

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
МИНЗДРАВ РОССИИ

Отделение химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии

Лимфома Ходжкина и беременность

Шаркунов Н.Н.
Моисеева Т.Н.

Москва 2013

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – гетерогенная группа заболеваний, включающая, как минимум: классическую лимфому Ходжкина и нодулярный тип лимфоидного преобладания. Классическая ЛХ – моноклональная опухоль, субстратом которой являются клетки Березовского-Штернберга, Ходжкина, которые происходят из В-клеток герминального центра фолликула.

- Лимфома Ходжкина впервые описана в 1832 г. Томасом Ходжкином как «заболевание, при котором поражаются лимфатические узлы и селезенка».
- Спустя 23 года С. Уилкс назвал это состояние болезнью Ходжкина, изучив описанные Ходжкином случаи и добавив к ним 11 собственных наблюдений.
- Термин «лимфогранулематоз» введен в 1904 г., на VII съезде немецких патологов в Вене
- Классификация лимфом ВОЗ в 2001 г. утвердила название «лимфома Ходжкина».

- Заболеваемость ЛХ составляет 2.8 на 100000 населения в США и 1.5 на 100000 в России.
- В Европе это наиболее частая лимфатическая опухоль.
- Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины, при варианте нодулярного склероза соотношение полов обратное.
- В различных регионах мира заболеваемость среди мужчин колеблется от 1.5 до 4.5 на 100000 населения, а среди женщин - от 0.9 до 3.0.
- Болеют ЛХ люди любого возраста. Отмечается два пика заболеваемости: первый приходится на возраст 15-35 лет (максимум в 25 лет), второй постепенно нарастает после 50 лет.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

