

- and metabolic effects after nifedipine and ritodrine tocolysis[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2003, 82(1): 5-10.
- [12] 杨慧霞. 妊娠期糖尿病的管理策略和临床实践[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(11): 697-699.
- [13] Frise CJ, Mackillop L, Joash K, et al. Starvation ketoacidosis in pregnancy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 167(1): 1-7.
- [14] Padauachee C, Coombes JS. Exercise guidelines for gestational diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2015, 6(8): 1033-1044.
- [15] 陈轩, 李华萍. 妊娠期运动及其对妊娠期糖尿病的作用

- [J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(6): 419-422.
- [16] Kalara B, Gupta Y, Singla R, et al. Use of oral anti-diabetic agents in pregnancy: a pragmatic approach[J]. N Am J Med Sci, 2015, 7(1): 6-12.
- [17] 陈曦, 高蕾, 赵和. 糖尿病酮症酸中毒误诊为急性胰腺炎 1 例[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(24): 101-102.
- [18] 刘满仓, 韩彦. 糖尿病酮症酸中毒误诊为急性胃肠炎 1 例[J]. 临床误诊误治, 2015, 28(2): 55-56.

(收稿日期: 2015-11-25 修回日期: 2016-01-28)

• 综 述 •

原发性输卵管肿瘤的诊治进展

吴晓娟 综述, 彭方亮[△]审校(重庆市急救医疗中心妇产科 400014)

【关键词】 原发性输卵管肿瘤; 诊断; 治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 09. 057 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)09-1291-03

原发性输卵管肿瘤(PFTC)临床罕见, 发病率占所有妇科恶性肿瘤的 0. 14%~1. 80%^[1]。美国 1 项最新统计显示, PFTC 发病率为百分之 4. 1^[2], 但近年有逐年增加趋势^[3]。由于缺乏典型临床表现, PFTC 常易漏诊和误诊, 术前正确诊断率 2. 00%~6. 00%, 且预后较差。本文将从 PFTC 病因及临床表现、诊断及鉴别诊断、治疗及预后研究等方面进行综述, 以期加强认识, 减少误诊及漏诊, 提高术前诊断率和患者生存率, 改善预后。

1 病因及临床表现

1.1 病因 PFTC 发病原因尚不明确。可能与慢性输卵管炎、产次等因素有关, 而多产次、使用口服避孕药能显著降低发病风险^[4-5]。目前, 研究发现 PFTC 与基因异常有关。PFTC 患者中 p53、c-erb 和 K-ras 基因突变较为常见。遗传性卵巢肿瘤、乳腺肿瘤相关的 BRCA1 和(或)BRCA2 基因突变, 也成为 PFTC 和腹膜肿瘤病因之一。Vicous 等^[6]研究发现约 30. 00% PFTC 患者具有 BRCA1 和 BRCA2 基因突变。1 项多中心前瞻性研究中, 对 647 例 BRCA1 和(或)BRCA2 基因突变患者进行预防性输卵管卵巢切除术, 术后病检发现隐匿性卵巢/PFTC 达 2. 50%^[7]。

1.2 发病年龄 发病年龄以 40~65 岁居多, 平均年龄 55. 0 岁, 大多数 PFTC 发生于绝经后妇女^[8], 年轻患者极少见。解放军第一八七医院收集 10 年 PFTC 患者 45 例, 发病年龄 23~80 岁, 平均年龄 56. 9 岁, 绝经后妇女占 66. 70%^[9]。首都医科大学附属北京妇产医院收集 10 年 PFTC 患者 36 例, 发病年龄 42~72 岁, 平均年龄 57. 2 岁, 绝经后妇女占 69. 40%^[10]。

1.3 症状及体征 PFTC“三联征”包括间歇性阴道排液、腹痛、盆腔包块, 但“三联征”发生率较低, 仅约 15. 00%。间歇性阴道排液, 尤其是阴道排液后腹痛减轻, 伴包块缩小或消失, 是 PFTC 最特异症状。超过 50. 00% 患者有异常阴道流血症状, 虽不具特异性, 但排除宫颈肿瘤和子宫内膜肿瘤后, 应高度警

