

DOI: 10.19538/j.fk2024040111

卵巢肝细胞样癌临床诊治中国专家共识 (2024年版)

中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组
中国医师协会微无创医学专业委员会
中国初级卫生保健基金会妇科肿瘤专业委员会

关键词: 卵巢肝细胞样癌; 病理诊断; 治疗; 专家共识

Keywords: hepatoid carcinoma of the ovary; pathological diagnosis; treatment; expert consensus

中图分类号: R737.3 文献标志码: A

1 前言

肝细胞样癌是一种肝外器官或组织中发生的具有肝细胞样结构和形态学特征的腺癌。肝细胞样癌最初被描述为可以产生甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)的肿瘤^[1]。最早在1985年, Ishikura等^[2]报道了具有肝细胞癌样分化的胃癌病例, 患者血清及肿瘤组织中的AFP水平均明显增高, 由此提出了胃肝细胞样癌的概念。1987年, Ishikura等^[3]首次报道了卵巢肝细胞样癌(hepatoid carcinoma of the ovary, HCO)的病例, 至今文献报道不足50例^[4]。此外, 肝细胞样癌还可发生于其他组织器官, 如肠道、胰腺、胆囊、肺、膀胱、肾脏、子宫等。其中, 胃是最常见的发生部位, 而卵巢在生殖系统中最为常见^[5-11]。

HCO是一种与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)具有相似病理组织形态学及免疫表型特征的卵巢癌。在卵巢癌的众多组织学亚型中, 肝细胞样癌属于罕见的特殊病理类型, 其组织学起源尚有争议^[12]。HCO常发生于围绝经期和绝经后妇女, 呈单侧或双侧卵巢肿块, 伴有血清AFP升高。就诊时多为晚期, 恶性程度高, 易复发转移, 预后较其他组织学亚型更差, 同时须注意与AFP升高的其他卵巢肿瘤及HCC卵巢转移相鉴别, 临床诊治非常棘手。由于HCO罕见, 文献大多数系个案报道, 缺乏高级别循证医学证据, 目前尚无针对HCO的临床诊治指南或共识可用于指导临床实践。因此, 本着让罕见病得到更多医生认识, 得到更好治疗的宗旨, 中国医师协会妇产科医师分会妇科

肿瘤学组和中国医师协会微无创医学专业委员会, 以及中国初级卫生保健基金会妇科肿瘤专业委员会组织相关临床和病理专家共同讨论并制定本中国专家共识, 以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。

2 定义

HCO是一种罕见的特殊组织学类型的卵巢癌, 原发于卵巢, 肝脏通常无肿瘤性病变。其组织形态学特征和免疫组化AFP染色均与HCC高度相似^[4]。HCO肿瘤组织中常见砂粒体(psammoma), 有助于将其与其他卵巢肿瘤, 特别是卵巢肝样卵黄囊瘤(hepatoid yolk sac tumor, HYST)区分开来。目前, 多数学者认为HCO起源于卵巢上皮组织, 好发于围绝经期与绝经后女性, 与卵巢性腺发育不全无关。但其组织学起源仍有争议, 至今世界卫生组织(World Health Organization, WHO)女性生殖系统肿瘤分类中仍未明确其分类。

3 流行病学与组织发生

HCO罕见, 病因不明, 流行病学缺乏详细资料。与HYST好发于青少年女性不同, HCO好发于围绝经期与绝经后女性, 且通常无卵巢性腺发育不全史。

HCO的组织起源与发病机制目前尚不完全清楚, 存在一定争议。Ishikura等^[3]认为, HCO可能源于卵巢上皮组织, 卵巢上皮具有高度多潜能分化特性, 因其向肝细胞分化而产生肝样癌。此外, 支持HCO属于上皮性癌的理由还包括: (1)HCO的发病年龄与卵巢上皮性癌相似, 好发于围绝经期与绝经后女性。(2)大多数HCO患者血清癌抗原125(cancer antigen 125, CA125)水平升高, 免疫组化染色也显示CA125表达水平升高, 这是支持HCO是一种上皮性癌的重要依据。(3)HCO常合并其他类型的卵巢上皮性癌, 如浆

基金项目: 中央高水平医院临床科研项目(2022-pumch-B-083); 四川省自然科学基金(2023NSFSC0702)

