

# Исходы беременности женщин, излеченных от злокачественных опухолей в детстве

Д.Н. Курочкина<sup>1</sup>, профессор С.А. Кулева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП (о)», Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Проведен анализ литературы, посвященной проблеме исходов беременности женщин, перенесших в детском возрасте лечение злокачественных опухолей. Благодаря современным достижениям в терапии злокачественных опухолей у детей большинство пациентов достигают репродуктивного возраста. Известно, что применяемые для лечения данных опухолей цитостатические препараты и ионизирующее излучение являются потенциальными мутагенами. У женщин, излеченных в детском возрасте от злокачественных опухолей, достоверно повышаются риски осложнений беременности и родов, выкидышей на раннем сроке, внутриутробной задержки роста и развития плода, гестационного диабета, артериальной гипертензии, преждевременных родов, анемии, разрыва матки в родах. Для детей, рожденных от таких матерей, характерны более низкий вес при рождении, высокая частота врожденных пороков развития, а также мертворождений. С целью своевременного выявления отклонений в течении беременности и аномалий развития плода необходимо тщательное наблюдение беременных, перенесших в детском возрасте лечение злокачественных опухолей. Они требуют повышенного внимания к планированию и ведению беременности и родов, а их родившиеся дети обязательно должны быть тщательно обследованы на наличие стигм дизэмбриогенеза и пороков развития.

**Ключевые слова:** беременность, злокачественные новообразования, дети, фертильность.

**Для цитирования:** Курочкина Д.Н., Кулева С.А. Исходы беременности женщин, излеченных от злокачественных опухолей в детстве. РМЖ. 2019;6:53–56.

## ABSTRACT

Pregnancy outcomes of female childhood cancer survivors

D.N. Kurochkina<sup>1</sup>, S.A. Kuleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care (Oncological), St. Petersburg

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, St. Petersburg

The article provides an analysis of literature about pregnancy outcomes in female childhood cancer survivors. Thanks to modern advances in the therapy of malignant tumors in children, the majority of patients reach reproductive age. In women cured of childhood malignant tumors, the risks of complications of pregnancy and childbirth, miscarriage in early pregnancy, intrauterine growth retardation and fetal development, gestational diabetes, hypertension, preterm labor, anemia, uterine rupture during labor, significantly increase. For children born from such mothers, lower birth weight, higher incidence of congenital malformations, higher incidence of stillbirths are characteristic. In order to timely detect abnormalities during pregnancy and fetal development abnormalities, careful monitoring of pregnant women who underwent treatment for malignant tumors in childhood is necessary. They require increased attention during the planning and management of their pregnancy and labor, and their born children must be carefully examined for the presence of stigma of disembryogenesis and malformations. A special group consists of children with a family «cancer» history, which should be observed from birth to old age with a frequency of once a year.

**Keywords:** pregnancy, malignant tumors, children, fertility.

**For citation:** Kurochkina D.N., Kuleva S.A. Pregnancy outcomes of female childhood cancer survivors. RMJ. 2019;6:53–56.

## ВВЕДЕНИЕ

Благодаря современным достижениям в терапии злокачественных опухолей у детей долговременная выживаемость излеченных превышает 80% [1]. Следовательно, большинство пациентов достигают репродуктивного возраста.

Известно, что применяемые для лечения опухолей цитостатики и ионизирующее излучение являются потенциальными мутагенами и причиной увеличенного риска спонтанных выкидышей, мертворождения, рождения незрелых плодов и аномалий развития плода, в т. ч. нали-

чия у них злокачественных новообразований. Некоторые исследования доказывают влияние гамма- и нейтронного излучения на частоту мутаций через несколько лет после экспозиции, используя частоту мутаций в локусе гликофорина А [2, 3] или в локусе гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы [4].

Все цитостатики можно классифицировать как мутагенные и немутагенные. К первой группе относятся доксорубин, даунорубин, циклофосфамид, ифосфамид, 1-(2-хлорэтил)-3-циклогексил-1-нитрозомочевина

на (ломустин), 1,3-бис (2-хлорэтил)-1-нитрозомочевина (кармустин), 5-(3,3-диметил-1-триазено)-имидазол-4-карбоксамид (дакарбазин), цис-диамминдихлороплатинум (II) (цисплатин), прокарбазин, хлорамбуцил, этопозид и меркаптопурин [5–9]. К немутагенным агентам причислены винкристин, винбластин, метотрексат, аспарагиназа и дактиномицин [7–10].

