

临床指南

DOI: 10.19538/j.fk2024120113

卵巢透明细胞癌临床诊治指南(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妇科肿瘤学组

关键词: 卵巢透明细胞癌; 诊断; 治疗; 指南

Keywords: ovarian clear cell carcinoma; diagnosis; treatment; guideline

中图分类号: R737.3 文献标志码: A

1 指南形成背景与方法学

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很强的疾病,易发生化疗耐药致复发率高、预后差^[1-3],其致死率高居妇科恶性肿瘤的首位。卵巢透明细胞癌(ovarian clear cell carcinoma, OCCC)是卵巢癌中的特殊组织学亚型,好发于相对年轻的女性,与子宫内膜异位症有很强的相关性,并表现出多种组织学形态。因其细胞质呈透明的特征,故被命名为透明细胞癌。最初认为它起源于中肾管结构(类似于肾癌),故 Schiller 于 1939 年将其命名为“卵巢中肾癌”。1967 年,Scully 和 Barlow 发现 OCCC 常与子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)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,之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牵头制定并发布了国内首部 OCCC 临床诊治中国专家共识(2022 年版)(简称“共识”),两年多来“共识”在指导 OCCC 的临床实践中,得到了国内妇科肿瘤学、肿瘤学及相关学科同道们广泛的认可。鉴于有关 OCCC 临床循证医学证据的更新,中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组联合中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组以“共识”制定

基金项目:中央高水平医院临床科研项目资助(2022-pumch-B-083);四川省科技厅重点研发项目(2019YFS0036)

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

专家团队为基础,扩充了专家队伍,复习并进一步检索文献(检索数据库包括 PubMed、Embase、CNKI、万方等;英文文献检索关键词为“ovarian clear cell carcinoma, malignant transformation of endometriosis, malignant transformation of endometriosis-associated ovarian cancer, clear cell”等)。经过充分讨论,更新循证医学证据,将共识升级形成了本指南,以期更好地指导临床工作。本指南中的推荐意见是基于循证医学证据和专家广泛认可的临床经验而形成。本指南推荐级别及代表意义见表 1。

表 1 本指南推荐级别及其代表意义

推荐级别	代表意义
1 类	基于高级别临床研究证据,专家意见高度一致
2A 类	基于低级别临床研究证据,专家意见高度一致;或基于高级别临床研究证据,专家意见基本一致
2B 类	基于低级别临床研究证据,专家意见基本一致
3 类	不论基于何种级别临床研究证据,专家意见明显分歧

2 定义

WHO 对 OCCC 的定义为肿瘤由透明细胞、嗜酸性细胞和靴钉样细胞(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^[1]。

问题:什么是 OCCC?

推荐意见:OCCC 是卵巢癌的特殊组织学亚型,具有独特的分子特征和生物学特性,其流行病学和临床表现有着自身的特点,因其肿瘤细胞质呈透明的特征而得名。WHO 将其定义为由透明细胞、嗜酸性细胞和靴钉样细胞(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。在我国, OCCC 是仅次于 HGSC 的卵巢癌组织学亚型(推荐级别:1 类)。

3 流行病学特点

OCCC 约占卵巢癌的 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%、白人中约占

4.8%、其他人群中约占5.5%、亚裔人中约占11.1%^[2-3]。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,可能与EMT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。中国北京协和医院的资料显示,OCCC的占比为9.7%^[4]。自1925年Sampson首次报道卵巢EMT恶变以来,已有多项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EMT有显著相关性,相对危险度(relative risk, RR)为12.4^[5]。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($OR=1.06$)^[6],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^[7-8],可能与女性排卵次数增多而增加了EMT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%)^[9-10]。

问题: OCCC的哪些流行病学特点应引起临床重视?

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,尤其在日本。我国OCCC在卵巢癌中的占比约为9.7%。部分OCCC发生与EMT关系密切并呈年轻化趋势。应重视患者的流行病学史、尤其是EMT病史(推荐级别:1类)。

4 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——EMT。EMT与OCCC和卵巢子宫内膜样癌的发病均有显著相关性,EMT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^[7]。约50%~74%的OCCC合并EMT(其中卵巢EMT最为常见)^[1],约1/3直接起源于EMT病灶,因此,OCCC被称之为子宫内膜异位症相关的卵巢癌(endometriosis-associated ovarian cancer, EAOC)。在机制上,子宫内膜异位病灶的反复出血导致铁离子浓度升高,铁离子介导的氧化应激反应与雌激素受体(estrogen receptor, ER)低表达之间的相互作用被认为与OCCC的发生有关^[11]。

问题: 什么疾病是应该引起临床重视的OCCC前驱病变?

推荐意见: EMT是妇科的常见病,OCCC与其关系密切,EMT是部分OCCC的前驱病变,也是OCCC的发病危险因素,故OCCC被称之为EMT相关性卵巢癌。因此,对于任何年龄段的卵巢EMT患者,其诊治和随访过程中均应警惕其发生OCCC的可能(推荐级别:1类)。

5 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3类,并在2020年发布的第5版《WHO女性生殖道肿瘤分类》中继续沿用^[1],其中OCCC发病率远

高于交界性与良性的卵巢透明细胞肿瘤。OCCC多起源于卵巢EMT,少数情况下可能来自于透明细胞腺纤维瘤(伴纤维瘤成分的透明细胞肿瘤)。OCCC作为病理形态、分子生物学以及临床特征均独具特殊性的一类卵巢癌,逐渐成为人们关注的焦点。

5.1 巨检特征 OCCC巨检有以下特点^[12-13]:(1)肿瘤多为单侧,大小不等(直径3~30cm),一般体积较大,以直径13~15cm多见。(2)肿瘤多为囊实性,但EMT相关者中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,EMT相关者常含巧克力色液体,囊腔内常有实性或息肉状结节或乳头状结节,并伴有出血性坏死。(3)常合并有EMT病灶。

