

·专家论坛·

肿瘤患者的生育风险评估

卢光琇 席周欢 刘锐 刘佳 周伶俐

【摘要】 晚婚晚育的趋势、癌症患者的低龄化、生存率和生存时间的改善让越来越多的患者和医务工作者关注如何在治疗癌症过程中保护患者的生育能力。从造成生育风险的因素、妊娠对癌症患者的影响及伦理学方面简要叙述肿瘤患者的生育风险评估方法。

【关键词】 肿瘤;生殖医学;放射疗法;化学疗法,辅助;生育力;不育,女(雌)性;危险性评估

Risk Assessment of Fertility in Cancer Patients LU Guang-xiu, XI Zhou-huan, LIU Rui, LIU Jia, ZHOU Ling-li. Institute of Reproductive and Stem Cell Engineering, Central South University, National Engineering and Research Center of Human Stem Cell, Reproductive and Genetic Hospital of CITIC-XIANGYA, Changsha 410078, China

【Abstract】 Nowadays, there is a trend that young persons delay marriage and childbearing. Meanwhile, cancer patients are getting younger. With the medical technologies advanced, the survival rate in cancer patients, as well as survival time, has been greatly improved. More and more patients and medical workers concern about how to protect fertility in the course of cancer treatment. In this paper, we give a brief description about the risk assessment of fertility in cancer patients, including the risk factors of infertility, the impacts of pregnancy on cancer patients, and ethics consideration.

【Key words】 Neoplasms; Reproductive medicine; Radiotherapy; Chemotherapy, adjuvant; Fertility; Infertility, female; Risk assessment

(J Int Reprod Health/Fam Plan, 2013, 32:419-423, 432)

近年来,女性癌症患病率增加20%,年轻化趋势明显。美国每年有60万女性被确诊为癌症,其中10%的患者在40岁以下,12%的乳腺癌患者在35岁以下^[1-2]。随着外科手术治疗和系统化治疗方案的改进、医疗设备的改善以及人们自检意识的增强,癌症患者的诊断时间提前,且生存率明显提高。然而在癌症治疗中采用手术、放射性治疗(放疗)、化学药物疗法(化疗)、内分泌治疗等综合治疗的同时,会损害患者的性腺功能,导致男性少精子症、弱精子症或无精子症;女性月经紊乱、闭经甚至不孕。对于还未组建家庭的年轻患者来说,在接受癌症治疗时不孕不育的可能性成为他们面临的一个巨大问题。他们也希望拥有自己的后代,能够和健康人一样尽享天伦之乐。晚婚晚育的趋势、癌症患者的低龄化和生存率以及生存时间的改善让越来越多患者和医生关注如何在治疗癌症过程中保护患者生育能力。本文就肿瘤患者生育风险评估作简要综述。

1 造成生育风险的因素

1.1 放疗和放射诊断

1.1.1 放疗与男性生育力 放疗通过直接诱导

DNA损伤对精子发生造成暂时或永久的负面影响。许多变量会影响放疗对性腺功能的损害程度,包括总剂量、放射源、性腺防护、散射辐射以及个体敏感性等。放疗造成男性患者性腺损伤后,将主要引发严重少精子症、弱精子症或无精子症。性腺损伤的标记主要有睾丸体积的改变,精液常规分析,血清内分泌如卵泡刺激素(FSH)、黄体生成激素(LH)、睾酮以及抑制素B的异常^[3]。目前抑制素B是男性生殖力的主要评价标准。在放疗中,放射线强度 <0.2 Gy一般无睾丸损伤,0.2~0.7 Gy可致精子密度下降,但1~2年之内可恢复正常,0.8~2.0 Gy可导致短暂的无精子症^[4],而 >2 Gy(也有文献表示为1.2 Gy^[5])的强度可导致永久性睾丸损伤^[4]。腹盆腔放疗时,扩散到睾丸的剂量大约占应用于肿瘤总剂量的1%~2%,而没有进行睾丸防护的阴囊辐照通常与无精子症有关,所以应该常规使用性腺防护^[5]。

