

DOI: 10.19538/j.fk2022110101

女性生殖系统恶性肿瘤患者生育力保护现状

陈琼华, 白剑冰

关键词: 女性生殖系统; 恶性肿瘤; 保留生育力手术; 生育力保存

Keywords: female reproductive system; malignant tumors; fertility-sparing surgery; fertility preservation

中图分类号: R737.3 文献标志码: C

恶性肿瘤是严重影响人类生活质量和健康, 导致死亡的全球主要公共卫生问题之一。据统计, 2020年全球女性约有920万新发恶性肿瘤病例及440万恶性肿瘤死亡病例, 中国作为人口大国, 因人口基数大, 恶性肿瘤的新发和死亡人数均居全球第一^[1]。近年来, 全球范围内恶性肿瘤的发病率不断升高且具有年轻化趋势^[2]。

随着现代医疗水平的提高, 治疗手段多样化, 肿瘤预后逐渐好转, 育龄期生殖系统恶性肿瘤患者的生育需求逐渐凸显。在追求肿瘤预后的同时, 如何保护育龄女性的生育力成为全球热点问题。本文就女性生殖系统恶性肿瘤患者生育力保护现状作一阐述。

1 女性恶性肿瘤治疗对生育力的影响

女性生殖系统恶性肿瘤的治疗方法主要包括手术、放疗和化疗等。无论是手术切除生殖器官还是放化疗对性腺轴的损害, 都会导致女性生育能力下降乃至丧失。不同

放化疗方式对女性生育力风险评估见表1。根据放疗的类型、剂量、持续时间、照射野及治疗的年龄阶段等情况的不同, 放疗对卵巢功能的影响也有不同。研究发现, 卵巢早衰的风险随着盆腹腔放疗照射剂量的增加而显著增加, 放疗照射剂量达到2Gy即可导致约50%的卵泡丢失, 1.5~8.0Gy可造成50%~70%的患者出现卵巢功能不全, 10Gy可诱发患者急性卵巢功能衰竭^[3]。6Gy和20Gy则可分别导致40岁以上及40岁以下女性永久性卵巢功能衰竭^[4]。放疗不仅引起卵巢功能损伤, 而且还可造成子宫血管损伤和子宫内膜功能不全, 增加不孕风险。研究表明, 青少年癌症幸存者(确诊年龄<21岁)接受任何放疗后不孕相对危险度(risk ratio, RR)增加为1.50; 当子宫放疗剂量为1~5Gy时, 不孕风险显著增加(RR=1.33), 放疗剂量达20Gy时进一步升高(RR=2.50)^[5]。此外, 青春期前当子宫直接照射剂量达25Gy时, 可造成子宫功能不可逆转的损伤^[6]。

表1 放化疗对女性生育力风险评估^[6]

| 风险等级 | 放疗剂量 | 化疗方案 |
|------|---|---|
| 高风险 | 全身放疗 全腹/盆腔: 成年≥6Gy; 青春期≥10Gy; 儿童≥15Gy 颅脑辐射≥40Gy | 含有丙卡巴肼的淋巴瘤的治疗方案: BEACOPP(博来霉素+依托泊苷+多柔比星+环磷酰胺+长春新碱+丙卡巴肼+泼尼松); COPP(环磷酰胺+长春新碱+丙卡巴肼+泼尼松); MOPP(氮芥+长春新碱+丙卡巴肼+泼尼松); HMAS(干细胞支持的高剂量美法仑化疗) |
| 中风险 | 全腹/盆腔: 青春期5~10Gy; 儿童10~15Gy 中枢神经系统辐射≥25 Gy | CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松); AC(多柔比星+环磷酰胺)/ FEC(氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺)(30~39岁); 顺铂 |
| 低风险 | - | FEC(<30岁); ABVD(多柔比星+博来霉素+长春花碱+达卡巴嗪); 蒽环类; 阿糖胞苷 |

基金项目: 福建省科技创新平台建设计划项目(2021Y201020025); 厦门市医疗卫生重点项目(3502Z20209001)

作者单位: 厦门大学附属第一医院妇产科 国家妇产科疾病临床医学研究中心福建分中心 福建省生殖健康临床医学研究中心 厦门市妇科疾病研究与诊疗重点实验室, 福建 厦门 361003
电子信箱: cqhua616@126.com

