

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.06.001
文章编号: 1005-8982 (2022) 06-0001-05

专家述评

造血干细胞移植女性患者的若干问题

杨欣, 孙晓婉, 王朝华

(北京大学人民医院 妇产科, 北京 100044)

摘要: 造血干细胞移植(HSCT)是根治多种造血及非造血系统良恶性疾病的重要方法, 应提高临床医生对于女性患者移植前后可能出现的问题的认识, 如人乳头瘤样病毒感染、异常子宫出血、早发性卵巢功能不全、生育力保护措施、激素补充治疗与青春期诱导、生殖器移植抗宿主病等, 从而推动HSCT患者的全生命周期医疗管理。

关键词: 造血干细胞移植; 早发性卵巢功能不全; 异常子宫出血; 激素补充治疗; 人乳头瘤样病毒感染
中图分类号: R457.7; R71 **文献标识码:** A

Several issues in female patients undergoing hematopoietic stem cell transplant

Xin Yang, Xiao-wan Sun, Chao-hua Wang

(Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

Abstract: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an important approach to curing a variety of benign and malignant hematopoietic and non-hematopoietic system diseases. As clinicians, we should raise the awareness of potential gynecologic and reproductive health issues that may occur in female patients before and after HSCT, such as human papillomavirus (HPV) infection, abnormal uterine bleeding, premature ovarian insufficiency (POI), fertility preservation, hormone replacement therapy and induction of puberty, and chronic graft-versus-host disease (cGVHD), thus promoting the full life cycle medical management of HSCT patients.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation; premature ovarian insufficiency; abnormal uterine bleeding; hormone replacement therapy; HPV infection

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是通过大剂量的放化疗等预处理方案, 清除患者体内异常细胞, 并向受者移植自体或异体的造血干细胞, 进而重建受者造血系统、根治多种造血及非造血系统良恶性疾病(如急性白血病、淋巴瘤、各种实体瘤、骨髓衰竭性疾病、自身免疫性疾病等)的重要方法。其具体过程包括骨髓或非骨髓性预处理、造血干细胞输注、植活及造血重建。全世界每年有超过5万人接受HSCT治疗, 研究报道血液疾病患者经HSCT治疗后5年存活率高达80%, 其中包括许多儿童期、青春期

及育龄期女性。2019年我国全年移植数量超过10 000例, 患者中位年龄31岁, 31%患者年龄<18岁, 其中女性比率为42%^[1]。HSCT患者常伴有免疫功能低下, 从而增加移植前后生殖道真菌、人乳头瘤样病毒(human papilloma virus, HPV)感染及宫颈病变的发生。HSCT前的预处理可以损害女性生殖及卵巢功能, 引起医源性早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI), 可表现为性激素缺乏与不孕, 但多数HSCT女性幸存者有生育要求^[2]。原发疾病或预处理所致的血小板减少可引起异常子宫出血, 其月经需要规范而长期管理。此

收稿日期: 2021-02-14

外, HSCT后生殖器移植物抗宿主病(chronic graft-versus-host disease, cGVHD)的发生严重影响女性患者的性健康与生活质量。随着HSCT适应证扩展、可选供者增多及血液病患者生存期延长,如何提高幸存者的生存质量也变得尤为重要。为此,本文综述女性患者HSCT前后的若干问题,旨在提高血液科及妇产科医生对该问题的认识,加强多学科联合以早期发现并预防相关疾病的发生,促进妇产科医生规范诊治HSCT女性患者的妇产科疾病,以提高患者的生活质量。

1 移植前

1.1 宫颈癌筛查

宫颈癌与HPV感染(尤其HPV 16型和18型)密切相关。在移植前,对免疫功能低下的患者,存在HPV再激活和新发感染的风险^[3]。美国阴道镜检查 and 宫颈病理学会^[4]将异基因造血干细胞移植后患者纳入免疫缺陷人群,建议参考艾滋病人群诊疗方案。而对于移植前的患者,目前尚无明确的建议。有文献指出,在移植前,对于免疫功能低下的性活跃患者,无论年龄均应行宫颈细胞学检查和HPV检测。若HSCT前宫颈癌筛查异常,有阴道镜转诊指征(同健康人群),应在HSCT前完成阴道镜评估,同时也应注意外阴、阴道及肛门等生殖器区域是否存在可疑病灶^[5]。

