·指南解读·

英国生育协会“医源性原因女性生育力保存策略与实践指南(2018版)”解读

张巧利[1]　吴瑞芳[2]

[1]首都医科大学附属北京妇产医院生殖医学中心 100026;[2]北京大学深圳医院妇产中心 518036

通信作者:吴瑞芳, Email:wurf100@126.com,电话:+86-755-83923333

【摘要】 近年来,医学研究取得了长足发展,肿瘤治疗技术的发展使年轻肿瘤患者的生存率提高。但是肿瘤的化疗、放疗、内分泌或手术治疗,可导致卵巢功能低下甚至卵巢衰竭,如何有效保护和保存这些患者的生育力显得尤为重要。本文对英国生育力协会(British Fertility Society,BFS)最新发布的《医源性原因女性生育力保存的策略与实践指南》循证医学证据进行解读。

【关键词】 生育力保存; 胚胎冻存; 卵母细胞冻存; 卵巢组织冻存; 肿瘤

基金项目:北京市属医院科研培育计划项目(PX2019053)

Interpretation to "Fertility preservation for medical reasons in girls and women: British fertility society policy and practice guideline 2018"

Zhang Qiaoli[1], Wu Ruifang[2]

[1] Department of Human Reproductive Medicine, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China; [2] Department of Gynecology and Obstetrics, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China

Corresponding author: Wu Ruifang, Email: wurf100@126.com, Tel: +86-755-83923333

【Abstract】 In recent years, medical research has made great progress. Advances in oncology treatments increased survival rates in young cancer patients. However, the treatments of chemotherapy, radiotherapy, hormone therapy and surgery for oncology can result in diminished ovarian reserve and premature ovarian failure. How to effectively protect and preserve the fertility of these patients is particularly important. This article explains the evidence-based medical evidence from "Fertility preservation for medical reasons in girls and women: British fertility society policy and practice guideline".

【Key words】 Fertility preservation; Embryo cryopreservation; Oocyte cryopreservation; Ovarian tissue cryopreservation; Oncology

Fund program: Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Program (PX2019053)

育龄期女性最常见的肿瘤是乳腺癌、宫颈癌、淋巴瘤、白血病、肉瘤、脑瘤、黑色素瘤和卵巢癌[1],需要进行放疗、化疗、手术或骨髓干细胞移植等抗肿瘤治疗,这有可能导致医源性卵巢功能损伤,继而引起生育力低下和早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency,POI),甚至卵巢早衰。关于癌症女性的生育力保存是一个全球性议题,越来越多的医务工作者进行关注和研究,因此女性生育力保存技术得以不断发展进步。近年来,我国对肿瘤患者生育力的保护日益重视,除生育问

DOI:10.3760/cma.j.cn142-20190104-00013

收稿日期 2019-06-04　　**本文编辑** 李天琦

引用本文:张巧利, 吴瑞芳. 英国生育协会“医源性原因女性生育力保存策略与实践指南(2018版)”解读[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(4): 344-351. DOI: 10.3760/cma.j.cn142-20190104-00013.

题外，开始关注性腺内分泌功能的保护对患者的长久健康[2]。英国生育协会（British Fertility Society，BFS）2018 年发布的生育力保存策略与实践指南评估了各种女性生育力保存技术，阐述了肿瘤和非肿瘤性医疗原因进行生育力保存的循证医学进展[3]，本文对其进行解读。

2018 BFS 指南建议由多学科专家介入，为青少年和育龄期女性患者就疾病治疗导致的生育力损伤风险和可采用的生育力保存技术提供咨询，特别强调了心理支持对于患者做出决策的作用。指南制定组专家对于该指南的“良好实践要点（good practice point，GPP）”达成了共识，并参照英国皇家妇产科学院的证据分级标准对循证医学证据进行分级。

一、癌症幸存者的妊娠结局

医生和患者非常关心妊娠是否增加癌症的复发，癌症患者子代是否健康？2018 BFS 指南明确指出，除妊娠滋养细胞疾病外，没有证据表明癌症治疗后妊娠会增加癌症（包括乳腺癌）复发的风险（C 级）；指南进一步指出癌症治疗不增加子代先天性异常和遗传病风险（C 级），追踪随访曾在儿童期接受过化疗、放疗或放化疗的癌症患者，他们的后代发生先天性异常、单基因疾病或染色体综合征的风险并未增加[4]。也没有证据显示接受化疗联合放疗的癌症患者的后代先天畸形的发生率增加[5]。

