

Hodgkin Hastalığı Mantle Işınlamasında Fetus Dozlarının Araştırılması

Songül Çavdar Karaçam¹, Didem Çolpan Öksüz¹, Ayşe Koca², Basri Günhan³, İsmail Çepni⁴, Kimia Çepni⁵, Nuran Beşe¹

¹Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul

²Özel Sante Sağlık Hizmetleri, İstanbul

³İtalyan Hastanesi, İstanbul

⁴Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

⁵Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Özet

Amaç: Hodgkin hastalığı, meme, servikal kanser, malign melanom ve lösemi hamilelik esnasında sıklıkla karşılaşılan malign hastalıklardır. Hamilelik esnasında radyoterapi gelişen fetusa zarar verebilir.

Yöntem: Bu çalışmanın amacı Hodgkin hastalığı mantle ışınlaması sırasında hamile hastanın fetusuna verilen radyasyon dozunu ölçmektir. Fetusun aldığı radyasyon dozu termoluminesans dozimetre kullanılarak fantom ölçümleriyle tahmin edildi. Fantom ölçümleri Anthropomorphic fantom tedavi koşullarında simüle edilerek yapıldı.

Bulgular: Thermoluminesan dozimetreler (TLD) tedavi alanı merkezinden 41, 44, 46.5 ve 49.5 cm'e yerleştirildi. İki TLD fantom yüzeyine yerleştirildi. Tüm TLD ler için toplam doz Co-60 için olan tedavide 8.8- 13.8; 4 MV foton için olan tedavide 8.2-12.3 cGy olarak ölçüldü.

Sonuç: Bu sonuçlar tedavi koşullarında hamile bir hastanın tedaviye alınmasının oluşabilecek maliniteler için risk olduğunu göstermektedir. Fetal koruma kullanımı fetal ışınlamayı azaltabilir.

Anahtar kelimeler: Hodgkin hastalığı, fetal doz, radyoterapi

Cerrahpaşa Tıp Derg 2008; 39: 56-62

The investigation of fetal dose for mantle field irradiation of Hodgkin's disease

Abstract

Objectives: Hodgkin's disease, breast and servical cancer, malignant melanoma, and leukaemia are the most frequently diagnosed malignant disorders during pregnancy. Radiotherapy during pregnancy might cause harm to the developing fetus.

Methods: The aim of this work was to estimate the radiation dose delivered to the fetus in a pregnant patient during the mantle field irradiation for Hodgkin's disease. Radiation dose to fetus was estimated from phantom measurements using thermoluminescence dosimeters. Phantom measurements were performed by simulating the treatment conditions on an anthropomorphic phantom.

Results: Thermoluminescent dosimeters(TLDs) were placed in the phantom 41, 44, 46.5 and 49.5 cm from the centre of the treatment field. Two TLDs were placed on the surface of the phantom. The estimated total dose to the all TLDs ranged from 8.8 to 13.8 for treatment with Co-60, and from 8.2 to 12.3 cGy for 4 MV photons.

Conclusion: These results show that it is a risk of developing malinancies to treat a pregnant patient with treatment conditions. The use of supplemental fetal-shielding can reduce the fetal exposure.

Key words: Hodgkins's disease, fetal dose, radiotherapy

Cerrahpaşa J Med 2008; 39: 56-62

Son zamanlarda doğurganlık yaşının artması ile birlikte gebelik sırasında kanser görülme olasılığı

artmaktadır. Gebelik sırasında en sık meme tümörü, lösemi, lenfoma, melanoma, jinekolojik tümör ve kemik tümörleri görülmektedir [1,2]. Hamilelik sırasında kanser sıklığı net olarak bilinmemekle birlikte 1000'de 1 olduğu tahmin edilmektedir [3]. Gebelik sırasında Hodgkin hastalığının yaklaşık olarak 6000

Alındığı Tarih: 04 Mart 2008

Yazışma Adresi (Address): Dr. Songül Çavdar Karaçam

İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

34098 - Cerrahpaşa - İstanbul

e-posta: songulkaracam@yahoo.com

gebelikte 1 oranında görüldüğü bildirilmiştir [2-4]. Nodüler sklerozan Hodgkin Hastalığı ise gebelik sırasında en sık saptanan histolojik alt tiptir [4,5].

