

KASNE POSLEDICE NA REPRODUKTIVNO ZDRAVJE ŽENSK, KI SO BILE V OTROŠTVU ZDRAVLJENE ZARADI RAKA, IN NA NJIHOVE POTOMCE

Špela Smrkolj¹*, Lucija Sorč², Berta Jereb³, Nina Jančar⁴

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za ginekologijo

² ZD Vrhnika, Dispanzer za ženske

³ Onkološki inštitut Ljubljana, Enota za ugotavljanje poznih posledic zdravljenja raka

⁴ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za reprodukcijo

* Avtor za korespondenco

Povzetek

Izhodišča. Pri zdravljenju malignih obolenj v otroštvu je bil dosežen velik napredek in danes preživi že več kot tri četrtine obolelih. Agresivno zdravljenje lahko pusti dolgoročne posledice, ki prizadenejo tudi reproduktivno funkcijo obolelih. Kljub temu vedno več ozdravljenih žensk uspešno zanosi in rodi otroke. Pri obravnavi teh nosečnic se postavlja vprašanje vpliva specifičnega onkološkega zdravljenja na njihovo nosečnost, porod in potomce.

Metode. Z retrospektivno populacijsko raziskavo smo analizirali potek nosečnosti, porodov in stanje novorojencev pri slovenskih ženskah, ki so bile v starosti 0 do 18 let zdravljene zaradi malignega obolenja in so vsaj enkrat rodile v obdobju med januarjem 1987 in decembrom 2010. Izhode nosečnosti smo primerjali s splošno populacijo žensk, ki je v enakem obdobju rodila v Sloveniji. Posebej smo analizirali podatke za ženske, pri katerih je specifično onkološko zdravljenje vključevalo tudi obsevanje trebuha, in jih primerjali z ostalimi bolnicami.

Rezultati. Raziskovalna skupina je vključevala 147 nosečnosti pri 89 bivših bolnicah, med njimi je bilo 38 nosečnosti pri 22 ženskah, ki so bile zdravljene z obsevanjem trebuha. Bivše bolnice so v povprečju rodile otroke z nižjo porodno težo ($p = 0,034$) in imele večjo verjetnost poroda s carskim rezom ($p = 0,001$). Skupina tistih, ki so bile obsevane v predelu trebuha, je imela še dodatno višjo verjetnost za prezgodnji porod ($p = 0,028$) in atonijo po porodu ($p = 0,001$).

Zaključki. Novejši laboratorijski postopki, ki omogočajo zamrznitev tkiv jajčnika, testisa, spolnih celic in zgodnjih zarodkov, omogočajo številnim onkološkim bolnicam pred začetkom specifičnega onkološkega zdravljenja ohraniti njihovo plodnost, da bi kasneje lahko rodile svojega biološkega otroka. Podatki o nosečnostih in porodih po zdravljenju malignih obolenj v otroštvu so večinoma vzpodbudni, kljub temu pa so določena področja in skupine bivših bolnic, ki zahtevajo večjo skrb pri obravnavi.

Uvod

V Sloveniji za rakom letno zboli v povprečju 70 otrok, starih 0 do 19 let, incidenca pa počasi narašča. Pri zdravljenju malignih obolenj v otroštvu je bil dosežen velik napredek in danes preživi že več kot tri četrtine obolelih. Podatki za Slovenijo kažejo, da je bilo petletno preživetje naših bolnikov, zdravljenih pred letom 1973, 26-%, po letu 1998 pa že 80-%. Z izboljšanjem preživetja teh otrok postaja vedno pomembnejša kakovost njihovega življenja po zaključenem zdravljenju.

