

DOI: 10.19538/j.fk2022050110

卵巢透明细胞癌临床诊治中国专家共识(2022年版)

中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组

关键词: 卵巢透明细胞肿瘤; 诊断; 治疗; 专家共识**Keywords:** ovarian clear cell neoplasm; diagnosis; treatment; expert consensus**中图分类号:** R737.3 **文献标志码:** A

卵巢上皮性癌(epithelial ovarian cancer, EOC), 简称卵巢癌, 是具有不同基因组特征的一组异质性疾病, 易产生化疗耐药致复发率高、预后差^[1-3], 其病死率高居妇科恶性肿瘤首位。卵巢透明细胞癌(ovarian clear cell carcinoma, OCCC)是卵巢癌中的特殊组织学类型, 因其细胞质呈透明的特征, 故被命名为透明细胞癌。最初被认为起源于中肾管结构(类似于肾癌), 故Schiller于1939年将其命名为“卵巢中肾瘤”。1967年, Scully和Barlow发现OCCC常与子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)及卵巢子宫内膜样癌相关。1973年, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)在第1版《卵巢肿瘤组织学分类》中明确了OCCC为卵巢癌的特殊组织学亚型^[4], 起源于米勒管, 具有独特的分子特征和临床表现。在卵巢癌的多个组织学亚型中, OCCC发病率居第2位, 仅次于卵巢高级别浆液性癌(high-grade serous carcinoma, HGSC)。OCCC多为早期, 预后较好, 但晚期患者的预后却较其他组织学亚型的卵巢癌更差, 临床诊治非常棘手, 目前缺乏针对性的临床诊治指南或共识。为此, 中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组组织专家讨论并制定《卵巢透明细胞癌临床诊治中国专家共识(2022年版)》, 有助于进一步规范和指导该病的临床诊治与全程化管理, 旨在改善此类患者的预后。

1 定义

WHO对OCCC的定义为肿瘤由胞浆透明、嗜酸性和靴钉样细胞(hobnail cell)组成, 并排列呈管囊状、乳头状和实性结构的卵巢恶性肿瘤^[5]。

2 流行病学特点

OCCC占卵巢癌的5%~25%, 其发病具有明显的人种和地域差异, 在黑人中约占卵巢癌的3.1%、白人约占

4.8%、其他人群中约占5.5%、亚裔人中约占11.1%^[6]。亚洲是OCCC的高发区域, 尤其是日本, 占比高达25%, 并有逐年上升和年轻化的趋势^[7], 原因不详, 可能与EMs发病率升高有关。与之相反, 美国OCCC的占比有所下降, 从2002年的10.0%下降到2007年的7.7%, 并且至2015年一直保持稳定。中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院的资料显示, OCCC的占比为9.7%^[8]。自1925年Sampson首次报道卵巢EMs恶变以来, 已有多个研究先后从流行病学、基因组学等不同角度证实了OCCC的发生与卵巢EMs有显著相关性, 相对危险度(relative risk, RR)为12.4^[9]。有别于其他卵巢癌发病高风险因素, 肥胖在OCCC中相关性较弱($OR=1.06$)^[10], 吸烟与其发病风险降低相关。此外, 目前认为OCCC的危险因素还包括初潮早、绝经晚、未生育、口服避孕药使用率低等^[11-12], 可能与女性排卵次数更多而增加了EMs的风险相关。OCCC与家族史关系不大, *BRCA1/2*胚系突变在OCCC中不常见(2.1%~6%)^[13-14]。

推荐意见: OCCC的发生具有明显的人种和地域差异, 亚洲发病率显著高于欧美国家, 与EMs关系密切。应重视患者的流行病学史, 尤其是EMs病史。

3 前驱病变

大部分OCCC具有与卵巢子宫内膜样癌相同的前驱病变——EMs。50%~74%的OCCC合并EMs(其中卵巢EMs最为常见)^[5], 约1/3直接起源于EMs病灶。EMs与OCCC和卵巢子宫内膜样癌的发病均有显著相关性, EMs患者的OCCC($OR=3.05$)和卵巢子宫内膜样癌($OR=2.04$)发病风险均显著增加^[11]。

推荐意见: EMs是部分OCCC的前驱病变, 也是OCCC的发病危险因素。在卵巢EMs患者的诊治和随访过程中应警惕其发生OCCC的可能。

4 病理学特征

WHO于1973年首次提出将卵巢透明细胞肿瘤划分为良性、交界性及恶性三类, 并在2020年发布的第5版《WHO女性生殖道肿瘤分类》^[5]中继续沿用, OCCC发病率远高于

通讯作者: 张国楠, 电子科技大学医学院附属肿瘤医院 四川省肿瘤医院, 四川 成都 610041, 电子信箱: zhanggn@hotmail.com; 向阳, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院, 北京 100730, 电子信箱: xiangy@pumch.cn; 狄文, 上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海 200127, 电子信箱: diwen163@163.com

交界性与良性卵巢透明细胞肿瘤。大部分 OCCC 起源于卵巢 EMs, 少数情况下可能来自于透明细胞腺纤维瘤。OCCC 作为病理形态、分子生物学以及临床特征特殊的一类肿瘤, 逐渐成为人们关注的焦点。

4.1 巨检特征 OCCC 巨检有以下特点^[15-16]: (1) 肿瘤多为单侧, 大小不等 (直径 3 ~ 30cm), 一般体积较大, 以 13 ~ 15cm 多见。(2) 肿瘤多为囊实性, 其中 EMs 相关者 80% 为囊性, 20% 为非囊性、呈腺纤维瘤样, 肿瘤切面可呈囊性、实性或囊实性, 囊性部分壁薄、单房, 内为淡血性液体, 囊腔内常有实性成分呈鱼肉样息肉状结节或乳头状结节, 并伴有出血性坏死。(3) 常合并有 EMs 病灶。

