Open Access
DOI:10.3724/zdxbyxb-2025-0620

生育力保护

·专题报道·

辅助生殖技术在女性恶性肿瘤患者生育力促进和保存中的应用

马春梅，胡小玲，张珊珊，邢兰凤，张颖唯，朱依敏

浙江大学医学院附属妇产科医院生殖中心，浙江 杭州 310006

［摘　要］ **目的：**探讨罹患恶性肿瘤的女性患者通过辅助生殖技术（ART）开展生育力促进和保存的策略及应用效果，分析不同类型肿瘤患者的助孕结局。**方法：**回顾性分析2018年1月1日至2023年12月31日在浙江大学医学院附属妇产科医院生殖中心进行ART助孕（包括生育力保存）患者的资料。病例组共纳入163例ART助孕者，其中6例于放疗或化疗前行胚胎冷冻进行生育力保存。另有11例未婚女性因卵巢交界性肿瘤、卵巢癌、乳腺癌或血液系统恶性肿瘤行卵子冻存。对照组从同期接受ART助孕的无恶性肿瘤病史患者中，按照病例组∶对照组为1∶2的比例通过倾向评分匹配选取326例。通过生殖病历系统和电话随访（截至2024年10月31日）收集数据，比较病例组和对照组以及不同类型肿瘤患者基线特征、控制性超促排卵参数、实验室指标及妊娠结局的差异，并对患者的肿瘤复发情况进行随访。**结果：**病例组患者卵巢储备功能（抗米勒管激素水平、窦卵泡计数）低于对照组，卵巢功能减退患者占比较对照组增加（均P<0.01）。在促排卵方案上，病例组采用微刺激方案的比例大于对照组（分别为29.45%和12.88%，P<0.01），且促性腺激素总用量更少（P<0.01）。在助孕结局方面，两组的获卵数、优质胚胎数、受精率、累积妊娠率、累积活产率及流产率差异均无统计学意义（均P>0.05）。然而，病例组为达到活产结局所需的取卵周期数和移植周期数均多于对照组（均P<0.05）。不同肿瘤类型（甲状腺癌、生殖系统肿瘤、乳腺癌、肺癌）患者的累积妊娠率和活产率差异无统计学意义（均P>0.05）。但肺癌患者因年龄较大，其卵巢储备较低且所需取卵周期相对较多；乳腺癌患者因部分合并男方因素，受精率相对较低。154例（随访率88.51%）肿瘤患者获得随访。143例行胚胎冷冻/胚胎移植的已婚患者中，6例（4.20%）患者肿瘤复发，其中1例乳腺癌患者因肿瘤复发死亡。11例冻卵患者均未启用冻卵助孕，其中1例因肿瘤复发死亡。**结论：**育龄期女性罹患恶性肿瘤存在生育力减退风险，通过ART促进和保存生育力可获得较好的妊娠和生育结局。

收稿日期（Received）：2025-08-20　修改返回日期（Revised）：2025-10-20　接受日期（Accepted）：2025-11-10
基金项目（Funding）：浙江省“尖兵领雁+X”科技计划（2025C02116）；浙江省教育厅科研项目（Y202249483）
第一作者（First author）：马春梅，副主任护师，主要从事辅助生殖临床护理和管理工作；E-mail：yyw97@zju.edu.cn；ORCID：0009-0004-6850-2653. 胡小玲，副主任医师，主要从事辅助生殖临床医学研究；E-mail：huxiaolinghxl@zju.edu.cn；ORCID：0000-0002-1887-1619
通信作者（Corresponding author）：朱依敏，主任医师，教授，博士生导师，主要从事女性排卵障碍性疾病和辅助生殖技术研究；E-mail：zhuyim@zju.edu.cn；ORCID：0000-0002-9667-3677

［关键词］ 生育力促进;生育力保存;恶性肿瘤;辅助生殖技术;妊娠结局
［中图分类号］ R715 ［文献标志码］ A

Application of assisted reproductive technology in fertility enhancement and preservation for women with malignant tumors

MA Chunmei, HU Xiaoling, ZHANG Shanshan, XING Lanfeng, ZHANG Yingwei, ZHU Yimin (*Reproductive Medicine Center, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China*)
MA Chunmei and HU Xiaoling contributed equally to this work.
Corresponding author: ZHU Yimin, E-mail: zhuyim@zju.edu.cn, ORCID: 0000-0002-9667-3677

