

女性肿瘤患者生育力保存技术现状和进展



万瑞雪, 王华伟, 马誉铷*, 唐莉*

昆明医科大学第一附属医院生殖遗传科, 云南昆明 650032

摘要: 众所周知肿瘤的患病率不断增高, 随着医学检查和治疗手段的发展, 肿瘤在年轻女性中的检出率和治愈率也逐渐升高, 在实现“保命”这一基本生存需求后不少的患者仍然想实现为人父母的梦想。然而疾病本身的进展以及放化疗等治疗手段都会对患者的生育力造成不可逆的损伤, 因此, 对于这部分患者及时尽早的生育力保存尤为重要。生育力保存在中国方兴未艾, 肿瘤患者就是其主要的指征之一。近年来该技术取得重大进展, 目前成熟的技术包括卵巢组织冻存和移植、卵子和胚胎冷冻等, 因医生缺乏对具体方案的了解和运用导致很多患者错失生育力保存的时机, 为了给患者提供更科学的生育力保存方案, 本文结合近年来国内外女性肿瘤患者生育力保存相关研究, 对目前女性肿瘤患者生育力保存的方案及其进展做一综述。

关键词: 女性肿瘤; 生育力保存; 卵巢组织冻存; 卵子冷冻; 胚胎冷冻

DOI: [10.57237/j.cmf.2023.01.001](https://doi.org/10.57237/j.cmf.2023.01.001)

Fertility Preservation in the Female Tumor Patients

Wan Ruixue, Wang Hua-wei, Ma Yuru*, Tang Li*

Department of Reproduction and Genetics, the first affiliated hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

Abstract: As we all know, the prevalence of tumors is increasing, and with the development of medical examination and treatment methods, the detection rate and cure rate of tumors in young women are gradually increasing, and many patients still want to realize their dream of parenthood after realizing the basic survival need of "saving life". However, the progression of the disease itself and treatment methods such as radiotherapy and chemotherapy will cause irreversible damage to the fertility of patients, so it is particularly important for these patients to preserve fertility as soon as possible. Fertility preservation is in the ascendant in China, and tumor patients are one of its main indications. In recent years, the technology has made significant progress, the current mature technology includes ovarian tissue cryopreservation and transfer, egg and embryo freezing, etc., due to the lack of understanding and application of specific programs by doctors, many patients miss the opportunity of fertility preservation, in order to provide patients with more scientific fertility preservation programs, this paper combines the fertility preservation related research of female tumor patients at home and abroad in recent years, and reviews the current fertility preservation programs and progress of female tumor patients.

Keywords: Female Tumor; Fertility Preservation; Ovarian Tissue Cryopreservation; Oocyte Cryopreservation; Embryo Cryopreservation

基金项目: 云南省高层次人才培养职称计划“名医专项”(RLMY20200017); 国家自然科学基金项目(82160281).

*通信作者: 马誉铷, mayuru2009@126.com; 唐莉, tanglikm@163.com

收稿日期: 2022-09-30; 接受日期: 2022-11-04; 在线出版日期: 2023-05-25

<http://www.clinmedfront.com>

1 引言

女性生育力保存指采取医学的手段对存在不孕风险成人或儿童的生殖内分泌与生育功能进行保护或保存，使患者在疾病治愈后或有生育需求时仍有生育遗传学后代的能力。近年来年轻女性的恶性肿瘤发病率逐渐增高，育龄期女性恶性肿瘤的发生率为 1%-2% [1, 2]，随着恶性肿瘤诊断水平提高和治疗方法的进步，育龄期妇女的生存率大大提高，在美国，其 5 年生存率高达 83% [2]。70% 的女性诊断恶性肿瘤时还未生育，并且未来仍有做母亲的愿望[2]。对于这些年轻的恶性肿瘤患者，在肿瘤治疗过程中，应重视肿瘤治疗方法带来的生育力损伤，例如卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI)常继发与肿瘤根治手术及放化疗后，出现同时性功能和泌尿生殖系统损伤等问题也会在肿瘤治疗后出现。因此肿瘤的治疗在实现患者生命的延续的同时，也应该关注生存质量和肿瘤治愈后的生育需求。

