

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Иннеса Викторовна Нечушкина¹

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН, ИЗЛЕЧЕННЫХ В ДЕТСТВЕ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

¹ Д. м. н., ученый секретарь НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,
НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,
Нечушкина Иннеса Викторовна; e-mail: ivnechushkina@mail.ru

Успехи, достигнутые детской онкологией, позволяют оценивать качество жизни излеченных пациенток. Длительные сроки наблюдения дают возможность определить влияние химиотерапии и лучевой терапии на состояние репродуктивной функции у женщин, а также действие указанных видов лечения на течение беременности и родов у выздоровевших пациенток и на состояние здоровья их потомства.

Ключевые слова: дети, детская онкология, репродуктивное здоровье.

Достигнуты огромные успехи в лечении детей с онкологическими заболеваниями. Почти 70—75% больных, получавших лечение в детстве по поводу злокачественных опухолей, живы через длительные сроки после окончания специальной терапии. Увеличение выживаемости достигнуто в результате использования более агрессивных методов лечения с применением лучевой терапии (ЛТ) и сложных схем химиотерапии (ХТ), включающих несколько химиотерапевтических препаратов. ЛТ и ХТ, проводимые детям по поводу злокачественных опухолей, могут воздействовать как непосредственно на яичник, так и опосредованно на гипоталамо-гипофизарную систему, регулируя развитие и функцию гонад. Таким образом, существует высокий риск нарушения функции яичников при проведении специальной терапии у детей с онкологическими заболеваниями [1].

Длительные сроки наблюдения (более 10 лет после окончания лечения) позволили констатировать ухудшение качества жизни выживших пациенток. Средний возраст обследованных в этом исследовании составил около 22,8 года. Оценка результатов лечения девочек, излеченных в детстве от злокачественных опухолей, позволила выявить, что у 58% из таких пациенток имеется по крайней мере одна медицинская проблема, почти у 32% выздоровевших — 2 медицинские проблемы и более. Более чем у 85% больных данные проблемы обусловлены полученной в детстве ХТ и ЛТ.

Наиболее частым осложнением в данной группе больных были гормональные нарушения (41%), токсические эффекты отмечены у 26% больных. Клинические проявления повреждений функции яичников после противоопухолевой терапии заключались в развитии острой яичниковой недостаточности или преждевременной аменореи, наступившей в возрасте моложе 40 лет.

Острой яичниковой недостаточностью называются отсутствие менархе или прекращение менструаций у детей, получивших специальную терапию по поводу злокачественной опухоли, которая развивается на фоне лечения или в пределах 5 лет с момента установления диагноза злокачественной опухоли. В крупном исследовании (3390 девочек) изучалась функция яичников после лечения по поводу злокачественной опухоли, при этом только у 6,3% пациенток диагностирована острая яичниковая недостаточность. Ранее приводились более высокие цифры — 12% [2]. Изучена частота преждевременной менопаузы у женщин, получавших в детстве лечение по поводу рака. Преждевременная менопауза отмечена у 8% женщин по сравнению с 0,8% женщин контрольной группы. В группе девочек, получивших алкилирующие препараты и ЛТ на область малого таза, доля пациенток с преждевременной менопаузой увеличивается до 30% [3].

Гормональные изменения приводили к нарушению полового созревания, отставанию в росте, что обуславливало необходимость для их коррекции назначения половых гормонов, гормонов щитовидной железы и гормона роста [4]. Неправильное развитие вторичных половых признаков у детей сопровождается большим

количеством психологических проблем и резко ухудшается качество их жизни, поэтому вопросы сохранения возможности правильного полового развития и детородной функции у выздоровевших детей приобрели в детской онкологии огромное значение.

