

妇科恶性肿瘤手术中的生育力保护策略

崔玲,王芳,林永红*

作者单位:611731 四川 成都,电子科技大学医学院附属妇女儿童医院·成都市妇女儿童中心医院生殖健康与不孕症科

作者简介:崔玲,毕业于四川大学,博士研究生,主治医师,主要研究方向为多囊卵巢综合征、肥胖相关性不孕症、辅助生殖技术

*通信作者,E-mail:Linyh.2007@aliyun.com

【关键词】妇科恶性肿瘤;保留生育手术;生育力保存;辅助生殖技术

【中图分类号】R 737.3 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2024)04-011-06

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.04.03

2022 年末,中国全人口自然增长率为 -0.60% ,下降 0.94 个百分点^[1]。可能有以下原因:其一为 $21 \sim 35$ 岁生育旺盛期的育龄妇女数量减少,并且呈持续减少趋势;其二受生育观念变化、婚育推迟等多方面因素影响,育龄妇女生育水平继续下降;其三妇科恶性肿瘤患病年轻化,越来越多患妇科恶性肿瘤的女性还未完成生育。虽然癌症及其他重大疾病的治疗水平得到巨大提高,但常见的抗肿瘤治疗易导致生育功能下降,这使得生育力保护至关重要。

近十年来,虽然保存生育能力的概念迅速传播,但妇科肿瘤医生和患者尚缺乏关于保留生育能力的充分信息,以及缺乏从肿瘤科到生殖专科的转诊意识。生殖科医生、妇科手术医生术前需要与有保存生育力需求的妇科肿瘤患者及家属充分沟通,做好生育力咨询,术前选择合适的手术方式,术中做好生育力保护和生育保存,术后适时选择助孕策略。

妇科恶性肿瘤手术中,由于每种手术都有其特定的优缺点,医生的目标是为每个患者选择最合适的治疗方法。本文针对不同解剖学部位的妇科恶性肿瘤,对保留生育力治疗的指征、手术方式、治疗后的妊娠时机及随访情况、术后助孕方式等问题,结合国内外最新的相关指南和专家共识进行综述,旨在为临床治疗提供帮助。

1 宫颈恶性肿瘤患者的生育力保护

1.1 早期宫颈癌

在全球范围内,相较于其他恶性肿瘤,宫颈癌患病妇女更年轻,大约 42% 的患者确诊为子宫颈癌时 ≤ 45 岁,其中 $30 \sim 34$ 岁居多^[2]。因此对生育力保存手术(fertility-sparing surgery, FSS)有极大的需求。

近年来,国内外的指南均建议在手术前对有生育愿

望的女性进行多学科会诊(multi-disciplinary treatment, MDT),通过生殖专科医生参与的 MDT,评估患者卵巢储备功能,妇科肿瘤医师制定合适的手术方案,共同建议术后的生育时机。同时与患者进行充分沟通后,符合条件的患者可行 FSS。

1.2 手术方式

根据 2018 年国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期来制定^[3]手术方案。根据最新版(2023 版)美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[4],早期保留生育力手术方式如下:

① FIGO IA1 期不伴淋巴血管间隙浸润(lymphovascular space invasion, LVSI):推荐宫颈冷刀锥切术。确保有完整的切缘,明确的定位,尽量非碎片化的标本,距离切缘 ≥ 1 mm。推荐进行宫颈管搔刮。切缘阳性者可重复宫颈锥切术或行子宫宫颈切除术。

② FIGO IA2-IB1 锥切活检结果并且符合所有保守治疗指征:包括不伴 LVSI;切缘阴性;鳞癌;1-2 级的常见类型腺癌;肿瘤大小 ≤ 2 cm;浸润深度 ≤ 10 mm,影像学检查未见远处转移。推荐宫颈锥切伴切缘阴性+盆腔淋巴结切除术(pelvic lymphadenectomy, PLND)或前哨淋巴结示踪活检(sentinel lymph node mapping, SLN mapping)^[5]。

