

· 综述 ·

儿童/青少年癌症患者生育力保护的临床咨询及相关伦理问题



全文二维码

许陈诚 姜大朋

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心普外科, 上海 200127

通信作者: 姜大朋, Email: jdp509@163.com

【摘要】 许多发生于儿童和青少年的癌症都可通过手术、化疗或放疗治愈, 外科手术摘除生殖器官或肿瘤放化疗的毒副作用可能导致患者生育力受损。近年来, 辅助生殖技术的发展为预防和治疗生育力受损提供了新的可能。本文旨在综述儿童/青少年癌症患者生育力保护中的临床咨询及相关伦理问题。

【关键词】 生育力保护; 肿瘤; 伦理

基金项目: 市级医院诊疗技术推广及优化管理项目 (SHDC22022306)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208013-018

Fertility preservation in pediatric and adolescent cancer patients: clinical and ethical considerations

Xu Chencheng, Jiang Dapeng

Department of General Surgery, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Jiang Dapeng, Email: jdp509@163.com

【Abstract】 Most cancers occurring in children and adolescents may be cured by surgery, chemotherapy or radiotherapy. Fertility is probably impaired due to a removal of reproductive organs or toxic/side effects of anti-cancer radiochemotherapy. In recent years, emerging assisted reproductive technologies offer new possibilities for managing impaired fertility. This review summarized the related medical issues and ethical considerations for fertility preservation in pediatric and adolescent cancer patients.

【Key words】 Fertility Preservation; Cancer; Ethical Consideration

Fund program: Shanghai Municipal Hospital Development Center Foundation (SHDC22022306)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208013-018

自 20 世纪 70 年代以来, 儿童/青少年癌症的临床治愈率逐渐提高, 这类患儿成年后开始面临生育后代的问题, 但是癌症的治疗 (包括化疗、放疗和造血干细胞移植等) 会影响患儿未来的生育能力^[1]。医师需要了解各种癌症治疗方案对患儿生育能力的潜在影响, 只要不对疾病治疗产生负面影响, 医师就需要与患儿及其家属讨论癌症治疗对生育力的影响和生育力保护方案。

男性和女性生殖生理上的差异决定了生育力保护方式的不同。相比于青春期前患儿, 青春期后的患儿拥有更多的选择。在进行生育力保护的咨询时, 会出现复杂的伦理问题。做出保护生育力决定的时间往往有限, 理想情况下应在进行可能损害生育力的癌症治疗前开始生育力保护。

一、放疗、化疗对儿童/青少年癌症患者的影响

癌症治疗可能导致患者生育力受损。一项纳入近 11 000 例癌症存活者和 3 900 余例对照的队列研究显示, 与对

照组相比, 癌症成年存活者致孕的概率降低^[2]。在男性患儿中, 生育力受损的风险因素包括烷化剂剂量、睾丸放射剂量等。一项研究对 214 例在儿童期因癌症接受了烷化剂化疗的成年男性进行了精液分析, 发现约 25% 的受试者出现无精子症, 约 28% 的受试者出现少精子症^[3]。对于女性患者, 化疗和放疗都可以破坏卵泡, 导致卵巢储备功能减退和卵巢早衰。卵母细胞对放疗十分敏感, 当放疗累积剂量达 2 Gy 会导致约半数原始卵泡被破坏^[4]。化疗的有害影响程度取决于患者接受治疗时的年龄、具体药物种类及剂量, 卵巢储备功能减退可增加怀孕的难度, 或缩短生育窗口期。

二、生育力保护的选择

根据面临癌症治疗的患儿所处的不同生长阶段, 可供选择的方案不完全相同。有些治疗方法已经很成熟, 而有的仍处于试验阶段。在为患者和家属提供相关咨询时, 要区分临

床治疗和试验性治疗。

(一) 青春期前患儿的生育力保护

已有研究证实性腺屏蔽或将性腺移出辐射区能够有效保护接受放疗患儿未来的生育力^[5]。在青春前期,除了屏蔽睾丸或将睾丸移出辐射区外,其他对男性患者生育力保护的方法仍处于探索阶段^[6]。已有冷冻保存睾丸组织的报道,目前正在进行临床试验^[7]。有研究者从长期冻存的大鼠睾丸组织中分离出精原干细胞,最终在裸鼠体内成功分化出精子,提示冷冻睾丸组织以保护生育力具有可行性^[8]。

