

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Терапия агрессивных неходжкинских лимфом у беременных

Я.К. Мангасарова¹, А.У. Магомедова¹, Е.С. Нестерова¹,
Л.Г. Горенкова¹, Ф.Э. Бабаева¹, Р.Г. Шмаков²,
С.К. Кравченко¹

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

²ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им.
акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, ул. Академика Опарина, д. 4,
Москва Российская Федерация, 117997

Treatment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas in Pregnancy

YaK Mangasarova¹, AU Magomedova¹, ES Nesterova¹,
LG Gorenkova¹, FE Babaeva¹, RG Shmakov²,
SK Kravchenko¹

¹National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

²VI Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology
and Perinatology, 4 Akademika Oparina str., Moscow, Russian Federation,
117997

РЕФЕРАТ

Актуальность. Тактика ведения беременных с агрессивными лимфомами зависит от времени установления диагноза и иммуноморфологического варианта опухоли. Однако редкость агрессивных лимфом во время беременности, отсутствие единых подходов к лечению этих пациенток, недостаточность информации о физическом развитии детей, а также частоте врожденной и приобретенной патологии новорожденных делают данную проблему чрезвычайно актуальной.

Цель. Анализ результатов лечения пациенток с агрессивными лимфомами, диагноз у которых впервые установлен на разных сроках беременности.

Материалы и методы. С 1993 по 2020 г. на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ находились 74 беременные с лимфомами. Из них у 17 (23 %) пациенток были агрессивные опухоли: первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома ($n = 14$), анапластическая крупноклеточная лимфома ALK+ ($n = 1$), В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, неутонченная ($n = 1$), диффузная В-крупноклеточная лимфома ($n = 1$). Медиана возраста больных составила 30 лет (диапазон 21–37 лет). Медиана срока беременности на момент диагностики агрессивной лимфомы составила 21 неделю (диапазон 11–32 нед.).

Результаты. В 1 случае при диагностике агрессивной лимфомы на сроке беременности 11 нед. проводили терапию дексаметазоном 8 мг/сут до II триместра беременности, в дальнейшем выполняли полихимиотерапию. При диагностике агрессивной лимфомы во II ($n = 13$) и III ($n = 2$) триместрах беременности проводилась полихимиотерапия с последующим родоразрешением. В III триместре беременности выполнили родоразрешение с последующей полихимиотерапией у 1 больной. Рождено 18 детей (1 беременность была многоплодной): 8 девочек и 10 мальчиков.

Заключение. В результате выбранной тактики и работы междисциплинарной команды врачей все пациент-

ABSTRACT

Background. The management of aggressive lymphomas in pregnancy depends on the time of diagnosis and immunomorphological variant of tumor. The rarity of aggressive lymphomas in pregnant women, the absence of consistent approaches to the treatment of such patients, the lack of data on physical growth of children as well as the incidence of newborns' congenital and acquired pathology make this subject of vital importance.

Aim. To analyze the treatment results in patients with newly diagnosed aggressive lymphoma at different stages of pregnancy.

Materials & Methods. From 1993 to 2020 at the National Research Center for Hematology 74 pregnant women with lymphomas were treated. Aggressive tumors were detected in 17 (23 %) of them: primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma ($n = 14$), anaplastic large-cell lymphoma ALK+ ($n = 1$), high-grade B-cell lymphoma, unspecified ($n = 1$), and diffuse large B-cell lymphoma ($n = 1$). The median age of patients was 30 years (range 21–37 years). The median pregnancy stage on the diagnosis of aggressive lymphoma was 21 weeks (range 11–32 weeks).

Results. In 1 case on the diagnosis of aggressive lymphoma at 11 weeks gestation dexamethasone 8 mg daily was administered up to the second trimester of pregnancy, afterwards the patient received polychemotherapy. On the diagnosis of aggressive lymphoma in the second ($n = 13$) and third ($n = 2$) trimesters of pregnancy the patients received polychemotherapy followed by delivery. In the third trimester of pregnancy delivery was performed with subsequent polychemotherapy in 1 patient. There were born 18 babies (1 pregnancy was multifetal): 8 girls and 10 boys.