③ FIGO IA1-IA2 期伴有 LVSI 阳性:推荐广泛性子宫颈切除术(radical trachelectomy, RT)+ PLND,考虑 SLN 示踪活检或者宫颈锥切(术后距离切缘至少 1 mm)阴性,若切缘阳性者则选择重复宫颈锥切术或子宫宫颈切除术。

④ IB1 期(不满足保守治疗指征)和 IB2 期:推荐 RT+ PLND \pm 腹主动脉旁淋巴结切除术(para-aortic

lymphadenectomy/para-aortic lymph node dissection, PALND) (考虑 SLN mapping)。保留生育能力的 IB 期手术在 ≤ 2 cm 的肿瘤中得到了最有效的验证。对于 2~4 cm 的 IB2 期病变,首选腹部入路。小细胞神经内分泌组织学和胃型腺癌被认为不适合该手术。

⑤ 2018FIGO 分期将 IB 期细分为 IB1、IB2、IB3。IB3 不推荐保留生育功能。

1.3 术后生育问题

在宫颈癌患者中,FSS 后 36%~55% 的人有妊娠的意愿。阴道入路和微创入路 FSS 治疗宫颈癌有更好的生殖结果,妊娠率为 59%,活产率为 71%~77%。经腹根治性宫颈切除术后妊娠率最低(45%),活产率最低(58%)^[6]。FSS 为患者提供了生育的可能,但部分患者在接受根治性宫颈切除术后会经历生育力的减低,这与宫颈治疗导致宫颈坏死,阻止精子进入宫腔,以及宫颈黏液的分泌被破坏,造成生育力下降有关。目前对于宫颈肿瘤直径 ≥ 2 cm 和需要接受新辅助化疗的患者,宫颈癌的治疗并没有完全达成共识。肿瘤 ≥ 2 cm 的复发风险更高。

因此笔者认为对于早期宫颈癌的育龄女性患者,治疗前和治疗后的 MDT 非常必要。通过治疗前 MDT 评估治疗方案对患者卵巢功能的影响、肿瘤的复发风险制定 FSS 方案。涉及争议的领域可以请生殖伦理专家参与评估。肿瘤治疗后再次评估患者的卵巢储备功能,若正常患者可尝试自然受孕,否则建议患者尽早接受辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART),在尝试自然受孕失败后也可尽早行 ART 的治疗。生育力受损的患者可以采用生育力保存(fertility preservation, FP)技术。在不影响肿瘤预后的情况下为患者提供生育的可能。

有研究报道,接受体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)的患者卵巢癌和子宫的癌症发生率有所增高,但不增加乳腺及宫颈癌风险^[7]。Siristatidis 等^[8]对 109 969 例接受 IVF 治疗的患者进行回顾研究,IVF 治疗不增加宫颈癌患病风险,但因为只有一部分患者被追踪至应用辅助生殖治疗后超过 10 年,所以未来研究应该随访患者更长的时间以明确结论。

2 子宫体恶性肿瘤

2.1 早期子宫内膜癌或癌前病变

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是全球常见的妇科恶性肿瘤,目前有年轻化的趋势,小于 40 岁 EC 患者超过 70% 尚未生育^[9]。在有生育需求的患者保留生育治疗(fertility-sparing therapy, FST)之前,同样需要有生殖医学专家参与 MDT,进行生育潜能的评估以决策生育力保护治疗的可行性。与宫颈癌有所不同,EC 还推荐进行遗传咨询、肿瘤基因检测、癌症遗传风险评估^[10]。

2.1.1 保留生育手术的适用人群 2023 年 NCCN 指

南推荐 EC 保留生育功能的适应证(必须满足以下所有条件):① 高分化(1 级)内膜腺癌,经宫颈扩张及刮宫术(dilation and curettage, D&C)且由病理专家确认;② 病灶局限于子宫内膜。推荐 MRI 检查,条件限制可选择经阴道超声;③ 影像学检查未发现可疑的远处转移病灶;④ 无药物治疗或妊娠禁忌证;⑤ 患者必须经过知情告知,明确保留生育功能并非 EC 的标准治疗方式。