化疗在杀伤肿瘤细胞的同时, 可诱发人体正常细胞不同程度的损害, 导致卵巢储备功能下降、卵巢功能不全甚至卵巢早衰, 表现为卵巢激素水平改变, 如促性腺激素上升、雌激素下降、抗米勒管激素下降等, 进而影响月经^[7]。在妇科常用化疗药物中, 烷化剂如环磷酰胺对卵巢的毒性最大、影响生育的风险最高; 铂类如卡铂等影响生育的风险处于中等水平; 而紫杉醇、长春新碱、博来霉素、甲氨

蝶呤、依托泊苷、氟尿嘧啶等诱发不孕的风险相对较低^[8]。

2 女性恶性肿瘤生育力保存的方法

2.1 药物保护性治疗

2.1.1 促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone analogue, GnRH-a) 临床上尚无标准治疗方法预防化疗对卵巢功能的影响,经验性用药最多的是GnRH-a。GnRH-a的应用能降低乳腺癌化疗患者卵巢早衰的发生率,提高妊娠率^[9]。但也有研究认为,没有充足的证据证明GnRH-a联合治疗能有效保护卵巢组织免受化疗损伤^[10]。2018年美国临床肿瘤学会关于生育力保护的指南建议:垂体降调节不能作为一种确切的生育力保护方法,其原因是目前垂体降调节对卵巢的保护作用仍存在争议且内在机制并不完全清楚。我国专家共识指出,在不具备辅助生殖技术或卵巢组织冷冻与移植技术的情况下,或者患者拒绝生育力保存的情况下,可考虑使用降调节方法减少放、化疗对卵巢功能的影响。

2.1.2 抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH) 化疗诱导卵巢功能不全的一个重要原因是原始卵泡过度募集及耗竭。原始卵泡激活是卵泡发育的第一步,而AMH可以阻止原始卵泡的过度激活。体内研究表明,在卡铂、多柔比星或环磷酰胺化疗期间使用AMH治疗可以显著保护小鼠的卵巢储备功能^[11]。但AMH是否对人类卵巢功能具有保护作用需要进一步的临床研究。

2.1.3 一磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P) 化疗导致卵巢衰竭的主要机制之一是引起生殖细胞凋亡,S1P作为一种抗凋亡剂,可通过促进血管生成和间质细胞的增殖,提高人卵巢组织异种移植的成功率。对于小鼠移植的人卵巢组织,S1P可以阻断环磷酰胺和多柔比星联合化疗引起的卵泡细胞凋亡,从而保护卵巢功能^[12]。此外,在小鼠体内,S1P通过Nrf2/ARE(抗氧化反应元件)信号通路保护环磷酰胺化疗诱导的免疫抑制和卵巢功能衰竭^[13]。

2.2 女性生殖系统肿瘤患者的生育力保留手术 女性生殖系统恶性肿瘤患者的生育力保留手术(fertility-sparing surgery, FSS)主要局限于早期恶性肿瘤患者,临床上是否行FSS治疗需要充分权衡利弊、谨慎选择,综合评估患者病情后进行个体化决策。

2.2.1 子宫颈癌 子宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤,全球每年新增近60万,我国每年新增病例约13万~15万^[14]。数据表明,子宫颈癌的发病率在25岁后逐渐上升,40岁左右达到高峰^[15]。高达40%~50%的子宫颈癌患者处于育龄状态^[14]。

临床实践证实早期子宫颈癌患者实施FSS治疗可行,但不同国家的发展水平参差不齐。Schuurman等^[16]对153项研究中7544例实施FSS的I A1~I B2期子宫颈癌患者的分析发现,子宫颈锥切/单纯子宫颈切除术患者的肿瘤复发率为3.6%,病死率0.8%;根治性子宫颈切除术患者的复

