

·生育力保存专栏·

# 淋巴瘤患者生育力保存临床实践中国专家共识

中国医师协会生殖医学专业委员会 中国临床肿瘤学会淋巴瘤专家委员会 中国医疗保健国际交流促进会生殖医学分会 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会

通信作者: 严杰, Email: yanjiebjmu@bjmu.edu.cn; 段彦龙, Email: duanyanlong@hotmail.com; 宋玉琴, Email: songyuqin622@163.com; 乔杰, Email: jie.qiao@263.net

**【摘要】** 近年来随着淋巴瘤患者治疗后生存率上升,越来越多的淋巴瘤存活者面临治愈后所带来的生育力下降问题。为保存淋巴瘤患者生育力,提升患者生存质量,根据现有的科学研究及临床实践,结合最新指南和专家意见制定本共识,涵盖淋巴瘤疾病对生育力的影响、患者生育力保存方案的选择等内容,为血液科及生殖医学专科医生提供淋巴瘤患者生育力保存临床指导策略,以更有效地解决淋巴瘤患者(包括未成年患者)的生殖健康需求。

**【关键词】** 生育力保存; 淋巴瘤; 早发性卵巢功能不全; 专家共识

**基金项目:** 国家重点研发计划(2022YFC2703000、2022YFC2702502)

## Chinese expert consensus on clinical practice of fertility preservation in lymphoma patients

Chinese Association of Reproductive Medicine, Union for China Lymphoma Investigator at Chinese Society of Clinical Oncology, Reproductive Medicine Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, Children's Cancer Group, Chinese Anti-Cancer Association

Corresponding authors: Yan Jie, Email: yanjiebjmu@bjmu.edu.cn; Duan Yanlong, Email: duanyanlong@hotmail.com; Song Yuqin, Email: songyuqin622@163.com; Qiao Jie, Email: jie.qiao@263.net

**【Abstract】** In recent years, as the survival rate of lymphoma patients has increased, more and more lymphoma survivors are facing fertility problems caused by lymphoma treatment. In order to preserve the fertility of lymphoma patients and improve the quality of life of patients post recovery, this consensus is formulated based on current literature and clinical practice, referring to the latest guidelines and expert advises. This consensus includes the impact of lymphoma on fertility, the selection of fertility preservation options for lymphoma patients, etc. It provides hematological and reproductive professionals with the optimal clinical guideline and strategy regarding fertility preservation options for lymphoma patients, so as to address the demand for reproductive health of lymphoma patients (including minors) more effectively.

**【Key words】** Fertility preservation; Lymphoma; Premature ovarian insufficiency; Expert consensus

**Fund program:** National Key Research and Development Program of China (2022YFC2703000, 2022YFC2702502)

淋巴瘤是起源于淋巴结或结外淋巴组织的血液系统恶性肿瘤,我国淋巴瘤发病率为5.56/10万<sup>[1]</sup>,在

恶性肿瘤中占第12位<sup>[2]</sup>,在儿童及青少年时期的恶性肿瘤中占第3位<sup>[3]</sup>,呈逐年增多的趋势。淋巴瘤

DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20221222-00585

收稿日期 2022-12-23 本文编辑 王李艳

引用本文: 中国医师协会生殖医学专业委员会, 中国临床肿瘤学会淋巴瘤专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会生殖医学分会, 等. 淋巴瘤患者生育力保存临床实践中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(2): 113-122. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20221222-00585.



中华医学会杂志社  
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



根据组织病理学不同分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)。目前对淋巴瘤的治疗手段仍是以化疗、靶向治疗和放疗为主。尽管我国淋巴瘤患者的平均5年生存率不足40%<sup>[4]</sup>,但是在一些大型医学中心NHL的5年生存率已经高达65%<sup>[5]</sup>,越来越多的患者得以治愈。然而,由于放化疗的性腺毒性损伤,淋巴瘤患者愈后面临不同程度的生育力下降问题。因此,保存生育力作为提升淋巴瘤患者愈后生命质量的重要措施,患者需求日益增多,尤其是尚未生育的年轻患者以及儿童和青少年等未成年患者。基于以上原因,我们组织国内相关领域多学科专家,共同制定此共识,旨在为血液科及生殖医学专科医生提供淋巴瘤患者生育力保存临床指导策略,以更有效地解决淋巴瘤患者的生殖健康需求。

#### 一、淋巴瘤疾病及对生育力的影响

1. 淋巴瘤的常用治疗方案及预后:目前临床治疗淋巴瘤多以靶向药物联合化疗的治疗方案为主,对于部分侵袭性淋巴瘤患者采用造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)作为巩固治疗或辅助放疗;复发难治患者采用挽救性化疗、新药治疗、细胞免疫治疗、HSCT等治疗方案。淋巴瘤不同病理亚型临床预后不同,惰性淋巴瘤表现为恶性程度低、病情进展缓慢,具有较长的生存期;而侵袭性淋巴瘤恶性程度高、病情进展迅速,但多数类型通过规范诊疗的治愈率高,少数类型预后欠佳。因此,病理亚型不同,治疗方案及预后可能存在较大差别<sup>[1-2, 6-9]</sup>。治疗方案对患者生育力有中高损伤风险的,均属于生育力保存的适应症。

(1)HL:该病好发于儿童、青少年及年轻患者,欧美HL占淋巴瘤的12%~15%;中国HL发病率较低,约占淋巴瘤的10%,2019年我国HL发病人数

约为9 500例<sup>[1]</sup>。该病呈侵袭性表现,但临床预后佳,总体治愈率在85%以上。目前HL常用治疗方案为多柔比星、博来霉素、长春新碱、达卡巴嗪(doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine, ABVD)和博来霉素、依托泊苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松(bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, BEACOPP)方案。

(2)NHL:常见类型包括弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)、外周T细胞淋巴瘤非特指型(peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified, PTCL-NOS)、自然杀伤T细胞淋巴瘤(natural killer/T-cell lymphoma, NKTL)、淋巴母细胞淋巴瘤(lymphoblastic lymphoma, LBL)以及虽然发病率低但呈高度侵袭性的Burkitt淋巴瘤等。NHL发病率高于HL,2019年预计我国NHL发病人数约为92 000例<sup>[1]</sup>,其常见的发病人群、预后及常用的治疗方案见表1。

#### 2. 淋巴瘤及其常用治疗方案对生育力的影响

(1)淋巴瘤及其治疗对女性生育力的影响:HL患者卵巢受累发生率低,而NHL中Burkitt淋巴瘤为卵巢受累高风险,其他NHL为中风险。患者是否存在卵巢受累,需结合影像学检查进行全面评估。

淋巴瘤治疗对女性生殖功能的影响主要表现为早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)及卵巢早衰(premature ovarian failure, POF),其风险等级取决于许多因素,包括患者在接受化疗时的年龄,淋巴瘤的具体病理类型、病灶位置,以及所采取的治疗方案及累计药物剂量,甚至有的淋巴瘤患者未接受化疗前即可出现POI<sup>[10]</sup>。