4.2 形态学特征 肿瘤细胞呈鞋钉状、多角形、立方形、柱状、扁平状等多种形态, 胞质透明。鞋钉状细胞核大而深染, 位于胞质顶端突向管腔, 是透明细胞癌的标志细胞。OCCC 镜下形态呈多样性, 具有以下特点^[16-17]: (1) OCCC 可以呈多种不同的组织学形态结构 (如管囊状、乳头状和实性片状)。①管囊状透明细胞癌的特点是肿瘤细胞排列呈大小不等的管状结构和囊性结构; ②乳头状透明细胞癌的特点是含有纤维化或透明变性的乳头结构, 其中以透明变性更为常见, 而乳头轴心的透明变性是透明细胞癌的典型特征; ③实性片状透明细胞癌的特点是含有丰富透明胞质的多边形细胞呈片状分布, 并被纤细的纤维血管间质或致密的纤维间质所分隔, 大多数肿瘤中上述几种类型同时混合存在。尽管被称为透明细胞癌, 肿瘤中许多细胞也可含有颗粒嗜酸性胞质。如果肿瘤中以此种细胞为主时, 则称为“嗜酸性透明细胞癌”。(2) 肿瘤细胞核分级可以从轻度异型到显著异型, 即使肿瘤中多数细胞仅呈轻度核异型, 但通常总有显著核异型的细胞同时存在。因此, 无论采用什么分级系统, 细胞核分级总是高级别, 也正因为如此, 所有的 OCCC 都被认为是高级别。核分裂活性较低, 仅在 1/4 病例中核分裂象超过 10 个/10HPF。(3) 在混合性癌中, 最常见的与 OCCC 混合的组织学类型是 EMs 相关的子宫内膜样癌, 其次是 HGSC。部分 OCCC 由于肿瘤细胞核异型性小、核分裂象少, 标志性的鞋钉状细胞在术中冰冻切片时难以辨认, 易被误诊为其他类型的恶性肿瘤, 甚至良性肿瘤, 此时需结合肿瘤的大体观以及镜下独特的组织细胞排列方式, 甚至免疫组化染色进行综合分析才能得出准确诊断。

4.3 免疫组化检查 新天冬氨酸蛋白酶 A (noval aspartic proteinase of the pepsin family A, Napsin A) 和肝细胞核因子 1 β (hepatocyte nuclear factor 1 beta, HNF1 β) 是目前诊断 OCCC 两个较为可靠的免疫抗体。此外, OCCC 通常呈 CK7 (+)/CK20 (-), 雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、WT1、p53 均阴性。

比较不同卵巢肿瘤中 Napsin A 和 HNF1 β 的表达, 结果显示: 在 OCCC 中, HNF1 β 灵敏度高、特异度低; 而 Napsin A 特异度高、灵敏度居中或相同^[18-19]; HNF1 β 和 Napsin A 联

合诊断 OCCC 的灵敏度和特异度均高于单独使用^[19]。

推荐意见: OCCC 巨检特征多样化, 肿瘤切面可呈囊性、实性或囊实性。镜下以透明细胞、嗜酸性和靴钉样肿瘤细胞排列呈管囊状、乳头状和实性结构为典型形态学特征。免疫组化方面, 联合应用 HNF1 β 和 Napsin A 可提高诊断准确性。

5 分子生物学特征

与 HGSC 不同, OCCC 通常呈 p53 野生型, 且 *BRCA1/2* 胚系突变少见 (2.1% ~ 6%), 故其与家族史关系不大^[13-14]。*ARID1A* 突变、BAF250 蛋白丢失以及 *PIK3CA* 突变, 是透明细胞癌变发生的早期分子事件。全外显子测序结果显示^[20], OCCC 表现为复杂的基因组改变, 每个肿瘤样品具有 178 个外显子突变和 343 个体细胞拷贝数变异 (中位数)。最常见的突变基因为 *PIK3CA* (40%)、*ARID1A* (40%) 和 *KRAS* (20%), 前两者通过持续产生白介素-6 参与透明细胞的癌变; 拷贝数增加常见于 *NTRK1* (33%)、*MYC* (40%) 和 *GNAS* (47%), 拷贝数丢失常见于 *TET2* (73%)、*TSC1* (67%) 和 *BRCA2* (60%)。在 87% 的 OCCC 中发现细胞增殖和存活相关信号通路发生了变化 (包括 PI3K/Akt、p53 和 HER2 通路), 并且 47% 的 OCCC 中可见染色质重塑事件。此外, OCCC 中错配修复缺陷 (deficiency mismatch repair, dMMR) 相对更常见, 约 11.5%。这些分子生物学特征可能为今后的靶向治疗提供方向。

推荐意见: OCCC 的发生发展涉及多条分子信号通路, 其分子特征有别于其他类型卵巢癌, OCCC 患者应在行 *BRCA1/2* 检测的同时常规进行肿瘤组织的错配修复功能检测, 如 dMMR 等。*PIK3CA* 和 *ARID1A* 是其最常见的突变基因, 有望成为其个体化治疗的基础。

6 临床特征

6.1 临床表现 OCCC 平均发病年龄为 56 岁。作为卵巢癌的一种特殊组织学亚型, 大量证据表明, OCCC 有着明显不同于其他类型卵巢癌的临床特征^[2,3,17,21-23]: (1) 常因盆腔肿块较大更易在早期被发现, 肿块平均直径 15cm, 较大者甚至可达 30cm。多数患者确诊时病变局限于卵巢 (FIGO I 期), 约 70% 的患者病变局限于盆腔 (FIGO I ~ II 期)^[5]。(2) 多为单侧卵巢发病 (90% 以上)。(3) 常与 EMs 有关。有学者认为, OCCC 继发于 EMs 时多伴有粘连, 其临床表现相对惰性, 预后优于不伴有 EMs 者, 这可能与 EMs 的症状有助于早期发现 OCCC 有关^[17,24]。但 EMs 与 OCCC 预后的关系目前尚有争议。(4) 常合并有血栓性疾病或栓塞并发症, 并可成为首发症状。卵巢癌患者通常是静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 的高风险人群, 尤其是 OCCC 患者, 其 VTE 的发生率为 11% ~ 42%, 是其他类型卵巢癌的 2 倍, 被认为与预后不良相关。(5) 约 10% 伴有副肿瘤综合征, 表现为高钙血症, 典型症状有食欲减退、肌无

力、多尿及烦渴等,此外还可能导致心律失常和心电图QT间期缩短。对于年龄较大者,如发现附件包块合并高钙血症,应重点考虑OCCC,同时鉴别卵巢高钙血症型小细胞癌的可能。手术切除肿瘤后,患者的血钙值多在36h内恢复正常;若肿瘤复发,血钙值可能又会升高。(6)约2/3的I期患者、87%的Ⅲ~Ⅳ期患者会出现血清CA125值升高,但其平均值(154kU/L)通常低于其他非黏液性上皮性肿瘤(275kU/L)。此外,有研究发现,诊断时的血清CA125值与预后无关,而化疗期间CA125值正常化的时间与预后相关,CA125在化疗前恢复正常、第2周期内、第2~6周期间恢复正常及未正常化的患者,5年总生存(overall survival, OS)率分别为94.0%、95.2%、50.1%、36.7%($P=0.001$)^[25]。

临床分期是OCCC最重要的预后因素,早期患者预后较好,但晚期患者的预后甚至较HGSC更差^[5]。其中,I A期患者很少复发,但I C期复发率达37%。I期和II期患者的中位复发时间为12.2个月。I、II、Ⅲ、Ⅳ期患者的5年无进展生存(progression-free survival, PFS)率分别为84%、57%、25%、0,5年OS率分别为88%、70%、33%、0^[26]。易发生耐药是其晚期患者预后更差的主要原因^[16]。

