

# 妊娠滋养细胞肿瘤之保留生育功能

石一复

作者单位:310006 浙江 杭州,浙江大学医学院附属妇产科医院

作者简介:1961年毕业于浙江医科大学(现浙江大学),1984年起,先后担任浙江大学附属妇产科医院院长长达14年,后两届兼任党委副书记。1991年起为国务院政府特殊津贴专家。先后获部级、省级、厅级科技成果奖40余项,公开发表医学论文等1000余篇,出版专业参考书(主编或参编)75部。热心医学科普,发表作品近500篇及科普书10本。先后培养博士和硕士研究生75名。目前担任两个医院顾问,并在省内外各地门诊、会诊、手术、讲学、主持学术交流、担任杂志编辑和撰稿、组稿、著书、撰写科普文书等工作。

【关键词】妊娠滋养细胞疾病/肿瘤;生育力保存

【中图分类号】R 715.5

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2020)10-044-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.10.13

妊娠滋养细胞疾病(gestational trophoblastic disease, GTD)和妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)本身是属于病理产科范畴,是与生育密切相关的一系列疾病。所以冠以“妊娠”滋养细胞疾病。其理由:①它是人类精卵结合生命起源后发生异常所致;②是精子或卵子染色体异常所致的一类疾病;③本类系列疾病可分为妊娠后绒毛细胞滋养细胞、合体滋养细胞、中间型滋养细胞的疾病;④有良性和恶性之分,与流产(生化妊娠-也称“月经样流产”,临床前妊娠,临床流产-包括日常的各种流产)、葡萄胎(完全性、部分性、侵蚀性)、绒癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental-site trophoblastic tumor, PSTT)、上皮样滋养细胞肿瘤(epithelioid trophoblastic tumor, ETT)、胎盘部位过度反应(exaggerated placental site, EPS)-以往也称“合体细胞子宫内膜炎”、胎盘部位结节、斑块以及各种异位妊娠、引产、足月产、产后均可发生,均与妊娠、孕育有关;⑤GTD和GTN后又关系到能否再生育、不孕不育、化疗、手术后等又可影响正常或异常妊娠、或不孕不育、或再次发生GTD、GTN,或正常妊娠合并GTD、GTN,仍在生育范畴内“打转”而离不开生育学;⑥无论是GTD、GTN或非GTD、GTN引起不孕不育,若行辅助生育技术(促排卵,“试管婴儿”技术)后也有会引起良性或恶性的、正常或异常的妊娠和不同结局;⑦若因本类系列疾病的诊治中,或因化疗、手术等影响卵巢功能,损害子宫或甚至丧失子宫及其功能,或因年龄因素也影响内分泌和孕育功能和机会等。上述种种问题和相互关系均提示本类疾病与孕育息息相关。

然而,目前对妇科肿瘤中GTD、GTN的生殖保存和生育学问题在各种专业学术会议、专业杂志、妇科肿瘤专著、各种妇科肿瘤规范、指南、共识等中均少有或忽视和遗漏了对GTD、GTN有关生育问题的详尽研讨或论述,仅偶有不详细的提及,主要原因是:①认为本类疾病已明显减少,临床较前渐少见;②本类疾病能早期诊治,且化疗效果显著,问题不大;③本类肿瘤在妇科肿瘤已不是重点对象,热衷于对妇科三大肿瘤(宫颈癌、卵巢癌和子宫内膜癌)的研究。事实却不然,我国人口基数大,相对本系列疾病患者数仍不少,其涉及生育学相关问题比其他妇科肿瘤的生育问题涉及面范围更大、更多。许多问题尚待进一步深入研讨,任重而道远。例如2014年中华医学会妇科肿瘤学会<sup>[1]</sup>发表的仅有国内8位妇科肿瘤专家和5位生殖医学专家制定的《妇科恶性肿瘤保留生殖功能临床诊治指南》(中华妇产科杂志2014),仅提及宫颈癌、子宫内膜癌、恶性卵巢肿瘤和GTN四类妇科肿瘤,而GTD/GTN仅不足5行(约200个字),阐述甚少。2006年美国临床肿瘤协会(ASGO)发表《关于生育力保护的基于循证医学基础的临床实践指南》后于2013年、2018年分别更新;2019年中国实用妇科与产科杂志《有关妇科恶性肿瘤生育力保护》专题讨论中也均只讨论和阐述宫颈癌、卵巢癌和子宫内膜癌的生育问题,而对妊娠滋养细胞疾病/肿瘤的生育问题未提及。而实际GTD/GTN多见于青春期(WHO将青春期为10~19岁,而有些国家已延长至20~24岁)<sup>[2]</sup>、生育期和围绝经期妇女,而绝经后少见或罕见。此年龄段患本类疾病与其他妇科恶性肿瘤不一,所以本类疾病妇