Posledice zdravljenja (kemoterapije, radioterapije in/ali operativnega zdravljenja) so pri otroku večje, ker med zdravljenjem še raste, verjetnost za posledice pa narašča z leti. Pogoste so funkcionalne motnje na področju inteligence in čustvovanja. Pojavijo se lahko tudi sekundarni tumorji. Od leta 1986 na Onkološkem inštitutu deluje ambulanta za sledenje poznih posledic zdravljenja raka pri mladostnikih, starih nad 16 let, ki so se v starosti 0–16 let zdravili zaradi raka in so od zdravljenja minila najmanj tri leta. Na redne kontrolne preglede v ambulanto hodi približno 900 mladih. Na tej populaciji so dokazali prisotnost vsaj ene klinično izražene somatske posledice pri 55 % do 75 % bivših bolnikov, delež je bil odvisen od obdobja zdravljenja.

Kasne posledice na reproduktivno zdravje žensk, ki so bile v otroštvu zdravljene zaradi raka

Plodnost je pri dekletih po zdravljenju raka lahko prizadeta zaradi endokrinih motenj hipotalamo-hipofizno-ovarijske osi, zmanjšane ovarijske rezerve ali pa okvare maternice. Kljub temu, da nekatere po zdravljenju raka postanejo neplodne, pa je pri drugih reproduktivna sposobnost ohranjena.

O nosečnostih po zdravljenju raka v otroštvu je objavljenih več metodološko različnih raziskav. Zaključki vseh so podobni in poudarjajo predvsem povezavo med obsevanjem predela trebuha in višjo nevarnostjo za zaplete v nosečnosti in ob porodu. Po takem načinu zdravljenja je več spontanih splavov, mrtвороjenosti, prezgodnjega poroda in nizke teže novorojenca, hipertenzivnih zapletov ter poporodnih krvavitev. Podatki o nosečnostih po zdravljenju s

kemoterapijo večinoma ne kažejo na škodljiv vpliv različnih kemoterapevtikov na nosečnost.

Hranjenje genetskega materiala pri onkoloških bolnicah pred specifičnim onkološkim zdravljenjem

Vedno boljše preživetje onkoloških bolnic je vzpodbudilo razmišljanje, kako ohraniti njihovo plodnost, da bi kasneje lahko rodile svojega biološkega otroka. V zadnjih letih so se razvili številni laboratorijski postopki, ki omogočajo zamrznitev tkiv jajčnika, testisa, spolnih celic in zgodnjih zarodkov. Trenutno so na razpolago naslednje možnosti: nadzorovano spodbujanje jajčnikov in shranjevanje zamrznjenih jajčnih celic in zgodnjih zarodkov s kasnejšim odmrzovanjem, zamrzovanje in presaditev tkiva jajčnika, uporaba agonistov gonadoliberinov in prestavitev (transpozicija) jajčnikov. Vse te tehnike morajo biti izvedene čim hitreje, izogibati se je treba dodatnim tveganjem zaradi odloženega zdravljenja.

Pri obravnavanju onkoloških bolnic, ki želijo ohraniti plodnost, mora sodelovati specialist onkolog skupaj z reproduktivnim ginekologom in embriologom. Skupaj naredijo načrt zdravljenja, opredelijo način shranjevanja reproduktivnega materiala in realno ocenijo pričakovanja.

Kasne posledice na potomce žensk, ki so bile v otroštvu zdravljene zaradi raka

Poleg možnih zapletov v nosečnosti se pojavlja tudi vprašanje o vplivu specifičnega onkološkega zdravljenja na potomce, vendar so do sedaj objavljeni podatki vzpodbudni. Objavljenih je nekaj raziskav z več tisoč vključenimi potomci, ki ne dokazujejo višje ogroženosti za prirojene nepravilnosti in genetske bolezni otrok, rojenih ženskam po zdravljenju raka.

Prva slovenska raziskava o kasnih posledicah na reproduktivno zdravje žensk, ki so bile v otroštvu zdravljene zaradi raka, in na njihove potomce

Namen naše raziskave je bil analizirati nosečnosti, porode in stanje novorojenčkov v skupini slovenskih žensk, ki so bile v otroštvu zdravljene zaradi raka, ter ugotoviti, ali se izsledki razlikujejo od splošne populacije in ali zato ženske, ki so bile v otroštvu zdravljene zaradi raka, potrebujejo drugačno prenatalno oskrbo.

