

· 专家共识 ·

造血干细胞移植患者的妇产科管理 专家共识

中华医学会妇产科学分会绝经学组 造血干细胞移植患者的妇产科管理专家共识专家组

通信作者:杨欣,北京大学人民医院妇产科,北京 100044, Email:xinyang_2003@sina.com; 郁琦,中国医学科学院北京协和医院妇产科,北京 100730, Email:yuyimmd@163.com

【摘要】 造血干细胞移植(HSCT)是根治多种造血及非造血系统良恶性疾病的重要方法。女性 HSCT 患者的妇产科管理包括生殖系统炎症、HPV 感染及子宫颈病变、异常子宫出血、生殖器移植植物抗宿主病及早发性卵巢功能不全(POI)。HSCT 前的管理应重点关注 HPV 感染及子宫颈癌筛查情况,进行月经管理、卵巢功能评估及卵巢功能保护咨询。HSCT 后至造血重建期,由于血小板计数低下,月经管理成为主要问题。HSCT 后的远期,待患者整体健康恢复后,应定期进行妇产科相关检查与评估,重点关注 HPV 感染及子宫颈癌筛查情况、POI 的诊治及康复后生育指导。本共识是根据国内外的研究结果和相关指南,结合临床实践经验,经过充分讨论后而制定,旨在促使国内多学科医师更好地管理和诊治 HSCT 患者的相关妇产科问题,从而提高患者的生命质量。

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是通过大剂量放化疗等预处理方案,清除 HSCT 适用疾病患者体内的疾病异常细胞,并移植自体或异体的造血干细胞,使之重建正常的造血和免疫功能,从而根治多种造血及非造血系统良恶性疾病的重要方法。HSCT 的具体过程包括清髓性或非清髓性预处理、造血干细胞输注、植活及造血重建。每年全世界接受 HSCT 治疗者超过 5 万例,2019 年我国 HSCT 总例数超过 1 万例^[1]。

随着 HSCT 技术进步,HSCT 患者的生存率提高、生存时间延长,女性 HSCT 患者的妇产科相关问题受到广泛关注,如生殖系统炎症、HPV 感染及子宫颈病变、异常子宫出血、生殖器移植植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)及医源性早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)。血液病患者常规化疗后 POI 的发生率为 65%~84%;育龄期女性 HSCT 患者接受清髓性化疗 POI 的发生率接近 100%^[2],受孕率<1%^[3]。青春期

前的女性 HSCT 患者白消安化疗和全身放疗(total body irradiation, TBI)后自发性青春期发动(非药物诱导)及自发性月经的比例仅为 40%~60%^[4]。

本共识的专家组根据国内外的研究结果和相关指南,结合临床实践经验,经过充分讨论后制定了本共识,旨在促使国内多学科医师更好地管理和诊治 HSCT 患者的相关妇产科问题,提高其生命质量。

一、HSCT 前的管理

对于准备接受 HSCT 治疗的青春期后女性患者,在预处理前,应进行月经管理、性行为及避孕需求咨询,排除性传播疾病及严重生殖系统感染性疾病,行乳腺癌和子宫颈癌筛查(有性行为者);有生育需求者,应进行卵巢功能评估及卵巢功能保护咨询。儿童和青少年患者也应关注青春期发育及卵巢功能保护问题。

1. 病史采集与盆腔检查:育龄期患者应重点关注其月经情况(月经史、有无需要处理的异常出血问题、是否正在服用影响月经或月经管理的药物)、

DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20211225-00749

收稿日期 2021-12-25 本文编辑 沈平虎

引用本文:中华医学会妇产科学分会绝经学组,造血干细胞移植患者的妇产科管理专家共识专家组.造血干细胞移植患者的妇产科管理专家共识[J].中华妇产科杂志,2022,57(6):401-406. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20211225-00749.



