

·临床研究·

国内首例宫颈癌自体卵巢组织冻存移植成功妊娠

李宇彬¹, 张阳², 孟田¹, 蔡炳¹, 吴楚玲², 王长希³, 沈宏伟², 杨国奋²

(1. 中山大学附属第一医院生殖科, 广东广州 510080; 2. 中山大学附属第一医院妇科, 广东广州 510080; 3. 中山大学附属第一医院器官移植科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】探讨卵巢组织冻存及自体移植手术保护子宫颈癌患者生育力与卵巢内分泌功能的疗效。【方法】对1例26岁子宫颈癌ⅡA1期患者在癌症手术过程中进行卵巢组织取材、冻存,待其癌症完全缓解后进行冻存卵巢组织自体移植手术,随访监测患者的绝经相关症状、激素水平及卵泡发育情况。【结果】卵巢组织移植第6个月卵泡刺激素降低至6.60 U/L,雌二醇由<10.00 ng/L升高至89.00 ng/L。移植第10个月,B超监测到移植卵巢组织有卵泡发育且能完成生理排卵功能。移植第15个月,卵泡刺激素维持在7.24 U/L,雌二醇水平升至368.00 ng/L。移植2年余,患者通过辅助生殖技术成功诞下了一名健康的婴儿。【结论】冻存卵巢组织移植后卵巢恢复内分泌功能及排卵功能,并成功妊娠,证明卵巢组织在临床上移植成功。

关键词:多学科合作;卵巢组织冻存;卵巢组织移植;子宫颈癌;卵巢功能;生育力保护

中图分类号:R711.75 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2025)03-0498-08

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2025.0314

Successful Pregnancy after Autologous Cryopreserved Ovarian Tissue Transplantation in a Cervical Cancer Patient: the First Reported Case in China

LI Yubin¹, ZHANG Yang², MENG Tian¹, CAI Bing¹, WU Chuling², WANG Changxi³,
SHEN Hongwei², YANG Guofen²

(1. Department of Reproduction, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China;

2. Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China;

3. Department of Organ Transplantation, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: YANG Guofen; E-mail: yangguof@mail.sysu.edu.cn

Abstract:【Objective】To investigate the efficacy of ovarian tissue cryopreservation and autologous transplantation in preserving fertility and ovarian endocrine function in patients with cervical cancer.【Methods】A 26-year-old patient with stage ⅡA1 cervical cancer underwent ovarian tissue harvesting and cryopreservation during cancer surgery. Following complete remission of the cancer, autologous ovarian tissue transplantation was performed. Follow-up monitoring included assessment of menopausal symptoms, hormone levels, and follicular development.【Results】Six months after transplantation, follicle-stimulating hormone levels decreased to 6.60 U/L, and estradiol levels increased from <10.00 ng/L to 89.00 ng/L. At 10 months after transplantation, ultrasound monitoring confirmed follicular development and physiological ovulation in the transplanted ovarian tissue. By 15 months after transplantation, follicle-stimulating hormone levels remained stable at 7.24 U/L, and estradiol levels further increased to 368.00 ng/L. Over 2 years after transplantation, the patient successfully gave birth to a healthy baby through assisted reproductive technology.

收稿日期:2025-01-23

录用日期:2025-04-06

作者简介:李宇彬,第一作者,研究方向:辅助生殖技术及女性生殖力保存,E-mail:liyubin@mail.sysu.edu.cn;张阳,第一作者,研究方向:妇科肿瘤,E-mail:zhangy2558@mail2.sysu.edu.cn;孟田,第一作者,研究方向:辅助生殖技术,生育力保存技术,E-mail:mengt3@mail.sysu.edu.cn;杨国奋,通信作者,教授,主任医师,研究方向:妇科恶性肿瘤的早期诊断和生育力保护,E-mail:yangguof@mail.sysu.edu.cn

【Conclusion】 The restoration of endocrine and ovulation functions in the transplanted cryopreserved ovarian tissue, followed by successful pregnancy, demonstrates the clinical success of ovarian tissue transplantation.