5.2 形态学特征 肿瘤细胞呈靴钉样、多角形、立方形、扁平状等多种形态,胞质透明,有时嗜酸。靴钉样细胞核大而深染,位于胞质顶端突向管腔,是OCCC的标志性细胞。OCCC镜下形态呈多样性,具有以下特点^[2]:(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乳头状的特点是含有纤维化或透明变性轴心的乳头结构,往往缺乏多级分支和细胞复层,而乳头轴心的透明变性是OCCC的典型特征;^③实性片状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,但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都被认为是高级别的。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EMT相关的子宫内膜样癌,其次是HGSC。(4)部分OCCC由于肿瘤细胞核异型性小、核分裂象少,标志性的靴钉样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。

5.3 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的两个较为可靠的免疫抗体,其中HNF1 β 敏感度高、特异度低,而Napsin A特异度高、敏感度居中或相同^[14-15]。因此,HNF1 β 和Napsin A多联合使用,灵敏度和特异度更具优势^[15]。此外,OCCC通常呈CK7(+)/CK20(-),ER、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、WT1、p53均(-)。

问题1: OCCC大体标本有何特点?

推荐意见: OCCC 巨检特征多样化, 肿瘤直径以 13~15cm 多见, 肿瘤切面可呈囊性、实性或囊实性。与 EMT 相关的 OCCC, 大多数呈囊性, 因此, 不能仅以肿瘤呈囊性就排除 OCCC 的可能性(推荐级别: 2A 类)。

问题 2: OCCC 的镜下形态学和免疫组化检查特征是什么?

推荐意见: OCCC 镜下以透明细胞、嗜酸性细胞和靴钉样细胞组成, 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, HNF1 β 和 Napsin A 是目前诊断 OCCC 两个最为可靠的免疫抗体。二者联合应用可提高诊断 OCCC 的准确性(推荐级别: 1 类)。

问题 3: 为什么把 OCCC 归为高级别癌?

推荐意见: OCCC 属于 I 型卵巢癌, 其肿瘤细胞核分级可以从轻度异型到显著异型。即使肿瘤中大多数细胞仅表现为轻度核异型, 但总能见到显著核异型的肿瘤细胞。因此, 无论采用何种分级系统, 细胞核分级总是属于高级别; 也正因如此, 所有的 OCCC 都被认为是高级别癌(推荐级别: 2A 类)。

问题 4: 为什么术中冰冻病理切片诊断 OCCC 的准确性不高?

推荐意见: 术中冰冻病理切片是诊断卵巢癌的常用方法, 也是确定手术切除范围的重要依据。但由于部分 OCCC 肿瘤细胞的核异型性小、核分裂象少, 标志性的靴钉样细胞在术中冰冻病理切片时难以准确辨认, 易被误诊为其他类型的恶性肿瘤, 甚至良性肿瘤。术后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。术中免疫组化的应用可能有助于提高术中诊断的准确性(推荐级别: 2A 类)。

6 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, 无明显遗传倾向^[9-10]。*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^[16], 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, 相较于 HGSC, OCCC 中错配修复缺陷(deficiency mismatch repair, dMMR)相对更常见, 约占 11.5%。可通过免疫组化检测 MLH1、MSH2、MSH6 和

PMS2 四种常见错配修复蛋白的表达, 或通过 PCR 检测或 NGS 测序确定是否存在微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H), 以此筛选出可能从免疫检查点抑制剂治疗中获益的患者。此外, *PIK3CA* 基因突变被发现与 I 期 OCCC 患者的总生存(overall survival, OS)期缩短有关, 而具有 *SWI/SNF* 基因突变的晚期患者预后较好^[17]。这些分子生物学特征可能成为靶向治疗的潜在方向。

近年来, 随着测序技术的应用及基因组学的发展, 对 OCCC 的分子分型进行了探索性研究, 以促进个体化治疗的实现。根据甲基化特征聚类分析, 将 OCCC 分为两个亚型: 第 1 个亚型主要为 *ARID1A* 突变相关的及其他常见突变(如 *PIK3CA*、*TERT* 等)的 OCCC, 显示出丰富的代谢途径表达, 常表现为早期疾病, 并且更多见合并子宫内膜异位症病史; 第 2 个亚型以 *TP53* 突变的肿瘤为主, 其涉及细胞外基质组织、间质分化和免疫相关途径的基因常常丰富表达, 且多为临床晚期, 预后差。也有多个研究提出基于免疫相关基因的 OCCC 分子分型^[18-20]。但目前都还处于初级阶段, 尚未经过大样本验证。另外, 已有的研究未纳入治疗方案的选择, 仅以生存期作为分型依据, 暂不能对临床治疗有较好的指导意义。

问题: OCCC 的分子生物学特征有何临床意义?

推荐意见: OCCC 的分子生物学特征有别于其他亚型卵巢癌, 其发生发展涉及多条分子信号通路。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蛋白和(或)微卫星不稳定性、PD-L1 表达等检测, 以筛选出对免疫检查点抑制剂敏感的患者。*PIK3CA* 和 *ARID1A* 是最常见的突变基因, 有望成为其个体化治疗的生物标志物(推荐级别: 2A 类)。

7 临床特征

7.1 临床表现与体征 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卵巢癌亚型的临床表现特征^[2, 21-25]: (1) 常因盆腔肿块较大而更易在早期发现, 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[国际妇产科联盟(FIGO) I 期], 约 70% 的患者病变局限于盆腔(FIGO I~II 期)^[2]。(2) 多为单侧卵巢发病(90% 以上)。(3) 常与 EMT 有关。有学者认为 OCCC 继发于 EMT 时多伴有粘连, 其临床表现相对惰性, 预后优于不伴有 EMT 者, 这可能与 EMT 的症状有助于早期发现 OCCC 有关^[2, 26]; 但 EMT 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, 并可成为卵巢癌患者就诊的首发症状。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 的发生率约为 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

及烦躁等。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,同时须与卵巢高钙血症型小细胞癌相鉴别。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期患者会出现血清糖类抗原125(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周期内和第2~6周期间恢复正常及未正常化的患者,5年OS率分别为94.0%、95.2%、50.1%、36.7%($P=0.001$)^[27-28]。

