

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.16.018

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230721.1357.002\(2023-07-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230721.1357.002(2023-07-21))卵巢透明细胞癌和卵巢子宫内膜样癌患者的
临床特征及预后分析^{*}奚晓雪^{1,2}, 沈晨³, 陈婷^{1,2}, 曹天越^{1,2}, 钱永红^{1,2}, 王慧玲^{1,2}, 居颂文⁴, 侯顺玉^{1,2,△}

(1. 南京医科大学附属苏州医院/苏州市立医院妇产科, 江苏苏州 215002; 2. 南京医科大学姑苏学院, 南京 211166; 3. 苏州市中医医院妇产科, 江苏苏州 215003; 4. 南京医科大学附属苏州医院中心实验室, 江苏苏州 215128)

[摘要] **目的** 探讨卵巢透明细胞癌(OCCC)和卵巢子宫内膜样癌(OEC)患者的临床特征及预后。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月 1 日至 2018 年 8 月 31 日在南京医科大学附属苏州医院初次诊治的 156 例卵巢上皮癌患者临床资料。根据病理结果将患者分为 OCCC 组($n=61$)和 OEC 组($n=95$),比较两组的一般资料、临床表现、辅助检查、手术及术后随访信息。随访时间至 2022 年 8 月 31 日,采用 COX 比例风险模型进行预后影响因素的单因素和多因素分析。**结果** OCCC 组年龄明显大于 OEC 组($P<0.05$),绝经患者占比明显高于 OEC 组($P<0.05$)。OCCC 组合并腹水及有淋巴结转移患者占比明显高于 OEC 组($P<0.05$)。OCCC 组与 OEC 组国际妇产科联盟(FIGO)分期及肿瘤分化程度分布比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。OCCC 组总生存期(OS)明显短于 OEC 组(28.4 个月 vs. 37.9 个月, $\chi^2=4.443$, $P=0.035$)。COX 多因素分析显示,卵巢癌患者 OS 与合并子宫内膜异位症、FIGO 分期及化疗耐药相关($P<0.05$)。**结论** OCCC 与 OEC 虽均为子宫内膜异位症相关卵巢癌,但临床特征及预后存在较多差异。

[关键词] 卵巢透明细胞癌;卵巢子宫内膜样癌;卵巢上皮癌;预后;生存分析**[中图分类号]** R737.31**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)16-2499-08Clinical characteristics and prognosis of patients with ovarian clear cell
carcinoma and ovarian endometrioid carcinoma^{*}XI Xiaoxue^{1,2}, SHEN Chen³, CHEN Ting^{1,2}, CAO Tianyue^{1,2},QIAN Yonghong^{1,2}, WANG Huiling^{1,2}, JU Songwen⁴, HOU Shunyu^{1,2,△}

(1. Department of Obstetrics and Gynaecology, The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University/Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu 215002, China; 2. Gusu School, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211166, China; 3. Department of Obstetrics and Gynaecology, Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suzhou, Jiangsu 215003, China; 4. Central Laboratory, The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu 215128, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical characteristics and prognosis of patients with ovarian clear cell carcinoma (OCCC) and ovarian endometrioid carcinoma (OEC). **Methods** The clinical data of 156 patients with epithelial ovarian cancer, who were initially diagnosed and treated in the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University from January 1, 2013, to August 31, 2018, were retrospectively analyzed. According to the pathological results, the patients were divided into two groups: the OCCC group ($n=61$) and OEC group ($n=95$). The general information, clinical manifestations, auxiliary examinations, and surgical procedures and postoperative follow-up information were compared between the two groups. The patients were followed up till August 31, 2022. The COX proportional risk model was applied for univariate and multivariate analysis of prognostic factors. **Results** The age of patients in the OCCC group was significantly larger than that in the OEC group ($P<0.05$), and the proportion of menopausal patients was significantly higher than that in the OEC group ($P<0.05$). The percentages of patients with ascites and lymph node metastasis in

^{*} 基金项目: 苏州市“科教兴卫”青年科技项目(KJXW2020028); 南京医科大学姑苏学院科研项目(GSKY20210208)。 作者简介: 奚晓雪(1987—), 副主任医师, 博士, 主要从事妇科肿瘤研究。 [△] 通信作者, E-mail: houshunyu@sina.com。

the OCCC group were significantly higher than those in the OEC group ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in the distribution of International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging and tumor differentiation between the OCCC group and OEC group ($P < 0.05$). The overall survival (OS) of the OCCC group was significantly shorter than that of the OEC group (28.4 months *vs.* 37.9 months, $\chi^2 = 4.443$, $P = 0.035$). COX multivariate analysis showed that OS in patients with ovarian cancer was associated with endometriosis, FIGO stage, and chemotherapy resistance ($P < 0.05$). **Conclusion** Although both OCCC and OEC are ovarian cancers related to endometriosis, there are significant differences in their clinical features and prognosis.

