

# Leucemia linfoblástica aguda y embarazo: reporte de un caso clínico

Clínica Ginecotocológica B, Prof. Dr. Washington Lauría. Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

**Bouzas L<sup>1</sup>, Feldman F<sup>2</sup>, Barquet J<sup>2</sup>, Scornajenghi A<sup>2</sup>, Lauría W<sup>3</sup>, Rey G<sup>4</sup>**

## Resumen

La leucemia aguda ocurre con mayor frecuencia en menores de 5 años y en pacientes añosos, sin embargo, también puede presentarse en mujeres en edad reproductiva. La prevalencia de leucemia aguda en mujeres embarazadas es baja, presentándose un caso en 75.000 a 100.000 pacientes, de los cuales, el 28% corresponden a leucemias linfoblásticas. La asociación de esta patología y el embarazo plantea una situación compleja para el equipo de salud, dado los riesgos para el binomio, donde no se puede tardar en el diagnóstico ni el tratamiento, sabiendo que el uso de combinaciones de dro-

gas antineoplásicas requiere a menudo la interrupción de la gestación de forma precoz. Presentamos el caso clínico de una paciente de 19 años, cursando 22 semanas de gestación, donde se realiza diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, tipo B. La misma recibió tratamiento según el Protocolo de Quimioterápicos de Berlín Modificado. La gestación debió interrumpirse a las 28 semanas para realizar quimioterápicos teratogénicos. Se obtuvo un recién nacido de sexo masculino, con buena evolución del binomio hasta el momento.

**Palabras claves:** leucemia, embarazo.

1. Residente de la Clínica Ginecotocológica B. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.
2. Asistente de la Clínica Ginecotocológica B. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.
3. Prof. de la Clínica Ginecotocológica B. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.
4. Prof. Agregado de la Clínica Ginecotocológica B. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Contacto: laurita\_g007@hotmail.com

Recibido: 21/2/2021 Aceptado: 30/6/2021

## Abstract

Acute leukemia occurs mainly in children under 5 years of age and in elderly patients. However, it can also occur in women within reproductive age. The prevalence of acute leukemia in pregnant women is low, with one case occur-

ring in 75,000 to 100,000 patients, of which 28% correspond to lymphoblastic leukemias. The association of this pathology and pregnancy entails a complex situation for the health team, given the risks for the binomial, where diagnosis and treatment cannot be delayed, knowing that the use of antineoplastic drug combinations often requires early termination of pregnancy. We present the case of a 19-year-old female, at 22 weeks of gestation, with the diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia, type B. She received treatment according to the Modified Protocol of Berlin Chemotherapy. The pregnancy had to be interrupted at 28 weeks to undergo teratogenic chemotherapy. A male newborn was obtained. So far both child and mother are in good health.

**Key words:** leukemia, pregnancy.

## INTRODUCCIÓN

La leucemia implica la proliferación neoplásica de células hematopoyéticas de una estirpe celular con posterior proliferación y expansión, acompañada de una disminución del tejido hematopoyético normal en la médula ósea, con posterior invasión de sangre periférica y otros tejidos. En las leucemias agudas la población celular predominante está formada por células inmaduras (blastos).

En 1847 Virchow definió el término de "leucemia", y reconoció una participación esplénica y otra linfática; en 1913 se clasificaron como mieloides y linfoides dependiendo de la célula de origen, diferenciando entre agudas y crónicas por sus características biomoleculares.<sup>1</sup>

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que ha adquirido un cambio genético, lo que conlleva a una proliferación sin regu-

lación y a la detención de su estado madurativo. Los factores genéticos que pueden contribuir a la transformación maligna incluyen inapropiada expresión de oncogenes y pérdida de la función de genes supresores tumorales.<sup>2</sup> Las células leucémicas son capaces de auto renovarse de manera indefinida y a su vez, infiltrar órganos y tejidos. Las manifestaciones clínicas van a depender de manera directa o indirecta de la expansión del clon tumoral y de la infiltración en médula ósea de los blastos. Esta patología puede causar anemia, neutropenia y trombocitopenia, lo que aumenta el riesgo de infecciones y hemorragias.<sup>2,3</sup>