ки, завершившие лечение, остаются под наблюдением в полной ремиссии заболевания. Все рожденные дети, несмотря на химиотерапию и выявленные у них перинатальные осложнения, растут и развиваются без каких-либо отклонений.

Ключевые слова: злокачественные лимфопролиферативные заболевания, химиотерапия, первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, беременность.

Получено: 1 апреля 2020 г.

Принято в печать: 22 июня 2020 г.

Для переписки: Яна Константиновна Мангасарова, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(926)395-82-52; e-mail: v.k.jana@mail.ru

Для цитирования: Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Нестерова Е.С. и др. Терапия агрессивных неходжкинских лимфом у беременных. Клиническая онкогематология. 2020;13(3):316–21.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-316-321

Conclusion. As a result of the chosen tactics and the work of interdisciplinary team of doctors all patients, who completed the treatment, are followed-up in complete remission. All born babies, despite chemotherapy and perinatal complications, are alive and develop without abnormalities.

Keywords: malignant lymphoproliferative disorders, chemotherapy, primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, pregnancy.

Received: April 1, 2020

Accepted: June 22, 2020

For correspondence: Yana Konstantinovna Mangasarova, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(926)395-82-52; e-mail: v.k.jana@mail.ru

For citation: Mangasarova YaK, Magomedova AU, Nesterova ES, et al. Treatment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas in Pregnancy. Clinical oncohematology. 2020;13(3):316–21 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-316-321

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания у беременных диагностируются достаточно редко (1:1000 беременных). Лимфомы выявляются в 1 случае на 1000–6000 беременных, как правило, это пациентки с лимфомой Ходжкина, первый пик заболеваемости которой приходится на возраст 25–35 лет. Среди этих больных преобладают женщины репродуктивного возраста [1]. Медленно прогрессирующее течение лимфомы Ходжкина длительное время позволяет не начинать противоопухолевого лечения, что пролонгирует срок беременности. Такой подход способствует минимизации токсического воздействия противоопухолевых препаратов на плод. Пролонгирование беременности без лечения при активном течении заболевания у женщин с агрессивными лимфомами ограничено. Это обусловлено необходимостью срочного начала противоопухолевого лечения, учитывая быстрое прогрессирование опухоли. Первое сообщение об успешно завершившейся беременности у пациентки со злокачественным лимфопролиферативным заболеванием, которой проводили полихимиотерапию (ПХТ), опубликовано J. Ortega в 1977 г. [2]. Однако в настоящее время в литературе описаны единичные наблюдения агрессивных лимфом во время беременности и то лишь в виде небольших ретроспективных сообщений и клинических описаний, что обусловлено редкостью события (0,8:100 000 беременностей) [3–11]. Редкость агрессивных лимфом во время беременности, отсутствие единых подходов к лечению этих пациенток, недостаточность информации о физическом развитии детей, а также частоте врожденной и приобретенной патологии новорожденных делают данную проблему чрезвычайно актуальной.

Цель работы — анализ результатов лечения пациенток с агрессивными лимфомами, диагноз у которых впервые установлен на разных сроках беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 1993 по 2020 г. на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ находились 74 беременные с лимфомами. Из них у 17 (23 %) пациенток были агрессивные опухоли: первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) ($n = 14$), анапластическая крупноклеточная лимфома ALK+ ($n = 1$), В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, неутонченная ($n = 1$), диффузная В-крупноклеточная лимфома ($n = 1$). Всем пациенткам диагноз устанавливали согласно критериям классификации Всемирной организации здравоохранения. Медиана возраста больных составила 30 лет (диапазон 21–37 лет). Медиана срока беременности ко времени диагностики агрессивной лимфомы равнялась 21 нед. (диапазон 11–32 нед.).

С целью верификации диагноза у 5 беременных выполняли биопсию опухолевого образования передневерхнего средостения (торакоскопия — 2, торакотомия — 1, медиастиноскопия — 2). У 7 больных проводили биопсию лимфатического узла, у 5 — трансторакальную игольную биопсию. Распространенность опухолевого процесса ко времени постановки диагноза и начала химиотерапии оценивали по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ), трепанобиопсии с гистологическим, молекулярным и цитологическим исследованиями костного мозга. Всем пациенткам на момент верификации диагноза была показана ПХТ.