婚育史及性生活史,管理及处理妇科疾病。盆腔检查重点包括双合诊、阴道分泌物、子宫颈癌筛查及盆腔超声检查。

青春期前患者需询问其母亲的月经初潮时间,对患者的青春期发育有一定的预测作用。查体应注意第二性征的发育情况。

2. 子宫颈癌筛查:在 HSCT 前,对于免疫功能低下的患者,存在 HPV 再激活和新发感染的风险^[5],其子宫颈癌筛查及异常结果管理的原则同艾滋病患者,详见相关的指南^[6]。

本共识建议,有性行为的患者 HSCT 前均应常规行子宫颈癌筛查——子宫颈液基薄层细胞学检查(thin-prep cytologic test, TCT)和 HPV 检测^[7]。除评估此次的筛查结果外,也要关注既往 TCT 和 HPV 检测的结果以及子宫颈病变治疗史。

子宫颈高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)或子宫颈癌可能因 HSCT 引起的免疫缺陷或免疫抑制剂的使用而迅速进展^[8],故本共识建议,若 HSCT 前子宫颈癌筛查结果异常有阴道镜转诊指征(指征同正常人群),应在 HSCT 前完成阴道镜评估,同时也应注意外阴、阴道和肛门等生殖器区域是否存在可疑病灶。对于组织病理学确诊的 HSIL 及以上病变,根据病变严重程度及患者的血液指标决定子宫颈病变的手术时机。若 HSCT 前没有足够的愈合时间,子宫颈活检或治疗也可推迟到 HSCT 后 3~6 个月,使血小板和白细胞计数充分恢复,以减少手术出血和感染的风险^[9]。

3. 卵巢功能损伤风险的告知:HSCT 的适应证为急性白血病、淋巴瘤、各种实体瘤、骨髓衰竭性疾病、自身免疫性疾病等。HSCT 前的预处理是通过大剂量放化疗等方案,清除患者体内的异常细胞,并抑制患者免疫系统的排斥反应,进而达到移植成功定植;根据对恶性细胞的清除程度及放化疗的剂量,分为清髓性预处理方案(myeloablative conditioning regimen)和非清髓性预处理方案(又称减低强度的预处理方案)。目前,清髓性预处理方案对于无禁忌证的受者仍为标准预处理方案,经典的清髓性预处理方案有全身照射+环磷酰胺、白消安+环磷酰胺^[10]。减低强度的预处理方案则加入氟达拉滨等而减少环磷酰胺的剂量,适用于高龄或有高危因素不适于清髓性预处理方案的患者^[10]。

HSCT 前的预处理会对卵巢产生损伤,导致卵巢功能严重衰退,医师应详尽告知患者及其家属:

HSCT 后卵巢功能损伤的风险及对生育的影响。对于一般情况良好、年龄 ≤ 40 岁(可根据患者的卵巢储备功能或个体情况适当放宽)、卵巢储备功能可[抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH) $> 1.09 \mu\text{g/L}$,窦卵泡数 > 6 个]、有生育需求、低~中度复发风险且疾病预后较好的患者推荐行卵巢功能保存及保护措施^[11]。本共识建议,对于无生育意愿的患者,告知其自然妊娠概率较低,并提供避孕指导;对于有生育需求的患者,为其提供个体化的卵巢功能保护方案。儿科患者在 HSCT 前即使无青春期发育征象,也可能发生卵巢损害并影响其生长发育,早期不易发现。

4. 卵巢功能保护措施:目前已应用于临床的卵巢功能保护措施包括胚胎冻存、成熟或未成熟卵母细胞冻存、卵巢组织冻存及药物暂时性抑制卵泡发育。

胚胎冻存及卵母细胞冻存通常需要进行超促排卵,可能推迟 HSCT 原发疾病的治疗^[12]。此外,有配偶者首选胚胎冻存;目前冷冻卵母细胞较为成熟,使得 HSCT 后有望妊娠并成功分娩^[2]。

卵巢组织冻存是近年兴起的用于保留恶性肿瘤患者卵巢功能的一种新技术,恶性肿瘤患者通过卵巢组织冻存、移植后成功妊娠并活产的报道在增加^[13-14]。卵巢组织冻存首先需要通过腹腔镜或在治疗原发疾病行盆腔手术时切取部分卵巢组织,并快速冻存,待结束大剂量性腺毒性药物使用及放疗后,患者生存情况良好、有生育要求时,择期行原位或异位冻存卵巢组织移植^[12]。国内已有 1 例骨髓增生异常综合征患者在 HSCT 前行卵巢组织冻存,HSCT 后 27 个月冻存的卵巢组织原位移植,之后自然妊娠及活产的报道^[15-16]。但白血病等恶性血液病患者进行卵巢组织冻存再植是否有引起原发疾病复发的风险尚存争议^[17],故此方法也需要更多的研究来评估其安全性。