通信作者: 张国楠, 电子科技大学附属肿瘤医院/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

液性癌、黏液性癌及子宫内膜样癌等成分^[13],这也表明肝细胞样癌可能来源于卵巢上皮向肝细胞分化。(4)文献报道,卵巢浆液性癌、混合性透明细胞-浆液性癌可以产生AFP,表明这类上皮性癌可能分化为HCO^[3,13-14]。(5)HCO高度侵袭性的生物学行为特征与卵巢高级别浆液性癌类似。尽管有大量间接证据支持HCO起源于上皮组织,但必须认识到肝样表型并非特异性指标,需要结合临床与病理才能做出正确的诊断。

共识意见:HCO是一种罕见的原发于卵巢的恶性肿瘤,其形态学特征及免疫组化表型与HCC相似,目前认为起源于卵巢上皮组织,伴有血清AFP升高,肿瘤常表达AFP。HCO具有高度侵袭性,生物学行为特征同卵巢高级别浆液性癌,预后不良。

4 病理学特征

4.1 巨检特征 约80%HCO发生于单侧卵巢,双侧相对少见。肿瘤体积一般较大,直径5~35 cm不等,中位直径为12 cm。大多数HCO为多结节的实性肿瘤,少数伴有囊性成分,切面为白色或黄色,常见出血和坏死区域。

4.2 镜检特征 HCO的组织病理学镜下特征包括:(1)大部分HCO形态单一,少数混合有高级别浆液性癌、黏液性癌、子宫内膜样癌及性索间质肿瘤成分。细胞呈实性、片状、巢状、小梁状或索状结构排列,有时伴有腺样和乳头状结构。其间可见血窦,类似于经典的肝细胞癌排列方式。(2)可见大量颗粒状、嗜酸性至透明的胞浆,类似于肝细胞;细胞边界清晰,细胞核大而不规则,染色质呈块状或泡状,可见1~4个显著核仁;常见单核及多核瘤巨细胞,部分细胞核显著怪异;肿瘤内可见典型或非典型核分裂象、核退行性变及凋亡细胞^[15-18]。(3)常常见到细胞内、外的透明小球,特殊染色PAS、PAS-D均呈阳性。细胞外透明小球常积聚在微囊型腔隙内,可能是沙粒样钙化的来源。(4)有时可见混杂腺体衬覆柱状或立方上皮成分,或具备典型肝细胞癌特征,呈板层样排列、癌细胞分泌黏液及胆色素。

4.3 免疫组化特征 HCO的免疫表型方面,普遍表达广谱细胞角蛋白(CK),如AE1/AE3、CAM5.2;大部分表达AFP和肝细胞相关抗原(如HepPar-1和Glypican-3);不常表达性索和生殖细胞抗原标记。免疫组化特征包括:(1)AFP:是HCO最常用的标志物,但约8%的患者AFP可呈阴性,此时肝细胞相关抗原HepPar-1和Glypican-3有助于诊断^[15]。(2)CK:HCO普遍表达广谱CK,其中CK7阳性率约42.8%,CK20通常呈阴性^[15]。(3)CA125与癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA):HCO中,CA125的阳性率约30%,CEA的阳性率约64.3%^[15]。应该注意的是,血清AFP和CA125升高水平并不一定与免疫组化的AFP和CA125表达相关。(4)其他的肝细胞分化标记:包括 α 1抗胰蛋白酶(α 1-AT)(阳性率87.5%)、 α 1抗糜蛋白酶(α 1ACT)(阳性率100%)、白蛋白(albumin)(阳性率100%),应用相对

较少^[15]。(5)生殖细胞标记:包括OCT3/4和OCT4、CD117、PLAP、hPL、SALL4、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG),一般为阴性。(6)性索标记:如 α -inhibin、WT-1、Calretinin(CR),也多呈阴性,罕见情况下仅呈微弱、局灶性表达^[15]。(7)PAX8:多呈阴性,局灶阳性提示肿瘤来源于米勒管系统。(8)其他:CD10可呈阳性,雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)通常为阴性^[15];此外,新的肝细胞分化的免疫组化标志物(如Arginase-1和Glypican-3)已成功用于其他器官来源的肝细胞样癌的认识,如胰腺、肾上腺、肺、胃等^[15]。两者组合应用,特别是在原发部位不清时,有助于肝细胞样表型的确认。