На протяжении беременности проводилось динамическое наблюдение за состоянием плода. После каждого курса ПХТ выполняли УЗИ (оценивали весоростовые параметры плода, количество околоплодных вод, состояние плаценты), проводили доплерографию маточно- и фетоплацентарного кровотока.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 1 пациентки на сроке беременности 11 нед. диагностировали ПМВКЛ. Учитывая срок гестации, проводили терапию дексаметазоном 8 мг/сут до II триместра беременности, в дальнейшем продолжили лечение по схеме DA-EPOCH.

15 пациенткам диагноз поставлен во II ($n = 13$) и раннем III ($n = 2$) триместрах беременности. Выполнена ПХТ с последующим родоразрешением. В группе ПМВКЛ ($n = 14$) в разные исторические периоды использовали следующие схемы терапии: VACOP-B — у 5 пациенток, DA-EPOCH — у 7, DA-EPOCH-R — у 2. У 5 беременных первый курс ПХТ проводился в ранний послеоперационный период после диагностической операции на продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в условиях реанимационного отделения в связи с наличием синдрома сдавления верхней

полной вены. Пациентке с анапластической крупноклеточной лимфомой ALK+ назначено лечение по схеме СНОЕР. При В-клеточной лимфоме высокой степени злокачественности, неутонченной применялась схема DA-EPOCH, при диффузной В-крупноклеточной лимфоме — СНОР без ритуксимаба. При экспрессии опухолевыми клетками CD20 введение ритуксимаба с ПХТ 2 пациенткам выполнили в период беременности, а 5 — после родоразрешения. Данное решение было обусловлено высоким риском развития внутриутробной пневмонии и лейкопении у новорожденных, что описано в литературе и наблюдалось нами [10, 12].

ПХТ у всех беременных реализовали в полном объеме с сохранением предусмотренных схемой доз противоопухолевых препаратов и межкурсовых интервалов. Ко времени оформления статьи все пациентки оставались под наблюдением, 16 женщин находились в полной ремиссии заболевания. У 1 пациентки продолжалось противоопухолевое лечение. Медиана наблюдения составила 41 мес. (диапазон 1–132 мес.).

У 16 беременных с агрессивными лимфомами родоразрешение произошло на разных сроках ПХТ: самостоятельные срочные роды в условиях акушерского стационара — у 7, кесарево сечение — у 9. К моменту родоразрешения у 4 из 16 женщин достигнута полная ремиссия заболевания, которую подтвердили позитронно-эмиссионной томографией, выполненной в послеродовой период. В продолжении противоопухолевого лечения нуждалось 13 (76 %) пациенток, медиана времени от родов до возобновления специфической лекарственной терапии составила 12 дней (диапазон 0–18 дней) (табл. 1).

У 1 больной в III триместре беременности выполнили родоразрешение с последующей ПХТ. Пациентка поступила с опухолью средостения и синдромом сдавления верхней поллой вены на сроке беременности 32 нед. С целью верификации диагноза ей провели переднебоковую торакотомию справа с биопсией опухоли средостения. При срочном гистологическом исследовании установлен диагноз ПМВКЛ и интраоперационно начато лечение в режиме предфазы: дексаметазон 20 мг/м², циклофосамид 200 мг/м². После завершения операции предпринята попытка восстановления самостоятельного дыхания и пробуждения пациентки. Однако в связи с нарастанием отека верхних дыхательных путей отмечалась кратковременная гипоксемия со снижением сатурации до 70 %, что потребовало продолжения седации и ИВЛ. По данным кардиотокографии зафиксировано снижение ЧСС у плода. Учитывая тяжесть состояния беременной, срок гестации 32 нед., дистресс-синдром плода, принято решение о родоразрешении путем кесарева сечения. Извлекли живую недоношенную девочку с массой тела 1800 г и оценкой 2–6 баллов по шкале Апгар. В ранний послеоперационный период пациентке на ИВЛ продолжили ПХТ по схеме EPOCH. После завершения первого цикла химиотерапии и регрессии признаков синдрома сдавления верхней поллой вены больная была экстубирована и в плановом порядке продолжено противоопухолевое лечение согласно протоколу.