表1 NHL分型、常用治疗方案及预后<sup>[6-9]</sup>

| 分型           | 构成比              | 发病人群        | 有无侵袭性             | 常用治疗方案                              | 预后 <sup>a</sup>         |
|--------------|------------------|-------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 弥漫性大B细胞淋巴瘤   | 占NHL 30%~40%     | 好发于中老年及年轻成人 | 侵袭性               | R-CHOP                              | 中等                      |
| 滤泡性淋巴瘤       | 占NHL 22%~35%     | 好发于中老年      | 根据中心母细胞形态,3b级为侵袭性 | R-CHOP、R2及BR                        | 较好                      |
| 伯基特淋巴瘤       | 占NHL 1%~2%       | 好发于儿童及年轻成人  | 极高侵袭性             | 以强化疗结合中枢预防为主的<br>高强度方案              | 较好                      |
| 外周T细胞淋巴瘤非特指型 | 约占成熟NK/T细胞淋巴瘤15% | 好发于中老年      | 侵袭性               | CHOPE                               | 较差                      |
| NK/T细胞淋巴瘤    | 约占成熟NK/T细胞淋巴瘤30% | 中位年龄44~55岁  | 侵袭性               | 门冬酰胺为基础的联合化疗方案,<br>局限期患者联合放疗        | 局限期患者预后良好,<br>播散期患者预后不良 |
| 淋巴母细胞淋巴瘤     | 占儿童NHL 35%~40%   | 好发于青少年及年轻成人 | 高度侵袭性             | 强化疗方案结合中枢预防为主的<br>高强度方案, +/-造血干细胞移植 | 儿童预后较好,成人<br>预后中等       |

注:NHL示非霍奇金淋巴瘤;NK示自然杀伤;R-CHOP示利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松;R2示利妥昔单抗、来那度胺;BR示苯达莫司汀、利妥昔单抗;CHOPE示CHOP+依托泊苷;<sup>a</sup>示预后根据5年生存率来评估



放射治疗可通过直接和间接方式引起 POI, 其风险与放疗时的年龄和累计剂量有关。直接(或靠近)卵巢的放疗, 不到 2 Gy 的辐射剂量足以破坏 50% 的原始卵泡<sup>[11]</sup>。然而, 淋巴瘤放射治疗剂量往往 >20 Gy<sup>[12]</sup>。另外, 神经系统淋巴瘤患者接受颅脑放疗(成人 45 Gy、儿童 24 Gy 以上)后下丘脑垂体功能异常, 影响女性生殖性腺轴的调节出现生殖内分泌障碍。

靶向药物近年来逐渐应用于淋巴瘤的治疗, 但对生育力影响的研究有限。靶向 CD20 抗原的单克隆抗体(例如利妥昔单抗)被证实在联合化疗治疗淋巴瘤时不会增加卵巢功能受损的风险, 尤其是在 40 岁以下的女性中<sup>[13]</sup>。目前仅有动物研究提示免疫检查点抑制剂如 PD-L1 抗体对小鼠卵巢造成损伤<sup>[14]</sup>。因此, 应充分告知患者潜在风险可能, 未来仍需更长时间来证实靶向药物对生育力的影响。

HSCT 是治疗淋巴瘤的主要方案之一, 自体及异基因 HSCT 可造成 POI, 再生育率与 HSCT 的类型、年龄、预处理方案等相关。有报道显示, 异基因 HSCT 女性患者再生育概率不足 5%<sup>[15]</sup>。其中环磷酰胺清髓预处理的剂量高达 3.6 g/m<sup>2</sup><sup>[16]</sup>, 以全身放疗(total body irradiation, TBI)为基础的预处理方案, TBI 剂量一般为 8~12 Gy, 可造成 POI。

鉴于淋巴瘤临床治疗方案较多, 且常为多种药物联合应用, 会叠加生殖毒性。为更好地了解治疗方案对患者生育力的影响, 现将临床中常用的化疗方案及靶向药物、免疫治疗、HSCT 及放射治疗剂量对生育力的影响总结如表 2、3<sup>[13, 17-20]</sup>。

(2) 淋巴瘤及其治疗对男性生育力的影响: HL 患者睾丸受累发生率低, LBL、DLBCL 及 Burkitt 淋巴瘤睾丸受累风险较高, 其他类型患者为中风险人群。

淋巴瘤治疗对男性生殖系统最常见的影响是不育。化疗、对颅脑或睾丸的放疗或涉及男性生殖系统的手术都可能导致不育。睾丸或颅脑受到放疗而导致睾丸间质细胞或垂体的损伤可造成“性腺功能低下”或“间质细胞衰竭”, 无法产生足够的雄性激素-睾酮。化疗使用的烷化剂对生精细胞造成损害的风险极大, 总剂量越高, 发生无精子症的可能性越大。如果烷化剂化疗与放射治疗同时使用, 不育的风险进一步增加。美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)关于癌症患者生育力保存指南提出了放化疗引起男性肿瘤患者生育力下降的风险(表 4、5)<sup>[21-22]</sup>。此后研

表 2 淋巴瘤常用治疗方案对 POI 风险评估<sup>[13, 17-19]</sup>

| 治疗方案                  | 中文名/药名                                 | 风险级别            |
|-----------------------|--|-----------------|
| 化疗方案                  |  |                 |
| ABVD                  | 多柔比星(阿霉素)、博来霉素、长春新碱、达卡巴嗪               | 低风险             |
| MOPP                  | 氮芥、长春新碱、丙卡巴肼、强的松                       | 中高风险            |
| BEACOPP               | 博来霉素、依托泊苷、多柔比星(阿霉素)、环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松 | 中高风险            |
| CHOP(E)               | 环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松(依托泊苷)                | 低风险、中风险(>35 岁)  |
| EPOCH                 | 依托泊苷、多柔比星、长春新碱、环磷酰胺、泼尼松                | 低风险(<40 岁)      |
| DHAP                  | 顺铂、阿糖胞苷、地塞米松                           | 中等风险            |
| (D)ICE                | (地塞米松)异环磷酰胺、顺铂、依托泊苷                    | 高风险             |
| 高剂量 MTX(与 MTX 累积剂量相关) | 甲氨蝶呤                                   | 低至中等风险(12%~54%) |
| 高剂量 AraC              | 阿糖胞苷                                   | 中等风险            |
| 常用靶向药物                |  |                 |
| CD20 单克隆抗体            | 利妥昔单抗、奥托珠单抗等                           | 未知风险            |
| CD30 抗体偶联药物           | 维布妥昔单抗                                 | 低风险             |
| PD-1 抑制剂              | 帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗等                   | 未知风险            |
| PD-L1 抑制剂             | 度伐利尤单抗、阿替利珠单抗                          | 动物研究提示卵巢损伤潜在风险  |
| 来那度胺                  | /                                      | 未知风险            |
| BTK 抑制剂               | 伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼等                        | 未知风险            |
| PI3K 抑制剂              | 伊德利塞、度维利塞、库潘尼西等                        | 未知风险            |
| BCL-2 抑制剂             | 维奈托克                                   | 未知风险            |
| 西达本胺                  | /                                      | 未知风险            |
| 细胞免疫治疗                |  |                 |
| CART 治疗               | 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法                        | 未知风险            |
| 造血干细胞移植               |  |                 |
| 自体造血干细胞移植             | /                                      | POF 高风险         |
| 异基因造血干细胞移植            | /                                      | POF 高风险         |

