

## 综述 · Review

## 保留青少年恶性肿瘤患者的生育能力

计 垣

重庆市人口和计划生育科学技术研究院, 重庆 400020

[摘要] 随着恶性肿瘤诊疗技术的不断进步, 青少年恶性肿瘤幸存者的人数也日益增加。目前已证实, 烷化剂类药物和盆腔放疗可影响青春期正常发育, 并可能损害患者的生育能力。为保留青少年恶性肿瘤患者的生育能力, 在治疗前可考虑采用卵母细胞冷冻保存、精子冷冻保存、卵巢组织冷冻保存和睾丸组织冷冻保存等方法。

[关键词] 肿瘤; 青少年; 不育; 保留生育功能

[中图分类号] R730.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1000-7431 (2013) 10-0935-04

## Fertility preservation for adolescent survivors with malignant tumor

Ji Yuan

Chongqing Institute for Population and Family Planning, Chongqing 400020, China

[ABSTRACT] The number of adolescent survivors with malignant tumor is growing rapidly as the progression in diagnosis and treatment. However, many anti-tumor therapeutic methods, especially chemotherapy with alkylating agents and pelvic radiation therapy have been demonstrated to injure normal pubertal development and may lead to permanent infertility, significantly impacting quality of life. Thus, fertility preservation, such as oocyte cryopreservation, sperm cryopreservation, ovarian tissue cryopreservation and testicular tissue cryopreservation, prior to cancer therapy, must be considered to meet the future reproductive demands of adolescent survivors with malignant tumor.

[KEY WORDS] Neoplasms; Adolescent; Infertility; Fertility preservation

[TUMOR, 2013, 33 (10): 935-938]

当前, 应用手术、放疗、化疗或综合治疗措施, 已可使 30% 以上的恶性肿瘤获得根治, 特别是早期发现和早期诊断的患者<sup>[1]</sup>。许多青少年的恶性肿瘤获得了治愈, 越来越多的幸存者进入生育年龄, 为提高这些幸存者长期的生活质量, 维护其生育能力十分重要<sup>[2]</sup>。在治疗恶性肿瘤过程中, 应尽量避免因治疗而使患者丧失生育能力, 力争做到既治愈患者, 又尽可能保留患者的生育能力, 维护其生育的人身权利<sup>[3]</sup>。本文对近年来有关治疗青少年恶性肿瘤患者的同时设法保留其生育能力的文献进行综述, 以期对相关临床医师提供指引。

## 1 青少年恶性肿瘤流行病学

据国际抗癌联盟统计, 全球青少年恶性肿瘤发生率约为 1/10 000, 每年有超过 16 万名青少年被诊断为恶性肿瘤<sup>[4]</sup>。15 岁以下青少年恶性肿瘤总体发生率为每年 10 ~ 13/10 万<sup>[5]</sup>。中国大连市区 1991—2010 年学龄期青少

年中男性恶性肿瘤发病率为 11.79/10 万, 女性恶性肿瘤发病率为 11.99/10 万。男性青少年恶性肿瘤发病率最高的前 5 位分别是白血病、脑肿瘤、淋巴瘤、骨瘤和鼻咽癌; 女性青少年恶性肿瘤发病率最高的前 5 位分别是白血病、脑肿瘤、甲状腺癌、淋巴瘤和卵巢癌<sup>[6]</sup>。卵巢癌占女性青少年恶性肿瘤的 1%。睾丸癌占男性青少年恶性实体瘤的 2%, 其中隐睾是睾丸癌的高危因素<sup>[7]</sup>; 1.7% 的隐睾患者可发生原位睾丸癌<sup>[8]</sup>。

近年来, 青少年恶性肿瘤患者的存活率不断升高, 目前存活率已近 80%<sup>[2]</sup>。据估计, 2010 年每 1 250 名 20 ~ 29 岁的成年人中, 就有 1 名是恶性肿瘤幸存者<sup>[9]</sup>。

## 2 青少年恶性肿瘤的治疗

随着恶性肿瘤诊断和治疗技术的进步, 青少年恶性肿瘤患者的生存率日益提高, 恶性肿瘤已成为一种可治愈的疾病。目前, 已有约 2/3 的青少年恶性肿瘤患者经治疗后能够获得长期生存<sup>[10]</sup>。这些青少年恶性肿瘤幸存者步入成年后, 必然会遭遇结婚和生育问题, 其中 77% 的恶性肿瘤幸存者希望能保留他们的生育能力<sup>[11]</sup>。

Correspondence to: Ji Yuan (计垣)

