

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.010

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210310.0906.002.html\(2021-03-10\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210310.0906.002.html(2021-03-10))

双侧卵巢肿瘤生育力保存的 1 例报道并文献复习*

廖 婧¹,周红林¹,卿 清¹,孙春意¹,刘 洋^{2△}
(昆明医科大学第二附属医院:1.妇科;2.生殖医学科 650101)

[摘要] **目的** 探讨年轻卵巢肿瘤患者保留生育力的相关诊疗方案。**方法** 回顾性剖析该院 1 例双侧卵巢肿瘤患者的临床资料及诊疗过程,并复习国内外相关文献。**结果** 患者术后定期随访肿瘤标志物及影像学检查,均未见明显异常,现已获得满意的妊娠结局(2/3),其并未借助任何辅助生殖技术分别于 2015、2018 年于该院产科顺产两活婴。**结论** 年轻的卵巢肿瘤患者除了行保留生育力治疗,还可采取相应措施来保护患者的卵巢功能。

[关键词] 生育力;卵巢肿瘤;手术;预后
[中图法分类号] R711.75 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)13-2208-04

One case report of bilateral ovarian tumor fertility preservation and literature review*

LIAO Jing¹,ZHOU Honglin¹,QING Qing¹,SUN Chunyi¹,LIU Yang^{2△}
(1. Department of Gynecology;2. Department of Reproductive Medicine, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To explore the related diagnosis and treatment scheme in the young patients with ovarian tumor fertility preservation. **Methods** The clinical data and diagnosis and treatment process of one patient with bilateral ovarian tumor in his hospital were analyzed retrospectively, and the relevant literatures at home and abroad were reviewed. **Results** The patient was followed up regularly for tumor markers and imaging examinations after surgery, and no obvious abnormalities were found. Satisfactory pregnancy outcomes were obtained (2/3). Two live babies were delivered spontaneously in the obstetrics department of this hospital without any assisted reproductive technology in 2015 and 2018 respectively. **Conclusion** In addition to conduct the fertility preservation therapy, the corresponding measures can be taken to protect the ovarian function of young patients with ovarian tumor.

[Key words] fertility; ovarian neoplasms; surgery; prognosis

卵巢恶性肿瘤(OC)是常见的同时病死率也较高的卵巢肿瘤^[1],目前手术是其主要治疗方式,术后需根据病理分期等决定辅助性化疗,这无疑对患者生殖功能、内分泌功能都造成了严重影响。随着卵巢癌患者的年轻化、当代女性生活方式的变化及二孩政策的推行,如何在治疗疾病的同时,尽可能地满足此类年轻患者日后生育的愿望,这已成为近年来妇科肿瘤领域专家和学者关注的热点问题。作者现报道 1 例由本院妇科收治的双侧卵巢黏液性肿瘤患者的临床资料,并复习国内外相关文献,以提醒同行对类似病例

进行思考。
1 资料与方法
1.1 一般情况
患者,女,25 岁,因“腹痛、腹胀 25 d,发现盆腔包块 4 d”于 2008 年 11 月 5 日由昆明医科大学第二附属医院妇科收住院,患者自觉腹胀、腹痛、食欲缺乏,无低热、盗汗等不适。既往身体健康,否认吸烟饮酒史、激素替代治疗史、糖尿病病史、高血压病史,否认手术史;否认肝炎、结核病史;否认卵巢癌、乳腺癌、输卵管癌、宫颈癌、消化道恶性肿瘤或结核家族史。月经经

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81860515);2018 年云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项面上基金项目[2018FE001(-055)];2016 年云南省卫生和计划生育委员会医学后备人才培养项目(H-201629);云南省万人计划“青年拔尖”人才培养项目[云人社发(2018)73 号];2019 年度云南省高层次卫生健康技术人才“妇产科学学科带头人”项目(D-2019004)。作者简介:廖婧(1994—),在读硕士研究生,主要从事生殖内分泌与肿瘤方向的研究工作。△ 通信作者,E-mail:13518735544@163.com。