Исходы беременности у женщин, перенесших в детском возрасте лечение злокачественных опухолей, стали предметом многих исследований [11, 12]. Эмбриональные пороки диагностированы у 19,2% (10 из 52) плодов, матери которых получали в I триместре беременности аминокптерин [11], у 50% (3 из 6) плодов, матерям которых на том же сроке вводился циклофосфамид, у 50% (один из двух) после лечения матери хлорамбуцилом и у 9,1% (2 из 22) — бусульфаноном [12]. Неоднозначны сообщения о последствиях применения метотрексата на фоне беременности: есть сообщения о рождении ребенка с множественными врожденными пороками [8], в то же время немало сообщений о рождении абсолютно здоровых детей на фоне приема метотрексата [13], и даже после полихимиотерапии (ПХТ) меркаптопуринном, метотрексатом, винкристином, преднизолоном и в качестве реиндукции — винкристином, преднизолоном и доксорубицином [14].

## Исходы беременности после онкологического лечения в детстве

Большинство работ по изучению исходов беременности в основном связаны с первичной лимфомой Ходжкина (ЛХ), опухолью Вильмса и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). В таблице 1 представлены сведения об исходах беременности у больных, прошедших лечение по поводу первичной ЛХ [15–23].

По сообщениям G.E. Holmes и F.F. Holmes (1978), у пациентов, получавших ПХТ по поводу ЛХ, новорожденные дети чаще имели аномалии в развитии (аутизм, склеродерма, врожденные пороки), чем в группе контроля, которая

включала здоровых сиблингов. Это исследование, одно из ранних по данной теме, интересно еще и тем, что одной из групп сравнения были пациенты, лечившиеся только с использованием лучевой терапии (ЛТ) [17].

В исследовании E.A. McKeen et al. (1979) у 50% новорожденных (4 из 8), родители которых лечились по поводу ЛХ, были диагностированы врожденные пороки, в то время как среди новорожденных, родители которых уже завершили лечебную программу, пороки имелись только у 14,7% (5 из 34), это доказывает вероятность временной связи терапии с частотой пороков [18].

Исследования S.S. Donaldson и H.S. Kaplan (1982), D.M. Green и B. Hall (1988) показали отсутствие нежелательных исходов беременности у пациенток, получавших терапию по поводу ЛХ в детском и подростковом возрасте (см. табл. 1) [22, 23].

D.M. Green et al. (1982) опубликовали сведения о 81 ребенке, родившемся от 27 женщин и 9 мужчин, в детстве лечившихся от опухоли Вильмса. Частота спонтанных абортотворений не отличалась от таковой в общей популяции. Вес новорожденных от женщин, получивших ЛТ брюшной полости, был достоверно ниже [24]. Это подтверждено в исследовании F.P. Li et al. (1987) [25]. Без врожденных пороков рождены несколько детей пациентками, в детстве лечившимися от ОЛЛ [26].

Наиболее масштабным было исследование исходов беременности у 20 276 больных, в детстве перенесших злокачественное заболевание и наблюдавшихся 5 и более лет после лечения (исследование выживших после рака в детском возрасте Childhood Cancer Survivor Study) [27]. У 1950 женщин было 4029 беременностей: 63% беременностей закончились рождением живых детей, 1% — мертворождением, 15% — самопроизвольным выкидышем, 17% — абортотворением. Соотношение новорожденных по полу (мальчиков и девочек) составило 1,09:1 (как и в здоровой популяции). Женщины в возрасте 21–25 лет чаще остальных прерывали беременность по медицинским показаниям.