Hodgkin hastalığı kür şansı yüksek olan malign hastalıklardandır. Beş yıllık sağkalım sonuçları Evre I-II %95, Evre IIIA'da %90, Evre IIIB ve IV'de ise %80 civarındadır. Tüm evreler göz önüne alınacak olursa, 5 ve 10 yıllık sağkalım sonuçları sırasıyla %90 ve %83'tür [6]. Bu nedenle Hodgkin hastalığının tedavisinde, radyasyon tedavisine bağlı toksisiteyi azaltmak, hastalısız sağkalım süresini artırmak amacı ile tedavide sistemik kemoterapi ve tutulu alan ışınlanması tercih edilmektedir [6]. Son zamanlarda radyoterapi dozunun azaltılması ile ilgili çalışmalar yayınlanmaktadır [6,7]. Hodgkin hastalığının tedavisinde radyoterapinin mutlak bir yeri olması sebebiyle hamilelik esnasında tercih edilmemekle birlikte, bazı durumlarda radyoterapi kaçınılmaz olabilir. Hodgkin hastalığı olan olguların %80'inden fazlasında servikal ve %50'sinde mediastinal tutulum gözlenmektedir [6]. Gebelik sırasında supradiyafragmatik Hodgkin Hastalığı'nda gerekli önlemler alınarak tutulu alan radyoterapi uygulamaları literatürde bildirilmektedir [8-13]. Ancak infradiyafragmatik tutulumda fetusta gelişebilecek mortalite ve morbidite nedeni ile radyasyon tedavisinin gebelik sonrasına ertelenmesi önerilmektedir.

Intrauterin hayatta fetüs bir yandan hızlı hücre bölünmeleri ile büyümekte, bir yandan da farklılaşma süreci ile çeşitli organ taslaklarının gelişmesi gerçekleşmektedir. Radyasyona en hassas olan hücreler hızlı bölünen ve mitotik fazdaki hücrelerdir. Bu nedenle fetüs tüm prenatal gelişim sırasında radyasyona oldukça duyarlıdır [4]. Radyasyonun fetüs üzerine etkisi, radyasyona fetal gelişimin preimplantasyon, organogenez ve fetüs evrelerinden hangi evrede maruz kalındığına, maruz kalınan doza ve dozun kaç fraksiyonda verildiğine göre değişkenlikler göstermektedir [4,14,15]. Uluslararası Radyasyondan Korunma Komisyonu (ICRP) tarafından yayınlanan raporlarda gebelikte iyonize radyasyona maruz kalınması ile fetal ölüm, kongenital malformasyon, mental retardasyon,

mikrosefali, büyüme geriliği ve kanser oluşum risklerinin arttığı belirtilmiştir [14,15]. Hamileliğin tespitinden sonra fetusun 1 mSv altında doz alması ICRP tarafından önerilmektedir. Hamile hastaya yapılacak tıbbi ışınlama durumunda oluşabilecek riskler yüksek dozlarda radyasyonun karsinojenik etkisi gösterilmesine rağmen düşük doz radyasyona maruz kalma durumunda riskin boyutu bilinmemektedir. Hammer Jacobsen [16] 10 cGy'i eşik doz olarak kabul etmekte ve gebeliğin ilk 6 haftalık döneminde bu dozda radyasyona maruz kalması halinde, anormal çocuğun doğmasını önlemek amacı ile hamileliğinin kürtaj işlemi ile sonlandırılmasını önermektedir.

Gebelik sırasında Hodgkin hastalığının tedavisi planlanırken gebelik dönemi, hastalığın evresi, tutulum bölgesi, prognostik faktörler, alternatif tedavi yöntemleri, yarar-zarar dengesi, hastanın ve ailenin kendi koşulları ve etik kurallar değerlendirilmelidir. Standart bir supradiyafragmatik bölgenin ışınlanmasında fetusa ulaşan radyasyon miktarının büyük bir kısmı dış ortamdan alınan radyasyondan çok, annenin dokularından fetusa yansıyan, kolimatör, blok gibi ışın biçimlendiriciler nedeniyle saçılan dozlardır [9,14,17,18]. Bu nedenle, tedavi öncesi tedavi planı ve fantom ölçümleri yapılarak fetusun alacağı dozun önceden tahmin edilmesi, tedavi sırasında potansiyel riskleri azaltmak için gerekli planlamalar ve korumaların yapılması, in-vivo dozimetrisi kullanılarak fetusun aldığı dozun bilinmesi gerektiği önerilmektedir [9,14,18].

