

Sarcoma sinovial monofásico pulmonar en paciente embarazada: reporte de caso clínico

Maternidad del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay

Florencia Feldman¹, Gerardo Vitureira², Marianna Rosasco³,
Mariana Cora⁴, Siul Salisbury⁵

Resumen

El cáncer durante el embarazo presenta una baja incidencia (0,06-0,1% de todos los embarazos), pero representa un gran dilema diagnóstico y terapéutico. El sarcoma sinovial monofásico pulmonar primario por su parte es muy poco frecuente (constituyendo el 0,1-0,5% de todas las neoplasias de pulmón), siendo aún más rara su presentación en una mujer embarazada como es el caso clínico a presentar. Se trata de una paciente de 21 años con diagnóstico inci-

dental de la neoplasia maligna pulmonar mencionada, diagnosticada durante el embarazo, cuyo tratamiento fue realizado de forma multidisciplinaria y con un plan terapéutico a base de cirugía y poliquimioterapia.

Palabras clave: sarcoma pulmonar, embarazo.

Abstract

Cancer during pregnancy has a low incidence (0.06-0.1% of all pregnancies), but represents a great diagnostic and therapeutic dilemma. Primary single-phase pulmonary synovial sarcoma is very rare (constituting 0.1-0.5% of all lung neoplasms), its presentation being even more rare in a pregnant woman as is the clinical case to present. This is a 21-year-old patient with an incidental diagnosis of the mentioned malignant pulmonary neoplasm diagnosed during pregnancy, whose treatment was carried out in a multidisciplinary way and with a therapeutic plan based on surgery and polychemotherapy.

Keywords: pulmonary sarcoma, pregnancy.

Clinica Ginecotológica B, Prof. Dr. Washington Lauria, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

- 1 Residente de la Clínica Ginecotológica B. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.
- 2 Prof. Adjunto de la Clínica Ginecotológica B. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.
- 3 Prof. Adjunto de la Cátedra Anatomía patológica. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.
- 4 Prof. Agregado Clínica Médica B. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.
- 5 Prof. Agregado Cátedra de Cirugía de Tórax. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Dra. Florencia Feldman.
Pedro Francisco Berro 1115 apto 601. Montevideo, Uruguay.
Correo electrónico: flifel_0236@hotmail.com

Recibido: 23/04/19 Aceptado: 09/09/19

INTRODUCCIÓN

El cáncer asociado al embarazo se define, según la Organización Mundial de la Salud, como toda neoplasia maligna que se diagnostica durante la gestación o hasta un año después del parto. El mismo es poco frecuente (0,06-0,1% de todos los embarazos)^{1,2} y representa un dilema biológico y filosófico, debido a la presencia de factores religiosos, psicológicos, éticos y morales, por lo cual la toma de decisiones se hace compleja.³

El mayor temor a la hora de iniciar un tratamiento para el cáncer durante el embarazo es la seguridad fetal. Sin embargo, el retraso del tratamiento puede afectar las posibilidades de supervivencia de la madre.⁴ Por el contrario, la inducción del trabajo de parto prematuro iatrogénico en un intento de iniciar precozmente el tratamiento post parto puede afectar el resultado feto-neonatal, siendo la prematuridad un factor determinante en la morbilidad a corto y largo plazo. El tratamiento oncológico durante el embarazo ha demostrado ser viable en varias series de casos, en diferentes escenarios y tipos de cáncer, teniendo en cuenta el máximo de la seguridad y el bienestar fetal.³⁻⁵

En orden de frecuencia, el cáncer de mama, hematológico, melanoma maligno y el cáncer de cuello uterino son los que se diagnostican más comúnmente durante el embarazo.⁶⁻⁸ Debido a su relativa rareza, el sarcoma sinovial se presenta de manera muy poco frecuente durante el embarazo, sin que se conozca su incidencia exacta.^{9,10}