对于即将接受盆腔或下腹部放疗的女性癌症患者,可选择卵巢移位作为保护卵巢功能的方法,但仍存在辐射散射问题。多项小型研究报道了卵巢功能在卵巢移位并放化疗后成功保留,虽然卵巢移位固定术能保留 65%~94% 的患者卵巢功能,但在接受移位术并希望受孕的患者中,只有约 15% 的患者成功受孕^[9-10]。

对于青春期的女性患者,卵巢组织冻存与移植(ovarian tissue cryopreservation and autotransplantation, OCT)是目前唯一的生育力保护方法^[11]。OCT 即通过外科手术获取卵巢组织,将冷冻保存获取的卵巢皮质组织块后期进行自体移植,以恢复患者的生殖内分泌能力。因为年幼患儿的卵巢皮质含有更多的原始和初级卵泡,理论上恢复生育力的可能性更大。目前已有研究报道 1 例在 9 岁时冷冻卵巢组织的女性自体移植回卵巢组织后成功生育^[12]。

(二) 青春期患儿的生育力保护

对于处于青春期的患儿,一旦男性青少年能够产生成熟的精子,或者女性青少年能够被刺激产生成熟的卵母细胞,则生育力保护的选择更加多样。自慰法取精冷冻是最成熟且有效的男性青少年生育力保护方法^[13]。开始前,医生应与患儿及其法定监护人讨论现有的生育力保护方法。在父母或监护人不在场的情况下,为患儿提供一个可以进行单独交谈的空间,允许青少年提出问题并解答患儿的疑虑。

对于处于青春期的女性患儿,因接触性腺毒性药物而面临失去卵巢储备风险者可以使用卵细胞冷冻技术^[14]。但这一技术在青少年中存在局限性,由于存在卵巢刺激过程和取卵操作的侵入性,许多青少年和监护人可能无法接受。而 OCT 不需要进行卵巢刺激,亦不需要延迟癌症患者的后续治疗,更适用于因治疗而损伤卵巢功能或允许实施生育力保护时间窗很短的患者。

三、生育力保护的临床咨询

在进行生育力保护的过程中,相关临床咨询是第一步,最好在癌症确诊后至癌症治疗开始前进行。医生在为患者及家属提供有关其未来生育力的咨询中发挥着重要作用,因此参与咨询的医师应该熟悉相关生育力保护指南,并且能够为寻求咨询和治疗的患儿及家属提供相关咨询或转诊,全面评估患儿情况,制定生育力保护方案^[15]。

(一) 医师提供咨询的程序及内容

首先,医师应该充分告知癌症治疗存在损伤患者生育力的风险以及进行生育力保护的必要性。当癌症治疗必须快

速启动,不能进行生育力保护时,也应该讨论治疗对生育能力的影响。对于青春期前患儿,监护人应参与谈话。

其次,在提供生育力保护的临床咨询时,需要明确治疗方法是否已被证明临床有效或仍处于试验阶段。试验性治疗在获得伦理委员会审查批准后才能进行。当存在有效可行的生育力保护方案时,医师应及时向患者及其家属介绍能够提供这些方案的医疗中心和提供者。在不影响癌症治疗的情况下,可推迟治疗以保护生育力。大多数年轻患者及家属对生育问题的了解不充分,故存在严重的焦虑,告知可行的生育力保护方法能够帮助其缓解焦虑情绪^[16]。不同生长阶段患儿可选择的生育力保护方案不同,如卵巢组织冻存为青春前期女性患儿生育力保护的唯一选择。基于对预定治疗方式性腺毒性的预测,应该向青春期的患者及监护人提供精子或卵细胞的冻存。鉴于卵细胞低温保存已经取得了成功,不应考虑在儿童中进行胚胎冻存。

