

# 乳癌病人生育能力保護共識宣言

## 一、前言

在台灣，乳癌一直為女性十大癌症之首，根據國民健康署民國 107 年度統計，乳癌病人在 20-49 歲育齡期佔 32.5% (共 4,620 人)<sup>1</sup>，伴隨現代女性平均初婚年齡逐年延後，生育年齡也隨之推遲<sup>2</sup>，這使得適逢育齡期的乳癌病人在確診時可能面臨生育兩難。0~1 期病人約佔 50.8% 且預後良好，五年存活率達 9 成以上，讓乳癌病人更有餘裕思考後續生兒育女的可能性。但包括荷爾蒙調節治療、化學治療後可能使卵巢功能下降，再加上長期的抗荷爾蒙治療使得生育年齡延後等諸多因素<sup>3-5</sup>，皆造成了乳癌病人生育上的關卡。

國際間癌症病人的生殖保存指引<sup>6</sup>建議癌症專科醫師在溝通病情時，應主動提及治療對於生殖系統的影響，以免病人未來遺憾，而影響心理健康<sup>7</sup>與日後對於癌症治療的遵從度<sup>8</sup>；國內專家也建議在療程開始前應給予病人在癌症治療後不孕與生殖技術相關的衛教資訊<sup>9</sup>，本文茲說明可能影響乳癌病人生育能力的治療與特殊考量，作為乳癌專科醫護人員面對乳癌病人生育問題及生育保存的過程中，需要留意的事項與討論重點。

## 二、乳癌治療的不孕風險

乳癌治療並非所有病人都相同，乳房外科與腫瘤科醫師會依乳癌期別、各亞型 (Subtype) 之復發風險與治療效果來制定治療計畫。乳癌治療包含外科手術切除病灶、術前或術後輔助性化學治療、放射線治療、抗荷爾蒙治療、標靶或免疫治療；乳癌治療中對生育能力有較大影響的是化學治療，而 40 歲或以下的乳癌病人比年長婦女更具侵襲性，因此多數育齡期癌友都需要化學治療<sup>7,10</sup>。

如果病人的乳癌細胞的雌激素受體 (ER) 或黃體素受體 (PR) 呈陽性反應，須接受 5-10 年的抗荷爾蒙治療以降低復發的機會，病人的生育能力可能因治療時間長自然下降<sup>7,11,12</sup>。另外手術與放射線治療對生殖功能雖沒有直接的影響，但可能會影響產後哺乳。以下將說明乳癌治療可能導致的不孕風險。

### 1. 化療

- 女性停經前卵巢中卵泡的庫存量在化療後會減少：卵巢中原始卵泡的數量是固定的，隨著年齡的增長自然會逐漸減少，但化療藥物毒性會加速卵巢中的濾泡消耗<sup>13</sup>，化療造成分裂中的卵巢顆粒細胞直接死亡，或是間接導致卵巢組織缺血性壞死而功能下降 (Decreased ovarian function)<sup>11</sup>。
  - ✓ 化療藥物會對卵巢造成一定程度的傷害，其中烷化劑如癌德星 (Cyclophosphamide)<sup>3,11</sup>、抗有絲分裂藥物紫杉醇類 (Taxane)、DNA 嵌入劑如蔥環類藥物 (俗稱小紅莓) 等，皆有可能對卵巢產生傷害而影響生育<sup>7</sup>。接受烷化劑藥物治療後，32 歲以上停經比例比 32 歲以下比例高<sup>11</sup>，各項卵巢功能抽血指標也是顯著的下降<sup>15</sup>，估計會使卵巢老化 5-10 年<sup>4,14</sup>。
- 化療導致的閉經可能是永久性或暫時性：化療藥物對卵巢的影響取決於病人年齡、自身卵巢狀態、化療持續時間、所使用的藥物類型與累積之劑量等因素<sup>16,17</sup>，會造成永久性停經或暫時性閉經，月經的恢復通常在數月內發生，但也可能需要長達 2 年的時間<sup>7,11,18,19</sup>。

## 乳癌病人生育能力保護共識宣言

- ✓ 化療誘發的閉經與改善無病存活率、整體存活率是有相關性的：化療可以提高早期乳癌病人的無病存活率及整體存活率<sup>20</sup>。
  - 研究發現化學藥物誘發卵巢休眠，除了化療的細胞毒性作用外，透過減少或抑制荷爾蒙分泌，可能還有其治療效果，特別是化療造成的閉經，被認為是降低停經前荷爾蒙受體陽性乳癌復發轉移風險的重要因子<sup>20</sup>。
- 化療期間搭配使用性腺釋放激素促效劑(Gonadotropin-releasing hormone agonist) GnRHa 輔助性治療可能誘發可逆性閉經，對於希望在化療後仍能保存生育能力的病患，是重要的保護卵巢措施，從而延遲可受孕時間<sup>7</sup>。
- 2. 荷爾蒙調節治療
  - 雌激素會刺激荷爾蒙受體陽性腫瘤生長，接受5-10年的荷爾蒙調節治療可降低復發轉移，雖然荷爾蒙調節治療較不會影響卵巢功能(但仍有少數會造成閉經)，但治療期間不適合懷孕，且病人的生育能力隨著年齡增長自然下降<sup>7,11,12</sup>。