El sarcoma sinovial es un tumor morfológicamente bien definido cuya localización más frecuente son los tejidos blandos. Este tipo de neoplasia representa el 10% de todos los sarcomas tisulares. Se presenta en múltiples sitios como: extremidades torácicas,

extremidades pélvicas, glúteos, abdomen, tórax, retroperitoneo, cabeza y cuello mencionados por orden de frecuencia.¹¹ Dentro de estos, los sarcomas sinoviales pulmonares son todavía menos frecuentes, siendo la localización primaria un hallazgo excepcional. La mayoría de ellos son metástasis de un tumor primario de cualquier localización, mientras que solo el 0,1% de los tumores de pulmón constituyen sarcomas sinoviales pulmonares primarios.¹¹⁻¹³ El diagnóstico solo puede ser establecido después de que los estudios clínicos y de imagen hayan descartado cualquier otra localización posible que justifica la extensión pulmonar. Asimismo, se precisa un detallado estudio inmunohistoquímico, que permita la exclusión de otras neoplasias. Los leiomiomas, fibrosarcomas y hemangiopericitomas son las variedades más frecuentes de sarcomas pulmonares primarios.¹⁴ Los mismos se clasifican histológicamente en 4 subtipos: bifásico, fibroso monofásico, epitelial monofásico y pobremente diferenciado.¹⁵

El caso que se presenta se trata de una paciente cursando el primer trimestre del embarazo con diagnóstico de sarcoma sinovial monofásico pulmonar. Se presentarán las medidas terapéuticas utilizadas, así como su evolución y complicaciones durante la gravidez.

CASO CLÍNICO

Paciente de 21 años, procedente de Salto, ama de casa, con alto riesgo social dado situaciones de violencia doméstica. Con antecedentes personales de crisis conversivas en tratamiento psiquiátrico esporádico. Sin antecedentes familiares de neoplasias malignas. Con antecedentes gineco-obstétricos de menarca 12 años, ciclos irregulares, fecha

de última menstruación incierta, no utilización de método anticonceptivo y nunca colpocitología oncológica con técnica de Papanicolau. Antecedente de un embarazo ectópico en 2015 donde se realizó salpingectomía total derecha.

Ingresa al Hospital Pasteur trasladada por emergencia móvil dado intento de autoeliminación con ingesta de hipoclorito. Al ingreso se destaca paciente asintomática, sin elementos de síndrome mediastinal, sin elementos de repercusión general ni síntomas B. Al examen físico paciente vigil, mal orientada en tiempo y espacio, bien hidratada y perfundida, hemoglucotest de 0,84 mg/dl, ritmo regular de 60 ciclos por minuto, sin soplos, examen pleuropulmonar normal, abdomen blando, depresible e indoloro y sin elementos de irritación peritoneal. Se realiza paraclínica de valoración: fibrogastroscofia sin lesiones, BHCG positiva y radiografía de tórax que evidencia masa en topografía mediastinal en hemitórax derecho (Figura 1). Se decide ingreso a sala para valoración. Se realiza ecografía ginecológica que informa embarazo intrauterino de 9 semanas de edad gestacional y rutinas del primer trimestre normales.

Se solicita tomografía computada de tórax con contraste (Figura 2) que informa tumoración en tercio medio del hemitórax derecho, sobre sector posterior, de contornos lobulados, de aproximadamente 95 x 75 x 80 mm de densidad heterogénea. Por su sector posterior presenta amplio contacto parietal, sin evidenciar lesiones óseas. Por su sector anterior e inferior contacta con cisura mayor. Por su sector anterior contacta con bronquio intermedio, al que desplaza y comprime. El mismo puede corresponder a masa extrapulmonar de probable origen pleural. Con escaso derrame pleural y sin eviden-

Figura 1.
Radiografía de tórax. Masa en topografía mediastinal en hemitórax derecho.