2 肿瘤及其治疗对女性生育力的影响

众所周知，肿瘤治疗方案常为手术联合放化疗。放化疗术后引起 POI 的概率极高，因为卵巢生殖细胞增殖潜能强，卵母细胞的原始卵泡池是有限的，放化疗对卵巢造成的损伤最终会体现在生育力严重下降。年龄、化疗药物种类、剂量、放疗部位和剂量都和生育力下降的程度密切相关。女性肿瘤患者接受化疗后卵巢功能均会受到不同程度的损伤，相似治疗方案的患者损伤程度随年龄增加而增加[4]；烷基化药物对卵泡和颗粒细胞的毒性作用最强，并且存在剂量依赖性，对生育力的影响大于铂类和蒽环，同时化疗药物作用在子宫内膜也大大降低了化疗后女性的生育力[3, 4]；盆腔恶性肿瘤的放射性治疗同样对卵巢功能和子宫造成伤害[5]。鉴于卵巢对外源性损伤极为敏感，保护卵巢免受抗癌治疗的影响尤为重要。

女性生育力的保护和保存方式需要根据患者的年龄、肿瘤类型、治疗方案等综合评估。例如卵巢组织体外冻存是青少年、儿童唯一能选择的生育力保存方式，年轻的已婚女性可以选择在肿瘤放化疗前冻存胚胎，未婚女性则可以选择卵母细胞冷冻，恶性肿瘤的患者建议根据肿瘤的分期分型及生育力保存的有效性综合决定是否可以行生育力保存。

3 女性肿瘤患者生育保存的方法

3.1 卵子和胚胎冷冻技术

3.1.1 卵子和胚胎冷冻技术在女性肿瘤患者生育力保存中的运用

冷冻保存技术可以将活细胞、组织在极低温度下进行长期储存，精子、卵子及胚胎冷冻保存技术已发展成熟，多年来在辅助生殖技术中发挥这重要的作用。胚胎冷冻技术已经很成熟，可以作为已婚肿瘤患者的生育力保存方式，对未婚育龄女性可以选择成熟卵母细胞冷冻。胚胎冷冻和成熟卵母细胞冷冻也有局限之处：例如恶性卵巢癌患者卵母细胞和胚胎治疗可能会受到影响，因此能否选择卵母细胞或胚胎冷冻保存生育力存在争议。部分生殖科医生认为，在肿瘤科医生评估通过的前提下，可以为恶性卵巢癌患者进行促排卵和采卵的，但也有医生持相反观点。另外，胚胎和成熟卵母细胞冷冻大部分须经过促排卵治疗并获得卵子，卵巢刺激过程中的高激素水平可能引起激素依赖性肿瘤复发，文献报道卵巢交界性肿瘤患者在术后的促排卵治疗过程中，约有 20% 病例会复发，虽然很少导致死亡。同时促排卵治疗需要 2 周左右的时间，对于急需治疗肿瘤的患者会耽误其病情治疗。但目前尚无足够的临床数据支持这两项技术用于女性恶性肿瘤患者的生育力保存，卵子和胚胎复苏后的利用率、妊娠率和活产率还有待考证。

3.1.2 卵子和胚胎冷冻技术用于肿瘤女性生育力保存的预后

卵子和胚胎冷冻技术用于不孕症女性的助孕治疗的有效性是得到充分证实的，但用于肿瘤患者肿瘤治愈后的妊娠结局还不明确。例如卵巢恶性肿瘤患者卵母细胞可能受恶性肿瘤的侵犯导致功能受损、再利用率低，有报道在年龄<35 岁的恶性肿瘤患者行卵母细胞玻璃化冷冻复苏后，其活产率仅为 34%，显著低于非恶性肿瘤患者[6]。Abu-Musa 等[7]报道了 1 例卵巢腺癌 IC 期、一侧附件切除术+化疗后的患者，进行了 IVF 促排卵及胚胎冷冻，之后复苏胚胎并获得活产。子宫内膜癌也是是常见女性肿瘤，这部分患者多数都经历过数次内膜活检，以诊断疾病或了解治疗效果，反复

