

恶性肿瘤综合治疗中女性生殖功能保护现状

顾崇娟 综述 张学红 审校

摘要 随着恶性肿瘤筛查与诊断技术的进步和现代肿瘤治疗学的发展,越来越多的年轻女性被诊断为恶性肿瘤,而恶性肿瘤患者的生存率不断提高。当人们控制了肿瘤,生活质量成了一个主要关心的问题,包括有一个自己的孩子。肿瘤治疗所带来的远期副作用也越来越为人们重视,比如性腺功能衰竭。肿瘤综合治疗中对女性生育力的损害主要来自化疗和放疗,而目前生殖保护的措施主要包括药物保护和辅助生殖技术。药物保护措施的保护作用尚存在很多争议。辅助生殖技术目前使用较多的是胚胎的低温保存,但是,在我国由于年龄及婚姻状况的要求而使用受限。卵子的冷冻及卵巢组织冷冻后成功妊娠时有报道,但因为技术困难,还不能广泛应用于临床,其他很多的技术尚在动物试验阶段。就目前发展状况来看,还存在许多亟待解决的问题。

关键词 恶性肿瘤 综合治疗 女性 生殖功能保护

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.13.016

Status Quo of Protecting the Female Reproductive Function in Comprehensive Treatment of Malignant Tumor

Chongjuan GU, Xuehong ZHANG

Correspondence to: Xuehong ZHANG; E-mail: deargcj@163.com

Special Hospital of Reproductive Medicine, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract Along with the advancement in the screening and diagnostic techniques of malignancy and the development of oncotherapy, more young women are diagnosed with cancer. However, the survival rate is increasing in cancer patients. When cancer is controlled, quality of life, which often includes the ability to bear a normal child, then becomes a major issue. Chemotherapy and radiotherapy may damage feminine fertility in cancer comprehensive treatment. At present, the measures of reproductive preservation are mainly by drug preserves and assisted reproductive technology (ART). However, most studies in drug preserves have raised several controversies regarding their effectiveness. Currently, embryo cryopreservation is the main ART used in fertility protection. However, it is restricted to adults and married couples in our country. Although successful pregnancies after oocyte or ovarian issue cryopreservation have been reported, the technique is not recommended for extensive use in clinics because of the difficulty in technology. Other methods are still in the experimental stage. Based on the state of present developments, numerous unsolved problems require further exploration.

Keywords Malignancy; Comprehensive treatment; Female; Preservation of reproductive function

随着肿瘤治疗学的发展,越来越激进的治疗手段逐渐应用于临床,同时也在重视对并发症的预防。年轻女性患者生殖功能的保护与保留是肿瘤医师在开始为患者制定治疗方案时就需要考虑的问题。本文阐述了恶性肿瘤综合治疗中不同的治疗方法如何损害患者的生殖功能,以及国内外目前可以使用的生殖功能保护的措施

1 女性生殖生理特点及恶性肿瘤对生殖功能的损害

女性的生殖细胞只有在胎儿期可以增殖,出生前则停止于卵母细胞阶段,大约有一百万个卵母细胞,在青春期减少至30万,到大约50岁绝经时有不到1000个卵母细胞。从卵泡募集到排卵以及性激

素的分泌,有下丘脑-垂体-卵巢轴的调控。一旦卵母细胞被募集生长,那么它一直生长至闭锁或者排卵。随着卵泡的成熟,分泌甾体激素的潜能不断增强。循环中促卵泡生成素(FSH),促黄体生成素(LH),和雌激素的变化对于月经周期及生殖功能是不可缺少的。卵母细胞损坏导致卵泡丢失,而生殖细胞的丢失直接导致雌激素缺乏。

放疗和化疗直接通过凋亡作用导致生殖细胞减少^[1]。当细胞毒治疗损坏正在成熟的卵泡,就会导致月经过少或者暂时性闭经。如果始基卵泡减少到低于月经周期所需的最小数量,就会出现不可逆的卵巢衰竭和绝经(闭经大于12个月)。已经研究证明烷化剂类药物的卵巢毒性大于铂类药物和抗代谢药