1.2 月经管理

由原发血液病或移植前预处理导致的血小板减少,可以引起严重的全身凝血相关疾病所致异常子宫出血(abnormal uterine bleeding-coagulopathy, AUB-C)。在未接受月经管理的移植患者中,中重度AUB-C的发生率高达40%^[6],不仅严重威胁患者生命健康,而且影响原发疾病的治疗。因此,移植前的月经管理至关重要,应合理用药避免患者在移植仓内来月经,甚至发生大出血。

目前针对AUB-C的具体治疗方案主要包括药物和手术治疗^[7]。一线治疗方案为药物治疗,可用于控制急性出血及长期调控月经。常用药物包括雌孕激素联合的短效口服避孕药、氨甲环酸、孕激素类药物(如炔诺酮5~15 mg/d,月经周期第5~26天使用)、左炔诺孕酮宫内缓释系统等。宫颈球囊填塞可用于有血栓事件史及药物治疗效果不佳

的AUB-C患者。手术治疗仅用于药物治疗无效且对生育无要求的患者,主要包括子宫内膜消融术及子宫切除术。

此外,对难治性AUB-C可以使用促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a), GnRH-a用药2周内“点火效应”导致的月经样出血应避开预处理阶段的血小板减少期,在血小板过低的患者中也不宜使用。荟萃分析显示,连续使用米非司酮可使异常子宫出血患者闭经^[8]。两种方法合理使用,可使患者度过血小板过低时段,从而避免反复出血造成的额外医疗负担。此外,如使用GnRH-a超过2个月,应考虑低剂量连续联合添加雌孕激素或替勃龙防止骨量丢失。

1.3 POI风险告知

移植前的预处理会损伤性腺,导致移植后幸存女性的生殖和卵巢功能严重衰退,其影响因素包括移植年龄、预处理方案、HSCT类型及患者疾病类型等^[9]。有文献报道,血液病患者常规化疗POI的发生率为65%~84%、骨髓化疗POI的发生率接近100%,总体受孕率<1%^[10]。

POI可有雌激素水平降低、月经改变、生育力减低或不孕等一种或多种表现。笔者前期研究提示,与自然绝经女性相比,HSCT后POI患者症状更轻、潮热较少,但泌尿生殖系统症状在有性生活女性的生存质量中占更重要的权重^[2]。《早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识》^[11]《早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识》^[12]指出:女性年龄<40岁,出现停经或月经稀发至少4个月,且至少2次血清基础促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)>25 u/L(间隔>4周),即可诊断为POI。

对准备接受HSCT的女性患者,在预处理前,妇产科医生应当为其提供相应的咨询与建议,详尽告知患者或其家属移植后卵巢功能损伤的风险及对生育的影响。对没有生育意愿的患者,应告知其自然妊娠可能(尽管概率较小),并提供避孕指导。对有生育需求的患者,应在进行相关评估后,为其提供个体化的生育力保护方案。《女性恶性肿瘤患者化疗时卵巢损伤的防治策略专家共识》^[13]推荐:一般情况可、年龄≤40岁(可根据卵

巢储备和个人情况适当放宽)、卵巢储备功能可($AMH > 1.09 \text{ ng/ml}$, $AFC > 6$ 个)、有生育需求、低-中度复发风险且疾病预后较好的患者可考虑行卵巢功能保存及保护措施。

1.4 生育力保护措施

目前已应用于临床的女性生育力保护措施包括胚胎冻存、卵母细胞冻存、卵巢组织冻存及药物抑制卵巢的卵泡发育。

胚胎冻存与卵子冻存均需要进行超促排卵,使其放化疗至少延迟 $10 \sim 12 \text{ d}$ ^[14],从而推迟原发疾病的治疗。此外,胚胎冻存需要配偶存在,且冷冻的卵母细胞较胚胎更为脆弱,使HSCT后真正妊娠并成功分娩的概率仍较低^[8]。

卵巢组织冻存是近年兴起的用于保留恶性肿瘤患者卵巢功能的一种方案,目前已有恶性肿瘤患者通过卵巢组织库及胚胎移植后成功妊娠并活产的报道^[15-16]。该方案首先需要腹腔镜下切取较多的卵巢皮质并快速冻存,待结束使用大剂量性腺毒性药物后,即可在原位或者异位进行卵巢植入^[14]。但恶性血液病患者行卵巢再植有复发风险,故该方案也需要更多的研究来评估其安全性^[17]。

