



妇科恶性肿瘤生育力保护研究进展

万姣[†], 黄优优[†], 杨景, 黄魁, 陈嫣, 刘双, 刘巧, 欧阳佩琳, 唐毅, 张璞, 赵璟, 陈天敏, 孟胜君, 蒋丹, 龚颖萍, 田畦^{*}, 舒楚强^{*}

南华大学衡阳医学院附属妇幼保健院(湖南省妇幼保健院)妇科肿瘤与宫颈病变专科, 长沙 410008

[†] 同等贡献

^{*} 联系人, E-mail: chqshu@hotmail.com; qi-tian@hotmail.com

收稿日期: 2023-05-25; 接受日期: 2023-08-29; 网络版发表日期: 2023-10-09

国家自然科学基金(批准号: 3210010962)、湖南省自然科学基金(批准号: 2022JJ70092, 2022JJ70093)、湖南省科技创新平台与人才计划——湖南省宫颈癌防治临床医学研究中心基金(批准号: 2021SK4021)和湖南省普惠性政策与创新环境建设计划——临床医疗技术创新引导项目(批准号: 2021SK50612, 2021SK50608, 2020SK50605)资助

摘要 随着恶性肿瘤发病年龄的年轻化和女性生育年龄的普遍推迟, 生育力保护已成为临床制定肿瘤患者治疗方案时常需权衡和解决的难题, 评估恶性肿瘤患者具体情况并制定生育力保护方案, 已成为现代妇科肿瘤工作的重要内容. 本文总结了妇科肿瘤手术、化疗、放疗对生育力的影响, 不同类型妇科肿瘤(宫颈癌、内膜癌、卵巢癌)及不同群体(成年、儿童、特殊人群)治疗过程中生育力保护的新进展新理念, 并探讨了可于保护女性生育力的新技术方法及伦理要点.

关键词 妇科恶性肿瘤, 生育力保护, 辅助生殖技术

随着女性首次生育年龄的推迟及生育力保护理念的推广, 妇科恶性肿瘤患者对生育力保护的要求变得更为普遍和复杂. 根据最近的国际癌症统计报告, 45岁以下新诊断的子宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌的百分比高达36.5%, 6.5%, 12%^[1]. 妇科恶性肿瘤标准化治疗方案常涉及生殖器官的切除、生殖系统局部甚至全身的放射及化学治疗, 上述治疗方式均可损害女性生育力. 因此, 如何及时评估并制定生育力保护方案, 在不影响恶性肿瘤治疗效果前提下, 有效保护育龄恶性肿瘤患者生育力, 已成为现代妇科肿瘤医生工作的重要内容^[2,3]. 为此, 本文对妇科恶性肿瘤患者生育力保

护中涉及的诸如治疗对生育力的影响、患者生育力保护策略、妊娠结局与预后等关键内容进行综述, 并对有望改变妇科恶性肿瘤及人类生殖科学临床实践的新技术、新进展进行探讨.

1 妇科恶性肿瘤治疗对生育力的影响

目前妇科恶性肿瘤治疗中常用的手术切除、化学药物治疗和放射治疗等方式均可能对女性生殖系统的结构与功能造成影响并损害其生育力^[2]. 恶性肿瘤手术包括原发肿瘤所在器官的部分或全部, 连同周围一

引用格式: 万姣, 黄优优, 杨景, 等. 妇科恶性肿瘤生育力保护研究进展. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 1439–1454

Wan J, Huang Y Y, Yang J, et al. Research progress on fertility protection in patients with gynecological malignancies (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 1439–1454, doi: [10.1360/SSV-2023-0089](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0089)

定范围的正常组织和(或)区域淋巴结整块切除, 其对生育力的影响主要取决于手术范围与方式。根据患者自身情况选择合适手术范围, 以尽可能切除病变组织同时保留生育器官及功能为主要原则, 此外, 化学药物治疗和放射治疗均能对生育力造成影响^[4,5]。

1.1 手术治疗对生育力的影响

手术对于生育力的影响主要取决于手术切除范围及切除器官的功能, 对于需要切除子宫的患者, 无论是否保留附件, 根据妊娠生理原理及目前国内的法律伦理, 此类患者永久丧失自然生育力, 但保留卵巢仍可一定程度上改善患者生存质量, 在政策与条件允许的情况下, 有再次妊娠的可能。对于有保留生育力希望的患者, 根据患者具体年龄、恶性肿瘤类型及分期, 手术的范围及其影响不同(详见下文)。保留生育力手术要求在保证肿瘤治疗效果的前提下开展, 保留患者子宫和至少一侧的正常卵巢, 从而保存患者的生育功能和生殖内分泌功能, 一般情况下不建议单独保留子宫^[6]。对于妇科恶性肿瘤, 常用来保留生育力的术式有卵巢肿瘤剥除术、单侧附件切除术、子宫颈锥切术及根治性子宫颈切除术。卵巢肿瘤剥除及单侧附件切除对生育力影响主要通过破坏、减少卵巢储备功能从而影响生殖内分泌及生育周期。研究显示, 上述术后短时间内生育力变化不显著, 但从长远看来, 卵巢储备功能、辅助生殖技术卵巢取卵率及临床自然妊娠率均有一定程度的影响^[7]。

子宫颈癌前病变、早期子宫颈癌(IA1~IB2期)主要采取子宫颈锥切术、子宫颈切除术和根治性子宫颈切除术。子宫颈锥切术对于生育力的影响主要取决于切除方式、切除长度、切除范围及锥切术至妊娠的间隔时间^[8]。子宫颈锥切术可因切除组织过多, 增加子宫颈内口机能不全、胎膜早破和早产的发生概率, 必要时可行宫颈环扎术, 而手术至妊娠时间小于6个月也可增加30%~60%早产风险, 因此建议术后6~12个月再进行妊娠^[9]。根治性子宫颈切除术将切除大部分子宫颈和1~2 cm阴道组织并再行结构功能重建, 对原有生殖道解剖结构破坏最大, 影响术后妊娠率, 增加相关妊娠不良事件发生率, 总妊娠率约为55%, 属于高危妊娠^[10]。胎膜早破、晚期流产和早产是其术后常见的产科并发症, 主要原因是残余子宫颈缺乏机械性支持, 以及子宫颈管内腺体的破坏和子宫颈黏液分泌物减

少导致的绒毛膜羊膜炎^[8]。子宫环扎术是减少晚期流产和早产的重要手段。子宫环扎术是否能改善患者的产科不良结局仍缺乏前瞻性循证医学的证据, 是否术中常规进行子宫环扎术, 目前也未达成共识。此类患者阴道分娩风险大, 包括子宫颈撕裂、撕裂向外延伸损伤子宫血管造成的大出血以及子宫颈瘢痕导致的子宫颈成熟和扩张困难、产程延长等。同时, 子宫环扎术的患者无法实施阴道分娩, 建议常规实施剖宫产分娩^[6]。

1.2 化学药物治疗对生育力的影响

化学药物损伤生育力的具体机制尚不明确, 其具体作用可能与化疗药物类型、剂量、疗程、靶细胞有关。研究发现, 化疗药物可通过Fas抗原特异性死亡诱导剂FasL跨膜蛋白直接作用于卵泡的颗粒细胞, 导致其发生凋亡, 并可通过Bax、Caspases和神经酰胺诱导卵母细胞染色体发生断裂, 导致卵母细胞凋亡^[11]。化疗药物还可以通过上调PI3K/Pten/AKT信号通路激活休眠的原始卵泡并促进其生长, 从而导致卵巢储备减少^[12], 并可通过损伤卵巢基质细胞, 促进间质纤维化等方式, 间接影响卵巢储备^[13]。

在妇科恶性肿瘤化疗中, 主要采用的化疗药物包括烷化剂(环磷酰胺和异磷酰胺)、铂类化合物(顺铂和卡铂)、紫杉醇类(紫杉醇)、蒽环类(阿霉素)和抗代谢药物(吉西他滨和5-氟尿嘧啶)。烷化剂是毒性较强的化疗药物, 可能导致卵巢功能衰竭, 其影响具有剂量依赖性。据美国临床肿瘤学会临床实践指南委员会统计, 接受高剂量($\geq 5 \text{ g/m}^2$)烷化剂治疗的女性有70%以上发生永久性闭经。烷化剂损伤生育力的机制是导致卵母细胞单链DNA断裂, 并能在细胞周期各阶段影响原始卵泡^[4,13]。与烷化剂相比, 紫杉醇类和铂类化合物损伤生育力的风险处于中等水平(闭经风险30%~70%), 而抗代谢药物和蒽环类的药物损伤生育力的风险较低(闭经风险小于30%)。蒽环类与紫杉醇类药物共用可能会增加生殖毒性^[14](图1)。

妊娠期间合并妇科恶性肿瘤(如宫颈癌), 可通过化疗限制肿瘤发展同时继续妊娠, 并在完成妊娠后进一步治疗肿瘤。研究显示, 早孕期化疗药物将严重影响胚胎发育导致流产、畸形, 妊娠期进行化疗应选择中孕及晚孕期。治疗期间应通过超声监测胎儿发育情况, 胎儿出生后评估肿瘤转移至胎儿的可能性, 并观

