Open Access
DOI:10.3724/zdxbyxb-2025-0138

生育力保护

·专题报道·

乳腺癌患者生育管理现状和研究前沿

周娇娇[1,2]，金　敏[3]，黄荷凤[4,5,6,7]

1. 浙江大学医学院附属第二医院乳腺外科，浙江 杭州 310009
2. 浙江大学肿瘤研究所 恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室，浙江 杭州 310009
3. 浙江大学医学院附属第二医院生殖医学科，浙江 杭州 310009
4. 浙江大学医学院附属第四医院 浙江大学“一带一路”国际医学院 国际健康医学研究院 生殖医学中心，浙江 义乌 322000
5. 浙江大学医学院生殖遗传教育部重点实验室，浙江 杭州 310006
6. 上海市胚胎源性疾病重点实验室 中国医学科学院胚胎源性疾病研究创新单元，上海 200030
7. 复旦大学生殖与发育研究院，上海 200032

［摘　要］ 中国乳腺癌患者发病年龄较小，年轻患者的生育问题已成为临床和社会共同面临的现实挑战。目前，乳腺癌患者的生育率明显低于同龄普通人群。乳腺癌本身及其抗肿瘤治疗（如化疗、放疗、内分泌治疗、靶向治疗和免疫治疗等）均对女性生育能力造成影响。因此，应将生育管理纳入乳腺癌全程管理中，并在疾病诊断早期积极介入。当前，针对乳腺癌患者生育管理已形成部分指南和共识，生育力保护在临床实践中也取得一定成效，通过药物、手术及辅助生殖技术等生育力保存措施，避免或减轻治疗对乳腺癌患者生育能力造成的损害，但需依靠多学科协作持续推进，尤其在生育力保存涉及的伦理和法律层面仍有诸多问题有待完善。近年来，遗传性乳腺癌生育问题、乳腺癌风险评估以及胚胎植入前多基因遗传病检测等研究日益深入，为乳腺癌患者的生育管理提供了新的思路及发展方向。本文系统综述乳腺癌患者的生育现状、现有生育管理策略及健康生育研究前沿，以期为推动乳腺癌患者生育管理的规范化提供参考。

［关键词］ 乳腺癌；生育管理；生育力保存；生殖伦理学；植入前遗传学检测；综述
［中图分类号］ R715　［文献标志码］ A

Fertility management in breast cancer patients: current strategies and research advances

收稿日期（Received）：2025-02-23　修改返回日期（Revised）：2025-07-31　接受日期（Accepted）：2025-09-08　网络预发表日期（Online）：2025-11-18
基金项目（Funding）：国家自然科学基金（82172344，82372866）
第一作者（First author）：周娇娇，副主任医师，博士生导师，主要从事乳腺癌等疾病临床诊治及基础转化研究；E-mail：zhoujj@zju.edu.cn；ORCID：0000-0003-0442-6183
通信作者（Corresponding author）：黄荷凤，主任医师，教授，博士生导师，主要从事发育源性疾病机制和遗传性出生缺陷精准防控研究；E-mail：hhf57@zju.edu.cn；ORCID：0000-0003-4344-8019

ZHOU Jiaojiao[1,2], JIN Min[3], HUANG Hefeng[4,5,6,7] (*1. Department of Breast Surgery and Oncology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 2. Cancer Institute of Zhejiang University, Key Laboratory of Cancer Prevention and Intervention, China National Ministry of Education, Hangzhou 310009, China; 3. Department of Reproductive Medicine, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 4. Center for Reproductive Medicine, the Fourth Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, International School of Medicine, International Institutes of Medicine, Zhejiang University, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China; 5. Ministry of Education Key Laboratory of Reproductive Genetics, Department of Reproductive Endocrinology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China; 6. Shanghai Key Laboratory of Embryo Original Diseases, Research Units of Embryo Original Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai 200030, China; 7. Institute of Reproduction and Development, Fudan University, Shanghai 200032, China*)

Corresponding author: HUANG Hefeng, E-mail: hhf57@zju.edu.cn, ORCID: 0000-0003-4344-8019

[**Abstract**] Breast cancer patients in China tend to be diagnosed at a younger age, making fertility issues a significant clinical and societal challenge. Current evidence indicates that the fertility rate among breast cancer survivors is substantially lower than that of the general population of the same age. Both the disease itself and antitumor treatments—including chemotherapy, radiotherapy, endocrine therapy, targeted therapy, and immunotherapy—can adversely affect female fertility. Therefore, fertility considerations should be integrated into the comprehensive management of breast cancer from the time of diagnosis. Several guidelines and consensus statements have been established to direct fertility management in breast cancer patients. Clinical practice has achieved some success in fertility preservation through pharmacological, surgical, and assisted reproductive technologies, which help to mitigate treatment-related damage to fertility. Nevertheless, further progress relies on multidisciplinary collaboration, particularly in addressing the ethical and legal aspects of fertility preservation. Recent advances in research on hereditary breast cancer, risk assessment, and preimplantation genetic testing for polygenic diseases offer new perspectives and directions for fertility management in breast cancer patients. This review systematically summarizes the current fertility status, existing management strategies, and cutting-edge research related to healthy reproduction in breast cancer patients, with the aim of supporting the standardization of fertility management protocols.

[**Key words**] Breast cancer; Fertility management; Fertility preservation; Reproductive ethics; Preimplantation genetic testing; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(6): 707-717.]