Таблица 1. Исходы беременности у женщин после терапии лимфомы Ходжкина

Исследование/лечение	Число беременностей	Спонтанный выкидыш	Живые новорожденные	Врожденные аномалии
Le Floch O. et al., 1976				
ЛТ	6	0	4	0
ЛТ+ПХТ	4	1 (25%)	4	0
Holmes G.E. et al., 1978				
ЛТ	37	3 (8%)	34	1 (3%)
ЛТ+ПХТ	14	0	13	2 (15%)
ПХТ	2	0	1	0
McKeen E.A. et al., 1979	9	0	8	0
Horning S.J. et al., 1981				
ЛТ	11	0	9	0
ЛТ+ПХТ	7	0	8*	0
ПХТ	10	0	7	0
Andrieu J.M. et al., 1983	30	4 (13%)	22*	1 (5%)
Whitehead E. et al., 1983	17	4 (24%)	9	0
Donaldson S.S., Kaplan H.S., 1982				
ЛТ	4	0	2	0
ЛТ+ПХТ	4	0	3	0
Green D.M., Hall B., 1988				
ЛТ	22	0	16	1 (5%)
ЛТ+ПХТ	11	2 (18%)	8	1 (9%)

\* Одна пара близнецов, ЛТ — лучевая терапия.

У больных, леченных по поводу злокачественных опухолей ЦНС, чаще возникали самопроизвольные выкидыши: относительный риск (Relative Risk — RR) составил 1,65; 95% доверительный интервал (Confidence Interval — CI) 1,16–2,34 ( $p=0,006$ ). Кроме того, краниоспинальное облучение увеличивало частоту выкидышей на сроках гестации более 12 нед. (RR=6,10; 95% CI: 3,06–12,2;  $p<0,0001$ ). Выше риск выкидышей был и у больных, в поле облучения которых попадали яичники (RR=1,86; 95% CI: 0,82–4,18;  $p=0,14$ ).

Достоверно чаще понадобилось прерывание беременности по медицинским показаниям в исследуемой группе, за исключением больных с неходжкинскими лимфомами.

Не было различий в частоте мертворождений в случаях излечения в детстве от злокачественных опухолей и у здоровых сиблингов. Исследованию взаимосвязей подверглись кумулятивные дозы цитостатиков и частота живых младенцев, мертворождений и самопроизвольных выкидышей.

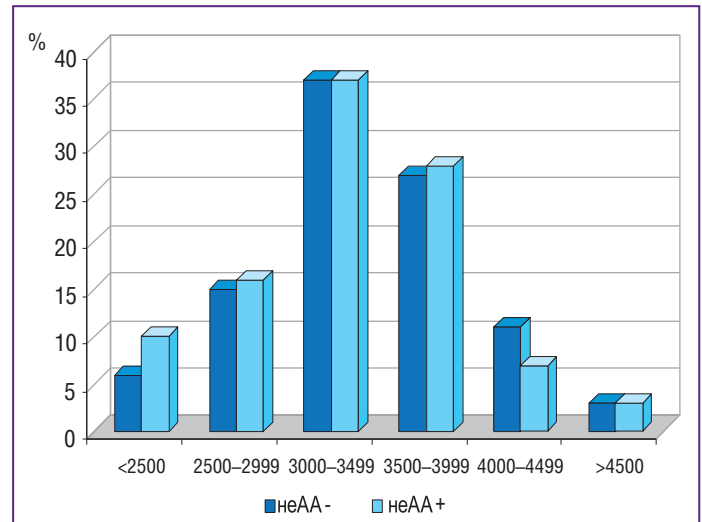
Новорожденные, родителям которых проводилось в детстве облучение малого таза, чаще имели вес менее 2500 г (RR=1,85; 95% CI: 1,07–3,18;  $p=0,03$ ).

Не было достоверных различий в весе новорожденных детей, родители которых лечились с использованием алкилирующих агентов, однако достоверно чаще при применении у родителей неалкилирующих препаратов вес детей при рождении составлял менее 2500 г (RR=1,80; 95% CI: 1,15–2,83;  $p=0,01$ ) (рис. 1).

RR был выше при использовании даунорубицина и доксорубицина (RR=1,92; 95% CI: 1,33–2,8;  $p=0,0005$ ). В многофакторный анализ были включены такие признаки, как облучение малого таза, использование алкилирующих препаратов, дактиномицина, даунорубицина или доксорубицина, возраст, статус курильщика, алкоголизм и образование, при этом RR составил 2,67 (95% CI: 1,51–4,75;  $p=0,0008$ ).