的刮宫术可能造成子宫内膜的损伤，内膜本身的病变和大剂量孕激素的应用可能也影响了内膜的容受性，降低胚胎冷冻后移植的着床率。因此对于女性肿瘤患者选择冷冻成熟卵母细胞和胚胎作为生育力保存的方式时应联合生殖科和肿瘤科的医生进行充分评估，选择个体化的促排卵方案，并充分告知该技术的局限性[8]。

3.2 卵巢组织冻存和卵巢组织移植

3.2.1 OCT/OTT 技术

OCT/OTT (ovarian tissue cryopreservation, OCT/ovarian tissue transplantation, OTT)指将卵巢组织处理后浸于冷冻保护液中低温冻存，待合适的时机进行解冻后自体移植。手术的方式可以采取开腹和腹腔镜，但腹腔镜下卵巢组织取材是目前已被证实的对于成人和儿童都安全有效的手术方法。至少冻存单侧一半的卵巢组织，常规冻存双侧各 1/2 的卵巢组织，对于未来抗癌治疗后发生卵巢功能衰退风险极高的患者可冻存更多卵巢组织[9]。

OTT 的方法目前有原位移植和异位移植。原位移植的优点是可以为卵泡发育提供良好环境，术后有机会实现自然受孕[7]，组织生存能力、卵泡发育能力也优于异位移植[8, 9]。异位移植虽然手术难度与创伤较小但术后有生育需求则需要通过辅助生殖技术实现。对于需要尽快放化疗的急恶性肿瘤患者，如果选择成熟卵子或胚胎冻存的生育力保存方法，常需要最短 2 周左右的时间进行超促排卵和取卵，导致延迟肿瘤开始治疗的时间，因此对于不能推迟肿瘤治疗需要立即进行放化疗，以及不接受超促排卵后冷冻卵子的成年患者来说 OCT/OTT 是保存生育力较好的选择。OCT/OTT 无需促排卵治疗就可以在短时间内保存大量原始卵泡，也不受女性生理周期的影响，不仅保护了生育能力，卵巢移植术后还能恢复卵巢的内分泌功能[8, 9]。对其他疾病需要接受的治疗会使卵巢功能受损的患者 OCT 也同样有益。

OCT/OTT 技术也存在令人担忧的问题。提前冷冻卵巢组织，肿瘤治疗后再行卵巢回移植的技术成熟且患者获益颇多，但血液系统恶性肿瘤这一类卵巢转移率高的癌症患者卵巢移植术后再次引入恶性细胞的风险很高[13]。除此之外，冷冻技术对卵巢组织的损伤、复苏移植过程中对卵巢组织的损伤均可能使卵泡发生凋亡，进而引起卵泡发育停滞和闭锁。虽然我们采用手术方式将卵巢移植到最佳部位，但缺血性改变的存

在和移植后的组织缺乏适当的血运重建会导致大量卵泡闭锁。目前也有研究证实卵巢组织移植后缺血再灌注及氧化应激引起的原始卵泡丢失多达 50% [10, 11]。对于高龄女性而言 OCT/OTT 的作用也非常有限。因此 OCT/OTT 技术仍然有很多问题需要注意和解决。

3.2.2 女性肿瘤患者使用 OCT/OTT 进行生育力保存的预后

OTT 术后是否恢复了正常的内分泌功能和排卵功能是判断 OCT/OTT 有效性的一个重要指标。人类首例 OCT/OTT 成功并恢复内分泌功能的报道是在 1999 年，2004 年 Donnezp 等[12]首次报道该技术使用后活产，2005 年 Meirrow 等[13]报道了第二例活产。中国阮祥燕[14]专家团队于 2016 年 9 月 9 日进行了国内首例宫颈癌生育力保存，采用卵巢组织冷冻并成功自体移植恢复内分泌功能，2020 年中国实现冻融卵巢组织移植后首例妊娠。这项生育力保存技术已经取得了进展，现在在世界各地被接受和实施。2021 年最新统计显示全球约有 300 余例患者 OCT/OTT 技术后卵巢内分泌能恢复率约 95%，妊娠率可达 50%，活产率约 40%，全球已有 200 多个患者通过 OCT/OTT 技术诞生婴儿[15]。