［**Abstract**］ **Objective**: To evaluate the strategies and outcomes of assisted reproductive technology (ART) for fertility enhancement and preservation in women with malignant tumors, and to analyze ART outcomes across different tumor types. **Methods**: We conducted a retrospective analysis of female patients who underwent ART for fertility enhancement and preservation at the Reproductive Medicine Center of the Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, between January 1, 2018 and December 31, 2023. A total of 163 ART-aided pregnancy patients with malignant tumors were included in the case group, among which 6 patients underwent embryo cryopreservation for fertility preservation before radiotherapy or chemotherapy. Additionally, 11 unmarried women underwent oocyte cryopreservation due to borderline ovarian tumors, ovarian cancer, breast cancer, or hematological malignancies. The control group was selected from women without a history of malignant tumors who received ART treatment during the same period, using propensity score matching at a ratio of 1∶2, resulting in 326 cases. Data were collected through the reproductive medical record system and telephone follow-up (as of October 31, 2024). Baseline characteristics, controlled ovarian hyperstimulation parameters, laboratory indicators, and pregnancy outcomes were compared between case and control groups and among patients with different tumor types, and the tumor recurrence of the patients was followed up. **Results**: Patients in the case group had significantly lower ovarian reserve (anti-Müllerian hormone, antral follicle count) and a higher proportion of diminished ovarian reserve compared to the control group (all $P<0.01$). Regarding the ovulation induction protocol, the proportion of patients using a minimal stimulation protocol in the case group was significantly higher than that in the control group (29.45% *vs*. 12.88%, $P<0.01$), and the total dosage of gonadotropins used was lower ($P<0.01$). In terms of ART outcomes, there were no statistically significant differences between the two groups in the number of retrieved oocytes, number of high-quality embryos, fertilization rate, cumulative pregnancy rate, cumulative live birth rate, or miscarriage rate (all $P>0.05$). However, the number of oocyte retrieval cycles and embryo transfer cycles required to achieve a live birth outcome in the case group were significantly higher than those in the control group (both $P<0.05$). Subgroup analysis showed that there were no significant differences in cumulative pregnancy rate and live birth rate among patients with different tumor types, such as thyroid cancer, reproductive

system tumors, breast cancer and lung cancer (all P>0.05). Nevertheless, lung cancer patients had the lowest ovarian reserve and required the most oocyte retrieval cycles due to the older age; breast cancer patients had a relatively lower fertilization rate partially because some of them were complicated with male factors. 154 tumor patients were followed up. Among the 143 married patients undergoing embryo cryopreservation/embryo transfer, 6 patients (4.20%) had tumor recurrence, and one breast cancer patient died due to tumor recurrence. Among the 11 unmarried patients who had undergone oocyte cryopreservation, none had yet used the cryopreserved oocytes for assisted pregnancy yet, and one patient died due to tumor recurrence. **Conclusions**: Women of reproductive age with malignant tumors are at risk of diminished fertility. ART can effectively enhance and preserve fertility, enabling favorable pregnancy and live birth outcomes.

[**Key words**] Fertility enhancement; Fertility preservation; Malignant tumors; Assisted reproductive technology; Pregnancy outcome

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(6): 718-726.]

[**缩略语**] 辅助生殖技术(assisted reproductive technology,ART);体外受精(*in vitro* fertilization,IVF);卵胞质内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection,ICSI);抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone,AMH);窦卵泡计数(antral follicle count,AFC);促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone analogue,GnRHa);人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,HCG);高孕激素状态下促排卵(progestin primed ovarian stimulation,PPOS)

随着经济发展和生活节奏加快,加上环境问题日益严重,恶性肿瘤的发病率逐年增加,并呈年轻化趋势,育龄期女性恶性肿瘤的发生率高达7%[1]。疾病的早期发现、早期诊断以及治疗技术的进步使恶性肿瘤患者的预后得到了极大的改善,恶性肿瘤患者的生育需求也随之增加。多项研究发现,肿瘤本身及化疗、放疗均可能影响患者的卵巢功能,增加不孕风险[2-4]。生育力促进是指通过干预手段提升或保护个体生殖能力,实现生育目标的过程。ART是生育力促进的重要手段,其技术体系涵盖IVF、ICSI、胚胎植入前遗传学检测、卵子冷冻、胚胎冷冻和胚胎移植等[5-6]。本研究通过回顾性分析接受ART治疗的恶性肿瘤患者的临床资料,按肿瘤类型分层评估生育力促进和保存结局,以探讨不同肿瘤患者生育力促进和保存的策略。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2018年1月1日至2023年12月31日在浙江大学医学院附属妇产科医院生殖中心进行ART助孕(包括生育力保存)女性患者的资料。病例组共纳入163例ART助孕者,其中6例于放疗或化疗前行胚胎冷冻进行生育力保存。另有11例未婚女性因卵巢交界性肿瘤、卵巢癌、乳腺癌或血液系统肿瘤进行卵子冻存,单独分析。所有进行生育力保存的患者均经医院生殖伦理委员会讨论通过后启动促排卵治疗,完成取卵手术并实施卵子或胚胎冷冻。上述患者罹患恶性肿瘤类型及生育力促进和保存方式见表1。

对照组选自同期在本院进行ART助孕的无恶性肿瘤病史患者。根据年龄、体重指数和取卵时间按照1∶2进行倾向评分匹配,排除合并高血压、糖尿病、复发性流产、自身免疫性疾病、长期服用药物及行胚胎植入前遗传学检测者,最终326名研究对象纳入对照组。病例组和对照组基线资料见附表1。结果显示,与对照组比较,病例组卵巢功能减退患者的比例增加,男方因素占比减小,AMH水平降低,AFC减少(均P<0.01)。