Metode dela

V retrospektivno raziskavo smo vključili vse ženske, ki jih spremljajo v ambulantni za sledenje poznih posledic zdravljenja raka na Onkološkem inštitutu Ljubljana in so prebolele raka v starosti med 0 in 18 let ter so vsaj enkrat rodile v obdobju med januarjem 1987 in decembrom 2010. Podatke o rojstvih smo dobili v ambulantni za sledenje poznih posledic zdravljenja raka na Onkološkem inštitutu Ljubljana, kjer se bivše bolnice praviloma enkrat letno kontrolirajo, ob kontroli pa izpolnijo vprašalnik, ki vključuje tudi podatke o predhodnih nosečnostih in porodih. Vsem tem smo poslali anketni vprašalnik o poteku nosečnosti in porodih ter soglasje za vpogled v njihovo porodno dokumentacijo. Pri vseh, ki so se strinjale s sodelovanjem v raziskavi, smo pregledali porodno dokumentacijo. Iz porodnih zapisnikov in anket smo povzeli podatke iz osebne in ginekološke anamneze, potek vseh nosečnosti z morebitnimi zapleti, potek porodov, poporodnega obdobja in podatke o otroku. Podatke o vrsti malignoma, datumu diagnoze in zdravljenju smo dobili v ambulantni za sledenje poznih posledic zdravljenja raka. Načine zdravljenja smo razdelili na kirurško zdravljenje, kemoterapijo ter radioterapijo. Pri vseh, ki so bile obsevane, smo opredelili mesto obsevanja. V skupino z obsevanjem trebuha smo vključili vse, kjer je obsevanje zajelo predel pod diafragmo in nad kolena. Kontrolno skupino so predstavljale vse ostale ženske, ki so v enakem obdobju rodile v Sloveniji in v anamnezi niso imele malignega obolenja. Podatke smo dobili iz Perinatalnega informacijskega sistema Republike Slovenije (PIS RS), kjer se od leta 1987 zbirajo podatki o vseh rojstvih v Sloveniji. Ker smo analizirali skupino v relativno dolgem časovnem obdobju (23 let) in se je vmes beleženje nekaterih podatkov v PIS RS spreminjalo, smo preučevano skupino razdelili v enake intervale glede na datume porodov. Kjer so bili podatki primerljivi, smo analizirali celotno skupino, sicer smo obravnavali ustrezno krajše obdobje. Posebej smo analizirali skupino tistih bolnic, pri katerih je zdravljenje vključevalo tudi obsevanje predela trebuha, in jih primerjali z ostalimi bolnicami.

Podatke smo analizirali s pomočjo statističnega programa SPSS (SPSS Inc., verzija 19, Chicago, IL, USA). Razlike v spremenljivkah med skupinama smo analizirali s testom Hi-kvadrat (χ^2), za analizo zveznih spremenljivk smo uporabili test t in test Mann Whitney. Statistično pomembno razliko smo ovrednotili pri vrednosti $p < 0,05$. Pri raziskavi so bila upoštevana načela Helsinške deklaracije. Raziskava je potekala v sklopu raziskave poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu, ki jo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (76/05/04).