Hodgkin hastalığı nedeniyle hamile hastaya radyoterapi uygulanması ve fetus dozu tahminiyle ilgili literatürde çalışmalar mevcuttur [8,9,10,13,19]. Ancak fetus dozunun yukarıda bahsedilen faktörler etkisiyle değişim göstermesi sebebiyle her kliniğin tedavi koşullarında doz tespiti yapması oldukça önemlidir ve önerilmektedir. Bu amaçla kliniğimizde Hodgkin hastalığı tanılı hamile hastada mantle alanı ile ışınlanma zorunluluğu olması durumunda fetusun alacağı dozlar termoluminesans dozimetre (TLD) ile fantom çalışması yapılarak önceden belirlenmiş ve literatürle karşılaştırması yapılarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Fetus dozunun ölçümü için Co-60 teleterapi cihazı ve 4 MV Orion lineer hızlandırıcı cihazından yararlanılarak ışınlamalar yapıldı.

TLD Sistemi

FIMEL TLD SİSTEMİ (PTW Freiburg-Freiburg), TLD için manuel bir okuyucu olan Fimel-LTM ve TL(termolminesan) materyalini sönümlemek için fırın (ETT)'dan oluşur. GR 200A TL çipleri LiF kökenli; Mg, Cu, ve P ile aktive edilmiş kalınlığı 0.8 mm., çapı 4.5 mm., efektif atom numarası 8.14 olan 1 mGy-1 kGy aralığında ölçüm yapabilen dozimetrelerdir.

Kalibrasyon

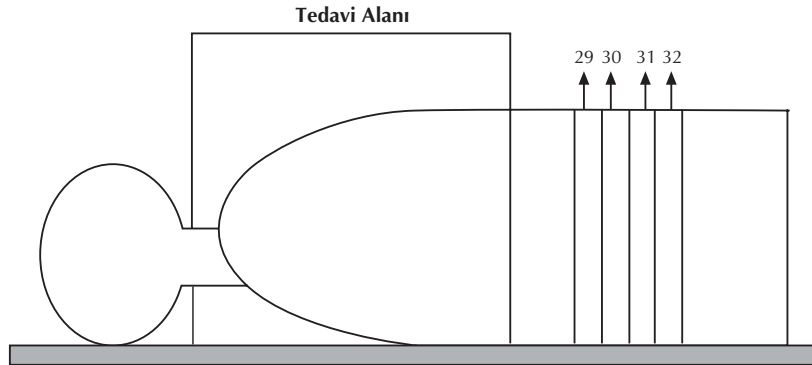
Doz ölçümlerine başlamadan önce hiç ışınlanmamış LiF çipleri için kalibrasyon ve gruplandırma işlemleri gerçekleştirildi. Daha önce hiç ışınlanmamış olan 80 adet çipin kararlı hale gelmelerini sağlamak amacıyla şu işlemler yapıldı: 220 °C'de 15 dakika fırınlama işleminden geçirildi. Yaklaşık 20 dakika bekleyerek oda sıcaklığına gelmeleri sağlandı. 80 adet çip daha önceden üzerinde delikler açılmış olan RW-3 katı su fantomuna yerleştirildi. Elektronik dengeyi sağlamak amacıyla üzerlerine 0.5 cm. kalınlığında fantom yerleştirildi. Işınlama işlemi Co-60'da, 10x10 cm alan boyutunda, SSD=80 cm'de, 1 Gy verilerek gerçekleştirildi. Işınlamadan sonra dozimetreler Fimel TLD sisteminde okundu ve her birine isim verilerek kayıt edildi. Tüm dozimetreler için sönümleme

işlemi gerçekleştirildi. Bütün bu işlemler dozimetrelerin duyarlılıklarını artırmak ve dozimetri ölçümlerini kararlı hale getirmek ve tekrar edilebilirliklerini tespit etmek için 10 kez tekrarlandı. Kalibrasyon işlemi için son 3 okumaya ait ortalama okuma değerleri dikkate alınarak çipler çok duyarlı olandan az duyarlı olana doğru sıralandı. Tüm okuma değerlerinin ortalamasına yakın olacak şekilde üçlü gruplar haline getirildi. Grupların standart sapması %1'dir.