### 三、生育能力保護的建議

1. 在開始任何系統性治療前，建議轉介有生育意願的病人給適當的生殖醫學專家，提供乳癌病人生育保護諮詢<sup>6,7</sup>。
2. 國際間癌症病人的生育能力保護臨床指引<sup>21-24</sup>皆建議儘早轉介對保護生育能力有需求的年輕女性給生殖醫學專家，將有助於提供病人足夠的時間來選擇適當的治療方法<sup>7,18</sup>。
3. 乳癌病人的生育力保存方法包括冷凍卵子、冷凍胚胎以及在化療之前與期間進行GnRHa (性腺釋放激素促效劑)治療。
  - 目前生殖技術可以不受限於月經週期，任何時候都能啟動(Random start)誘導排卵，且可在2週內完成<sup>7,11,18,25,26</sup>；冷凍胚胎的技術也趨於成熟，在台灣，已婚者可以考慮採取這種方式。但須考慮到病人選擇與接受治療的時間，儘早轉診生殖醫學專家以免耽誤癌症治療。
  - 輔助內分泌治療 - GnRHa 治療
    - ✓ 研究顯示化療期間不論是否接受GnRHa，不影響無病存活率或整體存活率<sup>7,27</sup>。
      - 研究對5項臨床試驗中共873位病人進行統合分析，隨機分配了在化療期間有接受跟沒有接受GnRHa的病人，GnRHa組的卵巢早衰率為14.1%，對照組為30.9%，GnRHa組共有37位(10.3%)至少有一次治療後懷孕，而對照組則有20位(5.5%)，其無病存活率及整體存活率無顯著差異。研究結果為在化療期間使用GnRHa來暫時性抑制卵巢，其有效性與安全性提供了相關證據，可能減少因化療引起的卵巢早衰與絕經，並可能改善早期乳癌病人其停經前的生育能力<sup>7,27</sup>。
    - ✓ 目前在國際間已經有許多隨機分配臨床試驗，但結果迥然不同。雖無證據指出GnRHa治療會增加懷孕機率<sup>25</sup>，但有助減少化學藥物治療後卵巢衰竭，以及提高生育力的優勢，對生殖能力『可能』有保護效果，並且不影響化療效果和本身的病程<sup>7,11</sup>。

## 乳癌病人生育能力保護共識宣言

### 四、治療期間與治療後懷孕的建議

1. 無論病人的雌激素受體呈陽性或陰性，乳癌病人完治後懷孕之需求可進行諮商<sup>28</sup>，乳癌病人於治療完成後懷孕和哺乳，其無病存活率並沒有差異<sup>7</sup>，不會對復發或存活率產生影響<sup>8,29</sup>。雖然與非癌症病人相比，乳癌病人的懷孕率和活產成功率較低<sup>30</sup>。
2. 對乳癌病人而言充分了解完整的治療至關重要，在乳癌診斷期間的懷孕或哺乳，需與乳癌及婦產科醫師充分的討論<sup>30,31</sup>。
3. 部分荷爾蒙調節治療的藥物有致畸胎的風險，在治療期間應做好避孕的措施<sup>7,29,31,32</sup>；國際間的文獻表示從停藥到藥物完全排出的時間(washout)約 2-3 個月<sup>33,34,35</sup>，因此建議須停藥 6 個月後才可準備懷孕；且藥物也可能從乳汁中分泌，故用藥期間不應哺乳<sup>35</sup>。
4. 乳癌的手術與放射線治療雖然不直接影響生殖功能，但影響日後哺乳功能，若保有一邊乳房仍可以正常且安全分泌乳汁<sup>11,16</sup>，選擇乳房局切加上放射線治療的病人仍有可能成功哺乳<sup>34,36</sup>。

### 五、結論

在台灣，乳癌發生率為婦女癌症第 1 名，民國 107 年就有 5,000 位以上為年齡小於 49 歲的女性新診斷乳癌，大多數都有接受化學治療及內分泌治療，而癌症專科醫師如何在開始可能影響生育風險的治療前，盡早提供育齡期乳癌病人完整正確的生育保護建議，促進醫病溝通、做出適當決策，本文參考並整理國內外生育能力保護策略之文獻，期待能持續推廣此議題並嘉惠更多病人。