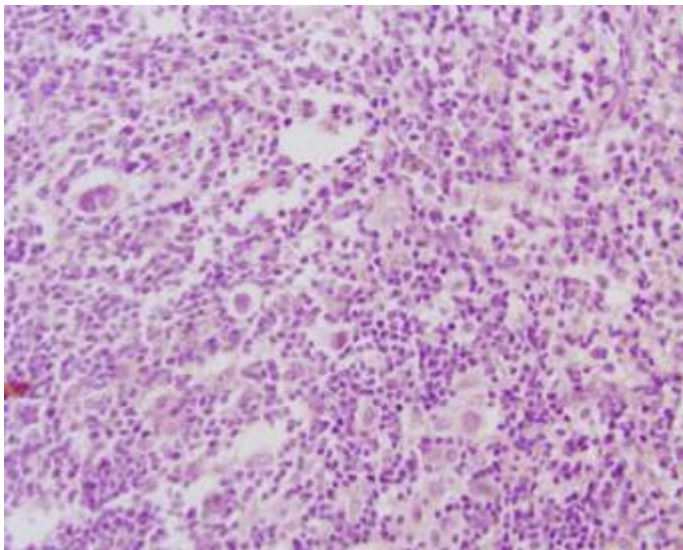


Фото 1. Гистологический препарат лимфоузла x40

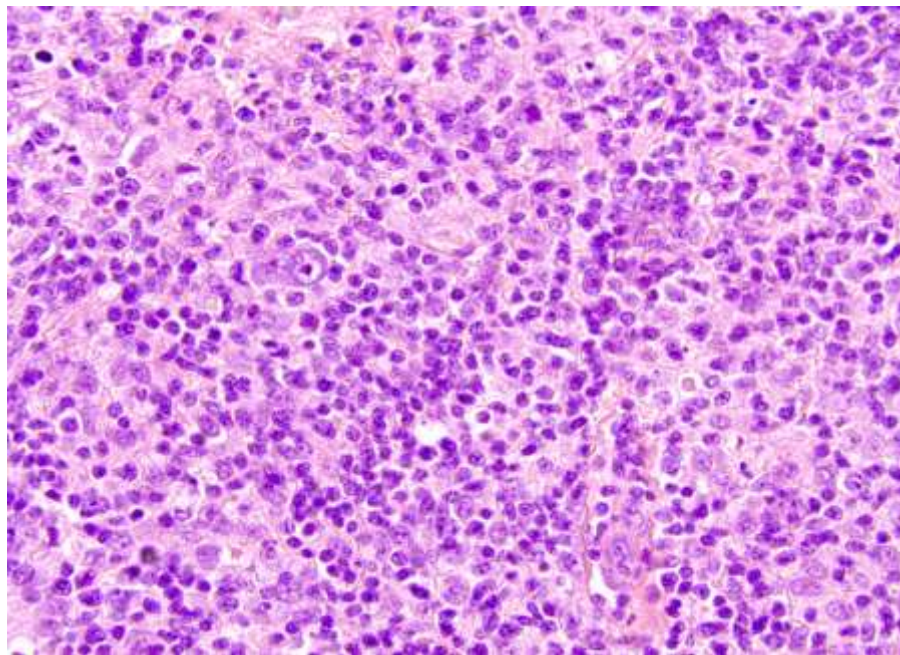


Фото 2. Гистологический препарат лимфоузла x40

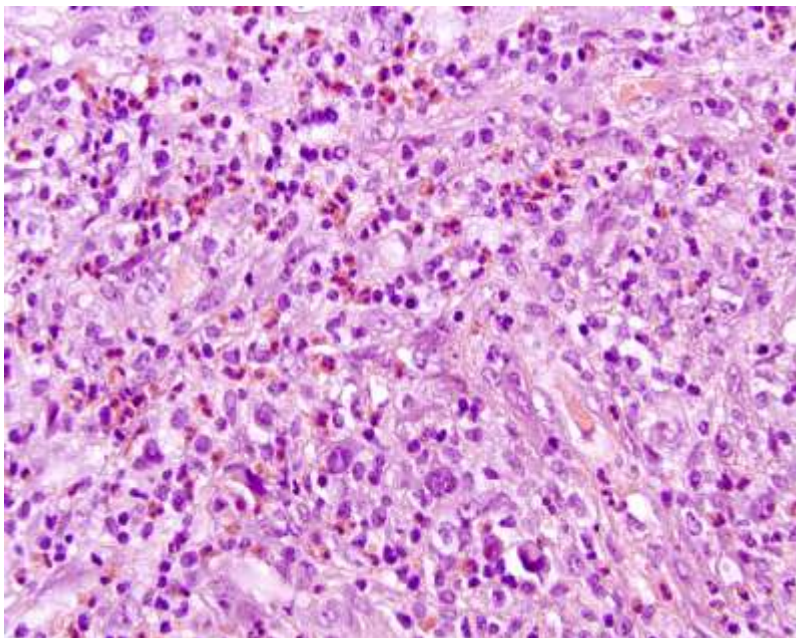
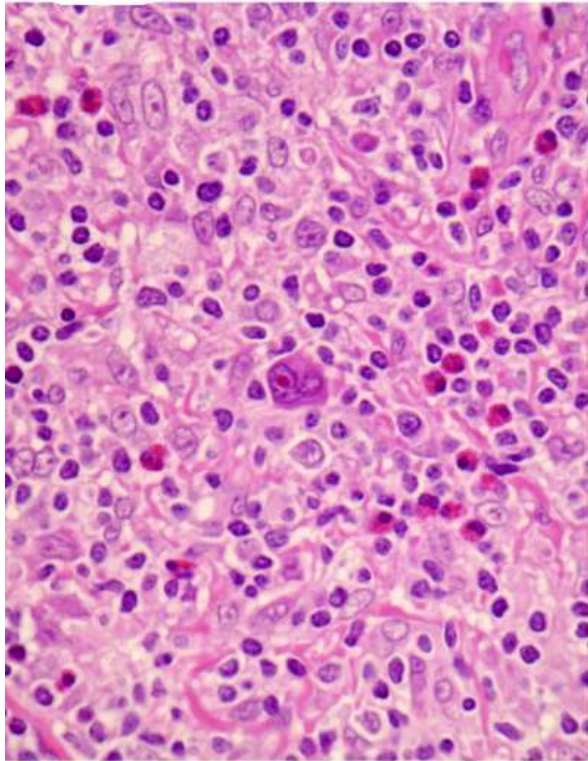
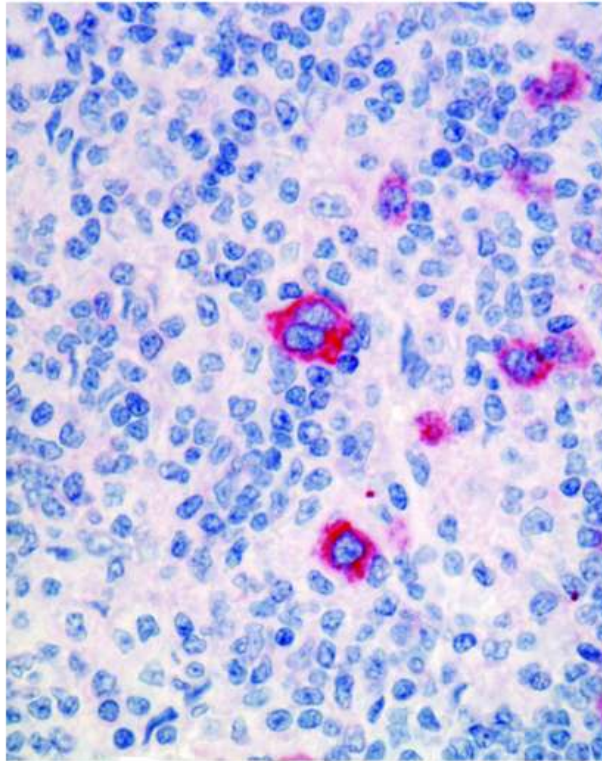


