó riesgo según parámetros de la FAB, se revisaron las laminillas y los USG y se correlacionó evaluación clínica vs resultado de USG, y BAAF así como resultados del USG vs BAAF.

*Resultados:* 29 pacientes con LA, 22 de alto riesgo, 14 con aumento de tamaño testicular, 16 positivos con USG ( $p= 0.54$ ; OR 0.55, CI 0.08-3.69, sensibilidad 68%, CI 95% 48-82%; especificidad 17% (CI 95% 7.9-35%) y 23 positivos por BAAF.

*Conclusiones:* En nuestro estudio, BAAF es un método más útil que USG en detección de infiltración testicular en niños con LA, haciendo a la biopsia insinacional innecesaria para el diagnóstico definitivo.

*Palabras clave.* Leucemia testicular, biopsia, ultrasonido, factores riesgo

*Key Words:* Testicular leukemia, biopsy, ultrasound, risk factors

## INTRODUCCIÓN

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Son enfermedades neoplásicas que se deben a mutación somática de la célula progenitora, según la extirpe celular afectada, ya sea la línea mieloide o la linfoide. Su evolución varía desde las que conducen rápidamente a la muerte hasta las que evolucionan con lentitud, y se les conoce como agudas o crónicas respectivamente (1).

Las leucemias agudas son enfermedades monoclonales que se originan en la médula ósea caracterizadas por el crecimiento anormal de células inmaduras de los componentes sanguíneos (blastos) y de acuerdo a su linaje, se pueden clasificar en leucemias agudas mieloblásticas, linfoblásticas o indiferenciadas (2).

La leucemia aguda (LA) es el tipo de cáncer más frecuente en menores de 15 años, actualmente en la ciudad de México representa el 40% de las neoplasias en este grupo de edad (2), de estas, la leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la más frecuente en los niños de 2 y 15 años (85%) (2). En México, en el año 2000 se informaron 1,926 casos nuevos, una tasa de 2/100,000 habitantes.

La afección extramedular, principalmente testicular y en sistema nervioso central, es un factor importante en el seguimiento y determinación de riesgo pronóstico y sobrevida en el paciente pediátrico con leucemia. La infiltración testicular se presenta a lo largo de la evolución de pacientes con leucemia en un 8 a 16% de los pacientes masculino<sup>s</sup>(3)(4) y se ha documentado que en el 65% de las necropsias con pacientes con leucemias agudas se han encontrado afección testicular (5). En el estudio de Grundy sobrevivieron a la enfermedad el 44% de los pacientes con infiltración a testículo(4).

El riesgo en los pacientes pediátricos con leucemia aguda de acuerdo a la French-American- British Group (FAB) es de alto o bajo riesgo, considerando los siguientes parámetros: la edad al diagnóstico menores de un año edad, o mas de 10 años; la carga tumoral al inicio mayor de 50,000 leucocitos en sangre periférica, leucemia de inmunofenotipo T, infiltración visceral mayor de 6 cm y expresión de antígenos mieloides además de translocaciones cromosómicas desfavorables como la t(9;22), t(4;11), monosomía 5 o 7(6).

Se desconoce la fisiopatogenia de la infiltración testicular en niños con LA, sin embargo se cree que se hay factores intratesticulares, intersticio y endotelio que controlan la infiltración y disminuyen la proliferación de blastos haciendo que los fármacos citotóxicos sean menos efectivos y posteriormente estas

células latentes causen la recaída, así mismos los cambios puberales en la permeabilidad del endotelio vascular y el efecto inmunosupresor testicular favorezcan a que haya una menor incidencia de afección testicular en mayores de 10 años en comparación con niños pequeños (7-8).

La afección a testículo se sospecha clínicamente a través del aumento de tamaño del testículo, induración y dolor aunque puede no tener manifestaciones clínicas y detectarse por estudio ultrasonográfico (USG). Para establecer el diagnóstico de certeza de leucemia testicular el procedimiento que se ha usado tradicionalmente, es la biopsia abierta; este es un procedimiento invasivo que requiere anestesia general y hospitalización del paciente(9), por lo que se practica poco o se ha abandonado basando el diagnóstico en la impresión clínica y de imagen.

