

乳腺癌患者的生育力保护及保存

刘嘉琦, 齐立强*

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81802669; 81001187)

作者单位: 100021 北京, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院肿瘤医院乳腺外科

作者简介: 刘嘉琦, 毕业于清华大学医学院/北京协和医学院, 博士, 主治医师, 主要研究方向为乳腺癌的临床和遗传学。齐立强, 教授, 中国医学科学院肿瘤医院乳腺外科副主任医师, 荷兰国立格罗宁根大学医学博士, 天津医科大学肿瘤学博士。中华医学会肿瘤分会青年委员, 中国医疗保健国际交流促进会乳腺疾病分会常委, 中国医师协会外科分会乳腺癌专业委员会青年委员, 中国医药教育协会乳腺疾病专业委员会委员, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会青年委员, 中国抗癌协会纳米肿瘤学专业委员会委员, 教育部长江学者奖励计划乳腺癌创新团队成员, 天津医科大学留学生英语授课教师, 天津肿瘤医院新世纪人才, 承担并参与国家自然科学基金多项, 省市级课题多项, 国内外杂志发表文章多篇, 参编参译专著多部, 在年轻乳腺癌患者综合治疗和生育力保护方面具有丰富临床经验。

* 通讯作者, E-mail: qi_liqiang@foxmail.com

【关键词】 乳腺癌; 生育力保护; BRCA 1/2

【中图分类号】R 715.5 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2020)10-029-05

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2020.10.09

乳腺癌是中国及世界女性最常见的恶性肿瘤, 近年来发病率保持上升趋势^[1]。相比欧美国家, 中国女性发病年龄更加年轻, 主要集中于 45 ~ 49 岁^[2]。在中国, 年轻乳腺癌患者(发病年龄 ≤ 35 岁)占全部乳腺癌患者 10 % 以上, 极年轻乳腺癌患者(发病年龄 ≤ 25 岁)占全部乳腺癌患者 0.5 %^[3]。随着近年来乳腺癌筛查的推广和综合治疗的开展, 乳腺癌治愈率得到显著提高, 世界范围内高达 90 %^[4], 中国也达到了 83.2 %^[5]。在得到治愈的年轻乳腺癌患者中, 70 % 的国外患者存在生育意愿^[6], 而在中国患者中这一比例为 35 %, 其中 14.2 % 的患者存在二孩意愿^[7]。然而, 手术、化疗、放疗和内分泌治疗在提高患者生存时间和治愈率的同时, 也带来了对于卵巢功能不同程度的损伤^[8]。一方面, 环磷酰胺等化疗药物可能导致患者更早绝经; 另一方面, 5 ~ 10 年的辅助内分泌治疗可能延误患者最佳生育年龄。因此, 治疗后的乳腺癌患者的妊娠率仅为 3 %, 比一般人群低 40 %^[9]。此外, 部分乳腺癌患者因担忧生育能力受影响而拒绝或中断规范的乳腺癌治疗。基于此, 国外乳腺癌诊疗指南均建议医师在年轻患者确诊乳腺癌时就积极进行生育力保护的相关咨询, 并提早制定相关方案^[10]。我国在年轻乳腺癌患者生育力保护方面起步较晚, 马飞教授等^[9]专家于 2019 年制定了《年轻乳腺癌诊疗与生育管理专家共识》, 对相关内容进行了规范和建

议。本文综述了乳腺癌治疗对卵巢功能的影响、生育保护手段和 BRCA 1/2 致病突变携带者的特殊处理原则。

1 乳腺癌治疗对卵巢功能的影响

1.1 化疗药物对卵巢的细胞毒性

卵巢功能和卵母细胞的绝对数目决定了女性的生育能力和适宜生育时间。女性卵母细胞数目随年龄增长逐渐降低。化疗药物的细胞毒性可以导致卵巢细胞的损伤而导致化疗诱发的闭经^[11]。由于卵母细胞数目随年龄增长降低, 化疗诱发的闭经率也随着女性年龄的增长而增加, 并取决于具体化疗方案。对于极年轻乳腺癌患者, 化疗诱导闭经率不足 6 %, 但对于 40 岁以上女性可达 80 % 以上^[12]。这种闭经可能为暂时的, 部分患者可以在 6 月后恢复正常月经^[13]。但化疗药物可能会对卵巢造成器官纤维化、血管损伤和细胞凋亡等永久损伤, 这些损伤最终可能导致卵巢早衰、不孕和更年期提前。

