



· 专家述评 ·



温 灏，医学博士，副主任医师，复旦大学附属肿瘤医院肿瘤妇科行政副主任。中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会委员、秘书长，中国抗癌协会妇科肿瘤科普教育基地专业委员会委员、秘书长，中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会妇科肿瘤标志物专家学组副组长，上海市抗癌协会青年理事会理事，上海市抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会委员，上海市医学会妇科肿瘤学分会卵巢癌学组副组长。Gynecology and Pelvic Medicine编委，《现代妇产科进展》《肿瘤药学》编委。

预防性输卵管卵巢切除术在遗传性卵巢癌中的应用

冯 征，温 灏

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤妇科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

[摘要] 卵巢癌是危害女性生命健康的常见疾病。目前尚无有效的卵巢癌筛查及早期诊断方法，多数卵巢癌发现时已为晚期，总体疗效并不理想。流行病学研究显示，携带相关基因突变的女性罹患卵巢癌的概率显著提高。因此，对其进行预防干预十分重要。预防性输卵管卵巢切除术是目前降低高风险女性卵巢癌发病率的最有效手段。手术和病理取材的规范性是预防性手术发挥作用的有力保障。本文旨在探讨预防性手术在遗传性卵巢癌中应用的现状及争议，以期使预防性手术的开展更加规范化、个体化。

[关键词] 卵巢癌；预防性输卵管卵巢切除术；遗传性卵巢癌

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.11.002

中图分类号: R737.31 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)11-1044-05

Risk-reducing salpingo-oophorectomy for hereditary ovarian cancer FENG Zheng, WEN Hao (Department of Gynecological Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WEN Hao, E-mail: wenhao_fdc@163.com.

[Abstract] Ovarian cancer is one of the most common and lethal diseases among females. Due to the difficulty of surveillance and early detection, most ovarian cancers were diagnosed at advanced stage with poor outcomes. Epidemiological studies indicate that women with deleterious gene mutations have higher susceptibility of ovarian cancer. Thus, it is pivotal to prevent its occurrence. Risk-reducing salpingo-oophorectomy is the most effective method to prevent women at high risk from ovarian cancer. It depends on the standardization of the surgical and pathological procedure. In this article, we aimed to elucidate the current status and controversy of this risk-reducing surgery.

[Key words] Ovarian cancer; Risk-reducing salpingo-oophorectomy; Hereditary ovarian cancer

卵巢癌在全球女性生殖系统恶性肿瘤中发病率居第3位，死亡率居第2位^[1]。中国每年卵巢癌新发病例5.21万人，死亡病例2.25万人，是

威胁女性健康的常见疾病之一^[2]。多数卵巢癌患者发现时已为晚期，总体疗效并不理想，多数患者最终死于肿瘤复发和耐药，5年生存率不足

第一作者: 冯 征 (ORCID: 0000-0003-2561-3869), 博士, 主治医师。

通信作者: 温 灏 (ORCID: 0000-0002-9587-8742), 博士, 副主任医师, E-mail: wenhao_fdc@163.com。

50%^[3]。有效预防及早期发现有利于提高卵巢癌的整体疗效。然而,目前尚无有效的卵巢癌筛查及早期诊断方法。因此,对高危人群进行积极预防干预尤为重要。

流行病学研究^[4]显示,一般人群一生罹患卵巢癌的概率约为1.5%,携带*BRCA1/2*基因致病突变的女性发生卵巢癌的概率显著提高。有研究^[5]报道,携带*BRCA1*基因致病突变的女性罹患卵巢癌的概率高达59.0%,携带*BRCA2*基因致病突变的女性罹患卵巢癌的概率为16.5%。此外,携带其他同源重组修复通路相关基因及错配修复基因致病突变同样会增加罹患卵巢癌的风险,根据基因不同发病风险为3%~11%不等^[6-7]。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[8]推荐,对于携带卵巢癌易感基因突变的患者,在相应年龄进行预防性输卵管卵巢切除术(risk reducing salpingo-oophorectomy, RRSO)。RRSO是否同时行子宫切除目前仍存在争议。此外,近年来,有学者提出预防性输卵管切除及延迟性卵巢切除术(prophylactic salpingectomy with delayed oophorectomy, PSDO)概念,以避免过早切除卵巢对机体造成损害,其预防效果仍待证实。本文旨在探讨预防性手术在遗传性卵巢癌中应用的现状及争议,以期使预防性手术的开展更加规范化、个体化。

