

网络出版时间:2025-10-22 10:57:04 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260115.1420.021

女性甲状腺癌术后患者辅助生殖技术助孕结局的临床分析

姚香^{1,2,3},徐文娟^{1,2,3},王建业^{1,2,3},高群⁴,赵刚⁵,周平^{1,2,3}¹安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230022;²国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室,合肥 230032;³生命资源保存与人工器官教育部工程研究中心,合肥 230032;⁴安徽省儿童医院肿瘤外科,合肥 230051;⁵中国科学技术大学电子工程与信息科学系,合肥 230027)

摘要 目的 探讨有生育需求的女性甲状腺癌患者在完成肿瘤治疗后接受辅助生殖技术(ART)助孕的结局。方法 回顾性分析有甲状腺癌病史且行体外受精/卵胞质内单精子显微注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)的61例患者,设为病例组。按照年龄和取卵时间1:2匹配选取同期接受ART的122例非肿瘤女性作为对照组。比较两组患者的基础资料、首次助孕周期结局及累积助孕结局。结果 病例组与对照组的基础资料、促性腺激素(Gn)使用总量与使用天数差异均无统计学意义($P>0.05$)。与对照组相比,病例组的获卵数、成熟卵母细胞(MII)数、受精率、卵裂率、可移植胚胎数、优质胚胎数及首次移植胚胎数均减少($P<0.05$),但在首次胚胎种植率与首次临床妊娠率方面,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。在累积结局的分析中,两组在累积妊娠率、每次移植周期的临床妊娠率,每活产所需取卵周期数、每活产所需移植周期数以及每活产所需使用的胚胎数量等指标上差异均无统计学意义($P>0.05$),但病例组的累积活产率明显低于对照组($P=0.005$)。结论 经过甲状腺癌治疗后的女性患者,在采用ART进行助孕时,其妊娠结果与未患肿瘤的女性患者相当。临床应关注该人群的个体化生殖管理及生育力保护,以优化妊娠和分娩结局。

关键词 甲状腺癌;辅助生殖;妊娠结局;生育需求;育龄女性;助孕结局

中图分类号 R 736.1;R 321-33

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2026)01-0151-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2026.01.023

近年来,受环境污染、生活方式转变等多重因素的影响,女性恶性肿瘤的发病率显著上升,且呈现出明显的年轻化趋势^[1]。同时,受国家生育政策优化、社会压力加剧及婚育观念变化等因素影响,我国女性的初婚初育年龄普遍推迟,导致部分患者在确诊时尚未完成生育。随着肿瘤治疗手段不断进步,女性恶性肿瘤患者的长期生存率显著提升,育龄期肿瘤幸存者对生育的关注日益增强^[2]。其中,甲状腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其治疗主要依赖外科手术切除。尽管甲状腺癌预后良好、生存率高,但甲状腺全切或部分切除术后,患者常出现甲状腺功能减退,可能导致内分泌失调,并增加生殖系统相关疾病的发生风险,例如排卵功能障碍、不孕症以及流产等^[3]。因此,在保障肿瘤治疗

效果和患者生命安全的基础上,如何实现其妊娠需求,成为肿瘤与生殖医学交叉领域亟待解决的重要临床问题。该研究回顾性分析61例既往有甲状腺癌病史且接受辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)治疗的女性患者,比较其与非肿瘤女性在助孕结局方面的差异,旨在为该类患者的生育管理和辅助生殖策略提供循证依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择在安徽医科大学第一附属医院生殖中心于2012—2024年期间行体外受精/卵胞质内单精子显微注射-胚胎移植(*in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer, IVF/ICSI-ET)的患者的临床资料。病例组纳入标准:①既往明确诊断甲状腺癌且完成相关治疗;②首次接受IVF/ICSI助孕治疗;③临床资料完整无缺。排除标准:临床资料存在缺失。对照组的选取依据患者的年龄及取卵时间,采用1:2的比例进行匹配。对照组纳入标准:①无恶性肿瘤病史;②首次接受IVF/ICSI助孕;③月经周期正常;④与病例组个体在年龄上的差异不超过2岁;⑤取卵时间需

2025-09-20 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:U24A20764);安徽省临床医学研究转化专项项目(编号:202204295107020002);安徽省高校科研计划项目(编号:2022AH010072)

作者简介:姚香,女,硕士研究生;