发率和病死率分别为3.1%~4.5%、1.5%~1.7%。我国的资料显示,早期子宫颈癌患者行FSS的复发率和病死率分别为6.7%、5%,其中广泛子宫颈切除术与子宫颈锥切组复发率分别为10.7%和6.7%,妊娠率可达26.1%^[17]。荷兰的研究发现,接受FSS治疗的备孕患者中妊娠率达61.9%,活产率达75%^[18]。德国的研究显示,早期子宫颈癌行子宫颈根治手术后5年复发率和病死率分别为2%~5%和3%~6%,而妊娠率与普通人群相似^[19]。美国一项全国性调查发现,2001—2011年行保留生育力的子宫颈切除术在美国较为少见,多数医院每年仅行1例手术^[20]。不同国家间FSS治疗的肿瘤结局及妊娠结局的差异,除了与医疗发展水平不同相关外,还与手术的入路不同、肿瘤分期、有无高危因素等密切相关。根治性子宫颈切除术有经腹、经腹腔镜、经阴道等不同入路。最近1篇综述对接受不同术式(经腹、经腹腔镜及经阴道)广泛性子宫颈根治术的2566例患者的分析发现,三者复发率及5年总生存率上差异均无统计学意义^[21]。通过分析发现,行子宫颈锥切术或单纯子宫颈切除术患者术后的妊娠率明显高于根治性子宫颈切除术;而不同手术入路的根治性子宫颈切除术中,经阴道手术者妊娠率明显高于经腹及腹腔镜者^[22]。

2.2.2 子宫内膜癌 子宫内膜癌是妇科第2位常见恶性肿瘤。据统计,2020年全球子宫内膜癌新发病例数高达42万^[1],绝经前患者占20%~25%,40岁以下患者约占5%。我国2019年国家癌症中心统计,子宫内膜癌发病率为10.28/10万^[23],其中小于45岁的患者占比7%,发病呈年轻化趋势^[24]。

早期子宫内膜癌需行全面分期手术,术后根据有无高危因素决定是否需要放疗、化疗等辅助治疗。子宫内膜癌总体预后较好,I期子宫内膜癌患者5年生存率达96%。子宫内膜癌保留生育功能治疗后的妊娠对于肿瘤预后有利,且妊娠结局也较乐观。Schuurman等^[16]对153项研究中1229例保留生育功能治疗的I A~II A期子宫内膜癌患者的分析发现,肿瘤完全缓解率达80.2%,复发率为34.7%,妊娠率可达66.8%。我国现有资料显示,肿瘤完全缓解率达73%,复发率约22%,妊娠率及活产率可达22%、14%^[25]。意大利的研究表明,早期子宫内膜癌经激素保守治疗后初次完全缓解率高达94.4%,复发率11.1%,妊娠率及活产率可达61.7%、53.8%^[26]。美国的数据为肿瘤完全缓解率高达70%,活产率约20%^[27]。

2.2.3 卵巢癌 卵巢癌在妇科生殖系统恶性肿瘤发病率中排名第3位,20%卵巢上皮性癌诊断时尚处于疾病早期。流调显示,3%~17%的卵巢肿瘤发生在小于40岁的生育期女性中^[28]。

研究发现,早期卵巢上皮性癌、生殖细胞肿瘤、卵巢交界性肿瘤实施FSS是一种安全、有效的手术方式。I期上皮性卵巢癌患者行FSS治疗后5年无病生存率超过90%,妊娠率接近80%^[29];生殖细胞肿瘤中无性细胞瘤FSS治疗