E-mail: jiyuan62@sina.com

Received 2013-04-25 Accepted 2013-07-31

事实上, 约 30% 的青少年在接受恶性肿瘤治疗后, 其生育能力受到了直接的影响。待他们成年后, 医源性不孕不育发病率增加<sup>[12]</sup>。恶性肿瘤治疗引起不孕不育的危险因素有很多, 例如手术、化疗和放疗等, 均可能扰乱正常的生育能力。

**2.1 手术** 手术是非血液和淋巴系统恶性肿瘤的主要治疗手段之一。包括卵巢癌在内的一部分实体肿瘤, 首先考虑的治疗方法就是手术切除。然而, 手术是导致不孕不育的一个潜在性的医源性危险因素, 特别是盆腔手术, 如前列腺切除术、膀胱切除术、卵巢切除术、输卵管切除术、子宫全切和子宫颈切除术<sup>[13]</sup>以及腹膜后淋巴清扫术等, 都可能损伤交感神经和副交感神经, 或直接切除或损伤骨盆神经。手术也可能间接地影响男性生殖器的勃起和射精能力。卵巢和睾丸的切除, 会造成无卵细胞和无精子症, 导致生育能力的永久丧失。

**2.2 放疗** 多种青少年恶性肿瘤对放疗敏感, 如成神经细胞瘤、肾母细胞瘤、部分脑肿瘤、软组织肉瘤和淋巴系统恶性肿瘤等。此外, 某些恶性肿瘤患者在接受手术治疗后, 必须进一步接受放疗, 而放疗可明显损害患者的生育能力。

**2.2.1 放疗对女性恶性肿瘤患者生育能力的影响** 盆腔放疗可促进卵泡闭锁和破坏, 继而引起卵巢衰竭, 而过量的辐射剂量存在可致永久性卵巢衰竭的高风险。有研究报道, 15 岁女性患者接受 16 Gy 盆腔放疗或 30 岁接受 12 Gy 盆腔放疗, 均可引起卵巢衰竭<sup>[7]</sup>。放疗也可能损伤子宫, 这是因为放疗可使子宫组织形成疤痕, 减少子宫血流量, 从而使子宫体积缩小、子宫弹性下降, 可导致早产并干扰胚胎和胎盘植入<sup>[14]</sup>。即便放疗剂量低于 4 Gy 时, 也可降低女性的生育能力; 2 Gy 剂量就可摧毁 50% 未成熟的卵母细胞<sup>[15]</sup>。妊娠期盆腔放疗也可引起死胎或新生儿死亡, 还可能造成产后出血<sup>[16]</sup>。

此外, 人体下丘脑-垂体系因放疗可导致脑垂体的破坏和纤维化, 从而使下丘脑-垂体系功能发生严重障碍, 引起女性患者闭经, 泌乳素分泌水平升高, 从而降低促性腺激素水平。即便是很低的放疗剂量 (如 2.2 ~ 2.7 Gy) 照射垂体, 也可能损害生育能力<sup>[14]</sup>。

**2.2.2 放疗对男性恶性肿瘤患者生育能力的影响** 男性睾丸组织对辐射非常敏感, 甚至低于 0.1 Gy 的剂量也会引起短期少精子症<sup>[17]</sup>。尽管睾丸组织很少遭受直接的辐射, 但是即便是 0.65 Gy 的辐射剂量也可导致无精子症; 1.2 Gy 剂量的辐射就可导致永久性无精子症<sup>[12]</sup>。有研究指出, 男性睾丸组织分别接受 < 1 Gy、2 ~ 3 Gy 和 4 ~ 6 Gy 剂量辐射后 9 ~ 18 个月、30 个月和 5 年时, 仍然无精子; 分别接受 0.2 Gy、1 Gy 和 10 Gy 剂量辐射后 6 个月、9 个月和 4 年时, 也无精子<sup>[12]</sup>。

放疗对青春期前男孩睾丸组织的影响包括: (1) 低剂量放疗后, 可对 A 型暗型精原细胞造成轻度影响; (2) 高剂量放疗后, 可导致 A 型 (包括暗型和亮型) 精原细胞全

部死亡, 对支持细胞也有部分致死作用。放疗对青春后期男性青年睾丸组织的影响包括: (1) 低剂量放疗对 A 型暗型精原细胞损伤较小, 可杀死 A 型亮型精原细胞、B 型精原细胞以及初级和次级精母细胞, 导致精子数量减少; (2) 高剂量放疗对 A 型 (包括暗型和亮型) 精原细胞、B 型精原细胞以及初级和次级精母细胞均有致死作用, 可致无精子生成, 即导致无精子症<sup>[18]</sup>。