注: POI 示早发性卵巢功能不全; POF 示卵巢早衰; 风险级别根据 POI 发生率进行分级, 低风险 <20%, 中风险 40%~60%, 高风险 >80%; “/” 示无

究证实正在分裂的精原细胞对辐射非常敏感, 低于 1 Gy 的剂量会导致精原细胞和精子细胞的数量大幅减少, 接受 2~3 Gy 放疗时造成精母细胞死亡; 在接受 4~6 Gy 剂量后, 可以观察到精子数量明显减少<sup>[23]</sup>。





表3 淋巴瘤放疗剂量对POI风险评估

| 放射部位及剂量                         | 风险等级 |
|---------------------------------|------|
| 卵巢部位 2.5~5.0 Gy <sup>[20]</sup> | 中风险  |
| 卵巢部位>5.0 Gy <sup>[20]</sup>     | 高风险  |
| 40岁予 6.0 Gy <sup>a</sup>        |      |
| 30岁予 14.3 Gy <sup>a</sup>       |      |
| 20岁予 16.5 Gy <sup>a</sup>       |      |
| 10岁予 18.4 Gy <sup>a</sup>       |      |
| 出生时予 20.3 Gy <sup>a</sup>       |      |
| 全身TBI及骨盆放射治疗                    | 高风险  |
| 颅脑照射>45.0 Gy                    | 高风险  |

注:POI示早发性卵巢功能不全;TBI示全身放疗;<sup>a</sup>示接受该放射剂量时,此年龄段中97.5%患者将发生永久性卵巢衰竭

(3)淋巴瘤治疗对儿童性腺功能的影响:对于儿童淋巴瘤患者,虽然化疗药物或放射总剂量比成年人少,但同样存在性腺功能减退风险。青春期前女童接受高剂量烷化剂化疗(如环磷酰胺剂量 $\geq 6\ 000\sim 8\ 000\text{ mg/m}^2$ )<sup>[24]</sup>、TBI、卵巢放疗及HSCT后46.3%发生性腺功能减退<sup>[25]</sup>,有潜在不孕风险<sup>[24]</sup>。青春期前男童接受高剂量烷化剂化疗(如环磷酰胺剂量 $\geq 4\ 000\text{ mg/m}^2$ )、TBI、睾丸放射治疗有潜在不育风险<sup>[26]</sup>。目前,对于儿童初治淋巴瘤的方案选择,儿童肿瘤医生已注意到相应的风险,已尽可能避开了大部分危险因素,也限制了烷化剂累计剂量。

(4)淋巴瘤相关影像学检查对性腺功能的影响:卵母细胞对电离辐射非常敏感。临床工作中应用X线或 $\gamma$ 射线进行医学成像的影像学检查辐射剂量相对较低。根据《GB16361-2012临床核医学的患者防护与质量控制规范》,核医学科诊断常用的放射性药物对于卵巢的辐射剂量均不超过0.1 mGy/MBq,以正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)检查常用的18 氟-氟代脱氧葡萄糖(fluorine-18 fluorodeoxyglucose, 18F-FDG)为例,对成人卵巢的辐射剂量为0.015 mGy/MBq。如果静脉注射10 mCi 18F-FDG(370 MBq),卵巢的辐射剂量约为5.55 mGy。根据《GB/T 16137-2021 X射线诊断中受检者器官剂量的估算方法》中受检者器官剂量的估算方法,腹部CT检查中成人卵巢的器官剂量转换参数为0.51 mGy/mGy。PET-CT检查中CT部分常规采用低剂量扫描,辐射剂量指数小于10 mGy,卵巢剂量小于5.1 mGy。腹部增强CT中,卵巢剂量一般小于10 mGy。因而,PET-CT或腹部增强CT检查的辐射剂量不会影响卵母细胞的存活率和发育。

睾丸是对辐射最敏感的组织之一,150 mGy的

表4 淋巴瘤常用治疗药物及方案对男性生育力下降的风险评估<sup>[21-22]</sup>

| 治疗方案   | 中文名/药名                                 | 风险级别    |
|--|--|---------|
| Chlorambucil (1.4 g/m <sup>2</sup> )             | 苯丁酸氮芥(1.4 g/m <sup>2</sup> )           | 高风险     |
| Cyclophosphamide (19 g/m <sup>2</sup> )          | 环磷酰胺(19 g/m <sup>2</sup> )             | 高风险     |
| Procarbazine (4 g/m <sup>2</sup> )               | 丙卡巴肼(4 g/m <sup>2</sup> )              | 高风险     |
| Melphalan (140 mg/m <sup>2</sup> )               | 马法兰(140 g/m <sup>2</sup> )             | 高风险     |
| Cisplatin (500 mg/m <sup>2</sup> )               | 顺铂(500 mg/m <sup>2</sup> )             | 高风险     |
| BCNU (1 g/m <sup>2</sup> )                       | 卡莫司汀(1 g/m <sup>2</sup> )              | 高风险     |
| BEACOPP (>6个周期)                                  | 博来霉素、依托泊苷、多柔比星(阿霉素)、环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松 | 高风险     |
| MOPP (>3个周期)                                     | 氮芥、长春新碱、丙卡巴肼、强的松                       | 高风险     |
| Busulfan (600 mg/kg)                             | 白消安(600 mg/kg)                         | 中风险     |
| Ifosfamide (42 g/m <sup>2</sup> )                | 异环磷酰胺(42 g/m <sup>2</sup> )            | 中风险     |
| BCNU (300 mg/m <sup>2</sup> )                    | 卡莫司汀(300 mg/m <sup>2</sup> )           | 中风险     |
| CHOP×6个周期  | 环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松                      | 中风险     |
| Carboplatin (2 g/m <sup>2</sup> )                | 卡铂(2 g/m <sup>2</sup> )                | 低风险     |
| Doxorubicin (770 mg/m <sup>2</sup> )             | 阿霉素(770 g/m <sup>2</sup> )             | 低风险     |
| Thiotepa (400 mg/m <sup>2</sup> )                | 塞替哌(400 g/m <sup>2</sup> )             | 低风险     |
| Cytosine arabinoside (1 g/m <sup>2</sup> )       | 阿糖胞苷(1 g/m <sup>2</sup> )              | 低风险     |
| Vinblastine (50 g/m <sup>2</sup> )               | 长春花碱(50 g/m <sup>2</sup> )             | 低风险     |
| Vincristine (8 g/m <sup>2</sup> )                | 长春新碱(8 g/m <sup>2</sup> )              | 低风险     |
| ABVD   | 多柔比星(阿霉素)、博来霉素、长春新碱、达卡巴嗪               | 低风险     |
| Daunorubicin                                     | 柔红霉素                                   | 非常低或无风险 |
| Fludarabine                                      | 氟达拉滨                                   | 非常低或无风险 |
| 6-mercaptopurine                                 | 6-巯基嘌呤                                 | 非常低或无风险 |
| Methotrexate                                     | 甲氨蝶呤                                   | 非常低或无风险 |
| Mitoxantrone                                     | 米托蒽醌                                   | 非常低或无风险 |
| Prednisone                                       | 强的松                                    | 非常低或无风险 |
| Interferon- $\alpha$                             | 干扰素- $\alpha$                          | 非常低或无风险 |
| Oxaliplatin                                      | 奥沙利铂                                   | 非常低或无风险 |
| Irinotecan                                       | 伊立替康                                   | 非常低或无风险 |
| Tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, imatinib) | 酪氨酸激酶抑制剂(厄洛替尼,伊马替尼)                    | 未知风险    |
| 造血干细胞移植联合高剂量烷化剂                                  | /                                      | 高风险     |