表1 患者罹患恶性肿瘤类型及生育力促进和保存方式
Table 1 Distribution of malignant tumor types and corresponding enhancement and preservation methods

（n）

肿瘤类型	n	未婚行卵子冷冻（n=11）	ART助孕（n=163）
甲状腺癌	86	0	86
卵巢交界性肿瘤	34	1	33
乳腺癌	21	7	14*
肺癌	9	0	9
卵巢癌	6	1	5
子宫内膜癌	7	0	7
血液系统恶性肿瘤	5	2	3
宫颈癌	3	0	3
黑色素瘤	1	0	1
结肠癌	1	0	1
绒癌	1	0	1

*其中6例于放疗或化疗前通过胚胎冷冻进行生育力保存. ART：辅助生殖技术.

1.2 ART操作步骤

1.2.1 控制性超促排卵 根据患者年龄、不孕原因、卵巢功能和进行生育力保存就诊时所处的月经周期等因素选择促排卵方案。①黄体期长方案：于黄体中期每日注射GnRHa 0.1 mg，持续约14 d进行降调节，待月经第3~5天达到降调标准后启动促性腺激素治疗。②卵泡期长方案：于月经周期第3~5天使用长效GnRHa抑制内源性促性腺激素分泌，30~35 d成功降调节后启动促性腺激素治疗。③拮抗剂方案：于月经周期第2~3天或随机启动促性腺激素促排卵，采用固定或灵活方案给予促性腺激素释放激素拮抗剂0.25 mg/d直至扳机日。当出现2个主导卵泡直径18 mm及以上或3个主导卵泡直径17 mm及以上时注射重组人促性腺激素250 μg或HCG 10 000 U扳机，或采用GnRHa+HCG 2000 U双扳机。④微刺激方案：于月经周期第2~4天开始连续5 d口服来曲唑5 mg/d，并给予人绝经期促性腺激素75~150 U/d，根据卵泡生长和血清激素水平调整促性腺激素剂量。当优势卵泡直径达18~20 mm时注射HCG 10 000 U扳机。⑤PPOS方案：于月经周期第2~3天开始口服醋酸甲羟孕酮10 mg/d至扳机日，同时启动促性腺激素150~300 U/d促排卵；当优势卵泡直径达18~20 mm时采用HCG 10 000 U扳机。

1.2.2 体外受精、胚胎移植及黄体支持 扳机后34~36 h在超声引导下行经阴道穿刺取卵，实施IVF/ICSI及体外培养；体外培养3~5 d，新鲜胚胎移植患者选择1~2枚可用的胚胎进行移植，剩余优质胚胎经患者知情同意后冻存。新鲜胚胎移植患者取卵后常规给予黄体支持：地屈孕酮口服（10 mg，每日三次）和8 %黄体酮阴道缓释凝胶（90 mg，每日一次）；冻融胚胎移植患者根据内膜和排卵监测情况选择黄体支持开始时间。移植后14 d检测外周血β-HCG水平，大于50 U/L者为生化妊娠，并继续黄体支持；至移植后35 d左右行超声检查确定临床妊娠情况，检查见到胎芽及胎心搏动者判定为临床妊娠。

1.3 资料收集

本研究通过生殖病历系统记录并结合电话随访的方式收集患者的临床资料和妊娠结局，所有患者的随访均截至2024年10月31日。收集以下资料：患者年龄、不孕年限、不孕原因、体重指数、AFC、AMH及基础内分泌水平等基础信息；控制性超促排卵情况、促性腺激素使用剂量和时长、受精方式、总获卵数、正常受精卵数、优质胚胎数、胚胎移植次数及妊娠情况等治疗信息和结局指标。针对肿瘤患者电话随访的内容还包括其婚姻状况、生育情况和肿瘤复发情况等。

1.4 观察指标

主要观察指标包括总获卵数、优质胚胎数、受精率、取卵周期数、累积妊娠率、累积活产率、流产率、每妊娠所需胚胎数、每活产所需胚胎数、每妊娠所需移植周期数、每活产所需移植周期数等。其中，受精率（%）=[D1出现双原核卵子数÷（IVF加精卵子数+ICSI注射MII卵子数）]×100%；累积妊娠率（%）=临床妊娠总人数÷取卵周期人数×100%；累积活产率（%）=获得活产的患者数÷进入刺激周期的患者数×100%；流产率（%）=流产周期数÷总临床妊娠周期数×100%；每妊娠所需胚胎数=总移植胚胎数÷总临床妊娠周期数；每活产所需胚胎数=总移植胚胎数（包括新鲜移植周期及冻融移植周期）÷总活产周期数；每妊娠所需移植周期数=总移植周期数÷总临床妊娠周期数；每活产所需移植周期数=总移植周期数（包括新鲜移植周期及冻融移植周期）÷总活产周期数。优质胚胎包括D3优质胚胎和优质囊胚，其中D3优质胚胎来源于正常受精卵，根据卵裂球数和形

