

© Коллектив авторов, 1995
УДК 616-006.442/443:618.4

Е. А. Демина, Н. А. Сусулева, М. М. Каверзнева,
В. В. Ильяшенко, Ю. В. Червоноба

ТЕЧЕНИЕ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА ПОСЛЕ РОДОВ У ЖЕНЩИН В СТАДИИ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ

НИИ клинической онкологии, НИИ детской онкологии

Одним из наиболее значительных успехов мировой медицины за последние 40 лет стало лечение лимфогранулематоза. Фактически сегодня мы уже можем говорить об излечении многих больных, обратившихся к врачу в локальных стадиях заболевания.

Если до внедрения в практику лучевого и лекарственного методов лечения 3 года переживали 12% больных лимфогранулематозом, 5 лет — 2%, а 10 лет — единичные больные [11], то сегодня 7-летняя выживаемость больных, обратившихся к врачу в I—II стадиях заболевания, превышает 80% [2, 14]. Этот показатель лишь немного снижается к 10—14 годам [9, 10, 13]. Половину заболевших лимфогранулематозом составляют женщины, причем большинство из них в детородном возрасте до 30 лет [6].

Применение различных вариантов комбинированного лечения позволило значительно снизить и число рецидивов лимфогранулематоза — с 40—50 до 10—12% [2, 8, 14]. Успешно леченные больные лимфогранулематозом ведут активный образ жизни; они учатся, работают, вступают в брак. Сегодня перед врачами остро встала задача обеспечения высокого качества жизни пациентам в полной ремиссии. В данной работе мы хотим коснуться только одной проблемы — деторождения у женщин, перенесших лимфогранулематоз. Этот показатель, на наш взгляд, наиболее полно отражает качество жизни больных.

В повседневной практике приходится сталкиваться с мнением широкого круга врачей различных специальностей, особенно акушеров, что беременность и роды провоцируют обострение лимфогранулематоза [4, 12, 16], однако публикации последних лет показывают, что это не так [1, 3, 5, 7, 15].

Нами оценены течение лимфогранулематоза и прогноз заболевания у женщин, рожавших в состоянии полной ремиссии лимфогранулематоза.

Всего в отделении химиотерапии гемобластозов (взрослая клиника) и отделении злокачественных лимфом (детская клиника) ОНЦ РАМН с 1965 по 1990 г. наблюдалось 1470 первичных больных лимфогранулематозом (852 взрослых и 618 детей), из них женщин и девочек 725 (486 взрослых и 239 детей); медиана наблюдения 6,5 лет (3—25 лет). В детородном возрасте (15—40 лет) заболели лимфогранулематозом 432 женщины (89% от общего числа женщин); 119 заболевших девочек за период наблюдения достигли детородного возраста. Таким образом, под наблюдением была 551 женщина детородного возраста.

До родов прослежено 66 женщин, из них 30 заболели лимфогранулематозом в возрасте до 15 лет и 36 — после 15 лет. Всего у этих 66 женщин было 75 родов — 9 женщины рожали дважды. Общее число детей 76, так как в одном случае родилась двойня. Патологии беременности и родов не было отмечено.

К началу первичного лечения возраст рожавших впоследствии женщин был от 12 до 29 лет, в среднем 17 лет. Длительность наблюдения от начала лечения до ап-

Е.А.Демина, Н.А.Сусулева, М.М.Каверзнева,
В.В.Ильяшенко, Ю.В.Червоноба

THE COURSE OF HODGKIN'S DISEASE IN WOMEN AFTER CHILD-BIRTH DURING COMPLETE REMISSION

Research Institute of Clinical Oncology, Research Institute of Pediatric Oncology

Successive treatment for Hodgkin's disease is a most significant achievement of the world medicine over the last 40 years. Many patients suffering from the disease have been cured if received treatment at a local disease stage.