期、周期及经量均无异常,不伴痛经。腹部查体:腹部膨隆,移动性浊音阳性,因患者腹部明显膨隆,腹部触诊不满意。患者未婚,且否认性生活史,行肛门检查:右侧附件区可触及一大小约 16 cm×16 cm 囊实性包块,活动欠佳,无压痛,左侧附件区及子宫未触及明显异常。

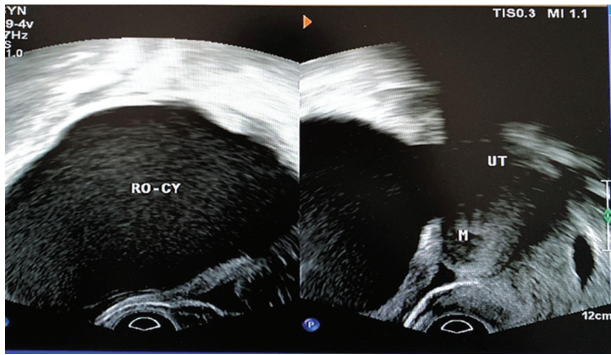
1.2 辅助检查

患者办理入院后即行必要辅助检查,肿瘤标志物显示:糖类抗原 199(CA199)23.3 U/mL(正常值小于 39.0 U/mL),糖类抗原 125(CA125)926.5 U/mL(正常值小于 35.0 U/mL)。本院腹部 B 超结果显示:(1)腹腔囊实性包块性质待查(多考虑卵巢肿瘤,大小约 14.0 cm×12.9 cm×9.2 cm);(2)腹腔中-大量积液。直肠 B 超复查显示:(1)盆腔内囊实混合性包块性质待查(肿瘤考虑来源于卵巢,大小约 15.2 cm×16.0 cm×10.8 cm,实性部分血流丰富,包块与周围组织边界欠清)。(2)盆腔腔内可探及大量积液(子宫直肠凹可探及 2.9 cm 积液,子宫膀胱凹探及 3.7 cm 积液,腹腔积液最深处达 3.8 cm)。腹部及直肠 B 超见图 1。余血常规、生化全套、结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)试验、肝胆胰脾双肾彩超均未发现特殊异常。

1.3 手术经过

结合患者症状、体征和影像学资料,初步诊断:盆腔包块性质待查,于 2008 年 11 月 10 日于全身麻醉下行“剖腹探查术”,术中见约 1 000 mL 草绿色腹腔积液,抽取 300 mL 离心后送检查恶性肿瘤细胞,右卵巢大小约 20 cm×20 cm×18 cm,包膜完整,右输卵管、子宫、左侧附件肉眼观正常,剖析右卵巢包块内为烂肉样组织,术中冰冻病检显示(右卵巢)黏液性囊腺

瘤,与患者家属充分沟通后,仅行“右侧附件切除术”。



RO-CY:右侧卵巢囊肿;UT:子宫。

图 1 腹部及直肠 B 超

1.4 术后化疗

患者术后病检结果为:右侧卵巢黏液性囊腺瘤,见图 2,腹腔积液未发现明显肿瘤细胞,按卵巢癌国际妇产科联盟标准(FIGO)分为 Ia 期。排除化疗绝对禁忌后于 2008 年 11 月 16 日行第 1 次化疗。化疗方案为 TP 方案,即顺铂 120 mg 腹腔灌注联合多西紫杉醇 100 mg 静脉滴注,每 21 天为 1 个疗程,共化疗 8 个疗程。

1.5 再次手术

患者术后定期复查肿瘤标志物(图 3),于术后 4 年即 2012 年 10 月 22 日因“发现左侧卵巢囊肿 2 个月”再次收住本院妇科,妇科 B 超显示:左侧卵巢囊性包块性质待查(7.0 cm×4.8 cm 囊性包块,包膜完整,透声差,其内可见散在稍强回声光点),见图 4。术前诊断:左侧卵巢囊性包块性质待查,于 2012 年 10 月 25 日在全身麻醉下行“左侧卵巢囊肿剥除术”,术中冰冻、术后石蜡病检结果均提示为(左侧卵巢)黏液性囊腺瘤,见图 5。术后恢复可,予适时出院。