态评定为1级或2级;优质囊胚则参照Gardner标准系内细胞团或滋养层评分含有A级的囊胚[7]。临床妊娠定义为妊娠7周左右超声下可见孕囊;活产定义为妊娠28周后至少有1名活产婴儿分娩;流产定义为在妊娠28周内胎儿尚未具有生存能力而终止妊娠。

1.5 统计学方法

采用IBM SPSS25.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间数据比较采用独立样本t检验,多组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料采用中位数(上下四分位数)[$M(Q_1,Q_3)$]表示,两组间数据比较采用Mann-Whitney U检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis H检验;分类变量采用例数(百分比)[n(%)]表示,组间比较采用χ^2检验。多组间比较显示差异有统计学意义时,进一步采用Bonferroni法进行事后两两比较。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组控制性超促排卵情况和受精方式比较

两组均以拮抗剂方案为主要促排卵方案,但病例组微刺激方案的比例大于对照组(分别为29.45%和12.88%,P<0.01),而拮抗剂方案的比例小于对照组(分别为44.17%和56.75%,P<0.01);病例组促性腺激素使用量少于对照组(P<0.01)。两组间促性腺激素使用时长和受精方式差异均无统计学意义(均P>0.05)。见表2。上述结果提示,肿瘤患者在助孕时更多选择微刺激方案且促性腺激素用量较少。

表2 病例组与对照组控制性超促排卵情况和受精方式比较

Table 2 Comparison of ovarian stimulation protocols and fertilization methods between case and control groups

[n(%)或$M(Q_1,Q_3)$或$\bar{x}\pm s$]

组 别	n	控制性超促排卵方案				
		卵泡期长方案	黄体期长方案	拮抗剂方案	PPOS	微刺激方案
病例组	163	24(14.72)	4(2.45)*	72(44.17)**	15(9.20)*	48(29.45)**
对照组	326	63(19.33)	22(6.75)	185(56.75)	14(4.29)	42(12.88)

组 别	n	促性腺激素		受精方式	
		使用时长(d)	总量(IU/L)	IVF	ICSI
病例组	163	9.00(8.00,11.00)	1907.7±969.3**	110(67.48)	53(32.52)
对照组	326	10.00(8.25,11.00)	2134.5±848.6	201(61.66)	125(38.34)

与对照组比较,*P<0.05,**P<0.01. PPOS:高孕激素状态下促排卵;IVF:体外受精;ICSI:卵胞质内单精子注射.

2.2 两组实验室指标和妊娠结局比较

纳入的研究对象累计完成818个取卵周期和635个移植周期。病例组累计完成210个移植周期,其中94个移植周期获得临床妊娠;对照组累计完成425个移植周期,其中216个移植周期获得临床妊娠。至随访结束,两组共计293例获得临床妊娠,其中病例组90例,对照组203例;267例最终活产分娩,其中病例组79例活产87名婴儿(6例双胎,2例分娩两次单胎),对照组188例活产220名婴儿(29人双胎,3人分娩两次单胎)。病例组和对照组间总获卵数、优质胚胎数、受精率、累积妊娠率、累积活产率、流产率、每妊娠所需胚胎数、每活产所需胚胎数、每妊娠所需移植周期数差异均无统计学意义(均P>0.05),但取卵周期数和每活产所需移植周期数病例组均多于对照组(均P<0.05),见表3。结果提示,有恶性肿瘤病史的患者进行IVF、ICSI助孕时,虽然妊娠结局无差异,但需要更多取卵和移植周期才能达到与无恶性肿瘤病史者相似的活产结局。

2.3 罹患不同肿瘤类型患者ART助孕结局比较

对病例组中甲状腺癌、生殖系统肿瘤(包括卵巢交界性肿瘤、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌和绒癌)、乳腺癌和肺癌患者的基本情况和助孕结局进行比较,血液系统恶性肿瘤3例、结肠癌1例和黑色素瘤1例因例数较少,未进行统计分析(3例血液系统恶性肿瘤患者因化疗后卵巢功能减退获卵数均未获取卵子/胚胎,结肠癌和黑色素瘤患者均通过ART助孕获得成功分娩)。生殖系统肿瘤患者的年龄小于肺癌和甲状腺癌患者(均P<0.05);肺癌和生殖系统肿瘤患者的AMH水平低于乳腺癌患者(均P<0.05);控制性超促排卵采用微刺激方案的比例生殖系统肿瘤患者比甲状腺癌患者高(P<0.05),乳腺癌患者有升高趋势(P>0.05),见附表2。ART助孕结局显示,不同肿瘤类型患者的总获卵数、优质胚胎数、累积妊娠率、累积活产率、流产率、每妊娠所需胚胎数、每活产所需胚胎数、每妊娠所需移植周期数、每活产所需移植周期数差异均无统计学意

表3 病例组与对照组辅助生殖技术相关实验室指标和妊娠结局比较

Table 3 Comparison of assisted reproductive technology laboratory indicators and pregnancy outcomes between case and control groups