最后,基于生育力保护方案的复杂性,医师需要将不同方式可能存在的风险告知患儿家属。对于可能进行卵细胞冻存的青春期女性,在取卵细胞前需要进行多次经阴道超声检查,并充分告知卵巢刺激过程及操作存在侵入性。对于需要进行 OCT 的患儿,可能的风险包括腹腔镜手术风险、因原发疾病(如白血病)可能增加出血及感染风险等。对于青春期的男性,也应该了解患者的性经验和对自慰行为的接受程度。相关风险也许会使患者和家属犹豫或感到难以接受,但是有些癌症允许进行生育力保护的窗口期很短,必须告知患者及其家属尽快做出是否保护生育力的决定。

(二) 有关于组织保存的咨询

在收集任何组织前,医师应该明确对于患者离世等特殊情况下组织的处置方式。生殖组织的遗体使用是指在提供生殖组织的个体死亡后,尝试使用配子或胚胎创造其后代。如果患儿无法存活到成年,则不应该使用在儿童时期获得的配子进行繁殖;而存活至成年的患者可以更改对生殖组织的处置决定。医师还需要说明,即使成功地收集并冷冻了卵子、精子或卵巢组织,不能完全保证生育能力的恢复,不能保证没有肿瘤细胞残留。另外,自然或人为灾害等不可抗力因素都可能损害冻存的生殖组织。

(三) 生育力保护咨询执行中的障碍

尽管肿瘤医师有保护患者生育力的动机,并认为所有青春期癌症患者都可以从生育力保护临床咨询中受益,但超过半数的儿科肿瘤医师没有与癌症患者就其治疗对生育力的潜在影响进行交流^[15]。肿瘤医师没有推荐患者进行生育力保护的原因包括:没有认识到生育力保护的重要性;患者无法负担生育力保护的花费;讨论此话题让人感到心理上的不适;疾病预后不佳^[17]。

对于患者及其家属,进行临床咨询的障碍包括:患者的身体状况不佳或情绪高度紧张;认为患者病重不能延迟治疗;生育力保护方案具有风险;获得信息不足等^[18-21]。对于有生育需求的男性患者,相关信息缺乏是没有进行精子冻存的最常见原因。

四、生育力保护相关伦理问题

(一) 患者的获益

对于确诊癌症且相关治疗可能损伤未来生育力的患儿而言,核心的伦理问题是保证患儿的最大利益^[22]。患儿可能无法充分认知癌症治疗对其生育力损害的风险,而一旦患儿成年,生育力受损的风险可能会影响患者的生活质量。医师应该告知生育力保护的风险和当前技术的局限性。患者及其家属应基于保护患者的最大利益原则做出相关生育力保护的决策。要确保知情同意由患儿及其监护人的同意共同构成。知情同意可分为两个阶段进行:①确诊癌症,决定采集、储存生殖组织(如进行卵巢组织冻存);②癌症治疗后,在患者适当的年龄决定是否及如何使用生殖组织(如进行冻存卵巢组织移植)^[23]。

(二) 家庭内部冲突

患儿与其监护人之间、医患双方可能会在生育力保护方面存在分歧。其原因包括:文化背景或宗教信仰;与患儿及家属讨论保护生育力带来心理上的不适。医患双方应该认识到存在的偏见,基于患儿成年后将会面临生育问题,为患儿提供最优的选择。监护人可能因特定的宗教信仰或文化而拒绝讨论或采用生育力保护措施^[24]。而这些信仰不一定代表患儿目前或将来的观点。对于未来想要生育的患者,当前由监护人替他们所做的决定可能会产生不利影响。对于足够成熟的青少年患者,医师可在没有监护人在场的情况下进行面对面交流,有助于青少年阐述自己的观点。当患者与监护人的意愿发生冲突时,应该考虑让心理专家或伦理顾问参与临床咨询,以期解决分歧。