Фото 3. Гистологический препарат лимфоузла x40

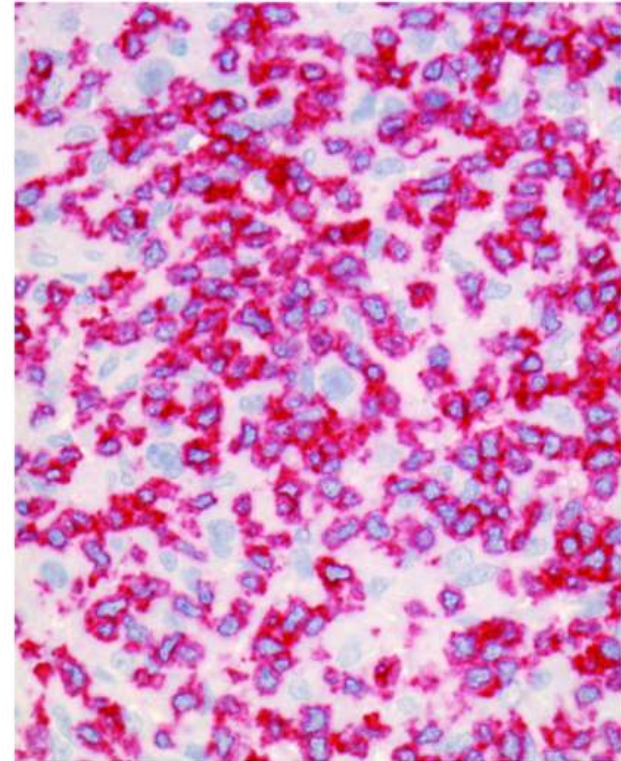
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА



Гистологический препарат



CD30+



CD3+

[Hodgkin lymphoma](#)

Ralf Küppers, Andreas Engert, Martin-Leo Hansmann

Published in [Volume 122, Issue 10](#)

