

CASO CLÍNICO

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA EN EL EMBARAZO

Rojas Castrillo, Yaoska¹ y Guevara González, José Guillermo²

¹Laboratorio Clínico, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. ²Laboratorio Clínico, Hospital Calderón Guardia, San José, Costa Rica.

Resumen: La Leucemia Aguda ocurre fundamentalmente en grupos etarios de menores de 5 años y en pacientes añosos, sin embargo, también se puede observar en mujeres en edad reproductiva. La prevalencia de Leucemia Aguda en mujeres grávidas adultas jóvenes es muy rara, se presenta un caso entre 75000 embarazos y sólo un 28% de los mismos corresponden a Leucemia Linfoblástica. La asociación entre Leucemia Linfocítica Aguda y embarazo plantea una situación compleja donde no se debe tardar ó posponer el tratamiento, pero el uso de combinaciones de drogas antineoplásicas requiere a menudo la interrupción del período prenatal. Se describe aquí el caso clínico de una paciente en el segundo trimestre de su embarazo diagnosticada con Leucemia Linfoblástica Aguda B común, tratada con el protocolo de Berlín Modificado. La gestación se desarrolló satisfactoriamente y se realizó la cesárea a las 33 semanas, nace una niña con buena vitalidad, madre e hija actualmente están sanas y se mantienen en control.

Palabras clave: leucemia linfoblástica, embarazo, combinación de drogas antineoplásicas. Fuente: MeSH.

Recibido: 13 Mayo 2015. Aceptado: 28 Agosto 2015. Publicado: 23 Octubre 2015.

LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN PREGNANCY

Abstract: Acute Leukemia occurs mainly in age groups of children under 5 years and in elderly patients, however; can also be seen in women of reproductive age. The prevalence of adult acute leukemia in young pregnant women is very rare, one case in 75,000 pregnancies and only 28% of them correspond to Lymphoblastic Leukemia occurs. The association between Acute Lymphocytic Leukemia and pregnancy poses a complex situation where you should not take or delay treatment, but the use of antineoplastic drug combinations often requires discontinuation of prenatal period. The case of a patient described here in the second trimester of pregnancy diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia common B, treated with the protocol Modified Berlin. Gestation was developed successfully and cesarean section at 33 weeks was performed, a girl is born with good vitality, mother and daughter are currently healthy and stay in control.

Key words: lymphoblastic leukemia, pregnancy, antineoplastic drug combinations. Source: MeSH.

INTRODUCCIÓN

La Leucemia linfoblástica Aguda (LLA) surge de una célula progenitora única de origen linfoide que ha adquirido un cambio genético, que le lleva a una proliferación sin regulación y a la detención de su estado madurativo. Los eventos genéticos que contribuyen a la transformación maligna incluyen inapropiada expresión de oncogenes y pérdida de la función de genes supresores de cáncer [1, 2]. Las células leucémicas son capaces de autorrenovarse de manera indefinida y a su vez, infiltrar sistémicamente órganos y tejidos. Las manifestaciones clínicas del enfermo van a depender de manera directa ó indirecta de la expansión del clon tumoral y de la infiltración en médula ósea de los blastos; signos como anemia, neutropenia y trombocitopenia son consecuencias importantes de este trastorno, que conducirá a infecciones y hemorragias [3, 4, 5].

La LLA representa el tipo de cáncer más frecuente en edad pediátrica – corresponde al 25% de todas las neoplasias diagnosticadas en menores de 15 años- y comprende alrededor del 75-80% de los cuadros leucémicos en infantes y el 20% de estos en adultos. La incidencia es de 3-4 casos por cien mil niños en Estados Unidos, datos similares se

encuentran en Latinoamérica en los últimos años [5, 6]. La Leucemia Linfocítica Aguda tiene una distribución epidemiológica bimodal, es decir, el primer grupo de riesgo se presenta antes de los cinco años y el segundo, después de los sesenta. Si bien la mayoría de casos ocurren en infantes, la mayoría de defunciones a causa de esta enfermedad se presenta en los adultos (aproximadamente cuatro de cinco). El riesgo es ligeramente mayor para varones que para mujeres y también, es más alto en caucásicos que en afroamericanos [7, 8].