[**缩略语**] 雌激素受体(estrogen receptor, ER);抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH);促性腺激素释放激素类似物(gonadotrophin-releasing hormone analogue, GnRHa);周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK);人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER);程序性死亡受体(pro-

grammed death，PD）；乳腺癌易感基因（breast cancer susceptibility gene，BRCA）；肿瘤蛋白（tumor protein，TP）；乳腺癌易感基因2定位协作蛋白（partner and localizer of BRCA2，PALB2）；毛细血管扩张性共济失调突变基因（ataxia telangiectasia-mutated gene，ATM）；乳腺和卵巢疾病发病率分析及携带者估计算法（breast and ovarian analysis of disease incidence and carrier estimation algorithm，BOADICEA）；乳腺癌易感基因风险预测（BRCA probability，BRCAPRO）；乳腺癌风险评估工具（breast cancer risk assessment tool，BCRAT）；国际乳腺癌干预研究（international breast cancer intervention study，IBIS）；检测点激酶（checkpoint kinase，CHEK）；植入前多基因遗传病检测（preimplantation genetic testing for polygenic disease，PGT-P）

乳腺癌是目前全球发病率最高的癌症之一，其发病率和病死率均位居女性癌症前列[1]，是危害女性生命健康的主要恶性肿瘤。在我国，乳腺癌同样是较常见的恶性肿瘤之一[2]，患者发病年龄小，中位发病年龄为45~49岁，较欧美国家患者发病提前约10岁，且年轻患者占比较大，在全部乳腺癌患者中，35岁及以下的年轻患者占比超过10%，25岁及以下的极年轻患者约占0.5%[3]。年轻乳腺癌患者通常在家庭和社会中承担重要角色，对生活质量有较高要求。随着诊疗水平进步，乳腺癌治愈率提升，同时女性生育年龄有普遍推迟的趋势，这使得年轻乳腺癌患者的生育问题日益受到社会关注。因此，在治疗完成后帮助患者回归正常生活，特别是加强育龄期乳腺癌患者的生育管理，已成为乳腺癌全程管理的重要目标之一。本文围绕乳腺癌患者的生育现状、生育管理以及健康生育研究前沿，对乳腺癌患者的生育全程管理研究进行系统综述，以期为乳腺癌患者生育规范化管理提供参考。

1 乳腺癌患者生育现状

1.1 乳腺癌患者生育流行病学

目前，乳腺癌患者的生育率明显低于普通人群，这主要是由于患者和医生普遍担忧妊娠可能引发乳腺癌的复发或进展，以及抗肿瘤治疗可能对后代健康存在潜在危害。一项纳入39项全球研究的荟萃分析显示，6.7%的乳腺癌患者确诊乳腺癌后怀孕；在怀孕可能性分析中，46 780例乳腺癌患者中仅4.2%发生了后续妊娠，与有既往怀孕史的一般人群比较，乳腺癌患者后续怀孕的可能性降低了60%（相对风险度为0.40，95%置信区间为0.32~0.49）[4]。一项针对美国40岁及以下乳腺癌患者（n=1026）的前瞻性队列研究显示，52%的患者有生育意愿，其中36%的患者希望在确诊后5年内生育，16%的患者计划在5年后生育；在130例尝试怀孕的患者中，90例成功实现妊娠[5]。该研究还发现，与妊娠相关的因素包括乳腺癌确诊时的年龄、既往分娩史以及是否接受过内分泌治疗等抗肿瘤相关治疗。相比之下，中国乳腺癌患者对生育的态度较为保守。徐兵河教授团队对308例40岁以下的年轻乳腺癌患者开展的调查显示，仅有26.3%的患者表达出生育需求，其中6例实施了积极的生育力保存措施；23.4%的患者在治疗过程中曾进行生育相关咨询，最终7例患者成功怀孕[6]。

事实上，现有研究表明妊娠并不会对乳腺癌患者的预后产生负面影响[7]。加拿大一项基于癌症数据库和出生人口数据库的大规模乳腺癌人群回顾性队列研究（n=7553）显示，未怀孕组、乳腺癌前怀孕组、妊娠相关乳腺癌组、乳腺癌后怀孕组（确诊后22~60个月怀孕）的5年存活率分别为87.5%、85.3%、82.1%、96.7%，提示怀孕对乳腺癌患者的存活率未造成不利影响[7]。与普通人群比较，乳腺癌后妊娠者剖宫产、早产、低体重儿的风险更高，但其患流产、子痫前期、产后出血等严重妊娠并发症以及胎儿畸形的风险未明显增加[4]。

1.2 乳腺癌治疗对女性生育能力的影响

在临床实践中，癌症治疗常会损害卵巢功能，导致卵巢功能不全（如40岁前绝经）甚至不孕。2021年，Velez等[8]针对加拿大安大略省1992—2011年间年轻女性癌症患者不孕风险开展的研究显示，癌症幸存者的不孕比例显著高于普通人群，其中乳腺癌患者的不孕率为8.9%（普通人群为6.5%）。乳腺癌治疗中的化疗、放疗、内分泌治疗、靶向治疗和免疫治疗等手段均可能对患者的

生育能力造成影响。

乳腺癌化疗药物包括蒽环类、紫杉类、铂类、烷化剂类等。化疗药物的性腺毒性取决于化疗药物的类别、剂量、给药方法(口服与静脉注射)以及不同化疗药物之间的组合,造成的损害程度与患者治疗时年龄和治疗前生育能力密切相关。使用烷化剂类化疗药物(如环磷酰胺)对卵巢储备功能影响较大,属于高性腺毒性药物[9];而阿霉素、表阿霉素、卡铂和紫杉类化疗药物属于中等性腺毒性药物[10-11]。美国临床肿瘤学会发布的数据显示,不同化疗方案的性腺毒性存在明显差异,导致永久性闭经的风险不同[12]:在40岁以上女性乳腺癌患者中,使用环磷酰胺+甲氨蝶呤+氟尿嘧啶或环磷酰胺+表柔比星/多柔比星+氟尿嘧啶化疗方案6个周期后,发生永久性闭经的风险超过80%;使用多柔比星和环磷酰胺方案4个周期,永久性闭经风险为中等。而且,患者年龄越小,发生永久性闭经的风险也相应降低[12]。

乳腺癌术后放疗的主要靶区包括乳房、胸壁、腋窝及锁骨上淋巴引流区等,由于这些区域与卵巢距离较远,放疗对卵巢功能造成直接损害的风险相对较低,但仍存在散射剂量的影响。卵母细胞和增殖期的颗粒细胞均具有较高的放射敏感性,2 Gy剂量即可造成50%的卵泡丢失,而累积剂量达到24 Gy时可能引发卵巢衰竭[11]。放疗诱导的卵巢损伤还包括间质及血管系统的损害,进而导致卵巢组织萎缩和纤维化[11]。尽管目前关于乳腺癌放疗中散射辐射对卵巢功能的影响缺乏明确的研究数据,但在转移性乳腺癌治疗中,颅脑照射如累积至50 Gy,也可能导致中枢性闭经[11]。