目前认为,促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a)可以降低绝经前乳腺癌患者化疗后 POI 的发生风险^[18],但未证实 HSCT 前使用 GnRH-a 对卵巢是否有明确的保护作用^[19-21]。

综上,本共识建议,HSCT 前,对于有生育需求的患者,应为其提供个体化的卵巢功能保护方案,具体包括胚胎冻存、成熟或未成熟卵母细胞冻存及卵巢组织冻存。

5. 月经管理:由原发血液病或 HSCT 前预处理所导致的小血小板减少,可以引起严重的全身凝血相

关疾病所致异常子宫出血(abnormal uterine bleeding-coagulopathy, AUB-C)。在未接受月经管理的 HSCT 前的女性患者中,中~重度 AUB-C 的发生率高达 40%^[22],不仅严重威胁其生命健康,还会影响原发疾病的治疗。因此,HSCT 前的月经管理至关重要,应合理用药避免患者在血小板植活前发生月经过多甚至大出血。

目前,针对 AUB-C 的具体治疗主要包括药物治疗及手术治疗^[23]。一线治疗方案为药物治疗,可用于控制急性出血及长期调控月经。常用药物包括短效复方口服避孕药、孕激素类药物(如炔诺酮 5~15 mg/d,血止后月经周期第 5~26 天使用)、左炔诺孕酮宫内缓释系统、氨甲环酸等。对于病情危重的患者(包括青少年),在等待药物治疗起效的同时,排除子宫明显器质性病变后,推荐使用宫腔内 Foley 球囊置入术(放置 12~24 h 后取出)。手术治疗仅用于药物治疗无效且无生育需求的患者,主要包括子宫内膜消融术及子宫切除术。

影响药物控制月经疗效的因素与患者的血小板数量直接相关,也与患者合并的妇科疾病相关,由血小板过少导致的急性重症出血使用超大剂量口服避孕药,或大剂量口服避孕药联合多种性激素类药物控制月经,并不一定能增强疗效,但可明显增加药物的不良反应。尽管已证实非甾体抗炎药可使月经量下降约 40%,但因可影响血小板聚集,或与其他药物相互作用而影响肝功能和凝血因子的生成,故应禁用于血小板异常所致的 AUB-C^[24]。

此外,对于难治性 AUB-C 可以使用 GnRH-a(血小板计数 $<1\times10^9/L$ 为禁忌^[25]),但应注意用药 2 周内“点火效应”导致的月经样出血应避免预处理化疗导致的小血小板减少期,不推荐 HSCT 前长时间使用 GnRH-a。荟萃分析显示,米非司酮连续使用可使异常子宫出血患者闭经^[26]。两种方法合理使用,可使患者度过血小板低下的时段,从而避免反复出血造成的额外医疗负担。

二、HSCT 后至造血重建期的管理

HSCT 前常规预处理治疗 1~2 周,随后造血干细胞输注、植活及造血重建需 60~90 d。此时期月经管理为主要问题之一,本共识建议,应在入移植舱前进行合理的月经管理,尽量避免移植舱内月经来潮或子宫大出血的发生。待其植活后血小板升至 $50\times10^9/L$ 可酌情考虑停用月经管理药物。

三、HSCT 后的复诊与随访

女性 HSCT 患者待移植成功、整体健康恢复

后,应进行妇科及生殖健康问题的评估。建议其在 HSCT 后 6 个月时进行卵巢功能评估;青春期后患者还应进行避孕及性生活指导,移植后每年进行乳腺癌及宫颈癌筛查(有性行为者);有不规则出血的患者进行月经管理。存在异常子宫出血或外阴阴道溃疡的患者应及时就诊。

(一) HSCT 后 POI

1. 诊断:(1)育龄期女性:年龄 <40 岁,出现停经或月经稀发至少 4 个月,且至少 2 次(间隔 >4 周)血清基础 FSH >25 U/L,即可诊断为 POI。HSCT 后 POI 患者与自然绝经女性相比,其低雌激素症状更轻、潮热较少;但对于这些相对年轻的 HSCT 后 POI 患者,泌尿生殖系统症状对其性生活及生命质量的影响更大^[27]。