Key words: multidisciplinary collaboration; ovarian tissue cryopreservation; ovarian tissue transplantation; cervical cancer; ovarian function; fertility preservation

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2025, 46(3):498-505]

子宫颈癌是最常见的女性生殖系统肿瘤,为我国女性癌症新发病例数的第6位、死亡的第8位常见原因。国家癌症中心表明宫颈癌发病年龄呈现年轻化,我国宫颈癌中位发病年龄为51岁^[1],约半数患者年龄小于50岁。随着社会经济发展和生育观念转变,年轻患者对卵巢内分泌功能及生育功能保护的需求呈显著增长趋势^[2]。恶性肿瘤放化疗所致的卵巢不可逆性损伤,使此类患者面临内分泌紊乱与生育力丧失的双重风险,进而对其个人及家庭生活产生持续性影响。^[3-4]。早期(I A1-I B1期)患者可以通过子宫颈锥切术及子宫颈根治性切除术来保护生育力,更晚期患者为了提高生存率,只能行广泛全子宫及双侧附件切除术,为了降低恶性肿瘤的局部复发、改善患者的总生存期,术后还需进行辅助放化疗,卵巢暴露于性腺毒性治疗的风险显著增加,这些治疗方法都会造成卵巢不可逆的损伤^[5]。传统卵巢移位术虽可减少放疗损伤,但对全身化疗无保护作用,且存在移位卵巢萎缩或功能丧失的风险。自1996年人类卵巢组织冷冻保存技术首次实现突破性报道以来^[6],该领域伴随器官移植技术的革新持续快速发展。目前,卵巢组织冻存移植已被确立为保护年轻恶性肿瘤患者生育力的重要临床策略^[7]。相较于传统生育力保存技术,其独特优势在于:突破生理周期限制,无需促排卵预处理;与肿瘤治疗时间窗高度兼容,可同步启动放化疗;且适用人群广泛,涵盖未婚女性及青春期前患者,成为无法延迟抗癌治疗的女性群体唯一可行的生育力保护方案^[8]。截至2023年,全球已有超过360例患者通过卵巢组织冻存移植技术实现卵巢功能恢复,其中自然妊娠及辅助生殖技术成功分娩的案例逾百例。卵巢冻存移植术不仅能够在一定程度上恢复卵巢内分泌功能,还能有效保存患者生育力。本文将探讨卵巢冻存移植术对女性内分泌功能及生育力保护的疗效并附上1例子宫颈癌患者进行冻存移植术的病例。该患者也是我院进行的第一例恶性肿瘤行自体卵巢移植

后通过辅助生殖技术成功妊娠的病例。经文献检索,截至2024年,国内尚未见同类病例的公开报道,标志着我国实体肿瘤患者生育力保护领域的重要突破。

1 材料与方法

1.1 临床资料

患者女性,26岁,未婚,孕0产0。2020年3月6日诊断为“宫颈腺癌ⅡA1期”,考虑到患者的生育要求,决定于2020年3月12日进行“广泛全子宫切除+左附件切除+右侧输卵管切除+右侧卵巢悬吊+盆腹腔淋巴结清扫术”。患者担心术后放化疗会影响卵巢内分泌功能及生育力,强烈要求将手术切除的左侧卵巢组织冻存于中山大学附属第一医院生殖中心卵巢库,右侧卵巢行移位术。术后病理显示宫颈腺癌,累及阴道壁间质,盆腔淋巴结未见转移。术后诊断为宫颈腺癌ⅡA1期。按照宫颈癌诊疗指南^[9],患者术后行TP(白蛋白紫杉醇+顺铂)+5TC(白蛋白紫杉醇+卡铂)方案化疗6次,25次Gy45盆腔放疗,同期小化疗2次^[10],最后一次化疗完成于2020年10月14日。手术后接近3年,经详尽评估患者病情稳定,无肿瘤复发迹象,2022年08月15日于中山大学附属第一医院妇科全麻下接受了“腹腔镜下自体冷冻卵巢移植术”。本研究已获得中山大学附属第一医院临床科研和实验动物伦理委员会的伦理审批(伦理批件号:伦审临[2025]250号),并征得患者的知情同意。

1.2 卵巢组织取材

2020年3月12日,患者接受了广泛全子宫切除、左附件切除、右侧输卵管切除、右侧卵巢悬吊、盆腹腔淋巴结清扫术。手术中取出的左侧卵巢部分组织被迅速置于4℃的转移液中,并保存在4~8℃的转运箱内。该组织在1h内被送至中山大学附属第一医院妇科生殖中心的卵巢组织冻存库进行冻存。