女的生育问题尤为重要,本类疾病发病率因计划生育、生育观念改变,经济和生育状况改善而逐渐下降,但由于我国人口众多,在国内外妇科肿瘤谱中仍占有很大比例,有关生育、避孕、生活质量等相关问题仍应重视,切勿认为有血清  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -hCG)监测、B 超检查、化疗敏感、疗效好等而放松警惕,也仍有不少涉及临床、内分泌、避孕保留、生殖内分泌和保留生育功能、化疗、手术等诸多问题应予以重视。

GTN 以往均指侵蚀性葡萄胎和绒癌,自从对滋养细胞的分化进一步认识后,已知除细胞滋养细胞和合体滋养细胞外还有中间型滋养细胞,中间型滋养细胞中的种植部位中间型滋养细胞,部分可形成 PSTT;绒毛膜型中间型滋养细胞,少数可形成 ETT,所以目前对 GTN 的认识,应该至少包括侵蚀性葡萄胎、绒癌、胎盘部位的滋养细胞肿瘤和上皮性滋养细胞肿瘤 4 种。有关对 GTN 保留生理功能的治疗也应包括上述 4 种类型的肿瘤,而保留生理功能应包括卵巢内分泌功能和生育功能,即对卵巢和子宫的保存及发挥功能问题。

## 1 保留卵巢功能

### 1.1 保留卵巢功能的方案选择

① 就 GTN 而言,疾病累及到卵巢者国内外资料及报道均甚罕见,故不同年龄患者若手术时几乎均可保留双侧卵巢;除非卵巢有其他需切除的疾病。② 对年轻患者卵巢上可剔除的病变也可尽量剔除而保留正常卵巢组织,以保留其正常卵巢功能。③ 合并单侧或双侧卵巢黄素囊肿发生扭转、除非已坏死者,余均可保留卵巢<sup>[3]</sup>。若见有卵巢黄素囊肿者,可予囊肿穿刺抽液,使其瘪陷<sup>[4]</sup>。为防止卵巢表面穿刺孔太多,一般可先穿刺一处,抽吸囊液,再向不同囊腔,逐个抽吸,以减少卵巢表面穿刺孔,对防止囊液外溢,引起化学性腹膜刺激及日后减少粘连和保护卵巢功能有助。若诊断有卵巢黄素囊肿破裂,或发生扭转及时诊断者也均可在腹腔镜下穿刺、抽吸、破口出血处电凝或修补,或予上述相关处理后复位,恢复卵巢血供,防止切除卵巢。④ 化疗对卵巢功能均会有影响,其与化疗方案、选用药物、疗程长短有关。在各类化疗药物对卵巢毒性作用中,以烷化剂较为明显。联合化疗是当今治疗许多癌瘤的有效方法,但对卵巢的毒性作用也相对严重。在 ACM 方案(更生霉素,环磷酰胺,氨甲喋呤)中仅环磷酰胺(CTX)为烷化剂,且每疗程累积剂量为 2 g,其余两药分别为抗癌抗生素和抗代谢类药物。从药物剂量及组成推测,ACM 方案对卵巢毒性反应相对较轻。化疗后主要表现为月经异常和黄体功能不全,但经随访绝大多数患者在化疗结束后 1 年内恢复正常。表明 ACM 联合方案对卵巢功能的抑制相对较轻。

对年轻患者在化疗时既要考虑及早治愈疾病,又要

考虑选用对卵巢功能抑制少的药物和方案。通过化疗前后月经变化、卵巢内分泌功能测定、基础体温(basal body temperature, BBT)测定,有条件 and 可能者通过卵巢形态学变化、免疫组化、卵巢功能远期变化、黄体期长短,均可证实化疗对卵巢功能有抑制。化疗对卵巢毒性作用在内分泌方面的变化,主要表现为低雌激素和高促性腺激素;浙江大学妇产科医院采用 ACM 序贯化疗,形态学上有各级卵泡不同程度减少,但未见明显皮质化和纤维化,闭锁卵泡的减少,免疫组化显示 ER 定位和阳性程度与对照组无明显差异,说明 ACE 序贯化疗对卵巢仅轻度影响,主要有阻碍卵泡生长成熟,可出现月经异常和黄体功能不全,但绝大多数在化疗结束 1 年内恢复正常,也表明 ACM 序贯化疗对卵巢功能抑制相对较轻。以上也提示 GTN 保留卵巢功能和生育功能者,以化疗后 1 年再孕育为宜。