HYST、HCC卵巢转移和HCO之间的鉴别诊断,无疑是一个具有挑战性的难题。迄今为止,尚无十分特异的方法来帮助区分。充分了解临床情况对于鉴别HCO与HYST至关重要,HYST通常发生在青春期前或青春期的患者中,并显示与性腺发育不全有关。轻度至中度核多形性和SALL4弥漫阳性表达,更倾向于HYST的诊断,特别是在育龄期妇女。HCC卵巢转移和HCO之间的鉴别,则需要结合病史、影像学检查、实验室检查等临床资料、病理形态学及免疫表型特征综合评估。影像学检查表明无肝脏病变,并有腹膜癌变病的临床表现,则强烈支持HCO的诊断。免疫标记的组合使用可能有助于鉴别:(1)尽管SALL4是生殖细胞肿瘤的重要标志物,但部分HCO可表达SALL4,在HCC中则通常为阴性。因此,SALL4可能是区分HCO和HCC卵巢转移的潜在指标^[19]。(2)CK7的弥漫阳性染色更支持HCO,这与HCC卵巢转移的表达模式相反^[20]。

共识意见:HCO的组织病理学特征包括镜下肿瘤细胞呈实性、片状、巢状、小梁状或索状结构排列,有时伴有腺样和乳头状结构。其间可见血窦,类似于经典的肝细胞癌的排列方式。HCO的免疫表型大多表现为AFP、CA125、CK和肝细胞相关抗原的表达,一般不表达性索和生殖细胞抗原标记。血清AFP和CA125升高水平与肿瘤细胞AFP和CA125的表达不一定相关。临床与病理特征相结合分析对于诊断至关重要。SALL4与CK7染色强度及模式可能有助于HCO和HCC鉴别诊断。

5 临床特征

5.1 临床表现 HCO临床表现不具有特异性,与常见类型卵巢癌相似。具有以下特点:(1)好发于中老年女性:发病年龄27~78岁,中位发病年龄55岁,多见于围绝经期与绝经后女性^[21]。但也有18岁年轻女性确诊HCO的报道^[19]。(2)临床表现多为附件区肿块,80%为单侧,肿块直径5~35 cm大小不等,平均12 cm^[20]。(3)患者可出现腹痛、腹胀、腹水、呕吐、体重下降等表现^[22]。其中,腹痛是最常见的症状,当肿瘤直径超过10 cm时,通常会出现腹痛等症状,并且多为晚期^[12]。(4)血清AFP值升高:AFP是HCO最为特异的肿瘤标志物,90%以上的患者有血清AFP升高,AFP的变

化可帮助判断治疗效果和监测病情^[12,20,23]。但也存在极少数血清AFP正常的“AFP阴性HCO”患者^[24-25]。(5)CA125升高:约60%以上患者可合并血清CA125升高^[15]。(6)常无肝脏肿瘤病变^[12]。(7)腹腔内广泛癌种植病变的表现:大多数HCO表现出高度恶性的临床病程,病变进展迅速,呈腹腔内广泛种植播散转移,类似于高级别浆液性癌的临床表现。(8)转移症状。除了卵巢癌常见的转移症状外,有报道1例HCO患者在就诊时即出现骨髓转移,表现为全血细胞减少,血红蛋白为42 g/L,白细胞为 $1.5 \times 10^9/L$,分类计数正常,血小板为 $62 \times 10^9/L$ ^[26]。(9)临床分期是HCO最重要的预后因素之一。超过70%的患者就诊时已是临床晚期(FIGO III~IV期),加之该病恶性程度高、侵袭性强,患者总体预后差,中位总生存期约为12个月,2年总生存率<50%,5年总生存率<10%^[27]。

5.2 影像学特征 HCO在影像学多表现为肝脏未见肿瘤病变,单侧或双侧附件的实性肿块,可出现坏死,少数伴有囊性成分,如发生腹腔的种植转移则与常见类型的卵巢癌表现相似,多有腹膜、大网膜病变与腹水,部分可见淋巴结、远处脏器转移征象^[28]。超声、CT、MRI、PET-CT在HCO特征和诊断方面表现为:(1)超声检查:附件肿块呈低回声团块,可见丰富血流信号。(2)CT或者MRI检查:附件区不规则肿块实性部分的密度或信号类似于肝脏实质,增强后其内实性成分明显不均匀强化^[29-30],HCO病灶常呈局部侵犯改变。(3)PET-CT检查:PET上显示附件肿块实性部分放射性摄取呈中度及以上增高,中心部分因坏死或因存在囊性部分而呈现低摄取,与卵巢癌表现类似^[31]。

共识意见:HCO的临床表现不具特异性,类似于常见类型的卵巢癌。好发于中老年女性,单侧肿瘤多见,就诊时多为晚期,常有血清AFP与CA125值升高,其升高或降低可作为判断治疗效果和监测病情变化的指标;但也有AFP阴性的HCO患者;影像学上多表现为单侧或双侧附件肿块,实性为主且具有与肝脏类似的密度或信号,有不均匀强化,同时肝脏无肿瘤病变征象。

