

DOI: 10.19538/j.fk2023080110

卵巢非良性肿瘤生育力保护及保存中国专家共识 (2023年版)

中国优生优育协会妇科肿瘤防治专业委员会

关键词: 卵巢非良性肿瘤; 生育力保护及保存; 专家共识**Keywords:** non-benign tumor of ovary; fertility preservation; expert consensus**中图分类号:** R737.3 **文献标志码:** A

卵巢肿瘤发病率呈上升趋势,育龄期患者占比逐年增加,据统计,全球每年15~40岁女性新发卵巢恶性肿瘤约38 500例^[1],其中育龄期占12%^[2],70%以上年轻患者有生育意愿^[3]。因此,儿童期、青春期及育龄期卵巢肿瘤患者的生育力保护及保存日益重要。近年来,随着影像学技术的快速发展与血清肿瘤标志物检测的临床应用,使卵巢恶性肿瘤的早期诊断和病情监测成为可能,生殖医学及生育力保存新技术的发展,从技术层面为生育力的保存及保护提供了保证。目前的循证医学证据表明,早期卵巢肿瘤患者保留生育功能治疗预后良好。

中国优生优育协会妇科肿瘤防治专业委员会组织国内有关专家,查阅文献并结合国内外最新研究证据,经多次集体讨论特制定本共识。旨在建立卵巢肿瘤生育力保护及保存的临床诊疗规范,提高医护人员对卵巢肿瘤患者生育力保护及保存意识,在确保肿瘤治疗效果与结局的前提下,更好地进行生育力保护与保存。

本共识推荐级别见表1。

表1 本共识推荐级别及其代表意义

推荐级别	代表意义
1类	基于高级别临床研究证据,专家意见高度一致
2A类	基于高级别证据,专家意见基本一致;或基于低级别临床研究证据,专家意见高度一致
2B类	基于低级别临床研究证据,专家意见基本一致
3类	不论基于何种级别临床证据,专家意见明显分歧

1 手术、化疗、放疗对卵巢肿瘤患者生育力的影响

1.1 手术 手术是卵巢肿瘤主要的治疗手段^[4],依据肿瘤治疗的原则,大多数卵巢恶性肿瘤患者需要切除子宫及双

侧附件,这意味着生育能力的永久丧失。近年的主流观点认为,在兼顾肿瘤治疗结局与生育需求的基础上,卵巢恶性肿瘤保留生育功能手术治疗中,对于双侧卵巢肿瘤患者可行一侧附件及对侧卵巢肿瘤切除术,患侧附件切除术,甚至仅行卵巢肿瘤切除术,上述术式均可不同程度造成卵巢组织丢失,从而影响患者生育力。微创手术中能量器械对生殖细胞的热损伤及对卵巢血供的影响,也可造成卵巢功能不同程度的损害,可能影响患者生育力^[5-6]。

1.2 化疗 化疗是卵巢恶性肿瘤主要治疗手段之一^[7],化学药物会导致卵巢生殖细胞和支持细胞损伤^[8]。化疗药物可导致生长期的卵泡闭锁,损伤静止期的始基卵泡,影响始基卵泡募集^[9]。此外,化疗药物还会导致卵巢间质纤维化和卵巢血管的减少,从而造成各级卵泡闭锁和始基卵泡的过度激活,最终导致卵巢储备功能减退乃至丧失生育力^[10]。化疗药物中以烷化剂类药物对卵巢功能损伤最为显著^[11]。不同化疗药物对生育力的损伤危险分级见表2^[12]。

表2 性腺毒性化疗药物危险分级

危险分级	化疗药物
低危或无危险	甲氨蝶呤
	依托泊苷
	吉西他滨
	长春新碱
	氟尿嘧啶
	放线菌素D
	博来霉素
	顺铂
	奥沙利铂
	多柔比星
中危	多烯紫杉醇
	白蛋白紫杉醇
	紫杉醇
	环磷酰胺
	异环磷酰胺
高危	美法仑
	布舒坦

基金项目:国家自然科学基金(82271678);福建省自然科学基金(2022J011370)福建省妇科生殖健康临床医学研究中心(2021Y2019);厦门市医学科研计划(3502Z20209001)

通讯作者:陈琼华,厦门大学附属第一医院妇产科 厦门市妇科疾病诊疗重点实验室,福建 厦门 361000,电子信箱:cqhua616@126.com;潘凌亚,中国医学科学院北京协和医院妇产科妇科肿瘤中心,北京 100730,电子信箱:panly@pumch.cn

1.3 放疗 放疗不是卵巢恶性肿瘤主要的治疗手段^[13],除卵巢无性细胞瘤外,其余卵巢恶性肿瘤对放疗不敏感。放射线照射剂量达2Gy将导致50%卵泡丢失^[14],累积照射剂量达24Gy将导致不可逆转的卵巢衰竭^[15],40岁以上女性卵巢照射剂量大于5Gy即可导致永久生育力丧失。

推荐意见:儿童期、青春期及育龄期卵巢恶性肿瘤患者,尤其是符合保留生育功能指征的群体,应告知手术、化疗和放疗均可对卵巢功能造成不同程度损伤。不推荐保留生育功能患者选择性腺毒性高危药物(推荐级别:2A)。不推荐保留生育功能患者选择放疗(推荐级别:2A)。

2 卵巢肿瘤保留生育功能手术

2023年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南明确指出,保留生育功能手术(fertility-sparing surgery, FSS)可以用于卵巢交界性肿瘤、早期卵巢上皮性癌、恶性生殖细胞肿瘤、恶性性索间质肿瘤。如有保留生育功能指征可以转诊至生殖内分泌专家进行生育咨询^[16]。强调全面分期手术以除外隐匿性病变,对于年轻女性(<25岁)、儿童以及青少年的恶性生殖细胞肿瘤可以不切除临床阴性淋巴结。