化疗对卵巢毒性作用在内分泌方面的变化主要表现为低雌激素和高促性腺激素。发现绝经前患者化疗后随闭经开始出现血雌二醇( $E_2$ )下降,卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)升高,和化疗前相比差异有显著意义。而且其变化经过与自然或手术绝经者相似。

### 1.2 化疗对滋养细胞肿瘤患者卵巢功能的影响<sup>[5]</sup>

迄今发现化疗对滋养细胞肿瘤患者卵巢功能影响较少。但滋养细胞肿瘤则因其分泌  $E_2$  和  $\beta$ -hCG 而影响卵巢与垂体功能。故滋养细胞肿瘤患者在化疗后卵巢功能的变化情况更为复杂,因同时受化疗和肿瘤本身两方面的影响。资料表明,与一般文献报道相反,在化疗第一疗程和高  $\beta$ -hCG 时,无月经者占 82.4%,但随化疗进行和  $\beta$ -hCG 下降,月经逐渐恢复。无月经组血  $\beta$ -hCG 明显高于有月经者,提示月经改变与  $\beta$ -hCG 有关。在内分泌变化方面,由于滋养细胞本身分泌  $E_2$ ,可能抵消化疗对  $E_2$  的抑制。正因为  $E_2$  下降不明显则减弱了对垂体的负反馈作用。加上 hCG 对垂体的抑制造成 FSH、LH 无明显上升,甚至下降。

### 1.3 化疗对卵巢毒性作用的形态学改变

卵巢形态学改变主要发现初级卵泡数变化不大,次级卵泡数明显减少。ACM 治疗后卵巢的各级卵泡均有不同程度减少,但未见明显皮质增生和纤维化。闭锁卵泡的减少也提示,该卵巢内卵泡生长成熟较少。免疫组化结果也显示 ACM 化疗后无论 ER 定位还是阳性程度与对照组相比均无显著差异。说明 ACM 化疗对卵巢仅轻度影响,主要是阻碍卵泡生长成熟,对有生育要求的年轻滋养细胞肿瘤患者,首选 ACM 方案是合适的。

### 1.4 子宫切除后的治疗

子宫切除者,虽保留一侧或双侧卵巢,理论上讲不影响卵巢内分泌功能,但实际因子宫切除,切断子宫动脉,影响卵巢血供,易提早出现卵巢功能衰退和提前出现更年期症状,因此也应引起临床重视或采取相应措

施。化疗者也可出现闭经、卵巢早衰或更年期症状,必要时可使用小剂量激素替代治疗。

## 2 保留生育功能

上述保留卵巢功能者主要是维持卵巢内分泌功能,对各年龄阶段妇女来说均有作用和意义,而保留生育功能者,通常是指必须具有正常的卵巢功能——正常内分泌变化和排卵,同时保留子宫和输卵管功能良好。在配偶精液无异常情况下仍有生育功能,尤其对未曾生育的年轻妇女患者,此尤为重要。有关保留卵巢功能前已叙述,不再赘述。保留子宫除能有生育机会外,对卵巢血供、维持内分泌功能及女性心理和生理功能均有意义。而保留子宫的具体治疗如下。

### 2.1 化疗

GTN 者大多为年轻妇女,而此类疾病对化疗敏感,就恶性程度最凶险的绒癌来说,及时诊断、采用敏感的化疗均可获得痊愈。子宫和子宫外病灶几乎均可通过化疗吸收、消散而取得治愈。尤其是保留了子宫和卵巢功能,日后仍有再孕育的机会,国内外成功的概率甚高,有关例子是举不胜举。有关滋养细胞肿瘤患者通过化疗能保存子宫和卵巢功能,较其他妇科恶性肿瘤的成功率更高,令医患感到欣慰。此外,侵蚀性葡萄胎和绒癌者,子宫内无病灶,而仅有转移灶,也均可采用化疗等而保留子宫。子宫有病灶也不是保留子宫的禁忌证。

