

• 综述 •

早期卵巢癌患者保留生育功能治疗的临床研究进展

梅雪佳 综述, 张国楠[△] 审校

610071 成都, 成都中医药大学 研究生院(梅雪佳); 610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院(张国楠)

[摘要] 卵巢恶性肿瘤的发病率不断升高且呈现年轻化趋势, 其中卵巢癌约占 90%, 随着二胎时代的到来, 生育年龄的推迟, 患者有更强烈的生育要求, 因此, 早期卵巢癌的保留生育功能治疗成为目前研究的热点, 治疗手段仍在不断探索, 其中对于保留生育功能手术(fertility-sparing surgery, FSS)的适应证、化疗药物对卵巢功能的损伤及如何有效保护卵巢生殖功能等尚有很多争议, 本文将就相关研究的进展进行综述。

[关键词] 早期卵巢癌; 保留生育功能; 卵巢保护

[中图分类号] R737.31; R730.5 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2018.06.010

引文格式: Mei XJ, Zhang GN. Advances in clinical studies of fertility preserving therapy in early epithelial ovarian cancer patients[J]. J Cancer Control Treat, 2018, 31(6):433-437, 459. [梅雪佳, 张国楠. 早期卵巢癌患者保留生育功能治疗的临床研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(6):433-437, 459.]

Advances in Clinical Studies of Fertility Preserving Therapy in Early Epithelial Ovarian Cancer Patients

Mei Xuejia, Zhang Guonan

Graduate School, Chengdu University of TCM, Chengdu 610071, China (Mei Xuejia); The Affiliated Cancer Hospital, School of Medicine, UESTC, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Chengdu 610041, China (Zhang Guonan)

Corresponding author: Zhang Guonan, E-mail: zhanggn@hotmail.com

[Abstract] The incidence of ovarian cancer is increasing. Patients with ovarian cancer tend to be younger and younger. Epithelial ovarian cancer (EOC) accounted for 90% of ovarian cancers. As the second child policy and late childbearing are promoted, patients with EOC are likely to have a growing desire for childbearing and child-rearing. Therefore, the research effort has focused on fertility preservation in the treatment of early EOC. Its treatment methods have been continuously improved. There is still considerable controversy in academic circles concerning indications of fertility-sparing surgery, damage of ovarian function caused by chemotherapeutic drugs as well as how to effectively protect reproductive system functions of the ovary. In this article, related research is summarized.

[Key words] Early ovarian cancer; Saving fertility; Ovarian protection

卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)是致死率最高的女性生殖系统恶性肿瘤,也是全世界妇女癌症死亡的第7大原因^[1]。我国2015年卵巢癌患者死亡率约为43%^[2]。据最新统计,2018年美国卵巢癌预计新发约22 240例,死亡约14 070例,死亡率高达63.26%,居妇科肿瘤的首位^[3]。卵巢恶性肿瘤患者中约80%~90%为卵巢癌,其中约25%卵

巢癌患者为早期患者(即FIGO分期Ia、Ib、Ic期),5年生存率可高达90%。40岁以下妇女的卵巢癌发病率约占3%~17%^[4],约7%~8%早期EOC患者年龄在35岁以下,呈现年轻化趋势。现代先进的癌症治疗手段提高患者生存率的同时可能对女性生育能力造成损害。随着社会的发展,人们生活水平的提高,女性生育年龄的推迟及二胎时代的到来,保留生育功能治疗成为有生育要求的早期EOC患者的一种选择。本文就早期卵巢癌患者保留生育功能的临床研究进展进行综述。

[收稿日期] 2018-05-15 [修回日期] 2018-09-13

[通讯作者] [△]张国楠, E-mail: zhanggn@hotmail.com

1 卵巢癌的分类与预后

卵巢癌一般好发于中老年妇女,但近年来年轻女性患者也有所增多,尤其对于未曾生育的女性,保留生育意愿愈发强烈,因此有必要明确卵巢癌患者的病理分类,才能充分了解其预后及妊娠结局。