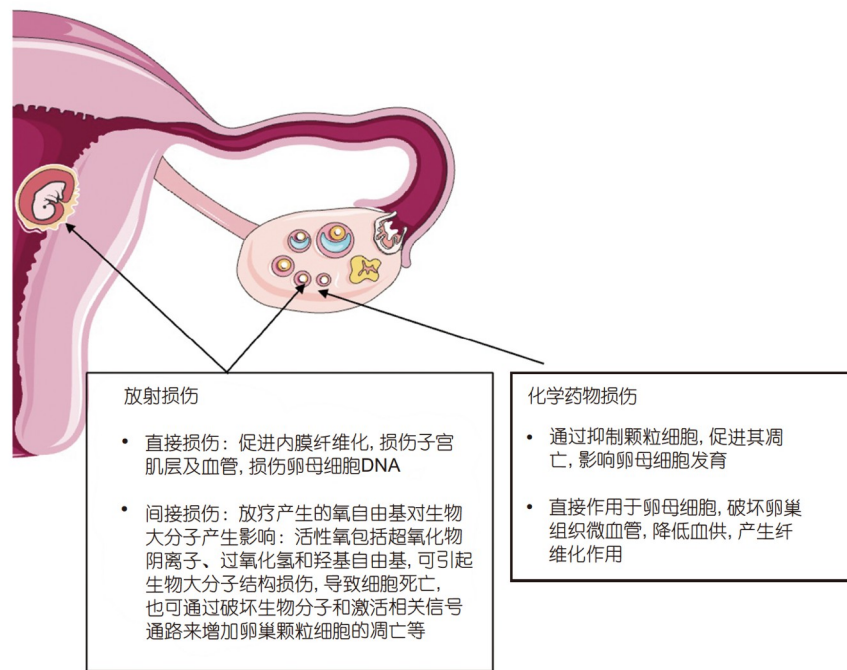


图 1 放射及化学药物对于女性生育力的影响示意图

Figure 1 Diagram illustrating the impact of radiation and chemotherapy on female fertility

察化疗药物相关副反应。若胎儿出生后母亲仍需化疗，则应停止母乳喂养，母乳喂养前至少停止化疗3周以上^[15]。

化疗药物生殖毒性的证据主要来自非妇科肿瘤的临床和基础研究，有关化疗药物在妇科恶性肿瘤治疗中对生育力的影响数据仍然较少。目前，化疗后最佳妊娠时机仍有争议，有研究认为半年后受化疗药物损伤的卵泡不复存在，可以开始妊娠。另有研究认为恶性肿瘤治疗后2年是肿瘤复发的高峰期，此时妊娠有一定风险。研究显示，化疗≤1年内怀孕的女性，其早产的风险较1年以上妊娠的女性要高(仅化疗：相对风险(relative risk, RR), 1.9; (95%CI, 1.3~2.7); 化疗联合放射疗法: RR, 2.4; (95%CI, 1.6~3.6)), 化疗后≥1年(不包括放射疗法)或化疗后≥2年怀孕的女性则不易发生早产^[16]。

1.3 放射治疗与生育力

放射线对于女性生殖系统的破坏是不可逆的。女性生育期限取决于卵巢卵泡储备，新生女婴的卵巢中含有约200万个卵母细胞，随着年龄的增长，卵巢中卵母细胞的数量逐渐减少^[17]。卵泡对于放射线极其敏感，

尤其是早期发育阶段的卵泡对放射线具有高度敏感性，而较大卵泡的敏感性则相对较低^[18]。放疗激活原始卵母细胞中p63，诱导原始卵泡的卵母细胞凋亡；放射线还可直接损伤卵泡DNA，导致卵泡萎缩，减少卵巢卵泡储备，甚至直接导致闭经(图1)。研究发现，育龄期年龄越大的女性，在放疗后发生卵巢功能衰竭的概率越高，在40岁以上的女性中，放射剂量>6 Gy为放疗后闭经的最常见原因^[5]。

此外，放疗带来的电离辐射可导致子宫肌层纤维化、子宫血管损伤及子宫内膜损伤，引起“子宫功能障碍”，并可导致自然流产、早产、胎方位异常、早产低体重儿和胎盘疾病(前置胎盘、胎盘植入)等妊娠相关并发症^[5]。青春前期女性的子宫比成年女性的子宫对放射线更为敏感，在低年龄阶段接受放射线照射可能会导致成年后的子宫体积较小，引发不良妊娠结局^[19]。子宫血管损伤则可能导致胎盘形成过程血管化不良，内膜蜕膜化受阻，减少胎盘血流供应，从而影响胎儿生长及胎盘形成^[20]。

若患者因病情进展、肿瘤残留、转移及复发需进一步放疗，上述问题发生的风险也随之增加。近年来，新的放疗技术，如三维适形调强放疗技术和质子治疗

等技术的发展,实现了对肿瘤靶区的精准照射治疗,很大程度地降低了放疗对生育力造成的不良影响^[6]。

2 妇科恶性肿瘤患者生育力保护的重要性

妇科恶性肿瘤患者面临着身体和心理的双重打击。年轻妇科恶性肿瘤患者在面对危及生命安全的疾病同时,还要应对生育力下降、闭经甚至永远丧失生育力的考验。研究显示,高达75%的育龄女性在确诊患有恶性肿瘤后仍有生育的愿望,尤其是对于尚未完成初次妊娠的人,此类人群常会出现睡眠障碍、愤怒、焦虑、自卑、抑郁甚至自杀倾向^[21]。

恶性肿瘤治疗可从生理心理两方面对女性造成严重影响,除生育力外,传统的恶性肿瘤根治性治疗方案常可导致一定程度的性功能障碍^[22]。据统计,妇科恶性肿瘤患者术后有40%~100%的患有性功能障碍。目前常用的恶性肿瘤治疗手段(手术、放疗、化学药物治疗)都可能影响性功能,并导致阴道瘢痕、阴道缩短从而引起如性欲降低、阴道干燥、性交疼痛等问题^[23]。在治疗恶性肿瘤时,充分考虑治疗对女性生育力及性功能的影响,保护女性生育力及性功能,为女性提供恶性肿瘤治疗后继续妊娠的机会,能更好地提高患者治疗的依从性及改善生存质量^[24]。

研究显示,在进行了全身放射治疗的708名青春期的女性群体中,有110人的卵巢功能正常,其中有32人自然怀孕。相对于单独使用烷化剂治疗的人群,接受高剂量烷化剂和放疗的人中自然流产率增加(分别为38%和4%, $P=0.02$),早产率也增加(分别为63%和18%, $P<0.02$)。一项研究对比分析了血液系统恶性肿瘤幸存者的生育能力与同龄亲兄弟姐妹的生育力,证明经全身放疗后的患者怀孕次数减少(幸存者占3%,兄弟姐妹为72%, $P<0.0001$),这至少部分地可以解释为卵巢受损。但该研究与其他研究不同(样本较小, $n=14$),未观察到显著的流产、早产或死胎增加的情况^[25]。

由于上述原因,可考虑向所有意愿、有条件保留生育力的患者(尤其是青春期前、青春期、育龄期女性)提供适宜的生育力保护方案^[26]。对于放疗后有妊娠需要的女性,应在妊娠前充分评估子宫情况,建议使用子宫内膜取样、超声和核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)相结合的方式评估辐射后的子宫状态如容积等^[25]。

近年来,国际上已经制定了多项关于恶性肿瘤患者保留生育力的技术指南和临床建议,建议医生在开始治疗恶性肿瘤前告知患者可选择的生育力保护方案^[24]。但由于患者个体化差异较大,在决定生育力保护方案时常会受到经济、认知、家庭、精神等问题的影响,这就要求医生能够综合考虑各类因素,必要时组建包括肿瘤学、生殖医学、心理科、康复医学等学科的多学科诊治团队,为患者提供更全面适宜的治疗方案^[27]。

3 妇科恶性肿瘤患者生育力保护策略

妇科恶性肿瘤患者生育力保护策略主要包括保留生育力手术、药物治疗和辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)(图2和表1)。制定方案时应充分考虑肿瘤的类型、分期、诊断时患者年龄、患者卵巢储备、生育意愿、治疗时限等因素,下述内容按不同肿瘤类型分情况探讨生育力保护策略。

3.1 子宫颈癌

子宫颈癌常发生于育龄女性,其中约37%的新发子宫颈癌病例在45岁以下^[28]。在中国,每年约诊断子宫颈癌109741例,而在15~44岁的育龄女性中,宫颈癌是第3大最常见癌症^[29]。子宫颈癌根治术的手术范围包括广泛子宫全切和/或盆腔淋巴结清扫,对于IB2期及以下且不合并高危因素的患者,可考虑进行保留生育力手术,常用术式包括子宫颈锥切术、子宫颈切除术及根治性子宫颈切除术+盆腔淋巴(前哨淋巴结)清扫术^[30]。研究显示,对比分析40岁以下因早期宫颈癌(IA1期)行子宫全切术和仅行子宫颈锥切术的患者,二者5年生存率都很高(99% vs. 98%)。但如果患者存在淋巴脉管阳性,其术后复发的风险会增加(9%),对此类患者应进行盆腔淋巴结清扫(或前哨淋巴结活检)^[31]。