内分泌治疗已广泛应用于激素敏感型乳腺癌患者。在绝经前乳腺癌患者中,ER阳性乳腺癌占比为60%~70%,此类患者需接受内分泌治疗。他莫昔芬是绝经前乳腺癌患者最常用的内分泌治疗药物[13-14]。早期研究(NSABP B-14)显示,服用他莫昔芬(20 mg/d)的乳腺癌患者子宫内膜癌发病率较安慰剂组增高(分别为1.6/1000人年和0.2/1000人年)[15]。然而,一项针对乳腺癌高危人群的预防性临床试验(NSABP P-1)显示,他莫昔芬相关子宫内膜癌风险增加主要见于50岁及以上女性,其相对风险度为4.01(95%置信区间为1.70~10.90),而在49岁及以下女性中相对风险度仅为1.21(95%置信区间为0.41~3.60)[16],提示他莫昔芬对绝经前后女性子宫内膜癌风险的影响可能存在差异。荷兰一项全国性的病例对照研究也证实,使用他莫昔芬后发生子宫内膜癌的乳腺癌患者中,超过80%为55岁及以上的患者,即该风险主要集中在绝经后女性群体[17]。上述研究提示,对于有生育需求的绝经前患者,使用他莫昔芬可能并不显著增加患子宫内膜癌的风险,无须过度担忧。虽然他莫昔芬有胎儿致畸[13]和增加子代乳腺肿瘤风险[14],治疗期间不推荐患者怀孕,但其对乳腺癌患者生育能力的影响尚无明确证据,且治疗引起的少经或闭经可能是短暂或可逆的[18]。一项小样本研究显示,单用他莫昔芬24个月后患者AMH水平并无显著改变,提示他莫昔芬可能并不影响卵巢储备功能[19]。但他莫昔芬的治疗时间为5~10年,在长周期治疗中患者因年龄增长引起生育能力下降是临床面临的主要问题。目前,GnRHa(抑制卵巢功能)联合芳香化酶抑制剂已用于治疗绝经前、ER阳性、中高风险的早期乳腺癌患者。最新发布的研究结果显示,对于已完成18~30个月内分泌治疗(包括他莫昔芬、GnRHa联合他莫昔芬、GnRHa联合芳香化酶抑制剂等)的ER阳性早期乳腺癌患者,暂停治疗以尝试怀孕并未显著增加短期乳腺癌事件(包括远处复发)的风险[20],但关于芳香化酶抑制剂对生育能力的影响尚未明确。此外,细胞周期药物(CDK4/6抑制剂)联合内分泌治疗是近年来早期高危或晚期ER^+HER2^-乳腺癌患者的新兴标准方案之一。PENELOPE-B Ⅲ期临床试验初步研究显示,在576例可评估的ER^+HER2^-高风险早期乳腺癌年轻患者中,CDK4/6抑制剂哌柏西利联合内分泌治疗对患者雌二醇、卵泡刺激素、AMH等性激素水平并无显著影响[21]。CDK4/6抑制剂对育龄期女性生育能力的影响还缺乏大样本数据,有待进一步研究。

*HER2*基因扩增是乳腺癌发生过程中的早期事件,在乳腺癌患者中,$HER2^+$亚型占20%~30%,抗HER2治疗是该类患者的标准治疗方案之一。目前,抗HER2药物主要分为三大类:单克隆抗体(曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等)、小分子酪氨酸激酶抑制剂(拉帕替尼等)以及抗体药物偶联物(恩美曲妥珠单抗)。在BIG 2-06 Ⅲ期临床试验中,辅助治疗使用拉帕替尼和/或曲妥珠单抗与患者闭经发生率无显著相关性[22]。NeoALTTO试验发现,

拉帕替尼和/或曲妥珠单抗的抗HER2治疗对性腺的毒性作用有限，但在此基础上每周联用紫杉醇会导致AMH水平显著下降，可能会对卵巢功能及生育能力产生负面影响[23]。ATEMPT临床试验结果显示，恩美曲妥珠单抗治疗组的闭经率显著低于紫杉醇联合曲妥珠单抗组，提示抗体药物偶联物对生育能力的损害可能小于标准化疗方案[24]。

近年来免疫检查点抑制剂（PD-1抑制剂等）广泛应用于三阴性乳腺癌治疗。鉴于三阴性乳腺癌患者具有发病年龄轻、疾病进展迅速等特点，该类药物对育龄期女性生育能力的影响值得关注。PD-1抑制剂引起的内分泌相关不良反应是其影响患者生育功能的主要原因[25]。据统计，约15%的患者单用PD-1抑制剂会出现内分泌相关不良反应，且在绝经前女性中更为常见[25]。例如，甲状腺功能减退会损害女性生育能力，因其引发的甲状腺激素紊乱可干扰月经周期和排卵过程，并增加流产风险；垂体炎则可能导致低促性腺激素性性腺功能减退症，进而引发不孕[26]。此类内分泌相关不良反应通常需要通过外源性激素替代治疗，以帮助恢复患者的生育能力[26]。

2 乳腺癌患者生育管理现状

2.1 乳腺癌患者生育管理相关指南和共识

欧洲肿瘤内科学会和欧洲肿瘤学院在年轻乳腺癌诊治指南中强调保护年轻患者生育力，并建议在确诊时即开展相关咨询[27]。美国临床肿瘤学会也相继更新了针对恶性肿瘤患者的生育力保护指南，提出可借助辅助生殖技术为患者提供生育力保护和管理支持[28]。然而，欧美人群的生育管理策略并不完全适用于中国人群。基于这一现实，结合近年来中国乳腺癌临床及科研的快速发展，我国专家已制订并发布了更适合中国乳腺癌患者的生育管理指南和共识[3, 29-30]。近年来，中国和欧美乳腺癌患者生育管理指南和共识见表1[3, 27-31]。

