

- 2014,72:386-391.
- [4] Chen YQ, Fang RL, Luo YN, et al. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study[J]. BMC Womens Health, 2016, 16: 60.
- [5] 董鑫垚, 王蔼明. 慢性子宫内膜炎影响女性生殖结局的相关机制探讨[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29: 130-134.
- [6] Xu Z, Zan H, Pone EJ, et al. Immunoglobulin class-switch DNA recombination: induction, targeting and beyond[J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12: 517-531.
- [7] Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy [J]. Hum Reprod, 2014, 30: 323-330.
- [8] Xu D, Xiong H, Xiao Z, et al. Uterine cytokine profile in a rat model of endometritis[J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 73: 214-220.
- [9] Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies[J]. Fertil Steril, 2008, 89: 677-684.
- [10] Woodward EM, Troedsson MHT. Inflammatory mechanisms of endometritis[J]. Equine Vet J, 2015, 47: 384-389.
- [11] Giraldo-Isaza MA, Jaspan D, Cohen AW. Postpartum endometritis caused by herpes and cytomegaloviruses[J]. Obstet Gynecol, 2011, 117: 466-467.
- [12] Raja KR, Kovarova L, Hajek R. Review of phenotypic markers used in flow cytometric analysis of MGUS and MM, and applicability of flow cytometry in other plasma cell disorders[J]. Br J Haematol, 2010, 149: 334-351.
- [13] 李晶, 丁家怡, 施蔚虹, 等. 体外受精-胚胎移植失败后再次移植前宫腔镜检查的应用效果[J]. 江苏医药, 2019, 45: 677-680.
- [14] Fan X, Li X, Li Y. Endometrial CD138 count appears to be a negative prognostic indicator for patients who have experienced previous embryo transfer failure [J]. Fertil Steril, 2019, 112: 1103-1111.
- [15] 梁荣丽, 罗宋. 慢性子宫内膜炎不孕症患者子宫内膜中 CD38、CD138 的表达情况分析[J]. 赣南医学院学报, 2019, 39: 590-592.
- [16] Brandtzaeg P. Mucosal immunity in the female genital tract [J]. J Reprod Immunol, 1997, 36: 23-50.

[编辑: 丁宁]

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2020.08.020

## 年轻乳腺癌患者生育愿望和生育力保存认知调查

刘敬<sup>1</sup>, 万琪<sup>1</sup>, 李卉<sup>2</sup>, 谭丽<sup>1</sup>, 赵丽燕<sup>2</sup>, 文敏<sup>2</sup>, 李俊杰<sup>2\*</sup>

(1. 成都市锦江区妇幼保健院, 成都 610011; 2. 四川省肿瘤医院乳腺外科中心, 成都 610041)

**【摘要】** 目的 了解年轻乳腺癌患者在乳腺癌综合治疗后的生育愿望及生育力保存认知的情况。方法 收集 2018 年 3~11 月在四川省肿瘤医院乳腺外科确诊为乳腺癌的 281 例患者为研究对象, 采用问卷调查的方法, 对患者年龄、婚姻情况、文化程度、子女数量、是否有生育愿望、对生育力保存认知等资料进行描述。结果 281 例患者中, 40 岁以下者占 40.2% (113/281), 最终纳入 113 份有效问卷。113 例患者的平均年龄 (33.8±4.5) 岁, 考虑生育者 29 例 (25.7%), 文化程度大专以上者占 44.2%, 已婚者占 79.6%。不同年龄、婚姻状况、文化程度、子女状况和家庭收入的患者对生育力保存的认知和生育意愿无明显差别; 已婚患者的生育力保存意愿略高于未婚群体, 年龄越大的患者对生育力保存的意愿越低, 但尚无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。结论 年轻的乳腺癌患者中有生育要求的患者仍占一定的比例, 临床工作中要加大生育力保存的宣教, 治疗前进行充分评估, 让患者在知情同意后作出选择。

**【关键词】** 年轻女性; 乳腺癌; 生育愿望; 生育力保存**【中图分类号】** R737.9**【文献标识码】** A

(J Reprod Med 2020, 29(08): 1085-1089)

