

卵巢交界性肿瘤生育力保存策略*

梁婷婷 综述 马彩虹** 审校

(北京大学第三医院生殖医学中心, 北京 100191)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2021)12-1104-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2021.12.010

卵巢交界性肿瘤(borderline ovarian tumor, BOT)组织学特征和生物学行为介于良性与恶性之间,具有核异形性、核分裂像、细胞增殖,但对基底层无浸润破坏,是一组具有低度恶性潜能的卵巢肿瘤。BOT 约占有所有上皮性卵巢肿瘤的 15%~20%^[1],组织学类型包括浆液性、黏液性、子宫内膜样、透明细胞和过渡细胞(或 Brenner)肿瘤,浆液性最常见,后 3 种非常少见。

BOT 发病年龄较卵巢恶性肿瘤年轻 10 岁,约 1/3 患者在 40 岁之前诊断^[2]。诊断时 I 期占 70%~80%^[3],多局限于一侧卵巢,复发率及转移率低,预后良好。May 等^[4]报道 275 例 BOT,中位随访 43 个月(0~136 个月),初次治疗后只有 12 例(4%)发生复发/持续性 BOT 或卵巢恶性肿瘤,其中卵巢恶性肿瘤 7 例(3%)。

因此,很多 BOT 患者面临生育问题。本文就 BOT 生育力保存、生育时机选择及辅助生殖技术助孕等方面进行综述。

1 保留生育力手术方式选择

保留生育能力的保守手术(fertility-sparing surgery, FSS)包括卵巢肿瘤切除术和单侧卵巢输卵管切除术,保留子宫和至少部分卵巢组织^[5]。2020 年美国国立综合癌症网络指南^[6]提出,单侧 BOT 采用单侧附件切除术,术中仔细检查对侧卵巢,外观无异常者不推荐行活检或部分切除,因为有可能导致不必要的卵巢储备功能降低和(或)腹膜粘连,如果

对侧附件已经切除则选择单纯卵巢肿瘤剥除术以保留生育功能;双侧 BOT 采用一侧附件切除+对侧卵巢肿瘤剥除术。术中应行全盆腹腔探查和腹腔冲洗液细胞学检查,切除所有肉眼可见的可疑腹膜病变和腹膜多点活检^[7]。

Vasconcelos 等^[8]的 meta 分析包括 39 项研究 5105 例 BOT,其中 2752 例行 FSS。单侧 BOT 行单侧肿瘤切除术后复发率为 25.3%,单侧附件切除术后复发率为 12.5% ($OR = 2.200, 95\% CI: 0.793 \sim 2.841, P < 0.0001$),二者自然妊娠率分别为 40.3%、45.4%,差异无统计学意义($P = 0.808$);双侧 BOT 行双侧肿瘤切除术和单侧附件切除+对侧肿瘤切除术后复发率分别为 25.6% 和 26.1%,两者无显著差异($OR = 1.569, 95\% CI: 0.517 \sim 4.759, P = 0.426$)。因此,单侧 BOT 可选择单侧附件切除术,而双侧 BOT 应选择双侧卵巢肿瘤切除术以尽可能多地保留卵巢组织。

研究^[9,10]显示,与不保留生育功能的手术相比,FSS 术后 BOT 复发的风险增加,但不降低 BOT 患者的生存率。BOT 患者 FSS 术后肿瘤复发绝大多数仍是 BOT,对生存预后无明显影响^[11]。BOT 进展为浸润性癌的风险为 2%~3%^[2]。

2 FSS 术后生育时机选择

对于 BOT 接受 FSS 术后,复发和死亡一般发生在首次治疗后 10~15 年,且 BOT 患者妊娠并不增加复发的风险^[2]。部分学者认为第一次手术后可

* 基金项目:首都卫生发展科研专项基金(2014-14091)

** 通讯作者, E-mail: macaihong@263.net

以立即尝试自然受孕,术后自然妊娠率 55.6% ~ 68.7%^[2,12,13];无需化疗者可在术后尽早尝试自然受孕,需要化疗者可在化疗前和化疗过程中应用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)保护卵巢功能,化疗结束后 6 ~ 12 个月尝试妊娠^[7]。

3 生育力保存方法的选择

切除单侧卵巢会使绝经时间提早 1 ~ 2 年^[14],而 21% 的 BOT 患者因为害怕疾病复发而降低了生育意愿^[15]。生育年龄 BOT 患者术前应进行多学科会诊,包括妇科肿瘤、生殖医学、病理学和心理学医生,评估生育力保护的可行性和必要性,尤其对青春期及未婚女性。