女性癌症幸存者发生不良妊娠结局，如流产、早产、胎儿生长受限、死产的风险取决于她们所接受治疗的类型（化疗、放疗、手术）和非治疗因素（如妊娠年龄、肿瘤类型和部位）。尚无强有力的证据表明儿童期接受过化疗的女性癌症幸存者或男性幸存者的女性伴侣不良妊娠结局风险增加[6]。来自于英国和美国的随访研究显示，曾进行腹部放疗的女性儿童癌症幸存者妊娠后，其流产、早产和低出生体质量儿的风险增加，活产率较预期降低 2/3，但没有增加胎儿畸形和婴儿死亡风险，说明治疗可能未增加生殖细胞突变[6]。化疗似乎不损害子宫，因此妊娠结局相对良好[7]。然而，高剂量盆腔放疗可能会影响子宫发育和损伤血管，导致子宫机能减退，增加产科风险，包括早期和晚期流产、早产、低出生体质量儿、死产、新生儿出血、产后出血、子宫破裂和胎盘植入[4,8]；妊娠期进行放疗可使宫内胎儿暴露于辐射，导致早期妊娠丢失和出生小于胎龄儿的发生率增加[9]，畸形风险也可能增加。

二、癌症治疗对生育力影响的评估

化疗和放疗常会导致女性卵巢内的卵泡受损、基质纤维化以及血管损伤，从而引起功能衰竭导致不孕[10]。许多研究将出现闭经作为癌症放化疗对生育力影响的主要表现。闭经可在放疗、化疗期间或治疗后不久出现，可以是暂时性亦或永久性闭经。英国国家卫生与临床优化研究所（the National Institute of Health and Clinical Excellence，NICE）建议（2014）在患者开始癌症治疗之前就应与其讨论癌症治疗引起不孕的风险和保存生育力的治疗方案[11]。

1. 化疗：化疗是治疗恶性肿瘤的主要措施之一，但具有性腺毒性作用。年轻女性接受化疗后可获得长期生存期限，同时也可能面临卵巢功能衰退、闭经、不孕和生活质量下降的风险。化疗引起不孕的风险与药物种类、剂量、治疗方案和年龄有关，2018 BFS 指南建议应根据这些综合因素对青少年和育龄期女性进行生育力评估，包括引起卵巢储备功能下降和早发性卵巢功能不全、不孕的风险（C 级）。现有的资料显示化疗药物对卵巢功能的损伤可分为 3 类：低风险化疗药物，包括抗代谢类、蒽环类及长春碱类，常见的抗代谢药物为 5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、阿糖胞苷等，该类药物定位于细胞周期 S 期，可抑制 DNA 合成，其性腺毒性低于烷化剂及铂类；中等风险化疗药物——铂类，常用的为卡铂和顺铂，其可共价结合 DNA 双链形成 DNA 交联，使 DNA 在复制过程中断裂，从而抑制 DNA 的转录及合成；高风险化疗药物——烷化剂，对始基卵泡的损伤最大，具有细胞周期非特异性，烷化剂的代表药物为环磷酰胺、白消安、美法仑等，其活性代谢产物可交联 DNA 双链，抑制 DNA 的合成和功能[12]。随着化疗周期的增多，药物累计剂量增加，化疗后卵巢功能衰竭的发生概率也随之增加。对于进行化疗有生育力保存需求的癌症女性，临床医生可从化疗药物的种类、剂量和治疗方案进行优化。目前有些新化疗药物的性腺毒性作用尚未完全明确，联合使用的风险评估甚为复杂，因此临床治疗评估工作依然任重道远。

2. 放疗：放疗可造成 DNA 损伤，卵巢是放疗极度敏感的器官，即使较低剂量便可导致不可逆性卵巢功能衰竭，从而导致患者提前绝经。放疗对生殖器官功能的影响取决于放疗部位、剂量、患者年龄、治疗级别及辅助治疗。盆腹腔放射剂量 2 Gy 时会导致 50% 以上的卵泡损失；24 Gy 时会导致卵巢衰

竭[13]。颅内照射可引起下丘脑-垂体-性腺轴功能损伤，颅内照射的放射剂量超过 50 Gy 会导致性腺机能减退[14]。患者接受骨髓移植后进行全身照射时卵巢衰竭的发生率高达 72%~100%[15]。青春期前子宫比成人子宫更容易受盆腔放疗的影响，青春期前子宫直接辐射剂量>25 Gy 时，可造成子宫功能不可逆转的损害[16]。不同肿瘤放疗所需剂量不同，另外肿瘤期别也与剂量有关。2018 BFS 指南总结了一些癌症放疗所需剂量（表 1）[3]，可初步评估不同癌症放疗对卵巢功能的损伤。阴道癌放疗可导致阴道干涩和阴道狭窄；子宫内膜癌腔内放疗会造成血管、子宫内膜和子宫肌层的损伤，导致组织纤维化和子宫容量及血流下降，这些不良反应都会影响癌症患者的生育。

表 1　常见癌症放疗剂量[3]

癌症类型	剂量
霍奇金淋巴瘤	20~40 Gy
非霍奇金淋巴瘤	30 Gy
自然杀伤/T 淋巴瘤	50 Gy
软组织肉瘤	50~66 Gy
皮肤癌	18~60 Gy