物。年龄越大,其影响越大;药物使用间隔时间越短,累计剂量越大,对卵巢的损伤也越大^[2]。盆腔内照射对卵巢有直接的损害,其损害程度根据年龄,累计剂量及照射范围的不同而不同。除了对卵巢功能的影响之外,放射治疗对子宫也有影响,尤其对于儿童,照射后子宫容量减小,血流量减少。接受过盆腔内照射的女性,怀孕后流产及其他妊娠并发症增多。对儿童的全身照射和头颅照射,能够损害下丘脑及垂体功能,从而使性腺功能减退。多项研究显示,绝经前激素受体阳性的乳腺癌患者,无论化疗方案为CMF,或者AC等方案,化疗后使用他莫昔芬治疗均可增加患者的闭经率^[3]。

不同的治疗方案,可引起卵巢早衰的风险不同,比如,小于30岁的早期乳腺癌患者的治疗,卵巢保护较易实现^[4]。对于那些接受以烷化剂为基础的高强度化疗结合骨髓干细胞移植的晚期HL患者的治疗,以及放射治疗联合含烷化剂类药物化疗治疗的患者,卵巢保护则有很多困难。

2 女性生殖功能保护措施中手术及药物使用的现状

2.1 卵巢固定术

需要接受盆腔内照射的患者,在手术治疗时或放疗前,将卵巢移出盆腔照射范围,直接减少卵巢接受放射线剂量以减少卵巢损伤。

2.2 GnRH-a可以保护化疗药物对卵巢的损伤

其作用机理如下:

1)GnRH-a可以降低血液中GnRH的浓度因而可以降低FSH,中断FSH诱导的卵泡募集及闭锁过程^[5]。诱导卵巢静止,保护卵泡在发育的初始状态,从而减少卵泡在性腺毒性药物中的暴露^[6]。2)GnRH-a可以减少子宫卵巢血流灌注从而减少性腺毒性化疗药物在子宫卵巢的堆积。3)GnRH-a的直接影响GnRH受体的激活减少了细胞凋亡,最近的研究证实GnRH-a可以在体外性腺不足的环境中减少化疗药的性腺毒性。4)精胺醇-1-磷酸盐(S-1-P)的潜在作用。研究显示S-1-P在卵巢内或体外可以保护卵巢不被化疗药损害,而GnRH-a可以上调S-1-P在卵巢内的含量^[7]。5)可能保护卵巢干细胞。该研究推翻了近半个世纪的生殖细胞在出生后就不可能更新的理论。认为在啮齿类,生殖系干细胞在出生后仍存在,并持续不断的自我补充,未成熟的卵泡池可以再增殖。基于这一理论,实验认为GnRH-a可以保护未分化的生殖系干细胞^[8-9]。

另外有学者提出化疗期间使用口服避孕药这一方法,其作用机制与使用GnRH-a相似,但是迄今尚未得到令人信服证据来说明其对卵巢保护有作用^[10]。

多数研究都显示了放疗前使用GnRH-a可以明显减少年轻女性癌症患者治疗后的闭经率。然而,尚需大样本,随机的前瞻性研究数据支持。但是鉴于GnRH-a同时可以治疗化疗的严重并发症或者疾病(如血液病)本身引起的症状,比如月经过多,所以临床上可以推荐使用GnRH-a。

3 辅助生殖技术应用与癌症患者生殖功能保护

3.1 胚胎的低温保存

胚胎的低温保存是一个目前最为成熟及有效的辅助生育技术,包括控制性超促排卵,取卵,体外受精,胚胎冷冻保存,解冻,移植。据报道,每一个解冻周期,胚胎存活率为35%~90%,小于35岁的女性,冷冻胚胎移植的活产率为33.6%,35~39岁的女性,冷冻胚胎移植活产率为29.9%^[3,11]。然而,胚胎的冷冻保存的使用也有其局限性及未解决的问题:1)这一方案在国内只适用于已婚妇女,对于单身女性及儿童患者不可使用;2)这一方案的促排卵周期需要推迟化疗至少2~4周,对于那些需要及时化疗的患者使用受限;3)在促排卵过程中需要使用雌激素或者芳香化酶抑制剂,患者体内的雌激素水平也远高于生理水平,这提高了对年轻女性雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)阳性乳腺癌患者的关注,虽然目前还没有相关的风险报道^[4,12]。