1 理论基础

研究认为,卵巢癌的发生既可起源于卵巢本身,亦可来源于输卵管上皮,即卵巢癌起源“二元论”假说^[9]。部分高级别浆液性癌是由输卵管浆液性上皮内癌(serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC)或微小浸润癌的肿瘤细胞脱落播散而成。同时,输卵管切除术在某种程度上能够降低卵巢癌的发生风险。美国妇产科协会建议在子宫切除手术的同时可考虑行机会性输卵管切除^[10]。

2 适用人群

目前NCCN指南^[8]明确建议的进行预防性手术的遗传性卵巢癌高危人群及其年龄为*BRCA1*(35~40岁)、*BRCA2*(40~45岁)、

BRIP1、*RAD51C*和*RAD51D*(45~50岁)。此外,林奇综合征患者,一生中卵巢癌的发病风险为3.0%~11.0%,子宫内膜癌的发病风险为12.8%~48.9%,其发病风险会依据基因突变的具体情况而有所不同^[11]。因此,对于林奇综合征患者可考虑行预防性子宫切除术+RRSO。

对于其他遗传性卵巢癌相关基因突变携带者,是否需行预防性手术仍存在争议。有研究^[12]提示,*PALB2*基因突变可增加罹患卵巢癌的风险,但由于携带突变样本量较小,仍需大样本人群研究证实。目前,仅部分中心推荐对*PALB2*致病突变携带者进行预防性手术。对于携带*TP53*突变者,即利-弗劳梅尼综合征患者,尽管目前无明确证据证实其卵巢癌发病率显著升高。但基础研究^[13]提示,输卵管伞端*TP53*突变是STIC及高级别浆液性癌的前驱病变。因此,在临床实践中,需结合患者基因突变情况、个人史、家族史及手术意愿进行个体化处理。

3 手术实施要点

3.1 术前准备

(1)手术时机:推荐携带有害基因突变的患者在完成生育或无生育要求后,进行预防性手术,同时,应告知患者预防性子宫附件切除术后的预期寿命获益随手术时年龄增长逐渐降低。例如,对携带致病基因突变的老年女性,应告知其相应年龄发病风险和预防效果。因此,建议患者在指南推荐年龄及时进行预防性手术治疗。

(2)病情评估:术前应完善糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)及盆腔B超,对于术前存在子宫附件占位性病变或CA125升高的患者,应告知可能根据术中快速冷冻切片病理学检查结果,改变手术方式和范围。同时,因预防性手术取材要求,应提前与病理科沟通,以免术中快速冷冻切片病理学检查影响后续石蜡包埋组织取材质量。

(3)术前告知:①替代治疗,尽管预防性双附件切除是目前最有效的降低卵巢癌发病的手段,术前仍需告知其他收效甚微的替代治疗,如密切筛查、药物治疗;②不良影响,预防性双附件切除术可直接导致绝经和不育,术前应告知患

者绝经所带来的包括骨密度、心血管功能、性生活质量等不良后果,同时,对于仍有生育意愿但短期内不进行生育的患者,可考虑行胚胎冻存、辅助生殖等技术完成生育;③扩大手术,应告知患者术中或术后意外发现卵巢癌的可能,需术中扩大手术范围或二次补充手术。

3.2 手术途径

开腹或腹腔镜手术均可,首选腹腔镜手术,有利于全面探查盆腔和腹腔情况。

3.3 RRSO手术过程

3.3.1 全面探查

①探查上腹部、肠管表面、网膜、阑尾及盆腔脏器;②对任何可疑异常的腹腔内病灶进行活检;③收集腹腔冲洗液。

3.3.2 双附件切除范围

完整的输卵管卵巢切除,所有的输卵管组织直至宫角处,切除2 cm的卵巢血管,以及包裹输卵管卵巢的所有腹膜组织,尤其是与输卵管/卵巢粘连的盆壁腹膜。

3.3.3 标本处理

①减少术中对输卵管及卵巢的钳夹,尽可能避免创伤性的细胞脱落;②卵巢及输卵管应当放在取物袋中取出;③按照分段式全输卵管及伞端切取检查法(sectioning and extensively examining the fimbriae, SEE-FIM)对卵巢及输卵管进行取材。

