

女性儿童与青少年恶性肿瘤生育力保护的探讨

包州州,狄文*

基金项目:国家重点研发计划(项目编号:2016YFC1302900);国家自然科学基金面上项目(项目编号:81974454,81772770)

作者单位:200127 上海,上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科,上海市妇科肿瘤重点实验室,癌基因及相关基因国家重点实验室

作者简介:包州州,毕业于上海交通大学,博士,主治医师,主要研究方向为妇科肿瘤患者的生育力保护、妇科内分泌疾病。

狄文,毕业于上海第二医科大学(现上海交通大学医学院),博士,主任医师,教授,博士研究生导师。现任上海交通大学医学院附属仁济医院副院长、妇产科主任,上海市妇科肿瘤重点实验室主任,中华医学会妇产科学分会副主任委员,中国医师协会妇产科医师分会副会长,上海市母婴安全专家委员会主任委员,上海市医师协会妇产科医师分会会长,上海市医师协会妇科肿瘤分会副会长、上海医学会妇产科学分会顾问。擅长妇科恶性肿瘤的诊治及妊娠合并系统性红斑狼疮的综合治疗。

* 通讯作者, E-mail: diwen163@163.com

【关键词】生育力保护;儿童;青少年;恶性肿瘤

【中图分类号】R 711

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2020)10-012-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.10.04

恶性肿瘤是威胁儿童与青少年生命健康的主要原因之一,且发病率有逐年增长的趋势,但随着医疗技术的革新与发展,儿童与青少年恶性肿瘤的5年生存率已达80%以上^[1-2]。随着生存期的延长,人们开始越来越重视肿瘤治疗对生存质量的影响,尤其是对生育功能的影响已成为大家关注的焦点。2007年,美国著名妇产科学教授 Teresa K. Woodruff 首次提出了肿瘤生殖学(Oncofertility)的概念^[3],并成立了肿瘤生殖学协会,旨在为恶性肿瘤患者提供生育力保护,这也是目前肿瘤治疗中的热点领域之一。但无论是发达国家还是发展中国家,儿童与青少年恶性肿瘤的生育力保护仍处于起步阶段,其适应证、治疗方法和治疗时机的选择都值得进一步探讨。

1 儿童与青少年常见的恶性肿瘤类型

根据统计资料显示,儿童与青少年的常见恶性肿瘤类型并不一致,儿童(0~14岁)患者中比较常见的为急性淋巴细胞白血病(26%)、中枢神经系统肿瘤(21%)、神经母细胞瘤(7%);而在青少年(15~19岁)患者中比较常见的为霍奇金淋巴瘤(15%)、甲状腺癌(11%)、中枢神经系统肿瘤(10%),其中卵巢生殖细胞肿瘤的发生率约为2%^[4]。

2 恶性肿瘤治疗对生育力的影响

不同恶性肿瘤的治疗方法不尽相同,主要包括手术、化疗和放疗,但任何一种治疗手段都是由于切除了生殖器官或者损害了性腺轴的功能,从而使生育能力下降或丧失。化疗药物对性腺的毒性作用受到许多因素的影响,主要包括患者的年龄以及化疗方案(见表1)^[5]。在各类化疗药物中,细胞周期非特异性药物,尤其是烷化剂(例如环磷酰胺、氮芥等),对生殖细胞均有显著的毒性作用,而一些细胞周期特异性药物,例如甲氨蝶呤,则毒性较小。

放疗对女性生育力的影响主要包括两方面:①性腺轴受到放射线损伤,其对卵巢功能的影响程度与年龄及放疗剂量相关(见表2),有研究表明,2 Gy的放射剂量即可导致卵泡数量减少50%,10 Gy可致急性卵巢功能衰竭,年龄越大对放疗耐受性越差^[6];②生殖器官受到放射线损伤。虽然子宫和阴道有一定的放疗耐受性,但放疗造成子宫血供减少会导致胚胎着床率低、自然流产、早产等一系列妊娠并发症,而阴道受放疗照射后会引起黏膜萎缩、局部粘连狭窄等,以上这些因素均可能与生育力下降有着密切联系。