6.2 影像学特征 超声、CT和MRI在临床诊断与描述卵巢肿瘤特征方面均有优势^[15,17,27]。其中超声为最普遍和可及性最好的检查手段,国际卵巢肿瘤分析组织(International Ovarian Tumor Analysis, IOTA)明确了OCCC的超声特征^[15],包括所有肿瘤中都具有实性成分,单房实性占34.9%,多房实性占41.4%,实性占23.7%;38.2%有乳头状突起,且多数有3个以上的乳头状突起和血管化。据此将病变分为良性、交界性和恶性,分别占4.6%、18.4%和77.0%。

OCCC的MRI表现:早期多为单侧的、大的、单房或多房囊性或囊实性肿块,囊性成分居多,并有几个壁结节突入囊腔,与卵巢子宫内膜样癌相似,但后者的壁结节宽度明显更大,高宽比(height-width ratio, HWR)更小;晚期多为双侧病变,实性成分T2高信号,腹水多见;63.0%的卵巢子宫内膜样癌和30.7%的OCCC检测到多灶、同心或宽基底结节结构,63.0%的卵巢子宫内膜样癌和38.1%的OCCC检测到持续的壁结节结构;壁结节的HWR和生长模式是区分OCCC与卵巢子宫内膜癌的独立特征^[27-28]。

推荐意见:OCCC相对少见,多与EMs有关,诊断时多为早期。常见盆腹腔大肿块,多为单侧卵巢发病。OCCC是最常伴发副肿瘤综合征的组织学亚型,多见VTE及相关并发症、高钙血症等。多数患者可有血清CA125值轻至中度升高,可能与EMs有关^[29]。超声、MRI和CT的特征表现可以帮助诊断与鉴别诊断,影像学特征诊断价值高,特别是有EMs病史、诊断为卵巢肿块需严密随访者。早期患者预后好,而晚期预后甚至差于HGSC。

7 诊断与鉴别诊断

7.1 诊断 在临床实践中,准确诊断对制定治疗方案和判

断预后具有重要作用。OCCC常与卵巢EMs伴发,其在发生发展模式中被归为I型卵巢癌,但与其他I型卵巢癌不同,如子宫内膜样癌和黏液癌属于典型的低级别癌,而OCCC被视为I型中唯一的高级别癌。病理诊断仍是金标准,除上述OCCC病理学特征以外,起源于卵巢EMs的OCCC的诊断须同时符合以下标准^[16,30]:(1)病理形态学确诊OCCC。(2)病理确诊卵巢EMs。(3)镜下见卵巢EMs囊壁被覆的子宫内膜样腺上皮与OCCC有明确的移行关系。(4)OCCC为EMs的同侧卵巢原发性肿瘤,即排除其他部位(如子宫内膜透明细胞癌)转移的可能。

7.2 鉴别诊断 OCCC应注意与以下疾病相鉴别^[16,31]:(1)HGSC:HGSC的细胞也可呈透明细胞样,但其多形性更明显,乳头为纤维血管轴心,表面被覆的细胞层次更多;而OCCC乳头的轴心常为玻璃样变间质,表面被覆的上皮一般为单层,乳头结构比较简单。免疫组化染色可帮助鉴别,HGSC通常为WT1(+),p53为突变型表达,而OCCC通常为WT1(-)、p53野生型表达。(2)子宫内膜样癌:子宫内膜样癌因分泌改变或鳞化时可以表现为透明细胞样,但肿瘤细胞通常呈柱状,呈复杂的分支状或筛孔样结构,与OCCC不同。子宫内膜样癌免疫组化染色ER和PR可(+),而OCCC通常为ER和PR(-)。(3)卵黄囊瘤:两者均含有透亮的细胞,并且也都有管囊状结构,在形态上有很多重叠,鉴别有难度。但卵黄囊瘤镜下有S-D小体,支持其诊断。且卵黄囊瘤患者年龄通常小于30岁,有别于OCCC。免疫组化染色方面,卵黄囊瘤甲胎蛋白、Glypican-3、SALL4(+),CK7(-)。需要注意的是,卵黄囊瘤可以HNF-1 β (+),故不能将该指标用于二者的鉴别。(4)无性细胞瘤:主要鉴别点是无性细胞瘤形态学上具有淋巴细胞浸润,而且肿瘤细胞核位于中心,具有1个或多个突出的核仁,与OCCC不同。免疫组化染色PLAP、OCT3/4、SALL4、CD117(+),而OCCC均为(-)。(5)幼年型颗粒细胞瘤:幼年型颗粒细胞瘤的滤泡样腔隙可被覆靴钉样细胞或出现透明胞浆,但背景间质细胞肥胖,有时有黄素化且成为肿瘤整体的一部分,不同于OCCC的纤维性、玻璃样间质。临床上患者年轻,常出现高雌激素血症表现,免疫组化有关性索标志物如inhibin、calretinin和SF-1(+),有助于二者鉴别。(6)转移性肾透明细胞癌:肾透明细胞癌有纤细的血管网,缺乏囊腺性结构,无靴钉样细胞,免疫组化通常呈CK7(-),CD10、PAX8(+),1/3的病例Napsin A(+),但3/4转移性肾透明细胞癌PAX2(+),而OCCC通常为PAX2(-)^[32]。

推荐意见:OCCC以病理学诊断为确诊依据,其形态学特征具有典型性和诊断性,典型病变在HE染色下即可确诊,困难者可借助于免疫组化染色提高诊断的准确性。OCCC基本诊断标准:肿瘤细胞具有较一致细胞核特征和低有丝分裂计数,呈扁平或立方细胞(透明、嗜酸性、靴钉样),排列成管囊状、乳头状和实性结构。充分诊断标准:存在相关性病变——透明细胞腺纤维瘤;且肿瘤细胞

HNF1 β 和NapsinA(+);WT1和ER、PR均(-)^[5]。

8 治疗策略

8.1 FIGO分期 I 期

8.1.1 全面分期手术 早期OCCC应行全面分期手术,其手术原则与切除范围同HGSC。标准术式包括:腹腔行肿瘤细胞学检查、腹膜多点活检、全子宫切除术+双侧附件及肿块切除术+大网膜切除+腹主动脉旁淋巴结及双侧盆腔淋巴结切除术。尽管目前没有高级别循证医学证据表明微创手术有不利影响,但通常应采用开腹手术^[33-35]。

Hoskins等^[36]报道,I A~I B期患者的5年无瘤生存(disease-free survival,DFS)率为84%。而I C期,如果仅肿瘤破裂,而腹腔细胞学阴性、肿瘤包膜也未累及,则5年DFS率为92%;如果腹腔细胞学阳性或未知、或肿瘤包膜累及或未知,5年DFS率为48%。I C期,细胞学阴性者的5年DFS率为86%,细胞学未知者为62%,细胞学阳性者为41%。肿瘤破裂是手术引起还是自发的并不影响患者预后,但溢出的内容物却要影响预后。因此,在未知肿瘤性质而行肿瘤剥除术时,应注意无瘤原则与无瘤技术,尽可能完整剥除肿瘤以避免分期上升,并注意保护周围正常组织、避免污染。

