

卵巢交界性肿瘤患者保留生育功能术后行辅助生殖技术助孕 4 例报告并文献复习

葛彦欣¹ 刘辉¹ 相燕洁²

(1 日照市人民医院生殖医学科,山东日照 276800; 2 上海交通大学医学院附属新华医院)

[摘要] 目的 探讨早期卵巢交界性肿瘤(borderline ovarian tumors, BOTs)患者保留生育功能手术的安全性及促排卵方案的选择。方法 收集 2015 年 1 月—2021 年 12 月患早期 BOTs 行保留生育功能手术、后因不孕症就诊于上海交通大学医学院附属新华医院行辅助生殖助孕分娩的 4 例患者的临床资料,结合文献复习患者术后随访及助孕情况,并比较拮抗剂方案、长方案、来曲唑微刺激方案患者在 HCG 日雌二醇水平。结果 4 例早期 BOTs 患者中有 2 例行保留生育功能手术后复发,复发的病理类型均为 BOTs,未见恶性转化,复发后行二次手术,随访期间未见再次复发。4 例均行辅助生殖助孕分娩,其中 1 例复发者于再次手术前取卵,术后冻胚移植获妊娠。4 例中 3 例使用来曲唑微刺激方案(其中 2 例妊娠,另 1 例未获卵后改用长方案妊娠),其余 1 例采用拮抗剂方案妊娠。与拮抗剂方案及长方案比较,来曲唑微刺激方案的患者在 HCG 日血清雌激素水平最低。结论 早期 BOTs 患者行保留生育功能手术是安全可行的。肿瘤复发后可酌情于再次手术前行辅助生殖技术取卵。来曲唑微刺激方案对卵巢的不良刺激小,是相对安全的药物选择。

[关键词] 卵巢肿瘤;保留生育能力;生殖技术,辅助;来曲唑;诱导排卵

[中图分类号] R737.31;R713.6

[文献标志码] A

A REPORT OF 4 CASES OF ASSISTED REPRODUCTION AFTER FERTILITY-SPARING SURGERY IN PATIENTS WITH BORDERLINE OVARIAN TUMORS AND LITERATURE REVIEW GE Yanxin, LIU Hui, XIANG Yanjie (Department of Reproductive Medicine, Rizhao People's Hospital, Rizhao 276800, China)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the safety of fertility-sparing surgery and the selection of ovulation induction protocols in patients with early-stage borderline ovarian tumors (BOTs). **Methods** Clinical data were collected from four patients with early-stage BOTs who underwent fertility-sparing surgery and later sought treatment for infertility with assisted reproduction and successfully delivered in Xinhua Hospital Affiliated to School of Medicine in Shanghai Jiao Tong University from January 2015 to December 2021. The postoperative follow-up and assisted reproduction of the patients were reviewed in combination with the literature. The estrogen levels of patients on HCG day were compared between antagonist protocol, agonist protocol, and letrozole mild stimulation protocol. **Results** Two of the four patients with early-stage BOTs relapsed after fertility-sparing surgery. The pathological type of relapse was BOTs without malignant transformation. No recurrence was observed during follow-up after the second operation. All four patients underwent assisted reproduction and achieved delivery. One of the patients who experienced relapse underwent oocyte retrieval before the second surgery and achieved pregnancy through frozen embryo transplantation after the surgery. Three out of four patients used letrozole mild stimulation protocol (two of them achieved pregnancy, while the other patient switched to agonist protocol after failing to retrieve oocytes and subsequently became pregnant). The remaining patient used antagonist protocol and achieved pregnancy. Compared with the antagonist and agonist protocols, letrozole mild stimulation protocol had the lowest serum estrogen level on the HCG day. **Conclusion** Fertility-sparing surgery for patients with early-stage BOTs is safe and feasible. Oocyte retrieval can be considered in case of recurrence before reoperation. Letrozole mild stimulation protocol provides a relatively safe option with minimal adverse effects on the ovaries.