惕 PFTC。当出现压迫邻近器官或发生盆腹腔转移时会出现尿频、腹胀及腰部坠胀感等症状。饶爱勤等^[9]报道 45 例 PFTC 患者中盆腔包块占 88. 90%、阴道排液占 28. 90%、腹胀占 22. 20%、腹痛占 20. 00%、异常阴道流血伴流液占 15. 60%。班蕊等^[11]报道 40 例 PFTC 患者中阴道流血占 45. 00%、盆腔肿块占 37. 50%、腹痛占 35. 00%。此外, 也有下肢水肿、锁骨上淋巴结肿大为首表现的 PFTC^[12-13]。

2 诊断及鉴别诊断

2.1 辅助检查 PFTC 缺乏特异性诊断方法, 但辅助检查有助于提高术前诊断准确率, 常用方法有以下 7 种。(1)超声检查: PFTC 主要辅助检查手段。国内外相关报道总结 PFTC 典型超声声像学特点: 附件区不均质混合性或实性肿块, 呈“腊肠”状, 囊壁有锯齿状或结节状回声; 同侧卵巢形态正常; 附件区包块实质或结节内血流阻力低下, 阻力指数(RI)小于 0. 5^[14]。RI 降低可能与肿瘤细胞侵蚀血管, 导致血管上皮不完整, 血管壁缺少肌组织, 形成大量动静脉吻合支、微动脉瘤有关^[15]。(2)CT 或 MRI: PFTC 的 CT 影像学特点为附件区呈“腊肠”状、分叶状或不规则状囊实性包块, 以实性包块为主。CT 在了解包块与周围邻近器官关系、确定病变范围方面, 较超声更有优势。MRI 具有软组织高分辨力, 在鉴别 PFTC、子宫肌瘤及卵巢恶性肿瘤, 显示肿瘤浸润膀胱、子宫、阴道、盆壁和直肠等周围器官方面, 较超声和 CT 效果更好^[16]。典型 MRI 影像表现为附件区呈“腊肠”状、梭形扩张囊实性包块, 内伴乳头状突起或柱状软组织形; 肿瘤实性成分 MR 信号特点为 T1WI 呈低信号, T2WI 呈相等或稍高信号。(3)CA125: PFTC 较有意义的唯一肿瘤标志物。CA125 并非特异性指标, 但 PFTC 患者中约 80. 00% 血清 CA125 水平升高。大量研究证实 CA125 阳性率与临床分期相关。随着分期增加, CA125 阳性率同步升高。Koo 等^[17]分析 PFTC 26 例, 治疗前检测血清 CA125, 15 例患者大于 35. 0 U/mL, 占 57. 70%(I 期占

[△] 通讯作者, E-mail: pfl1001@163. com。

40.00%, II 期占 50.00%, III 期占 69.00%, IV 期占 100.00%), CA125 均值分别为 I 期 116.1 U/mL, II 期 222.0 U/mL, III 期 349.9 U/mL, IV 期 120.5 U/mL。(4)细胞学检查:阴道、宫颈和宫腔脱落细胞学检查中,若细胞学涂片检查发现非典型腺上皮细胞或腺肿瘤细胞,但阴道镜、宫颈活检、宫腔内膜病检无异常,应考虑 PFTC 的可能性。国外曾报道 1 例 49 岁 PFTC 患者,仅在体检时宫颈涂片发现腺肿瘤细胞,无临床症状,影像学及血清学无证据,宫颈及子宫内膜活检均阴性。多次宫颈涂片阳性后,腹腔镜探查输卵管病检证实 PFTC。(5)分段诊刮术:价值有限,若宫颈管内膜、子宫内膜病检未提示恶性变,附件区存在包块,需警惕 PFTC。(6)宫腔镜检查:观察宫腔内膜和输卵管开口处排血、排液情况,并可吸取液体行细胞学检查、可疑病灶活检。(7)腹腔镜检查:可直观观察输卵管大体形态改变(如增粗、积水、赘生物等),判断其与邻近器官关系,并行腹水肿瘤细胞检查及组织病检。