后可达到100%的长期存活率,妊娠率达23.1%;而卵黄囊瘤FSS治疗后5年生存率可达90%,妊娠率45.3%^[29];卵巢交界性肿瘤患者FSS治疗后复发率为13.7%,其中IA期未见复发,妊娠率高达82.9%^[30]。瑞典基于全国人口的队列研究中分析了2008—2015年18~40岁的I期上皮性卵巢癌、早期非上皮性卵巢癌、卵巢交界性肿瘤的患者,发现FSS组与根治性手术相比,两种术式的总生存率无统计学差异(上皮性卵巢癌97% vs. 89%,卵巢交界性肿瘤98% vs. 100%,非上皮性卵巢癌100% vs. 92%),而FSS组术后可维持自然生育能力,支持了早期卵巢上皮性/生殖细胞肿瘤及卵巢交界性肿瘤实施FSS治疗的安全性和可行性^[31-33]。意大利的研究数据显示,卵巢交界性肿瘤保守治疗后的复发率为15%,妊娠率及活产率达73%、67%;上皮性卵巢癌保守治疗后的肿瘤复发率约11%,妊娠率高达80%^[34-35]。法国学者通过国家癌症网络对卵巢交界性肿瘤的研究发现,保留生育力术后的局部复发率为38%,较根治性手术高,但对患者生存无影响;而其活产率高达63%^[36]。Crafton等^[37]对美国9017例上皮性卵巢癌患者进行回顾性队列研究,认为生育力保留治疗与总生存率无关,进一步增强了早期上皮性卵巢癌患者进行生育力保留治疗的信心。中国一项多中心回顾性研究数据显示,36例行FSS的I期上皮性卵巢癌患者中3例复发,均源于IC期;而IA期中均未见复发;有生育需求患者中妊娠率可达93.75%^[38]。

2.3 女性生殖系统恶性肿瘤生育力保护的辅助生殖技术

2.3.1 胚胎冷冻

胚胎冻存是将胚胎置于超低温环境(液氮, -196°C)中冷冻保存,待患者需要且条件合适时再将冷冻胚胎从液氮中复苏用于胚胎移植的技术。自1983年Trounson等^[39]报道了世界上第1例移植冷冻胚胎且受孕成功的案例后,胚胎冷冻技术逐渐发展并不断推广,到目前已经是最成熟的保存生育力的治疗手段。对于肿瘤患者胚胎冻存适应证的界定,共识推荐:年龄<40岁的已婚女性,需要化疗、放疗等辅助治疗的恶性肿瘤、距离盆腔放疗或化疗2周以上。国内外的数据均显示,解冻胚胎移植周期在总体外受精周期中所占比例逐年增加。Kushnir等^[40]研究了2004—2013年辅助生殖技术中心向全球区域登记机构报告的纵向数据,发现除了澳大利亚、新西兰外,美国、欧洲、加拿大、日本、拉丁美洲等国家和地区对于冻融胚胎的利用率均明显增加;而对于冻融胚胎移植周期的总体外受精的活产率,在全世界范围内均呈现增加趋势,澳大利亚、新西兰在过去5年里冻融胚胎周期的活产率从18.3%增加到23.4%。最新资料表明,冷冻胚胎移植方案的植入率(46.8% vs. 42.0%)和持续妊娠率(52.0% vs. 45.3%)均高于新鲜移植方案^[41]。据估计,全世界已有50多万新生儿使用冻融胚胎出生^[42]。

目前认为,胚胎冷冻保存不会对冻融胚胎移植后的妊娠率以及子代出生缺陷率产生显著影响,但远期安全性需要进一步的观察和研究。冷冻胚胎移植的妊娠结局受多

种因素影响,如胚胎冻存方式、条件、冻存时间、冻存时的年龄及胚胎移植数目等。一项针对24 698例患者的回顾性研究发现,玻璃化冷冻胚胎的保存时间对妊娠结局有负面影响,包括着床率、临床妊娠率和活产率,但对于不良妊娠结局(流产率、异位妊娠、早产、出生缺陷等)无明显影响^[43]。但Ma等^[44]提出了不同的结论,他们对胚胎冷冻保存时间与妊娠结局之间的关系进行了荟萃分析,发现冻存时间的长短对于胚胎植入率、存活率、临床妊娠率、活产率、流产率及胎儿畸形率无明显影响。具体冻存时间对于妊娠结局的影响有待于大样本、多中心的研究进一步确认。目前共识中指出,胚胎冷冻保存6年内不影响胚胎复苏后存活率、着床率、妊娠率、活产率及子代出生缺陷率,建议胚胎冷冻保存期限不超过10年。