2.2 乳腺癌患者生育力保护的应用及效果

考虑到肿瘤本身及抗肿瘤治疗可能对生育能力造成影响甚至导致不孕，对确诊乳腺癌的育龄期女性，建议在治疗初期即启动包括乳腺肿瘤科、妇产科、生殖医学及遗传咨询等领域专家的多学科综合治疗协作组会诊，对患者的乳腺癌病情、遗传风险、生殖条件（如卵巢储备功能）及生育意愿进行全面评估，据此制订合理的生育力保护方案，并为患者提供个体化的多学科全程管理，旨在避免或减轻治疗对患者生育能力造成的损害[32-33]。目前，多个指南均强调育龄期乳腺癌患者的生育力保护应该在肿瘤治疗前进行[27-31]。

临床上对乳腺癌患者进行生育力保护时，通常会对这些患者的生育能力进行评估，而卵巢储备功能是临床上评估育龄期女性生育能力的重要指标。研究显示，与卵泡刺激素、雌二醇等生殖激素比较，AMH在反映化疗对卵巢储备功能影响方面更为敏感[34]，且乳腺癌患者化疗前AMH可以作为化疗后卵巢储备功能恢复率的指标，如化疗前AMH水平高于2 ng/mL的患者，化疗后卵巢储备功能恢复较好[9]。

临床上对乳腺癌患者实施生育力保护，其核心是通过药物、手术及辅助生殖技术等生育力保存措施，帮助不孕或存在不孕风险的患者保护其

表1 乳腺癌患者生育管理指南和共识一览

Table 1 Guidelines and consensus on fertility management for breast cancer patients

年 份	指南/共识	学会/学组	参考文献
2025	癌症患者生育力保存：ASCO指南更新	ASCO	[28]
2023	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）	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	[29]
2022	中国年轻乳腺癌诊疗专家共识（2022）	中国临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会、中国抗癌协会乳腺癌专业委员会、中华医学会外科学分会乳腺外科学组	[30]
2022	ESO-ESMO第五版年轻女性乳腺癌国际共识指南（BCY5）	ESO、ESMO	[27]
2020	青春期后恶性肿瘤患者生育力保存和治疗后妊娠：ESMO临床实践指南	ESMO指南委员会	[31]
2019	年轻乳腺癌诊疗与生育管理专家共识	中国年轻乳腺癌诊疗与生育管理专家共识专家委员会	[3]

ASCO：美国临床肿瘤学会；ESO：欧洲肿瘤学院；ESMO：欧洲肿瘤内科学会.

生育能力[35]。GnRHa可通过暂时抑制卵巢功能来减少化疗所致的卵巢功能早衰,且还能抑制卵巢血管生成,减少化疗药物随血液进入卵巢,从而保护卵巢免受化疗药物毒性损伤,因而对乳腺癌患者生育力保护有积极作用[36]。一项针对中国绝经前乳腺癌患者的随机对照临床试验表明,应用GnRHa可显著降低化疗所致卵巢功能不全的风险,并促进治疗后卵巢功能恢复[36]。临床上通常采用的给药方案为:在化疗开始前1~2周注射第一剂GnRHa,化疗期间每4周规律注射一次GnRHa,化疗结束后的2~4周内注射最后一剂GnRHa,其中GnRHa为1月剂型。除此之外,乳腺癌患者常用的生育力保存技术有胚胎冷冻保存、卵母细胞冷冻保存、卵巢组织冷冻保存、卵母细胞体外成熟技术等。胚胎冷冻保存和卵母细胞冷冻保存是目前最常用的生育力保存技术,采用玻璃化冷冻技术能将胚胎和卵母细胞的复苏存活率分别提升至95%以上[37]和80%以上[38]。在临床妊娠结局上,两者的临床妊娠率均可达30%~60%[38],其中胚胎冷冻保存的临床妊娠率通常更高[37-38]。胚胎冷冻保存主要适用于已婚的育龄期女性患者,该操作流程通常需要两周,包括促排卵、体外受精、胚胎冷冻保存等步骤。因乳腺癌患者通常需要进行分子分型,可利用从病理确诊到免疫组织化学结果出具前的等待窗口期进行胚胎冷冻保存。现有研究显示,通过促排卵进行生育力保存并未增加乳腺癌患者的复发风险和病死率[39-40]。尽管如此,对于中高危年轻乳腺癌患者,辅助生殖技术中的激素刺激是否会影响患者的复发风险尚无定论,因此临床实践中仍需持谨慎态度[29]。卵母细胞冷冻保存主要适用于未婚患者。随着卵母细胞冷冻保存技术的不断提升,冷冻保存后至少有1次活产机会的概率达65%~80%[41]。通过优化促排卵方案能获得更多优质卵母细胞,可以为乳腺癌患者后续生育争取更多机会,但应充分考虑患者的年龄因素,一般认为35岁以上患者原则上不推荐卵母细胞冷冻保存,因为成功率偏低[29]。此外,卵巢组织冷冻保存通常需要通过移植及联合卵母细胞体外成熟技术,无需卵巢刺激,治疗窗口期较短,但因为技术较为复杂、患者需要至少两次腹腔镜手术,目前并没有广泛开展,仅在部分有条件的生殖中心开展[41]。需要指出的是,对于*BRCA1*或*BRCA2*突变的患者,操作应尤为谨慎,以避免移植的卵巢组织可能重新引入肿瘤细胞。

2.3 乳腺癌患者生育力保存的伦理和法律问题

目前,乳腺癌患者进行生育力保存后实际使用冷冻胚胎的比例仍然较低。最近的一项大型荟萃分析显示,乳腺癌患者胚胎冷冻保存后2~9年随访期间仅有18%的患者使用冷冻胚胎[42]。影响胚胎使用率的主要因素是乳腺癌患者的内分泌治疗过程及其乳腺癌复发情况,婚姻破裂、患者对癌症复发的担忧等心理、社会因素也影响胚胎使用率[42]。肿瘤患者的生育力保存涉及伦理等问题,且存在法律和法规的盲区[43-45],具体包括:①冷冻保存的卵母细胞或胚胎复苏后移植患者的妊娠成功率可能低于普通人群,存在辅助生殖失败的风险;②肿瘤本身存在复发风险,尤其是乳腺癌等恶性肿瘤可能在妊娠期间复发,导致需要终止妊娠;③患者去世后,其冷冻保存的卵母细胞或胚胎的归属权、继承权、使用权和处理权尚缺乏明确的法律规定;④患者经过抗肿瘤治疗无法再产生健康卵母细胞的情况下,如遇患者婚姻破裂,单亲母亲可能因无权移植冷冻胚胎导致生育的自主权受到限制;⑤当冷冻卵母细胞或胚胎的保存机构与试管婴儿助孕机构不一致时会涉及冷冻卵母细胞或胚胎在运输过程中的安全和合法问题;⑥乳腺癌等肿瘤患者治疗周期较长,胚胎或卵母细胞长期冷冻保存对子代健康的影响目前尚未明确。乳腺专科医生应提升乳腺癌患者生育力保存相关伦理和法律法规的认知,在处理患者生育力保存事宜前,须确保患者知情同意,并严格保护其隐私。建议组建包括肿瘤科、生殖医学科、妇产科及精神卫生科在内的多学科团队进行综合评估,必要时提前开展法律法规咨询。