各类化疗药物中, 烷化剂(环磷酰胺)具有最高的卵巢毒性, 其毒性与年龄成反比(即随着年龄的增长卵巢对烷化剂耐受性变弱)^[12]。烷化剂联合其他化疗药物具有更强的毒性, 可能导致 40 % ~ 50 % 患者出现闭经^[14]。除烷化剂外, 含蒽环类药物的治疗方案也具有卵巢毒性, 报道称可能导致 1/3 的女性患者发生闭经^[15]。

携带有 BRCA 1/2 突变的乳腺癌患者更可能从铂类化疗方案中受益。铂类药物相比烷化剂引起闭经的比例较低,但也存在较大风险^[16]。尽管各种化疗药物均具有闭经风险,但相比其他方案,环磷酰胺联合蒽环类和紫杉烷类药物组合可能会导致最高的闭经风险^[17]。对于抗 HER 2 治疗,目前尚无其对卵巢功能损伤的报道。但由于抗 HER 2 药物可能导致胎儿先天缺陷率增加,在抗 HER 2 治疗期间妊娠是严格避免的^[18]。而抗 HER 2 治疗至少需要 1 年时间,因此也会导致患者延迟妊娠和生育。

1.2 内分泌治疗延迟生育时间

尽管年轻乳腺癌患者中三阴型和 HER 2 扩增型的比例比全部乳腺癌患者更高,但仍有很大一部分是雌激素受体阳性(estrogen receptor positive, ER+)型^[19]。内分泌治疗能够显著提高 ER+乳腺癌的无病生存率和总生存率,对于绝经前 ER+乳腺癌患者的标准治疗是 5 年的选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM),如他莫昔芬治疗^[20]。ATLAS 和 aTToM 两项随机临床试验证明 10 年的他莫昔芬治疗能够给绝经前 ER+乳腺癌患者带来更多获益^[21-22]。然而,他莫昔芬是怀孕期禁忌使用的药物,他莫昔芬治疗时间的延长可能导致患者错过最佳生育年龄^[23]。

卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS)在内分泌治疗中的作用是近年来研究的热点,促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)是 OFS 的常用药物,它可以抑制垂体释放黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)而下调雌激素。SOFT 研究证实与单独应用他莫昔芬相比,联用卵巢功能抑制并不能提高患者的无病生存期。然而,在接受化疗且化疗后 8 月内未绝经的 35 岁以下乳腺癌患者中,联用 OFS 剂能够提高患者的无病生存期^[24]。TEXT 研究证实芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)/依西美坦联合 OFS 剂相比他莫昔芬联合 OFS 能够改善患者无病生存率^[25]。

尽管规范的、足疗程的内分泌治疗对于 ER+乳腺癌患者治疗至关重要,但高达 40% 的年轻患者考虑过中断内分泌治疗来寻求生育机会^[11]。POSITIVE 研究(Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer)目前正在研究在内分泌治疗中,暂停 2 年内分泌治疗来实现生育对患者预后的影响^[26]。目前尚不推荐患者因生育而中断内分泌治疗,在完成生育后应继续完成内分泌治疗。在实施生育计划前,应和肿瘤治疗医生充分讨论肿瘤复发风险^[9]。

1.3 预防性卵巢切除手术

卵巢功能抑制包括药物和手术两类。对于希望保留生育功能的女性,药物去势治疗具有可逆性,是一种可行

的选择。对于没有生育需求的 ER+乳腺癌患者,预防性双侧输卵管卵巢切除术(bilateral salpingo-oophorectomy, BSO)也是一种可选的卵巢抑制手段。对于 BRCA 1/2 致病突变的患者,NCCN 指南推荐患者进行 BSO 来降低卵巢癌风险。对于 BRCA 1 致病突变携带者,建议 35~40 岁进行 BSO;对于 BRCA 2 致病突变携带者,建议 40~45 岁或生育完成后进行 BSO^[27]。值得注意的是,我国并没有这方面的指南规范 BRCA 1/2 致病突变的患者 BSO,因此在临床上应更加慎重。

