

乳癌婦女保留「生機」

成大醫院婦產部主任暨生殖內分泌科主任 吳孟興

一位現年 41 歲已婚女性，於 7 年前因為乳房觸診發現腫瘤，切片病理報告證實是早期乳癌，因為預期手術後會隨即接受化學治療與放射治療，故經由乳房外科醫療團隊轉介至不孕症科試管嬰兒室門診，諮詢有關生育保存的可能步驟。夫婦在相關諮詢後，決定先取卵受精後將胚胎冷凍保存，俟接受完整癌症的療程後經醫師同意再來考慮生育大事。然而，歷經癌症治療之後卵巢功能受損以及卵子庫存量降低，實驗室數據發現血液中濾泡促進激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 32.3mIU/ml 以及抗穆勒氏賀爾蒙 (Anti-Mullerian Hormone, AMH) 0.65ng/ml，屢次嘗試自然懷孕和人工授精失敗後，便決定將先前保存的胚胎解凍植入子宮，很幸運地順利著床懷孕成功並足月生產。

美國約有四分之一的乳癌患者是停經前婦女，可說乳癌是生育年齡婦女最常見的癌症疾病。目前值生育年齡的癌症患者隨著抗癌藥物的進步，可以藉由治療增加存活的機會，但是放射線治療及化學治療中抗癌藥物對於卵巢的毒性影響，可能導致罹患癌症的婦女永久失去生育能力。尤其是乳癌患者因癌症療程用藥的強度及種類，導致治療後降低生育能力的可能性較高。整體而言，生育年齡乳癌婦女經過癌症治療後，大約有 5%-15% 能懷孕到足月生產；但患者若是幸運能夠恢復正常卵巢功能，約 30% 可以懷孕成功。另外，接受骨髓移植的癌症婦女，若是合併全身放射治療則比僅接受化學治療的患者容易流產。因此建議在婦女接受癌症相關治療前，先接受人工生殖團隊的諮詢。目前，臨床上可以利用胚胎或卵子的冷凍保存技術，增加罹癌病人在治癒後仍保有生育機會。

以放射線治療而言，當骨盆腔接受的放射線劑量大於 20Gy，就會造成 40 歲以下生育年齡婦女卵巢功能喪失；至於 40 歲以上的婦女則是在骨盆腔接受放

射線劑量到達 6Gy 以上，便會造成卵巢功能喪失的現象。如在放射線治療前，利用卵巢固定手術將卵巢上移至放射線治療照射範圍之外，可以保存 60%-100% 的排卵功能。至於化學治療藥物的影響，可能會造成卵巢血管受傷纖維化、卵巢顆粒細胞凋亡以及提早誘發卵巢濾泡活化。而化學療法對女性生育能力的傷害，取決於化療藥物種類、體內化療藥物的累積量以及患者的年齡，例如 alkylating 烷化劑類的 Cyclophosphamide 化療藥物對於生殖腺的傷害較大，當罹患癌症的婦女接受高劑量 Cyclophosphamide 後，不管是否合併全身放射治療，會有大於 85% 的患者造成卵巢功能喪失。

若癌症婦女是已婚的狀態，考慮到未來可能因手術、化學藥物治療或放射線治療等失去卵巢功能，可以在接受癌症治療前先將卵子取出，利用試管嬰兒技術(簡稱IVF; in vitro fertilization)將卵子與丈夫的精蟲授精，形成胚胎後經由快速(玻璃化)冷凍技術保存，待未來病情穩定，再解凍植入子宮，藉此保存病患的生殖能力。病患必須符合以下條件：已婚且卵巢功能正常、增加體內雌激素的含量或骨盆的穿刺並不會影響病情、而且癌症治療計劃可以延至取卵手術後才開始。一旦考慮接受冷凍胚胎或冷凍卵子的保存技術處理，傳統上由於從藥物刺激到取卵的時程，一般約需要二至六周的時間，因此只適用於尚有容許時間不需要立即接受化療的病人。對於乳癌患者，因為在乳癌手術切除患部組織和化療開始之間約有六週的間隔，足夠乳癌患者接受試管嬰兒技術的療程。

傳統藥物刺激卵泡成熟的方法，會伴隨著藥物刺激過程中體內雌激素的分泌增加，進而刺激惡性細胞的生長；然而自然週期接受試管嬰兒技術時一個週期僅能得到一個胚胎，對於可能因為接受化療而喪失生育能力的婦人，顯得緩不濟急。此外，乳癌的疾病分期會透過分析腫瘤切片，判別細胞中是否有荷爾蒙受體，依受體存在與否，來制定患者專屬刺激卵巢的卵子保存治療計畫。亦即必須根據每位患者不同腫瘤基因的表現形態，決定刺激卵子生長的藥物以及方式，經由調整

藥物刺激的方式，減少血液中女性荷爾蒙的濃度以及卵巢過度刺激的不良反應，以避免對原有癌症造成潛在影響。所幸一些乳癌的治療藥物本身就會對排卵有刺激的作用，可以得到較多的卵子或是胚胎、而且往後的懷孕率及活產率較佳，另外伴隨血液中雌激素濃度較低，似乎也較不會影響乳癌復發的機會。

近幾年由於相關生殖醫學研究的進展指出，經由超音波與荷爾蒙的分析發現在月經自然週期中，卵巢濾泡的成長可以分為2波型與3波型，由於正常月經週期中因為生殖相關荷爾蒙回饋機制的影響，大多只能在濾泡期產生主要濾泡排卵後進入黃體期，但是若能善用黃體期另一波濾泡成長的潛能，加上排卵藥物的刺激，便可以在同一個月經周期有兩次取卵的機會。或是配合患者來訪相對的月經週期點治療，便可以隨機在短時間內刺激取卵或增加取卵的次數，以及縮短婦女進入癌症疾病治療的時程。