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) tiene ventajas sobre la biopsia abierta ya que el diagnóstico puede establecerse en muy poco tiempo y no requiere de anestesia general.

Es posible diagnosticar la mayoría de masas palpables primarias o secundarias a linfomas y leucemias en tejidos blandos por BAAF. En el estudio de Wakely y colaboradores, en 21 pacientes sometidos a BAAF no se encontraron falsos positivos o falsos negativos en los diagnósticos citológicos. (10).

La BAAF es más utilizada para diagnóstico de tumores sólidos en testículos, valoración de problemas de infertilidad en adultos e incluso con fines de obtención de espermatozoides para fertilización in vitro en casos de azoospermia obstructiva, (11, 12, 13, 14, 16, 16) sin embargo, es muy poca la experiencia publicada en evaluación y seguimiento de leucemia. La infiltración testicular evidente es curable en un 82%, sin embargo es difícil realizar un diagnóstico en una etapa oculta (4).

## **OBJETIVOS**

Los objetivos del presente estudio son: estudiar la eficacia de la BAAF para la determinación de afección testicular en niños con leucemia aguda y correlacionar los resultados de la BAAF de testículo con la valoración clínica, USG y la evolución; correlacionar el riesgo al diagnóstico con el resultado de la BAAF

## **MATERIAL**

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo y transversal. Se analizaron los expedientes tomados del archivo del Departamento de Patología del INP desde enero del 2000 hasta abril 2007, con diagnóstico clínico de LA y BAAF de testículo y que contaron con laminillas disponibles para revisión, y expediente clínico completo encontrándose con estas condiciones 29 casos.

## **METODO**

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes del Servicio de Oncología con diagnóstico de leucemia aguda, sometidos a USG y BAAF durante enero de 2000 hasta abril 2007, buscando específicamente: datos para la determinación del riesgo al diagnóstico (edad, carga tumoral, enfermedad extramedular, inmunofenotipo, alteraciones citogenéticas), impresión clínica al momento de la biopsia, datos de USG y la evolución del paciente.

Se determinó el riesgo al diagnóstico según los parámetros acorde con la FAB (edad (mayores de un año o menores de 10 años; la carga tumoral, menor o mayor a 50,000 leucocitos en sangre periférica; inmunofenotipo (B o T) y la ausencia o presencia de visceromegalias o de expresión de antígenos mieloides en el inmunofenotipo), se revisaron las laminillas por un solo patólogo y los USG por un radiólogo.

Se correlacionaron: la evaluación clínica con el resultado del USG y con la BAAF, así como el resultado del USG con el resultado de la BAAF.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó prueba de  $\chi^2$  cuadrada para analizar las proporciones entre los métodos (evaluación clínica, USG y BAAF) además de determinar los valores de OR (odds ratio) y sus intervalos de confianza al 95%, utilizando el software estadístico JMP versión 7 así como sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de USG y BAAF y se compararon entre sí.

## RESULTADOS

Se revisaron retrospectivamente 31 expedientes de pacientes que padecieron leucemia aguda, y que se les realizó biopsia con aguja de aspiración fina, de los cuales se excluyeron 2 pacientes por no tener diagnóstico de leucemia aguda (Síndrome de Silver Russell y Epididimitis). Se encontraron 24 pacientes con leucemia de células B, 4 pacientes con leucemias de células T, y 1 paciente con leucemia mieloide. Dentro de los factores de riesgo al diagnóstico se encontraron 10 con carga tumoral mayor 50mil, 16 pacientes con organomegalia (hígado y bazo), 18 pacientes con alteración testicular al examen físico, 13 pacientes con edad menor a 1 año y mayor a 10 años, asignándose alto riesgo al diagnóstico a 22 pacientes.

### *Determinación del riesgo.*

El riesgo al diagnóstico se determinó de acuerdo a los criterios de la FAB. Con estos parámetros se encontraron 22 casos de alto riesgo y 7 de riesgo habitual. (tabla1).