Cirus Co-60 teleterapi cihazında SSD: 80 cm, 10x10 cm alan boyutu 2 cm derinlikte 2, 5, 10, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 700 cGy'lik dozlar verilerek üçlü gruplar ışınlandı. Çipler Fimel TLD sisteminde yararlanılarak okundu. OD=f (Doz,cGy) grafikleri çizilerek kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.

Randofantom Işınlaması

ALDERSON RANDOFANTOM (Alderson Araştırma Laboratuvarları, Stanford) doku eşdeğeri sentetik kauçuktan yapılmış transvers kesitlerden oluşmuştur. Her bir kesit 3 cm aralıklı 5 mm çaplı TLD yerleşimine uygun deliklere sahiptir. Radyasyon onkoloğu tarafında klinikte Hodgkin hastalığında rutin olarak kullanılan mantle tedavi alanı simülatör cihazında belirlendi. Simülasyon filmlerinden yararlanarak sıcak telle kesme cihazı yardımıyla akciğerler için alarım bloklar döküldü. Blokların simülasyon filmi ile uygunluğu kontrol edildikten sonra tedavi pozisyonunda randofantom hazırlandı (Şekil 1). Tedavi alanı dışında kalan fetus için kadın-doğum doktoru tarafın-



Şekil 1. Randofantomda ölçüm set-up'ı ve kullanılan kesitler.

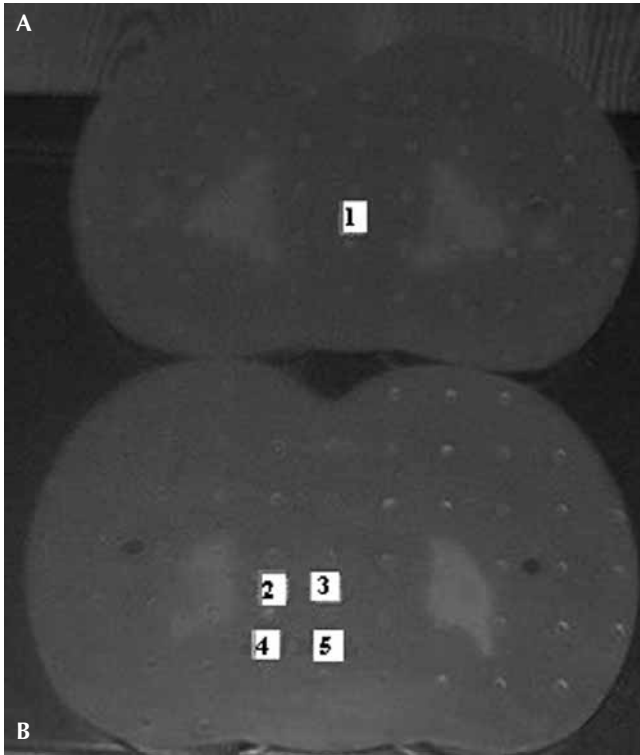
dan randofantoma ait BT (veya bilgisayarlı tomografi) kesitlere bakılarak 12 haftalık gebeliğe volüm olarak karşılık gelen noktalar belirlendi. Mantle tedavi alanının merkezinden 41, 44, 46.5 ve 49.5 cm mesafelerde toplam 15 adet noktada; 29, 30, 31 ve 32 nolu randofantom kesitleri ve cilt yüzeyine çipler yerleştirildi (Şekil 2 ve 3). Aynı tedavi koşulları sağlanarak 3 kez tekrarlanan ön ve arka mantle alanlarından toplam 180 cGy tedavi dozu ile ışınlamalar yapıldı. 36 Gy total tedavi dozu için fetusun alacağı doz hesaplandı. Yerleştirilen tüm çipler fantom yüzeyinden itibaren 4-10.5 cm arasında değişim gösteren derinliklerde idi. TL çipleri tüm tedavi süresi boyunca fantomda bırakıldı. TL çiplerine ait kalibrasyon eğrisinden yararlanarak fetus dozları belirlendi (Şekil 4).