保留生育功能手术方式包括:保留子宫,行单侧或双侧卵巢肿瘤切除术、单侧附件切除术联合或不联合对侧卵巢肿瘤切除术、双侧附件切除术的全面分期手术。

卵巢肿瘤保留生育功能的总体要求:(1)年龄小于40岁并有强烈的生育意愿。(2)无不孕、不育相关因素。(3)患者及家属充分了解保留生育功能潜在的肿瘤复发风险,具备密切随访的条件。(4)由指定妇科肿瘤病理学专家对卵巢肿瘤组织病理综合分析并做出诊断。(5)与生殖内分泌专家沟通,必要时转诊生殖科评估。(6)建议进行肿瘤相关遗传咨询。(7)无保留生育功能治疗的禁忌证。

2.1 卵巢交界性肿瘤 卵巢交界性肿瘤(borderline ovarian tumors, BOTs)占卵巢上皮性肿瘤的15%~20%。与卵巢浸润性上皮癌相比,卵巢交界性肿瘤的发病年龄明显年轻。平均发病年龄39岁,其中15~29岁发病率最高。卵巢交界性肿瘤中75%为I期,预后良好^[17]。育龄期BOTs患者初治时多数有保留生育功能的意愿,早期BOTs患者符合保留生育功能指征者可行FSS^[18]。晚期BOTs患者术后复发率较高,再次或反复手术率高,由此造成的卵巢功能的进行性下降应使患者充分知情。对于卵巢外的种植性病变应请病理专家会诊,如为浸润性种植,应按照卵巢低级别浆液性腺癌处理,如为非浸润性种植,在完全切除肿瘤的前提下可以保留生育功能。微乳头亚型浆液性BOTs是一种特殊病理类型,易出现浸润性种植,复发率高,以及一定的恶性转化率,应向患者充分告知,十分谨慎地推荐和实施FSS。BOTs行FSS术后复发患者,手术治疗仍是其主要治疗手段^[19],若肿瘤局限且不伴浸润性种植的复发性BOTs,有生育要求者,可再次行FSS。

FSS复发率总体高于全面分期手术^[20],因此,术中强调全面的盆腹腔探查,留取盆腹腔冲洗液行细胞学检查,切除所有肉眼可疑病灶并对腹膜进行多点活检,术中若对侧卵巢外观无异常者不推荐行卵巢剖探或活检术,以免造成不必要的卵巢储备功能下降和(或)腹腔粘连^[21]。目前,无证据表明淋巴结切除和大网膜切除可以提高患者的总生存期。术中双侧卵巢肿瘤均无法行剥除术者,应再次与家属充分沟通知情同意后,方可考虑行保留子宫的双侧附件切除术,并告知术后可通过辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)助孕^[22]。

推荐意见:早期BOTs有生育需求者可行FSS(推荐级别:2A),晚期BOTs患者需全面评估后方可考虑FSS(推荐级别:2B)。FSS推荐充分减瘤及多点活检,不推荐系统性淋巴结切除,仅切除肿大及可疑受累淋巴结(推荐级别:2B),推荐大网膜多点活检或必要时切除(推荐级别:2A)。微乳头亚型BOTs行FSS应充分告知,获得明确的知情同意(推荐级别:2B)。BOTs患者FSS术后复发且无浸润性种植者可考虑再次FSS(推荐级别:2B)。

2.2 卵巢上皮性癌 卵巢上皮性癌占卵巢恶性肿瘤的80%~90%,主要病理类型为高级别浆液性癌(70%)、透明细胞癌(10%)、子宫内膜样癌(10%)、低级别浆液性癌(5%)和黏液性癌(3%)、癌肉瘤等^[23]。卵巢上皮性癌保留生育功能的治疗应限于有生育需求的早期患者,且基于FSS的全面手术-病理分期。手术步骤包括:(1)留取腹水或腹腔冲洗液送细胞学检查。(2)仔细探查所有腹膜表面,对任何可疑隐藏肿瘤转移的腹膜或粘连应行选择性切除或活检。如无可疑之处,应对盆腔、双侧结肠侧沟、横膈表面腹膜随机活检。(3)保留子宫的单侧或双侧附件切除术。(4)大网膜切除术。(5)双侧腹主动脉旁和下腔静脉表面的淋巴结切除术,至少达肠系膜下动脉水平,最好达肾静脉水平。(6)盆腔淋巴结切除应包含髂总、髂外、髂内、闭孔淋巴结的切除。

2.2.1 卵巢低级别癌 卵巢低级别癌主要包括低级别浆液性癌、低级别子宫内膜样癌,以及原发于卵巢的高分化黏液癌,是一组卵巢上皮性癌中预后较好的组织学类型^[24]。2023年NCCN指南推荐可以保留生育功能的早期卵巢上皮性癌中,低级别癌最适合行FSS, IA和IB期患者术后无需辅助化疗^[16]。

低级别浆液性癌是临床最常见的卵巢低级别癌,占卵巢上皮性癌的5%~10%^[25]。该类肿瘤细胞增殖活性低,对化疗欠敏感,雌、孕激素受体表达率较高^[26]。年龄也是影响卵巢低级别浆液性癌患者预后的重要危险因素,35岁以上患者的无病生存期明显短于年轻患者^[27],因此,超过35岁患者保留生育功能治疗应持谨慎态度。IC期低级别浆液性癌患者术后需行辅助治疗,2023年NCCN指南将内分泌治疗作为优选方案^[16]。低级别子宫内膜样癌是卵巢上皮性癌中预后较好的组织学类型之一^[28],5年OS高达