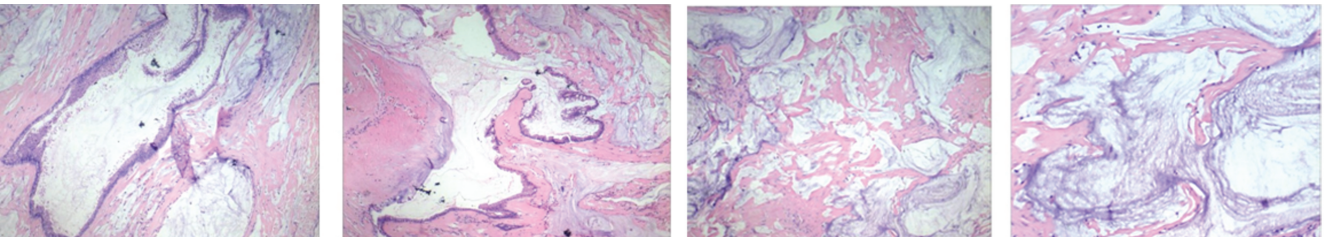


图 2 第 1 次术后病理检查结果(免疫组织化学染色,×100)

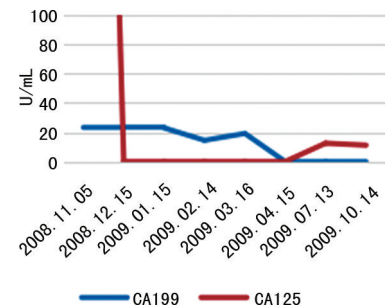


图 3 病程中 CA125、CA199 的变化



LO-CY:左侧卵巢囊肿。

图 4 第 2 次术前阴道 B 超检查结果

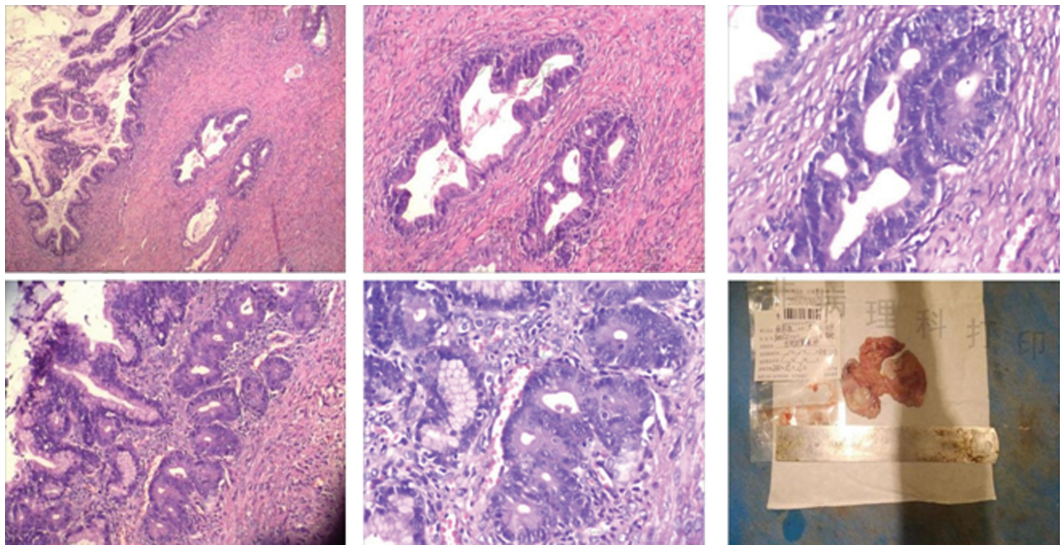


图 5 第 2 次术后病理检查结果(免疫组织化学染色,×100)

2 结 果

患者术后定期随访肿瘤标志物及影像学检查,均未见明显异常,现已获得满意的妊娠结局(2/3),其并未借助任何辅助生殖技术分别于 2015、2018 年于本院产科顺产两活婴。

