

卵巢组织冻存移植防治医源性早发性卵巢功能不全临床应用指南

(中国人体健康科技促进会生育力保护与保存专业委员会;国际妇科内分泌学会中国妇科内分泌学会分会;北京妇产学会内分泌分会;中华预防医学会生育力保护分会;中国妇幼保健研究会生殖内分泌专业委员会;通信作者:阮祥燕,首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院,北京 100026, E-mail: ruanxiangyan@ccmu.edu.cn)

早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)是指女性在 40 岁前出现卵巢功能衰退,POI 可引起女性生育力降低或丧失,同时伴随不同程度的围绝经期及绝经症状提早出现,早绝经相关慢性病风险增加,严重影响患者生活质量和生命健康。保守估计中国每年至少有 100 万女童与育龄女性因放射治疗(以下简称放疗)、化学药物治疗(以下简称化疗)导致 POI 风险,这种 POI 称之为医源性 POI。随着医学技术的发展,科技难关的突破,医源性 POI 防治问题由不可能变成了可能。卵巢组织冻存移植技术是应用低温生物学原理,原则上,在患者放化疗前将部分卵巢组织取出一部分冷冻保存,待放化疗结束,原发病缓解或临床痊愈,再将冷冻保存的卵巢组织移植回患者自体,这样既可恢复患者的卵巢功能,也同时恢复了患者的生育能力。目前,卵巢组织冻存移植被国际指南一致认为是一项最有前景的需接受放化疗女童与放化疗无法推迟的育龄女性卵巢功能与生育力的保护方法。因此项技术在我国起步较晚,虽众多专家认为此项技术有重要意义,很多医疗单位也在做相关研究,但文献报道有卵巢组织冻存移植成功 10 例以上、且有孩子诞生的中心只有 1 个。为指导卵巢组织冻存移植技术在我国临床规范应用,指南工作组通过对医生、患者的问卷调查、现场调查及大量中英文文献库的检索,讨论和归纳,最终纳入 14 个科学问题、18 个推荐,以期为中国同道在临床实践中提供参考。

【关键词】 卵巢组织冻存移植;医源性早发性卵巢功能不全;防治;卵巢功能与生育力保护

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)是指女性在 40 岁以前出现卵巢功能衰退,传统认为 POI 患病率约 1%^[1],最近有报道^[2]显示 POI 的患病率显著升高,可高达 3.7%~10%。POI 可引起女性生育力的降低或丧失,同时伴随不同程度的围绝经期症状提早出现。此外,雌激素浓度的波动性下降可导致患心血管疾病、骨质疏松、老年性痴呆等疾病风险增加,明显缩短预期寿命,严重影响患者生活质量和生命健康^[3]。医源性 POI 是指与医疗保健行为相关的卵巢功能减退,常见原因为手术、放射治疗(以下简称放疗)、化学药物治疗(以下简称化疗),以及其他卵巢毒性物质的摄入等,约占 POI 的 50%^[4-5]。

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)数据^[6]显示中国每年新发癌症超过 450 万例,保守估计中国每年至少有 100 万名女童与育龄女性因放化疗而存在医源性 POI 风险,应接受卵巢功能与生育力的评估

和保护,因此,有效预防医源性 POI 的发生至关重要。国际上一致认为,卵巢组织冻存移植(ovarian tissue cryopreservation and transplantation, OTCT)是需接受放化疗女童与放化疗无法推迟的育龄女性唯一的卵巢功能与生育力保护方法,也是目前最有效、最有前景的卵巢功能与生育力保护方法^[7-8]。为了更好地指导临床应用 OTCT 防治医源性 POI,特组织多学科专家制定此指南。

本指南工作组通过问卷调查形式,收集临床医生及患者关注的临床问题,调查收集了来自 34 个省、自治区、直辖市的 500 份医生问卷、300 份患者问卷,对其进行合并去重,并根据其重要性排名及文献检索的可行性,指南工作组经过进一步讨论后最终决定纳入 14 个临床问题。本指南采取问题和推荐的形式,提出 14 个临床问题、18 个推荐。证据级别(表 1)与推荐等级(表 2)参照英国牛津循证医学中心 2009 的标准^[9],并在每项推荐后的括号内标注。

基金项目:高端外国专家引进计划项目(G2022001018),北京市自然科学基金项目(7202047),首都卫生发展科研专项资助项目(首发 2020-2-2112),北京市卫生健康委员会北京市研究型病房示范建设项目(BCRW202109),北京市医院管理中心“登峰”计划项目(DFL20181401),中国人体健康科技促进会临床医学科研专项(JKHY2020003)。

表 1 本指南采用的证据级别及含义

证据级别	含义
1a	同质性的随机对照试验、初始队列、前瞻性队列、1 级诊断研究的系统综述、基于多人群的研究、多中心研究
1b	可信区间窄的随机对照试验、随访>80%、单一族群、单中心研究
1c	观察结果为“全或无”的证据
2a	同质性的队列研究、随机对照研究的回顾性队列、2 级以上诊断研究的系统综述
2b	1 项队列(包括低质量的随机对照研究)、回顾性队列、随访欠佳
2c	结局性研究
3a	同质性病例对照研究的系统综述
3b	1 项病例对照研究、非连续性研究
4	病例系列研究、低质量队列研究或病例对照研究
5	专家意见、没有明确的严格评估、基于实验室的基础研究

表 2 本指南采用的推荐等级及含义

推荐等级	含义
A	一致的 1 级证据
B	一致的 2 级或 3 级证据,或者 1 级证据的推论
C	4 级证据,或者 2 级或 3 级证据的推论
D	5 级证据,或者结论不一致或不确定

1 卵巢组织冻存

1.1 卵巢组织冻存适用人群?