基于组织病理学和分子遗传学改变,卵巢癌分为 5 种主要类型:高级别浆液性癌(70%),子宫内膜样癌(10%),透明细胞性癌(10%)、粘液性癌(3%)和低级别浆液性癌(<5%),五种类型约占 95%^[5-6]。此外对 EOC 进行组织分级,分别为 GX:级别不能评定;G1:分化良好;G2:中度分化;G3:分化不良^[7]。近年来提出了上皮性卵巢肿瘤的二元模型,即 I 型癌(低级别浆液性癌,粘液性癌,子宫内膜样癌、透明细胞癌、Brenner 恶性肿瘤),II 型癌(高级别浆液性癌,未分化癌和癌肉瘤),但临床研究未能证实二元模型分类的预后作用,有研究显示二元模型最终只能应用于浆液性卵巢癌^[8-9]。不同病理分型的早期 EOC 患者治疗预后不一,其中早期卵巢透明细胞癌保留生育功能治疗后 5 年复发率、死亡率的比值比(Odd Ratio, OR)及 95% 可信区间分别为 29.1% (19.4% ~ 41.2%)、20.6% (13.0% ~ 30.1%),高于其他病理分型^[10]。

卵巢癌患者的预后主要与疾病诊断时 FIGO 分期有关,因其缺乏有效早期筛查指标,约 60% ~ 70% 患者就诊时已为晚期(FIGO:IIb ~ IV 期), <30% 患者诊断为早期。早期 EOC 患者 5 年生存率为 68% ~ 90%,而晚期患者 5 年生存率为 30% ~ 55%,超过 50% 晚期患者肿瘤复发,复发并发展为化疗耐药,导致预后极差^[11-14]。Shimada 等^[15]最新研究显示,紫杉醇和铂类化疗药物及分子靶向药物的治疗可使卵巢癌患者总体生存率提高。卵巢癌的基因学研究日渐深入,有学者通过分析基因表达谱的卵巢癌相关基因表达水平,筛选出 11 个对卵巢癌预后有关的关键基因,分别为 *APC*、*NUPI60*、*SLC37 A4*、*RCK*、*C100F56*、*PRSS16*、*GALNT10*、*RABGEF1*、*TDPI*、*CD3G* 和 *SPCS2*,单因素分析 11 个基因表达的风险比(relative risk, RR),结果显示 *RCK*、*APC*、*RABGEF1*、*GALNT10*、*C100F56* 的 RR 大于 1,而其余六个基因 RR 小于 1。研究表明,当 11 个基因中有 7 个基因表达活跃时患者有较高的预后风险^[16]。

2 保留生育功能手术(fertility-sparing surgery, FSS)

近年来不乏大量对于 FSS 治疗早期 EOC 患者

的文献研究,在保证不影响卵巢癌治疗的前提下,以期满足患者的生育要求,提高患者的生活质量。因此,必须了解 FSS 适应证、手术方式及术后肿瘤复发影响因素、妊娠结局等,筛选符合标准的卵巢癌患者,权衡利弊,实现患者利益最大化。

2.1 FSS 适应证

FSS 为早期 EOC 患者保护生育功能提供了较大的可能性,成为目前的研究热点,但学术界对于患者的筛选标准仍有争议。Sato 等^[17]进行了多篇文献回顾性分析,提出 FSS 适用于 Ia 期非透明细胞性癌 G1/G2 级;而 Ia 期透明细胞癌及 Ic 期非透明细胞性癌 G1/G2 级患者 FSS 术后需行辅助化疗。Bentivegna 等^[18]认为对于 FIGO 分期 IA、G1 级或 G2 级(肿瘤局限于卵巢而无腹膜恶性细胞的病变)的浆液性、粘液性或子宫内膜样癌可采用 FSS 治疗。对于全面分期无远处转移的 G3 级别、G1/G2 级但腹水肿瘤细胞阳性、术中医源性肿瘤破裂等 EOC 患者是否可行 FSS 仍有争议。2017 年最新美国综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南建议对所有有意愿保留生育功能的 Ia 期或 Ic 期 EOC 患者行单侧输卵管卵巢切除术并行全面的分期^[19],同时关于选择 FSS 治疗的未来风险应详尽告知患者。我国仍采用 2014 年妇科恶性肿瘤保留生育功能临床诊治指南^[20] FSS 治疗筛选标准:(1)患者年龄 <35 岁,渴望生育;(2)手术病理分期为 Ia 期;(3)病理分化程度为高分化;(4)对侧卵巢外观正常,活检后病理检查为阴性;(5)腹腔细胞学检查阴性等。相对而言,我国指南要求更加严格。由于卵巢癌生物学行为高度恶性,容易转移与复发,因此卵巢癌患者保留生育功能应该尤其谨慎。FSS 治疗的患者选择标准要严格,最好是肿瘤局限于一侧卵巢且分化良好(G1 级别推荐)的 Ia 期 EOC、而且具有强烈生育要求的患者;Ia 期 G3 级患者应严密监测,预防其远期复发,如病程中有任何一种可能导致肿瘤进展或扩散的风险,均应及时调整治疗方案。