6 诊断与鉴别诊断

6.1 诊断 病理学诊断是HCO诊断的金标准,须结合患者年龄、既往史、肿瘤标志物检查、病理学特征(包括免疫组化表型)等综合考虑。在临床实践中,准确诊断对制定治疗方案和判断预后至关重要。由于HCO特征类似于肝细胞癌,1987年Ishikura等^[3]提出了2个基本的诊断标准:(1)类似肝细胞癌肿瘤细胞丰富的嗜酸性细胞质。(2)免疫组化AFP染色阳性。但须注意的是,即使AFP免疫组化染色阴性,只要具有典型肝样癌组织学特征的卵巢癌仍然属于卵巢肝样癌类别,即“AFP阴性HCO”。AFP是一种肿瘤发育蛋白,可由卵黄囊、胎儿肝脏、成人肝细胞癌和含卵黄囊肿瘤成分的生殖细胞肿瘤产生。由于AFP的产生与细胞分裂和细胞分化的程度密切相关,肿瘤细胞产生AFP的

能力是短暂的。因此,AFP免疫组化染色阳性对于诊断如HCO等分泌AFP的肿瘤并不是必需的^[20]。

共识意见:病理学诊断是HCO诊断的金标准,形态学表现为类似肝细胞癌肿瘤细胞丰富的嗜酸性细胞质和免疫组化AFP染色阳性,通常是诊断HCO的2个必备条件。病理诊断须结合患者年龄、影像学、肿瘤标志物检查、形态学特征、免疫组化表型等综合考虑。也有AFP阴性的HCO。

6.2 鉴别诊断 产生AFP的卵巢肿瘤包括卵黄囊瘤、HCC卵巢转移、支持间质细胞瘤和无性细胞瘤等。其中卵巢卵黄囊瘤中的HYST和HCO之间的区别基于临床和病理的差异。HCO应注意与以下疾病相鉴别。(1)卵巢HYST:HYST是一种以肝样分化和产生AFP为特征的卵巢卵黄囊瘤类型,是HCO最重要的鉴别诊断疾病。这2种情况下肿瘤的大小和血清AFP水平都会随着肿瘤的进展而迅速增加。HYST主要发生于年轻女性(平均年龄22岁),可存在卵巢性腺发育不全和其他生殖细胞肿瘤成分,特别是畸胎瘤成分或其他类型的卵黄囊瘤成分(如网状成分等);在育龄期女性中,轻度至中度的核多形性和SALL4弥漫阳性更倾向于诊断HYST。而HCO通常发生在围绝经期或绝经后妇女,无性腺发育不全,缺乏畸胎瘤或其他生殖细胞肿瘤成分^[12,15,27]。HepPar-1免疫染色也可协助鉴别,卵黄囊瘤呈阴性,而HCO呈阳性^[16]。此外,形态学特征对HCO的诊断具有重要价值,细胞核的多形性是HCO的特点之一,而HYST的特点是肿瘤细胞相对一致。在诊断困难时,寻找到上皮性癌的成分,将有助于HCO的诊断。(2)HCC卵巢转移:HCO与HCC的鉴别一直具有挑战性,目前仍缺乏特异性指标用以鉴别,常常需要整合临床资料、形态学和免疫组化信息以综合判断。HCC转移至卵巢很罕见,而HCO患者术前腹部影像学检查和术中探查多无肝内肿瘤病变的证据。Restaino等^[32]曾报道1例罕见的肝细胞癌患者,12年后转移至卵巢复发,类似卵巢肝细胞样癌的病例。在这种情况下,肿瘤细胞形态学对鉴别没有实质帮助,并且提示卵巢起源的肿瘤标志物(如CA125),也可能为阴性。若影像学检查提示肝脏无肿瘤病变,临床上呈腹膜癌的表现特点,则支持诊断HCO。HCC是原发于肝脏的肿瘤,可通过血行途径转移播散到其他脏器,但通常不表现为弥漫性腹膜种植播散病变,血清CA125多正常^[12]。(3)胃肠道肝细胞样癌卵巢转移:另一种需与HCO鉴别的肿瘤是胃腺癌的肝样变异亚型,特别是胃癌也存在腹腔内扩散的倾向。通过影像学和(或)内镜检查未见胃部肿瘤病变征象,以及胃肠道免疫组化指标CK20和CDX2阴性,有助于排除胃恶性肿瘤的卵巢转移^[33]。(4)其他:HCO还需要与包括卵巢未分化癌、类固醇细胞肿瘤、透明细胞癌和子宫内膜样癌等相鉴别。尽管它们可能具有类似于HCO的特征,但这些肿瘤AFP染色均呈阴性^[16]。