Не менее крупное исследование опубликовано E.J. Chow et al. (2017), в него вошли 10 938 человек (из них 2455 женщин), излеченных от злокачественных опухолей в детстве, и 3949 (из них 1379 женщин) сиблингов. По результатам работы оказалось, что к 30 годам число беременностей у женщин, леченных от злокачественных опухолей в детстве, меньше, чем у здоровых сиблингов, а к 45 годам число беременностей у таких женщин еще больше снижается. Примечательно, что в данном исследовании суммарная доза циклофосфида у женщин не приводила к достоверному снижению числа беременностей в сравнении со здоровыми сиблингами: отношение шансов (Hazard Ratio — HR) составило 0,85; 95% CI: 0,74–0,98;  $p=0,023$ . Однако достоверно с уменьшением числа беременностей в контрольной группе оказались связаны бусульфан в дозе  $<450$  мг/м<sup>2</sup> (HR=0,22; 95% CI: 0,06–0,79;  $p=0,020$ ), в дозе  $\geq 450$  мг/м<sup>2</sup> (HR=0,14; 95% CI: 0,03–0,55;  $p=0,0051$ ) и ломустин в дозе  $>411$  мг/м<sup>2</sup> (HR=0,41; 95% CI: 0,17–0,98;  $p=0,046$ ) [28].

Группой по исследованию опухоли Вильмса (National Wilms Tumor Study Group) представлены сведения о 427 беременностях у пациенток, выживших после лечения опухоли Вильмса [29]. Был один самопроизвольный выкидыш, 4 мертворождения, 406 живых новорожденных и 12 двоен. Среди осложнений беременности авторы выделяют гипертензию, ранние или преждевременные роды, неправильное положение плода, слабость родовой деятельности, обвитие пуповиной. Ранние или преждевременные роды ( $p=0,03$ ) и неправильное положение плода ( $p=0,007$ ) чаще диагно-



**Рис. 1.** Вес новорожденных у женщин, перенесших в детстве противоопухолевое лечение без неалкилирующих агентов (неАА-) и с неалкилирующими агентами (неАА+)

стированы у женщин, получавших в анамнезе ЛТ на органы малого таза.

Средний гестационный возраст у новорожденных, родившихся у женщин после облучения брюшной полости, составил  $37,23 \pm 4,00$  нед., у женщин, не подвергавшихся облучению, —  $38,47 \pm 2,95$  нед.

Средний вес новорожденных детей у больных, лечившихся с применением ЛТ, составил  $3036 \pm 805$  г, без ЛТ —  $3245 \pm 620$  г ( $p=0,02$ ). Достоверно чаще вес ребенка при рождении составлял менее 2500 г у рожениц, в детстве получивших облучение ( $p=0,017$ ). Большинство маловесных детей соответствовали гестационному возрасту. Не было различий в количестве маловесных детей в группе излечившихся только дактиномицином или винкристином и дактиномицином и в группе получавших трехкомпонентную схему ПХТ.

Причинами рождения детей с малым весом, по-видимому, являются недостаточная функция яичников, нарушения васкуляризации и объема матки, возникающие после облучения малого таза.

S. Anderson et al. (2017) пришли к выводу, что у подростков и молодых взрослых, излеченных от злокачественных опухолей, в будущем чаще рождаются недоношенные, маловесные дети, чем в никогда не болевшей популяции. А вот частота низкой оценки по шкале Апгар (менее 7 баллов) не коррелировала с наличием ПХТ и/или ЛТ в анамнезе [30].

В исследованиях, проведенных в группах пациентов, в детстве излеченных от опухоли Вильмса и от ОЛЛ, не выявлено повышения частоты рождения детей с врожденными пороками развития [31, 32]. По данным D. M. Green et al. (2002), 32 порока развития диагностированы у 309 новорожденных: 12 из них имели одиночный порок, 5 — по 2 порока, 2 — по 3 порока и один ребенок имел 4 порока развития. В данном исследовании подтверждена достоверность увеличения частоты аномалий у детей, матери которых получали ЛТ ( $p=0,054$ ). Комбинации цитостатиков в данном исследовании на частоту аномалий развития влияния не имели [30].

Схожие результаты были опубликованы японскими учеными M. Sekiguchi et al. (2017). В исследование включена 61 женщина с общим числом родов 71. Из них 24% —

преждевременные роды, в среднем на сроке 37,9 нед. Также характерно было рождение маловесных детей (средний вес новорожденных составил 2718 г). Число врожденных пороков — 4,2% (3 ребенка от общего количества беременностей). Исследователи отметили, что количество преждевременных родов было выше, а вес новорожденных — ниже у женщин, получавших в детском возрасте ЛТ на область малого таза, в сравнении с теми женщинами, кто ЛТ не получал (соответственно 42% и 16%,  $p=0,025$ ;  $2,436 \pm 737$  г и  $2,827 \pm 483$  г,  $p=0,010$ ) [33].