[KEY WORDS] Ovarian neoplasms; Fertility preservation; Reproductive techniques, assisted; Letrozole; Ovulation induction

目前在临床上卵巢交界性肿瘤(borderline ovarian tumors, BOTs)并非罕见,据统计占卵巢上皮性肿瘤的 15%~20%^[1]。BOTs 的生物学行为为介于良、恶性之间,绝大多数 BOTs 仅限于卵巢,其中约 75%在 FIGO 总体 I 期得到诊断^[2]。尽管可能发生复发和恶性转化,但总体预后良好^[3]。目前关于

BOTs 合并不孕的管理及控制性卵巢刺激(COS)方案等仍缺乏共识。由于约 30%的 BOTs 是在 40 岁以下的育龄女性中确诊,保留生育功能手术(FSS)成为趋势^[4]。本研究就 2015 年 1 月—2021 年 12 月因 BOTs 于日照市人民医院等当地医院行 FSS 后,又于上海交通大学医学院附属新华医院行辅助生殖技术(ART)助孕分娩的 4 例患者的资料进行分析,并结合文献进行复习,旨在探讨 FSS 的安全

性、早期患者及肿瘤复发拟再次手术者的助孕方案与用药选择。

1 临床资料

患者 1:33 岁,2018 年 11 月行腹腔镜下右侧卵巢囊肿(直径 12 cm)剥除术。术后病理检查示右卵巢乳头状浆液性囊腺瘤(交界性),腹腔冲洗液未见瘤细胞。2021 年 9 月超声检查:窦卵泡右侧 3 枚,左侧 7 枚。采用来曲唑微刺激方案促排卵,HCG 日血清雌二醇水平 1 066 ng/L。获卵 8 枚(平均雌二醇水平为 133 ng/L),受精 5 枚,优胚 5 枚,移植 2 枚(8C/1、11C/1)。单胎妊娠,2022 年 6 月剖宫产 1 子。每半年随访一次,至今无复发。

患者 2:33 岁,2019 年 6 月开腹行双侧卵巢交界性浆液性肿瘤剥除术。术后病理检查示双侧卵巢交界性浆液性肿瘤,腹腔冲洗液可见肿瘤细胞(Ic 期)。术后于 2020 年 11 月肿瘤复发,检查示右侧卵巢内见一约 2.9 cm×2.6 cm 大小的肿瘤,内见多个乳头,包膜完整。经过生育咨询,确定先行 ART 取卵。2021 年 5 月超声检查显示窦卵泡数为右侧 4 枚,左侧>10 枚。给予拮抗剂方案促排卵。HCG 日患者血清雌二醇水平 3 000 ng/L,获卵 14 枚(平均雌二醇水平 214 ng/L),12 枚正常受精,优胚 10 枚,全胚冷冻。2021 年 7 月再次手术,剥除复发的右侧 BOTs。2021 年 11 月移植冻胚 2 枚(早期囊胚)。单胎妊娠,2022 年 7 月剖宫产 1 女。患者每半年随访一次,至今未再次复发。

患者 3:31 岁,2017 年 3 月因“右卵巢囊肿”行剖腹探查术(术前准备保留生育功能的卵巢肿瘤分期术或肿瘤细胞减灭术),术中见右卵巢囊肿直径 16 cm,灰白色,未见破口。术后病理检查示右侧卵巢黏液性囊腺瘤,部分交界性。腹水见乳头样排列的肿瘤细胞,细胞核无明显异型。2019 年 12 月因肿瘤复发行右侧附件切除+左侧卵巢囊肿活检+阑尾切除术。术中见右侧卵巢肿瘤直径 15 cm,未见破口,与盆底粘连紧密。术后病理检查示右卵巢交界性黏液性囊腺瘤,腹水中未找到恶性细胞,左侧卵巢滤泡囊肿。术后未化疗,定期复查。2020 年 7 月复查超声示右卵巢缺如,右附件区囊样结构;窦卵泡右侧 0 枚,左侧 3 枚。第一周期用来曲唑微刺激方案未获卵,后改用长方案,HCG 日血清雌二醇水平 1 716 ng/L,获卵 10 枚(平均雌二醇水平 171 ng/L),正常受精 8 枚,优胚 6 枚,移植 1 枚(8C/1)。患者单胎妊娠,2021 年 9 月剖宫产 1 子。每半年随访一

次,至今未再次复发。

患者 4:32 岁,2016 年 8 月行腹腔镜下左侧卵巢囊肿(直径 4.6 cm)剥除术+右侧卵巢活检。术后病理检查:左侧卵巢浆液性囊腺瘤,局部乳头状浆液性囊腺瘤,交界性,无明确的浸润;右侧卵巢正常。2017 年 1 月行超声检查显示窦卵泡右侧 3 枚,左侧 3 枚。采用来曲唑微刺激方案取卵,HCG 日血清雌二醇水平为 481 ng/L,获卵 4 枚(平均雌二醇水平为 120 ng/L),受精 4 枚,优胚 4 枚。冻胚移植 2 枚(8C/1、9C/1),双胎妊娠,于 2017 年 10 月早产,剖宫产 2 女。现每年随访一次,至今无复发。