1.1.2 放疗与女性生育力 放射线主要作用于细胞核并可能导致DNA损伤,损伤后如果不能修复则细胞受到永久性阻滞或转向凋亡。大于或等于损伤剂量的射线使DNA复制能力无法恢复,细胞凋亡加剧,使受照射器官结构和功能受到影响。卵巢是女性生殖系统中对辐射最为敏感的部位。大剂量、长时间的放射线照射可破坏卵巢导致卵巢早衰。能产

作者单位:410078 长沙,中南大学生殖与干细胞工程研究所,人类干细胞国家工程研究中心,中信湘雅生殖与遗传专科医院

生永久性卵巢损害的精确剂量尚不清楚。研究发现,直接照射剂量在0.6 Gy以下时,卵巢功能几无影响;0.6~1.5 Gy时,40岁以上的女性卵巢功能受到一定影响;1.5~8.0 Gy时,50%~70%的15~40岁女性可出现卵巢功能衰竭现象;超过8.0 Gy时,几乎所有年龄段女性的卵巢都将发生不可逆的损害^[6]。

常用的盆腔放疗对各年龄段患者的卵巢均造成辐射损伤,损伤程度因患者年龄、照射部位、辐射量而异^[7]。40岁以下患者对辐射损伤的耐受性较强,20 Gy辐射可导致其卵巢功能衰竭,而6 Gy就可导致年龄更大者卵巢功能衰竭^[8]。Chiarelli等^[9]分析了腹盆腔放疗后患者发生卵巢早衰的辐射量分布:辐射量<20 Gy相对风险为1.02;20~35 Gy相对风险为1.37;>35 Gy相对风险为3.27。不孕症发生率与盆腹腔放疗也存在剂量相关性:20~35 Gy导致不孕症的发生率为22%;>35 Gy导致不孕症的发生率为32%。儿童期接受腹盆腔放疗可影响成年后生殖功能,不仅可导致不孕而且直接影响妊娠结局,自发性流产、胎儿生长受限(FGR)、早产和低出生体质量儿等发生率增加^[10]。

放疗损害卵巢的组织学表现:卵巢体积缩小,皮质萎缩,卵泡丧失,间质纤维化和玻璃样变;皮质中正常基质细胞大量丢失,所有原始卵泡均消失,不能产生成熟卵泡。颗粒细胞表现为急性坏死损伤,如大量髓鞘样结构,细胞内、细胞间水肿;线粒体肿胀、空泡化及溶酶体显著增生;染色质浓缩边集,核膜溶解;可有凋亡小体的存在。卵巢的动脉发生重度硬化,有明显的肌内膜增生并常发生管腔的完全闭塞,最突出的是在内膜中存在成堆的泡沫状组织细胞^[3,6]。吸收射线的细胞或组织的特点会影响辐射效应,卵泡越成熟对射线抵抗力越大。射线主要是破坏卵细胞周围的颗粒细胞,使其终止对卵细胞的营养供应,从而导致卵细胞死亡^[3,6]。

1.1.3 放疗对妊娠的影响 放疗对于母体的危害主要有:超剂量的放射线使母体产生不良反应,如白细胞下降和免疫系统损害;卵子受到影响造成其DNA损伤。放疗可导致畸胎,严重的可直接导致胚胎或者胎儿的死亡,也可引起流产、早产和FGR;最大的影响是使胎儿的中枢神经系统损伤,也可能导致胎儿出生后恶性肿瘤发病率上升^[3,6]。故一般认为妊娠期不宜接受放疗。

1.1.4 放射诊断对胎儿和母体的影响 在瑞典一项研究中,Nishi等^[11]在1973—1989年追踪调查652例接受X放射线诊断后生育的母亲,发现她们的孩子

出生缺陷发生率与母亲在妊娠期未接受放射线诊断出生的孩子相比差异无统计学意义。一般认为,100 mGy为致畸的临界点,而X放射线的诊断放射量小于此剂量,不能成为终止妊娠的理由^[3]。但妊娠期间还是应尽量避免放射诊断。