1.3 卵巢组织的冻存与处理

生殖中心工作人员收到组织后,核对患者信息,立即进行卵巢组织的处理与冻存。于常温超净工作台上,在装有适量4℃预冷的含150 g/L人血清白蛋白(human serum albumin, HSA)的4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid, HEPES]溶液的培养皿中处理卵巢组织,尽可能去除髓质,保留卵巢皮质并将其分割成1.0 mm~1.5 mm厚,宽0.5 mm~1.0 mm,长1.0 mm左右的皮质片,经处理后共获得卵巢皮质9片。

中山大学附属第一医院妇科生殖中心卵巢组织冻存库以商品化卵巢组织冷冻试剂盒(KITAZATO VT30)进行卵巢组织超低温玻璃化冷冻^[11]。整个操作过程按照试剂盒说明进行。处理后的卵巢组织片保存于冻存支架上置入液氮罐长期保存^[12]。

1.4 宫颈癌术后病理

术后病理报告显示:左卵巢皮质部位的镜检发现含铁血黄素沉着,未见癌细胞。左卵巢髓质部位的镜检同样未见癌细胞。宫颈肿物镜检及免疫组化分析确认为宫颈腺癌,伴有大量炎症细胞浸润,未见癌组织与子宫内膜的明确过渡,考虑为宫颈原发。癌组织已浸润至宫颈全层,并累及阴道壁间质,未发现明确的脉管内癌栓及神经束侵犯。双侧输卵管未见癌细胞。检查的28枚淋巴结未见转移。

1.5 移植前评估与会诊讨论

盆腔放疗及全身化疗后半年患者出现潮热、出汗、睡眠障碍、腹部脂肪堆积等围绝经期症状^[13],这些症状严重影响患者日常生活。患者没有腹痛、阴道流血及流液的情况。因此,手术后两年余患者强烈要求将冻存的卵巢组织移植回体内。全身PET/CT检查报告如下:①“宫颈腺癌术后”复查:子宫及左侧附件术后缺如;阴道残端未见异常密度结节与肿块,代谢未见增高局部未见复发征象;回盲部后旁软组织灶,最大截面范围约2.0 cm×0.5 cm,代谢未见增高,考虑为右侧卵巢(较前次CT所示体积缩小);②盆腔术区条索影,代谢未见增高,考虑术后改变可能性大;盆腔肠系膜区小淋巴结,代谢未见增高,考虑反应性增生可能性大;右侧髂血管旁条片状低密度影,代谢轻度增高,多考虑良性病变;③左肺下叶内前基底段磨玻璃小结节,代谢未见增

高,考虑炎性结节可能性大,建议定期复查;右肺炎胸膜增厚并钙化;阑尾代谢增高,考虑炎症可能;④双侧颈部I b及II区小淋巴结反应性改变;双侧腹股沟小淋巴结,代谢未见增高,考虑反应性增生。肿瘤标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)、人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)检测均处于正常水平。

患者在充分知情同意及伦理审查通过的前提下,明确表达了冻存卵巢组织自体移植的强烈诉求。经妇科、器官移植科、生殖医学中心多学科联合评估考虑患者术后病理显示未侵及卵巢及淋巴结,冻存的部分卵巢携癌风险低^[14],安全性高,且现肿瘤标志物及影像学提示无复发迹象^[15]。由于该病例为本院第一例卵巢移植手术,术前向医务科递交了手术治疗新技术申请,经妇科、生殖科、器官移植科等多学科会诊讨论,对各种可能的突发情况制定了预案,认为患者可进行卵巢组织复苏与移植。

1.6 卵巢复苏与移植

卵巢组织复苏过程:移植术前1日完成冻存卵巢皮质条复苏及卵泡活性检测,2022年8月15日于中山大学附属第一医院妇科生殖中心实施移植手术。9片卵巢皮质片从融化的冻存液中取出后,使用卵巢组织玻璃化解冻试剂盒(KITAZATO VT302S),按照说明书流程进行复苏。最后将组织片放入含150 g/L HSA的HEPES溶液的无菌容器中迅速递送至手术室。

卵巢组织的移植:麻醉成功后消毒铺巾。取脐上0.5 cm处穿刺置入10 mm腹腔镜,在左下腹置入1个5 mm套管、1个12 mm套管、右下腹置入1个5 mm套管,置入手术器械。术中探查见:盆腔腹膜光滑,无粘连,肠管未见异常,大网膜未见异常。此时等待卵巢组织解冻送至手术室,核对无误后接着暴露右侧盆壁,在原右侧卵巢对应的腹膜位置用剪刀剪开1个大小约1.0 cm×1.0 cm×1.0 cm口。把复苏后的卵巢组织皮质(5片)放入其中,再予2-0薇乔线缝合腹膜固定,在卵巢外侧放置钛夹标记。同法放置复苏后的卵巢组织皮质(4片)于原左侧卵巢对应得腹膜位置(图1)。生理盐水清洗盆腔后检查创面无渗血。术程顺利,麻醉满意,术中患者