3 儿童与青少年恶性肿瘤患者生育力保护治疗现状

早在2013年,美国 ASCO 指南以及英国国家卫生与

保健研究所 (NICE) 指南就提出:医疗工作人员在对儿童青少年恶性肿瘤患者进行治疗前均需告知治疗将导致不孕的可能性,并为其提供生育力保护的建议^[8-9]。2019 年,1 项针对亚洲 11 个国家儿童青少年肿瘤患者行生育力保护的现状分析研究显示,大多数亚洲国家的社会大众对生育力保护的认知度普遍偏低,即使是临床医生,对该领域也没有深入的了解,只有在日本、韩国和印度会进行生育力保护的宣传和患教^[10]。根据统计资料显示,不到 35 % 的儿科肿瘤医生熟悉生育力保护指南,仅 28 % 的医生会建议患儿至生殖内分泌等相关科室就诊咨询。医生-患儿-监护人三者间的治疗观念不一致、缺乏儿童青少年生育力保护的完整诊疗体系、治疗费用高以及社会文化等因素是开展青少年儿童生育力保护的主要障碍^[11]。

4 儿童与青少年恶性肿瘤保护生育力的治疗选择

恶性肿瘤生育力保护的治疗需根据患者的年龄、疾

表 1 化疗方案对女性生育力影响风险评估	
化疗方案	风险
造血干细胞移植前预处理 CAF,CMF,CEF 方案 6 个周期(>40 岁)	高风险(>80 %)
CAF,CMF,CEF 方案 6 个周期(30~39 岁) AC 方案 4 个周期(>40 岁)	中风险(20~80 %)
ABVD,CVP 方案 CHOP 方案 4~6 个周期 急性淋巴细胞白血病治疗(多种药物) 急性髓系白血病治疗(蒽环类+阿糖胞苷) CAF,CMF,CEF 方案 6 个周期(<30 岁) AC 方案 4 个周期(<40 岁)	低风险(<20 %)
长春新碱、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶	极低风险或无风险
紫衫类、伊立替康、奥沙利铂、单克隆抗体(曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、西妥昔单抗)、酪氨酸激酶(伊马替尼、厄洛替尼)	风险不明

注:C,环磷酰胺;A,阿霉素;F,氟尿嘧啶;E,表柔比星;M,甲氨蝶呤;B,博来霉素;V,长春碱;D,达卡巴嗪;P,泼尼松龙;H,柔红霉素;V(O),长春新碱。

表 2 放疗对女性生育力影响风险评估 ^[7]	
放疗方案	风险
全身放疗 全腹/全盆腔放疗:成年>6 Gy 儿童>15 Gy 青春期>10 Gy 颅脑放疗>40 Gy	高风险
全腹/全盆腔放疗:儿童10~15 Gy 青春期5~10Gy 颅脑放疗5~40 Gy	中风险

病的生存率、复发风险以及个人意愿综合考虑。目前,儿童与青少年女性生育力保护的方法有:卵巢组织冻存(ovarian tissue cryopreservation,OTC)与移植、卵子冻存、药物治疗和手术治疗。但由于儿童与青少年的特殊性,其生育力保护的治疗方案尚无统一标准。