[$M(Q_1,Q_3)$或%(n/N)]

组　别	n	总获卵数	优质胚胎数	受精率	取卵周期数	累积妊娠率	累积活产率
病例组	163	12.00(6.00,19.00)	3.00(1.00,5.00)	68.78(1117/1624)	2.00(1.00,3.00)**	55.21(90/163)	48.47(79/163)
对照组	326	12.00(7.00,18.00)	3.00(1.00,5.00)	67.25(2294/3411)	1.00(1.00,2.00)	62.27(203/326)	57.67(188/326)

组　别	n	流产率	每妊娠所需胚胎数	每活产所需胚胎数	每妊娠所需移植周期数	每活产所需移植周期数
病例组	163	13.83(13/94)	3.64(342/94)	3.93(342/87)	2.23(210/94)	2.41(210/87)*
对照组	326	11.57(25/216)	3.37(727/216)	3.30(727/220)	1.97(425/216)	1.93(425/220)

与对照组比较，*P<0.05，**P<0.01.

义（均P>0.05），但乳腺癌患者的受精率低于生殖系统肿瘤及甲状腺癌患者（均P<0.05），肺癌患者取卵周期最多，但与其他类型肿瘤患者比较差异无统计学意义，见表4。进一步研究病史发现，乳腺癌组14例患者中有5例因男性少弱畸形精子症行ART，这可能是该组受精率低的一个影响因素。上述结果提示，罹患肺癌和生殖系统恶性肿瘤对患者卵巢功能的影响可能较甲状腺癌和乳腺癌更为显著，但采用ART助孕后，不同肿瘤类型患者妊娠结局无显著性差异。

2.4 肿瘤患者随访结果

174例肿瘤患者中，5例患者拒绝接受随访、15例患者失访，共154例获得随访（随访率为88.51%）。143例行胚胎冷冻/胚胎移植的已婚患者中，137例（95.80%）患者肿瘤未复发，6例（4.20%）肿瘤复发（乳腺癌1例，子宫内膜癌1例，卵巢交界性肿瘤4例，其中1例右侧卵巢交界性肿瘤患者助孕成功分娩后16个月发现左侧卵巢交界性肿瘤复发）；选择在放疗或化疗前进行胚胎冷冻的6例乳腺癌患者中，5例目前病情稳定（1例40岁患者在胚胎冷冻/胚胎移植失败1次后因个人因素放弃了剩余冻存的胚胎），1例胚胎冷冻的乳腺血管肉瘤患者，患侧乳腺切除术后1年内发现恶性肿瘤胸骨转移、肝转移治疗无效后死亡；2例卵巢交界性肿瘤患者复发后再次手术治疗，其中1例行保留生育功能的手术后通过ART治疗已完成生育；1例卵巢交界性肿瘤患者保存胚胎9个月后确诊子宫内膜癌，行子宫附件切除；3例血液系统恶性肿瘤患者经骨髓移植或化疗后病情稳定，但因卵巢功能差均未获取卵子或胚胎，其中1例患者在外院供卵后分娩1孩；另外1例患者仍有胚胎保存，但已离异再婚。11例未婚行卵子冷冻的患者均未解冻卵子，其中1例乳腺浸润性导管癌患者在手术和化疗后5年，多发骨转移、肝转移治疗无效后死亡；10例未复发（8例仍未婚，1例已婚备孕，1例已婚暂无生育计划）。上述结果提示，有生育需求的肿瘤患者，应对复发风险充分评估，对于预后较差患者，慎重开展生育力保

表4 罹患不同类型肿瘤患者辅助生殖技术助孕结局比较

Table 4 Comparison of assisted reproductive technology outcomes among patients with different tumors

[$M(Q_1,Q_3)$或%(n/N)]

肿瘤类型	n	总获卵数	优质胚胎数	受精率	取卵周期数	累积妊娠率	累积活产率
甲状腺癌	86	12.00(6.00,20.00)	3.00(1.00,5.00)	69.62*(621/892)	2.00(1.00,2.00)	59.30(51/86)	51.16(44/86)
生殖系统肿瘤	49	10.00(6.00,18.00)	2.00(1.00,5.50)	71.43*(330/462)	2.00(1.00,3.00)	53.06(26/49)	46.94(23/49)
乳腺癌	14	12.50(7.75,21.00)	3.50(2.00,5.25)	56.73(97/171)	1.00(1.00,2.00)	50.00(7/14)	42.86(6/14)
肺癌	9	11.00(2.50,17.00)	2.00(0.00,4.50)	67.90(55/81)	3.00(1.00,8.00)	44.44(4/9)	44.44(4/9)

肿瘤类型	n	流产率	每妊娠所需胚胎数	每活产所需胚胎数	每妊娠所需移植周期数	每活产所需移植周期数
甲状腺癌	86	15.09(8/53)	3.47(184/53)	4.09(184/45)	2.06(109/53)	2.42(109/45)
生殖系统肿瘤	49	14.81(4/27)	3.81(103/27)	4.48(103/23)	2.59(70/27)	3.04(70/23)
乳腺癌	14	14.29(1/7)	3.57(25/7)	4.17(25/6)	2.00(14/7)	2.33(14/6)
肺癌	9	0.00(0/9)	4.80(24/5)	4.80(24/5)	2.80(14/5)	2.80(14/5)

与乳腺癌组比较，*P<0.05. 生殖系统肿瘤包括卵巢交界性肿瘤、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、绒癌.