2 讨论

2.1 早期 BOTs 患者 FSS 的安全性以及复发、随访情况

由于约 30% 的 BOTs 发生在育龄期女性,建议有生育意愿的早期患者行生育保护咨询及 FSS^[5]。FSS 术后 54% 的患者能自然妊娠^[6],但 35% 患者术前有不孕史,术后需 ART 助孕。有研究显示,患者 FFS 术后复发风险明显高于根治性手术^[7],但如果是处于 BOTs 早期,患者复发后的组织病理学类型通常仍为 BOTs,而且复发部位多为原手术保留的卵巢组织处^[3],可行二次手术,术后患者的总体生存率不会受到明显影响^[8]。因此,BOTs 早期患者行 FSS 还是相对比较安全的一种手术选择^[9-10]。

分析本研究病例发现,行 FSS 术后定期检查,2 例未见复发,另 2 例(患者 2 和患者 3)术后复发,且行再次手术后随访期间均未见复发。除密切随访外,对有组织学高危因素、双侧 BOTs 者,在实现生育后补充分期手术是必要的^[11]。本研究中患者 2 复发后行二次手术,现已完成生育,其首次手术为双侧卵巢浆液性 BOTs(Ic 期),再次保守手术的病理提示右侧卵巢微乳头亚型 BOTs,存在浸润性肿瘤复发的高风险,已建议患者产后尽早行补充性全面分期手术。

2.2 BOTs 患者促排卵助孕的安全性与用药选择

促排卵助孕是个棘手的难题,有研究指出,理论上使用卵巢刺激药物治疗不孕症对卵巢恶性肿瘤者是禁忌证。在 ART 与卵巢癌的关系方面一直存在争议^[12]。一项大样本(812 986 例)研究发现,与未接受 ART 者相比,行 ART 治疗的女性患卵巢癌的风险无显著升高^[13]。然而,BARCROFT 等^[14]对于行 ART 治疗是否会增加卵巢癌的风险进行了回顾性荟萃分析,得出两者存在相关性的结果。VAS-

SARD 等^[15]采用队列设计,对不孕原因进行多变量回归分析发现,在接受 ART 治疗的女性中,卵巢癌的风险因不孕的原因而异。在非女性因素行 ART 治疗者中未发现患卵巢癌风险增高;但在患子宫内膜异位症(内异症)的女性中,行 ART 治疗者与卵巢癌的发病存在强相关性。然而,近年来针对内异症的测序研究显示,异位上皮组织中存在与癌症相关的基因突变^[16-17]。LUNDBERG 等^[18]认为,对行 ART 治疗后患 BOTs 的风险增加的现象须谨慎解释,因为从 ART 促排卵的周期数中没有观察到药物剂量与肿瘤恶变效应间存在量-效关系。上述研究表明,尽管接受 ART 治疗者患 BOTs 的风险似乎更高,但部分风险可能来自于造成不孕的潜在病因,其风险是否由 ART 治疗引起尚不确定。

对 BOTs 患者实施 ART 助孕应该如何选择最适宜的促排卵药物,是临床关心的问题。本研究中 3 例患者使用了来曲唑微刺激促排卵方案,2 例因该方案妊娠分娩。与拮抗剂方案及长方案相比,来曲唑微刺激方案患者 HCG 日平均雌二醇水平最低。其特点在于来曲唑与促性腺激素联合应用,可减少外源性促性腺激素的用量。即不使用大剂量促排卵药物,降低高雌激素暴露的风险^[19-20],减少对卵巢的不良刺激。来曲唑的药理特点使其成为妇科肿瘤患者相对安全的 COS 药物,该方案也被更多用于乳腺癌、内膜癌及卵巢癌术后的 ART 助孕策略中^[21]。然而,本研究中患者 3 第一周期采用该方案,因未获卵而取消周期。这提示对于再次手术后卵巢储备低下的 BOTs 患者,COS 过程中出现卵巢低反应的概率高,应综合考量,制定个体化的促排卵方案。