Rezultati

Med vsemi bivšimi bolnicami, ki jih spremljamo v ambulantni za pozne posledice, jih je do decembra 2010 106 vsaj enkrat rodilo. Med njimi jih je sedem

odklonilo sodelovanje v raziskavi, deset smo jih iz raziskave izključili, ker so rodile pred letom 1987, ko je bil vzpostavljen PIS RS. Tako smo v raziskavo vključili 89 bivših bolnic, njihovih 147 nosečnosti in 151 otrok. Petinosemde-set žensk (85/89; 95,5 %) se je zdravilo zaradi ene vrste malignoma, tri (3/89; 3,4 %) so bile pred prvim porodom zdravljene zaradi dveh malignomov in ena (1/89; 1,1 %) zaradi treh. Zdravljene so bile v obdobju med leti 1969 in 2002, povprečna starost ob diagnozi je bila deset let (0–25 let). Načini zdravljenja so prikazani v Tabeli 1. Med 63 bolnicami, kjer je zdravljenje vključevalo radioterapijo, jih je bilo 22 (22/63; 34,9 %) obsevanih v predelu trebuha.

Tabela 1: Načini zdravljenja malignomov

Terapija	OP	KT	RT	OP + KT	OP + RT	RT + KT	OP + RT + KT
Število žensk (delež)	7 (7,9%)	8 (8,9%)	1 (1,1%)	11 (12,4%)	15 (16,9%)	31 (34,8%)	16 (18,0%)

Tabela 1. Načini zdravljenja malignomov (OP – operativno zdravljenje, KT – kemo-terapija, RT –radioterapija).

89 bivših bolnic je skupaj rodilo 151 otrok, med njimi je bilo 143 enojčkov in štirje pari dvojčkov. Rodile so od enega do pet otrok (Tabela 2). Povprečna starost ob porodu je bila 26,8 let (19–40 let). Povprečen interval od diagnoze do poroda je bil 16 let (5–38 let).

Tabela 2: Število rojenih otrok na posamezno žensko

Število otrok	1	2	3	4	5
Število žensk (delež)	43 (47,8%)	36 (40,0%)	8 (8,9%)	2 (2,2%)	1 (1,1%)

Tabela 2. Število rojenih otrok na posamezno žensko.

Primerjava nosečnosti in porodov med bivšimi bolnicami in splošno populaci-jo žensk je prikazana v Tabeli 3.

Tabela 3: Primerjava nosečnosti in porodov vseh bivših bolnic s splošno populacijo

	Študijska skupina N=147	Kontrolna skupina N=504 074	Statistična značilnost p
Starost ob porodu	26,76	27,64	0,034
Prvorodnice	89 (60,5%)	243726 (48,4%)	0,005
IVF	1 (0,7%)	6299 (1,2%)	NS (0,534)
Predhodnji spontani splavi	21 (14,3%)	72513 (14,4%)	NS (0,252)
Predhodnje EU	1 (0,7%)	5615 (1,1%)	NS (0,616)
Večplodne nosečnosti	4 (2,7%)	7310 (1,5%)	NS (0,198)
Hipertenzivne bolezni v nosečnosti	11 (7,5%)	24257 (4,8%)	NS (0,130)
Sladkorna bolezen v nosečnosti	3 (2,0%)	7147 (1,4%)	NS (0,523)
Grozeč prezgodnji porod*	5 (4,3%)	12909 (4,6%)	NS (0,911)
Porod pred 37. tednom	15 (10,2%)	29909 (5,9%)	NS (0,135)
Medenična vstava	11 (7,5%)	19465 (3,9%)	0,023
Carski rez	33 (22,4%)	57702 (11,4%)	0,0001
Adherentna placenta*	1 (0,9%)	5148 (1,8%)	NS (0,446)
Defektna placenta*	2 (1,7%)	7345 (2,6%)	NS (0,563)
Atonija	4 (2,7%)	7665 (1,5%)	NS (0,234)
Transfuzija po porodu	4 (2,7%)	5778 (1,1%)	NS (0,073)

*Analizirani podatki za porode v obdobju 1997-2010 (študijska skupina N=115, kontrolna skupina N=282770)

Tabela 3. Primerjava nosečnosti in porodov vseh bivših bolnic s splošno populacijo žensk.

Rezultati primerjave novorojenčkov vseh bivših bolnic z rakom z novorojenčki žensk iz splošne populacije so prikazani v Tabeli 4.