系统性淋巴结切除术是以手术分期为目的,包括盆腔和腹主动脉旁淋巴结切除。OCCC I期患者淋巴结转移率为4.8%,其中多数为孤立淋巴结转移;腹腔细胞学阳性者淋巴结转移率为10.3%,显著高于腹腔细胞学阴性者的2.8%($P=0.11$);卵巢肿瘤穿破包膜者淋巴结转移率为11.8%,显著高于未穿破者的2.8%($P=0.06$);而腹腔细胞学阳性且同时存在卵巢肿瘤穿破包膜者的淋巴结转移率为37.5%^[36]。多个回顾性研究结果支持OCCC临床早期患者行系统淋巴结切除术的重要性与必要性,有助于准确分期,并与预后密切相关^[37-40]。经过全面分期与非全面分期的I A/I C1期患者的预后有着显著差异^[37];盆腔和腹主动脉旁淋巴结切除的数目也是I期OCCC患者的独立预后影响因素^[39];系统性淋巴结切除术与更长的疾病相关生存期(disease-specific survival,DSS)显著相关^[40];经过准确分期的I A期或I B期OCCC患者的10年DSS明显优于I C~II期患者(87%:66%)^[38]。

推荐意见:对于高度怀疑OCCC者,术中应尽量避免肿瘤破裂而导致分期上升,影响患者预后。鉴于早期OCCC的淋巴结转移率较高,尤其是腹腔细胞学阳性和(或)卵巢肿瘤穿破包膜者,故系统性淋巴结切除术是早期OCCC手术分期的重要组成部分,包括双侧盆腔淋巴结和腹主动脉旁淋巴结切除术。

8.1.2 保留生育功能的手术 有关年轻的I期患者行保留生育功能手术(fertility-sparing surgery,FSS)(全面分期术后)的研究很少。由于OCCC独特的生物学行为,目前不建议行保留生育功能的手术,包括患侧输卵管卵巢切除术

和全面分期手术^[34]。

但有几项探索性研究认为,FSS不影响早期患者预后。<45岁的I A或I C期OCCC患者行FSS者与行“根治术”者比较,两组的复发时间、5年DFS率和5年OS率均无明显差异^[41-42];即使在调整了淋巴结切除术的分期后,FSS也不影响患者OS^[42];15例行FSS的I A期患者5年PFS和OS均为100%(其中60%接受了含铂方案的联合化疗),15例行FSS的I C期患者的5年PFS和OS分别为66.0%和93.3%(其中73.3%接受了含铂方案的联合化疗)。故认为对I A期OCCC有生育要求者可考虑FSS,但不支持用于I C期患者。

推荐意见:基于上述研究证据,OCCC组织类型与不良预后风险较高有关,目前不主张对OCCC患者行FSS;对于有强烈生育意愿且有严密随访条件者,保留生育功能也须持谨慎态度,FSS可作为一种治疗选择,但仅限于I A期患者。

8.1.3 化疗 早期OCCC患者术后辅助化疗是否真正获益存在争议。多项回顾性研究(包括一项来自SEER数据库的1995例患者的研究)结果表明,I期OCCC患者对辅助化疗的获益有限,接受化疗与未接受化疗的I期OCCC患者的DFS和OS比较差异均无统计学意义^[43-44];20例I A期患者,无论是否进行辅助治疗,均未出现复发^[43];其中2项研究对I A期和I C期进行分层分析,结果仍显示辅助化疗并没有显著改善患者预后^[44]。有回顾性研究分析了1991—2007年日本的185例I期OCCC患者,结果显示:I A期、I C1期和其他I C期的5年无复发生存率分别为97.6%、87.8%和70.4%($P<0.001$)^[45]。对41例I A期(16例化疗、25例未化疗)和93例I C1期(75例化疗、18例未化疗)进一步分析发现,术后辅助化疗并没有显著改善I A期和I C1期患者的预后。

但也有支持早期OCCC患者化疗获益的研究,包括一项对美国国家癌症数据库(NCDB)中2072例I期OCCC患者的分析,认为接受化疗者比未接受化疗者有更好的5年OS(89.2% vs. 86.2%, $P<0.001$);辅助化疗显示了显著的生存获益优势($HR=0.59$,95%CI 0.45~0.78)^[46]。

关于早期OCCC的辅助化疗周期数,也暂未达成共识。美国妇科肿瘤学组(Gynecologic Oncology Group,GOG)157研究进行了前瞻性探索性分析^[47],对427例早期卵巢癌患者进行了6周期和3周期的紫杉醇+卡铂(TC)方案的比较,发现6周期化疗显著降低了卵巢浆液性癌患者的复发率,但却未在OCCC中表现出多周期化疗的优势。另一项针对I A~II期OCCC患者的多中心回顾性研究结论类似,3周期化疗组与6周期化疗组的DFS和OS差异均无统计学意义^[48]。

而2021年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南中,TC方案仍是首选,但仅I A期术后可化疗、也可观察,I B~I C期均建议行辅助化疗;2022年版NCCN指南中新增了

I B ~ I C1期术后可化疗、也可观察,但并无前瞻性随机对照研究数据的支持^[49]。

推荐意见:因 I 期 OCCC 患者行术后辅助化疗的获益具有不确定性,且 I A 期患者预后通常较好,故经全面分期术后可化疗 3 周期或观察(患者充分知情且有密切随访条件者),I B ~ I C 期均建议行辅助化疗。

8.1.4 其他 目前的研究显示,早期 OCCC 辅助放射治疗尚无明确获益,故不推荐常规行术后放射治疗。此外,目前也没有关于早期患者行靶向治疗、维持治疗等明确获益的证据。

8.2 FIGO II、III、IV 期

8.2.1 肿瘤细胞减灭术 大量临床研究证实,晚期卵巢癌肿瘤细胞减灭术后残留病变的大小是最重要的预后影响因素之一,尽可能缩小病变大小、达到肉眼残留病变(R0)对于延长患者的生存期,尤其对提高远期生存率有益,OCCC 也是如此。日本的一项多中心研究,纳入 96 例接受初次肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery, PDS)的 III ~ IV 期 OCCC 患者,R0 者的 PFS 明显优于肉眼残留病变直径 > 1cm 者;残留病变大小是独立预后因素($HR=3.17, 95\%CI 1.68 \sim 6.00$)。因此,对晚期 OCCC 患者实施肿瘤细胞减灭术,手术目标仍然是 R0,彻底切除病变是为了减瘤,为术后辅助化疗打下良好的基础。

