

乳腺癌伴随疾病全方位管理之乳腺癌患者的生育保护

王本忠, 骆广涛

作者单位: 230022 合肥, 安徽医科大学第一附属医院乳腺外科

作者简介: 王本忠(1959-), 男, 硕士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 乳腺癌基础与临床研究。E-mail: wangbenzhong2459@126.com



王本忠(1959-), 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 安徽医科大学第一附属医院普外科乳腺外科病区科室主任。擅长乳腺癌的早期诊断及综合治疗, 在安徽省率先开展早期乳腺癌保乳手术、乳腺癌手术同时进行个性化乳房再造手术、乳腺癌术后规范化化学治疗、内分泌治疗以及分子靶向治疗。现任安徽省医学会乳腺病学会主任委员, 安徽省医学会乳腺病专业委员会主任委员, 中华医学会会员, 中华医学会外科学学会会员, 《中华外科杂志》、《中华乳腺病杂志》、《中华内分泌外科杂志》等全国多家专业学术期刊常务编委及特约审稿人, 承担人民卫生出版社八年制《外科学》教材乳腺疾病诊治的编写工作。

[摘要] 外科手术、化疗、放疗、内分泌治疗等乳腺癌综合治疗显著提高了乳腺癌患者的长期生存率, 越来越多的年轻患者希望在乳腺癌治疗之后仍能够妊娠和分娩, 但年轻乳腺癌患者也面临着治疗后产生的闭经和生育能力保留的问题。对于部分年轻乳腺癌患者, 在全身治疗前须考虑保留生育能力的措施。该文将探讨乳腺癌患者治疗期间的生育保护问题。

[关键词] 乳腺癌; 化疗诱发闭经; 生育保护

[中图分类号] R 737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)02-0117-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.02.02

Strengthening the comprehensive management of concomitant diseases of breast cancer: reproductive protection WANG Ben-zhong, LUO Guang-tao. Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

[Abstract] The combined treatments for breast cancer with surgery, chemotherapy and endocrine therapy have significantly improved the long-term survival rate of breast cancer patients. More and more young patients hope to get pregnant and give birth after active treatment of breast cancer. But young breast cancer patients also face problems with amenorrhea and fertility preservation after treatment. Measures to preserve fertility before systemic treatment should be considered for some young breast cancer patients. This article will discuss the reproductive protection of breast cancer patients during treatment.

[Key words] Breast cancer; Chemotherapy-induced amenorrhea; Reproductive protection

乳腺癌是当今女性发病率最高的恶性肿瘤, 且发病年龄呈年轻化趋势^[1]。在我国, 一半以上新诊断的女性乳腺癌患者年龄在50岁以下, 我国西部地区约有9.7%的患者年龄<35岁。在每年新诊断的乳腺癌患者中, 年轻患者的比例在欧美国家占3%~5%, 而在亚洲国家占9.5%~12%, 这意味着许多

乳腺癌患者患病时尚未生育, 相当一部分希望在乳腺癌治疗后能够妊娠和分娩。作为乳腺癌的常规治疗手段, 手术、化疗、放疗和内分泌治疗等综合治疗显著提高了乳腺癌患者的长期生存率, 但年轻乳腺癌患者也面临着治疗后产生的闭经[如化疗诱发闭经(chemotherapy-induced amenorrhea, CIA)]和生育

能力保留的问题。对于部分年轻乳腺癌患者,在全身治疗前应考虑保留生育能力的措施^[2]。本文将探讨乳腺癌患者治疗期间的生育保护问题。

1 乳腺癌常用治疗手段对生育能力的影响

1.1 手术治疗的影响 乳腺癌的手术方式包括传统及改良乳腺根治术、保乳手术、全乳切除术后乳房重建等。传统去势手术目前已极少采用。对于保留卵巢的患者,乳腺癌的手术和麻醉引起不育的可能性极小^[3]。