### 2.2 子宫内病灶挖出术<sup>[6]</sup>

对子宫肌层病灶较大或对化疗耐药者,可在化疗 2~3 个疗程后,使病灶局限、包膜形成,在准确定位(采用阴道 B 超最简易,有条件也可采用 MRI 定位)后可开腹或腹腔镜手术作子宫肌层内病灶挖出术,子宫缝合前病灶基底的子宫肌层多点注射 MTX 浓缩液 2~3 mL,内含 MTX 15~20 mg,对可能残留的滋养细胞起作用,同时注射后局部组织肿胀对防止局部毛细血管有压迫和止血作用。这种方法既减少化疗疗程,缩短住院时间,减少化疗毒副反应和减少经济支出,又可使 80% 患者孕育成功。但子宫病灶挖出术后宜 1 年后再次妊娠为宜,妊娠后应按高危妊娠要求随访和处理。保留子宫成功和妊娠率高,均有不少成功得子的报道。该手术的关键是术前对子宫内病灶能正确定位,手术时正确无误地将病灶剝除。病灶定位目前常用 B 超或彩色多普勒显像定位,也有采用子宫输卵管碘油造影和盆腔动脉造影术、腹腔镜检查等。CT 和 MRI 也可采用,但价格昂贵,图像及定位尚不及 B 超及彩色多普勒显像定位实用。子宫病灶剝除术可作为尚未生育的滋养细胞肿瘤患者的保守性治疗方法,其手术后妊娠率为 80%。

### 2.3 子宫病灶自发破裂病灶切除和修补术<sup>[4,6]</sup>

适用于年轻未生育和强力要求保留子宫者。病灶自发破裂后立刻处理,切除病灶,将破裂的部分作病灶清除和修复术,病灶基底多点注射 MTX 浓缩液 2~

3 mL,内含 MTX 15~20 mg,对这类患者尤其重要,因这类患者病灶包膜未形成,周围子宫肌层容易有滋养细胞残留。然后修补子宫,再配合全身化疗而保留子宫。

### 2.4 胎盘部位滋养细胞肿瘤

PSTT 手术切除是首选方案。若为子宫内膜息肉型可通过刮宫及全身化疗而保留子宫。本病若为局灶结节型,而非弥漫性生长者,也可行病灶切除术而保留子宫(具体可参照 3、病灶切除术)。

### 2.5 上皮型滋养细胞肿瘤

ETT 是由绒毛型中间型滋养细胞所引起的肿瘤,手术切除是首选方案。但若以转移灶症状出现者而子宫内无病灶的年轻未生育者也可考虑保留子宫。

### 2.6 良性中间型滋养细胞疾病

包括胎盘部位过度反应(EPS)和胎盘部位结节/斑块(PSN),前者以往称为合体细胞子宫内膜炎。属于良性病变,经过清宫,观察,随访后可以妊娠。但应根据病史,显微镜形态学,免疫组化分层次检测 p 63, HPL, Ki 63, cyclin 鉴别,排除绒癌(CC),中间型滋养细胞肿瘤(PSTT 和 ETT)。

### 2.7 栓塞治疗

对控制本类疾病的大出血有积极意义,而对一般的子宫内病灶并不适宜采用栓塞治疗,尤其是栓塞导管和技术因素仅能局限于子宫动脉主干者,易影响卵巢血供和功能,病灶大小和部位不一,也不易一次性取得理想效果,因此也不宜采用。

### 2.8 辅助生育技术<sup>[7]</sup>

对保留生育功能后未能孕育者可予考虑。但国内外也有辅助生育技术获得婴儿率均有一定限制外,也有辅助生育后为异常妊娠,甚至为 GTD 和 GTN 的报道,所以一般也应持慎重态度。年轻的癌症患者应迅速转诊进行生育力保存的咨询,许多新的技术不断应用于临床,导致辅助生殖技术获得相当的成功率。

对年轻癌症患者首先保存生育力(包括完整的子宫,输卵管,卵巢及其功能或解剖结构)使之能孕育,并获得婴儿,这才是理想和完整的生育力保存的结果

GTD/GTN 的辅助生育技术,以“试管婴儿”技术为主,因卵巢转移者甚少,和患者大多年龄尚轻,故涉及卵巢组织冷冻者较少,而卵子冷冻、胚胎冷冻相对较多,卵巢移位术也无必要。