2.2 保留生育功能手术范围

对于行 FSS 治疗的早期卵巢癌患者,手术要求必须以完整的分期手术为前提,行患侧输卵管卵巢切除术,保留子宫和健侧附件。FSS 手术方式主要包括:患侧输卵管卵巢切除术和完整的腹膜分期(complete peritoneal staging)(腹腔冲洗;随机多腹膜、网膜活检),双侧盆腔、腹主动脉旁淋巴结清扫及大网膜切除术,保留子宫和一侧卵巢^[18,21]。对侧

卵巢外观正常的不建议活检取样,因活检会增加卵巢损伤和粘连的风险,从而影响受孕。近年来腹腔镜手术广泛应用于临床,有学者研究对比了腹腔镜手术与开腹手术在早期卵巢癌患者中的应用,前者具有创伤小、视野清晰、出血少、疼痛轻、恢复快、应激反应轻等优点,无明显增加术后并发症、肿瘤破裂发生率等风险,可以作为早期卵巢癌的一种新术式选择^[22]。

2.3 肿瘤复发影响因素

FSS 为年轻女性带来生育希望的同时,其治疗是否对肿瘤患者的预后及复发产生影响也在不断研究当中。Zapardiel 等^[23] 统计显示早期卵巢癌保守治疗后复发率为 9% ~ 29%, 5 年生存率为 83% ~ 100%, 对侧卵巢复发小于 5%, 大多数患者行再次肿瘤细胞减灭术后仍可存活。大量的循证数据表明,保留子宫和健侧卵巢不是导致肿瘤复发的高风险因素^[24]。Park 等^[25] 回顾性分析了 18 例早期卵巢癌行 FSS 治疗后随访 47 个月的患者,其中 1 例 G3 级患者复发,同肿瘤细胞减灭术相比并没有增加肿瘤的复发风险,该研究强调完整的手术分期对患者的预后至关重要。Fruscio 等^[26] 对 1 031 例早期 EOC 患者进行回顾性分析,比较 FSS 治疗对比肿瘤细胞减灭术的临床疗效及预后,研究发现 FSS 治疗与无复发间隔期 (relapse-free interval, RFI) 及癌特异性生存 (cancer-specific survival, CSS) 无相关性,而肿瘤的分级可影响 RFI。此研究认为 G3 级肿瘤是影响临床疗效最重要的预后因素,并不取决于患者接受的手术治疗类型。Hedbäck 等^[27] 研究了 106 例 FIGO I 期 EOC 患者,其中 13 例接受 FSS 治疗,93 例行理想的肿瘤细胞减灭术,结果显示两组总生存率差异无统计学意义。术中操作方法同样影响肿瘤预后,有学者提出,生育期早期卵巢癌患者在进行手术时必须注意避免肿瘤破裂,肿瘤破裂会导致相邻结构的解剖组织的种植转移^[28-29]。因此,目前认为,FSS 并不是导致早期 EOC 患者肿瘤复发的高风险因素,完整的手术分期、术中操作及 G3 级肿瘤是影响患者预后的重要因素,术后严密观察随访至关重要。

2.4 妊娠结局

FSS 治疗后卵巢癌患者最终是否成功妊娠并完成生育至关重要,有关其妊娠结局,Zapardiel 等^[23] 针对 MEDLINE 网络数据库统计结果显示,FSS 保守治疗成功后受孕率为 60% ~ 100%, 流产率均低于 30%。许多研究表明,保留生育功能的手术是相对

