

指南与共识

DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.02.03

中国育龄期女性乳腺癌病人生育力
保存临床实践指南(2023版)中华医学会外科学分会乳腺外科学组
中国妇幼保健协会乳腺保健专业委员会**Clinical practice China guidelines for fertility preservation in women of childbearing age with breast cancer (2023 edition)**

Chinese Society of Breast Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association; Committee of Breast Health, Chinese Maternal and Child Health Association

Corresponding authors: WU Ke-jin, E-mail: kejinwu@163.com; LIU Yin-hua, E-mail: liuyinhua7520@163.com; WANG Shui, E-mail: ws0801@hotmail.com

Keywords breast cancer; fertility preservation; women of childbearing age; guideline**【关键词】** 乳腺癌;生育力保存;育龄期女性;指南
中图分类号:R6 **文献标志码:**A

GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据显示,乳腺癌是育龄期女性发病率最高的恶性肿瘤。育龄期女性乳腺癌病人生育需求不容忽视。中华医学会外科学分会乳腺外科学组联合中国妇幼保健协会乳腺保健专业委员会组织国内部分乳腺外科、妇科、内分泌、遗传、生殖等多学科专

家,参照推荐分级评估、制定与评价标准(the grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)评价育龄期乳腺癌病人生育力保存临床研究证据质量,并结合我国临床实践可及性制定本指南,以期为国内乳腺专科医生提供参考。

本指南文献证据等级参考 GRADE 系统(表1),对 I 类、II 类证据等级的意见进行投票表决,取得 $\geq 80\%$ 的专家组成员一致意见作为 A 级(强推荐), $50\% \sim < 80\%$ 的意见作为 B 级(弱推荐), $< 50\%$ 的意见作为 C 级(不推荐)。

1 育龄期女性乳腺癌病人生育力保存基本理念

2018 年美国临床肿瘤学会生育力保护临床实践指南指出,医患双方应尽早沟通生育力保存问题^[1]。2020 年欧洲肿瘤内科学会(European Society of Medical Oncology, ESMO)制定的年轻乳腺癌病人诊治指南认为,生育力保护咨询与建议应当从病理学确诊乳腺癌时开展^[2-3]。研究结果显示,确诊乳腺癌后实施生育力保存可能延迟治疗时间,但不增加病人乳腺癌复发率和死亡率^[4-5]。对于有生育妊娠、内分泌功能需求的病人尽早选择合适的生育力保存

表1 证据等级标准

证据等级	标准
I 类	基于高水平前瞻性随机对照研究、大样本观察性研究或 Meta 分析,国际上公认现行指南和共识,国家级学会或协会已发表的指南和共识,发表在 SCI 期刊、Medline 收录期刊和中华系列期刊的基于中国人群的上述类型的研究
II 类	基于低水平随机试验或设计良好的非对照试验或队列研究,洲际行业协会指南和国际会议专家共识,国内地区级学会或协会已发表的指南和共识,发表在中文核心期刊的基于中国人群的上述研究
III 类	基于病例对照研究、回顾性研究,各国行业协会和国内省级学会或协会已发表的指南和共识,发表在统计源核心期刊的基于中国人群的上述类型的研究
IV 类	基于个案报道、科学假设,各国地区专家共识和国内地方级学会或协会已发表的指南和共识,发表在非上述核心期刊的基于中国人群的上述类型的研究

基金项目:申康新兴诊疗技术项目(No.SHDC22020209);上海市卫生健康委员会老龄化和妇儿健康研究专项项目(No.2020YJZX0204)

通信作者:吴克瑾, E-mail: kejinwu@163.com; 刘荫华, E-mail: liuyinhua7520@163.com; 王水, E-mail: ws0801@hotmail.com

方案,有助于提高卵母细胞或胚胎保存的数量,从而提高妊娠成功率^[6]。育龄期女性乳腺癌病人生育力保存基本理念及推荐强度见表2。

表2 育龄期女性乳腺癌病人生育力保存基本理念		
基本理念	证据等级	推荐强度
医患双方应尽早沟通生育力保存问题 ^[1-2]	I	A
生育力保存管理的起点:乳腺癌确诊时 ^[2-3,6]	I	A
实施生育力保存不增加乳腺癌复发率与死亡率 ^[4-5]	II	A

推荐意见1:医患双方应尽早沟通生育力保存问题(专家赞同率:100%;强推荐);生育力保存管理的起点为乳腺癌确诊时(专家赞同率:93.18%;强推荐);实施生育力保存不增加乳腺癌复发率与死亡率(专家赞同率:88.64%;强推荐)。