Bulgular

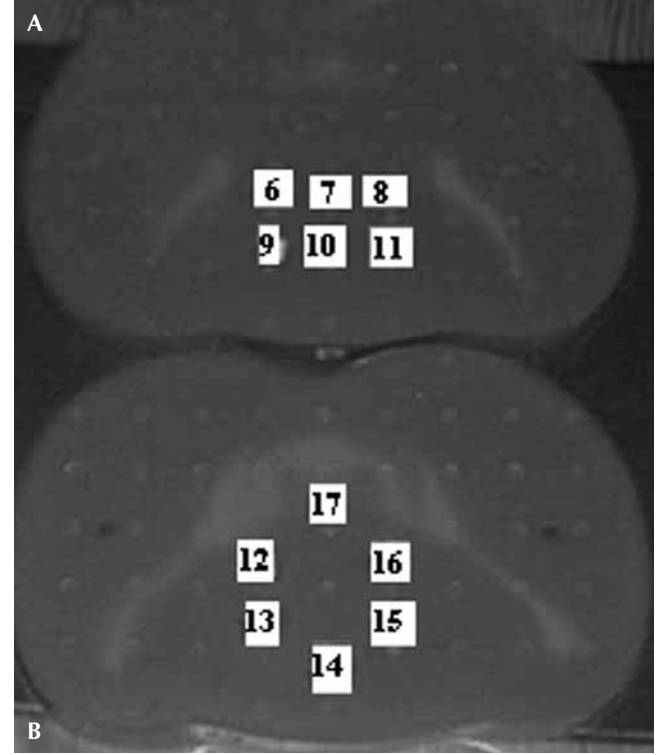
Hasta koşullarına uygun olarak simüle edilen, tedavi alanları belirlenen randofantomda Co-60 ve Orion (4 MV) lineer hızlandırıcı cihazında tekrarla-

nan ışınlamaların ortalaması alınarak fetus dozları belirlendi. Tüm kesitlere ait fetusda TL çipleri yerleştirilen noktadaki ölçülen radyasyon dozları ve 20 fraksiyona karşılık gelen toplam dozlar Tablo 1'de verildi. Co-60 teleterapi cihazında 0.1-3.2 cGy arasında fetus dozu farkı tüm kesitlerde daha yüksek olarak ölçülmüştür.

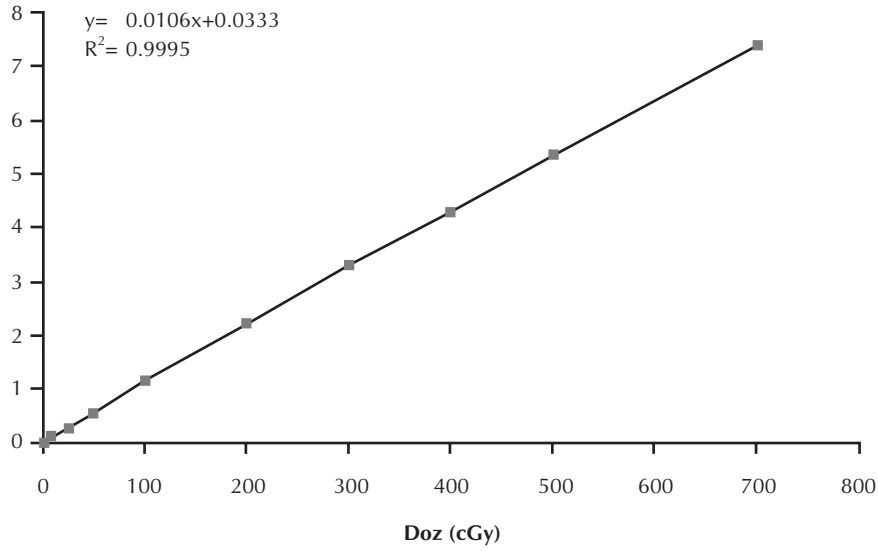
Alan merkezinden 41 cm mesafedeki kesitte belirlenen 6 noktaya yerleştirilen çiplere ait ortalama okuma değeri Co-60 ve Orion (4 MV) lineer hızlandırıcı cihazı için sırasıyla 13.2, 11.7 cGy, merkezden 44 cm mesafede belirlenen 6 noktaya yerleştirilen çiplere ait ortalama okuma değeri 10.6, 9.9 cGy, merkezden 46,5 cm mesafede belirlenen 4 noktaya yerleştirilen çiplere ait ortalama okuma değeri 9.2, 8.5 cGy, merkezden 49,5 cm mesafede belirlenen 1 noktaya yerleştirilen çiplere ait ortalama okuma değeri 8.8, 8.2 cGy olarak ölçüldü. Ayrıca mantle tedavi alanı merkezinden 51 cm mesafede fantom yüzeyinde A noktasında 14.4, 11.2 cGy, 45 cm mesafedeki B noktasında 26.6, 21.0 cGy olarak ölçüldü (Tablo 2).