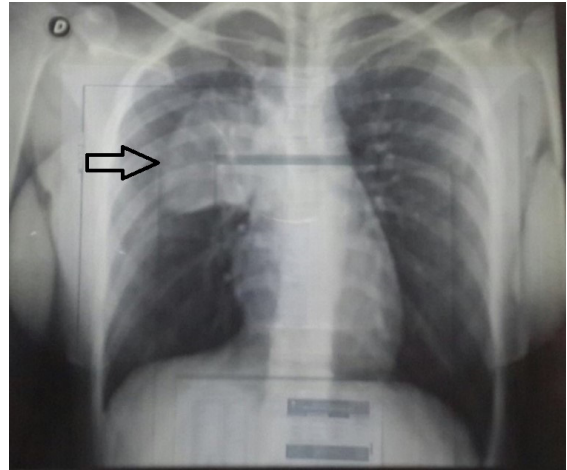


Figura 2.
Tomografía computada de tórax pretratamiento. Tumoración en tercio medio del hemitórax derecho.

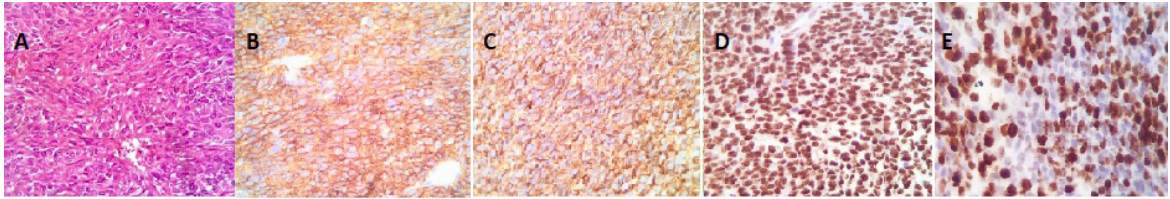


cia de nódulos del parénquima pulmonar, ni adenomegalias hiliares o mediastinales.

Se discute paciente en ateneo interdisciplinario y se decide realización de punción transbronquial mediante fibrobroncoscopia, donde se destaca la ausencia de lesiones en-

Figura 3.

Panel de inmunohistoquímica. A: HE: proliferación celular atípica compuesta por células de talla media fusiformes, escaso citoplasma y núcleo ovoide hiper cromático. B: CD99 positivo. C: Vimentina positivo. D: TLE1 intensa posibilidad nuclear. E: Ki67 índice de proliferación 80%.



dobronquiales, bronquio lobar superior derecho disminuido de tamaño con mucosa edematosa, bronquio segmentario posterior colapsado. Se realiza biopsia transbronquial con muestra de consistencia gelatinosa blanquecina y cuyo resultado de anatomía patológica no fue concluyente para malignidad. Dado resultado y alta sospecha de malignidad se decide realización de biopsia transparietal y dado embarazo de alto riesgo se decide traslado al Hospital de Clínicas para continuar manejo y tratamiento. Se realiza punción transparietal torácica guiada por ecografía sin complicaciones con resultado de anatomía patológica que informa neoplasia fusocelular de alto grado. Se realizan técnicas de inmunohistoquímica con los siguientes resultados: citoqueratina no evaluable, vimentina intensamente positiva de membrana, CD 99 positivo, FLI1 positiva leve difusa nuclear y Ki67 con un índice de proliferación del 80%. Se decide ampliar panel de inmunohistoquímica que evidencia BCL2 con positividad citoplasmática y TLE-1 con intensa positividad nuclear lo que favorece diagnóstico de sarcoma sinovial monofásico (Figura 3).