РАЗВИТИЕ ГОНАДЫ

Изучение физиологии развития гонады показало, что количество фолликулов в яичнике устанавливается при рождении и уменьшается по мере увеличения возраста. При рождении в яичнике определяется около 1 000 000 фолликулов, в периоде половой зрелости — около 300 000 фолликулов, к периоду менопаузы их число уменьшается до 1000. Таким образом, при ненарушенном физиологическом развитии большинство фолликулов не созревают, а подвергаются атрезии. Развитие фолликулов находится под регулированием гормонов гипоталамо-гипофизарной системы: лютеотропного гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Во время репродуктивного периода женщины около 400 фолликулов в конечном счете созревают и в них происходит овуляция. Оставшиеся фолликулы не развиваются и подвергаются атрезии.

СИНТЕЗ ГОРМОНОВ

Развитие фолликула зависит от уровня ФСГ. Клетки гранулезы, единственные клетки в репродуктивной системе женщины, имеют рецепторы ФСГ. Созревание фолликула заключается в размножении клеток гранулезы под воздействием роста уровня ФСГ, что влечет за собой рост ооцита. Наиболее чувствительный к повышенному уровню ФСГ в данный момент фолликул становится доминирующим, и в нем происходит овуляция. Синтез половых гормонов в фолликуле происходит под влиянием гормонов ФСГ и ЛГ. В дополнение к половым гормонам клетками гранулезы и тека-клетками фолликула синтезируется ингибин [5]. Уровни половых гормонов и ингибин путем обратной связи влияют на синтез ФСГ и ЛГ. Регулярные овуляторные менструальные циклы устанавливаются при налаживании сложных координационных связей между гипоталамусом, гипофизом и яичником, поэтому в течение первых нескольких лет после менархе 80% менструальных циклов ановуляторные.

РАЗВИТИЕ ФОЛЛИКУЛА

Правильное развитие фолликула — это взаимодействие ооцита и окружающих его клеток гранулезы и тека-клеток, функционирующих как единая сложная система. Нарушение биологического равновесия между ними ведет к гибели ооцита или клеток гранулезы. В любом случае нарушается единый биологический механизм развития фолликула, что вызывает его атрезиию.

В связи с анатомической и функциональной взаимосвязью между секрецией половых гормонов и состоянием ооцитов повреждение или разрушение их приводит к потере эндокринной функции, а также к бесплодию. В то же время разрушение клеток гранулезы приводит к недостатку эстрогенов и к гибели ооцита. Потеря яичником функций до начала половой зрелости проявляется отсутствием полового развития и первичной аменореей. Если функция яичников потеряна во время полового созревания

или после него, прекращается дальнейшее развитие вторичных половых признаков и наступает вторичная аменорея с развитием симптомов климактерического синдрома. Такие женщины предрасположены к развитию остеопороза и коронарной недостаточности [6]. Увеличенные концентрации гонадотропинов, особенно ФСГ, в плазме и сниженные уровни эстрадиола и ингибина В типичны для пациенток с яичниковой недостаточностью. Снижение ингибина В коррелирует с уменьшением количества фолликулов. Это один из самых ранних признаков начинающейся яичниковой недостаточности. У девочек младше 10—12 лет функцию яичников оценить невозможно.

ХИМИОТЕРАПИЯ

Большее количество фолликулов в яичниках у девочек по сравнению с яичниками взрослых делает их более резистентными к ХТ. Повреждающее действие на ткань яичника у девочек и подростков при проведении ХТ менее выражено, чем у взрослых пациенток [6]. У маленьких девочек возможно применение более высоких доз химиопрепаратов. Химиотерапевтические агенты оказывают разной выраженности токсическое действие на функцию яичников. Алкилирующие препараты (циклофосфамид, бусульфан) дают более выраженный токсический эффект [7]. Циклофосфамид способен повреждать не только делящиеся клетки, но и фолликулы, находящиеся в состоянии физиологического покоя. Повреждающее воздействие циклофосфамида на яичник пропорционально увеличению дозы препарата. Повреждающее воздействие на яичник также оказывают антиметаболиты и платиновые соединения.