3. 激素治疗：激素敏感性肿瘤有时需要进行激素内分泌治疗，如抗雌激素制剂和芳香化酶抑制剂辅助治疗乳腺癌，高效孕激素治疗子宫内膜癌。年轻癌症幸存者中，超过 70% 患者有生育愿望[17]，但受性腺毒性治疗、内分泌治疗等影响，尤其是对卵巢功能损伤最严重的化疗药物环磷酰胺的广泛应用，导致乳腺癌患者在癌症幸存者中妊娠率最低。目前指南建议乳腺癌内分泌治疗的时间为 5~10 年，研究显示乳腺癌他莫昔芬辅助治疗 10 年的效果优于 5 年，这使得患者生育年龄不得不推迟，需要考虑的是在这一等待期，女性由于年龄增长造成的卵子数目、质量不可逆的下降，直接影响了生育结局[18]，所以要重视对于乳腺癌妇女的生育力保存。2018 BFS 指南重点阐述了乳腺癌妇女激素治疗时的生育力保存策略，建议因长期内分泌治疗而推迟妊娠的妇女，即使没有接受性腺毒性的相关治疗，也应该建议进行生育力保存（GPP）。

2018 BFS 指南虽然未讨论子宫内膜癌相关问题，但是由于早期子宫内膜癌可采用高效孕激素治疗保存生育力，因此在此做一简单介绍。对子宫内膜癌病变局限在子宫内膜（IA）、无肌层浸润、高分化、孕激素受体阳性的子宫内膜样腺癌，患者有强烈生育愿望者采用大剂量高效孕激素治疗，保留生育力。目前对子宫内膜癌保守治疗的安全生育期限未有定论，但患者内膜病变逆转后应在尽可能短的时间内妊娠，必要时接受辅助生殖技术（assisted reproductive technology，ART）[19]助孕。子宫内膜癌保守性药物治疗后复发率较高，妊娠率约 40%，分娩率约 20%。故在子宫内膜癌治疗完全缓解后，应尽早妊娠，3 个自然周期未妊娠者建议行 ART 助孕，完成生育后再行根治性手术[20]。

三、生育力保存技术

1. 胚胎和卵母细胞冻存：2013 NICE 指南推荐对于因肿瘤或其他疾病而接受有损于生育力治疗的妇女可采用 ART 的胚胎冻存和卵母细胞冻存进行生育力保存（https://www.nice.org.uk/guidance/cg156）。在实施卵母细胞冻存和胚胎冻存之前常需要控制性卵巢刺激（COS）和取卵，这个过程可能会延迟癌症开始治疗的时间，若进行生育力保存时出现任何并发症都将延迟癌症的治疗，因此 2018 BFS 指南指出对于一些肿瘤推迟治疗但不会影响预后的患者可实施 COS 和取卵（GPP）。通常从药物刺激卵巢促排卵开始至取卵需要 2 周时间，化疗可以在取卵后 48 h 内开始，对于需要手术或盆腔放疗的患者，取卵后需要更长的恢复时间。或者在手术切除肿瘤后或辅助放化疗前 2~4 周内进行 COS。对于肿瘤患者由于时间紧迫，不能采用传统的 COS 方案[21]。一项针对 2007—2013 年之间 684 例接受性腺毒性治疗需进行生育力保护的女性进行 COS 时机的研究表明，在月经周期的任何时间开始 COS，其结果都相似，对生育力保存无不利影响，这一结果支持了 COS 不影响生育力保存这一概念[22]。

（1）胚胎冻存：胚胎冻存现已成为一种成熟的生育力保存措施。适用于夫妇双方同意胚胎保存的已婚妇女，应告知未来使用冻存胚胎时需经夫妻双方同意。在部分国家捐赠的精子与癌症患者的卵子形成的胚胎，使用时仅由妇女单方决定便可。2018 BFS 指南提出癌症患者冻融胚胎移植的成功率与新鲜胚胎相似（D 级）。

（2）卵母细胞冻存：未婚女性或不愿冻存胚胎的已婚女性可选择卵母细胞冻存，2018 BFS 指南指出卵母细胞冻存有可能获得和新鲜卵子相似的妊娠成功率（C 级）。已婚女性未来有离婚的可能性，因此卵母细胞冻存也是已婚女性的一种重要选择。玻璃化冷冻技术的发展极大提升了卵母细胞冻存的成功率。对于已经进入青春期的女性而言卵母

细胞冻存的妊娠率是否与育龄期女性相同未知[23]，但可考虑对她们进行COS和卵母细胞玻璃化冷冻。2018年BFS指南指出与胚胎冻存相比，卵母细胞冻存最关键的获益是使用时无需伴侣的同意。近年，对于不能推迟治疗的肿瘤患者，可采取卵巢未刺激情况下获取卵母细胞经体外培养成熟进行生育力保存。由于开展卵母细胞冻存用于恶性肿瘤患者生育力保存的时间尚短，恶性肿瘤是否会影响卵母细胞质量目前尚无足够的临床数据。