1.4 放射治疗对卵巢的影响

对于保乳手术后的患者和局部复发风险高的乳腺癌患者建议进行放射治疗。当照射范围是乳房和区域淋巴结时,卵巢的照射剂量约为 2.1~7.6 Gy。然而,当放射剂量达到 24 Gy 时才会导致卵巢损伤^[28]。因此,除非患者接受盆腔照射,乳腺放疗的方案不会对患者生育功能造成显著影响。

1.5 治疗后生育功能的评价

很多乳腺癌患者有生育需求,却并不清楚治疗对其生育功能的影响^[11]。因此,尽早对这些患者进行生育保护咨询非常重要。如果在化疗完成后才进行生育咨询,首先要对这些患者进行生育和卵巢功能的评估。仅依靠月经状态(是否规律)评估生育功能并不可靠,有关卵巢功能的实验室检查将能提供更加精确的信息。抗苗勒氏管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)是最敏感的指标,它可以预测卵泡数量并预测闭经^[29]。FSH、LH、雌二醇(estradiol, E₂)和抑制素 B(inhibin B)也可用于评估卵巢功能和储备,但这些指标需要动态监测并且缺乏标准化,因此在应用上均有一定局限性^[11-12]。超声检查卵巢也可用于评估卵泡数目和卵巢体积,但其在预测化疗后乳腺癌人群生育能力的准确性仍有待进一步研究^[30]。

2 生育力保护的措施

为了在治疗后最大限度地保留患者生育功能,可以在治疗前采取以下几种策略。

2.1 卵细胞和胚胎冻存

体外受精(in vitro fertilization, IVF)技术给乳腺癌患者的生育力保护提供了可行手段。当同时使用多个卵母细胞时,IVF 成功率最高。可以通过过度刺激卵巢来促进卵巢产生卵母细胞,并收获和保存,进一步制造和保存胚胎。刺激卵巢的方法很多,可以与女性的自然月经周期同步使用,也可以与 GnRH 拮抗剂一起使用,以最大程度地缩短周期并尽可能缩短延迟治疗的时间^[31]。具体方案可能在不同生殖医学中心略有差异。胚胎冷冻已开展 30 余年,是生育力保存的最常见技术,适用于已婚、双方均同意 IVF 并保存胚胎的患者;未来生育治疗时也需要双方共同同意应用冷冻胚胎。卵母细胞冷

冻技术适用于未结婚或其他原因无法选择胚胎冷冻、而且需要进行有损卵巢功能的化疗或行卵巢切除术的乳腺癌患者。

卵巢细胞和胚胎冻存的缺点是侵入性操作带来的损伤和可能会导致肿瘤治疗的延迟^[32]。另一方面,卵巢刺激过程中可能会导致雌激素水平上升而引起 ER + 乳腺癌生长^[33]。一些 IVF 方案中应用他莫昔芬和来曲唑来抑制肿瘤生长,长期随访的病例对照研究证明卵巢刺激并未增加乳腺癌的复发率^[34]。近期一项关于来曲唑应用于卵巢刺激的 Meta 分析提示,该方法卵巢细胞产量充足, E₂ 水平低,并且对乳腺癌的复发率没有影响^[35]。有生育要求的女性,可以在接受手术或放疗时进行 IVF 等辅助生育手段,以避免推迟化疗开始的时间^[36]。

2.2 卵巢组织冻存

相比冻存卵巢细胞和胚胎,卵巢组织冻存不需要卵巢刺激,不会增加体内雌激素水平,并且可以在不延迟肿瘤治疗的情况下使用。此外,卵巢组织冻存可立即进行,无需性成熟,因此是儿童唯一可选择的生育力保护方法^[9]。卵巢组织移植成功后不仅可以恢复部分生育能力,也可以在一段时间内恢复卵巢的内分泌功能^[10]。但卵巢组织冷冻保存比其他冷冻保存方法更具侵入性,也有可能发生恶性细胞植入,并且普及率还不高^[32]。正因为它的独特优势,该技术在国内外发展迅速,在欧洲如德国等发达国家已逐渐成为临床常规,但在我国刚刚起步,首例移植于 2016 年在首都医科大学附属北京妇产医院完成^[37],目前也逐步在临床上开展。进一步,同时应用卵巢组织冻存和未成熟卵母细胞体外培养成熟技术(in vitro maturation, IVM)可提高该技术在乳腺癌患者中应用的效果^[38]。