У большинства детей и подростков после ХТ стандартными дозами функция яичников восстанавливается [8]. Однако по данным исследования тканей яичника у детей после лечения по поводу злокачественных солидных опухолей и лейкозов в тканях яичника отмечены достоверное уменьшение количества фолликулов и замедление их развития. Концентрации ФСГ в плазме — объективный и чувствительный показатель состояния яичника. При повреждении яичника концентрация ФСГ в плазме резко увеличивается.

Через некоторое время после окончания лечения у большинства пациенток восстанавливаются нормальные уровни ФСГ. У детей препубертатного и пубертатного возраста менструальная функция восстанавливается в течение 6—8 мес после окончания химиотерапии. При изучении репродуктивной функции у женщин, в детстве излеченных от злокачественных герминогенных опухолей яичников, показано, что менструальная функция восстановилась в 77% случаев в течение 6 мес после окончания лечения, в 11,5% — в течение 6—12 мес, в 11,5% — в большие сроки.

Установлено, что у этой группы пациентов может наступить ранняя менопауза [9]. Возможны случаи нарушения функции яичника при проведении стандартной ХТ и даже наступления аменореи. Пациентки, получавшие высокие дозы миелоаблативной терапии с проведением трансплантации костного мозга, имеют высокий риск возникновения аменореи после лечения. Ряд исследователей указывает, что при применении бусульфана у 100%

девочек и молодых женщин после лечения развивается аменорея [10]. Наиболее частое развитие острой яичниковой недостаточности отмечено у детей, получавших лечение по поводу опухолей центральной нервной системы, лейкозов, болезни Ходжкина. В ряде исследований проведена попытка анализа токсических эффектов ХТ и ЛТ у больных с болезнью Ходжкина. Риск наступления преждевременной менопаузы у женщин составил 48%, если они получали ХТ, и только 2%, если получали только ЛТ [11].

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

ЛТ — мощный фактор, приводящий к развитию аменореи у больных после лечения. В группу повышенного риска входят пациентки, получающие облучение брюшной полости, малого таза и позвоночника. Риск наступления аменореи увеличивается при облучении обоих яичников. Исследования показали, что для гибели 50% ооцитов достаточна доза менее 2 Гр [12]. Отрицательные эффекты ЛТ зависят от возраста и суммарной очаговой дозы, локализации и размеров полей облучения, а также от количества и величины разовой дозы ЛТ. Установлено, что для развития аменореи после ЛТ у женщин в возрасте старше 40 лет достаточно 6 Гр [13], а у детей и подростков аменорея может наступить при дозе ЛТ более 20 Гр [14]. При проведении на фоне ЛТ лечения алкилирующими препаратами аменорея может наступить при значительно меньших дозах ЛТ. Существенное повреждение яичников наблюдается при облучении спинного мозга у больных с острым лимфобластным лейкозом и у больных с опухолями головного мозга. При дозе ЛТ 18 Гр повышение уровней ФСГ в плазме отмечено у 19% пациенток, а при дозе 24 Гр — у 67% [15]. По данным длительного наблюдения за этими пациентками у большинства из них выявлены нормальное развитие вторичных половых признаков и наступление менархе в более старшем возрасте.

У большинства детей с болезнью Ходжкина, опухолью Вильмса, рабдомиосаркомой, нейробластомой, получивших облучение брюшной полости и малого таза в дозе 22—30 Гр, развитие вторичных половых признаков не наступило, диагностирована первичная аменорея. У оставшихся детей отмечено раннее наступление менопаузы (средний возраст 23,5 года) [14].

ЛТ оказывает серьезное негативное действие как на гипоталамо-гипофизарную область, так и на гонады. Наиболее выраженные отдаленные последствия негативного влияния на гонады выявлены у больных острым лимфобластным лейкозом, неходжкинскими лимфомами, с опухолями мозга, с опухолью Вильмса, а также после трансплантации костного мозга [16].