Таблица 1. Характеристика пациенток ($n = 17$)

Показатель	Число пациенток
Медиана (диапазон) возраста, лет	30 (21–37)
Медиана (диапазон) срока беременности на момент верификации диагноза, нед.	21 (11–32)
Вариант лимфомы	
Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома	14 (82 %)
Анапластическая крупноклеточная лимфома ALK+	1 (6 %)
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, неутонченная	1 (6 %)
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	1 (6 %)
Триместр беременности на момент верификации диагноза	
I	1 (6 %)
II	13 (76 %)
III	3 (18 %)
Схема химиотерапии во время беременности	
DA-EPOCH ± R	9 (56 %)
VACOP-B	5 (31 %)
СНОР	1 (6 %)
СНОЕР	1 (6 %)
Осложнения у беременных при проведении химиотерапии	
Пневмоцистная пневмония	2 (12 %)
Сепсис	1 (6 %)
Мукозит	4 (24 %)
Некротическая энтеропатия	2 (12 %)
Тромботические	4 (24 %)
Лейкопения IV степени	2 (12 %)
Полная ремиссия заболевания	
До родоразрешения	4 (23 %)
После родоразрешения	13 (77 %)
Медиана (диапазон) срока беременности на момент родоразрешения, нед.	
Родоразрешение (способ)	
Кесарево сечение	7 (41 %)
Самостоятельные роды	10 (59 %)
Медиана (диапазон) наблюдения, мес.	41 (1–132)

В 60 % случаев (10 из 17) до родоразрешения специфическое лечение не сопровождалось осложнениями. У 7 (40 %) пациенток имели место следующие осложнения:

- инфекционные (пневмоцистная пневмония — 2, сепсис — 1, мукозит II–III степени — 4, некротическая энтеропатия — 2);
- тромботические (опухоль-ассоциированный тромбоз брахиоцефальной вены — 3, илеофemorальный тромбоз — 1).

Противомикробную терапию назначали с учетом возможного тератогенного действия используемых лекарственных средств. Однако в 2 случаях лечение пневмоцистной пневмонии по витальным показаниям проводили сульфаметоксазолом/триметопримом в высоких дозах (120 мг/кг). В переводе в реанимационное отделение нуждалась 1 больная с пневмоцистной пневмонией и острой дыхательной недостаточностью. Всем пациенткам проводили антикоагулянтную терапию в профилактических дозах, а в случае развития тромбоза — в лечебных. Ни у одной беременной в период противоопухолевого лечения не зафиксировали тромбоцитопению и анемию IV степени. В заместительной трансфузии компонентов крови ни одна пациентка не нуждалась.

Всего рождено 18 детей (1 беременность была многоплодной): 8 девочек и 10 мальчиков. Все дети, матерям которых во время беременности проводили химиотерапию, родились живыми. Медиана массы тела новорожденных составила 2182 г (диапазон 899–3600 г), роста — 47 см (диапазон 35–53 см). При анализе физического развития у 12 детей не было врожденной патологии. У 6 новорожденных отмечалась задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу и недоношенность. У 4 детей констатировали внутриутробную пневмонию новорожденных, матери 2 из них в период беременности получали ритуксимаб. Возможно, данное осложнение связано с недоношенностью и респираторным дистресс-синдромом и/или введением ритуксимаба. У 1 ребенка при рождении выявили тромбоз верхней полой вены. Все описанные выше состояния в раннем младенческом возрасте были купированы. Возраст детей ко времени анализа результатов составил от 1 мес. до 11 лет (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Обследование беременных при подозрении на злокачественное лимфопролиферативное заболевание отличается от обследования других пациентов. Характерные для лимфомы симптомы, такие как повышенная потливость, слабость и одышка, зачастую ошибочно связывают с физиологическими изменениями у беременной, а осторожный подход к использованию рентгенологических методов диагностики во время беременности приводит к отсроченной верификации диагноза. По нашим данным, 14 (82 %) из 17 пациенток нуждались в специфическом лечении по витальным показаниям в связи с наличием синдрома сдавления верхней полой вены, 5 (36 %) из них химиотерапия была начата в условиях реанимационного отделения после