[Key words] ovarian clear cell carcinoma; ovarian endometrioid carcinoma; ovarian epithelial carcinoma; prognosis; survival analysis

卵巢恶性肿瘤早期病变不易发现,且缺乏有效治疗手段,其病死率居妇科恶性肿瘤首位。卵巢肿瘤成分复杂,类型不同,组织学结构和生物学行为存在很大差异。卵巢上皮性癌(epithelial ovarian carcinoma, EOC)是最常见的组织学类型,占 90% 及以上^[1]。EOC 由 5 种主要的组织学亚型组成,包括高级别浆液性(70%~80%)、透明细胞样(10%)、子宫内膜样(10%)、黏液性(3%)和低级别浆液性肿瘤(<5%)^[2-5]。其中卵巢透明细胞癌(ovarian clear cell carcinoma, OCCC)和卵巢子宫内膜样癌(ovarian endometrioid carcinoma, OEC)分别占 EOC 的 10%~15% 及 10%^[6],并且是子宫内膜异位症相关性卵巢癌(endometriosis-associated ovarian carcinoma, EAOC)的主要病理类型^[7]。

根据临床行为和遗传分子特征,EOC 又可以分为两种类型:I 型包括 OCCC、OEC 和黏液性癌,通常遗传稳定,临床病情进展相对缓慢;II 型主要为高级别浆液性癌(high-grade serous carcinoma, HGSC),具有更不可控的细胞周期紊乱,侵袭性更强^[8]。HGSC 发病率较高,是最常见的 EOC(约占 70%),其相关临床特征、分子及基因图谱研究较多^[2]。而目前 OCCC 或 OEC 的相关研究较少,本研究通过回顾性分析 OCCC 和 OEC 患者的临床资料,探讨二者的临床及预后特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2013 年 1 月 1 日至 2018 年 8 月 31 日于南京医科大学附属苏州医院首次手术治疗并根据病理诊断为 OCCC 或 OEC 的患者临床资料,选取其中临床信息完整且全程随访的 156 例患者为研究对象,其中 61 例 OCCC 患者(OCCC 组)和 95 例 OEC 患者(OEC 组)。

1.2 方法

收集以下患者信息:(1)患者一般资料,如年龄、体重指数(BMI)、孕次、产次、是否伴有痛经、是否绝经、人工流产或清宫次数、剖宫产史、输卵管结扎史及疾病史(包括乳腺癌史、高血压史、糖尿病史)等;(2)患者术前辅助检查,如血清糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)和人附睾蛋白 4(human

epididymis protein 4, HE4);(3)患者手术及术后随访信息,如肿瘤最大径、侧别、有无合并腹水、有无盆腔粘连、有无淋巴结转移、国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)手术病理分期、肿瘤分化程度、有无合并子宫内膜异位症、有无合并子宫内膜病变、有无合并子宫肌瘤、有无化疗和有无化疗耐药,以及死亡和生存情况。随访时间至 2022 年 8 月 31 日。总生存期(overall survival, OS)为患者从接受初次手术治疗到死亡或最后一次随访的时间。化疗耐药指末次化疗结束后 6 个月以内出现肿瘤进展或复发。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法。连续变量由受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线获取最佳截断值,并根据最佳截断值进行分层。COX 比例风险模型进行预后影响因素的单因素和多因素分析。Kaplan-Meier 法进行生存分析,采用 log-rank 检验进行组间比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的一般信息及临床病理特征

OCCC 组平均年龄(59.13 ± 13.21)岁,高于 OEC 组的(51.08 ± 14.60)岁,差异有统计学意义($P < 0.05$);OCCC 组绝经患者占比较 OEC 组高,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组 BMI、痛经、孕(产)次、人工流产或清宫次数、剖宫产史、输卵管结扎史、乳腺癌史、高血压史及糖尿病史情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组血清 CA125、HE4 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);OCCC 组合并腹水及有淋巴结转移患者占比明显高于 OEC 组($P < 0.05$);两组 FIGO 分期、FIGO 分期早期或晚期及分化程度分布比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);OEC 组合并子宫肌瘤患者占比较 OCCC 组高,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组肿瘤最大径、肿瘤侧