Los factores de riesgo más importantes para la LLA son: la radiación ionizante, los agentes químicos, las enfermedades genéticas, las enfermedades adquiridas y la LLA vinculada al uso de agentes alquilantes.<sup>2,3</sup>

El cáncer, en general, se diagnostica en aproximadamente 1 de cada 1000 embarazos.<sup>4</sup> Las neoplasias hematológicas como grupo representan el 18% - 25%, terceras en frecuencia, después del cáncer de mama (26%) y el cáncer de cuello uterino (26%).<sup>4,5</sup> Dentro de las neoplasias hematológicas, "la más frecuente es el linfoma de Hodgkin, seguido de linfoma no Hodgkin y leucemia aguda". No se conoce la incidencia exacta de la leucemia en el embarazo, pero se plantea que oscile entre uno en 75.000 y uno en 100.000, siendo más frecuente la leucemia mieloide aguda. El manejo de estos cánceres hematológicos representa un desafío para el equipo de salud, tanto por la posible superposición de la sintomatología de la enfermedad con la gestación, como por las limitaciones en los estudios y tratamientos en el embarazo.<sup>6</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer asociado al embarazo se define como toda neoplasia maligna que se diag-

nostica durante la gestación o hasta un año después del parto.<sup>4,5</sup>

El diagnóstico de cáncer durante el embarazo es poco frecuente (0,06-0,1% de todos los embarazos), pero plantea una doble problemática, materna y fetal. El enfoque terapéutico debe ser multidisciplinario, y los tratamientos, lo más parecidos posible a los propuestos fuera del embarazo. La quimioterapia debe aplazarse hasta después del primer trimestre el mayor tiempo posible, igual que la radioterapia, hasta después del parto. La interrupción del embarazo debe contemplarse cuando es necesario tratar de inmediato a la gestante y el tratamiento es incompatible con el embarazo.<sup>7</sup> A su vez, la finalización prematura de la gestación, en un intento de iniciar precozmente el tratamiento post parto, puede afectar el pronóstico feto neonatal, sabiendo que la prematuridad es un factor determinante en la morbilidad a corto y largo plazo.<sup>6</sup>

Presentamos el caso clínico de una paciente cursando el segundo trimestre del embarazo con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tipo B PH (cromosoma Filadelfia) negativa, común, de alto riesgo, hiper leucocitaria con compromiso de líquido cefalorraquídeo. Se presentan las medidas terapéuticas utilizadas, así como su evolución durante la gravidez.

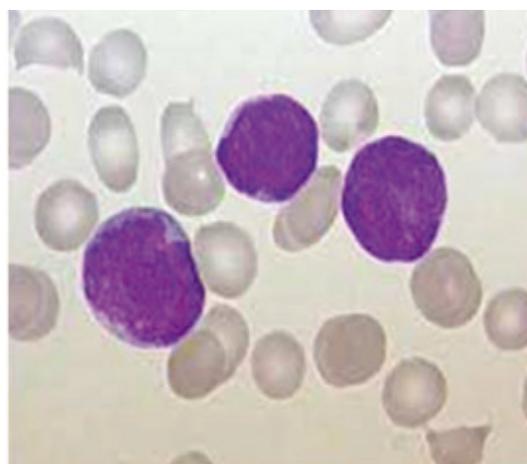
### CASO CLÍNICO

Paciente de 19 años, procedente de San José, desempleada, primigesta, sin antecedentes personales ni familiares patológicos a destacar. Ingresa al Hospital de Clínicas el 26/5/20 derivada del Hospital de San José, cursando embarazo de 22 semanas de edad gestacional, por cuadro de tres semanas de evolución dado por síndrome funcional anémi-