生命体征平稳。患者术后当天即可下地活动,术后第3天顺利出院。

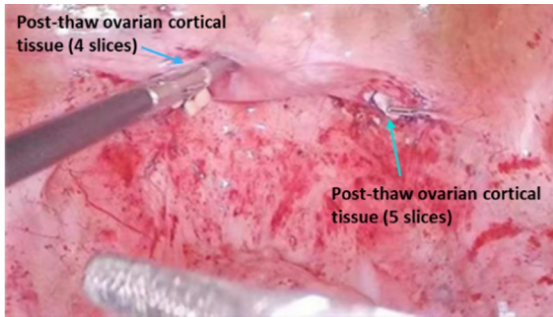


图1 卵巢组织移植至双侧相应的腹膜部位并用钛夹固定
Fig. 1 The autologous ovarian tissue was transplanted to the corresponding bilateral peritoneal sites and secured with titanium clips

1.7 观察指标

术后随访通过系统性方案监测患者内分泌功能、卵泡发育及围绝经期症状:患者于中山大学附属第一医院生殖医学专科就诊,每月门诊复诊随访各种相关症状,采用电化学发光法(罗氏 Cobas e801)检测空腹静脉血中的卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、抗穆勒管激素(anti-müllerian hormone, AMH)、雌二醇(estradiol, E2)、孕酮(progesterone, P),以评估卵巢功能,同步行阴道超声评估移植卵巢体积、窦卵泡计数及排卵征象。所有数据由生殖内分泌团队纵向分析,综合评估卵巢功能重建效果。

2 结果

2.1 卵巢冻存及移植前后的绝经相关症状和激素水平变化

患者表示,在卵巢移植术后2个月左右就能感觉到围绝经期症状有所改善,潮热、出汗以及睡眠障碍的情况有所好转,这种改善比单纯服用激素替代药物感觉更好,腹部堆积的脂肪也能通过锻炼得到明显的减少。移植术后5个月后阴道可见淡白色分泌物排出。

如图2所示,患者卵巢移植后性激素水平呈现显著改善趋势。术前基础FSH水平处于异常高位,术后FSH水平呈阶段性下降,雌二醇水平自术后低值逐步提升,至移植第6个月各项激素指标均恢复

至正常生理范围。术后9个月随访数据显示FSH与雌二醇持续稳定于正常阈值,同时孕酮水平达到生理标准,这些数据提示卵巢基本恢复内分泌功能(图2)。

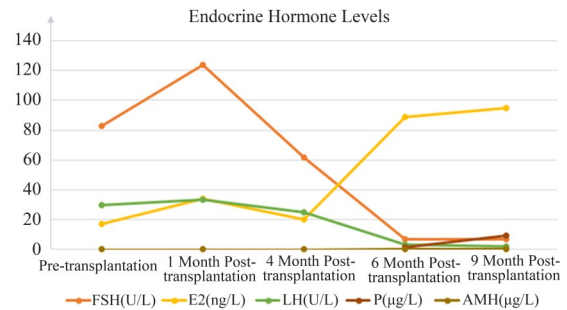
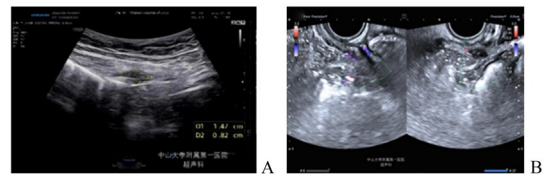


图2 自体卵巢移植术前后的女性激素水平变化
Fig. 2 Changes in female hormone levels before and after autologous ovarian transplantation