（3）超促排卵和取卵：超促排卵时使用外源性促性腺激素可使多个卵泡发育成熟，可增加冻存卵母细胞数或胚胎数。对于肿瘤患者进行COS时毕竟不同于正常女性，2018 BFS指南提出对于肿瘤患者可采用特殊COS方案，以预防卵巢过度刺激综合征（ovarian hyperstimulation syndrome，OHSS），因此对麻醉风险和取卵路径都做了明确且详细的阐述。①采取微刺激方案：该方案不延迟原发病治疗，旨在最短的时间获得良好的卵巢促排卵效果，缩短开始癌症或其他疾病治疗的时间。对罹患雌激素敏感性肿瘤的妇女可使用抗雌激素药物（来曲唑、枸橼酸氯米芬或他莫昔芬）进行促排卵（D级）。②预防OHSS：部分OHSS患者（重度）需住院治疗，会进一步延误癌症开始治疗时间。因此，减少OHSS的发生尤为重要。肿瘤患者发生OHSS会增加静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism，VTE）发病风险。采用拮抗剂促排卵方案结合激动剂扳机，可降低OHSS发生风险，且促排卵时间短（A级）。③治疗过程的风险：告知患者继发于原有的基础疾病或已经进行的治疗而增加的风险，比如血小板减少引起血肿和中性粒细胞减少引起感染的风险，必要时需给予抗生素治疗。④麻醉风险：如果存在任何麻醉相关的危险因素，麻醉师应在取卵前对其进行复查，如淋巴瘤患者的纵隔肿块。⑤患有盆腔恶性肿瘤（如宫颈和卵巢恶性肿瘤）的女性，存在肿瘤播散及肿瘤相关的血管增加而致出血的风险，患恶性肿瘤的妇女COS引起的雌激素水平升高是否增加VTE发生的风险，目前尚不清楚。⑥取卵路径可因盆腔疾病而改变，如对宫颈癌患者可采取经腹或腹腔镜下取卵。以上这几点都是我们在对肿瘤患者COS和取卵进行生育力保存时需要注意的。

（4）保存时限：从理论上讲，胚胎在-196 ℃的环境下冻存，代谢完全停止，所以能够永久保存。英国政府允许配子和胚胎冻存最长时限为55年。初始储存期限为10年，如果在储存期内的任何时间仍符合“预期不孕”，则储存时间可再继续延长10年，最长不超过55年（https://www.hfea.gov.uk/code-of-practice/17）。2018 FBS指南提出目前没有证据显示冻存时间长短会影响卵母细胞和胚胎解冻的成功率（D级）。我国目前没有关于冻存胚胎和卵母细胞的时限，以后或许基于社会和伦理发展的需要会出台冻存时限。

2. 卵巢组织冻存和移植：卵巢组织冻存（ovarian tissue cryopreservation，OTC）具有一次性保存大量卵子的优势，是青春期前女孩保留生殖功能的唯一选择，亦是青春期和育龄期妇女可行的选择，特别是在允许实施生育力保存时间很短的情况下。因为女性超过35岁，卵巢储备功能下降，所以38岁以上的女性不建议进行OTC，目前将OTC年龄上限定为35岁[24-25]。卵巢组织移植有将肿瘤细胞重新带入体内的风险，这种风险主要取决于肿瘤的类型和分期，白血病、神经母细胞瘤及Burkitt淋巴瘤患者卵巢移植后带入肿瘤细胞具有高风险性[26]。

卵巢冷冻可分为卵巢皮质冷冻与完整卵巢冷冻。与卵母细胞冻存和胚胎冻存相比，一片卵巢组织有数百甚至上千个不同发育阶段的卵泡，日后可用于自体移植或分离卵泡体外培养为成熟卵母细胞，不依赖于患者的月经周期冻存，不需COS，在癌症确诊后可立即进行腹腔镜下卵巢组织取材，或在癌症治疗手术时取材，不推迟放化疗开始时间。完整卵巢冷冻复苏移植可即刻恢复卵巢血供，减少缺血损伤，并且能保存大量的卵泡。但目前操作技术不成熟，对肿瘤患者，卵巢组织中有潜在携带肿瘤细胞的风险，可能导致肿瘤细胞的再种植，所以全卵巢冷冻技术仍然仅为实验性技术[27]。

卵巢组织的移植分为原位移植和异位移植，各有优缺点，原位移植包括卵巢髓质、子宫阔韧带、卵巢囊或腹膜窗等，异位移植多选择腹壁、前臂、腹直肌等[28]。原位移植的优点在于更靠近输卵管，所以只有原位移植有自然妊娠的可能；缺点是如果移植部位选择卵巢髓质或卵巢囊，移植片数量受卵巢体积的限制，且原位移植需进行侵入性操作[29]。异位移植的优点在于：避免侵入性操作，易获取卵泡，再移植成本较低，如因放疗或手术后出现严重盆腔粘连而不适合移植时，可进行异位移植[30]，但需通过ART才能妊娠。

