

О.В. Пономарева
 Н.П. Огородникова
 А.В. Капинос
 В.М. Пивнюк
 И.В. Вовченко
 Т.В. Дехтярь
 Д.С. Осинский
 Т.А. Горбатюк
 Л.М. Захарцева
 М.М. Носко
 Ю.А. Тимовская
 Н.Л. Войтко
 А.Н. Ключов

Институт экспериментальной
 патологии, онкологии
 и радиобиологии
 им. Р.Е. Кавецкого
 НАН Украины

Киевский городской клинический
 онкологический Центр, КУ
 «Киевская областная больница
 №2», Киев, Украина

Ключевые слова: лимфома
 Ходжкина, беременность,
 безрецидивный период, роды,
 постнатальное развитие детей.

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА: ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ У БЕРЕМЕННЫХ

Резюме. Представлены данные наблюдения за 17 пациентками, получавшими лечение по поводу лимфомы Ходжкина (ЛХ), у которых на разных этапах течения заболевания наступила беременность с последующим родоразрешением. ЛХ, развивающаяся во время беременности или непосредственно после родов, имеет те же клинические параметры течения, что и у небеременных женщин. Во II и III триместр беременности вопрос о проведении противоопухолевого лечения решается индивидуально, и в тех случаях, когда отсрочить его начало до родоразрешения не представляется возможным, терапевтическая стратегия не должна отличаться от традиционной для небеременных женщин. В нашем наблюдении в 11 случаях ЛХ была диагностирована во II–III триместр, лечение с учетом всех международных рекомендаций проводили после родоразрешения. В 6 случаях беременность развилась после первичного лечения ЛХ на этапе стойкой ремиссии. Негативные последствия для плода в проанализированных нами 17 случаях не отмечены, а по данным литературы встречаются редко, за исключением тех клинических ситуаций, когда химиотерапевтическое лечение осуществляется в течение I триместра беременности или применяется лучевая терапия. В настоящее время все пациентки живы (срок наблюдения от 1 до 10 лет); 15 из них — без признаков рецидива, 2 — в периоде ремиссии после противорецидивного лечения. Все дети (8 мальчиков и 9 девочек) практически здоровы, развиваются без отклонений.

Возможность и оптимальные сроки наступления беременности и родов у пациенток, получавших в анамнезе лечение по поводу лимфомы, являются проблемой, отношение к которой меняется на протяжении последних десятилетий. Долгое время считалось, что течение лимфомы Ходжкина (ЛХ) усугубляется беременностью, а сама болезнь негативно влияет на ход беременности и родов, но недавние исследования показали, что это не совсем так. Как правило, беременные женщины с ЛХ имеют типичные проявления заболевания. Лечение этих пациенток должно быть индивидуальным, в мировой практике оно планируется междисциплинарной командой, состоящей из гематолога или химиотерапевта, лучевого терапевта, акушера-гинеколога, неонатолога, педиатра и психолога. Выбор диагностических и лечебных процедур зависит от их информативности, эффективности и отсутствия или минимизации токсичности для плода. Лечение включает в себя химиотерапию (ХТ) либо химиолучевую терапию (ХЛТ). Возможность использования обеих терапевтических опций зависит от срока беременности. Основные токсические риски для плода приходятся на I триместр беременности, поэтому лечения в этот период следует избегать; оно должно быть отложено до II триместра. Если лечение не может быть отложено до конца I триместра беременности и требует ранней ХТ, пациентке должен быть предложен терапевтический аборт. Большинство из этих женщин потенциально могут быть

излечены, останутся фертильными, у них возможно наступление повторных беременностей.

Лимфомы по частоте занимают 4-е место среди наиболее частых злокачественных опухолей, диагностируемых у беременных женщин, после рака молочной железы, шейки матки и яичников [1]. Число женщин с одновременным течением ЛХ и беременности составляет, по разным оценкам, от 1/1000 до 1/6000 случаев [1, 2]. Большинство сообщений в литературе свидетельствуют, что характеристика и прогноз ЛХ у беременных существенно не отличаются от таких небеременных [3–13]. Только 3 исследования отмечают несколько большую долю случаев поздних стадий заболевания среди беременных женщин или большую, чем ожидалось, частоту ЛХ в течение первых 6 мес послеродового периода. Предполагается, что этот факт можно объяснить задержкой в установлении диагноза, так как симптомы болезни имитируют дискомфорт во время беременности [9, 12, 14].