Ante el diagnóstico de tumor primitivo de pulmón se decide resección quirúrgica a la brevedad sin esperar finalización del embarazo. Cursando 12 semanas de gestación se plantea a la paciente la posibilidad de interrupción del mismo dado el alto riesgo obs-

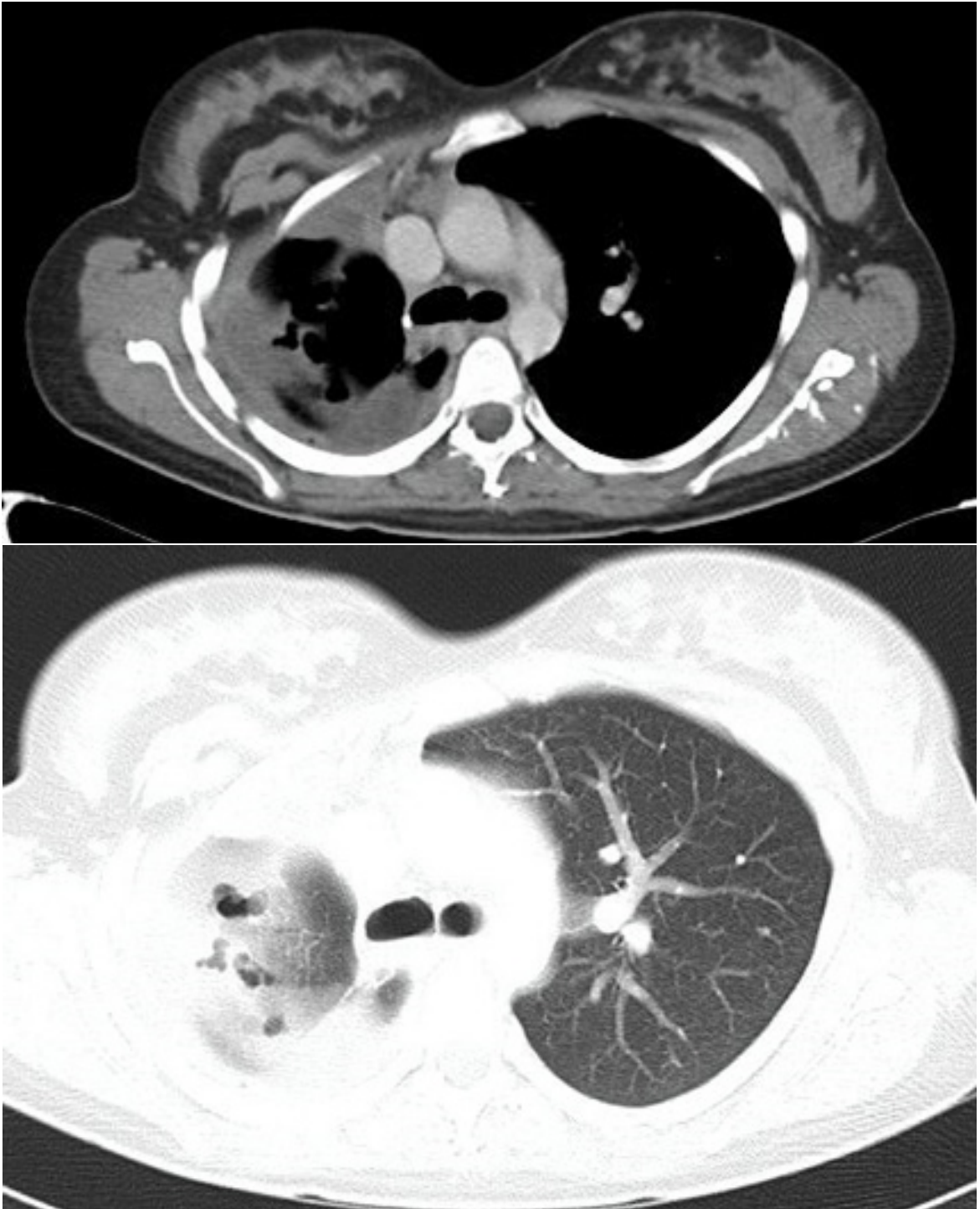
tétrico, lo cual rechaza. Se realiza lobectomía superior derecha con abordaje por toracotomía posterolateral, sin complicaciones. Del intraoperatorio se destaca grueso tumor de 10 x 15 cm que ocupa casi todo el lóbulo superior derecho exteriorizado en contacto con pleura parietal posterior que se reseca.

