

放化疗患者的生育力保存

赵静*, 苟江

作者单位: 710004 陕西 西安, 西安市人民医院(西安市第四医院)生殖医学中心

作者简介: 赵静, 毕业于西安交通大学医学院, 博士, 主任医师, 主要研究方向为生殖内分泌疾病、不孕症及辅助生殖技术

* 通讯作者, E-mail: 1968834452@qq.com

【关键词】 肿瘤; 放疗; 化疗; 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)10-034-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2020.10.10

文献报道, 育龄期癌症患者中大约 50% 有生育的需求, 然而, 癌症幸存者的生育力比普通人群差^[1]。肿瘤治疗对生育力的损害是受多种因素影响的, 一方面, 抗癌治疗中的放疗或化疗均会累及卵巢及其他生殖内分泌器官, 直接导致卵巢储备功能减退或丧失^[2]; 另一方面, 癌症治疗本身延迟了妊娠计划, 卵巢功能会随着时间推移逐渐下降, 越来越多的证据肯定了生育力保存对年轻患者的重要性^[3]。在临床工作中, 肿瘤的类型及患者的年龄是临床医生为其提供建议时考虑的主要因素, 可进行女性生育力保存的肿瘤主要涉及治疗预后好的肿瘤, 如乳腺癌、血液系统肿瘤等。随着医疗水平的提高, 有望在癌症早期即被确诊并获得有效治疗, 使得年轻癌症患者可以有很高的长期存活率^[4]。

本文针对放化疗患者生育力保存的认知及推荐策略进行综述, 以期临床诊疗提供一定的思路。

1 放化疗对生育力的影响

1.1 放疗对生育力的影响

放疗对卵巢功能的损害程度取决于患者的年龄、辐射剂量和照射范围, 随着患者年龄的增加, 对卵巢较小剂量的辐射都会导致卵巢功能衰竭。放疗对卵子的毒性是直接的, 无论卵泡处于哪个发育阶段, 2 Gy 剂量的射线均会导致约 50% 的卵泡丢失^[5]。全身、腹部或盆腔照射还会造成子宫损伤, 使不孕及不良妊娠结局风险显著增加^[6]。

1.2 化疗对生育力的影响

大多数化疗药物因其细胞毒性作用可造成生殖细胞的凋亡和卵巢间质血管损伤进而导致卵巢功能损伤^[7]。组织学研究发现化疗患者的卵巢组织会发生间

质纤维化、卵巢血管损伤、卵泡数量减少甚至完全丧失^[8]。

化疗药物对卵巢功能的损伤程度取决于所用药物类型、剂量、患者的年龄及接受化疗前的卵巢储备功能。根据单药化疗方案对卵巢功能损伤的风险将药物种类分为^[7,9]: ① 高风险: 烷基化剂, 如环磷酰胺、异环磷酰胺等; ② 中风险: 顺铂、卡铂、多柔比星(阿霉素)、紫杉醇、多西紫杉醇; ③ 低风险: 甲氨喋呤、长春新碱、5-氟尿嘧啶等。曲妥珠单抗、贝伐单抗、拉帕替尼等化疗药物被归类为风险未知级别, 部分专家倾向于风险增加。

2 医患双方对生育力保存的认知现状

2.1 肿瘤相关科室医生对生育力保存的认知

大多数国际指南建议, 医生应尽早讨论关于疾病本身或治疗对患者生育力的影响, 为有生育需求的患者提供生育力保存的措施^[10]。国内部分学者的问卷调查发现, 癌症患者生育力保存的实际实施情况并不乐观。张凤春等^[11]选择了国内经济发展程度不同地区的三级甲等医院, 对从事肿瘤相关诊疗工作的医师就肿瘤患者生育力保存的认知度进行调查。结果显示 96.4% 的医师明确认识到放疗和化疗存在生殖毒性, 85.1% 的医师认为应该向患者及家属介绍生育力保存的相关措施。但是, 在实际工作中, 仅仅 28.1% 的医师进行了生育力保存措施的相关推荐。作者认为, 医师在临床工作中未进行生育力保存推荐, 很大程度上是因为医师缺乏生育力保存的知识和担心生育力保存措施会延误患者抗肿瘤治疗时机。史艳彬等^[12]的问卷调查发现, 尽管肿瘤医生都会为患者解释癌症治疗后存在性腺机能低下或早衰的可能, 并解释治疗后存在不孕的可能, 但是, 非生殖专