Before radiotherapy and chemotherapy were widely practised the 3-year survival in Hodgkin's disease was 12%, the 5-year survival was 2%, and just single cases survived 10 years [11]. While now the 7-year survival in stage I-II Hodgkin's is more than 80% [2,14]. The rate shows just a slight decrease to 10-14 years [9,10,13]. Women are half the patients with Hodgkin's disease, most of them at productive age under 30 [6].

Development of a variety of combined treatment modalities has led to a considerable reduction in the rate of Hodgkin's disease recurrence from 40-50% to 10-12% [2,8,14]. Patients cured of Hodgkin's disease live an active life: they study, work, get married. To-day the doctors are facing a lot of problems associated with improvement of quality of life of the patients in complete remission. This report considers one of such problems, namely child-bearing by women with a history of Hodgkin's disease. We believe that this characteristic is the most clear reflection of the patients' quality of life.

Some doctors of various specialities, in particular obstetricians, keep to the opinion that pregnancy and delivery provoke exacerbation of Hodgkin's disease [4,12,16]. However, there are many reports published over the recent years which do not support this opinion [1,3,5,7,15].

We have studied Hodgkin's disease course and prognosis in women having child-birth during complete remission.

A total of 1470 primary patients with Hodgkin's disease (852 adults and 618 children) were managed during 1965-1990 at the Unit of Chemotherapy for Hemoblastosis (adult patient clinic) and the Unit for Malignant Lymphoma (pediatric clinic) of the CRC RAMS, including 725 women and girls (486 adults and 239 children); median follow-up was 6.5 years (3-25 years). 432 women (89% of the total of women) developed Hodgkin's disease at reproductive age (15-40 years); 119 girls achieved reproductive age during follow-up. Thus we studied 551 cases of females at reproductive age.

There were 66 females followed-up before delivery of whom 30 developed Hodgkin's disease under 15 years and 36 over 15 years of age. The 66 women had 75 deliveries: 9 women had two deliveries each. The total number of children born was 76, because there was one twin birth. No pathology of pregnancy or delivery was detected.

By the start of the first treatment the age of women having child-birth afterward was ranging from 12 to 29 years, mean 17 years. Time of follow-up from treatment onset to April 1993 was 3 to 24 years, median 10 years; child-birth was 3 to 14 years after diagnosis, median 7 years; time of follow-up after delivery was 6 months to 22 years, median 5 years.

реля 1993 г. 3—24 года, медиана 10 лет; роды были через 3—14 лет после установления диагноза, медиана 7 лет; длительность наблюдения после родов составила от 6 мес до 22 лет, медиана 5 лет.

Из 66 впоследствии родивших женщин I стадия лимфогранулематоза установлена у 3, II — у 41, III — у 20 и IV стадия у 2 больных; симптомы интоксикации имелись у 17 и отсутствовали у 49 больных. Спленэктомия произведена 23 женщинам: 18 заболевшим в детском возрасте (одновременно со спленэктомией производилась овариопексия слева) и 5 заболевшим взрослыми (без овариопексии). В качестве индукционного лечения радикальную лучевую терапию (без облучения пахово-подвздошных областей) получили 17 больных, а полихимиотерапию — 3 больных (все взрослые), комбинированное химиолучевое лечение — 46 больных (16 взрослых и 30 детей). Радикальная лучевая терапия проводилась в стандартном режиме РОД 2 Гр до СОД 45—46 Гр на очаги поражения и 38—40 Гр на зоны профилактического облучения. Полихимиотерапия в самостоятельном режиме проводилась циклами CVPP — не менее 6 циклов на курс лечения. Режимы комбинированного лечения были различными и включали 3—6 циклов полихимиотерапии по схемам CVPP, COPP, D (допан) OPP в стандартных режимах и облучение по трем разным схемам: I — все лимфатические коллекторы выше диафрагмы, II — все лимфатические коллекторы выше диафрагмы, парааортальная область и селезенка (или ее ложе), III — облучение только зон исходного поражения РОД 2—2,5 Гр до СОД 36—40 Гр на зоны поражения и 22,5—30 Гр на зоны профилактического облучения. Полные ремиссии после индукционного (первичного) лечения констатированы у всех 66 больных.