3.4 同时行子宫切除术

(1)林奇综合征患者同时行子宫切除术,以预防子宫内膜癌的发生。

(2)对于具有乳腺癌病史并需内分泌治疗者,同时行子宫切除术有利于避免药物导致的内膜病变。

(3)携带*BRCAl*基因突变的患者,可考虑同时行子宫切除术,以降低子宫浆液性癌的发生风险^[14]。

(4)合并子宫其他需要同时干预的疾病,如子宫肌瘤、子宫脱垂等。

3.5 PSDO的研究进展

目前,对危险人群行单纯性输卵管切除保留卵巢在卵巢癌预防中的作用并不明确,除临

床试验外不作为诊疗推荐。于是有学者提出了PSDO的概念,即早期先行输卵管切除,待推迟的卵巢切除作为输卵管卵巢切除术的另一选择,以提高*BRCAl/2*突变携带者更年期相关的生活质量。荷兰一项前瞻性非随机多中心TUBA研究^[15]共纳入577例*BRCAl/2*基因致病突变携带者,其中394例患者接受了PSDO,154例患者接受了RRSO,RRSO组患者可考虑是否使用激素替代治疗,PSDO组患者推荐行卵巢切除的年龄为*BRCAl*(40~45岁)、*BRCAl2*(45~50岁)。两组对比发现,PSDO患者围绝经期相关生活质量较RRSO患者显著提高。但其对肿瘤预防的效果仍待进一步随访证实。美国进行了类似的WISP研究(NCT02760849),其研究结论有待进一步随访。

4 术后随访

4.1 术后病理学检查及结果处理

4.1.1 SEE-FIM取材

RRSO标本均要求进行SEE-FIM取材^[16]。取材时需将输卵管和卵巢放在福尔马林中固定1~2 h,以减少取材时组织脱落的风险。同时,距最远端2 cm处横断输卵管,将远端部分沿长轴矢状面切成4份,并以2~3 mm的间隔对剩余的输卵管和卵巢进行取材,以防遗漏微小病灶。此外,对存在疑问区域,通常进行p53和Ki-67免疫组织化学染色用以辅助诊断。

4.1.2 不同病理学处理

预防性切除术后病理学类型分为良性病变、p53印迹、输卵管浆液性上皮内瘤变(serous tubal intraepithelial lesion, STIL)、STIC和癌。p53印迹是预防性手术中较常见的病理学类型^[17-18]。在未携带致病基因突变患者的双附件切除标本中,亦可观察到p53印迹,因此其致病性仍有待证实。Akahane等^[19]比较了RRSO和常规双附件切除标本中p53印迹相关的*TP53*基因突变情况,结果显示,大部分*BRCAl/2*携带者的RRSO标本中携带*TP53*基因致病突变,而普通患者标本中未检出*TP53*基因有害突变。基础研究^[20]显示,对小鼠输卵管类器官进行*TP53*基因和*BRCAl*基因同时敲除可导致肿瘤形成。因此,在RRSO

患者中，p53印迹可看做卵巢癌的前驱病变。对于STIC的处理目前存在争议。Van Der Hoeven等^[21]回顾了82例携带*BRC A1/2*基因且预防性手术发现STIC的患者，11%患者出现了肿瘤复发，且补充分期手术或化疗的患者中未出现肿瘤复发。Patrono等^[22]研究报道，67例STIC患者中，11例术后接受了化疗，最终3例（4.5%）患者发生了腹膜癌。可见对于STIC患者，应进行积极干预及严密随访。多项研究^[23-25]报道，预防性手术中隐匿性卵巢癌的发现比例为2.6%~4.2%。对于此类患者，应进行补充分期手术及术后辅助化疗。