Необходимо также отметить повреждающее действие ЛТ на развитие и функционирование матки. При получении дозы от 14 до 30 Гр нарушается кровоснабжение матки, уменьшаются ее размеры [11].

Пациентки, которые получают ХТ, тотальное облучение и переносят трансплантацию костного мозга, подвержены высокому риску нарушения функции яичников как в виде острой недостаточности, так и в виде развития первичной или вторичной аменореи. Степень повреждения гонад зависит от разнообразных факторов, включая возраст, состояние полового развития в момент лечения

и дозу ЛТ. Фактически у 100% пациенток, у которых произведена пересадка костного мозга с тотальным облучением в возрасте 10 лет и старше, развивается первичная или вторичная аменорея, тогда как только у 50% девочек младше 10 лет будет диагностирована острая яичниковая недостаточность [17]. К. Sarafoglou и соавт. [18] показали, что у 56% девочек в препубертатном периоде половое развитие и менархе наступили в нормальные сроки после ХТ и облучения тела в дозе 13—15 Гр. Однако у $2/3$ пациенток с неповрежденной функцией яичников выявлены увеличенные концентрации гонадотропинов. Единственным достоверным фактором, прогнозирующим риск развития аменореи, был возраст, в котором больным проводилась трансплантация костного мозга. Дети, у которых в последующем развилась аменорея, во время трансплантации костного мозга были значительно старше, чем дети с нормальным половым развитием ($8,6 \pm 2,3$ года против $6,1 \pm 1,8$ года).

Таким образом, наличие нормального менструального цикла у женщин, получивших лечение в детстве по поводу злокачественных новообразований, не отражает истинное состояние репродуктивной системы. Диагностика нарушений функции яичников обуславливает необходимость ультразвукового исследования, которое дает возможность определить объем яичника, количество развивающихся фолликулов. Определение содержания α -фетопротейна, хорионического гонадотропина и ингибина В позволяет определить истинное состояние функции яичников [19].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Объем планируемого лечения, возраст ребенка, а также локализация процесса позволяют прогнозировать развитие острой яичниковой недостаточности и преждевременной аменореи и определить риск и возможность медицинской коррекции данных нарушений [11].

В настоящее время существуют несколько подходов к лечению нарушений репродуктивной функции у девочек со злокачественными опухолями: транспозиция или овариопексия, криоконсервация ооцитов или эмбрионов, криоконсервация яичниковой ткани, а также проведение гормонотерапии.

По мнению некоторых авторов, если перемещение яичников выполнено до радиотерапии, то функция яичников сохранена у большинства девочек и девушек [2]. Транспозиция яичников или овариопексия, как пишут другие, только на 10% уменьшает суммарную дозу ЛТ. Дозы, полученные правым и левым яичниками, необходимо рассчитывать отдельно [2]. Кроме того, у пациенток после овариопексии возникают проблемы перемещения ооцита в полость матки, нарушается кровоснабжение яичника, наблюдаются боли и т. д.

Сохранение яйцеклетки или оплодотворенной яйцеклетки (эмбриона) по этическим мотивам у детей не может быть применено. Кроме того, для получения яйцеклетки необходимы сроки для искусственного получения овуляции, следовательно, могут быть сдвинуты сроки лечения. При индукции стимуляции овуляции у детей увеличивается риск прогрессирования процесса под действием вводимых гормонов.

Криоконсервация яичниковой ткани может быть применена у детей независимо от возраста, однако и она имеет ограничения — возможность развития рецидива заболевания в пересаженной яичниковой ткани. Развитие рецидива болезни возможно у больных острым лимфобластным лейкозом, не исключено развитие рецидива и у больных миелоидным лейкозом.