3 乳腺癌患者健康生育研究前沿

3.1 遗传性乳腺癌生育相关研究

遗传性乳腺癌主要由易感基因的致病性胚系突变引起,占所有乳腺癌病例的10%~15%[46]。乳腺癌易感基因主要包括*BRCA1*、*BRCA2*、*TP53*、*PALB2*、*RAD51D*、*ATM*等,其中*BRCA1*和*BRCA2*突变是最主要的胚系突变,占5%~10%[46]。*BRCA1*或*BRCA2*突变携带者自30岁起乳腺癌发病风险快速升高,至80岁时乳腺癌发病累积风险可达

70%[47-48]；已确诊乳腺癌的*BRCA1*或*BRCA2*突变携带者，其对侧乳腺癌发病累积风险也增高，10年累积风险可达15.5%~17.5%[49]，20年累积风险可达26%~40%[48]。一项大规模荟萃分析显示，携带*BRCA1*突变乳腺癌患者的血清AMH水平显著低于非突变患者，降幅约为30%；而在携带*BRCA2*突变乳腺癌患者的血清中未观察到AMH水平的显著差异[50]，提示*BRCA1*突变可能导致卵巢储备功能下降，临床应更加重视这部分患者的生育管理。近年来，关于妊娠对*BRCA1*或*BRCA2*突变乳腺癌患者预后影响的研究也取得了新进展。一项最新的大规模国际多中心回顾性队列研究（涵盖全球78家医院）结果表明，约20%的40岁以下*BRCA*突变携带者在确诊乳腺癌后10年内成功受孕，且妊娠与乳腺癌特异性病死率及全因死亡率的下降显著相关，提示妊娠可能不会对*BRCA*突变乳腺癌患者的预后产生不良影响[51]。此外，日本的一项大型病例对照研究表明，除既往已明确的乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌和胰腺癌外，*BRCA1*或*BRCA2*突变还与胆管癌、食管癌及胃癌风险显著升高相关[52]，该结果不仅拓展了*BRCA1*和*BRCA2*基因检测的临床意义，也进一步凸显了对*BRCA1*和*BRCA2*突变携带者开展生育管理的重要性和必要性。

3.2 乳腺癌风险评估

乳腺癌风险评估主要面向有乳腺癌家族史的高风险人群及一般风险的普通人群，旨在通过高质量的风险评估，为个体提供早诊和知情预防的依据，并为乳腺癌防控和筛查策略的制订提供决策支持。为实现对最高风险和最低风险个体的全面、系统识别，需要积累大规模人群的多基因风险评分及其他危险因素评估的数据。2019年，一项对4种常见乳腺癌风险模型（BOADICEA、BRCAPRO、BCRAT和IBIS）长达10年的独立验证性研究使用了乳腺癌前瞻性家庭研究队列（ProF-SC），纳入18 856名来自澳大利亚、加拿大和美国的女性，结果表明BOADICEA和IBIS模型预测乳腺癌风险效能更佳[53]。BOADICEA模型是一个基于英国人群数据的综合性乳腺癌风险预测模型，整合了*BRCA1*、*BRCA2*、*PALB2*、*CHEK2*和*ATM*基因的截短变异，以及一项包含313个单核苷酸多态性的多基因风险评分，同时综合考虑了其他遗传性或家族性多基因影响、生活方式、激素与生育因素等危险因素，并纳入了钼靶检测所显示的乳房密度等乳腺癌影像学相关影响因素[54]。根据该模型的预测，14.7%的英国女性终生乳腺癌风险处于17%~30%（中等风险），1.1%的女性终生乳腺癌风险在30%及以上（高风险）[54]。IBIS模型整合了个人及家族乳腺癌危险因素：在个人危险因素中，该模型纳入了内源性雌激素暴露史和良性乳腺肿瘤等信息；在家族危险因素方面，该模型不仅考虑了高外显率的*BRCA1*和*BRCA2*突变，还通过拟合了一个假设的、具有群体代表性的低外显率易感基因*BRCAX*，以解释*BRCA1*和*BRCA2*无法完全阐明的家族性乳腺癌聚集现象，从而更全面地评估遗传易感性在总体风险中的权重[55]。研究结果显示，不携带已知遗传易感基因的女性，其乳腺癌累积风险显著低于*BRCA1*和*BRCA2*突变携带者及低外显遗传易感基因携带者[55-56]。然而，现有的风险评估模型大多基于特定地区人群的流行病学数据进行回顾性分析构建。由于不同人群遗传背景存在差异，模型的准确性和适用性在很大程度上受人种因素的影响。目前，这些乳腺癌风险评估模型在中国人群中的适用性尚未得到验证，因此，我国仍需积累大规模人群的乳腺癌发病率、*BRCA1*和*BRCA2*等遗传易感基因胚系突变频率，以及突变携带者罹患乳腺癌的概率等流行病学数据，以建立适用于中国人群的乳腺癌风险评估模型。