存;对于预后良好的患者,须进一步监测疾病进展,根据病情建立后续生育力促进方案。

3 讨 论

2022年全球新发癌症统计数据显示,女性最常见的恶性肿瘤类型有乳腺癌、肠癌、宫颈癌、甲状腺癌、子宫内膜癌、胃癌、卵巢癌、肝癌、非霍奇金淋巴瘤等[8]。随着恶性肿瘤诊疗水平的提高,约75%的年轻女性恶性肿瘤患者有生育愿望[9]。然而,肿瘤本身、手术及放疗或化疗等均可能会损害患者的卵巢储备功能,甚至导致卵巢功能减退或衰竭[10]。有研究显示,乳腺癌、卵巢癌和血液系统恶性肿瘤等疾病的化疗会导致相关生殖细胞毒性作用,带来远期生育力下降,且妇科恶性肿瘤的手术治疗可能直接损害卵巢功能[11-12]。卵巢功能受损的风险取决于恶性肿瘤类型、所使用的化疗药物、给药剂量、放疗剂量强度、放疗照射野等[13-14]。AFC和AMH是预测卵巢功能的主要指标[15-17]。本文资料显示,病例组AFC和AMH显著低于对照组,卵巢功能减退患者占比显著高于对照组,且部分恶性肿瘤的放疗或化疗对患者卵巢功能影响较为明显,如3例血液系统恶性肿瘤患者因化疗后卵巢功能减退、获卵数少未能获得可利用胚胎。因此,对于年轻恶性肿瘤患者,应重视肿瘤治疗导致的不孕和卵巢功能下降的风险等问题;对于预后良好的肿瘤患者,在尽可能减少对患者肿瘤预后影响的前提下进行生育力保存,必要时在放疗或化疗前对卵子、胚胎等进行冷冻保存。

恶性肿瘤患者促排卵方案和用药须考虑患者常有的卵巢储备下降问题[11],临床倾向于选择微刺激或拮抗剂方案,并通过降低促性腺激素用量以减少对疾病的潜在影响;对于雌激素相关肿瘤(如卵巢癌、子宫内膜癌和乳腺癌),微刺激方案是主要选择[18-20],其中乳腺癌患者还可联合来曲唑治疗以降低循环中的雌激素水平[21]。有研究显示,相比健康女性,恶性肿瘤患者接受促排卵治疗保留生育功能时其平均总卵母细胞数、双原核数和受精率等指标差异无统计学意义[22]。本文资料也观察到相似结果,通过对不同系统、不同来源的肿瘤患者进行分层分析发现,生殖系统恶性肿瘤和肺癌患者的获卵数和优质胚胎数存在减少趋势。由于肿瘤及其治疗对卵巢功能的冲击(生殖系统肿瘤和肺癌影响尤其显著),有研究显示女性恶性肿瘤患者术后妊娠率较普通女性低40%[23],这导致其在ART助孕过程中常需经历更多取卵和移植周期,方能获得与无肿瘤史者相近的可利用胚胎数和累积活产率。尽管如此,通过个体化的生育力促进和保存方案,不同类型肿瘤患者仍能获得较好的妊娠结局。

育龄期女性肿瘤患者的存活率虽然较高,但仍有10%~20%的患者存在死亡风险[24],因此在对年轻肿瘤患者进行生育力保存时,必须评估其肿瘤复发风险。生育力保存过程中,从促排卵到取卵需2~3周,推迟治疗时间未显著增加肿瘤复发风险[25]。但对于乳腺癌等雌激素敏感肿瘤,即便采用低雌激素刺激方案,患者体内雌激素仍处于超生理剂量水平,这是否会增加肿瘤复发的风险仍需更多随访数据证实。本研究随访过程中,1例冻存胚胎的乳腺血管肉瘤患者在术后1年和1例未婚冻卵的乳腺浸润性导管癌患者在术后5年均因肿瘤复发死亡。因此,临床实践中建议通过多学科协作,综合患者的年龄、病情、肿瘤分期以及婚姻状态等情况全面充分评估恶性肿瘤患者的预后,在患者充分知情的前提下确定开展生育力保存的必要性,对预后较差患者慎重开展生育力保存,对预后良好的患者应选择恰当时机和促排卵方案开展生育力促进干预,并严密监测疾病进展,在保障患者安全的同时,实现活产的目标。需要指出的是,与卵子冷冻比较,胚胎冷冻活产率更高[26],是已婚女性肿瘤患者的首选方式[27]。但本研究中有1例患者在保存胚胎后离异再婚,按照中国人类辅助生殖管理办法和伦理原则[28],婚姻关系改变后之前冻存的胚胎将不能进行移植。因此,患者进行生育力保存前生殖科医生应与其充分沟通和告知,必要时患者可选择冻存部分卵子。