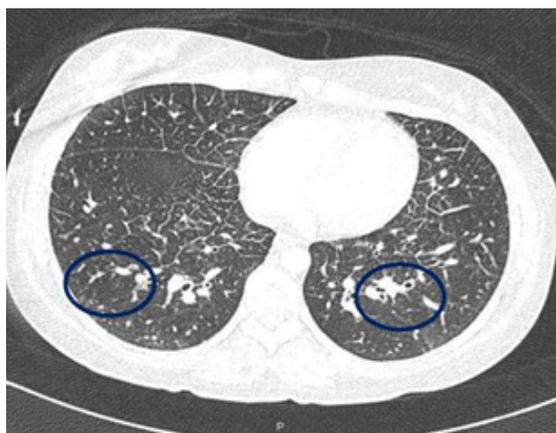
co florido, con cefalea holocraneana y fosfenos. No síndrome hemorragíparo, ni fiebre, ni síndrome tóxico infeccioso. Niega dolores óseos, no nota adenopatías superficiales. Sin elementos de compromiso ganglionar profundo. Sin dolor abdominal, ni plenitud precoz. No adelgazamiento, ni síndrome pigmentario. Sin sintomatología neurológica. No presenta elementos de alarma obstétrica, percibe movimientos fetales. Tránsitos sin alteraciones.

De los exámenes complementarios (paraclínica) realizados en San José se destaca hemoglobina 3,9 mg/dL, glóbulos blancos de  $32.520 \times 10^3/uL$ . La lámina periférica muestra blastos, con inmunofluorescencia sin alteraciones. Dado estos valores, se transfunden 3 volúmenes de glóbulos rojos y es valorada por equipo de hematología. Se realiza diagnóstico de leucemia linfoblástica tipo B PH (cromosoma Filadelfia) negativa, común, de alto riesgo, hiper leucocitaria con compromiso de líquido cefalorraquídeo. (Figura 1).

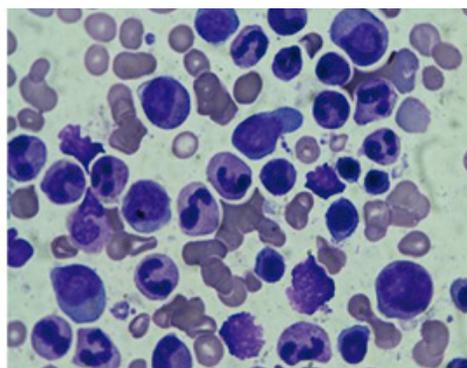
Se inició tratamiento de primera línea con glucocorticoides, sin respuesta al mis-



**FIGURA 1. Extendido de sangre periférica.** Se observan blastos de aspecto linfóide de tamaño homogéneo, algunos con núcleo irregular con escotaduras (Wright x 1000).



**FIGURA 2** Tomografía computada 21/9/21. Se evidencia tromboembolismo agudo a nivel segmentario bilateral (circulo)



**FIGURA 3: Informe de Medula Ósea (21/7/20):** Médula ósea de celularidad conservada con megacariocitos presentes de morfología normal. Se visualizan todos los estadios madurativos de la serie eritroide (desatándose una diseritropoyesis) y granulocítica. Se observa 1% de blastos.

mo. Luego, se realiza inducción sin L-Asparaginasa, teniendo en cuenta que la L-Asparaginasa se asocia a teratogenicidad y complicaciones trombóticas mayores. Dada la mala respuesta a dicho tratamiento, se opta por tratamiento de segunda línea (FLAG-IDA), el cual dado su efecto teratogénico debe iniciarse en el puerperio. En ateneo multidisciplinario se decide finalización de la gestación a las 28 semanas, luego de completada la inducción de la maduración pulmonar fetal.

El 1/7/20 se finaliza la gestación por vía cesárea segmentaria transversa, obteniéndose un recién nacido vivo, de sexo masculino, con peso 1094 gramos, apgar 7/8, que pasa a Unidad Neonatal. El mismo requiere asistencia ventilatoria mecánica con intubación oro traqueal, permaneciendo en CTI neonatal hasta el mes de vida, con buena evolución posterior.

Durante el puerperio inmediato, la paciente instaura tromboembolismo pulmonar bilateral no masivo, segmentario, que mejora con la administración de anticoagulantes (Figura 2).

Posteriormente presenta múltiples complicaciones infecciosas, con buena respues-

ta a tratamiento antibiótico de amplio espectro.

Como método anticonceptivo se planteó el uso de un método de larga duración. Luego de discutirlo con equipo interdisciplinario, se opta por el implante subdérmico.