4.1 卵巢组织冻存与移植

该项技术可以将含有大量原始卵泡的卵巢皮质进行冷冻保存,等到合适时机再重新移植回体内,恢复患者的生殖内分泌功能,治疗前无须促排卵,不延误肿瘤治疗,是青春期前儿童肿瘤患者保护生育力的唯一选择^[12]。目前全世界通过 OTC 技术成功分娩的例数已突破 140 例。虽然该项技术已在生育力保护领域显示出极大优势,但在行 OTC 的儿童及青少年患者中仍缺乏生育力结局的相关数据。2019 年法国学者对 418 例接受了 OTC 的儿童青少年患者进行了病例分析,仅 3 例患者实行了冻存卵巢组织的移植,1 例是为了诱导青春期月经来潮,2 例是为了恢复生育力,但截止数据发表时仍未有成功妊娠病例^[13]。目前,仅有 1 例 14 岁青春期患者行 OTC 并在 10 年后移植卵巢冻存组织,最终自然受孕且成功分娩的报道^[14]。OTC 技术主要问题在于可能有恶性肿瘤细胞重新植入体内的风险,尤其在白血病患者中风险更高,已有研究证实在部分切取的卵巢组织中有恶性肿瘤细胞残留^[15]。由于在儿童青少年患者中缺少 OTC 保护生育力的安全性和有效性的证据,因此,专家仍建议将此项技术归为实验性治疗^[16]。

4.2 卵子冻存

成熟卵子冻存是一种已相当成熟的生育力保护技术,通过控制性卵巢刺激获得成熟的卵子并进行冷冻,同时可以避免恶性肿瘤细胞的再植入风险,是青春期后肿瘤患者的首选方式^[8]。但由于该方法需要进行促排卵,因此会使肿瘤的治疗推迟至少 2 周,而青春期前的儿童患者由于性腺轴尚未启动,故无法使用该方法进行生育力保护。近几年,未成熟卵母细胞体外成熟技术(in vitro maturation,IVM)在生殖医学领域已逐渐普及,可用于无充分条件进行促排卵的肿瘤患者,例如:青春期前儿童患者、肿瘤治疗无法推迟、雌激素敏感性肿瘤(如:乳腺癌)等。但研究发现在儿童青少年中使用 IVM 获得成熟卵子的概率较成年人明显降低^[17]。

4.3 促性腺激素释放激素类似物

目前,促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone analogue,GnRH-α)对卵巢功能和生育力的保护作用仍存在争议性。有研究认为在化疗前注射 GnRH-α 可以通过抑制卵巢中原始细胞的活性、减少低雌激素状态下的卵巢血流灌注等机制减轻化疗对卵巢功能的影响^[18]。但也有研究发现使用 GnRH-α 对于保护卵巢功能和生育力均没有任何获益^[19]。因此,2018 年 ASCO 指南建议:在无法使用已证实有效的生育力保护方法(卵子、胚胎或卵巢组织冻存)的情况下,GnRH-α

可以用于年轻的乳腺癌患者以减轻化疗对卵巢功能的影响,否则不建议使用 GnRH- α ^[20]。

4.4 手术治疗

对于仅需接受盆腔放疗的恶性肿瘤患者,卵巢移位术(ovarian transportation, OT)可以暂时将卵巢移至照射区域以外,以降低放射线对卵巢的损伤。据研究统计,OT 对于卵巢功能的保护有效率为 20 % ~ 100 % 不等,可能与放疗方案、卵巢固定位置、患者年龄等因素有关^[21]。OT 术后可能存在一定的原发肿瘤卵巢转移风险,因此,术前需与患者和家属进行充分沟通与风险告知。

4.5 卵巢恶性肿瘤的生育力保护治疗

在儿童和青少年中,卵巢恶性肿瘤较罕见,与成人女性最常见的为上皮性肿瘤不同,青少年儿童患者中约 75 % ~ 80 % 为生殖细胞肿瘤,包括:无性细胞瘤、未成熟畸胎瘤、胚胎瘤和内胚窦瘤。由于肿瘤生长部位在卵巢,无论是手术、放疗、化疗都会直接影响卵巢功能,造成生育力下降或丧失,对生育力保护的实行造成了困难。多数患者诊断时为 I 期,接受规范治疗后,其 5 年生存率 > 85 %。2020 年最新版卵巢癌 NCCN 指南提出:对于有生育要求的恶性生殖细胞肿瘤患者,无论肿瘤期别,均可行保留生育功能的手术,青少年儿童早期患者不需要切除淋巴结,大网膜仅需活检;术后,IA 期和 IB 期无性细胞瘤、IA 期 G1 未成熟畸胎瘤、IA 期胚胎瘤和 IA 期内胚窦瘤可选择化疗或观察^[22]。在生育力保护方式选择方面,儿童患者可考虑在卵巢肿瘤术中同时行 OTC;对于青春后期患者,则可考虑行卵子冷冻或术中同时行 OTC。但如何判断对侧卵巢组织是否存在肿瘤细胞转移,如何选取切除部位和切除卵巢的体积等均是临床治疗中需要进一步探讨的关键问题。