综上所述,育龄期女性罹患恶性肿瘤存在生育力减退的风险,部分患者可能因此丧失生育机会。因此,临床应在尽可能不影响原发疾病预后的情况下,尽早为此类患者启动多学科协作和生育力评估,并据此制订个体化的生育力促进和保存方案,争取在放疗、化疗前或疾病稳定期通过ART保存足够数量的高质量卵子或胚胎,从而为其最终实现生育目标保留希望。然而,本研究作为一项单中心回顾性研究,存在一定局限:纳入的

肿瘤类型多样但单病种样本量不足,未能评估不同肿瘤分期和肿瘤治疗方案对患者生育力的影响;未评估患者的心理状态和生活方式,可能导致结论存在偏倚。此外,由于随访时间尚短,未能评估肿瘤及其治疗对生育力的长期影响。未来仍需通过多中心、大样本的前瞻性研究进一步验证。

本文附加文件见电子版。

志谢 本研究得到浙江省"尖兵领雁+X"科技计划(2025C02116)和浙江省教育厅科研项目(Y202249483)支持

Acknowledgements This study was supported by "Pioneer" and "Leading Goose" R&D Program of Zhejiang (2025C02116) and Project Supported by Scientific Research Fund of Zhejiang Provincial Education Department (Y202249483)

作者贡献 马春梅、胡小玲、张珊珊、邢兰凤、张颖唯和朱依敏参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容.所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责.具体见电子版

Author Contributions MA Chunmei, HU Xiaoling, ZHANG Shanshan, XING Lanfeng, ZHANG Yingwei and ZHU Yimin participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究的相关数据因涉及患者敏感信息暂不公开

Data Availability The data supporting this study are not publicly available due to concerns regarding patient privacy

医学伦理 本研究通过浙江大学医学院附属妇产科医院伦理委员会审查(IRB-20250124-R)并符合1964年《赫尔辛基宣言》及之后的修订版或类似的伦理标准.本研究豁免患者知情同意

Ethical Approval All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine (IRB-20250124-R), and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The exemption from informed consent for this study was approved

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

参考文献(References)

[1] DI TUCCI C, GALATI G, MATTEI G, et al. Fertility after cancer: risks and successes[J]. **Cancers**, 2022, 14(10): 2500.

[2] FRIEDLER S, KOC O, GIDONI Y, et al. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis[J]. **Fertil Steril**, 2012, 97(1): 125-133.

[3] GARCIA-VELASCO J A, DOMINGO J, COBO A, et al. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications [J]. **Fertil Steril**, 2013, 99(7): 1994-1999.

[4] VELEZ M P, RICHARDSON H, BAXTER N N, et al. Risk of infertility in female adolescents and young adults with cancer: a population-based cohort study[J]. **Hum Reprod**, 2021, 36(7): 1981-1988.

[5] PALOMBA S, SANTAGNI S, DAOLIO J, et al. Obstetric and perinatal outcomes in subfertile patients who conceived following low technology interventions for fertility enhancement: a comprehensive review[J]. **Arch Gynecol Obstet**, 2018, 297(1): 33-47.

[6] 中华医学会生殖医学分会.生育力保存中国专家共识[J].**生殖医学杂志**, 2021, 30(9): 1129-1134.
Chinese Society of Reproductive Medicine. Chinese expert consensus on fertility preservation[J]. **Journal of Reproductive Medicine**, 2021, 30(9): 1129-1134. (in Chinese)

[7] TANNUS S, SON W Y, GILMAN A, et al. The role of intracytoplasmic sperm injection in non-male factor infertility in advanced maternal age[J]. **Hum Reprod**, 2017, 32(1): 119-124.

[8] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. **CA Cancer J Clin**, 2024, 74(3): 229-263.

[9] LETOURNEAU J M, MELISKO M E, CEDARS M I, et al. A changing perspective: improving access to fertility preservation[J]. **Nat Rev Clin Oncol**, 2011, 8 (1): 56-60.

[10] SIGNORINO C, BENCINI E, TONDO A, et al. Ovarian function in adolescents and young adults undergoing cancer treatment: biochemical and ultrasound marker analysis[J/OL]. **Endocr Connect**, 2025, 14(4): e240511.