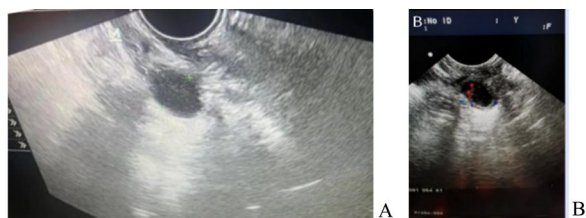
2.2 移植后的卵巢组织恢复排卵

2022年8月16日(移植后第1天)阴道B超显示:左侧髂血管内侧隐约见类卵巢声像,大小约17 mm×9 mm,右侧髂血管内侧隐约见类卵巢声像,大小约14 mm×8 mm(图3A),这些发现与血清激素水平结果相符;2023年03月,阴道B超提示:左侧卵巢显示不清,右侧髂血管内侧隐约见类卵巢声像,大小约11 mm×8 mm×4 mm(图3B);2023年6月(移植后第10个月),阴道B超提示:左侧移植卵巢组织观察到卵泡17 mm×14 mm(图4A),测FSH为22.83 U/L, LH为16.03 U/L,雌二醇为192.00 ng/L;次日排卵见黄体,黄体周围见多普勒彩色血流信号(图4B)。提示移植卵巢可生长至类似生理大小以及明显的排卵迹象。影像学的结果也证明了移植后的卵巢恢复生理排卵功能。



A: The state of ovarian tissue one day after ovarian transplantation as detected by ultrasound examination; B: The state of ovarian tissue seven months after ovarian transplantation as detected by ultrasound examination.

图3 自体卵巢移植后的卵巢组织的超声表现
Fig. 3 Ultrasound findings of ovarian tissue after autologous ovarian transplantation



A: A mature follicles measuring 17 mm×14 mm observed in the transplanted ovarian tissue on the left side; B: Doppler color blood flow signals observed around the corpus luteum formed after ovulation.

图4 卵巢移植组织排卵前后的超声表现

Fig. 4 Ultrasound findings of transplanted ovarian tissue before and after ovulation

2.3 移植后成功妊娠

患者定期监测B超,均显示规律排卵。移植第19个月,患者的激素水平和卵泡发育情况均显示持续良好恢复,卵巢功能已达到接近自然状态。在生殖医学团队的支持下,患者通过辅助生殖技术成功获取健康卵子。经过卵子体外受精、胚胎培养和移植,2024年12月,患者迎来了她的首个孩子,一名健康的女婴。这是国内首例宫颈癌综合治疗后的卵巢移植患者,通过辅助生殖技术成功获得后代的案例,为国内卵巢组织移植的临床应用提供了珍贵经验。该成果充分证明了卵巢移植在恢复患者生殖内分泌功能、实现生育力保护方面的可行性和突破性意义。

3 讨论

3.1 本例宫颈癌的特征

本例宫颈癌患者发病时间较早,仅26岁,术前活检病理结果提示子宫颈腺癌,全身PET/CT影像提示阴道已受侵犯,已达II A1期。尽管面临严峻的病情,患者仍有强烈的保留未来有自身生物学后代的愿望,基于多学科团队制定的个性化生育力保护方案,在实施广泛性全子宫切除+双侧输卵管切除术过程中,同步完成双侧卵巢保护性干预:左侧卵巢行部分皮质取材术,组织标本经低温转运后,采用玻璃化冷冻技术保存于生殖中心卵巢组织库,为后续生育力重建提供生物学基础;同时右侧卵巢移位至结肠旁沟区,使卵巢避开盆腔放疗区域,降低放射性卵巢早衰风险,双份保险保留患者综合治疗后的生育力。据专家共识《女性恶性肿瘤患者生育力的保护与保存》,针对FIGO分期≤II A1期、年

龄<40岁的绝经前宫颈腺癌患者,可实施卵巢保留联合输卵管切除术^[16]。结合本例患者的分期特征及拟行术后辅助放疗方案(盆腔照射剂量45 Gy/25 F),经多学科讨论选择右侧卵巢移位术,通过解剖学定位使卵巢脱离放疗高危区域,其可降低放射性卵巢功能衰竭发生率^[17]。目前卵巢移位术缺乏相应的临床试验,尽管有研究表明宫颈腺癌属于中等风险的卵巢转移癌症^[18],肿瘤早期的卵巢转移发生率高于鳞状细胞癌,不建议子宫颈腺癌患者行卵巢移位术。但在宫颈腺癌患者性卵巢移位术的短期随访中卵巢复发率较低^[19]。为了尽最大努力保护生育力,与患者充分沟通后,选择将一侧冰冻保存的同时,另一侧卵巢保留且移位于一侧结肠旁沟。子宫颈癌达到临床完全缓解后,长期随访内分泌科、肿瘤科、妇科多学科综合考虑肿瘤复发风险较小并结合患者的意愿,将卵巢组织移植回体内,从卵巢组织冻存到卵巢组织移植的时间为29个月。