89%^[29],是较为理想的保留生育功能的组织学类型,该疾病可同时存在原发性子宫内膜样癌,选择FSS前应注意排除子宫内膜病变。卵巢原发性黏液癌非常少见,好发于20~40岁女性,早期预后良好,需排除转移性黏液癌后方可行FSS。

推荐意见: I期卵巢低级别癌患者可以选择FSS(推荐级别:2A类)。I A和I B期低级别卵巢癌患者术后不推荐辅助化疗(推荐级别:2A类)。I C期低级别浆液性癌患者术后优选内分泌辅助治疗(推荐级别:2B类)。

2.2.2 卵巢高级别癌 卵巢高级别癌主要包括高级别浆液性癌和高级别子宫内膜样癌,是预后较差的卵巢上皮性癌^[23],应谨慎行FSS。2021年中国抗癌协会(CACA)《中国卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南》指出FSS限于分化好的I A期或I C期卵巢上皮性癌患者,并未包括卵巢高级别浆液性癌^[30],但2023年NCCN指南并未排除卵巢高级别浆液性癌^[16],因此,卵巢高级别癌的保留生育功能治疗仍存在争议。I A期G1、G2、G3卵巢恶性肿瘤的复发率分别为6.8%、10.3%、22.2%,G3的复发率明显高于G1与G2^[30]。卵巢高级别浆液性癌出现卵巢孤立复发的病死率为13%,卵巢外复发的病死率高达62%^[31]。目前,虽有早期卵巢高级别癌行FSS的报道,但无充分的循证医学证据确认FSS的安全性。因此,I A和I B期卵巢高级别癌患者,有强烈的保留生育功能愿望者,在考虑FSS之前必须充分告知患者行FSS后疾病的复发风险可能增加,也可能影响预后,术后需辅助化疗6个疗程^[16]。

推荐意见: I期高级别癌保留生育功能仍有争议,I A和I B期,患者有强烈保留生育功能意愿,应充分知情后行FSS,术后辅助化疗6个疗程(推荐级别:2B类)。I C期患者不推荐保留生育功能(推荐级别:2B类)。

2.2.3 卵巢透明细胞癌(ovarian clear cell carcinoma, OCCC) 卵巢透明细胞癌在东亚人群中有较高的发病率,大多数卵巢透明细胞癌继发于子宫内膜异位症恶变,早期年轻患者占比较多,多数仍有生育意愿。卵巢透明细胞癌患者行FSS,目前缺乏高证据等级的临床研究。Yoshihara等^[32]回顾性分析了1986—2017年103例I期OCCC患者,其中有21例行FSS。多因素分析表明,与I A/I C1期相比,I C2/I C3期是影响无进展生存期(PFS)和总生存率(OS)的惟一独立预后因素,是否行FSS并未影响患者的PFS和OS。2017年基于美国SEER数据库的一项回顾性分析显示,741例绝经前I期OCCC患者中,I A期患者占63.2%,I C期患者占36.8%,是否行FSS不影响患者5年OS,但是该研究并未讨论I C期患者的具体分期^[33]。国际妇癌组织(GCIG)指南和NCCN指南的推荐存在差异,GCIG指南仅推荐I A期患者可行FSS^[34],2023年NCCN第1版指南推荐I A和I B期患者可选择行FSS^[16],2023年NCCN第2版指南不建议OCCC行FSS。综上,目前对OCCC的保留生育功能治疗应持谨慎态度。

OCCC对化疗敏感性较差,早期患者行FSS后是否辅助

化疗仍有争议。2023年NCCN指南推荐I A、I B和I C1期卵巢透明细胞癌患者术后可以辅助化疗或观察随访^[16]。

推荐意见: I A、I B期卵巢透明细胞癌,有强烈保留生育功能意愿者,可考虑行FSS(推荐级别:3类),I C患者不推荐FSS(推荐级别:2B类)。I A、I B期卵巢透明细胞癌患者行FSS后可选择辅助化疗或随访观察(推荐级别:3类)。

2.3 卵巢恶性生殖细胞肿瘤 卵巢恶性生殖细胞肿瘤(malignant ovarian germ cell tumors, MOGCTs)包括未成熟畸胎瘤、无性细胞瘤、卵黄囊瘤、胚胎癌等,好发于年轻女性,首诊时多数为16~20岁,I期患者占比70%^[35]。不同类型MOGCTs预后存在差异^[36],但整体预后良好,即使II~IV期5年OS也高达91%^[37],MOGCTs多为单侧,大部分对化疗高度敏感,并有敏感的肿瘤标志物作为随访监测指标,适合保留生育功能治疗。一项基于SEER数据库(Surveillance, Epidemiology, and End Results database)2238例MOGCTs的大样本回顾性研究显示,年轻患者尤其是小于21岁的青少年患者,无论疾病早期还是晚期,患者预后与是否切除子宫、大网膜及淋巴结均无显著相关性^[38]。中国人群106例MOGCTs的回顾性研究显示,MOGCTs经过手术和化疗能获得良好的预后,术后残留病灶是影响预后的独立因素,与FSS对比,未保留生育功能的卵巢癌全面分期手术并未改善患者预后^[39]。卵黄囊瘤预后最差,其预后与国际妇产科联盟(FIGO)分期、患者年龄、术中是否有残留病灶、术后是否接受辅助化疗等多种因素相关,行FSS并且达到R0的患者不影响总生存期^[40]。因此,推荐年轻有生育需求的MOGCTs患者,无论早期或晚期,均可行FSS。早期MOGCTs常只累及单侧卵巢,行FSS推荐仅切除患侧附件,不建议对外观正常的对侧卵巢进行剖探或活检术^[38],年轻女性(<25岁)、儿童及青少年行FSS无需淋巴结切除,术中仅切除可疑或肿大淋巴结,对可疑大网膜行活检或切除。晚期患者应尽量切除肉眼可见病灶,保留正常子宫及卵巢组织^[40-41]。