推荐意见:由于 OCCC 固有的独特生物学行为特征和对化疗的不敏感性,故特别强调对于晚期 OCCC 患者应行规范且满意的肿瘤细胞减灭术的重要性,手术范围同 HGSC。

8.2.2 新辅助化疗+间歇性肿瘤细胞减灭术 OCCC 选择新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)的适应证及方案同卵巢癌。但 OCCC 易化疗耐药,其 NACT 的反应率可能较低,目前仍缺乏高级别临床应用相关证据。

推荐意见:OCCC 对化疗相对不敏感,NACT 需谨慎用,对于晚期 OCCC 患者,合理选择 PDS 或者 NACT 及间歇性肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery, IDS)尤为重要,为了减少铂耐药的影响,PDS 的临床意义与价值更为突出。

8.2.3 术后辅助化疗 术后辅助治疗以化疗为主。尽管与 HGSC(73% ~ 81%)相比,OCCC 对一线含铂化疗方案的反应率(11% ~ 50%)较低^[50],但 TC 方案仍是目前 OCCC 和 HGSC 的首选化疗方案。早期的回顾性研究显示:(1)与卵巢浆液性癌比较,OCCC 对铂类药物的敏感性较低。与非铂类化疗相比,铂类化疗未能提高 OCCC 患者的生存率。III/IV 期患者的中位生存时间较 HGSC 明显缩短。提示 OCCC 细胞对铂类具有耐药性。(2)体外实验研究显示,伊立替康(CPT-11)可能是治疗 OCCC 的有效药物;且日本较多的病例报告和小规模 II 期临床研究发现,CPT-11 联合顺铂(CPT+P)治疗 OCCC 的潜在优势。因此,CPT+P 方案曾经一度被认为是 OCCC 更优的首选化疗方案。直到 2016 年,日本妇科肿瘤学组报道了第一个关于 OCCC 化疗的国际多中心 III 期随机对照临床研究^[1],其初衷是基于 PFS 来

明确 CPT+P 方案可能优于 TC 方案。纳入了 619 例 I ~ IV 期 OCCC 患者,随机分为 CPT+P 组(314 例,CPT 60mg/m²,第 1, 8, 15 天;DDP 60mg/m²,第 1 天;每 4 周 1 次,共 6 周期)与 TC 组(305 例,紫杉醇 175 mg/m²,卡铂 AUC6,每 3 周 1 次,共 6 周期),结果两组的 2 年 PFS 率(73% vs. 77.6%)、OS 率(85.5% vs. 87.4%)差异均无统计学意义。该研究的结论是伊立替康/顺铂并不优于标准的 TC 方案。但两组的副反应有所不同,CPT+P 组以 3/4 级纳差、腹泻、恶心、呕吐和中性粒细胞减少性发热为主,而 TC 组以 3/4 级白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、周围神经病变和关节疼痛更常见,两组的贫血发生率相似。

推荐意见:基于已有研究结果,TC 与 CPT+P 两个方案在 OCCC 术后辅助化疗中疗效相当,临床可针对副反应的不同,作为患者化疗的替换选择方案。

8.2.4 维持治疗 鉴于晚期 OCCC 对化疗的反应较差,日本学者回顾性分析了不同时期化疗与化疗+贝伐珠单抗(Bev)在 III ~ IV 期 OCCC 患者中的疗效,发现化疗+Bev 组患者 PFS 显著延长,证实了靶向血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通路的抗血管生成治疗,在满意的手术基础上可以有效治疗晚期 OCCC^[51]。

鉴于 OCCC 属于高级别癌,生物学行为独特,国内外指南推荐将卵巢 HGSC 和卵巢子宫内样癌使用聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(poly ADP-ribose polymerase inhibitor, PARPi)的临床高级别研究结果应用于 OCCC,使用 PARPi 一线维持治疗可能会改善部分 OCCC 患者的预后,II ~ IV 期且 BRCA1/2 突变的 OCCC 患者在一线化疗达到完全缓解(complete response, CR)或者部分缓解(partial response, PR)者,可以考虑应用 PARPi 维持治疗^[49]。

OCCC 中 26% ~ 33% 存在同源重组(homologous recombination, HR)基因突变^[52],其中最常见的是 ATM 基因突变;并且 OCCC 患者中约一半存在 BRCAness 现象(HR 基因突变或 BRCA 突变或 BRCA 蛋白表达缺失)^[53]。由此推测,部分 OCCC 患者可能对 PARPi 敏感。因此,对于同源重组缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)等相关生物标志物阳性的 OCCC 患者,或许可以尝试 PARPi 维持治疗或积极参加临床试验。

推荐意见:基于有限的证据,晚期 OCCC 患者在一线化疗方案中加入 Bev 可能有助于改善患者预后。OCCC 的 BRCA1/2 突变率低,缺乏 PARPi 维持治疗相关前瞻性临床研究证据,但基于目前针对 HGSC 为主的卵巢癌 PARPi 一线维持治疗高级别临床研究证据及其亚组分析结果推断,建议:(1)初始治疗不含 Bev 且 BRCA1/2 突变者,达到 CR 或 PR 后选择奥拉帕利或尼拉帕利维持治疗;II 期且达到 CR 者也可考虑观察随访。(2)初始治疗含 Bev:① BRCA1/2 野生型或者未知者,达到 CR 或 PR 后选择贝伐珠单抗维持治疗;② BRCA1/2 突变者,达到 CR 或 PR 后选择贝伐珠单抗+奥拉帕利、或奥拉帕利、或尼拉帕利维持治疗,贝伐珠

单抗+尼拉帕利也可同样获益,有待相关研究数据公布。对于HRD阳性的OCCC患者,鼓励参加PARPi维持治疗的相关临床试验。

8.3 复发后的处理

8.3.1 手术治疗 铂敏感复发患者,可以考虑进行二次肿瘤细胞减灭术(secondary cytoreductive surgery, SCS),目标是完全切除肉眼可见病变(R0)^[34]。关于OCCC患者行SCS的报道很少。Hogen等^[54]报道,209例OCCC患者在完成初始治疗后,61例(29%)出现复发。单部位复发患者的中位复发后OS为54.4个月,淋巴结复发者为30.1个月,多部位复发者为13.7个月($P=0.0002$)。在复发后无病间隔超过30个月的患者中,50%接受过SCS。Kajiyama等^[55]评估了169例复发性OCCC患者,144例单独化疗者与25例接受SCS者的复发后OS没有显著差异;但在接受SCS且达到R0切除者的复发后OS为30.1个月,而非R0切除者的复发后OS为10.4个月($P=0.002$)。