7.2 预后 (1)FIGO分期是WHO认可的OCCC最重要(惟一)的预后因素^[1]。早期患者预后较好,但晚期患者的预后甚至较HGSC更差。其中,I A期患者很少复发,但I C期复发率达37%。I、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^[29]。OCCC对化疗相对不敏感,易发生化疗耐药是晚期患者预后更差的主要原因^[30]。(2)传统的与恶性肿瘤侵袭性相关的组织学特征,如组织学结构、核分级和核分裂象在预测预后中的作用有限。(3)肿瘤出芽与早期OCCC的不良预后相关。肿瘤出芽是上皮-间质转化的一种表现。研究发现,上皮-间质转化相关蛋白E-cadherin和 β -catenin在OCCC肿瘤出芽中表达异常,表明肿瘤出芽与Wnt信号通路/上皮-间质转化有关,可作为早期OCCC的预后标志物^[31]。

7.3 影像学特征 超声、CT和磁共振成像(MRI)检查在临床诊断与描述卵巢肿瘤特征方面均有优势^[2,12,32],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^[12],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典型超声表现为单房囊性肿块伴单个或多个大小不等实性壁结节,突向腔内,呈宽基底附着于囊壁,多数偏心性生长,邻近囊壁增厚。同侧或对侧伴有子宫内膜异位症时,对诊断OCCC有价值^[33]。

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^[32,34]。

OCCC的CT影像学特征:基于CT影像的影像组学分析在OCCC的亚型识别中提供了新的方法,帮助与其他卵巢上皮性肿瘤的鉴别^[35]。CT影像组学技术通过提取高通量的影像特征,能够从微观层面揭示OCCC的独特形态学和组织学特征,有助于提高对OCCC的早期诊断准确性。影像组学分析显示,OCCC在CT影像上的组织异质性较高,与其他EOC的组织特征存在显著差异,这些影像组学特征对进一步指导个体化治疗具有潜在应用价值。

PET-CT在OCCC诊治中的应用: PET-CT通过¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)示踪剂的代谢成像,在OCCC诊治中展示了显著的优势^[36-37]。OCCC常表现为高代谢活性的单侧囊实性肿块, PET-CT有助于与其他EOC的鉴别诊断,并在淋巴结和远处转移的检测中具有较高敏感性。此外, PET-CT能够早期监测复发,评估治疗反应,通过代谢参数(如SUVmax和总病灶糖酵解)来预测预后。

问题1:临床中哪类患者要高度怀疑为早期OCCC?

推荐意见: 患者有EMT病史,单侧卵巢包块较大(平均直径15cm),较年轻的生育年龄女性,血清CA125值轻至中度升高,无论包块是囊性还是囊实性,都要考虑OCCC的可能性;尤其是卵巢子宫内膜异位囊肿短期内增大明显、CA125明显升高、绝经后卵巢子宫内膜异位囊肿仍继续增大、疼痛性质发生改变等情况,均要考虑EMT恶变的可能。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,特别是对于有EMT病史、诊断为卵巢肿块需严密随访者(推荐级别:2A类)。

问题2: OCCC患者常合并血栓性疾病及症状?

推荐意见: OCCC患者常合并有血栓性疾病或栓塞并发症,并可成为首发症状,合并相关症状也称为特鲁索综合征。如患者可能以脑梗死、四肢VTE等症状和体征为首发症状而就诊于其他科室,这比其他亚型的卵巢癌多见(推荐级别:2A类)。

问题3: OCCC患者预防VTE有哪些方法?

推荐意见: 对于卵巢癌患者,均须评估发生VTE的风险和抗凝出血的风险,并进行动态评估。可采用Caprini评分或改良的Caprini评分, ≥ 5 分为VTE高风险患者。预防VTE的方法包括基础预防、机械预防和药物预防(推荐级别:2A类)。

问题4: OCCC患者常合并高钙血症?

推荐意见: 约10%的OCCC患者伴有副肿瘤综合征——高钙血症,典型症状有食欲减退、肌无力、多尿及烦躁等,此外还可能导致心律失常和心电图QT间期缩短。对于发现附件包块并合并高钙血症的患者,要考虑OCCC可能性,同时需要鉴别卵巢高钙血症型小细胞癌。手术切除肿瘤后,患者的血钙值一般在36h内恢复正常;若肿瘤复发,血钙值可能又会升高(推荐级别:2A类)。

问题5: OCCC患者最重要的预后因素为什么是FIGO

分期?

推荐意见:传统的与恶性肿瘤侵袭性相关的组织学特征,如组织学结构、核分级和核分裂象在预测预后中的作用有限。FIGO分期是WHO认可的OCCC最重要(惟一)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。其中,I A期患者很少复发,但I C期复发率达37%。因此,基于I A期的预后好于I C期,对于有EMT病史又高度怀疑OCCC的患者,推荐以开腹手术为宜(推荐级别:2A类)。

问题6:影像学检查对OCCC的诊断意义?

推荐意见:超声、MRI和CT的特征表现可以帮助OCCC的诊断与鉴别诊断,影像学特征诊断价值高,特别对于有EMT病史、诊断为卵巢肿块需严密随访者。影像学检查可以根据病变受累的部位,为临床分期提供依据;对临床评估后高度怀疑为晚期卵巢癌且不适合初次肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery, PDS)的患者,可选择超声引导下对病灶进行穿刺活检。对于影像学特征不典型或怀疑复发的OCCC患者,PET-CT是重要的补充检查手段,可为个体化治疗决策提供精确的依据(推荐级别:2A类)。

8 诊断与鉴别诊断

8.1 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EMT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型中惟一的高级别癌。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EMT的OCCC的诊断须同时符合以下标准^[38]:(1)病理形态学确诊OCCC。(2)病理确诊卵巢EMT。(3)镜下见卵巢EMT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EMT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。

8.2 鉴别诊断 OCCC应注意与以下疾病相鉴别^[39]:(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,常为多级分支乳头,表面被覆多层细胞;而OCCC乳头的轴心常为透明变性的间质,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)卵巢子宫内膜样癌:卵巢子宫内膜样癌因分泌改变或鳞化可以表现为透明细胞样,但肿瘤细胞通常呈柱状,出现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、PR(-)。(3)卵黄囊瘤:其与OCCC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,卵黄囊瘤可有HNF1β(+),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)幼年型粒层细胞瘤:幼年型粒层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,有时伴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,免疫组化有关性索间质肿瘤标志物如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,免疫组化结果通常为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(-)^[40]。

问题:OCCC病理诊断的标准是什么?