1.2 化疗的影响 化疗在乳腺癌的综合治疗中具有举足轻重的作用。化疗可损伤原生卵泡、卵子及滋养卵巢的血管,导致卵巢损害。目前乳腺癌化疗药物主要有烷化剂类(环磷酰胺)、蒽环类(阿霉素、表阿霉素)、紫杉类(紫杉醇、多西他赛)、铂类(顺铂)和胸苷酸合成酶抑制剂(5-氟尿嘧啶)等。因作用方式不同,以上化疗药对卵巢损伤的风险也有所不同。高卵巢损伤风险的化疗药物包括烷化剂、氮芥等;中卵巢损伤风险的化疗药物包括蒽环类、紫杉类和铂类等;低卵巢损伤风险的化疗药物包括5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤等。有研究表明化疗后20%~70%的乳腺癌患者发生闭经^[4]。Swain等^[5]对接受化疗的708例乳腺癌患者随访24个月后分析结果显示,在<30岁、30~40岁、40~50岁、50~60岁四个年龄组中CIA持续12个月以上者所占比例分别为74%、69%、92%和97%,随着年龄增长而升高;而且发现研究对象的月经恢复率在<40岁者为45.3%,40~50岁者为10.9%,>50岁者为3.2%,随着年龄增长月经恢复率逐渐下降。

1.3 放疗的影响 放疗主要应用于有高风险淋巴结转移的乳腺癌患者以及保乳术后。放疗期间应避免怀孕及获取卵母细胞^[6]。

1.4 内分泌治疗的影响 内分泌治疗药物目前已被广泛应用于激素敏感型乳腺癌的治疗方案中。内分泌治疗对生育能力的影响分为:(1)直接影响,排卵和子宫内膜功能受损(仅发生在治疗期间);(2)间接影响,由于内分泌治疗的时间较长,一般5~10年,在此期间卵巢可能会加速老化。

1.5 靶向治疗的影响 曲妥珠单抗可使部分Her-2高表达的乳腺癌患者获益。目前研究认为曲妥珠单抗对乳腺癌患者生育能力没有明显影响^[7]。

2 女性生育力保存的冷冻技术或化疗期间的卵巢保护

女性生育力的保存方法包括胚胎冷冻、卵母细胞冷冻、卵巢组织冷冻和卵巢功能抑制药物等^[2,8]。

2.1 胚胎冷冻 胚胎冷冻是指在通过超刺激排卵获得成熟卵母细胞进行体外受精后将胚胎冷冻保存,在需要进行解冻,并通过胚胎移植完成生育。胚胎冷冻保存是保护生育能力的标准方法,冷冻后复苏率可达到95%~98%,但胚胎冷冻需要刺激卵巢来提高机体的雌激素水平,而这将导致乳腺癌治疗延迟2~6周。此外,胚胎冷冻仅适用于已婚女性。

2.2 卵母细胞冷冻 卵母细胞冷冻是指妇女经过穿刺取卵后将卵子冷冻保存,在需要进行解冻、体外受精、胚胎移植完成生育。卵母细胞冷冻保存也需要超刺激排卵来获得卵母细胞,而导致治疗延迟2~6周。

2.3 卵巢组织冷冻 卵巢组织冷冻是应用腹腔镜技术获取部分卵巢皮质或者整个卵巢后将其冷冻保存,在需要进行解冻,后经手术进行原位或异位移植。卵巢组织冷冻不需要进行超刺激排卵,不会推迟乳腺癌治疗时间,但可能存在肿瘤植入风险,该技术尚处于探索阶段。2018-01我院乳腺外科联合生殖中心及妇科成功为1例26岁未婚、未育的年轻乳腺癌患者进行乳腺癌手术治疗,并同时完成生育力保存手术。该手术分两部分进行:第一部分为保留乳头乳晕的乳房皮下腺体切除、前哨淋巴结活检、一期假体再造;第二部分为右侧卵巢楔形切除,切除的部分卵巢组织交由生殖中心冷冻保存。

2.4 化疗时卵巢保护 促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)的出现拉开了乳腺癌药物去势的序幕。目前在国内GnRHa应用较为广泛,仅需在化疗前2周开始使用,不耽误肿瘤治疗。近年来国际上开展的GnRHa保护卵巢功能的III期临床试验项目包括PROMISE(2011年)、POEMS(2014年)和ASTRRA(2018年)。PROMISE试验项目是一项探究GnRHa对雌激素受体(ER)阳性和阴性年轻乳腺癌化疗患者卵巢功能保护作用的前瞻性、多中心、随机化临床对照研究。结果显示,化疗(CMF方案)结束1年时,化疗联合曲普瑞林组较化疗组在预防年轻乳腺癌化疗患者卵巢早衰中获得了绝对优势(卵巢早衰率为8.9%:25.9%),绝对获益率达17.0%;随访7.3年(中位随访时间)后,化疗联合曲普瑞林组的5年累积月经恢复率为72.6%,化疗组为64.0%,在5年累积怀孕率方面化疗联合曲普瑞林组也同样获得一定优势(8例:3例)^[9]。POEMS试验项目是一项SWOG协调的III期随机研究,对早期乳腺癌化疗联合GnRHa给药是否会降低卵巢早衰率进行评估,其结果显示,化疗时联用戈舍瑞林能显著降低年轻早期乳腺癌化疗患者的卵巢早衰率,提高妊娠率和生育率^[10]。POEMS项目完成后