卵巢组织冻存(ovarian tissue cryopreservation, OTC)是指取出部分卵巢组织并利用低温生物学原理进行冷冻保存,是需接受放化疗女童与放化疗无法推迟的育龄女性唯一的卵巢功能与生育力保护选择,无需卵巢刺激,不延误后续治疗,一次性保存成千上万个卵泡,不仅保护生育力,还可一定程度恢复卵巢内分泌功能^[10-12]。OTCT 已被正式应用于临床,不再是试验性技术,是防治医源性 POI 的主要方法^[7]。若患者已接受低毒性、低剂量化疗,应评估患者卵巢功能,判断是否可以进行 OTC,不应将 OTC 前有过化疗视为禁忌^[7, 13-14]。

推荐 1-1:卵巢组织冻存适用于肿瘤、非肿瘤性疾病患者的卵巢功能与生育力的保护,是需接受放化疗女童及卵巢毒性治疗无法推迟的育龄女性唯一的卵巢功能及生育力保护方法(2b,B)。

推荐 1-2:不应将 OTC 前有过化疗视为卵巢组织冻存的禁忌(2b,B)。

1.2 卵巢组织取材手术有那些注意事项?

原则上在放化疗前或盆腔手术同时进行卵巢组织取材。根据患者发生医源性 POI 的风险及卵巢储备功能等个体化制定取材方案,一般至少取一侧卵巢的 1/2 或 2/3 或双侧卵巢各 1/2。儿童患者由于卵

巢体积较小,建议取单侧整个卵巢。

建议有条件的单位采用腹腔镜进行卵巢组织取材或于开腹手术同时取材,应尽量避免黄体,采用冷刀,不应采用任何能量器械接触卵巢,避免热损伤,应尽量保证所取卵巢组织的完整,儿童取单侧整个卵巢时可以合理应用能量设备,但必须杜绝热损伤,同时也要避免较长时间缺血性损伤与钳夹、挤压等机械性损伤。

卵巢组织离体后需尽快放入低温转移液中,避免热缺血损伤。腹腔镜卵巢组织取材手术住院时间 1~3 d 不等,目前未见卵巢组织取材手术术中、术后并发症的报道,可按普通腹腔镜检查管理^[10, 15-18]。

推荐 1-3:卵巢组织取材必须避免缺血、机械性损伤和热损伤(1c,A)。

1.3 卵巢组织冻存应采用哪种冷冻方法?

OTC 的方法包括慢速冷冻与玻璃化冷冻。目前国际上 OTC 的标准方法是慢速冷冻^[7, 10, 13],全球 200 多例通过 OTCT 后诞生的婴儿中,只有 2 例活产是通过玻璃化冷冻卵巢组织实现的^[19]。

推荐 1-4:慢速冷冻是卵巢组织冻存的标准方法,卵巢组织玻璃化冻存目前仍为临床研究(1a,A)。

2 卵巢组织移植

2.1 恶性肿瘤患者行卵巢组织移植是否存在原发病复发风险?

Gellert 等^[20]报告了来自 21 个国家卵巢组织移植后的监测情况,未见由卵巢组织移植引起的疾病复发。根据 2021 年欧洲五大中心的数据^[13],冻存卵巢组织移植术后,原发病的复发风险与 OTCT 没有相关性。对于白血病等卵巢组织携癌风险高的患者,在化疗至完全缓解后行 OTC,可显著降低卵巢组织携癌风险^[21-24]。

恶性肿瘤患者在卵巢组织移植前进行安全性评估非常重要。组织学镜检、免疫组织化学染色、荧光原位杂交、实时荧光定量反转录聚合酶链反应等方法可在细胞或分子水平筛查原发肿瘤的特异性标志物。对于缺乏特异性肿瘤标志物的患者,还可以选择多色流式细胞术对卵巢组织进行检测。免疫缺陷小鼠的异种移植实验是评估肿瘤患者的卵巢组织植入后复发风险的重要方法,可评估肿瘤复发的潜在风险。以上评估方法为卵巢组织携癌高风险的肿瘤患者提供了风险评估的手段^[25-27]。卵巢组织移植后除了对卵巢功能恢复的随访外,要常规进行原发病的随访。

卵巢组织处理过程中,将卵巢组织中的未成熟卵母细胞进行体外培养成熟后冻存,可提高患者生育力保护效率,对于卵巢携癌风险高的患者也是一个安全的选择^[28-31]。

推荐 2-1:冻存卵巢组织移植术后原发病复发风险非常低(3b,B)。

推荐 2-2:冻存卵巢组织移植前需进行肿瘤复发的安全性评估(3b,B)。

推荐 2-3:对于白血病等冻存卵巢组织移植存在高风险患者,化疗至完全缓解后行卵巢组织冻存可降低冻存卵巢组织移植的风险(4,C)。

2.2 如何确定卵巢组织移植时机与指征?