**【收稿日期】** 2020-01-13; **【修回日期】** 2020-03-12**【基金项目】** 四川省科技厅面上项目 (2018JY0295)**【作者简介】** 刘敬, 女, 四川自贡人, 硕士, 副主任医师, 生殖医学专业. (\* 通讯作者)

近年来,乳腺癌发病率逐年升高且呈年轻化趋势;随着乳腺癌综合治疗的进展,许多患者有较好的预后,在我国早期乳腺癌多数可治愈,其 5 年生存率达 90% 以上<sup>[1]</sup>。生育是年轻女性肿瘤患者回归正常生活的重要组成部分,但由于对疾病复发的担忧、对回归正常生活的不自信,以及综合治疗后卵巢功能的衰退、较重的经济负担等,许多患者选择终身不生育。国外大量研究表明,生育不仅可以使患者更好地回归正常生活,且有更好的预后<sup>[2-3]</sup>。然而,肿瘤科医生对生育力保存的宣传和关注度不够,患者对生育力保存方式不了解,部分患者因为治疗导致卵巢功能损伤,可能失去生育的机会。因此,本研究开展一系列问卷调查以了解年轻乳腺癌患者的生育愿望和生育力保存意向。

### 一、资料与方法

1. 研究对象:以 2018 年 3~11 月在四川省肿瘤医院乳腺外科确诊为乳腺癌的住院女性为调查对象。纳入标准:(1)确诊乳腺癌,分期不限;(2)有个人微信,愿意配合调查,能熟练操作回答问题。排除标准:对问卷问题理解不清楚,没有填写完整问卷的患者。

2. 方法:由管床护士利用微信发放电子调查表

(腾讯问卷)给患者,共发放 300 份。患者在线填写后即刻提交,系统自动回收由医生进行统计分析。问卷的主要内容包括:被调查患者的一般情况(年龄、文化程度、婚姻状况、是否有子女、居住城市或农村、家庭人均月收入)、医疗费用负担、生育愿望、对生育力保存的了解、是否知道化疗对生育功能的影响、如果妊娠不影响乳腺癌疾病的发展是否会选择生育以及对生育的担忧等方面。回收填写完整的有效问卷 281 份,其中≤40 岁患者 113 份。

3. 统计学方法:数据采用 SPSS 19.0 软件进行分析,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )描述,计数资料采用频数和构成比描述。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

### 二、结果

1. 患者一般情况:共回收有效问卷 281 份,过滤年龄因素,排除 >40 岁以上的患者后,最终纳入统计的问卷 113 份,有效率 40.2%。最终纳入 113 例患者,平均年龄(33.8±4.5)岁,其中>30 岁的个体(86 例)占整个样本集的 76.1%;文化程度在大专以上的占 44.2%;已婚个体占 79.6%;无子女的患者占 17.7%;居住地城镇多于农村;家庭人均收入在 5 000 元/月及以上的家庭仅占 21.2%(表 1)。

表 1 患者一般情况描述(n=113)

分类指标		例数	百分比(%)	分类指标		例数	百分比(%)
年龄	21~25	7	6.2	子女情况	无	20	17.7
	26~30	20	17.7		1 个	66	58.4
	31~35	43	38.1		2 个	26	23.0
	35~40	43	38.1		3 个及以上	1	0.9
文化程度	小学	3	2.7	居住地	农村	47	41.6
	初中	32	28.3		城镇	66	58.4
	高中/中专	28	24.8	人均收入(元/月)	1 000 以下	16	14.2
	本科/大专	46	40.7		1 000~1 999	19	16.8
研究生及以上	4	3.5	2 000~2 999		19	16.8	
婚姻状况	丧偶	3	2.7	3 000~3 999	21	18.6	
	同居	2	1.8	4 000~4 999	14	12.4	
	已婚	90	79.6	5 000 及以上	24	21.2	
	未婚	11	9.7	是否考虑再育	否	84	74.3
	离异	7	6.2		是	29	25.7