### 2.9 高强度聚焦超声

高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)治疗,对比较大或顽固、耐药子宫病灶也可考虑和设想采用 HIFU 治疗。

### 2.10 双胎之一葡萄胎

GTD/GTN 的生育问题还有完全性和部分性葡萄胎合并可存活胎儿等问题也属本专题范畴。双胎之一葡萄胎有两种,其中完全性葡萄胎合并 1 个正常胎儿



(CMCF)<sup>[8]</sup>, 约为 1/2 万 ~ 1/10 万; 部分性葡萄胎合并 1 个正常胎儿(PMCF)。随着辅助生殖技术的应用和兴起, 多胎妊娠率不断提高, 完全性葡萄胎合并正常妊娠(CMCF)和双胎妊娠伴完全性和部分性葡萄胎或镶嵌型在双胎妊娠中伴发完全性和部分性葡萄胎发生也多见报道, 提出可能与促排卵药物增加“空卵”的发生和辅助生殖技术操作中(如胚胎在体外培养时间过长, 高压力和大量培养基注入子宫, 胚胎移植时患者向下倾斜的位置, 卵母细胞质量和父母双方年龄等)许多因素有关。文献报道已大于 300 余例, (其实国内已有近百例报告), 有作者报道, CMCF 的葡萄胎和胎儿均为二倍体。

双胎之一葡萄胎的诊断, 一旦怀疑有 CMCF, 应立即进行产前诊断, CMCF 母体发生并发症比 PMCF 高得多, 同时 CMCF 更大的风险容易发展为持续的滋养细胞疾病(概率为 19% ~ 55%), 胎儿成活可能, 而 PMCF 胎儿成活可能性小。诊断主要通过 B 超、磁共振(MRI), 母血血清 hCG 及细胞遗传学分析而作出诊断。超声用于孕中期的产前鉴别诊断可靠性大, 染色体核型分析主要是胎儿染色体分析(羊膜腔穿刺或绒毛活检), 用于产前诊断是必不可少的。染色体核型分析技术难度大, 耗时长。若采用荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)技术可解决上述问题, 采用 X、Y 和任何一个染色体的着丝探针技术, 对羊水和葡萄胎进行分析, 具准确、直观、灵敏度高, 特异性强、快速、简便的优点。细胞遗传学分析是三倍体, 可提示部分性葡萄胎。虽有胎儿胎盘发育, 但胎儿几乎不能成活到妊娠中期和晚期, 所以均建议终止妊娠。二倍体染色体提示 CMCF, 妊娠可继续, 并有很大可能生产健康新生儿。

终止妊娠或分娩后葡萄胎的胎盘应进行病理检查, 能帮助明确诊断 CMCF。

目前认为 CMCF 可继续妊娠, 但易出现子痫前期, 阴道流血, 卵巢黄素囊肿, 滋养细胞栓塞, 甲亢、胎膜早破等并发症。严重的并发症将危及患者生命, 也易影响胎儿, 引起胎死宫内、生长迟缓、胎儿窘迫、畸形、早产。继续妊娠也会增加发生持续性妊娠滋养细胞疾病的风险。

双胎之一葡萄胎的处理: 必须充分考虑患者的意愿、自身条件、胎儿成活的可能性。CMCF 活胎妊娠推荐剖宫产(因易出血, 易有前置胎盘)。中期妊娠的 CMCF 推荐清宫术, 术中出血多则急诊手术, 孕早期一般采用清宫术, 孕中期者阴道放置前列腺素终止妊娠, 患者术后均必须认真随访。

无论单纯化疗和(或)子宫病灶剜出术保守治疗成功的年轻患者, 术后均须积极抗炎治疗, 防止因盆腔炎致输卵管不通畅而影响保留子宫后的妊娠率; 也应注意日后月经的恢复、检测卵巢功能, 了解有无排卵和内分泌变化, 否则子宫虽予保留, 但因卵巢功能、排卵障碍和输卵管不通畅等因素仍影响生育。