别、盆腔粘连、合并子宫内膜异位症、合并子宫内膜病变、化疗及化疗耐药情况比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的一般信息及临床特征比较

项目	OCCC 组($n=61$)	OEC 组($n=95$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	59.13 $\pm$ 13.21	51.08 $\pm$ 14.60	3.553	0.001
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	21.55 $\pm$ 2.15	21.58 $\pm$ 2.62	0.077	0.939
绝经[$n(\%)$]			12.460	<0.001
是	43(70.49)	41(43.16)		
否	18(29.51)	54(56.84)		
伴有痛经[$n(\%)$]			1.355	0.244
是	6(9.84)	16(16.84)		
否	55(90.16)	79(83.16)		
孕次[$n(\%)$]			1.707	0.191
0 次	2(3.28)	10(10.53)		
≥ 1 次	59(96.72)	85(89.47)		
产次[$n(\%)$]			0.798	0.372
0 次	3(4.92)	10(10.53)		
≥ 1 次	58(95.08)	85(89.47)		
人工流产或清宫次数[$n(\%)$]			2.548	0.110
0 次	37(60.66)	44(46.32)		
≥ 1 次	24(39.34)	51(53.68)		
剖宫产史[$n(\%)$]			0.049	0.825
无	56(91.80)	86(90.53)		
有	5(8.20)	9(9.47)		
输卵管结扎史[$n(\%)$]			0.011	0.918
无	57(93.44)	91(95.79)		
有	4(6.56)	6(6.31)		
乳腺癌史[$n(\%)$]			0.898	0.343
无	60(98.36)	89(93.68)		
有	1(1.64)	6(6.32)		
高血压史[$n(\%)$]			0.836	0.361
无	44(72.13)	74(77.89)		
有	17(27.87)	21(22.11)		
糖尿病史[$n(\%)$]			1.418	0.234
无	54(88.52)	89(93.68)		
有	7(11.48)	6(6.32)		
CA125[$M(Q_1,Q_3)$,U/mL]	208.19(50.0,1 000.0)	78.9(30.2,408.0)	1.743	0.081
HE4[$M(Q_1,Q_3)$,pmol/L]	72.3(34.0,518.0)	61.0(39.9,297.1)	0.654	0.513
肿瘤最大径[$M(Q_1,Q_3)$,cm]	90.5(50.0,126.0)	79.5(50.0,115.8)	1.172	0.241
肿瘤侧别[$n(\%)$]			0.001	0.976
单侧	48(78.69)	74(77.89)		
双侧	13(21.31)	21(22.11)		
合并腹水[$n(\%)$]			5.213	0.022
无	10(16.39)	32(33.68)		
有	51(83.61)	63(66.32)		
盆腔粘连[$n(\%)$]			0.000	0.998
无	52(85.25)	81(85.26)		
有	9(14.75)	14(14.74)		
淋巴结转移[$n(\%)$]			8.393	0.004
无	10(16.39)	37(38.95)		
有	51(83.61)	58(61.05)		
FIGO 分期[$n(\%)$]			50.31	<0.001

续表 1 两组患者的一般信息及临床特征比较

项目	OCCC 组(<i>n</i> =61)	OEC 组(<i>n</i> =95)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>
I	9(14.75)	47(49.47)		
II	1(1.64)	6(6.32)		
III	29(47.54)	41(43.16)		
IV	22(36.07)	1(1.05)		
FIGO 分期早期或晚期[<i>n</i> (%)]			22.780	<0.001
I+II	10(16.39)	53(55.79)		
III+IV	51(83.61)	42(44.21)		
分化程度[<i>n</i> (%)]			23.600	<0.001
高分化	1(1.64)	13(13.68)		
中分化	3(4.92)	25(26.32)		
低分化	57(93.44)	57(60.00)		
合并子宫内膜异位症[<i>n</i> (%)]			0.227	0.634
无	48(78.69)	71(74.74)		
有	13(21.31)	24(25.26)		
合并子宫内膜病变[<i>n</i> (%)]			0.005	0.943
无	57(93.44)	87(91.58)		
有	4(6.56)	8(8.42)		
合并子宫肌瘤[<i>n</i> (%)]			4.679	0.031
无	54(88.52)	70(73.68)		
有	7(11.48)	25(26.32)		
化疗[<i>n</i> (%)]			0.841	0.359
无	25(40.98)	33(34.74)		
有	36(59.02)	62(65.26)		
化疗耐药[<i>n</i> (%)]			0.025	0.874
无	39(63.93)	61(64.21)		
有	22(36.07)	34(35.79)		