共识意见:临床涉及AFP升高的卵巢肿瘤患者,均须

与HCO鉴别,其中,HYST是需要重点鉴别的疾病。患者的发病年龄、血清肿瘤标志物、影像学、细胞病理学、免疫组化以及是否同时存在经典生殖细胞肿瘤(如畸胎瘤等)、上皮性癌的成分是鉴别的要点。

7 治疗策略

HCO是一种罕见的卵巢原发恶性肿瘤,具有高度侵袭性,进展迅速,常出现广泛腹腔内播散种植转移,治疗反应差,治疗手段有限。尽管HCO和HCC的组织病理学极具相似性,但生物学行为和治疗反应上却不同,HCO更倾向卵巢癌的特点。所以,虽然目前没有足够的临床高级别循证证据来确定HCO患者的最佳治疗方案,但多主张HCO的治疗方法应类似于卵巢上皮性癌而不是HCC^[12,27]。

7.1 手术治疗 (1)早期患者须实施全面的分期手术。鉴于其恶性程度高,早期年轻女性患者行保留生育功能的手术需慎重,一般不推荐保留生育功能。但Uribe等^[21]曾报道1例27岁年轻未育女性HCO IA期患者,行保留生育功能的卵巢癌全面分期手术,术后予以BEP方案(博来霉素+顺铂+依托泊苷)化疗3个疗程,随访3年未见复发。(2)晚期患者实施以无肉眼残留病变(R0)为目标的卵巢癌肿瘤细胞减灭术,以期为后续化疗打下良好的基础。

7.2 化学治疗 由于HCO归属于卵巢上皮性癌范畴,文献个案报道术后多选择卵巢上皮性癌的化疗方案:紫杉醇+铂类的联合化疗^[12,27],而不是HYST敏感的BEP方案。建议IA期患者化疗3个疗程,其余期别患者化疗6个疗程。有个案报道腹腔热灌注化疗对于合并腹水、腹膜种植转移的晚期HCO患者有一定疗效^[20,33-34]。随着研究的进展,HCO的基因组表征可能有助于寻找到敏感的化疗方案。

7.3 靶向治疗 关于靶向治疗,如抗血管生成治疗在HCO一线治疗中的报道十分有限。索拉非尼是一种用于肝癌一线治疗的酪氨酸激酶抑制剂,由于HCO在形态学与肝细胞癌相似,Mahmood等^[35]对晚期HCO预估不能达到理想肿瘤细胞减灭术的患者,尝试采用与肝细胞癌相同的治疗方法,给予口服索拉非尼,但在治疗2个月后发现疾病进展,改用紫杉醇联合卡铂化疗2个疗程后,病情缓解。

7.4 维持治疗 由于HCO罕见,其BRCA突变与同源重组缺陷(homologous-recombination deficiency,HRD)阳性占比不详,维持治疗在HCO的应用也只有个案资料显示。有HCO患者应用尼拉帕利维持治疗,无进展生存期(PFS)达21.5个月(仍在随访中)^[36]。因此,鼓励HCO患者积极参加临床试验和鼓励开展维持治疗的多中心临床研究。

共识意见:HCO罕见,缺乏规范治疗的循证医学支持证据,目前多采用卵巢上皮性癌的治疗模式,即:(1)早期行全面分期手术。(2)晚期行卵巢癌肿瘤细胞减灭术。(3)术后辅以紫杉醇+铂类药物联合化疗。(4)积极完善基因检测以指导治疗。(5)晚期患者维持治疗的证据有限,建议参考晚期

卵巢癌维持治疗的方法,如PARP抑制剂维持治疗等。

7.5 复发性HCO的治疗 HCO对化疗的反应有限,复发率高,最常见肺转移和骨骼转移。对于复发性HCO的治疗原则同卵巢上皮性癌。化疗多主张采用二线化疗方案,例如:铂类联合吉西他滨、多柔比星脂质体、白蛋白紫杉醇等,但总体疗效有限^[12]。放疗对局部转移有一定疗效^[12]。靶向治疗方面,Pandey等^[16]首次报道了索拉非尼用于HCO的二线治疗:该患者接受了卵巢癌肿瘤细胞减灭术,术后行紫杉醇+卡铂方案化疗,前2个疗程化疗后AFP明显下降,第3个疗程化疗后AFP显著升高,尝试使用肝癌靶向药物索拉非尼,但由于肿瘤进展,仅2个月后停药。这表明,尽管HCO和HCC在形态学上十分相似,但它们在生物学行为上似乎是不同的,HCO在临床表现上更像卵巢上皮性癌而不是肝细胞癌。有报道1例哈萨克斯坦籍18岁的晚期HCO患者在紫杉醇+顺铂、吉西他滨+奥沙利铂化疗失败后使用阿帕替尼联合替吉奥方案治疗有效,生存时间已达2年余^[19]。虽然,目前尚缺乏关于复发性HCO治疗的前瞻性研究,但根据对患者化疗前后血清学AFP水平监测来看,辅助化疗有助于复发性HCO疾病控制和延长患者的生存期。

