

1 超过 70% 的患者有生育需求

记者:为什么要制定《卵巢组织冻存移植技术规范》团体标准?

阮祥燕:由疾病或治疗方法等各种因素引起的育龄人口生育力下降问题愈发引起国内外的重视。根据世界卫生组织癌症机构的数据,中国每年新发恶性肿瘤超过 480 万例,随着医疗技术的发展,很多患者的 5 年存活率高达 90% 以上,超过 70% 的患者有生育需求,但放疗、化疗在提高患者存活率的同时也严重损伤了女性卵巢的卵细胞,导致患者丧失生育能力与卵巢功能早衰。保守估计,这样的人群每年超过 100 万。

卵巢组织冻存移植技术是最新的生育力保护技术,是青春期前女童的唯一选择,无需激素刺激,也不会延误治疗,一次性可保存成千上万个卵泡,不仅保护生育力,还可恢复患者的卵巢内分泌功能。然而,目前国内尚无卵巢组织冻存移植技术操作的规范化标准。为促进该项技术在全国范围内的规范化开展,亟须制定团体标准,这也是国际上首次制定此类团体标准。

记者:北京妇产医院作为此次团标的主要起草单位,在卵巢组织冻存库创建过程中给予了哪些支持?

阴赅宏:阮祥燕主任在德国访问学习期间,无意中了解到德国正在开展卵巢组织冻存的工作,甚至已经推广到整个欧洲,使很多女性患者受益。回国后,阮祥燕主任向医院汇报这一技术后,医院高度重视这一创新性项目,积极提供场地和经费支持,对人才队伍给予倾斜政策。仅用一年时间,我们就配置了实验室所需的所有设备,包括冰箱、液氮罐,同时邀请德国专家亲临指导,建立了卵巢组织冻存库,并通过了新技术委员会、学术委员会和伦理委员会的审查,可以说这是“科室的工作,院级的行动”。从首例卵巢组织冻存到移植后首例健康婴儿诞生,我们已经形成了一个良好的管理闭环。

在病种方面,国外做卵巢组织冻存的乳腺癌患者更多,而我们这里妇产疾病患者更多,这说明我们需要面向综合医院的专家医生、面向公众加大宣传力度,提高卵巢组织冻存移植技术的知晓度和专家参与度。北京妇产医院会继续全力支持该项工作,我相信我们会建成世界上最大的卵巢组织冻存库,也力争达到世界最高水平。

记者:中国人体健康科技促进会为何推动此次《卵巢组织冻存移植技术规范》团

体标准的发布?

夏岑灿:作为一家 4A 级全国性社会团体,我一直强调,协会就是一个平台。如果一个协会没有平台意识,没有服务理念,那它不会是一个活跃的协会,也没有办法依托专委会和委员提供高质量服务。我们希望专家教授能在这个平台上交流经验、百家争鸣,只有学问之声,没有学霸之气。

结合到团标的制定,我和阮祥燕教授团队沟通过多次,被他们的精神和爱心深深打动,并觉得这是一件非常有意义的事情。在我们的合作中,阮祥燕教授团队负责专业性,我们负责把控流程,从而确保团标又好又快地制定出来。同时,我希望更多的公众知晓该团标,更多的同道参照该团标,从而助力实现“没有全民健康,就没有全民小康”的目标。

记者:该技术打算如何在国内推广,以造福更多的患者?

阮祥燕:第一,在北京妇产医院建立中国首个以卵巢组织冻存移植为核心的国家级生育力保护中心、国家级卵巢组织冻存库,建立全国生育力保护网、生育力保护研究平台、生育力保护监测和管理平台,同时搭建多学科诊疗平台,为患者提供咨询-手术-转运-冻存-移植-妊娠-分娩-产后的全周期管理。

第二,希望有关部门给予场地和经费方面的支持,建立卵巢组织全国各地远程低温转运免 X 光检测快捷通道,并请航空和铁路部门帮忙,以实现在全国各地临床分中心手术取材,在北京妇产医院卵巢库进行卵巢组织冻存。保证组织转运,患者不动,在当地即可享受优质医疗服务。

第三,希望卫健委医政部门等制定或增加医疗告知规范。例如需要放化疗的患者在治疗前,医生应履行告知义务,让患者提前获知该治疗可能对卵巢功能与生育力造成影响,并建议其咨询生育力保护专家。

第四,加强多学科合作与教育,提升跨学科医生对卵巢功能和生育能力的认识与重视。

第五,加强科普宣传,增进患者对该项技术的了解,实现主动健康。

第六,加强行业监管。在促进先进医疗技术发展与推广的同时,重视技术应用的规范性,参考已经发布的卵巢组织冻存共识、指南与团体标准。此外,推动因疾病治疗需要卵巢组织冻存移植的相关项目及手术逐渐纳入国家医保。

编者按

在国际首部《卵巢组织冻存移植技术规范》团体标准新闻发布会上,首都医科大学附属北京妇产医院(以下简称北京妇产医院)党委副书记、院长阴赅宏,中国人体健康科技促进会党支部书记、秘书长夏岑灿,北京妇产医院内分泌科主任阮祥燕,中国医学科学院肿瘤医院内科治疗中心主任马飞,首都儿科研究所附属儿童医院胸部及肿瘤外科主任武玉睿和血液内科主任刘嵘等专家学者受邀出席,并就制定团体标准的初衷、过程、后续推广计划以及卵巢组织冻存移植技术答记者问,以期推动该技术在全国更大范围内实现规范化应用。

记者:开展临床卵巢组织冻存移植的机构须具备什么资质?