Durante el puerperio inmediato se realiza consolidación con L-Asparaginasa, con regular respuesta. Luego, se otorga alta a domicilio, ingresando para segunda consolidación. Durante el tratamiento requiere múltiples transfusiones de glóbulos rojos, logrando remisión de la enfermedad (Figura 3).

En la evolución es valorada por Fondo Nacional de Recursos, se realiza trasplante alogénico con donante no relacionado, con buena respuesta. Se ha mantenido en remisión hasta el momento.

## DISCUSIÓN

La LLA es la neoplasia pediátrica más común en el mundo, siendo la responsable del 80% de las neoplasias hematológicas en menores; en los adultos representa un 20% de los casos. No obstante, aunque la leucemia aguda se presenta primordialmente en niños

menores de 5 años y adultos mayores de 60 años, puede ocurrir durante el período fértil de la mujer, como vimos en la paciente.<sup>2</sup>

En mujeres gestantes la neoplasia hematológica más frecuente es el linfoma de Hodgkin (1 cada 100000 embarazos) y la ocurrencia de leucemia aguda en mujeres embarazadas adultas jóvenes (entre 16-39 años) es muy rara, siendo más frecuente la leucemia mieloide aguda (LMA), duplicando en frecuencia la LLA.<sup>2</sup>

El cáncer asociado al embarazo es una situación compleja donde no se debe tardar o posponer el tratamiento, pero el uso de citostáticos requiere a menudo la interrupción precoz de la gestación. El diagnóstico generalmente es realizado entre el segundo y tercer trimestre de gestación (como en el caso presentado); la mayoría de los autores recomienda interrumpir el embarazo en las pacientes diagnosticadas en el primer trimestre, pues el riesgo de daño fetal inducido por la quimioterapia durante este período es de un 10 a 20%, ya que aún no se ha completado la organogénesis en el feto. Además los tratamientos en segundo y tercer trimestre pueden vincularse a restricción del crecimiento y bajo peso al nacer. Algunos estudios mostraron que, la exposición a quimioterápicos intraútero, causan alergias respiratorias y otitis media a repetición en los recién nacidos.<sup>2</sup>

Frecuentemente, la sintomatología de la LLA en una paciente embarazada es de rápida evolución. Los signos clínicos se asocian al grado de insuficiencia de la médula, la diseminación e infiltración del clon leucémico en otros sitios, así como la agudeza de la enfermedad. Los sitios extramedulares que más frecuentemente se afectan son el hígado, bazo y ganglios linfáticos. En más de la mitad de los casos se encuentran linfadenop

atías, mientras que dos tercios de las pacientes suelen presentar hepatoesplenomegalia.<sup>2,8</sup>

La anemia significativa es la manifestación más común, representando el compromiso medular, como ocurrió en nuestra paciente. También pueden presentar leucopenia y trombocitopenia. Al observar el frotis, aproximadamente el 90% de los elementos circulantes son blastos. Es por esto que si el paciente presenta un conteo de glóbulos blancos superior a 5000/ $\mu$ L, presenta en realidad neutropenias de menos de 500 células. El aspirado de médula ósea es generalmente hiper celular, con presencia de más de un 20% de linfoblastos.<sup>2,9</sup>

La LLA puede clasificarse según parámetros morfológicos en L1, L2 y L3; según parámetros inmunológicos en estirpe celular B o T; además puede clasificarse según anomalías citogenéticas y biología molecular. Estas clasificaciones permiten identificar grupos de riesgo y recaídas, así como determinar pronósticos. Es fundamental realizar un adecuado diagnóstico diferencial entre esta enfermedad y otras patologías hematológicas del adulto como la leucemia mieloide aguda y la anemia aplásica, entre otras.<sup>2</sup> El estudio del inmunofenotipo es útil para distinguir la LLA de otras neoplasias, teniendo en cuenta que 80% de las LLA proceden de un linaje B y expresan marcadores como CD19 y CD10. Un 20-30% expresan antígenos mieloides, que se relacionan con peor pronóstico. La línea celular determinada por las células T expresa antígenos CD7, CD5 y CD2, siendo consideradas leucemias muy agresivas, teniendo peor pronóstico cuando son CD4 y CD8 negativas. Además, el análisis citogenético permite mostrar alteraciones cromosómicas de relevancia para valorar pronósticos.<sup>2,8</sup>