3.1 卵巢组织冻存

卵巢组织冷冻保存是青春期前女性保存生育力的唯一选择^[14,16],亦可用于青春期后未婚或已婚女性。对于单侧 BOT,选取对侧健康卵巢皮质进行冻存;对于双侧 BOT,选择病变组织影响小的卵巢且肉眼可见健康的卵巢组织冻存,以多处活检标本的形式采集卵巢组织并取卵巢皮质切成条状,对组织进行缓慢冷冻(或在 4 °C 下运送到处理机构),拟行移植前解冻,如果没有传播恶性肿瘤细胞的风险,卵巢组织可以移植到卵巢髓质(如果至少还有 1 个卵巢)或植入腹膜窗内。在卵巢组织再植入盆腔后,超过 95% 的病例卵巢组织可恢复功能^[2]。再植入后的卵巢组织能发挥功能的时间平均 4 ~ 5 年,根据卵巢组织冷冻保存时的卵泡密度大小,有的可持续发挥功能长达 7 年^[14]。如果存在传播恶性肿瘤细胞的风险,可体外分离卵泡并培养生长,以获得成熟的卵母细胞。Masciangelo 等^[17]报道将 11 例 BOT 患者冻存的卵巢组织移植到有免疫缺陷的小鼠体内 5 个月,进行免疫组化分析、逆转录定量聚合酶链反应分子分析监测,9 例恶性细胞阴性,2 例标本组织学检查发现腺样病变,其中 1 例在组织学上有微乳头状结构,周围有砂粒体,为浆液性 BOT 的典型特征,另 1 例为子宫内膜异位症,故认为在植入前要进行检测。但目前尚缺乏对冻存卵巢组织的筛选方法和标准,需要进一步探讨。Dolmans 等^[18]报道欧洲五大中心 285 例冷冻卵巢组织移植,卵巢组织再次移植引入恶性细胞而导致原肿瘤复发的风险为 4.2%,卵巢组织移植后共有 75 例(26%)获得 95 个

健康新生儿。

3.2 卵母细胞保存

卵母细胞冷冻保存是青春期后的未婚女性保存生育力的首选方法之一,亦可用于已婚女性。卵巢肿瘤患者术前卵母细胞收集可能导致肿瘤细胞扩散,进而影响预后,故术中或术后收集卵母细胞更安全。Cobo 等^[19]报道,≤35 岁妇女冻存 5、8 和 10 枚卵母细胞的累积活产率分别为 15.4%、40.8% 和 60.5%,而 > 35 岁妇女分别为 5.1%、19.9% 和 29.7%。Uzelac 等^[20]报道从 1 例 23 岁 BOT 患者手术切除的卵巢中提取未成熟卵母细胞,体外成熟培养(in vitro maturation, IVM)后受精,将胚胎冷冻保存 5 年后移植成功受孕并分娩。

从手术切除卵巢标本中提取未成熟卵母细胞进行 IVM 用于保存生育力,能避免增加肿瘤细胞转移的风险,但未成熟卵母细胞获取率较低,各中心技术和设备差异较大,体外成熟率仅为 42.9% ~ 69.7%^[21]。

3.3 胚胎冷冻保存技术

胚胎冷冻保存技术是目前临床上应用最为广泛的生育力保存策略,适用于青春期后有配偶者^[22]。胚胎冷冻包括卵巢刺激、成熟卵母细胞回收和体外受精(in vitro fertilization, IVF)。每个冷冻胚胎的妊娠率为 30% ~ 35%^[23]。Li 等^[24]报道 17 例 BOT 在 FSS 术后行体外受精-胚胎移植(IVF-ET),中位间隔时间 24 个月,8 例获得活产,4 例 IVF 分娩后 6 次 BOT 复发。

为提高生育力保存的有效性,可采用一种或多种方法联合的方案,如术中冻存卵巢组织,联合 IVM 技术获得卵母细胞冻存或胚胎冻存,术后控制性促排卵(controlled ovarian stimulation, COS)收集卵母细胞冻存或胚胎冻存。然而,肿瘤患者生育力保存时需要面临如果患者死亡或离异带来的伦理和法律问题。

3.4 控制性促排卵方案的选择

接受辅助生殖技术的过程中,可能会使用 COS。COS 是否会导致 BOT 复发存在争议。目前没有指南推荐应该使用何种促排卵药物,缺乏强有力的证据证明使用哪种方案是合理的,而使用来曲唑被认为是安全的。来曲唑是芳香化酶抑制剂,可避免雌激素水平,可用于乳腺癌患者促排卵方案,以维持

低的雌激素水平^[25]。Filippi 等^[26]报道 2 例 BOT 一侧附件/卵巢切除术后复发,二次手术前进行卵母细胞冷冻保存。采用的方案是随机启动促排卵 + 来曲唑,在取卵时避免穿刺或误吸复发肿瘤,2 例患者分别冷冻保存 15、14 个成熟卵母细胞,复发的肿瘤无明显变化。Bjørnholt 等^[27]的研究表明,COS 使用枸橼酸氯米芬、促性腺激素、人绒毛膜促性腺激素或 GnRH-a 并未增加 BOT 复发风险,但使用孕酮会增加风险,特别是浆液性 BOT,其风险几乎增加 2 倍,可能由于浆液性卵巢肿瘤中孕酮受体的表达明显高于黏液性肿瘤;而对于黏液性 BOT,使用以上药物的复发风险均无显著增高。