移植时间宜根据患者的原发疾病治愈与否及临床康复情况,与患者充分沟通并经多学科会诊后根据个体情况确定。一般为原发病缓解,患者出现潮热、出汗等卵巢功能衰退相关的围绝经症状;两次间隔4周检测血清卵泡刺激素 ≥ 25 IU/L,或血清抗苗勒管激素 < 1.1 ng/mL;距卵巢毒性治疗结束至少3~6个月^[10-12]。

推荐 2-4:肿瘤患者放化疗结束后需至少3~6个月再考虑卵巢组织移植(2b,B)。

推荐 2-5:卵巢组织移植的时机需经多学科会诊后决定(4,C)。

2.3 冻存卵巢组织的移植能否恢复卵巢功能?

Gellert 等^[20]报告的全球318名OTCT女性中95%恢复了卵巢功能。欧洲五大中心对285名女性OTCT后的随访显示,卵巢内分泌功能恢复率最高的中心恢复率可达97%^[13]。我国首个卵巢组织冻存库目前已进行了19例患者的OTCT,术后卵巢功能恢复

率高达100%^[32]。

Meta 分析^[19]显示卵巢功能恢复至正常水平所需的中位时间为19周。在我国首个卵巢组织冻存库,行OTCT的患者均在3~4个月恢复卵巢功能^[32]。

对于冻存卵巢组织移植前后,因卵巢功能衰退或卵巢功能尚未恢复正常,有围绝经及绝经相关症状的患者,如果没有激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT)的禁忌证,可以考虑HRT治疗,中医药作为治疗卵巢功能衰退的药物疗法之一在临床广泛应用,有HRT禁忌证或恐惧激素治疗者,可根据临床证候,辨证与辨病相结合,合理选用中药,如坤泰胶囊等,以改善卵巢功能衰退的相关症状^[11]。根据患者个体情况,也可以选择植物药等其他替代性疗法。

推荐 2-6:冻存卵巢组织移植可恢复患者卵巢功能(2b,B)。

2.4 卵巢组织冻存移植是否可以用于诱导青春期发育?

卵巢功能受损和生育力降低是青春期前癌症治疗最重要的远期并发症之一^[33]。据统计,目前儿童癌症的5年生存率可达85%以上,OTCT是儿童患者唯一的生育力保护方法^[6]。Poirot 等^[34]报道了全球首例冻存卵巢组织重新移植回体内诱导青春期的案例,患者在造血干细胞移植后27个月进行了冻存卵巢组织移植,移植后2个月开始出现第二性征,移植后8个月出现月经初潮,此后又有众多不同疾病的相关报道^[35-37]。目前的数据^[38]显示,18岁之前冻存的卵巢组织在成年后移植,其卵巢功能的恢复率、妊娠率与活产率,均不低于18岁以后冻存的卵巢组织。青春期前女童患者通过OTCT诱导青春期并获得生育能力是可行的,已有儿童时期冻存卵巢组织成年后移植并妊娠活产的报道^[36, 39-40]。

推荐 2-7:卵巢组织冻存移植可用于诱导青春期发育(4,C)。

2.5 卵巢组织冻存移植后是否能够获得妊娠?

在不同的卵巢组织冻存中心,OTCT妊娠率存在一定差异。一项纳入568例OTCT后生育力评估的Meta 分析^[19]显示,冻存卵巢组织移植后的妊娠率为37%。而丹麦一项53例队列研究的随访显示OTCT后妊娠率达56%^[41]。2021年,我国报道了首例OTCT患者成功自然妊娠与活产的案例^[42-43]。欧洲FertiPRO-

TEKT生育力保护网^[44]在196例患者的244次移植中,妊娠病例中61.7%为自然妊娠,且移植后妊娠率随卵巢组织冻存时患者年龄增长而下降。

推荐 2-8:年龄<35岁且卵巢储备较好的患者OTCT后获得妊娠率高(2b,B)。

3 卵巢组织冻存移植在原发疾病中的应用

3.1 某些盆腔恶性肿瘤患者能否通过卵巢组织冻存移植保护卵巢功能与生育力?