(2)儿童(青春前期)患者:当其出现血 FSH 水平增高、雌激素水平低下,伴(或不伴)青春期延迟时,提示 POI 的发生。HSCT 后发生 POI,由于无内源性雌激素的产生,可表现为青春期延迟[乳房发育比平均年龄晚 2.0~2.5 个标准差,女孩在 13 岁之前青春期发育分期未达到 Tanner B2(即出现乳结、乳头及乳晕稍增大)]和原发性闭经。HSCT 前患儿均常规行染色体检查;若供者是男性,HSCT 后外周血染色体会转化为男性核型,对于原发性闭经的患儿不需要 HSCT 后再行染色体检查。本共识建议,对 HSCT 后的女性儿童从 8 岁开始,每 6~12 个月进行 1 次 Tanner 分期及月经情况的随访^[3,28],必要时进行性激素水平及 AMH 水平的测定。

2. 治疗:(1)育龄期女性:激素补充治疗(hormone replacement therapy, HRT)的目的是缓解低雌激素的相关症状,对于无明显潮热等绝经症状的 HSCT 女性患者,也推荐 HRT 以维持骨骼、心血管系统、认知功能及泌尿生殖系统的健康。HRT 不增加原发血液病复发的风险,但 HRT 启动时机建议待原发疾病情况稳定后再开始^[27]。综上,在无禁忌证并评估慎用情况的基础上,POI 患者均应尽早开始 HRT;有子宫的女性患者应选择雌孕激素的连续联合或序贯治疗(希望有周期性撤退性出血者),以防止子宫内膜病变。已切除子宫的女性患者可选择单纯雌激素治疗。24% 的 HSCT 患者在周期序贯或连续序贯治疗后无撤退性出血,提示子宫内膜可能受到损伤(失去接受赠卵妊娠的可能)^[27]。此外,在 HRT 期间出现原发疾病复发迹象需要治疗时,应暂停 HRT,以避免干扰原发疾病治疗及撤退性出血的发生。关于 HRT 的禁忌证、慎用情况和具体

用药方案等详见《早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识》^[29]及《绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)》^[30]。

(2) 儿童(青春期前)患者:依据上述我国的指南共识^[29-30],青春期诱导建议从12~13岁开始,从小剂量雌激素(成人剂量的1/8~1/4)开始进行口服补充;根据其骨龄和身高的变化,当达到理想身高时,转为标准剂量雌孕激素序贯治疗。由于HSCT患者的基础病和移植后罹患肿瘤的风险,生长激素应慎重使用^[29]。

此外,本共识建议,长期接受HRT的患者应在每半年常规进行血液科复诊的基础上,每年进行个体化药量调整及利弊评估(重点关注乳腺以及妇科的体格检查及影像学检查)。

(二) 子宫颈癌筛查

由于HSCT后患者需较长时期服用免疫抑制剂以及免疫重建后免疫反应不足,与正常人群相比,其发生HPV新发感染或隐性感染再激活的风险显著升高,且进展速度更快^[8]。约40%的HSCT后患者会出现宫颈细胞学异常,其中20%为HSIL^[8]。本共识建议,对于有性生活的育龄期女性,HSCT后每年进行1次TCT和HPV检测的联合筛查;如果连续3年筛查阴性,筛查间隔可延长至每3年1次,并终身随访。

如果筛查异常有阴道镜转诊指征(指征同正常人群),行阴道镜活检病理诊断以明确病变级别。组织病理学确诊的HSIL依照标准流程进行治疗后,每6~12个月进行TCT和HPV联合筛查,连续3年阴性,改为每3年1次,并终身随访^[7]。

鉴于HPV感染率高,在HSCT后的远期可能发生子宫颈病变,HSCT后接种HPV疫苗可减少HPV潜在感染和相关肿瘤的发生^[31]。HSCT后患者对HPV疫苗的反应与免疫功能正常的人群相似,对相对应的HPV亚型产生有效的免疫反应,而且并无明显不良事件发生^[31]。故本共识建议,对于9~45岁HSCT后女性患者,推荐接种3剂次HPV疫苗^[32]和联合子宫颈癌筛查^[32-33]。