Единого мнения о влиянии ЛХ на течение беременности, роды, частоту спонтанных аборт, преждевременных родов и исход для плода не существует. Имеется сообщение о 22 больных, наблюдавшихся с 1958 по 1984 гг., у 12 из них диагноз был установлен до наступления беременности; 16 получали ЛТ; 1 (в I триместр беременности) — ХТ; остальные — комбинированную ХЛТ. Различий в стадии на момент постановки диагноза, исходе для матери или исходе беременности в сравнении с аналогичной группой небеременных па-

циенток выявлено не было [15]. По данным публикаций, в период с 1983 по 1995 гг. выявлено 24 пациентки с ЛХ, которые получали ХТ во время беременности [16]. У 3 из них беременность завершилась терапевтическим абортom, все они получили ХТ (МОРР, МОР, АВВД или сочетанную ХЛТ) в I триместр беременности, и во всех 3 случаях у плода было выявлено несколько аномалий. У двух женщин произошли спонтанные аборты после ХТ (МОРР, винбластин и прокарбазин), начавшиеся с I триместра беременности. Один плод имел несколько аномалий, 3 детей были рождены с аномалиями и умерли, 2 матери этих детей получали ХТ в течение I триместра, а 3-я получала винбластин, винкристин и прокарбазин, начиная с 25 нед беременности. 15 детей родились здоровыми и оставались таковыми в течение в среднем 9 (от 0 до 17) лет после рождения; 5 матерей этих детей получали ХТ в течение I триместра. Описаны 26 пациенток, получавших АВВД, АВД, ЕВВД или МОРР (из них 10 — в течение I триместра), у которых родились 26 нормальных детей [17]. В этой же публикации проанализированы данные о 84 детях, матери которых получали ХТ во время беременности. Рост, развитие, успеваемость и поведение этих детей были нормальными. В кровяной, почечной, печеночной и сердечной функциях нарушения не наблюдались, результаты цитогенетических исследований были нормальными. При среднем сроке последующего наблюдения 18 лет (от 6 до 29 лет) не сообщалось о развитии у этих детей рака или гематологических злокачественных новообразований. У 12 из них родились нормальные дети, без врожденных аномалий, но в дальнейшем их родители отказались от клинических и лабораторных исследований [17]. Также описаны данные о ходе беременности, родов и последующем развитии 20 детей, рожденных от родителей с лимфомами [32]. 13 женщин с ЛХ родили 16 детей, у 3 мужчин было 3 дочери. Родители были пролечены только ЛТ в 1 случае, только ХТ — в 2, ХТ (СОРР/АВВД) с последующей ЛТ — в 13. Параметры младенцев во время родов и последующее физическое и умственное развитие были нормальными. Только 1 девочка (с последующим наблюдением до 10,5 года) родилась с пороками развития конечностей, генетически не связанными с предыдущим лечением матери, чей 2-й ребенок был нормальным.

Стадирование лимфомы основано на анамнезе и физикальном обследовании, результатах гематологических и биохимических анализов, результатах тестирования костного мозга, при необходимости — исследования спинномозговой жидкости и данных радиологического обследования. У беременных женщин обследования с помощью ионизирующего излучения следует избегать, за исключением рентгенологического исследования грудной клетки, что имеет незначительное воздействие на плод. Таким образом, компьютерная томография (КТ), лимфангиография (в настоящее время для процесса стадирования широко не используется), радиоизотопное исследование и позитронно-эмиссионная томография бере-

менным пациенткам противопоказаны. Вместо КТ может быть проведена магнитно-резонансная томография (МРТ), которая сопоставима по информативности для выявления лимфаденопатии, но менее информативна для выявления патологических лимфатических узлов (ЛУ) средостения [18]. Многие МРТ-исследования грудной клетки, брюшной полости и таза были проведены без заметных отрицательных последствий для плода [19]. Тем не менее в I триместр беременности рекомендуется использовать МРТ с осторожностью. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и эхокардиография могут быть использованы без какой-либо токсичности. Таким образом, во время беременности можно проводить высокоинформативное обследование, которое позволяет корректно стадировать заболевание, что определяет правильное лечение и прогноз.