2.2 两组患者 OS 比较

156 例患者术后中位随访时间为 28.5 个月,末次随访时确认为生存状态的患者 98 例(62.82%),肿瘤导致死亡者 58 例(37.18%)。OCCC 组死亡患者占 47.54%(29/61),OEC 组占 30.53%(29/95)。OCCC 组与 OEC 组的中位 OS 分别为 28.4、37.9 个月,差异有统计学意义($\chi^2=4.443, P=0.035$)。生存曲线见图 1。

2.3 卵巢癌患者 OS 影响因素的单因素和多因素分析

由于患者年龄、BMI、血清 CA125、HE4 水平及肿瘤最大径为连续变量,根据患者 OS 绘制 ROC 曲线,得到最佳截断值:年龄为 63 岁(<63 岁 108 例,≥63 岁 48 例),BMI 为 21.8 kg/m²(<21.8 kg/m² 81 例,>21.8 kg/m² 75 例),血清 CA125 为 107.4 U/mL (<107.4 U/mL 80 例,>107.4 U/mL 76 例),血清 HE4 为 294.3 pmol/L(<294.3 pmol/L 114 例,>294.3 pmol/L 42 例),肿瘤最大径为 10 cm(<10 cm 91 例,>10 cm 65 例),见图 2。COX 比例风险回归模型单因素分析结果显示,绝经状态、输卵管结扎史、

高血压史、淋巴结转移、组织类型、FIGO 分期、FIGO 分期早期或晚期、分化程度、合并子宫内膜异位症、化疗及化疗耐药是 OS 的影响因素($P<0.05$),见表 2。将上述因素进一步纳入多因素分析,患者 OS 与合并子宫内膜异位症、FIGO 分期及化疗耐药相关($P<0.05$),而与绝经状态、输卵管结扎史、高血压史、淋巴结转移、肿瘤早期或晚期、分化程度及化疗均无明显相关性($P<0.05$),见表 3。

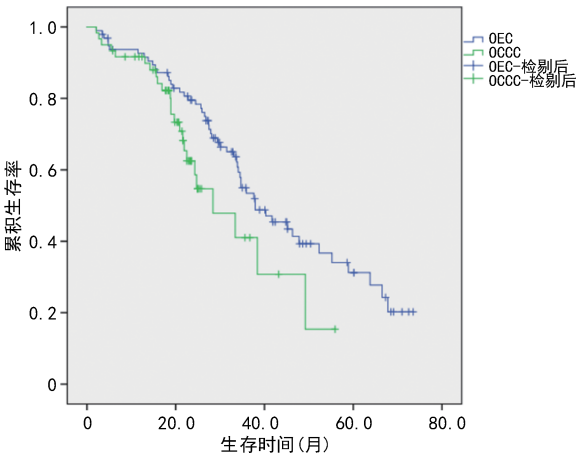


图 1 OCCC 组和 OEC 组的生存曲线

表 2 卵巢癌患者 OS 影响因素的单因素分析

项目	<i>n</i>	OS[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),个月]	<i>P</i>
年龄			0.613
<63 岁	108	34.7(24.7,63.8)	
≥63 岁	48	35.9(18.5,58.9)	
BMI			0.754
<21.8 kg/m ²	81	38.4(22.5,67.8)	
≥21.8 kg/m ²	75	35.9(24.3,63.8)	
绝经			0.019
是	84	29.4(18.9,55.2)	
否	72	46.3(27.4,66.5)	
伴有痛经			0.995
是	22	34.7(28.4,55.2)	
否	134	35.9(21.9,67.8)	
孕次			0.244
0 次	12	58.9(46.3,66.5)	
≥1 次	144	34.7(21.9,63.8)	
产次			0.294
0 次	13	58.9(38.4,66.5)	
≥1 次	143	34.5(21.9,63.8)	
人工流产或清宫次数			0.592
0 次	81	37.6(19.7,63.8)	
≥1 次	75	34.7(25.9,67.8)	
剖宫产史			0.421
无	142	37.6(21.9,63.8)	
有	14	35.9(30.1,63.8)	
输卵管结扎史			0.021
无	146	37.9(24.3,66.5)	
有	10	20.9(18.5,34.7)	
乳癌史			0.679
无	149	35.9(22.5,63.8)	
有	7	33.9(25.7,54.7)	
高血压史			0.010
无	118	38.4(24.7,67.8)	
有	38	28.1(18.9,40.3)	
糖尿病史			0.789
无	143	37.6(22.5,63.8)	
有	13	27.9(22.8,45.6)	
CA125			0.389
<107.4 U/mL	80	37.9(24.7,67.8)	
≥107.4 U/mL	76	34.7(20.9,55.2)	
HE4			0.466
<294.3 pmol/L	114	37.6(22.5,67.8)	
≥294.3 pmol/L	42	34.1(26.5,52.3)	
肿瘤最大径			0.055
<10 cm	91	40.3(25.9,66.5)	