周平,女,副教授,主任医师,博士生导师,通信作者, E-mail:zhoup_325@aliyun.com

与病例组处于同1个月内。排除标准包括:①临床资料不完整;②存在生殖道畸形情况;③接受胚胎植入前遗传学检测;④具有复发性流产病史。

1.2 研究方法 根据患者的具体情况,为其选择合适的促排卵方案,包括拮抗剂方案、长效长方案、短效长方案、超长方案、微刺激方案以及高孕激素方案。在促排卵过程中,利用阴道超声对卵泡的发育情况进行监测。当监测到至少1个直径达到或超过18 mm的优势卵泡,或2个直径达到或超过17 mm的卵泡时,停止使用促排卵药物,并予以5 000~10 000 IU的人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)或250 mg艾泽进行扳机处理。36~38 h后,经阴道超声引导下实施取卵手术。取卵后,根据男方精子质量选择IVF或ICSI受精方式。胚胎在体外培养至适宜阶段,根据患者具体情况决定是否行新鲜胚胎移植或冷冻胚胎保存,待适时进行冻融胚胎移植。

1.3 主要观察指标及计算方式 基础资料:患者的年龄、不孕年限、不孕类型、体质量指数(body mass index, BMI)、基础卵泡刺激素(base follicle stimulating hormone, bFSH)、基础黄体生成素(base luteinizing hormone, bLH)。

首次助孕结局:IVF/ICSI例数、促性腺激素(gonadotropin, Gn)使用总量与使用时间、获卵个数、成熟卵母细胞(metaphase II, MII)数、受精率[D1期观察到的具有双原核和2个极体的卵子数量/(IVF加精的卵子数量+ICSI注射的MII卵子数量) $\times 100\%$]、卵裂率(D2期卵裂胚胎的数量/正常受精的卵子数量 $\times 100\%$)、可移植胚胎数、优质胚胎数、首次移植胚胎数、首次胚胎种植率(观察到的孕囊数量/首次移植的胚胎总数包括新鲜胚胎和冻融胚胎移植 $\times 100\%$)及首次临床妊娠率(超声检查可见孕囊的周期数量/首次移植的周期数量 $\times 100\%$)。

累积助孕结局:累积妊娠率(超声检查可见孕囊的患者数量/首次周期的患者总数 $\times 100\%$)、累积活产率(获得活产的患者数量/首次周期的患者总数 $\times 100\%$)、每移植周期临床妊娠率(超声检查可见孕囊的周期数量/移植周期总数 $\times 100\%$)、每活产所需取卵周期数(取卵周期总数/活产周期总数)、每活产所需移植周期数(移植周期总数/活产周期总数)以及每活产所需胚胎数(移植的胚胎总数/活产周期总数)。妊娠判断标准:在移植后的第14天,通过检测尿液或血液中的HCG水平来确认妊娠,若结果为

阳性,则在移植后30~35 d进行阴道超声检查,若能观察到孕囊及原始心管搏动,则可确认为临床妊娠^[4-5]。

1.4 统计学处理 数据分析采用SPSS 27.0软件进行。对于计量资料,正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 的形式呈现,并运用 t 检验进行组间比较;偏态分布的数据则以中位数及其四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验进行差异性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 本研究共纳入61例具有甲状腺癌病史的女性患者作为病例组,所有患者均在辅助生殖治疗前完成原发肿瘤的系统性治疗。病例组与对照组在年龄、不孕年限、不孕类型、BMI、bFSH及bLH等基础资料差异均无统计学意义($P > 0.05$),表明两组的基线特征具备良好的可比性。见表1。

表1 患者基本情况 $[\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)]$

Tab. 1 Basic information of the patient $[\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)]$

Variable	Case group (n=61)	Control group (n=122)	$t/Z/\chi^2$ value	P value
Age (years)	31.36 \pm 3.01	30.99 \pm 3.07	0.772	0.441
Duration of infertility (years)	2 (2, 4)	2 (2, 4)	-0.129	0.897
Type of infertility			0.536	0.464
Primary	33 (35.90)	59 (64.10)		
Secondary	28 (30.80)	63 (69.20)		
BMI (kg/m ²)	23.49 \pm 3.69	23.28 \pm 2.88	0.422	0.673
Basal FSH (IU/L)	6.88 \pm 2.50	7.11 \pm 2.36	-0.623	0.534
Basal LH (IU/L)	4.25 (3.19, 6.27)	4.69 (3.48, 6.10)	-0.777	0.437