2.2 病理诊断 肉眼观察特点:单侧居多,病灶好发于输卵管壶腹部,其次为伞部;病变段输卵管增粗呈“腊肠”状;剖视管腔内可见乳头状或菜花状赘生物,呈灰白或灰红色,伴或不伴积血、积液。镜下观察特点:输卵管黏膜层被肿瘤细胞取代,肿瘤细胞核异形性显著,染色质及核分裂相多,构成乳头状、腺泡状结构。PFTC 多数为腺肿瘤,其中 80.00% 为浆液性腺肿瘤,而黏液性腺肿瘤较少见。偶尔可出现透明细胞肿瘤、子宫内膜样腺肿瘤、移行上皮肿瘤和未分化肿瘤等组织学亚型。

2.3 鉴别诊断 PFTC 主要与继发性输卵管肿瘤相鉴别。继发性输卵管肿瘤在临床中更常见,发病率约为 PFTC 的 10 倍。输卵管和卵巢、子宫内膜及宫颈上皮均来源于苗勒管上皮,不能单凭形态鉴别。需结合病史、影像学检查、病检等,排除卵巢、子宫、腹膜、乳腺等其他部位原发性肿瘤时,方可诊断 PFTC。PFTC 和继发性输卵管肿瘤较难区别,主要依靠病检标准,鉴别点如下:(1)PFTC 中输卵管病灶体积大于邻近组织的病灶;(2)PFTC 早期瘤变处可找到正常组织到瘤变移行区;(3)PFTC 病灶多位于输卵管黏膜层,继发性输卵管肿瘤病灶多位于浆膜层、肌层间质。

3 治疗及预后研究

3.1 治疗原则 PFTC 与卵巢浆液性肿瘤有相似生物学行为和病因学基础。近年来,“卵巢上皮性肿瘤的卵巢外起源学说”认为,高级别卵巢浆液性肿瘤发生与 PFTC 有高度相关性。国际妇产科联合会于 2013 年底公布最新分期指南,指出卵巢肿瘤与 PFTC 分期标准相同。美国国立综合肿瘤网络公布 2014 年临床实践指南,将卵巢肿瘤、PFTC 及原发性腹膜肿瘤归于 1 类。PFTC 处理原则参照卵巢上皮性肿瘤,以手术为主,辅以化疗、放疗等综合治疗。

3.2 手术 早期患者行全面分期手术,包括全子宫及双附件、大网膜切除、腹膜外盆腔淋巴结及腹主动脉旁淋巴结清扫及阑尾切除。晚期患者行肿瘤细胞减灭术,尽可能切除原发及转移病灶,最大残余灶直径小于 1 cm。强调首次手术彻底性和计划性。由于 PFTC 较卵巢肿瘤更易发生淋巴和远处转移,尤其是腹膜外盆腔淋巴结及腹主动脉旁淋巴结转移,所以无论分期及组织类型,均推荐常规性腹膜外盆腔淋巴结及腹主动脉旁淋巴结清扫^[18]。Deffieux 等^[19]研究发现,早期 PFTC 术中发现腹膜外盆腔淋巴结或腹主动脉旁淋巴结转移率达 33.00%。有学者回顾 7 例 PFTC 行腹膜外盆腔淋巴结及腹主动脉旁淋

巴结清扫术,其中 2 例单独发现腹主动脉旁淋巴结转移,3 例发现合并腹膜外盆腔淋巴结及腹主动脉旁淋巴结转移,提示腹主动脉旁淋巴结在 PFTC 淋巴清扫术中重要地位^[20]。临床工作中,PFTC 手术常常按卵巢肿瘤手术分期进行,未行腹主动脉旁淋巴结常规切除,将遗漏阻断淋巴结转移关键步骤,降低患者生存率。

为降低肿瘤细胞播散和初次不全手术发生率,晚期 PFTC 手术治疗常常采取剖腹形式。近年来,学者探索利用腹腔镜治疗晚期 PFTC。2009 年,Thummuluru 等^[21]报道第 1 例利用腹腔镜对 IV B 期 PFTC 患者行中间性细胞减灭术。腹腔镜手术患者术后恢复快,不延误化疗重启时间,其优势逐渐得到学者认识,但仍需更多样本研究评估晚期 PFTC 腹腔镜手术可行性、安全性及有效性。