2.1.2 治疗方案 FST 包括口服甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate, MPA)、甲地孕酮、左炔诺孕酮释放宫内系统(levonorgestrel intrauterine device, LNG-IUS)、促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)或者宫腔镜切除联合黄体酮/LNG-IUS/GnRH-a 均安全有效^[11]。同时需要进行健康生活和营养体重管理。

① 口服孕激素:大剂量孕激素是目前应用最广、研究最多的保留生育功能治疗方案。常用方法为口服 MPA 250~500 mg/d 或甲地孕酮 160~320 mg/d。肥胖患者可联合二甲双胍治疗^[12]。

② LNG-IUS。

③ GnRH-a 及芳香化酶抑制剂:GnRH-a 单药或者联合治疗能够很好地弥补大剂量孕激素的不足,是 EEC 保留生育功能的有效治疗方式^[13]。

④ 宫腔镜下子宫内膜切除术:研究发现宫腔镜手术可能会影响产科结局,因为子宫内膜的机械性损伤导致了 Asherman 综合征,并增加了胎盘附着的风险^[14]。

2.1.3 术后生育问题 虽然激素治疗是一种可接受的替代方法,但复发率高达 35%。因此,患者在缓解后尽快妊娠,建议完成生育后,进行全子宫和双侧附件切除术(total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, TH/BSO)^[15]。

2.2 子宫肉瘤

针对子宫肉瘤目前指南均不推荐保留子宫。针对年轻女性,可行个性化卵巢切除术,但如果 ER/PR 阳性,则需要双附件切除。

子宫肉瘤保留生育的手术目前没有高级别证据支持。恶性程度高的子宫肉瘤如子宫平滑肌肉瘤(uterine leiomyosarcoma, uLMS)、高级别子宫内膜间质肉瘤(high-grade endometrial stromal sarcoma, HGESS),均不主张实施保留子宫的手术,仅在少数恶性程度低,如早期的低级别子宫内膜间质肉瘤(low-grade endometrial stromal sarcoma, LGESS)、腺肉瘤或横纹肌肉瘤的患者中有相关报道^[16]。需要充分评估及沟通,谨慎建议,且术后需严密随访,并建议完成生育后切除子宫^[17]。

3 滋养细胞肿瘤

滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)可分为侵蚀性葡萄胎、绒癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumour, PSTT)和上皮样滋养细胞肿瘤(epithelial trophoblastic tumour, ETT)。有生

育意愿的 GTN 患者诊断后可尽快组织妇科肿瘤及生殖专科 MDT, 制定生育能力预防性保护措施, 可考虑 FP 技术。

3.1 GTN 的治疗

因 GTN 对化疗敏感, 治愈率高, 只要采用合适的治疗, 绝大多数 GTN 患者可以在获得长期缓解的前提下保留生育力^[18]。根据最新的 NCCN 指南^[19], 低风险 GTN (FIGO 预后评分 <7 分) 和高风险 GTN (FIGO 预后评分 ≥7 分) 治疗分开讨论。

低风险 GTN 采用 2~3 周期单药化疗, 若子宫有病灶可以采取子宫加输卵管切除, 保留卵巢, 或者反复诊刮。若 GTN 持续存在而 hCG <1 000 IU/L, 可更改单药化疗或者采取子宫加输卵管切除。对于 hCG ≥1 000 IU/L 或者一线化疗效果不佳, 则更改为联合化疗, 监测转移情况, 可考虑子宫加输卵管切除。对于高风险 GTN 或者 IV 期, 则采用 EP 化疗及治疗转移病灶。

3.2 保留生育的手术

子宫病灶去除可使耐药患者受益。育龄期女性, 有保留生育意愿的患者, 当发生耐药、其他保守效果欠佳或急诊情况下, 可行子宫病灶去除术+子宫重建。Wang 等^[20]研究显示, 患者经手术和化疗治疗后均达到完全缓解, 且妊娠率和活产率分别为 83.8% 和 77.4%。

① 保留生育手术指征: 主要针对局部单个耐药病灶的切除或者因浸润导致致命性出血的控制, 或者子宫破裂发生。而对于有生育要求的患者, 手术可以减少化疗药物使用剂量及缩短化疗疗程, 保留患者子宫。