**2.3 化疗** 某些青少年恶性肿瘤, 诸如白血病和淋巴瘤等需要接受化疗, 而化疗的不良反应之一就是导致不育和致畸<sup>[19]</sup>。

**2.3.1 化疗对女性恶性肿瘤患者生育能力的影响** 化疗药物, 特别是烷化剂类药物, 可明显损伤卵巢组织, 其严重程度主要取决于 3 个因素, 即药物种类、药物剂量和患者年龄<sup>[13]</sup>。化疗可导致卵巢中的卵母细胞数量减少, 卵巢间质发生纤维化, 直至卵巢功能衰竭, 最终摧毁生育能力。

**2.3.2 化疗对男性恶性肿瘤患者生育能力的影响** 化疗药物可对男性睾丸组织造成损害, 并与化疗药物的种类和剂量相关。与睾丸组织损伤密切相关的化疗药物包括烷化剂 (环磷酰胺、苯丁酸氮芥、盐酸甲基苄胍和白消安等) 和铂类 (顺铂和卡铂)。此外, 抗代谢药、长春花碱类和拓扑异构酶抑制剂类也被证实与睾丸组织损伤有关<sup>[12]</sup>。

化疗对精子的影响可能是长期性的。在使用氮芥、长春新碱、盐酸甲基苄胍和泼尼松等治疗霍奇金病时, 可导致无精子症, 明显降低睾酮水平<sup>[20]</sup>。使用铂类药物治疗睾丸癌, 可导致部分患者出现少精子症或无精子症<sup>[12]</sup>。

**2.4 造血干细胞移植** 许多青少年白血病患者经过治疗后病情好转, 但仍有部分患者需要接受造血干细胞移植 (包括骨髓移植、外周血干细胞移植和脐血移植)。然而, 造血干细胞移植存在很高的生殖风险, 这是因为在进行造血干细胞移植前必须采用大剂量化疗或全身放疗, 可导致女性患者的青春期被延迟, 男性患者也可发生不完整的青春期或青春期迟滞, 导致 85% 的男孩在青春后期出现无精子症<sup>[14]</sup>。

### 3 保留生育能力的方法

鉴于许多恶性肿瘤治疗手段会给青少年患者带来不育风险, 因此临床医师在治疗青少年患者前, 应与患者及其家属讨论可能导致的生育风险, 以及保留生育能力的方法。

**3.1 胚胎冷冻保存** 胚胎冷冻保存是目前保留女性生育能力最好的方法, 最适用于已婚女性<sup>[14]</sup>, 但不适用于青春前期 (12 岁) 的女性患者。尽管中国已将试管婴儿作为辅助生殖的手段, 但在恶性肿瘤幸存者中, 未见试管婴儿的成功报道。

**3.2 卵母细胞冷冻保存** 目前, 卵母细胞冷冻保存是青春期女性保留生育能力的首选方法。此方法是从青春期 (13 岁) 女性恶性肿瘤患者卵巢组织中取出卵母细胞进行冷冻保存, 其优点是提供女性生育自主权, 已婚或未婚女性

均可采用这种方法。该方法特别适用于血液系统恶性肿瘤(白血病和淋巴瘤)和卵巢癌等女性患者。1998年开始采用卵母细胞冷冻保存技术。2011年, Noyes等<sup>[21]</sup>报道, 采用卵母细胞冷冻保存技术培育试管婴儿, 已出生1 000例新生儿, 而先天性异常率并无明显增加。

在美国, 超过50%的生育诊所可提供卵母细胞冷冻保存<sup>[14]</sup>。近年来, 对卵母细胞冷冻保存采用了缓慢冷冻的方法和透明化冷冻方法<sup>[21, 22]</sup>。

**3.3 卵巢组织冷冻保存** 此方法主要适用于青春期前(12岁)的女性恶性肿瘤患者, 因为此时卵巢组织内尚无成熟卵泡, 不能进行卵母细胞冷冻保存<sup>[23]</sup>。鉴于胚胎冷冻或卵母细胞冷冻这2种方法都需要2~5周的操作时间, 而许多患者急于接受恶性肿瘤的治疗, 因此不愿接受胚胎冷冻和卵母细胞冷冻。所以, 卵巢组织冷冻保存技术即显示出巨大的潜力。临床医师可通过腹腔镜或实施剖腹手术取出部分卵巢皮质组织或整个卵巢进行冷冻, 可按急症进行, 操作费时也较短, 既不会延误治疗时间, 也无明显并发症<sup>[24]</sup>。当恶性肿瘤患者需要生育子代的时候, 即可解冻卵巢组织进行体外培养, 产生新的卵细胞, 并进行体外人工授精后再移植入子宫, 其操作过程与普通试管婴儿相似。有研究报道了对58例16岁以内女性恶性肿瘤患者实施卵巢组织冷冻保存的经验<sup>[24]</sup>。