(三) 乳腺癌筛查

TBI预处理的HSCT女性患者发生乳腺癌的风险增高(风险比为4.0)^[34],TBI预处理后的患者应在25岁(或暴露后8年及<40岁)开始接受乳房X线、超声及MRI检查^[35-36]。对所有HSCT后发生POI的患者,在HRT前均应注意排除乳腺恶性疾病。

(四) 生殖器GVHD

GVHD是异基因造血干细胞移植后常见的并发症,由供体T淋巴细胞攻击受者同种异型抗原所致。急性GVHD主要累及皮肤、肝脏和胃肠道;重度及慢性GVHD可累及女性卵巢和生殖道,表现为外阴及阴道黏膜扁平或硬化性苔藓,黏膜糜烂、溃疡等,严重影响其性健康及生命质量。生殖器GVHD的发病率不同文献报道不一,为25%~52%^[37];部分临床表现与雌激素缺乏所引起的泌尿生殖系统症状有所重叠,包括外阴阴道干涩、瘙痒、灼烧感、疼痛、排尿困难、性交困难和出血等,患者常同时伴有其他器官系统GVHD的表现^[37]。其中位发生时间为HSCT后7~10个月^[38],但典型的症状和体征通常出现较晚,于HSCT后1年甚至更久^[39-40]。有关慢性GVHD的预防、诊断、临床评估及治疗详见《慢性移植物抗宿主病(cGVHD)诊断与治疗中国专家共识(2021年版)》^[41]。本共识建议,HSCT后女性患者的生殖器GVHD主要遵照血液科医师的建议进行全身用药,外阴局部溃疡可应用外用雌激素、外用中药及生物制剂改善症状。

(五) 康复后的生育指导

放射线可导致子宫血流受损,从而使子宫体积缩小,影响胚胎着床^[42]。接受TBI预处理的女性HSCT患者早产率和低出生体重儿发生率可明显高于正常人群^[43-44]。

HSCT前的预处理及HSCT后应用的药物有潜在的致畸或增加妊娠相关风险的可能,良性血液病者妊娠应推迟至HSCT后2年,恶性血液病者妊娠应推迟于HSCT后至少3~5年^[9]。在确认患者HSCT后无恶性血液病复发及GVHD、整体健康状况良好后,若患者有生育要求,鼓励其尽早准备,并再次评估卵巢功能。对于卵巢功能尚存的患者,通过调整HRT方案及指导性生活,及早考虑在生殖医师指导下完成生育。对于冻存卵巢组织再植的患者,给予孕前检查及生育指导。对于经评估卵巢已无功能的患者,可以准备将已冻存的胚胎移植入宫腔;有冻存卵母细胞或寻求到赠卵的患者,可以接受体外受精-胚胎移植。在准备接受胚胎移植前3个月开始,配合生殖医师加大HRT服用量,做好子宫受孕准备;妊娠中期至哺乳期停用HRT药物;哺乳完成后,重新启动HRT,调整至理想剂量,并建议服用至少到49~50岁,随后按照绝经后激素治疗方案进行。任何有遗传性疾病接受HSCT治疗的女性患者,如镰状细胞贫血或遗传性免疫缺陷,应在孕前进行相关的遗传咨询。

随着 HSCT 技术进步,患者生存率显著提高,生存时间显著延长。HSCT 女性患者的妇产科问题应受到多学科医师的共同关注,并加强多学科协作及心理疏导,共同改善 HSCT 女性患者的生命质量。

顾问:魏丽惠(北京大学人民医院)、乔杰(北京大学第三医院)、陈子江(山东大学附属生殖医院)

执笔小组:杨欣(北京大学人民医院)、王朝华(北京大学人民医院)、孙晓婉(北京大学人民医院)、李明珠(北京大学人民医院)