REPORTE DE CASO

Femenina nicaragüense de 21 años conocida sana consulta en el Ebais (Equipo básico de atención integral en salud) de Pocosol de San Carlos-Costa Rica por adenopatías cervicales, axilares e inguinales bilaterales petreus, movibles, no dolorosas a la palpación y edema en rostro de 15 días de evolución. Al examen físico se confirma un embarazo de 23 semanas y se logra palpar leve hepatoesplenomegalia que no se constata por su estado gestacional. La paciente realiza su control prenatal en Nicaragua; donde reside desde hace dos años, a su ingreso en el centro médico se



encontraba de visita en la casa de sus padres en Bandera de Pocosol.

La paciente no presenta historial heredo-familiar de interés (únicamente su madre es diabética bajo control); además, no fuma, no consume licor ni otro tipo de drogas. Antecedentes ginecobstétricos: G3 P2 A0 C2; la enferma relata que su primer embarazo fue hace cuatro años, durante el cual padeció de Varicela-Zóster, el niño nació por cesárea en el Hospital de San de Carlos-Costa Rica y falleció 17 días después del alumbramiento. Hace dos años nace su segunda hija sana por cesárea en Nicaragua.

Del Ebais de Pocosol la paciente es referida al Hospital de San Carlos-Costa Rica, en el mismo, se le reporta un hemoleucograma con 70 000/ul glóbulos blancos; por lo anterior, se transfiere con carácter urgente al Hospital México en San José, Costa Rica. Al llegar a este nosocomio se le realizan laboratorios (Ver Figura 1 y Tabla 1).

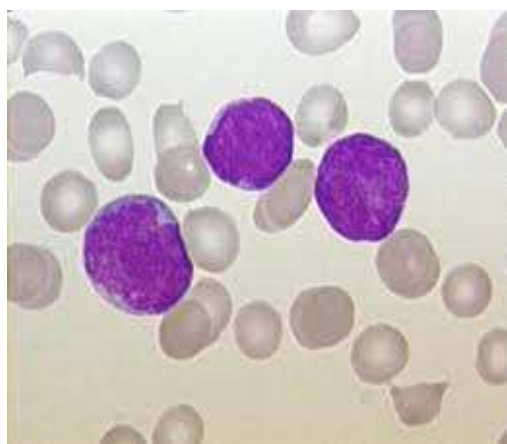


Figura núm. 1. Extendido de sangre periférica mostrando blastos de aspecto linfoide de tamaño homogéneo, algunos con núcleo irregular con escotaduras (Wright x 1000).

La citometría de flujo y el mielograma corroboran el diagnóstico: 96% de células patológicas con fenotipo compatible con LLA-B común diploide.

Debido a la condición de la paciente se hace interconsulta con Obstetricia, se recomienda que el manejo de la leucemia sea en beneficio de la madre. Los médicos tratantes deciden iniciar la quimioterapia y dar seguimiento estricto al embarazo. Por lo anterior, se inicia con la administración del tratamiento: Fase I Inducción de la Remisión Completa protocolo de Berlín modificado [9, 10].

Tabla. núm. 1 Valores hematológicos, serológicos y bioquímicos reportados en los análisis del Laboratorio Clínico del Hospital México, San José Costa Rica.

Hemograma:	
Hemoglobina	5,3 g/dL
Plaquetas	173 000/ul
Leucocitos	64 500/ul
Blastos	92% de blastos de aspecto linfoide de tamaño homogéneo, algunos con núcleo irregular con escotaduras, morfológicamente compatible con LLA (Figura 1)
Velocidad de eritrosedimentación	mayor a 140mm/h
Bioquímica y Serología:	
V.D.R.L	No reactivo
HIV	Negativo
VHB	Negativo
VHC	Negativo
Citomegalovirus	Negativo
VEB	Negativo
Toxoplasma	Negativo
Rubéola	Negativo
Función renal, ácido úrico y electrolitos	Normales
Deshidrogenasa láctica	2536 IU/L (Aumentada)
Enzimas hepáticas	Aumentadas

Un mes después del inicio del tratamiento, la paciente se encuentra estable, asintomática y con movimientos fetales. Los estudios de enfermedad mínima residual realizados en el Hospital de Niños muestras 0.03% de células anómalas semejantes al diagnóstico de LLA-B común.