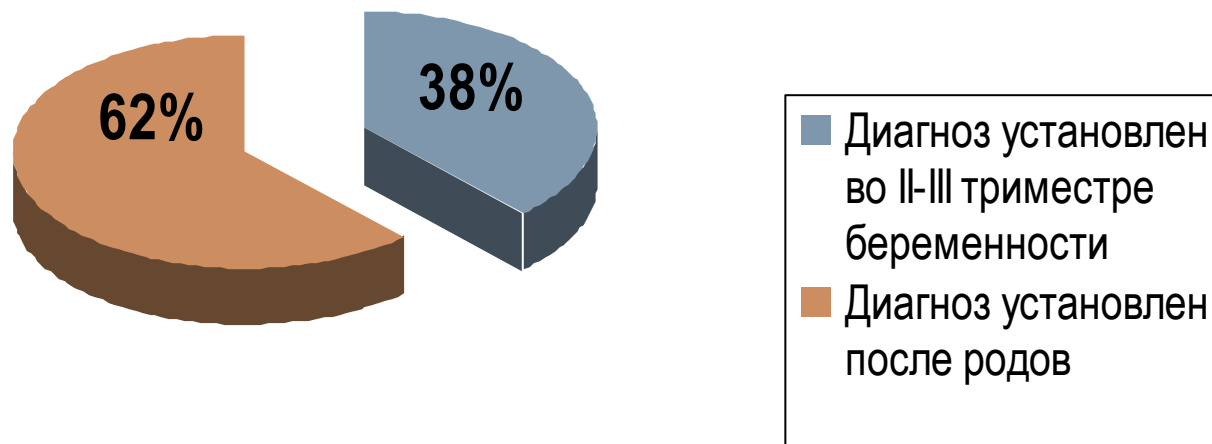
J Clin Invest. 2012; 122(10):3439–3447

- Описание первого случая сочетания лимфомы Ходжкина и беременности относится к началу XX века, но до настоящего времени нет единого мнения у врачей о тактике ведения таких больных. В 1911 году, когда был описан первый случай сочетания лимфомы Ходжкина и беременности, подходы к ведению лимфомы Ходжкина при беременности претерпели существенные изменения.
- Беременность чаще встречается при лимфоме Ходжкина, чем при неходжкинских лимфомах, так как пик заболеваемости приходится на пациентов в молодом и, следовательно, репродуктивном возрасте - среди заболевших более 80% составляют женщины в возрасте до 35 лет.

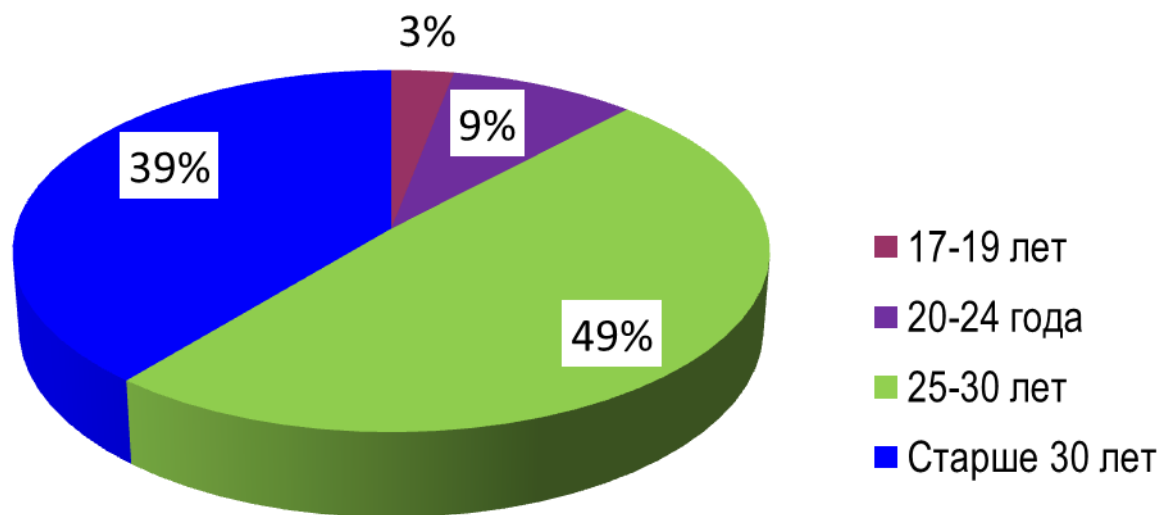
Проблема беременности и лимфомы Ходжкина имеет четыре основных аспекта:

- определение влияния беременности на течение лимфомы Ходжкина;
- выработка совместной тактики онколога и акушера, особенно если беременность сочетается с активным течением лимфомы Ходжкина и возникает необходимость специфического лечения женщины;
- определение рациональной врачебной тактики при беременности у излеченных больных;
- изучение патологии плода и здоровья ребенка при проводимом специфическом лечении лимфомы Ходжкина.

В Гематологическом научном центре Минздрава России наблюдалось 37 пациенток, у которых лимфома Ходжкина диагностирована во время беременности или вскоре после родов. Период наблюдения составил с 1993 г. по февраль 2013 г.