安全的,妊娠结局良好,与接受肿瘤细胞减灭术者比较,其 5 年生存率与复发率无明显差别,但是谨慎选择病人是很重要的^[17,19,23,25-26,30]。Letourneau 等^[31] 一项大样本回顾性研究分析了 783 例 18 ~ 40 岁的卵巢癌,其中 82 例患者适合并接受 FSS 治疗,随访中多数尝试怀孕的患者都成功受孕,32% 的 FSS 术后患者未孕,研究认为 FSS 可能有使年轻患者提前绝经而致不孕症的风险。由此可见,FSS 治疗几乎不会明显降低早期卵巢癌患者的受孕率,且妊娠结局良好,因而 FSS 可考虑为有生育要求的早期 EOC 年轻女性 (< 40 岁) 的安全选择,但必须掌握 FSS 治疗适应证,严格筛选符合标准的患者,有关 FSS 可能提高早期绝经率及不孕风险,尚待更多研究证据的证实。FSS 治疗后完成生育的患者,复发后再次行肿瘤细胞减灭术 (包括子宫和对侧附件切除) 仍可存活,研究表明仅发生在残留卵巢部位的复发预后较好。而对于初次复发尚未完成生育的患者,是否依然采用 FSS 治疗尚需大量样本研究结果支持^[32]。

3 生育力保存技术

随着现代科技的发展,辅助生育手段不断更新,对于有生育诉求的患者在开始化疗之前应告知其采取有效的生育力保存技术,如盆腔放疗时卵巢移位术,卵巢组织冷冻保存和再移植,卵母细胞冷冻保存等^[33]。2013 年关于肿瘤患者生育力保护的巴塞罗那共识中,根据现有证据,专家组达成了共识:青春期后的女性首选卵子冷冻,而卵巢组织冷冻保存是青春期女孩的生育力保存的唯一可行方法^[34],但关于卵巢组织冻存后对妊娠及胚胎有无不良影响,目前还暂无临床研究证实,需要大样本研究提供依据。

4 化疗药物对卵巢功能的影响及卵巢的保护

FSS 保守治疗后肿瘤患者是否应该进行化疗仍有争议,Satoh 等^[17] 提出 Ia 期非透明细胞性癌 G1/G2 级 FSS 术后无需辅助化疗;Ia 期透明细胞性癌及 Ic 期非透明细胞癌 G1/G2 级患者 FSS 术后需行辅助化疗。Feichtinger 等^[35] 建议 Ia 期 G2 早期 EOC 患者 FSS 术后需行铂类辅助化疗。不同学者对 Ia 期 G2 级患者术后是否化疗观点不同,不同的医疗机构对肿瘤的分级标准也不统一。但化疗对卵巢功能的影响是存在的。多篇文献提出化疗药物能够阻断正常细胞周期和诱导细胞凋亡而产生细胞毒作用,可能对高内分泌活性的卵巢组织产生不良影响,

临床易引起闭经、绝经期提前等,导致卵巢的生育功能下降^[36-37]。近期有学者提出:化疗药物对卵巢功能的影响,在其化疗结束后会逐渐减弱或消失,卵巢功能会有所恢复。Cordeiro 等^[38]最新研究显示,新辅助化疗和/或术后辅助化疗在早期 EOC 患者具有良好的无病生存期且无明显不良新生儿结局。

介于这一影响,科学家们致力于对卵巢功能保护的研究。近年来促性腺激素释放激素类似物(gonadotrophin releasing hormone agonist, GNRH-a)研究被学者们重视,大量回顾性分析表明在癌症患者全身化疗期间,接受临时卵巢抑制的 GNRH-a 或口服避孕药等激素治疗能明显地降低卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)的风险,并可增加妊娠率,建议化疗期间联合 GNRH-a 治疗^[30,39-42]。鉴于文献中缺少专家共识及前瞻性研究证实,不建议对所有癌症患者常规使用 GNRH-a^[43],但在某些病例中可以考虑,例如高危女性、无法采取生育力保存技术的肿瘤患者可以考虑使用 GNRH-a 治疗^[44]。

另有不少关于抗肿瘤潜能药物的研究,MacLaughlin 等^[45]研究发现抗苗勒氏管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)有可能成为卵巢肿瘤及其他类别肿瘤的治疗剂。Wong 等^[46]进一步研究了 AMH 在卵巢恶性肿瘤中的应用潜能。另外,有研究提出血清 AMH 水平是卵巢储备最敏感的指标,有助于量化卵巢损伤,是卵巢受损的早期检测指标,并可预测癌症治疗后的生殖影响^[47]。最近,聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly-ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂,一种新型的靶向治疗成为研究的热点,PARP 抑制剂通过同源重组途径修复 DNA 受损,修复过程中切补修复酶可使癌细胞快速分裂。而这种同源重组 DNA 缺陷发现于部分高级别浆液性卵巢癌中,为 PARP 抑制剂的抗肿瘤使用提供了可能性^[48-49]。因此,GNRH-a 保护卵巢及 AMH、PARP 抑制剂抗肿瘤潜能的研究为早期 EOC 患者保留生育功能提供了更多辅助治疗方式。