② 手术要点: 术中应仔细探查, 再次明确病灶数目、部位和范围, 弥漫性病灶或多个不同部位病灶则不能进行保守性手术。有条件的医院还可在术前先行动脉栓塞, 以降低术中出血风险, 亦可以降低为止血而对肿瘤组织挤压所致的瘤细胞扩散风险^[20]。

3.3 术后生育问题

术后需要严格避孕 1 年以上, 早期进行超声证实宫内妊娠。分娩后对胎盘做病理检查, 监测 hCG 产后 6 周转阴。

若因治疗后卵巢功能受损而继发不孕的患者, 可推荐进行促排卵治疗、ART。ART 不会增加 GTN 发生的风险, ICSI 技术可预防再次发生葡萄胎。若发现与复发性葡萄胎相关基因 (如 NLRP7 等) 阳性, 则应谨慎选择卵子及移植受精卵, 需要请生殖专科及遗传学医师进行 MDT。纯合子 NLRP7 突变目前没有成功的生殖结果的报道^[21], 选用供卵辅助助孕或鼓励收养可作为首选。

4 卵巢恶性肿瘤

4.1 卵巢上皮恶性肿瘤

上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian carcinoma, EOC) 复发率高、死亡率高、预后差。尽管多数 EOC 发生于绝经后女性, 但仍有 3%~17% 的患者在 40 岁前发病^[22]。

对于年轻、未生育的早期 EOC 患者, FSS 的可行性已被多个团队探索, 并在 PRISMA 指南的系统性综述中考虑到。FSS 范围应包括一侧附件切除或双侧附件切除及全面分期手术。2016 年 Bentivegna 等^[23] Meta 分析结论认为, 对于 FIGO 分期 IA 期和 1 级和 2 级 IC1 期保守治疗是安全的。然而, 报告中指出针对预后欠佳的 3 级或 IC3 期的患者, FSS 的安全性尚不能确定。但应告知患者, 根治性治疗不一定能改善其肿瘤结果, 因为观察到的最差生存率可能与疾病本身的自然病史有关, 而不是与保守治疗的使用有关。I 期透明细胞癌有可能行 FSS, 对比根治性手术并没有增加复发率和缩短生存期。但 II/III 期疾病 (无论组织学亚型如何) 都是禁忌证。

4.1.1 手术指征 2023 年 NCCN 指南指出对于育龄期女性, 卵巢恶性肿瘤应该先进行生殖内分泌和生育力 (reproductive endocrinology and infertility, REI) 评估^[24]。满足下列条件者, 可考虑保留生育功能:

① 通过生育力评估, 无妊娠禁忌证。

② 有严格的随诊条件。

③ 患者对 FSS 带来的肿瘤复发风险充分知情。

④ 病理提示病变仅限于一侧卵巢, 子宫和对侧卵巢无异常 (2A 类推荐)。

⑤ IA 期保留子宫及对侧附件加全面分期手术。

⑥ IB 期保留子宫加全面分期手术。

⑦ 卵巢子宫内膜样癌和卵巢透明细胞癌患者, 应排除子宫内膜病变 (2B 类推荐)^[25]。

4.1.2 手术原则和内容 切除患侧附件和肿瘤, 保留子宫和对侧附件或者保留子宫手术, 均需要进行全面分期手术, 排除隐匿性病灶。中华医学会妇科肿瘤学分会发布了妇科恶性肿瘤保留生育功能临床诊治指南^[26]推荐此类患者在完成生育后可再行子宫及对侧附件切除术。

目前卵巢上皮性癌 FSS 主要手术入路多为经腹。对于育龄期女性的盆腔肿瘤的治疗原则, 若怀疑是恶性肿瘤 (卵巢、输卵管或者腹膜), 首选开腹手术^[27]。在妇科恶性肿瘤手术领域中的腹腔镜及达芬奇机器人技术应用日益广泛, 国内外在早期卵巢上皮性癌分期手术中的应用问题进行了探讨^[28-29], 但其安全性和可行性尚需进一步研究。