Tabela 4: Primerjava novorojenčkov vseh bivših bolnic z novorojenčki splošne populacije

	Študijska skupina N=151	Kontrolna skupina N=511038	Statistična značilnost p
Gestacijska starost (tedni)	38,99	39,18	NS (0,235)
Teža (g)	3251	3348	0,034
Dolžina (cm)	50,22	50,86	0,009
Obseg glave (cm)	34,17	34,35	NS (0,225)
Razmerje spolov (dečki:deklice)	1,16:1	1,06:1	NS (0,600)
Perinatalna umrljivost	2 (1,3%)	4295 (0,8%)	NS (0,535)
Prirojene nepravilnosti	9 (6,0 %)	30270 (5,9 %)	NS (0,982)

Tabela 4. Primerjava novorojenčkov vseh bivših bolnic z novorojenčki splošne populacije žensk.

Glavni dejavnik ogroženosti za zaplete v nosečnosti in ob porodu pri bivših bolnicah predstavlja obsevanje predela trebuha, zato smo posebej analizirali podatke za skupino bolnic, ki je bila zdravljena tudi z obsevanjem trebuha, in izide primerjali s preostalimi bolnicami. Rezultati potekov nosečnosti in porodov so prikazani v Tabeli 5, primerjava značilnosti novorojenčkov pa v Tabeli 6.

Tabela 5: Primerjava nosečnosti in porodov bivših bolnic zdravljenih z obsevanjem predela trebuha z bivšimi bolnicami, ki so bile zdravljene brez obsevanja predela trebuha

	RT trebuha N=38	Brez RT trebuha N= 109	Statistična značilnost p
Predhodnji spontani splavi	6 (15,8%)	15 (13,8%)	NS (0,236)
Hipertenzivne bolezni v nosečnosti	2 (5,3%)	9 (8,3%)	NS (0,546)
Grozeč prezgodnji porod*	3 (13,0%)	2 (2,2%)	0,022
Medenična vstava	3 (7,9%)	8 (7,3%)	NS (0,911)
Porod pred 37. tednom	7 (18,5%)	8 (7,3%)	0,028
Carski rez	4 (10,5%)	29 (26,6%)	0,041
Adherentna placenta*	0 (0%)	1 (1,1%)	NS (0,616)
Defektna placenta*	0 (0%)	2 (2,2%)	NS (0,476)
Atonija	4 (10,5%)	0 (0%)	0,001
Transfuzija po porodu	2 (5,3%)	2 (1,8%)	NS (0,263)

*Analizirani podatki za porode v obdobju 1997-2010 (RT trebuha N=23, brez RT trebuha N=92)

Tabela 5. Primerjava nosečnosti in porodov bivših bolnic, zdravljenih z obsevanjem predela trebuha, z bivšimi bolnicami, ki so bile zdravljene brez obsevanja predela trebuha.

Tabela 6: Primerjava novorojenčkov rojenim bivšim bolnicam zdravljenim z obsevanjem trebuha z novorojenčki bivših bolnic zdravljenih brez obsevanja trebuha

	RT trebuha N=39	Brez RT trebuha N=112	Statistična značilnost p
Gestacijska starost (tedni)	38,32	39,23	0,017
Teža (g)	3128	3294	NS (0,138)
Dolžina (cm)	48,95	50,66	0,005
Obseg glavnice (cm)	33,67	34,35	NS (0,081)
Perinatalna umrljivost	1 (2,6%)	1 (0,9%)	NS (0,199)

Tabela 6. Primerjava novorojenčkov, rojenih bivšim bolnicam, zdravljenih z obsevanjem trebuha, z novorojenčki bivših bolnic, zdravljenih brez obsevanja trebuha.