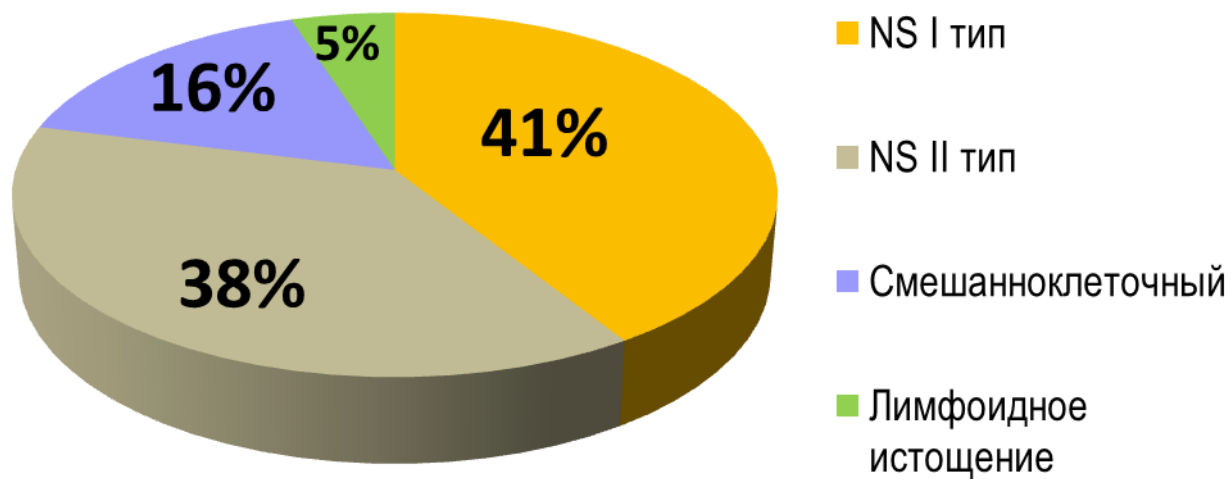
ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПО ВОЗРАСТУ



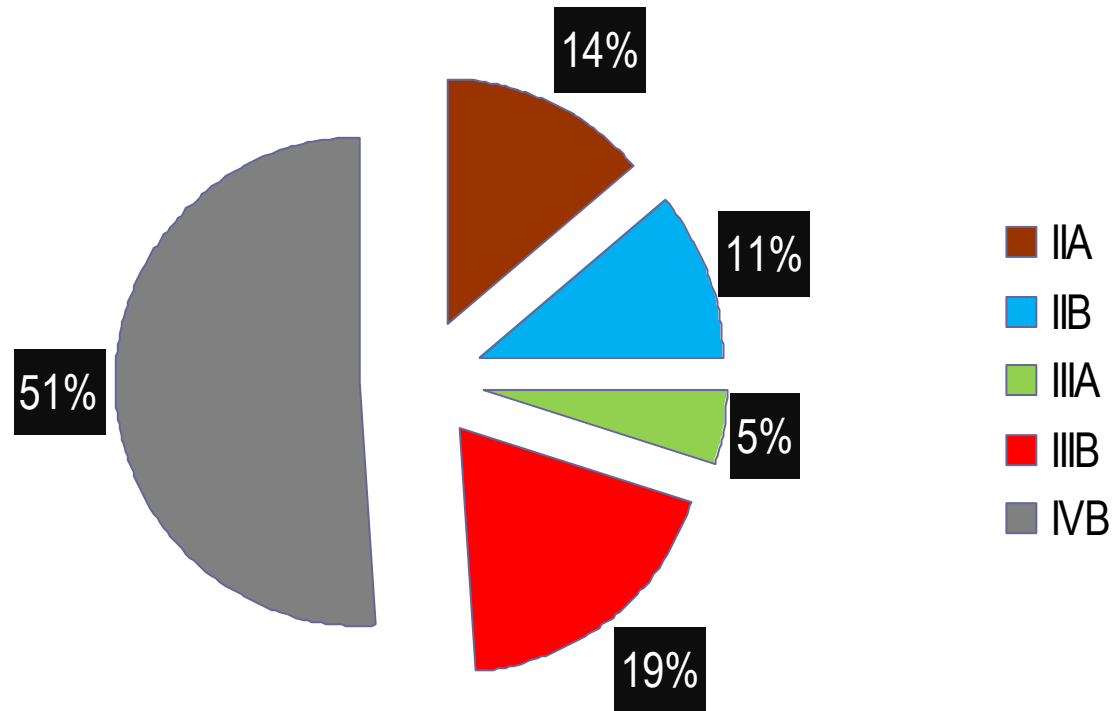
- Клинический диагноз все пациентам установлен на основании критериев ВОЗ (гистологический и иммуногистохимический диагноз подтверждался в отделении патанатомии ГНЦ, зав.отд. – д.б.н., проф. Ковригина А.М.). Стадия заболевания у больных во время беременности устанавливалась на основании данных физикального исследования, УЗИ брюшной полости и малого таза, УЗИ средостения, билатеральной трепанобиопсии, также по показаниям отдельным пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография во время беременности. В после родовом периоде – физикального исследования, КТ грудной клетки и брюшной полости, УЗИ брюшной полости, УЗИ средостения, билатеральной трепанобиопсии. Стадия заболевания устанавливалась в соответствии с классификацией Ann-Arbor.