3.3 PGT-P技术的应用及挑战

胚胎植入前遗传学检测是辅助生殖中避免遗传性疾病发生的重要措施，主要通过对植入前的胚胎进行基因突变或染色体检测，以降低家族遗传性疾病、染色体异常等风险[57]。其中，PGT-P是国际最新发展的优生优育的技术之一，主要通过多基因风险评分对胚胎进行多基因疾病遗传风险的评估，筛选出疾病风险较低的胚胎进行移植，从源头上实现多基因遗传病的防控[58]。乳腺癌属于典型的多基因疾病，除*BRCA1*和*BRCA2*等高风险乳腺癌易感基因突变外，迄今已鉴定出百余个与乳腺癌风险相关的突变位点[59-60]。研究表明，基于英国生物样本库中11 883对成年兄弟姐妹的基因组指数表现评估，应用PGT-P可显著降低多基因遗传病的相对风险，其中乳腺癌相对风险度下降了15.1%[61]，提示PGT-P在乳腺癌等多基因遗传病的一级预防中具有重要价

值。2022年,黄荷凤教授团队成功开展了全球首例基于家系遗传性信息的PGT-P并筛选出2型糖尿病低风险试管婴儿,迈出了中国多基因遗传病源头防控的第一步[62]。2024年,该团队将多基因风险评分应用于评估胚胎的遗传性肿瘤风险,在浙江大学医学院附属妇产科医院诞生了中国首例"应用乳腺癌单基因PGT结合多基因风险评分的综合性评估模型的试管婴儿",标志着我国在以乳腺癌为代表的遗传性肿瘤源头防控上取得了重要进展[63]。

4 结 语

在当前乳腺癌发病率居高不下且中国女性发病年龄相对较小的背景下,应将生育管理纳入乳腺癌患者的全程管理体系,并在临床上给予充分重视。鉴于近年来多项大规模人群研究证实妊娠不会对乳腺癌患者预后产生负面影响[7],临床实践中应积极推动年轻乳腺癌患者的生育力保护工作。尤其值得注意的是,乳腺癌本身可能与卵巢功能不全密切相关,而抗肿瘤治疗又可能对患者生育能力造成不可逆损伤,因此临床医生应在诊疗早期主动开展生育力保护相关咨询,为患者制订个体化的生育力保护方案。考虑到生育力保护具有较强的专业属性,建议将生殖医学科纳入乳腺癌患者的综合治疗团队,通过多学科协作来实现生育力保护。遗传性乳腺癌是生育管理和咨询的重要内容,但目前我国亟需积累基于中国人群的大规模流行病学数据,包括人种特异性乳腺癌发病率、*BRCA1*和*BRCA2*等遗传易感基因胚系突变频率等,为今后建立适用于中国人群的乳腺癌风险评估模型提供可靠的数据支撑。同时,乳腺癌作为一种多基因疾病,我们更应重视患者的优生优育问题,特别是借助PGT-P等先进技术,从遗传层面推动乳腺癌的源头防控。总之,在乳腺癌患者的生育管理过程中,需多方努力共同保障患者的生育机会,其目标是为患者实现安全、科学的优生优育创造更多可能。

本文附加文件见电子版。

志谢 本研究得到国家自然科学基金(82172344,82372866)支持

Acknowledgements This study was supported by National Natural Science Foundation of China (82172344, 82372866)

作者贡献 周娇娇、金敏和黄荷凤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 ZHOU Jiaojiao, JIN Min and HUANG Hefeng 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 本研究未生成任何新数据集,所有分析数据均已公开,并已在文中明确标引

Data Availability This study did not generate any new datasets, all data analyzed are publicly available, and have been properly cited

医学伦理 本研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This study does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突.本文由至少两名编委以外的同行专家评审,最终决定由与作者无利益冲突的其他编委作出

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests. The manuscript was assigned to at least two independent outside reviewers, and the decision was made by other editorial board members who do not have conflicts of interests with the author

©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] 吉雨婷, 刘斯文, 张芸萌, 等. 中美两国恶性肿瘤疾病负担、流行趋势及归因风险因素比较[J]. **中华肿瘤杂志**, 2024, 46(7): 646-656.
JI Yuting, LIU Siwen, ZHANG Yunmeng, et al. Comparison of the latest cancer statistics, cancer pidemic trends and determinants between China and the United States[J]. **Chinese Journal of Oncology**, 2024, 46(7): 646-656. (in Chinese)

[2] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. **J Natl Cancer Cent**, 2024, 4(1): 47-53.

[3] 中国年轻乳腺癌诊疗与生育管理专家共识专家委员会. 年轻乳腺癌诊疗与生育管理专家共识[J]. **中华肿瘤杂志**, 2019, 41(7): 486-495.
China Guideline Committee of Clinical Practice and Fertility Preservation for Breast Cancer in Young Women. Chinese consensus guidelines for breast cancer in young women: clinical practice and fertility preservation[J]. **Chinese Journal of Oncology**, 2019, 41(7): 486-495. (in Chinese)

[4] LAMBERTINI M, BLONDEAUX E, BRUZZONE M, et al. Pregnancy after breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. **J Clin Oncol**, 2021, 39(29): 3293-3305.

[5] POORVU P D, GELBER S I, ZHENG Y, et al. Pregnancy after breast cancer: results from a prospective cohort of young women with breast cancer[J]. **Cancer**, 2021, 127(7): 1021-1028.

[6] 巨 洁, 张罗欣, 岳 健, 等. 年轻乳腺癌患者生育需求现况调查[J]. **中华肿瘤杂志**, 2020, 42(5): 408-412.
JU Jie, ZHANG Luoxin, YUE Jian, et al. An investigation of the fertility needs of young patients with breast cancer[J]. **Chinese Journal of Oncology**, 2020, 42(5): 408-412. (in Chinese)

[7] IQBAL J, AMIR E, ROCHON P A, et al. Association of the timing of pregnancy with survival in women with breast cancer[J]. **JAMA Oncol**, 2017, 3(5): 659-665.

[8] 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.

[9] DILLON K E, SAMMEL M D, PREWITT M, et al. Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy[J]. **Fertil Steril**, 2013, 99(2): 477-483.

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

[11] 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 protection and preservation for female cancer patients in China[J]. **Chinese Journal of Clinical Oncology**, 2020, 47(5): 217-221. (in Chinese)

[12] LEE S J, SCHOVER L R, PARTRIDGE A H, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients[J]. **J Clin Oncol**, 2006, 24(18): 2917-2931.

[13] DIWAN B A, ANDERSON L M, WARD J M. Proliferative lesions of oviduct and uterus in CD-1 mice exposed prenatally to tamoxifen[J]. **Carcinogenesis**, 1997, 18 (10): 2009-2014.