4.2 卵巢恶性生殖细胞肿瘤

恶性生殖细胞肿瘤来源于胚胎性腺的原始生殖细胞, 是一种非上皮亚型, 包括无性细胞瘤、未成熟畸胎瘤、胚胎性肿瘤和内胚窦瘤 (卵黄囊)。发病年轻, 中位年龄 16~20 岁, 诊断时常为 I 期, 预后较好, 5 年生存率超过 85%^[30]。

手术方式及要点: 卵巢生殖细胞肿瘤的分期与上皮性癌相似, 根据 2023 年第一版 NCCN 指南, 对于有生育意愿的患者, 保留生育的手术均可进行, 不论分期。术前需要妇科肿瘤医生或生殖医生评估, 术后需要综合治

疗,包括化疗及严密的随访。

保守手术是指开腹手术,对所有可疑区域进行仔细检查和活检,细胞减少有限,从而避免重大发病率。子宫和对侧卵巢应保持完整。不建议对正常卵巢进行楔形活检,因为它可能会导致不孕症,从而破坏保守治疗的目的。除了那些初次手术时肿瘤未被完全切除以及原发肿瘤中有畸胎瘤成分的患者外,二次手术没有益处。成熟的畸胎瘤结节可能会继续增大(生长畸胎瘤综合征),随着时间推移,更罕见的情况是可能转化为无法治愈的恶性肿瘤(如鳞状细胞癌)^[31]。

4.3 早期卵巢恶性肿瘤

卵巢恶性肿瘤,另一种非上皮性肿瘤的罕见亚型,包括颗粒细胞瘤和间质细胞肿瘤,约占所有卵巢恶性肿瘤的5%~7%。大多数(70%)患者发现为早期阶段。因此,手术是主要的治疗方法。患者在肿瘤发生时相对年轻,临床病程缓慢,所以更倾向于保守的手术治疗。

手术方式:FSS(保留子宫的肿瘤切除术+单侧或双侧输卵管切除术)联合全面分期手术。保留子宫,为未来潜在的辅助生殖方法提供了可能。完整的分期手术包括腹膜细胞学检查、腹膜表面检查、随机腹膜活检和网膜切除术。分期完整的FSS是指保留子宫和分期完整的手术方式。对于有生育意愿的IC-II期患者,分期完整的FSS是可行的,需要密切的随访。

手术路径的选择:开腹手术一直被认为是传统的外科手术。意大利卵巢癌多中心试验学(Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer, MITO)研究表明,对于I期的成人颗粒细胞肿瘤,腹腔镜和开放入路患者的无病生存期(DFS)和总生存期(OS)没有差异^[32]。一些作者提出经阴道自然腔内窥镜手术^[33],如通过道格拉斯囊的手术可能提供更好的美容结果和改善患者舒适度,该手术对恶性卵巢患者的安全性需要进一步检查和探索。无论哪种路径,妇科肿瘤医生在手术过程中应遵循无肿瘤原则以避免可能的传播风险。

4.4 卵巢肿瘤的生育问题

4.4.1 推荐生育力评估 ①术前多学科联合进行生育力评估,就保留生育问题进行讨论记录。向患者及家属提供保留生育能力的医学支持。

②生育力评估应分别在术前、术中和术后进行。

③女性生育力评估内容主要包括:年龄、遗传背景、基础疾病史、卵巢储备功能评估(AMH、性激素检查、窦卵泡计数、卵巢大小等)。FSS术中可行输卵管通畅度检查。若术前即为不孕症患者,可在术中评估输卵管、卵巢情况,并且恢复正常解剖结构。

④评估后可选择FP技术。

⑤术后评估的时机选择需要根据术后病理情况确定,如需要进一步化疗者,可延迟评估。以上均为2A类推荐。

4.4.2 遗传咨询 ①推荐对所有诊断卵巢恶性肿瘤

的患者进行基因检测。

②为患有遗传性乳腺癌和卵巢癌(hereditary breast and ovarian cancer, HBOC)综合征、林奇综合征(lynch syndrome)等遗传性癌症综合征的女性提供遗传咨询。2021年NCCN遗传/家族性高危评估指南指出关注与乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌风险增加相关的致病性或可能致病性变异的评估,并推荐这些致病性或可能致病性变异个体的基因检测/咨询方法和管理策略。BRCA1/2致病性或可能致病性变异的携带者患乳腺癌和卵巢癌的风险过高,值得考虑更密集的筛查和预防策略^[34]。