8.3.2 化疗 二线化疗是复发性卵巢癌的标准治疗方法^[34]。铂敏感复发的患者应再次接受以铂为基础的化疗±贝伐珠单抗。铂耐药复发者,选择非铂单药化疗±贝伐珠单抗,化疗方案包括紫杉醇周疗、多柔比星脂质体、吉西他滨或拓扑替康等。但复发性OCCC即使是铂敏感复发,也对化疗反应率很低。意大利的一项多中心研究纳入了25例铂耐药OCCC患者,其中对非铂类药物的反应率为33%,吉西他滨可能是最有效的药物^[56]。

推荐意见:复发性OCCC的处理原则同HGSC,铂敏感复发的OCCC,SCS达R0同样是生存获益的先决条件。化疗方案同HGSC。

8.4 靶向治疗 OCCC是异质性很强的肿瘤,具有独特的生物学特征,应积极探索其分子生物学特性以寻找新的治疗方法,识别其驱动突变是实现个性化治疗的关键。在OCCC中,PI3K/AKT/mTOR、VEGF、IL-6/STAT3和HNF-1 β 可能是潜在治疗方向和靶点^[57]。基于临床前期的研究结果,针对以上通路的抑制剂有望纳入OCCC的治疗策略,或单一治疗、与其他靶向药物、细胞毒性药物、免疫治疗药物联合使用。目前多项临床试验正在进行中,以评估不同靶向治疗在新诊断、持续性或复发性OCCC患者中的疗效和安全性。

8.4.1 多靶点酪氨酸激酶抑制剂 基于OCCC基因表达谱与肾透明细胞癌有相似性,多个酪氨酸激酶抑制剂已在OCCC开展研究。GOG-254研究结果显示,舒尼替尼用于复发性或持续性OCCC患者的中位PFS为2.7个月,中位OS为12.8个月^[58]。NRG-GY001结果显示,卡博替尼用于复发性患者的中位PFS为3.6个月,中位OS为8.1个月^[59]。舒尼替尼和卡博替尼在复发性OCCC中表现出了一定的疗效。

集落刺激因子-1(CSF-1):是II型受体酪氨酸激酶家族的成员之一,其特征是5个免疫球蛋白样的细胞外结构域和一个激酶插入物。达沙替尼是CSF-1的小分子抑制

剂,在ARID1A缺陷的OCCC中诱导合成致死性^[60]。评估达沙替尼在复发性OCCC患者中的临床疗效的GOG-0283研究正在进行中[NCT02059265]。

8.4.2 PI3K/AKT/mTOR抑制剂 PI3K/AKT/mTOR抑制剂是OCCC中备受关注的分子靶向药物,依维莫司在体外和体内均被证实对OCCC细胞具有抗肿瘤活性,包括紫杉醇敏感和紫杉醇耐药的OCCC细胞。GOG268(NCT01196429)是一项II期临床研究,评估了西罗莫司联合TC方案序贯西罗莫司维持在III~IV期OCCC患者中的疗效,发现达到满意减瘤水平者预后最好,54%的患者PFS超过12个月,但与历史对照并未体现出显著优势^[61]。

8.4.3 免疫检查点抑制剂 免疫检查点抑制剂在包括OCCC在内的卵巢癌患者中的初步疗效也已得到验证。KEYNOTE-100研究评估了帕博利珠单抗在376例复发性卵巢癌患者中的疗效和安全性,整体有效率为8%,而19例OCCC患者的有效率为15.8%^[62]。另一项II期临床研究评估了20例铂耐药卵巢癌患者使用纳武单抗的疗效,其中2例患者获得了持久的CR,1例为OCCC患者,其CR持续了1年以上,并在文章发表时仍在持续,但其PD-L1表达状态没有描述^[63]。日本学者Oda等^[64]综合分析了OCCC中新抗原、PD-1/PD-L1和微卫星不稳定等生物标志物因素,认为OCCC的基因改变以及独特的肿瘤微环境,导致其免疫抑制状态,因此,这可能与免疫治疗有效有关,或许是免疫治疗的适应证。另外,根据最近的报道,虽然例数较少,但纳武单抗或阿维鲁单抗在OCCC患者中显示出较好的抗肿瘤效果。在今后的临床试验中,免疫治疗与其他疗法如抗血管生成药物、化疗药或其他免疫检查点抑制剂的联合疗法的疗效期待进一步深入研究。

推荐意见:目前尚无获批的OCCC特异性靶向治疗,基于OCCC发病率低和地域差异特点,鼓励开展国际合作的多中心前瞻性临床研究。相较于其他类型卵巢癌,免疫检测点抑制剂或许在OCCC中更有优势,可结合相关标志物进行选择。

9 总结

OCCC是一种少见、特殊组织学亚型的卵巢癌,常与EMs有关。*BRCA1/2*突变少见,而*ARID1A*突变、*PIK3CA*突变、*HNF-1 β* 、*HDAC6*、*VEGF*等在OCCC组织高表达,并可能与其发生、发展、耐药有关。OCCC多为早期,预后好;晚期患者预后较HGSC更差。OCCC的治疗主要参照HGSC,但也有其特殊性和值得深入探讨之处:(1)早期患者建议进行全面分期手术,准确的分期对于预测预后和制定辅助治疗方案至关重要。(2)不推荐I期OCCC患者保留生育功能。尽管一些回顾性研究认为FSS对IA期OCCC患者无不利影响,但FSS仍需十分慎重。(3)目前仅推荐经全面分期术后的IA可选择化疗或观察,其余均建议行术后辅助化疗。(4)鉴于OCCC固有的化疗耐药性,NACT需谨慎用。(5)

紫杉醇+卡铂仍是OCCC的标准化疗方案,但有效率明显低于HGSC。(6)复发患者对化疗的反应率差。(7)OCCC患者行BRCA1/2检测的同时常规进行肿瘤组织的错配修复功能检测,如dMMR等。(8)鉴于OCCC对化疗的低反应率和预后差的特点,应重视靶向治疗的探索和应用,对于标志物阳性的晚期或复发患者可考虑选择相应的靶向治疗,如BRCA1/2突变者可考虑PARPi维持治疗;对于HRD阳性者,可以开展PARPi维持治疗的临床试验。(9)分子特征识别新的潜在靶点的进展、国际OCCC数据库的建立、国际合作的多中心临床研究的开展等,将有助于改善其治疗策略。

利益冲突:专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

指导专家:郎景和(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);孔北华(山东大学齐鲁医院);谢幸(浙江大学医学院附属妇产科医院)

执笔专家:张国楠(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);向阳(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);王登凤(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);曹冬焱(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);宋坤(山东大学齐鲁医院);马晓欣(中国医科大学附属盛京医院);刘洋(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);石宇(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院)