1.2 化疗

1.2.1 化疗与男性生育力 细胞毒性药物对精子发生所产生的不良反应已经得到广泛的研究。药物能自由到达位于生精小管外的睾丸间质细胞和精原细胞,很多甚至可以穿透支持细胞屏障并损伤成熟的生殖细胞^[12]。烷化剂与高风险无精子症有关,可导致严重睾丸损伤。泼尼松作为其中的一种,目前是睾丸肿瘤治疗中主要的化疗药剂,若累积剂量不超过400 mg/m²,对精子发生和睾丸内分泌功能的损伤是暂时的;与异环磷酰胺(42 g/m²)合用可能会增加毒性。甲基苄肼(4 g/m²)与长期的无精子症有关。阿霉素(770 mg/m²)、长春新碱(8 g/m²)和长春花碱(50 g/m²)如果与强毒性药剂联合时可以起到叠加作用,但单独使用时只会引起暂时的精子数量减少。对较新型的化疗药剂如紫杉醇和单克隆抗体的影响仍然所知甚少^[12]。使用泼尼松后导致抑制素B下降,故男性的性腺功能与烷化剂的累积有关^[3]。

现有证据显示,人类在化疗期间以及化疗后的最初几周有产生染色体异常的高风险(与动物研究类似),并且这些缺陷从表面来看随着时间增长逐渐减退。对睾丸癌患者治疗前以及博来霉素、依托泊苷和强的松(BEP)治疗后2~13年进行研究,与治疗前相比,化疗期间以及化疗后短时间内,X、Y、13和21号染色体二倍体精子的概率明显增加^[12]。另有一项对进行米托蒽醌、长春新碱、长春花碱和强的松(NOVP)治疗的霍奇金病患者的研究,通过荧光原位杂交(FISH)分析表明,在化疗后35~50 d内精子中染色体非整倍性现象有短暂增加,特别是X、Y、18和21号染色体,但这种效应并没有持续到治疗后1~2年^[13]。

1.2.2 化疗与女性生育力 研究表明,细胞凋亡是化疗药物引起卵巢结构及功能破坏的重要机制^[14]。化疗导致的卵巢功能损害的临床表现为血清LH、FSH的升高和雌二醇(E₂)水平的降低,同时出现月经减少或停经。化疗药物使卵巢皮质有不同程度的纤维化,卵泡闭锁,颗粒细胞不能分泌雌、孕激素,雌激素降低反馈性作用于下丘脑,促进促性腺激素释放激素(GnRH)的分泌,GnRH又促进垂体LH和FSH的分泌。从而出现血清LH和FSH水平的升高、E₂水平

的降低^[6]。评价卵巢功能时应主要监测FSH水平,高于10~15 IU/L时表明其明显增加。评估FSH时,应同时评估基本的E₂量,基本E₂量通常低于60 ng/L^[15]。日本一项对女童癌症幸存者生育力的研究表明,抗苗勒管激素(AMH)的浓度是衡量卵巢储备能力的一项有效指标^[16]。化疗损害卵巢的组织学表现:镜下观察可见卵巢皮质增厚,结构混乱,间质纤维化。但可存在大量停止发育的原始卵泡,严重者卵泡完全消失^[6]。表现为颗粒细胞内、细胞间水肿,线粒体肿胀和空泡化等^[3],严重者染色质浓缩边集,核膜溶解。还可能出现部分颗粒细胞坏死^[6]。

化疗对卵巢的损伤程度取决于个体的卵泡储备量,年轻患者由于卵泡储备较多,因而发生卵巢功能早衰、提前绝经和闭经的风险相对较低^[3]。有资料显示化疗导致年轻患者的停经是可逆的^[6]。

化疗对卵巢损伤程度主要取决于药物的地位(根治性药物或者辅助剂)和使用方法(单独用药或者联合用药)。研究表明,治疗霍奇金病时,最新的ABVD化疗法(阿霉素、博来霉素、长春新碱和达卡巴嗪)对生育力的毒害作用比之前的MOPP化疗法(氮芥、长春新碱、甲基苄胍和氢化泼尼松)小。经典的CMF疗法(环磷酰胺、甲氨蝶呤和5-氟二氧嘧啶)导致40岁以上的女性乳腺癌患者闭经率高于70%^[15]。另外,卡铂和顺铂单独或联合使用,或者依托泊苷(尤其是达到5 000 mg/m²时)使用会造成更高的不育风险^[17]。