早期宫颈鳞癌的患者发生肿瘤卵巢转移的风险很低,因此宫颈癌患者在OTCT后复发的可能性很小。我国首个卵巢组织冻存库的数据^[45]显示,已进行OTC的病例中,宫颈癌占49.31%;已进行OTCT的病例中,半数宫颈癌患者^[32]。在全球接受OTC的妇科肿瘤患者中,宫颈癌约占61%^[20]。OTCT可以帮助宫颈癌患者恢复卵巢的内分泌功能,然而能否成功妊娠,还取决于子宫是否保留、放化疗对子宫的损伤程度等^[32]。

早期低风险的子宫内膜癌患者也可考虑进行OTCT,目前已有子宫内膜癌患者行OTCT的案例报道^[46],成功恢复卵巢内分泌功能,且目前尚无肿瘤复发报道^[32]。

卵巢肿瘤患者选择OTCT时,需要评估肿瘤的类型、分级与分期,并排除卵巢组织携癌的可能性。一般认为卵巢癌是OTCT的禁忌证,但2015年Dittrich等^[47]报道了1例卵巢浆液性腺癌Ⅲc期G1的患者在OTCT后妊娠并活产的病例,并在分娩后6周取出了移植的卵巢组织。

对于其他盆腔恶性肿瘤,如直肠癌、膀胱癌患者,通常对于直肠癌患者盆腔放疗剂量至少为45 Gy,而盆腔2 Gy放疗剂量可导致50%的卵泡死亡,因此,需在放疗前进行卵巢组织取材、冻存以保护其卵巢功能及生育力^[48]。我国首个卵巢组织冻存库为1例直肠癌患者冻存卵巢组织,移植4年后卵巢内分泌功能仍良好^[32]。

推荐 3-1:OTCT可用于恢复盆腔恶性肿瘤患者的卵巢功能及生育力(4,C)。

3.2 子宫内膜异位症的患者能否通过卵巢组织冻存移植保护卵巢功能与生育力?

重度与复发性卵巢子宫内膜异位症患者手术后已被证明其卵巢储备受损^[49]。在子宫内膜异位症手术的同时,冻存尚未受累的正常卵巢组织皮质,在患

者疾病缓解后并出现卵巢功能受损时,可重新移植回体内。这为子宫内膜异位症患者的生育力与卵巢功能保护提供了更有前景的选择,已有采用此技术恢复卵巢内分泌功能及妊娠的报道^[50-53]。

推荐 3-2:卵巢子宫内膜异位症及其手术治疗会严重影响卵巢功能,可在手术同时冻存未受累的正常卵巢组织,卵巢组织冻存可为其保护卵巢功能与生育力(3c,B)。

3.3 乳腺癌患者能否通过卵巢组织冻存移植保护卵巢功能与生育力?

乳腺癌是OTCT的最佳适应证之一,2023年报道的2475例OTC患者中,乳腺癌占53%^[54]。研究者^[55]对进行OTC的94例腺癌患者的组织学评估显示,新鲜和冻融卵巢组织卵泡活性与密度相似,且卵巢组织内未发现微转移病灶。冻存卵巢组织经复苏、移植,卵巢功能恢复率超过95%^[56],累计活产率约40%^[57]。

乳腺癌患者选择OTCT的时机,需确定疾病处于较低的复发风险,并已完成抗肿瘤治疗至少3~6个月。对于需辅助内分泌治疗的低复发风险乳腺癌患者,经多学科评估,在与患者充分沟通肿瘤风险与生育需求的基础上,至少接受2~3年内分泌治疗后,可以慎重选择卵巢组织移植后妊娠,但强烈建议其在分娩后继续完成内分泌治疗^[58-59]。

推荐 3-3:年轻乳腺癌患者可通过卵巢组织冻存移植保护卵巢功能与生育力(4,C)。

3.4 如何保护造血干细胞移植患者生育力?

造血干细胞移植广泛用于治疗白血病、淋巴瘤以及有造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)指征的免疫性疾病(色素沉着绒毛结节性滑膜炎、皮炎、高免疫球蛋白E综合征、慢性活动性EB病毒感染等)、代谢性疾病(黏多糖贮积症、半乳糖唾液酸贮积症、丙酮酸激酶缺乏性贫血、黏脂质贮积症、异染性脑白质营养不良、尼曼-匹克病等)、血液系统良性疾病(再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、地中海贫血、范科尼贫血、先天性红细胞生成不良性贫血、先天性中性粒细胞减少、血小板功能异常、全血细胞减少等)^[60]。除了非实体瘤外,HSCT还应用于肾母细胞瘤、神经母细胞瘤等恶性实体瘤^[61]。然而,HSCT会导致严重的医源性POI,发生率可高达93%^[62-63]。因此,应向所有HSCT儿童

及育龄期女性患者提供及时的生育力保护咨询,即使儿童期接受 HSCT 后,也应该进行卵巢功能与生育力的评估,给予适当的干预,增加未来生育的机会,降低早绝经相关各种慢性病早期发生的危害^[61, 64]。

推荐 3-4: HSCT 可导致医源性 POI, 卵巢组织冻存移植是保护此类患者卵巢功能与生育力的首选方法(3c, B)。

4 生育力保护网的建设

4.1 为什么卵巢组织冻存建议中心化?