3.2 宫颈癌患者生育力保护方法

宫颈癌治疗体系中的放疗、铂类化疗及根治性手术可导致生育能力不可逆性损伤及衰竭,严重影响育龄女性生殖健康^[20]。生育力保护应被列为青少年及年轻肿瘤患者诊疗的核心环节,推荐所有未完成生育计划的宫颈癌患者在初始治疗完成生殖医学咨询^[2]。目前临床成熟的生育力保存技术包括:卵母细胞冷冻、卵巢组织冻存及GnRH激动剂卵巢保护,通过多学科协作制定个体化方案,可使患者生育期望值提升,实现肿瘤治疗与生殖健康的精准平衡。

临床上已建立有效的生育力保存技术,推荐任何有生育要求或未完成生育的女性肿瘤患者尽早进行生育力保护及保存的咨询,以提高相应肿瘤专科医生对女性肿瘤患者的生育力保护及保存意识,提升患者的生存质量。

早期诊断和治疗宫颈癌是保护生育力的关键。早期宫颈癌的治疗成功率较高,对生育力的影响也较小。在2010年的一项回顾性研究中,对于宫颈鳞状细胞癌I A1期患者,以子宫颈锥切术代替子宫切除术的5年生存率没有明显差异,分别为98%和99%,但是给育龄期肿瘤患者提供了保留子宫自然怀孕的条件^[21]。早期子宫颈腺癌患者在满足I A1~I B1期且肿瘤直径≤2 cm(NCCN指南推荐)的条件下,可选择子宫颈根治性切除术以保留生育功

能^[22-23],但小细胞神经内分泌癌和胃型腺癌为禁忌,普通腺癌则非绝对禁忌。一些肿瘤期别≤I B2/II A1期、失去实施保留生育功能手术的患者,如果满足子宫颈鳞癌、年龄<45岁(绝经前),可行保留卵巢的手术,腺癌患者需要将年龄控制在<40岁^[16]。保留下来的卵巢可行卵巢移位术移位于两侧结肠旁沟,应用银夹标记,且固定卵巢的位置靠近前腹壁以便于通过腹壁穿刺取卵,固定高度至少高于两侧髂嵴连线水平,以减少术后放疗对卵巢功能的损伤^[18]。除此之外,卵巢组织冻存也提供了一种新型的生育力保护方法^[24]。卵巢组织冻存移植被认为是生育力保护的实验策略,这种方法可以更好的避开放性腺毒性治疗的影响,在癌症治疗达到完全缓解后再次移植回病人体内发挥器官功能。据统计,全球已有360余例患者通过卵巢组织移植保留生育力,已有近200例健康孩子通过此技术诞生,其中一半以上为自然怀孕^[25]。

关于此技术的一个担忧是在冻融卵巢组织移植过程中再次植入体内隐匿性肿瘤细胞的风险。对此一些研究给出了建议,即血液系统恶性肿瘤患者不建议行自体卵巢组织移植^[25],在没有卵巢受累的宫颈癌等实体肿瘤中,卵巢组织移植后再次引入癌细胞的风险非常小^[26]。此患者虽然有阴道壁的侵犯,但双侧卵巢病理检测未见癌细胞转移。尽管面临肿瘤安全性评估(如隐匿性癌细胞残留风险)、移植后卵巢功能重建不确定性等临床挑战,但在严格遵循“肿瘤治疗优先”原则及充分尊重患者生殖自主权的前提下,通过多学科诊疗团队协作,最终实现该患者生育力保护目标。因此,将“生育力保护咨询”纳入肿瘤初诊标准化流程,并在精准医学指导下构建个体化干预网络,使有生育需求的癌症患者尽可能的保存生育力至关重要。

3.3 卵巢组织移植后随访

卵巢组织移植后的随访是非常重要的,以确保移植的卵巢组织发挥正常的功能并且检测并发症的。一般在移植后3.5~6.5个月卵巢组织功能恢复,绝经相关症状明显缓解或消失,卵泡刺激素低于25 U/L,认为是移植成功^[27]。本例子宫颈癌患者移植后第2个月出现卵巢功能恢复迹象(FSH及LH水平下降,E2水平上升),术后第6个月FSH降至6.60 U/L正常水平。结合超声影像学的结果,进一步证明移植的卵巢组织恢复生理排卵功能。