1.2.3 化疗对妊娠的影响 妊娠期的正常生理改变:血浆容量增加50%;肾脏清除能力加快;第三空间(羊膜腔)建立。这些改变使得药物的渗透力和肝脏氧化作用加快,降低了活性化疗药物的浓度(至今尚无这方面的材料),妊娠妇女是否需要用不同的化疗剂量目前也没有相关资料^[3]。有关人类妊娠期应用化疗药物的报道提示,致畸作用主要与接受药物的妊娠时期、化疗的强度有关。分子量<600 ku药物均可通过胎盘至胎儿;细胞毒性的化疗药物分子量在250~400 ku均可通过胎盘至胎儿,具有潜在毒性,但目前少有评估羊水、脐血、胎盘和胎儿组织的药物浓度的研究,即使有也是互相矛盾的。

化疗致畸效应与胎龄有关。在器官形成期,单一化疗药物具有10%(亦有资料显示为17%)的致畸率,联合化疗致畸率则高达25%,建议在妊娠10周前应尽量避免化疗。8~12周胎儿器官形成后,主要是眼、生殖器、造血系统和中枢神经系统易受损伤。妊娠13周后,除中枢神经系统和性腺外大体器官发育

完成,此后化疗胎儿畸形率下降,但可造成诸如胎儿FGR、低出生体质量儿、短暂的骨髓抑制、早产及胎儿的中枢神经系统受到影响等情况^[3,18]。Hansen等^[19]认为妊娠20周后使用强化联合化疗有这些不良反应,其报道病例妊娠24周后化疗有胎儿FGR和短暂羊水过少的现象。有文献称在临近生产时予以化疗会导致严重的胎儿全血细胞减少症^[20]。

目前文献中7种化疗药物对妊娠期胎儿有影响:①烷化剂中的环磷酰胺(CTX)。在妊娠早期使用CTX后正常和异常胎儿均有出生,包括隐性脑部畸形、冠状动脉缺陷、肛门闭锁、小头畸形和FGR等。在妊娠中期和晚期使用CTX与胎儿畸形无关,但与胎儿FGR、小头畸形及可能出现的新生儿全血细胞减少症有关,CTX可能与患者以后月经和卵巢早衰有关。因CTX有可能引起新生儿中性粒细胞减少症、免疫抑制及肿瘤发生率升高,接受CTX治疗后禁忌母乳喂养。②烷化剂中的顺铂(CDDP)。目前尚无明确的因单独使用CDDP而引起妊娠并发症及胎儿受到影响的报道。对于接受CDDP治疗后能否进行母乳喂养的问题存在分歧意见。③拓扑酶II抑制剂足叶乙苷(VP-16)。目前尚少见其使用后致胎儿畸形的报道,但有胎儿FGR和新生儿全血细胞减少的相关报道。使用VP-16治疗后母乳喂养的风险未知,可能导致新生儿骨髓抑制。④长春碱类的长春新碱:在妊娠期应用与胎儿畸形有关,包括房缺、肾发育不全、全血细胞减少症。用药后母乳喂养风险未知。⑤抗生素类的更生霉素。在妊娠中、晚期应用,出生胎儿均正常。但药物可通过乳汁分泌,故不推荐母乳喂养。⑥抗生素类的博来霉素。可引起胎儿的髓细胞染色体畸变,但目前未见妊娠期应用博来霉素致胎儿异常的报道,而且在妊娠中、晚期与其他药物联合化疗后分娩的均为正常儿。用药后母乳喂养风险未知^[6]。⑦甲氨蝶呤。一种用于治疗异位妊娠滋养层组织及妊娠滋养层恶性肿瘤的化疗药物,会导致胚胎先天性骨化不良、赘肉、下颌畸形及耳部畸形。在妊娠期禁止使用^[21]。

妊娠期应用化疗辅助药物,如恩丹西酮等尚未见有不良结果的报道。对于确需化疗的患者在妊娠早期宜终止妊娠及时化疗,待治疗痊愈可再次妊娠。妊娠中、晚期可酌情尝试妊娠期化疗,尤其是妊娠中、晚期相对更安全^[22]。对210例的研究表明,异常的29例胎儿中有27例的母亲曾在妊娠早期化疗。强烈推荐在妊娠早期给予任何药物的化疗后均应终止妊娠^[3]。有1例报道妊娠中期手术后BEP化疗2个疗