El resultado de anatomía patológica informa una tumoración de 72 x 71 x 46 mm donde se repite panel de inmunohistoquímica no observando componente epitelial (citoqueratina AE1 y AE3 negativas) en las secciones tumorales examinadas, positividad para CD99, vimentina, TLE1 y Ki67. El mismo es compatible con neoplasia fusocelular de alto grado que infiltra estructuras bronquiales y pleura visceral, con margen quirúrgico bronquial y vascular libre de compromiso neoplásico, pleura parietal sin compromiso neoplásico, se examinan tres ganglios linfáticos sin compromiso. Presentando un estadio según clasificación TNM pT2a N0 M0. La paciente presenta buena evolución postoperatoria y alta médica con controles en policlínica de alto riesgo obstétrico.

En la evolución reingresa al Hospital de Clínicas por episodio de violencia domestica cursando embarazo de 21 semanas, sin elementos de alarma obstétrica. Se realiza tomografía computada de tórax de control (Figura 4) que informa alteraciones postquirúrgicas en relación con lobectomía, sin elementos sugerentes de complicación actual.

Figura 4.

Tomografía computada de tórax post resección quirúrgica. Alteraciones postquirúrgicas en relación con lobectomía, sin elementos sugerentes de complicaciones.



Se solicita ecografía morfo-estructural y rutinas del segundo trimestre normales.

Se discute paciente en ateneo multidisciplinario donde se plantea tratamiento poli-

quimioterápico adyuvante dado los factores de mal pronóstico: tipo histológico, tamaño tumoral, alto recuento mitótico (> 10 mitosis/50 campo de gran aumento). Se opta por plan de poliquimioterapia con adriamicina 33 mg e ifosfomida 3340 mg, realizándose el primer ciclo cursando 26 semanas de edad gestacional con regular tolerancia dado presencia de intolerancia digestiva alta, sin elementos de alarma obstétrica y con buena evolución es dada de alta.

Posteriormente la paciente consulta por contracciones uterinas dolorosas cursando embarazo de 28 semanas y con diagnóstico de amenaza de parto de pretérmino se decide reingreso y realización de maduración pulmonar fetal completa. De la valoración se destacan lesiones a nivel genital compatibles con herpes genital activo considerado como primoinfección que recibe tratamiento con aciclovir. De la paraclínica se destaca ecografía que informa embarazo de 28 semanas, oligoamnios severo y diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino, con Doppler feto-útero-placentario con buen estado hemodinámico fetal. Se plantea como etiología de la restricción de crecimiento la poliquimioterapia por lo que se decide suspensión de la misma y reinstalación inmediata luego de finalizado el embarazo. Se realiza seguimiento posterior bisemanal con doppler feto-útero-placentario con buen estado hemodinámico fetal permaneciendo la paciente ingresada dado el alto riesgo social. Cursando embarazo de 33 semanas presenta episodio de genitorragia, constatando una paciente sin elementos de hipoperfusión periférica, normotensa y con escasa metrorragia, con tono uterino que impresiona aumentado y bradicardia fetal de 80 cpm. Con planteo de un desprendimiento prematuro de placenta normoinserta se decide in-

terrupción del embarazo de emergencia mediante operación cesárea, sin complicaciones. Se obtiene recién nacido de sexo femenino, con peso de 1400 g, Apgar 8/9 que pasa a unidad de neonatología con buena evolución. Puerperio sin complicaciones, posteriormente se reinicia plan de poliquimioterapia adyuvante que se realiza por 3 ciclos. La paciente continua con controles con equipo de oncología en el interior del país.