OTCT 技术难度大、先进性强、创新性高,移植 10 例以上被认为是大型中心,而目前全球的大型卵巢组织冻存中心仅有 20 余家^[19]。根据国际建议^[12, 65],为确保高标准的质量保证与管理及安全性与有效性,卵巢组织冻存应当中心化,即卵巢组织的取材手术可在各地开展,然后将取得的卵巢组织转运至冻存中心进行冷冻与保存。例如,欧洲 FertiPROTEKT 生育力保护网^[44, 66-67],美国肿瘤生育联

盟^[68-69]。2012 年首都医科大学附属北京妇产医院在中国创建首个卵巢组织冻存库,目前已有 52 家医疗单位参与中国首个临床卵巢组织冻存库的生育力保护工作。

推荐 4-1: 卵巢组织冻存应中心化(2b, B)。

4.2 生育力保护网的广域性建设是否可行?

应用高科技设备和规范化流程,为全国患者提供高质量、高标准的卵巢组织冷冻保存、质量检测和长期储存,保证复苏移植后的高成功率,实现卵巢内分泌功能的恢复,已被证实有效、可行^[70]。零度上低温转运是一种广泛应用于器官保存转运的方法,低温延缓细胞新陈代谢,减少细胞需氧量和消耗^[71],2018 年欧洲 FertiPROTEKT 生育力保护网^[72]显示,卵巢组织应采用 4~8 ℃ 转运箱 24 h 内远程转运至卵巢组织冻存中心。

推荐 4-2: 新鲜卵巢组织在 4~8 ℃ 转运 24 h, 对卵泡活性没有影响, 远程转运可行(4, C)。

本指南全部推荐项目详见表 3。

表 3 指南全部推荐项目		
推荐内容	证据质量	推荐强度
1 卵巢组织冻存		
推荐 1-1: 卵巢组织冻存适用于肿瘤、非肿瘤性疾病患者的卵巢功能与生育力的保护,是需接受放化疗女童及卵巢毒性治疗无法推迟的育龄女性唯一的卵巢功能及生育力保护方法。	2b	B
推荐 1-2: 不应将 OTC 前有过化疗视为卵巢组织冻存的禁忌。	2b	B
推荐 1-3: 卵巢组织取材必须避免缺血、机械性损伤和热损伤。	1c	A
推荐 1-4: 慢速冷冻是卵巢组织冻存的标准方法,卵巢组织玻璃化冻存目前仍为临床研究。	1a	A
2 卵巢组织移植		
推荐 2-1: 冻存卵巢组织移植术后原发病复发风险非常低。	3b	B
推荐 2-2: 冻存卵巢组织移植前需进行肿瘤复发的安全性评估。	3b	B
推荐 2-3: 对于白血病等冻存卵巢组织移植存在高风险患者,化疗至完全缓解后行卵巢组织冻存可降低冻存卵巢组织移植的风险。	4	C
推荐 2-4: 肿瘤患者放化疗治疗结束后需至少 3~6 个月再考虑卵巢组织移植。	2b	B
推荐 2-5: 卵巢组织移植的时机需经多学科会诊后决定。	4	C
推荐 2-6: 冻存卵巢组织移植可恢复患者卵巢功能。	2b	B
推荐 2-7: 卵巢组织冻存移植可用于诱导青春期发育。	4	C
推荐 2-8: 年龄<35 岁且卵巢储备较好的患者 OTCT 后获得妊娠率高。	2b	B
3 卵巢组织冻存移植在疾病中的应用		
推荐 3-1: OTCT 可用于恢复盆腔恶性肿瘤患者的卵巢功能及生育力。	4	C
推荐 3-2: 卵巢子宫内异症及其手术治疗会严重影响卵巢功能,可在手术同时冻存未受累的正常卵巢组织,卵巢组织冻存可为其保护卵巢功能与生育力。	3c	B
推荐 3-3: 年轻乳腺癌患者可通过卵巢组织冻存移植保护卵巢功能与生育力。	4	C
推荐 3-4: HSCT 可导致医源性 POI, 卵巢组织冻存移植是保护此类患者卵巢功能与生育力的首选方法。	3c	B
4 生育力保护网的建设		
推荐 4-1: 卵巢组织冻存应中心化。	2b	B
推荐 4-2: 新鲜卵巢组织在 4~8 ℃ 转运 24 h, 对卵泡活性没有影响, 远程转运可行。	4	C

OTC: 卵巢组织冻存; OTCT: 卵巢组织冻存移植; HSCT: 造血干细胞移植; POI: 早发性卵巢功能不全; 化疗: 化学药物治疗; 放疗: 放射治疗。

指南编写专家组组长:阮祥燕(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院)

共同参与编写专家(排名不分先后):