目前,GnRH-a抑制卵泡发育是否对女性生育力有保护作用尚无统一结论^[18-20]。因此,2018年美国肿瘤协会^[21]提出建议:GnRH-a只在无法使用其他已证实具有生育力保护作用的方法的年轻乳腺癌患者中使用。《女性恶性肿瘤患者化疗时卵巢损伤的防治策略专家共识》^[13]建议:GnRH-a可作为有意愿保护卵巢功能的女性肿瘤患者的一种选择,并可以与其他卵巢功能保存方式同时使用。但HSCT移植前使用GnRH-a未证实对卵巢有保护作用。

2 移植后

2.1 激素补充治疗

儿童期及青春期HSCT后发生POI的女性患者,由于无内源性雌激素的产生,可表现为青春期延迟及原发性闭经。2006年美国国立卫生院相关指南建议:对移植后的儿童及青少年每 $6 \sim 12$ 个月进行一次青春期发育分期(Tanner分期),以判断其青春期发育进程^[22]。国外相关文献指出,对于儿童期及青春期的女性,应从8岁开始每6个月评估第二

性征发育情况、月经情况及性腺激素水平,当患者出现青春期延迟,且血FSH升高、雌激素降低时,应在 $12 \sim 15$ 岁且身高稳定时进行激素补充治疗(hormone replacement therapy, HRT)^[10]。《早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识》^[12]指出:原发性POI的青春期诱导建议从 $12 \sim 13$ 岁开始,由小剂量雌激素(成人剂量的 $1/8 \sim 1/4$)开始补充,根据其骨龄和身高的变化,逐渐增加用量;出现阴道流血者开始加用孕激素以保护子宫内膜;当身高不再增长时,转为标准剂量雌孕激素序贯治疗;良性血液病女性患者行HSCT移植后,如果身高未达到预期,可在儿科医生的指导下联合使用生长激素,以促进身高的生长。

成年POI患者HRT的主要目的是恢复血清雌激素的浓度、缓解低雌激素相关症状,对于无明显潮热等绝经症状的HSCT女性,也推荐HRT以维持骨骼、心血管、认知功能及泌尿生殖健康。笔者前期研究提示,HRT不增加原发血液病复发的风险,但其启动时机建议待原发疾病病情稳定后再开始^[2]。《早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识》^[12]建议:在没有禁忌证并评估慎用情况的基础上,POI患者应尽早开始HRT;仍有子宫的女性应选择雌孕激素的连续用药或序贯用药,以防止子宫内膜病变。连续用药与序贯用药的主要区别在于前者无撤退性出血,但可能出现突破性出血;而序贯用药则可有周期性的月经样出血,可结合患者的需求进行选择。已切除子宫的女性可选择单纯雌激素治疗。有关HRT的禁忌证、慎用情况和具体用药方案等详见《早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识》^[12]《中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)》^[23]。

2.2 生殖器cGVHD

HSCT后女性生殖器cGVHD主要累及外阴及阴道黏膜,表现为扁平、硬化性苔藓,阴道粘连,黏膜糜烂、溃疡等,其发病率文献报道不一,为 $25\% \sim 52\%$ ^[24]。此外,部分临床表现与雌激素缺乏引起的泌尿生殖道症状有重叠,包括外阴阴道干涩、瘙痒、灼烧感、疼痛、排尿困难、性交困难及出血等,患者常同时伴有其他器官系统cGVHD的表现^[24]。其中位发生时间为移植后 $7 \sim 10$ 个月^[25],但典型的症状和体征通常出现较晚,于移植

后 1 年甚至更久^[26-27]。有关 cGVHD 的预防、诊断、临床评估与治疗等详见《慢性移植物抗宿主病 (cGVHD) 诊断与治疗中国专家共识 (2021 年版)》^[28]。

2.3 生殖系统肿瘤筛查

HSCT 后女性患者由于长期服用免疫抑制剂, 以及免疫重建后免疫反应不足, 与健康人群相比, 其发生 HPV 新发感染或隐性感染再激活的风险显著升高, 且进展速度更快^[29]。国外研究报道, 约 40% HSCT 后患者出现宫颈细胞学异常, 其中 20% 为高级别鳞状上皮内病变^[29]。美国阴道镜及子宫颈病理协会^[4]建议: 异基因造血干细胞移植后的宫颈癌筛查在开始性生活的 1 年内启动并持续终身, 其中前 3 年需每年行宫颈细胞学检查, 然后转为每 3 年筛查 1 次 (≥ 30 岁女性可以联合 HPV 检测)。