2. 不同年龄、婚姻状况、文化程度、子女状况和家庭收入等因素下生育力保存认知的差别: 针对生育力保存认知的问题主要考虑了年龄、婚姻状况、文化程度、子女状况、居住地、家庭人均收入情况、是否考虑再育等因素。研究发现, 文化程度、子女状况和收入水平并非患者衡量是否选择生育力保存的主要

条件, 不同文化程度的患者都可能知道化疗会对生育力产生不良影响以及对生育力保存方案有一定了解; 从数据上看, 高收入群体对于治疗与生育之间的相关知识储备相较低收入群体了解的更多一些。但是由于样本量较小, 认知差别在这 3 个条件中的趋势并不明显(表 2)。

表 2 不同文化程度、收入水平和子女数量的患者对生育力影响的认知和生育力保存意愿

分类指标	例数	了解化疗对生育影响		听说过生育力保存		生育力保存选择		
		是	否	是	否	保存	不保存	
文化程度	小学	3	2(66.7)	1(33.3)	2(66.7)	1(33.3)	1(33.3)	2(66.7)
	初中	32	23(71.9)	9(28.1)	15(46.9)	17(53.1)	11(34.4)	21(65.6)
	高中/中专	28	18(64.3)	10(35.7)	8(28.6)	20(71.4)	13(46.4)	15(53.6)
	本科/大专	46	30(65.2)	16(34.8)	22(47.8)	24(52.2)	17(37.0)	29(63.0)
	研究生及以上	4	3(75.0)	1(25.0)	3(75.0)	1(25.0)	2(50.0)	2(50.0)
人均收入(元/月)	1 000 以下	16	11(68.8)	5(31.3)	4(25.0)	12(75.0)	5(31.3)	11(68.8)
	1 000~1 999	19	13(68.4)	6(31.6)	12(63.2)	7(36.8)	5(26.3)	14(73.7)
	2 000~2 999	19	8(42.1)	11(57.9)	6(31.6)	13(68.4)	10(52.6)	9(47.4)
	3 000~3 999	21	15(71.4)	6(28.6)	8(38.1)	13(61.9)	7(33.3)	14(66.7)
	4 000~4 999	14	10(71.4)	4(28.6)	7(50.0)	7(50.0)	5(35.7)	9(64.3)
	5 000 及以上	24	19(79.2)	5(20.8)	13(54.2)	11(45.8)	12(50.0)	12(50.0)
子女情况	无	20	17(85.0)	3(15.0)	12(60.0)	8(40.0)	8(40.0)	12(60.0)
	1 个	66	45(68.2)	21(31.8)	28(42.4)	38(57.6)	22(33.3)	44(66.7)
	2 个	26	13(50.0)	13(50.0)	10(38.5)	16(61.5)	12(46.2)	14(53.8)
	3 个及以上	1	1(100.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)

研究显示, 已婚群体的生育力保存意愿略高于未婚群体(40.0% vs. 27.3%); 城镇患者相较于农村患者对化疗对生育影响、生育力保存认知及生育力保存选择都有一定提高; 年龄作为一个重要的指征在这一调研中也显示出了较明显的趋势性: 年龄越大的患者对生育力保存的意愿越低。但上述趋势经卡方检验显示, 尚无显著性差异( $P > 0.05$ )(表 3)。如果将主观继续生育意愿作为变量考虑在内时, 数据显示考虑再育的患者相较无意愿的患者有更好的生育力保存认知和选择可能, 且这一群体对化疗对生育力影响的认知水平也相

对较高(表 3)。

### 三、讨论

随着乳腺癌综合诊治技术的提高, 患者生存期明显延长, 年轻乳腺癌患者也能获得长期生存。虽然目前没有证据显示生育会影响乳腺癌患者的预后, 但在选择是否生育、何时生育时必须充分考虑患者疾病复发的风险和治疗对后代的影响<sup>[4]</sup>。部分患者有强烈的生育愿望, 但对预后及后代健康的担忧迫使她们放弃生育, 影响后续生活质量。有观点支持年轻乳腺癌患者生育, 认为乳腺癌治疗后妊娠是安全可行的<sup>[5-7]</sup>, 妊娠并不增加疾病复发风险, 也不