### 3 保留生育功能者应注意卵巢储备功能

包括如下内容: ① 年龄; ② 基础激素水平; ③ 超声检查、卵巢卵泡发育及成熟和卵泡数量和质量; ④ 刺激试验; ⑤ 抑制素 B(INHB); ⑥ 抗苗勒管激素(AMH)分别检测。此外, 对基层和边缘地区采用古老的 BBT 测量目前仍在使用的, 因激素测定条件受限, 对观测排卵、黄体功能, 指导受孕或避孕等仍有作用。现又发展为智能化的 BBT 测量器<sup>[9]</sup>, 小巧并且可与手机连接, 使用方便。BBT 图形(图 1): 第 1 类型表示正常有排卵, 第 8 类型表示无排卵, 余 6 类型表示黄体功能不全, 则不易怀孕, 即使怀孕容易流产。

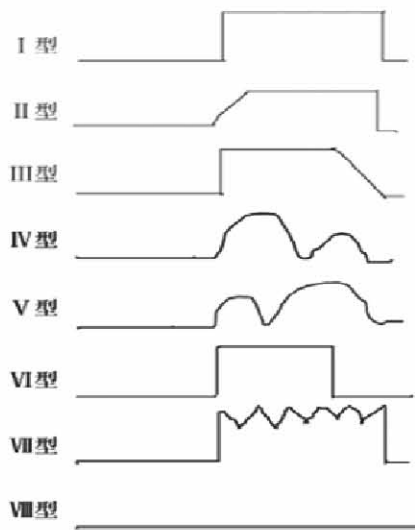


图 1 基础体温图型

保留子宫除能有生育机会外, 对卵巢血供、维持内分泌功能及女性心理和生理功能均有意义, 保留子宫的生理功能、心理功能、生育功能, 是女性的尊严。

### 4 妊娠滋养细胞疾病/肿瘤的随访和避孕问题

监测血清  $\beta$ -hCG 水平对早期诊断葡萄胎后滋养细胞肿瘤非常重要。即使葡萄胎清宫后每周监测  $\beta$ -hCG 直至正常, 因体内 100 000 个滋养细胞才能产生 1 mIU/mL 的  $\beta$ -hCG, 当得到第 1 次正常血清  $\beta$ -hCG 时, 还可能有许多残留的滋养细胞存在。并至少 3 ~ 4 次正常值后每月 1 次, 仍需继续随访血  $\beta$ -hCG, 并严格避孕 6 个月后才可再次妊娠。若 6 个月内意外妊娠, 虽可不需终止妊娠, 但如是接受预防性化疗, 为了避免化疗药物对胎儿的影响, 则建议避孕 12 个月。2015 年欧洲滋养细胞疾病诊治组织(EOTTD)标准化 55 条共识中认为部分性葡萄胎  $\beta$ -hCG 正常后即可妊娠(但也有不同意见)。GTN 化疗后  $\beta$ -hCG 正常后低危型推迟 12 个月妊娠, 高危型  $\beta$ -hCG 正常后至少随访 18 个月再妊娠。

葡萄胎清宫术后的避孕问题<sup>[10]</sup> 以往与现在也有不同的观念, 过去均称应避孕 2 年, 以后又称由于超声诊

断和灵敏的血清  $\beta$ -hCG 检测,术后避孕 1 年已可。如今认为根据  $\beta$ -hCG 下降情况,有无接受预防性化疗,有无高危因素等而定。若术后随访血清  $\beta$ -hCG 呈对数情况下降或术后明显或短期内即降至正常且持续稳定,则术后 6 个月即可妊娠;若血清  $\beta$ -hCG 下降缓慢,或接受过预防性化疗,为避免化疗药物对胎儿的影响,则建议术后避孕 12 个月再妊娠。

有关避孕方法选用避孕套或口服避孕药为宜,其他避孕方法因避孕效果或有其他反应等不予考虑。对口服避孕药曾有认为可增加葡萄胎后持续滋养细胞疾病发生,延迟  $\beta$ -hCG 转阴时间,增加不必要的使用化疗药物的概率。后经临床观察口服避孕药是安全有效的,若有不规则阴道流血等不良反应时应及时诊治,排除 GTD 发生。

《避孕方法选用的医学标准》中有关滋养细胞疾病(良性、恶性):避孕问题

低剂量口服避孕药(1 级证据),复方避孕针(1 级证据),单纯孕激素避孕法(1 级证据),宫内节育器(良性 3 级证据,恶性 4 级证据),屏障避孕器(1 级证据),女性绝育术(良性 A 级证据,恶性 D 级证据)。

## 【参考文献】

[1] 石一复. 葡萄胎,绒毛膜癌及相关疾病 [M]. 北京:人民军医出

版社,2006:251-255.