续表 2 卵巢癌患者 OS 影响因素的单因素分析

项目	<i>n</i>	OS[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),个月]	<i>P</i>
≥10 cm	65	28.4(20.9,38.4)	
肿瘤侧别			0.443
单侧	122	37.6(21.6,67.8)	
双侧	34	33.9(26.8,41.7)	
合并腹水			0.073
无	42	38.4(27.5,60.8)	
有	114	34.7(20.9,55.2)	
盆腔粘连			0.091
无	133	34.7(21.9,63.8)	
有	23	—	
淋巴结转移			0.042
无	47	45.2(30.1,67.8)	
有	109	34.5(19.7,63.8)	
组织类型			0.035
子宫内膜样癌	95	37.9(26.5,66.5)	
子宫透明细胞癌	61	28.4(19.7,49.2)	
FIGO 分期			<0.001
I	56	67.8(66.5,—)	
II	7	33.7(30.1,63.8)	
III	70	33.9(21.6,41.7)	
IV	23	16.9(11.5,22.5)	
FIGO 分期早期或晚期			0.007
I + II	63	46.3(29.4,67.8)	
III + IV	93	33.1(19.7,—)	
分化程度			0.028
高分化	14	45.2(34.1,66.5)	
中分化	28	46.3(30.1,—)	
低分化	114	33.1(19.7,—)	
合并子宫内膜异位症			0.024
无	119	34.1(20.9,63.8)	
有	37	41.7(33.4,66.5)	
合并子宫内膜病变			0.292
无	144	35.9(21.9,58.9)	
有	12	29.4(34.5,55.1)	
合并子宫肌瘤			0.283
无	124	33.9(20.9,66.5)	
有	32	47.8(28.4,63.8)	
化疗			<0.001
无	58	—	
有	98	33.4(21.9,45.2)	
化疗耐药			<0.001
无	100	58.9(34.7,63.8)	
有	56	26.5(19.3,33.9)	