[14] HALAKIVI-CLARKE L, CHO E, ONOJAFE I, et al. Maternal exposure to tamoxifen during pregnancy increases carcinogen-induced mammary tumorigenesis among female rat offspring[J]. **Clin Cancer Res**, 2000, 6(1): 305-308.

[15] FISHER B, COSTANTINO J P, REDMOND C K, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14[J]. **J Natl Cancer Inst**, 1994, 86(7): 527-537.

[16] FISHER B, COSTANTINO J P, WICKERHAM D L, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study[J]. **J Natl Cancer Inst**, 1998, 90 (18): 1371-1388.

[17] BERGMAN L, BEELEN M L, GALLEE M P, et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer[J]. **Lancet**, 2000, 356(9233): 881-887.

[18] MOFTAKHAR B, VITEK W, HUSTON A. Impact of breast cancer systemic therapies on fertility[J]. **Curr Breast Cancer Rep**, 2020, 12: 367-374.

[19] GOLDFARB S B, TURAN V, BEDOSCHI G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy or tamoxifen-alone on the ovarian reserve of young women with breast cancer [J]. **Breast Cancer Res Treat**, 2021, 185(1): 165-173.

[20] PARTRIDGE A H, NIMAN S M, RUGGERI M, et al. Interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer[J]. **N Engl J Med**, 2023, 388(18): 1645-1656.

[21] MARMÉ F, MARTIN M, UNTCH M, et al. Palbociclib combined with endocrine treatment in hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer patients with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy: subgroup analyses of premenopausal patients in PENELOPE-B[J]. **ESMO Open**, 2024, 9(6): 103466.

[22] LAMBERTINI M, CAMPBELL C, BINES J, et al. Adjuvant anti-HER2 therapy, treatment-related amenorrhea, and survival in premenopausal HER2-positive early breast cancer patients[J]. **J Natl Cancer Inst**, 2019, 111(1): 86-94.

[23] LAMBERTINI M, CEPPI M, ANDERSON R A, et al. Impact of anti-HER2 therapy alone and with weekly paclitaxel on the ovarian reserve of young women with HER2-positive breast cancer[J]. **J Natl Compr Canc Netw**, 2023, 21(1): 33-41.e16.

[24] RUDDY K J, ZHENG Y, TAYOB N, et al. Chemotherapy-related amenorrhea (CRA) after adjuvant ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) compared to paclitaxel in combination with trastuzumab (TH) (TBCRC033: atempt Trial) [J]. **Breast Cancer Res Treat**, 2021, 189(1): 103-110.

[25] HELGADOTTIR H, MATIKAS A, FERNEBRO J, et al. Fertility and reproductive concerns related to the new generation of cancer drugs and the clinical implication

for young individuals undergoing treatments for solid tumors[J]. **Eur J Cancer**, 2024, 202: 114010.

[26] 中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组. 免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识(2020)[J]. **中华内分泌代谢杂志**, 2021, 37(1): 1-16.
Immune-endocrinology Group, Chinese Society of Endocrinology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the immune checkpoint inhibitors-induced endocrine immune-related adverse events (2020)[J]. **Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism**, 2021, 37(1): 1-16. (in Chinese)

[27] PALUCH-SHIMON S, CARDOSO F, PARTRIDGE A H, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5)[J]. **Ann Oncol**, 2022, 33(11): 1097-1118.

[28] IRENE SU H, LACCHETTI C, LETOURNEAU J, et al. Erratum: fertility preservation in people with cancer: ASCO guideline update[J]. **J Clin Oncol**, 2025, 43(22): 2553.

[29] 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)

[30] 中国临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会外科学分会乳腺外科学组. 中国年轻乳腺癌诊疗专家共识(2022)[J]. **中华医学杂志**, 2023, 103(6): 387-403.
Chinese Society of Clinical Oncology, Experts Committee on Breast Cancer; China Anti-Cancer Association, the Society of Breast Cancer; Chinese Medical Association, Chinese Society of Breast Surgery. Expert consensus on the diagnosis and treatment of young breast cancer in China (2022 edition)[J]. **National Medical Journal of China**, 2023, 103(6): 387-403. (in Chinese)

[31] LAMBERTINI M, PECCATORI F A, DEMEESTERE I, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO clinical practice guidelines[J]. **Ann Oncol**, 2020, 31(12): 1664-1678.

[32] EDEN C O, HASLAM A, PRASAD V. Cancer therapy, gonadal function, and fertility preservation: narrative review[J]. **JCO Oncol Pract**, 2024, 20(12): 1580-1587.

[33] LINKEVICIUTE A, BONIOLO G, CHIAVARI L, et al. Fertility preservation in cancer patients: the global framework[J]. **Cancer Treat Rev**, 2014, 40(8): 1019-1027.

[34] GRACIA C R, SAMMEL M D, FREEMAN E, et al. Impact of cancer therapies on ovarian reserve[J]. **Fertil Steril**, 2012, 97(1): 134-140.e1.

[35] JOHNSON A C, MAYS D, REHBERG K, et al. Knowledge and beliefs about oncofertility and associations with quality of life among adolescent and young adult survivors of pediatric cancer[J]. **J Adolesc Young Adult Oncol**, 2018, 7(4): 424-429.

[36] 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.

[37] COBO A, DE LOS SANTOS M J, CASTELLÒ D, et al. Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3, 150 warming cycles[J]. **Fertil Steril**, 2012, 98(5): 1138-1146.e1.

[38] Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline[J]. **Fertil Steril**, 2013, 99(1): 37-43.

[39] KIM J, TURAN V, OKTAY K. Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2016, 101(4): 1364-1371.

[40] LETOURNEAU J M, WALD K, SINHA N, et al. Fertility preservation before breast cancer treatment appears unlikely to affect disease-free survival at a median follow-up of 43 months after fertility-preservation consultation[J]. **Cancer**, 2020, 126(3): 487-495.