En suma: paciente de 21 años, con antecedentes personales de patología psiquiátrica sin control ni seguimiento desde la infancia, cursando embarazo de 33 semanas, mal tolerado por diagnóstico de sarcoma sinovial monofásico primitivo de pulmón en el primer trimestre que recibió tratamiento quirúrgico y poliquimioterapia adyuvante, mal tolerado en el tercer trimestre por amenaza de parto de pretérmino, primoinfección por virus herpes simple, restricción del crecimiento uterino y desprendimiento de prematuro de placenta normoinserta que requirió cesárea de emergencia con buena evolución materno-neonatal.

DISCUSIÓN

El sarcoma sinovial monofásico pulmonar primario, el cual presenta la paciente del caso clínico, es un tumor de células fusiformes mesenquimal con áreas de displasia variables de diferenciación epitelial que incluye formaciones glandulares identificándose una traslocación cromosómica específica t(X:18) (p11;q11).¹⁶ Los mismos son extremadamente raros constituyendo el 0,1% de las neoplasias de pulmón con menos de 50 casos reportados en la literatura internacional.^{11,16,17} Este tumor es una neoplasia de tejidos blandos que aparece como el resultado de la proliferación desordenada de célu-

las fusiformes atípicas con núcleo oval, actividad mitótica variable y consistencia inicial sólida.¹⁶

Los sarcomas sinoviales monofásicos torácicos típicamente se manifiestan como masas en la pared costal, aunque también pueden emerger del pulmón y la pleura como en el caso de la paciente. Generalmente se presentan en la edad adulta, siendo la edad media al diagnóstico 38 años, la presentación en pacientes jóvenes como este caso es atípico, y más atípico aun en pacientes embarazadas, siendo pocos los casos reportados en la literatura.¹⁸

La presentación clínica más frecuente está dada por tos y hemoptisis. Puede haber dolor torácico, derrame pleural, disnea, fiebre y elementos de repercusión general. La mayoría presenta síntomas inespecíficos, pero el 25% de los casos son asintomáticos y la lesión se descubre como un hallazgo incidental en una radiografía convencional del tórax, como sucedió en este caso clínico. Su localización endobronquial es rara y suele ocurrir en los casos más avanzados. En las formas primarias es característica la aparición de lesiones únicas, de crecimiento lento, sin preferencia especial por ninguna localización pulmonar. Ante la sospecha diagnóstica es mandatorio descartar un origen metastásico por su similitud histológica a los primarios extra-pulmonares, o la posibilidad de otro tipo de sarcomas como el leiomioma o el mesotelioma sarcomatoide.¹⁶

En cuanto a su diseminación y recurrencia la misma es principalmente locorreional involucrando pared torácica, pericardio, diafragma y tejido blando paraespinal. La extensión directa a la cavidad abdominal es rara. La metástasis a ganglios linfáticos mediastinales es extremadamente infrecuente, mientras que las metástasis a distancia se

observan en hígado, hueso y cerebro, ocurriendo en casi un cuarto de los pacientes.^{17,19}

El tratamiento de los sarcomas sinoviales monofásicos torácicos requiere un abordaje integral: cirugía-radioterapia y protocolos quimioterápicos, destacando que en pacientes embarazadas la radioterapia debe ser considerada una vez finalizado el embarazo dado el alto riesgo de complicaciones fetales. El papel de la quimioterapia adyuvante aún no está claro, pero es posible afirmar que la resección quirúrgica con o sin la radioterapia adyuvante y/o quimioterapia son los pilares actuales de tratamiento porque pueden reducir o retrasar la aparición de metástasis a distancia.²⁰⁻²²