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以提高诊断的准确性。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,细胞呈扁平或立方状(胞浆透明、嗜酸性、靴钉样),排列成管囊状、乳头状和实性结构;理想诊断标准:存在相关病变——透明细胞腺纤维瘤;肿瘤细胞HNF1β、NapsinA(+);而WT1、ER、PR(-)^[41](推荐级别:1类)。

9 治疗策略

9.1 FIGO I期

9.1.1 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:腹腔冲洗液行肿瘤细胞学检查、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盆腔淋巴结切除术。尽管暂没有高级别循证医学证据表明微创手术有不利影响,但鉴于I C期患者的预后明显差于I A期,建议采用开腹手术^[42-44]。

Hoskins等^[45]报道,I A~I B期OCCC患者的5年无瘤生存(disease-free survival, DFS)率为84%,而I C期患者,如果仅仅是肿瘤破裂,而腹腔冲洗液细胞学阴性,肿瘤包膜也未累及,则5年DFS率为92%;如果腹腔冲洗液细胞学阳性或未知、或肿瘤包膜累及或未知,则5年DFS率为48%;I C期、腹腔冲洗液细胞学阴性者的5年DFS率为86%,细胞学未知者为62%,细胞学阳性者为41%。一项纳入8850例接受附件切除的FIGO I期卵巢癌患者的回顾性分析发现,在不同组织学类型中,OCCC患者的肿瘤破裂风险最大,其破裂率为28.1%,同时多因素分析结果证实腹腔镜手术会显著增加肿瘤破裂风险^[46]。肿瘤破裂是手术引起还是自发的并不影响患者预后,但溢出的内容物却会影

响预后。因此,无论开腹还是腹腔镜手术,在未知肿瘤性质而行肿瘤切除术时,应注意无瘤原则与无瘤技术,尽可能完整切除以避免分期上升,并注意保护周围正常组织,避免肿瘤种植转移的可能性。

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术。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;腹腔冲洗液细胞学阳性者淋巴结转移率为 10.3%,显著高于细胞学阴性者的 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% ($P=0.06$);而腹腔冲洗液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%^[47]。多个回顾性研究结果均支持 OCCC 早期患者行系统性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^[48-51]。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^[48];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^[50];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^[51];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% vs. 66%)^[49]。

问题:对于高度疑为 FIGO I 期的 OCCC 患者,手术需要注意什么?

推荐意见:对于术前局限在一侧附件的卵巢肿瘤,如果高度怀疑 OCCC,应有充分的术前评估、腹腔镜手术适应证的严格掌握、规范的无瘤技术操作,术中应尽量避免肿瘤破裂而导致分期上升,影响患者预后。无瘤原则和无瘤技术是手术的基石,故拟诊 OCCC 等卵巢恶性肿瘤时首选开腹手术。鉴于早期 OCCC 的淋巴结转移率较高,尤其是腹腔冲洗液细胞学阳性和(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(推荐级别:2A 类)。

9.1.2 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的全面分期手术(fertility-sparing surgery, FSS)的研究很少。由于 OCCC 独特的生物学行为,目前不建议行 FSS,包括患侧输卵管卵巢切除术和全面分期手术^[42]。

但有几项探索性研究认为 FSS 不影响早期 OCCC 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 5 年 DFS 率和 5 年 OS 率均无明显差异^[41-42];此外,接受了 FSS 的患者在术后均恢复了正常月经周期,27% 的患者在术后完成了生育^[52]。即使在调整了淋巴结切除术的分期后,FSS 也不影响患者 OS,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)^[53]。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。

问题:年轻的早期 OCCC 患者可以保留生育功能吗?

推荐意见:基于目前的临床研究证据,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(推荐级别:2A 类)。对于术中肿瘤破裂、无瘤技术防范措施完好的 I C1 期,也可以考虑 FSS(推荐级别:2B 类)。

9.1.3 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 患者行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^[54-56];20 例 I A 期患者,无论是否进行辅助治疗,均未出现复发^[55];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^[56-57]。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、I C1 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% ($P<0.001$)^[57],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(National Cancer Database, NCDB)中 2072 例 I 期 OCCC 患者的分析^[58],其认为接受化疗者比未接受化疗者有更好的 5 年 OS 率(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)。

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,对 427 例早期卵巢癌患者进行了 6 个周期和 3 个周期的紫杉醇+卡铂(TC)方案的比较,发现 6 个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^[59]。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 个周期化疗组与 6 个周期化疗组的 DFS 和 OS 均无显著差异^[60]。

目前不同指南的推荐意见也略有不同,且在不断更新中。欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南中,单药卡铂或 TC 方案均可用于早期高危卵巢癌患者^[34];对于 OCCC I C2~I C3 期术后需行辅助化疗, I A~I C1 期经全面手术分期后可不化疗。而 2024 年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南中,TC 方案仍是首选,但仅 I A~I C1 期术后可化疗,也可观察, I C2~I C3 期均建议行辅助化疗^[61];由中华医学会妇科肿瘤学分会发布的《中国妇科肿瘤临床实践指南》(2024 版)中同样推荐 I C2~I C3 期 OCCC 患者均应接受含铂化疗,但 I A~I C1 期患者可选择

密切观察随访。

问题: I 期 OCCC 患者需要化疗吗?

