

药物治疗对女性淋巴瘤患者生殖功能保护作用的研究进展



吴树青*

首都医科大学基础医学院, 北京 100069

摘要: 淋巴瘤是好发于年轻群体的恶性血液系统肿瘤。因淋巴瘤的常规化疗过程会对患者的生殖功能产生不可忽视的负面影响, 随着当前淋巴瘤患者生存期的延长, 生殖保护已逐渐成为讨论热点。目前临床常见的针对女性患者的生殖保护方式有胚胎冷冻技术、卵母细胞冷冻技术、卵巢组织冷冻技术和药物保护疗法等。其中药物保护疗法拥有广泛的适用范围, 这得益于其经济且便于实施的优点。该疗法主要应用包括促性腺激素释放激素激动剂和拮抗剂在内的性腺功能相关激素类似物, 以期延缓患者卵巢早衰的进程, 进而维护远期生殖潜能。尽管大部分实验认为其具有明确的保护生殖能力的作用, 仍有一些临床研究对此持有不同意见, 特别是面对需进行造血干细胞移植的高危患者群体。本文旨在对药物生殖保护治疗在临床应用的现状进行总结, 为有生殖需求的淋巴瘤患者提供远期生殖保护方面的思路。

关键词: 淋巴瘤; 生殖保护; 促性腺激素释放激素激动剂; 促性腺激素释放激素拮抗剂

DOI: [10.57237/j.mrf.2023.02.004](https://doi.org/10.57237/j.mrf.2023.02.004)

Research Progress of Protective Effect of Drug Therapy on Fertility in Female Patients with Lymphoma

Wu Shuqing*

School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract: Lymphoma is a common hematological malignancy in young population. During the treatment of lymphoma, the gonadal damage caused by chemotherapy cannot be ignored for the reverse impact on the reproductive function of the patients during survivorship. As the survival period of lymphoma patients has increasingly extended, fertility preservation is now a hot topic. Fertility preservation methods for female patients currently include embryo cryopreservation, oocyte cryopreservation, ovarian tissue cryopreservation, pharmacological protection therapy, etc. Among them, pharmacological protection therapy has a wide range of applications thanks to its cheapness and easy implementation. It is based on the use of gonadal function-related hormone analogues, including gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists, with the effort to slow down the progression of premature ovarian failure and thus preserve the long-term reproductive potential. Although most studies suggest that it has a clear reproductive protective effect, there are still some research results that hold different opinions, especially for high-risk patients requiring

*通信作者: 吴树青, yuzu15162139812@163.com

收稿日期: 2023-04-22; 接受日期: 2023-05-23; 在线出版日期: 2023-06-15

<http://www.medresfront.com>

hematopoietic stem cell transplantation. This article aims to summarize the current status of clinical application of drug reproductive protection therapy and provide ideas for long-term reproductive protection for lymphoma patients with reproductive needs.

Keywords: Lymphoma; Fertility Preservation; Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist; Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist

1 引言

淋巴瘤是好发于年轻人群的血液系统恶性疾病之一。然而随着近年来化疗方案的不断完善,淋巴瘤已逐渐成为“可被治愈”的癌症,患者的五年生存率达到85%[1]。目前,在保证生命长度的前提下,越来越多的关注被放在了提升患者长期生存质量这一领域。

常规化疗药物皆具细胞毒性作用,会不同程度损伤患者的性腺进而影响生殖能力。所以生殖能力的保护成为保证患者生存质量的重要要素。

2 常规生殖功能保护方法

现阶段临床可供选择的生殖保护方法众多,如胚胎冷冻技术、卵母细胞冷冻技术和卵巢组织冷冻技术[2]。其中卵母细胞冷冻技术是最常见的选择,比例高达43.1%[3]。还有新的生殖保护方法尚处于实验阶段,如体外培养卵母细胞、卵巢干细胞培养[4]、人工卵巢、卵巢移植等。

对于成年女性,胚胎和卵母细胞冷冻技术均有其适用价值。有性伴侣的女性患者可以选择前者,无性伴侣或因宗教信仰、伦理等原因无法实施胚胎冷冻的女性患者可以选择后者。由于大多数淋巴瘤病例发生在青少年,所以以上技术并不是患者的首选。

卵巢细胞冷冻技术是唯一适用于青春期前的年轻女性的方式[2],因其保护效果显著且可以立刻实施等优点而备受青睐。该项技术的局限性在于被冷冻的卵巢组织中可能存在亚显微水平的肿瘤细胞,也被称为微小残留病灶(minimal residual disease, MRD),因此在实施此技术前需衡量其可能导致的复发风险[5]。但复发并非淋巴瘤患者主要的担心因素,研究表明MRD在霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)患者群体的发生率分别为<0.2%, 0.2-11%。相比之下,MRD更易影响白血病患者(>11%) [6, 7]。