Tabla 1. Parámetros de riesgo en 29 pacientes (los números destacados indican alto riesgo)

Edad (años)	< 1	1
	>1 <10	16
	>10	12
Carga tumoral	< 50,000	19
	> 50,000	10
Inmunofenotipo	T	4
	B	24
	B con Ag mieloides	1
Organomegalia	Si	16
	No	13

Riesgo habitual	7	24.1%
Alto riesgo	22	75.8%

### *Datos clínicos del testículo:*

De los 29 pacientes, los datos clínicos al momento de la biopsia mostraron: 11 pacientes los testículos fueron de características normales (37.9%), 14 tenían aumento de volumen (48.7%), en uno había induración (3.4%), uno más se encontraba descrito con "tumoración" y solo en dos casos hubo dolor.

En el USG, se consideraron positivos para infiltración 16 casos (55%), 9 por aumento de volumen y 7 por mostrar una imagen hipoecoica. En un caso se consideró el estudio sospechoso por presentar leve aumento de volumen, 3 estudios fueron deficientes, se consideraron 8 negativos (27.2%) y en un caso no se efectuó el estudio (*tabla 2*).

Tabla 2. Hallazgos de Ultrasonografía

<b>POSITIVO</b>	16	57.1%
Imagen Hipoecoica	7	43%
Aumento de Volumen	9	56%
<b>NEGATIVO</b>	8	28.5%
<b>SOSPECHOSO</b>	1	3.5%
<b>NO EFECTUADO</b>	1	3.5%
<b>DEFICIENTE</b>	3	10.7%

Hubo correlación entre los hallazgos clínicos de alto riesgo para infiltración testicular por leucemia y el USG en 12 casos (41.3%), 10 fueron positivos en ambos estudios, dos negativos en ambos. En seis casos (20%) con hallazgos clínicos negativos fueron positivos en USG. El caso sospechoso por USG fue positivo clínicamente; de los estudios deficientes dos eran positivos clínicamente y uno era negativo. (*tabla 3*)

Tabla 3. Hallazgos clínicos vs USG

EVALUACION CLINICA			
USG	+	-	
+	10	6	16
-	6	2	8
	16	8	
Sospechoso	0	1	
Deficiente	2	1	
No Realizado	0	1	

Estadísticamente no fue significativo el USG vs evaluación clínica ( $p= 0.54$ ) y teniendo un OR de 0.55 (CI 0.08-3.69), y la sensibilidad del USG fue de 68%, (CI 95% 48-82%), la especificidad de 17% (CI 95% 7.9-35%), con valor predictivo positivo (VPP) de 42.5% (CI 95% 28.5-57.8) y valor predictivo negativo (VPN) de 38.5% (CI 95% 17.7-64.5%). No se tomaron en cuenta los resultados del USG como inadecuados y sospechosos.

*Datos de la biopsia por aspiración:*

Se revisaron las laminillas de los 29 casos, de las cuales 23 fueron positivos para infiltración (79.3%), 5 negativos (17,2%) y 1 insuficiente para diagnóstico. Hubo concordancia con los diagnósticos originales, efectuados por distintos patólogos del departamento en 23 casos, y se cambió el diagnóstico en 3 de ellos; en uno, originalmente diagnosticado de insuficiente, se diagnosticó como negativo y en 2 originalmente diagnosticados como negativos se hizo el diagnóstico de positivo.

Hubo correlación entre la evaluación clínica y el diagnóstico por BAAF, siendo ambas positivas en 16 (55.1%) casos y ambas negativas en 3 (10%). Ocho casos (27.5%) negativos por clínica fueron positivos al BAAF. (tabla 4) En cuanto a la correlación con los hallazgos ultrasonográficos separados por riesgo, hubo mas casos positivos por BAAF que en USG tanto en alto riesgo (65%) como en riesgo habitual (13.7%). (Tabla 5.)

Tabla 4 Evaluación clínica vs BAAF

		EVALUACION CLINICA		
		+	-	
BAAF	+	15	8	23
	-	2	3	5
		17	11	28

Tabla 5. Evaluación BAAF vs USG

Riesgo	USG				BAAF			
	POS	NEG	SOSP	INAD	POS	NEG	SOSP	INAD
Habitual (7)	2	2	0	2	4	3	0	0
Alto (22)	14	6	1	1	19	2	1	1

- A 1 paciente no se realizó USG

Estadísticamente no fue significativo la BAAF vs evaluación clínica ( $p= 0.33$ ) y teniendo un OR de 5 (CI 0.41-21.7).