长期随访:卵巢组织移植是一个长期的过程,

患者需要多年的随访来评判移植的卵巢组织发挥功能的持续时间。既往观察性研究表明,卵巢组织移植后1年功能存活率约为2/3,最初表现出良好活性的组织一般移植几年内都是活跃的。移植后卵巢中位功能维持时间达4~7年,最长随访记录为11年,功能持续性主要受原始卵泡密度与冻存年龄的双重影响^[27],如果移植半年后仍没有活跃的迹象,应考虑再次卵巢组织移植。此外,长期随访过程中必须重视移植卵巢组织的肿瘤学安全性监测,采用定期妇科检查结合肿瘤标志物检测,并辅以阴道超声、盆腔MRI或CT等影像学检查,从而有效识别并预防隐匿性肿瘤细胞的植入风险。

4 展望

4.1 卵巢移位术 vs. 卵巢冻存

卵巢移位术和卵巢冷冻移植术都是女性生育力保护的方法之一。卵巢移位术通过手术的方式将正常卵巢移位至盆腔放射野外,是避免术后卵巢放射性损伤的有效方法。它可以避免盆腔的放射性治疗对于卵巢功能的损伤,但是无法逃过一些如全身化疗等性腺毒性治疗所带来的伤害^[28]。适用于计划不接受性腺毒性化疗且需要盆腔放疗的患者,若需接受非性腺毒性化疗或轻度性腺毒性化疗,推荐同时应用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)保护卵巢,尽管这一治疗尚有争议^[29]。卵巢移植术是近年逐渐兴起的一种挽救卵巢早衰、卵巢恶性肿瘤等年轻患者生育能力的手段。对于恶性肿瘤需要全身放疗的患者,可以在治疗前进行卵巢组织冷冻,在放疗结束后进行自体卵巢移植。卵巢移植可以完全规避放疗对卵巢造成的损伤,极大的保护患者的生育力及生殖内分泌功能,冷冻移植过程中原始卵泡的丢失以及缺血再灌注损伤是影响卵巢移植成功率两个重要因素^[30]。本例患者一侧卵巢作移位术,另一侧卵巢作冰冻移植术。在子宫颈癌手术及放疗后21个月激素水平检查提示:FSH 82.93 U/L, E2 17.00 ng/L; PET/CT提示移位卵巢声像较前缩小,最大截面2.0 cm×0.5 cm,可以认为右侧卵巢移位未能成功保留卵巢功能。在卵巢解冻移植术后2个月,患者明显感受到绝经期症状的改善。随后的检测显示,卵巢内分泌功能恢复至正常水平,卵巢组织也定期自发排卵,最终患者通过辅助生殖技术实现成功妊娠。就

本例患者而言,对于需要全身化疗的宫颈癌患者,卵巢冷冻移植术的表现要优于卵巢移位术,可以成为一种更好的生育力保护治疗。

4.2 卵巢移植位置的选择

卵巢移植术式根据解剖位置可分为原位移植与异位移植两类。原位移植指将卵巢组织重新植入盆腔原解剖区域(如卵巢窝、阔韧带腹膜袋等),据报道,这些部位的生育结局无显著差异^[27]。其优势在于利用原有生理微环境促进卵泡发育且便于实施辅助生殖技术(如需促排、取卵、体外受精等)。