5 结语

随着儿童与青少年恶性肿瘤的生存期明显延长,人们开始越来越关注肿瘤治疗对生存质量的远期影响,尤其是抗肿瘤治疗中的生育力保护问题已逐渐引起大家的重视。但由于社会对生育力保护的认知不足、医患观念差异等多种原因,儿童与青少年生育力保护的实施面临着诸多障碍。因此,迫切需要建立起一套完整的、系统性的、多学科合作诊疗体系,来规范儿童青少年恶性肿瘤的生育力保护治疗。与此同时,需要进一步制定生育力保护相关的政策指南,加强医务人员的专业培训,注重生育力保护技术的发展,加大对生育力保护的宣传力度,提高社会对生育力保护的意识,从而推动儿童青少年恶性肿瘤生育力保护的快速发展。

【参考文献】

[1] Kim H, Kim H, Ku S-y. Fertility preservation in pediatric and young adult female cancer patients [J]. *Annals of Pediatric*

- Endocrinology & Metabolism*, 2018, 23(2): 70-74.
- [2] Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries L A, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study [J]. *Lancet Oncology*, 2017, 18(6): 719-731.
- [3] Woodruff T K. The emergence of a new interdisciplinary: oncofertility [J]. *Cancer Treatment and Research*, 2007, 138: 3-11.
- [4] Ward E, Desantis C, Robbin S A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics. 2014 [J]. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 2014, 64(2): 83-103.
- [5] Zavaras N, Siristatidis C, Siatelis A, et al. Fertility risk assessment and preservation in male and female prepubertal and adolescent cancer patients [J]. *Clinical Medicine Insights. Oncology*, 2016, 10(10): 49-57.
- [6] Anderson R A, Mitchell R T, Kelsey T W, et al. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults [J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2015, 3(7): 556-567.
- [7] Suhag V, Sunita B S, Sarin A, et al. Fertility preservation in young patients with cancer [J]. *South Asian Journal of Cancer*, 2015, 4(3): 134-139.
- [8] 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: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2013, 31(19): 2500-2510.
- [9] Fields E, Chard J, James D, et al. Fertility(update): summary of Nice guidance [Z], 2013; f 650.
- [10] Takae S, Lee J R, Mahajan N, et al. Fertility preservation for child and adolescent cancer patients in Asian countries [Z], 2019: 655.
- [11] Campbell J E, Assanasen C, Robinson R D, et al. Fertility preservation counseling for pediatric and adolescent cancer patients [J]. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*, 2016, 5(1): 58-63.
- [12] Kim S, Lee Y, Lee S, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in patients with cancer [J]. *Obstetrics & Gynecology Science*, 2018, 61(4): 431-442.
- [13] Poirot C, Brugieres L, Yakouben K, et al. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in 418 girls and adolescents up to 15 years of age facing highly gonadotoxic treatment. Twenty Years of Experience at a Single Center [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(5): 630-637.
- [14] Demeestere I, Simon P, Dedeken L A, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood [J]. *Human Reproduction*, 2015, 30(9): 2107-2109.
- [15] Dolmans M M, Luyckx V, Donnez J, et al. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue [J]. *Fertility and Sterility*, 2013, 99(6): 1514-1522.
- [16] Von W M, Sanger N, Liebhenthron J. Is ovarian tissue cryopreservation and transplantation still experimental it is a matter of female age and type of cancer [Z], 2018.
- [17] Abir R, Ben-Aharon I, Garor R, et al. Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*,

2016, 31(4): 750-762.