- [2] 石一复. ActD, CTX, MTX 序贯化疗对卵巢功能的影响 [J]. 中华医学杂志,1996,76(1):45-47.
- [3] 石一复. 腹腔镜在滋养细胞诊治中的应用 [J]. 中华医学杂志,1984,64(7):437-439.
- [4] 中华医学会妇科肿瘤分会. 妇科恶性肿瘤保护生育功能临床诊治指南 [J]. 中华妇产科杂志,2014,49(4):243-248.
- [5] 石一复,郝敏. 妇科肿瘤生殖医学 [M]. 北京:人民卫生出版社,2014:265-305.
- [6] 向阳主编. 宋鸿钊滋养细胞肿瘤(第 3 版) [M]. 北京:人民卫生出版社,2011:292-294.
- [7] Fisher RA, Hodges MD, Newlands ES. Familial recurrent hydatidiform mole: a review [J]. Reprod Med, 2004, 49(8):595-601.
- [8] Okunura M, Fushida K, Rezende WW, et al. Sonographic appearance of gestational trophoblastic disease evolving into epithelioid trophoblastic tumor [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010, 36(2):249-251.
- [9] Rohilla M, Singh P, Kaur J, et al. Individualistic approach to the management of complete hydatidiform mole with coexisting live fetus [J]. Eur J Obstet Gyn R B, 2015, 191:39-42.
- [10] Palmer JR, Driscoll SG, Rosenberg L, et al. Oral contraceptive use and risk of gestational trophoblastic tumor [J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91(7):635-646.

(收稿日期:2019-12-09 编辑:舒砚)

(上接第 36 页)

- [18] Chen, Christopher. Pregnancy after human oocyte cryopreservation [J]. Lancet, 1986, 1(8486):884-886.
- [19] Khalili Mohammad Ali, Shahedi Abbas, Ashourzadeh Sareh, et al. Vitriification of human immature oocytes before and after in vitro maturation: a review [J]. J Assist Reprod Genet, 2017, 34(11):1413-1426.
- [20] Lee J A, Barritt J, Moschini R M, et al. Optimizing human oocyte cryopreservation for fertility preservation patients: should we mature then freeze or freeze then mature? [J]. Fertility & Sterility, 2013, 99(5):1356-1362.
- [21] Goldman R H, Racowsky C, Farland L V, et al. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients [J]. Hum Reprod, 2017, 32(14):853-859.
- [22] 张娜,张聪,张辉,等. 两种冷冻方法对人卵巢组织冻存效果的分析 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37(4):285-287,291.
- [23] Kim Sooyoung, Lee Younji, Lee Sanghoon, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in patients with cancer [J]. Obstet Gynecol Sci, 2018, 61(4):431-442.
- [24] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2019, 112:1022-1033.
- [25] Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S, et al. Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year

retrospective analysis [J]. Hum Reprod, 2014, 29(9):1931-1940.

- [26] 国际妇科内分泌学会中国妇科内分泌学会及共识专家. 卵巢组织冻存与移植中国专家共识 [J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(4):496-500.
- [27] Elgindy Eman, Sibai Hoda, Abdelghani Amany, et al. Protecting ovaries during chemotherapy through gonad suppression: A systematic review and meta-analysis [J]. Obstet Gynecol, 2015, 126:187-95.
- [28] Mossa B, Schimberni M, Benedetto L D, et al. Ovarian transposition in young women and fertility sparing [J]. European Review for Medical and Pharmacological Ences, 2015, 19(18):3418-3425.
- [29] Swift B E, Eric L, Danielle V, et al. Laparoscopic ovarian transposition prior to pelvic radiation for gynecologic cancer [J]. Gynecologic Oncology Reports, 2018, 24:78-82.
- [30] Gubbala K, Laios A, Gallos I, et al. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. Journal of Ovarian Research, 2014, 7(1):69.
- [31] 康金玉,林仲秋,陈勃,等. 宫颈癌卵巢侧面移位术后卵巢内分泌功能及并发症的监测 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(3):184-186.
- [32] Willows K, Lennox G, Covens A. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success [J]. Gynecol Oncol Res Pract, 2016, 3(1):9.

(收稿日期:2020-04-03 编辑:舒砚)