[41] 吴怡媚, 金　丽, 黄荷凤. 乳腺癌患者生育力保存策略研究现状[J/OL]. **中华妇幼临床医学杂志(电子版)**, 2020, 16(2): 150-154.
WU Yimei, JIN Li, HUANG Hefeng. Research status of fertility preservation strategies in breast cancer patients [J/OL]. **Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology and Pediatrics (Electronic Edition)**, 2020, 16(2): 150-154. (in Chinese)

[42] TURAN V, OKTEM O, BANG H, et al. Utilization and fertility preservation outcomes in women undergoing embryo cryopreservation before breast cancer treatment: a meta-analysis[J]. **Clin Breast Cancer**, 2025, 25(7): 617-624.e1.

[43] 王　珂, 梁阿娟, 郑锦霞. 年轻女性肿瘤患者生育力保存的伦理思考[J]. **中国医学伦理学**, 2024, 37(4): 453-458.
WANG Ke, LIANG Ajuan, ZHENG Jinxia. Ethical considerations on fertility preservation in young female tumor patients[J]. **Chinese Medical Ethics**, 2024, 37(4): 453-458. (in Chinese)

[44] SACHDEV P A, AYAD N G, CONSTANTINOU C. Breast cancer treatment and fertility preservation: a narrative review of impacts, strategies and ethical considerations[J]. **Curr Oncol Rep**, 2024, 26(12): 1575-1585.

[45] 郝桂敏, 罗卓野, 王奕卓. 生育力保存的伦理问题及思考[J]. **山东大学学报(医学版)**, 2022, 60(9): 47-52.
HAO Guimin, LUO Zhuoye, WANG Yizhuo. Ethical issues and considerations in fertility preservation[J]. **Journal of Shandong University (Health Sciences)**, 2022, 60(9): 47-52. (in Chinese)

[46] STRATTON M R, RAHMAN N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility[J]. **Nat Genet**, 2008, 40(1): 17-22.

[47] CHEN S, IVERSEN E S, FRIEBEL T, et al. Characterization of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a large United States sample[J]. **J Clin Oncol**, 2006, 24(6): 863-871.

[48] KUCHENBAECKER K B, HOPPER J L, BARNES D R, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers [J]. **JAMA**, 2017, 317(23): 2402-2416.

[49] SU L, XU Y, OUYANG T, et al. Contralateral breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers in a large cohort of unselected Chinese breast cancer patients[J]. **Int J Cancer**, 2020, 146(12): 3335-3342.

[50] TURAN V, LAMBERTINI M, LEE D Y, et al. Association of germline BRCA pathogenic variants with diminished ovarian reserve: a meta-analysis of individual patient-level data[J]. **J Clin Oncol**, 2021, 39(18): 2016-2024.

[51] LAMBERTINI M, BLONDEAUX E, AGOSTINETTO E, et al. Pregnancy after breast cancer in young BRCA carriers: an international hospital-based cohort study [J]. **JAMA**, 2024, 331(1): 49-59.

[52] MOMOZAWA Y, SASAI R, USUI Y, et al. Expansion of cancer risk profile for BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants[J]. **JAMA Oncol**, 2022, 8(6): 871-878.

[53] TERRY M B, LIAO Y, WHITTEMORE A S, et al. 10-year performance of four models of breast cancer risk: a validation study[J]. **Lancet Oncol**, 2019, 20(4): 504-517.

[54] LEE A, MAVADDAT N, WILCOX A N, et al. Boadicea: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors[J]. **Genet Med**, 2019, 21(6): 1462.

[55] TYRER J, DUFFY S W, CUZICK J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors[J]. **Stat Med**, 2004, 23(7): 1111-1130.

[56] 胡 政, 李 想, 冯茂辉, 等. 乳腺癌风险评估与预测的模型及应用[J]. **中华流行病学杂志**, 2009, 30(10): 1073-1077.
HU Zheng, LI Xiang, FENG Maohui, et al. Models for risk assessment and prediction in breast cancer[J]. **Chinese Journal of Epidemiology**, 2009, 30(10): 1073-1077. (in Chinese)

[57] 中国遗传学会遗传咨询分会, 中国医师协会医学遗传医师分会生殖遗传学组, 出生缺陷防控协同创新共同体, 等. 胚胎植入前遗传学检测的遗传咨询专家共识[J]. **中华妇产科杂志**, 2024, 59(12): 899-909.
Chinese Board of Genetic Counseling; Reproductive Genetics Group, Branch of Medical Geneticists, Chinese Medical Doctor Association; Collaborative Innovation Community for Birth Defects Prevention, et al. Experts consensus on genetic counseling for preimplantation genetic testing[J]. **Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology**, 2024, 59(12): 899-909. (in Chinese)

[58] CAPALBO A, DE WERT G, MERTES H, et al. Screening embryos for polygenic disease risk: a review of epidemiological, clinical, and ethical considerations[J]. **Hum Reprod Update**, 2024, 30(5): 529-557.

[59] VISSCHER P M, YENGO L, COX N J, et al. Discovery and implications of polygenicity of common diseases [J]. **Science**, 2021, 373(6562): 1468-1473.

[60] MARS N, WIDÉN E, KERMINEN S, et al. The role of polygenic risk and susceptibility genes in breast cancer over the course of life[J]. **Nat Commun**, 2020, 11(1): 6383.

[61] TREFF N R, ECCLES J, MARIN D, et al. Preimplantation genetic testing for polygenic disease relative risk reduction: evaluation of genomic index performance in 11, 883 adult sibling pairs[J]. **Genes (Basel)**, 2020, 11(6): 648.

[62] XU C, CHEN S, ZOU Y, et al. Preimplantation genetic testing for type 2 diabetes based on family-specific polygenic risk score: a proof-of-concept study[J]. **Diabetes Res Clin Pract**, 2025, 225: 112226.

[63] 刘海波. 全国首例!AI赋能基因筛查打破“乳腺癌魔咒”高危家族诞下健康宝宝[EB/OL]. (2025-07-07)[2025-08-19]. https://www.womanhospital.cn/contents/81/11453.html.
LIU Haibo. A national first: AI-assisted genetic screening helps high-risk family break “breast cancer curse” with healthy baby[EB/OL]. (2025-07-07)[2025-08-19]. https://www.womanhospital.cn/contents/81/11453.html. (in Chinese)

[本文编辑 余 方 沈 洁]