5 小结与展望

综上所述,FSS 可考虑为有生育要求的早期 EOC 年轻女性(<40 岁)的安全选择,且妊娠结局大多良好,但必须选择符合标准的早期 EOC 患者接受 FSS 治疗,即肿瘤局限于一侧卵巢且分化良好(G1 级别推荐)的 Ia 期且有强烈生育要求的 EOC 患者可考虑行 FSS, G3 级别肿瘤的患者应严密监测,预防其远期复发。手术方式主要包括,单侧输卵

管卵巢切除术和完整的腹膜分期(腹腔冲洗液检查;随机多腹膜、网膜活检),双侧盆腔、腹主动脉旁淋巴结清扫及大网膜切除术。完整手术分期、术中操作及 G3 级别肿瘤是影响 FSS 术后的早期 EOC 患者预后的重要因素。随着现代科技的发展,辅助生殖技术为肿瘤患者提供了更多的选择,治疗期间应充分告知患者。GNRH-a 保护卵巢作用、AMH 及 PARP 抑制剂抗肿瘤潜能的研究为早期 EOC 患者保留生育功能提供更多治疗方法,但是对于卵巢癌保留生育功能的研究大多是案例回顾分析,缺少前瞻性研究提供依据,希望今后更多的相关研究提供临床依据,为患者带来福音。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] Song YS, Kim HS, Aoki D, et al. Ovarian cancer[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014 :1-2.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2) : 115-132.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin. 2018, 68(1) : 7-30.
- [4] Utrilla-Layna J, Zapardiel I. Are we ready for conservative treatment in ovarian cancer? [J]. J Gynecol Oncol, 2015, 26(1) : 75-76.
- [5] Prat J. New insights into ovarian cancer pathology[J]. Ann Oncol, 2012, 23 (suppl10) : x111-x117.
- [6] Desai A, Xu J, Aysola K, et al. Epithelial ovarian cancer : An overview[J]. World J Transl Med, 2014, 3(1) : 1-8
- [7] 魏旭, 张国楠. 早期上皮性卵巢癌术后辅助化疗及疗程对其预后的影响[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(2) : 143-147.
- [8] Panici PB, Marchetti C, Salerno L, et al. Dualistic classification of epithelial ovarian cancer : surgical and survival outcomes in a large retrospective series [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21 (9) : 3036-3041.
- [9] Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C, Ray-Coquard I. Dualistic classification of epithelial ovarian cancer : Is it clinically relevant? [J]. Bull Cancer, 2016, 103(3) : 252-258.
- [10] 王玉. 年轻 I 期上皮性卵巢癌患者保留生育功能治疗的预后及妊娠结局 Meta 分析[D]. 南昌:南昌大学, 2018.