参与编写及讨论专家(按姓氏汉语拼音排序):曹冬焱(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);陈刚(华中科技大学同济医学院附属同济医院);陈丽宏(陕西省人民医院);程文俊(南京医科大学第一附属医院);崔竹梅(青岛大学附属医院);狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院);范江涛(广西医科大学第一附属医院);冯炜炜(上海交通大学医学院附属瑞金医院);郭红燕(北京大学第三医院);哈春芳(宁夏医科大学总医院);华克勤(复旦大学附属妇产科医院);姜洁(山东大学齐鲁医院);纪妹(郑州大学第一附属医院);康山(河北医科大学第四医院/河北省肿瘤医院);孔北华(山东大学齐鲁医院);郎景和(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);李斌(中国医学科学院肿瘤医院);李小平(北京大学人民医院);娄阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);梁志清(陆军军医大学附属第一医院);林蓓(中国医科大学附属盛京医院);刘崇东(首都医科大学附属北京朝阳医院);刘红(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);刘洋(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);马彩玲(新疆医科大学第一附属医院);马晓欣(中国医科大学附属盛京医院);孟元光(解放军总医院妇产医学中心);彭澎(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);曲海波(四川大学华西第二医院);曲芃芃(天津市中心妇产科医院/南开大学附属妇产医院);生秀杰(广州医科大学附属第三医院);

石宇(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);宋坤(山东大学齐鲁医院);宋磊(解放军总医院妇产医学中心);沈杨(东南大学附属中大医院);孙阳(福建省肿瘤医院);汪辉(浙江大学医学院附属妇产科医院);王丹波(辽宁省肿瘤医院);王登凤(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);王建(空军军医大学附属第一医院/西京医院);王建六(北京大学人民医院);王新宇(浙江大学医学院附属第一医院);王玉东(上海交通大学附属国际和平妇幼保健院);向阳(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);谢幸(浙江大学医学院附属妇产科医院);杨佳欣(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);杨英捷(贵州医科大学附属肿瘤医院/贵州省肿瘤医院);尧良青(复旦大学附属妇产科医院);殷霞(上海交通大学医学院附属仁济医院);张国楠(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);张燕(武汉大学人民医院);赵卫东(中国科学技术大学附属第一医院);朱根海(海南省人民医院);朱熠(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院)

秘书:郑静(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);裴丽侠(成都中医药大学附属医院)

参考文献

- [1] Sugiyama T, Okamoto A, Enomoto T, et al. Randomized phase III trial of irinotecan plus cisplatin compared with paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian clear cell carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial [J]. J Clin Oncol, 2016, 34: 2881-2887.
- [2] Takahashi K, Takenaka M, Kawabata A, et al. Rethinking of treatment strategies and clinical management in ovarian clear cell carcinoma [J]. Int J Clin Oncol, 2020, 25(3): 425-431.
- [3] 张国楠. 卵巢透明细胞癌的治疗策略与展望 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(2): 193-197.
- [4] Korenaga TR, Ward KK, Saenz C, et al. The elevated risk of ovarian clear cell carcinoma among Asian Pacific Islander women in the United States is not affected by birthplace [J]. Gynecol Oncol, 2020, 157(1): 62-66.
- [5] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours. Female genital tumours [M]. 5th Edition. Lyon: IARC Press, 2020: 65.
- [6] Anglesio MS, Carey MS, Kobel M, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a report from the first Ovarian Clear Cell symposium [J]. Gynecol Oncol, 2011, 121: 407-415.
- [7] Machida H, Matsuo K, Yamagami W, et al. Trends and characteristics of epithelial ovarian cancer in Japan between 2002 and 2015: a JSGO-JSOC joint study [J]. Gynecol Oncol, 2019, 153: 589-596.
- [8] Wang S, Qiu L, Lang JH, et al. Clinical analysis of ovarian epithelial carcinoma with coexisting pelvic endometriosis [J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 208(5): 413.e1-5.
- [9] Fujiwara K, Shintani D, Nishikawa T. Clear-cell carcinoma of

- the ovary[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl 1): i50-i52.
- [10] Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review[J]. *Cancer Biol Med*, 2017, 14: 9-32.
- [11] Zhu CC, Xu ZH, Zhang TJ, et al. Updates of pathogenesis, diagnostic and therapeutic perspectives for ovarian clear cell carcinoma[J]. *J Cancer*, 2021, 12: 2295-2316.
- [12] Yamamoto A, Johnstone EB, Bloom MS, et al. A higher prevalence of endometriosis among Asian women does not contribute to poorer IVF outcomes[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 34: 765-774.
- [13] Takayuki EDA, Kana H, Masahisa J, et al. The first Japanese nationwide multicenter study of *BRCA* mutation testing in ovarian cancer: CHARACTERizing the cross-sectional approach to Ovarian cancer geneTic TESting of *BRCA* (CHARLOTTE)[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(6): 1043-1049.
- [14] Alsop K, Feraday S, Meldrum C, et al. *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian ovarian cancer study group[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2654-2663.
- [15] Pozzati F, Moro F, Pasciuto T, et al. Imaging in gynecological disease: clinical and ultrasound characteristics of ovarian clear cell carcinoma multicenter study[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52: 792-800.
- [16] 郑文新, 沈丹华, 郭东辉, 等. 妇产科病理学[M]. 2版. 北京: 科学出版社, 2021: 783-792.
- [17] Gadducci A, Multinu F, Stefania CS, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162: 741-750.
- [18] Fadare O, Zhao C, Khabele D, et al. Comparative analysis of Napsin A, alpha-methylacyl-coenzyme A racemase (AMACR, P504S), and hepatocyte nuclear factor 1 beta as diagnostic markers of ovarian clear cell carcinoma: an immunohistochemical study of 279 ovarian tumours[J]. *Pathol*, 2015, 47(2): 105-111.
- [19] Li Q, Zeng X, Cheng X, et al. Diagnostic value of dual detection of hepatocyte nuclear factor 1 beta (HNF1 β) and napsin A for diagnosing ovarian clear cell carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7): 8305-8310.
- [20] Kim SI, Lee JW, Lee M, et al. Genomic landscape of ovarian clear cell carcinoma via whole exome sequencing[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(2): 375-382.
- [21] Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary[J]. *Cancer*, 2000, 88: 2584-2589.
- [22] Cohen JG, Prendergast E, Geddings JE, et al. Evaluation of venous thrombosis and tissue factor in epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146: 146-152.
- [23] 向阳. 少见妇科恶性肿瘤[M]. 北京: 科学出版社, 2018: 51-58.
- [24] Zhao T, Shao Y, Liu Y, et al. Endometriosis does not confer improved prognosis in ovarian clear cell carcinoma: a retrospective study at a single institute[J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11: 53.
- [25] Bai H, Sha G, Xiao M, et al. The prognostic value of pretreatment CA-125 levels and CA-125 normalization in ovarian clear cell carcinoma: a two-academic-institute study[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 15566-15576.
- [26] Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(10): 1369-1374.
- [27] Morioka S, Kawaguchi R, Yamada Y, et al. Magnetic resonance imaging findings for discriminating clear cell carcinoma and endometrioid carcinoma of the ovary[J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12: 20.
- [28] Joo HL, Shin YR, Rha SE, et al. Preoperative discrimination of tumour stage in clear cell carcinoma of the ovary using computed tomography and magnetic resonance imaging[J]. *Eur J Radiol*, 2018, 109: 19-26.
- [29] Bai H, Sha G, Xiao M, et al. The prognostic value of pretreatment CA-125 levels and CA-125 normalization in ovarian clear cell carcinoma: a two-academic-institute study[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 15566-15576.
- [30] 朱勤卢, 颖莹, 饶娅敏, 等. 起源于卵巢子宫内膜样囊肿的卵巢透明细胞癌的临床病理分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(11): 838-842.
- [31] 蒋娜, 王鸿雁, 邓元, 等. 原发性卵巢透明细胞癌39例临床病理分析[J]. *诊断病理学杂志*, 2017, 24(5): 373-375.
- [32] Ozcan A, de la Roza G, Ro JY, et al. PAX2 and PAX8 expression in primary and metastatic renal tumors: a comprehensive comparison[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 136(12): 1541-1551.
- [33] Jr Morgan RJ, Armstrong DK, Alvarez RD, et al. Ovarian cancer, version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14: 1134-1163.
- [34] Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: 672-705.
- [35] Berek JS, Renz M, Kehoe S, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 10(Suppl 1): 61-85.
- [36] Hoskins PJ, Le N, Gilks B et al. Low-stage ovarian clear cell carcinoma: population-based outcomes in British Columbia, Canada, with evidence for a survival benefit as a result of irradiation[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(14): 1656-1662.
- [37] Suzuki K, Takakura S, Saito M, et al. Impact of surgical staging in stage I clear cell adenocarcinoma of the ovary[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24: 1181-1189.
- [38] Köbel M, Kalloger SE, Santos JL, et al. Tumor type and sub-