Las manifestaciones clínicas de la paciente son las clásicas de la LLA como la anemia severa, nódulos linfáticos indoloros en hueso supraclavicular, evidencia de linfoblastos en sangre periférica y deshidrogenasa láctica elevada con funcional y enzimograma hepático normal, que coincide con la gran carga leucémica en la médula ósea. Al examen inmunofenotípico de médula ósea se constataron 75% de infiltración por blastos de aspecto linfoide. La paciente presentaba un pronóstico desfavorable, por su edad (mayor de 10 años), leucocitosis de  $32.520/\mu\text{L}$  (mayor de  $5000/\mu\text{L}$ ) y especialmente por su condición de gestante.<sup>2</sup>

En la última década se han efectuado algunos avances en el tratamiento de la LLA, que han determinado un incremento moderado en la posibilidad de supervivencia. El objetivo del tratamiento para la LLA es eliminar las células leucémicas. Esto se logra mediante una combinación de diversas drogas antineoplásicas que actuarán en los diferentes estadios de reproducción celular, a través de una serie de fases. La primera fase de la inducción de la remisión completa (RC), implica aquella en la cual ocurre una desaparición de la sintomatología de la enfermedad, ausencia de blastos linfoides en sangre y menos de un 5% en la médula. Sin embargo, al llegar a la inducción de la remisión completa, existe entre  $10^9$  y  $10^8$  de blastos residuales, por lo que se necesitan de otras fases, que implican diversos medicamentos, capaces de eliminar las células residuales, siendo denominadas fases de intensificación, mantenimiento, reinducción o de reforzamiento.<sup>2,8</sup>

En las pacientes embarazadas con LLA, el objetivo es alcanzar la cura materna y en segundo lugar, el nacimiento de un niño sano. Existe poca literatura al respecto, la cual

aporta lineamientos generales. Así, en las mujeres diagnosticadas en el primer trimestre, se recomienda la finalización del embarazo, por el potencial riesgo de daño fetal que presentan los citostáticos.<sup>2,9</sup> En cambio, la quimioterapia en embarazos más avanzados, puede ser llevada a cabo bajo márgenes de seguridad, siendo importante un adecuado monitoreo del crecimiento fetal y, una vez alcanzadas las 35 semanas realizar la inducción de maduración pulmonar fetal y proceder a la finalización de la gestación, antes de iniciar un nuevo ciclo de medicamentos.<sup>2</sup> De esta forma, una vez confirmado el diagnóstico de LLA, se comienza con la fase de inducción a la remisión según el Protocolo Quimioterápico de Berlín Modificado. El mismo fue desarrollado por el grupo oncológico BFM (Berlin - Frankfurt-Münster). Se trata de un tipo de tratamiento frecuente para el manejo de pacientes con leucemias pediátricas agudas. En pacientes mayores de 15 años, se utilizan modificaciones de los esquemas pediátricos. El sistema de Berlín modificado, consta de: esteroide (prednisona y dexametasona), Ara-C, vincristina, epirrubina, L-Asparaginasa y metotrexate<sup>2,9</sup> (Tabla 1).

En nuestro caso se utilizó la modificación de BFM original (FLAG-IDA) debido al alto riesgo de la paciente, ya que presenta gran efectividad en el tratamiento, disminuye el tiempo de terapia y aumenta la supervivencia.<sup>2,9</sup>

Se debe tener en cuenta que un 20 a 25% de las pacientes de más de 15 años con LLA presentan el cromosoma Filadelfia. Tradicionalmente, la quimioterapia intensiva seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico ha constituido la base del tratamiento de esta enfermedad, pero los resultados han sido malos (60-75% de remisiones completas y una probabilidad de

| MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN FASE I DEL PROTOCOLO BFM MODIFICADO | EFEITOS SECUNDARIOS DESCRITOS EN EL DESARROLLO FETAL   |
|--|--|
| Esteroides (Prednisona, Dexametasona)                          | Como son metabolizados por la placenta, el feto se ve expuesto al 10% de las dosis. Estudios en animales reportan paladar hendido y alteraciones neuronales                              |
| Metotrexate  | Disostosis craneal, hipertelorismo, anomalías en pabellones auriculares, anomalías cerebrales, paladar hendido, anomalías de miembros inferiores; incidencia del 19% en primer trimestre |
| Ara-C  | Riesgo teratogénico del 13%, pudiendo provocar alteraciones cromosómicas, polidactilia y arteria coronaria única   |
| Vincristina  | Pasa con dificultad la placenta, aún así se han relatado malformaciones en fetos durante el 1er trimestre.   |
| Epirubicina  | Casos aislados de miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca transitoria en madres tratadas en el 3er trimestre.   |
| L-Asparginasa  | Especialmente en el 1er trimestre retarda la ganancia de peso en las madres y en los fetos y causa anomalías en el crecimiento y anomalías esqueléticas                                  |

**TABLA 1:** Medicamentos utilizados en la fase I del Protocolo BFM modificado y los posibles efectos secundarios descritos en el desarrollo fetal (2)

supervivencia a largo plazo inferior al 20%). La eficacia del imatinib para obtener respuestas hematológicas en pacientes con LLA PH + llevó a su utilización en combinación con quimioterapia, sobre todo en aquellos que no contaban con donante compatible o presentaban contraindicaciones para su realización (como la gestación). En nuestro caso, se planteó la finalización de la gestación ante la mala respuesta a los tratamientos, para poder realizar el TPH. Estas conductas son lo que forman parte del protocolo PETHEMA (Programa Español de Tratamiento en Hematología).<sup>10</sup>

Cabe destacar que en la mayoría de los casos reportados en la literatura internacional, el embarazo no se afecta por la leucemia y este no influye en el desarrollo de la misma. En casos de leucemias crónicas, una

demora en el tratamiento con quimioterapia no afecta en forma significativa el pronóstico, como sí ocurre en las agudas.<sup>11</sup>

Debido al gran riesgo de excreción de quimioterápicos a través de la leche materna es preferible suprimir la lactancia. Además, dada la alta tasa de recaída de LLA en los tres primeros años post tratamiento o si por algún motivo debe continuar con tratamiento de mantenimiento, es necesario y recomendable indicar un método anticonceptivo confiable después del parto, como se realizó en el caso descrito.<sup>2</sup>

Las neoplasias constituyen la primera causa de muerte en mujeres de edad reproductiva en Latinoamérica; a pesar de esto, el cáncer en el embarazo es poco común y no se cuenta con algoritmos diagnósticos adecuados. Las pacientes embarazadas y el per-

sonal médico deben conocer el riesgo tóxico de un tratamiento antineoplásico sobre el feto y la madre. Si bien el embarazo no tiene un efecto adverso sobre la leucemia, el estado clínico de la mujer genera preocupación sobre los procedimientos diagnósticos y pueden surgir conflictos entre el adecuado tratamiento de la madre y la salud fetal, como ocurrió en nuestra paciente, la cual se negó a recibir tratamientos con L Asparagina. Los hijos que han sobrevivido a madres con leucemia no han tenido diferencia en su evolución respecto de los hijos de madres no enfermas.<sup>2,10</sup>

De la revisión de la literatura, se vio que el 100% de las pacientes embarazadas que padecieron esta enfermedad fallecieron, ya sea durante la gestación o después del parto. Destacamos que en la revisión que se hizo, la interrupción del embarazo no afectó el curso de la enfermedad, de hecho, las pacientes tienden a deteriorarse rápidamente tras la evacuación del útero. La aparición de nuevos agentes de quimioterapia ha demostrado la remisión de esta enfermedad pero, desafortunadamente las recaídas son frecuentes en poco tiempo, siendo el promedio de recaída menor a un año. Por lo anterior no podemos esperar un panorama favorable para las mujeres con LLA.<sup>12</sup>

## CONCLUSIONES

La leucemia linfoblástica aguda se asocia poco frecuentemente con el embarazo. No contamos con lineamientos terapéuticos pautados y los mismos se basan principalmente en reportes de casos, por lo que se requieren más estudios para establecer un protocolo adecuado, así como para determinar pronósticos.