子宫颈癌患者应满足以下所有标准才可考虑行子宫颈癌保留生育力手术:病理类型为鳞癌、腺癌、腺鳞癌,病变2 cm、无深部基质侵犯、无淋巴结受累或远处转移的证据^[10]。患者在术前应进行CT/MRI或PET-CT评估肿瘤转移、淋巴结受累情况,并在术前行MRI检查以精确评估肿瘤大小、宫颈长度、肿瘤上缘与宫颈内口距离等因素^[32]。手术应确保切除肿瘤上方至少5 mm以上的组织,并在术中通过冰冻切片对切缘

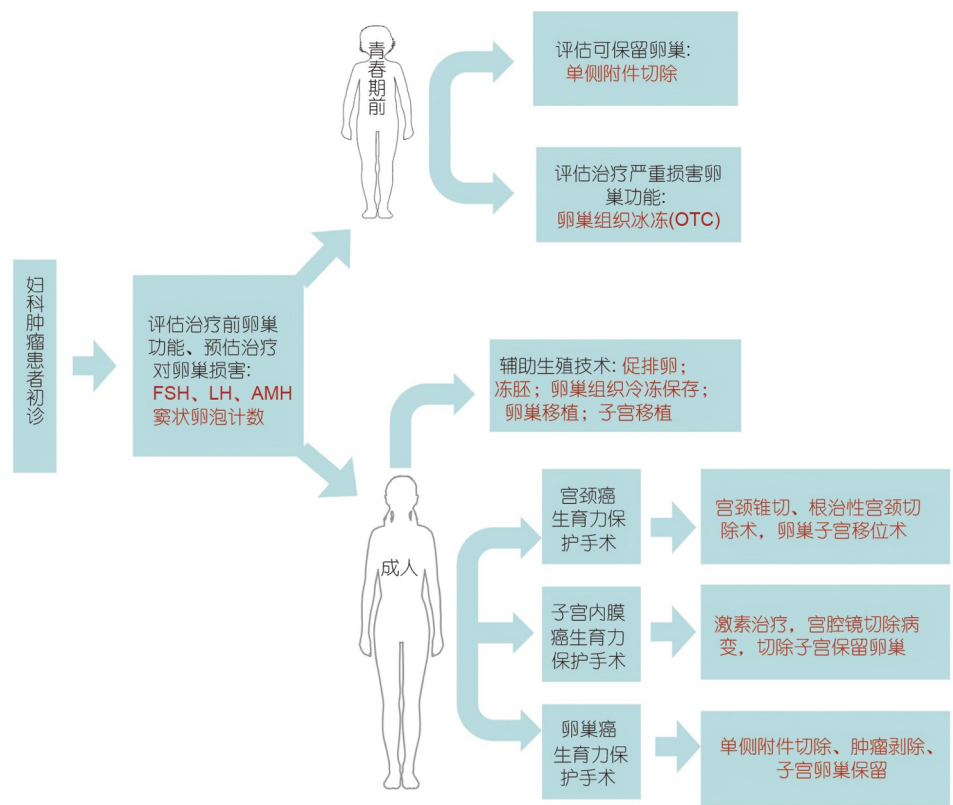


图 2 妇科肿瘤患者生育力保护流程示意图. FSH: 促卵泡激素; LH: 黄体生成激素; AMH: 抗穆氏管激素
Figure 2 Diagram illustrating the process of fertility preservation in gynecological cancer patients. FSH: follicle-stimulating hormone; LH: Luteinizing hormone; AMH: anti-Müllerian hormone

表 1 妇科恶性肿瘤常用生育力保护方式
Table 1 Fertility preservation methods for gynecological malignancies

生育力保护方式		具体内容
手术	子宫颈锥切术(局部切除)	切除足够范围病变子宫颈
	根治性子宫颈切除术	保留子宫体, 切除子宫颈
	卵巢/子宫移位手术	将器官移出放疗区域
	单侧附件切除	切除单侧保留健侧附件
药物	(孕)激素治疗	孕激素联合宫腔镜诊刮
	促性腺激素释放激素激动剂	—
辅助生殖技术	胚胎冷冻	体外受精后冻存
	卵子冷冻	冻存未受精卵
	卵巢皮质冷冻	将部分卵巢皮质切除冻存

受累情况进行判断, 若无法切除足够长度, 或无法满足切缘阴性的要求, 应改为根治性手术^[33]. 因此, 对于拟行保留生育力手术的宫颈癌患者, 应在术前告知其术中和术后可能会出现一些生育力保护失败的情况. 如在手术过程中, 切缘长度不够和/或出现淋巴结转移

的情况无法保留生育力. 最后根据病理结果, 有部分患者还需要进一步辅助放化疗, 这些治疗将进一步破坏患者生育力. 对于这些患者, 在可考虑在化疗放疗之前, 进行冻卵, 为未来妊娠提供可能^[6].

根治性子宫颈切除术本身也可能导致妊娠相关远

期并发症,如不孕、流产、早产等,因为手术虽理论上尽可能保留了子宫及附件,但手术本身仍破坏了子宫颈的自然支撑结构和功能。

一项综合了多中心数据的研究显示,接受子宫颈切除术的619名宫颈癌患者中,宫颈癌复发率为3.5%(22例),死亡率为1.9%(12例)。在这619名患者中,有236名成功怀孕,其中20%的患者在第一孕期发生流产,8%在第二孕期发生流产。约66%的孕妇在第三孕期分娩(236名中的157例),15%在孕32周之前分娩,85%在孕第32周之后分娩^[34]。

此外,不同手术方式、手术入路进行生育力保护的患者的宫颈癌复发,妊娠预后情况也有一定差异,2016年*Lancet Oncology*发表的一篇系统综述对比分析了六种治疗方式:经阴根治性宫颈切除、单纯宫颈切除或宫颈锥切、新辅助化疗联合保留生育力手术、开腹宫颈广泛切除术、腹腔镜宫颈广泛切除及机器人辅助宫颈广泛切除术,其治疗后肿瘤复发率分别为4.3%(58/1364),1.7%(4/230),6.1%(6/99),4.7%(31/660),6.3%(15/238)及2.2%(2/89)。最终妊娠率分别为经阴根治性宫颈切除63%(216/343),单纯宫颈切除或宫颈锥切57%(15/26),新辅助化疗联合保留生育力手术69%(27/39),开腹宫颈广泛切除术49%(114/235),腹腔镜宫颈广泛切除48%(25/52),机器人辅助宫颈广泛切除术81%(17/21)。值得注意的是,阳性或近切缘累计(<5 mm)、肿瘤直径>2 cm及淋巴脉管浸润为上述患者的复发高危因素^[35]。

研究显示,进行保留生育功能手术的宫颈癌患者,其妊娠率、活产率和早产率分别为55%,70%和38%^[10],术后不孕症的发生率在14%~41%之间,此类患者可能需通过ART完成妊娠^[36]。子宫颈锥切术后不孕的主要原因之一是宫颈管狭窄。由于ART也需经过宫颈管进行操作,存在宫颈管狭窄的患者行ART也会增加难度。宫颈管狭窄的处理比较困难,甚至需要再次手术。如果宫颈管狭窄严重,还可能会发生宫腔积血、痛经,治疗无效者甚至需要切除子宫^[37]。

为尽量保留年轻宫颈癌患者的卵巢功能,术中多采用组织移位的方式将卵巢甚至子宫移位固定到距放疗辐射区较远的位置。有报道指出,卵巢移位手术保护卵巢功能的有效率约50%。研究者在腹腔镜下将残余宫体和卵巢组织移位、缝合到右上腹部之后再进行放疗,并在放疗后1周将卵巢、子宫复位。研究者发现,

该术式可保留88.6%的卵巢功能^[38]。然而,对于术后需要放疗的患者,由于放疗后组织血流改变和难以避免的辐射散射的影响,卵巢移位等方法对卵巢功能的保护作用是有限的,其效果最终取决于放疗的剂量和辐射散射情况。近年来出现的新技术,如MRI引导的近距离放疗等方式,可以减少辐射散射效应并相对靶向对宫颈组织进行放疗,有望使子宫体及附件免受放射线损伤^[39]。另外,卵巢移位后会对生殖科医生取卵操作造成影响,因此患者如有ART意愿,可考虑在术前促排并取卵进行冷冻保存,或者术中取卵巢皮质组织冻存。在充分的术前评估和多学科会诊下,对早期宫颈癌患者进行保留生育力手术在肿瘤学上是安全的,生育力保护效果也比较理想^[5]。