上述方法可以大幅度提高患者的生殖概率,从而

尽可能提高患者远期生存质量。然而这些方法在一定程度上忽略了对卵巢本身的保护,可能会影响患者机体内分泌等系统的正常运作。

基于以上因素,药物治疗因其无创、便捷、经济的优点进入大众视野。一些药物已经投入临床使用,如促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)、促性腺激素释放激素拮抗剂(gonadotropin-releasing hormone antagonist, GnRHant)等。

3 药物治疗在生殖保护中的作用

3.1 GnRHa

促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)是由下丘脑合成并分泌的一种促激素,其功能为诱导垂体分泌促性腺激素,如促黄体生成素和促卵泡生成素。GnRHa作为GnRH的激动剂,可以在短时间内刺激垂体释放大量促性腺激素,使体内呈现短暂的高水平性腺激素状态,这种现象被称为“点火效应”(flare-up effect)。在促性腺激素耗竭后,垂体释放激素的功能被抑制,因而机体可以维持一种长期的低水平性腺激素状态。

化疗药物对处于生长活跃状态的组织具有更大的损伤作用,所以低水平促性腺激素状态通过抑制卵泡的发育进程,降低了原始卵泡对化疗药物毒性的敏感性。此外GnRHa还可以通过减少卵巢灌注血流,降低进入卵巢的化疗药物浓度以保护性腺[8]。

已有众多动物实验证实了GnRHa对性腺的保护作用,特别是对环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)诱导的毒性作用,而CTX是淋巴瘤BEACOPP(博来霉素、依托泊苷、多柔比星、CTX、长春新碱、丙卡巴嗪、泼尼松)化疗方案中的药物之一。Glode [9]等团队向雄性小鼠体内持续注入GnRHa,发现其对CTX引起

的性腺损伤具有显著的保护作用。Ataya [10]等团队将接受单侧卵巢切除术的 6 只恒河猴分为两组, 分别注射促黄体激素释放激素激动剂 (luteinizing hormone releasing hormone agonist, LHRHa) 亮丙瑞林和安慰剂。在所有恒河猴都被注射 CTX 的情况下, 安慰剂组和实验组的原始卵泡损失率为 $64.6\% \pm 2.8\%$ 和 $28.9\% \pm 9.1\%$ ($p < 0.05$), 提示 LHRHa, 即 GnRHa 的一种, 可以有效对抗 CTX 对性腺的伤害。

人体实验可以得到相似的结论。Pereyra Pacheco [11]等团队以急性白血病、HL 等患者为研究对象发现, 初经后期接受化疗的女孩, 化疗前接受 GnRHa 的干预可以保持较为正常的月经和排卵周期, 这种保护效果即使在停用 GnRHa 后仍然存在; 而在未接受 GnRHa 干预的女孩中, 全部出现了高促性腺激素性闭经的现象, 与此相伴的还有严重的卵巢功能衰竭症状如窒息、出汗、抑郁、性欲减退和失眠等。初经前期的女孩所受影响较小, 即使在接受化疗前未注射 GnRHa 也能形成自发性月经并维持正常的月经和排卵周期。该实验验证了 GnRHa 对患有血液系统疾病的青春期女性卵巢的显著保护作用。Falorio [12]等团队进行了一项回顾性队列研究, 在纳入的 238 位 HL 女性患者中, 使用 GnRHa 与未使用 GnRHa 群体出现性腺功能受损的比值比为 0.23 ($p < 0.001$), 提示了 GnRHa 作为保护因素在临床应用的意义。不乏其他大样本实验验证了 GnRHa 的积极作用, 如在更好的控制月经周期[13]、预防卵巢早衰发生率($p = 0.0001$)、保护怀孕率($p = 0.006$)和生育率($p = 0.0004$)等方面[14]。

然而, 不是所有的实验结论都趋于相同的结果。目前, GnRHa 在卵巢保护方面的作用仍有争议, 有一部分实验并未得出 GnRHa 有效的结论。如在早期乳腺癌患者中进行的随机实验结果表明使用 GnRHa 并没有改善因化疗引起闭经现象[15]。

得出不同结果的原因可能由于缺乏统一的检测标准所导致。良好地评价 GnRHa 的治疗效果依赖各种生物指标, 如月经状况、卵泡刺激素水平、AMH 水平、卵巢储备等, 从而确定生殖潜能。此外, 卵巢功能的恢复可能出现在化疗结束的 24 个月之后[16], 因此过早的卵巢功能监测结果可能会低于完全恢复后的卵巢功能评估结果, 从而造成相反的实验结论。