Физиологические изменения, происходящие во время беременности, могут потенциально изменить эффективность и увеличить токсичность противоопухолевых агентов путем изменения их метаболизма или клиренса: увеличения объема плазмы в результате разведения; связывание препаратов изменяется из-за уменьшения концентрации сывороточного альбумина, а также за счет увеличения функциональной нагрузки на печень и почечной экскреции [20–22]. Возможность преодоления противоопухолевыми препаратами трансплацентарного барьера обусловлена их физико-химическими характеристиками: пассивная диффузия возрастает с уменьшением молекулярной массы, увеличением растворимости и снижением протеинсвязывающей мощности. Большинство противоопухолевых препаратов имеют высокую способность к плацентарной диффузии [20, 23]. Потенциальное воздействие ХТ на плод зависит от нескольких факторов: времени экспозиции, типа препарата и дозовых режимов. В течение первых 2 нед после зачатия ХТ может привести к спонтанным абортom; в период органогенеза (со 2-й по 8-ю нед) проведение ХТ сопряжено с высоким риском индукции врожденных пороков развития, а после начала 3-го мес ХТ может привести к задержке роста и низкой массе тела ребенка при рождении. Точная степень риска возникновения аномалий развития плода после контакта беременных женщин с ХТ-агентами неизвестна. Во многих сообщениях описываются случаи как нормального, так и аномального развития плода, даже если ХТ проводили в течение I триместра беременности. Признано, что во время I триместра следует избегать применения антиметаболитов и алкилирующих агентов из-за токсичности для плода [22, 24]. Следует принять во внимание, что в литературе не встречаются сообщения о неблагоприятных исходах из-за плода в результате использования блеомицина, доксорубицина, даунорубицина, винбластина, винкристина. Риски, связанные с ХТ, увеличиваются при использовании комбинации с антиметаболитами (Ага-С) и алкилирующими агентами (циклофосфамид), которые быстро проникают через плаценту в высокой концентрации, в то время

как антрациклины проникают через плаценту не полностью. Риски также зависят от времени введения: у больных с солидными опухолями введение цитостатиков в I триместр в значительной степени сопряжено с большим количеством осложнений; кардиотоксичность и депрессия костного мозга связаны с более поздним применением, то есть во II триместр беременности и предродовой период. Наконец, риски зависят от дозы лечения: токсичность увеличивается в 30 раз, когда курсовая доза доксорубицина превышает 70 мг/м²; рекомендуют применение препарата в стандартной дозировке болюсно или короткими инфузиями во II триместр беременности, чтобы предотвратить пороки развития, и прекращение за 2 нед до родов с целью профилактики неонатальной инфекции или нейтропении.

Влияние ионизирующего излучения на развитие плода оценивается по экстраполяции экспериментальных данных, полученных при облучении животных, и, главным образом, по материалам наблюдения за жертвами атомной бомбардировки в Японии и случаями непреднамеренного медицинского облучения. Риски включают пренатальную и неонатальную смертность, врожденные пороки развития, тяжелую умственную отсталость, а также временное или постоянное отставание в росте. Риск радиационно-индуцированных наследственных заболеваний, как сообщается, составит около 1% на 1 Гр. Большинство авторов считают, что с соответствующим экранированием брюшной полости доза для плода в большинстве случаев может быть снижена на 50% или более, и что ЛТ мантиевидными полями может быть благополучно проведена беременной пациентке после I триместра [25–29].

Ряд авторов, основываясь на результатах наблюдений за собственными пациентами и обзор литературы, опубликовали рекомендации по лечению, которые изменились с 70-х годов XX ст. к настоящему времени из-за накопления большего опыта и эволюции в лечении. Действительно, вначале ЛТ была важной частью лечения, в первую очередь для локализованных стадий заболевания, а стандартом ХТ был режим МОРР, известный своей эмбриональной токсичностью. В настоящее время для большинства ранних стадий ЛХ рекомендуется ХТ, которая позволяет задержать начало ЛТ до II триместра беременности, родов или периода после родов. Режим АВВД менее токсичен для плода после I триместра и является одним из стандартных методов лечения при ЛХ. Руководящие принципы терапии, предложенные в публикациях [30, 31], достаточно близки.