3. 卵巢功能抑制：在化疗前及化疗期间使用促性腺激素释放激素激动剂（gonadotrophin-releasing

hormone agonist, GnRH-a）进行卵巢功能抑制（ovarian function suppression, OFS），进而保护卵巢功能。GnRH-a用于生育力保护的理论源自青春期前静息的卵巢组织对性腺毒性药物具有更好的耐受性。使用GnRH-a暂时抑制下丘脑-垂体-性腺轴，模拟青春期前女性内分泌环境，使卵巢免受放化疗损伤。常需在化疗前1~2周应用GnRH-a，按照化疗疗程，GnRH-a一般使用3~6个月[31]。OFS应用于乳腺癌治疗数十年，早期研究证实，OFS能够降低50岁以下乳腺癌患者的复发风险，改善生存[32]。2009年的一项关于GnRH-a在早期乳腺癌中的Meta分析结果显示，没有足够的证据证实GnRH-a增加辅助化疗或他莫昔芬治疗的临床获益，OFS的治疗地位开始变得模糊[33]。2011年一篇纳入28项随机对照研究的Meta分析显示，尽管GnRH-a治疗后的患者在化疗结束后有更高的月经复潮率和排卵率，但治疗后的妊娠率并无明显改善[31]。

美国临床肿瘤学会（ASCO）2018年更新的《癌症患者生育力保护指南》强调，GnRH-a卵巢功能抑制方案的生育力保护作用证据不足，只有当证实卵母细胞冻存、胚胎冻存及卵巢组织冻存等生育力保护方法全都不适用的情况下，出于患者对GnRH-a抱有降低化疗所致卵巢功能损伤可能性的主观期望，对于年轻乳腺癌患者可给予GnRH-a治疗[34]。2018年中国抗癌协会乳腺癌专业委员基于新的循证医学证据，明确提出对于中高危绝经前激素受体阳性乳腺癌推荐接受OFS的内分泌治疗；低危患者推荐他莫昔芬单药治疗[35]。2018 FBS指南提出对患早期乳腺癌的绝经前女性，在化疗前立即开始并持续使用GnRH-a，可暂时性抑制卵巢，部分性保护卵巢功能（A级）。

4. 卵巢移位：放疗对卵巢组织的损害比化疗更严重，对卵母细胞的毒性突出。因此对于即将接受盆腔放疗的大多数年轻女性通常应尝试将卵巢移出放射视野。卵巢移位术存在一定的危险，主要并发症是手术本身带来的创伤及术中卵巢血供受损，亦可发生输卵管梗死或卵巢囊肿[36]。2018 BFS指南提出卵巢移位手术可以不切断输卵管，以保留自然受孕的机会（GPP）。既往文献报道卵巢移位保存卵巢功能的成功率为16%~90%[37]，该治疗效果受患者年龄、放疗总剂量、分布方式、照射野与卵巢间的距离、射线集中程度、卵巢血供的改变等。

5. 放疗时卵巢屏蔽：除了采用手术的方法保护卵巢免于放疗辐射的损害，放疗技术的改进也可以达到同样的效果。如调强放射治疗（intensity-modulated radiation therapy, IMRT）是一种高精度放疗技术，可减少许多靶器官的放疗剂量，但由于卵母细胞对放疗极为敏感，减少的剂量对于其保护作用有限，如全颅全脊髓照射增加，卵巢暴露剂量可能超过3~5 Gy[38]。采用外部屏蔽可将卵巢暴露的辐射减至最少。2018 BFS指南指出采用卵巢屏蔽减轻放疗对卵巢损害的作用有限，不常规采用（D级）。

6. 保留生育功能的手术：对于罹患早期宫颈癌和卵巢癌的年轻女性可实施保留生育功能的手术（fertility-sparing surgery, FSS）[39]，术前需要多学科协作，全面评估病情，制定个体化治疗方案，达到降低肿瘤复发风险，又改善生育结局的目标。

（1）宫颈癌保留生育功能手术：2018 FBS指南提出对于年轻的早期宫颈癌患者可以进行FSS，如对于微小浸润IA1期宫颈癌可行保留生育功能的宫颈锥切术。当肿瘤直径≤2 cm，无区域淋巴结转移，临床分期为IA2~IB1期，浸润深度<10 mm的宫颈癌，为保留生育功能可行广泛宫颈切除术+盆腔淋巴结清扫术。对于肿瘤直径2~4 cm能否行FSS争议较大，明确提出对于肿瘤直径>4 cm的患者，不建议行FSS[40]。Meta分析显示对于IA2~IB1期宫颈癌（肿瘤直径≤2 cm），广泛宫颈切除术患者，与广泛全子宫切除术患者相比，5年无复发存活率或5年总生存率差异也无统计学意义[41]。有研究显示宫颈锥切和宫颈切除术未增加癌症复发风险[42]。虽然广泛宫颈切除术不影响患者生育力，但较正常对照女性，广泛宫颈切除术后的患者晚期流产率、早产率提高了2~3倍[43]。