Таблица 2. Характеристика новорожденных (n = 18)

Показатель	Число новорожденных
Пол	
Мужской	10 (55 %)
Женский	8 (45 %)
Медиана (диапазон) массы тела, г	2182 (899–3600)
Медиана (диапазон) роста, см	47 (35–53)
Наличие патологии у новорожденного	
Нет	12 (66 %)
Задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу и недоношенность	6 (33 %)
Возраст, мес.	1–129

диагностической операции на фоне ИВЛ. При оценке эффективности химиотерапии у беременных как на этапе постановки диагноза, так и во время лечения существуют ограничения в использовании некоторых инструментальных методик. Так, выполнение компьютерной томографии, особенно органов брюшной полости, у беременных сопряжено с высокой лучевой нагрузкой на плод [13]. Следует учитывать, что некоторые исследования необходимо проводить многократно. В связи с этим предпочтение следует отдавать более безопасным методам исследования (МРТ и УЗИ), т. е. диагностические методы должны выполняться по принципу «приемлемости риска» [14].

В I триместре беременности в большинстве случаев рекомендуется прерывание беременности по медицинским показаниям в связи с тератогенностью противоопухолевых препаратов. Однако при верификации диагноза на 10–12-й неделе беременности можно ее пролонгировать до II триместра за счет введения дексаметазона в качестве предфазы при условии, что данный подход не ухудшает прогноз для матери. В нашем исследовании у 1 пациентки с ПМВКЛ применение дексаметазона 8 мг/сут на 11-й неделе многоплодной беременности позволило пролонгировать беременность до II триместра и в дальнейшем выполнить лечение по схеме DA-EPOCH. В данном случае применение предфазы не ухудшило прогноз для больной и не привело к развитию тяжелых инфекционных осложнений в межкурсовый период после первого курса химиотерапии. В дальнейшем после 6 курсов химиотерапии на сроке 32 нед. родились мальчик с массой тела 1300 г и оценкой 1–3 балла по шкале Апгар и девочка — 1400 г, 6–7 баллов по шкале Апгар. На момент оформления статьи детям по 6 лет и они практически здоровы.

При диагностике агрессивной лимфомы во II и начале III триместра беременности проводится химиотерапия в соответствии с вариантом опухоли, т. к. плацентарный барьер сформирован и произошла закладка всех органов плода [15–17]. Однако использование антиметаболитов, высоких доз метотрексата в схеме лечения сопряжено с высоким риском тератогенного воздействия на плод и несовместимо с беременностью [18, 19]. Согласно данной тактике, 16 (94 %) беременным до родоразрешения провели ПХТ. Наиболее частыми (40 %) осложнениями во время беременности были инфекционные. Время родораз-

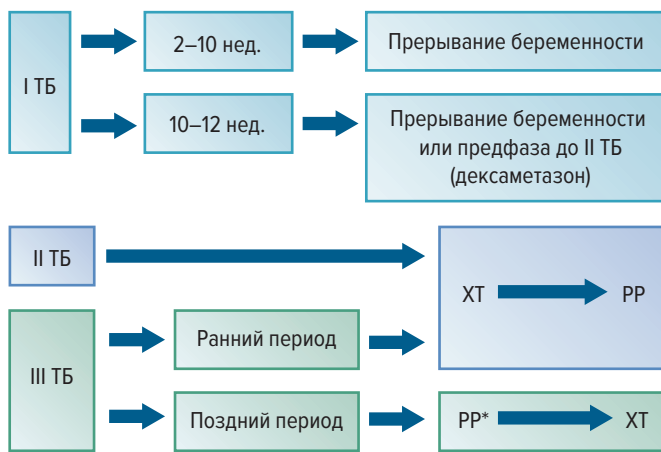


Рис. 1. Алгоритм ведения беременных с агрессивными лимфомами

РР — родоразрешение; ТБ — триместр беременности; ХТ — химиотерапия.