程婴儿除患有新生儿肺透明膜病外均正常,化疗方案以BEP为佳^[18]。根据患者具体反应调整BEP化疗方案,治疗后加之保育手术能有效治疗卵巢卵黄囊瘤,且完全治愈后成功妊娠的概率较大^[22]。妊娠期癌症化疗时间安排方案见图1。

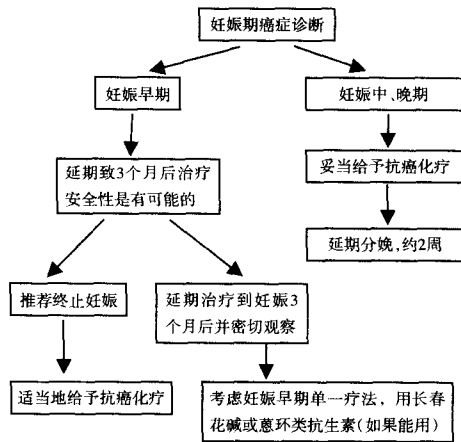


图1 妊娠期癌症化疗时间安排方案

1.3 手术

1.3.1 手术与男性生育力 根治性睾丸切除术是睾丸癌的主要治疗方法。在行患侧睾丸切除术后最初几周,患者的精子浓度下降约50%,其中10%的患者会出现无精子症,影响男性生育力^[23]。一些手术如睾丸癌男性患者腹膜后淋巴结清扫术(retroperitoneal lymph node dissection, RPLND),由于损伤骨盆神经丛可能导致射精功能障碍,发生不射精或逆行射精而引起不育。目前改良的RPLND模式已表明能减少这些风险。前列腺、膀胱、尿道或结肠手术可能会导致逆行射精,使男性有不育的危险^[12]。

1.3.2 手术与女性生育力 卵巢低度恶性肿瘤(具有较清晰的卵巢上皮分层结构、显微乳头的形成以及核异型性,但不具有基质浸润的一类卵巢肿瘤)在囊肿剔除手术过程中,常伴随相邻的部分卵巢皮质以及其中的各级卵泡丢失,从而导致卵巢储备的下降^[24];妇科手术切除子宫时切除了子宫动静脉的卵巢支,或常规的子宫动脉栓塞术会非目标性地堵塞卵巢血管,或卵巢血管新生异常时卵巢血供减少,引起卵泡退化、激素产生减少或失调,进而影响女性生育力^[25]。手术应推迟到妊娠中期的前期,可降低胎儿在器官形成期的潜在畸形或流产风险,还可避免功能性的黄体转移。而在妊娠中期的后期、妊娠晚期进行手术可能会导致自然的早产^[26]。

2 妊娠对癌症患者的影响

总体上来讲,大部分已发表的调查显示,患病

后的妊娠对生存无害。Sankila等^[27]的研究表明,确诊乳腺癌后妊娠患者死亡的相对危险度与从乳腺癌确诊到妊娠时间的间隔长短密切相关,研究对象中此间隔时间>60个月的患者无一例死亡。此现象被称为“健康妈妈效应”。有调查结果显示,乳腺癌治疗后妊娠组患者的死亡风险较未妊娠组明显降低。故年轻乳腺癌患者治疗后妊娠对预后无明显不良影响,甚至可能降低死亡风险^[28]。患乳腺癌后妊娠可能不会增加肿瘤局部复发及远距离转移的概率。对于某些良性肿瘤,或者已经接受了化学治疗以及激素控制、放疗的女性恶性肿瘤患者,患病后妊娠者的相对死亡风险比患病后未妊娠者低^[29]。一项荟萃分析中,6个比较乳腺癌患者和健康女性的研究报告中有4个表明前者的妊娠不会增加患妊娠并发症的风险,有1个报告显示会增加流产的可能,另外1个报告显示会增加剖宫产、早产、低出生体质量儿、先天性异常和分娩并发症的风险^[15]。没有任何证据可以证明,女性乳腺癌患者母乳喂养会增加其乳腺癌的复发率,或给孩子带来健康风险。所以应该鼓励接受过乳腺癌治疗的女性进行母乳喂养^[29]。