A la semana 33 de gestación se completó exitosamente la Fase I del protocolo y se inicia la administración de esteroides (dexametasona 10 mg/cada 12 horas/ 4 dosis) para llevar al feto a la maduración pulmonar. La paciente se ingresa a sala de operaciones, se le practica una cesárea y salpingectomía; se extrae un producto vivo femenino, en buen estado, con un peso de 2115 g y 44 cm de talla.

Después del parto, la paciente evoluciona adecuadamente y continúa con la Fase II de intensificación de la quimioterapia. Se suprime la lactancia con 0,25 mg de Dostinex® dos veces a la semana [9].

A quince días del nacimiento, el hemograma ya no muestra blastos, la mujer se encuentra eupneica, en buena condición general; por tanto, los servicios de Ginecología y Hematología del centro autorizan el egreso de madre e hija. La paciente se encuentra en control y muestra mejoría clínica hasta el día de hoy con exámenes de laboratorio normales.

DISCUSIÓN

La LLA es la malignidad pediátrica más común en el mundo, siendo la responsable del 80% de las neoplasias hematológicas en menores, frente al 20% de los casos de Leucemia Aguda (LA) en adultos. No obstante, aunque la LA se presenta primordialmente en infantes -menores de 5 años- y en adultos mayores, puede ocurrir durante el período fértil de la mujer [11, 12, 13].

En mujeres gestantes la neoplasia hematológica más frecuente es el Linfoma de Hodgkin (1 por cada 100 000 embarazos) y la ocurrencia de leucemia aguda en mujeres embarazadas adultas jóvenes (entre 16-39 años) es muy rara, se presenta un caso entre 75000-100000 gestaciones anualmente, siendo la más frecuente la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) [14, 15]. Alrededor del 28% de los casos de leucemia en el puerperio corresponden a LLA y el resto a LMA y Leucemia Mieloide Crónica (LMC). La literatura científica es moderadamente positiva sobre los reportes de leucemia aguda en período gestacional, debido a la

teratogenicidad de los fármacos quimioterapéuticos empleados en el primer trimestre [16, 17].

El embarazo asociado al cáncer es una situación compleja donde no se debe tardar ó posponer el tratamiento, pero el uso de citostáticos requiere a menudo la interrupción del período prenatal. El diagnóstico generalmente es hecho entre el segundo y tercer trimestre de gestación -como el caso en estudio-, 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 10-20%, ya que aún no se ha completado la organogénesis en el feto [18, 19]. Típicamente la sintomatología de una LLA en una gestante es aguda y de rápida aparición. Los signos clínicos se asocian al grado de insuficiencia de la médula, la diseminación e infiltración del clon leucémico en otros sitios y la agudeza de la enfermedad. Los sitios extramedulares más afectados son: el hígado, bazo y los ganglios linfáticos; las linfadenopatías se encuentran en más de la mitad de los casos y la hepatoesplenomegalia en dos tercios de los pacientes [20, 21]. La anemia franca es la manifestación más común del compromiso medular, también se presentan granulocitopenia y trombocitopenia. Al observar el frotis aproximadamente el 90% de los elementos circulantes son blastos; por esto, aún si el enfermo muestra conteos de glóbulos blancos superiores a 50000/ul presenta neutropenias de menos de 500 células. El aspirado de médula ósea es usualmente hiper celular con presencia de más de un 20% de linfoblastos [22, 23].

La LLA puede ser clasificada de acuerdo a parámetros morfológicos -en L1, L2 y L3-, inmunológicos -estirpe celular B ó T-, anomalías citogenéticas y biología molecular. Lo anterior, permite un adecuado pronóstico e identificar grupos de riesgo de recaída. Es apropiado realizar un diagnóstico diferencial entre esta enfermedad y otras patologías hematológicas del adulto que a su vez presentan inicialmente



citopenia y clínica semejante como la Leucemia Mieloide Aguda, Anemia Aplásica, entre otras [24, 25].