因此, 对于 GnRHa 的使用, ASCO 给出的建议是, “在其他生殖保护措施, 如卵子冷冻保存术、胚胎冷冻保存术、卵巢组织冷冻保存术等不能实施的时候, GnRHa 可以提供给患者以降低化疗药物引起的卵巢功

能衰退的可能性。但 GnRHa 不能取代上述以证明临床有效的生殖保护措施。”[2]也许日后将 GnRHa 和其他生殖保护方式结合使用, 如卵母细胞或胚胎冷冻技术, 不失为一种好的选择。

3.2 GnRHant

由于 GnRHa“点火效应”的存在, 用药后的短暂高性腺水平状态会使卵巢更易受到化疗药物细胞毒作用的影响[17]。因此 GnRHant 的临床应用应运而生。GnRHant 是 GnRH 的拮抗剂, 可以立即与 GnRH 受体结合, 抑制 GnRH 的生成, 以更快地降低体内性激素水平。这相比于需要 7-14 天才能使机体达到低促性腺激素状态的 GnRHa, 有着效率上的显著优势[18]。不仅如此, 在月经的不同阶段使用 GnRHant 可获得相似数量的成熟卵母细胞, 提示其应用不受月经周期的影响, 所以更加适用于癌症患者的紧急生育能力保护[19]。

Meirow [20]等团队将高度近亲繁殖的小鼠分为三组, 每组分别以 0、50、75mg/kg 的剂量注射 CTX。组内随机选出一半小鼠作为实验组, 另一半小鼠作为对照组。实验组的小鼠将在接受 CTX 注射之前的 9 天内和结束 CTX 注射后的 7 天内注入 GnRHant 西曲瑞克; 对照组的小鼠仅接受定量 CTX 的注射。实验结果显示, 相比于未注射 CTX 小鼠, 注射 CTX 的小鼠的原始卵泡数量明显下降。在注射剂量为 50mg/kg 的组内, 实验组的原始卵泡数量的下降程度明显小于对照组的原始卵泡数量的下降程度 (14% vs 53%, $p < 0.001$)。该实验阐述了 GnRHant 对原始卵泡的强大保护作用。在注射剂量为 75mg/kg 的组内, 实验组原始卵泡数量的下降程度也小于对照组 (35% vs 54%, $p < 0.004$), 进一步提示 GnRHant 对原始卵泡的保护作用依赖于 CTX 的注射剂量。CTX 使用剂量越高, GnRHant 的保护作用越弱。

彭萍[21]等团队对 GnRH 相关药物的作用原理进行了解释。其研究成果称 GnRHa 和 GnRHant 主要调控卵泡颗粒细胞的凋亡, 而对卵母细胞的凋亡调控作用不明显。对于卵泡颗粒细胞来说, GnRHa 组的凋亡率较 GnRHant 组明显升高 ($p < 0.05$)。可能的原因是 GnRHant 的抑制卵泡凋亡作用使得卵泡对化疗药物的敏感性降低。

与 GnRH 类似, 目前 GnRHant 的疗效在临床上仍存在争议。将一群小鼠随机分为两组, 一组在实验的-10 天注入 GnRHa 醋酸亮丙瑞林, 另一组在实验的-3 和 0 天注入 GnRHant 西曲瑞克。每个组内随机选取一些小鼠注入 CTX。实验结果显示即使在未接受 CTX 注射的

情况下, 仅注入 GnRHant 也会明显减少小鼠原始卵泡的数量[22]。此外, 有研究显示 GnRHant 会破坏初始卵泡、次级卵泡和三级卵泡的发育[23]。

基于目前在该领域进行的实验大多为动物实验, 在人体实验方面数据有较大的空缺[24], 因此接受化疗的淋巴瘤患者能否使用 GnRHant 以减轻有细胞毒性的药物对生殖系统的破坏作用还需进一步探究。

3.3 GnRHa 联合 GnRHant

由上述可得, GnRHa 引起的短期的“点火效应”, 该效应会使卵巢对化疗药物的易感性增加, 而 GnRHant 可以立即降低性激素水平, 故有学者将 GnRHant 与 GnRHa 联合使用, 试图在取消“点火效应”的同时起到保护性腺的作用。Li [25]等团队针对青春期中大鼠的实验发现, 在仅注射 GnRHa 的大鼠中观察到了“点火效应”, 但在混合注射 GnRHa 和 GnRHant 的大鼠中没有观察到“点火效应”。Knudson [26]等团队的实验比较了给予不同处理后大鼠的活产率的差异。注射 CTX 可以降低大鼠的活产率, 而使用 GnRHa 和 GnRHant 联合疗法的大鼠则显示出与未经处理的正常小鼠相似的活产率。尽管该研究结果显示联合疗法和仅使用 GnRHa 疗法对于活产率的影响并不存在统计学差异, 但结论提示了化疗和生殖保护两者结合的可能。