3.3 化疗 化疗是 PFTC 最重要的辅助治疗手段。除术后病理类型为腺肿瘤,确诊 I 期、G1,术后不必辅助化疗外,其余患者均应考虑以铂类为基础的联合化疗。推荐早期患者化疗 3~6 个疗程,晚期患者化疗 6~8 个疗程。文献报道,含顺铂联合化疗总有效率达到 67.00%~80.00%。目前紫杉醇联合铂类(TP)为国际公认治疗 PFTC 主要方案。Pectasides 等^[22]研究对比环磷酰胺联合多柔比星及铂类(CAP)、环磷酰胺联合铂类(CP)、铂类(P)、TP 等 4 种方案,强烈推荐 TP 作为 PFTC 术后化疗首选方案。经评估无法达到手术目标,或因伴发高危疾病不适合手术的 PFTC III、IV 期患者,可采用新辅助化疗联合中间性细胞减灭术、术后辅助化疗。

3.4 放疗 放疗可作为术后辅助治疗及肿瘤复发姑息性治疗手段。近年来,随着三维放疗技术的进步,肿瘤精准治疗降低了放疗副反应,提高了放疗效果,但放疗在 PFTC 治疗中的应用仍存在争议。

3.5 预后 与 PFTC 预后相关因素有国际妇产科协会分期、残余肿瘤灶大小、病理类型、分化程度、术后化疗情况等。分期是影响 PFTC 预后最重要因素,分期越晚,生存率越低。不同分期 5 年生存率分别为:I 期 65.00%,II 期 50.00%~60.00%,III~IV 期 10.00%~20.00%^[4]。术后残余肿瘤灶大小与 PFTC 预后密切相关,若术后残余病灶大于 2 cm 则提示预后差。有学者发现,术后残留灶大于 2 cm、小于或等于 2 cm、无肉眼残留灶患者 5 年生存率分别为 27.30%、55.60%、69.40%,强调首次手术彻底性对预后有较大影响。此外,是否行腹膜外盆腔淋巴结及腹主动脉旁淋巴结清扫、伞端有无闭锁对预后也有重要影响。Gunqorduk 等^[23]多中心临床研究发现,进行过腹膜外盆腔淋巴结及腹主动脉旁淋巴结清扫的 PFTC 患者能获得更长总生存期。Isabel 等^[24]回顾分析 127 例 PFTC 患者,发现输卵管伞端闭锁患者预后较好。

CA125 可作为随诊和判断 PFTC 预后监测指标。众多文献报道 PFTC 得到有效控制后,CA125 水平显著下降。而 CA125 再度升高可作为肿瘤复发敏感指标^[10]。血清 CA125 水平也可用于判断患者对铂类为基础化疗的敏感性及预后,为临床医师及时调整化疗方案起指导作用。

4 小 结

综上所述,若围绝经期尤其是绝经后妇女,出现阴道排液、流血、腹痛和盆腔肿物,除需考虑常见子宫或卵巢肿瘤,还应警惕 PFTC 的可能。PFTC 虽无特异诊断手段,但超声检查及血清 CA125 价值较大。全面分期手术或肿瘤细胞减灭术,辅

化、放疗,能最大程度延长患者无进展生存期和总生存期。PFTC 治疗渐趋规范,总体疗效有显著提高。由于 PFTC 临床罕见,术前确诊率低,仍有许多未知领域需要进一步研究和探索。