3 讨 论

据统计 OC 的好发年龄为 40~60 岁^[2],但近年来已有 7%~8% 的 35 岁以下女性发生 OC,且随着社会经济的发展和女性思想的转变,越来越多的女性逐渐将首次怀孕年龄推迟至 30 岁以上^[3]。肿瘤发病低龄化与首次妊娠高龄化之间的矛盾日益突出,使得女性生育力保存成为当代社会妇产科医生日益重视与亟须解决的重点与难点。众所周知的是女性生育力除了社会压力、遗传、环境等客观影响因素外,还有更至关重要的卵巢影响因素。后者主要包括盆腔手术史、盆腔感染史、放化疗史等^[4]。回顾本例患者,因 2008 年和 2012 年先后发现双侧卵巢黏液性肿瘤(分别为右侧黏液性囊腺癌和左侧黏液性囊腺瘤),分次于全麻下行“右侧附件切除术”和“左侧卵巢囊肿剥除术”,多次的盆腔手术史加之术后的 8 个化疗周期,均对患者的生育能力、生殖内分泌功能等造成了严重打击,但值得关注的是患者最终未借助任何辅助生殖技术即获得了满意的妊娠结局。

查阅国内外相关资料得知,保留生育功能治疗(FST)现已成为妇科恶性肿瘤的研究热点。FST 不仅要彻底切除肿瘤组织,还要保留患者生育能力,更需考虑术后辅助放化疗等对生育功能的影响,此类年轻肿瘤患者行 FST 一直都面临争议与挑战^[5]。FST 指南于 2006 年由美国临床肿瘤学会(ASCO)首次发布,目前尚无统一意见^[6]。但结合 2014 年中华医学会妇科肿瘤学分会发布的相关指南来看,此类患者若

行 FST 需具备以下条件:(1)有生育要求且年龄小于 35 岁;(2)Ⅰa 期;(3)高分化;(4)对侧卵巢外观无异常,活检病理为阴性;(5)腹腔细胞学检查阴性;(6)“高危区域”探查及多点活检均阴性,其中高危区域应包括子宫直肠陷凹、结肠侧沟、肠系膜、大网膜和腹膜后淋巴结;(7)有随诊条件^[7]。本例患者因术前无法明确诊断,当时予行剖腹探查术,术中冰冻病检结果显示卵巢黏液性癌,尽管当时保留年轻恶性肿瘤患者生育力的理念并未完全塑造成型,FST 的方案并未全面普及和推广。但本医疗小组考虑患者年轻(小于 35 岁)尚有生育要求,术中观对侧卵巢外观正常且腹腔积液细胞学阴性,与家属充分沟通 FST 处置可能带来的复发风险及该处置对生育能力的影响之后,在其知情同意下行 FST,即仅切除患侧附件。此举极大地保留了患者的生育能力,为日后患者自然妊娠创造了条件,符合近年来国内外关于卵巢癌保留生育力的诊疗指南规范,具有一定的前瞻性。但本医疗小组当时未行对侧卵巢活检,未对高危区域多点活检,此为本院医疗小组诊疗过程中存在的不足。总之,结合目前最新指南和共识,在充分评估风险的前提下,可对年轻、希望保留生育功能的早期患者在全面分期手术的基础上行患侧附件切除(适用于Ⅰa 期患者)或双侧附件切除(适用于Ⅰb 期患者)^[8]。需要注意的是术前及术中充分的知情同意极其重要,其可避免一定的复发风险及不必要的医疗纠纷。此外,术者熟练的手术技巧^[9]和术后恰当的生育指导也会使患者更大程度地受益。

本例患者术后根据病理分期(按 FIGO 分期定为Ⅰa 期),当时医疗小组可能从降低术后复发率、延长生存率的角度出发,予患者铂类联合紫杉醇 8 个疗程的化疗方案。但现查阅资料得知,2017 年第 4 版美国