Одним из методов сохранения неповрежденной функции яичников является применение гормонов для подавления функции яичников, что, согласно гипотезе, может уменьшить токсический эффект ХТ. При нарушении функции яичников после лечения показана заместительная гормональная терапия, которая способствует правильному развитию вторичных половых признаков. Описаны случаи восстановления менструальной функции после длительной заместительной гормональной терапии. Констатирована возможность восстановления функции яичников у 10 % молодых женщин после тотального облучения тела [20]. При получении гормонального лечения улучшаются кровотоки и состояние эндометрия, что увеличивает шансы для развития оплодотворенной яйцеклетки [11].

Для детей с опухолями яичников следует выбирать химиотерапевтические режимы с меньшей яичниковой токсичностью, щадящие методы хирургического вмешательства без необоснованного вмешательства на контралатеральном яичнике. При повышенном риске нарушения функции яичников или появлении симптомов климактерического синдрома показана заместительная гормональная терапия. В течение 2—3 лет при необходимости после окончания лечения больным показана контрацепция. Беременность нежелательна в первые 6 мес после лечения [21].

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ВЫЗДОРОВЕВШИХ ПАЦИЕНТОК

Анализ течения беременности и родов у женщин, излеченных в детстве от рака, не показал увеличения риска развития уродств или смертности новорожденных. Подтверждено увеличение числа преждевременных родов и рождения детей с меньшей массой тела.

Для нормального течения беременности требуются неповрежденная гипоталамо-гипофизарно-яичниковая связь, достаточный запас фолликулов и неповрежденная матка. Установлено, что прерывание беременности на ранних сроках может быть вызвано недостаточной секрецией ЛГ и укорочением из-за этого второй фазы менструального цикла [11].

ЛТ не только отрицательно влияет на яичники, но и повреждает матку, изменяя ее структуру (мускулатуру и кровоснабжение). Этим объясняется тенденция к раннему прерыванию беременности (< 37 нед) или рождению детей массой тела < 2,5 кг [11, 22]. Частота преждевременных родов у леченных в детстве женщин почти в 2 раза выше, чем у их сестер (21 и 12,6% соответственно). Частота преждевременных родов достоверно зависит от полученной дозы и возрастает по мере увеличения дозы ЛТ. Такие же соотношения отмечены при анализе частоты рождения детей со сниженной массой тела у женщин, леченных в детстве по поводу злокачественных опухолей, и их здоровых сестер (9 и 4,2% соответствен-

но). Сниженная масса тела новорожденных отмечена у 7,6% женщин, излеченных в детстве от онкологического заболевания без применения ЛТ, у 25,5% женщин, получивших дозу 2,5—5 Гр, и у 36,2% пациенток, получивших дозу > 5 Гр.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ публикаций, посвященный вопросам состояния репродуктивной функции у женщин, которые в детском возрасте лечились от злокачественных новообразований, показывает сохранение репродуктивной функции у большинства пациенток. Однако эта функция имеет нарушения в виде возможного развития острой недостаточности яичников, преждевременной менопаузы и уменьшения детородного периода. При лечении детей следует учитывать возможные риски развития осложнений и проводить их своевременную коррекцию. Женщины должны иметь полную информацию о состоянии их репродуктивной системы и правильно планировать сроки наступления беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1999. — Vol. 33, N 1. — P. 2—8.
2. Acute ovarian failure in the childhood survivor study / Chemaitilly W., Mertens A. C., Mitby P., Whitton J., Stoval M., Yusui Y., Robison L. L., Sklar C. A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, N 5. — P. 1723—1728.
3. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivors study / Sklar C. A., Mertens A. C., Mitby P., Whitton J., Stoval M., Kasper C., Mulder J., Green D., Nicholson S., Yasui Y., Robison L. L. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98, N 13. — P. 890—896.
4. Skinner R., Wallace W. H., Levitt G. A. Long-term follow-up of people who have survived cancer during childhood // *Lancet Oncol.* — 2006. — Vol. 7, N 6. — P. 489—498.
5. Clinical review 96: Differential control of gonadotropin secretion in the human: endocrine role of inhibin / Hayes F. J., Hall J. E., Boepple P. A., Crowley W. F. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 1835—1841.
6. Bone mineral density in young adult survivors of childhood cancer / Aisenberg J., Hsieh K., Kataitzoglou G., Whittman E., Heller G., Schneider R., Sklar C. // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1998. — Vol. 20. — P. 241—245.
7. Rivkees S. A., Crawford J. D. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage // *JAMA.* — 1988. — Vol. 259. — P. 2123—2125.
8. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease / Hudson N. M., Greenwald C., Thompson E., Wilimas J., Marina N., Fairclough D., Kauffman W., Bozeman P., Mackert P. W., Abromowitch M. // *J. Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 100—108.
9. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence / Byrne J., Fears T. R., Gail M. H., Pee D., Connelly R. R., Austin D. F., Holmes G. F., Holmes F. F., Latourette H. B., Meigs J. W. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 166. — P. 788—793.
10. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood / Thibaud E., Rodriguez-Macias K., Trivin C., Esperou H., Michon J., Brauner R. // *Bone Marrow Transplant.* — 1998. — Vol. 21. — P. 287—290.
11. Edgar A. B., Wallace W. H. B. Pregnancy in women who had cancer in childhood // *Eur. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 43, N 13. — P. 1890—1894.
12. Sklar C. Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment // *Oxford J.* — 2005. — Vol. 2005, N 34. — P. 25—27.
13. Lushbaugh C. C., Casarett G. W. The effect of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review // *Cancer.* — 1976. — Vol. 37. — P. 1111—1120.

14. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis / Wallace W. H. B., Shalet S. M., Crowne E. C., Morris-Jones P. H., Gattamaneni H. R. // Clin. Oncol. — 1989. — Vol. 1. — P. 75—79.

15. Menarche in a cohort of 188 long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia / Mills G. L., Fears T. R., Robisson L. L., Nicholson H. S., Sklar C. A., Byrne J. // J. Pediatr. — 1997. — Vol. 131. — P. 598—602.

16. Muller J. Impact of cancer therapy on the reproductive axis // Horm. Res. — 2003. — Vol. 59, N 1. — P. 12—20.

17. Sklar C. Growth and endocrine disturbances after bone marrow transplantation in childhood // Acta Paediatr. — 1995. — Vol. 411. — P. 57—61.

18. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood / Sarafoglou K., Boulad F., Gillio A., Sklar C. // J. Pediatr. — 1997. — Vol. 130. — P. 210—216.

19. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer / Larsen E. C., Muller J.,

Schmiegelow K., Rechnitzer C., Andersen A. N. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 11. — P. 5307—5314.

20. Pregnancies following highdose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation / Sanders J. E., Hawley J., Levy W., Gooley T., Buckner C. D., Deeg H. J., Doney K., Storb R., Sullivan K., Witherspoon R., Appelbaum F. R. // Blood. — 1996. — Vol. 87. — P. 3045—3052.

21. Reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors / Sagae S., Sasaki H., Nishioka Y., Terasava K., Kudo R. // Molec. Cell. Endocrinol. — 2003. — Vol. 202, N 1—2. — P. 117—121.

22. Critchley H. O. Factors of importance for implantation and after treatment for childhood cancer // Med. Pediatr. Oncol. — 1999. — Vol. 33, N 1. — P. 9—14.

Поступила 09.08.2011

Innesa Viktorovna Nechushkina¹

REPRODUCTIVE HEALTH OF PEDIATRIC CANCER SURVIVORS

¹ MD, PhD, DSc, Scientific Secretary, Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Nechushkina Innesa Viktorovna, Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: ivnechushkina@mail.ru

Recent advances in pediatric oncology put forward the issues of quality of life of pediatric cancer survivors. Long-term follow-up allows assessment of chemotherapy and radiotherapy effects on reproductive health of women treated for cancer in their childhood, physiology of pregnancy and delivery, health of their offspring.

Key words: children, pediatric oncology, reproductive health.