晚期MOGCTs无论是否行FSS,手术后均应行辅助化疗。I期MOGCTs行FSS后是否需要辅助化疗仍有争议。有研究表明,经全面分期手术确定为I期的MOGCTs患者,化疗并未改善患者预后,提出I期患者可以随访观察^[42-43]。国内一项回顾性研究分析了75例I期卵巢未成熟畸胎瘤患者,是否行全面分期手术、术后是否化疗、肿瘤分化程度不影响患者5年无病生存率^[44]。但有研究显示,卵黄囊瘤患者FSS术后接受辅助化疗,能获得较好的预后^[45]。上述研究均为回顾性分析,可能存在选择性偏倚,I期MOGCTs患者术后是否行辅助化疗的前瞻性临床研究正在进行中[NCT03067181]。综上,MOGCTs患者保留生育功能手术范围日趋保守,术后是否行辅助化疗仍有争议,多数学者认为除I期无性细胞瘤和I期G1未成熟畸胎瘤外,其他MOGCTs术后均需接受辅助化疗。

推荐意见: 卵巢恶性生殖细胞肿瘤,无论早期或晚期,

均可实施FSS(推荐级别:2A类)。年轻女性(<25岁)、儿童及青少年仅切除肿大及可疑淋巴结(推荐级别:2A类)。除I期无性细胞瘤和I期G1未成熟畸胎瘤外,其他恶性生殖细胞肿瘤FSS术后均需辅助化疗(推荐级别:2A)。

2.4 卵巢恶性性索间质肿瘤 卵巢恶性性索间质肿瘤(sex cord stromal tumor, SCST)属于低度恶性潜能的肿瘤,约占卵巢恶性肿瘤的7%^[46],单侧病变多见,初次发病时以20~30岁居多,且多为早期。卵巢恶性SCST通常累及整个卵巢皮质,FSS应行患侧附件切除术。由于部分卵巢恶性SCST分泌雌激素,可能导致子宫内膜异常增生,行FSS前应进行子宫内膜评估。一项回顾性研究分析了255例I期卵巢SCST,并进行平均达104个月的随访,其中161例接受FSS,94例接受根治性手术,FSS和根治术相比较,5年、10年的无病生存率及OS无差异^[47]。另一项回顾性研究分析了113例I期卵巢颗粒细胞瘤患者,其中61例接受FSS,52例接受根治性手术,两组的DFS无差异,不全手术分期与复发密切相关,年轻有生育需求的患者建议行FSS,但强调行全面分期手术^[48]。期别较晚的卵巢恶性SCST,需综合考虑年龄、病理类型^[49],方可实施FSS临床决策。卵巢恶性SCST预后不良的高危因素包括:肿瘤破裂、I C期、低分化等^[16]。具有高危因素的患者实施FSS时应充分知情。

推荐意见: I期卵巢恶性性索间质肿瘤患者可以行FSS(推荐级别:2A);期别较晚者,需综合考虑年龄、病理类型、是否存在高危因素等方可行FSS(推荐级别:2B)。

2.5 基因检测 基因检测的价值和意义在早期卵巢癌保留生育功能方面未见报道。首次诊断为卵巢癌,至少行BRCA1/2基因检测。林奇综合征(Lynch syndrome)相关性卵巢癌中,约40%为子宫内膜样癌^[50-51]。卵巢子宫内膜样癌如有保留生育功能需求,至少检测DNA错配修复蛋白(MMR)及微卫星不稳定(MSI),如发现dMMR或MSI-H者,应行林奇综合征相关的基因检测。P-J综合征(Peutz-Jeghers syndrome)是一种罕见的常染色体显性遗传病。有研究对22例STK11基因突变的卵巢癌进行分析,50%的患者在初诊时已出现转移,随访中的15例有12例出现复发,3例死亡,因此,对于STK11基因突变的卵巢癌应谨慎行FSS^[51]。BRCA1/2基因胚系致病性突变的患者应在生育前进行遗传学咨询,由遗传生殖医师判断是否行植入前遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT)降低后代突变基因携带率。完成生育后的胚系BRCA基因致病突变患者,推荐行降低风险的输卵管卵巢切除术^[16]。

推荐意见: 卵巢癌患者至少进行BRCA1/2基因的检测(推荐级别:2A)。BRCA基因胚系致病性突变的患者生育前进行遗传学咨询,完成生育后推荐行降低风险的输卵管卵巢切除术(推荐级别:2B)。

3 卵巢肿瘤生育力保护及保存方案

卵巢肿瘤生育力保护及保存方案:(1)术前应考虑患

者年龄、婚育情况和病理类型等因素,选择下列一种或多种方案:卵巢细胞冻存、胚胎冷冻、卵巢组织冷冻与移植。(2)术中尽量保护供应卵巢的相关血管,推荐用冷刀代替电刀、用缝合代替电凝,避免不必要的对侧卵巢剖探及活检,也不实施卵巢移位术。(3)术后需要化疗者可考虑促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a)保护卵巢功能。