OCT/OTT 技术的有效性评价主要包括：生育力保存的具体适应症；OCT 后患者存活率；OTT 需求量及术后患者内分泌功能的恢复情况、生育能力恢复的情况；接受手术的患者满意度等。为了探讨 OCT/OTT 技术的效果如何，2016 年 1 项对 49 例卵巢组织异位移植妇女随访 1 年以上发现，卵巢内分泌功能在 67% 的患者中得到恢复，其临床妊娠率和活产率分别为 33% 和 25% [15]。与卵巢组织原位移植相比，异位移植获得妊娠和活产的例数和概率均较低，因此 OCT/OTT 不是以生育为主要目标的最佳选择，但可作为恢复卵巢内分泌功能的首选移植方式。2017 年 Jadoul 等[10]对 545 名 OCT 患者进行了追踪随访，在有效问卷中 96% 的患者对手术感到满意，仅 1 例患者术后出现并发症（腹腔内出血），96% 的患者没有报告任何并发症，并证实了卵巢皮质自体移植后妊娠率约 30%。

OCT/OTT 术后接受辅助生殖技术的助孕结局如何呢？卵巢组织经过冷冻、复苏和移植对卵母细胞本身会造成损害，可能会导致 IVF 助孕时空卵泡率升高，受精率下降，活产率和正常人群相比也是下降的[16]。Andersen 等近期研究发现 OTT 术后行 IVF 助孕患者有

23-36%的空卵泡率，49%-50%的受精率，而活产率为在 47.5%左右[17, 18]。另外助孕成功率也和保存生育力的年龄密切相关，高龄女性尽管进行了 OTC/OTT，但因本身卵巢储备功能差，术后 IVF/ICSI 的生殖结局较差[13]。

3.3 未成熟卵母细胞体外成熟技术 (in-vitro maturation, IVM)

3.3.1 肿瘤患者运用 IVM 技术进行生育力保存

IVM 是指生长卵泡来源的未成熟卵丘卵母细胞复合(cumulus-oocyte complexes, COCs)体外培养成熟至 MII 期的过程，目前以成熟运用在辅助生殖技术中。1994 年 Trounson [19]等报道了全球首例 IVM 活产，产妇是一名多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者。截至目前，全球已有 5000 多名 IVM 婴儿出生[20]，现在根据女性肿瘤的特点对卵巢组织冷冻进行风险分级后，对于高风险肿瘤患者，可以从冻存的卵巢组织皮质中分离未成熟的卵母细胞进行体外成熟(OTO-IVM)，通过 IVM 联合 ICSI 获得妊娠，能够避免因 OCT/OTT 带来的肿瘤复发风险，最大限度地保护生育力。OTO-IVM 与 OTC 相结合是一种有价值的生育力保存技术。首先，OTO 并不取决于月经周期的阶段，也不需要促排卵治疗，另外，OTO-IVM 因为保存了卵母细胞可以减少对卵巢皮层移植的需求，这对于那些在卵巢组织移植时具有重新引入恶性细胞风险的患者非常受益，对于这些患者，OTO-IVM 目前可能是生育遗传孩子的唯一选择。

因卵母细胞体外培养阶段正值其表观遗传形成的关键时期，在体外培养时间过长，受到影响的概率增加，所以通过 IVM 技术生育的子代健康状况是目前值得追踪探讨的问题。有研究提示，IVM 技术子代两岁内儿童身体发育和心理发展的各项指标与对照组比较无差异。

3.3.2 女性肿瘤患者运用 IVM 生育力保存的 预后

虽然在因不孕症行辅助生殖技术的人群中 IVM 的囊胚形成率、胚胎植入和妊娠率比 IVF 低，但对于肿瘤患者而言，仍然能使用 IVM 获益，目前已有 5 例健康婴儿通过 OTO-IVM 技术诞生[21]。2022 年 Segers 等[22]首次报道了通过 OTO-IVM 技术的活产，并提示