ПО ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ ТИПАМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПАЦИЕНТЫ
РАСПРЕДЕЛИЛИСЬ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ:

Гистологические типы лимфомы Ходжкина



РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО СТАДИЯМ ЗАБОЛЕВАНИЯ:



- Всем пациентам, у которых диагноз лимфомы Ходжкина установлен в II-III триместрах беременности, проводилось тщательное динамическое наблюдение до момента родов, контрольные обследования проводились каждые 3 недели.
- Проведение экстренной полихимиотерапии в II-III триместре беременности потребовалось у 7 пациенток
- Динамическое наблюдение до родоразрешения проводилось у 7 пациенток

ПРОГРАММЫ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ, ПРИМЕНЯВШИЕСЯ ВО II-III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

- 2 пациенткам проводилась терапия по программе COPP-ABVD в объеме 4 цикла
- 3 пациенткам проводилась терапия по программе BEACOPP в объеме 1-4 цикла
- 1 пациентка терапия по программе ABVD
- 1 пациентке проводилась лучевая терапия на линейном ускорителе на область вовлеченных зон

Первый случай терапии пациентки с лимфомой Ходжкина во время беременности

- 1993 г., больная М., 27 лет.
- Диагностирована IIА стадия заболевания в III триместре беременности (поражение лимфоузлов средостения, шейно-надключичных л/у).
- Облучение средостения, аксиллярных, шейно-надключичных л/у на линейном ускорителе в суммарной дозе 40 Гр с достижением хорошего эффекта.
- Родился здоровый ребенок, на протяжении периода наблюдения (20 лет) никаких отклонений в общей развитии и наследственной патологии не отмечено.
- После родоразрешения начата полихимиотерапия по программе MOPP-ABVD (суммарно 6 циклов).
- У больной сохраняется полная ремиссия заболевания.

- Среди пациентов, которым проводилась терапия во время беременности, время от появления симптомов болезни до родов составляет в среднем 5.3 мес. (от 4.7 до 6.5 мес). Во всех случаях родились здоровые доношенные дети, без признаков гипоксии. Родоразрешение проводилось путем кесарева сечения на сроках 36-40 недель.

Исходы лечения у больных, которым проводилась полихимиотерапия в II-III триместрах беременности

- У шести пациенток получены полные ремиссии
- У 1 пациентки беременность протекала на фоне непрерывно-рецидивирующего течения болезни (не получена полная ремиссия)

Следует отметить, что не все больные в подгруппе являлись первичными, у одной пациентки во время беременности на сроке 29-30 недель диагностирована прогрессия лимфомы Ходжкина, спустя 9 лет после достижения ремиссии.

- Пациентка К., 1981 г.р.
- Август 1997 г. – установлен диагноз ЛХ с вовлечением шейных л/у, средостения, селезенки.
- Сентябрь 1997 г. – ноябрь 2000 г. – 10 циклов CVPP.
- Неподтвержденная ремиссия.
- Июль 2002 г. – прогрессия заболевания с вовлечением селезенки.
- 20.03.03 г. – спленэктомия. Гистологически – лимфома Ходжкина, смешанноклеточный вариант.
- Апрель 2003 г. – 11 цикл ПХТ (циклофосфамид 4.0 г).
- 2004 – 2006 гг. – больной не проводились полноценные контрольные обследования, в связи с чем судить о степени ремиссии сложно.
- Август 2012 г. – на 15 неделе беременности направлена на консультацию к гематологу в связи с лихорадкой до 38⁰С, анемией. В гемограмме: лей - 10 тыс/мкл, гемоглобин 94 г/л, тромб. 601 тыс/мкл, СОЭ 57 мм/ч.
- При дообследовании по данным УЗИ: очаговое поражение в области печени и левой почки (90х60х90 мм и 40 мм, соответственно).