③对于检出胚系突变患者,需进一步对其家系进行“逐级检测”。

④接受FSS的患者在完成生育后,建议对BRCA突变携带者及林奇综合征患者进行全面分期手术。

5 输卵管恶性肿瘤

早期输卵管癌:IA期的输卵管癌治疗原则同IA期的上皮性卵巢癌,可行FSS。但均需首先联合生殖科医生评估生育力后再制定手术方案。后期管理同早期上皮性卵巢癌。

6 女性生育力保存

生育力损失是癌症和严重疾病治疗的一个严重后果,近20年FP领域也有了巨大的进步。卵母细胞玻璃化冷冻和卵巢组织冷冻为后续自体移植提供了技术支持。这一领域在临床实践中的发展非常迅速,但相关数据有限。目前国内暂时没有FP指南,但一定会很快推出。2020年欧洲人类生殖与胚胎学学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)发布了女性FP指南^[35]。因FP涉及的问题广泛,包括医学专业问题、伦理问题以及社会问题。因此指南详细指出FP流程,包括转诊路径、诊断表格、治疗的意愿、时间间隔以及是否需要进行FP咨询的调查表格及FP咨询。在进行FP之前,需要临床治疗小组和FP咨询小组讨论并拟定治疗方案。所有接受FP的患者都应被告知法律和经济后果,必须给予书面知情同意和准确的证明文件,特别是关于储存的配子/胚胎/组织,因为储存时间可能长达多年,因此这些文件极其重要。指南中有详细的问卷表内容,包括临床医生需要提供的和患者需要提供的,详细流程见下页图1^[35]。

6.1 卵巢组织冷冻保存

①适用于不能进行卵母细胞或者胚胎冻存的接受中度/重度生殖毒性治疗的患者,或者遵从患者的意愿。(强证据支持)

②不适用于卵巢储备低下的患者(AMH<0.5 ng/mL,窦卵泡计数<5个)或高龄(年龄≥36岁),考虑不利的风险/收益比。(弱证据支持)

③欧洲生殖指南组认为卵巢组织冷冻保存对于青

春期后女性是一种创新的方法,对于已经运用低剂量生殖毒性药物的患者,或者曾接受过化疗的患者也是一种可选择的方案。

④ 卵巢组织冻存后,可立即进行促排卵。(弱证据支持)

⑤ 放疗前进行卵巢组织冻存。(尚缺乏有效性的数据)

⑥ 卵巢组织冻存方法:应采用慢速冷冻法,因为该方法是标准的、成熟的方法。卵巢组织玻璃化冷冻是一项很有前景的技术,但玻璃化冷冻卵巢组织后,通过 ART 获得活产的数据非常有限,且仅用于研究。

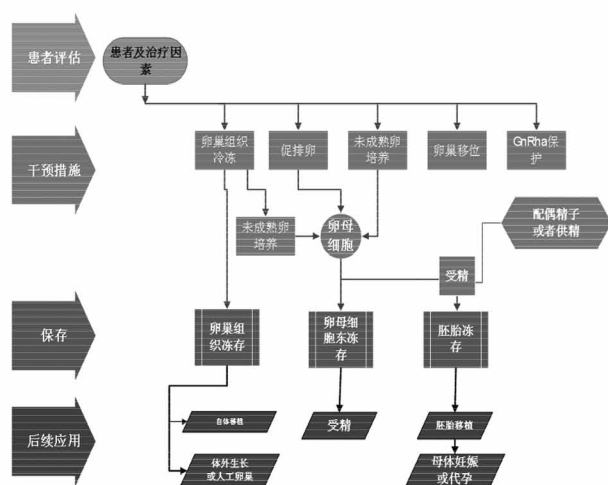


图1 女性生育能力保存 2020 欧洲指南概览示意图

6.2 卵母细胞冷冻保存

卵母细胞冷冻保存应作为 FP 的一种可行方法,有强有力的证据支持。针对有配偶的妇女,指南小组提出这类患者同时也具有冷冻保存未受精卵母细胞的选择权,或同时行部分胚胎和卵母细胞冷冻的选择权。有足够的研究数据表明,卵母细胞冷冻对 FP 患者是有效和安全的。但对于因为年龄丧失相关生育力的女性需要充分告知成功率、风险、利益、费用和可能的长期生理和心理的后果。