2.3 促性腺激素释放激素激动剂在卵巢保护中的作用

GnRHa 对卵巢保护作用机制可能包括减少原始卵泡激活、通过降低雌激素水平减少卵巢灌注等。然而,目前有关在化疗期间 GnRHa 对卵巢功能保护作用的临床和机制研究尚未显示出一致的结果^[39]。虽然有研究报道 GnRHa 可以提高乳腺癌治疗后的月经恢复比例,但并不等同于其对生育力起到了保护作用^[40]。因此,目前普遍认为 GnRHa 不可取代生育保护的策略。

3 妊娠时机

对于每个患者而言,很难确定哪个时间段是最佳的怀孕时机,这需要个体化地综合考虑年轻患者的身体状况、乳腺癌病理特点和肿瘤复发危险度来决定,但一般建议年轻乳腺癌患者度过复发高峰年限后再考虑怀孕^[9]。一般认为辅助化疗结束后 2 ~ 3 年可以考虑怀孕,但高风险患者或需要长期辅助内分泌治疗的患者,这一建议时间需延长至 5 年或内分泌治疗结束后。为

避免抗肿瘤治疗对胎儿的健康风险,一般建议在停止抗肿瘤治疗超过 6 个月再准备怀孕。但值得注意的是,有研究显示,对于接受过抗肿瘤治疗后的患者,妊娠并不会增加早期乳腺癌复发风险,并且治疗也不会导致胎儿先天畸形和遗传疾病增加^[10]。如在非预期生育时间以外怀孕,应由妇产科和肿瘤科医生综合患者肿瘤复发风险、之前用药情况和患者卵巢功能进行综合评估,充分与患者及家属沟通,共同决定是否继续妊娠;如决定继续妊娠,应密切关注胎儿发育情况和肿瘤情况^[9]。

4 特殊人群的处理

对于携带有 BRCA 1/2 等致病突变的乳腺癌患者,除上述生育问题外还有一些问题需要考虑。根据具体突变基因不同,患者被建议在 35 ~ 45 岁之间、完成生育功能后进行 BSO。这可能会造成这些患者更积极寻求生育干预的时机。有研究显示,BRCA 1/2 致病突变携带者在卵巢刺激下可能会产生更少的卵母细胞^[41]。由于 BRCA 1/2 致病突变会影响 DNA 修复能力,其卵母细胞可能会更加脆弱^[42]。在受精成功后,可以选择考虑对受精胚胎进行植入前的基因检测和选择,阻断 BRCA 1/2 致病突变的遗传^[43]。

5 结语

综上所述,我国乳腺癌女性患者发病年龄较国外更为年轻,有更多患者有明确生育需求。然而,化疗和内分泌治疗引起的卵巢损伤和错过最佳生育时间可能会造成女性生育能力下降,暂停肿瘤治疗完成生育又可能增加乳腺癌复发风险。因此,肿瘤科医生、乳腺外科医生、放疗科医生、妇产科医生和遗传咨询师应在传统肿瘤多学科诊疗团队基础上建立更为全面的多学科团队,在乳腺癌确诊时就及时为患者进行生育咨询和遗传咨询,并积极采取适合的生育力保护措施,帮助患者兼顾肿瘤治疗和完成生育愿望,这也是今后年轻乳腺癌患者综合治疗的努力方向之一。

【参考文献】

- [1] Yap Y S, Lu Y S, Tamura K, et al. Insights into breast cancer in the East vs the West: A review [J]. JAMA Oncology, 2019, 5 (10).
- [2] Fan L, Strasser-Weippl K, Li J-j, et al. Breast cancer in China [J]. Lancet Oncology, 2014, 15 (13): 70567-70569.
- [3] Yao S, Xu B, Ma F, et al. Breast cancer in women younger than 25: clinicopathological features and prognostic factors [J]. Annals of Oncology, 2009, 20 (2): 387-389.
- [4] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. Lancet, 2018, 391 (10125): 1023-1075.

