

## 婦女癌症後的生殖力保存與評估

文/謝昌興 張金堅\*

台中澄清醫院婦產科 外科\*

### 前言

根據2011年美國癌症協會(American cancer society, ACS)的統計<sup>(1)</sup>，每47名女性中就有1名在40歲以前被診斷出罹患侵襲性癌症，而育齡女性最為常見的癌症依序為乳癌、黑色素瘤、子宮頸癌、非何杰金氏淋巴瘤，以及白血病。由於醫療技術的進步，不論在罹癌的診斷率、治療技術、以及病人存活率都有全面性的進展，而使得上述癌症治療後的5年存活率分別提升到90%、91%、71%、69%及55%。此外，罹癌婦女也有年輕化的趨勢，也使得癌後存活的婦女還未完成生育計畫，甚至未婚的人數明顯增加。2004年一份針對600多名乳癌女性的調查顯示，有73%的病人表示：她們會有某種程度擔心將來會因為癌症治療而失去生殖能力，而有29%的女性病人表示：可能會因為想保留生殖力而影響她們的治療選擇，這個現象在越年輕的病人表現的越明顯。

由於人工生殖技術近期的重大進展，使得癌症治療有了新的選項，以往被視為研究階段的卵子冷凍保存，也在2013年被美國臨床腫瘤學會(ASCO)列為治療準則<sup>(2)</sup>，癌症病人可以在手術過後，和接受放射治療或化學治療前大約需2-4週的時間，使用促排卵藥物、進行人工取卵、授精或不授精，並冷凍保存胚胎或卵子，這對於病人將來接受完整的癌症治療後，即使完全喪失卵巢的生殖能力，還是可以使用這些冷凍保存的胚胎或卵子進行受孕，這對於育齡期女性癌症病人來說，可說是一項新的選擇。另一方面，原先用來當作輔助治療雌激素敏感型乳癌病人的aromatase inhibitors除了可以明顯的壓抑體內雌激素的產生之外，也被作為新一代促排卵藥物。與其他排卵針合併使用的情況下，血中雌激素濃度也能維持在physiologic level，所取得的卵子數、胚胎數和懷孕率與傳統促排卵藥物相比也沒有明顯差異。而且，使用這類促排卵藥物，對於雌激素敏感型的腫瘤（如乳癌、子宮內膜癌）病人，在診斷後的2年內也不會有顯著癌症復發的機會<sup>(3)</sup>。因此，在這些突破性進展的推波助瀾下，婦女癌症後的生殖力保存的議題，越來越受到重視，從事癌症治療的工作者包括腫瘤科、放射腫瘤、婦癌、泌尿、血液腫瘤、小兒科、精神科醫師、護理人員，甚至社工都必須在第一時間提供癌症病人這方面的資訊，並盡早

轉介到生殖醫學部門做進一步的諮詢和治療，以縮短因為進行生殖力保存所延誤癌症治療的時間。

### 癌症治療對於生殖力的衝擊

目前婦女癌症病人的治療，依癌症性質、分期，可有手術、術後放射治療、化學治療等選擇。除了手術本身造成的傷害（例如子宮頸癌、卵巢癌）之外，對於女性生殖力最大的危機，仍然在於放射治療及化學治療。尤其是白血病病人在接受幹細胞移植治療前的全身放射治療，會有超過80%的機會使病人永久無月經。根據報告顯示，卵細胞對於放射線暴露的半致死劑量(LD50)僅僅不到2格雷，超過30歲的女性，卵巢接受大於5格雷的放射線暴露會引起永久性無月經<sup>(4)</sup>。子宮相對於卵巢而言，對放射線較具抵抗力，但骨盆腔超過20-30格雷的放射線暴露，會增加將來胎兒流產、早產、低出生體重以及生長遲緩的機會<sup>(5)</sup>。