El estudio del inmunofenotipo es de gran ayuda para distinguirla LLA de otros neoplasmas, particularmente el 80% de las LLA proceden de un linaje B y expresan marcadores como CD19 y CD10, y el 50% expresa CD20. Entre un 20-30% de las LLA de adultos expresan antígenos mieloides CD13 y CD33, que se relacionan con peor pronóstico. La línea celular determinada por las células T (20% de los casos, especialmente en adultos) expresará antígenos CD7, CD5 y CD2, se considera una leucemia muy agresiva y cuando aparecen CD4- y CD8- tiene peor pronóstico. Además, el análisis citogenético permite mostrar alteraciones cromosómicas de relevancia clínica como la presencia de hiperploídias ó hipoploídias, principalmente las primeras se relacionan favorablemente y el estudio de diversos genes como BCR-ABL y MLL por biología molecular, permite descartar pronósticos adversos [25, 26, 27].

Las manifestaciones clínicas de la enferma son clásicas de la LLA como la anemia severa, leucocitosis -con neutropenia-, nódulos linfáticos agrandados e indoloros -de movimiento libre-, hepatoesplenomegalia con función hepática alterada, evidente presencia de linfoblastos en sangre periférica y deshidrogenasa láctica muy elevada que concuerda con la gran carga leucémica en médula ósea. Al examen inmunofenotípico se reveló reactividad para CD10+, CD19+ y ausencia de expresión en CD7-, CD2-, CD3-, CD5-; su ciclo celular de ADN fue diploide y su índice de 1,0. La afectada presentaba al diagnóstico un pronóstico desfavorable por su edad -mayor de 10 años, leucocitosis mayor de 50000/ul, índice de ADN menor de 1,16 y especialmente por su condición gestante [24, 28].

El objetivo del tratamiento para LLA es eliminar las células leucémicas para obtener la curación. Esto se logra mediante una combinación de diversas drogas antineoplásicas que van a actuar en los

diferentes estadios de la reproducción celular, a través de una serie de fases. La primera fase de inducción de la remisión completa (RC), es en la cual ocurre una desaparición de la sintomatología de la enfermedad, ausencia de blastos linfoides en sangre y menos de un 5% en médula. Sin embargo, al llegar a la inducción de la RC, existe entre 10^9 - 10^8 blastos residuales; por lo anterior, se necesitan de otras fases, que envuelven diversos medicamentos, capaces de eliminar las células residuales a los agentes usados en la fase de Inducción y que se han denominado fases de Intensificación, Mantenimiento y Reinducción ó de Reforzamiento [9, 20, 29].

En las pacientes embarazadas con LLA, el tratamiento debe alcanzar la curación materna y en segundo término el nacimiento de un niño sano a corto y largo plazo. La poca literatura al respecto, sólo da lineamientos generales; así, en las mujeres diagnosticadas en el primer trimestre estaría indicado un aborto terapéutico, por el potencial riesgo de daño fetal que inducirían los citostáticos [20, 30, 31]. En cambio, la quimioterapia durante la gesta más avanzada puede ser llevada a cabo bajo márgenes de seguridad, siendo importante el monitoreo del crecimiento fetal y ya llegando a las 35 semanas se puede inducir la maduración del feto y proceder al parto antes de iniciar un nuevo ciclo de medicamentos [19, 32]. De esta forma, una vez confirmado el diagnóstico de LLA-B en la gestante descrita, se inicia inmediatamente la fase de inducción a la remisión del protocolo de Berlín modificado y se mantiene bajo vigilancia el desarrollo del puerperio de la misma.

El Protocolo quimioterapéutico de Berlín fue desarrollado por el grupo oncológico BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) y es un tipo de tratamiento frecuente para el manejo de pacientes con leucemias pediátricas agudas. Así también, en pacientes adultos -mayores de 15 años-, se utilizan modificaciones de los esquemas pediátricos de alto riesgo derivados del BFM. El esquema de Berlín Modificado consta de: esteroide (prednisona y dexametasona), Ara-C, Vincristina, Epirrubicina, L-Asparginasa y una innovación que consistió en dos

bloques diferentes de quimioterapia basados principalmente en Metrotexate (Ver Tabla 2) [6, 19, 20].

Tabla núm. 2. Medicamentos utilizados en la fase I del Protocolo BFM modificado y los posibles efectos secundarios descritos en el desarrollo fetal [19, 20, 22, 29].