参与本共识制定与讨论的专家组成员(以姓氏笔画为序):丁岩(新疆医科大学第一附属医院)、王世宣(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、王建六(北京大学人民医院)、王殊(北京大学人民医院乳腺外科)、王朝华(北京大学人民医院)、史惠蓉(郑州大学第一附属医院)、白文佩(首都医科大学附属北京世纪坛医院)、吕淑兰(西安交通大学医学院第一附属医院)、任慕兰(东南大学附属中大医院)、刘义(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、阮祥燕(首都医科大学附属北京妇产医院)、孙晓婉(北京大学人民医院)、孙爱军(中国医学科学院北京协和医院)、李文京(首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢科)、李明珠(北京大学人民医院)、李佩玲(哈尔滨医科大学附属第二医院)、李晓冬(河北医科大学第二医院)、李蓉(北京大学第三医院)、李慧玲(北京大学人民医院)、杨欣(北京大学人民医院)、杨骏(首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心)、吴洁(南京医科大学第一附属医院)、狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院)、沈浣(北京大学人民医院)、张乐萍(北京大学人民医院血液科)、张晓辉(北京大学人民医院血液科)、张淑兰(中国医科大学附属盛京医院)、张慧英(天津医科大学总医院)、陈蓉(中国医学科学院北京协和医院)、林元(福建省妇幼保健院)、郁琦(中国医学科学院北京协和医院)、赵艳丽(河北燕达陆道培医院)、郝敏(山西医科大学第二医院)、段华(首都医科大学附属北京妇产医院)、徐丛剑(复旦大学附属妇产科医院)、唐良茜(重庆医科大学附属第一医院)、黄薇(四川大学华西第二医院)、崔满华(吉林大学第二医院)、谢梅青(中山大学孙逸仙纪念医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Xu LP, Lu PH, Wu DP, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity in China 2019: a report from the Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry Group[J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(12): 2940-2947. DOI: 10.1038/s41409-021-01431-6.
- [2] Joshi S, Savani BN, Chow EJ, et al. Clinical guide to fertility preservation in hematopoietic cell transplant recipients [J]. Bone Marrow Transplant, 2014, 49(4): 477-484. DOI: 10.1038/bmt.2013.211.
- [3] Frey Tirri B, Häusermann P, Bertz H, et al. Clinical guidelines for gynecologic care after hematopoietic SCT. Report from the international consensus project on clinical practice in chronic GVHD[J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(1):3-9. DOI: 10.1038/bmt.2014.242.
- [4] Vatanen A, Wilhelmsson M, Borgström B, et al. Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(2): 211-218. DOI: 10.1530/EJE-13-0694.
- [5] Shanis D, Anandi P, Grant C, et al. Risks factors and timing of genital human papillomavirus (HPV) infection in female stem cell transplant survivors: a longitudinal study [J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(1): 78-83. DOI: 10.1038/bmt.2017.210.
- [6] Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America[EB/OL]. [2021-12-25]. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-oi/guidelines-adult-adolescent-oi.pdf>.
- [7] Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors[J]. J Low Genit Tract Dis, 2020, 24(2):102-131. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000525.
- [8] Savani BN, Stratton P, Shenoy A, et al. Increased risk of cervical dysplasia in long-term survivors of allogeneic stem cell transplantation: implications for screening and HPV vaccination[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2008, 14(9):1072-1075. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.07.005.
- [9] Murphy J, McKenna M, Abdelazim S, et al. A Practical Guide to Gynecologic and Reproductive Health in Women Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(11):e331-e343. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.038.
- [10] 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.
- [11] 王世宣. 女性恶性肿瘤患者化疗时卵巢损伤的防治策略专家共识[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(9):667-670.
- [12] 国际妇科内分泌学会中国妇科内分泌学分会及共识专家. 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.
- [13] Meirou D. Fertility preservation in cancer patients using stored ovarian tissue: clinical aspects[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2008, 15(6): 536-547. DOI: 10.1097/MED.0b013e32831a44a8.
- [14] Donnez J, Jadoul P, Pirard C, et al. Live birth after transplantation of frozen-thawed ovarian tissue after bilateral oophorectomy for benign disease[J]. Fertil Steril, 2012, 98(3):720-725. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.017.
- [15] Ruan X, Du J, Lu D, et al. First pregnancy in China after ovarian tissue transplantation to prevent premature ovarian insufficiency[J]. Climacteric, 2021, 24(6): 624-628. DOI: 10.1080/13697137.2021.1956453.
- [16] 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. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2021.10.037.
- [17] Bastings L, Beerendonk CCM, Westphal JR, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review[J]. Hum Reprod Update.