Рецидивы до родов возникли у 7 (11%) женщин в сроки от 1 года до 5 лет после окончания лечения. После повторной химиотерапии у всех больных вновь достигнута полная ремиссия. Длительность повторной полной ремиссии до родов у этих 7 женщин была от 1 года до 7 лет, медиана 2 года. Следует подчеркнуть, что ни у одной женщины рецидивов в период беременности не было. Рецидивы после родов возникли у 9 (14%) женщин в сроки от 1 года до 10 лет. Две женщины имели рецидивы до и после родов, причем второй рецидив возник через 1 и 2 года после родов. Длительность полной ремиссии до родов была 2 года и 5 лет. У одной из этих женщин лечение рецидива оказалось успешным и она продолжает наблюдаться в состоянии полной ремиссии, другая умерла через 5 лет после родов от прогрессирования лимфогранулематоза. Из 9 женщин, рожавших дважды, рецидив констатирован только у 1, причем он наступил через 10 лет после первых родов и через 2 года после вторых. Лечение рецидива у этой женщины привело к полной ремиссии длительностью несколько месяцев, однако ее дальнейшая судьба неизвестна. В настоящее время в полной ремиссии наблюдаются 60 рожавших женщин, перенесших лимфогранулематоз. 2 женщины умерли от прогрессирования лимфогранулематоза через 1 год и 5 лет после родов, 2 — от второй опухоли — рака молочной железы, развившегося через 7 и 17 лет после лечения по поводу лимфогранулематоза (у 1 из этих 2 женщин за 2 мес до смерти во время очередного обследования, подтвердившего морфологически прогрессирование рака молочной железы, при пункции одного из лимфоузлов выявлено и прогрессирование лимфогранулематоза), 1 женщина умерла от инфекционного гепатита, и судьба 1 женщины с рецидивом лимфогранулематоза после по-

Of the 66 women having child-birth 3 were at stage I, 41 at stage II, 20 at stage III and 2 at stage IV Hodgkin's disease; 17 women presented and 49 did not presented intoxication symptoms. Splenectomy was performed in 23 cases including 18 patients developing the disease in childhood (the splenectomy was combined with left ovariopexy) and 5 patients developing Hodgkin's disease when adult (no ovariopexy). The induction treatment consisted of radical radiotherapy (without irradiation of the inguinoileac region) in 17, polychemotherapy in 3 (all adults), combined chemoradiotherapy in 46 patients (16 adults and 30 children). The radical radiotherapy was given in a standard regimen at a single tumor dose (STD) 2 Gy up to a total tumor dose (TTD) 45-46 Gy to the lesions and at 38-40 Gy to areas of preventive irradiation. The polychemotherapy alone consisted of 6 and more CVPP cycles per course. The combined treatment was performed by various regimens and included 3-6 cycles of polychemotherapy according to the standard CVPP, COPP, D(dopane)OPP dosages and schedules plus irradiation by three regimens: I, all lymph collectors above the diaphragm; II, all lymph collectors above the diaphragm, the para-aortal region and the spleen (or its bed); III, primary lesion irradiation only at a STD 2-2.5 Gy to a TTD 36-40 Gy to the lesion and 22.5-30 Gy to preventive irradiation areas. Complete response was achieved as a result of induction (first) treatment in all the 66 patients.