OTO-IVM、ICSI 和胚胎移植后患者的活产率为 43%。OTO-IVM 技术中卵母细胞成熟率 23%-39%，低于 PCOS 妇女行 IVM 的平均成熟率。较低的成熟率可能与几个因素有关，首先卵巢组织来源的卵母细胞通常取自直径更小的卵泡，并且 OTO-IVM 卵母细胞可能需要特殊的体外成熟方法来获得发育潜力[23]，此外，肿瘤患者的医疗状况可能会影响配子质量和体细胞功能[24]，这些都可能会为卵母细胞发育创造不利的微环境。生物效应也可能影响 OTO-IVM 效率，例如卵巢运输期间温度会 OTO-IVM 的成功率，因此需要建立 OTC 和 OTO-IVM 结合时卵巢组织运输的最佳方案，需要洁净的设施和训练有素的实验室工作人员。综上，OTO-IVM 虽然可以保存相对较多的成熟卵母细胞和胚胎，但活产率低，所以仅建议卵巢高储备患者使用，不能用于取代 OCT 技术[25]。IVM 方法目前效率太低，无法成为唯一使用的方法用于生育力保存，推荐将 OTO-IVM 作为 OTC 的补充方法。

3.4 肿瘤放化疗期间使用促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)保护生育力

3.4.1 GnRHa 用于女性肿瘤患者生育力保存

目前已有的研究中推荐使用 GnRHa 对肿瘤女性进行生育力保护的证据是相互矛盾的[26, 27]。GnRHa 保护生育力的机制大概有以下几条途径：GnRHa 使垂体脱敏模拟青春期前低促性腺激素的内分泌状态，产生的低雌激素环境能够使子宫和卵巢的血流灌注减少，从而使卵巢对化疗药物的总累积暴露量降低；GnRHa 可以保护性腺免受化疗药物毒性；一些研究也提出 GnRHa 可以通过上调卵巢相关的保护因子，并可以保护能在未来进行发育的干细胞的观点。与其他方法相比，GnRHa 具有经济、安全、创伤小等特点。

3.4.2 GnRHa 用于女性肿瘤患者生育力保存的 预后

虽然 GnRHa 可以用在化疗前和/或化疗期间来降低卵巢早衰的风险，并有证据表明使用后能增加短期内患者自然妊娠的概率，但其用于临床工作中的有效性仍需要高质量的随机对照试验，更准确地评估化疗前后的卵巢储备，以支持临床实践的明确建议。早期的研究显示使用 GnRHa 后虽然部分患者中观察 FSH 升高和极低水平 AMH 长达 1 年，但 1 年后之后，FSH 会

降至正常,大多数患者 AMH 升高,自然受孕率达 60% [28, 29]。

2015 年 Huser 等[33]使用化疗的同时使用 GnRHa, 化疗术后患者的卵巢功能比与对照组好, 并且有 21.3% 的患者在化疗结束后实现了临床妊娠, 同时使用 GnRHa 联合治疗可以很好地控制患者的月经周期[30-31]。相反的研究表明, 虽然 GnRHa 对化疗后卵巢功能下降引起的更年期症状有改善, 但无法改善远期的生育能力, 如化疗术后妊娠率。也有动物实验否定了化疗时使用 GnRHa 保护卵巢功能的作用[32]。尽管有些相反的结果, 但使用 GnRHa 或者短效避孕药进行生育力保护在理论上是可行的。对于在接受大剂量化疗药物治疗肿瘤的患者, 此类药物的作用微乎其微, 所以应该根据患者的年龄、肿瘤类型、化疗方案来选择。指南建议仅当卵巢细胞、胚胎或卵巢组织冷冻保存等成熟的生育力保存方法不可行时, 向患者提供 GnRHa, 或作为其他生育保存手段的补充降低肿瘤化疗诱发卵巢功能不全的风险, 降低化疗药物对性腺的毒性。

3.5 卵巢移位术 (Ovarian Transposition, OT)