Razpravljanje

Pojavnost raka pri otrocih v zadnjih desetletjih stalno narašča, umrljivost pa upada. Sledenje poznih posledic pri mladostnikih, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka, je pomembno zato, da posledice čimprej odkrijemo, jih odpravimo ali zmanjšamo in tako izboljšamo kakovost življenja teh mladih ljudi.

Primerjava nosečnosti, porodov in stanja novorojenčkov bivših bolnic z rakom v otroštvu s primerljivo skupino žensk brez raka je prva takšna raziskava v Sloveniji. Skupina slovenskih žensk, ki je v otroštvu prebolela raka, se je od splošne populacije žensk razlikovala v številu rojenih otrok, saj so v večjem deležu rodile samo enkrat. Tudi podatki tujih raziskav kažejo na to, da bivše bolnice rodijo v povprečju manj otrok kot njihove sestre in ženske iz splošne populacije. Zdravljenje raka lahko prizadene reproduktivno funkcijo bolnikov in se njihova plodnost po zdravljenju zmanjša ali pa postanejo neplodni. V naši skupini bivših bolnic z rakom v otroštvu, ki so rodile, delež tistih, ki so

potrebovale zdravljenje neplodnosti, ni bil višji od deleža med ženskami iz splošne populacije.

Glede na podatke iz literature v nosečnostih po zdravljenju raka obstaja večja verjetnost predvsem za prezgodnji porod in nizko težo novorojenca. V naši raziskovalni skupini se gestacijska starost novorojencev ni pomembno razlikovala od preostale populacije, prav tako ni bil pomembno višji delež prezgodnjih porodov. Novorojenčki bivših bolnic z rakom so bili v povprečju lažji in nekoliko manjši kot njihovi vrstniki iz splošne populacije. Večina tujih raziskav je dokazala predvsem povezavo med nizko porodno težo in predhodnim obsevanjem predela maternice, nekateri pa poročajo o višjem deležu rojenih otrok, majhnih za gestacijsko starost, pri bivših bolnicah z rakom ne glede na način zdravljenja.

Naša raziskava je potrdila predhodna dognanja, da je obsevanje predela trebuha povezano z večjo nevarnostjo za prezgodnji porod. Kot možen vzrok najpogosteje omenjajo prizadetost maternice po obsevanju, kar posledično ovira njeno prilagoditev na razvijajočo se nosečnost. Zapleti v nosečnosti, povezani z obsevanjem predela maternice, naj bi bili posledica njenega manjšega volumna, zmanjšane elastičnosti zaradi fibroze, poškodbe žilja in endometrija. Kot posledico teh sprememb lahko razložimo tudi pomembno pogostejše pojavljanje atonij po porodu v tej skupini preiskovank, na kar so opozorili že v nekaterih tujih raziskavah. Prav tako se po tem načinu zdravljenja poudarja večja možnost motene decidualizacije zaradi prizadetosti endometrija in posledične večje verjetnosti za nepravilnosti placente. Sistematičnih raziskav o tem ni, obstajajo samo zapisi posameznih primerov. V naši skupini preiskovank se delež adherentnih placent v primerjavi s splošno populacijo ni razlikoval, v skupini po obsevanju trebuha takšnega primera ni bilo. Prav tako nismo zabeležili nobenega primera vraščene posteljice. Poškodba žilja maternice po zdravljenju bi lahko vodila v moten proces placenciacije, kar bi se klinično kazalo z višjim deležem hipertenzivnih obolenj v nosečnosti. V naši skupini je bilo v celotni kohorti teh zapletov nekoliko več kot v splošni populaciji (7,5 % proti 4,8 %), vendar razlika ni dosegla statistične pomembnosti. Med tistimi, ki so bile zdravljene tudi z obsevanjem trebuha, delež ni bil višji kot pri ostalih bolnicah, kar so opažali v nekaterih drugih raziskavah.