3.2 子宫内膜癌

子宫内膜癌常发生于绝经后女性,近年来45岁以下女性内膜癌发病率也在逐渐上升,此类人群中约6.5%有保留生育的意愿^[40],2022年我国子宫内膜癌约84520例,死亡病例17543例^[41]。子宫内膜癌标准化手术分期方案包括子宫全切、双侧附件切除,必要时行盆腔及腹主动脉旁淋巴结清扫术。目前,子宫内膜癌保留生育力治疗的可用方案有限,主要为孕激素治疗及宫腔镜下病灶切除术。孕激素治疗适用于分化良好的子宫内膜样腺癌且要求影像学未发现淋巴结转移及肌层侵犯的迹象,而分化程度差、分期较晚者不适用。因此,对有保留生育力需求的患者在初诊时就要明确组织学类型、病理分级和肌层浸润情况^[42]。子宫内膜癌病理确诊主要通过内膜病变活检,肌层浸润情况则可通过MRI进行评估。目前推荐宫腔镜下直视活检获取子宫内膜标本,并由有经验的病理医生进行阅片,病理应评估:ER(estrogen receptor),PR(progesterone receptor),p53,PTEN,PAX2,MMR(MLH1,PMS2,MSH2及MSH6)等蛋白表达情况。多数学者认为PR阳性是保留生育功能的前提,而PR阴性则与预后不良相关。因此,了解患者子宫内膜PR情况,对于PR弱表达或阴性患者不推荐进行保留生育力治疗^[43]。

对于有条件进行分子分型评估的患者可检测p53基因突变及MMR蛋白表达情况,并测序明确POLE基因突变情况。存在MMR蛋白缺失者,应进一步完成Lynch综合征筛查。分子分型中,POLE突变型临床预后好,进展风险较低,适合保留生育力治疗。低拷贝数

型(CNL型)患者, 也称NSMP型, 更有可能从激素治疗中获益. 微卫星高度不稳定型(MSI-H型)患者存在错配修复功能缺陷, 应进一步检测是否存在Lynch综合征, 此类患者进行保留生育力治疗应谨慎. 高拷贝数型(CNH型), 也称p53突变型, 不适合保留生育力治疗^[44].

孕激素治疗方案包括使用左炔诺孕酮宫内缓释系统和/或口服孕激素(最常用的是醋酸甲羟孕酮或醋酸甲地孕酮). 治疗期间, 应每隔12周评估疗效和不良反应. 疗效评估主要通过组织病理学和影像学, 推荐宫腔镜下子宫内膜活检评估监测治疗反应, 按照治疗时间的顺序对比治疗效果, 动态评估内膜病理变化. 治疗反应分为如下几种情况: (i) 完全缓解(complete response, CR); (ii) 部分缓解(partial response, PR); (iii) 无反应(no response, NR); (iv) 疾病进展(progressive disease, PD); (v) 复发(recurrence). 对于治疗后评估为CR时, 建议继续巩固治疗3个月. 当连续两次治疗后评估达到CR时, 按照患者意愿分为尽快生育和暂不生育两种情况. 希望尽快生育者可开始准备妊娠, 推荐采用ART, 也可以期待自然妊娠; 对于暂不生育者, 推荐继续维持治疗^[44].

据统计, 子宫内膜癌经药物治疗, 其CR率在64%~88%之间, 中位起效时间为2~9个月. 经药物规范化治疗达到CR后, 子宫内膜癌复发的风险为20%~40%. 因此, 强烈建议患者在完成生育后尽早进行标准手术分期治疗. 目前, 对于宫腔镜下切除病变联合孕激素治疗的方案效果仍不明确, 仍需进一步大样本对照研究^[45]. 由于随访、治疗过程对通过宫腔镜活检、切除术获得组织有较高要求, 建议由经验丰富的宫腔镜医生进行低压膨宫活检, 对于活检困难者可考虑电切或宫腔镜刨削系统(PolyGone铂利康、QuikClear、Myosure等)进行定位活检、切除术^[46]. 一项研究对内膜癌患者进行为期15年的随访发现, 与手术切除子宫相比, 进行孕激素治疗患者全因死亡率、肿瘤相关死亡率均无明显差别, 其中使用左炔诺孕酮宫内缓释系统者较口服孕激素者治疗反应更好^[44].

对于无保守治疗条件必须行分期手术的患者, 可考虑术中保留卵巢, 但此手术仅限于早期、低级别子宫内膜癌患者, 且要求术前术中评估卵巢无明显异常. 一项大规模临床研究显示, 对于50岁以下发生子宫内膜癌的患者, 术中保留卵巢可降低卵巢功能下降带来的心血管疾病风险并提高生存率. 若患者无保留卵巢

条件(因附件肿块、分期、病理类型等因素), 可考虑在术前进行取卵、冻卵. 随着相关伦理的开放甚至子宫移植技术的发展, 此类人群有望再次妊娠^[47].

子宫内膜癌患者常合并肥胖、高血压、糖尿病、多囊卵巢综合征等因素, 并存在排卵障碍、月经异常等问题, 以上情况均不利于患者顺利完成生育. 在选择治疗方案时应综合考虑患者实际情况和治疗的副作用, 如口服孕激素可导致患者体重增加, 并进一步加重肥胖和多囊卵巢病情, 此类患者可考虑优先选用左炔诺孕酮宫内缓释系统. 同时指导患者改变生活方式, 从饮食、运动、营养等多方面综合改善患者生育条件, 提高受孕率, 并降低怀孕期间流产、胎儿畸形和相关妊娠并发症的风险^[45].

3.3 卵巢癌

由于卵巢癌起病隐匿, 发现时多已进展, 且病变直接位于卵巢, 卵巢癌治疗中的生育力保护更具挑战性. 据统计, 2022年我国确诊57090例卵巢癌, 死亡39306例, 约有11.8%的卵巢癌患者发病时不足45岁^[48]. 卵巢癌标准的全面手术分期包括腹水细胞学检查、子宫切除术、双侧输卵管卵巢切除术、大网膜切除术、盆腔和腹主动脉旁淋巴结清扫术. 对于恶性潜能低的肿瘤、非上皮性卵巢肿瘤和I期上皮性卵巢癌患者, 可考虑进行保留生育力手术: 卵巢肿瘤剥除术或单侧输卵管卵巢切除术, 同时进行腹水细胞学检查、大网膜切除或活检术、盆腔和腹主动脉旁淋巴结清扫术, 以及腹膜多点活检, 同时保留子宫和健侧卵巢(无需常规对正常外观的对侧卵巢进行活检). 对于卵巢肿瘤患者, 应术前进行充分的影像学 and 肿瘤标记物评估, 并与患者就不同性质肿瘤: 良性、交界性和恶性肿瘤的治疗方案进行探讨. 根据手术发现和冰冻切片病理学结果进行术中决策, 并告知再次手术可能^[7].

根据WHO病理学分类, 可将卵巢恶性肿瘤分为: 上皮性肿瘤、性索间质肿瘤、生殖细胞肿瘤、转移瘤及其他少见病理类型. 其中最常见的病理类型为上皮性肿瘤, 约占卵巢肿瘤的90%以上. 对于年轻卵巢肿瘤患者, 保留生育力手术无论对患者的生育力、心理预期还是生活质量都有积极的影响^[7].

(1) 卵巢上皮性恶性肿瘤. 卵巢上皮性恶性肿瘤常见的病理亚型包括浆液性癌、黏液性癌、子宫内膜样癌和透明细胞癌等, 不同病理亚型及分期的卵巢癌生

育力保护指征和方案有所不同(表2)。研究报道早期(IA和IB期)卵巢上皮性癌的保留生育力手术与根治性手术相比生存率相近, 生育力保护效果比较理想^[49]。然而, 其他分期卵巢癌(IC期及以上, G3级)患者行保留生育力手术的安全性仍有争议^[50]。一项系统性回顾分析显示, 早期卵巢癌保留生育力手术IC期与IA/IB期患者相比, 术后肿瘤复发率(15.4% vs. 9.9%)和死亡率(8.5% vs. 6.8%)更高, 其中以IC期并G3为最差; 组织学为G3级的肿瘤与G1/2级相比, 其复发率(25.5% vs. 9.1%)和死亡率(14.1% vs. 5.8%)也明显升高^[50,51]。

(2) 性索间质恶性肿瘤。卵巢性索间质肿瘤相对少见。卵巢性索间质恶性肿瘤(IA和IB期)保留生育力相对安全且术后生育率较高。IC1期的卵巢性索间质恶性肿瘤患者保留生育力仍有争议, IC2期及以上患者则不推荐行保留生育力手术^[52]。手术方式主要为患侧附件切除+保留子宫+大网膜切除+腹膜多点活检+腹水细胞学检查, 不推荐常规进行淋巴结清扫。对于IC期接受了保留生育力手术的患者建议进行术后化疗, 化疗方案可选择EP(依托泊苷+顺铂)或BEP(博来霉素+依托泊苷+顺铂)方案, 化疗3~4疗程。上述患者完成生育后是否需要补充根治性手术目前仍存在争议^[53]。