There were 7 (11%) women relapsing before child-birth within 1 to 5 years following treatment. Second chemotherapy resulted in complete response in all the cases. Duration of the second complete remission till child-birth in these 7 women was ranging from 1 to 7 years, median 2 years. Of note that none of the women relapsed during pregnancy. Disease recurrence was detected within 1 to 10 years after child-birth in 9 (14%) women. Two women developed disease recurrence both before and after child-birth, the second relapse occurring at 1 and 2 years following delivery. Duration of complete remission till child-birth was 2 and 5 years. In one of the cases treatment for the recurrence was a success and the woman is still in remission and under surveillance, the other died from disease progression at 5 years following child-birth. Of the 9 women having two child-births disease recurrence developed in 1 case only, time till relapse being 10 years from the first delivery and 2 years from the second delivery. Treatment of this woman for the recurrence resulted in complete remission of several months, however her further fate is unknown. A total of 60 women treated for Hodgkin's disease and having child-birth are currently under surveillance. 2 women died from disease progression at 1 and 5 years following delivery, 2 died from breast cancer developing at 7 and 17 years following treatment for Hodgkin's disease (1 of the 2 cases presented progressive Hodgkin's disease at a routine examination that also confirmed morphologically breast cancer progression), 1 woman died from infection hepatitis, and the fate of 1 woman with Hodgkin's disease recurrence after the second delivery is unknown. The 10-year survival in this category of patients was 96%, the 20-year survival was 83%.

All the 76 babies were born normal, no pathology of birth or development was detected either. The children's age by April 1993 was 6 months to 22 years, mean 5 years. Two children died from meningitis and accidental intoxication.

Thus, pregnancy and delivery in women during complete remission of Hodgkin's disease do not worsen disease prognosis. The recurrence rate following child-birth (14%

вторных родов неизвестна. 10-летняя выживаемость в этой группе больных составила 95%, 20-летняя — 83%.

Все 76 детей родились здоровыми, патологии при рождении и развитии детей не отмечено. Возраст детей к апрелю 1993 г. составил от 6 мес до 22 лет. Средний возраст детей 5 лет. Умерли двое детей: 1 ребенок — от менингита, 1 — от случайного отравления.

Таким образом, беременность и роды у женщин в полной ремиссии после перенесенного лимфогранулематоза не отягощают прогноза заболевания. Общая частота рецидивов после родов (по нашим данным, 14%) одинакова с частотой рецидивов после одного из самых перспективных методов лечения — химиолучевого (12—15%) и значительно меньше, чем после радикальной лучевой терапии (40—44%) и химиотерапии в самостоятельном режиме (38—40%) [2, 14, 17]. Частота рецидивов у женщин, рожавших в полной ремиссии лимфогранулематоза, в наблюдаемой нами группе соответствует данным литературы, составляющим 8—18% [1, 3, 15]. Несколько больший риск развития рецидива оказался у женщин, рожавших в повторной ремиссии (29%) по сравнению с больными, рожавшими в первой ремиссии (12%), однако различия статистически недостоверны.

Необходимо отметить, что все рецидивы лимфогранулематоза до и после родов были только у больных взрослой группы, т. е. заболевших в возрасте старше 15 лет. Поэтому мы провели анализ длительности полных ремиссий до родов в обеих группах (заболевших до и после 15 лет), а также анализ длительности полных ремиссий до и после родов у 9 больных с рецидивами после родов. Выявлено, что у женщин, заболевших в детском возрасте, роды были не ранее чем через 6 лет после констатации полной ремиссии и ни у одной женщины этой группы рецидивов до родов не было; медиана прослеженности в этой группе составила 9 лет. В группе взрослых больных у 17% (6 женщин) роды были через 1—2 года после достижения полной ремиссии и у 26% (9 женщин) — через 1—3 года. Это, безусловно, связано с возрастными особенностями заболевших: возраст девочек к началу заболевания лимфогранулематозом колебался от 10 до 15 лет, в среднем 12 лет, а возраст взрослых больных — от 14 до 29 лет, в среднем 19 лет. Так как абсолютное большинство женщин рожали после 20 лет, длительность полных ремиссий до родов в группе детей оказалась значительно больше.