- В октябре 2012 г. – консультирована в ГНЦ, проведено дообследование, планировалось выполнение чрескожной биопсии образования левой доли печени.
- 19.11.12 г. – госпитализирована в тяжелом состоянии (нарастающий анемический синдром, УЗ-признаки сдавления мочеточника, печеночно-клеточная недостаточность).
- 26.11.12 г. - пункционная биопсия печени под контролем УЗИ, под эндотрахеальной анестезией.
- 29.11.12 – 28.12.12 г. – полихимиотерапия по программе ABVD.
- Регрессия анемии, значительное уменьшение размеров очагов в печени и в проекции почки, разрешение печеночно-клеточной недостаточности.
- 17.01.13 г. на сроке 37-38 недель выполнена плановая операция кесарево сечение, родилась здоровая девочка весом 2500 г, ростом 46 см, 8-9 баллов по шкале Апгар.

- Миелотоксический агранулоцитоз – 0.
- Анемия тяжелой степени тяжести – 2.
- Тромбоцитопения III-IV ст. – 1.

- Следует отметить, что введение Г-КСФ (филграстим) беременным пациенткам не проводилось!

- У одной пациентки отмечалось развитие периодонтита (экстракция зуба), стоматита I-II ст., у других пациентов инфекционных осложнений не отмечалось.

- Пациенткам, у которых диагностирована лимфома Ходжкина во время беременности и которым проводилось наблюдение до момента родоразрешения, полихимиотерапия проводилась в среднем через 3 нед. от момента родов (от 17 до 24 дней).
- Время от появления первых признаков болезни до родов составило 6.2 мес. (диапазон от 3 до 7 мес.).
- Роды проходили на сроках от 36 до 40 недель (в среднем на 38 неделе беременности).

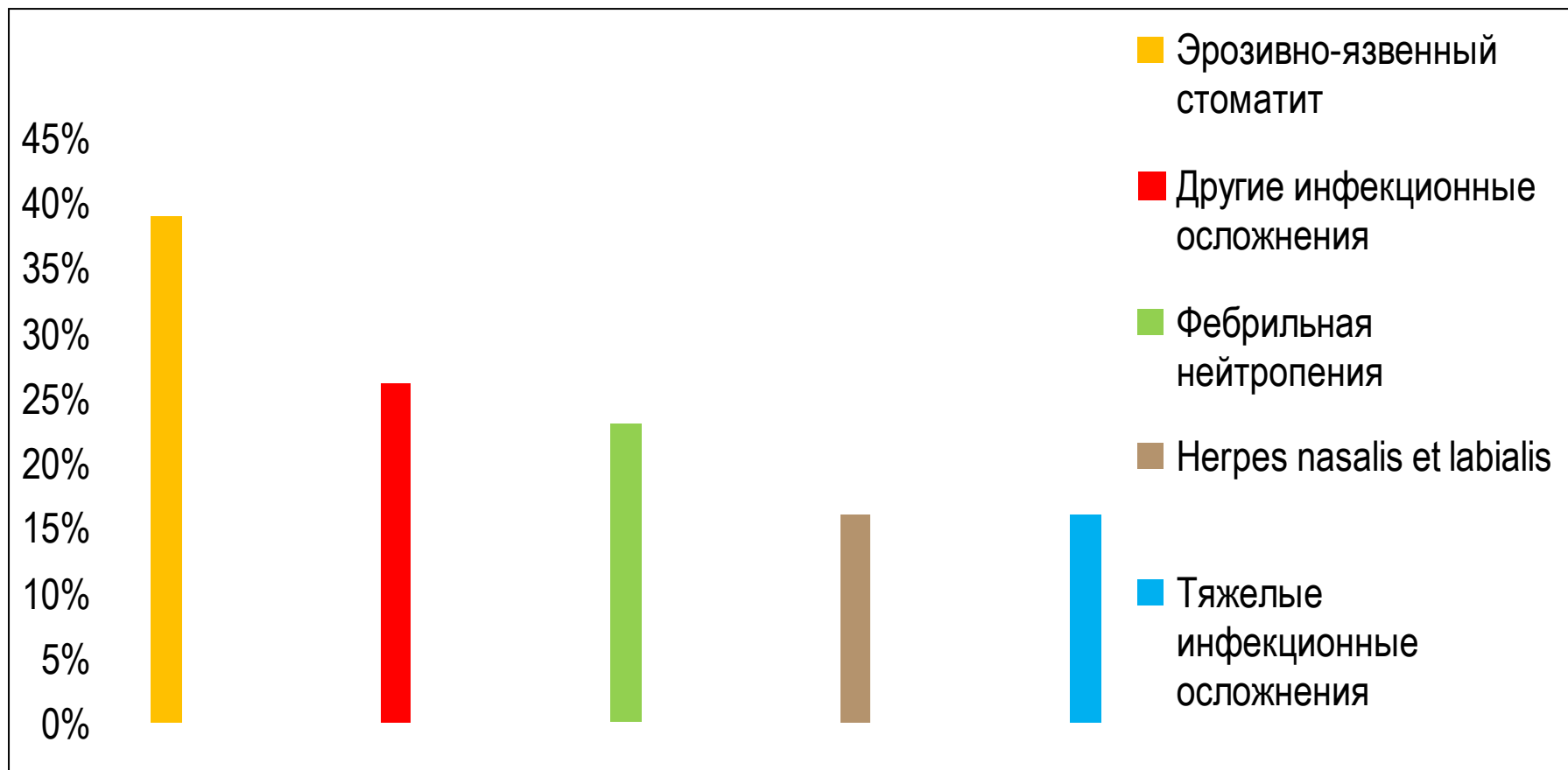
ИСХОДЫ ТЕРАПИИ В ПОДГРУППЕ БОЛЬНЫХ, КОТОРЫМ ПРОВОДИЛОСЬ НАБЛЮДЕНИЕ ДО РОДОВ:

- ❑ У шести пациенток достигнута полная ремиссия заболевания после проведенной терапии по программе BEACOPP-14.
- ❑ У одной пациентки беременность протекала на фоне непрерывно-рецидивирующей формы лимфомы Ходжкина.

- В подгруппе пациентов, у которых первые признаки заболевания появились во время родов, но диагноз установлен после родоразрешения, наблюдалось 23 человека.
- Всем пациенткам в послеродовом периоде проводилась терапия первой линии по программам BEACOPPesc/BEACOPP-14 или ABVD.
- У 22 пациенток, которым проводилась терапия по программам BEACOPPesc/BEACOPP-14, получены полные ремиссии.
- У 1 пациентки с частичным ответом на программе ABVD, полная ремиссия получена на программе Dеха-BEAM.
- У 1 пациентке через 3.5 мес. развился ранний рецидив лимфомы Ходжкина, в дальнейшем проводилась полихимиотерапия второй линии.

- Консолидирующая лучевая терапия проводилась 27 пациенткам (73%) в суммарной дозе от 30 до 40 Гр.

ЧАСТОТА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ



ВЫВОДЫ

- Тактика ведения пациентки с лимфомой Ходжкина во время беременности определяется ее сроком на момент установления диагноза, массой опухоли, наличием компрессии органов средостения, наличием В-симптомов, кинетикой опухоли.
- В I триместре – показано прерывание беременности (за исключением локальных форм болезни, при неагрессивном течении, согласии пациентки).
- Во II-III триместрах – показано динамическое наблюдение за пациенткой, у женщин с продвинутыми стадиями лимфомы Ходжкина и угрозой развития осложнений, возможно проведение ПХТ во время беременности.
- Лечение возможно с применением неинтенсивных программ ABVD, BEACOPP, или лучевая терапия при локальных формах.
- После родоразрешения приступать к проведению полихимиотерапии у больных с лимфомой Ходжкина целесообразно через 3 недели.
- Грудное вскармливание молоком разрешено, если больная не получает химиотерапию.
- Всегда необходим мультидисциплинарный подход при ведении данной категории больных и совместное обсуждение тактики ведения с опытным акушером-гинекологом.
- Желательно проведение планового родоразрешения в условиях перинатальных центров с наличием детской реанимации.