4 小结

青春期前及生育年龄 BOT 患者的生育力保存应引起重视,应进行多学科团队咨询,手术前应权衡利弊,与患者充分沟通协商后做出临床决策,FSS 术后无需化疗者尽早尝试妊娠,约 50% 的 BOT 患者术后可自然妊娠,另一半患者需借助辅助生殖技术助孕。胚胎冷冻保存技术适用于青春期后有配偶的 BOT 患者,卵巢组织及卵母细胞冷冻可作为未婚患者选择,卵巢组织冷冻适用于所有青春期前的 BOT 患者。了解生育力保存的方法,合理评估生育力保存的必要性及可行性。联合多种方法进行生育力保存,术后再次评估,及时把握生育时机。

参考文献

- Skirnisdottir I, Garmo H, Wilander E, et al. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960 – 2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer*, 2008, 123 (8): 1897 – 1901.
- Mangili G, Somigliana E, Giorgione V, et al. Fertility preservation in women with borderline ovarian tumours. *Cancer Treat Rev*, 2016, 49: 13 – 24.
- Vasconcelos I, de Sousa MM. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer*, 2015, 51 (5): 620 – 631.
- May J, Skorupskaitė K, Congiu M, et al. Borderline ovarian tumors: fifteen years' experience at a Scottish tertiary cancer center. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28 (9): 1683 – 1691.
- Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, et al. NCCN guidelines insights: ovarian cancer, version 1. 2019. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17 (8): 896 – 909.
- Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast cancer, version 3. 2020. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18 (4): 452 – 478.
- 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. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35 (9): 1000 – 1007.
- Vasconcelos I, de Sousa MM. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer*, 2015, 51 (5): 620 – 631.
- Chevrot A, Hequet D, Fauconnier A, et al. Impact of surgical restaging on recurrence in patients with borderline ovarian tumors: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 248: 227 – 232.
- Bercow A, Nitecki R, Brady PC, et al. Outcomes after fertility-sparing surgery for women with ovarian cancer: a systematic review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*, 2021, 28 (3): 527 – 536.
- Chevrot A, Pouget N, Bats AS, et al. Fertility and prognosis of borderline ovarian tumor after conservative management: results of the multicentric OPTIBOT study by the GINECO & TMRG group. *Gynecol Oncol*, 2020, 157 (1): 29 – 35.
- Candotti G, Peiretti M, Mangili G, et al. What women want: fertility sparing surgery in Borderline ovarian tumours patients and pregnancy outcome. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46 (5): 888 – 892.
- 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. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31 (11): 999 – 1001.
- Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med*, 2017, 377 (17): 1657 – 1665.
- Candotti G, Peiretti M, Mangili G, et al. What women want: fertility sparing surgery in borderline ovarian tumours patients and pregnancy outcome. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46 (5): 888 – 892.
- Dolmans MM, Donnez J. Fertility preservation in women for medical and social reasons: oocytes vs ovarian tissue. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2021, 70: 63 – 80.
- Masciangelo R, Bosisio C, Donnez J, et al. Safety of ovarian tissue transplantation in patients with borderline ovarian tumors. *Hum Reprod*, 2018, 33 (2): 212 – 219.
- Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril*, 2021, 115 (5): 1102 – 1115.
- Cobo A, Garcia-Velasco JA, Coello A, et al. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril*, 2016, 105 (3): 755 – 764.
- Uzelac PS, Delaney AA, Christensen GL, et al. Live birth following in vitro maturation of oocytes retrieved from extracorporeal ovarian tissue aspiration and embryo cryopreservation for 5 years. *Fertil Steril*, 2015, 104 (5): 1258 – 1260.
- 李建华, 范晶晶, 焦婷婷, 等. 多囊卵巢综合征不孕症采用未成熟卵母细胞体外成熟与常规体外受精 – 胚胎移植技术治疗的疗效

比较. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(12): 1552 – 1554.

22 Dolmans MM, Manavella DD. Recent advances in fertility preservation. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(2): 266 – 279.

23 Cho H, Lee S, Min K, et al. Advances in the treatment and prevention of chemotherapy-induced ovarian toxicity. Int j Mol Sci, 2020, 21(20): 7792.

24 Li S, Lin H, Xie Y, et al. Live births after in vitro fertilization with fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors: a case series and literature review. Gynecol Obstet Invest, 2019, 84(5): 445 – 454.

25 Marklund A, Eloranta S, Wikander I, et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer: a prospective nationwide Swedish multicenter study. Hum Reprod, 2020, 35(4): 929 – 938.

26 Filippi F, Martinelli F, Somigliana E, et al. Oocyte cryopreservation in two women with borderline ovarian tumor recurrence. J Assist Reprod Genet, 2020, 37(5): 1213 – 1216.

27 Bjørnholt SM, Kjaer SK, Nielsen TS, et al. Risk for borderline ovarian tumours after exposure to fertility drugs: results of a population-based cohort study. Hum Reprod, 2015, 30(1): 222 – 231.

(收稿日期: 2021 – 08 – 05)

(修回日期: 2021 – 09 – 30)

(责任编辑: 王惠群)