В связи с этим мы проанализировали группу женщин, рожавших в течение первых 3 лет, и группу женщин, рожавших через 4 года и более после достижения полной ремиссии. Из 9 женщин, рожавших в течение первых 3 лет ремиссии, у 4 (44%) возникли рецидивы после родов, в то время как из 57 женщин, у которых роды были через 4 года и более полной ремиссии, рецидивы возникли только у 5 (9%), различие статистически достоверно ($p < 0,05$). При анализе сроков возникновения рецидивов после родов отмечено, что у 6 (66%) из 9 больных с рецидивами после родов они возникли в первые 2 года после родов (у 3 в течение первого года и у 3 в течение второго года), еще 3 рецидива возникли в сроки 5, 8 и 10 лет после родов. Своевременное и адекватное лечение рецидива позволило получить повторную полную ремиссию у 6 (66%) женщин с рецидивом лимфогранулематоза после родов, причем у 5 женщин повторные полные ремиссии сохраняются, и длительность этих ремиссий составляет от 6 мес до 6 лет.

Таким образом, частота рецидивов лимфогранулематоза у женщин, рожавших в полной ремиссии, та же,

in our study) was similar to that following a most efficient treatment modality such as chemoradiotherapy (12-15%) and considerably lower than the recurrence rate following radical radiotherapy (40-44%) or chemotherapy alone (38-40%) [2,14,17]. The rate of recurrence in women having child-birth during complete remission of Hodgkin's disease for the category under study corresponds to that reported in the literature (8-18%) [1,3,15]. The risk of relapse was somewhat higher in women having child-birth during the second remission (29%) as compared to the patients having child-birth during the first remission (12%), but the difference was not statistically significant.

It should be emphasized that all Hodgkin's disease recurrences both before and after delivery were detected in the patients of the adult group, i.e. in those developing in the disease at the age over 15. That is why we analyzed duration of complete remissions before child-birth in both groups (patients developing the disease under and over 15 years of age), and duration of complete remissions before and after delivery in the 9 patients relapsing after child-birth. It was found that the women developing the disease in childhood had child-birth after not less than 6 years of complete remission and none of these women relapsed before child-birth, median follow-up in this patient category being 9 years. In the adult group 17% (6) had child-birth after 1-2 years and 26% (9) after 1-3 years of complete remission. This circumstance reflects peculiarities of age of the patients: the age of the girls at onset of the disease was ranging from 10 to 15 years, mean 12 years, while the age of the adults was 14 to 29 years, mean 19 years. As a majority of the women had child-birth over 20 years of age, duration of complete remission before child-birth in the group of children was significantly longer.

In view of the above-said we analyzed the category of women having child-birth within the first 3 years and at 4 years following onset of complete remission. Of the 9 women having child-birth within the first 3 years of remission 4 (44%) relapsed after child-birth, while of the 57 women having child-birth at 4 years and more following onset of complete remission disease recurrence developed in 5 cases (9%) only, the difference being statistically significant ($p < 0,05$). Analysis of time till recurrence showed that 6 (66%) of the 9 patients relapsing after child-birth developed the recurrence within the first 2 years following delivery (3 within the first and 3 within the second year), another 3 relapses occurred at 5, 8 and 10 years following delivery. Timely and adequate treatment for disease recurrence resulted in the second complete remission in 6 (66%) women with Hodgkin's disease recurrence after delivery including 5 women who are currently in second remission for 6 months to 6 years.

Thus, the rate of recurrence of Hodgkin's disease in women having child-birth during complete remission is the same as in the total patient population and follows the common regularities of the disease recurrence. The risk of relapse after child-birth was the lowest in the women in long-term (more than 3 years) complete remission and was not higher than the risk of late Hodgkin's disease recurrence in the total patient population. These facts disprove the opinion that pregnancy and child-birth provoke Hodgkin's disease recurrence, though pregnancy and child-birth are not advisable during the first 3 years of complete remission. Women with a history of Hodgkin's disease should be recommended to undergo regular oncological examinations during the first 2-3 years following child-birth, because the risk of relapse is the highest during this period.