注:高风险示长期无精子症;中风险示有无精子症可能;低风险示男性精子数量的暂时减少;非常低或无风险示男性精子数量的暂时减少或对精子产量无风险;“/”示无

剂量会导致精液体积显著减少,300~500 mGy会导致暂时性少精子症<sup>[23]</sup>。根据《GB16361-2012临床核医学的患者防护与质量控制规范》,以PET-CT检



表 5 淋巴瘤放疗剂量对男性生育力下降的风险评估<sup>[21-22]</sup>

| 放射部位及剂量             | 风险等级  |
|---------------------|-------|
| 成年男性睾丸辐射剂量>2.5 Gy   | 高风险   |
| 青春期前男孩睾丸辐射剂量≥6 Gy   | 高风险   |
| 睾丸辐射剂量 1~6 Gy(由于散射) | 中风险   |
| 睾丸辐射剂量 0.2~0.7 Gy   | 低风险   |
| 睾丸辐射剂量<0.2 Gy       | 非常低风险 |
| 全身放疗及骨盆放疗治疗         | 高风险   |
| 颅脑照射>40 Gy          | 高风险   |
| 颅脑照射≥25 Gy          | 中风险   |

注:高风险示长期无精子症;中风险示有无精子症可能;低风险示男性精子数量的暂时减少;非常低风险示对精子产量无风险

查常用的 18F-FDG 为例,对成人睾丸的辐射剂量为 0.011 mGy/MBq。如果静脉注射 10 mCi 18F-FDG (370 MBq),对睾丸的辐射剂量约为 4.07 mGy。根据《GB/T 16137-2021 X 线诊断》中受检者器官剂量的估算方法,腹部 CT 检查中成人睾丸的器官剂量转换参数为 0.09 mGy/mGy。PET-CT 检查中 CT 部分常规采用低剂量扫描,辐射剂量指数小于 10 mGy,则睾丸剂量小于 0.9 mGy。腹部增强 CT 的辐射剂量指数一般小于 20 mGy,则睾丸剂量小于 1.8 mGy。因此 PET-CT 或腹部增强 CT 检查的辐射剂量不会影响睾丸功能。

## 二、淋巴瘤患者生育力保存时机与方案选择

1. 淋巴瘤患者生育力保存时机的选择:肿瘤学与生殖医学等多学科医生会诊,根据患者不同类型淋巴瘤的预后、具体治疗方案及疾病进展来共同建议生育力保存时机。淋巴瘤患者生育力保存最佳时机是放化疗前,适用于早期进展缓慢的淋巴瘤类型。而对于高度侵袭性淋巴瘤(如 LBL、Burkitt 淋巴瘤)伴肿瘤生长迅速、肿瘤负荷重或麻醉风险较

大的患者,建议先行化疗,在化疗病情稳定时再行生育力保存,但要告知已产生的毒性损伤风险。对于治疗后的患者,则在疾病缓解期,根据药物的代谢周期、体内清除时间(7个半衰期)及卵泡发育周期(约3个月)或精子发生周期(约3个月),择机评估生殖功能及风险后进行生育力保存<sup>[27-28]</sup>。此外,若患者既往因各种原因未能保存生育力,当病情进展需接受由 POI 低风险转换为高风险治疗方案(如含烷化剂方案)或 HSCT 时,仍可行生育力保存<sup>[29]</sup>。

2. 女性淋巴瘤患者生育力保存方案的选择:根据淋巴瘤患者年龄、婚育情况和拟进行的放化疗方案推荐适宜的生育力保存方法。已婚女性优选胚胎冷冻,其次为卵母细胞冷冻。但是,对于青春期前或淋巴瘤需要紧急化疗的患者,卵巢组织冷冻或联合未成熟卵母细胞体外成熟(*in vitro maturation*, IVM)冻卵/胚胎是首选的生育力保存方法(表 6)。

对于接受腹盆腔放疗治疗的淋巴瘤患者,可选择卵巢移位术保护卵巢功能<sup>[27]</sup>。卵巢移位可在针对原发肿瘤进行手术过程中完成,或单独通过腹腔镜进行,卵巢可暂时固定在前腹壁下方。对于接受盆腔照射的女童,也可以通过卵巢移位来保护其生育能力<sup>[30]</sup>。卵巢移位术因改变了卵巢血管走行,造成卵巢缺血损伤发生率高,现逐渐被辅助生殖技术替代。

3. 控制性卵巢刺激(controlled ovarian stimulation, COS)方案的选择:COS 方案的选择是进行胚胎冻存和卵母细胞冻存的核心步骤。对于淋巴瘤治疗前有 2~3 周以上时间的患者,可选择常规刺激方案,如拮抗剂方案(耗时短、安全易操作)、短方案等。亦可根据患者所处的月经周期选择随机启动方案<sup>[31]</sup>,如处于卵泡早期的患者建议选择拮抗剂或

表 6 淋巴瘤化疗患者生育力保存建议<sup>[18, 27]</sup>

| 分类  | 年龄                    | 治疗方案的 POI 风险    | 推荐 FP            | 方法                            |                               |
|-----|-----------------------|-----------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| HL  | 青春期前                  | 低(ABVD 方案)      | 否 <sup>a</sup>   | /                             |                               |
|     |                       | 中、高(如 BEACOPP)  | 是                | 卵巢组织冷冻或联合 IVM 冻卵              |                               |
|     | 青春后期≤25 岁             | 低(ABVD 方案)      | 否 <sup>a</sup>   | /                             |                               |
|     |                       | 中、高(如 BEACOPP)  | 是                | 卵巢组织冷冻或联合 IVM 冻卵/胚胎、COS 冻卵/胚胎 |                               |
|     | 25~40 岁               | 低(如 2 个周期 ABVD) | 是                | GnRHa                         |                               |
|     |                       | 中、高(如 BEACOPP)  | 是                | 卵巢组织冷冻或联合 IVM 冻卵/胚胎、COS 冻卵/胚胎 |                               |
| NHL | 低级别                   | 青春前期            | 低-高 <sup>b</sup> | 是                             | 卵巢组织冷冻或联合 IVM 冻卵              |
|     |                       | 青春后期<40 岁       | 低-高 <sup>b</sup> | 是                             | 卵巢组织冷冻或联合 IVM 冻卵/胚胎、COS 冻卵/胚胎 |
|     | 高级别/高侵袭性 <sup>c</sup> | 青春前期            | 低-高 <sup>b</sup> | 否                             | /                             |
|     |                       | 青春后期<40 岁       | 低-高 <sup>b</sup> | 否                             | /                             |