En comparación del USG vs BAAF, tampoco fue estadísticamente significable ( $p= 0.66$ ) y con un OR de 1.5, (CI 0.20-11.8%). No se tomaron en cuenta los resultados del USG inadecuados y sospechosos.

Cabe mencionar que se realizaron en total 29 biopsias y 28 ultrasonidos, y es importante señalar que fueron positivas 23 biopsias (79.3%) para infiltración mientras que por ultrasonido solo se detectaron 16 casos positivos (57.1%)

#### *Seguimiento:*

Todos los casos estudiados se siguieron por revisión del expediente hasta marzo de 2008, lo que representa un seguimiento de 9 a 99 meses. En 13 casos hubo defunción por progresión de la enfermedad, 6 se encuentran en vigilancia, 5 en tratamiento de mantenimiento y 5 están en remisión completa.

Clasificados por positividad o negatividad al BAAF, de los 23 casos positivos, 10 fallecieron por la enfermedad, 5 se encuentran en remisión completa y 4 se encuentran en mantenimiento y 4 mas en vigilancia. De los 5 casos negativos al BAAF, hubo 2 defunciones, 1 se encuentra en mantenimiento y 2 en vigilancia.

## **DISCUSIÓN**

La enfermedad testicular clínicamente demostrable al diagnóstico es poco frecuente, la forma oculta puede ser diagnosticada por biopsia en 25% de los casos nuevos de leucemia en niños <sup>(17)</sup>. La posibilidad de presentar enfermedad testicular oculta junto con recurrencia testicular seguida de recaída sistémica, ha determinado que muchos centros de cáncer realicen en forma rutinaria biopsia testicular bilateral, durante el tratamiento de mantenimiento o inmediatamente antes del cese electivo de la quimioterapia. Esta práctica ha sido cuestionada debido a que algunos estudios indican, que las biopsias testiculares al diagnóstico, después de la inducción, durante el mantenimiento o antes del cese electivo del tratamiento, están asociado con resultados falsos-negativos en forma significativa y no son predictores seguros de una eventual recaída testicular <sup>(18, 19, 20)</sup>. Por lo anterior las biopsias testiculares rutinarias al final del tratamiento no se recomiendan. Se han evaluado procedimientos no invasivos de imagen para detectar enfermedad testicular oculta utilizando ultrasonido trans-escrotal y resonancia magnética, sin que ninguna de estas técnicas sea lo suficientemente sensible para evidenciar la enfermedad <sup>(21)</sup>.

Cuando se sospecha leucemia testicular clínicamente, está indicado realizar biopsia bilateral debido a que frecuentemente el testículo contralateral puede estar afectado <sup>(22)</sup>. Es controvertido el tipo de biopsia que hay que realizar para documentar enfermedad testicular, por algún tiempo se prefirió la biopsia incisional amplia debido a que se creía que el margen de error de falsos-negativo era menor. Es un hecho que actualmente la BAAF ofrece ventajas sobre la biopsia convencional, es un procedimiento sencillo, poco agresivo que

es igualmente preciso. La corroboración definitiva de la infiltración leucémica testicular por biopsia incisional no es práctica, por lo que se ha tendido a abandonar. La incidencia de falsos- negativos de las biopsias testiculares obtenidas durante el tratamiento o al terminar la quimioterapia es del 10% (19,23).

La determinación del riesgo tanto al inicio como durante la evolución de las leucemias agudas es importante ya que modifica no solo el pronóstico sino el tratamiento en este análisis 22 pacientes se clasificaron de alto riesgo (75.8%).