(3) 卵巢生殖细胞恶性肿瘤等。常见的卵巢生殖细胞恶性肿瘤包括无性细胞瘤、卵黄囊瘤(又称内胚窦瘤)、未成熟畸胎瘤和混合瘤等^[54]。各类卵巢生殖细胞恶性肿瘤治疗效果差异很大。研究显示, 未成熟畸胎瘤, I期和II期的5年生存率高达93%。卵黄囊瘤保留生育力手术5年生存率在90%以上。无性细胞瘤中, 10年无病生存率>90%, 总生存率接近100%。因此, 对卵巢无性细胞瘤的所有阶段, 均能进行保留生育力的治疗^[55]。因卵巢生殖细胞肿瘤对化疗非常敏感, 即使晚

期也可考虑行保留生育力手术, 故对肿瘤剥除术的指征也相对放宽。根据病理类型和不同手术方法的选择, 部分行保留生育力手术的患者术后需补充化疗。化疗方案首选BEP方案。无性细胞瘤可选择EC方案(依托泊苷+卡铂)。其他少见病理类型卵巢恶性肿瘤, 如卵巢高钙血症小细胞癌等, 因其恶性程度高, 不适宜行保留生育力手术^[56]。

(4) BRCA(breast cancer gene)突变与卵巢肿瘤。*BRCA1*和*BRCA2*基因在DNA双链断裂修复中发挥重要作用, 此类基因的突变可显著增加乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤发生的风险。*BRCA1*及*BRCA2*突变携带者女性患卵巢癌的终身风险分别为39%~46%及12%~20%。*BRCA1*和*BRCA2*突变携带者常患卵巢浆液性或子宫内膜样癌。对于已知存在*BRCA*突变的女性, 建议在30~35岁之后, 通过CA125(cancer antigen 125)和经阴道超声定期筛查卵巢病变发生情况^[57]。研究证明, *BRCA*突变女性进行输卵管卵巢切除可将卵巢癌的风险降低85%~90%, 此类人群可考虑在40岁或生育结束后预防性切除卵巢及输卵管^[58]。辅助生殖技术可用于促进*BRCA*患者妊娠, 但研究发现*BRCA*突变携带者在促排卵治疗过程中卵巢低反应发生率比对照组高, 患者窦卵泡数较少, 此类患者生育力保存策略选择较少, 其中以胚胎或卵子冻存最为有效。目前对于辅助生殖技术增加突变携带者乳腺癌或卵巢癌风险等尚无定论^[59]。由于*BRCA*基因突变可遗传给子代, 美国国家综合癌症网络“遗传/家族性高风险评估: 乳腺癌与卵巢癌及胰腺癌(2023年第1版)”^[60]和“中国乳腺癌患者*BRCA1/2*基因检测与临床应用专家共识(2018年版)”^[61]均推荐有*BRCA*基因突变的育龄患者行产前诊断或辅助生殖(包括植入前遗传诊断)避免后代携带改

表2 卵巢上皮性癌病理亚型、保留生育力手术指征及化疗方案

Table 2 Pathological subtypes of ovarian epithelial carcinoma, indications for fertility-sparing surgery, and chemotherapy

病理类型	保留生育力手术指征	辅助化疗方案
浆液性癌	低级别: IA~IC 高级别: 不推荐(仅限IA, IB)	低级别: 来曲唑(有生育计划者半年, 无生育计划者2~3年) 高级别: 紫杉醇+卡铂*6程
黏液性癌	IA~IC	A: 5-FU+甲酰四氢叶酸+奥沙利铂*3程 B: 卡培他滨+奥沙利铂*3程 C: 紫杉醇+卡铂*3程
子宫内膜样癌	G1~G2: IA~IC G3: 不推荐(仅限IA, IB)	G1: 来曲唑(有生育计划者半年;无生育计划者2~3年) G2~3: 紫杉醇+卡铂*4程
透明细胞癌	IA, IB	紫杉醇+卡铂*4~5程

突变。

此外, 此类人群还常存在卵巢储备减少、卵巢早衰等问题^[62]。研究显示, *BRCA1*突变小鼠卵巢原始卵泡数量下降, 产仔数量减少, 胚胎发育不良。而携带 *BRCA* 突变的女性绝经期较健康对照组早 3~4 年、血清抗穆氏管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)浓度也低^[63]。

3.4 妊娠滋养细胞肿瘤

妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasms, GTN)为一组疾病的统称, 包括侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤^[64]。世界不同地区 GTN 的报告发病率存在巨大差异, 亚洲地区发病率较高, GTN 的发生率在每 1000 次妊娠中为 0.57~2 次^[65]。GTN 多见于育龄女性, 通常尚未完成生育计划, 在为 GTN 患者制定治疗方案时, 应重视其生育力保护, 选择对其生育力影响尽可能小的方案。经合适的诊治, 绝大多数患者均可以在获得长期缓解的同时保留生育力^[65,66]。

(1) 化学药物治疗。化疗是妊娠滋养细胞肿瘤治疗的首选方案, 不同化疗方案对卵巢功能影响不同。具体应根据国际妇产科联盟分期及预后评分合理制定化疗方案, 有单药化疗条件则尽可能避免多药联合方案, 尽量避免选择对卵巢功能影响大的药物尤其是烷化剂, 并在化疗前应告知患者化疗可导致卵巢功能障碍或卵巢早衰^[66]。

动脉插管给药可有效提高肿瘤局部药物浓度, 并在确保疗效的同时, 降低化疗毒副反应发生率及程度。动脉插管位置根据肿瘤位置不同而异: 子宫原发部位肿瘤, 可经股动脉插管入髂内动脉或子宫动脉及其下行支进行给药; 肝转移者可通过肝动脉插管进行化疗。常用的动脉内给药方案有甲氨蝶呤和氟尿嘧啶/氟脱氧尿苷。妊娠滋养细胞肿瘤侵犯血管可形成子宫动静脉瘘, 严重时可大出血危及生命, 清宫术则可加重出血, 可考虑通过介入的方式选择性栓塞肿瘤主要供血血管, 从而避免因大出血子宫切除^[67]。

(2) 保守手术治疗。对于病灶局限、有生育要求的患者, 可考虑行病灶去除术, 该方式可有效减少化疗疗程, 降低化疗药物使用总剂量, 提高 GTN 患者治愈率并保留生育力。研究显示, GTN 患者是否切除子宫对复发率影响不大, 肿瘤病灶大小是影响保守手术预后的

独立高危因素, 肿瘤体积较大(直径 ≥ 4.2 cm)或边界不清者常预后不良^[67]。子宫病灶局部切除术, 适用于多疗程化疗后血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -hCG)水平仍在正常值上限以上(排除假阳性), 影像学检查提示病灶局限于子宫, 无法耐受化疗且要求保留生育力者。病灶切除时应包括肿瘤及其周边组织 0.5~1 cm, 采用 5-FU 或甲氨蝶呤于子宫切缘多点注射有助于杀灭可能残留的肿瘤细胞。若术后病检提示存在绒毛膜癌合并中间型滋养细胞肿瘤等情况, 应重新评估患者保留生育力的可行性。术后应监测血 β -hCG 并定期进行影像学评估, 血清 β -hCG 降至正常后还需进行巩固化疗^[68]。

当因肿瘤浸润发生继发子宫穿孔、子宫破裂大出血时, 手术应以止血为目的。对于侵蚀性葡萄胎或绒毛膜癌等(对化疗敏感), 不强调切净全部肿瘤(尤其是未经化疗者), 子宫破裂处可采取单针缝合或“8”字缝合, 术后辅以化疗, 亦可考虑联合介入栓塞止血^[69]。近年来研究发现, 对 GTN 化疗耐药和复发患者采用免疫检查点抑制剂有较好疗效, 其效果及对生育力影响的相关研究仍在进行中^[70]。

3.5 小儿妇科生殖道恶性肿瘤

小儿妇科恶性肿瘤较为罕见, 大致可分为三大类: 卵巢性索间质肿瘤(颗粒细胞瘤和支持间质细胞瘤)、阴道和宫颈横纹肌肉瘤以及卵巢生殖细胞肿瘤。其中性索间质肿瘤和卵巢生殖细胞瘤是小儿中最常见的卵巢肿瘤, 需进行生育力保护手术+全面分期方案^[71]。化疗则为基于顺铂的方案 PEB(顺铂+依托泊苷+博莱霉素)和 PEI(顺铂+依托泊苷+异环磷酰胺), 上述方案可广泛用于 II 期或更高级别性索间质肿瘤。对于生殖细胞肿瘤, 通常采用 PEB 方案。由于阴道和宫颈横纹肌肉瘤进行手术时难以不损伤生育力, 故常采用化疗(VAC 方案: 长春新碱+放线菌素+环磷酰胺)和放疗进行治疗, 必要时可考虑仅行局部病灶切除。但由于放化疗等方式存在生殖细胞毒性, 对于患有妇科恶性肿瘤的青春前期女孩, 也可采用健康卵巢皮质冻存的方式保留生育力^[72]。