注:<sup>a</sup>示需卵巢功能评估正常;<sup>b</sup>示因化疗方案不同而存在低、中、高等不同风险;<sup>c</sup>示例如 Burkitt 淋巴瘤;HL 示霍奇金淋巴瘤;NHL 示非霍奇金淋巴瘤;POI 示早发性卵巢功能不全;FP 示生育力保存;IVM 示体外成熟;GnRHa 示促性腺激素释放激素类似物;COS 示控制性卵巢刺激;“/”示无



微刺激方案;处于卵泡晚期(主导卵泡直径 $\geq 14$  mm)可考虑予促排卵药物,使主导卵泡尽快成熟后进行黄体期促排卵;处于黄体期的患者(孕激素 $> 3 \mu\text{g/L}$ )无须使用促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)拮抗剂即可进行卵巢刺激<sup>[32]</sup>。时间充裕者也可选择双重刺激方案(double ovarian stimulation, DuoStim)<sup>[32-36]</sup>。对于化疗前已存在 POI 的患者,微刺激或高孕激素状态下促排卵(progestin-primed ovarian stimulation, PPOS)方案也是有效的选择<sup>[32]</sup>。如果淋巴瘤治疗前有充足时间进行生育力保存,可采用多种方案序贯处理,设计全面多途径生育力保存方案,例如胚胎或卵母细胞冻存后再进行卵巢组织冻存。

部分患者在确诊特殊类型淋巴瘤或需紧急化疗的情况下,可先进行化疗后再行生育力保存,此时卵巢功能可能有明显减退。对于此类卵巢低反应性的患者,在保证安全性和可耐受性的前提下,尽可能联合多种生育力保存方案为患者未来生育提供更多的可能性。

青春期前患者是否可通过促排卵获取卵母细胞目前研究较少。已报道的研究中有 2 例患者在卵巢刺激时尚未有月经初潮(分别为 13 岁和 7 岁),在接受潜在生育毒性的抗肿瘤治疗前,经过 COS 获取卵母细胞<sup>[37-38]</sup>。所以,青春期前的患者,如果能将化疗推迟 2~3 周,有机会接受卵巢刺激获取成熟卵母细胞进行生育力保存,为儿童及青少年群体的生育能力保存提供了除卵巢组织冷冻外的其他可能性。

4. 未成熟卵母细胞 IVM 的应用:IVM 优势为时间短、不用促排卵、取卵途径多样化,可经阴道穿刺取卵、外科(开腹或腹腔镜)手术中取卵(IVM before gynecological operation, OP-IVM)、直接从切

取的卵巢组织中取卵<sup>[39]</sup>。青春期前患者也可以使用 IVM 后进行成熟卵母细胞冷冻<sup>[40]</sup>。

5. 男性淋巴瘤患者生育力保存方案的选择:男性生育力保存利用精子冷冻保存技术在化疗前进行自身精子冷冻保存(自精保存技术)、通过 GnRH 类似物等进行性腺保护、放疗过程中的性腺防护等<sup>[26]</sup>。对于需 HSCT 的淋巴瘤患者,在化疗开始之后依然建议冷冻精液或睾丸组织<sup>[30]</sup>。此时,若精子冻存时精子质量差,建议采取稀/单精子冻融技术。精液冻融前,给予适当药物提高精子质量<sup>[41]</sup>。

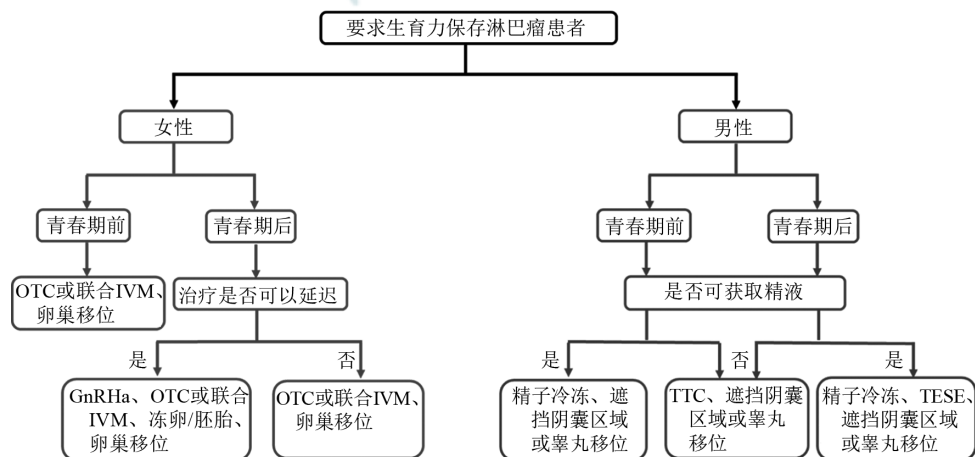
对于接受放化疗的男童,若可获取精液的患者首选冻存精子。对于无法获取精液或取精困难的男童,则推荐睾丸组织冻存,可采取单根生精小管玻璃化冻融技术<sup>[42]</sup>。当男童接受放射治疗时,也可以通过遮挡阴囊区域或通过睾丸移位(如腹外斜肌部位)来保护睾丸<sup>[30]</sup>。

综上,临床实践过程中确定淋巴瘤患者生育力保存时机与相应方案的流程建议如图 1。

#### 6. 生育力保存的安全性

(1) COS 存在的风险: COS 是否影响肿瘤复发是其安全性考量的首要问题。但目前缺乏 COS 对于淋巴瘤患者远期疾病复发影响的研究<sup>[43]</sup>。淋巴瘤等血液系统肿瘤患者,促性腺激素的使用以及其本身血液系统功能异常,可使血栓风险升高。早期卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的发生将明显增加血栓风险,因此肿瘤患者 COS 过程中尤其应注意避免 OHSS<sup>[44]</sup>,使用微刺激或减量双扳机方案可降低 OHSS 风险以及取卵后的血栓风险。

(2) 卵巢移植后肿瘤复发的风险:卵巢组织冻存后再移植理论上存在残留肿瘤细胞转移造成复发



注: OTC 示卵巢组织冷冻; IVM 示体外成熟; GnRHa 示促性腺激素释放激素类似物; TTC 示睾丸组织冷冻; TESE 示睾丸取精术

图 1 生育力保存时机与相应方案流程图





的风险,Burkitt淋巴瘤为卵巢转移高风险,其他NHL为中风险,HL为低风险的肿瘤类型<sup>[45]</sup>。卵巢转移高风险的肿瘤患者慎重选择卵巢组织冻存。曾有研究报告,肿瘤复发发生率约为3.91%(9/230)<sup>[46]</sup>,因此,术前应向患者及家属交代由卵巢组织移植后所带来的肿瘤复发风险,并在移植前常规对卵巢组织(包括皮质和髓质)是否含有肿瘤细胞进行检测和评估。