En particular, el diagnóstico de infiltración testicular implica tratamiento local con radioterapia que sería indeseable de ser una impresión errónea debido a las secuelas a largo plazo irreversibles sobre las gónadas. Habitualmente el diagnóstico se establece desde el punto de vista clínico fácilmente cuando hay signos y/o síntomas en el testículo, en nuestra serie 18 pacientes que es 62%; el reto es en aquellos casos que no hay enfermedad visible en el testículo y en los que se sospecha la enfermedad por estudios de imagen y por los factores de riesgo que presenta el paciente que incluye una cuenta inicial de leucocitos alta habitualmente  $>20,000/\text{mm}^3$ , inmunofenotipo T, linfadenopatía voluminosa, hepato-esplenomegalia y trombocitopenia significativa  $< 30,000/\text{mm}^3$ . De los pacientes analizados encontramos que contaban con factores de riesgo para presentar enfermedad testicular, 10 de ellos tenían una cuenta inicial  $>50000$  leucocitos (34.3%) aunado a carga tumoral (visceromegalias). Solo 4 pacientes presentaron leucemia de linaje T ya que en nuestra población predomina el inmunofenotipo pre-B.

El pronóstico en pacientes con recaída testicular aislada varía según el tiempo de aparición; puede ser durante el tratamiento que se ha asociado a un peor pronóstico; sin embargo en estudios internacionales se ha evidenciado que la sobrevida libre de enfermedad (SLE) puede ser prolongada en casi la mitad de los pacientes, cuando se utiliza radioterapia local y re-intensificación del tratamiento sistémico. En contraste cuando la recaída testicular ocurre después de haber terminado el tratamiento, la SLE es mejor en más de 2/3 de los pacientes. (24)

El valor para el diagnóstico que tiene el USG testicular tiene una resolución buena, sin embargo en este estudio fue del 57.1%, por lo que no podemos concluir que represente un estudio altamente confiable, sobre todo si se compara con los resultados de la BAAF que nos dieron positivos para infiltración 79%, vs un 57% del ultrasonido, además se requiere contar con radiólogos con experiencia en este tipo de patología para detectar datos ultrasonográficos compatibles con infiltración testicular. En la literatura se menciona que el ultrasonido tiene una sensibilidad de 96.6% para detectar masas intratesticulares, teniendo como inconveniente que presenta una especificidad de 44% para distinguir entre neoplasias benignas de malignas,

por lo que es necesario otro tipo de estudios como la BAAF para llegar a un diagnóstico definitivo. (25)

Los resultados obtenidos mayor al 75% por BAAF, en esta serie de pacientes con leucemia y con evidencia histopatológica de infiltración testicular, determinan que la utilidad de la BAAF para el diagnóstico temprano, representa un estudio además de sencillo altamente confiable. Debe considerarse realizar en forma oportuna este tipo de procedimiento en pacientes que cuenten con leucemia de alto riesgo con factores desfavorables al diagnóstico para enfermedad testicular en algún momento de su enfermedad. Podemos concluir que en nuestro material la BAAF es más sensible y más específica que el estudio US testicular; aun en casos de riesgo habitual y con clínica negativa, el BAAF puede ser positivo. Aunque estadísticamente no fueron significantes los resultados, se encontró que el ultrasonido es método más confiable que la evaluación clínica (OR 0.55) y que la BAAF es un método diagnóstico todavía más confiable que el USG (OR 1.5). Atribuimos estos resultados a la cantidad de la muestra, por lo que un estudio con un mayor número de muestra proporcionaría resultados estadísticamente significantes. La diferencia de sensibilidad del USG testicular con la BAAF así como la facilidad y repetibilidad del BAAF sugieren que es conveniente su uso aún en casos negativos por USG en el seguimiento de las leucemias agudas; por lo que la biopsia incisional resulta innecesaria.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ortega SMA, Osnaya OML, Rosas BJV. Leucemia Linfoblástica Aguda. *Med Int Mex* 2007-07-02; 23: 26-33
2. Mejía AJM, Ortega AMA, Fajardo GA. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. *Rev Med IMSS* 2005; 43 (4): 323-333
3. Chessells JM, Veys P, Kempinski H, et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol.* 2003;123:396-405.
4. Grundy RG, Leiper AD, Stanhope R, Chessells JM. Survival and endocrine outcome after testicular relapse in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch. Dis. Child.* 1997;76;190-196
5. Kocakoc E, Bhatt S, Dogra V. Ultrasound Evaluation of Testicular Neoplasms. *Ultrasound clin* 2007;(2): 27-44.
6. Rivera LR. Leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo. En Rivera LR Hemato-oncología pediátrica. Principios Generales. Editoriales de textos mexicanos. México DF 2006;215-234
7. Shama G et al. Isolated Testicular Relapse in Acute Lymphoblastic Leukemia – Effective Treatment with the Modified CGG-112 Protocol. *Ind Jour Cancer* 2005;42:65-69
8. Jahnukainen K, Salmi T, Kristinsson J, Müller J, Madsen, Gustafsson G. The clinical indications for identical pathogenesis of isolated and non-isolated testicular relapses in acute lymphoblastic leukemia. *Acta Pediatr* 1998;87:638-43.
9. Layfield LJ, Hilborne LH, Ljung BM, Feig S, Ehrlich RM. Use of fine needle aspiration cytology for the diagnosis of testicular relapse in patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Urol.* 1988 May;139(5):1020-2
10. Wakely P, Frable W, Kneisl J. Soft Tissue Aspiration Cytopathology of Malignant Lymphoma and Leukemia. *Canc Cytop* 2001. 93(1): 35-39
11. Bourne H, Watkins W, Speirs A, Baker HW. Pregnancies after intracytoplasmic injection of sperm collected by fine needle biopsy of the testis. *Fertil Steril.* 1995 Aug;64(2):433-6.
12. Suh YK, Shin HJ. Fine-needle aspiration biopsy of granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 27 cases. *Cancer.* 2000 Dec 25;90(6):364-72.
13. Daneshbod Y, Monabati A, Kumar PV, Rastegar M. Paratesticular spindle cell rhabdomyosarcoma diagnosed by fine needle aspiration cytology: a case report. *Acta Cytol.* 2005 May-Jun;49(3):331-4.
14. Amin A, Monabati A, Tadayon A, Attaran SY, Kumar PV. Testicular fine needle aspiration cytology in male infertility. *Acta Cytol.* 2006 Mar-Apr;50(2):147-50.