В I триместр беременности, если задержка в лечении является неприемлемой, может быть предложен аборт. В случаях массивного поражения, наличия В-симптомов, вовлечения висцеральных органов, поддиафрагмального распространения болезни или быстрого прогрессирования заболевания должно быть предложено лечение, но выбор препаратов остается весьма затруднительным. Если продолжение есте-

ственного течения беременности избрано потому, что пациентка отказалась от аборта, несмотря на настоятельную необходимость лечения, в режиме монотерапии может использоваться винбластин до II триместра или прогрессирования; возможно также применение режима АВВД без дакарбазина. После I триместра или во 2-ю половину беременности в случае локализованного поражения или стабилизации заболевания начало лечения должно задерживаться как можно дольше. Если это невозможно, рекомендуют режим АВВД без дакарбазина или СНОР-подобные схемы [30]. Другие авторы [31] предлагают проводить стандартные курсы АВВД. ЛТ должна быть отложена до конца беременности, но не более чем на 9 нед после последней ХТ. Для некоторых пациенток может быть приемлемым вариантом проведение ЛТ мантиевидными (или мини-мантиевидными) полями, если клинически диагностировано прогрессирование на фоне ХТ или в тех случаях, когда проведение ХТ почему-либо не представляется возможным. В тех случаях, когда установлена IA стадия ЛХ с локальным поражением группы ЛУ выше диафрагмы, на фоне беременности возможна ЛТ на вовлеченную зону. Женщинам с рефрактерной формой ЛХ или рецидивом заболевания, при котором режим АВВД и/или ЛТ не показаны, лечение можно проводить с использованием более активных режимов (МОРР и МОРР-подобных схем); их негативное влияние на плод ограничено, если терапия назначается после I триместра беременности.

Целью настоящего исследования является анализ исходов беременностей, родов и течения основного заболевания у пациенток с первичной ЛХ, а также дальнейшего развития рожденных ими детей.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на материале наблюдения за 17 пациентками, которые получали лечение по поводу ЛХ в период с 1999 по 2011 гг. в Киевском городском клиническом онкологическом центре. Возраст пациенток — от 18 до 33 лет; средний возраст составил 26,09 года. В 11 случаях диагноз ЛХ был установлен во время беременности или в течение 3 мес после родов; в 6 случаях беременность развилась в разные сроки после завершения первичного лечения по поводу ЛХ на этапе ремиссии. У всех пациенток беременность завершилась родоразрешением. Во всех проанализированных случаях беременность была первой.

Как отмечено выше, на протяжении последних 10-летних рутинной рекомендацией для женщин с ранними сроками беременности (I триместр), которым был установлен диагноз ЛХ, был медицинский аборт, после которого проводили ХТ или ХЛТ в соответствии со стадией заболевания. Результаты наблюдения за такими случаями в настоящее исследование не вошли.

У 7 пациенток ЛХ была выявлена на поздних сроках беременности (у 2 — во II триместр, у 5 — в III триместр беременности). У 1 больной, которой диагноз ЛХ был установлен в III триместр, беременность насту-

пила в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Четверым больным диагноз ЛХ установлен в течение первых 3 мес после родов. Диагноз во всех случаях был подтвержден гистологически по материалу биопсии периферических ЛУ. У части пациенток была произведена иммуногистохимическая обработка материала. Распределение по гистологическим типам ЛХ следующее: во всех случаях диагностирована классическая ЛХ, из них смешанно-клеточный вариант — в 6, вариант нодулярного склероза — в 4, вариант с истощением лимфоидной ткани — в 1 случае.

С целью стадирования все больные были обследованы. Во время беременности оценка состояния периферических ЛУ проводилась в процессе физикального обследования и подтверждалась данными УЗИ; забрюшинных ЛУ — с помощью УЗИ во всех случаях, 1 из которых потребовал подтверждения МРТ. Состояние внутригрудных ЛУ оценивалось с помощью рентгенографии органов грудной полости в 2 проекциях с обязательным экранированием брюшной полости. В 2 случаях произведена КТ органов грудной полости без внутривенного контрастирования. В 5 случаях проведено гистологическое обследование состояния костного мозга, полученного методом трепанобиопсии подвздошной кости; поражения костного мозга ни в одном случае не выявлено. Проводили рутинное исследование — общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, а также тестирование на наличие инфицирования возбудителями сифилиса, вирусами гепатитов В и С, ВИЧ и др. Повторное УЗИ органов брюшной полости и забрюшинных ЛУ производили ежемесячно, рентгенографию органов грудной полости — по показаниям, при клиническом подозрении на прогрессирование заболевания. Распределение пациенток по стадиям заболевания представлено в таблице.