3.5.1 卵巢移位术在肿瘤患者生育力保存中的运用

OT 于 1956 年首次提出, 为了避免接受盆腔、下腹部放射治疗对卵巢功能的伤害, 通过腹腔镜或开腹手术将卵巢移出放疗照射区域。卵巢对放疗敏感, 小剂量的放疗就可破坏一半始基卵泡池, 放疗不仅会引起卵巢损伤, 还会造成子宫血管、肌肉组织和子宫内膜损伤, 从而导致不孕、自然流产、早产、胎儿宫内发育迟缓等发生率增加。目前腹腔镜手术是卵巢移位术的标准术式, 离断卵巢与子宫之间血管蒂后游巢动静脉, 固定卵巢于同侧腹壁, 使卵巢位于放射范围外, 理想的位置是在骨盆边缘以上, 尽可能向外侧固定, 以确保卵巢在大多数放射野以外。因为卵巢移位后的卵巢可自行游走至盆腔, 因此卵巢移位术后需要尽快完成放疗。肿瘤治愈后患者需再行卵巢复位或借助 IVF 才能实现妊娠。OT 技术的使用适应证也是有限的, 肿瘤卵巢转移及绝经期患者, 此手术保存生育力无效; 接受生殖毒性药物放疗的患者, 卵巢移位对生育力保护效果不明显。

3.5.2 OT 技术用于肿瘤妇女生育力保存的预后

规范有效手术可将放疗对卵巢的损伤减少 90%-98%, 但 OT 在降低放疗后 POI 发生率的效果上不同的文献报道差异较大 (16%-90%)。OT 可以有效保护卵巢内分泌功能, 但其在生育力保护上作用有限, 这可能与手术操作损伤了卵巢血供、卵巢移位不能使卵巢完全免受化疗或放疗散射影响相关[31, 32]。多项荟萃分析显示 OT 后行盆腔放疗, 无论是否行化疗, 卵巢内分泌功能保留率为高, 并发症发生率低, 常见并发症是卵巢囊肿[34, 35]。

目前 OT 技术用于宫颈癌放疗中生育力保存的研究较多, 2021 年国内学者 Xu 等[33]的临床研究支持 OT 是一种可靠的方法用在保护年轻宫颈癌患者接受放疗术后的卵巢功能, 并且对放疗的剂量分布、靶区一致性、治疗效果没有负面影响。综上, 腹腔镜下卵巢移位术应用于肿瘤放疗患者, 在短期生存率、复发方面效果与卵巢切除相似, 但可保护并改善卵巢功能, 提高患者性生活质量, 预防、改善围绝经期综合征。专家推荐可以为肿瘤患者提供一侧卵巢移位、对侧卵巢组织冷冻的生育力保存方法。

因为女性子宫也位于盆腔内, 放疗不仅会引起卵巢损伤, 还会造成子宫血管、肌肉组织和子宫内膜损伤, 对子宫内膜未来接受胚胎的容受性造成影响, 尽管可以通过 ART 技术助孕, 但胚胎着床率会因此下降[36]。有研究报道直肠癌进行盆腔放疗前 OT 联合子宫固定术保存生育力, 尽量固定子宫于腹前壁, 术后患者成功活产。2017 年[37], 首次报道为 1 例即将进行盆腔放疗的直肠癌患者进行了子宫移位术和卵巢移位, 避免了放疗对子宫和卵巢的影响。但是, 子宫移位术手术范围大, 子宫血供可能受影响, 且术后需 1 个月才能进行盆腔放疗, 可能会延误疾病的治疗, 该技术的有效性、安全性还需进一步研究[38, 39]。

4 总结

综上所述, 目前医疗技术的发展使得肿瘤患者生存率增高, 但手术及放化疗引起不同程度的卵巢储备功能下降及生育困难, 使得女性肿瘤患者将来可能面临严峻的生育问题, 因此对于女性肿瘤患者生育力保护尤其是治疗前的保护尤为重要。需要肿瘤科、生殖医学科及遗传咨询等多学科合作建立方便快捷的多学科会诊和转诊机制, 为患者提供及时有效的生育及遗