—:无数据。

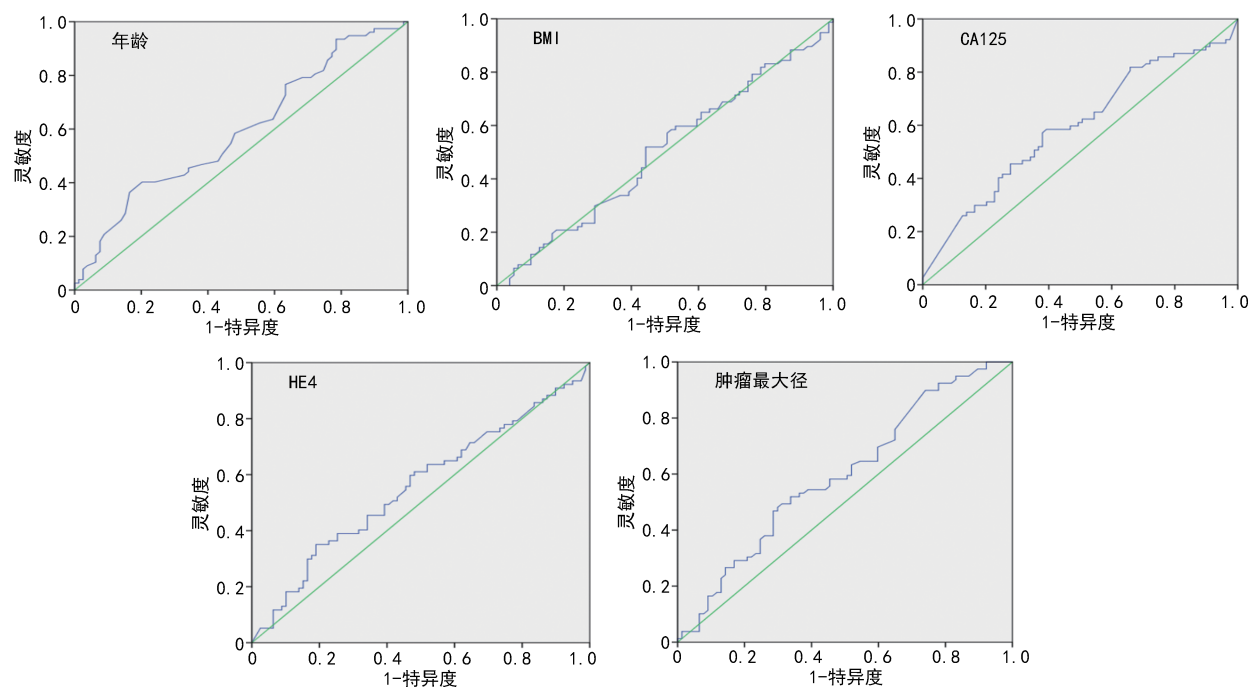


图 2 年龄、BMI、CA125、HE4 及肿瘤最大径的 ROC 曲线

表 3 卵巢癌患者 OS 影响因素的多因素 COX 回归分析

项目	β	SE	P	HR(95%CI)
绝经(vs. 否)	0.168	0.250	0.503	1.183(0.724~1.932)
有输卵管结扎史(vs. 无)	0.686	0.423	0.105	1.985(0.867~4.547)
有高血压史(vs. 无)	0.181	0.354	0.610	1.198(0.598~2.400)
无合并子宫内膜异位症(vs. 有)	0.560	0.275	0.041	1.750(1.022~2.998)
有淋巴结转移(vs. 无)	0.033	0.536	0.950	1.034(0.361~2.959)
FIGO 分期	0.910	0.162	<0.001	2.484(1.807~3.415)
FIGO 分期Ⅲ+Ⅳ期(vs. Ⅰ+Ⅱ期)	0.261	0.505	0.606	1.298(0.482~3.491)
分化程度	0.554	0.300	0.065	1.739(0.965~3.134)
有化疗(vs. 无)	-0.238	0.394	0.546	0.788(0.364~1.707)
有化疗耐药(vs. 无)	1.312	0.328	<0.001	3.712(1.953~7.058)

3 讨 论

3.1 OCCC 和 OEC 的临床和预后特点

OCCC 和 OEC 的发病年龄尚缺乏相对统一的数据,有报道称 OCCC 的发病年龄约在 55 岁,OEC 的发病年龄约在 54 岁^[9]。本研究中,OCCC 患者平均年龄约为 59 岁,OEC 患者平均年龄约为 51 岁,OEC 患者发病年龄小于 OCCC 患者;OEC 组绝经患者占比低于 OCCC 组;OEC 组以 FIGO 分期早期(Ⅰ+Ⅱ)患者为主,OCCC 组以晚期(Ⅲ+Ⅳ)患者为主,并且 OCCC 组合并腹水及有淋巴结转移患者占比较 OEC 组高。

OCCC 患者 OS 较短,预后较 OEC 患者差。虽然根据临床行为和遗传分子特征将 OCCC 归类为 I 型 EOC,但多项研究表明 OCCC 的复发率高,易发生耐药,预后较其他 EOC 类型差^[10]。本研究发现,卵巢癌患者预后与合并子宫内膜异位症、FIGO 分期及化疗

耐药有关。但合并子宫内膜异位症是否为卵巢癌预后的独立影响因素尚存在争议。有研究认为,合并子宫内膜异位症的卵巢癌(即 EAOC)患者预后较好;相反,有报道称合并子宫内膜异位症与卵巢癌预后无关^[6,11]。肿瘤 FIGO 分期及化疗耐药在大量文献中被认为是卵巢癌患者重要的预后因素^[12],本研究与之相符。

3.2 OCCC 和 OEC 的发病机制及分子生物学特征

OCCC 和 OEC 的发病机制和分子生物学特征尚不清楚。OCCC 分为原发性和继发性,部分继发性 OCCC 来自子宫内膜异位症恶变^[13]。OCCC 的发生过程可能由特定微环境诱导或受遗传/表观遗传改变和免疫因素的相互作用影响,与细胞骨架组织、染色质重塑、细胞增殖、DNA 修复和细胞周期调控通路等相关。OCCC 全外显子组测序显示复杂的突变图谱^[14]。富含 AT 的交互式结构域 1A(AT-rich inter-

active domain 1A, ARID1A)^[15]、间质表皮转化因子(mesenchymal to epithelial trans factor, MET)^[16], 转录因子肝细胞核因子-1 β (hepatocyte nuclear factor 1 β , HNF-1 β)^[10] 为子宫内膜异位症相关 OCCC 的突变基因。