2.2 首次助孕周期结局 两组在Gn使用总量、Gn使用天数、首次胚胎种植率及首次临床妊娠率方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。但在获卵数、MII数、受精率、卵裂率、可移植胚胎数、优质胚胎数及首次移植胚胎数方面,病例组均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 累积助孕结局 本研究累计完成275个移植周期,其中病例组完成91个周期,51个周期妊娠,33例活产,对照组完成184个移植周期,119个周期妊娠,91例活产。两组在累积妊娠率、每移植周期临床妊娠率、每活产所需取卵周期数、移植周期数及胚胎数差异均无统计学意义($P > 0.05$)。但在累积

活产率方面,对照组显著高于病例组($P=0.005$)。见表3。

3 讨论

随着恶性肿瘤发病年龄逐渐年轻化以及肿瘤治疗手段的不断进步,女性肿瘤患者的生存期显著延长。据统计,甲状腺癌患者5年生存率可达90%以上,并且,在我国,女性甲状腺癌的发病年龄自20岁起呈现快速上升趋势^[6]。在该人群中,部分患者尚未完成生育,生育需求日益突出,在确保肿瘤治疗安全性的前提下,如何帮助这类患者实现生育意愿成为当前临床关注的重点。

尽管妊娠可能被认为会增加某些肿瘤的复发风险^[7],但已有研究^[8]证实,在严格的治疗及随访基

础上,这类患者妊娠的安全性总体较高。本研究共纳入61例甲状腺癌患者,均以手术治疗为主,所有病例组患者在辅助生殖治疗及随访期间均未出现肿瘤复发,提示在规范评估与管理下实施ART治疗是相对安全的。

本研究结果显示,尽管两组在基础特征(年龄、内分泌、BMI等)和Gn使用情况上差异不显著,但病例组中获卵数、MII数、受精率、卵裂率、可移植胚胎数和优质胚胎数方面均显著低于对照组,提示肿瘤及其治疗可能对卵巢储备与卵母细胞质量造成不良影响。有研究^[9]表明,即便是在接受ART前未进行放化疗的肿瘤患者,其卵巢反应亦显著低于年龄匹配的正常女性。Huang et al^[10]对64例甲状腺癌合并不孕的女性患者进行了回顾性研究,结果显示,

表2 首次助孕周期结局 $[\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)]$
Tab. 2 Outcome of the first assisted reproductive cycle $[\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)]$

Item	Case group (n=61)	Control group (n=122)	t/Z/ χ^2 value	P value
IVF/ICSI	40/21	98/24	4.774	0.029
Ovarian stimulation protocol				
Antagonist protocol	39	48		
Long protocol (Long-acting)	19	64		
Long protocol (Short-acting)	0	1		
Very long protocol	1	4		
Micro-stimulation protocol	1	2		
High progesterone protocol	1	3		
Total gonadotropin dose (IU)	2 200.00 (1 800.00, 2 812.50)	2 000.00 (1 631.25, 2 550.00)	-1.327	0.185
Total duration of Gn use (d)	10.36±1.96	10.78±2.15	-1.275	0.204
Oocytes retrieved	12.69±8.67	15.47±6.88	-2.356	0.020
MII oocytes	10.30±6.83	14.00±5.87	-3.809	<0.001
Fertilization rate	72.80 (565/774)	81.03 (1 529/1 887)	21.111	<0.001
Cleavage rate	99.65 (563/565)	97.78 (1 495/1 529)	8.535	0.003
Transferable embryos	5.16±3.77	6.80±3.73	-2.791	0.006
High-quality embryos	4.59±3.64	6.01±3.44	-2.579	0.011
Number of embryos transferred first time	1.21±0.413	1.47±0.517	-3.340	0.001
First embryo implantation rate	48.65 (36/74)	52.51 (94/179)	0.313	0.576
First clinical pregnancy rate	60.34 (35/58)	62.50 (75/120)	0.077	0.782

表3 累积助孕结局 $[M(P_{25}, P_{75}), n(\%)]$
Tab. 3 Outcomes of cumulative assisted reproductive $[M(P_{25}, P_{75}), n(\%)]$

Item	Case group (n=61)	Control group (n=122)	t/Z/ χ^2 value	P value
Cumulative pregnancy rate	81.97 (50/61)	83.61 (102/122)	0.078	0.780
Cumulative live birth rate	54.10 (33/61)	74.59 (91/122)	7.817	0.005
Clinical pregnancy rate per transfer cycle	56.04 (51/91)	64.67 (119/184)	1.921	0.166
Number of egg retrieval cycles per live birth	1 (1, 1)	1 (1, 1)	-0.860	0.390
Number of transfer cycles per live birth	1 (1, 2)	1 (1, 2)	-0.310	0.756
Number of embryos per live birth	2 (1, 3)	2 (1, 3)	-0.795	0.426