鉴于 HPV 感染率高, 在 HSCT 后远期可能发生宫颈病变, HSCT 后接种 HPV 疫苗可减少潜在 HPV 感染和相关肿瘤的发生^[30]。HSCT 后患者对疫苗的反应与免疫功能正常的人群相似, 对 HPV 相对应的亚型产生有效的免疫反应, 且并无明显不良事件发生^[30]。对于 < 45 岁 HSCT 后女性, 推荐接种 3 剂量 HPV 疫苗 (0 个月、2 个月和 6 个月) 和联合宫颈癌筛查^[31-32]。

2.4 康复后生育指导

据报道, $< 3\%$ 女性患者 HSCT 后成功自然受孕并分娩出健康婴儿^[33]。HSCT 前预处理及 HSCT 后应用的药物有潜在的致畸或增加妊娠相关风险的可能, 良性血液疾病妊娠应推迟于 HSCT 后 2 年; 恶性血液疾病妊娠应推迟于 HSCT 后至少 3 ~ 5 年^[5]。在确认患者 HSCT 后无恶性血液病复发及 GVHD、整体健康状况良好后, 若患者有生育要求, 鼓励其尽早准备, 并再次评估其卵巢功能。对于卵巢功能尚存的患者, 通过调整 HRT 方案及性生活指导, 及早考虑在生殖科医生指导下完成生育。对卵巢冻存组织回植的患者, 给予孕前检查及生育指导。对经评估卵巢已无残余功能的患者, 可以准备将已冻存的胚胎移植回子宫腔; 有冻存卵母细胞或寻求到赠卵的患者, 可以接受体外受精-胚胎移植。在准备接受胚胎移植前 3 个月开始, 配合生殖医师加大 HRT 服用量, 做好子宫受孕准备。当分娩并完成哺乳后, 将性激素补充量调至标准

剂量, 并建议服用至少到 49 ~ 50 岁, 随后按照绝经后激素治疗方案进行。任何有遗传疾病接受 HSCT 的女性, 如镰状细胞贫血或遗传性免疫缺陷, 应在孕前进行相关遗传咨询。

3 小结

HSCT 用于治疗多种急、慢性恶性或良性疾病, 对于女性 HSCT 患者移植前后可能出现的若干问题, 如 HPV 感染、异常子宫出血、POI 的发生、生育力保护措施、激素补充治疗与青春期诱导、生殖器 cGVHD 等, 应提高临床医生对相关问题的认识, 从而推动 HSCT 患者的全生命周期医疗管理。

参考文献:

- [1] XU L P, LU P H, WU D P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity in China 2019: a report from the Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry Group[J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(12): 2940-2947.
- [2] YANG X, WANG C, HE X, et al. Hormone therapy for premature ovarian insufficiency patients with malignant hematologic diseases[J]. Climacteric, 2017, 20(3): 268-273.
- [3] SHANIS D, ANANDI P, GRANT C, et al. Risks factors and timing of genital human papillomavirus (HPV) infection in female stem cell transplant survivors: a longitudinal study[J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(1): 78-83.
- [4] PERKINS R B, GUIDO R S, CASTLE P E, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. J Low Genit Tract Dis, 2020, 24(2): 102-131.
- [5] MURPHY J, MCKENNA M, ABDELAZIM S, et al. A practical guide to gynecologic and reproductive health in women undergoing hematopoietic stem cell transplant[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(11): e331-e343.
- [6] CHANG K, MERIDETH M A, STRATTON P. Hormone use for therapeutic amenorrhea and contraception during hematopoietic cell transplantation[J]. Obstet Gynecol, 2015, 126(4): 779-784.
- [7] 陆美秋, 赵昉, 杨欣. 全身凝血相关疾病所致异常子宫出血的诊治进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(2): 190-192.
- [8] 顾静, 杨克虎, 张莉, 等. 米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血疗效与安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(4): 451-459.
- [9] SHANIS D, MERIDETH M, PULANIC T K, et al. Female long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management[J]. Semin Hematol, 2012, 49(1): 83-93.
- [10] JOSHI S, SAVANI B N, CHOW E J, et al. Clinical guide