阮祥燕:开展卵巢组织冻存移植的医疗机构一般要求:具有相应的技术能力;有卫生健康行政部门核准登记的妇产科及相关专业诊疗科目;有相关的审查机构,共同批准卵巢组织冻存技术开展,审查机构包括但不限于新技术委员会、学术委员会、伦理委员会。

成功实现冻存卵巢组织移植后活产的机构才有资质开展临床卵巢组织冻存。

记者:现在很多女性选择做“丁克”,如果不想生孩子,还有必要做卵巢组织冻存吗?

阮祥燕:卵巢组织冻存技术既保护生育力,又保护卵巢的内分泌功能。年轻癌症幸存者中超过 70% 的患者有生育需求,对于无生育需求的女性,也可以选择卵巢组织冻存,以保护自身卵巢内分泌功能,改善和提高生活质量,减少各种早绝经相关慢性病的发生。

记者:肿瘤患者一旦确诊,应该先保命还是先保生育力?生育力保护是否会延误治疗?

阮祥燕:年轻的癌症患者一旦确诊,应咨询生育力保护方法,既要保命,也要保护生育力,提高治愈后的生活质量。而卵巢组织冻存技术既保护生育力,又保护卵巢的内分泌功能,是唯一不会延误患者后续治疗的生育力保护方法。为降低化疗可能带来的出血、感染等潜在风险,建议卵巢组织取材术后 3~7 天



阴赅宏



夏岑灿



阮祥燕



马飞



刘嵘



武玉睿

2 既要保命,也要保护生育力

开始放疗或化疗。

记者:哪些人群适用卵巢组织冻存移植技术?

阮祥燕:适应证主要包括两类。一类是需化疗、放疗或骨髓移植的恶性疾病:如血液系统疾病(白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤)、乳腺癌、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤、宫颈癌、子宫内膜癌、外阴癌、阴道癌、膀胱恶性肿瘤、结直肠癌、盆腔肿瘤等。

另一类是非恶性疾病患者:一是需放疗、化疗或骨髓移植的自身免疫性疾病、血液疾病等系统性疾病,如慢性 EB 病毒感染、黏多糖贮积症、皮炎、血小板无力症、再生障碍性贫血、地中海贫血、系统性红斑狼疮等患者;二是卵巢疾病,如交界性卵巢肿瘤、巧克力囊肿等患者;三是早发性卵巢功能不全(POI)高危人群,即有 POI 家族史或基因检测显示有 POI 高风险者;四是尚存卵巢功能的 Turner 综合征患者。

对于女童而言,卵巢组织冻存是唯一的生育力保护与卵巢功能保护方法。

记者:卵巢组织能冻存多长时间?移植时间如何选择?

阮祥燕:卵巢组织冻存在液氮罐中,超低温状态下代谢率很低,几乎静止,理

论上可冻存一世纪。卵巢组织的移植时间根据患者的原发疾病治愈与否以及临床康复情况,经过患者和肿瘤专科医生充分沟通后进行个体化处理。一般为原发病缓解,患者出现潮热出汗等卵巢功能衰退的绝经相关症状,血卵泡刺激素 $\geq 25\text{IU/L}$,抗缪勒氏管激素(AMH) $< 1.1\text{ng/ml}$,距放疗化疗结束至少 3~6 个月。

记者:卵巢组织冻存的费用如何?

阮祥燕:申请项目收费,实现重大临床转化,我们十余年历尽艰辛。2021 年 9 月,国家正式批准了卵巢组织冻存收费项目。卵巢组织冻存所有相关项目的价格标准都基于国家坚持医院惠民与公益性的原则,经过严格的成本核算和全面严谨的民生考量制定。目前,卵巢组织冻存相关项目的收费与一个周期试管婴儿的收费差不多。

记者:卵巢组织每次宜移植多少?移植后卵巢功能能维持多久?

阮祥燕:不建议一次将所有冻存的卵巢皮质片移植回体内,一般移植冻存卵巢组织 4~6 片,以便在卵巢功能丧失后再次移植。每次卵巢组织移植后,卵巢功能平均可持续 2~5 年,甚至更长时间。本中心第一例移植患者至今近 7 年,卵巢功能仍良好,这取决于卵巢

组织中的卵泡数量和卵巢冻存时的年龄。分批次移植后,患者卵巢功能可维持 10 年、20 年,甚至 30 年。

记者:患者术后多长时间能恢复卵巢功能?