参考文献

- [1] Shaaban AM, Rezvani M. Imaging of primary fallopian tube carcinoma[J]. Abdom Imaging, 2013, 38(3): 608-618.
- [2] Stewart SL, Wike JM, Foster SL, et al. The incidence of primary fallopian tube cancer in the United States[J]. Gynecol Oncol, 2007, 107(3): 392-397.
- [3] 王丽娟,彭永排,卢淮武,等.原发性输卵管肿瘤 25 例临床分析[J].新医学,2011,42(2):81-84.
- [4] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8 版.北京:人民卫生出版社,2013:331-333.
- [5] 王芳,孙国平.原发性输卵管肿瘤研究现状与进展[J].安徽医药,2010,14(5):500-501.
- [6] Vicus D, Finch A, Cass I, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germ line mutations among women with of carcinoma of the fallopian tube[J]. Gynecol Oncol, 2010, 118(3): 299-302.
- [7] Domchek SM, Friebel TM, Garber JE, et al. Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation carriers[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 124(1): 195-203.
- [8] Nik NN, Vang R, Shih IM, et al. Origin and pathogenesis of pelvic (covarian, tubal and primary peritoneal) serous carcinoma[J]. Annu Rev Pathol Mech Dis, 2014, 9: 27-45.
- [9] 饶爱勤,宋磊,陈劲松,等.原发性输卵管肿瘤 45 例临床分析[J].实用妇产科杂志,2012,28(7):559-561.
- [10] Ma Y, Duan W. Clinical and survival analysis of 36 cases of primary tube carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2014, 12(12): 311-313.
- [11] 班蕊,曲芃芃.原发性输卵管肿瘤 40 例临床分析[J].中国肿瘤临床,2010,37(2):108-112.
- [12] 官玉凤,马灵灵,张玉霞.罕见原发性输卵管肿瘤 1 例[J].中国现代医生,2012,50(15):134-135.
- [13] Sakurai N, Tateoka K, Fukaya K, et al. Supraclavicular lymph node metastasis as the initial presentation of primary fallopian tube carcinoma[J]. Int J Clin Oncol, 2010, 15(3): 301-304.

- [14] Arko D, Zegura B, Virag M, et al. Preoperative diagnosis of fallopian tube malignancy with transvaginal color Doppler ultrasonography and magnetic resonance imaging after negative hysteroscopy for postmenopausal bleeding[J]. Coll Antropol, 2014, 38(3): 1047-1050.
- [15] 任芸芸,赵蔚,常才.输卵管肿瘤的超声特点[J].中华医学超声杂志:电子版,2005,2(1):34-35.
- [16] Shaaban AM, Rezvani M. Imaging of primary fallopian tube carcinoma[J]. Abdom Imaging, 2013, 38(3): 608-618.
- [17] Koo YJ, Im KS, Kwon YS, et al. Primary fallopian tube carcinoma; a clinicopathological analysis of a rare entity[J]. Int J Clin Oncol, 2011, 16(1): 45-49.
- [18] Pectasides D, Pectaside E, Economopoulos T. Fallopian tube carcinoma; a review[J]. Oncologist, 2006, 11(8): 902-912.
- [19] Deffieux X, Morice P, Thoury A, et al. Anatomy of pelvic and para-aortic nodal spread in patients with primary fallopian tube carcinomas[J]. J Am Coll Surg, 2005, 200(1): 45-48.
- [20] Konishi Y, Soto H, Fujimoto T, et al. Primary fallopian tube carcinoma; a clinicopathologic study of 10 cases[J]. Eur J Obstet Gynecol, 2007, 1645(2): 1-2.
- [21] Thummuluru KM, Anil T, Simon BM. Laparoscopic interval surgery for stage 4 primary fallopian tube carcinoma-a case report[J]. Gynecol Surg, 2009, 6(4): 371-373.
- [22] Pectasides D, Peetasides E, Papaxoinis G, et al. Primary fallopian tube cacinoma; results of a retrospective analysis of 64 patients[J]. Gynecol Oncol, 2009, 115(1): 97-101.
- [23] Gunqorduk K, Ertas IE, Ozdemir A, et al. Prognostic significance of retroperitoneal lymphadenectomy, preoperative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in primary fallopian tube carcinoma; a multicenter study[J]. Cancer Res Treat, 2015, 47(3): 480-488.
- [24] Isabel AC, Simona S, Takako K, et al. Carcinoma of the fallopian tube; results of a multi-institutional retrospective analysis of 127 patients with evaluation of staging and prognostic factors[J]. Ann Diagn Pathol, 2013, 17(2): 159-164.

(收稿日期:2015-10-21 修回日期:2015-12-28)

总体与样本

根据研究目的确定的同质研究对象的全体(集合)称为总体,包括有限总体和无限总体。从总体中随机抽取的部分观察单位称为样本,样本包含的观察单位数量称为样本含量或样本大小。如为了解某地区 10~15 岁儿童血钙水平,随机选取该地区 3 000 名 10~15 岁儿童并进行血钙检测,则总体为该地区所有 10~15 岁儿童的血钙检测值,样本为所选取 3 000 名儿童的血钙检测值,样本含量为 3 000 例。类似的研究需满足随机抽样原则,即需要采用随机的抽样方法,保证总体中每个个体被选取的机会相同。