6.3 胚胎冷冻保存

胚胎冷冻保存也是 FP 的有效选择。需要充分告知患者存在丧失生育能力的风险和选择胚胎保存的自主权。需要充分告知准确的、与中心相关的信息以及活产率。对肿瘤患者应告知肿瘤患者冷冻胚胎后的成功率可能低于非肿瘤患者。

6.4 卵巢移位

如果计划进行盆腔放疗而不进行化疗,为女性提供卵巢移位的目的是预防原发性卵巢功能不全。(弱证据支持)

不适用于卵巢储备减低的女性和有患卵巢癌风险的女性。

6.5 GnRH-a 保护

① 化疗期间应用 GnRH-a 对于接受化疗的乳腺癌患者是一种可选择的方案。但是妊娠潜在风险及对于卵巢储备保护的数据有限。对于乳腺癌化疗期间的患者 GnRH-a 保护并不能替代冷冻技术。

② 非乳腺癌的其他恶性肿瘤患者 GnRH-a 保护不作为卵巢保护的常规方案。

③ 在接受环磷酰胺治疗的自身免疫性疾病的绝经前女性患者中,化疗期间 GnRH-a 可作为卵巢功能保护的一种选择。

④ GnRH-a 保护虽不能替代冷冻技术,但是可应用于完成冷冻后的卵巢保护,也可在不能选择生殖冷冻方案的患者中运用。

7 展望

随着妇科肿瘤发病的年轻化、生育年龄的高龄化,妇科肿瘤患者的生育力保护异常重要。由于存在复发风险,FSS 亦必须谨慎选择。因此,需要 MDT 综合决策,以达到最好的肿瘤学结局。妇科肿瘤医生应联合生殖科医生对欲保留生育功能者及其配偶进行生育力评估,提供 ART 干预策略。目前 FP 技术处于高速发展中,胚胎冻存和卵母细胞冻存与 ART 是已经成熟的技术,卵巢组织冻存技术需要克服肿瘤细胞重新植入的风险。不涉及移植的还有卵巢组织来源的卵母细胞的体外成熟技术、利用多功能干细胞或者间充质干细胞诱导成熟卵母细胞等新技术。材料技术的飞速发展,将来甚至人工卵巢、人工子宫技术将为妇科肿瘤患者生育功能保存提供新的治疗策略。然而除了考虑技术因素,还需要结合科学-医学共识,达到国际认可的有效性和安全性才能应用到临床,需要医学、社会、伦理多方面评估。

【参考文献】

- [1] 王萍萍. 王萍萍:人口总量略有下降 城镇化水平继续提高[EB/OL]. https://www.stats.gov.cn/sj/sjld/202302/t20230202_1896742.html.
- [2] Yong N, Cooper N, Yorke S, et al. Variation in outcome reporting in studies of fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review [J]. BJOG, 2023, 130(2): 163-175.
- [3] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri: 2021 update [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2021, 155 (Suppl 1): 28-44.
- [4] Network NCC. NCCN Guidelines Version 1. 2023 Cervical Cancer 2023 [EB/OL] <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1426>.
- [5] 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤(学组)专业委员会,中国妇幼保健协会生育力保存专业委员会. 早期子宫颈癌保留生育功能手术的中国专家共识 [J]. 中国微创外科杂志, 2021, 21(8): 673-679.
- [6] Schuurman T, Zilver S, Samuels S, et al. Fertility-sparing surgery in gynecologic cancer: a systematic review [J]. Cancers (Basel),