* Проведение предфазы перед РР по витальным показаниям.

Fig. 1. Management algorithm for pregnant women with aggressive lymphomas

РР — delivery; ТБ — trimester of pregnancy; ХТ — chemotherapy.

* Prephase before delivery on vital indications.

решения во всех случаях было определено совместно акушерами и гематологами. Медиана срока беременности на момент родоразрешения составила 35 нед. (диапазон 30–38 нед.). Все рожденные дети, несмотря на проведение химиотерапии у матери, а в ряде случаев и массивной противомикробной терапии, без пороков развития. В 33 % случаев отмечалась задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу и недоношенность. Ко времени анализа дети оставались под наблюдением без отклонений в развитии в возрасте 1–129 мес. (медиана 51 мес.).

На поздних сроках беременности предпочтительно сначала осуществлять родоразрешение, а затем проводить специфическое лечение. В 1 случае на сроке беременности 32 нед. в связи с развитием осложнений у матери во время диагностической операции и дистресс-синдрома у плода выполнили кесарево сечение и сразу после него провели химиотерапию по витальным показаниям на фоне ИВЛ. Родилась девочка с массой тела 1800 г и оценкой 2–6 баллов по шкале Апгар. Тяжелых инфекционных осложнений, несмотря на проведение двух оперативных вмешательств в ранний послеоперационный период, у больной не наблюдалось. Ребенку ко времени оформления статьи было 10 мес., развитие соответствовало возрасту.

Таким образом, на основании собственного опыта и литературных данных мы разработали алгоритм ведения беременных с агрессивными лимфомами (рис. 1).

Основные положения, вытекающие из предложенного алгоритма:

1. В I триместре в большинстве случаев рекомендуется прерывание беременности по медицинским показаниям в связи с тератогенностью химиопрепаратов. Однако при верификации диагноза на 10–12-й неделе можно пролонгировать беременность до II триместра за счет проведения предфазы при

условии, что данный подход не ухудшает прогноз для матери.

2. Во II и начале III триместра беременности проводится химиотерапия в соответствии с вариантом лимфомы.
3. На поздних сроках беременности предпочтительно сначала выполнить родоразрешение, а затем — противоопухолевое лечение.

Показаниями к оперативному родоразрешению могут служить необходимость немедленного начала ПХТ при неподготовленных родовых путях, осложнения, связанные с противоопухолевым лечением, или угроза внутриутробной гибели плода, но не диагноз лимфомы. Роды, по возможности, следует планировать как минимум через 2–3 нед. после прекращения химиотерапии с целью обеспечить восстановление костного мозга у матери и плода, что позволит уменьшить риск инфекционных осложнений.

Существуют противоречивые сообщения о безопасности и эффективности иммунохимиотерапии, включающей ритуксимаб, во время беременности. Химерное моноклональное анти-CD20-антитело проникает через плацентарный барьер и, тем самым, может оказывать влияние на В-лимфоциты плода с возможным риском развития внутриутробной инфекции. А. Aviles, N. Neri опубликовали данные о развитии тяжелых пневмоний у детей в период 6–9 мес. после рождения, матерям которых во время беременности проводили ПХТ по схеме R-CHOP [20]. В других наблюдениях у беременных, получавших лечение ритуксимабом в монорежиме, родились здоровые дети [6, 7]. Вероятно, важен не только факт введения ритуксимаба в разные периоды беременности, но и сочетание его с химиотерапией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выбранной тактики и работы междисциплинарной команды врачей все пациентки, завершившие лечение, остаются под наблюдением в полной ремиссии заболевания. Все рожденные дети, несмотря на химиотерапию и выявленные у них перинатальные осложнения, живут без каких-либо отклонений в развитии.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Я.К. Мангасарова.