(3)围手术期存在的风险:淋巴瘤患者的疾病状态可能会增加围手术期风险,例如纵隔淋巴结肿大压迫气道及心血管的患者,由于大部分纵隔肿瘤都是位于前纵隔,手术仰卧时可能会加剧这种压迫。如果术中出现气道梗阻,调整为俯卧位可能会有改善<sup>[47-49]</sup>,可依照《困难气道管理专家共识》中的困难气道流程进行准备<sup>[50]</sup>。术前根据患者血液系统功能状态,予以补充各种凝血因子及血液成分,术前应由包括麻醉科、生殖妇科、肿瘤专科医师的多学科团队详细评估患者的一般状态和麻醉风险,做好围术期管理。未成年(<14岁)患者的生育力保存外科手术需要在有相关手术资质的儿童专业医疗机构进行。淋巴瘤患者生育力保存的禁忌证为不能耐受腹腔镜手术及辅助生殖技术操作。

### 三、淋巴瘤患者生育时机与方式选择

肿瘤学与生殖医学等多学科医生会诊,共同建议淋巴瘤患者生育时机。由于在肿瘤患者中,年龄仍是影响生育结局最重要的因素<sup>[51]</sup>,因此建议有生育意愿的淋巴瘤患者在抗肿瘤治疗结束后经肿瘤专科医师评估可妊娠时,也应尽快向生殖专科医师咨询生育方案,可采取自然妊娠或辅助生殖技术助孕的方式。目前研究显示淋巴瘤患者妊娠期间及分娩后5年内未增加肿瘤复发风险<sup>[52-53]</sup>。

1.生育时机的选择:目前建议患者避免在淋巴瘤复发高风险期妊娠,即从治疗结束开始计算的2~3年<sup>[29]</sup>,因此建议疾病完全缓解2年再行妊娠<sup>[53]</sup>。依据淋巴瘤的随访,2年内为每3个月1次,随访时可同时监测生殖指标,评估生育力功能正常时,可尝试自然妊娠。

2.生育方式的选择:尝试自然妊娠失败或生育力下降的患者,可尝试体外受精助孕或使用已冻存的卵母细胞或胚胎、卵巢组织助孕,首选胚胎解冻,其次为卵母细胞解冻,最后为卵巢组织解冻。

卵巢组织解冻移植方法主要为自体原位移植<sup>[54]</sup>。通常认为移植的解冻卵巢组织片总面积达到单侧完整卵巢皮质面积的15%~25%即可恢复生育<sup>[55-56]</sup>。迄今为止,卵巢组织解冻移植后全世界已

有191例活产<sup>[57-59]</sup>,主要来自成年卵巢组织冷冻患者。目前也有青春期前接受卵巢组织冷冻并成年后进行解冻后卵巢组织移植的活产报道<sup>[60-61]</sup>。

卵巢组织移植还可以恢复女性内分泌功能<sup>[62]</sup>。对于青春期前冻存卵巢组织患者,当年龄达到13岁以上,且肿瘤治疗后3~4年无复发迹象,可选择通过移植冻存的卵巢组织诱导青春期,或也可选择通过激素替代诱导青春期。需要注意的是因移植物的存活时间有限,维持0.7~7.7年<sup>[57]</sup>,建议当有备孕计划及恢复内分泌功能需求时,再行卵巢组织解冻移植。

对于冷冻精液的男性患者,根据家庭意愿及伦理原则决定是否解冻精子。对于冷冻睾丸组织的患者,当淋巴瘤复发高风险时期过后,达临床完全缓解,经肿瘤专科医生评估后,根据家庭意愿及伦理原则决定是否行睾丸组织移植。但睾丸组织解冻后移植仍处于动物模型研究阶段,目前尚未在临床有成功案例。

### 四、淋巴瘤患者生育力保存的伦理问题

进行生育力保存的各种要求及技术方法均应符合我国现有的法律法规以及中华人民共和国原卫生部的《人类辅助生殖技术管理办法》等,必要时需通过所在单位生殖伦理委员会批准。所有的实验性生育力保存技术应在获得生殖伦理委员会批准后方可实施。生殖伦理委员会的组成应包括医学(生殖、肿瘤、遗传)、伦理、心理、护理、社会等专家代表。综合考虑患者年龄、婚配、病情、肿瘤分期及疾病遗传风险的情况下,选择合适的生育力保存方法。对于成年患者,生育力保存需在获得患者同意并签署知情同意书后方可实施。对青春期前未成年的患者,在患者同意和父母或监护人同意的情况下,采取既定的生育力保存方法(如精液或卵细胞冷冻保存)<sup>[63]</sup>。卵巢组织冷冻在部分医疗机构还处于临床研究阶段,存在风险及不确定性,此类患者签署知情同意书时建议分为两部分<sup>[64]</sup>,当患者未成年时先行由患者及其监护人共同签署,当患者成年且有移植计划时,在充分了解相关技术及其风险后,再次自行签订相应的知情同意书。另外,对于已接受放化疗患者的生育力保存,应充分告知患者及家属其生殖细胞异常风险增加可能。对于生育力保存,做到遵守现行医疗法规,遵循伦理管理监督,尊重患者意愿,一事一议,多学科共同协作。

### 五、总结和展望

本共识是由生殖、血液肿瘤、儿科、麻醉、影像等多学科提出的医学建议,是基于现有的科学



研究及临床实践所形成。但随着研究的深入和技术的发展,可能有更多的生育力保存方案供淋巴瘤患者选择。方案选择的原则要兼顾医学伦理,尊重患者及家属的意愿。即便患者最终未能实施生育力保存,亦可寻求赠卵或人类精子库供精助孕途径。

**执笔人:**魏熙(北京大学第三医院)、宋雪凌(北京大学第三医院)、杨萍(北京大学第三医院)、刘卫平(北京大学肿瘤医院)

**专家组成员(按姓氏拼音排序):**曹云霞(安徽医科大学附属医院)、段彦龙(首都医科大学附属北京儿童医院)、金润铭(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、靳镭(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、李梅(山东大学附属生殖医院)、李蓉(北京大学第三医院)、李文(中国福利会国际和平妇幼保健院)、李铮(上海交通大学附属第一人民医院)、梁晓燕(中山大学附属第六医院)、刘嘉茵(江苏省人民医院)、刘维(北京大学第三医院)、刘卫平(北京大学肿瘤医院)、马彩虹(北京大学第三医院)、马军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)、千日成(同济大学附属第十人民医院)、乔杰(北京大学)、史成梅(北京大学第三医院)、宋乐(北京大学第三医院)、宋雪凌(北京大学第三医院)、宋玉琴(北京大学肿瘤医院)、孙宁霞(海军军医大学第二附属医院)、唐文豪(北京大学第三医院)、王海燕(北京大学第三医院)、王焕民(首都医科大学附属北京儿童医院)、王树玉(北京妇产医院)、魏熙(北京大学第三医院)、夏曦(北京大学深圳医院)、相文佩(华中科技大学同济医学院生殖健康研究所)、严杰(北京大学第三医院)、杨萍(北京大学第三医院)、姚元庆(香港大学深圳医院)、尹太郎(武汉大学人民医院)、张艳(武汉大学人民医院)、甄秀梅(北京大学第三医院)、朱军(北京大学肿瘤医院)、朱依敏(浙江大学医学院附属妇产科医院)