表 3 不同居住地、年龄、婚姻状况等的患者对生育力影响的认知和生育力保存意愿

分类指标	例数	了解化疗对生育影响		听说过生育力保存		生育力保存选择		
		是	否	是	否	保存	不保存	
居住地	农村	47	28(59.6)	19(40.4)	17(36.2)	30(63.8)	12(25.5)	35(74.5)
	城镇	66	48(72.7)	18(27.3)	33(50.0)	33(50.0)	30(45.5)	36(54.5)
年龄	21~25	7	6(85.7)	1(14.3)	3(42.9)	4(57.1)	3(42.9)	4(57.1)
	26~30	20	17(85.0)	3(15.0)	13(65.0)	7(35.0)	10(50.0)	10(50.0)
	31~35	43	30(69.8)	13(30.2)	19(44.2)	24(55.8)	16(37.2)	27(62.8)
	35~40	43	23(53.5)	20(46.5)	16(37.2)	27(62.8)	14(32.6)	29(67.4)
婚姻状况	丧偶	3	3(100.0)	0(0.0)	3(100.0)	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)
	同居	2	1(50.0)	1(50.0)	1(50.0)	1(50.0)	1(50.0)	1(50.0)
	已婚	90	57(63.3)	33(36.7)	38(42.2)	52(57.8)	36(40.0)	54(60.0)
	未婚	11	9(81.8)	2(18.2)	7(63.6)	4(36.4)	3(27.3)	8(72.7)
	离异	7	6(85.7)	1(14.3)	2(28.6)	5(71.4)	1(14.3)	6(85.7)
是否考虑再育	否	84	54(64.3)	30(35.7)	37(44.0)	47(56.0)	25(29.8)	59(70.2)
	是	29	22(75.9)	7(24.1)	14(48.3)	15(51.7)	18(62.1)	11(37.9)

影响患者的生存时间,甚至可能降低死亡风险。且其后代的遗传异常和儿童期肿瘤发生率并无明显增高<sup>[8]</sup>。美国临床肿瘤学会建议,在化疗前应尽早向患者指明化疗可能带来的生育风险,选择性地推荐患者采取保存生育能力的策略<sup>[9]</sup>。

女性生育力保存包括使用卵巢功能保护药物、卵巢组织冻存、卵子冷冻、胚胎冷冻等方法。使用卵巢功能保护药物往往指在化疗过程中使用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a),如戈舍瑞林、亮丙瑞林等;但其对生育力的保护、提高妊娠率的效果尚存在争议<sup>[10-11]</sup>。卵巢组织冷冻在国内尚属起步阶段,适用于肿瘤、非肿瘤性疾病患者生育力与卵巢内分泌功能的保护,最佳适应证是青春期前患者、放化疗无法延迟的患者以及患有激素敏感性肿瘤的患者。卵母细胞冷冻适用于已婚或未婚患者,目前该技术已逐渐趋于成熟,美国新诊癌症患者生育能力保留指南中收录了将卵母细胞保存作为标准的措施,而不再是一种经验性选择的更正<sup>[12]</sup>。胚胎冷冻保存技术仅适用于已婚女性,作为一项成熟技术已在国内外生殖医学领域广泛开展。在卵子冷冻或胚胎冷冻过程中,为了增加冷冻卵子的个数提高后续妊娠率往往进行控制性促排卵(COH),但此过程会使体

内雌激素持续升高一定时间。既往研究表明卵巢刺激与乳腺癌长期风险增加无相关性<sup>[13]</sup>,但是在乳腺癌患者中应用 COH 使体内雌激素短期急剧升高仍然值得关注。在我国,湖南省已经出台专家共识,对低-中度乳腺癌复发风险患者,在距离化疗前 1~3 周根据患者本人和家属的意见,建议患者行辅助生殖技术或卵巢组织冷冻来保存生育力<sup>[14]</sup>。中山大学附属六院生殖中心是国内开展生育力保存较早的中心之一,已通过 COH 后冷冻卵子或胚胎和卵巢组织保存进行了 39 例肿瘤患者的生育力保存,其中 19 例为年轻乳腺癌患者<sup>[15]</sup>。早在 2013 年也有报道乳腺癌治疗后卵泡发育不良,应用来曲唑十人绝经后促性腺激素(HMG)促排卵取卵后获得妊娠的案例<sup>[16]</sup>。