3.1 化疗期间生育力保护 GnRH-a在女性恶性肿瘤生育力保护中的作用尚无定论。研究认为,GnRH-a可通过抑制促性腺激素分泌、降低颗粒细胞增殖率、阻止卵泡募集与发育、防止卵泡遭到化疗药物破坏,也可通过降低子宫、卵巢血流灌注,减少化疗药物到达卵巢组织以保护生育力^[52-54]。目前已有14个随机对照试验(RCT)研究,25个非RCT研究,20篇Meta分析研究了超过3100例患者,探讨化疗期间联合应用GnRH-a是否对患者生育力有保护作用^[55]。研究发现,化疗期间联合应用GnRH-a组,85%~90%患者恢复正常月经和卵巢功能,而单纯化疗组,仅40%~50%患者恢复正常月经和卵巢功能。化疗期间联合应用GnRH-a组的患者,自然妊娠率为23%~88%,明显高于单纯化疗组的11%~35%^[56-59]。但另一些研究显示,恶性肿瘤患者化疗期间联合使用GnRH-a,并无卵巢功能保护作用^[60-63]。卵巢恶性肿瘤方面,仅有一项III期RCT研究,纳入30例12~45岁患者,结果显示,GnRH-a在较为年轻的人群中更具有生育力保护作用。化疗结束6个月后,GnRH-a组所有患者恢复正常月经,而对照组有33%的患者出现闭经和卵巢早衰^[64]。

多项乳腺癌患者生育力保护研究结果显示,促性腺激素释放激素(GnRH)类似物在化疗期间,无促进肿瘤生长的不良影响,且对患者有潜在的生存获益^[59,65-66]。由于GnRH受体(GnRH-R)在卵巢癌、子宫内膜癌和乳腺癌等癌细胞中过表达,GnRH类似物可以在表达GnRH-R的肿瘤组织中发挥直接抗肿瘤作用。卵巢癌相关体内研究也表明,GnRH类似物和化疗在卵巢癌异种移植瘤中均能产生细胞毒性作用,使卵巢肿瘤体积显著缩小^[67]。目前,虽然大部分研究支持GnRH-a作为女性恶性肿瘤化疗期间的一种有效生育力保护措施且安全可行,但其对肿瘤患者生育力保护能力还取决于肿瘤类型、肿瘤期别、化疗时所使用药物种类、患者年龄和(或)卵巢储备功能。

3.2 卵巢细胞冻存 成熟卵巢细胞冻存是相对成熟的生育力保存方法之一,已广泛应用于辅助生殖技术的临床治疗。2013年美国生殖医学会指南推荐该技术为临床女性生育力保存方法之一。尽管该技术在临床上已广泛使用,但是由于卵巢细胞的特殊性,其对低温冻存耐受性差,成功率较胚胎冻存低^[68]。拟采用卵巢细胞冻存的女性肿瘤患者,应知情告知,其冻存成功率可能低于非肿瘤女性。肿瘤患者成熟卵巢细胞冻存的适应证:(1)青春期后未婚或已婚女性。(2)年龄<40岁。(3)卵巢储备功能正常。(4)

盆腔放疗或化疗前。肿瘤患者化疗或盆腔放疗会导致生殖细胞丢失,易影响生长中的卵泡,甚至有可能导致染色体损伤或畸变,因此,化疗或盆腔放疗后不推荐成熟卵母细胞冷冻保存^[69]。

未成熟卵母细胞体外成熟(in vitro maturation, IVM)技术在女性生育力保存中属于一种新的生育力保存方法,IVM技术无需促排卵或者仅需短暂促排卵,可以避免促排卵导致的卵巢过度刺激综合征^[70]。未成熟卵母细胞可在月经周期任何时间获取,对于单侧卵巢恶性肿瘤的患者和肿瘤治疗紧迫,无时间进行促排卵的患者,IVM技术可能是一种有效选择。一项研究报道了IVM技术用于癌症患者生育力保存的13年经验,累积妊娠率为14%,活产率为7%^[71]。但IVM技术在女性肿瘤中进行生育力保存的有效数据总体较少,仅限于卵母细胞的复苏率和成熟率,后续的临床相关指标需要更多的文献支持^[72]。

3.3 胚胎冷冻 胚胎冷冻及移植技术是一种成熟的生育力保存方法^[73]。对于成年已婚女性,胚胎冷冻是首选的生育力保存方法,也是目前妊娠率最高的方法。女性肿瘤患者胚胎冷冻适应证:(1)已婚女性。(2)年龄<40岁。(3)卵巢储备功能正常。(4)盆腔放疗或化疗前。理论上对无体外受精(in vitro fertilization, IVF)禁忌证的已婚女性、卵巢肿瘤可推迟治疗者,可考虑行胚胎冷冻。由于肿瘤患者胚胎冷冻后活产的数据资料有限,且患者可能在使用胚胎之前死亡或离异,胚胎的处理还受道德、法律及宗教的影响。因此,卵巢肿瘤患者选择胚胎冷冻需谨慎。应向患者告知胚胎冷冻保存后的妊娠成功率,可能低于非癌症女性。