4 生育力保护技术及妊娠时机

妇科恶性肿瘤治疗中, 除通过手术保留生育器官

及药物治疗外, 生育力保护技术主要涉及卵子、胚胎或卵巢组织冷冻(ovarian tissue cryopreservation, OTC)等辅助生殖技术。

4.1 胚胎冷冻和卵母细胞冷冻

目前常采用冷冻胚胎的方式保留恶性肿瘤患者生育力, 是已婚育龄女性生育力保护的常用方法。当前最成熟的方式是通过“控制性过度刺激”方式促进患者排卵并冷冻卵子和/或胚胎。该过程常需在恶性肿瘤治疗开始前至少约两周内进行^[73]。当采用随机开始的卵巢“控制性过度刺激”方案时, 可忽略患者月经周期对其影响, 即刻接受促性腺激素治疗。研究表明, 与传统的卵泡期开始的方案相比, 随机开始方案的卵巢“控制性过度刺激”方案产生的卵子和胚胎量相似。对比冷冻卵子和胚胎的妊娠情况, 结果显示, 解冻后的卵子存活率略低于胚胎(79.1% vs. 90.1%), 但受精率(76.2% vs. 72.8%)、临床妊娠率(26.5% vs. 30%)和活生育率(25% vs. 25.1%)相似。对于控制卵巢过度刺激失败、超过40岁或已经接受过有性腺毒性治疗方案的患者可以考虑其他妊娠方案^[74,75]。

卵母细胞冷冻保存则与胚胎冷冻技术一样, 均为一线生育力保护方案, 主要用于尚无配偶的未婚女性的生育力保存。

4.2 未成熟卵母细胞体外成熟技术

对于无法进行控制性排卵的女性, 可考虑直接从卵巢内获得未成熟卵母细胞, 并在体外培养为成熟卵母细胞。获取未成熟卵母细胞的方式有: 不经促排卵治疗, 直接穿刺获得卵巢窦卵泡; 经轻度短暂卵巢刺激, 采用或不采用人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)“扳机”, 直接穿刺取卵, 并将获取的不成熟卵母细胞在体外培养成熟; 利用手术等方式结合卵巢组织冻存技术获取未成熟卵母细胞。随着未成熟卵母细胞体外培养体系的发展, 未成熟卵母细胞成熟技术可能成为女性生育力体外储备的常用方法之一^[76]。

研究显示, 在肿瘤充分治疗评估后, 使用辅助生殖技术促进早期宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌患者妊娠是安全可行的。辅助生殖过程中促排卵处理似乎与肿瘤复发风险增加无关, 且妊娠本身也不导致更差的肿瘤学结果^[77]。

4.3 OTC及移植技术

卵巢组织冻存现在已成为控制性过度刺激失败或有禁忌患者的备选方案^[78]。医生可以在月经周期的任何时候通过腹腔镜或开腹手术获取卵巢组织, 将卵巢组织冷冻保存, 待肿瘤治疗完成后进行自体移植^[79]。OTC和移植技术为恶性肿瘤患者生育力保护合法有效的技术手段。卵巢组织移植可在卵巢原位, 也可在其他部位, 常用的位置有输卵管伞端腹膜或卵巢原始位置, 也有异位移植到皮下者, 其目的主要在于恢复女性生殖内分泌及月经周期^[80]。

移植的卵巢功能通常在移植后2~8个月内恢复^[81]。一项Meta分析报告称, 使用OTC后, 患者累计活产率为37.7%。考虑患者卵巢基础储备和移植后卵泡存活率, 进行卵巢组织冻存的患者年龄通常应在40岁以下^[82]。卵巢组织冻存后再移植的一个潜在风险在于再次引入隐匿的病变卵巢组织。因此可在重新植入卵巢组织前对冷冻保存的卵巢组织进行组织学检查而减少该风险。人工卵巢技术可最大程度减少此类风险, 但相关技术仍在研发中^[82]。

4.4 生育力保护药物治疗及妊娠时机

目前人们常在化疗中使用促性腺激素释放激素(gonadotropin hormone-releasing hormone, GnRH)类似物抑制保护卵巢功能, 但此方式仍然存在争议。在乳腺癌化疗期间使用GnRH类似物保护患者卵巢功能的研究数据表明, 该治疗可能会减少40岁以下女性由于化疗引起的原发性卵巢功能不全。然而, 一项随机研究采用AMH和促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)作为卵巢储备功能评价指标, 发现GnRH类似物并没有起到保护卵巢储备功能的作用^[83]。目前尚缺乏接受GnRH类似物治疗的肿瘤患者其月经恢复情况、排卵情况、妊娠结局的大规模研究。除了全面的肿瘤学评估和生育功能检查外, 还应充分考虑患者个人的整体健康状况、妊娠风险、疾病对未来子女健康的影响等, 并在治疗过程中评估各类治疗对生育力、ART等的影响, 然后再决定是否开始自然妊娠或通过ART促进妊娠。对于某些高危患者, 应进行产科胎儿医学评估, 以评估妊娠的风险^[84]。

治疗恶性肿瘤后何时开始妊娠因人而异, 主要取决于恶性肿瘤的类型和采用的具体治疗方案。接受孕

激素治疗的子宫内膜癌患者在两次连续阴性子宫内膜活检后应立即积极尝试受孕, 而宫颈癌根治性子宫切除术的患者则应在术后6~12个月之后开始备孕. 化疗后的患者由于化疗药物的生殖细胞毒性, 为避免新生儿致畸风险, 且恶性肿瘤常在2年内复发, 可建议患者治疗后12~24个月开始备孕. 因此, 在开始生育力保护治疗前, 应充分就妊娠时机、避孕要求、化疗和放射治疗的致畸作用等与患者充分沟通^[16].

5 生育力保护相关伦理问题

妇科恶性肿瘤生育力保护技术的开展过程因涉及机构资质、患者婚育、再生育时限等问题, 存在一系列伦理问题及争议, 其核心在于遵循知情同意、有利、最优化和保护子代的原则, 生育力保护技术只有遵循伦理准则, 才能有效保障患者权益及医疗安全^[85].

5.1 开展恶性肿瘤生育力保护机构伦理要求

肿瘤患者多在肿瘤专科医院及综合医院完成初次的评估与治疗, 肿瘤治疗完成之后, 绝大多数患者仍需借助ART助孕来实现妊娠, 但目前肿瘤专科医院多无ART的资质, 其能否独立开展女性生育力保护治疗仍有争议. 因此, 专科医院开展相关治疗时, 可考虑采用通过多学科会诊的方式, 做到医院之间与学科之间的相互配合, 实现肿瘤治疗与生育力保护高效结合, 达到最优化、有利、双重效应和社会公益等伦理原则. 对于开展女性生育力保护技术的医疗机构, 医学伦理委员会或生殖医学伦理委员会应严格审查, 并对实施过程和结果进行伦理监督与管理, 以保障患者的权益和相关技术的合理应用^[86].

5.2 生育力保护的伦理问题

目前, 我国允许对已经确诊为肿瘤的患者(拟接受放、化疗或外科手术可能影响卵巢储备功能时)进行卵子或卵巢组织冷冻. 对于此类患者, 在其手术、化疗或放疗前, 应进行充分评估并给予知情告知, 告知的内容包括: 冻存生育细胞的数目、保存期限时间及费用; 冻存后再次妊娠的成功率、胚胎成活率; 促生育治疗对当前肿瘤治疗、生殖内分泌及其他器官系统的影响; 促生育治疗失败可能及后续处理方案; 由于胚胎冷冻涉及患者婚姻情况, 因此当婚姻发生变动时可能造

成影响等, 而部分肿瘤患者因保护性医疗未被告知患有肿瘤, 若行生殖细胞冷冻保存生育力, 如何落实知情同意和保密原则存在矛盾, 由于此两项伦理原则相冲突, 无法同时兼顾, 应首选重要的原则——知情同意原则加以落实, 否则无法实施生殖细胞冷冻.

虽然子宫切除之后进行卵巢组织移植, 可有效改善患者生殖内分泌及预后, 符合有利原则, 但由于此类患者仅能通过代孕的方式实现生育, 而目前我国明文禁止代孕, 目前对需行子宫切除的患者能否进行卵子或卵巢组织冷冻, 在我国仍存在争议, 应在治疗开始前充分做好知情告知. 而对因患肿瘤需行生殖细胞冷冻的未成年人, 应对其监护人进行知情告知并签署知情同意书.

对于已完成肿瘤治疗, 进入生育力实现阶段的患者, 涉及的伦理问题主要与生育力保护方式、是否已婚、生殖细胞/卵子支配权及用途、实现妊娠的方式等有关, 且生育力实现存在年龄限制, 总体上应始终遵循知情同意、有利、最优化和保护子代的原则^[87].