化學治療的藥劑會對分裂迅速的細胞產生毒性，亦會直接對卵巢產生毒性，尤其以烷化劑(alkylating agent)的毒性最高，大於40歲婦女癌症病人接受含有烷化劑的化學治療後，高達80%導致永久性停經，小於30歲的病人也有將近20%的機率發生永久性停經<sup>(6)</sup>。除了卵巢早衰之外，對於荷爾蒙敏感的癌症病人，也建議要延長荷爾蒙治療的時間，如此一來，為了達到完整的癌症治療，病人的生育計畫勢必延後，相對也壓縮了婦女理想生育期，增加癌症治療對婦女生殖力所造成的衝擊。此外，不論在動物或是人類的研究都發現，具有BRCA尤其是BRCA1基因突變的乳癌病人，其卵巢所保有的生殖力，較其他乳癌病人來的低<sup>(7)</sup>，也比較容易在化學治療後發生卵巢早衰的現象。這類病人除了可以進行卵子或胚胎冷凍保存之外，也可以針對這些卵子或胚胎，進行卵子受精前的第一極體、受精後所形成的第二極體做極體切片，或是胚胎第三天的胚葉細胞切片、或第五、六天的囊胚滋養層細胞切片，並將切片獲得的細胞，進一步做胚胎著床前遺傳診斷(Pre-implantation genetic diagnosis, PGD)，以排除帶有BRCA1基因突變的胚胎，避免生下帶原的子代。

### 生殖力保存技術的選擇

生殖力保存技術的選擇必須考慮病人年齡、診斷、癌症治療方式、婚姻狀態、是否有男伴、對使用

捐贈精子的接受度、病情的急迫性、有多少可以考慮或延遲癌症治療的時間、癌細胞轉移到卵巢的可能性等因素。因此，從事癌症治療的工作人員就像和時間賽跑一樣，必須在最短的時間了解病人有無保存生殖力的需求並擬訂癌症治療計畫。美國臨床腫瘤學會在2013年治療準則中<sup>(2)</sup>也指出：對有保存生殖力需求的病人，就算要延遲癌症治療也是必須承受的，這也說明了及早轉介到生殖醫學專科的重要性。

傳統的生殖力保存技術包括：對放射治療的骨盆腔遮蔽、卵巢骨盆腔外懸吊手術，以及對於化學治療前的藥物壓抑卵巢機能。前兩者用於骨盆腔放射治療，但由於輻射散射以及無法精確定位卵巢所在位置，因此不能保證一定有效。此外，卵巢骨盆腔外懸吊手術，必須在手術後馬上接著進行骨盆腔放射治療，以免卵巢改變位置進入輻射範圍而失去保護。至於藥物卵巢壓抑(ovarian suppression)目前並沒有足夠的證據證明有效，而且，病人可能因為缺乏女性荷爾蒙而必須面對包括：熱潮紅、骨質疏鬆的副作用。然而，對一些因為癌症治療造成血小板下降、凝血不良、經血過多的個案，倒是可以考慮用GnRH agonist來改善陰道出血的狀況，但不建議用GnRH agonist作為保護生殖力的唯一方法。

近期較新的生殖力保存技術則是借重人工生殖技術，如同前面所述，在癌症手術之後，放射或化學治療前2-4週的空檔期進行人工取卵。目前較為普及的方式是取卵後進行體外授精並冷凍保存胚胎。美國一篇從2009年的統計報告指出當年有超過21,000例的冷凍保存胚胎，解凍植入母體子宮後的懷孕率在小於35歲婦女為35.6%，35歲至40歲女性仍有平均28%的懷孕率，大於40歲的懷孕率降低至22.1%（平均每次植入2個解凍胚胎）<sup>(8)</sup>。經過冷凍保存之後的胚胎，並不會影響後續懷孕過程中流產及死產的發生率，但缺點是需要使用促排卵藥物，因此，當病人罹患的是雌激素敏感型的腫瘤（如乳癌），為了避免促排卵藥物對病情的負面影響，也可以考慮在不用促排卵藥物的情況下，將所有大小濾泡的卵子，不論成熟與否全部取出，並進行卵子體外成熟(in vitro maturation, IVM)，再進行體外授精並冷凍保存胚胎。

另一種選擇是直接冷凍保存卵細胞，適合用在育齡單身女性，或是不想使用捐贈精子，或對於冷凍胚

胎有道德觀感考量的病人。缺點是卵細胞較胚胎更容易在冷凍保存的過程受到破壞，故後續解凍授精，植入子宮的懷孕率較新鮮卵子低。但近期在卵子冷凍保存技術有了令人滿意的結果，尤其在年輕女性族群的懷孕率以及活產率並不比新鮮卵子差<sup>(9)</sup>。現階段不論卵子或是胚胎冷凍保存大多採用玻璃化(vitrification)冷凍保存法，縮短冷凍所需時間，減少冰晶的形成，可以有有效的增加細胞存活率<sup>(10)</sup>。