- [5] 马飞,徐兵河,邵志敏. 乳腺癌随访及伴随疾病全方位管理指南[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 29-41.
- [6] Letourneau J M, Melisko M E, Cedars M I, et al. A changing perspective: improving access to fertility preservation [J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2011, 8(1): 56-60.
- [7] 张罗欣. 年轻乳腺癌女性生育需求现况调查 [D]. 北京: 北京协和医学院 中国医学科学院 清华大学医学部, 2015: Y 2818155.
- [8] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *International Journal of Cancer*, 2015, 136(5): E 359-E 386.
- [9] 中国年轻乳腺癌诊疗与生育管理专家共识专家委员会. 年轻乳腺癌诊疗与生育管理专家共识 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(7): 486-495.
- [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] Henry N L, Xia R, Schott A F, et al. Prediction of post chemotherapy ovarian function using markers of ovarian reserve [J]. *Oncologist*, 2014, 19(1): 68-74.
- [12] Rossi L, Pagani O. Impact of breast cancer treatment on fertility. *Breast Cancer, fertility preservation and reproduction* [M]. Cham: Springer International Publishing, 2015: 29-43.
- [13] Jung M, Shin H J, Rha S Y, et al. The clinical outcome of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal young patients with breast cancer with long-term follow up [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2010, 17(12): 3259-3268.
- [14] Minton S E, Munster P N. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer [J]. *Cancer Control Journal of the Moffitt Cancer Center*, 2002, 9(6): 466-472.
- [15] Fornier M N, Modi S, Panageas K S, et al. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane [J]. *Cancer*, 2005, 104(8): 1575-1579.
- [16] Meior D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction [J]. *Human Reproduction Update*, 2003, 7(6): 535-543.
- [17] Zhao J, Liu J, Chen K, et al. What lies behind chemotherapy induced amenorrhea for breast cancer patients: a meta-analysis [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2014, 145(1): 113-128.
- [18] Zagouri F, Sergentanis T N, Chrysikos D, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2013, 137(2): 349-357.
- [19] Rosenberg SM, Partridge AH. Management of breast cancer in very young women [J]. *Breast*, 2015, 24: S 154-158.
- [20] Burstein H J, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32(21): 2255-2269.
- [21] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: Atlas, a randomised trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9869): 805-816.
- [22] Gray R G, Rea D, Handley K, et al. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(18_suppl): 5.
- [23] Braems G, Denys H, De Wever O, et al. Use of tamoxifen before and during pregnancy [J]. *Oncologist*, 2011, 16(11): 1547-1551.
- [24] Francis P A, Pagani O, Fleming G F, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer [J]. *New England Journal of Medicine*, 2018, 379(2): 122-137.
- [25] Saha P, Regan M M, Pagani O, et al. Treatment efficacy, adherence, and quality of life among women younger than 35 years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT adjuvant endocrine therapy trials [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(27): 3113-3122.
- [26] Rosenberg S M, Gelber S, Gelber R D, et al. Oncology physicians' perspectives on practices and barriers to fertility preservation and the feasibility of a prospective study of pregnancy after breast cancer [J]. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*, 2017, 6(3): 429-434.
- [27] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic Version 1 [EB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf.
- [28] Stroud J S, Mutch D, Rader J, et al. Effects of cancer treatment on ovarian function [J]. *Fertility and Sterility*, 2009, 92(2): 417-427.
- [29] Ruddy K J, O'Neill A, Miller K D, et al. Biomarker prediction of chemotherapy-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer participating in E 5103 [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2014, 144(3): 591-597.
- [30] GJ S, FJM B, CWN L, et al. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age [J]. *Human Reproduction*, 2003, 18(4): 700-706.
- [31] Kasum M, Šimunic V, Oreskovic S, et al. Fertility preservation with ovarian stimulation protocols prior to cancer treatment [J]. *Gynecological Endocrinology*, 2014, 30(3): 182-186.
- [32] Biglia N, Peccatori F A. Fertility Preservation, ART, and Breast Cancer. *Breast Cancer, Fertility Preservation and Reproduction* [M]. Springer International Publishing, 2015: 45-59.
- [33] Reddy J, Oktay K. Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer [J]. *Fertility and Sterility*, 2012, 98(6): 1363-1369.
- [34] Rodriguez-Wallberg K A, Eloranta S, Krawiec K, et al. Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2018, 167(3): 761-769.
- [35] Rodgers R J, Reid G D, Koch J, et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in