(三) 被保存组织的处置

无论患儿的存活情况,精子、卵子、胚胎或性腺组织(如冻存的卵巢组织)的处置都可能出现问题^[25]。如果患儿能够存活至成年,应由患者决定相关组织的处置。如果患儿没有存活至成年,从患儿获得的卵子、精子、睾丸或卵巢组织应该被丢弃。关于当患者死亡或发生其他意外情况,如何处置储存的配子或组织的说明,应正式记录在储存配子或组织的中心。在伦理上不允许监护人使用低温保存的配子进行繁殖。只有患者本人有权决定使用配子进行繁殖。由于缺乏行为能力的儿童/青少年不能同意将捐赠的配子用于生育,为了避免创造“纪念性儿童”的内在风险,父母对已故儿童的组织没有决定权^[26]。

五、小结

随着诊疗技术的进步,儿童/青少年癌症患者的远期生存率不断提高。癌症治疗的重心逐渐由对生命的延续转移到对生活质量的要求,多数治愈后的癌症患者都有生育后代的需求。但是癌症治疗(如手术、放疗、化疗)可能导致生殖腺的功能衰竭,影响患儿未来的生育能力。在临床咨询中,医师需充分告知患儿生育力受损的风险和可以选择的生育力保护方式。在实施生育力保护过程中,医师也应尽可能保护患儿的最大利益。我国儿童生育力保护事业方兴未艾,还有问题有待完善,包括提高医患双方的认知、接受度,提高卵

巢移植的成功率,建立肿瘤治疗后生育能力恢复的安全性评估和远期随访,男性患儿睾丸组织冻存临床应用推进等,从而推动我国儿童生育力保护的发展。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为许陈诚,观点梳理为许陈诚、姜大朋,论文撰写为许陈诚

参 考 文 献

- [1] Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(2): e75-e90. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30026-8.
- [2] Chow EJ, Stratton KL, Leisenring WM, et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): 567-576. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00086-3.
- [3] Green DM, Liu W, Kutteh WH, et al. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1215-1223. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70408-5.
- [4] van Dorp W, Haupt R, Anderson RA, et al. Reproductive function and outcomes in female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a review [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(21): 2169-2180. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.3441.
- [5] Hussein RS, Khan Z, Zhao YL. Fertility preservation in women: indications and options for therapy [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(4): 770-783. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.10.009.
- [6] Sayan M, Cassidy RJ, Butker EE, et al. Gonadal shielding technique to preserve fertility in male pediatric patients treated with total body irradiation for stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(7): 997-998. DOI: 10.1038/bmt.2016.25.
- [7] Pietzak EJ 3rd, Tasian GE, Tasian SK, et al. Histology of testicular biopsies obtained for experimental fertility preservation protocol in boys with cancer [J]. *J Urol*, 2015, 194(5): 1420-1424. DOI: 10.1016/j.juro.2015.04.117.
- [8] Whelan EC, Yang F, Avarbock MR, et al. Reestablishment of spermatogenesis after more than 20 years of cryopreservation of rat spermatogonial stem cells reveals an important impact in differentiation capacity [J]. *PLoS Biol*, 2022, 20(5): e3001618. DOI: 10.1371/journal.pbio.3001618.
- [9] Fernandez-Pineda I, Davidoff AM, Lu L, et al. Impact of ovarian transposition before pelvic irradiation on ovarian function among long-term survivors of childhood Hodgkin lymphoma: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(9): e27232. DOI: 10.1002/pbc.27232.
- [10] Aubard Y, Piver P, Pech JC, et al. Ovarian tissue cryopreservation and gynecologic oncology: a review [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001, 97(1): 5-14. DOI: 10.1016/S0301-2115(00)00479-6.
- [11] Armstrong AG, Kimler BF, Smith BM, et al. Ovarian tissue cryopreservation in young females through the Oncofertility Consortium's