传咨询制定全面的肿瘤治疗及生育力保护和保存方案, 让这项技术更好的为社会服务。

参考文献

- [1] Holman DA. Fertility Preservation in Gynecologic Cancer [J]. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35 (2): 202-210.
- [2] Alfano CM, Leach CR, Smith TG, et al. Equitably improving out-comes for cancer survivors and supporting caregivers: A blue-print for care delivery, research, education, and policy [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69 (1): 35-49.
- [3] Griffiths, Meaghan J et al. "Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility? Human reproduction update, 2020, 26 (2): 161-173.
- [4] Thomas-Teinturier, Cécile et al. "Age at menopause and its influencing factors in a cohort of survivors of childhood cancer: earlier but rarely premature." *Human reproduction (Oxford, England)*, 2013, 28 (2): 488-95.
- [5] Gargus, Emma S. et al. "Management of Primary Ovarian Insufficiency Symptoms in Survivors of Childhood and Adolescent Cancer." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 2018, 16 (9): 1137-1149.
- [6] Plante M, Renaud MC, Sebastianelli A, Gregoire J. Simple vaginal trachelectomy in women with early-stage low-risk cervical cancer who wish to preserve fertility: the new standard of care? *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Jul; 30 (7): 981-986.
- [7] Cardozo ER, Huber WJ, Stuckey AR, Alvero RJ. Mandating Coverage for Fertility Preservation - A Step in the Right Direction. *N Engl J Med*. 2017 Oct 26; 377 (17): 1607-1609.
- [8] Abu-Musa A, Seoud M, Hannoun A. In vitro fertilization in a patient with ovarian cancer (stage IC) following conservative surgery and chemotherapy: a case report [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2008, 29: 408-410.
- [9] 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 (04): 496-500.
- [10] Jadoul P, Guilmain A, Squifflet J, Luyckx M, Votino R, Wyns C, Dolmans MM. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. *Hum Reprod*. 2017, 32 (5): 1046-1054.
- [11] Bath LE, Tydeman G, Critchley HO, Anderson RA, Baird DT, Wallace WH. Spontaneous conception in a young woman who had ovarian cortical tissue cryopreserved before chemotherapy and radiotherapy for a Ewing's sarcoma of the pelvis: case report. *Hum Reprod*. 2004, 19 (11): 2569-2572.
- [12] Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004, 364 (9443): 1405-1410.
- [13] Schmidt KT, Rosendahl M, Ernst E, Loft A, Andersen AN, Dueholm M, Ottosen C, Andersen CY. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience. *Fertil Steril*. 2011, 95 (2): 695-701.
- [14] 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.
- [15] 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. *Fertil Steril*. 2021, 115 (5): 1102-1115.
- [16] Dueholm Hjorth IM, Kristensen SG, Dueholm M, et al. Reproductive outcomes after in vitro fertilization treatment in a cohort of Danish women transplanted with cryopreserved ovarian tissue. *Fertil Steril*. 2020, 114 (2): 379-387.
- [17] Dolmans MM, Falcone T, Patrizio P. Importance of patient selection to analyze in vitro fertilization outcome with transplanted cryopreserved ovarian tissue. *Fertil Steril*. 2020, 114 (2): 279-280.
- [18] Andersen ST, Pors SE, Poulsen LC, et al. Ovarian stimulation and assisted reproductive technology outcomes in women transplanted with cryopreserved ovarian tissue: a systematic review. *Fertil Steril*. 2019, 112 (5): 908-921.
- [19] Trounson A, Wood C, Kausche A. In vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients [J]. *Fertil Steril*, 1994, 62 (2): 353-362.
- [20] Sauerbrun-Cutler M T, Vega M, Keltz M, et al. In vitro maturation and its role in clinical assisted reproductive technology [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2015, 70 (1): 45-57.
- [21] Yin H, Jiang H, Kristensen SG, Andersen CY. Vitriification of in vitro matured oocytes collected from surplus ovarian medulla tissue resulting from fertility preservation of ovarian cortex tissue. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Jun; 33 (6): 741-6.
- [22] Segers I, Bardhi E, Mateizel I, Van Moer E, Schots R, Verheyen G, Tournaye H, De Vos M. Live births following fertility preservation using in-vitro maturation of ovarian tissue oocytes. *Hum Reprod*. 2020 Sep 1; 35 (9): 2026-2036.
- [23] Sanchez F, Le AH, Ho VNA, et al. Biphasic in vitro maturation (CAPA-IVM) specifically improves the developmental capacity of oocytes from small antral follicles. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36 (10): 2135-2144.