15. Sah SP, Bhadani PP, Regmi R, Tewari A, Raj GA. Fine needle aspiration cytology of tubercular epididymitis and epididymo-orchitis. *Acta Cytol.* 2006 May-Jun;50(3):241-2.
16. Handa U, Bhutani A, Mohan H, Bawa AS. Role of fine needle aspiration cytology in nonneoplastic testicular and scrotal lesions and male infertility. *Acta Cytol.* 2006 Sep-Oct;50(5):513-7.
17. Kim TH, Hargraves HK, Byrnes RK, et al. Pretreatment testicular biopsy in childhood acute lymphocytic leukaemia. *Lancet* 1981;2:657-658.
18. Nachman J, Palmer NF, Sather HN, et al. Open-wedge testicular biopsy in childhood acute lymphoblastic leukemia and tow years of maintenance therapy: diagnostic accuracy and influence in outcome-a report from Children's Cancer Study Group. *Blood* 1990;75:1051-1055
19. Pui CH, Dahl GV, Bowman WP, et al. Elective testicular biopsy during chemotherapy for childhood leukaemia is of no clinical value. *Lancet* 1985;2:410-412
20. Kim TH, Hargraves HK, Chan WC, et al. Sequential testicular biopsies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1986;57:1038-1041.
21. Klein E, Kay R, Norris DG, et al. Non invasive testicular screening in childhood acute lymphocitic leukemia. *J Urol* 1986;136:864-866.
22. Bowman WP, Aur RJ, Hustu HO, et al. Isolated testicular relapse in acute lymphocytic leukemia of childhood: categories and influence on survival. *J Clin Oncol* 1984;2:924-929.
23. Chessells JM. Diagnostic Value of testicular biopsy in acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1986;108:331-332.
24. Conter V, Rizari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M. Leucemia Linfoblástica aguda en Tratado de Oncología Pediátrica. Sierraseumaga L, Antillón KF. Ed Pearson Prrentice Hal. Madrid España 2005; 274-275.
25. Hoppes CV, Goldstein M. Ultrasoubd Guided Needle Localization and Microsurgical Exploration for Incidental Non Palpable Testicular Tumors. *Jour Urol* 2002;168:1084-1087