对于一般宫颈癌患者,在癌症侵犯阴道出血症状最普遍,但对于妊娠期患者该症状可能被误认为是产前出血或流产的征兆。不过没有证据表明妊娠会恶化病情。妊娠患者与未妊娠患者有相似的存活率和治疗分期^[30]。对于卵巢癌患者,妊娠可能导致卵巢肿瘤扭曲、出血或破裂。妊娠本身似乎并没有恶化癌症的预后^[31]。对于滋养细胞肿瘤患者,常表现为葡萄胎与胎儿共存的双胎妊娠。这类妊娠可能导致胎儿死亡、阴道出血、子痫前期、甲状腺功能亢进等症状,产生需要化疗的恶性后遗症的风险增加^[31]。因此建议终止此类妊娠。

3 伦理学

癌症放大了生育一个孩子的医疗、心理、道德和社会影响。在评估癌症患者的生育风险时,应在生物伦理学基础上全面考虑对于患者个人、胎儿、家庭甚至整个社会的影响。尤其注意尊重患者的个性化要求,文化差异^[29]以及对患者隐私的保密。

对有生育计划的患者需要一个协作团队的努力,包括肿瘤科医生、妇科医生、产科医生、儿科专家、心理学家和社会工作者,为母亲和其胎儿提供最好的医疗照顾,并且确保患者及其家庭在整个妊娠期和随后的抚育过程中得到足够的社会心理支持。除了医疗问题,无论是从患者还是医生的角度,

心理问题往往会对这种情况造成不利影响^[31]。

癌症患者有知情权,他们应得到及时和充足的信息和教育。医务工作者应该告知有妊娠愿望的乳腺癌患者:妊娠可能不影响癌症的预后,但这一说法目前没有充足的证据支撑^[27]。医务工作者应该告知患者化疗和放疗对胎儿的影响、已知的可以穿透过胎盘的化疗药物和胎儿对这些药物的代谢能力方面的问题^[32]。对于明确不适宜的妊娠应向患者阐明风险,若患者仍选择继续妊娠,应制定详细治疗方案并密切监测患者病情^[31]。

在癌症患者的生育过程中还存在以下障碍:肿瘤学家缺乏关于生殖学的知识;在癌症诊断和治疗时缺乏对患者的全面了解;对患者的个人偏好和价值观缺乏适当考虑;肿瘤专家和生殖专家之间缺少沟通和协调^[29]。

肿瘤生殖学是肿瘤学与生殖医学交叉的一门新兴学科,其研究目的是实现延长生命和保存生育能力的平衡。由于该学科处于起步阶段,如何评估肿瘤患者的生育风险尚无统一的标准。妊娠对癌症的预后及其治疗的影响、对胎儿的影响(包括长期影响),诊断的风险、辅助治疗的具体方案、剩余的生育能力、可能出现的妊娠并发症、癌症复发对妊娠的影响以及妊娠的年龄都应该考虑,作为建议年轻患者有关在癌症诊断及妊娠之间相距时间的依据。治疗癌症仍然应处于首要地位。因此需要多科的协作、家庭的支持和社会的配合来共同完成肿瘤患者的生育风险评估指南的制定。

参 考 文 献

[1] American Cancer Society. Cancer facts and figures 2006[R/OL]. [2007-10-20]. http://www.cancer.org/docroot/STI/STT_0.asp.

[2] Petru E. Fertility preservation and infertility treatment in breast cancer patients [J]. Wien Med Wochenschr, 2010, 160(19/20): 487-492.

[3] 卢光琇,杨晓祎.肿瘤生殖学——一门崭新的交叉学科[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2012, 31(5): 341-343.

[4] Brannigan RE. Fertility preservation in adult male cancer patients [J]. Cancer Treat Res, 2007, 138: 28-49.

[5] Colpi GM, Contalbi GF, Nerva F, et al. Testicular function following chemo-radiotherapy [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004, 113(Suppl 1): S2-S6.

[6] 徐安然,邓晓惠.放疗致卵巢损害的机制及其组织学改变[J]. 国外医学·计划生育生殖健康分册, 2006, 25(6): 333-336.