4.2 原发性腹膜癌监测

在进行预防性手术后，应告知患者，尽管手术可降低卵巢癌的发生风险，但后续仍有发生原发性腹膜癌的风险。Dowdy等^[26]报道，预防性附件切除术后的浆液性腹膜癌的发生率为1.7%，该比例与正常人群罹患卵巢癌的概率相当。近期一项meta分析^[27]显示，STIC是预防性手术后腹膜癌发生的重要危险因素，其5和10年腹膜癌的发生概率分别为10.5%和27.5%。对于预防性手术不同病理学结局的患者其发生腹膜癌的风险不尽相同。目前尚无有效监测腹膜癌的手段，需告知患者其发生腹膜癌的风险情况。

4.3 手术绝经相关问题

因预防性手术的推荐年龄通常小于自然绝经的平均年龄，患者通常面临手术绝经相关问题。低雌激素所带来的不良后果包括骨密度、心血管功能及性生活质量等。通常可采用激素替代或非激素方式改善相关症状，但并不能完全缓解^[28-30]。Moss等^[29]调研了RRSO±激素替代治疗患者相关围绝经期症状（潮热、焦虑、阴道干涩、睡眠障碍等），并将保留卵巢的女性患者作为对照。结果显示，81%~87%未行激素替代治疗的RRSO患者具有大部分围绝经期症状，使用激素替代治疗的RRSO患者仍有36%~41%具有大部分症状，而对照组7%~9%的患者有相关症状。另一项来自荷兰的研究^[28]显示，绝经前女性行RRSO后其雌激素水平显著下降，并与围绝经期症状相关。绝经后女性行RRSO后期的

围绝经期症状与雄激素水平下降相关。因此，在预防性切除手术时，需告知患者手术带来的相关影响。

5 结论与展望

RRSO是目前降低高风险女性卵巢癌发病率的最有效手段。手术和病理取材的规范性是预防性手术发挥作用的有力保障。同时，预防性手术目前仍有许多问题亟待解决，如对于癌前病变的处理、延迟性卵巢切除术的预防作用等。此外，不同基因突变携带者的处理不尽相同。因此，多中心研究和长期随访有待进一步开展，以实现遗传性卵巢癌的全程管理。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] BEREK J S, KEHOE S T, KUMAR L, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum [J]. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*, 2018, 143(Suppl 2): 59-78.
- [4] SOWTER H M, ASHWORTH A. *BRC A1* and *BRC A2* as ovarian cancer susceptibility genes [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(10): 1651-1656.
- [5] MAVADDAT N, PEOCK S, FROST D, et al. Cancer risks for *BRC A1* and *BRC A2* mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(11): 812-822.
- [6] HALL M J, OBEID E I, SCHWARTZ S C, et al. Genetic testing for hereditary cancer predisposition: *BRC A1/2*, Lynch syndrome, and beyond [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 140(3): 565-574.
- [7] PENNINGTON K P, WALSH T, HARRELL M I, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(3): 764-775.
- [8] DALY M B, PAL T, BERRY M P, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(1): 77-102.
- [9] KURMAN R J, SHIH I M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory [J]. *Am*