2.3 确立个性化的生育策略

确立生育策略应成为接受 BOTs 治疗的女性临床管理^[22]的重要组成部分。在计划手术前,应审慎权衡 BOTs 复发及不孕的风险、患者的生育能力与意愿,以提供个性化治疗策略。术后根据 FIGO 分期、组织学亚型、手术类型及年龄等对高危因素进行风险评估,并结合卵巢储备功能、盆腔粘连程度及是否合并男性不育等因素,预测自然妊娠的可能性。当预估术后自然受孕的可能性低时,尽早行 ART 助孕。没有足够的证据表明 COS 和 BOTs 之间存在因果关系,但当 BOTs 存在不良预后因素的情况时,应多学科团队讨论,谨慎考虑使用 COS^[11]。若存在 COS 禁忌证,可通过未成熟卵母细胞体外成熟技术助孕。对于复发的 BOTs 患者,再次手术将加剧卵巢储备下降,应排除存在高危因素后在二次手

术前 ART 取卵,二次手术后移植胚胎。此情况与本研究中患者 2 的情况基本相符。患者 2 于双侧浆液性 BOTs 术后右侧肿瘤复发,因其生长局限,包膜完整,经生育咨询,决定先行 ART 取卵获得可用胚胎,之后再次行 FSS,术后冻胚移植获妊娠活产。若复发后立即二次手术,其后行 ART 助孕时可能因获卵数过少而出现无胚胎可用的情况。

对年轻未婚的 BOTs 患者,在手术的同时可以兼顾生育力的维护,术中冻存卵巢组织或联合卵母细胞低温保存^[22],以提高生育力保存的效果。当保守治疗不可能时,可采用个性化的生育力保护策略。目前保留生育能力的临床选择有限,缺乏相关数据结果。

综上所述,对于患早期 BOTs 的育龄期女性,FSS 是相对安全的选择,术前应综合评估,以确立生育策略。术后加强随访,有指征的辅以 ART 助孕。在个体化的 COS 过程中,来曲唑微刺激方案可能是更安全的药物选择。对肿瘤复发者可于再次手术前行 ART 取卵;当存在浸润性肿瘤风险时,完成生育后酌情补充分期手术。

作者声明:葛彦欣、刘辉参与了研究设计;葛彦欣、相燕洁参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] OULDAMER L, BODY G, DARAÍ E, et al. Borderline ovarian tumours: CNGOF guidelines for clinical practice-epidemiological aspects and risk factors[J]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2020,48(3):239-247.
- [2] HUCHON C, BOURDEL N, ABDEL WAHAB C, et al. Borderline ovarian tumours: French guidelines from the CNGOF. Part 1. Epidemiology, biopathology, imaging and biomarkers [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021,50(1):101965.
- [3] EYMERIT-MORIN C, BRUN J L, VABRET O, et al. Borderline ovarian tumours: CNGOF guidelines for clinical practice-Biopathology of ovarian borderline tumors [J]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2020,48(9):629-645.
- [4] RAAD J, ROLLAND L, GRYNBERG M, et al. Borderline ovarian tumours: CNGOF guidelines for clinical practice-fertility [J]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2020,48(3):330-336.
- [5] MARY Z, MARINÉ L, ISABELLE T, et al. Borderline ovarian tumours: CNGOF guidelines for clinical practice-pregnancy [J]. 2020,48(3):322-329.
- [6] CANLORBE G, CHABBERT-BUFFET N, UZAN C. Fertility-sparing surgery for ovarian cancer [J]. *J Clin Med*, 2021,10(18):4235.
- [7] DARAÍ E, FAUVET R, UZAN C, et al. Fertility and border-