Предоставления материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: Я.К. Мангасарова.
Подготовка рукописи: Я.К. Мангасарова.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lishner M, Avivi I, Apperley JF, et al. Hematologic malignancies in pregnancy: management guidelines from an international consensus meeting. *J Clin Oncol.* 2016;34(5):501–8. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4445.
- Ortega J. Multiple agent chemotherapy including bleomycin of non-Hodgkin's lymphoma during pregnancy. *Cancer.* 1977;40(6):2829–35. doi: 10.1002/1097-0142(197712)40:6<2829::aid-cnrc2820400613>3.0.co;2-i.
- Amit O, Barzilai M, Avivi I. Management of hematologic malignancies: special considerations in pregnant women. *Drugs.* 2015;75(15):1725–38. doi: 10.1007/s40265-015-0464-0.
- Perez CA, Amin J, Aguina LM, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma during pregnancy. *Case Rep Hematol.* 2012;2012:1–3. doi: 10.1155/2012/197347.
- Lee EJ, Ahn KH, Hong SC, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma in pregnancy may be associated with preterm birth. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57(6):526–9. doi: 10.5468/ogs.2014.57.6.526.
- Decker M, Rothermundt C, Hollander G, et al. Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *Lancet Oncol.* 2006;7(8):693–4. doi: 10.1016/s1470-2045(06)70797-5.
- Fiascone S, Datkhaeva I, Winer ES, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma in pregnancy. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(1):240–3. doi: 10.3109/10428194.2015.1049168.
- Evens AM, Advani R, Lossos IS, et al. Lymphoma in pregnancy: excellent fetal outcomes and maternal survival in a large multicenter analysis. *Blood.* 2011;118(21):94. doi: 10.1182/blood.v118.21.94.94.
- Шмаков Р.Г., Ахмедова А.И., Полушкина Е.С. и др. Современные принципы ведения беременности у пациенток с лимфомами. *Акушерство и гинекология.* 2019;7:40–8. doi: 10.18565/aig.2019.7.40-48.
- [Shmakov RG, Akhmedova AI, Polushkina ES, et al. Modern principles of pregnancy management in patients with lymphomas. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;7:40–8. doi: 10.18565/aig.2019.7.40-48. (In Russ)]
- Мангасарова Я.К., Барях Е.А., Воробьев В.И. и др. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома у беременных. *Терапевтический архив.* 2014;86(7):53–8.
- [Mangasarova YaK, Baryakh EA, Vorob'ev VI, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma in pregnancy. *Terapevticheskii arkhiv.* 2014;86(7):53–8. (In Russ)]
- Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer.* 2006;42(2):126–40. doi: 10.1016/j.ejca.2005.10.014.
- Sica A, Vitiello P, Papa A, et al. Use of Rituximab in NHL Malt Type Pregnant in 1^o Trimester for Two Times. *Open Med (Wars).* 2019;14:757–60. doi: 10.1515/med-2019-0087.
- Cohen-Kerem R, Nulman I, Abramow-Newerly M, et al. Diagnostic radiation in pregnancy: perception versus true risks. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28(1):43–8. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32039-4.
- Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):328–33. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70169-8.
- Horowitz NA, Benyamini N, Wohlfart K, et al. Reproductive organ involvement in non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):e275–e282. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70589-2.
- Testa AC, De Blasis I, Di Legge A, et al. Burkitt's lymphoma of the breast metastatic to the ovary diagnosed during pregnancy. *Ultras Obstet Gynecol.* 2013;42(3):364–6. doi: 10.1002/uog.12533.
- El-Messidi A, Patenaude V, Abenhaim HA. Incidence and outcomes of women with non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy: A population-based study on 7.9 million births. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(4):582–9. doi: 10.1111/jog.12597.
- Framarino-dei-Malatesta M, Sammartino P, Napoli A. Does anthracycline-based chemotherapy in pregnant women with cancer offer safe cardiac and neurodevelopmental outcomes for the developing fetus? *BMC Cancer.* 2017;17(1):777. doi: 10.1186/s12885-017-3772-9.
- Peterson C, Lester DR Jr, Sanger W. Burkitt's lymphoma in early pregnancy. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):e136–e138. doi: 10.1200/JCO.2009.24.6355.
- Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma.* 2001;2(3):173–7. doi: 10.3816/clm.2001.n.023.