Дети, родившиеся в семьях с наследственно обусловленным фенотипом рака (билатеральная ретинобластома, нейрофиброматоз, семейный полипоз кишечника и др.), имеют повышенный риск развития злокачественной опухоли. Частота же новообразований у детей, родители которых в детстве лечились по поводу той или иной опухоли (генетически недетерминированной), составляет 0,3%, в группе контроля здоровых сиблингов — 0,23% [34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проанализировав данные литературы, можно сделать вывод, что результаты всех исследований схожи. У женщин, излеченных в детском возрасте от злокачественных опухолей, достоверно повышаются риски осложнений беременности и родов. Риски можно разделить на две группы: связанные с матерью и связанные с рожденным ребенком. К первой группе относятся повышенный риск выкидышей на раннем сроке, внутриутробной задержки роста и развития плода, гестационного диабета, артериальной гипертензии, преждевременных родов, анемии, разрыва матки в родах. Для детей, родившихся от матерей, излеченных в детстве от злокачественных опухолей, характерен более низкий вес при рождении, более низкий гестационный возраст, выше частота врожденных пороков развития, мертворождений в отличие от детей, рожденных от здоровых женщин.

Несомненно, беременные женщины, в детстве перенесшие злокачественное заболевание, требуют повышенного внимания к планированию и ведению беременности и родов, а их родившиеся дети обязательно должны быть тщательно обследованы на наличие стигм дизэмбриогенеза и пороков развития.

## Литература

1. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб.: Коста; 2006. [Merabishvili V.M. The survival rate of cancer patients. SPb.: Costa; 2006 (in Russ.).]
2. Langlois R.G., Bigbee W.L., Kyoizumi S. et al. Evidence for increased somatic cell mutations at the glycophorin A locus in atomic bomb survivors. *Science* (80). American Association for the Advancement of Science. 1987;236(4800):445–488.
3. Kyoizumi S., Nakamura N., Hakoda M. et al. Detection of somatic mutations at the glycophorin-A locus in erythrocytes of atomic-bomb survivors using a single beam flow sorter. *Cancer Res.* 1989;49(3):581–588.
4. Hakoda M., Akiyama M., Hirai Y. et al. Increased somatic cell mutant frequency in atomic bomb survivors. *Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagen. Elsevier.* 1988;201(1):39–48.
5. Franza B.R., Oeschger N.S., Oeschger M.P., Schein P.S. Mutagenic activity of nitrosourea antitumor agents. *J Natl Cancer Inst.* 1980;65(1):149–154.
6. Matney T.S., Nguyen T.V., Connor T.H. et al. Genotoxic classification of anticancer drugs. *Teratog Carcinog Mutagen Wiley-Blackwell.* 1985;5(5):319–328.