业医生对生育力保存的辅助生殖技术知识了解甚少。因此,有必要加强对相关专业临床医师进行生育力保护方面的培训,以期给患者提供更好的咨询和帮助。

2.2 癌症患者对生育力保存的认知

患者是否接受生育力保存的决定取决于自身对生育要求的迫切程度、家庭压力、治疗方案、经济条件及社会认知等因素。史艳彬等^[12]对大连市年轻癌症患者生育力保存认知情况进行了调查,所有被调查患者均明确表示不了解癌症治疗可能存在性腺机能低下或早衰。关于癌症治疗中的生殖保护环节,49%的患者表示非常感兴趣,44%的患者表示手术后再考虑,5%的患者表示听从肿瘤医生的建议。有学者发现,自2006~2012年,在接受咨询后,选择生育力保存治疗措施的患者越来越多,所占比例从5%上升至15%^[10]。因此,专家推荐肿瘤学家在采取抗肿瘤治疗之前应更多地与癌症患者讨论生育力保存相关问题,并推荐患者到合适的生殖中心接受生育力咨询服务。

3 放化疗患者生育力保存策略

生育力保存技术的选择要依据患者的年龄、卵巢的储备状态、婚姻状况、是否有生育需求、抗癌治疗的紧迫性、肿瘤生长是否雌激素依赖,以及是否已经接受了化疗而定^[13]。

传统的生育力保护手段包括保守性手术及化疗时采用药物抑制卵巢功能,这些方法仍然需要依赖残留的卵巢功能获得妊娠。随着辅助生殖技术的发展,卵子冷冻、胚胎冷冻,以及具有广泛临床应用前景的卵巢组织冷冻保存技术成为癌症患者生育力保存更优先选择的方法。美国肿瘤临床学会建议将胚胎/卵子冷冻作为女性生育力保存的常规措施,而其他一些方法,如冷冻性腺组织和化疗前药物保护仍处于研究阶段^[14]。然而,许多专家认为,现在有足够的证据支持将卵巢组织冷冻保存作为正规有效的生育力保存技术,而不仅仅是作为一种实验性方法^[15]。

3.1 胚胎冷冻保存技术

胚胎冷冻保存技术是辅助生殖技术重要的衍生技术之一,是指将胚胎置于超低温环境(液氮, -196℃)中冷冻保存,待需要时再将冷冻胚胎解冻复苏用于胚胎移植的技术。迄今为止,冻融胚胎移植技术应用于临床已经30余年,在目前女性肿瘤患者生育力保存技术中最为成熟、稳定,可获得较高的临床妊娠率及抱婴回家率,是目前临床治疗中常规使用的保存生育力的方法^[16]。

胚胎冷冻保存技术适用于已婚女性,要求首先获得成熟的卵子。目前常见的获卵方案有两大类,一类为应用促排卵药物进行控制性卵巢刺激;另一类为直接紧急取患者的未成熟卵子进行卵母细胞体外成熟操作。方案的选择需要根据患者自身情况、就诊日所处月经周期及可供促排卵时间作出决策,原则上应尽量减少药物剂

量,缩短治疗时间^[17]。因此,需要临床医师将整个生育力保存方案规划到患者具体的抗肿瘤治疗计划中。

3.2 卵母细胞冷冻保存技术

1986年,Chen等^[18]首次报道通过卵子冷冻技术使育龄妇女成功妊娠,自此人卵母细胞冻存技术开始引起关注,早期由于复苏率低而较少应用于临床。随着玻璃化冷冻技术的发展,冷冻过程对卵母细胞的损伤大大降低,人卵母细胞冷冻技术越来越多地应用于女性生育力保存。与胚胎冷冻保存相同的是需要进行控制性卵巢刺激获得成熟卵母细胞,因此适用于未婚的恶性肿瘤成年女性患者。