4 药物生殖保护的局限性

上述实验主要以接受化疗的淋巴瘤患者为研究对象, 但对于部分高危患者, 需实施造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 以获得满意的疗效。针对 HSCT 引起的卵巢功能损害, 常规药物的使用或许不能达到满意的保护力度。Meli [27]等团队研究了从 2000 年到 2015 年因 HL、NHL 等恶性血液系统疾病而接受化疗的 36 位年轻女患者的生殖情况。所有患者均接受了 GnRHa 的治疗, 但在接受 HSCT 的 9 位患者中, 有 4 位发生了卵巢早衰; 未接受 HSCT 的 27 位患者的卵巢功能在临床评估、实验室评估中都处于正常水平, 表明 GnRHa 可以对未接受 HSCT 的患者产生强大的生殖保护作用, 对于接受 HSCT 患者的作用则有限。CHENG [28]等团队以 60 名 (44 名可被评估) 因不同血液疾病而即将接受 HSCT 的女性患者为研究对象, 对其中 33 名患者进行了 GnRHa 亮丙瑞林干预, 6 位 (18%) 重新获得了卵巢功能; 其他 11

名患者未接受特殊干预, 1 位重新获得了卵巢功能 (9%), 结果并不具有显著统计学差异。

尽管欧洲一项调查统计了接受 HSCT 女性患者最常使用的生殖保护方式, 表示药物治疗和卵巢组织冷冻技术为主流选择[29], 但对于符合 HSCT 适应症的患者, 卵巢组织冷冻技术或为更优的方案, 该项技术也是青春期前患者唯一推荐使用的非实验性技术。值得一提的是, 患者预备接受 HSCT 治疗的窗口期很短暂, 因此卵巢组织冻存技术在实施过程中存在诸多限制。

5 结论

生育能力是影响肿瘤患者远期生活质量的重要因素之一。淋巴瘤的化疗方案以及 HSCT 均存在明确卵巢损伤的风险, 这对于众多年轻的淋巴瘤女性患者来说是一个值得关注的问题。因此寻找更有效的生殖保护方式在该群体具有重要意义。

当前, 大多远期生殖保护方式处于积极的临床探索阶段。药物治疗作为生殖保护的一项重要措施, 成为越来越多淋巴瘤患者的辅助选择。虽然在其“是否可以产生确切的保护作用”这一问题上尚存在少量分歧, 但多数研究团体现已偏向给出肯定的答案。有关药物保护的研究仍在继续。随着淋巴瘤患者预后的改善, 使患者知晓生殖保护的重要性及接受生殖保护的权利应得到临床医生的充分重视。

参考文献

- [1] HUTCHCRAFT M L, MCCracken K, WHITESIDE S, et al. Current Fertility Preservation Options for Female Patients With Hodgkin Lymphoma [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2020, 75 (11): 683-91.
- [2] OKTAY K, HARVEY B E, PARTRIDGE A H, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2018, 36 (19): 1994-2001.
- [3] VIVIANI S, DELLINO M, RAMADAN S, et al. Fertility preservation strategies for patients with lymphoma: a real-world practice survey among Fondazione Italiana Linfomi centers [J]. *Tumori*, 2022, 108 (6): 572-7.
- [4] HARADA M, OSUGA Y. Fertility preservation for female cancer patients [J]. *International journal of clinical oncology*, 2019, 24 (1): 28-33.