Respecto a la quimioterapia, durante el embarazo estudios multicéntricos no han demostrado un aumento de la mortalidad ni de la incidencia de efectos secundarios en las mujeres embarazadas que la reciben.²³ En cuanto a los efectos adversos a nivel fetal, la quimioterapia durante el primer trimestre aumenta el riesgo de aborto espontáneo y de malformaciones. El efecto teratógeno dependerá de la droga, la dosis, tiempo de administración y el efecto acumulativo de la misma, reconociendo que la edad gestacional más vulnerable es antes de las 8 semanas de gestación, donde se produce la organogénesis. Sin embargo, los ojos, orejas, paladar, genitales, sistema hematopoyético y el sistema nervioso central quedan vulnerables a la quimioterapia más allá de este periodo.²⁴ La administración de quimioterapia durante el segundo y tercer trimestre no ha sido asociada a mayor incidencia de malformaciones congénitas, pero aumenta el riesgo de restricción de crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y óbito.²⁵ Una revisión de 376 casos de fetos expuestos a quimioterapia intrauterina después de la orga-

nogénesis demostró un 5% de óbito y 1% de muerte neonatal. La depresión de la medula ósea tanto materna como fetal puede causar anemia lo que contribuye a las alteraciones del crecimiento fetal. A su vez el aumento de la intolerancia digestiva y la anorexia causada por la quimioterapia pueden generar deficiencias maternas nutricionales que contribuyan a las alteraciones de crecimiento fetal.²⁶

Por otro lado, los factores considerados de mejor pronóstico para los pacientes con sarcoma sinovial primario de pulmón son la presencia de un tamaño menor de 5 cm, su localización periférica, una histología con predominio epitelial, la afección de pacientes más jóvenes y una histología con una actividad mitótica o necrosis tumoral limitada. El pronóstico de los pacientes, se relaciona con la posibilidad de extirparlo por completo, el tamaño del tumor, y la invasión local, destacando que el embarazo no afecta la evolución de la enfermedad.^{12,19,20,27}

Por último, la supervivencia global a los cinco años es de aproximadamente el 40%-57%, y del 30% a los 10 años, con una evolución que se caracteriza por su lentitud y un elevado riesgo de recidiva local, que llega hasta el 60% de los casos en algunas de las series, después de su resección.^{14,17}

CONCLUSIONES

El cáncer durante el embarazo plantea un problema diagnóstico y terapéutico, y más aún en el caso de neoplasias malignas poco frecuentes como lo es el sarcoma sinovial monofásico primario de pulmón. Destacando que no contamos con lineamientos terapéuticos pautados y los mismos se basan principalmente en reportes de casos. La gestación no tiene ningún efecto sobre el com-

portamiento clínico de este tipo de tumor y no está indicada la terminación del embarazo, pero si es necesario y recomendable iniciar el tratamiento durante el mismo no esperando la finalización dado que esto podría repercutir en el pronóstico materno. El manejo terapéutico debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinario.

Bibliografía

1. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist*. 2002. 7: 279-87.
2. Amant F, et al. Gynecologic cancer in pregnancy. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2014. 24(3):394-403.
3. Acosta J, et al. Cáncer y embarazo: Experiencia de seis años en un centro de referencia de cáncer en un país latinoamericano (2007-2013). *Rev Colomb Cancerol*. 2016. 20(3):117-123.
4. Morice P, Uzan C, Uzan S. Cancer in pregnancy: a challenging conflict of interest. *The Lancet*. 2012. 379:495-6.
5. Amant F, Han SN, Gziri MM, Dekrem J, Van Calsteren K. Chemotherapy during pregnancy. *Curr Opin Oncol*. 2012. 24:580-6.
6. Halaska MJ, et al. Treatment of gynecological cancers diagnosed during pregnancy. *Future Oncol*. 2016. 12(19):2265-75.
7. Cordeiro CN, et al. Gynecologic Malignancies in Pregnancy: balancing fetal risks with oncologic safety. *Obstet Gynecol Surv*. 2017. 72(3):184-93.
8. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM. Cancer during pregnancy: an analysis of. *J Clin Oncol*. 2010. 28:683-9. 10.
9. Orlandi E, Zonca G, Pinoll E, et al. Postoperative radiotherapy for synovial sarcoma of the head and neck during pregnancy: clinical and technical management and fetal dose estimates. *Tumori*. 2007. 93: 45-52.
10. Sanchez J, Galindo J, et al. Sarcoma sinovial monofásico y embarazo: Presentación de un caso clínico y revisión de bibliografía. *Rev Hosp Jua Mex*. 2009. 76(3):164-167
11. Estors M, Rinaldi P, Gaspar C, Sánchez F, Esturi R, Galbis JM. Neumotórax de repetición como presentación de sarcoma sinovial pleuropulmonar. *Revista de Patología Respiratoria*. 2012. 15(2):61-63.