**3.4 精子冷冻保存** 精子冷冻保存是青春期后男性患者最可靠和最经常采用的保留生育能力的方法<sup>[18]</sup>。一般正常男性在12或13岁时, 睾丸内即可产生精子。在男性青春期恶性肿瘤患者接受治疗以前, 可提取精液或精子进行冷冻保存。在患者想要生育时, 即可采用人工授精或体外受精方法(如卵泡浆内单精子注射法等)形成胚胎。值得注意的是, 冷冻也可导致精液质量下降, 31%的精子运动能力下降, 37%的精子形态发生改变, 36%的精子线粒体活性降低<sup>[25]</sup>。

目前, 中国已有多个省市建立了人类精子库, 为不孕妇女提供精子, 但还未见有关青少年恶性肿瘤患者在治疗前采集精子进行冷冻保存以及治愈后成功生育的报道。

**3.5 睾丸组织冷冻保存** 目前还没有一种抗肿瘤药物不会对睾丸造成任何损伤。因此, 男性青少年恶性肿瘤患者接受抗肿瘤治疗的不良反应之一就是睾丸损伤。睾丸组织冷冻保存主要适用于青春期前的男性患者, 此时睾丸组织尚未能形成精子, 因此只能取睾丸组织进行超低温冷冻保存<sup>[9]</sup>, 但此法目前仍处于实验阶段。有研究报道, 美国费城儿童医院对1例癌症患者手术前取下的一部分睾丸组织进行冷冻保存, 术后随访未见任何不良反应(包括过度疼痛、出血和感染)<sup>[5]</sup>。睾丸组织冷冻保存的适应证包括白血病、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、骨髓发育不良综合征、实体瘤和软组织肉瘤等<sup>[9]</sup>。当患者需要生育时, 可解冻保存的睾丸组织, 重新植入睾丸内或体外培养睾丸组织, 使精原干细胞经成熟分裂产生精子。

## 4 小 结

综上所述, 随着恶性肿瘤幸存人数的逐年增加, 不育人口也日益增多。为了维护这些幸存者, 尤其是青春期罹患恶性肿瘤患者的生活质量和他们生育子代的愿望, 应对治疗过程中保留患者的生育能力给予足够的重视。在治疗恶性肿瘤之前, 可考虑采用保留其生育能力的方法, 如胚胎冷冻保存、卵母细胞冷冻保存、精子冷冻保存、卵巢组织冷冻保存以及睾丸组织冷冻保存等方法。目前, 国际上日益重视青少年恶性肿瘤患者治疗前保留生育能力的问题, 而国内有关青少年恶性肿瘤患者治疗前保留生育能力的研究报道还很少, 由此可见该问题尚未得到国内同行的足够重视。为此, 作者呼吁临床医师在治疗青少年恶性肿瘤患者时, 应同时重视保留他们的生育能力。

## [参考文献]

- [1] 曾益新. 肿瘤学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2012:1.
- [2] GINSBERG J P, CARLSON C A, LIN K, et al. An experimental protocol for fertility preservation in prepubertal boys recently diagnosed with cancer: a report of acceptability and safety[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(1):37-41.
- [3] CHIAN R C, HUANG J Y, GILBERT L, et al. Obstetric outcomes following vitrification of *in vitro* and *in vivo* matured oocytes[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(6):2391-2398.
- [4] 青少年癌症发病率上升[J]. 上海预防医学杂志, 2010, 22(2):118.
- [5] 韩亚丽, 汤静燕. 青少年癌症成人过渡及长期随访诸多问题[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(6):416-418.
- [6] 张龄予, 张莉梅. 大连市区1991—2010年学龄期青少年恶性肿瘤流行趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(1):22-26.
- [7] 汤静燕, 李志光主编. 儿童肿瘤诊断治疗学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011:400.
- [8] LOPES R I, DE MEDEIROS M T, ARAP M A, et al. Splenogonadal fusion and testicular cancer: case report and review of the literature[J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2012, 10(1):92-95.
- [9] WYNS C, CURABA M, VANABELLE B, et al. Options for fertility preservation in prepubertal boys[J]. *Hum Reprod Update*, 2010, 16(3):312-328.
- [10] VAN DORP W, VAN BEEK R D, LAVEN J S, et al. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review[J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18(1):12-28.
- [11] LEADER A, LISHNER M, MICHAELI J, et al. Fertility considerations and preservation in haemato-oncology patients undergoing treatment[J]. *Br J Haematol*, 2011, 153(3):291-308.