冷凍保存卵巢組織一直是癌症婦女保存生殖力的選項之一，病人需接受取得卵巢組織的手術並進行冷凍保存，待之後癌症治療完成，再移植回骨盆腔或其他皮下組織。優點除了可以保存大量卵細胞外，也可用在青春期的癌症病人保存生殖力，植回後病人也有機會自然懷孕，臨床也有成功懷孕並活產的案例。但缺點是需要多次手術，且植回後的卵巢組織也不一定存活。此外，雖然目前還沒有因為卵巢組織被癌細胞污染，而發生癌症復發的個案，但是，癌細胞污染冷凍保存卵巢組織的可能性還是無法完全排除<sup>(11)</sup>。

### 新型促排卵藥物的使用

人工生殖技術保存胚胎或卵細胞是目前保存女性癌症患者生殖力較為建議的作法，但這兩種方式都必須使用促排卵藥物來誘導排卵，而使血中女性荷爾蒙濃度上升。這對於荷爾蒙敏感的癌症如乳癌、子宮內膜癌，有增加癌症短期復發之虞。

就乳癌手術後的輔助性療法(adjuvant therapy)為例，常用的芳香酶抑制劑(aromatase inhibitor)包括：Letrozole、Arimidex等，可以抑制乳房及周邊脂肪組織的芳香酶(aromatase)將雄性激素轉變為雌激素，藉以降低體內雌激素的濃度，因此可用來作為乳癌病人荷爾蒙治療的藥物。其中由於Letrozole半衰期長達48小時，因此被認為荷爾蒙治療乳癌尤其是lobular breast cancer的效果優於傳統雌激素受體拮抗劑tamoxifen。此外，芳香酶抑制劑同時對於下視丘具有負回饋促進的效果，增加體內濾泡刺激素濃度，這使得芳香酶抑制劑也可作為促排卵藥物來誘導排卵。而且跟傳統促排卵藥物clomiphene做比較，不論單獨使用或是合併濾泡刺激素使用，體內雌激素濃度都較低，而且可以減少44%濾泡刺激素的用量。依據研究指出，使用Letrozole誘導人工排卵，與對照組相比較除了可以明



顯降低排卵時病人體內的雌激素濃度之外，後續追蹤這些使用Letrozole誘導排卵的癌症病人，2年追蹤期也沒有明顯較高的癌症復發機率<sup>(12)</sup>。因此使用芳香酶抑制劑對於想要使用人工生殖技術來保存胚胎或卵細胞的罹癌病人，尤其是荷爾蒙相關的癌症來說，不但具有誘導排卵的效果，同時也可以避免癌症短期復發的風險。然而和其他抗雌激素藥物一樣，服用Letrozole會有盜汗、熱潮紅、關節痠痛、全身倦怠的症狀，長期服用這類藥物容易有骨質疏鬆的副作用，因此可以考慮合併Bisphosphonate雙磷酸鹽類藥物使用，來預防骨質疏鬆。

### 癌症治療後生殖力評估

癌症治療後的剩餘生殖能力和病人年齡、癌症種類以及治療方式有密切的關係。一般認為：卵子數量會隨著年齡增加而減少。因此，年紀越大的癌症婦女經過放射治療或化學治療後，發生卵巢早衰的機會就越高，恢復癌症治療前生殖能力的機會也隨著年齡的增加而減少。

要評估治療後剩餘生殖能力，一般可以用超音波檢查卵巢的有腔濾泡數(antral follicle count)或是測量血中濾泡刺激素、抑制素B(inhibin B)以及抗彌勒氏管荷爾蒙(anti-Mullerian hormone)濃度。有腔濾泡是指卵巢小於8毫米的濾泡，它代表可被促排卵藥物招募的濾泡，好處是立刻可以推測病人剩餘生殖能力，缺點是會受限於超音波的解析度和因為操作者的不同而有差異。血中濾泡刺激素、抑制素B也是臨床常用的指標，不同的是必須等待實驗室的結果。此外兩者會隨著月經週期而波動，必須在月經第二、三天抽血檢測才有參考價值，而且，對於青春期的年輕女孩，也無法用血中濾泡刺激素濃度判斷治療後剩餘生殖力。