Medicamentos utilizados en la fase I del protocolo BFM modificado:	Efectos secundarios descritos en el desarrollo fetal:
Esteroides (Prednisona y Dexametasona)	Son metabolizados por la placenta el feto se ve expuesto al 10% de la dosis. Estudios en animales reportan paladar hendido y alteraciones neuronales.
Metrotexate	Disostosis craneal, hipertelorismo, anomalías en pabellones auriculares, anomalías cerebrales, paladar hendido y anomalías en miembros, incidencia del 19% en el 1er 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.
Epirrubicina	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.

En este caso clínico se utilizó la modificación del BFM original, debido al alto riesgo de la enferma y además, por su gran efectividad en el tratamiento, disminuye el tiempo de la terapia y aumenta la supervivencia, primordialmente en pacientes con riesgo elevado [6, 7, 10].

Una vez que la afectada concluye con éxito la primera ronda de medicamentos, no se observan blastos en el frotis y la citometría de flujo establece menos del 0,03% de células patológicas semejantes al diagnóstico de inicio. Se debe iniciar la fase II del tratamiento lo antes posible; por ende, se programa cesárea y salpingectomía previo la maduración pulmonar del feto -mediante la administración de dexametasona por 48 horas-. Después de este período, se extrae un producto vivo de baja talla y peso. Posteriormente, de que la enferma termina la fase postremisión, los laboratorios verifican ausencia de linfoblastos y un buen estado de salud general para madre y niña. Con la salida de ambos del centro, la madre y su hija se mantienen en control médico y cursan una gran recuperación clínica [32, 33].

Debido al gran riesgo de infiltración de células malignas en mamas, es preferible suprimir la lactancia del menor; además, la alta tasa de recaída de LA en los tres primeros años y más aún, si por algún motivo debe continuarse con tratamiento de mantenimiento, es necesario y recomendable someter a la paciente a algún método anticonceptivo confiable después del parto, como se realizó en el caso descrito [9, 21].

Las neoplasias constituyen la segunda 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 cuentan con algoritmos diagnósticos -sólo existen 19 casos de LLA reportadas en la literatura-. Las pacientes encinta y el personal médico debe 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 trae una gran preocupación sobre los procedimientos diagnósticos y puede surgir conflictos entre el adecuado tratamiento de la madre y la salud fetal [12, 19, 20].

CONCLUSIÓN

La leucemia linfoblástica aguda en el período gestante es una asociación infrecuente y se requieren más estudios para establecer el



pronóstico de esta neoplasia, para la terapia de cada paciente se deben considerar las variables individuales que son fundamentales para obtener la remisión de la leucemia, tratando de preservar la vida del niño en gestación. El raro reporte de estos casos a nivel internacional, hace importante su informe y discusión.

BIBLIOGRAFÍA

- Zuckerman T, Rowe JM. Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leukemia. *F1000Prime Reports* 2014; 6 (59): 1-5.
- Stock W. Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology* 2010; 2010 (1): 21-29.
- Wood WA, Lee SJ. Malignant hematologic diseases in adolescents and young adults. *Blood* 2011; 117 (22): 5803-5815.
- Gramatges M, Rabin KR. The adolescent and young adult with cancer: State of the art-acute leukemias. *Oncol Rep.* 2013; 15 (4): 317-324.
- Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and Subclassification of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6 (1): 1-14.
- Rowe JM, Goldstone AH. How I treat acute lymphocytic leukemia in adults. *Blood* 2007; 110 (7): 2268-2275.
- Zapata-Tarrés M, Klünder-Klünder M, Cicero-Oneto C, Rivera-Luna R, Ortega-Ríos F, Cortés Gallo G et al. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69 (3): 218-225.
- Döhner NH, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia. *Blood* 2010; 115 (3): 453-474.
- Molkenboer JFM, Vos AH, Schouten HC, Vos MC. Acute lymphoblastic leukaemia in pregnancy. *Netherlands: The Journal of Medicine* 2005; 63 (9): 361-363.
- Khandaker S, Munshi S. Case Report: A Rare Case of Acute Lymphoblastic Leukaemia in Pregnancy-Unique Maternal-Fetal Challenges. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2014; 8 (10): 10-12.
- Faderl S, O'Brien S, Ching-Hon P, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Concepts and Strategies. *Cancer* 2010; 116 (1): 1165-1176.
- Ortega MA, Osnaya ML, Rosas JV. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int Mex* 2007; 23 (1): 26-33.
- Seibel N. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents: Peaks and Pitfalls. *Hematology* 2008; 2008 (1): 374-380.
- Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, Paul M, Ben-Bassat I, Shpilberg O, et al. Management of Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer* 2010; 116 (1): 3447-3457.
- Pulte D, Jansen L, Gondos A, Katalinic A, Barnes B, Rensing M, et al. Survival of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia in Germany and the United States. *PLoS ONE* 2014; 9 (1): 1-7.
- Ortiz C. Notas sobre la historia de la leucemia. *Patología* 2013; 51(1): 58-69.
- Córdoba C, Laluz F, Moro I, Isaurrealdes, Díaz I. Linfoma no Hodgkin agresivo durante el embarazo. *Rev Med Urug* 2010; 26 (1): 102-107.
- López JM, Fernández E, Contreras M, Bautista A. Manifestación de leucemia promielocítica aguda en el embarazo. *Prog Obstet Ginecol.* 2011; 54 (8): 428-430.
- Muñoz C. Uso de la quimioterapia en el embarazo (caso clínico y revisión bibliográfica). *Revista Médica de Costa Rica y Centroamericana* 2010; 592 (67): 207-210.
- Tartas NE, Focunberta MA, Sánchez JC. Tratamiento de las neoplasias hematológicas en el embarazo. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67 (6/2): 729-736.
- Ticku J, Oberoi S, Friend S, Busowski J, Langenstroer M, Baidas S. Acute lymphoblastic leukemia in pregnancy: a case report with literature review. *Ther Adv Hematol* 2013; 4 (5): 313-319.