- [11] Frielink LMJ, Pijlman BM, Ezendam NPM, et al. Clinical practice of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage epithelial ovarian cancer[J]. *Chemotherapy*, 2016, 61(6):287-294.
- [12] Romanidis K, Nagorni EA, Halkia E, et al. The role of cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer : the general surgeon's perspective[J]. *J BUON*, 2014, 19(3):598-604.
- [13] Dong X, Men X, Zhang W, et al. Advances in tumor markers of ovarian cancer for early diagnosis[J]. *Indian J Cancer*, 2014, 51(Suppl 3):e72-e76.
- [14] Yi H, Ye J, Yang XM, et al. High-grade ovarian cancer secreting effective exosomes in tumor angiogenesis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5):5062-5070.
- [15] Shimada T, Saito T, Shimokawa M, et al. Improvement in the prognosis of ovarian cancer in the era before addition of molecular targeting therapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017, 47(6):494-498.
- [16] Men CD, Liu QN, Ren Q. A prognostic 11 genes expression model for ovarian cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2):1971-1978.
- [17] Satoh T, Yoshikawa H. Fertility-sparing surgery for early stage epithelial ovarian cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(8):703-710.
- [18] Bentivegna E, Maulard A, Mialhe G, et al. Gynaecologic cancer surgery and preservation of fertility [J]. *J Visc Surg*, 2018, 155(suppl 1):s23-s29.
- [19] Bergamini A, Petrone M, Rabaiotti E, et al. Fertility sparing surgery in epithelial ovarian cancer in Italy : perceptions, practice, and main issues [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 34(4):305-308.
- [20] 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.
- [21] Ditto A, Martinelli F, Lorusso D, et al. Fertility sparing surgery in early stage epithelial ovarian cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2014, 25(4):320-327.
- [22] 江彩霞, 程忠平, 万悦竹, 等. 腹腔镜与开腹手术在早期卵巢癌全面分期手术中的疗效和并发症比较[J]. *国际妇产科学杂志*, 2016, 43(5):528-538.
- [23] Zapardiel I, Diestro MD, Aletti G. Conservative treatment of early stage ovarian cancer : oncological and fertility outcomes[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(4):387-393.
- [24] Bentivegna E, Morice P, Uzan C, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer. [J]. *Ann Oncol*, 2016, 12(3):389-398.
- [25] Park JY, Heo EJ, Lee JW, et al. Outcomes of laparoscopic fertility-sparing surgery in clinically early-stage epithelial ovarian cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27(2):e20.
- [26] Fruscio R, Ceppi L, Corso S, et al. Long-term results of fertility-sparing treatment compared with standard radical surgery for early-stage epithelial ovarian cancer[J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(6):641-648.
- [27] Hedbäck NE, Karlén MA, Høgdall CK, et al. Survival of selected patients with ovarian cancer treated with fertility-sparing surgery [J]. *Reprod Biomed Online*, 2018, 37(1):71-76.
- [28] Berveiller P, Carbonne B, Mir O. Cancer and pregnancy : an overview for obstetricians and gynecologists[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 211(1):82.
- [29] Germana T, Mario C, Monica R, et al. Prognostic factors in early-stage ovarian cancer [J]. *Ecancermedicalscience*, 2013, 7:325-341.
- [30] Fotopoulou C, Braicu I, Schouli J. Fertility-sparing surgery in early epithelial ovarian cancer : a viable option? [J]. *Obstet Gynecol Int*, 2012, 2012:1-8.
- [31] Letourneau J, Chan J, Salem W, et al. Fertility sparing surgery for localized ovarian cancers maintains an ability to conceive, but is associated with diminished reproductive potential [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 112(1):26-30.
- [32] 张颖, 杨佳欣, 曹冬焱, 等. 早期上皮性卵巢癌保留生育功能手术患者预后与妊娠状况的影响因素 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2018, 56(5):13-17.
- [33] Schüring AN, Fehm T, Behringer K, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I : Indications for fertility preservation [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(1):241-255.
- [34] Martínez F, Devesa M, Coreleu B, et al. Cancer and fertility preservation : Barcelona consensus meeting [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(4):285-291.
- [35] Feichtinger M, Rodriguezwallberg KA. Fertility preservation in women with cervical, endometrial or ovarian cancers [J]. *Gynecol Oncol Res Pract*, 2016, 3(1):8.
- [36] 祝洪澜, 崔恒. 卵巢恶性肿瘤保留生育功能后化疗的策略及卵巢保护 [J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(11):807-809.
- [37] 王新宇, 谢幸. 上皮性卵巢癌保留生育功能治疗 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2012, 28(3):172-174.
- [38] Cordeiro CN, Gemignani ML. Gynecologic malignancies in pregnancy : balancing fetal risks with oncologic safety [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2017, 72(3):184-193.
- [39] Blumenfeld Z, Zur H, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist cotreatment during chemotherapy may increase pregnancy rate in survivors [J]. *Oncologist*, 2015, 20(11):1283-1289.
- [40] Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients : a meta-analysis of randomized studies [J]. *Ann Oncol*, 2015, 51(12):2408-2419.
- [41] Demeestere I, Turan V, Oktay K. Pregnancy rate and preservation of cyclic ovarian function with gonadotropin-releasing hormone agonist cotreatment during chemotherapy-reply [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(4):546-547.
- [42] Blumenfeld Z, Evron A. Preserving fertility when choosing chemotherapy regimens - the role of gonadotropin-releasing hormone agonists [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(7):1009-1020.
- [43] Yang B, Yu Y, Chen J, et al. Possibility of women treated with fertility-sparing surgery for non-epithelial ovarian tumors to safely and successfully become pregnant-a Chinese retrospective cohort study among 148 cases [DB/OL]. <https://doi.org/10.1007/s11684-017-0554-3>, 2017-12-07. (下转第 459 页)