徐澈(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院, 现工作在首都医科大学附属复兴医院)、黄荷凤(中国科学院院士, 复旦大学附属妇产科医院)、徐兵河(中国工程院院士, 国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院)、杜娟(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院)、程姣姣(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院)、金凤羽(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院)、谷牧青(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院)、孔为民(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院)、阴赓宏(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院)、武玉睿(首都儿科研究所附属儿童医院)、田秦杰(中国医学科学院北京协和医院)、曹云霞(安徽医科大学第一附属医院)、吴瑞芳(北京大学深圳医院)、许良智(四川大学华西第二医院)、金婧(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院)、李扬璐(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院)、代荫梅(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院)、鞠蕊(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院)、马飞(国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院)、王刚(四川省妇幼保健院 四川省妇女儿童医院)、魏薇(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院)、黄晓军(北京大学人民医院)、秦茂权(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心)、林元(福建省妇幼保健院, 福建医科大学妇儿临床医学院)、孙媛(北京京都儿童医院)、刘嵘(首都儿科研究所附属儿童医院)、张炜(复旦大学附属妇产科医院)、李晓冬(河北医科大学第一医院)、邹琳(广东医科大学附属第一医院)、郝敏(山西医科大学第二医院)、叶喜阳[深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院, 南方科技大学第一附属医院)]、王福玲(青岛大学附属医院)、王悦(河南省人民医院)、胡琢瑛(重庆医科大学附属第一医院)、黄艳红(西安国际医学中心医院)、朱天垣(甘肃省妇幼保健院/甘肃省中心医院)、杨彩虹(宁夏医科大学总医院)、王金平(淄博市妇幼保健院)、阳晓敏(柳州市妇幼保健院)、倪荣(恩施土家族苗族自治州中心医院)、汪利群(江西省妇幼保健院)、罗光霞[怀化市第一人民医院(现湖南医药学院总医院)]、闵爱萍(乐山市人民医院)、张四友(佛山市第一人民医院)、李佩玲(哈尔滨医科大学第二附属医院)、程玲慧(安徽医科大学第一附属医院)、李连芳(首都医科大学附属北京妇产医院怀柔妇幼保健院)、金全芳(上海市宝山区中西医结合医院)、石冬梅(银川市妇幼保健院)、李燕(洛阳安和医院)、任芳颖(临西县人民医院)、程艳香(武汉大学人民医院)、牛菊敏(沈阳市妇婴医院)、田瑛(湘西宁儿妇产医院)、Alfred O. Mueck(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Hum Reprod, 2016, 31(5): 926-937.
- [2] Giri R, Vincent A J. Prevalence and risk factors of premature ovarian insufficiency/early menopause[J]. Semin Reprod Med, 2020, 38(4/5): 237-246.
- [3] Rebar R W, Keator C S. Expanding our knowledge of premature ovarian insufficiency[J]. Fertil Steril, 2021, 115(2): 328-329.
- [4] De Vos M, Devroey P, Fauser B C. Primary ovarian insufficiency[J]. Lancet, 2010, 376(9744): 911-921.
- [5] Vogt E C, Real F G, Husebye E S, et al. Premature menopause and autoimmune primary ovarian insufficiency in two international multi-center cohorts[J]. Endocr Connect, 2022, 11(5): e220024.
- [6] WHO. China Source: Globocan 2020 [EB/OL]. (2021-03)[2023-06-06]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/160-china-fact-sheets.pdf>.
- [7] Anderson R A, Amant F, Braat D, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation[J]. Hum Reprod Open, 2020, 2020(4): hoaa052.
- [8] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2019, 112(6): 1022-1033.
- [9] University of Oxford. Oxford centre for evidence-based medicine: levels of evidence (March 2009) [EB/OL]. (2009-03)[2023-06-06]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- [10] 首都医科大学附属北京妇产医院. 中国人体健康科技促进会生育力保护与保存专业委员会. 卵巢组织冻存移植技术规范团体标准[J]. 中国全科医学, 2023, 26(23): 2836-2841.
- [11] 国际妇科内分泌学会中国妇科内分泌学分会及共识专家. 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.
- [12] Ruan X Y. Chinese Society of Gynecological Endocrinology affiliated to the International Society of Gynecological Endocrinology guideline for ovarian tissue cryopreservation and transplantation[J]. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(12): 1005-1010.