共识意见:复发性HCO的治疗原则同卵巢高级别浆液性癌。抗血管生成药物治疗等靶向治疗和免疫治疗等尚缺乏临床研究证据,鼓励开展相关临床研究。鉴于病例罕见,特别鼓励患者通过基因检测,寻找明确靶点,参加“篮子”研究。

8 多学科团队协作诊治的意义

多学科团队(multi-disciplinary team,MDT)协作在多种恶性肿瘤的诊断与治疗中发挥着越来越重要的作用,已成为临床诊疗中的一种重要模式,以更好地服务患者,提高患者的生存率和生活质量。对于罕见且高度恶性的HCO,更加需要MDT协作开展诊治工作,尤其是HCO与HYST、HCC卵巢转移的鉴别诊断仍具有挑战性,需妇科、病理科、分子诊断科、影像科、肝胆外科、胃肠外科等多学科医师整合临床、病理形态学和免疫组化染色、影像学等资料进行综合分析。在鉴别诊断时,仅依靠形态学诊断是不够的,而且并不是所有HCO患者的卵巢上皮性癌标志物(例如CA125)都会升高。须注意的是,在考虑HCO诊断时,HCO病变的主体在卵巢,常不存在肝脏肿瘤病变且临床表现为腹膜广泛种植病变,CK7呈阳性,则支持HCO的诊断。而HCC倾向于淋巴结转移和血行转移至其他脏器,但通常不伴有广泛性腹膜播散转移。另一种应与HCO鉴别的肿瘤是胃肝样腺癌卵巢转移,HCO患者的CK20通常为阴性,且影像学和(或)内镜检查未见确切胃部肿瘤病变征象。

共识意见:MDT协助对于HCO的诊断与治疗十分重要,积极完善收集各项临床、影像学、肿瘤学、病理组织学和免疫组化等资料进行综合分析,才能得出正确诊断,并

制定最佳治疗方案。

9 结语

原发性HCO是一种罕见的卵巢原发性恶性肿瘤,目前归属于上皮性癌,但在组织病理形态和免疫表型上与肝细胞癌相似。恶性程度高、侵袭性强、预后较差。好发于中老年女性,就诊时多为晚期。血清AFP水平可作为监测疗效和疾病进展的重要标志物。临床诊断应注意与卵巢HYST、HCC卵巢转移等疾病相鉴别,尚需要开展相关的组织学和分子生物学研究来明确HCO的最佳诊断方法。HCO的治疗手段有限,主要以肿瘤细胞减灭术和辅助以铂类为基础的联合化疗为主。目前,由于已有的文献证据都是基于个案为主的报告,缺乏前瞻性、大样本量的临床研究证据。因此,对于HCO的最佳治疗与管理仍需进一步探索,如基于靶向治疗和免疫治疗等各种新的治疗方案,期待更多的临床研究为HCO患者提供更多的治疗选择与机会,以进一步改善患者预后^[37-38]。

利益冲突:专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

主审专家:郎景和(中国医学科学院北京协和医院); 马丁(华中科技大学同济医学院附属同济医院); 孔北华(山东大学齐鲁医院)

执笔者:彭春蓉(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 王登凤(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 刘洋(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 曹冬焱(中国医学科学院北京协和医院); 彭澎(中国医学科学院北京协和医院); 曲海波(四川大学华西第二医院); 马晓欣(中国医科大学附属盛京医院); 狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院); 向阳(中国医学科学院北京协和医院); 张国楠(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院)