本研究结果显示,不同文化水平、居住地、收入人群对生育力保存的了解程度并没有显著差异,对生育力保存不了解或对该技术存在担忧的人数仍然不少,提示对生育力保存的宣教还远远不够,许多患者在未选择的情况下降低了生育机会。无子女的患者中,更多人选择不保留生育力的可能原因是:受到癌症疾病的打击,处于心理迷茫期;不了解化疗可能对生育力造成的影响;没有经济实力支持生育力保

存。并且即使部分患者在治疗后可以恢复自主月经和排卵,能自然受孕,但不能生育的患者仍占一定比例。由于肿瘤科医生更关注患者的生存率,而生殖科医生则更多考虑患者肿瘤治愈后的生育力和卵巢功能恢复。因此,在临床实践中,治疗前应该充分评估患者的病情、预后及卵巢功能,让患者在充分知情后做出选择。这需要肿瘤科医生、生殖科医生和遗传咨询人员的共同努力。

### 【参 考 文 献】

- [1] 富丽娜,王怡,王涌. 超声弹性成像在探测乳腺肿瘤上的价值(综述)[J]. 肿瘤影像学,2006,15:167-169.
- [2] Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study[J]. J Clin Oncol,2013,31:73-79.
- [3] Valachis A, Tsali L, Pesce LL, et al. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies[J]. Obstet Gynecol Surv,2010,65:786-793.
- [4] Forman EJ, Anders CK, Behera MA. A nationwide survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients[J]. Fertil Steril,2010,94:1652-1656.
- [5] Meneses K, Holland AC. Current evidence supporting fertility and pregnancy among young survivors of breast cancer[J]. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs,2014,43:374-381.
- [6] Lambertini M, Martel S, Campbell C, et al. Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Analysis from the NeoALTTO (BIG 1-06) and ALTTO (BIG 2-06) trials[J]. Cancer,2019,125:307-316.
- [7] 杜延泽,杨碎胜,张斌明,等. 青年乳腺癌患者治疗后妊娠与预后相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23:88-90.
- [8] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast cancer, Version 4. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw,2018,16:310-320.
- [9] 杨孝明,范琼,王玉东,等. 女性肿瘤患者生育力保存:美国临床肿瘤协会临床实践指南更新[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34:80-81.
- [10] Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study [J]. J Clin Oncol, 2011, 29: 2334-2341.
- [11] Wong M, O' Neill S, Walsh G, et al. Goserelin with chemotherapy to preserve ovarian function in pre-menopausal women with early breast cancer: menstruation and pregnancy outcomes[J]. Ann Oncol,2013,24:133-138.
- [12] Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol,2013,31: 2500-2510.
- [13] van den Belt-Dusebout AW, Spaan M, Lambalk CB, et al. Ovarian stimulation for in vitro fertilization and long-term risk of breast cancer[J]. JAMA,2016,316:300-312.
- [14] 湖南乳腺癌患者生育力保存专家协作组,王守满,林戈. 湖南省年轻女性乳腺癌患者生育力保存实施方案专家共识[J]. 中国普通外科杂志. 2018,27:1361-1369.
- [15] 李婷婷,郭映纯,李倩,等. 女性肿瘤患者生育力保存 39 例报告[J]. 中华生殖与避孕杂志,2018,38:734-736.
- [16] 徐鸿毅,张昌军,江胜芳,等. 乳腺癌术后卵泡发育不良患者来曲唑促排卵治疗后获临床妊娠一例[J]. 生殖医学杂志, 2013,22:69-70.

[编辑:肖晓辉]