## 乳癌病人生育能力保護共識宣言

### 六、文獻資料

1. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=13498> 衛生福利部國民健康署 107 年癌症登記報告
2. [https://www.moi.gov.tw/News\\_Content.aspx?n=9&s=138840](https://www.moi.gov.tw/News_Content.aspx?n=9&s=138840) 內政部統計處行政公告 109 年第 20 週內政統計通報
3. Levine JM, Kelvin JF, Quinn GP, et al. Infertility in reproductive-age female cancer survivors. *Cancer* 2015;121:1532-9.
4. Duffy CM, Allen SM, Clark MA. Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:766-73.
5. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA mutations and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018;19:169-80.
6. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1994-2001.
7. Warner E, Glass K, Foong S, Sandwith E. Update on fertility preservation for younger women with breast cancer. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2020;192(35):E1003-E1009. doi:10.1503/cmaj.200245
8. Waks AG, et al. Fertility Preservation in Patients With Breast Cancer: Necessity, Methods, and Safety. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016; 14(3): 355-63.
9. Huang SM, Tseng LM, Lai JC, Lien PJ, Chen PH. Oncofertility to Evidence-Based Practice: Changes in Fertility Intention and Symptom Burden in Reproductive-Age Women With Breast Cancer. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2019;16(5):381-388. doi:10.1111/wvn.12374
10. Azim HA Jr, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res*. 2014;16(4):427. Published 2014 Aug 27. doi:10.1186/s13058-014-0427-5
11. Chi-Huang Chen, MD, PhD, 乳房醫學與臨床應用 - Chapter 20 乳癌患者的生殖保存
12. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA mutations and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018;19:169-80.
13. Jung KW, Won YJ, Oh CM, et al. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2014. *Cancer Res Treat*. 2017;49(2):292-305. doi:10.4143/crt.2017.118
14. Bedoschi G, Navarro PA, Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncol*. 2016;12(20):2333-44
15. D'Avila ÂM, Biolchi V, Capp E, Corleta HvE. Age, anti-müllerian hormone, antral follicles count to predict amenorrhea or oligomenorrhea after chemotherapy with cyclophosphamide. *Journal of Ovarian Research*. 2015;8:82.
16. Petersen LF, Moravek M, Woodruff TK, Jeruss JS. 58 - Oncofertility Options for Young Women With Breast Cancer. In: Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ, editors. *The Breast (Fifth Edition)*: Elsevier; 2018. p. 773-7.e3.

## 乳癌病人生育能力保護共識宣言

17. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med*. 2017; 377:1657–65.
18. Kim H, Kim SK, Lee JR, Hwang KJ, Suh CS, Kim SH. Fertility preservation for patients with breast cancer: The Korean Society for Fertility Preservation clinical guidelines. *Clin Exp Reprod Med*. 2017;44(4):181-186. doi:10.5653/cerm.2017.44.4.181
19. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer* 2012;118:1933-9.
20. Vanhuysse M, Fournier C, Bonnetterre J. Chemotherapy-induced amenorrhea: influence on disease-free survival and overall survival in receptor-positive premenopausal early breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2005;16(8):1283-1288. doi:10.1093/annonc/mdi241
21. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Jr, Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*. 2016;14:1.
22. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2500–2510.
23. Munoz M, Santaballa A, Segui MA, Beato C, de la Cruz S, Espinosa J, et al. SEOM clinical guideline of fertility preservation and reproduction in cancer patients (2016) *Clin Transl Oncol*. 2016;18:1229–1236.
24. LAMBERTINI, Matteo, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology*, 2020, 31.12: 1664-1678.
25. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim JHA, Ugolini D, 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. *Annals of Oncology*. 2015;26(12):2408-19.
26. Vuković P, Kasum M, Raguž J, et al. Fertility preservation in young women with early stage breast cancer. *Acta Clin Croat* 2019;58:147-56.
27. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol*. 2018;36: 1981–90.
28. Lambertini M, Kroman N, Ameye L, et al. Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:426-9.
29. Constance ES, et al. Strategies to Maintain Fertility in Young Breast Cancer Patients. *Cancer Treat Res*. 2018; 173: 1-13.
30. Lopresti M, Rizack T, Dizon DS. Sexuality, fertility and pregnancy following breast cancer treatment. *Gland Surg*. 2018;7(4):404-410. doi:10.21037/gs.2018.01.02

## 乳癌病人生育能力保護共識宣言

31. Durrani S, Akbar S, Heena H. Breast Cancer During Pregnancy. *Cureus*. 2018;10(7):e2941. Published 2018 Jul 8. doi:10.7759/cureus.2941
32. Kasum M, et al. Fertility after breast cancer treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 173: 13-8.
33. Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast*. 2004;13(6):446-451. doi:10.1016/j.breast.2004.08.007
34. JAPAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. JSCO Clinical Practice Guidelines 2017 for Fertility Preservation in Childhood, Adolescent and Young Adult Cancer Patients (In Japanese). 2017.
35. BUONOMO, Barbara, et al. Tamoxifen exposure during pregnancy: a systematic review and three more cases. *Breast Care*, 2020, 15.2: 148-156.
36. Higgins S, Haffty BG. Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage cancer. *Cancer* 1994; 73:2175-80.