Şekil 2. TLD'lerin fantomda yerleşimi. A) 32 nolu kesit, B) 31 nolu kesit.



Şekil 3. TLD'lerin fantomda yerleşimi. A) 30 nolu kesit, B) 29 nolu kesit.



Şekil 4. TL çiplerine ait kalibrasyon eğrisi.

Tartışma

Gebelikte radyoterapi multidisipliner yaklaşım gerektiren bir konudur. Gebelik sırasında radyoterapi

gerekli olduğunda tüm önlemler alındıktan sonra tedavi uygulanmalıdır. Radyoterapi sırasında fetusun aldığı doz yüksek olduğu için fetusta mortalite ve

Tablo 1. Co-60 ve Orion(4 MV) lineer hızlandırıcı cihazında alt kesitten itibaren yerleştirilen TL çipleri ile ölçülen fetus dozları (cGy).

Çip No	Kesit Numarası	Co-60		Orion (4 MV)	
		1 Fraksiyon (cGy)	Toplam (cGy)	1 Fraksiyon (cGy)	Toplam (cGy)
1	32 nolu kesit	0.44	8.80	0.41	8.20
2		0.46	9.20	0.42	8.40
3	31 nolu kesit	0.45	9.10	0.42	8.50
4		0.46	9.20	0.42	8.40
5	30 nolu kesit	0.46	9.30	0.44	8.90
6		0.53	10.60	0.46	9.30
7	29 nolu kesit	0.51	10.30	0.48	9.60
8		0.51	10.30	0.48	9.60
9	29 nolu kesit	0.49	9.90	0.49	9.80
10		0.57	11.40	0.53	10.70
11	29 nolu kesit	0.56	11.20	0.53	10.70
12		0.61	12.30	0.56	11.20
13	29 nolu kesit	0.67	13.50	0.57	11.40
14		0.66	13.30	0.57	11.40
15	29 nolu kesit	0.69	13.80	0.60	12.00
16		0.67	13.40	0.61	12.30
17	29 nolu kesit	0.66	13.20	0.62	12.40
A		0.72	14.40	0.56	11.20
B	29 nolu kesit	1.33	26.60	1.05	21.00

Tablo 2. Kesitlerdeki ortalama okuma değerleri.

Kesit Numarası	Co-60	Orion
32 nolu kesit (49,5 cm)	8.8	8.2
31 nolu kesit (46.5 cm)	9.2	8.5
30 nolu kesit (44 cm)	10.6	9.9
29 nolu kesit (41 cm)	13.2	11.7
A Noktası (51 cm)	14.4	11.2
B Noktası (45 cm)	26.6	21.0