12. Etienne-Mastronianni B, Falchero L, et al. Primary sarcoma of the lung: a clinic-pathologic study of 12 cases. *Lung Cancer*. 2002. 38:283-9.
13. Hosono T, Hironaka M, et al. Primary pulmonary synovial sarcoma confirmed by molecular detection of SYT-SSX1 fusion gene trascripcion: A case report and review of the literature. *J Clin Oncol*. 2005. 35:274-9.
14. Pinna, Miguel Angel Cuervo. Sarcoma sinovial monofásico pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2014. 50(5):205-208.
15. Sekeres M, Vasconcelles MJ, McMenamin M, et al. Two patients with sarcoma. Case 1. Synovial cell sarcoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2000. 18:2341-2.
16. Pontillo H, Urbistazu J, Gadea C, González R, Mosquera J, Briceño A. Sarcoma sinovial monofásico primario de pulmón. Reporte de un caso y Revisión de la literatura. *Rev Venez Oncol*. 2008. 20(3):149-155.
17. Mirzoyan M, Muslimani A, Setrakian S, Swwedeh M, Hamed A. Primary pleuropulmonary synovial sarcoma. *Clinic Lung Cancer*. 2008. 9:257-261.
18. Gladish GW, Sabloff BM, Munden RF, et al. Primary thoracic sarcoma. *Radiographics*. 2002. 22:621-37.
19. García de Marcos JA, Dean Ferrer A, Alamillos Granados F, Ruiz Masera JJ, Barrios Sánchez G, Vidal Jiménez A. Sarcoma sinovial, monofásico fusocelular, cervical. *Rev Esp Cirug Oral Maxilofac*. 2005. 27(6):381-387.
20. Hummel P, Yang GCH, Kumar A, Cohen JC, Winkler B, Melamed J, et al. PNET-like features of synovial sarcoma of the lung. *Diagn Cytopathol*. 2001. 24:283-288.
21. Glehen A, Allias F, Patricot LM. Primary pulmonary sarcoma. A new case confirmed by cytogenetic study. *Ann Pathol*. 2000. 20:620-622.
22. Skarin A. Synovial cell sarcoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2000. 18:2341-2342.
23. Mhallem, M et al. Effects of chemotherapy during pregnancy on the maternal and fetal heart. John Wiley & Sons Ltd. 2012. 32: 614-619.
24. Koern G, et al. Cancer Chemotherapy and Pregnancy. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. *Obstet Gynaecol Can*. 2013. 35:263-278.
25. Abdalla N, et al. Does Chemotherapy for Gynecological Malignancies during Pregnancy Causes Fetal Growth Restriction? . *Biomed Res Int*. 2017.
26. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncology*. 2004. 5(5): 283-291.
27. Haro El, Baldo P, Rubio G, Quetglas S, Viñas G, Bernadó T. Sarcoma sinovial pulmonar primario. Presentación y diagnóstico de dos casos. *Arch Bronconeumol*. 2003. 39(3): 136-38.



Líder mundial
en anticoncepción

Anticoncepción *para cada mujer*



POR MAYOR INFORMACIÓN DIRIGIRSE AL DEPARTAMENTO MÉDICO DE BAYER (0800 2104) O AL PROSPECTO DEL PRODUCTO.