- line ovarian tumor; A systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options[J]. *Hum Reprod Update*, 2013,19(2):151-166.
- [8] CHEVROT A, POUGET N, BATS A S, et al. Fertility and prognosis of borderline ovarian tumor after conservative management; Results of the multicentric OPTIBOT study by the GINECO & TMRG group[J]. *Gynecol Oncol*, 2020,157(1):29-35.
- [9] FANG C Y, ZHAO L Q, CHEN X, et al. The impact of clinicopathologic and surgical factors on relapse and pregnancy in young patients (≤ 40 years old) with borderline ovarian tumors[J]. *BMC Cancer*, 2018,18(1):1147.
- [10] SOBICZEWSKI P, PIATEK S, MICHALSKI W, et al. Obstetric outcomes after conservative management of ovarian borderline tumors in women of reproductive age: A single center experience[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2022,269:126-131.
- [11] 中国优生科学协会肿瘤生殖学分会,中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组,中国医师协会整合医学分会妇产疾病整合专业委员会,等. 交界性卵巢肿瘤诊治中国专家共识(2022年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022,38(12):1185-1194.
- [12] 谷维,王玉东. 促排卵药物与妇科肿瘤相关性研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022,38(1):117-121.
- [13] REIGSTAD M M, LARSEN I K, MYKLEBUST T Å, et al. Cancer risk among parous women following assisted reproductive technology[J]. *Hum Reprod*, 2015,30(8):1952-1963.
- [14] BARCROFT J F, GALAZIS N, JONES B P, et al. Fertility treatment and cancers—the eternal conundrum; A systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod*, 2021,36(4):1093-1107.
- [15] VASSARD D, SCHMIDT L, GLAZER C H, et al. Assisted reproductive technology treatment and risk of ovarian cancer—A nationwide population-based cohort study[J]. *Hum Reprod*, 2019,34(11):2290-2296.
- [16] GUO S W. Cancer-associated mutations in endometriosis; Shedding light on the pathogenesis and pathophysiology[J]. *Hum Reprod Update*, 2020,26(3):423-449.
- [17] YOSHIHARA K. Pathogenesis of endometrium-related diseases based on genomic alterations in normal uterine endometrium[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023. doi: 10.1111/jog.15680.
- [18] LUNDBERG F E, JOHANSSON A L V, RODRIGUEZ-WALLBERG K, et al. Assisted reproductive technology and risk of ovarian cancer and borderline tumors in parous women: A population-based cohort study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2019,34(11):1093-1101.
- [19] 梁靓,吴郁,杨蕊,等. 卵巢交界性肿瘤患者进行辅助生育治疗的研究进展[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021,41(4):367-371.
- [20] SUZUKI R, HORAGE-OKUTSU Y, KAWAHARA T, et al. The effect of aromatase inhibitor on controlled ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in adolescent and young cancer patients[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023,49(3):973-979.
- [21] TAYLAN E, OKTAY K. Fertility preservation in gynecologic cancers[J]. *Gynecol Oncol*, 2019,155(3):522-529.
- [22] REYNOLDS AC, MCKENZIE LJ. Cancer Treatment-related ovarian dysfunction in women of childbearing potential: Management and fertility preservation options[J]. *J Clin Oncol*, 2023,41(12):2281-2292.
- (本文编辑 耿波 厉建强)
-
- (上接第 395 页)
- [12] ZHENG Y X, ZHONG X, LI Y J, et al. Performance of scoring systems to predict mortality of patients with acute-on-chronic liver failure; A systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017,32(10):1668-1678.
- [13] 杜菲,杨玉香,强丽,等. MELD、CTP 评分及 MLR 联合预测人工肝治疗慢加急性肝衰竭预后的临床研究[J]. *重庆医学*, 2022,51(20):3516-3520.
- [14] 孙恒亮,濮忠建. 血清甲胎蛋白和三叶因子 1 水平对原发性肝癌的诊断及预后价值[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2021,13(4):27-37.
- [15] LI J N, SUN M Y, LI H, et al. Value of the monocyte-to-lymphocyte ratio in the prognostic evaluation of hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Chin J Hepatol*, 2022,30(6):644-648.
- [16] JEPPESEN J B, MORTENSEN C, BENDTSEN F, et al. Lactate metabolism in chronic liver disease[J]. *Scand J Clin Lab Investig*, 2013,73(4):293-299.
- [17] VITIN A A, AZAMFIREI L, TOMESCU D, et al. Perioperative management of lactic acidosis in end-stage liver disease patient[J]. *J Crit Care Med (Targu Mures)*, 2017,3(2):55-62.
- [18] WANG W C, CHOU C K, CHUANG M C, et al. Elevated levels of liver methylglyoxal and d-lactate in early-stage hepatitis in rats[J]. *Biomed Chromatogr*, 2018,32(2):1-8.
- [19] WANG X P, SHEN C F, YANG J J, et al. Alpha-fetoprotein as a predictive marker for patients with hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2018,2018:1232785.
- [20] 苗静,吴素琼,郭丽颖,等. 甲胎蛋白和胆碱酯酶在乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者中应用价值的研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2016,28(3):257-261.
- [21] MASYUK M, WERNLY B, LICHTENAUER M, et al. Prognostic relevance of serum lactate kinetics in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2019,45(1):55-61.
- [22] NIE Y, ZHANG Y, LIU L X, et al. Serum lactate level predicts short-term and long-term mortality of HBV-ACLF patients: A prospective study[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020,16:849-860.
- (本文编辑 耿波 厉建强)