**编写秘书:**刘东明(北京大学第三医院)、丁红红(北京大学肿瘤医院)、田梦圆(北京大学第三医院)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 魏熙负责全文汇总撰写;宋雪凌、杨萍、刘卫平分别负责生殖、血液肿瘤与淋巴瘤相关内容的撰写;严杰、段彦龙、宋玉琴、乔杰共同负责文献指导、论文修改和经费支持;共识专家组成员均参与了共识的讨论、修改及定稿

## 参 考 文 献

- [1] Liu W, Liu J, Song Y, et al. Burden of lymphoma in China, 1990-2019: an analysis of the global burden of diseases, injuries, and risk factors study 2019[J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(7): 3175-3190. DOI: 10.18632/aging.204006.
- [2] Maomao C, He L, Dianqin S, et al. Current cancer burden in China: epidemiology, etiology, and prevention[J]. Cancer Biol Med, 2022, 19(8): 1121-1138. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0231.
- [3] Zheng R, Peng X, Zeng H, et al. Incidence, mortality and survival of childhood cancer in China during 2000-2010 period: a population-based study[J]. Cancer Lett, 2015, 363(2): 176-180. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.04.021.
- [4] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555-e567. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
- [5] Liu W, Ji X, Song Y, et al. Improving survival of 3 760 patients with lymphoma: experience of an academic center over two decades[J]. Cancer Med, 2020, 9(11): 3765-3774. DOI: 10.1002/cam4.3037.
- [6] Bispo J, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2020, 10(6): a034819. DOI: 10.1101/cshperspect.a034819.
- [7] Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 4.2022. [EB/OL]. (2022-06-09) [2022-11-20]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf).
- [8] 中国临床肿瘤学会. 淋巴瘤诊疗指南(2022 年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022. Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology for Lymphoid malignancies (2022)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2022.
- [9] 中国临床肿瘤学会. 儿童及青少年淋巴瘤诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021. Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology for Lymphoid Malignancies in Children and Adolescents (2021)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021.
- [10] Lawrenz B, Fehm T, von Wolff M, et al. Reduced pretreatment ovarian reserve in premenopausal female patients with Hodgkin lymphoma or non-Hodgkin-lymphoma--evaluation by using antimüllerian hormone and retrieved oocytes[J]. Fertil Steril, 2012, 98(1): 141-144. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.021.
- [11] 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00039-X.
- [12] Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 89(1): 49-58. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.006.
- [13] Gharwan H, Lai C, Grant C, et al. Female fertility following dose-adjusted EPOCH-R chemotherapy in primary mediastinal B-cell lymphomas[J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(7): 1616-1624. DOI: 10.3109/10428194.2015.1118476.
- [14] Winship AL, Alesi LR, Sant S, et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy diminishes oocyte number and quality in mice[J]. Nat Cancer, 2022, 3(8): 1-13. DOI: 10.1038/s43018-022-00413-x.
- [15] Leader A, Lishner M, Michaeli J, et al. Fertility considerations and preservation in haematology-oncology patients undergoing treatment[J]. Br J Haematol, 2011, 153(3): 291-308. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08629.x.
- [16] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识( I )——适应证、预处理方案及供者选择(2014 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(8): 775-780. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.029. Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. The consensus of allogeneic hematopoietic transplantation for hematological diseases in China (2014) -indication, conditioning regimen and donor selection[J]. Chin J Hematol,





- 2014, 35(8): 775-780. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.029.
- [17] Schüring AN, Fehm T, Behringer K, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(1): 241-255. DOI: 10.1007/s00404-017-4594-3.
  - [18] Anderson RA, Amant F, Braat D, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation[J]. Hum Reprod Open, 2020, 2020(4): hoaa052. DOI: 10.1093/hropen/hoaa052.
  - [19] Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Haematol, 2021, 8(6): e410-e421. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2.
  - [20] Wallace WH, Thomson AB, Saran F, et al. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(3): 738-744. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.038.
  - [21] Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18): 2917-2931. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.5888.
  - [22] Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(19): 2500-2510. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2678.
  - [23] Biedka M, Kuźba-Kryszak T, Nowikiewicz T, et al. Fertility impairment in radiotherapy[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2016, 20(3): 199-204. DOI: 10.5114/wo.2016.57814.
  - [24] Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, et al. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(2): e45-e56. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30594-5.
  - [25] Figueiredo AA, Cavaco D, Damásio I, et al. Endocrine complications after hematopoietic stem cell transplantation during childhood-Results from a close follow-up in a cohort of 152 patients[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2023, 98(2): 202-211. DOI: 10.1111/cen.14826.
  - [26] Mulder RL, Font-Gonzalez A, Green DM, et al. Fertility preservation for male patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(2): e57-e67. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30582-9.
  - [27] 中国妇幼保健协会生育力保存专业委员会. 女性生育力保存临床实践中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(5): 383-391. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20210228-00092.
  - Fertility Preservation Committee of Chinese Maternal and Child Association. Chinese expert consensus on clinical practice of female fertility preservation[J]. Chin J Reprod Contracep, 2021, 41(5): 383-391. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20210228-00092.
  - [28] 魏树礼, 张强. 生物药剂学与药物动力学[M]. 2版. 北京: 北京大学医学出版社, 2005: 95.
  - Wei SL, Zhang Q. Biopharmaceutics and Pharmacokinetics[M]. 2nd ed. Beijing: Peking University Medical Press, 2005: 95.
  - [29] Viviani S, Caccavari V, Gerardi C, et al. Male and female fertility: prevention and monitoring Hodgkin' Lymphoma and diffuse large B-Cell lymphoma adult survivors. A systematic review by the Fondazione Italiana Linfomi[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(12): 2881. DOI: 10.3390/cancers13122881.
  - [30] de Lambert G, Poirot C, Guérin F, et al. Preservation of future fertility in pediatric patients with cancer[J]. J Visc Surg, 2018, 155 Suppl 1: S41-S46. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2018.04.002.
  - [31] Alexander VM, Martin CE, Schelble AP, et al. Ovarian stimulation for fertility preservation in women with cancer: a systematic review and meta-analysis comparing random and conventional starts[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2021, 50(8): 102080. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102080.
  - [32] Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review[J]. Hum Reprod, 2017, 32(5): 1033-1045. DOI: 10.1093/humrep/dex027.
  - [33] Chen H, Wang Y, Lyu Q, et al. Comparison of live-birth defects after luteal-phase ovarian stimulation vs. conventional ovarian stimulation for *in vitro* fertilization and vitrified embryo transfer cycles[J]. Fertil Steril, 2015, 103(5): 1194-1201.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.020.
  - [34] Wang N, Wang Y, Chen Q, et al. Luteal-phase ovarian stimulation vs conventional ovarian stimulation in patients with normal ovarian reserve treated for IVF: a large retrospective cohort study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 84(5): 720-728. DOI: 10.1111/cen.12983.
  - [35] Vaiarelli A, Cimadomo D, Alviggi E, et al. The euploid blastocysts obtained after luteal phase stimulation show the same clinical, obstetric and perinatal outcomes as follicular phase stimulation-derived ones: a multicenter study[J]. Hum Reprod, 2020, 35(11): 2598-2608. DOI: 10.1093/humrep/deaa203.
  - [36] Tsampras N, Gould D, Fitzgerald CT. Double ovarian stimulation (DuoStim) protocol for fertility preservation in female oncology patients[J]. Hum Fertil (Camb), 2017, 20(4): 248-253. DOI: 10.1080/14647273.2017.1287433.
  - [37] Reichman DE, Davis OK, Zaninovic N, et al. Fertility preservation using controlled ovarian hyperstimulation and oocyte cryopreservation in a premenarcheal female with myelodysplastic syndrome[J]. Fertil Steril, 2012, 98(5): 1225-1228. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1056.
  - [38] Azem F, Brenner A, Malinger G, et al. Bypassing physiological puberty, a novel procedure of oocyte cryopreservation at age 7: a case report and review of the literature[J]. Fertil Steril, 2020, 114(2): 374-378. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.03.009.
  - [39] Song XL, Lu CL, Zheng XY, et al. Enhancing the scope of *in vitro* maturation for fertility preservation: transvaginal retrieval of immature oocytes during endoscopic gynaecological procedures[J]. Hum Reprod, 2020, 35(4): 837-846. DOI: 10.1093/humrep/dez273.
  - [40] 陈攀宇, 李满超, 孙鹏, 等. 小儿腹腔镜在青春期及青春前期重型地中海贫血患儿生育力保存中的应用及可行性分析[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2022, 43(5): 764-771. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0510.
  - Chen PY, Li MC, Sun P, et al. Feasibility analysis and application of pediatric laparoscopy in the fertility preservation in pubertal and prepubertal patients with thalassemia major[J]. J Sun Yat-Sen Univ (Medical Sciences), 2022, 43(5): 764-771. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0510.