阮祥燕:卵巢组织移植后一般需要 2~4 个月恢复卵巢功能,包括卵泡刺激素(FSH)水平下降、E2 水平上升。国际上卵巢组织移植后 85%~100% 的卵巢功能能得到恢复,我们团队目前移植后的卵巢功能均得到了恢复。

记者:儿童的卵巢体积很小,等到成年以后移植儿童期的卵巢,是否能正常发育?

阮祥燕:能正常发育,青春期前进行卵巢组织冻存,待青春期后进行移植,采用此法,全球已有 10 多例活产。如果将青春前期的卵巢组织移植到持续原发性闭经的女孩体内,可成功诱导青春期发育。

人原始卵泡在胎儿期已形成一定数量,在母体内孕 20 周时达到峰值,约为 600 万~700 万颗。随着年龄的增长,卵泡会逐渐减少,到青春时期只剩下约 40 万个卵泡。卵泡储备在卵巢的皮质中,儿童卵巢体积小,是因为供应皮质的髓质部分未长大,皮质中的原始卵泡密度大。成年后移植儿童期的卵巢时,依然会启动下丘脑-垂体-卵巢轴系,使原始卵泡得到募集、生长、发育至成熟卵泡,从而实现受孕或分泌雌孕激素。

3 关注生育力在内的所有健康风险

记者:您是最早与阮祥燕团队合作开展乳腺癌患者生育力保护的乳腺科专家,是什么促使您作出这样的选择?

马飞:我曾经遇到过一个年轻的乳腺癌患者,经过治疗实现了临床治愈,但是在后期随访中,该患者却出现了自杀倾向,这令我很震惊。我原本以为癌症治愈对医患而言都应是巨大的成功,但癌症治疗造成的生育力损伤却给她的家庭生活带来了不可挽回的伤害。

这件事给我很大的触动。在中国,乳腺癌发病高峰期要比欧美国家早 10~15 年,所以我们有非常多的年轻乳腺癌患者,有的才 20 岁左右,她们其实并不需要治愈乳腺癌,还渴望保护生育力。

出于这样的考虑,我们主动寻求和阮祥燕主任建立合作,渐渐地形成了一个新兴的学科——肿瘤生育学。这也改变了既往的肿瘤诊疗理念,从以疾病为中心转向以患者为中心,关注肿瘤患者面临的所有健康风险和死亡风险。

记者:卵巢组织冻存对血液科儿童的意义是什么?

刘嵘:对于我们这样的综合性的儿童医院,接诊的病人年龄是小于等于十八岁。大于十八岁就去成人医院看病了。我们也不再对他们进行随访,但是很多孩子治疗康复后,都会回来看我们,谈起他们当初治疗时的遗憾和感动。卵巢功能的丧失是很多女孩子都会提到的遗憾。

所以,针对儿童血液肿瘤性疾病的治疗及造血干细胞移植等,不只是

延长患儿的生存期,更重要的是实现治愈,并且有质量地生活下去。但放疗等治疗手段会对患儿的各个身体系统造成损伤,尤其是女童的生育系统,因此生育力保护问题长期受到关注,而这也是近几年的

研究热点。但此前一直缺少有效的解决手段,或仅停留在科研阶段。本次团体标准的发布将这一科研问题落到实处,办成实事,对保护女童血液肿瘤患者、造血干细胞移植患者生育力具有重要意义。

得益于阮祥燕教授的帮助,我们在患者进舱前,会为其进行生殖系统功能评估,移植以后的 3 个月、6 个月、9 个月、12 个月,再为患儿进行性激素水平监测,发现有不少女童卵泡刺激素水平升高、抗缪勒氏管激素水平明显下降,已经进入了卵巢早衰的状态。可想而知,提前进入老年期的她未来的生活质量——很多老年病都会提前发生。通过卵巢组织冻存及回植技术,不仅保护了女童的生育力,而且避免了老年病的提前到来,病人在重获健康的同时,也能拥有高质量的生活。

记者:哪些儿童患者应进行卵巢组织冻存?目前,卵巢组织冻存在家长中的认知度和接受度如何?

武玉睿:几乎所有的恶性肿瘤在得到控制并排除卵巢转移风险的情况下,只要治疗方案不可避免地严重影响患儿的卵巢功能,都适宜进行卵巢组织冻存。同时,医生也应该履行告知义务,让患儿家属在充分了解的基础上作出合理选择。

随着受教育程度的提高,现在有些家长观念很新,会关注治疗带来的副作用,尤其是对女童卵巢功能的影响,并通过网络平台对卵巢组织冻存作一些初步的了解。所以在我们详细介绍后,很多家长都表现出积极的意愿,希望孩子未来能获得与普通无异的

生活质量,因此大多数情况下沟通效果都比较理想。

(3~5 版由本报见习记者陈祎琪撰写)