Таблица
Распределение по стадиям заболевания пациенток с ЛХ, которым диагноз был установлен во время беременности и в первые 3 мес после родов

Триместр беременности	Стадия ЛХ							
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
II	-	-	1	1	-	-	-	-
III	1	-	-	2	-	-	1 (ЭКО)	-
3 мес после родов	-	-	1	2	1	-	-	-

В подгруппе пациенток, которым диагноз ЛХ был установлен во время беременности, 3 женщины родили в срок самостоятельно; 2 произведено кесарево сечение на 40-й и 39-й нед беременности по гинекологическим показаниям; у 1 пациентки на 36-й нед беременности наступили преждевременные роды. 1 пациентке, которой диагноз ЛХ (стадия IIB) был установлен во II триместр беременности, в связи с прогрессированием опухолевого заболевания и нарастанием интенсивности В-симптомов на 30-й нед беременности по жизненным показаниям произведено кесарево сечение. Во всех случаях лактация была искусственно прекращена до начала противоопухолевого лечения.

Лечение во время беременности не проводили ни в одном случае. После родоразрешения в сроки от 3 до 9 нед было начато противоопухолевое лечение. 4 па-

циентки получили полихимиотерапию (ПХТ) по схеме ABVD, 2 — по схеме BEACOPP, 1 — по схеме COPP; все с последующей ЛТ по радикальной программе: выше диафрагмы (3) или на вовлеченные зоны (4).

4 пациентки, диагноз ЛХ которым был установлен в течение первых месяцев после родов, были обследованы и получили лечение в соответствии с национальными стандартами. Программа обследования включала в себя эксцизионную биопсию периферического ЛУ с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием материала, КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, в 2 случаях — трепанобиопсию костного мозга, а также рутинное исследование крови (общий и биохимический анализы), анализ мочи. Лечебная программа включала ПХТ (ABVD — в 3 случаях, BEACOPP — в 1 случае) с последующей ЛТ по радикальной программе выше диафрагмы (1) или на вовлеченные зоны (3). В этой подгруппе также была искусственно прекращена лактация до начала противоопухолевой терапии.

После завершения программы лечения все женщины систематически наблюдались у онколога и проходили плановое обследование. Сроки наблюдения за пациентками этой подгруппы и их детьми составляют от 2 до 10 лет.

У 6 женщин, в анамнезе получавших первичное лечение по поводу ЛХ, в сроки от 4 до 6 лет после его завершения в состоянии стойкой ремиссии развилась естественная беременность. В 5 случаях она завершилась срочными нормальными родами, в 1 случае было произведено кесарево сечение. У 2 матерей нормальная лактация сохранялась до 6 мес, у 4 отмечалась гипогалактия и раннее самопроизвольное прекращение лактации.

При первичном обследовании двум пациенткам этой подгруппы было диагностировано IIA стадию ЛХ, четверем — IIB стадию. Морфологические варианты ЛХ: 1 случай — вариант лимфоидного преобладания, 2 случая — смешанноклеточный вариант, 3 случая — вариант нодулярного склероза (у всех больных — классическая ЛХ). Все пациентки получили радикальное лечение: ПХТ по схеме MOPP (1) или ABVD (5) с последующей ЛТ по радикальной программе выше диафрагмы (1) или на вовлеченные зоны (5). Сроки наблюдения за пациентками этой подгруппы и их детьми составили от 1 года до 7 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В подгруппе из 7 больных, диагноз ЛХ которым был установлен во II или III триместр беременности, в настоящее время все матери живы, 6 из них без признаков рецидива. У 1 пациентки с первично диагностированной IVA стадией заболевания через 3 года после завершения лечения развился рецидив, по поводу которого пациентка получала salvage-режим ПХТ.

Все 4 пациентки, которым диагноз ЛХ был установлен в течение 3 мес после родов, в настоящее время живы без признаков рецидива. У одной из пациен-

ток (ЛХ ПВ, вариант нодулярного склероза, получила 6 курсов АВВД с последующей ЛТ на вовлеченные зоны) после 5-летнего безрецидивного периода развилась 2-я естественная беременность и в срок родилась здоровая доношенная девочка с нормальным весом.

Все дети, рожденные у матерей этой подгруппы (6 мальчиков и 5 девочек), при рождении были практически здоровы и имели вес, соответствующий сроку беременности. Аномалии развития не зарегистрированы, психическое и физическое развитие соответствует возрасту. В настоящее время все дети практически здоровы и социально адаптированы.