6 总结与展望

为妇科恶性肿瘤患者提供生育力保护具有实际的意义. 应根据患者自身情况、妊娠需求, 采用个性化方案及多学科会诊方式为患者提供全面服务. 恶性肿瘤患者的生育力保护要求充分的风险评估、详细咨询、知情同意、多科合作和多种方案的综合运用. 治疗过程中方要始终坚持保护生命为第一原则, 要求生育力保护治疗不能产生额外风险且不应妨碍肿瘤治疗, 更不应在预后极坏的患者中开展生育力保护治疗. 除了辅助生殖技术外, 一些有望改变人类生殖医学临床实践的新技术正在研发, 如干细胞技术、多能干细胞体外卵子诱导分化、抗细胞凋亡/细胞保护剂研发、体外原始卵泡培养和3D卵巢培养“人工卵巢”技术. 这些技术的进展和应用, 将在不久的将来影响肿瘤患者的生殖预后, 为此类患者生育力保护提供更多的选择和可能.

在未来恶性肿瘤生育力保护的研究中, 应加强个体化治疗策略的探索, 考虑基因组学、肿瘤分子特征和患者生殖健康状况等因素, 以制定更精确的个体化治疗计划, 在保证肿瘤学安全性的同时最大限度地保留生育能力; 研发新型辅助生殖技术, 如人工子宫、

卵巢组织移植、再生技术等。这些创新技术可能为患者提供更多的生育选择。对于完成生育的患者, 应开展生育后随访与管理: 在怀孕和分娩后持续监测患者的肿瘤状况, 研究如何更好地协调生育健康和肿瘤健康管理, 以确保患者在生育后能够获得适当的护理和支持。同时开展心理社会支持性服务及长期生活质

量的研究, 探讨如何在治疗中为患者提供更全面的心理健康支持, 从而减轻治疗过程中可能出现的焦虑和心理压力。从更广泛的角度来评估恶性肿瘤生育力保护对患者长期生活质量的影响, 比如关注患者的身体功能、心理健康、社交支持等方面, 以全面了解治疗对患者整体健康的影响。

参考文献

- 1 Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73: 17–48
- 2 Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril*, 2018, 110: 380–386
- 3 Bhasin S, Kerr C, Oktay K, et al. The implications of reproductive aging for the health, vitality, and economic welfare of human societies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104: 3821–3825
- 4 Bedoschi G, Navarro P A, Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncol*, 2016, 12: 2333–2344
- 5 Mazon R, Maroun P, Cao K, et al. Impact of radiotherapy on female fertility. *Bull Cancer*, 2015, 102: 470–476
- 6 De Felice F, Marchetti C, Di Pinto A, et al. Fertility preservation in gynaecologic cancers. *Ecancermedicalscience*, 2018, 12: 798
- 7 Feichtinger M, Rodriguez-Wallberg K A. Fertility preservation in women with cervical, endometrial or ovarian cancers. *Gynaecol Oncol Res Pract*, 2016, 3: 8
- 8 Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskeva M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2016, 354: i3633
- 9 Rafaeli-Yehudai T, Kessous R, Aricha-Tamir B, et al. The effect of cervical cerclage on pregnancy outcomes in women following conization. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27: 1594–1597
- 10 Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, et al. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril*, 2016, 106: 1195–1211.e5
- 11 Immediata V, Ronchetti C, Spadaro D, et al. Oxidative stress and human ovarian response—from somatic ovarian cells to oocytes damage: a clinical comprehensive narrative review. *Antioxidants*, 2022, 11: 1335
- 12 Wu C, Wu T, Chen D, et al. The effects and mechanism of taxanes on chemotherapy-associated ovarian damage: a review of current evidence. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1025018
- 13 Soleimani R, Heytens E, Darzynkiewicz Z, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced human ovarian aging: double strand DNA breaks and microvascular compromise. *Aging*, 2011, 3: 782–793
- 14 Taylan E, Oktay K H. Current state and controversies in fertility preservation in women with breast cancer. *World J Clin Oncol*, 2017, 8: 241–248
- 15 Lambertini M, Peccatori F A, Demeestere I, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2020, 31: 1664–1678
- 16 Hartnett K P, Mertens A C, Kramer M R, et al. Pregnancy after cancer: does timing of conception affect infant health? *Cancer*, 2018, 124: 4401–4407
- 17 Straub J M, New J, Hamilton C D, et al. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141: 1985–1994
- 18 Kelsey T W, Hua C H, Wyatt A, et al. A predictive model of the effect of therapeutic radiation on the human ovary. *PLoS ONE*, 2022, 17: e0277052
- 19 van de Loo L E X M, van den Berg M H, Overbeek A, et al. Uterine function, pregnancy complications, and pregnancy outcomes among female childhood cancer survivors. *Fertil Steril*, 2019, 111: 372–380
- 20 Borgmann-Staudt A, Michael S, Sommerhaeuser G, et al. The use of assisted reproductive technology by european childhood cancer survivors. *Curr Oncol*, 2022, 29: 5748–5762

- 21 Brearley S G, Stamatakis Z, Addington-Hall J, et al. The physical and practical problems experienced by cancer survivors: a rapid review and synthesis of the literature. *Eur J Oncol Nurs*, 2011, 15: 204–212
- 22 Carter J, Stabile C, Gunn A, et al. The physical consequences of gynecologic cancer surgery and their impact on sexual, emotional, and quality of life issues. *J Sex Med*, 2013, 10: 21–34
- 23 Huffman L B, Hartenbach E M, Carter J, et al. Maintaining sexual health throughout gynecologic cancer survivorship: a comprehensive review and clinical guide. *Gynecol Oncol*, 2016, 140: 359–368
- 24 Laganà A S, La Rosa V L, Rapisarda A M C, et al. Psychological impact of fertility preservation techniques in women with gynaecological cancer. *Ecancermedicalscience*, 2017, 11: ed62
- 25 Rozen G, Rogers P, Chander S, et al. Clinical summary guide: reproduction in women with previous abdominopelvic radiotherapy or total body irradiation. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020(4): hoaa045
- 26 Vitale S G, La Rosa V L, Rapisarda A M C, et al. Psychology of infertility and assisted reproductive treatment: the Italian situation. *J Psychosom Obstet Gynecol*, 2017, 38: 1–3
- 27 Deshpande N A, Braun I M, Meyer F L. Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: a systematic review. *Cancer*, 2015, 121: 3938–3947
- 28 Guo M, Xu J, Du J. Trends in cervical cancer mortality in China from 1989 to 2018: an age-period-cohort study and Joinpoint analysis. *BMC Public Health*, 2021, 21: 1329
- 29 Wang L. Accelerating cervical cancer prevention and control in China to achieve cervical cancer elimination strategy objectives. *China CDC Weekly*, 2022, 4: 1067–1069
- 30 Koh W J, Abu-Rustum N R, Bean S, et al. Cervical cancer, version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17: 64–84
- 31 Selter J, Huang Y, Grossman Becht L C, et al. Use of fertility preservation services in female reproductive-aged cancer patients. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221: 328.e1–328.e16
- 32 Machida H, Iwata T, Okugawa K, et al. Fertility-sparing trachelectomy for early-stage cervical cancer: a proposal of an ideal candidate. *Gynecol Oncol*, 2020, 156: 341–348
- 33 Prodromidou A, Iavazzo C, Fotiou A, et al. Short- and long term outcomes after abdominal radical trachelectomy versus radical hysterectomy for early stage cervical cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300: 25–31
- 34 Lee S, Kim S K, Hwang K J, et al. Fertility preservation for patients with gynecologic malignancies: the Korean Society for Fertility Preservation Clinical Guidelines. *Clin Exp Reprod Med*, 2017, 44: 175–180
- 35 Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, et al. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*, 2016, 17: e240–e253
- 36 Plante M, Gregoire J, Renaud M C, et al. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol*, 2011, 121: 290–297
- 37 Shah J S, Jooya N D, Woodard T L, et al. Reproductive counseling and pregnancy outcomes after radical trachelectomy for early stage cervical cancer. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30: e45
- 38 Laios A, Otify M, Papadopoulou A, et al. Outcomes of ovarian transposition in cervical cancer; an updated meta-analysis. *BMC Womens Health*, 2022, 22: 305
- 39 Liu X L, Yang X R, Yang B, et al. A review of the evolution of radiotherapy for cervical cancer in honor of the centennial of Peking Union Medical College Hospital. *Sci Sin Vitae*, 2021, 51: 1118–1129 [刘晓亮, 侯晓荣, 杨波, 等. 从百年协和的历史沿革看宫颈癌放疗技术的发展. *中国科学: 生命科学*, 2021, 51: 1118–1129]
- 40 Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, et al. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: clinical recommendations for fertility-sparing management in young endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25: 1258–1265
- 41 Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chin Med J*, 2022, 135: 584–590
- 42 Greenwald Z R, Huang L N, Wissing M D, et al. Does hormonal therapy for fertility preservation affect the survival of young women with early-stage endometrial cancer? *Cancer*, 2017, 123: 1545–1554
- 43 Gunderson C C, Fader A N, Carson K A, et al. Oncologic and Reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial

- hyperplasia and grade 1 Adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 2012, 125: 477–482
- 44 China Research Hospital Association Obstetrics And Gynecology Professional Committee. Consensus of fertility-preserving treatment for early-stage endometrial cancer (2022 edition) (in Chinese). *Chin J Clin Obstet Gynecol*, 2023, 24: 215–219 [中国研究型医院学会妇产科专业委员会. 早期子宫内膜癌保留生育功能治疗专家共识(2022年版). 中国妇产科临床杂志, 2023, 24: 215–219]
- 45 Contreras N A, Sabadell J, Verdaguer P, et al. Fertility-sparing approaches in atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients: current evidence and future directions. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 2531
- 46 Rosenblatt P, Barcia S, DiSciullo A, et al. Improved adequacy of endometrial tissue sampled from postmenopausal women using the MyoSure Lite hysteroscopic tissue removal system versus conventional curettage. *Int J Womens Health*, 2017, 9: 789–794
- 47 Jia P, Zhang Y. Ovarian preservation improves overall survival in young patients with early-stage endometrial cancer. *Oncotarget*, 2017, 8: 59940–59949
- 48 Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 7–30
- 49 Redman C, Duffy S, Bromham N, et al. Recognition and initial management of ovarian cancer: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2011, 342: d2073
- 50 Ghezzi F, Cromi A, Fanfani F, et al. Laparoscopic fertility-sparing surgery for early ovarian epithelial cancer: a multi-institutional experience. *Gynecol Oncol*, 2016, 141: 461–465
- 51 Bentivegna E, Fruscio R, Roussin S, et al. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: review of the results of an international multicenter study comprising 545 patients. *Fertil Steril*, 2015, 104: 1319–1324
- 52 Helpman L, Beiner M E, Aviel-Ronen S, et al. Safety of ovarian conservation and fertility preservation in advanced borderline ovarian tumors. *Fertil Steril*, 2015, 104: 138–144
- 53 Di Tucci C, Galati G, Mattei G, et al. Fertility after cancer: risks and successes. *Cancers*, 2022, 14: 2500
- 54 Gică N, Peltecu G, Chirculescu R, et al. Ovarian germ cell tumors: pictorial essay. *Diagnostics*, 2022, 12: 2050
- 55 Pallavi V R, Kansal Y, Rathod P S, et al. Impact of optimal therapy and prognostic factors in malignant germ cell tumors of ovary: 20 years' institutional experience. *Ind J Surg Oncol*, 2022, 13: 633–640
- 56 Weinberg L E, Lurain J R, Singh D K, et al. Survival and reproductive outcomes in women treated for malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol*, 2011, 121: 285–289
- 57 C E D K, C. T T, J. c. E M, et al. The impact of BRCA1- and BRCA2 mutations on ovarian reserve status. *Reprod Sci*, 2023, 30: 270–282
- 58 Tehrani F R, Firouzi F, Behboudi-Gandevani S. Investigating the clinical utility of the anti-mullerian hormone testing for the prediction of age at menopause and assessment of functional ovarian reserve: a practical approach and recent updates. *Aging Dis*, 2022, 13: 458–467
- 59 Fine E, Knoll M A, Maslow B L. Fertility considerations for reproductive-aged carriers of deleterious *BRCA* mutations: a call for early intervention. *JCO Oncol Pract*, 2022, 18: 165–168
- 60 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic V.1.2023. 2022
- 61 The Breast Cancer Professional Committee of the Chinese Anti-Cancer Association. Expert consensus on *BRCA1/2* gene testing and clinical applications in chinese breast cancer patients (2018 edition) (in Chinese). *China Cancer J*, 2018, 28: 787–800 [中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国乳腺癌患者*BRCA1/2*基因检测与临床应用专家共识(2018年版). 中国癌症杂志, 2018, 28: 787–800]
- 62 Roy R, Chun J, Powell S N. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer*, 2011, 12: 68–78
- 63 Titus S, Li F, Stobezki R, et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med*, 2013, 5: 172ra121
- 64 Soper J T. Gestational trophoblastic disease: current evaluation and management. *Obstet Gynecol*, 2021, 137: 355–370
- 65 Ngan H Y S, Seckl M J, Berkowitz R S, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*, 2021, 155: 86–93
- 66 Zhao J, Xiang Y. Research progress of fertility protection in gestational trophoblastic tumors (in Chinese). *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2022, 38: 1079–1083 [赵俊, 向阳. 妊娠滋养细胞肿瘤生育力保护研究现状. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38: 1079–1083]
- 67 Silva A L M, Monteiro K N, Sun S Y, et al. Gestational trophoblastic neoplasia: novelties and challenges. *Placenta*, 2021, 116: 38–42
- 68 Clark J J, Slater S, Seckl M J. Treatment of gestational trophoblastic disease in the 2020s. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2021, 33: 7–12
- 69 Shaaban A M, Rezvani M, Haroun R R, et al. Gestational trophoblastic disease: clinical and imaging features. *Radiographics*, 2017, 37: 681–700

- 70 Lukinovic N, Malovrh E P, Takac I, et al. Advances in diagnostics and management of gestational trophoblastic disease. *Radiol Oncol*, 2022, 56: 430–439
- 71 Park J Y, Kim D Y, Suh D S, et al. Outcomes of pediatric and adolescent girls with malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol*, 2015, 137: 418–422
- 72 Margiouda-Siarkou C, Petousis S, Almpieris A, et al. Sarcoma botryoides: optimal therapeutic management and prognosis of an unfavorable malignant neoplasm of female children. *Diagnostics*, 2023, 13: 924
- 73 Cakmak H, Rosen M P. Random-start ovarian stimulation in patients with cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2015, 27: 215–221
- 74 Wang A, Letourneau J M, Juarez-Hernandez F, et al. Hormone concentrations of dominant follicles in the TALEs randomized controlled trial comparing letrozole with tamoxifen. *J Assist Reprod Genet*, 2022, 39: 2617–2624
- 75 Ho J R, Woo I, Louie K, et al. A comparison of live birth rates and perinatal outcomes between cryopreserved oocytes and cryopreserved embryos. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 34: 1359–1366
- 76 Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2019, 112: 1022–1033
- 77 Zapardiel I, Cruz M, Diestro M D, et al. Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers. *Hum Reprod Update*, 2016, 22: 281–305
- 78 Hoekman E J, Louwe L A, Rooijers M, et al. Ovarian tissue cryopreservation: low usage rates and high live-birth rate after transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020, 99: 213–221
- 79 Marin L, Bedoschi G, Kawahara T, et al. History, evolution and current state of ovarian tissue auto-transplantation with cryopreserved tissue: a successful translational research journey from 1999 to 2020. *Reprod Sci*, 2020, 27: 955–962
- 80 Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, et al. Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod*, 2016, 31: 2031–2041
- 81 Sheshpari S, Shahnazi M, Mobarak H, et al. Ovarian function and reproductive outcome after ovarian tissue transplantation: a systematic review. *J Transl Med*, 2019, 17: 396
- 82 Pacheco F, Oktay K. Current success and efficiency of autologous ovarian transplantation: a meta-analysis. *Reprod Sci*, 2017, 24: 1111–1120
- 83 Moore H C F, Unger J M, Phillips K A, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*, 2015, 372: 923–932
- 84 Demeestere I, Brice P, Peccatori F A, 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 Clin Oncol*, 2016, 34: 2568–2574
- 85 Shi X, Quan S. Ethical issues and countermeasures related to female fertility preservation (in Chinese). *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2022, 38: 618–621 [史潇, 全松. 女性生育力保存相关伦理问题及对策. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38: 618–621]
- 86 Carvalho B R, Kliemchen J, Woodruff T K. Ethical, moral and other aspects related to fertility preservation in cancer patients. *JBRA Assist Reprod*, 2017, 21: 45–48
- 87 Woodruff T K, Zoloth L, Campo-Engelstein L, et al. Oncofertility: ethical, legal, social, and medical perspectives. Preface. *Cancer Treat Res*, 2010, 156: v–vii

Research progress on fertility protection in patients with gynecological malignancies

WAN Jiao, HUANG YouYou, YANG Jing, HUANG Kui, CHEN Yan, LIU Shuang, LIU Qiao, OUYANG PeiLin, TANG Yi, ZHANG Pu, ZHAO Jing, CHEN TianMin, MENG ShengJun, JIANG Dan, GONG YingPing, TIAN Qi & SHU ChuQiang

Department of Gynecologic Oncology and Cervical Lesion, The Affiliated Maternal and Child Health Care Hospital (Hunan Provincial Maternal and Child Care Hospital), Hengyang Medical School, University of South China, Changsha 410008, China

As the age at which females consider childbearing is increasingly delayed, there is a growing demand for fertility preservation among patients with gynecological malignancies. Assessing individual patient conditions and formulating fertility preservation strategies has become a crucial aspect of modern gynecologic oncology. This review comprehensively explores the implications of gynecological cancer surgery, chemotherapy, and radiotherapy on fertility. It also delves into emerging developments and progressive concepts in fertility preservation tailored to various gynecological cancers (such as cervical cancer, endometrial cancer, and ovarian cancer) and diverse populations (including adults, children, and special cases). Additionally, the article highlights innovative technological approaches aimed at safeguarding female fertility while addressing the associated ethical considerations.

gynecologic cancer, fertility preserving, assisted reproductive technology

doi: [10.1360/SSV-2023-0089](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0089)