- women with early breast cancer; a systematic review [J]. *Human Reproduction*, 2017, 32(5): 1033-1045.
- [36] Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, et al. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(31): 4683-4686.
- [37] 阮祥燕, 杜娟, 卢丹, 等. 中国首例冻存卵巢组织移植报告 [J]. *首都医科大学学报*, 2016, 37(6): 840-842.
- [38] Hourvitz A, Yerushalmi G M, Maman E, et al. Combination of ovarian tissue harvesting and immature oocyte collection for fertility preservation increases preservation yield [J]. *Reproductive BioMedicine Online*, 2015, 31(4): 497-505.
- [39] Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12): 374.
- [40] Munhoz R R, Pereira A A, Sasse A D, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian function preservation in premenopausal women undergoing chemotherapy for early-stage breast cancer; a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(1): 65-73.
- [41] Rodriguez-Wallberg K A, Oktay K. Fertility preservation and pregnancy in women with and without BRCA mutation-positive breast cancer [J]. *Oncologist*, 2012, 17(11): 1409-1417.
- [42] Van Tilborg T C, Broekmans F J, Pijpe A, et al. Do BRCA1/2 mutation carriers have an earlier onset of natural menopause [J]. *Menopause (New York, N. Y.)*, 2016, 23(8): 903-910.
- [43] Derks-Smeets I, De Die-Smulders C, MACKENS S, et al. Hereditary breast and ovarian cancer and reproduction: an observational study on the suitability of preimplantation genetic diagnosis for both asymptomatic carriers and breast cancer survivors [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2014, 145(3): 673-681.
- (收稿日期: 2020-04-27 编辑: 舒砚)
-
- (上接第 28 页)
- [13] 陈晓军, 杨佳欣, 王华英, 等. 子宫内膜非典型增生和早期子宫内膜样癌的保留生育功能治疗及评估的建议 [J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(2): 80-86.
- [14] Broekmans F J, Soules M R, Fauser B C. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences [J]. *Endocrine Reviews*, 2009(30): 465-493.
- [15] Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, et al. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study [J]. *BMJ*, 2019, 364: 1869.
- [16] Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept [J]. *Fertil Steril*, 2016, 105: 1452-1453.
- [17] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine neoplasms [Z]. 2020.
- [18] Minig L, Franchi D, Boveri S, et al. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(3): 643-649.
- [19] 周蓉, 鹿群, 刘国莉, 等. 早期子宫内膜癌保留生育功能治疗专家共识 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019(4): 369-373.
- [20] Li MM, Guo T, Cui R, et al. Weight control is vital for patients with early-stage endometrial cancer or complex atypical hyperplasia who have received progestin therapy to spare fertility: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Management and Research*, 2019, 11: 4005-4021.
- [21] Mitsuhashi A, Shozu M. New therapeutic approaches for the fertility-sparing treatment of endometrial cancer [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2020, 46: 215-222.
- [22] Koskas M, Uzan J, Luton D, et al. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes infertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101: 785-794.
- [23] Harrison R F, He W-g, Fu S-s, et al. National patterns of care and fertility outcomes for reproductive-aged women with endometrial cancer or atypical hyperplasia [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2019, 22(5): 474.
- [24] Zapardiel I, Cruz M, Diestro MD, et al. Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers [J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22(3): 281-305.
- [25] Azim A, Oktay K. Letrozole for ovulation induction and fertility preservation by embryo cryopreservation in young women with endometrial carcinoma [J]. *Fertil Steril*, 2007, 88(3): 657-664.
- (收稿日期: 2020-04-17 编辑: 舒砚)