国家综合癌症网络(NCCN)卵巢癌临床实践指南^[10]中指出,Ia期黏液性卵巢癌患者建议术后观察不行化疗。若遵照此指南本例患者12年前术后或可避免化疗,本医疗小组在卵巢癌诊疗指南不完善的前提下或许存在医疗过度的可能。作为妇科肿瘤医生,在保证患者预后良好的同时,也必须警惕化疗药物的细胞毒性作用对卵巢的损害是不可逆的^[11]。有数据显示约64%的化疗患者可出现卵巢早衰的症状,化疗无疑对患者的生殖和内分泌能力都造成了严重打击。当化疗不能避免时如何最大限度地保护患者卵巢功能,现国内外大量研究证实,大剂量皮下注射促性腺激素释放激素激动剂(GnRH- α)可实现对卵巢的保护作用^[12-13]。此外,还能提高患者自然妊娠的概率(58% vs. 35%)^[14]。本例患者在化疗前并无使用GnRH- α ,一方面是由于当时鲜有GnRH- α 可保护卵巢功能方面的研究与报道,另一方面可能系GnRH- α 费用较高,医患接受率及使用率低。相信随着大样本、多研究中心对GnRH- α 保护卵巢功能的有效性和安全性研究,GnRH- α 有望成为卵巢保护剂而广泛应用于临床中。

近年来,为了保留和提高此类年轻肿瘤患者的生育能力,一些新兴的方式方法已逐渐应用到临床中,如卵巢组织冰冻与移植、胚胎冰冻、未受精的卵母细胞冰冻等^[15]。如本例患者,年轻未婚,在取得知情同意、术中观察对侧卵巢外观无明显异常的前提下,可选择冰冻对侧正常卵巢组织来提高日后妊娠率。此举虽存在肿瘤复发、移植后的卵巢血供情况等一系列问题和疑虑,但目前全球应用此技术已活产超过130例^[16],其有望成为年轻、未婚肿瘤患者提高生育力的选择之一。化疗前冰冻卵母细胞也可一定程度上规避化疗药物对卵巢的二次伤害,但促排卵会延误治疗、增加复发可能等风险需详细告知患者及家属,权衡利弊之后再行选择。反之若患者已婚且有生育意愿,目前已趋于成熟的胚胎冰冻与移植技术可作为此类患者的首选方案。本例患者于10余年前仅进行了手术加化疗的治疗方案,未采用以上任何新兴方式来保留患者的生育能力,这是本医疗小组治疗方案中的局限与不足,但值得肯定的是本医疗小组在治疗疾病的同时,也极其重视患者的心理变化,能及时发现并疏导患者的焦虑情绪,并适时鼓励和督促患者尝试自然妊娠。该患者现能获得满意的生活质量及生育结局无疑与团队持之以恒的人文关怀相关。

随着社会不断发展进步,人们的需求将更加多样化和精细化,对于疾病的诊疗也需要更加个体化,不得不重视治疗生理疾病的同时可能给患者带来的心理负担,所以需要不断探索更人性化的治疗模式。通

过回顾10余年前1例年轻双侧卵巢肿瘤患者的诊疗经过,结合国内外最新文献和相关诊疗指南,本医疗小组总结了在诊疗方面存在的不足与偏差。相信随着临床妇科肿瘤医生关于年轻肿瘤患者保留生育力认知的提高、相关妇科肿瘤保留生育力指南的制订与完善,对此类年轻有妊娠愿望的肿瘤患者的诊疗将会更加规范,可使此类患者获得更好的生存与妊娠结局。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 田昭,祝洪澜. 伴乳腺癌易感基因突变的年轻乳腺癌患者生育相关问题[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(3):12-18.
- [3] 于敏,张水平,刘楚阳,等. 出生缺陷的遗传和/或环境因素的最新研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(12):1320-1323.
- [4] 何方方. 女性生育力及其影响因素[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(1):1-2.
- [5] 张师前,袁航. 早期卵巢上皮性癌保留生育功能治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(6):623-626.
- [6] LEE S J, SCHOVER L R, PARTRIDGE A H, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18):2917-2931.
- [7] 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.
- [8] MORGAN R J J R, ARMSTRONG D K, ALVAREZ R D, et al. Ovarian Cancer, Version 1. 2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(9):1134-1163.
- [9] 肖超,肖雪,鄂琪敏,等. 腹腔镜下卵巢囊肿剥除术中电凝止血与缝合止血对卵巢储备功能影响的Meta分析[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(8):618-622.
- [10] 李克敏,宋亮,尹如铁. 2017年第4版NCCN卵巢癌临床实践指南解读[J]. 华西医学, 2018, 33(4):398-402.