2.3.2 卵母细胞冷冻

卵母细胞冷冻保存(简称冻存)是生育力保存的一线治疗方案,主要针对未婚高龄女性的生育力保存,年龄<40岁,距离盆腔放疗或化疗前2周以上。1986年Chen^[45]报道了第1例育龄妇女通过卵子冷冻技术成功妊娠的案例,使得该项技术进入大众视野并逐渐发展。2013年美国生殖医学会发文称卵母细胞冷冻可以应用于临床。目前该技术发展逐渐成熟并推广,全球每年卵母细胞冻存周期数都有显著增长。2010—2016年美国增加了880%,2010—2015年澳大利亚、新西兰增加了311%。2010—2016年英国增长了约460%^[46-47]。相比于欧美国家,我国卵母细胞冷冻技术起步较晚、发展较慢,但已有越来越多的学者投入对人卵母细胞冷冻保存的相关研究。

卵母细胞冷冻技术的发展有赖于冷冻技术的日益成熟。卵母细胞冻存后移植的安全性和有效性受冷冻技术、冷冻时间及冷冻时的年龄等因素影响。一般认为,玻璃化冷冻的临床成功率(存活率、临床妊娠率)较慢速冷冻技术明显升高^[48]。冷冻液的性质、冷冻过程等均可对卵母细胞造成损伤,影响其安全性及成功率。冷冻保存时间对卵母细胞安全性的影响尚无明确定论,主流观念认为冷冻保存时间的长短并不影响临床结局^[49]。女性年龄是影响卵母细胞冷冻临床结局的重要因素,临床妊娠率和活产率均随冻存年龄的增长而降低。有研究发现,35岁及以下的女性冻存5个卵子的妊娠率约15%,冻存15个以上卵子的妊娠率接近90%;但女性大于35岁时,冻存超过15个卵子,妊娠率也仅为30%~40%^[50]。

最新研究支持了卵母细胞冷冻的应用前景,玻璃化冻存后的卵母细胞解冻的存活率为90%~97%,受精率为71%~79%,植入成功率为17%~41%,临床妊娠率约为4.5%~12%^[51]。国内研究也指出,玻璃化冷冻后的卵母细胞复苏存活率达85.73%,其临床结局与新鲜卵母细胞相近,两组在受精率、D3可移植胚胎率、种植率、临床妊娠率、活产率差异均无统计学意义^[52]。

2.3.3 卵巢组织冷冻

卵巢组织冻存是根据低温生物学原理将卵巢组织进行冷冻保存的生育力保存方法,为年轻

癌症患者体外保存生育力提供了切实有效的方法。不同于胚胎冷冻/卵母细胞冻存,卵巢组织冻存既不需要精子捐赠也不需要卵巢刺激,是青春期前女性和不能延迟化疗、放疗和手术治疗的育龄期妇女保存生育能力的优先选择。2020年初,美国生殖医学学会的专家共识指出,卵巢组织冻存不再作为试验性研究而是学会推荐的临床女性生育力保存方法。据报道,世界范围内已有1万余例女性接受卵巢组织冻存^[53],并有360余例患者进行了卵巢组织冻存后移植,移植后卵巢功能的平均持续时间为2~5年。目前已有200多例活产儿报道^[54],其中我国也有2例卵巢组织冻存后的活产病例报道^[55-56]。

卵巢组织冻存主要是卵巢皮质的冻存,整体卵巢冷冻尚无人移植成功的报道。卵巢组织冻存有程序化冷冻和玻璃化冷冻两种保存方式,均能有效地保存人卵巢组织的活性。但何种保存方式更具优势尚无统一意见。目前认为玻璃化冷冻方法优于程序化冷冻,更适合人卵巢组织的冷冻保存。玻璃化冷冻能够减少卵泡细胞的DNA损伤,更好地保存基质细胞,从而改善移植后的组织功能,但需要更多的临床数据进一步证实。卵巢组织冻存后移植的影响因素除了冻存方法外,还受到移植部位、移植物大小、冻存年龄、移植前接受放疗化疗等多种因素影响。研究表明,原位移植与异位移植相比可获得更高的妊娠率及活产率^[50]。移植物大小会影响卵泡丢失,但减少移植物的大小和厚度能否提高冻存卵巢组织的移植存活率有待进一步研究。冷冻保存时的年龄是影响移植结果的一个重要因素,小于35岁女性进行卵巢组织冻存移植后的妊娠率为33%,大于35岁女性的妊娠率为18%^[57];而40岁后进行卵巢组织冻存的女性中,没有成功妊娠的案例。因此,35岁被视为卵巢组织冷冻保存的上限。