- [18] Bildik G, Akin N, Senbabaoglu F, et al. GnRH agonist leuprolide acetate does not confer any protection against ovarian damage induced by chemotherapy and radiation in vitro [J]. *Human Reproduction*, 2015, 30(12): 2912-2925.
- [19] Demeestere I, Brice P, Peccatori F, et al. No evidence for the benefit of Gonadotropin-Releasing hormone agonist in preserving ovarian function and fertility in lymphoma survivors treated with chemotherapy: final long-term report of a prospective randomized trial [J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2016, 34(22): 2568-2574.
- [20] Oktay K, Harvey B E, Loren A W. Fertility preservation in

patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update summary [J]. *Journal of Oncology Practice / American Society of Clinical Oncology*, 2018, 14(6): 381.

- [21] Hoekman E J, Broeders E, Louwe L A, et al. Ovarian function after ovarian transposition and additional pelvic radiotherapy: A systematic review [J]. *European Journal of Surgical Oncology: the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 2019, 45(8): 1328-1340.
- [22] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: ovariancancer (version 1. 2020) [EB/OL]. <http://www.nccn.org>.

(收稿日期:2020-07-03 编辑:舒砚)

(上接第 11 页)

- [22] Kilici C, Sanverdi I, Ozkaya E, et al. Segmental resection of anterior uterine wall in cases with placenta percreta: a modified technique for fertility preserving approach [J]. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2018, 31(9): 1198-1203.
- [23] Farasatinasab M, Moghaddas A, Dashti-Khavidaki S, et al. Management of abnormal placenta implantation with methotrexate: a review of published data [J]. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 2016, 81(6): 481-496.
- [24] Hequet D, Morel O, Soyer P, et al. Delayed hysteroscopic resection of retained tissues and uterine conservation after conservative treatment for placenta accrete [J]. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2013, 53(6): 580-583.
- [25] Legendre G, Zoulovits FJ, Kinn J, et al. Conservative management of placenta accreta: hysteroscopic resection of retained tissues [J]. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2014, 21(5): 910-913.
- [26] 李如进. 正常位置胎盘植入腹腔镜治疗的疗效评估-附 11 例病例报道 [Z], 2019.
- [27] Kutuk MS, Kilic A, Ak M, et al. Infectious complications in morbidly adherent placenta treated with leaving placenta in situ: a cohort series and suggested approach [J]. *The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine: the Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of*

Perinatal Obstetricians, 2019, 32(21): 3520-3525.

- [28] Wong VV, Burke G. Planned conservative management of placenta percreta [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: the Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 2012, 32(5): 447-452.
- [29] Miyakoshi K, Otani T, Kondoh E, et al. Retrospective multicenter study of leaving the placenta in situ for patients with placenta previa on a cesarean scar [J]. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2018, 140(3): 345-351.
- [30] Matsuzaki S, Yoshino K, Endo M, et al. Conservative management of placenta percreta [J]. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2018, 140(3): 299-306.
- [31] Chauleur C, Fanget C, Tourne G, et al. Serious primary postpartum hemorrhage, arterial embolization and future fertility: a retrospective study of 46 cases [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2008, 23(7): 1553-1559.
- [32] Sentilhes L, Kayem G, Ambroselli C, et al. Fertility and pregnancy outcomes following conservative treatment for placenta accrete [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2010, 25(11): 2803-2810.
- [33] Provansal M, Courbiere B, Agostini A, et al. Fertility and obstetric outcome after conservative management of placenta accrete [J]. *Int J Gynaecol Obstet* 2010, 109(2): 147-150.

(收稿日期:2020-07-20 编辑:舒砚)