7. Benedic W.F., Baker M.S., Ames B.N. Mutagenicity of Cancer Chemotherapeutic Agents in the Salmonella/Microsome Test. *Cancer Res.* 1977;37(7):2209–2213.
8. Seino Y., Nagao M., Yahagi T. et al. Mutagenicity of Several Classes of Antitumor Agents to Salmonella typhimurium TA98, TA100, and TA92. *Cancer Res.* 1978;38(7):2148–2156.
9. Nguyen T.V., Matney T.S., Theiss J.C. Exposure of Pharmacy Personnel to Mutagenic Antineoplastic Drugs. *Cancer Res.* 1982;42(11):4792–4796.
10. Yajima N., Kondo K., Morita K. Reverse mutation tests in Salmonella typhimurium and chromosomal aberration tests in mammalian cells in culture on fluorinated pyrimidine derivatives. *Mutat Res Toxicol Elsevier.* 1981;88(3):241–254.
11. Nicholson O.H. Cytotoxic drugs in pregnancy. Review of Reported Cases. *BJOG An Int. J Obstet Gynaecol. Wiley-Blackwell* (10.1111). 1968;75(3):307–312.
12. Sweet D.L., Kinzie J. Consequences of radiotherapy and antineoplastic therapy for the fetus. *J Reprod Med.* 1976;17(4):241–246.
13. Milunsky A., Graef J.W., Gaynor M.F. Methotrexate-induced congenital Malformations. *J Pediatr Mosby.* 1968;72(6):790–795.
14. Feldkamp M., Carey J.C. Clinical teratology counseling and consultation case report: Low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology. Wiley-Blackwell.* 1993;47(6):533–539.
15. Dara P., Slater L.M., Armentrout S.A. Successful pregnancy during chemotherapy for acute leukemia. *Cancer.* 1981;47(5):845–846.
16. Le Floch O., Donaldson S.S., Kaplan H.S. Pregnancy following oophorectomy and total nodal irradiation in women with Hodgkin's disease. *Cancer Wiley-Blackwell.* 1976;38(6):2263–2268.
17. Holmes G.E., Holmes F.F. Pregnancy outcome of patients treated for Hodgkin's disease. A controlled study. *Cancer. Wiley-Blackwell.* 1978;41(4):1317–1322.
18. Mckeen E.A., Mulvihill J.J., Rosner F., Zarah M.H. Pregnant outcome in Hodgkin's disease. *The Lancet. Elsevier.* 1979;314(8142):590.
19. Horning S.J., Hoppe R.T., Kaplan H.S., Rosenberg S.A. Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1981;304(23):1377–1382.
20. Andrieu J.M., Ochoa-Molina M.E. Menstrual cycle, pregnancies and offspring before and after MOPP therapy for Hodgkin's disease. *Cancer Wiley-Blackwell.* 1983;52(3):435–438.
21. Whitehead E., Shalet S.M., Blackledge G. et al. The effect of combination chemotherapy on ovarian function in women treated for Hodgkin's disease. *Cancer Wiley-Blackwell.* 1983;52(6):988–993.
22. Donaldson S.S., Kaplan H.S. A survey of pediatric Hodgkin's disease at Stanford University: results of therapy and quality of survival. *Malignant lymphomas: etiology, immunology, pathology, treatment.* Ed. S.A. Rosenberg, N.S. Kaplan. New York: Academic Press; 1982.
23. Green D.M., Hall B. Pregnancy Outcome Following Treatment During Childhood or Adolescence for Hodgkin's Disease. *Pediatr Hematol Oncol Taylor and Francis.* 1988;5(4):269–277.
24. Green D.M., Fine W.E., Li F.P. Offspring of patients treated for unilateral Wilms' tumor in childhood. *Cancer Wiley-Blackwell.* 1982;49(11):2285–2288.
25. Li F.P., Gimbire K., Gelber R.D. et al. Outcome of Pregnancy in Survivors of Wilms' Tumor. *JAMA. J Am Med Assoc. American Medical Association.* 1987;257(2):216–219.
26. Nesbit M.E., Krivit W., Robison L., Hammond D. A follow-up report of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic or undifferentiated leukemia. A report for Childrens Cancer Study Group. *J Pediatr Mosby.* 1979;95(5):727–730.
27. Robison L.L., Mertens A.C., Boice J.D. et al. Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: A multi-institutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol Wiley-Blackwell.* 2002;38(4):229–239.
28. Chow E.J., Stratton K.L., Leisenring W.M. et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol Elsevier* 2016;17(5):567–576.
29. Green D.M., Peabody E.M., Nan B. et al. Pregnancy Outcome After Treatment for Wilms' Tumor: A Report From the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 2002;20(10):2506–2513.
30. Anderson C., Engel S.M., Mersereau J.E. et al. Birth outcomes among adolescent and young adult cancer survivors. *JAMA Oncol. American Medical Association.* 2017;3(8):1078–1084.
31. Kenney L.B., Nicholson H.S., Brasseux C. et al. Birth defects in offspring of adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia — A Childrens Cancer Group National Institutes of Health report. *Cancer Wiley-Blackwell.* 1996;78(1):169–176.
32. Chiarelli A.M., Marrett L.D., Darlington G.A. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology.* 2000;11(2):161–166.
33. Sekiguchi M., Miyoshi Y., Kikuchi N., Sago H. Pregnancy outcomes in female childhood cancer survivors: Nationwide survey in Japan. *Pediatrics International.* 2018;60(3):254–258.
34. Mulvihill J.J., Myers M.H., Connelly R.R. et al. Cancer in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet Elsevier.* 1987;330(8563):813–817.