morbidite meydana getirebilir. Bu nedenle radyoterapi gebelik sonrasına ertelenmeye çalışılmalı veya başka tedavi yöntemleri tartışılmalıdır. Tedavinin uygulanma zorunluluğu durumunda tedavi alanı dışında kalan fetal radyasyon dozunun bilinmesi oldukça önemlidir. Bu amaçla in-vivo dozimetri uygulanmalı, fetusun alacağı radyasyon dozu önceden tespit edilmel, oluşabilecek yan etkiler tahmin edilmeli ve aile bilgilendirilmelidir. İyonize edici radyasyon sonrası embriyoda oluşabilecek mikrosefali, büyümenin yavaşlaması, mental retardasyon, oluşabilecek kanser riski ve kongenital defektler gibi potansiyel riskleri azaltmak için tedavinin uygun şekilde planlanarak fetusa olan dozu mümkün olduğunca azaltmak gerekmektedir [4,9,14,18,20]. Radyoterapi sırasında alan dışında kalan fetusun aldığı doz kullanılan foton ışını enerjisine, uygulanan doz ve doz hızına, tedavinin uygulandığı sırada hamileliğin aşamasına, tedavi sırasında kullanılan alan boyutuna bağlı olarak değişebilir [8]. Radyoterapi cihazın kafasında tedavi boyunca sızan radyasyon, kolimatörler, blok, wedge filtreler gibi ışın biçimlendiriciler nedeniyle oluşan saçılan radyasyon, ışınlanan volüm etkisiyle hasta içerisinde saçılan radyasyon da fetusun aldığı dozu etkilemektedir. Ayrıca alan dışındaki doz saha kenarından olan mesafe, doku ya da fantomdaki derinlik, saha boyutu gibi faktörlere de bağlıdır [18,21]. The American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Task Group 36'da alan dışındaki dozun tedavi alanından uzaklaştıkça eksponansiyel olarak azaldığı, derinliğe bağlı ve alan boyutuyla tedavi alanı dışındaki dozun azaldığı belirtilmiştir [18].

Gebelik sırasında tanı alan habis hastalıklar arasında lenfomalar dördüncü sırada bulunmaktadır [22,23]. Gebelik sırasında Hodgkin hastalığı nedeniyle tutulu alan radyoterapi uygulanması ve fetus dozu tahminiyle ilgili literatürde çalışmalar mevcuttur [1, 8,9,10-13]. Hodgkin lenfoma IA-IIA klinik evrelendirmeli hastalar için Woo ve ark. [8] yaptıkları fantom çalışmasında 18-28 haftalık hamilelik dönemlerinde fetusun üst, orta ve alt sınırlarında randofantom-su fantomu kombinasyonu ile ölçümleri yapılmış ve 6 MV lineer hızlandırıcı cihazında gerçekleştirdikleri ölçümlerde 0.8 cGy-20 cGy arası değişen sonuçlar bulurken; Co-60 cihazında 16-26 haftalık hamilelik dönemleri için gerçekleştirdikleri ölçümlerde 6.6 cGy-33,2 cGy arasında değişim belirlenmişlerdir. Yaptığımız ölçümlerde de Orion 4 MV lineer hızlandırıcı cihazında mantle ışınlanması sırasında fetus tarafından alınan dozun Co-60 cihazındaki ölçümlere oranla daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo 1). Ayrıca 6 MV Therac 6 cihazında 100 cm kaynak cilt mesafesinde ön ve arka mantle alanlar kullanılarak fundus, simfis pubis ve umbilikusa yerleştirilen TLDlerle sırasıyla 42.0, 14.0, 6.0 cGy olarak ölçülmüştür [18].

Nuyttens ve ark. [9] mediastinal tutulumu olan Hodgkin lenfomalı 27 haftalık hamile hasta için tedavi öncesi yaptıkları randofantom çalışmasında 6 MV X-ışını ile toplam 19 Gy anterior-posterior mantle alanı kullanarak ışınlama yapmışlar ve maksimum 53 cGy, minimum 15 cGy fetus dozu ölçmüşlerdir. Bizim çalışmamızda fetus dozu Co-60 teleterapi cihazında maksimum 26.6 cGy, minimum 8.8 cGy; 4 MV X-ışınında ise maksimum 21 cGy, minimum 8,2 cGy olarak ölçülmüştür.