3.4 卵巢组织冷冻及移植 卵巢组织冷冻及移植是一种运用低温生物学原理冷冻保存卵巢组织的生育力保存方法,是青春期前患者生育力保存的惟一选择^[74]。常用的卵巢组织冻存方法包括慢速冷冻和玻璃化冷冻。全球应用此技术活产例数已超过200例,且近几年新生儿的出生数呈指数增长^[74-75]。我国已有冻存卵巢组织自体移植成功的报道^[76],证明卵巢组织冻融移植是保存生育力与内分泌功能切实有效的方法。一项包含87项研究的荟萃分析纳入了735例女性,结果显示,冷冻卵巢组织自体移植后的总妊娠率为37%,活产率为28%,流产率为37%,卵泡刺激素(FSH)恢复到<25U/L的中位时间为19周,移植组织维持功能的中位时间为2.5年,最长为10年^[77]。但肿瘤患者的卵巢组织冷冻与自体移植的应用中,需注意肿瘤细胞卵巢转移风险,如白血病、伯基特淋巴瘤、神经母细胞瘤和恶性卵巢肿瘤的卵巢转移风险较大,保留的卵巢组织是否存有癌细胞,移植后是否会出现肿瘤复发仍有争议。因此,卵巢恶性肿瘤患者需谨慎采用卵巢组织冷冻及移植。

推荐意见:GnRH-a可作为卵巢恶性肿瘤患者化疗期间生育力保护的一种方法(推荐级别:3类);青春期后女性可以选择成熟卵母细胞冻存进行生育力保存,无法推迟肿瘤治疗的患者,可考虑IVM(推荐级别:2B);胚胎冷冻是已

婚卵巢恶性肿瘤患者首选的生育力保存方法,但应重视后续面临的伦理问题(推荐级别:2B);卵巢恶性肿瘤患者应谨慎选择卵巢组织冷冻及移植(推荐级别:2B)。

4 生育时机及随访

卵巢肿瘤患者保留生育功能后生育时机的选择非常重要,需要兼顾化疗药物毒性时期及肿瘤复发高峰期。建议无需化疗患者术后尽快妊娠,需化疗者应在停用化疗药物6~12个月后方可妊娠^[25]。目前,无证据表明卵巢肿瘤患者行FSS后行辅助生殖(ART)会增加复发风险,年龄>35岁、卵巢功能下降、双侧输卵管切除的患者可行ART,建议1年后行ART。目前,关于FSS术后和FSS术后化疗后的最佳妊娠时机尚无统一意见。

肿瘤复发风险、手术并发症及辅助治疗不良反应的评估应由妇科肿瘤专科医生进行。评估内容包括:病史询问和体格检查,卵巢肿瘤标志物、血常规和生化检测,影像学检查如胸部、盆腹腔CT、MRI、正电子发射计算机断层显像(PET-CT)或正电子发射计算机断层磁共振成像(PET-MRI)等。FSS后随访间隔为第1~2年,每2~4个月1次;第3~5年,每4~6个月1次;5年后,每6~12个月1次。生育能力的动态评估由生殖医学专科医生完成,完成生育后酌情执行卵巢恶性肿瘤规范治疗。

本共识旨在为卵巢肿瘤生育力保护及保存规范化实施提出指导性意见,并非惟一实践指南,不排除其他共识、意见与建议的合理性。具体实施需要高度个体化。

利益冲突:专家团队及成员郑重声明,本共识制订与任何商业团体无利益冲突。

主审专家:林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院);向阳(中国医学科学院北京协和医院);张师前(山东大学齐鲁医院);李蓉(北京大学第三医院)

执笔专家:蓝建发(厦门大学附属第一医院);陈小军(复旦大学附属肿瘤医院);丁景新(复旦大学附属妇产科医院);陈琼华(厦门大学附属第一医院);潘凌亚(中国医学科学院北京协和医院);王雅贤(厦门大学附属第一医院)

参与共识制定和讨论专家(按姓氏拼音排序):陈琼华(厦门大学附属第一医院);蔡丽萍(南昌大学第一附属医院);陈小军(复旦大学附属肿瘤医院);陈功立(重庆市妇幼保健院);蔡智慧(河北大学附属医院);丁景新(复旦大学附属妇产科医院);华克勤(复旦大学附属妇产科医院);何心勤(福建医科大学附属第一医院);何泓(广州医科大学附属第三医院);贺红英(广西柳州市柳铁中心医院);孔北华(山东大学齐鲁医院);康山(河北医科大学第四医院);蓝建发(厦门大学附属第一医院);林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院);李蓉(北京大学第三医院);李爱华(聊城市人民医院);林蓓(中国医科大学附属盛京医院);刘畅(兰州大学第一医院);刘军秀(中山大学附属第一

医院);潘凌亚(中国医学科学院北京协和医院);任彤(中国医学科学院北京协和医院);申震(中国科学技术大学附属第一医院);沈杨(东南大学附属中大医院);生秀杰(广州医科大学附属第三医院);孙蓬明(福建省妇幼保健院);孙赞(上海交通大学医学院附属仁济医院);谭宏伟(西北妇女儿童医院);吴小华(复旦大学附属肿瘤医院);吴荣锋(厦门大学附属第一医院);魏向群(云南大学附属医院);王刚(四川省妇幼保健院);王雅贤(厦门大学附属第一医院);向阳(中国医学科学院北京协和医院);肖硕(美国罗格斯大学);徐又先(泰康同济(武汉)医院);许天敏(吉林大学第二医院);杨隽钧(北京协和医院);杨萍(石河子大学第一附属医院);张师前(山东大学齐鲁医院);张国楠(四川省肿瘤医院);张辉(河北医科大学第四医院);张军(河北医科大学第四医院);张英丽(浙江省肿瘤医院);张宗峰(哈尔滨医科大学附属第二医院);赵小峰(浙江大学医学院附属妇产科医院);郑虹(北京大学肿瘤医院);朱滔(浙江省肿瘤医院)