- [24] Sonigo C, Comtet M, Duros S, et al. Antral follicle responsiveness to FSH, assessed by the follicular output rate (FORT), is altered in Hodgkin's lymphoma when compared with breast cancer candidates for fertility preservation. *J Assist Reprod Genet*. 2018, 35 (1): 91-97.
- [25] Kedem A, Yerushalmi GM, Brengauz M, et al. Outcome of immature oocytes collection of 119 cancer patients during ovarian tissue harvesting for fertility preservation. *J Assist Reprod Genet*. 2018, 35 (5): 851-856.
- [26] Blumenfeld Z. Fertility Preservation Using GnRH Agonists: Rationale, Possible Mechanisms, and Explanation of Controversy. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019 Aug 21; 13: 1179558119870163.
- [27] Lambertini M, Horicks F, Del Mastro L, Partridge AH, Demeestere I. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: From biological evidence to clinical application. *Cancer Treat Rev*. 2019 Jan; 72: 65-77.
- [28] Blumenfeld Z, Patel B, Leiba R, et al: Gonadotropin-releasing hormone agonist may minimize premature ovarian failure in young women undergoing autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril*. 2012 Nov; 98 (5): 1266-70. e1.
- [29] Blumenfeld Z, Zuckerman T. Repeated spontaneous pregnancies and successful deliveries after repeated autologous stem cell transplantation and GnRH-agonist treatment. *Oncologist*. 2010, 15: 59-60.
- [30] Huser M, Smardova L, Janku P, Crha I, Zakova J, Stourac P, Jarkovsky J, Mayer J, Ventruba P. Fertility status of Hodgkin lymphoma patients treated with chemotherapy and adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Aug; 32 (8): 1187-93.
- [31] Gini G, Annibaldi O, Lupasco D, Bocci C, Tomarchio V, Sampaolo M, Trappolini S, Tafuri MA, Cacciagiù S, Ciccarone M, Barucca A, Sarlo C, Vincenzi B, Avvisati G, Leoni P, Olivieri A. Gonadal Function Recovery and Fertility in Women Treated with Chemo- and/or Radiotherapy for Hodgkin's and Non-Hodgkin Lymphoma. *Chemotherapy*. 2019; 64 (1): 36-41.
- [32] Horicks F, Van Den Steen G, Houben S, Englert Y, Demeestere I. Folliculogenesis Is Not Fully Inhibited during GnRH Analogues Treatment in Mice Challenging Their Efficiency to Preserve the Ovarian Reserve during Chemotherapy in This Model. *PLoS One*. 2015 Sep 1; 10 (9): e0137164.
- [33] Lambertini M, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Scotto T, Gori S, Giordano M, Garrone O, Levaggi A, Poggio F, Giraudi S, Bighin C, Vecchio C, Sertoli MR, Pronzato P, Del Mastro L; GIM Study Group. Ovarian Suppression With Triptorelin During Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy and Long-term Ovarian Function, Pregnancies, and Disease-Free Survival: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Dec 22-29; 314 (24): 2632-40.
- [34] 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.
- [35] Chan, Jessica L, and Erica T Wang. "Oncofertility for women with gynecologic malignancies.". *Gynecologic oncology*. 2017, 144 (3): 631-636.
- [36] Selter J, Grossman Becht LC, Huang Y, Ananth CV, Neugut AI, Hershman DL, Wright JD. Utilization of ovarian transposition for fertility preservation among young women with pelvic malignancies who undergo radiotherapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Oct; 219 (4): 415-417.
- [37] Poly JL, Janny L, Poly-Vye P, et al. Successful oocyte donation after stage 1 Cserousvarian cancer [J]. *Hum Reprod*, 1997, 12: 1589-1590.
- [38] Xu H, Guo C, Zhang X, Wu Y, Zhu B, Lu E, Sun Z, He D, Deng F, Lv J, Gong Z. Significance of ovarian transposition in the preservation of ovarian function for young cervical cancer patients undergoing postoperative volumetric modulated radiotherapy. *Ann Transl Med*. 2021 Dec; 9 (23): 1717.
- [39] Baiocchi G, Vieira M, Moretti-Marques R, Mantoan H, Faloppa C, Damasceno RCF, Paula SOC, Tsunoda AT, Ribeiro R. Uterine transposition for gynecological cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Mar; 31 (3): 442-446.