3.2 卵泡的低温保存

那些成年的单身女性可以选择卵泡的低温保存来实现癌症治疗后做母亲的愿望。这一过程需要在癌症治疗前完成控制性超促排卵,低温保存成熟的或者不成熟的卵泡。然而,卵泡低温保存也需要推迟治疗,因为需要至少一个周期的促排卵,其需要推迟的时间同胚胎的低温保存。自1986年第一个卵泡低温保存后出生的婴儿起,这一技术发展了二十余年,全世界有约900个婴儿出生^[13]。但是因为人类卵子体积较大,冷冻易形成冰晶,减数分裂时纺锤体易受损,故其解冻后的存活率,受精率及妊娠率都不高。有报道其临床妊娠率为20%。因此,还需要更多的研究,此项技术才有可能广泛临床应用。

卵泡的低温保存分为成熟卵泡的低温保存,和未成熟的卵母细胞冷冻及体外成熟。成熟卵子由于体积大,含水较多,以及染色体有丝分裂形成纺锤体结构,冷冻后易受损^[14]。未成熟卵母细胞的低温保存由于胚泡体积小,同时缺乏纺锤体结构而更易耐受冷冻损伤。然而体外成熟率较低,最终得到可用的卵子数同成熟的卵子冷冻存活数^[15]。近年冷冻解冻技术的发展,使得有了一个更高的存活率,及妊娠率。同时,卵细胞浆内单精子注射(ICSI)技术克服了透明带硬化,也使受精率有了极大的提高。

3.3 卵巢组织冷冻和移植

卵巢组织低温保存使得数以百计的始基卵泡得以原位保存。这一技术有几个优势:不需要卵巢刺激;不用推迟患者化疗;也可以保存大量的生殖细胞;由于始基卵泡体积小,代谢低,缺乏透明带而在冷冻解冻过程中不易受损^[15];而且同卵母细胞低温保存一样不需要男性伴侣。这一过程可以使成年单身女性的另一个选择。而对于儿童而言,卵巢组织低温保存则是唯一的生殖功能保护的措施。肿瘤治疗结束后可以原位移植或异位移植,或体外培养。这一方法包括卵巢皮质的保存,分离原始卵泡进行冷冻保存及整个卵巢的冷冻保存。具体方法如下:1)卵巢的外层皮质包含了绝大部分的始基卵泡,腹腔镜或者开腹手术取出卵巢,做病理检查,确保卵巢没有转移癌,将卵巢皮质切成1 cm²的组织片,使得冷冻保护剂能够渗透^[16]。解冻后的卵巢组织,可以原位自体移植或者异位自体移植,也可以体外培养。原位自体移植,如果输卵管功能良好,可以自然妊娠。移植后卵巢可以自发排卵,或者卵巢刺激后排卵。异位移植多为前臂或者腹部皮下组织。优势为创伤小,可逆,可重复,容易监测。但是移植到皮下的卵巢组织卵泡发育的质量可能会受影响,因为体温的不同,以及皮下组织的压力会干扰卵泡的发育。异位移植的卵巢组织的生育只能依赖于辅助生殖技术^[17]。2)分离始基卵泡是指手术取出卵巢组织后,分离出始基卵泡,低温冻存,解冻后通过三维体外培养系统或者其他培养方法在体外培养成熟。其优势同不成熟卵母细胞的低温保存。而且分离原始卵泡的技术还可以排除卵巢组织携带癌细胞。但是由于分离后始基卵泡及原始卵泡易受损,体外培养技术也还不成熟^[18],目前还正在实验阶段,我们期待这一技术的发展能给年轻的癌症患者带来希望。3)完整的卵巢移植。其难度在于:卵巢的体积巨大,冷冻保护剂不能穿透,冷冻解冻后易损伤部分卵巢组织;血管内冰晶形成导致血管损伤;移植后,新生血管形成前卵巢组织的缺血,导致卵泡丢失^[19]。而恶性肿瘤的再次植入,也是另一个风险。这一技术在小鼠实验中获得成功,但是在人类尚无成功的报道,许多学者正在研究改进冷冻方法及如何克服缺血再灌注的问题。