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,故经全面分期手术后可化疗 3 个周期或者观察(患者充分知情且有密切随访条件);至于 I C 期,由于肿瘤破裂,癌细胞有种植转移的可能性,故应慎重考量。对于术中肿瘤破裂、无瘤技术防范措施完好的 I C1 期患者可选择密切观察随访或化疗 3 个周期, I B~I C2/I C3 期均建议行辅助化疗,化疗方案为 TC 方案(推荐级别:2A 类)。

9.1.4 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,一项纳入 195 例早期 OCCC 患者的回顾性研究发现,使用贝伐珠单抗(Bev)维持治疗可给早期患者带来 PFS 获益,但没有临床意义的 OS 获益^[62]。目前尚没有关于早期患者行靶向治疗、维持治疗等明确获益的高级别循证医学证据。

9.2 FIGO II~IV 期

9.2.1 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、达到无肉眼残留病变(R0)对于延长患者的生存期,尤其是提高远期生存率是有益的, OCCC 也是如此。日本的一项多中心研究纳入 96 例接受 PDS 的 III~IV 期 OCCC 患者,结果显示达到 R0 者的 PFS 明显优于肉眼残留病变 >1cm 者;残留病变大小是独立预后因素($HR=3.17, 95\%CI 1.68\sim6.00$)^[29]。因此,对晚期 OCCC 患者实施肿瘤细胞减灭术,手术目标仍然是达到 R0,彻底切除病变是为了减瘤,给术后辅助化疗打下良好的基础。

问题: 晚期 OCCC 初次肿瘤细胞减灭术(PDS)有何意义?

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 PDS 的重要性,通常可能由于病变较广泛且存在粘连,需要多学科合作手术才能达到 R0。手术范围同 HGSC(推荐级别:1 类)。

9.2.2 新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)+间歇性肿瘤细胞减灭术(IDS) OCCC 选择 NACT 的适应证及方案同 HGSC。但一些临床试验的亚组分析显示 OCCC 并未从基于 TC 方案的 NACT 中获益,这可能与 OCCC 易发生化疗耐药,导致其 NACT 的反应率较低有关^[63-64]。目前仍缺乏高级别临床应用相关证据。

问题: NACT 对晚期 OCCC 的价值如何?

推荐意见: PDS 是晚期卵巢癌患者的首选治疗方法。当 PDS 不能达到满意肿瘤细胞减灭水平和(或)有围术期高风险时, NACT+IDS 是合理的替代治疗选择。NACT 的主要价值在于可以降低手术的难度,更容易达到 R0,同时还能减少围术期的严重并发症等。但是, OCCC 对化疗相对不敏感, NACT 需谨慎用,要严格把握 NACT 指征;对于晚期

OCCC 患者,合理选择 PDS 或者 NACT 及 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(推荐级别:2A 类)。

9.2.3 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^[65-66],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 1 个关于 OCCC 化疗的国际多中心 III 期随机对照临床研究^[67],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、15d; DDP 60mg/m²,第 1 天;每 4 周 1 次,共 6 个周期)与 TC 组(305 例,紫杉醇 175mg/m²,卡铂 AUC6,每 3 周 1 次,共 6 个周期),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。(3)对 OCCC 一线化疗的前瞻性临床研究显示, TC+Bev 治疗 OCCC 的有效率为 63.6%,说明 Bev 可提高 TC 方案对 OCCC 的疗效,其有效性可能系 Bev 诱导的 AKT-mTOR 通路抑制^[68]。(4)研究发现, ARID1A 缺失的 OCCC 患者对吉西他滨的敏感度高于无 ARID1A 突变的患者,这意味着 ARID1A 缺失的 OCCC 患者可能会从含吉西他滨的治疗方案中获益,有效率为 22%~60%^[69-70]。

问题: TC 和 CPT+P 两个方案都是 OCCC 化疗的首选方案,临床如何选择?

推荐意见: (1)基于已有的高级别临床循证研究结果, 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。(2) TC+Bev 可提高 OCCC 的疗效。(3) ARID1A 缺失的 OCCC 患者对吉西他滨的敏感度高于无 ARID1A 突变的患者,对 ARID1A 缺失的患者,可以在 TC 方案不理想时,考虑应用吉西他滨(推荐级别:1 类)。

9.2.4 维持治疗 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+Bev 在 III~IV 期 OCCC 患者中的疗效,发现中位 PFS 从 12.5 个月增加到 29.7 个月($P=0.023$),中位 OS 从 34.7 个月增加到 51.4 个月($P=$

0.027),同时,多因素分析发现Bev的使用($HR=0.54$, $P=0.019$)、体力活动状态(PS)评分 <2 分($HR=0.33$, $P=0.013$; $HR=0.29$, $P=0.006$)和满意肿瘤细胞减灭术($HR=0.37$, $P<0.001$)是影响患者PFS和OS的独立预后因素。证实了在满意肿瘤细胞减灭术基础上,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可以改善晚期OCCC预后^[71]。

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和卵巢子宫内膜样癌使用多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)后,可以考虑应用PARPi维持治疗^[61,72]。

OCCC中约26%~33%存在同源重组(homologous recombination, HR)基因突变^[73-74],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)^[75]。由此推断,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。

问题:如何选择OCCC的一线维持治疗方案?

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为主的晚期卵巢癌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:①BRCA1/2突变者,达到CR或PR后选择奥拉帕利、尼拉帕利或氟唑帕利维持治疗(均推荐级别:I类);②BRCA1/2野生型/HRD阳性,达到CR或PR后,选择尼拉帕利(推荐级别:1类)、或氟唑帕利(推荐级别:2A类)、或奥拉帕利(推荐级别:2B类)进行维持治疗;③BRCA1/2野生型/HRD阴性,达到CR或PR后,选择尼拉帕利或氟唑帕利维持治疗(均推荐级别:2A类)。(2)初始治疗含Bev:①BRCA1/2突变者,达到CR或PR后选择Bev+奥拉帕利(推荐级别:1类)、Bev+尼拉帕利(推荐级别:2A类)、或尼拉帕利、或奥拉帕利、或氟唑帕利维持治疗(均推荐级别:2A类);②BRCA1/2野生型/HRD阳性,达到CR或PR后,选择Bev+奥拉帕利(推荐级别:1类)、或Bev+尼拉帕利(推荐级别:2A类)、或尼拉帕利(推荐级别:2A类)、奥拉帕利(推荐级别:2B类)或氟唑帕利(推荐级别:2B类)维持治疗;③BRCA1/2野生型/HRD阴性,达到CR或PR后,选择Bev+尼拉帕利(推荐级别:2B类)、或尼拉帕利(推荐级别:2B类)、或Bev(推荐级别:2B类)维持治疗。对于OCCC患者,鼓励参加PARPi维持治疗的相关临