[7] Meirou D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction[J]. Hum Reprod Update, 2001, 7(6): 535-543.

[8] Lushbaugh CC, Casarett GW. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review [J]. Cancer, 1976, 37(2 Suppl): 1111-1125.

[9] Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada [J]. Am J Epidemiol, 1999, 150(3): 245-254.

[10] Mueller BA, Chow EJ, Kaminen A, et al. Pregnancy outcomes in female childhood and adolescent cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2009, 163(10): 879-886.

[11] Nishi Y, Yanase T, Mu Y, et al. Establishment and characterization of a steroidogenic human granulosa-like tumour cell line, KGN, that expresses functional follicle-stimulation hormone receptor[J]. Endocrinology, 2001, 242(1): 437-445.

[12] 奚颖霞,张欣宗.恶性肿瘤及其治疗对男性生育力的影响研究进展[J]. 中国男科学杂志, 2013, (5): 70-72.

[13] Frias S, Van Hummelen P, Meistrich ML, et al. NOVP chemotherapy for Hodgkin's disease transiently induces sperm aneuploidies associated with the major clinical aneuploidy syndromes involving chromosomes X, Y, 18, and 21[J]. Cancer Res, 2003, 63(1): 44-51.

[14] Meirou D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction[J]. Hum Reprod Update, 2001, 7(6): 535-543.

[15] Matthews ML, Hurst BS, Marshburn PB, et al. Cancer, fertility preservation, and future pregnancy: a comprehensive review [J]. Obstet Gynecol Int, 2012, 2012: 953937.

[16] Miyoshi Y, Ohta H, Namba N, et al. Low serum concentrations of anti-müllerian hormone are common in 53 female childhood cancer survivors[J]. Horm Res Paediatr, 2013, 79: 17-21.

[17] Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R. Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, Oct 2. [Epub ahead of print].

[18] 黄妍,丰有吉.妊娠期卵巢恶性生殖细胞肿瘤的治疗[J]. 国外医学·妇幼保健分册, 2005, 16(6): 438-440.

[19] Hansen WF, Fretz P, Hunter SK, et al. Leukemia in pregnancy and fetal response to multiagent chemotherapy[J]. Obstet Gynecol, 2001, 97(5 pt 2): 809-812.

[20] Brell J, Kalaycio M. Leukemia in Pregnancy [J]. Semin Oncol, 2000, 27(6): 667-677.

[21] Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy[J]. Lancet Oncol, 2004, 5(5): 283-291.

[22] de La Motte Rouge T, Pautier P, Duvillard P, et al. Survival and reproductive function of 52 women treated with surgery and bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP) chemotherapy for ovarian yolk sac tumor [J]. Ann Oncol, 2008, 19(8): 1435-1441.

[23] 爱爱医-华人医学论坛. 保存癌症患者生育力技术简介[EB/OL]. [2013-11-1]. <http://www.iyi.com/med/thread-2362760-1.html>

[24] 廖彩韵. 良性肿瘤或低度恶性肿瘤保守手术对女性生育力的

- [38] Munné S. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy and translocations using array comparative genomic hybridization[J]. *Curr Genomics*, 2012, 13(6):463-470.
- [39] Fiorentino F, Spizzichino L, Bono S, et al. PGD for reciprocal and Robertsonian translocations using array comparative genomic hybridization[J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(7):1925-1935.
- [40] Alfarawati S, Fragouli E, Colls P, et al. First births after preimplantation genetic diagnosis of structural chromosome abnormalities using comparative genomic hybridization and microarray analysis[J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(6):1560-1574.
- [41] Vanneste E, Melotte C, Voet T, et al. PGD for a complex chromosomal rearrangement by array comparative genomic hybridization[J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(4):941-949.
- [42] Schaeffer AJ, Chung J, Heretis K, et al. Comparative genomic hybridization -array analysis enhances the detection of aneuploidies and submicroscopic imbalances in spontaneous miscarriages[J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 74(6):1168-1174.
- [43] Coskun S, Alsmadi O. Whole genome amplification from a single cell: a new era for preimplantation genetic diagnosis [J]. *Prenat Diagn*, 2007, 27(4):297-302.
- [44] Zong C, Lu S, Chapman AR, et al. Genome-wide detection of single-nucleotide and copy-number variations of a single human cell[J]. *Science*, 2012, 338(6114):1622-1626.
- [45] Renwick P, Trussler J, Lashwood A, et al. Preimplantation genetic haplotyping: 127 diagnostic cycles demonstrating a robust, efficient alternative to direct mutation testing on single cells[J]. *Reprod Biomed Online*, 2010, 20(4):470-476.
- [46] Gutiérrez -Mateo C, Sánchez -García JF, Fischer J, et al. Preimplantation genetic diagnosis of single -gene disorders: experience with more than 200 cycles conducted by a reference laboratory in the United States [J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(5):1544-1556.
- [47] Yin X, Tan K, Vajta G, et al. Massively parallel sequencing for chromosomal abnormality testing in trophectoderm cells of human blastocysts[J]. *Biol Reprod*, 2013, 88(3):69.
- [48] Treff NR, Fedick A, Tao X, et al. Evaluation of targeted next-generation sequencing-based preimplantation genetic diagnosis of monogenic disease[J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(5):1377-1384.