- 2021, 13(5):1008.
- [7] Kessous R, Davidson E, Meirovitz M, et al. The risk of female malignancies after fertility treatments: a cohort study with 25-year follow-up [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(1): 287-293.
- [8] Siristatidis C, Sergeantanis TN, Kanavidis P, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(2): 105-123.
- [9] 潘凌亚, 陈佳钰. 早期子宫内膜癌生育力保护的治疗和长期管理 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(11): 1068-1074.
- [10] Klipstein S, Regan M, Ryley DA, et al. One last chance for pregnancy: a review of 2,705 in vitro fertilization cycles initiated in women age 40 years and above [J]. *Fertil Steril*, 2005, 84(2): 435-445.
- [11] Zhao XL, Du ZQ, Zhang X, et al. Fertility-preserving treatment in patients with early-stage endometrial cancer: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(48): e27961.
- [12] De Rocco S, Buca D, Oronz II L, et al. Reproductive and pregnancy outcomes of fertility-sparing treatments for early-stage endometrial cancer or atypical hyperplasia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2022, 273: 90-97.
- [13] Chen JY, Cao DY, Zhou HM, et al. GnRH-a combined fertility-sparing re-treatment in women with endometrial carcinoma or atypical endometrial hyperplasia who failed to oral progestin therapy [J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2021, 56(8): 561-568.
- [14] Park H, Seong SJ, Yoon BS. The effect of operative hysteroscopy conducted before progestin treatment in early stage endometrial cancer from the view of fertility [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 123(2): 427-428.
- [15] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(1): 2-30.
- [16] Yan L, Tian Y, Fu Y, et al. Successful pregnancy after fertility-preserving surgery for endometrial stromal sarcoma [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(1): 269. e1-269. e3.
- [17] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫肉瘤诊断与治疗指南(2021年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6): 513-519.
- [18] 赵峻, 向阳. 妊娠滋养细胞肿瘤生育力保护研究现状 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(11): 1079-1083.
- [19] Network NCC. NCCN Guidelines Version 1. 2023 Gestational Trophoblastic Neoplasia. 2023 [EB/OL]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1489>.
- [20] Wang X, Yang J, Li J, et al. Fertility-sparing uterine lesion resection for young women with gestational trophoblastic neoplasias: single institution experience [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 43368-43375.
- [21] Kopelman ZA, Hope ER. High-risk gestational trophoblastic neoplasia from a homozygous nlrp7 mutation [J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2021, 37: 100803.
- [22] Duska LR, Chang YC, Flynn CE, et al. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group [J]. *Cancer*, 1999, 85(12): 2623-2629.
- [23] Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(11): 1994-2004.
- [24] Network NCC. Ovarian cancer continue including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. 2022 [EB/OL]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453>.
- [25] 中国优生科学协会肿瘤生殖学分会, 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组, 中国医院协会妇产医院分会妇科肿瘤专业学组. 卵巢恶性肿瘤保留生育功能的中国专家共识(2022年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(7): 705-713.
- [26] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科恶性肿瘤保留生育功能临床诊治指南 [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(4): 243-248.
- [27] Berek JS, Renz M, Kehoe S, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 155 (Suppl 1): 61-85.
- [28] Ghezzi F, Cromi A, Fanfani F, et al. Laparoscopic fertility-sparing surgery for early ovarian epithelial cancer: a multi-institutional experience [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(3): 461-465.
- [29] 许鹏琳, 纪妹, 赵墨, 等. 达芬奇机器人手术系统在早期卵巢癌分期手术中的应用价值研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(10): 1077-1079.
- [30] Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(8): 1414-1421.
- [31] Mathew GK, Singh SS, Swaminathan RG, et al. Laparotomy for post chemotherapy residue in ovarian germ cell tumors [J]. *J Postgrad Med*, 2006, 52(4): 262-265.
- [32] Bergamini A, Ferrandina G, Candiani M, et al. Laparoscopic surgery in the treatment of stage I adult granulosa cells tumors of the ovary: results from the MITO-9 study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(6): 766-770.
- [33] Baekelandt J. Transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery: a new approach to ovarian cystectomy [J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(2): 366.
- [34] Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2. 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(1): 77-102.
- [35] Preservation EGGoFF, Anderson RA, Amant F, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation [J]. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020(4): hoaa052.

(收稿日期:2023-06-13 编辑:杨叶)