床试验(推荐级别:2A类)。

9.3 复发后的处理

9.3.1 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)^[42]。关于OCCC患者行SCS的报道很少。Hogen等^[76]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^[77]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差异无统计学意义;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($P=0.002$)。

9.3.2 化疗 二线化疗是复发性卵巢癌的标准治疗方法^[61]。铂敏感复发的患者应再次接受以铂为基础的化疗±Bev。铂耐药复发者,选择非铂单药化疗±Bev,化疗方案包括紫杉醇周疗、脂质体多柔比星、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^[78]。

问题:复发性OCCC的处理原则是什么?

推荐意见:复发性OCCC的处理原则同HGSC,遵循“四定”原则,分别指定性、定位、定型及定法:“定性”是指首先要明确是否为肿瘤复发;“定位”是要明确肿瘤复发的具体位置;“定型”是明确肿瘤复发是铂敏感复发还是铂耐药复发;“定法”是综合以上肿瘤复发性质及状态,根据多学科诊疗(MDT)专家的不同意见,决定患者合理的诊疗方案。对于铂敏感复发的OCCC者,行SCS达R0同样是生存获益的先决条件。化疗方案同HGSC(推荐级别:2A类)。

9.4 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HNF1β可能是潜在治疗方向和靶点^[79]。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、或与其他靶向药物、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。

9.4.1 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^[80]。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^[81]。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1个激酶插入物。达沙替尼是CSF-1的小分子抑制剂,其可在ARID1A突变的OCCC中发挥合成致死作用,从而导致肿瘤细胞死亡^[82]。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]。

9.4.2 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^[83]。

9.4.3 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%^[84]。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利尤单抗(nivolumab)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,并在研究论文发表时仍

在持续,但其PD-L1表达状态没有描述^[85]。INOVA研究旨在评估信迪利单抗联合Bev对至少经过一线含铂化疗的复发/铂耐药OCCC患者的疗效。在已纳入的23例患者中,8例患者达到了客观缓解,疾病控制率更是达到了75%^[86]。日本学者综合分析了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了其免疫抑制状态。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^[87]。另外,根据最近的报道,虽然例数较少,但纳武利尤单抗或阿维鲁单抗在OCCC患者中显示出较好的抗肿瘤效果。BrUOG研究是一项评估单独使用纳武利尤单抗和与伊匹木单抗(ipilimumab)联合治疗复发的肾外透明细胞癌患者疗效的随机Ⅱ期临床研究,纳入研究的29例患者中共有24例为OCCC患者,两组客观缓解率(ORR)分别为14.2%及26.7%;6个月时的PFS率分别为19.1%和43.8%;中位PFS分别为2.7和5.1个月^[88]。最终的研究结果显示,与纳武利尤单抗单药治疗相比,纳武利尤单抗+伊匹木单抗的缓解率更高,并且改善了OCCC患者的预后(CR率分别为16.7%和0,PR率分别为16.7%和14.3%。综合CR和PR后,ORR分别为33.3%和14.3%)^[89]。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、化疗药物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。已注册或正在开展的部分OCCC免疫治疗相关临床研究总结见表2。

表2 目前已注册或正在开展的OCCC免疫治疗临床研究

药物名称	临床试验注册号	试验阶段	招募患者类型	靶点
索凡替尼联合特瑞普利单抗	ChiCTR2400083672	Ⅱ期	复发性	VEGFR、FGFR1、CSF-1R、PD-1
尼拉帕利联合安罗替尼	ChiCTR2100047345	Ⅱ期	铂耐药复发性或铂难治性	FGFRS、PARP
帕博利珠单抗联合仑伐替尼	NCT05296512	Ⅱ期	铂耐药复发性或铂难治性	PD-1、FGFR1
帕博利珠单抗、Bev联合CD40激动剂	NCT05231122	Ⅱ期	复发性	PD-1、VEGF-A、CD-40
西地尼步联合奥拉帕利	NCT02502266	Ⅱ/Ⅲ期	铂耐药复发性	VEGFR1、PARP

问题1:OCCC的靶向治疗和免疫治疗前需要检测哪些指标?

推荐意见:晚期和复发性OCCC患者对化疗常常不敏感,有必要探索靶向治疗与免疫治疗,建议患者行BRCA1/2检测、并常规进行肿瘤组织的错配修复功能/微卫星稳定状态及PD-L1表达检测,为靶免治疗提供理论依据(推荐级别:2A类)。

问题2:怎么看待OCCC的靶向治疗和免疫治疗?

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,由于OCCC的dMMR等具有较高的检出率,免疫检测点抑制剂或许在晚期和复发性OCCC治疗中更有优势,可结合相关标志物进行选择(推荐级别:2B类)。

10 结语

OCCC是卵巢癌的一种少见的特殊组织学亚型,常与EMT有关。其早期诊断、治疗以及治疗过程中面临的诸多棘手问题,仍然是妇科肿瘤学领域极具挑战性的难题^[90]。OCCC的严重性要求我们在临床实践中,应该也是必须遵循指南,同时,OCCC的复杂性和特殊性,又要求必须兼顾个体化和人性化治疗。随着科学技术的不断发展和临床实践经验的不断积累,OCCC的诊断与治疗的全程管理策略必将更加规范化、精准化、个体化和人性化。期待更多的有关OCCC靶免治疗高质量临床研究结果问世,将有益于OCCC患者的生存获益。未来针对OCCC分子特征来识别新的潜在靶点的研究、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OCCC的治疗策略。

利益冲突:所有参与指南制定相关人员均声明无与本指南相关的利益冲突。

主审专家:郎景和(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院);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)