血液中抗彌勒氏管荷爾蒙濃度不會受月經週期或服用荷爾蒙藥物的影響，非常穩定，它是由卵巢內的初級濾泡(primary follicle)、次級濾泡(secondary follicle)、前有腔濾泡(preantral follicle)和早期有腔濾泡(early antral follicle)上的顆粒細胞所分泌，這些濾泡同樣代表可被促排卵藥物招募的濾泡，因此可以藉由血液中抗彌勒氏管荷爾蒙濃度來推測剩餘濾泡數的多寡<sup>(13)</sup>。缺點是必須等待實驗室的結果，但其結果相對客觀，而且不受月經週期影響，隨時都能抽血檢驗，從

新生兒到更年期都能測得到，也可以用來預測停經的時間<sup>(14)</sup>。對於青春期的女性病人也可以藉此找出那些病人能恢復到治療前的生殖能力；那些有卵巢早衰的可能，而必須在剩餘生殖力中，積極借助人工生殖技術才能保有僅存的生殖力；也能依此判斷那些患者需要女性荷爾蒙治療，及時完成第二性徵和子宮的發育。這些都必須納入考慮，成為癌症治療計畫的一部分。至於血液中抗彌勒氏管荷爾蒙濃度較低並不能預期懷孕的機會就一定比較低，血液中抗彌勒氏管荷爾蒙濃度的高低，代表的是卵子數的多寡，並不能表示卵子品質的優劣<sup>(15)</sup>。在一項針對兒童癌症存活下來的女性病人所做的統計中，雖然有45%的病人血液中抗彌勒氏管荷爾蒙濃度較低，但仍有93%的病人順利懷孕<sup>(16)</sup>。一般來說，卵子品質隨著年齡逐年下降，所以年齡才是決定容不容易懷孕的最重要因素。

### 婦女癌症治療後的懷孕

癌症治療後要不要懷孕？事實上是很難回答的問題，其中甚至參雜一些情感的因素在內，因此須針對個別的需求提供諮詢。一般要思考的層面包括：懷孕會不會增加癌症復發的機會？接受的癌症治療方式對胎兒及妊娠期、生產過程有無影響？完成癌症治療後要隔多久才可以懷孕？會不會把癌症傳給胎兒？這些都是很多癌症病人想知道答案的，尤其是還未完成生育計畫、未婚的年輕女性，想要了解這些問題的意願更為強烈。

因為放射治療和化學治療都可能造成卵細胞染色體受損，理論上應該會增加胎兒畸形或基因異常的機會。然而，根據2010年針對乳癌病人所做的統計，發生胎兒異常的比例並不比對照組高<sup>(17)</sup>，這可能是因為治療後留下來的卵子，都是沒有受到影響的卵子，才能順利受孕成長。但是考慮到治療的半衰期，以及卵子重新發育成熟所需的時間，一般建議接受化學治療的婦女應在治療結束後，至少6個月再嘗試懷孕，而接受放射治療的婦女則應在結束治療後1年才懷孕較佳。

至於癌症婦女懷孕對胎兒的影響，這部分目前並無一致的看法。沒有足夠的證據顯示有較高的流產或先天性異常的機率，但可能會些微增加剖腹產，胎兒早產，及胎兒低出生體重的機會。然而這些可能增加的風險，並無法判斷是癌症治療所造成，還是疾病本

身影響母體健康狀態，抑或因為擔心生產過程對母體可能產生的威脅而採剖腹生產所致。因此，癌後存活婦女懷孕的預後，除了早產、低出生體重外，和非癌婦女並沒有顯著差異。至於胎兒會不會也得到癌症？根據統計：遺傳相關的惡性腫瘤大概佔5%<sup>(18)</sup>，一旦確定有相關致癌遺傳基因，也可以運用胚胎著床前遺傳診斷技術，來排除帶有致癌基因的胎兒。