2 育龄期女性乳腺癌病人生育力保存时机

育龄期女性确诊乳腺癌时应获得生育力保护和保存的咨询,专家组建议及时启动多学科综合治疗协作组(multi-disciplinary treatment,MDT)(团队包括乳腺肿瘤、妇产、生殖、遗传等专业)讨论,结合病人年龄、卵巢储备功能、生育意愿、肿瘤分期、生物学特点以及治疗措施等进行全面评估,合理制定生育力保存方案,实行全程、个案化管理^[2,6-10]。携带BRCA1/2基因突变的乳腺癌病人应同时进行生育遗传咨询^[11-12]。肿瘤治疗对生育能力、生殖内分泌功能和后代有一定的影响,甚至有不孕不育的可能^[2,7,9],生育力保存应在肿瘤治疗开始前进行^[2,6,9],同时告知病人生育力保存的相关操作应以肿瘤治疗为主。因此,育龄期女性乳腺癌病人生育力保存时机为肿瘤治疗开始前^[2,6,9](证据等级:I;推荐强度:A)。

推荐意见2:育龄期女性乳腺癌病人生育力保存应在肿瘤治疗开始前进行(专家赞同率:95.45%;强推荐)。

3 影响生育力的因素

年龄和卵巢储备功能是生育力自然恢复的重要因素^[7-8]。化疗易导致生育力受损,其中含烷化剂的化疗方案生殖毒性最大^[2,8]。乳腺癌放疗、内分泌治疗、抗人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2,HER-2)靶向治疗及BRCA1/2基因突变对生育力的影响证据不足。专家组建议病人在肿瘤综合治疗期间应采取合理避孕措施,以避免无效妊娠而流产,加重损伤生育力。2020年欧洲人类生殖和胚胎学会(European Society of Human Reproduction and Embryology,ESHRE)指南及ESMO指南认为,即使激素受体阳性,经规范治疗、病情稳定的乳腺癌病人也可考虑妊娠^[3,10]。专家组指出,肿瘤治疗与妊娠的间隔安全时间机制尚不明确^[13],能否妊娠及妊娠时机需结合病人病情、肿瘤用药史、意愿和生育力状态等,进行多学科综合评估而定。影响生育力的因素及推荐强度见表3。

表3 影响生育力的因素		
影响生育力因素	证据等级	推荐强度
年龄 ^[7-8]	I	A
卵巢储备功能 ^[8]	I	A
含烷化剂化疗方案 ^[2,8]	I	A

推荐意见3:影响生育力的因素包括年龄、卵巢储备功能以及含烷化剂化疗方案(专家赞同率:93.18%;强推荐)。

4 育龄期女性乳腺癌病人生育力保存方式

胚胎冷冻和卵母细胞冷冻是目前成熟的生育力保存方法,适合治疗前等待期>2周的病人^[1-2,8,10]。胚胎冷冻可用于已婚、家庭稳定的女性,而卵母细胞冷冻适用于未婚女性。青春前期或需要立即接受性腺毒性治疗的乳腺癌病人可考虑卵巢组织冷冻保存^[8,14]。促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone,GnRH)类似物作为乳腺癌病人保护卵巢功能的长期用药安全性已得到证实^[15]。美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)乳腺癌临床实践指南指出在雌激素受体阴性早期乳腺癌病人化疗开始前可使用GnRH类似物,且在辅助化疗期间同步使用可减少化疗引起的卵巢损伤,减少化疗诱导药源性停经的风险^[9]。ESMO研究认为,GnRH类似物可用于任何肿瘤亚型的绝经前乳腺癌病人暂时抑制并保护卵巢功能^[2-3]。专家组同意在临床实践中临床医生建议育龄期乳腺癌病人使用GnRH类似物以降低由化疗引发的卵巢功能不全发生率。但是,专家组也提醒临床医生注意,GnRH类似物用于生育力保存的效果尚无定论,不应被用来替代已证实可行的生育力保存方法,可与其他生育力保存方式同时使用^[1,3,8,10,16-17]。育龄期女性乳腺癌病人生育力保存方式及推荐强度见表4。

表4 育龄期女性乳腺癌病人生育力保存方式		
生育力保存方式	证据等级	推荐强度
胚胎冷冻 ^[1-2,8,10]	I	A
卵母细胞冷冻 ^[1-2,8,10]	I	A

推荐意见4:育龄期女性乳腺癌病人生育力保存方式包括胚胎冷冻和卵母细胞冷冻(专家赞同率:95.45%;强推荐)。

综上所述,育龄期女性确诊乳腺癌之际即应得到关于生育力保护和保存的咨询与建议,主诊医生需及时发起MDT,以肿瘤治疗优先、病人知情同意为原则,实施育龄期女性乳腺癌病人生育力保存。

《中国育龄期女性乳腺癌病人生育力保存临床实践指南(2023版)》编写委员会成员名单(按姓氏汉语拼音排序)