- stage predict survival in stage I and II ovarian carcinoma: insights and implications[J].*Gynecol Oncol*, 2010, 116: 50–56.
- [39] Takei Y, Takahashi S, Machida S, et al. Impact of the number of removed lymph nodes on recurrence-free survival in stage I ovarian clear cell carcinoma [J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23: 930–935.
- [40] Yamazaki H, Todo Y, Shimada C, et al. Therapeutic significance of full lymphadenectomy in early-stage ovarian clear cell carcinoma [J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29: e19.
- [41] Park JY, Suh DS, Kim JH, et al. Outcomes of fertility sparing surgery among young women with FIGO stage I clear cell carcinoma of the ovary [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016, 134: 49–52.
- [42] Nasioudis D, Mulugeta-Gordon L, McMinn E, et al. Fertility sparing surgery for patients with FIGO stage I clear cell ovarian carcinoma: a database analysis and systematic review of the literature [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30: 1372–1377.
- [43] Takada T, Iwase H, Iitsuka C, et al. Adjuvant chemotherapy for stage I clear cell carcinoma of the ovary: an analysis of fully staged patients [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22: 573–578.
- [44] Mizuno M, Kajiyama H, Shibata K, et al. Adjuvant chemotherapy for stage I ovarian clear cell carcinoma: is it necessary for stage I A? [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22: 1143–1149.
- [45] Mizuno M, Kajiyama H, Shibata K, et al. Adjuvant chemotherapy for stage I ovarian clear cell carcinoma: is it necessary for stage I A? [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(7): 1143–1149.
- [46] Nasioudis D, Mastroyannis SA, Albright BB, et al. Adjuvant chemotherapy for stage I ovarian clear cell carcinoma: patterns of use and outcomes [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150: 14–18.
- [47] Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116: 301–306.
- [48] Prendergast EN, Holzapfel M, Mueller JJ, et al. Three versus six cycles of adjuvant platinum-based chemotherapy in early stage clear cell ovarian carcinoma—a multi-institutional cohort [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 114: 274–278.
- [49] Armstrong DK, Alvarez RD, Backes FJ, et al. Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) [EB/OL]. https://nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. [2022-01-18].
- [50] Takano M, Tsuda H, Sugiyama T. Clear cell carcinoma of the ovary: is there a role of histology-specific treatment? [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31: 53.
- [51] Tate S, Nishikimi K, Matsuoka A, et al. Bevacizumab in first-line chemotherapy improves progression-free survival for advanced ovarian clear cell carcinoma [J]. *Cancers*, 2021, 13, 3177.
- [52] Sugino K, Tamura R, Nakaoka H, et al. Germline and somatic mutations of homologous recombination-associated genes in Japanese ovarian cancer patients [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17808.
- [53] Hjortkjær M, Malik AJM, Waldstrøm M, et al. The Clinical importance of BRCAness in a population-based cohort of Danish epithelial ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(1): 166–173.
- [54] Hogen L, Thomas G, Bernardini M, et al. The effect of adjuvant radiation on survival in early stage clear cell ovarian carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 143: 258–263.
- [55] Kajiyama H, Suzuki S, Yoshikawa N, et al. Oncologic outcomes after secondary surgery in recurrent clear-cell carcinoma of the ovary [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29: 910–915.
- [56] Esposito F, Cecere SC, Magazzino F, et al. Second-line chemotherapy in recurrent clear cell ovarian cancer: results from the multicenter Italian trials in ovarian cancer (MITO-9) [J]. *Oncology*, 2014, 86: 351–358.
- [57] Mabuchi S, Sugiyama T, Kimura T. Clear cell carcinoma of the ovary: molecular insights and future therapeutic perspectives [J]. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27: e31.
- [58] Chan JK, Brady W, Monk BJ, et al. A phase II evaluation of sunitinib in the treatment of persistent or recurrent clear cell ovarian carcinoma: an NRG Oncology / Gynecologic Oncology Group study (GOG-254) [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150: 247–252.
- [59] Konstantinopoulos PA, Brady WE, Farley J, et al. Phase II study of single-agent cabozantinib in patients with recurrent clear cell ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer (NRGGY001) [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150: 9–13.
- [60] Miller RE, Brough R, Bajrami I, et al. Synthetic lethal targeting of ARID1A-mutant ovarian clear cell tumors with dasatinib [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15: 1472–1484.
- [61] Farley JH, Brady WE, Fujiwara K, et al. A phase II evaluation of temsirolimus in combination with carboplatin and paclitaxel followed by temsirolimus consolidation as first-line therapy in the treatment of stage III–IV clear cell carcinoma of the ovary [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(suppl): 5531.
- [62] Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: 1080–1087.
- [63] Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4015–4022.
- [64] Oda K, Hamanishi J, Matsuo K, et al. Genomics to immunotherapy of ovarian clear cell carcinoma: unique opportunities for management [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(2): 381–389.

(2022-02-16收稿)