卵巢冷冻保存的安全性和有效性一直是临床关注的重点。一项对来自21个国家、318例接受卵巢组织冷冻保存的研究发现^[58],95%的移植卵巢组织女性的卵巢内分泌功能得到恢复,且未发现因卵巢组织冻存及移植后诱发癌症复发的迹象。一项对69例行卵巢组织冻存的随访中发现,患者自体移植使用率为8.7%,妊娠存活率为57%^[59]。

卵巢组织冻存需要进行严格的筛选评估,具体标准^[60]:年龄<35岁;评估卵巢早衰高风险(>50%);预计存活5年以上的可能性较大;≥15岁诊断肿瘤者要求既往无放疗史,而<15岁诊断肿瘤者可有轻微、非促性腺激素毒性化疗史;无播散性疾病;无手术或麻醉禁忌证。目前,我国关于肿瘤患者卵巢移植的专家建议:(1)卵巢组织冻存适用于肿瘤患者生育力与卵巢内分泌功能的保护,最佳适应证是青春期前、放疗无法延迟、对激素敏感的肿瘤患者。(2)移植时间需根据患者具体情况实施个体化选择,移植时机一般为原发疾病缓解,开始出现潮热、盗汗等围绝经期症状时,血卵泡刺激素≥25U/L,AMH<1.1μg/L,距放、化疗结束至少3~6个月。

3 妇科恶性肿瘤患者生育力保护的前景和发展策略

对于年轻、女性恶性肿瘤患者,在保证肿瘤预后的前提下,最大限度的保护患者生育能力,是恶性肿瘤治疗中的一个重要内容。为了达到最佳治疗效果,临床上需要有严格的资质培训,以及肿瘤医师、妇科内分泌医师及生殖科医师等之间完善的多学科会诊制度,共同为患者制定个体化的生育力保护治疗方案^[61-62]。

针对早期妇科生殖系统恶性肿瘤患者,FSS治疗的安全性和有效性日益为人群所接受,但不同的手术方式、手术入路可带来不同的肿瘤和妊娠结局。全面评估病情、选择合适的人群实施保留生育功能手术;选择合理、恰当且高效的手术方式及入路,为患者争取最大的获益;研发新型的药物如干细胞等预防化疗性卵巢损伤、不断探索及提升手术技能,为患者提供更为有效的治疗手段,是临床医师不断努力的方向,需要临床多中心、前瞻性、随机对照研究以及大数据真实世界研究结果反复验证。

在肿瘤治疗过程中生育能力损伤无法避免时,为生育期女性提供切实有效的辅助生殖手段保存生育功能尤为重要。临床治疗中需提供相应的咨询服务,提高患者的认知度;临床应用中持续优化冷冻、移植技术,提高胚胎冷冻及卵母细胞冷冻、卵巢冻存后移植的安全性及有效性。如冻存及移植过程中,通过生长因子、激素、抗凋亡药物、细胞联合移植等的使用可能提高成功率。同时,不断研发新药物、新技术,如人造卵巢研究以及水凝胶封装、去细胞化细胞外基质支架、3D打印支架和微流控系统生物工程等技术,为育龄期女性癌症患者提供更多、更合适的生育力保存方案,不断促进肿瘤生殖学的进展,满足肿瘤患者的生育需求,提高其生存质量。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Gupta S, Harper A, Ruan Y, et al. International trends in the incidence of cancer among adolescents and young adults[J]. J Natl Cancer Inst, 2020, 112(11): 1105-1117.
- [3] Wallace AB. The radiosensitivity of the human oocyte[J]. Hum Reprod, 2003, 18(1): 111-114.
- [4] Lo Presti A, Ruvolo G, Gancitano RA, et al. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004, 113(Suppl 1): S33-S40.
- [5] Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES, et al. Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(9): 873-881.
- [6] Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: an