- 2013, 19(5):483-506. DOI: 10.1093/humupd/dmt020.
- [18] Zong X, Yu Y, Yang H, et al. Effects of gonadotropin-releasing hormone analogs on ovarian function against chemotherapy-induced gonadotoxic effects in premenopausal women with breast cancer in China: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(2):252-258. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6214.
- [19] 孙玮, 丁波, 周德兰. GnRH 激动剂对化疗患者卵巢功能保护的 meta 分析[J]. *东南大学学报:医学版*, 2018, 37(6): 1049-1054. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2018.06.025.
- [20] 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. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.8864.
- [21] Cheng YC, Takagi M, Milbourne A, et al. Phase II study of gonadotropin-releasing hormone analog for ovarian function preservation in hematopoietic stem cell transplantation patients[J]. *Oncologist*, 2012, 17(2): 233-238. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0205.
- [22] Oktay K, Harvey BE, Loren AW. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary[J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14(6): 381-385. DOI: 10.1200/JOP.18.00160.
- [23] 陆美秋, 赵畅, 杨欣. 全身凝血相关疾病所致异常子宫出血的诊治进展[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019, 20(2): 190-192. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2019.02.034.
- [24] Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(1): 31-44. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.07.044.
- [25] Chang K, Merideth MA, Stratton P. Hormone use for therapeutic amenorrhea and contraception during hematopoietic cell transplantation[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126(4):779-784. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001031.
- [26] 顾静, 杨克虎, 张莉, 等. 米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血疗效与安全性的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(4):451-459. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2012.04.013.
- [27] Yang X, Wang C, He X, et al. Hormone therapy for premature ovarian insufficiency patients with malignant hematologic diseases[J]. *Climacteric*, 2017, 20(3): 268-273. DOI: 10.1080/13697137.2017.1309382.
- [28] Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, 12(4):375-396. DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.02.003.
- [29] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(12):881-886. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.12.001.
- [30] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经管理与绝经激素治疗中国指南(2018)[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(11): 729-739. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.11.001.
- [31] Stratton P, Battiwalla M, Tian X, et al. Immune response following quadrivalent human papillomavirus vaccination in women after hematopoietic allogeneic stem cell transplant: a nonrandomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(5):696-705. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.6722.
- [32] Tedeschi SK, Savani BN, Jagasia M, et al. Time to consider HPV vaccination after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(8): 1033-1036. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.03.007.
- [33] Bosch FX, Robles C, Díaz M, et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(2): 119-132. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.146.
- [34] Friedman DL, Roivo A, Leisenring W, et al. Increased risk of breast cancer among survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report from the FHCRC and the EBMT-Late Effect Working Party[J]. *Blood*, 2008, 111(2): 939-944. DOI: 10.1182/blood-2007-07-099283.
- [35] Inamoto Y, Shah NN, Savani BN, et al. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(8): 1013-1023. DOI: 10.1038/bmt.2015.63.
- [36] Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation[J]. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2012, 34(2): 109-133. DOI: 10.5581/1516-8484.20120032.
- [37] Hamilton BK, Goje O, Savani BN, et al. Clinical management of genital chronic GvHD[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(6): 803-810. DOI: 10.1038/bmt.2016.315.
- [38] Spinelli S, Chiodi S, Costantini S, et al. Female genital tract graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation[J]. *Haematologica*, 2003, 88(10): 1163-1168.
- [39] Zantomio D, Grigg AP, MacGregor L, et al. Female genital tract graft-versus-host disease: incidence, risk factors and recommendations for management[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 38(8): 567-572. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705487.
- [40] Stratton P, Turner ML, Childs R, et al. Vulvovaginal chronic graft-versus-host disease with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 110(5): 1041-1049. DOI: 10.1097/01.AOG.0000285998.75450.86.
- [41] 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组, 中国抗癌协会血液病转化委员会. 慢性移植物抗宿主病(cGVHD)诊断与治疗中国专家共识(2021 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(4):265-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.001.
- [42] Critchley HO, Bath LE, Wallace WH. Radiation damage to the uterus: review of the effects of treatment of childhood cancer[J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2002, 5(2): 61-66. DOI: 10.1080/1464727022000198942.
- [43] Salooja N, Szydlo RM, Socie G, et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey[J]. *Lancet*, 2001, 358(9278): 271-276. DOI: 10.1016/s0140-6736(01)05482-4.
- [44] van de Loo LEXM, van den Berg MH, Overbeek A, et al. Uterine function, pregnancy complications, and pregnancy outcomes among female childhood cancer survivors[J]. *Fertil Steril*, 2019, 111(2): 372-380. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.016.