参考文献

- [1] International Agency for Research on Cancer (IARC). Global cancer observatory [EB/OL]. (2020-11-17). <https://gco.iarc.fr>. [2023-07-07].
- [2] Crafton SM, Cohn DE, Llamocca EN, et al. Fertility-sparing surgery and survival among reproductive-age women with epithelial ovarian cancer in 2 cancer registries [J]. *Cancer*, 2020, 126(6): 1217-1224.
- [3] Letourneau JM, Melisko ME, Cedars MI, et al. A changing perspective: improving access to fertility preservation [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(1): 56-60.
- [4] Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, et al. Ovarian cancer [J]. *Lancet*, 2014, 384(9951): 1376-1388.
- [5] Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(11): 1994-2004.
- [6] Bercow A, Nitecki R, Brady PC, et al. Outcomes after fertility-sparing surgery for women with ovarian cancer: a systematic review of the literature [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2021, 28(3): 527-536 e1.
- [7] Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer [J]. *BMJ*, 2020, 371: m3773.
- [8] Szymanska KJ, Tan X, Oktay K. Unraveling the mechanisms of chemotherapy-induced damage to human primordial follicle reserve: road to developing therapeutics for fertility preservation and reversing ovarian aging [J]. *Mol Hum Reprod*, 2020, 26(8): 553-566.
- [9] Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, et al. Cisplatin-and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes [J]. *Mol Hum Reprod*, 2019, 25(8): 433-444.
- [10] 李星. 肿瘤患者卵巢储备功能受损机制及保护并促进生育力的研究进展 [J]. *东南国防医药*, 2020, 22(1): 60-64.
- [11] Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection [J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(6): 673-693.
- [12] Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy [J]. *Oncologist*, 2006, 11(5): 422-434.
- [13] Lawton FG, Pavlik EJ. Perspectives on Ovarian Cancer 1809 to 2022 and Beyond [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(4): 244.
- [14] Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(1): 117-121.
- [15] Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW, et al. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(7): 556-567.
- [16] National Comprehensive Cancer Network. NCCN guideline in ovarian cancer/fallopian tube cancer/ primary peritoneal cancer (Version 2.2023) [EB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
- [17] Skirnisdottir I, Garmo H, Wilander E, et al. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(8): 1897-1901.
- [18] Uzan C, Kane A, Rey A, et al. Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(1): 55-60.
- [19] Kurman RJ, Trimble CL. The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 1993, 12(2): 120-127.
- [20] Morice P, Camatte S, El Hassan J, et al. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors [J]. *Fertil Steril*, 2001, 75(1): 92-96.
- [21] 张少娣, 张平, 路锦, 等. 7例交界性卵巢肿瘤术后患者体外受精-胚胎移植治疗及结局 [J]. *生殖医学杂志*, 2014, 23(4): 323-325.
- [22] Du Bois A, Trillsch F, Mahner S, et al. Management of borderline ovarian tumors [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl 1): i20-i22.
- [23] Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(4): 284-296.
- [24] Gadducci A, Cosio S. Therapeutic approach to low-grade serous ovarian carcinoma: state of art and perspectives of clinical research [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): 789.
- [25] Matsuo K, Machida H, Grubbs BH, et al. Trends of low-grade serous ovarian carcinoma in the United States [J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29(1): e15.
- [26] Sieh W, Kobel M, Longacre TA, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(9): 853-862.

- [27] Gershenson DM, Bodurka DC, Lu KH, et al. Impact of age and primary disease site on outcome in women with low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum; results of a large single-institution registry of a rare tumor [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(24):2675-2682.
- [28] 郭丽 王忱, 张萍, 等. 高级别浆液性卵巢癌的分子遗传学研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(9):982-984.
- [29] De Nonneville A, Zemmour C, Frank S, et al. Clinicopathological characterization of a real-world multicenter cohort of endometrioid ovarian carcinoma; analysis of the French national ESME-Unicancer database [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 163(1):64-71.
- [30] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6):490-500.
- [31] Bentivegna E, Fruscio R, Roussin S, et al. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer; review of the results of an international multicenter study comprising 545 patients [J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(5):1319-1324.
- [32] Yoshihara M, Kajiyama H, Tamauchi S, et al. Prognostic factors and effects of fertility-sparing surgery in women of reproductive age with ovarian clear-cell carcinoma: a propensity score analysis [J]. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30(6):e102.
- [33] Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey MK, et al. Could fertility-sparing surgery be considered for women with early stage ovarian clear cell carcinoma? [J]. *J Gynecol Oncol*, 2017, 28(6):e71.
- [34] Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(Suppl 3):S20-S25.
- [35] 韩丽萍, 刘丽雅. 卵巢非上皮性恶性肿瘤生育力保护[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(6):626-631.
- [36] Chan JK, Tewari KS, Waller S, et al. The influence of conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors [J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(2):111-116.
- [37] Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Analysis of outcomes and prognostic factors after fertility-sparing surgery in malignant ovarian germ cell tumors [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(3):513-518.
- [38] Nasioudis D, Mastroyannis SA, Latif NA, et al. Trends in the surgical management of malignant ovarian germ cell tumors [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(1):89-93.
- [39] Yang ZJ, Liu ZC, Wei RJ, et al. An analysis of prognostic factors in patients with ovarian malignant germ cell tumors who are treated with fertility-preserving surgery [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2016, 81(1):1-9.
- [40] Boyraz G, Durmus Y, Cicin I, et al. Prognostic factors and oncological outcomes of ovarian yolk sac tumors: a retrospective multicentric analysis of 99 cases [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300(1):175-182.
- [41] Turkmen O, Karalok A, Basaran D, et al. Fertility-sparing surgery should be the standard treatment in patients with malignant ovarian germ cell tumors [J]. *J Adolesc Young Adult Oncol*, 2017, 6(2):270-276.
- [42] Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Significance of the complete surgical staging of stage I malignant ovarian germ cell tumors [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(9):2982-2987.
- [43] Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, et al. The role of staging and adjuvant chemotherapy in stage I malignant ovarian germ cell tumors (MOGTs): the MITO-9 study [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2):333-338.
- [44] Wang D, Zhu S, Jia C, et al. Role of staging surgery and adjuvant chemotherapy in adult patients with apparent stage I pure immature ovarian teratoma after fertility-sparing surgery [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(5):664-669.
- [45] Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey MK, et al. Management and prognosis of ovarian yolk sac tumors; an analysis of the National Cancer Data Base [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(2):296-301.
- [46] Thrall MM, Paley P, Pizer E, et al. Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(2):242-245.
- [47] Nasioudis D, Frey MK, Chapman-Davis E, et al. Safety of fertility-sparing surgery for premenopausal women with sex cord-stromal tumors confined to the ovary [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(9):1826-1832.
- [48] Wang D, Cao D, Jia C, et al. Analysis of oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing surgery in apparent stage I adult ovarian granulosa cell tumors [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(2):275-281.
- [49] Al Harbi R, McNeish IA, El-Bahrawy M. Ovarian sex cord-stromal tumors: an update on clinical features, molecular changes, and management [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(2):161-168.
- [50] Ran X, Jing H, Li Z. The clinical features and management of Lynch syndrome-associated ovarian cancer [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2022, 48(7):1538-1545.
- [51] Bennett JA, Young RH, Howitt BE, et al. A distinctive adnexal (usually paratubal) neoplasm often associated with Peutz-Jeghers syndrome and characterized by STK11 alterations (STK11 Adnexal Tumor): a report of 22 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2021, 45(8):1061-1074.
- [52] Meirou D, Dor J, Kaufman B, et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(6):1626-1633.
- [53] Blumenfeld Z. Fertility preservation using GnRH agonists: rationale, possible mechanisms, and explanation of