OEC 的组织起源有两种:(1)卵巢生发上皮向子宫内膜分化;(2)子宫内膜样腺癌转移而来或来自子宫内膜异位症病灶恶变^[17]。OEC 的特征是表观遗传变化,包括大量雌激素受体(ER)的表达,并且可能共享雌激素依赖的致癌途径^[18]。OEC 的发生可能与 Wnt、PI3K 和有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路的突变、极外切酶区域突变、Switch/Sucrose 不发酵(Switch/Sucrose nonfermentable, SWI/SNF)复合体和微卫星不稳定或 DNA 错配修复缺陷等有关^[19]。最常见的基因突变包括钙粘着蛋白关联蛋白 B1(cadherin-associated protein B1, CTNNB1)、磷脂酰肌醇 3 激酶催化多肽(phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic-polypeptide, PIK3CA)、ARID1A 的突变^[20]。

3.3 OCCC 和 OEC 的关系

OCCC 和 OEC 的相关性研究有限,有报道称二者部分起源于子宫内膜上皮,含有不同程度的 ARID1A 突变,OCCC 为 40%~57%,OEC 为 30%^[21]。尽管 OCCC 和 OEC 均是 EAOC 主要的病理类型^[11],子宫内膜异位症相关 OCCC(EAOCCC)和子宫内膜异位症相关 OEC(EAOEC)存在不同的病理特征。EAOCCC 多表现为局灶性、偏心性或息肉样结构,EAOEC 则呈多灶性、同心性或广泛性生长模式。有研究表明,根据基因表达谱可以将子宫内膜异位症分成两个分子亚型:HNF-1 β 阳性(低甲基化)和阴性(高甲基化)细胞^[22-23]。HNF-1 β 在 EAOCCC 中特异性上调,正向调节肿瘤细胞存活和侵袭,但在 EAOEC 中不表达^[24]。HNF-1 β 阳性的 EAOCCC 细胞可形成局灶性、偏心性或息肉样壁结节结构。而 EAOEC 和雌激素依赖的致癌途径有关,ER 表达上调在子宫内膜异位症、不典型子宫内膜异位症及 EAOEC 中普遍存在,内膜异位病变的整个区域都有致癌潜能,因此 EAOEC 呈现多灶性和广泛性的生长模式。

综上所述,OCCC 和 OEC 是 EOC 中较为特殊的两种病理类型,与 OEC 患者相比,OCCC 患者发现病变较晚,处于绝经状态和肿瘤晚期的患者比例较高,合并腹水和有淋巴结转移者多,OS 短、预后差。合并子宫内膜异位症、FIGO 分期及化疗耐药是卵巢癌预后相关影响因素。但由于本研究是回顾性研究且样本量较小,仍需要大样本、多中心研究进一步阐明 OCCC 和 OEC 的临床和预后特点。

参考文献

- [1] ILENKOVAN N, GOURLEY C. Pathogenesis, genetics, and genomics of non-high grade serous ovarian cancers[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32(6): 929-942.
- [2] FRIDLEY B L, DAI J, RAGHAVAN R, et al. Transcriptomic characterization of endometrioid, clear cell, and high-grade serous epithelial ovarian carcinoma[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018, 27(9): 1101-1109.
- [3] TORREL L A, TRABERT B, DESANTIS C E, et al. Ovarian cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(4): 284-296.
- [4] NAMEKI R, CHANG H, REDDY J, et al. Transcription factors in epithelial ovarian cancer: histotype-specific drivers and novel therapeutic targets [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 220: 107722.
- [5] REVYTHIS A, LIMBU A, MIKROPOULOS C, et al. Recent insights into PARP and immuno-checkpoint inhibitors in epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(14): 8577.
- [6] HERREROS-VILLANUEVA M, CHEN C C, TSAI E M, et al. Endometriosis-associated ovarian cancer: what have we learned so far? [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 493: 63-72.
- [7] AYHAN A, AKILLI H, HABERAL N. The prognostic significance of stage I ovarian clear cell and endometrioid carcinomas arising from endometriotic cysts: is it a myth? [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299(1): 217-222.
- [8] CHIANG Y C, LIN P H, CHENG W F. Homologous recombination deficiency assays in epithelial ovarian cancer: current status and future direction [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 675972.
- [9] JU U C, KANG W D, KIM S M. The effect of concurrent endometriosis on the prognosis of women with ovarian clear cell or endometrioid carcinoma[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 146(2): 177-183.
- [10] SUN Y, LIU G. Endometriosis-associated ovarian clear cell carcinoma: a special entity? [J]. *J Cancer*, 2021, 12(22): 6773-6786.
- [11] SAAVALAINEN L, LASSUS H, BUT A, et al. Risk of gynecologic cancer according to the type of endo-