4 女性恶性肿瘤患者生殖保护的选择

4.1 青春期前的癌症患者

可以手术取卵巢皮质组织后冷冻保存,将来解冻后再进行原位或异位移植;或者直接分离原始卵泡进行体外成熟获得成熟卵母细胞。除此之外还没

有其他的保存生殖功能的方法,但这种方式的成功率还要取决于原始卵泡的体外成熟技术的进展以及卵巢组织移植技术的发展。

4.2 青春期后的癌症患者

几乎所有的恶性肿瘤,诊断后都需要及时的治疗,不允许等待自然妊娠而推迟癌症治疗。可以选择超促排卵情况下取卵,在体外冻存卵母细胞。如果已婚且配偶精子可用,则可以配偶精子体外受精后冻存胚胎,如配偶无法取到可用的精子,也可以捐精授精,冻存胚胎。胚胎冻存的技术更为成熟,对生育能力的保存更为有利。如果患者未婚,则超促排卵后取卵并低温保存,将来解冻后再进行体外培养成熟后受精。如果已婚患者获取的是不成熟卵母细胞,也可以冻存卵母细胞^[13]。但是这些保护措施都需要在一定的月经周期下促排卵,癌症的治疗需要推迟至少2~4周。若癌症治疗不容许推迟,则可以进行卵巢组织冷冻保存。

另一个值得注意的问题是,除了对于卵巢的保护,子宫的保护更为重要。因为我国目前的法律条例规定不允许代孕。所以如果患者卵巢功能衰竭,尚可以寄希望于赠卵。然而,如果没有子宫,那么保护卵巢只能实现其内分泌功能,拥有一个完全是自己的孩子就很渺茫。

5 小结

随着癌症患者的生存时间的不断延长,医生对于年轻的癌症患者的关注不仅仅是治疗以达到一种无病状态,保护患者,提高生活质量,使其在癌症治疗后达到一种最适生活状态越来越被重视。这要求医生增加对癌症治疗后的远期不良反应的关注。化疗和放疗等医源性因素导致的不孕症是其中重要的部分。这一严重的远期不良反应影响儿童及年轻的恶性肿瘤患者的生活甚至心理。然而,据调查30%~60%的患者不记得医生曾告诉他癌症治疗带来的不孕症风险以及相关息^[4]。这种信息障碍的原因主要为疾病诊断后,医生及患者都更多的关注疾病治疗及生命的保存,以及医师缺少关于生殖保护措施以及花费的信息。现代辅助生殖技术的进步,使年轻的癌症患者的生殖保护得以实现,胚胎冷冻,卵子的冷冻,卵巢组织的冷冻都是目前可以使用于临床的技术。在临床应该是生殖医生与肿瘤医生共同根据患者年龄,癌症的类型及特点,细胞毒治疗的方案,以及患者的婚姻状况,决定不同的生殖保护方案。虽然生殖保护可以有不同的选择,但是一些技术尚在实验阶段,所以生殖保护还有很多困难,还需要进一步的研究,我们期待着辅助生殖技术的发展