- to fertility preservation in hematopoietic cell transplant recipients[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(4): 477-484.
- [11] 陈子江,田秦杰,乔杰,等.早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J].*中华妇产科杂志*, 2017, 52(9): 577-581.
- [12] 中华医学会妇产科学分会绝经学组.早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识[J].*中华妇产科杂志*, 2016, 51(12): 881-886.
- [13] 王世宣.女性恶性肿瘤患者化疗时卵巢损伤的防治策略专家共识[J].*实用妇产科杂志*, 2020, 36(9): 667-670.
- [14] 国际妇科内分泌学会中国妇科内分泌学会及共识专家.卵巢组织冻存与移植中国专家共识[J].*中国临床医生杂志*, 2018, 46(4): 496-500.
- [15] MEIROW D. Fertility preservation in cancer patients using stored ovarian tissue: clinical aspects[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2008, 15(6): 536-547.
- [16] DONNEZ J, JADOUL P, PIRARD C, et al. Live birth after transplantation of frozen-thawed ovarian tissue after bilateral oophorectomy for benign disease[J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(3): 720-725.
- [17] BASTINGS L, BEERENDONK C C M, WESTPHAL J R, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(5): 483-506.
- [18] 孙玮,丁波,周德兰. GnRH激动剂对化疗患者卵巢功能保护的meta分析[J].*东南大学学报(医学版)*, 2018, 37(6): 1049-1054.
- [19] DEMEESTERE I, BRICE P, PECCATORI F A, et al. No evidence for the benefit of gonadotropin-releasing hormone agonist in preserving ovarian function and fertility in lymphoma survivors treated with chemotherapy: final long-term report of a prospective randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(22): 2568-2574.
- [20] 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]. *Oncologist*, 2012, 17(2): 233-238.
- [21] OKTAY K, HARVEY B E, LOREN A W. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update summary[J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14(6): 381-385.
- [22] COURIEL D, CARPENTER P A, CUTLER C, et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, 12(4): 375-396.
- [23] 谢梅青,陈蓉,任慕兰.中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)[J].*协和医学杂志*, 2018, 9(6): 512-525.
- [24] HAMILTON B K, GOJE O, SAVANI B N, et al. Clinical management of genital chronic GvHD[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(6): 803-810.
- [25] SPINELLI S, CHIODI S, COSTANTINI S, et al. Female genital tract graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation[J]. *Haematologica*, 2003, 88(10): 1163-1168.
- [26] ZANTOMIO D, GRIGG A P, MACGREGOR L, et al. Female genital tract graft-versus-host disease: incidence, risk factors and recommendations for management[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 38(8): 567-572.
- [27] STRATTON P, TURNER M L, CHILDS R, et al. Vulvovaginal chronic graft-versus-host disease with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 110(5): 1041-1049.
- [28] 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组,中国抗癌协会血液病转化委员会.慢性移植物抗宿主病(cGVHD)诊断与治疗中国专家共识(2021年版)[J].*中华血液学杂志*, 2021, 42(4): 265-275.
- [29] SAVANI B N, STRATTON P, SHENOY A, et al. Increased risk of cervical dysplasia in long-term survivors of allogeneic stem cell transplantation-implications for screening and HPV vaccination[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(9): 1072-1075.
- [30] STRATTON P, BATTIWALLA M, TIAN X, et al. Immune response following quadrivalent human papillomavirus vaccination in women after hematopoietic allogeneic stem cell transplant: a nonrandomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(5): 696-705.
- [31] TEDESCHI S K, SAVANI B N, JAGASIA M, et al. Time to consider HPV vaccination after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(8): 1033-1036.
- [32] BOSCH F X, ROBLES C, DÍAZ M, et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(2): 119-132.
- [33] LOREN A W, CHOW E, JACOBSON D A, et al. Pregnancy after hematopoietic cell transplantation: a report from the late effects working committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(2): 157-166.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 杨欣,孙晓婉,王朝华.造血干细胞移植女性患者的若干问题[J].*中国现代医学杂志*, 2022, 32(6): 1-5.

Cite this article as: YANG X, SUN X W, WANG C H. Several issues in female patients undergoing hematopoietic stem cell transplant[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(6): 1-5.