尽管甲状腺癌病史对首次IVF/ICSI助孕的妊娠率没有显著影响,但可能对患者的获卵数量和优质胚胎数量产生不利影响,本研究结果与之一致。虽然本研究中病例组在首次胚胎种植率和首次临床妊娠率方面略低于对照组,但两组之间的差异并未达到统计学意义,可能得益于优质胚胎优先移植策略,在一定程度上缓解了卵巢功能减退对妊娠结局的影响。

在累积助孕结局方面,两组在累积妊娠率、每移植周期临床妊娠率,每活产所需的取卵周期数、移植周期数及胚胎数等指标上差异均无统计学意义,表明恶性肿瘤患者在多周期治疗累积后仍可获得接近正常水平的妊娠结局。然而,病例组的累积活产率显著低于对照组,提示虽妊娠率相近,但最终活产的实现存在劣势。这可能与卵母细胞质量下降、子宫内膜容受性受损、胚胎发育潜力下降等因素有关^[11]。有研究^[12]表明,甲状腺激素的暴露增加,会损害胚胎发育,由于甲状腺癌术后患者为维持体内甲状腺激素水平需长期服用药物,此外,孕早期胎儿的神经系统发育也依赖于母体甲状腺激素的水平。这些因素可能与累积活产率的降低有关。既往研究^[13]表明,接受ART治疗的乳腺癌患者妊娠率高于自然受孕者,提示ART在一定程度上可提高特定肿瘤群体的生育实现率。但另一项Meta分析^[14]则认为,肿瘤患者接受ART后的活产率整体低于非肿瘤人群,进一步强调在实施ART前需全面评估肿瘤治疗对生殖系统的远期影响。因此,对于拟行ART的甲状腺癌女性患者,应在肿瘤科与生殖科协作下,制定个体化促排卵与移植方案,合理选择时机,必要时开展生育力保存干预,以提升妊娠率和活产结局。

综上所述,甲状腺癌患者在完成规范治疗并经充分评估后,通过辅助生殖技术仍有望实现妊娠及分娩。尽管其卵巢储备功能及累积活产率较正常人群略低,但整体妊娠结局可接受,且ART治疗安全性较高。临床应加强对该类患者生育需求的识别与管理,制定个体化助孕方案,并在适宜时机积极开展生育力保存及辅助生殖干预,为肿瘤幸存者的生育权益提供有效保障。

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2022, 72(1): 7-33. doi: 10.3322/caac.21708.
- [2] van den Berg M H, Overbeek A, Lambalk C B, et al. Long-term effects of childhood cancer treatment on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve [J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(8): 1474-88. doi:10.1093/humrep/dey229.
- [3] 舒 杨, 关海霞. 对育龄女性甲状腺功能异常筛查时机的再思考[J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(12): 999-1001. doi: 10.19538/j.nk2022120108.
- [3] Shu Y, Guan H X. Rethinking the timing of thyroid dysfunction screening in women of childbearing age [J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2022, 42(12): 999-1001. doi: 10.19538/j.nk2022120108.
- [4] 徐文娟, 朱晓倩, 王建业, 等. 126例卵巢良性肿瘤术后卵巢储备功能正常患者行辅助生殖治疗的临床结局分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(10): 1675-9. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.10.030.
- [4] Xu W J, Zhu X Q, Wang J Y, et al. Outcome analysis of assisted reproductive therapy in 126 patients with normal ovarian reserve after operation for benign ovarian tumors [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2022, 57(10): 1675-9. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.10.030.
- [5] 李榕珊, 陈晓菁, 朱素芹, 等. 37例女性恶性肿瘤治疗后辅助生殖技术助孕结局分析[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2020, 40(6): 481-6. doi: 10.3760/cma.j.cn101441-20191025-00484.
- [5] Li R S, Chen X J, Zhu S Q, et al. Outcome analysis of assisted reproduction technology in 37 patients with malignant tumors [J]. *Chin J Reprod Contracept*, 2020, 40(6): 481-6. doi: 10.3760/cma.j.cn101441-20191025-00484.
- [6] 何林桦, 王艺超, 李志辉. 2022年中国甲状腺癌流行情况分析: 基于《中国肿瘤登记年报》2005—2018年数据[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2024, 31(7): 790-5. doi: 10.7507/1007-9424.202406070.
- [6] He L Y, Wang Y C, Li Z H. Analysis of prevalence of thyroid cancer in 2022 in China: based on the data of China Cancer Registry Annual Report (2005 - 2018) [J]. *Chin J Bases Clin Gen Surg*, 2024, 31(7): 790-5. doi: 10.7507/1007-9424.202406070.
- [7] Lambertini M, Di Maio M, Pagani O, et al. The BCY3/BCC 2017 survey on physicians' knowledge, attitudes and practice towards fertility and pregnancy-related issues in young breast cancer patients [J]. *Breast*, 2018, 42: 41-9. doi: 10.1016/j.breast.2018.08.099.
- [8] Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(5): 954-68. doi:10.1093/humrep/deac035.
- [9] 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): 125-33. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.10.014.
- [10] Huang N, Zeng L, Yan J, et al. Analysis of *in vitro* fertilization/ intracytoplasmic sperm injection outcomes in infertile women with a history of thyroid cancer: a retrospective study [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 82. doi: 10.1186/s12958-021-00763-8.