曹中伟,陈德滇,陈 华,陈 青,程元甲,段学宁,范志民,傅佩芬,黄 建,蒋宏传,姜 军,金 锋,

康 骅, 李 蓉, 凌 瑞, 刘锦平, 刘 克, 刘 倩,
刘荫华, 刘运江, 刘真真, 罗永辉, 马 榕, 马 翔,
毛大华, 欧江华, 屈 翔, 任国胜, 宋爱琳, 宋尔卫,
汤 静, 唐利立, 田兴松, 王 川, 王 斐, 王建东,
王 殊, 王 水, 王 翔, 吴克瑾, 吴 旻, 谢 菲,
辛 灵, 余之刚, 张建国, 张 瑾, 张景华, 张 鹏,
张 英, 赵 毅, 赵作伟, 郑 昂, 朱 玮, 邹 强

《中国育龄期女性乳腺癌病人生育力保存临床实践指南(2023 版)》推荐意见投票专家名单(按姓氏汉语拼音排序)

曹中伟, 陈 波, 陈德滇, 陈 青, 段学宁, 范志民,
傅佩芬, 顾蔚蓉, 黄 建, 蒋宏传, 姜 军, 金 峰,
金 丽, 康 骅, 康 玉, 凌 瑞, 刘锦平, 刘 克,
刘 晓安, 刘荫华, 刘运江, 刘真真, 龙景培, 罗永辉,
马秀芬, 毛大华, 宁 平, 欧江华, 屈 翔, 宋爱琳,
田兴松, 王 川, 王建东, 王 殊, 王 水, 吴克瑾,
余之刚, 张安泰, 张建国, 张景华, 张彦武, 赵 毅,
赵作伟, 朱 玮

执笔者: 陈青, 张鹏, 吴克瑾(复旦大学附属妇产科医院)

利益冲突声明: 本指南专家委员会声明不存在利益冲突。本指南以中国乳腺疾病相关专业临床医生为适用对象, 不具备为病人或非乳腺专业医生提供参考的效能。本指南在参照 GRADE 标准的基础上, 对相关临床研究证据质量进行评价, 并结合中国乳腺癌外科临床实践的可行性提出不同强度的推荐意见, 旨在为乳腺疾病专业临床工作提供参考, 不作为医疗鉴定的依据, 不对任何医疗纠纷或争议的处理起仲裁作用。中华医学会外科学分会乳腺外科学组和中国妇幼保健协会乳腺保健专业委员会不对涉及本指南不恰当应用的任何结果承担任何责任, 并保留对本指南的解释权和修订权。

参 考 文 献

- [1] Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: asco clinical practice guideline update [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(19):1994–2001.
- [2] Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. Ann Oncol, 2020, 31(12):1664–1678.
- [3] Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4) [J]. Ann Oncol, 2020, 31(6):674–696.
- [4] Marklund A, Lekberg T, Hedayati E, et al. Relapse rates and disease-specific mortality following procedures for fertility preservation at time of breast cancer diagnosis [J]. JAMA Oncol, 2022, 8(10):1438–1446.
- [5] Greer AC, Lanes A, Poorvu PD, et al. The impact of fertility preservation on the timing of breast cancer treatment, recurrence, and survival [J]. Cancer, 2021, 127(20):3872–3880.
- [6] Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, et al. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(31):4683–4686.
- [7] Kim HA, Lee JW, Nam SJ, et al. Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal breast cancer: A randomized phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(5):434–443.
- [8] Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women [J]. N Engl J Med, 2017, 377(17):1657–1665.
- [9] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer, Version 4, 2022 [EB/OL]. (2022–6–21) [2022–12–18]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- [10] ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation [J]. Hum Reprod Open, 2020, 2020(4):hoaa052.
- [11] Buonomo B, Massarotti C, Dellino M, et al. Reproductive issues in carriers of germline pathogenic variants in the BRCA1/2 genes: an expert meeting [J]. BMC Med, 2021, 19(1):205.
- [12] Rossi L, Mazzara C, Pagani O. Diagnosis and treatment of breast cancer in young women [J]. Curr Treat Options Oncol, 2019, 20(12):86.
- [13] Hartnett KP, Mertens AC, Kramer MR, et al. Pregnancy after cancer: Does timing of conception affect infant health? [J]. Cancer, 2018, 124(22):4401–4407.
- [14] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2019, 112(6):1022–1033.
- [15] Lambertini M, Boni L, Michelotti A, et al. GIM study group. Long-term outcomes with pharmacological ovarian suppression during chemotherapy in premenopausal early breast cancer patients [J]. J Natl Cancer Inst, 2022, 114(3):400–408.
- [16] Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. POEMS/S0230 Investigators. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy [J]. N Engl J Med, 2015, 372(10):923–932.
- [17] Leonard RCF, Adamson DJA, Bertelli G, et al. Anglo Celtic Collaborative Oncology Group and National Cancer Research Institute Trialists. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial [J]. Ann Oncol, 2017, 28(8):1811–1816.

(2023–01–01 收稿)