AAPM Task Group 36'da, 0.05 Gy'den düşük dozlar az riskli zarar, 0.05-0.10 Gy arası belirsiz risk, 0.10-0.50 Gy arası ilk trimester boyunca oluşabilecek zarar için önemli risk, 0.50 Gy den büyük dozlar tüm trimester boyunca yüksek riskli zarar olarak belirtilmiştir [18]. Hamile hastaya ve fetus gelişimine olan potansiyel risk düşünülerek kliniğimiz rutininde yapılan mantle ışınlamalarında ölçülen fetus dozlarının risk oluşturabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, Hodgkin hastalığı tanılı hamile hastada mantle alanı ile ışınlanma zorunluluğu olması durumunda fetusun alacağı dozlar önceden belirlenmelidir. Çalışmamızda Co-60 teleterapi cihazı yerine tercihin lineer hızlandırıcı cihazından yana kullanılması ile fetus dozunun daha düşük olacağı görülmüştür. Ayrıca fetus dozunu azaltmak amacıyla kurşun korumaların hasta uterusu üzerine uygun gelecek şekilde düzenlenip hazırlanmasıyla fetus dozunun daha da düşürülebileceği öngörülebilir. Ancak düşük dozlarda bile olası sitokastik etkilerden dolayı, radyasyonun etkileri ve fetusta oluşabilecek riskler hakkında hasta bilgilendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6: 328-333.
2. Tewari KS. Cancer in pregnancy. In: DiSaia PJ, Creasman WT, eds. *Clinical Gynecologic Oncology*. 7th ed. Mosby: Elsevier; 2007: 468-531.
3. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7: 279- 287.
4. Hall EJ, Giaccia AJ. Effects of radiation on the embryo and fetus. *Radiobiology for the radiologist*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott; 2006; 168-180.
5. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica* 2007; 92: 1230-1237.
6. Hoppe RT. Hodgkin's disease. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, eds. *Principles and practice of Radiation Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004: 2043-2063.
7. Diehl V, Brillant C, Engert A, et al. HD10: Investigating reduction of combined modality treatment intensity in early stage Hodgkin's lymphoma. Interim analysis of a randomized trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005; 23: 6506.
8. 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: 407-412.
9. Nuytens JJ, Prado KL, Jenrette JM, Williams TE. Fetal dose during radiotherapy: clinical implementation and review of the literature. *Cancer Radiother* 2002; 6: 352-357.
10. Zucali R, Marchesini R, De Palo G. Abdominal dosimetry for supradiaphragmatic irradiation of Hodgkin's disease in pregnancy: experimental data and clinical consideration. *Tumori* 1981; 67: 203-208.
11. Nisce LZ, Tome MA, He S, et al. Management of coexisting Hodgkin's disease and pregnancy. *Am J Clin Oncol* 1986; 9: 146-151.
12. Mazonakis M, Varveris H, Fasoulaki M, Damilakis J. Radiotherapy of Hodgkin's disease in early pregnancy: embryo dose measurements. *Radiother Oncol* 2003; 66: 333-339.
13. Cygler J, Ding GX, Kendal W, Cross P. Fetal dose for a patient undergoing mantle field irradiation for Hodgkin's disease. *Med Dosim* 1997; 22: 135-137.
14. International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical radiation. *Ann ICRP* 2000; 30: 1-43.
15. International Commission on Radiological Protection. Biological effects after prenatal irradiation(embryo and fetus). *Ann ICRP* 2003; 33: 205-206.
16. Hammer-Jacobsen E. Therapeutic abortion on account X-ray examination during pregnancy. *Dan Med Bull* 1959; 6: 113-122.
17. Wagner LK, Lester RG, Saldana LR. Exposure of the pregnant patient to diagnostic radiations. 2nd ed. Madison, Wisconsin: Medical Physics Publishing; 1997.
18. Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, Novack DH, et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group no: 36. *Med Phys* 1995; 22: 63-82.
19. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, et al. Maternal and fetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer* 1992; 65: 114-117.
20. Sneed PK, Albright NW, War WM, et al. Fetal dose estimates for radiotherapy of brain tumors during pregnancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 823-830.
21. Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J, et al. Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 995-999.
22. Greskovich JF, Macklis RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Seminars in Oncology* 2000; 27: 633-645.
23. Ioachim HL. Non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy: three cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 803-809.