22. Urdaneta J, Benítez B, Baabel N, Valbuena G. Leucemia mieloide aguda durante el embarazo: Reporte de un caso. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2013; 73 (1): 65-71.
23. Hoxha SL, Ibishi VA, Brovina A, Hoxha M, Lulaj S. Refusal of treatment for acute leukemia in pregnancy: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2013; 7 (1):148-151.
24. Verduzco-Rodríguez L, Verduzco-Aguirre C, López-Ariza B. Leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en niños. *Revista de Hematología* 2012; 13 (4): 172-176.
25. Irving J, Jesson J, Virgo P, Case M, Minto L, Eyre L, et al. Establishment And Validation Of A Standard Protocol For The Detection Of Minimal Residual Disease In B Lineage Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia By Flow Cytometry In A Multi-Center Setting. *Haematologica* 2009; 94 (6): 870-874.
26. Marshall GM, Carter DR, Cheung BB, Liu T, Mateos MK, Meyerowitz JG, et al. The prenatal origins of cancer. *Nat Rev Cancer* 2014; 14 (4): 277-289.
27. Apel A, Kedmi M, Levi E, Berkowicz M, Davidovitz Y, Kneller A, et al. Outcome Differences in Patients with Precursor B Cell Acute Lymphocytic Leukemia Over Time: A Retrospective Analysis. *IMAJ* 2014; 16 (1): 224-228.
28. Amor MM, Olaso AS, Atienza A, Stueben B, Cohen S, Kossev P. Case Report: Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma during Pregnancy. *Case Reports in Oncological Medicine* 2013; 2013 (1): 1-3.
29. Webb MJ, Jafta D. Imatinib in Pregnancy. *Turk J Hematol* 2012; 29 (1): 405-408.
30. Kozłowski P, Åström M, Ahlberg L, Bernell P, Hulegårdh E, Hägglund H, et al. High Curability Via Intensive Reinduction Chemotherapy And Stem Cell Transplantation In Young Adults With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia In Sweden 2003-2007. *Haematologica* 2012; 97 (9): 1414-1421.
31. Eftekhar M, Pourmasumi S, Karimi-Zarchi M. Preservation of ovarian function during chemotherapy and radiotherapy in young women with malignancies. *Iran J Reprod Med* 2014; 12 (6): 377-382.
32. Gökbüget N, Hoelzer D. Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology* 2006; 2006 (1): 133-141.
33. Qian LR, Fu W, Shen JL. Agents for refractory/relapsed acute lymphocytic leukemia in adults. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2014; 18 (1): 2465-2474.

INFORMACIÓN DEL AUTOR

Rojas Castrillo, Yoaska
e-mail: yaoskarc@gmail.com