Все матери, родившие детей в состоянии ремиссии в различные сроки после завершения первичного лечения, в настоящее время живы. У одной из них (ЛХ ПА стадия, вариант нодулярного склероза, 4 курса ПХТ по схеме МОРР + ЛТ по радикальной программе выше диафрагмы с последующим 6-летним безрецидивным периодом) через 8 мес после родов развился локальный рецидив в области подчелюстных ЛУ слева. С учетом первичного лечения, продолжительности ремиссии и локального характера рецидива проведено 4 курса ПХТ по схеме АВВД и ЛУ на вовлеченную зону. Пациентка жива, безрецидивный период после противорецидивного лечения составил 6 лет.

Все дети, рожденные у матерей этой подгруппы (2 мальчика и 4 девочки), при рождении были здоровы, имели нормальный вес; аномалии развития не зарегистрированы. Все дети практически здоровы, физическое и психическое развитие соответствует возрасту.

ВЫВОДЫ

1. ЛХ, развивающаяся во время беременности или непосредственно после родов, не является редким заболеванием у молодых женщин. Клинические параметры течения ЛХ в этой субпопуляции обычно имеют те же характеристики, что и у небеременных женщин.

2. Пациенткам с ЛХ, которые нуждаются в срочном терапевтическом вмешательстве в течение первых недель беременности, должны быть предложены терапевтические аборт, однако вопрос о возможном продолжении развития беременности может быть обсужден по желанию пациентки с учетом соотношения «риск-польза».

3. Во II и III триместр беременности вопрос о проведении противоопухолевого лечения решается индивидуально; в тех случаях, когда отсрочить его начало до родоразрешения не представляется возможным, терапевтическая стратегия не должна отличаться от традиционной для небеременных женщин.

4. Пациенткам, у которых ЛХ развилась на фоне беременности или после родов, должно проводиться полноценное эффективное лечение с учетом всех международных рекомендаций.

5. Негативные последствия для плода в проанализированных нами случаях не отмечены, а по данным литературы встречаются редко, за исключением тех клинических ситуаций, когда ХТ осуществляется в течение I триместра беременности или применяется ЛТ

6. Учитывая мировой опыт, целесообразно создание междисциплинарной команды врачей при решении вопроса об индивидуальной тактике лечения пациенток с одновременным течением ЛХ и беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Haas JF. Pregnancy in association with a newly diagnosed cancer: a population-based epidemiologic assessment. *Int J Cancer* 1984; **34**: 229–35.
2. Pohlman B, Lyons SA, Macklis RM. Lymphoma in pregnancy. In: Trimble EL, Trimble CL, eds., *Cancer Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 202–38.
3. Barry RM, Diamond HD, Craver LF. Influence of pregnancy on the course of Hodgkin's disease. *Am J Obstet Gynecol* 1962; **84**: 445–54.
4. Lishner M, Zemlickis D, Sutcliffe SB, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and pregnancy. *Leuk Lymphoma* 1994; **14**: 411–3.
5. Gelb AB, Vanderijn M, Warnke RA, et al. Pregnancy-associated lymphomas. A clinicopathologic study. *Cancer* 1996; **78**: 304–10.
6. Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Garcia EL, et al. Late lethal events in patients with diffuse large B cell lymphoma: a review of 714 patients treated in a single centre. *Leuk Lymph* 2001; **42**: 631–7.
7. Hennessy JP, Rottino A. Hodgkin's disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1963; **87**: 851–3.
8. Jacobs C, Donaldson SS, Rosenberg SA, et al. Management of the pregnant patient with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1981; **95**: 669–75.
9. Gobbi PG, Attardo-Parrinello A, Danesino M, et al. Hodgkin's disease and pregnancy. *Haematologica* 1984; **69**: 336–41.
10. Tawil E, Mercier JP and Dandavino A. Hodgkin's disease complicating pregnancy. *J Can Assoc Radiol* 1985; **36**: 133–7.
11. Nisce LZ, Tome MA, He S, et al. Management of coexisting Hodgkin's disease and pregnancy. *Am J Clin Oncol* 1986; **9**: 146–51.
12. Lambe M, Ekbohm A. Cancers coinciding with childbearing: delayed diagnosis during pregnancy? *BMJ* 1995; **311**: 1607–8.
13. Anselmo AP, Cavalieri E, Enrici RM, et al. Hodgkin's disease during pregnancy: diagnostic and therapeutic management. *Fetal Diagn Ther* 1999; **14**: 102–5.
14. Jouet JP, Buchet-Bouverne B, Fenaux P, et al. Influence de la grossesse sur le développement de la maladie de Hodgkin. *Presse Med* 1988; **17**: 423–7.
15. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, et al. Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer* 1992; **65**: 114–7.
16. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; **74**: 207–20.
17. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; **2**: 173–7.
18. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol* 2000; **27**: 623–32.
19. Levine D, Barnes PD, Edelman RR. Obstetric MR imaging. *Radiology* 1999; **211**: 609–17.
20. Redmond GP. Physiological changes during pregnancy and their implications for pharmacological treatment. *Clin Invest Med* 1985; **8**: 317–22.
21. Powis G. Anticancer drug pharmacodynamics. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985; **14**: 177–83.
22. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; **16**: 337–46.
23. Delmer A, Bauduer F, Ajchenbaum-Cymbalista F, et al. Grossesse et hémapathies malignes: approche thérapeutique. *Bull Cancer* 1994; **81**: 277–86.
24. Glantz JC. Reproductive toxicology of alkylating agents. *Obstet Gynecol Surv* 1994; **49**: 709–15.
25. Woo SY, Fuller LM, Cundiff JH, et al. Radiotherapy during pregnancy for clinical stages IA-IIA Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; **23**: 407–12.