El cáncer durante el embarazo plantea un problema diagnóstico y terapéutico para el equipo de salud, requiriendo un abordaje multidisciplinario. La única posibilidad de sobrevivir a la leucemia en mujeres embarazadas, es mediante un control prenatal adecuado, para identificar factores de riesgo o bien, como fue en nuestro caso, detectar tempranamente la patología y poder establecer un plan terapéutico oportuno, con un manejo individualizado interdisciplinario formado por ginecólogos, hematólogos, pediatras, neonatólogo, oncólogos, psicólogos y otros.

La asociación cáncer y embarazo es un problema de salud con un impacto ético y terapéutico complejo. La utilidad del tratamiento con agentes quimioterapéuticos, es fundamental aunque no está libre de toxicidad para la madre y el feto. Es vital recalcar la consejería preconcepcional y favorecer la relación médico-paciente para así realizar un diagnóstico temprano y establecer estrategias integrales con la paciente y su pareja.

Para el tratamiento se deben considerar variables individuales, tratando de preservar la vida del niño en gestación.

El escaso reporte de estos casos a nivel internacional, sumado a que se ha vinculado con una alta mortalidad materna, hace importante su informe y discusión.

## Agradecimientos

A la paciente que nos permitió publicar su caso, al equipo de Hematología, al equipo de Anatomía Patológica y a la Cátedra de Imagenología del Hospital de Clínicas, quienes nos proporcionaron las imágenes para ser publicadas.

## Bibliografía

1. Rossel AI, Luz M, Rafecas FJ. Leucemias. Servicio de Hematología H. U. Dr Peset. Valencia. 2019; Bloque 16 Hematología. Tema 4 Leucemias agudas. Disponible en: <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/leucemia.pdf>
2. Rojas Castrillo Y, Guevara González JG. Leucemia linfoblástica en el embarazo. Rev Med UCR. 2015 Oct-2016 Mar;9(2);9:74-81.
3. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. Oncologist. 2002;7(4):279-87. Erratum in: Oncologist 2002;7(6):585.
4. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl Steffensen K, Lok C, Van Calsteren K, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. Int J Gynecol Cancer. 2014Mar;24(3):394-403.
5. Acosta J, Serrano O, Trujillo L, Morales D, López D. Cáncer y embarazo: Experiencia de seis años en un centro de referencia en cáncer en un país latinoamericano (2007-2013). Rev Colomb Cancerol. 2016; 20(3):117-123.
6. Morice P, Uzan C, Uzan S. Cancer in pregnancy: a challenging conflict of interest. Lancet. 2012 Feb 11;379(9815):495-6.
7. Bonneau C, Maulard A, Selleret L, Daraï E, Rouzier R. Cáncer y embarazo, EMC - Tratado de Medicina. 2016;20(3):1-6.
8. Amant F, Han SN, Gziri MM, Dekrem J, Van Calsteren K. Chemotherapy during pregnancy. Curr Opin Oncol. 2012 Sep;24(5):580-6.
9. Rowe JM, Goldstone AH. How I treat acute lymphocytic leukemia in adults. Blood 2007 Oct 1;110(7): 2268-75.
10. Ribera J. Servicio de Hematología Clínica. ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Quimioterapia e imatinib, seguido de trasplante de progenitores hematopoyéticos en adultos jóvenes (edad inferior a 55 años) con leucemia aguda linfoblástica Ph (bcr-abl) positiva. 2013. Disponible en: [https://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/LAL/LALPh08\\_version-5\\_7-2013.pdf](https://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/LAL/LALPh08_version-5_7-2013.pdf)
11. León R, Georgeta T, Timermans E, Sodevilla S, Holgado A, Burgos PJ, et al. Gestación en paciente con leucemia linfocítica crónica B. Clin Invest Gin Obst 2008;35(6):225-227.
12. Aguirre Alatorre L, Coronel-Brizio P, Abarca De Santos D, Zoloeta Domínguez PA. Leucemia y embarazo. Reporte de un caso. Clin Invest Gin Obst. 2016 Mar;44(2). doi: 10.1016/j.gine.2016.02.002.

# *florence*<sup>®</sup> 28

**DIENOGEST 2 mg ETINILESTRADIOL 0,03 mg**

Mejora la piel, el cabello y  
contribuye a controlar el acné



Si tu elección es Dienogest,  
tu mejor opción es **Urufarma**