文献报道,在行卵母细胞玻璃化冷冻时,累积活产率随卵母细胞数的增加而增加,年龄在35岁及以下的妇女中,只冻存5枚卵母细胞的妇女的活产率为15.4%,而冻存8或10枚卵母细胞的累积活产率分别为40.8%和60.5%^[19]。随着年龄增长,累积活产率明显下降,年龄大于35岁的妇女中,冻存5、8和10枚卵母细胞的累积活产率分别为5.1%、19.9%和29.7%。因此,未婚癌症患者在选择卵母细胞冷冻保存时,应充分考虑年龄因素对生育力的影响。

对于激素敏感肿瘤、或癌症治疗时间不允许等不能行卵巢刺激的患者,可以考虑未成熟卵母细胞体外成熟后冷冻保存,或将获取的未成熟卵母细胞冻存,再行体外复苏培养。Lee等^[20]研究发现先将GV期、MI期卵母细胞体外培养至MII期再进行冷冻效果更佳。因此,目前大多数胚胎学家倾向于冷冻成熟的卵母细胞,再适时解冻并通过体外受精(in vitro fertilization, IVF)获得胚胎^[21]。

3.3 卵巢组织冷冻保存与再植技术

卵巢组织冻存是一种运用低温生物学原理冷冻保存卵巢组织的生育力保护方法。在腹腔镜下以多处活检标本(或整个器官)的形式采集卵巢组织并取卵巢皮质切成条状,然后对组织进行冷冻保存^[22]。解冻后,如果没有传播恶性肿瘤细胞的风险,卵巢组织可以移植到卵巢髓质(如果至少还有1个卵巢)或再植入特别创建的腹膜窗内。如果存在传播恶性肿瘤细胞的风险,卵泡可以在体外分离和生长,以获得成熟的卵母细胞,然后通过IVF并转移到子宫腔。也可以将分离后的卵泡放置在支架(藻酸盐或纤维蛋白)内,产生可以移植到卵巢髓质或腹膜窗的人造卵巢^[23]。

卵巢组织冻存与再植技术不需要卵巢刺激,是青春期前女性和放化疗无法生育,延迟女性的生育力保护的最佳选择,也是青春期前女性唯一可用的体外生育力保存策略^[15]。对于青春期后患者,也可以考虑先冻存部分卵巢组织,随后或者在化疗间期行卵巢刺激,收集卵母细胞进行玻璃化冻存。联合应用以上两种生育力保存措施,理论上可使活产率达50%~60%^[24]。对于不宜选择卵巢刺激的激素敏感肿瘤或癌症治疗紧迫的

患者也可以选择卵巢组织冻存,随后进行使用/不使用促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin releasing hormone agonist,GnRH-a)的卵巢刺激,可最大限度利用生育力保存技术,实现成功妊娠^[25]。

卵巢组织冷冻不仅保存了生殖细胞,还保存了可恢复生殖内分泌的卵巢组织。2004年报道了卵巢组织正位(即盆腔内位置)植入后的首例妊娠,截至2017年6月,通过卵巢组织冷冻保存与再植技术报道的活产数已超过130个^[26]。

3.4 卵巢抑制或药物干预

GnRH-a可抑制性腺功能,使卵泡处于休眠状态,在化疗期间使用可发挥保护卵巢的作用,但是缺乏大样本临床对照研究,其有效性亦有争议^[27]。2018年美国临床肿瘤学会(ASCO)指南更新专家组推荐,当已证实的生育力保存方法(胚胎、卵母细胞或卵巢组织冷冻保存)不可行的情况下,对于年轻的女性乳腺癌患者,可应用GnRH-a以期降低化疗可能诱发卵巢功能不全的风险,但GnRH-a不应该用于代替已被证实的生育力保存方法^[10]。2019年美国国立综合癌症网指南推荐GnRH-a用于保护乳腺癌化疗所致卵巢功能损伤,且不影响化疗效果^[28]。

3.5 卵巢移位术

卵巢移位术是将卵巢移位至盆腔放疗范围以外的区域,在不切除卵巢的前提下,使放疗对卵巢功能的损伤最小化,从而有效保存年轻女性癌症患者的生育功能,这项技术已使众多可能需要辅助放射治疗的育龄期恶性肿瘤患者受益^[29]。研究表明,放疗前卵巢移位有利于保持卵巢功能,使患者生活质量得到改善^[30]。卵巢移位术后的并发症主要有盆腔疼痛、卵巢功能减退、卵巢囊肿形成、卵巢移植部位的周期性肿痛及包块等,其中卵巢囊肿是最常见的并发症^[31]。据报道,5%~16%的患者在卵巢移位术后出现卵巢囊肿^[32]。