- overview[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2015, 8(1):3-13.
- [7] Kim S, Kim SW, Han SJ, et al. Molecular mechanism and prevention strategy of chemotherapy- and radiotherapy- induced ovarian damage[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):7484.
- [8] Taylan E, Oktay K. Fertility preservation in gynecologic cancers[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(3):522-529.
- [9] Senra JC, Roque M, Talim MCT, et al. Gonadotropin- releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta- analysis [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 51(1):77-86.
- [10] Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data[J]. *Hum Reprod Update*, 2008, 14(6):553-561.
- [11] Kano M, Sosulski AE, Zhang L, et al. AMH/MIS as a contraceptive that protects the ovarian reserve during chemotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(9):E1688-E1697.
- [12] Li F, Turan V, Lierman S, et al. Sphingosine-1-phosphate prevents chemotherapy- induced human primordial follicle death[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(1):107-113.
- [13] Liu H, Zhang Y, Li M, et al. Beneficial effect of *Sepia esculenta* ink polysaccharide on cyclophosphamide- induced immunosuppression and ovarian failure in mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 140:1098-1105.
- [14] Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer[J]. *The Lancet*, 2019, 393(10167):169-182.
- [15] Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis[J]. *Lancet Global Health*, 2020, 8(2):94-98.
- [16] Schuurman T, Zilver S, Samuels S, et al. Fertility- sparing surgery in gynecologic cancer: a systematic review [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5):77-92.
- [17] 许妙纯, 霍楚莹, 吴斌, 等. 改良腹腔镜根治性子宫颈切除术在早期宫颈癌保留生育功能中的应用[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(2):201-205.
- [18] van der Plas R, Bos A, Jürgenliemk-Schulz I, et al. Fertility- sparing surgery and fertility preservation in cervical cancer: the desire for parenthood, reproductive and obstetric outcomes[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 163(3):538-544.
- [19] Speiser D, Köhler C, Schneider A, et al. Radical vaginal trachelectomy: a fertility- preserving procedure in early cervical cancer in young women[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2013, 110(17):289.
- [20] Matsuo K, Matsuzaki S, Mandelbaum RS, et al. Association between hospital surgical volume and perioperative outcomes of fertility- sparing trachelectomy for cervical cancer: a national study in the United States [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(1):173-180.
- [21] Smith ES, Moon AS, O'Hanlon R, et al. Radical trachelectomy for the treatment of early- stage cervical cancer: a systematic review[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 136(3):533-542.
- [22] Zaccarini F, Sanson C, Maulard A, et al. Cervical cancer and fertility- sparing treatment[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(21):33-40.
- [23] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6):501-512.
- [24] 狄文, 金明珠. 年轻子宫内膜癌患者保留生育能力治疗的思考[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(1):29-31.
- [25] Chen M, Jin Y, Li Y, et al. Oncologic and reproductive outcomes after fertility- sparing management with oral progestin for women with complex endometrial hyperplasia and endometrial cancer[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2016, 132(1):34-38.
- [26] Casadio P, La Rosa M, Alletto A, et al. Fertility sparing treatment of endometrial cancer with and without initial infiltration of myometrium: a single center experience[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12):3571.
- [27] Kudesia R, Singer T, Caputo TA, et al. Reproductive and oncologic outcomes after progestin therapy for endometrial complex atypical hyperplasia or carcinoma [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 210(3):255.e1-e4.
- [28] Wright JD, Shah M, Mathew L, et al. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer [J]. *Cancer*, 2009, 115(18):4118-4126.
- [29] Mandelbaum RS, Klar M, Takiuchi T, et al. Fertility- sparing treatment for early- stage epithelial ovarian cancer: contemporary oncologic, reproductive and endocrinologic perspectives[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(8):1263-1281.
- [30] Plett H, Harter P, Ataseven B, et al. Fertility- sparing surgery and reproductive- outcomes in patients with borderline ovarian tumors[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(2):411-417.
- [31] Johansen G, Dahm-Kahler P, Staf C, et al. A Swedish Nationwide prospective study of oncological and reproductive outcome following fertility- sparing surgery for treatment of early stage epithelial ovarian cancer in young women [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):1009.
- [32] Johansen G, Dahm-Kahler P, Staf C, et al. Fertility- sparing surgery for treatment of non- epithelial ovarian cancer: oncological and reproductive outcomes in a prospective nationwide population- based cohort study [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(2):287-293.
- [33] Johansen G, Dahm-Kahler P, Staf C, et al. Reproductive and obstetrical outcomes with the overall survival of fertile- age women treated with fertility- sparing surgery for borderline ovarian tumors in Sweden: a prospective nationwide population- based study [J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(1):157-163.
- [34] Candotti G, Peiretti M, Mangili G, et al. What women want: fer-