[12] TROST L W, BRANNIGAN R E. Oncofertility and the male cancer patient[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2012, 13(2):146-160.

[13] NOYES N, KNOPMAN J M, LONG K, et al. Fertility considerations in the management of gynecologic malignancies[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 120(3):326-333.

[14] CHIAN R C, HUANG J Y, GILBERT L, et al. Obstetric outcomes following vitrification of *in vitro* and *in vivo* matured oocytes[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(6):2391-2398.

[15] KNOPMAN J M, PAPADOPOULOS E B, GRIFO J A, et al. Surviving childhood and reproductive-age malignancy: effects on fertility and future parenthood[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(5):490-498.

[16] LIE FONG S, VAN DEN HEUVEL-EIBRINK M M, EIJKEMANS M J, et al. Pregnancy outcome in female childhood cancer survivors[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(5):1206-1212.

[17] JAHNUKAINEN K, EHMCKE J, HOU M, et al. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25(2):287-302.

[18] JAHNUKAINEN K, EHMCKE J, QUADER M A, et al. Testicular recovery after irradiation differs in prepubertal and pubertal non-human primates, and can be enhanced by autologous germ cell transplantation[J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(8):1945-1954.

[19] 周彩存, 王祿化, 周道安. 肿瘤学 [M]. 上海: 同济大学出版社, 2010:140.

[20] VAN DER KAAIJ M A, VAN ECHTEN-ARENDS J, SIMONS A H, et al. Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma[J]. *Hematol Oncol*, 2010, 28(4):168-179.

[21] NOYES N, KNOPMAN J M, MELZER K, et al. Oocyte cryopreservation as a fertility preservation measure for cancer patients[J]. *Reprod Biomed Online*, 2011, 23(3):323-333.

[22] NOYES N, LABELLA P A, GRIFO J, et al. Oocyte cryopreservation: a feasible fertility preservation option for reproductive age cancer survivors[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2010, 27(8):495-499.

[23] HUANG J Y, CHIAN R C, GILBERT L, et al. Retrieval of immature oocytes from unstimulated ovaries followed by *in vitro* maturation and vitrification: A novel strategy of fertility preservation for breast cancer patients[J]. *Am J Surg*, 2010, 200(1):177-183.

[24] WALLACE W H, BARR R D. Fertility preservation for girls and young women with cancer: what are the remaining challenges[J]. *Hum Reprod Update*, 2010, 16(6):614-616.

[25] DOHLE G R. Male infertility in cancer patients: Review of the literature[J]. *Int J Urol*, 2010, 17(4):327-331.

[ 本文编辑 ] 黄文华

读者 · 作者 · 编者

### 《肿瘤》杂志发表上海市市区 1983—2009 年恶性肿瘤发病率

年份	刊出时间和卷期	数据来源	年份	刊出时间和卷期	数据来源
1983	Vol.6, No.3, May 1986	2	1997	Vol.20, No.2, Mar. 2000	2
1984	Vol.7, No.1, Jan. 1987	2	1998	Vol.21, No.4, Jul. 2001	2
1985	Vol.8, No.2, Mar. 1988	2	1999	Vol.22, No.3, May 2002	2
1986	Vol.9, No.2, Mar. 1989	2	2000	Vol.23, No.6, Nov. 2003	2
1987	Vol.10, No.3, May 1990	2	2001	Vol.25, No.6, Nov. 2005	2
1988	Vol.11, No.4, Jul. 1991	2	2002	Vol.26, No.5, May 2006	1
1989	Vol.12, No.4, Jul. 1992	2	2003	Vol.26, No.7, Jul. 2006	1
1990	Vol.13, No.5, Nov. 1993	2	2004	Vol.27, No.7, Jul. 2007	1
1991	Vol.14, No.5, Nov. 1994	2	2005	Vol.28, No.8, Aug. 2008	1
1992	Vol.15, No.1, Jan. 1995	2	2006	Vol.29, No.9, Sep. 2009	1
1993	Vol.16, No.3, May 1996	2	2007	Vol.30, No.6, Jun. 2010	1
1994	Vol.17, No.4, Jul. 1997	2	2008	Vol.31, No.10, Oct. 2011	1
1995	Vol.18, No.3, May 1998	2	2009	Vol.32, No.10, Oct. 2012	1
1996	Vol.19, No.2, Mar. 1999	2			

1: 上海市疾病预防控制中心 ; 2 : 上海市肿瘤研究所流行病学研究室