专家委员会:向阳(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院);狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院);张国楠(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 北京协和医学院 北京协和医院);华克勤(复旦大学附属妇产科医院);刘洋(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);梁志清(陆军军医大学附属第一医院);王建六(北京大学人民医院);汪辉(浙江大学医学院附属妇产科医院);马晓欣(中国医科大学附属盛京医院);王登凤(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);彭澎(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院);李俊东(中山大学肿瘤医院)

主编:张国楠(电子科技大学附属肿瘤医院/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);狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院)

副主编:王登凤(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);彭澎(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院);刘洋(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);陈刚(华中科技大学同济医学院附属同济医院);李小平(北京大学人民医院);李斌(中国医学科学院肿瘤医院)

参与指南制定和讨论专家(按姓氏汉语拼音排序):蔡云朗(东南大学附属中大医院);陈丽宏(陕西省人民医院);陈琼华(厦门大学第一附属医院);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);丁景新(复旦大学附属妇产科医院);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);郭瑞霞(郑州大学第一附属医院);哈春芳(宁夏医科大学总医院);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);李源(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院);林安(福建省肿瘤医院);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(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);姜阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);吕卫国(浙江大学医学院附属妇产科医院);马彩玲(新疆医科大学第一附属医院);孟元光(解放军总医院妇产医学中心);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);石宇(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);史敏(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);宋磊(解放军总医院妇产医学中心);孙阳(福建省肿瘤医院);王丹波(辽宁省肿瘤医院);王刚(四川省妇幼保健院);王国庆(陕西省肿瘤医院);王建(空军军医大学附属第一医院/西京医院);王薇(同济大学附属妇产科医院);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);王悦(河南省人民医院);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];谢咏(佛山市第一人民医院);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(广州医科大学妇女儿童医疗中心);殷霞(上海交通大学医学院附属仁济医院);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(安徽中医药大学第一附属医院);周洪贵(川北医学院附属医院);周应芳(北京大学第一医院);朱根海(海南省人民医院);朱琳(山东大学第二医院);朱滔(浙江省肿瘤医院);朱熠(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院)

秘书:刘晓时(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);封露(西南医科大学附属医院)

参考文献

- [1] Kurman RJ, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. WHO classification of tumours of female reproductive organs [M]. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014: 65.
- [2] Gadducci A, Multinu F, Cosio S, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes [J]. Gynecol Oncol, 2021, 162(3): 741-750.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Fujiwara K, Shintani D, Nishikawa T. Clear-cell carcinoma of the ovary [J]. Ann Oncol, 2016, 27 Suppl 1: i50-i52.
- [6] Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: A review [J]. Cancer Biol Med, 2017, 14(1): 9-32.
- [7] Zhu C, Xu Z, Zhang T, et al. Updates of Pathogenesis, Diagnostic and Therapeutic Perspectives for Ovarian Clear Cell Carcinoma [J]. J Cancer, 2021, 12(8): 2295-2316.
- [8] 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 (6):765-774.
- [9] Enomoto T, Aoki D, Hattori K, 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.
 - [10] Alsop K, Fereday 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.
 - [11] Edwards RP, Huang X, Vlad AM. Chronic inflammation in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer: New roles for the "old" complement pathway [J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(5):e1002732.
 - [12] Pozzati F, Moro F, Pasciuto T, et al. Imaging in gynecological disease (14): Clinical and ultrasound characteristics of ovarian clear cell carcinoma [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(6):792-800.
 - [13] 郑文新, 沈丹华, 郭东辉. 妇产科病理学 [M]. 2版. 北京: 科学出版社, 2021:783-792.
 - [14] 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]. *Pathology*, 2015, 47 (2):105-111.
 - [15] Li Q, Zeng X, Cheng X, et al. Diagnostic value of dual detection of hepatocyte nuclear factor 1 beta (HNF-1 β) and napsin A for diagnosing ovarian clear cell carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7):8305-8310.
 - [16] 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.
 - [17] Ye S, Zhou S, Wu Y, et al. Genomic profiling of ovarian clear cell carcinoma in Chinese patients reveals potential prognostic biomarkers for survival [J]. *Ann Med*, 2023, 55(1):2218104.
 - [18] Ye S, Li Q, Wu Y, et al. Integrative genomic and transcriptomic analysis reveals immune subtypes and prognostic markers in ovarian clear cell carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(8):1215-1223.
 - [19] Heong V, Tan TZ, Miwa M, et al. A multi-ethnic analysis of immune-related gene expression signatures in patients with ovarian clear cell carcinoma [J]. *J Pathol*, 2021, 255(3):285-295.
 - [20] Liu H, Zhang Z, Chen L, et al. Next-Generation Sequencing Reveals a Very Low Prevalence of Deleterious Mutations of Homologous Recombination Repair Genes and Homologous Recombination Deficiency in Ovarian Clear Cell Carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2022, 11:798173.
 - [21] 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.
 - [22] 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.
 - [23] Behbakht K, Randall TC, Benjamin I, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary [J]. *Gynecol Oncol*, 1998, 70(2):255-258.
 - [24] Cohen JG, Prendergast E, Geddings JE, et al. Evaluation of venous thrombosis and tissue factor in epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(1):146-152.
 - [25] 向阳, 李源. 重视妇科少见恶性肿瘤的临床研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(4):329-332.
 - [26] 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(1):53.
 - [27] 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(13):15566-15576.
 - [28] Liu X, Lu H, Zhou Y, et al. Development and external validation of nomograms for predicting individual survival in patients with ovarian clear cell carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2023, 12 (10):11385-11395.
 - [29] 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.
 - [30] Pectasides D, Pectasides E, Psyrri A, et al. Treatment issues in clear cell carcinoma of the ovary: A different entity? [J]. *Oncologist*, 2006, 11(10):1089-1094.
 - [31] Lin LH, Zamuco RD, Shukla PS. Ovarian Clear Cell Carcinoma and Markers of Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT): Immunohistochemical Characterization of Tumor Budding [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2023, 42(6):602-612.
 - [32] 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(1):20.
 - [33] Iida Y, Okamoto A, Hollis RL, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: A clinical and molecular perspective [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(4):605-616.
 - [34] 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.
 - [35] Ren J, Mao L, Zhao J, et al. Seeing beyond the tumor: Computed tomography image-based radiomic analysis helps identify ovarian clear cell carcinoma subtype in epithelial ovarian cancer [J]. *Radiol Med*, 2023, 128(8):900-911.
 - [36] Ye S, Liu S, Xiang L, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT-based metabolic