（2）卵巢肿瘤保留生育功能手术：卵巢肿瘤FSS治疗主要用于交界性卵巢肿瘤（borderline ovarian tumours, BOT）、恶性卵巢生殖细胞肿瘤（MOGCTs）和早期卵巢上皮性癌（EOC）。2018 FBS指南主要针对BOT保留生育功能手术进行阐述，MOGCTs和EOC也涉及生育力保存问题，在此本文也做一简单介绍。

BOT FSS治疗即保留子宫以及至少一部分卵巢，是年轻BOT患者的标准治疗方式[44]。期别较晚的BOT只要对侧卵巢和子宫未受累，无外生型乳头结构及浸润性种植，也可考虑FSS治疗[45]。目前研究显示FSS治疗对于年轻有生育要求的BOT患者安全可行，且有较满意的妊娠率[37,46]。BOT患者大多年轻，手术后容易复发。2018 BFS指南提出对罹

患 BOT 的女性选择保留生育功能的手术会有额外风险，肿瘤医生应就此与患者进行交流（D 级）。

MOGCTs FSS 治疗不受期别限制，因其发病多数为单侧，复发也很少出现在对侧卵巢和子宫，且对化疗药物敏感，切除对侧卵巢和子宫并不改善患者预后，有强烈生育愿望者可考虑行单侧附件切除术，术后化疗时应注意对卵巢功能的保护。对早期的卵巢无性细胞瘤和I级未成熟畸胎瘤，除了需行患侧附件切除术，同时还应行包括大网膜切除和腹膜后淋巴结切除的全面分期手术，如证实其手术病理分期为Ia1 期，术后可不予化疗[45]。

卵巢上皮性癌恶性程度较高，大部分诊断时已为晚期，施行保留生育功能治疗应持谨慎的态度，必须严格选择，仅Ia 期患者可行 FSS，术后须进行严密随访，但对于低分化癌和透明细胞癌的安全性尚存争议[45]。

FSS 治疗的患者生育时机选择十分重要，需要避开肿瘤复发高峰期以及化疗药物毒性期，无化疗患者术后应尽快尝试妊娠[47]。当成熟的卵母细胞接受大量性腺毒性化疗药物后，若 3 个月内发生妊娠，可增加流产风险，也可能会诱导基因突变，引起子代畸形[16]，建议患者在完成化疗 6 个月后开始受孕[48]。对于妇科恶性肿瘤患者应掌握好 FSS 适应证，了解与尊重患者和家属的意愿，并充分告知保留生育功能治疗的风险与获益，在规范化的前提下，实施个体化治疗，以保证良好的肿瘤结局并获得满意的生育结局[49]。

四、生育力保存的咨询和心理支持

肿瘤患者由于所患疾病，几乎都会出现不同程度的心理问题，焦虑、恐惧等，随着病情的日益恶化和癌症疼痛的折磨，以及放、化疗过程中出现的不良反应，继而表现为抑郁、悲观、消沉和绝望，甚至有轻生念头，严重影响治疗效果和生活质量。而且患病妇女必须在短时间内进行疾病的诊断，并决定针对癌症和生育力保存的治疗，这样会加重心理异常。2018 BFS 指南指出对于肿瘤患者进行心理疏导和咨询的重要性超过了做出诊疗决策本身，因此做好肿瘤患者的心理支持和护理非常重要。我国医护人员对肿瘤患者的心理健康也越来越重视。

肿瘤患者生育力保存有着极大的必要性和可行性，然而，对大多数恶性肿瘤患者而言，生育力的保存仍未受到应有的重视和普遍应用[50]。癌症患者的生育力保存也极具挑战性，包括诊断肿瘤后实施生育力保存的时间紧迫，某些生育力保存技术缺少高质量的证据，生育力保存技术上的变化和所需的高昂费用，以及患者所承受的压力。应该给患者提供生育力保存的相关咨询，以免延误癌症治疗。需要特别强调，尽管一些治疗措施并不是完全地损害其生育力，但有潜在的降低生育能力和缩短生育期的风险。2018 BFS 指南的形成多基于队列研究、病例报告及非随机试验研究，随着生育力保护领域的迅速发展，全球范围内随机对照试验证据的增加，实践指南将会再更新，生育力保存技术也将不断进步。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (4): 271-289. DOI: 10.3322/caac.21349.

[2] 张师前，魏代敏. 重视妇科恶性肿瘤内分泌功能保护及生殖管理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(6): 612-613. DOI: 10.19538/j.fk2019060102.
Zhang SQ, Wei DM. Pay attention to the protection of endocrine function and reproductive management of gynecologic malignant tumors[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2019, 35(6): 612-613. DOI: 10.19538/j.fk2019060102.

[3] Yasmin E, Balachandren N, Davies MC, et al. Fertility preservation for medical reasons in girls and women: British fertility society policy and practice guideline[J]. Hum Fertil (Camb), 2018, 21(1): 3-26. DOI: 10.1080/14647273.2017.1422297.