为癌症患者的拥有自己的孩子带来更多的帮助。

参考文献

- 1 Tilly JL, Kolesnick R. Sphingolipids, apoptosis, cancer treatments and the ovary: investigating a crime against female fertility[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1585(2-3): 135-138.
- 2 Basille C, Torre A, Gryberq M, et al. [Statement: cancer treatments and ovarian reserve] [J]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2010, 39(6): 433-443.
- 3 Lee MC, Gray J, Han HS, et al. Fertility and reproductive considerations in premenopausal patients with breast cancer[J]. *Cancer Control*, 2010, 17(3): 162-172.
- 4 Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(32): 4831-4841.
- 5 Spanos CP, Mamopoulos A. Fertility preservation for young women with rectal cancer—a combined approach from one referral center [J]. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14(9): 1476.
- 6 Von Wolff M, Montaq M, Ditrach R, et al. Fertility preservation in women—a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPRO-TEKT[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 284(2): 427-435.
- 7 彭萍, 杨冬梓, 莫亚勤等. 1-磷酸神经鞘氨醇预防化疗大鼠卵巢功能损害的实验研究[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2007, 28(1): 15-18.
- 8 Johnson J, Canning J, Kaneko T, et al. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary[J]. *Nature*, 2004, 428(6979): 145-150.
- 9 Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries[J]. *Oncologist*, 2007, 12(9): 1044-1054.
- 10 Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy[J]. *Hum Reprod Update*, 2008, 14(6): 543-552.
- 11 Maltaris T, Beckmann MW, Ditrach R. Review. Fertility preservation for young female cancer patients[J]. *In Vivo*, 2009, 23(1): 123-130.
- 12 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.
- 13 乔杰, 闫丽盈. 辅助生育技术为癌症患者保留生育能力带来曙光[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2009, 11(6): 403-406.
- 14 Baka SG, Toth TL, Veeck LL, et al. Evaluation of the spindle apparatus of in-vitro matured human oocytes following cryopreservation[J]. *Hum Reprod*, 1995, 10(7): 1816-1820.
- 15 Marhhom E, Cohen I. Fertility preservation options for women with malignancies[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2007, 62(1): 58-72.
- 16 Oktay K, Buyuk E, Rosenwaks Z, et al. A technique for transplantation of ovarian cortical strips to the forearm[J]. *Fertil Steril*, 2003, 80(1): 193-198.
- 17 Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients[J]. *Hum Reprod Update*, 2004, 10(3): 251-266.
- 18 Abir R, Fisch B, Nitke S, et al. Morphological study of fully and partially isolated early human follicles[J]. *Fertil Steril*, 2001, 75(1): 141-146.
- 19 Bedaiwy MA, Jeremias E, Gurunluoqlu R, et al. Restoration of ovarian function after autotransplantation of intact frozen-thawed sheep ovaries with microvascular anastomosis[J]. *Fertil Steril*, 2003, 79(3): 594-602.

(2011-09-14 收稿)

(2012-02-29 修回)

(本文编辑: 王展宏)

中国抗癌协会六届十次常务理事会议在津召开

2012年6月28日,中国抗癌协会第六届常务理事会议第十次会议在天津赛象宾馆举行。会议中心内容是审议提交第七次会员代表大会的主要文件。协会理事长郝希山院士主持了会议。协会副理事长程书钧院士、曾益新院士、唐步坚教授、赵家宏教授、蒋国梁教授,秘书长张广超教授出席了会议。出席会议的常务理事47人,超过参会法定人数。

会议审议和通过了《第七届理事会理事候选人建议名单》。根据六届八次常务理事会议通过的《第七届理事会理事候选人推荐产生办法》,自今年二月以来,各专业委员会、省市自治区抗癌协会、事企业团体会员单位、协会机关等通过民主程序,共推荐理事候选人195名,其中青年同志16名,女同志30名。经大会筹委会组织审查,推荐的理事候选人均符合条件,程序民主,手续完备。

会前,召开了六届十五次理事长办公会暨第七次会员代表大会筹委会第三次会议,对上述议程进行了讨论,逐项提出了意见和建议名单,并审议通过了《中国抗癌协会先进工作者名单》和《关于筹建内镜专业委员会的申请》。

——中国抗癌协会