- [13] Dolmans M M, 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.
- [14] Karavani G, Vedder K, Gutman-Ido E, et al. Prior exposure to chemotherapy does not reduce the *in vitro* maturation potential of oocytes obtained from ovarian cortex in cancer patients[J/OL]. *Hum Reprod.* (2023–07–06) [2023–06–06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37414543/>.
- [15] Corkum K S, Laronda M M, Rowell E E. A review of reported surgical techniques in fertility preservation for prepubertal and adolescent females facing a fertility threatening diagnosis or treatment [J]. *Am J Surg*, 2017, 214(4): 695–700.
- [16] Beckmann M W, Dittrich R, Lotz L, et al. Fertility protection: complications of surgery and results of removal and transplantation of ovarian tissue[J]. *Reprod Biomed Online*, 2018, 36(2): 188–196.
- [17] Ruan X Y, Cheng J J, Du J, et al. Analysis of fertility preservation by ovarian tissue cryopreservation in pediatric children in China[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 930786.
- [18] Cheng J J, Ruan X Y, Du J, et al. Ovarian tissue cryopreservation for a 3-year-old girl with Mosaic Turner syndrome in China: first case report and literature review [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 959912.
- [19] Khattak 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.
- [20] Gellert S E, Pors S E, Kristensen S G, et al. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(4): 561–570.
- [21] Dolmans M M, Iwahara Y, Donnez J, et al. Evaluation of minimal disseminated disease in cryopreserved ovarian tissue from bone and soft tissue sarcoma patients [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(10): 2292–2302.
- [22] Shapira M, Raanani H, Barshack I, et al. First delivery in a leukemia survivor after transplantation of cryopreserved ovarian tissue, evaluated for leukemia cells contamination[J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(1): 48–53.
- [23] Nurmio M, Asadi-Azarbaijani B, Hou M, et al. Effect of previous alkylating agent exposure on follicle numbers in cryopreserved prepubertal and young adult ovarian tissue after long-term xenografting[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(2): 399.
- [24] Chevillon F, Clappier E, Arfeuille C, et al. Minimal residual disease quantification in ovarian tissue collected from patients in complete remission of acute leukemia [J]. *Blood*, 2021, 137(12): 1697–1701.
- [25] Zver T, Frontczak S, Poirot C, et al. Minimal residual disease detection by multicolor flow cytometry in cryopreserved ovarian tissue from leukemia patients [J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 9.
- [26] Shirai R, Osumi T, Keino D, et al. Minimal residual disease detection by mutation-specific droplet digital PCR for leukemia/lymphoma[J]. *Int J Hematol*, 2023, 117(6): 910–918.
- [27] Dolmans M M, Donnez J, Cacciottola L. Fertility preservation: the challenge of freezing and transplanting ovarian tissue[J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(8): 777–791.
- [28] Cadenas J, La Cour Poulsen L, Mamsen L S, et al. Future potential of *in vitro* maturation including fertility preservation[J]. *Fertil Steril*, 2023, 119(4): 550–559.
- [29] Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, The Society of Reproductive Biologists and Technologists, The Society for Assisted Reproductive Technology. *in vitro* maturation: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(2): 298–304.
- [30] Braam S C, Ho V N A, Pham T D, et al. *In-vitro* maturation versus IVF: a cost-effectiveness analysis [J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 42(1): 143–149.
- [31] Silber S J, Goldsmith S, Castleman L, et al. *In-vitro* maturation and transplantation of cryopreserved ovary tissue: understanding ovarian longevity[J]. *Reprod Biomed Online*, 2022, 44(3): 504–514.
- [32] Ruan X, Cheng J, Korell M, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation prevents iatrogenic premature ovarian insufficiency: first 10 cases in China [J]. *Climacteric*, 2020, 23(6): 574–580.
- [33] Byrne J, Grabow D, Campbell H, et al. PanCareLIFE: the scientific basis for a european project to improve long-term care regarding fertility, ototoxicity and health-related quality of life after cancer occurring among children and adolescents[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 103: 227–237.