懷孕會不會增加癌症復發的機會？大部分的惡性腫瘤並不會因為懷孕而增加復發的機會，但一些雌激素敏感型的腫瘤，像乳癌、子宮內膜癌、惡性黑色素瘤，就有可能因為懷孕而增加癌症的復發，再加上懷孕期間產生的生理變化，使得腫瘤的偵測更加困難，因而更增加癌症復發的疑慮。但研究顯示：癌後存活的婦女有懷孕的活得比沒有懷孕的還久，這可能是因為懷孕的癌症婦女有較積極樂觀的生活態度，而有所謂的“healthy mother effect”。Azim試圖將這個效應排除，並比較乳癌婦女懷孕與否對疾病復發是否有影響，最後還是下了有正面影響的結論<sup>(19)</sup>。另一方面，為了避免懷孕期間發生癌症復發的狀況，會建議癌症婦女延後懷孕計畫，延後的時間長短跟癌症種類有關，以乳癌為例：建議婦女在癌症診斷2年以後再懷孕，對ER陽性病人，則建議接受5年荷爾蒙治療後懷孕比較恰當。但有些病人為了懷孕而中斷荷爾蒙治療，醫師必須提醒病人：由於tamoxifen及其代謝物的半衰期較長，且可能的致畸胎性，因此建議停藥後至少2個月再懷孕<sup>(20)</sup>。此外，一些癌症治療，例如anthracycline俗稱小紅莓的化療藥物，和胸部放射線治療，也可能影響病人的心肺功能，因此在決定懷孕之前，也必須仔細評估是否足以承受懷孕所增加的負擔。

## 結語

有一位癌症婦女曾經說道：「癌症讓我體會到生命的寶貴，不僅是因為擁有生命，更因為能為生命付出奉獻。我常常想擁有一個自己的孩子，癌症讓這個渴望更為強烈，因為，能有機會成為一個稱職的母親，讓往後的每一天、每一時刻更具意義。」由於婦女癌症的發生不斷年輕化，再加上癌症治療方式不斷的精進，育齡婦女甚至青春期的女性病人，在癌症治療成功的族群當中所佔的比例越來越高，因而使得

從事癌症治療的醫療人員面對的不僅僅是癌症本身，而是更複雜的狀況。這需要跨領域、跨科系的協調與合作，並將可能面臨的狀況一一納入癌症治療計畫中，尤其是生殖力保存這方面，必須盡可能的提供資訊，而且越早越好，以避免病人在癌症治療後，發現自己失去生育能力，而受到的二次傷害。

## 參考文獻

1. Cancer Facts and Figures, American Cancer Society, Atlanta, USA, 2011.
2. Alison WL, Pamela BM, Lindsay NB: Fertility preservation for patient with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2500-2510.
3. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K: Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2630-2635.
4. Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW: The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003; 18: 117-121.
5. Critchley HO, Wallace WH: Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34:64-68.
6. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al.: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917-2931.
7. Titus S, Li F, Stobezki R, et al.: Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med* 2013; 13: 5(172): 172ra21.
8. Riggs R, Mayer J: Does storage time influence postthaw survival and pregnancy outcome? An analysis of 11,768 cryopreserved human embryos. *Fertil Steril* 2010; 93: 109-115.
9. Rudick B, Opper N, Paulson R, et al.: The status of oocyte cryopreservation in the United States. *Fertil Steril* 2010; 94: 2642-2646.
10. Samansa P: Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2013; 99: 37-43.
11. Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J, et al.: Fertility

- preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Hum Reprod Update* 2010; 16: 617-630.
12. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K.: Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2630-2635.
  13. Anderson RA, Wallace WH : Antimullerian hormone, the assessment of the ovarian reserve, and the reproductive outcome of the young patient with cancer. *Fertil Steril* 2013;99:1469-1475.
  14. Kelsey TW, Wright P, et al.: A validated model of serum anti-Mullerian hormone from conception to menopause. *PLoS One* 2011; 6: e22024.
  15. Hagen CP, Vestergaard S, Juul A, et al. : Low concentration of circulating anti-Mullerian hormone is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2013; 98: 1602-1608.
  16. Hamre H, Kiserud CE, Ruud E, et al.: Gonadal function and parenthood 20 years after treatment for childhood lymphoma: a cross-sectional study. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 271-277.
  17. de Bree E, Makrigiannakis A, Askoxylakis J, et al. : Pregnancy after breast cancer. A comprehensive review. *J Surg Oncol* 2010; 101: 534-542.
  18. Harper P: *Practical Genetic Counseling*. Hodder Arnold, London, UK, 6th edition, 2004.
  19. Azim HA, Santoro L, Pavlidis N, et al. : Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis : a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 2011; 47: 74-83.
  20. Braems G, Denys H, De Wever O, et al. : Use of tamoxifen before and during pregnancy. *The Oncologist* 2011; 16: 1547-1551.