- [11] Kim M J, Choe S A, Kim M K, et al. Outcomes of *in vitro* fertilization cycles following fertility-sparing treatment in stage IA endometrial cancer [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300 (4) : 975-80. doi:10.1007/s00404-019-05237-2.
- [12] Tonyushkina K N, Shen M C, Ortiz-Toro T, et al. Embryonic exposure to excess thyroid hormone causes thyrotrope cell death [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (1) : 321-7. doi: 10.1172/jci70038.
- [13] Condorelli M, De Vos M, Lie Fong S, et al. Impact of ARTs on oncological outcomes in young breast cancer survivors [J]. *Hum Reprod*, 2021, 36(2): 381-9. doi:10.1093/humrep/deaa319.
- [14] Meemik 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. doi:10.1093/humrep/deac235.

Clinical analysis of assisted reproductive technology assisted pregnancy outcome in female patients with thyroid cancer after surgery

Yao Xiang^{1,2,3}, Xu Wenjuan^{1,2,3}, Wang Jianye^{1,2,3}, Gao Qun⁴, Zhao Gang⁵, Zhou Ping^{1,2,3}

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; ² NHC Key Laboratory of Study on Abnormal Gametes and Reproductive Tract, Hefei 230032; ³ Engineering Research Center of Biopreservation and Artificial Organs, Ministry of Education, Hefei 230032; ⁴ Department of Oncological Surgery, Children's Hospital of Anhui Province, Hefei 230051; ⁵ Department of Electronic Engineering and Information Science, University of Science and Technology of China, Hefei 230027)

Abstract Objective To evaluate the pregnancy outcomes of assisted reproductive technology (ART) in women with a history of thyroid cancer who retained fertility intentions after completing cancer treatment. **Methods** A retrospective analysis was performed on 61 patients with a history of thyroid cancer who underwent in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm microinjection and embryo transfer (IVF/ICSI-ET). These patients were included as the case group. A total of 122 non-cancer patients who received ART during the same period were selected as the control group using 1:2 matching based on age and oocyte retrieval time. Baseline characteristics, outcomes of the first ART cycle, and cumulative pregnancy outcomes were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the basic data, the total amount of gonadotropin (Gn) and the days of use between the case group and the control group ($P>0.05$). However, the case group had significantly fewer retrieved oocytes, mature oocytes (MII), lower fertilization and cleavage rates, and fewer transferable and high-quality embryos, as well as fewer embryos transferred during the first cycle ($P<0.05$). However, there was no significant difference in the rate of first embryo implantation and first clinical pregnancy between the two groups ($P>0.05$). In the analysis of cumulative outcomes, the two groups did not show statistically significant differences in the cumulative pregnancy rate, clinical pregnancy rate per transfer cycle, the number of oocyte retrieval cycles required per live birth, the number of embryo transfer cycles required per live birth, and the number of embryos used for each live birth ($P>0.05$). However, the cumulative live birth rate was significantly lower in the case group compared to the control group ($P=0.005$). **Conclusion** After treatment for thyroid cancer, when ART is used to help pregnant women, the pregnancy outcome is comparable to that of women without tumors. Individualized reproductive management and timely fertility preservation strategies are recommended to optimize reproductive outcomes in this population.

Key words thyroid cancer; assisted reproduction; pregnancy outcomes; fertility needs; women of childbearing age; fertility assistance outcome

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. U24A20764); Clinical Medical Research Translational Project of Anhui Province (No. 202204295107020002); Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. 2022AH010072)

Corresponding author Zhou Ping, E-mail: zhoup_325@aliyun.com