- controversy [J]. *Clin Med Insights Reprod Health*, 2019, 13: 1179558119870163.
- [54] Desaulniers AT, Cederberg RA, Lents CA, et al. Expression and role of gonadotropin-releasing hormone 2 and its receptor in mammals [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 269.
- [55] 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]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 2287.
- [56] Chen H, Xiao L, Li J, et al. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3(3): CD008018.
- [57] Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, et al. Final analysis of the prevention of early menopause study (POEMS)/SWOG Intergroup S0230 [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(2): 210–213.
- [58] Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in patients with lymphoma: 1-year follow-up of a prospective randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): 903–909.
- [59] Behringer K, Thielen I, Mueller H, et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(7): 1818–1825.
- [60] Phelan R, Mann E, Napurski C, et al. Ovarian function after hematopoietic cell transplantation: a descriptive study following the use of GnRH agonists for myeloablative conditioning and observation only for reduced-intensity conditioning [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(10): 1369–1375.
- [61] Waxman JH, Ahmed R, Smith D, et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1987, 19(2): 159–162.
- [62] Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, 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.
- [63] Behringer K, Wildt L, Mueller H, et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(10): 2052–2060.
- [64] Gilani MM, Hasanazadeh M, Ghaemmaghami F, et al. Ovarian preservation with gonadotropin-releasing hormone analog during chemotherapy [J]. *Asia-Pac J Clin Oncol*, 2007, 3: 79–83.
- [65] Huerta-Reyes M, Maya-Nunez G, Perez-Solis MA, et al. Treatment of breast cancer with gonadotropin-releasing hormone analogs [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 943.
- [66] Ataya K, Rao LV, Lawrence E, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys [J]. *Biol Reprod*, 1995, 52(2): 365–372.
- [67] Garrido MP, Hernandez A, Vega M, et al. Conventional and new proposals of GnRH therapy for ovarian, breast, and prostatic cancers [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1143261.
- [68] Walker Z, Lanes A, Ginsburg E. Oocyte cryopreservation review: outcomes of medical oocyte cryopreservation and planned oocyte cryopreservation [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20(1): 10.
- [69] Asadi AB, Sheikhi M, Oskam IC, et al. Effect of previous chemotherapy on the quality of cryopreserved human ovarian tissue in vitro [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133985.
- [70] Gong X, Li H, Zhao Y. The Improvement and clinical application of human oocyte in vitro maturation (IVM) [J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(8): 2127–2135.
- [71] Creux H, Monnier P, Son WY, et al. Thirteen years' experience in fertility preservation for cancer patients after in vitro fertilization and in vitro maturation treatments [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(4): 583–592.
- [72] Preservation EG, Anderson RA, Amant F, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation [J]. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020(4): hoaa052.
- [73] Fraison E, Huberlant S, Labrune E, et al. Live birth rate after female fertility preservation for cancer or haematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of the three main techniques; embryo, oocyte and ovarian tissue cryopreservation [J]. *Hum Reprod*, 2023, 38(3): 489–502.
- [74] Dolmans MM, Donnez J, Cacciottola L. Fertility preservation: the challenge of freezing and transplanting ovarian tissue [J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(8): 777–791.
- [75] Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers [J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(5): 1102–1115.
- [76] 阮祥燕, 杜娟, 卢丹, 等. 中国首例冻存卵巢组织移植报告 [J]. *首都医科大学学报*, 2016, 37(6): 1–3.
- [77] Khatkhat H, Malhas R, Craciunas L, et al. Fresh and cryopreserved ovarian tissue transplantation for preserving reproductive and endocrine function: a systematic review and individual patient data meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2022, 28(3): 400–416.

(2023-06-05 收稿)