(收稿日期:2013-10-22)

[本文编辑 王琳]

(上接 p423)

影响[EB/OL].[2013-11-1]. <http://www.yxj.org.cn/news/yixueqianyan/xuekezixun/2012112816464813248.htm>

- [25] 严杰, 乔杰. 年轻女性癌症患者的生育力保存[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2011, 30(4):275-278.
- [26] Minig L, Otaño L, Diaz-Padilla I, et al. Therapeutic management of epithelial ovarian cancer during pregnancy [J]. *Clin Transl Oncol*, 2013, 15(4):259-264.
- [27] Sankila R, Heinävaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent pregnancy: "healthy mother effect" [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 170(3):818-823.
- [28] 陈美璇, 刘红, 王彤. 年轻乳腺癌患者治疗后妊娠对其预后的影响: 一项Meta分析[J]. *肿瘤*, 2013, 33(1):70-73.
- [29] Surbone A. Counseling young cancer patients about reproductive issues [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2008, 178:237-245.
- [30] Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy [J]. *Oncologist*, 2002, 7(4):279-287.
- [31] Ilancheran A, Low J, Ng JS. Gynaecological cancer in pregnancy [J]. *Best Practice Res Clin Obstet Gynaecol*, 2012, 26(3):371-377.
- [32] Clarisa G, Terese K. Oncofertility medical practice: clinical issues and implementation [M]/Wang E. *Pregnancy in cancer patients and survivors*. New York: Springer Science, Business Media New York, 2012:129-148.

(收稿日期:2013-10-30)

[本文编辑 李淑杰]

(上接 p426)

- [11] Lo YM, Tein MS, Lau TK, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis[J]. *Am J Hum Genet*, 1998, 62(4):768-775.
- [12] Chiu RW, Chan KC, Gao Y, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(51):20458-20463.
- [13] Chen EZ, Chiu RW, Sun H, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e21791.
- [14] Morain S, Greene MF, Mello MM. A new era in noninvasive prenatal testing[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(6):499-501.
- [15] Jensen TJ, Dzakula Z, Deciu C, et al. Detection of microdeletion 22q11.2 in a fetus by next-generation sequencing of maternal plasma[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(7):1148-1151.
- [16] Tsui NB, Lo YM. Recent advances in the analysis of fetal nucleic acids in maternal plasma [J]. *Curr Opin Hematol*, 2012, 19(6):462-468.
- [17] Vogelstein B, Kinzler KW. Digital PCR [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(16):9236-9241.
- [18] Lun FM, Tsui NB, Chan KC, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of monogenic diseases by digital size selection and relative mutation dosage on DNA in maternal plasma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(50):19920-19925.
- [19] Barrett AN, McDonnell TC, Chan KC, et al. Digital PCR analysis of maternal plasma for noninvasive detection of sickle cell anemia [J]. *Clin Chem*, 2012, 58(6):1026-1032.
- [20] Tsui NB, Kadir RA, Chan KC, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of hemophilia by microfluidics digital PCR analysis of maternal plasma DNA[J]. *Blood*, 2011, 117(13):3684-3691.

(收稿日期:2013-10-08)

[本文编辑 王昕]