- 2014,64(16):1658-1665.
- [14] EIKELBOOM J W,VANASSCHE T,CONNOLLY S J. Switching patients from blinded study drug to warfarin at the end of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial:setting a new standard[J]. J Am Coll Cardiol,2014,64(6):585-587.
- [15] INVESTIGATORS A F. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials[J]. Arch Intern Med,1994,154(13):1449-1457.
- [16] 周自强,胡大一,陈捷,等. 中国心房颤动现状的流行病学研究[J]. 中华内科杂志,2004,43(7):491-494.
- [17] HU D,SUN Y. Epidemiology,risk factors for stroke,and management of atrial fibrillation in China[J]. J Am Coll Cardiol,2008,52:865-868.
- [18] 董朝会,郑环杰,徐嘉蔚,等. 某院 2012—2014 年老年非瓣膜性房颤合并血栓栓塞并发症患者抗凝治疗现状分析[J]. 重庆医学,2016,45(16):2167-2169.
- [19] JANUARY C T,WANN L S,CALKINS H,et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation:a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart R[J]. J Am Coll Cardiol,2019,74(1):104-132.
- [20] EIKELBOOM J W,CONNOLLY S J,BRUECKMANN M,et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves[J]. N Engl J Med,2013,369(13):1206-1214.
- [21] WATERMAN A D,BANET G,MILLIGAN P E,et al. Patient and physician satisfaction with a telephone-based anticoagulation service[J]. J Gen Intern Med,2001,16(7):460-463.
- [22] BHAT D,UPPONI A,RAKECHA A,et al. Evaluating safety, effectiveness, and user satisfaction of home international normalized ratio monitoring service: experience from a tertiary pediatric cardiology unit in the United Kingdom[J]. Pediatr Cardiol,2010,31(1):18-21.
- [23] SANTHANAKRISHNAN R,WANG N,LARSON M G,et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa:temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction[J]. Circulation,2016,133(5):484-492.
- [24] TAYLOR R S,SAGAR V A,DAVIES E J,et al. Exercise based rehabilitation for heart failure[J]. Cochrane Database Syst Rev,2014(4):CD003331.

(收稿日期:2020-09-21 修回日期:2021-01-29)

(上接第 2211 页)

- [11] ANDERSON R A,MANSI J,COLEMAN R E,et al. The utility of antiMüllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer[J]. Eur J Cancer,2017,87:58-64.
- [12] 田苗,李金龙,林杨,等. GnRH-a 对国内宫颈癌术后卵巢保护作用 Meta 分析[J]. 长春中医药大学学报,2019,35(3):537-541.
- [13] HICKMAN L C,LLARENA N C,VALENTINE L N,et al. Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy:a systematic review and meta-analysis of the potential role for gonadotropin-releasing hormone agonists[J]. J Assist Reprod Genet,2018,35:571-581.
- [14] BLUMENFELD Z,KATZ G,EVRON A. An ounce of prevention is worth a pound of cure': the case for and against GnRH-agonist for fertility preservation[J]. Ann Oncol,2014,25(9):1719-1728.
- [15] ARIAN S E,FLYCKT R L,HERMAN R,et al. Fertility preservation in pediatric female cancer patients[J]. Fertil Steril,2018,109(5):941.
- [16] ONNEZ J,DOLMANS M M. Recent advances in fertility preservation and counseling for female cancer patients[J]. Expert Rev Anticancer Ther,2018,18(2):115-120.

(收稿日期:2020-09-18 修回日期:2021-03-08)