- metriosis[J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(6): 1095-1102.
- [12] LIU C L, YUAN R H, MAO T L. The molecular landscape influencing prognoses of epithelial ovarian cancer[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 998.
- [13] LU L, WANG S, ZHU Q, et al. The expression of IMP3 in 366 cases with ovarian carcinoma of high grade serous, endometrioid and clear cell subtypes[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(8): 1087-1094.
- [14] WONG O G W, LI J, CHEUNG A N Y. Targeting DNA damage response pathway in ovarian clear cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 666815.
- [15] RUDERMAN R, PAVONE M E. Ovarian cancer in endometriosis: an update on the clinical and molecular aspects[J]. *Minerva Ginecol*, 2017, 69(3): 286-294.
- [16] YAMAMOTO S, TSUDA H, MIYAI K, et al. Gene amplification and protein overexpression of MET are common events in ovarian clear-cell adenocarcinoma: their roles in tumor progression and prognostication of the patient[J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(8): 1146-1155.
- [17] CYBULSKA P, PAULA A D C, TSENG J, et al. Molecular profiling and molecular classification of endometrioid ovarian carcinomas[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(3): 516-523.
- [18] HOLLIS R L, STANLEY B, IIDA Y, et al. Hormone receptor expression patterns define clinically meaningful subgroups of endometrioid ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(2): 318-323.
- [19] WILCZYNSKI J R, SZUBERT M, PARADO WSKA E, et al. Endometriosis stem cells as a possible main target for carcinogenesis of endometriosis-associated ovarian cancer (EAOC) [J]. *Cancers*, 2022, 15(1): 111.
- [20] D'ALESSANDRIS N, TRAVAGLINO A, SANTORO A, et al. TCGA molecular subgroups of endometrial carcinoma in ovarian endometrioid carcinoma: a quantitative systematic review [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 163(2): 427-432.
- [21] KHALIQUE S, LORD C J, BANERJEE S, et al. Translational genomics of ovarian clear cell carcinoma[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 61: 121-131.
- [22] KOBAYASHI H. Clinicopathological characteristics, molecular features and novel diagnostic strategies for the detection of malignant transformation of endometriosis[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(6): 279.
- [23] CHANDRA S, SRINIVASAN S, BATRA J. Hepatocyte nuclear factor 1 β : a perspective in cancer[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(5): 1791-1804.
- [24] SOOVARES P, PASANEN A, BUTZOW R, et al. L1CAM expression associates with poor outcome in endometrioid, but not in clear cell ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(3): 615-622.

(收稿日期: 2022-12-25 修回日期: 2023-04-11)

(编辑: 冯甜)

(上接第 2498 页)

- A comprehensive description of hypoxia-inducible factor 2 α inhibitors as anticancer agents: a mini-review [J]. *Curr Med Chem*, 2023, 30(25): 2835-2849.
- [28] 贺春艳, 吴月明. 非小细胞肺癌患者缺氧诱导因子、血管内皮细胞生长因子表达水平及其临床意义[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(4): 503-506.
- [29] XIA X, WEN L, ZHOU F, et al. Predictive value of DCE-MRI and IVIM-DWI in osteosarcoma patients with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 967450.
- [30] JAGANNATHAN N R, CHENG L L. Advances in MR methodologies to study prostate cancer: current status, challenges, future directions[J]. *MAGMA*, 2022, 35(4): 499-501.
- [31] ZHENG Y, HUANG W J, HAN N, et al. MRI features and whole-lesion apparent diffusion coefficient histogram analysis of brain metastasis from non-small cell lung cancer for differentiating epidermal growth factor receptor mutation status[J]. *Clin Radiol*, 2023, 78(3): e243-250.

(收稿日期: 2022-12-26 修回日期: 2023-04-19)

(编辑: 冯甜)