- metrics in recurrent tumors of ovarian clear cell carcinoma and their prognostic implications[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):226.
- [37] Engbersen MP, Van Driel W, Lambregts D, et al. The role of CT, PET-CT, and MRI in ovarian cancer [J]. *Br J Radiol*, 2021, 94(1125):20210117.
- [38] 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.
- [39] 夏红珍, 翁海燕, 顾萍. 原发性卵巢透明细胞癌 30 例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(8):924-928.
- [40] 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.
- [41] Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, et al. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors [J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2021, 81(10):1145-1153.
- [42] 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]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019 May 2: ijgc-2019-000308. doi: 10.1136/ijgc-2019-000308. Epub ahead of print. PMID: 31048403.
- [43] Berek JS, Renz M, Kehoe S, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 155(Suppl 1):61-85.
- [44] Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, et al. Ovarian Cancer, Version 2. 2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(2):191-226.
- [45] 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.
- [46] Matsuo K, Huang Y, Matsuzaki S, et al. Minimally Invasive Surgery and Risk of Capsule Rupture for Women With Early-Stage Ovarian Cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(7):1110-1113.
- [47] Mueller JJ, Holzapfel M, Han CH, et al. Staging Lymphadenectomy in Patients With Clear Cell Carcinoma of the Ovary [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(1):120-124.
- [48] 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(7):1181-1189.
- [49] Köbel M, Kalloger SE, Santos JL, et al. Tumor type and substage predict survival in stage I and II ovarian carcinoma: Insights and implications[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(1):50-56.
- [50] 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(5):930-935.
- [51] 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(2):e19.
- [52] 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(1):49-52.
- [53] 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(9):1372-1377.
- [54] Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, et al. Less impact of adjuvant chemotherapy for stage I clear cell carcinoma of the ovary: A retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(9):1506-1510.
- [55] 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(4):573-578.
- [56] Oseledchik A, Jr LM, Konner J, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with stage I endometrioid or clear cell ovarian cancer in the platinum era: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Cohort Study, 2000-2013 [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(12):2985-2993.
- [57] 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.
- [58] Nasioudis D, Mastroiannis SA, Albright BB, et al. Adjuvant chemotherapy for stage I ovarian clear cell carcinoma: Patterns of use and outcomes [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150(1):14-18.
- [59] 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(3):301-306.
- [60] 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, 144(2):274-278.
- [61] Liu J, Berchuck A, Backes FJ, et al. NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer, Version 3. 2024 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(8):512-519.
- [62] Huang RY, Huang KJ, Chen KC, et al. Immune-Hot tumor features associated with recurrence in early-stage ovarian clear cell carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(10):2174-2185.
- [63] Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9990):249-257.
- [64] Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemo-

- therapy or primary surgery in stage III C or IV ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(10):943-953.
- [65] Jang JYA, Yanaihara N, Pujade-Lauraine E, et al. Update on rare epithelial ovarian cancers: Based on the Rare Ovarian Tumors Young Investigator Conference [J]. *J Gynecol Oncol*, 2017, 28(4):e54.
- [66] 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(1):53.
- [67] 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: JGOC3017/GCIG Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24):2881-2887.
- [68] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26):2473-2483.
- [69] Kuroda T, Ogiwara H, Sasaki M, et al. Therapeutic preferability of gemcitabine for ARID1A-deficient ovarian clear cell carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(3):489-498.
- [70] Takahashi K, Takenaka M, Okamoto A, et al. Treatment Strategies for ARID1A-Deficient Ovarian Clear Cell Carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(8):1769.
- [71] Seki T, Tate S, Nishikimi K, et al. Bevacizumab in first-line chemotherapy to improve the survival outcome for advanced ovarian clear cell carcinoma: A multicenter, retrospective analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 5502.
- [72] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 卵巢癌PARP抑制剂临床应用指南(2022版) [J]. *现代妇产科进展*, 2022, 31(8):561-572.
- [73] 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.
- [74] Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, 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.
- [75] Hjortkjær M, Malik Aagaard Jørgensen M, 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.
- [76] 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(2):258-263.
- [77] 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(5):910-915.
- [78] 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(5-6):351-358.
- [79] Mabuchi S, Sugiyama T, Kimura T. Clear cell carcinoma of the ovary: Molecular insights and future therapeutic perspectives [J]. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27(3):e31.
- [80] 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(2):247-252.
- [81] 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 (NRG-GY001) [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150(1):9-13.
- [82] 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(7):1472-1484.
- [83] Farley JH, Brady WE, O'Malley D, et al. A phase II evaluation of temsirolimus with carboplatin and paclitaxel followed by temsirolimus consolidation in clear cell ovarian cancer: An NRG oncology trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 167(3):423-428.
- [84] 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(7):1080-1087.
- [85] 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.
- [86] Liu X, Xia B, Zhang W, et al. 522MO Preliminary results of sintilimab (Sin)+bevacizumab (Bev) in recurrent/persistent ovarian clear cell carcinoma (INOVA): A multicenter, single-arm, phase II trial [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33:S783.
- [87] 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.
- [88] Dizon DS, Robison K, David SDM, et al. Stage 1 results of BrUOG 354: A randomized phase II trial of nivolumab alone or in combination with ipilimumab for people with ovarian and other extra-renal clear cell carcinomas (NCT03355976) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl):5598.
- [89] Dizon DS, Mathews CA, David SM, et al. Final results of BrUOG 354: A randomized phase II trial of nivolumab alone or in combination with ipilimumab for people with ovarian and other extra-renal clear cell carcinomas [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(17_suppl):LBA5500.
- [90] 张若, 杨茜, 张国楠. KELIM 评分在晚期卵巢癌治疗中的应用价值 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2024, 40(8):855-858.

(2024-11-10收稿)