- J Surg Pathol, 2010, 34(3): 433–443.
- [10] ACOG committee opinion no. 774: opportunistic salpingectomy as a strategy for epithelial ovarian cancer prevention [J] . Obstet Gynecol, 2019, 133(4): e279–e284.
- [11] DOMINGUEZ-VALENTIN M, SAMPSON J R, SEPPÄLÄ T T, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6 350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database [J] . Genet Med, 2020, 22(1): 15–25.
- [12] SONG H L, DICKS E M, TYRER J, et al. Population-based targeted sequencing of 54 candidate genes identifies *PALB2* as a susceptibility gene for high-grade serous ovarian cancer [J] . J Med Genet, 2021, 58(5): 305–313.
- [13] WU N Y Y, FANG C, HUANG H S, et al. Natural history of ovarian high-grade serous carcinoma from time effects of ovulation inhibition and progesterone clearance of p53-defective lesions [J] . Mod Pathol, 2020, 33(1): 29–37.
- [14] SHU C A, PIKE M C, JOTWANI A R, et al. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with *BRCA* mutations [J] . JAMA Oncol, 2016, 2(11): 1434–1440.
- [15] STEENBEEK M P, HARMSSEN M G, HOOGERBRUGGE N, et al. Association of salpingectomy with delayed oophorectomy versus salpingo-oophorectomy with quality of life in *BRCA1/2* pathogenic variant carriers: a nonrandomized controlled trial [J] . JAMA Oncol, 2021, 7(8): 1203–1212.
- [16] MEDEIROS F, MUTO M G, LEE Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome [J] . Am J Surg Pathol, 2006, 30(2): 230–236.
- [17] FOLKINS A K, JARBOE E A, SALEEMUDDIN A, et al. A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with *BRCA* mutations [J] . Gynecol Oncol, 2008, 109(2): 168–173.
- [18] VISVANATHAN K, SHAW P, MAY B J, et al. Fallopian tube lesions in women at high risk for ovarian cancer: a multicenter study [J] . Cancer Prev Res (Phila), 2018, 11(11): 697–706.
- [19] AKAHANE T, MASUDA K, HIRASAWA A, et al. *TP53* variants in p53 signatures and the clonality of STICs in RRSO samples [J] . J Gynecol Oncol, 2022, 33(4): e50.
- [20] LÖHMUSSEAR K, KOPPER O, KORVING J, et al. Assessing the origin of high-grade serous ovarian cancer using CRISPR-modification of mouse organoids [J] . Nat Commun, 2020, 11(1): 2660.
- [21] VAN DER HOEVEN N M A, VAN WIJK K, BONFRER S E, et al. Outcome and prognostic impact of surgical staging in serous tubal intraepithelial carcinoma: a cohort study and systematic review [J] . Clin Oncol (R Coll Radiol), 2018, 30(8): 463–471.
- [22] PATRONO M G, INIESTA M D, MALPICA A, et al. Clinical outcomes in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC): a comprehensive review [J] . Gynecol Oncol, 2015, 139(3): 568–572.
- [23] CHENG A S, LI L, WU M, et al. Pathological findings following risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA* mutation carriers: a systematic review and meta-analysis [J] . Eur J Surg Oncol, 2020, 46(1): 139–147.
- [24] RUSH S K, SWISHER E M, GARCIA R L, et al. Pathologic findings and clinical outcomes in women undergoing risk-reducing surgery to prevent ovarian and fallopian tube carcinoma: a large prospective single institution experience [J] . Gynecol Oncol, 2020, 157(2): 514–520.
- [25] SHERMAN M E, PIEDMONTE M, MAI P L, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199 [J] . J Clin Oncol, 2014, 32(29): 3275–3283.
- [26] DOWDY S C, STEFANEK M, HARTMANN L C. Surgical risk reduction: prophylactic salpingo-oophorectomy and prophylactic mastectomy [J] . Am J Obstet Gynecol, 2004, 191(4): 1113–1123.
- [27] STEENBEEK M P, VAN BOMMEL M H D, BULTEN J, et al. Risk of peritoneal carcinomatosis after risk-reducing salpingo-oophorectomy: a systematic review and individual patient data meta-analysis [J] . J Clin Oncol, 2022, 40(17): 1879–1891.
- [28] VAN WINDEN L J, VERMEULEN R F M, VAN DEN NOORT V, et al. Changes in sex steroids and relation with menopausal complaints in women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy [J] . J Endocr Soc, 2022, 6(6): bvac069.
- [29] MOSS K M, MISHRA G D, KREJANY E O, et al. What happens after menopause? (WHAM): a prospective controlled study of symptom profiles up to 12 months after pre-menopausal risk-reducing salpingo-oophorectomy [J] . Gynecol Oncol, 2022, 167(1): 58–64.
- [30] MAI P L, MILLER A, BLACK A, et al. Effect of risk-reducing salpingo-oophorectomy on sex steroid hormone serum levels among postmenopausal women: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study [J] . Am J Obstet Gynecol, 2022, 227(1): 61.e1–61.e18.

(收稿日期: 2022-10-23 修回日期: 2022-11-15)