[4] Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(3): 239-245. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.2938.

[5] Averette HE, Boike GM, Jarrell MA. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function and reproductive capacity[J]. CA Cancer J Clin, 1990, 40(4): 199-209. DOI: 10.3322/canjclin.40.4.199.

[6] Reulen RC, Zeegers MP, Wallace WH, et al. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British childhood cancer survivor study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(8): 2239-2247. DOI: 10.1158/1055-9965.

[7] Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2005(34): 64-68. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgi022.

[8] Green DM, Lange JM, Peabody EM, et al. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: a report from the national Wilms tumor long-term follow-up study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(17): 2824-2830. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.2922.

[9] Green DM, Sklar CA, Boice JD, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the childhood cancer survivor study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(14): 2374-2381. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.1839.

[10] Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women

[J]. N Engl J Med, 2018, 378(4): 400-401. DOI: 10.1056/NEJMc1715731.

[11] O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline[J]. Br J Gen Pract, 2014, 64(618): 50-51. DOI: 10.3399/bjgp14X676609.

[12] 付子洁, 李晓冬. 化疗药物对卵巢功能的损伤机制及生育力保护[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(9): 737-740. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2018.09.007.
Fu ZJ, Li XD. Mechanisms of chemotherapy-induced ovarian damage and fertility preservation[J]. Chin J Reprod Contracep, 2018, 38(9): 737-740. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2018.09.007.

[13] Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW, et al. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(7): 556-567. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00039-X.

[14] Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours[J]. Endocr Relat Cancer, 2004, 11(4): 589-602. DOI: 10.1677/erc.1.00779.

[15] De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, et al. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma[J]. Blood, 2008, 111(1): 101-108. DOI: 10.1182/blood-2007-05-090225.

[16] Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: An overview[J]. J Hum Reprod Sci, 2015, 8(1): 3-13. DOI: 10.4103/0974-1208.153119.

[17] Letourneau JM, Melisko ME, Cedars MI, et al. A changing perspective: improving access to fertility preservation[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 8(1): 56-60. DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.133.

[18] Hart RJ. Physiological aspects of female fertility: role of the environment, modern lifestyle, and genetics[J]. Physiol Rev, 2016, 96(3): 873-909. DOI: 10.1152/physrev.00023.2015.

[19] Chan JL, Wang ET. Oncofertility for women with gynecologic malignancies[J]. Gynecol Oncol, 2017, 144(3): 631-636. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.12.013.

[20] Zapardiel I, Cruz M, Diestro MD, et al. Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers[J]. Hum Reprod Update, 2016, 22(3): 281-305. DOI: 10.1093/humupd/dmv066.

[21] 张聪, 张娜. 女性肿瘤患者生育力保存的研究现状[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2016, 35(5): 413-417.
Zhang C, Zhang N. Fertility preservation of women with tumor[J]. J Int Reprod Health/Fam Plann, 2016, 35(5): 413-417.

[22] von Wolff M, Capp E, Jauckus J, et al. Timing of ovarian stimulation in patients prior to gonadotoxic therapy: an analysis of 684 stimulations[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 199: 146-149. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.006.

[23] Lavery SA, Islam R, Hunt J, et al. The medical and ethical challenges of fertility preservation in teenage girls: a case series of sickle cell anaemia patients prior to bone marrow transplant[J]. Hum Reprod, 2016, 31(7): 1501-1507. DOI: 10.1093/humrep/dew084.

[24] Stoop D, Cobo A, Silber S. Fertility preservation for age-related fertility decline[J]. Lancet, 2014, 384(9950): 1311-1319. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61261-7.

[25] Kim S, Lee Y, Lee S, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in patients with cancer[J]. Obstet Gynecol Sci, 2018, 61(4): 431-442. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.4.431.

[26] Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients[J]. Hum Reprod Update, 2004, 10(3): 251-266. DOI: 10.1093/humupd/dmh021.

[27] 杜天奇, 高靓, 李红, 等. 完整卵巢冷冻及移植研究现状及进展[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(11): 869-870,874. DOI: 10.13283/ j.cnki.xdfckjz.2019.11.019.
Du TQ, Gao L, Li H, et al. Research status and progress of complete ovarian cryopreservation and transplantation[J]. Prog Obstet Gynecol, 2019, 28(11): 869-870,874. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2019.11.019.

[28] Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Recent advances in oocyte and ovarian tissue cryopreservation and transplantation[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012, 26(3): 391-405. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2012.01.001.

[29] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2014, 101(5): 1237-1243. DOI: 10.1016/ j.fertnstert.2014.02.052.

[30] Kim SS. Assessment of long term endocrine function after transplantation of frozen-thawed human ovarian tissue to the heterotopic site: 10 year longitudinal follow-up study[J]. J Assist Reprod Genet, 2012, 29(6): 489-493. DOI: 10.1007/s10815-012-9757-3.

[31] Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2011, 95(3): 906-914. e901-904. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.017.