但该术式受盆腔粘连及放疗后纤维化等因素限制,可能导致手术失败率增加。异位移植多选择前腹皮下、腹直肌鞘间隙等盆腔外部位,具有操作简便、规避盆腔不良微环境等优点,尤其适用于晚期肿瘤盆腔广泛损伤患者。但异位移植后卵泡发育效率显著降低,且术后无法自然受孕,依赖辅助生殖技术实现妊娠。无论是原位移植和异位移植,两种术式均可实现内分泌功能恢复,国际上也均有成功怀孕的案例^[31]。异位移植案例较少,两者的妊娠结局孰优孰劣需要更多的研究数据来证明。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委. 宫颈癌诊疗指南(2022年版)[EB/OL]. (2022-04-11)[2023-06-18]. <http://www.nhc.gov.cn/>. National Health Commission of the People's Republic of China. (2022). Guidelines for diagnosis and treatment of cervical cancer (2022 edition) [EB/OL]. (2022-04-11) [2023-06-18]. <http://www.nhc.gov.cn/>.
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231. Zheng RS, Chen R, Han BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. Chin J Oncol, 2024, 46(3): 221-231.
- [3] Taylan E, Oktay K. Fertility preservation in gynecologic cancers[J]. Gynecol Oncol, 2019, 155(3): 522-529.
- [4] 万姣, 黄优优, 杨景, 等. 妇科恶性肿瘤生育力保护研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2023, 53(10): 1439-1454. Wan J, Huang YY, Yang J, et al. Research progress on fertility protection in patients with gynecological malignancies [J]. Scientia Sinica (Vitae), 2023, 53(10): 1439-1454.
- [5] Somigliana E, Mangili G, Martinelli F, et al. Fertility preservation in women with cervical cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 154: 103092.
- [6] Hovatta O, Silye R, Krausz T, et al. Cryopreservation of human ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediolsucrose as cryoprotectants [J]. Hum Reprod, 1996, 11: 1268-1272.
- [7] Wallberg KA, Keros V, Hovatta O. Clinical aspects of fertility preservation in female patients [J]. Pediatr Blood Cancer, 2009, 53: 254-260.
- [8] 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.
- [9] Abu-Rustum NR, Yashar CM, Arend R, et al. NCCN guidelines® insights: cervical cancer, version 1. 2024 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(12): 1224-1233.
- [10] Datta NR, Stutz E, Liu M, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Gynecol Oncol, 2017, 145(2): 374-385.
- [11] Zhao Q, Zhang Y, Su K, et al. Vitrification freezing of large ovarian tissue in the human body [J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 77.
- [12] Gosden RG, Baird DT, Wade JC, et al. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196 degrees C [J]. Hum Reprod, 1994, 9: 597-603.
- [13] Guidozzi F. Estrogen therapy in gynecological cancer survivors [J]. Climacteric, 2013, 16(6): 611-617.
- [14] Lotz L, Montag M, van der Ven H, et al. Xenotransplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with ovarian tumors into SCID mice--no evidence of malignant cell contamination [J]. Fertil Steril, 2011, 95(8): 2612-2614.e1.
- [15] Kusmirek J, Robbins J, Allen H, et al. PET/CT and MRI in the imaging assessment of cervical cancer [J]. Abdom Imaging, 2015, 40(7): 2486-511.
- [16] 程傲霜, 林仲秋. 女性恶性肿瘤患者生育力的保护与保存 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(6): 604-609. Cheng AS, Lin ZQ. Protection and preservation of the fertility of female malignant tumor patients [J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2022, 38(6): 604-609.
- [17] Laios A, Duarte Portela S, Papadopoulou A, et al. Ovarian transposition and cervical cancer [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2021, 75: 37-53.
- [18] Zhou J, Chen Y, Zhang P, et al. Ovarian preservation in adenocarcinoma of the uterine cervix [J]. J Ovarian Res, 2017, 10(1): 48.
- [19] Jiao XB, Hu J, Zhu LR. The safety of ovarian preservation in early-stage adenocarcinoma compared with squamous cell carcinoma of uterine cervix: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. Int J Gynecol Cancer,

- 2016, 26(8): 1510-1514.
- [20] Bhasin S, Kerr C, Oktay K, et al. The implications of reproductive aging for the health, vitality, and economic welfare of human societies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(9): 3821-3825.
- [21] Wright JD, Nathavithrana R, Lewin SN, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115(3): 585-590.
- [22] Bogani G, Chiappa V, Vinti D, et al. Long-term results of fertility-sparing treatment for early-stage cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(1): 89-94.
- [23] National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). cervical cancer (version 1.2024) [EB/OL]. (2024-01-01) [2024-05-10]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, et al. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue [J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(6): 1514-1522.
- [27] 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.
- [28] Bloemers MC, Portelance L, Legler C, et al. Preservation of ovarian function by ovarian transposition prior to concurrent chemotherapy and pelvic radiation for cervical cancer. a case report and review of the literature [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2010, 31(2): 194-197.
- [29] 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.
- [30] Kulusari A, Okyay AG, Koçkaya EA. The effect of erythropoietin in preventing ischemia-reperfusion injury in ovarian tissue transplantation [J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(3): 406-413.
- [31] Oktay K. Spontaneous conceptions and live birth after heterotopic ovarian transplantation: is there a germline stem cell connection? [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21: 1345-1348.

(编辑 余菁)