- [5] BASSAN R, BRUGGEMANN M, RADCLIFFE H S, et al. A systematic literature review and meta-analysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2019, 104 (10): 2028-39.
- [6] SALAMA M, ISACHENKO V, ISACHENKO E, et al. Advances in fertility preservation of female patients with hematological malignancies [J]. *Expert review of hematology*, 2017, 10 (11): 951-60.
- [7] ARAPAKI A, CHRISTOPOULOS P, KALAMPOKAS E, et al. Ovarian Tissue Cryopreservation in Children and Adolescents [J]. *Children*, 2022, 9 (8): 1256.
- [8] BLUMENFELD Z, PATEL B, LEIBA R, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist may minimize premature ovarian failure in young women undergoing autologous stem cell transplantation [J]. *Fertility and sterility*, 2012, 98 (5): 1266-70 e1.
- [9] GLODE L M, ROBINSON J, GOULD S F. Protection from cyclophosphamide-induced testicular damage with an analogue of gonadotropin-releasing hormone [J]. *Lancet*, 1981, 1 (8230): 1132-4.
- [10] ATAYA K, RAO L V, LAWRENCE E, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys [J]. *Biol Reprod*, 1995, 52 (2): 365-72.
- [11] PEREYRA PACHECO B, MENDEZ RIBAS J M, MILONE G, et al. Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary report [J]. *Gynecologic oncology*, 2001, 81 (3): 391-7.
- [12] FALORIO S, BIASOLI I, LUMINARI S, et al. Risk factors for impaired gonadal function in female Hodgkin lymphoma survivors: final analysis of a retrospective multicenter joint study from Italian and Brazilian Institutions [J]. *Hematological oncology*, 2013, 31 (2): 72-8.
- [13] HUSER M, SMARDOVA L, JANKU P, et al. Fertility status of Hodgkin lymphoma patients treated with chemotherapy and adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues [J]. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2015, 32 (8): 1187-93.
- [14] BLUMENFELD Z, ZUR H, DANN E J. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Cotreatment During Chemotherapy May Increase Pregnancy Rate in Survivors [J]. *The oncologist*, 2015, 20 (11): 1283-9.
- [15] MUNSTER P N, MOORE A P, ISMAIL-KHAN R, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2012, 30 (5): 533-8.
- [16] BLUMENFELD Z. Fertility Preservation Using GnRH Agonists: Rationale, Possible Mechanisms, and Explanation of Controversy [J]. *Clinical medicine insights Reproductive health*, 2019, 13: 1179558119870163.
- [17] BLUMENFELD Z, ECKMAN A. Preservation of fertility and ovarian function and minimization of chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women by GnRH-a [J]. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2005, (34): 40-3.
- [18] BLUMENFELD Z. Fertility Preservation in Women With Malignancy: Future Endeavors [J]. *Clinical medicine insights Reproductive health*, 2019, 13: 1-8.
- [19] CHECA M A, BRASSESCO M, SASTRE M, et al. Random-start GnRH antagonist for emergency fertility preservation: a self-controlled trial [J]. *International journal of women's health*, 2015, 7: 219-25.
- [20] MEIROW D, ASSAD G, DOR J, et al. The GnRH antagonist cetrorelix reduces cyclophosphamide-induced ovarian follicular destruction in mice [J]. *Human reproduction*, 2004, 19 (6): 1294-9.
- [21] 彭萍, 莫亚勤, 杨传红, 等. GnRH 类似物对化疗大鼠卵泡凋亡的影响 [J]. *中华妇产科杂志*, 2010, 30 (1): 106-10.
- [22] DANFORTH D R, ARBOGAST L K, FRIEDMAN C I. Acute depletion of murine primordial follicle reserve by gonadotropin-releasing hormone antagonists [J]. *Fertility and sterility*, 2005, 83 (5): 1333-8.
- [23] PARLAKGUMUS H A, KILICDAG E B, BOLAT F A, et al. GNRH agonists and antagonists in rescue for cyclophosphamide-induced ovarian damage: friend or foe? [J]. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2015, 291 (6): 1403-10.
- [24] VALSAMAKIS G, VALTETSIOTIS K, CHARMANDARI E, et al. GnRH Analogues as a Co-Treatment to Therapy in Women of Reproductive Age with Cancer and Fertility Preservation [J]. *International journal of molecular sciences*, 2022, 23 (4): 2287.
- [25] LI X, KANG X, DENG Q, et al. Combination of a GnRH agonist with an antagonist prevents flare-up effects and protects primordial ovarian follicles in the rat ovary from cisplatin-induced toxicity: a controlled experimental animal study [J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2013, 11: 16.
- [26] KNUDTSON J F, TELLEZ SANTOS M, FAILOR C M, et al. A Combination of a GnRH Antagonist and Agonist for Fertility Preservation in an Adolescent Female Murine Model [J]. *Reproductive sciences*, 2017, 24 (9): 1280-3.

- [27] MELI M, CARUSO-NICOLETTI M, LA SPINA M, et al. Triptorelin for Fertility Preservation in Adolescents Treated With Chemotherapy for Cancer [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2018, 40 (4): 269-76.
- [28] CHENG Y C, TAKAGI M, MILBOURNE A, et al. Phase II study of gonadotropin-releasing hormone analog for ovarian function preservation in hematopoietic stem cell transplantation patients [J]. The oncologist, 2012, 17 (2): 233-8.
- [29] 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 transplantation, 2017, 52 (7): 1022-8.