美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)的治疗指南发生了变化,包括:(1)对 ER(-)乳腺癌患者在化疗开始前使用 GnRHa 并在辅助化疗期间同步使用可以预防化疗引起的卵巢损伤,减少化疗诱导的停经风险;(2)对 ER(+)乳腺癌患者在化疗期间使用 GnRHa 目前尚有争议。ASTRRA 是一项 III 期随机对照临床试验,其目的为明确辅助或新辅助化疗完成后对仍处于绝经前状态的 ER(+)早期年轻乳腺癌患者的卵巢功能抑制作用,其研究结论包括:(1)完成化疗后应至少对卵巢功能监测 24 个月(每 6 个月检测一次),以确定适宜的卵巢抑制药物治疗;(2)对于化疗后仍然处于绝经前状态的患者,他莫西芬联合卵巢抑制药物治疗 2 年可以显著改善患者无病生存率(DFS)^[11]。

3 临床上卵巢保护的选择

对于年龄较大,治疗后卵巢功能丧失可能性较大的患者,可选择胚胎冷冻;对于年轻、肿瘤分期较早的患者,治疗结束后丧失生育能力的可能性不大者,可选择化疗期间卵巢保护。当然,二者联用效果更佳。

4 乳腺癌治疗后再生育问题

关于乳腺癌治疗后再生育过程是否会导致患者预后不良的问题,Azim 等^[12]发表的 Meta 分析显示,在乳腺癌确诊后妊娠的患者,其死亡风险降低了 41%;诊断为乳腺癌后 6~24 个月开始妊娠与 24 个月之后开始妊娠对预后无明显影响。尽管还没有确切的依据证实妊娠会使乳腺癌患者获益,但妊娠至少不会对预后造成恶劣影响,乳腺癌治疗后再生育是可期待的。乳腺癌治疗后再生育的时机应避免肿瘤复发的高峰期,避免残余化疗药物对胚胎的毒性作用。目前认为乳腺癌治疗后再生育的相对禁忌证有:(1)晚期或高复发风险的乳腺癌患者;(2)治疗结束后卵巢功能衰竭的乳腺癌患者;(3)携带 BRCA1/2 易感基因的乳腺癌患者。

5 结语

乳腺癌化疗、内分泌治疗等综合治疗可损害女性生育能力,化疗联合 GnRHa 有利于年轻乳腺癌患者卵巢功能的保护,减少卵巢早衰的发生,保留生育功能。辅助生殖技术是保护生育能力的标准方法,

但考虑到当今辅助生殖技术在国内应用于乳腺癌患者还未广泛开展,临床上生育保护的方法应结合患者实际情况进行选择。

参考文献

- 1 陈万青,李贺,孙可欣,等. 2014 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(1): 5-13.
- 2 罗清清,卢林捷,孔令泉,等. 女性乳腺癌患者化疗期间卵巢功能的保护[J]. 中华内分泌外科杂志,2017,11(3):249-253.
- 3 Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3)[J]. Breast, 2017,35:203-217.
- 4 李惠平,马力文,张淑兰,等. 绝经前乳腺癌化疗致闭经的观察及临床意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(11):848-851.
- 5 Swain SM, Land SR, Ritter MW, et al. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial[J]. Breast Cancer Res Treat,2009, 113(2):315-320.
- 6 Maltaris T, Seufert R, Fischl F, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2007,130(2): 148-155.
- 7 Abusief ME, Mismmer SA, Ginsburg ES, et al. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer[J]. Cancer,2010, 116(4):791-798.
- 8 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(19):2500-2510.
- 9 Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial[J]. JAMA, 2011,306(3):269-276.
- 10 Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2015, 372(10): 923-932.
- 11 Kim HA, Ahn SH, Nam SJ, et al. The role of the addition of ovarian suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or regain menstruation after chemotherapy (ASTRRA): study protocol for a randomized controlled trial and progress[J]. BMC Cancer, 2016,16: 319.
- 12 Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies[J]. Eur J Cancer,2011,47(1):74-83.

[收稿日期 2019-01-11][本文编辑 吕文娟 余军]