- National Physicians Cooperative[J]. Future Oncol, 2018, 14(4): 363-378. DOI: 10.2217/fon-2017-0410.
- [12] Matthews SJ, Picton H, Ernst E, et al. Successful pregnancy in a woman previously suffering from β -thalassaemia following transplantation of ovarian tissue cryopreserved before puberty[J]. Minerva Ginecol, 2018, 70(4): 432-435. DOI: 10.23736/S0026-4784.18.04240-5.
- [13] Stigliani S, Massarotti C, De Leo C, et al. Fifteen year regional center experience in sperm banking for cancer patients: use and reproductive outcomes in survivors[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(1): 116. DOI: 10.3390/cancers13010116.
- [14] Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, et al. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation[J]. Fertil Steril, 2016, 105(3): 755-764. e8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.027.
- [15] 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. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1914.
- [16] Diesch T, Rovo A, von der Weid N, et al. Fertility preservation practices in pediatric and adolescent cancer patients undergoing HSCT in Europe: a population-based survey[J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(7): 1022-1028. DOI: 10.1038/bmt.2016.363.
- [17] Panagiotopoulou N, van Delft FW, Hale JP, et al. Fertility preservation care for children and adolescents with cancer: an inquiry to quantify professionals' barriers[J]. J Adolesc Young Adult Oncol, 2017, 6(3): 422-428. DOI: 10.1089/jayao.2016.0087.
- [18] Jayasuriya S, Peate M, Allingham C, et al. Satisfaction, disappointment and regret surrounding fertility preservation decisions in the paediatric and adolescent cancer population[J]. J Assist Reprod Genet, 2019, 36(9): 1805-1822. DOI: 10.1007/s10815-019-01536-4.
- [19] Skaczkowski G, White V, Thompson K, et al. Factors influencing the documentation of fertility-related discussions for adolescents and young adults with cancer[J]. Eur J Oncol Nurs, 2018, 34: 42-48. DOI: 10.1016/j.ejon.2018.02.007.
- [20] Gupta AA, Donen RM, Sung L, et al. Testicular biopsy for fertility preservation in prepubertal boys with cancer: identifying preferences for procedure and reactions to disclosure practices[J]. J Urol, 2016, 196(1): 219-224. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.2967.
- [21] Benedict C, Thom B, N Friedman D, et al. Young adult female cancer survivors' unmet information needs and reproductive concerns contribute to decisional conflict regarding posttreatment fertility preservation[J]. Cancer, 2016, 122(13): 2101-2109. DOI: 10.1002/cncr.29917.
- [22] Affdal AO, Ravitsky V. The best interest standard and the child's right to an open future[J]. Am J Bioeth, 2018, 18(8): 74-76. DOI: 10.1080/15265161.2018.1485769.
- [23] Algarroba GN, Sanfilippo JS, Valli-Pulaski H. Female fertility preservation in the pediatric and adolescent cancer patient population[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 48: 147-157. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.10.009.
- [24] Khalife D, Kutteh W, Tarhini H, et al. Parental attitudes toward fertility preservation in female adolescent cancer patients in Lebanon[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2019, 32(5): 525-529. DOI: 10.1016/j.jpog.2019.05.006.
- [25] Sisk BA, Canavera K, Sharma A, et al. Ethical issues in the care of adolescent and young adult oncology patients[J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(5): e27608. DOI: 10.1002/pbc.27608.
- [26] Affdal AO, Ravitsky V. Parents' posthumous use of daughter's ovarian tissue: ethical dimensions[J]. Bioethics, 2019, 33(1): 82-90. DOI: 10.1111/bioe.12491.

(收稿日期: 2022-08-05)

本文引用格式: 许陈诚, 姜大朋. 儿童/青少年癌症患者生育力保护的临床咨询及相关伦理问题[J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(9): 892-895. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208013-018.

Citing this article as: Xu CC, Jiang DP. Fertility preservation in pediatric and adolescent cancer patients: clinical and ethical considerations[J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(9): 892-895. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208013-018.

· 编读往来 ·

本刊关于关键词的书写要求

论文须标引关键词 3~8 个。请尽量使用美国国立医学图书馆最新版《Index Medicus》中《医学主题词表》(MeSH)规范用词,中英文关键词须一一对应。如果最新版《医学主题词表》中尚无相应规范用词,则按如下原则:(1)选用直接相关的几个主题词进行组配。(2)根据树状结构表选用最直接的上位主题词。(3)必要时,可采用习用的自由词,并排列于最后。每组英文关键词首词首字母大写,各词汇之间用“;”分隔。