[32] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. Lancet, 2005, 365(9472): 1687-1717.

[33] Goel S, Sharma R, Hamilton A, et al. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women[CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): Cd004562. DOI: 10.1002/14651858.

[34] Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(19): 1994-2001. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1914.

[35] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 胡夕春. 中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识(2018年版)[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(11): 871-880. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.11.012.
Chinese association against cancer breast cancer professional committee, Hu XC. Consensus of Chinese experts on the clinical application of ovarian function inhibition in early breast cancer (2018 version)[J]. China Oncology, 2018, 28(11): 871-880. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.11.012.

[36] Morice P, Juncker L, Rey A, et al. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination[J]. Fertil Steril, 2000, 74(4): 743-748. DOI: 10.23736/S0031- 0808.18.03492-4.

[37] Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J. Fertility preservation in

girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed?[J]. Hum Reprod Update, 2010, 16(6): 617-630. DOI: 10.1093/humupd/dmq010.

[38] Perez-Andujar A, Newhauser WD, Taddei PJ, et al. The predicted relative risk of premature ovarian failure for three radiotherapy modalities in a girl receiving cranio-spinal irradiation[J]. Phys Med Biol, 2013, 58(10): 3107-3123. DOI: 10.1088/0031-9155/58/10/3107.

[39] 高颖, 李艳辉, 黄佳语. 妇科肿瘤与生育力保护及保存[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(4): 293-298. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2018.04.001.
Gao Y, Li YH, Huang JY. Fertility preservation in the management of gynecologic malignancies[J]. J Reprod Med, 2018, 27(4): 293-298. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2018.04.001.

[40] 薛凤霞, 滕飞, 魏丽坤. 妇科恶性肿瘤保留生育功能生育结局[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(6): 646-651. DOI: 10.19538/j.fk2019060111.
Xue FX, Teng F, Wei LK. Reproductive outcomes of fertility-sparing treatment for gynecologic malignancies[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2019, 35(6): 646-651. DOI: 10.19538/j. fk2019060111.

[41] Xu L, Sun FQ, Wang ZH. Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of early cervical cancer: a systematic review[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2011, 90(11): 1200-1209. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2011.01231.x.

[42] Okugawa K, Kobayashi H, Sonoda K, et al. Oncologic and obstetric outcomes and complications during pregnancy after fertility-sparing abdominal trachelectomy for cervical cancer: a retrospective review[J]. Int J Clin Oncol, 2017, 22(2): 340-346. DOI: 10.1007/s10147-016-1059-9.

[43] Schneider A, Erdemoglu E, Chiantera V, et al. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early-stage cervical cancer [J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(4): 659-666. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182466a0e.

[44] Romeo M, Pons F, Barretina P, et al. Incomplete staging surgery as a major predictor of relapse of borderline ovarian tumor[J]. World J Surg Oncol, 2013, 11: 13. DOI: 10.1186/1477-7819-11-13.

[45] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2014.04.002.
Society of gynecological oncology, Chinese medical association. Guidelines for the clinical diagnosis and treatment of fertility preservation in gynecological malignant tumors [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2014, 49(4): 243-248. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2014.04.002.

[46] 李雅琴, 黄向华. 年轻恶性及交界性卵巢肿瘤患者保留生育功能的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(11): 826-829.
Li YQ, Huang XH. Research progress on fertility preservation in young patients with malignant and borderline ovarian tumors[J]. J Pract Obstet Gynecol, 2017, 33(11): 826-829.

[47] 中国优生科学协会肿瘤生殖学分会. 交界性卵巢肿瘤诊治专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(9): 1000-1007. DOI: 10.19538/j.fk2019090113.
Chinese Society of Eugenics, Oncology and Reproductive Sciences. The consensus of diagnosis and treatment for borderline ovarian tumors[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2019, 35(9): 1000-1007. DOI: 10.19538/j.fk20 19090113.

[48] 李艺, 崔恒. 卵巢交界性肿瘤术后生育时机 妊娠率及分娩后处理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(11): 999-1001.
Li Y, Cui H. Pregnancy opportunity and rates and postpartum follow-up after conservative surgery for borderline ovarian tumors[J]. Chin J Practical Gynecol Obstetrics, 2015, 31(11): 999-1001. DOI: 10.7504/fk2015100105.

[49] 谢幸, 沈源明. 妇科恶性肿瘤生育力保护的权衡与决策[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(6): 609-611. DOI: 10.19538/j.fk2019060101.
Xie X, Shen YM. The tradeoffs and decisions of fertility protection in gynecologic malignant tumor[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2019, 35(6): 609-611. DOI: 10.19538/j.fk2019060101.

[50] 谭小军, 黄向红, 成海英, 等. 重视恶性肿瘤患者生育力的保存[J]. 医学与哲学, 2015, 36(6B): 78-80.
Tan XJ, Huang XH, Cheng HY, et al. Preservation of fertility in patients with cancer[J]. Med Philosophy, 2015, 36(6B): 78-80.