что и в общей популяции больных, и подчиняется общим законам рецидивирования этого заболевания. Риск развития рецидива лимфогранулематоза после родов оказался минимальным у женщин, находящихся в длительной (более 3 лет) полной ремиссии, и не превысил риска поздних рецидивов лимфогранулематоза в общей популяции больных. Эти факты опровергают мнение о провоцирующем рецидив лимфогранулематоза воздействии беременности и родов, поэтому беременность и роды нежелательны только в первые 3 года полной ремиссии. В первые 2—3 года после родов, когда риск развития рецидива наиболее высок, женщинам, перенесшим ранее лимфогранулематоз, целесообразно рекомендовать регулярное наблюдение у онколога.

Выводы. 1. Беременность и роды у женщин, перенесших лимфогранулематоз и рожавших в полной ремиссии, не отягощают прогноз заболевания.

2. Частота рецидивов лимфогранулематоза (14%) у женщин, рожавших в полной ремиссии, не превышает частоты рецидивов в общей популяции больных лимфогранулематозом, так же, как и срок возникновения рецидивов.

3. Частота рецидивов лимфогранулематоза после родов достоверно ниже (9%) в группе женщин, находившихся в полной ремиссии более 3 лет, по сравнению с женщинами, рожавшими в более ранние сроки полной ремиссии (44%).

SPONSORED BY


Pharmacia
Kabi-Farmitalia Carlo Erba

Conclusions. 1. Pregnancy and child-birth during remission do not worsen Hodgkin's disease prognosis.

2. The rate of recurrence of Hodgkin's disease (14%) in women having child-birth during complete remission is not higher than the risk of recurrence in the total population of patients with Hodgkin's disease, as well as the time till recurrence onset.

3. The rate of Hodgkin's disease recurrence after delivery is significantly lower (9%) in women having been in remission for more than 3 years as compared to those having child-birth at a shorter term from complete remission onset (44%).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Байсоголов Г. В., Шишкин И. П. // Мед. радиол. — 1985. — № 5. — С. 35—37.
2. Демина Е. А., Каверзнева М. М., Кондратьева Н. Ф., Агафонов В. А. // Тер. арх. — 1990. — № 7. — С. 72—75.
3. Корчмару И. Ф., Параскова Л. М. // Вопр. онкол. — 1982. — № 7. — С. 34—38.
4. Нивинская М. М., Старицков М. С. // Там же. — 1968. — № 6. — С. 31—34.
5. Шехтман М. М., Соколова М. Ю. // Акуш. и гин. — 1991. — № 3. — С. 22—24.
6. Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева. — М., 1985. — Т. 1. — С. 351—367.
7. Balcewicz-Sablinska K., Ciesluc S., Kopec I. et al. // Acta Haemat. Pol. — 1990. — Vol. 21 (1). — P. 72—80.
8. Carde P., Hayat M., Cosset J. M. et al. // Nat. Cancer Inst. Monogr. — 1988. — N 6. — P. 303—308.
9. Cimino G. // Europ. J. Cancer. — 1990. — Vol. 26., N 11/12. — P. 1115—1118.
10. Cornbleet M. A., Vitolo U., Ultman J. E. et al. // J. clin. Oncol. — 1985. — Vol. 3, N 6. — P. 758—768.
11. Craft C. B. // Dull. Staff. Meet. Maiami Hosp — 1940. — N 11. — P. 391—409.
12. Lepontre R. // Concours Mtd. — 1975. — Vol. 97. — P. 4698—4706.
13. Leslie N. T., Mauch P. M., Hellman S. // Cancer (Philad.). — 1985. — Vol. 55, N 9. — Suppl. — P. 2072—2078.
14. Pavlovsky S., Maschio M., Santarelli M. T. // J. nat. Cancer Inst. — 1988. — Vol. 80, N 18. — P. 1466—1473.
15. Slanina J., Wannenmacher M., Sprotler J. // Strahlentherapie. — 1985. — Vol. 161, N 9. — P. 558—564.
16. Thomas R. M., Peckman M. J. // Cancer (Philad.). — 1976. — Vol. 38. — P. 1443—1451.
17. Tubiana M., Henry-Amar P., Carde J. M. et al. // Blood. — 1989. — Vol. 73, N 1. — P. 47—56.

Поступила 05.07.93 / Submitted 05.07.93