- tility sparing surgery in borderline ovarian tumours patients and pregnancy outcome [J]. *European J Surg Oncol*, 2020, 46(5):888-892.
- [35] Fruscio R, Corso S, Ceppi L, et al. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(1):138-144.
- [36] Chevrot A, Pouget N, Bats AS, et al. Fertility and prognosis of borderline ovarian tumor after conservative management: results of the multicentric OPTIBOT study by the GINECO & TMRG group [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(1):29-35.
- [37] 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.
- [38] Chen J, Wang FF, Zhang Y, et al. Oncological and reproductive outcomes of fertility-sparing surgery in women with early-stage epithelial ovarian carcinoma: a multicenter retrospective study [J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(4):745-752.
- [39] Trounson A, Leeton J, Besanko M, et al. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1983, 286(6368):835-838.
- [40] Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, et al. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013 [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2017, 15(1):1-9.
- [41] Wang A, Santistevan A, Cohn KH, et al. Freeze-only versus fresh embryo transfer in a multicenter matched cohort study: contribution of progesterone and maternal age to success rates [J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(2):254-261.
- [42] Gosden R. Cryopreservation: a cold look at technology for fertility preservation [J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(2):264-268.
- [43] Li J, Yin M, Wang B, et al. The effect of storage time after vitrification on pregnancy and neonatal outcomes among 24 698 patients following the first embryo transfer cycles [J]. *Hum Reprod*, 2020, 35(7):1675-1684.
- [44] Ma Y, Liu X, Shi G, et al. Storage time of cryopreserved embryos and pregnancy outcomes: a dose-response Meta-analysis [J]. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 2021, 81(3):311-320.
- [45] Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation [J]. *Lancet*, 1986, 327(8486):884-886.
- [46] Johnston M, Richings NM, Leung A, et al. A major increase in oocyte cryopreservation cycles in the USA, Australia and New Zealand since 2010 is highlighted by younger women but a need for standardized data collection [J]. *Hum Reprod*, 2021, 36(3):624-635.
- [47] Leung AQ, Baker K, Vaughan D, et al. Clinical outcomes and utilization from over a decade of planned oocyte cryopreservation [J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 43(4):671-679.
- [48] Paramanatham J, Talmor AJ, Osianlis T, et al. Cryopreserved oocytes: update on clinical applications and success rates [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2015, 70(2):97-114.
- [49] Cobo A, Garrido N, Pellicer A, et al. Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate [J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(6):1426-1434.
- [50] Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(17):1657-1665.
- [51] Oocyte M. Mature oocyte cryopreservation: a guideline [J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(1):37-43.
- [52] 孙贤, 姜宏, 刘迎春, 等. 卵母细胞玻璃化冷冻的临床应用价值 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(11):1423-1427.
- [53] Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, 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.
- [54] 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.
- [55] 阮祥燕, 杜娟, 卢丹, 等. 中国冻存卵巢组织自体移植后首例活产报道 [J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(10):1258-1260.
- [56] 孙宁霞, 李紫袁, 庞文娟, 等. 中国首例卵巢组织冷冻移植活产2年随访 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(11):1026-1230.
- [57] Liebenthron JMM. Cryopreservation and thawing of human ovarian cortex tissue slices [M]. *New York: Cryopreservation and Freeze-Drying Protocols*, 2021.
- [58] Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, 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.
- [59] HE J, LL A, Maxime R, et al. Ovarian tissue cryopreservation: low usage rates and high live-birth rate after transplantation [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020, 99(2):213-221.
- [60] Kim S, Lee Y, Lee S, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in patients with cancer [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2018, 61(4):431-442.
- [61] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 早期子宫颈癌保留生育功能中国专家共识 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(6):634-641.
- [62] 周晖, 王东雁, 罗铭, 等. 《FIGO 2021 妇癌报告》——子宫颈癌指南解读 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(5):538-544.

(2022-10-10收稿)