- [41] Zhu ZJ, Zhai J, Hu JL, et al. Cryopiece, a novel carrier with faster cooling rate, high recovery rate and retrieval rate, for individual sperm cryopreservation[J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(3): 1121-1132. DOI: 10.21037/tau-20-1080.
- [42] Han S, Zhao L, Yang C, et al. Vittrification with microinjection of single seminiferous tubules: an efficient cryopreservation approach for limited testicular tissue[J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 43(4): 687-699. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.06.026.
- [43] Allen PB, Pavone ME, Smith KN, et al. The impact of fertility preservation on treatment delay and progression-free survival in women with lymphoma: a single-centre experience[J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(6): 901-904. DOI: 10.1111/bjh.14466.
- [44] Somigliana E, Peccatori FA, Filippi F, et al. Risk of thrombosis in women with malignancies undergoing ovarian stimulation for fertility preservation[J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(6): 944-951. DOI: 10.1093/humupd/dmu035.
- [45] 国际妇科内分泌学会中国妇科内分泌学会分会及共识专家. 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. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2018.04.042. Chinese Society of Gynecological Endocrinology affiliated to International Society of Gynecological Endocrinology (CSGE-ISGE) and Expert Consensus group. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: the first chinese expert consensus[J]. *Chin J Clin*, 2018, 46(4): 496-500. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2018.04.042.
- [46] 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. DOI: 10.1007/s10815-018-1144-2.
- [47] 张明珠, 姜志超, 申乐, 等. 巨大纵隔肿瘤切除术患者围术期麻醉管理与 ERAS 建议流程[J]. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(9): 1037-1042. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2017.09.003. Zhang MZ, Lou ZC, Shen L, et al. Perioperative anesthetic management of patients undergoing resection of huge mediastinal mass and recommendations for enhanced recovery after surgery protocol pathway[J]. *Chin J Anesthesiol*, 2017, 37(9): 1037-1042. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2017.09.003.
- [48] 郭剑, 金旭东, 陈祥明. 前纵隔肿瘤的围术期麻醉管理[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2016, 37(1): 54-57, 61. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2016.01.013. Guo J, Jin XD, Chen XM. Perioperative anaesthetic management of anterior mediastinal mass[J]. *Int J Anesth Resus*, 2016, 37(1): 54-57, 61. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2016.01.013.
- [49] Hartigan PM, Ng JM, Gill RR. Anesthesia in a patient with a large mediastinal mass[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(6): 587-588. DOI: 10.1056/NEJMc1804797.
- [50] 中华医学会麻醉学分会. 困难气道管理专家共识[J]. *临床麻醉学杂志*, 2009, 25(3): 200-203. Chinese society of anesthesiology. Expert consensus on the difficult airway management[J]. *J Clin Anesthesiol*, 2009, 25(3): 200-203.
- [51] Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, et al. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(12): 2222-2231. DOI: 10.1093/humrep/dey321.
- [52] Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, et al. Pregnancy and the risk of relapse in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(4): 337-344. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.3446.
- [53] Gaudio F, Nardelli C, Masciandaro P, et al. Pregnancy rate and outcome of pregnancies in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(8): 1947-1952. DOI: 10.1007/s00277-019-03684-0.
- [54] Donnez J, Manavella DD, Dolmans MM. Techniques for ovarian tissue transplantation and results[J]. *Minerva Ginecol*, 2018, 70(4): 424-431. DOI: 10.23736/S0026-4784.18.04228-4.
- [55] von Wolff M, Germeyer A, Liebenthron J, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(1): 257-267. DOI: 10.1007/s00404-017-4595-2.
- [56] Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, et al. Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates[J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(9): 2031-2041. DOI: 10.1093/humrep/dew165.
- [57] 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. DOI: 10.1093/humupd/dmac003.
- [58] 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): 1026-1030. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20210719-00312. Sun NX, Li ZY, Pang WJ, et al. Live birth after transplantation of cryopreserved ovarian tissue with two-year follow-up: report of the first Chinese case[J]. *Chin J Reprod Contracep*, 2021, 41(11): 1026-1030. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20210719-00312.
- [59] 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. DOI: 10.1080/13697137.2022.2064215.
- [60] 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. DOI: 10.1093/humrep/dev128.
- [61] Walsh F. Woman has baby using ovary frozen in childhood [EB/OL]. (2018-10-31) [2022-12-18]. <http://www.bbc.com/news/health-38312995>.
- [62] Meirow D, Ra'Anani H, Shapira M, et al. Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(2): 467-474. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.031.
- [63] Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19): 1994-2001. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1914.
- [64] 孟令博, 李江, 孟祥凯. 人卵巢组织冻存及移植术的伦理价值与应用原则探讨[J]. *中国医学伦理学*, 2022, 35(6): 676-682. DOI: 10.12026/j.issn.1001-8565.2022.06.15. Meng LB, Li J, Meng XK. Discussion on ethical value and application principle of cryopreservation and transplantation of human ovarian tissue[J]. *Chin Med Ethics*, 2022, 35(6): 676-682. DOI: 10.12026/j.issn.1001-8565.2022.06.15.