- [34] Poirot C, Abirached F, Prades M, et al. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue[J]. *Lancet*, 2012, 379(9815): 588.
- [35] Ernst E, Kjærsgaard M, Birkebæk N H, et al. Case report: stimulation of puberty in a girl with chemo- and radiation therapy induced ovarian failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed ovarian tissue [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(4): 911–914.
- [36] Rodriguez-Wallberg K A, Milenkovic M, Papaikononou K, et al. Successful pregnancies after transplantation of ovarian tissue retrieved and cryopreserved at time of childhood acute lymphoblastic leukemia - a case report[J]. *Haematologica*, 2021, 106(10): 2783–2787.
- [37] Poirot C, Brugieres L, Yakouben K, et al. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in 418 girls and adolescents up to 15 years of age facing highly gonadotoxic treatment. Twenty years of experience at a single center[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(5): 630–637.
- [38] Dolmans M M, Hossay C, Nguyen T Y T, et al. Fertility preservation: how to preserve ovarian function in children, adolescents and adults[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(22): 5247.
- [39] Demeestere I, Simon P, Dedeken L, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(9): 2107–2109.
- [40] Matthews S J, Picton H, Ernst E, et al. Successful pregnancy in a woman previously suffering from β -thalassemia following transplantation of ovarian tissue cryopreserved before puberty [J]. *Minerva Ginecol*, 2018, 70(4): 432–435.
- [41] Colmorn L B, Pedersen A T, Larsen E C, et al. Reproductive and endocrine outcomes in a cohort of Danish women following auto-transplantation of frozen/thawed ovarian tissue from a single center[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(23): 5873.
- [42] Ruan X, Du J, Lu D, et al. First pregnancy in China after ovarian tissue transplantation to prevent premature ovarian insufficiency [J]. *Climacteric*, 2021, 24(6): 624–628.
- [43] Ruan X, Du J, Lu D, et al. First live birth in China after cryopreserved ovarian tissue transplantation to prevent premature ovarian insufficiency [J]. *Climacteric*, 2022, 25(4): 421–424.
- [44] Lotz L, Bender-Liebenthron J, Dittrich R, et al. Determinants of transplantation success with cryopreserved ovarian tissue: data from 196 women of the FertiPRO-TEKT network[J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(12): 2787–2796.
- [45] 金凤羽, 阮祥燕, 杜娟, 等. 中国首个卵巢组织冻存库冻存患者特征及冻存效果分析[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(4): 521–525.
- [46] 阮祥燕, 程姣姣, 杜娟, 等. 子宫内膜癌卵巢组织冻存自体移植 1 例报道[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(7): 644–649.
- [47] Dittrich R, Hackl J, Lotz L, et al. Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(2): 462–468.
- [48] Khat S, Bottin P, Saïas-Magnan J, et al. Fertility preservation strategies for rectal cancer in reproductive-age women[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(22): 2635–2643.
- [49] Taylor H S, Kotlyar A M, Flores V A. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations[J]. *Lancet*, 2021, 397(10276): 839–852.
- [50] Donnez J, Squifflet J, Dolmans M M, et al. Orthotopic transplantation of fresh ovarian cortex: a report of two cases [J]. *Fertil Steril*, 2005, 84(4): 1018. e1–1018. e3.
- [51] Sängner N, Menabrito M, Di Spiezo Sardo A, et al. Fertility preservation counselling for women with endometriosis: a European online survey[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2023, 307(1): 73–85.
- [52] Calagna G, Corte L D, Giampaolino P, et al. Endometriosis and strategies of fertility preservation: a systematic review of the literature [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 254: 218–225.
- [53] Oktay K, Oktem O. Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(3): 762–768.
- [54] Schallmoser A, Einkenkel R, Färber C, et al. Cryostorage of human ovarian tissue: evaluating the storage and disposal pattern over a 22-year period in 2475 patients [J/OL]. *Reprod Biomed Online*, 2023: 103239. (2023-05-27) [2023-06-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37400319/>.
- [55] Fabbri R, Vicenti R, Magnani V, et al. Cryopreservation of ovarian tissue in breast cancer patients: 10 years of experience[J]. *Future Oncol*, 2012, 8(12): 1613–1619.
- [56] Donnez J, Dolmans M M. Fertility preservation in women[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(17): 1657–1665.

- [57] Von Wolff M, Sanger N, Liebenthron J. Is ovarian tissue cryopreservation and transplantation still experimental? It is a matter of female age and type of cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(33): 3340–3341.
- [58] Lambertini M, Del Mastro L, Pescio M C, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting [J]. *BMC Med*, 2016, 14: 1.
- [59] Ulrich N D, Raja N S, Moravek M B. A review of fertility preservation in patients with breast cancer[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2022, 82: 60–68.
- [60] 中国人体健康科技促进会生育力保护与保存专业委员会, 国际妇科内分泌学会中国妇科内分泌学会. 造血干细胞移植女童患者生育力保护中国专家共识[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(9): 1027–1032.
- [61] Ruan X. Expert consensus on fertility preservation in hematopoietic stem cell transplantation in girls in China [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2023, 39(1): 2146671.
- [62] Biasin E, Salvagno F, Berger M, et al. Ovarian tissue cryopreservation in girls undergoing haematopoietic stem cell transplant: experience of a single centre[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(9): 1206–1211.
- [63] Torella M, Riemma G, De Franciscis P, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels and risk of premature ovarian insufficiency in female childhood cancer survivors: systematic review and network meta-analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(24): 6331.
- [64] Wikander I, Lundberg F E, Nilsson H, et al. A prospective study on fertility preservation in prepubertal and adolescent girls undergoing hematological stem cell transplantation[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 692834.
- [65] Kyono K, Hashimoto T, Taya M, et al. A transportation network for human ovarian tissue is indispensable to success for fertility preservation [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 34(11): 1469–1474.
- [66] Ozimek N, Salama M, Woodruff T K. National oncofertility registries around the globe: a pilot survey[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1148314.
- [67] Von Wolff M, Dittrich R, Liebenthron J, et al. Fertility-preservation counselling and treatment for medical reasons: data from a multinational network of over 5000 women[J]. *Reprod Biomed Online*, 2015, 31(5): 605–612.
- [68] Ataman L M, Rodrigues J K, Marinho R M, et al. Creating a global community of practice for oncofertility [J]. *J Glob Oncol*, 2016, 2(2): 83–96.
- [69] Woodruff T K. The Oncofertility Consortium-addressing fertility in young people with cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(8): 466–475.
- [70] Liebenthron J, Montag M, Reinsberg J, et al. Overnight ovarian tissue transportation for centralized cryobanking: a feasible option[J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 38(5): 740–749.
- [71] Isachenko E, Isachenko V, Nawroth F, et al. Effect of long-term exposure at suprazero temperatures on activity and viability of human ovarian cortex[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(4 Suppl): 1556–1559.
- [72] Liebenthron J, Montag M. Chapter 15 development of a nationwide network for ovarian tissue cryopreservation [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1568: 205–220.

(收稿日期:2023-07-27)

编辑 孙超渊