4 结语

随着医疗水平的提高,肿瘤患者的预后及临床转归明显改善,许多年轻女性患者转而面临对生育的渴求,如何有效的保存肿瘤患者生育力,提高其生殖健康水平成为近年研究的热点,需要生殖内分泌、遗传学、肿瘤学、心理学、围生学等多学科专家共同努力。肿瘤相关科室医生应全面了解生育力保存措施,在制定抗肿瘤治疗计划时,应同时规划并制定生育力保存方案,必要时由生殖专科医生共同参与方案的制定和生育力评估。肿瘤患者在充分了解所患疾病的基础上,应意识到其花费、成功率以及可能面临的风险及意外。实际工作中需要依据患者自身意愿、疾病特征以及经济条件等多种因素制定具体的诊疗策略。相信随着肿瘤学和生殖医学的发展,肿瘤患者的生育力保存问题能够得到更多重视和解决。

【参考文献】

- [1] Hariyono W, Eva F, Gatot P, et al. The need for laparoscopic ovarian transposition in young patients with cervical cancer undergoing radiotherapy [J]. *International Journal of Reproductive Medicine*, 2013, 2013:1-6.
- [2] Mausumi Das, Fady Shehata, Weon-Young Son, et al. Ovarian reserve and response to IVF and in vitro maturation treatment following chemotherapy [J]. *Human Reproduction*, 2012, 27(8): 2509-2514.
- [3] Fleischer R T, Vollenhoven B J, Weston G C. The effects of chemotherapy and radiotherapy on fertility in premenopausal women [J]. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2011, 66(4):248-254.
- [4] Kirchhoff A C, Yi J, Wright J, et al. Marriage and divorce among young adult cancer survivors [J]. *Journal of Cancer Survivorship*, 2012, 6(4):441-450.
- [5] Wallace W H B, Thomson A B, Kelsey T W. The radiosensitivity of the human oocyte [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18:117-121.
- [6] Ghadjar Pirus, Budach Volker, Köhler Christhard, et al. Modern radiation therapy and potential fertility preservation strategies in patients with cervical cancer undergoing chemoradiation [J]. *Radiation Oncology*, 2015, 10(1):50.
- [7] Mahajan Nalini. Fertility preservation in female cancer patients: An overview [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2015, 8(1):3-13.
- [8] Bedoschi Giuliano, Navarro Paula Andrea, Oktay Kutluk. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact [J]. *Future Oncol*, 2016, 12(20):2333-2344.
- [9] Winkler-Crepaz K, Ayuandari S, Ziehr S C, et al. Fertility preservation in cancer survivors [J]. *Minerva Endocrinol*, 2015, 40(2): 105-118.
- [10] Oktay K, Harvey B E, Partridge A H, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36(19):1994-2001.
- [11] 张凤春, 马越, 林玉梅, 等. 三甲甲等医院肿瘤相关科室医师对于患者生育力保存认知度的调查 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2018, 38(5):514-519.
- [12] 史艳彬, 邵小光. 大连市医患双方对年轻癌症患者生育力保存认知现状的调查研究 [J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28(1):80-84.
- [13] 王燕蓉, 裴秀英. 肿瘤生育与女性癌症患者的生育力保存 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2014, 36(1):115-120.
- [14] Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion [J]. *Fertil Steril*, 2018, 110: 380-386.
- [15] Donnez J, Dolmans M M, Diaz C, et al. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application [J]. *Fertility and Sterility*, 2015, 104(5): 1097-1098.
- [16] Wang A, Santistevan A, Hunter Cohn K, et al. Freeze-only versus fresh embryo transfer in a multicenter matched cohort study: contribution of progesterone and maternal age to success rates [J]. *fertility & sterility*, 2017, 108(2):254-261.
- [17] Loren A W, Mangu P B, Beck L N, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(19):2500-2510. (下转第48页)

断和灵敏的血清 β -hCG 检测,术后避孕 1 年已可。如今认为根据 β -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 β -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 β -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 β -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. 宋涛钊滋养细胞肿瘤(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 hydatidiformmole: 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. Vitrification 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分会及共识专家. 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)