参与共识编写及讨论专家(按姓氏汉语拼音排序): 蔡云朗(东南大学附属中大医院); 曹冬焱(中国医学科学院北京协和医院); 陈刚(华中科技大学同济医学院附属同济医院); 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); 冯炜炜(上海交通大学医学院附属瑞金医院); 宫婷婷(中国医科大学附属盛京医院); 韩丽萍(郑州大学第一附属医院); 何善阳(广东省人民医院); 侯文杰(苏州大学附属独墅湖医院); 纪妹(郑州大学第一附属医院); 姜洁(山东大学齐鲁医院); 蒋芳(中国医学科学院北京协和医院); 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院); 李斌(中国医学科学院肿瘤医院); 李俊东(中山大学肿瘤医院); 李小平(北京大学人民医院); 李源(中国医学科学院北京协和医院); 李政(昆明医科大学附属第三医院/云南省肿瘤医院); 梁志清(陆军军医大学附属第一医院); 刘崇东(首都

医科大学附属北京朝阳医院); 刘红(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 刘洋(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 娄阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院); 卢淮武(中山大学孙逸仙纪念医院); 吕卫国(浙江大学医学院附属妇产科医院); 马丁(华中科技大学同济医学院附属同济医院); 马晓欣(中国医科大学附属盛京医院); 孟元光(解放军总医院第七医学中心); 米鑫(北京儿童医院顺义妇儿医院/北京顺义区妇幼保健院); 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); 沈杨(东南大学附属中大医院); 生秀杰(广州医科大学附属第三医院); 史敏(电子科技大学附属肿瘤医院/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部); 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); 王登凤(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 王刚(四川省妇幼保健院); 王世军(首都医科大学附属宣武医院); 王新宇(浙江大学医学院附属第一医院); 王玉东(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院); 王薇(同济大学附属妇产科医院); 夏百荣[中国科学技术大学附属第一医院(西区)/安徽省肿瘤医院]; 向阳(中国医学科学院北京协和医院); 谢咏(佛山市第一人民医院); 张国楠(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 张晓玲(江西省妇幼保健院/南昌医学院附属妇幼保健院); 张燕(武汉大学人民医院); 张瑜(中南大学湘雅医院); 赵丹(中国医学科学院肿瘤医院); 赵卫东(中国科学技术大学附属第一医院); 朱琳(山东大学第二医院); 朱滔(浙江省肿瘤医院)

秘书:周念(西南医科大学附属医院); 孙慈(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 张若(成都中医药大学附属医院); 杨茜(成都中医药大学附属医院)

参考文献

- [1] Bourreille J, Metayer P, Sauger F, et al. Existence of alpha fetoprotein during gastric-origin secondary cancer of the liver [J]. Presse Med, 1970, 78(28): 1277-1278.
- [2] Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, et al. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. A case report [J]. Cancer, 1985, 56(4): 840-848.
- [3] Ishikura H, Scully RE. Hepatoid carcinoma of the ovary. A newly described tumor [J]. Cancer, 1987, 60(11): 2775-2784.
- [4] Li JN, Wu X. SALL4 as an indicator for the diagnosis of hepatoid carcinoma of the ovary: a case report and literature review [J]. Clin Case Rep, 2023, 11(8): e7706.
- [5] Levy AN, Ackerman R, Yilmaz O, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the rectum with liver metastasis in a patient with ulcerative colitis [J]. ACG Case Rep J, 2019, 6(5): e00084.
- [6] Tomboravo C, Narindra LHRNO, Ranoharison HD, et al. Hepatoid carcinoma of the pancreas: a case report [J]. J Pancreat Cancer Treat, 2019, 2(1): 6-9.
- [7] Ellouze S, Slim C, Ahmad G, et al. Hepatoid adenocarcinoma of