Celotna skupina bivših bolnic z rakom je imela pomembno večjo verjetnost za dokončanje poroda s carskim rezom. Vsaj deloma je to lahko posledica kontraindikacij za vaginalni porod pri nekaterih bolnicah po zdravljenju možganskega tumorja, v štirih primerih je bil namreč carski rez narejen po priporočilu nevrokirurga. Deloma pa je višji odstotek carskih rezov tudi posledica višjega odstotka medeničnih vstav v skupini bivših bolnic z rakom. Razloga za to nismo našli, možno je, da je razlika zgolj posledica majhnega števila primerov v študijski skupini. O višjem odstotku nepravilnih vstav poročajo pri bolnicah, zdravljenih z obsevanjem zaradi Wilmsovega tumorja, v primerjavi s tistimi, ki niso bile obsevane, vendar se o možnih vzrokih za to ne opredeljujejo.

Dokazano je, da specifično onkološko zdravljenje povzroča mutacije somatskih celic, saj je pri skupini ljudi, zdravljenih zaradi raka v otroštvu, večja verjetnost za razvoj sekundarnih tumorjev kot posledica zdravljenja. Glede mutagenega vpliva na spolne celice pa ni jasnih dokazov.

Zaključki

Ljudje, ozdravljeni od raka v otroštvu, predstavljajo novo skupino odraslih ljudi. S postopnim večanjem incidence raka v otroštvu in bistvenim napredkom pri njegovem zdravljenju lahko pričakujemo, da se bomo srečali tudi z vedno več nosečnicami po prebolelem raku. Novejši laboratorijski postopki, ki omogočajo zamrznitev tkiv jajčnika, testisa, spolnih celic in zgodnjih zarodkov, omogočajo vedno več onkološkim bolnicam pred začetkom specifičnega onkološkega zdravljenja ohraniti njihovo plodnost, da bi kasneje lahko rodile svojega biološkega otroka. Tako naša raziskava kot tudi drugi v literaturi dostopni podatki govorijo o tem, da sta nosečnost in porod za te ženske primerljiva s splošno populacijo, obstajajo pa določene podskupine, ki zahtevajo večjo previdnost pri obravnavi.

Viri in literatura

1. Clark H, et al. Obstetric outcomes in cancer survivors. *Obstet gynecol* 2007; 110: 849–54.
2. Erman N, Todorovski L, Jereb B. Late somatic sequelae after treatment of childhood cancer in Slovenia. *BMC Res Notes* 2012; 24: 254–64.
3. Green DM, Whitton JA, Stovall M, et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 1887: 1070–80.
4. Hudson MM. Reproductive outcome for survivors of childhood cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1171–83.
5. Jereb B. Model for long-term follow-up of survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 256–8.
6. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 277–85.
7. Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, et al. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 96–102.
8. Lie Fong S, van den Heuvel-Eibrink MM, Eijkemans MJ, et al. Pregnancy outcome in female childhood cancer survivors. *Hum Reprod* 2010; 25: 1206–10.
9. Madanat-Harjuoja LM, Malila N, Lahteenmaki P, et al. Preterm delivery among female survivors of childhood, adolescent and young adulthood cancer. *Int J Cancer* 2010; 127: 1669–79.
10. Mueller BA, Chow EJ, Kamineni A, et al. Pregnancy outcome in female childhood

- and adolescent cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 879–86.
11. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1572–82.
 12. Pohar Perme M, Jereb B. Trends in survival after childhood cancer in Slovenia between 1957 and 2007. *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 26: 275–86.
 13. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 239–45.
 14. Velenšek V, Mazič U, Kržišnik C, Demšar D, Jazbec J, Jereb B. Cardiac damage after treatment of childhood cancer: A long-term follow-up. *BMC Cancer* 2008; 8: 141–8.
 15. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. *Epidemiologija in register raka*. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (23.4.2017).
 16. Zaletel LZ, Bratanic N, Jereb B. Gonadal function in patients treated for Hodgkin's disease in childhood. *Radiol Oncol* 2010; 44: 187–93.