[11] 中华医学会外科学分会乳腺外科学组, 中国妇幼保健协会乳腺保健专业委员会. 中国育龄期女性乳腺癌病人生育力保存临床实践指南(2023版)[J]. **中国实用外科杂志**, 2023, 43(2): 136-138.
Chinese Society of Breast Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association; Committee of Breast Health, Chinese Maternal and Child Health Association. Clinical practice China guidelines for fertility preservation in women of childbearing age with breast cancer (2023 edition)[J]. **Chinese Journal of Practical Surgery**, 2023, 43(2): 136-138. (in Chinese)

[12] 林 芸, 谢燕秋. 乳腺癌患者生育力保护及保存[J]. **山东大学学报(医学版)**, 2022, 60(9): 42-46, 52.
LIN Yun, XIE Yanqiu. Fertility protection and preservation in breast cancer patients[J]. **Journal of Shandong University (Health Sciences)**, 2022, 60(9): 42-46, 52. (in Chinese)

[13] SPEARS N, LOPES F, STEFANSDOTTIR A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection[J]. **Hum Reprod Update**, 2019, 25(6): 673-693.

[14] GIL G O B, ASANO C, ANDRADE W P, et al. Practical prediction model for ovarian insufficiency after radiation [J]. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 2022, 44(6): 573-577.

[15] 中国优生优育协会妇科肿瘤防治专业委员会. 卵巢非良性肿瘤生育力保护及保存中国专家共识(2023年版)[J]. **中国实用妇科与产科杂志**, 2023, 39(8): 809-816.
Committee for Prevention and Treatment of Gynecological Oncology, Chinese Association for Improving Birth Outcome and Child Development. Chinese expert consensus on fertility preservation in non-benign tumor of ovary (2023 edition)[J]. **Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics**, 2023, 39(8): 809-816. (in Chinese)

[16] ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, BOSCH E, BROER S, et al. Erratum: ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI[J]. **Hum Reprod Open**, 2020, 2020(4): hoaa067.

[17] MILLER C M, MELIKIAN R E M, JONES T L, et al. Follicle stimulating hormone (FSH) as a predictor of decreased oocyte yield in patients with normal anti-müllerian hormone (AMH) and antral follicle count (AFC)[J]. **J Reprod Infertil**, 2023, 24(3): 181-187.

[18] 李月红, 方 华, 蒋冬冬, 等. 恶性肿瘤治疗后患者辅助生殖助孕结局影响因素分析[J]. **生殖医学杂志**, 2024, 33(2): 139-147.
LI Yuehong, FANG Hua, JIANG Dongdong, et al. Analysis of the influencing factors on the outcome of assisted reproductive technology in patients after malignancy treatment[J]. **Journal of Reproductive Medicine**, 2024, 33(2): 139-147. (in Chinese)

[19] PURANDARE N C, RYAN G A, EL HELALI A, et al. Fertility stimulation protocols in women with cancer [J]. **Int J Gynaecol Obstet**, 2025, 169(3): 876-878.

[20] OKTAY K H, TURAN V. Ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in females with cancer[J]. **Curr Opin Oncol**, 2023, 35(5): 412-419.

[21] 梁晓燕, 方 丛, 李晶洁, 等. 中国女性肿瘤患者生育力保护及保存专家共识[J]. **中国肿瘤临床**, 2020, 47(5): 217-221.
LIANG Xiaoyan, FANG Cong, LI Jingjie, et al. Expert consensus on fertility preservation for women with cancer in China[J]. **Chinese Journal of Clinical Oncology**, 2020, 47(5): 217-221. (in Chinese)

[22] TURAN V, QUINN M M, DAYIOGLU N, et al. The impact of malignancy on response to ovarian stimulation for fertility preservation: a meta-analysis[J]. **Fertil Steril**, 2018, 110(7): 1347-1355.

[23] PECCATORI F A, AZIM H A, ORECCHIA R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. **Ann Oncol**, 2013, 24(Suppl 6): Ⅵ160-Ⅵ170.

[24] MEERNIK C, POOLE C, ENGEL S M, et al. Outcomes after assisted reproductive technology in women with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. **Hum Reprod**, 2023, 38(1): 30-45.

[25] MEERNIK C, ENGEL S M, BAGGETT C D, et al. Time to cancer treatment and reproductive outcomes after fertility preservation among adolescent and young adult women with cancer[J]. **Cancer**, 2023, 129(2): 307-319.

[26] CHEN C Y, YI Y C, GUU H F, et al. Pathways to motherhood: a single-center retrospective study on fertility preservation and reproductive outcomes in patients with breast cancer[J]. **J Formos Med Assoc**, 2025, 124(2): 112-117.

[27] PEIGNÉ M, MUR P, LAUP L, et al. Fertility outcomes several years after urgent fertility preservation for patients with breast cancer[J]. **Fertil Steril**, 2024, 122(3): 504-513.

[28] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 卫生部关于修订人类辅助生殖技术与人类精子库相关技术规范、基本标准和伦理原则的通知[EB/OL]. (2003-06-27) [2025-09-20]. https://www.nhc.gov.cn/zwgkzt/wsbysj/200805/35747.shtml.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Notice on the revision of technical specifications, basic standards, and ethical principles for human assisted reproductive technology and sperm banks[EB/OL]. (2003-06-27) [2025-09-20]. https://www.nhc.gov.cn/zwgkzt/wsbysj/200805/35747.shtml. (in Chinese)

[本文编辑 余 方 刘丽娜]