- the gallbladder[J]. *World J Surg Oncol*, 2011, 9: 103.
- [8] Ayub A, Nunez LO, Booth A, et al. Pulmonary hepatoid adenocarcinoma[J]. *J Thorac Cardiovasc Sur*, 2019, 158(4): e139-e140.
- [9] Sekino Y, Mochizuki H, Kuniyasu H. A 49-year-old woman presenting with hepatoid adenocarcinoma of the urinary bladder: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2013, 7: 12.
- [10] Huang J, Zhu R, Wu R, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the renal pelvis in a 59-year-old male with nephrolithiasis: case report and review of the literature[J]. *Curr Prob Cancer*, 2019, 43(5): 471-476.
- [11] Yin HY, Hu Y, Xiu Y, et al. A rare case of primary endometrial hepatoid adenocarcinoma on 18F-FDG PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44: e425-e427.
- [12] Choi WK, Cho DH, Yim CY, et al. Primary hepatoid carcinoma of the ovary: a case report and review of the literature[J]. *Med (Baltimore)*, 2020, 99(19): e20051.
- [13] Tochigi N, Kishimoto T, Supriatna Y, et al. Hepatoid carcinoma of the ovary: a report of three cases admixed with a common surface epithelial carcinoma[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2003, 22(3): 266-271.
- [14] Higuchi Y, Kouno T, Teshima H, et al. Serous papillary cystadenocarcinoma associated with alpha-fetoprotein production[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1984, 108(9): 710-712.
- [15] Acosta Andres M, Pins Michael R. Hepatoid carcinoma of the ovary: clinical, histopathologic, and immunophenotypic features[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2019, 143(7): 883-889.
- [16] Pandey M, Truica C. Hepatoid carcinoma of the ovary[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): e446-e448.
- [17] Wang L, Zhong Y, Sun L, et al. Clinical and pathological features of hepatoid carcinoma of the ovary[J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11: 29.
- [18] Watanabe Y, Umemoto M, Ueda H, et al. Cytopathologic and clinicopathologic features of ovarian hepatoid carcinoma. A case report[J]. *Acta Cytol*, 2003, 47(1): 78-82.
- [19] 马蕾, 柳江. 甲磺酸阿帕替尼联合替吉奥治疗1例哈萨克斯坦国籍晚期卵巢肝样腺癌病例报道[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2019, 6(20): 197-198.
- [20] Liu XL, Wang X, Zhu FF. Hepatoid carcinoma of the ovary: a case report and review of the literature[J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(5): 947-950.
- [21] Uribe Rivera AK, Alvarez Larraondo M, Taxa Rojas L, et al. Hepatoid carcinoma of the ovary—a case report and literature review[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2020, 32: 100564.
- [22] 殷敏, 杨佳欣. 原发性卵巢肝样腺癌1例[J]. *肿瘤学杂志*, 2022, 28(3): 243-245.
- [23] Tejerina González E, Argüelles M, Jiménez-Heffernan JA, et al. Cytologic features of hepatoid carcinoma of the ovary: a case report with immunocytologic evaluation of HepPar1[J]. *Acta Cytol*, 2008, 52(4): 490-494.
- [24] Ozan H, Oztürk NH, Ozuysal S. A case of hepatoid carcinoma of the ovary[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2008, 29(5): 556-557.
- [25] Sung JH, Kim TH, Park HG, et al. Hepatoid carcinoma of the ovary without staining for alpha-fetoprotein[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2013, 56(1): 41-44.
- [26] Lakhota M, Pahadiya HR, Choudhary A, et al. A rare case of hepatoid carcinoma of the ovary with pancytopenia and hypocellular marrow[J]. *Indian J Med Paediat*, 2016, 37(4): 307-309.
- [27] Liu Y, Zhou RQ, Wang SR, et al. Extra-hepatic hepatoid carcinomas in female reproductive system: three case-reports with a literature review[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 1625-1636.
- [28] Acosta AM, Pins MR. Hepatoid carcinoma of the ovary: clinical, histopathologic, and immunophenotypic features[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2019, 143(7): 883-889.
- [29] 张帅, 郭茜, 李琦, 等. 肝样腺癌CT及MRI表现[J]. *中国医学影像技术*, 2023, 39(4): 555-559.
- [30] 黄爱娜, 陆健, 曾蒙苏, 等. 胃外肝样腺癌的影像学诊断[J]. *放射学实践*, 2022, 37(9): 1092-1097.
- [31] 刘芮, 周敏. 卵巢肝样癌1例[J]. *肿瘤影像学*, 2014, 23(3): 211.
- [32] Restaino S, Pellicchia G, Poli A, et al. A rare case of hepatocellular carcinoma recurrence in ovarian site after 12 years mimicking a hepatoid adenocarcinoma: case report[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(7): 2468.
- [33] Cascales Campos PA, Gil Martinez J, Torroba A, et al. Peritoneal dissemination of hepatoid carcinoma of the ovary treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy[J]. *Case Rep Med*, 2013, 2013: 283295.
- [34] Lee CH, Huang KG, Ueng SH, et al. A hepatoid carcinoma of the ovary[J]. *Acta Obstet Gyn Scan*, 2002, 81(11): 1080-1082.
- [35] Mahmood H, Fatima H, Faheem M. Metastatic hepatoid carcinoma of ovarian origin—a case report from northern Pakistan[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2017, 21: 24-27.
- [36] 王登凤, 张杰, 张灿, 等. PARPi用于初治卵巢上皮性癌患者一线维持治疗的真实世界临床数据分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(9): 641-652.
- [37] 张国楠, 向阳, 王登凤, 等. 卵巢透明细胞癌临床诊治中国专家共识(2022年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(5): 515-523.
- [38] 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.

(2024-02-27 收稿)