此外當乳癌患者含有BRAC1/2基因或甚至是未發病婦女但檢查帶有此基因時，會影響身體DNA修復的機制，增加罹癌的機率。如果在癌症治療前或是接受預防性兩側卵巢切除手術之前，若是能在進行常規試管嬰兒的程序進行搭配上上述冷凍胚胎保存技術同時，進行胚胎著床前基因診斷(簡稱PGD; Preimplantation genetic diagnosis)的醫療診斷技術，在快速(玻璃化)冷凍前可以分析每一個胚胎是否攜帶此患病基因，可以避免將此帶病基因(50%的機會)遺傳到下一代。

在台灣對於單身的癌症婦女而言，卵子或卵巢冷凍都是保存生育能力的選擇，進年來由於人工生殖科技的進步，可以利用藥物刺激卵巢而獲得較多的卵子，再經由超音波的導引下，將卵子一一取出後快速(玻璃化)冷凍保存於零下-196℃之液態氮桶內，使卵子處於代謝停止狀態，以待將來需要時解凍利用。卵子冷凍技術在癌症婦女保存生育能力方面已經廣泛的應用，尤其是義大利和德國立法禁止胚胎冷凍的限制下，卵子冷凍技術更顯得重要。卵子冷凍技術的發展緩慢主要的困難在於卵子的體積較大且細胞膜通透性的變異大，不容易脫水完全，因此在

冷凍過程中較容易形成細胞內冰晶，卵子外卵殼也會因為冷凍過程而變硬，另外卵子冷凍會增加卵子在受精後進行第二次減數分裂時染色體的配對、分離問題，造成胎兒異常。這些問題隨著卵子冷凍技術的改進後解決，卵子冷凍是選擇成熟進入 Metaphase II 時期的卵子，其冷凍方式目前主要以玻璃化冷凍技術保存，玻璃化冷凍技術是利用高濃度的抗凍劑，讓細胞在冰晶形成前快速冷凍，往後解凍後藉由精蟲直接注射於卵細胞質內方式(intracytoplasmic sperm injection)授精，同時也因為快速(玻璃化)冷凍技術使得卵子存活率以及受精率皆有明顯增加。

其他對於需要立即接受治療或尚未進入青春期的癌症病患，可以利用冷凍卵巢組織的方式，保存患者的生育能力。卵巢組織冷凍是屬於實驗性的保存處理方式，困難在於包括體積較大，冷凍解凍的過程不易保存完整；植入的位置及持久性；缺血再重新灌注的過程會使組織細胞受到缺氧的傷害；往後對於卵巢移植另外要考慮是否會有造成癌症細胞轉移的疑慮。

而那些已經因為接受治療而導致卵巢功能喪失，對於以上的建議都無法處理的癌症婦女若是仍然考慮懷孕，接受卵子捐贈可能是適當的方式。在評估合格後，卵子捐贈者和受贈者需要接受荷爾蒙周期的調整治療，捐贈者接受藥物刺激卵巢後麻醉取卵，待胚胎發育後冷凍或植入受贈者的子宮；而受贈者須補充雌激素與黃體素，待子宮內膜調整至合適的環境後植入胚胎。根據統計資料顯示胚胎植入受贈者體內每個治療週期活產的比率約為 50%。但是決定接受捐贈的進行過程通常十分複雜，醫師會為受贈夫婦提供心理諮商以幫助其決定。

為了避免癌症治療對生殖腺的影響，男性患者在癌症治療前藉由手淫的方式取出並冷凍精子，待治癒後可以經由試管嬰兒相關技術成功地延續下一代，而如何為罹患癌症的婦女保有生育能力，因為整個處理過程較為繁複，同時必須考

慮經濟與時間因素，若是不考慮取卵或手術處理（包括胚胎冷凍、卵子冷凍及卵巢移位或冷凍等），目前可以考慮的方法是在化療前使用促性腺激素拮抗劑 (GnRH agonist)暫時抑制卵巢功能，在卵子發育過程中，原始濾泡(primordial follicle)細胞之前的階段是不會受到促性腺激素的調控，刺激或抑制卵巢的功能並不影響原始濾泡的保存量。使用促性腺激素拮抗劑可以使卵巢暫時休眠，合併化學治療後 93.7%可以恢復排卵以及月經，而沒有使促性腺激素拮抗劑的病患只有 39%可能恢復。但也有研究對此影響持不同意見。

隨著醫療的進步與癌症治療後存活率的增加，癌症治療所引起的卵巢功能喪失對於罹患癌症的婦女預後來講是一個很重要的課題，但是接受癌症治療的婦女在治療結束後懷孕率會隨著年紀越大懷孕的機率越低，除非在癌症治療後接受卵子捐贈的程序，成功懷孕率才可能會與正常生育年齡婦女相當。值得一提的是最近因為快速(玻璃化)冷凍技術的進步，統計結果證實冷凍卵子與胚胎的存活率皆相當高，罹癌婦女可以採取胚胎或卵子冷凍的預防措施以保存患者的生育能力。但是因台灣法律規定結婚登記之夫妻才得進行人工生殖，未婚女性可選擇冷凍卵子或部分卵巢組織來保存生育能力。雖然婦女本身剛知道罹患癌症時情緒與壓力的變化是相當大，醫療團隊會在患者不知所措之際適時配合提供建議。若是能與腫瘤科與不孕症科醫師共同討論事先接受諮詢，就可以根據各人的需求與本身的能力，做好心理建設，考慮接受不同的預防處置以保留其生育功能延續生機。