26. Friedman E, Jones GW. Fetal outcome after maternal radiation treatment of supradiaphragmatic Hodgkins disease. CMAJ 1993; **149**: 1281–3.

27. Cygler J, Ding GX, Kendal W, et al. Fetal dose for a patient undergoing mantle field irradiation for Hodgkin's disease. Med Dosim 1997; **22**: 135–7.

28. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, et al. Pregnancy and radiation. Cancer Treat Rev 2001; **27**: 1–7.

29. Nuyttens JJ, Prado KL, Jenrette JM, et al. Fetal dose during radiotherapy: clinical implementation and review of the literature. Cancer Radiother 2002; **6**: 352–7.

30. Dhedin N, Coiffier B. Lymphoma and pregnancy. In: Canellos GP, Lister AT, Young B, eds., The Lymphomas. New York: Elsevier, 1993: 549–56.

31. Pohlman B, Macklis RM. Lymphoma and pregnancy. Semin Oncol 2000; **27**: 657–66.

32. Dienstbier Z, Hermanska Z, Zamecnik J, et al. Children of parents treated for Hodgkin's disease using irradiation and chemotherapy. Vnitr Lek 1994; **40**: 163–6.

DISEASE HODGKIN'S: COURSE AND PROGNOSIS DURING THE PREGNANCY

O.V. Ponomarova, N.P. Ogorodnikova, A.V. Kapinos, V.M. Pivnyuk, I.V. Vovchenko, T.A. Dekhtyar, D.S. Osinsky, T.A. Gorbatyuk, L.M. Zakhartseva, M.M. Nosko, Yu.A. Timovska, N.L. Voytko, A.N. Klyusov

Summary. *The data of supervision of 17 treated patients with Hodgkin's lymphoma (HL), at which on the different stages of disease flow pregnancy came with subsequent delivery, are presented. HL developed during pregnancy*

or after delivery, has the same clinical parameters as in nonpregnant women. In II and the III trimester of pregnancy a question about the antineoplastic treatment is decided individually for each patient. In those cases, when to postpone its beginning to delivery is not possible, therapeutic strategy must not differ from traditional for unpregnant women. In our supervision in 11 cases of HL was diagnosed in II–III trimesters, treatment taking into account all international recommendations was conducted after delivery. In 6 cases pregnancy developed after primary treatment of HL on the stage of proof recurrence. For the fetus in analyzed by us 17 cases the negative consequences were not marked. From literature data they meet rarely, except for those clinical situations, when chemotherapeutic treatment is carried out during the I trimester of pregnancy or used radiotherapy. Presently all patients are living (term of supervision from 1 to 10 years); 15 — from them without the signs of relapse, 2 — in the period of remission after antirecurrent treatment. All children (8 boys and 9 girls) are practically healthy, develop without rejections

Key Words: Hodgkin's lymphoma, pregnancy, disease-free period, birth.

Адрес для переписки:

Пономарева О.В.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины