

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.22.013

术前 HE4、FOLR1、NLR 联合监测在上皮性卵巢癌术后复发中的临床应用价值*

邱小菊¹ 李仁河² 张庆余¹ 周冬梅² 张颖^{1,3Δ}

(1 广东医科大学 广东 湛江 524023; 2 广东医科大学附属第二医院妇产科 广东 湛江 524003;

3 广东医科大学附属第二医院妇产科 广东 湛江 524000)

摘要 目的:探讨术前人附睾蛋白 4(HE4)、叶酸受体 1(FOLR1)、中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)联合监测在上皮性卵巢癌(EOC)术后复发中的临床应用价值,并分析 EOC 术后复发的危险因素。**方法:**选取 2018 年 4 月~2019 年 9 月期间广东医科大学附属第二医院收治的 114 例 EOC 患者纳入 EOC 组,EOC 组根据术后有无复发分为未复发组(n=42)和复发组(n=72),选择同期在广东医科大学附属第二医院住院治疗的 100 例卵巢上皮良性肿瘤患者作为卵巢良性疾病组,另选广东医科大学附属第二医院体检中心的健康女性志愿者 95 例作为对照组。对比 EOC 组和卵巢良性疾病组术前、对照组体检当日的 HE4、FOLR1、NLR。对比未复发组、复发组术前的 HE4、FOLR1、NLR 及其他临床资料。采用多因素 Logistic 回归分析 EOC 术后复发的危险因素,通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 HE4、FOLR1、NLR 单独或联合应用对 EOC 术后复发的预测价值。**结果:**EOC 组、卵巢良性疾病组的 HE4、FOLR1、NLR 高于对照组,且 EOC 组高于卵巢良性疾病组($P<0.05$)。复发组的 HE4、FOLR1、NLR 均高于未复发组($P<0.05$)。复发组、未复发组在病理类型、临床分期、术中腹水细胞学检查结果、化疗周期、清扫淋巴结、组织分化程度、术后残留大小方面对比差异有统计学意义($P<0.05$)。HE4 偏高、FOLR1 偏高、NLR 偏高、临床分期 III~IV 期、组织分化程度为低分化、病理类型为浆液性、术后残留大小 >1 cm、术中腹水细胞学检查结果为阴性、未清扫淋巴结均为 EOC 术后复发的危险因素($P<0.05$)。HE4、FOLR1、NLR 这三项指标术前联合检测预测术后复发的曲线下面积(AUC)为 0.911 均高于各指标单独检测的 0.777、0.782、0.770。**结论:**EOC 患者术前 HE4、FOLR1、NLR 处于高水平,且术前联合检测 HE4、FOLR1、NLR 对于 EOC 术后复发具有一定的预测价值,同时应关注临床分期 III~IV 期、组织分化程度为低分化、病理类型为浆液性、术后残留大小 >1 cm、术中腹水细胞学检查结果为阴性、未清扫淋巴结的 EOC 患者,给予相关干预,以降低术后复发几率。

关键词:上皮性卵巢癌;HE4;FOLR1;NLR;复发;预测价值

中图分类号:R737.31 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)22-4268-06

Clinical Application Value of Combined Monitoring of HE4、FOLR1 and NLR in Postoperative Recurrence of Epithelial Ovarian Cancer*

QIU Xiao-ju¹, LI Ren-he², ZHANG Qing-yu¹, ZHOU Dong-mei², ZHANG Ying^{1,3,Δ}

(1 Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, 524023, China; 2 Department of Obstetrics and Gynecology,

The Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, 524003, China;

3 Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, 524000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical application value of combined monitoring of human epididymal protein 4 (HE4), folate receptor 1 (FOLR1) and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) in postoperative recurrence of epithelial ovarian cancer (EOC), and to analyze the risk factors of postoperative recurrence of EOC. **Methods:** 114 patients with EOC who were treated in The Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University from April 2018 to September 2019 were selected as EOC group. The EOC group was divided into non-recurrence group (n=42) and recurrence group (n=72) according to whether there was postoperative recurrence. 100 patients with benign ovarian epithelial tumors hospitalized in The Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University in the same period were selected as the benign ovarian disease group. Another 95 healthy women in the physical examination center of The Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University were selected as the control group. HE4, FOLR1 and NLR were compared between the EOC group and the benign ovarian disease group before operation and the control group on the day of physical examination. The preoperative HE4, FOLR1, NLR and other clinical data of the non-recurrence group and the recurrence group were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors for postoperative recurrence of EOC, and receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of HE4, FOLR1, and NLR alone or in combination for

* 基金项目:广东省湛江市非资助科技攻关计划项目(190710094541745);广东省科技厅面上项目(2017A030313559)

作者简介:邱小菊(1987-),女,在职硕士研究生,主治医师,从事妇产方向的研究,E-mail: qiuqiuxj2022@163.com

Δ 通讯作者:张颖(1966-),女,博士,主任医师,教授,从事妇产方向的研究,E-mail: 1983063872@qq.com

(收稿日期:2022-06-08 接受日期:2022-06-28)

postoperative recurrence of EOC. **Results:** HE4, FOLR1 and NLR in EOC group and benign ovarian disease group were higher than those in control group, and EOC group was higher than those in benign ovarian disease group ($P<0.05$). HE4, FOLR1 and NLR in recurrence group were higher than those in non-recurrence group ($P<0.05$). There were significant differences between the recurrence group and the non-recurrence group in pathological type, clinical stage, intraoperative ascites cytology, chemotherapy cycle, cleaned lymph nodes, degree of tissue differentiation and postoperative residual size ($P<0.05$). High HE4, high FOLR1, high NLR, clinical stage III ~ IV, low differentiation of tissue differentiation, serous pathological type, postoperative residual size > 1 cm, negative intraoperative ascites cytology and uncleaned lymph nodes were all risk factors for postoperative recurrence of EOC ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of preoperative combined detection of HE4, FOLR1 and NLR for predicting postoperative recurrence was 0.911, which was higher than 0.777, 0.782 and 0.770 for each indexes alone. **Conclusion:** Preoperative HE4, FOLR1 and NLR are at high levels in patients with EOC, and preoperative combined detection of HE4, FOLR1 and NLR has certain predictive value for postoperative recurrence of EOC. Meanwhile, attention should be paid to EOC patients with clinical stage III ~ IV, low degree of tissue differentiation, serous pathological type, postoperative residual size >1 cm, negative intraoperative ascites cytology, and uncleaned lymph nodes, and relevant intervention should be given to reduce the incidence of postoperative recurrence.

Key words: Epithelial ovarian cancer; HE4; FOLR1; NLR; Recurrence; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R737.31 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)22-4268-06

前言

上皮性卵巢癌(EOC)是常见的女性生殖系统恶性肿瘤,近年来随着医疗手段的进步,EOC的检出率不断升高,多数初治患者经手术治疗后可获得较好的临床缓解率,但也有不少患者术后存在复发情况^[1,2]。EOC一旦复发,其再次治疗方案的选择较困难,因此,早期预测复发具有关键意义。人附睾蛋白4(HE4)正常情况下人体中含量较少,但在EOC患者的血清中表达较高^[3]。叶酸受体1(FOLR1)为糖基化磷脂酰肌醇偶联糖蛋白,其在正常组织中表达很低,但在恶性肿瘤组织中呈高表达^[4]。既往的报道证实^[5],肿瘤相关炎症是影响肿瘤患者预后的重要因素。中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)是反映全身炎症的重要指标,而炎症反应是促进肿瘤进展的主要原因之一,NLR已被证实是多种恶性肿瘤患者的独立预后因素之一^[6]。目前HE4、FOLR1、NLR均广泛应用于EOC的病情监测等方面,但对患者复发方面是否具有明确价值还需进一步探索。此外,探寻EOC术后复发的危险因素,以期行早期临床干预也是近年来的研究热点,本研究就此展开探讨,为后续降低EOC患者的复发率提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2018年4月~2019年9月期间广东医科大学附属第二医院收治的114例EOC患者纳入EOC组,年龄35~78岁,平均 (49.27 ± 8.38) 岁,浆液性51例,黏液性48例,其他15例。纳入标准:(1)经实验室、病理检查确诊为EOC;(2)均采用卵巢癌分期手术治疗;(3)有完整术后随访资料,包括肿瘤复发及具体复发时间;(4)患者术后明确病理和临床分期。排除标准:(1)其他肿瘤;(2)自身免疫性疾病;(3)其他脏器严重病变;(4)急慢性感染。EOC组根据术后有无复发分为未复发组($n=42$)和复发组($n=72$),停化疗药物时间超过2年内,通过身体检查、临床表现、血清肿瘤标志物测定、超声或CT检查诊断为复发。选择同期在广东医科大学附属第二医院住院治疗的100例卵

巢上皮良性肿瘤患者作为卵巢良性疾病组,其中年龄37~79岁,平均 (48.93 ± 9.42) 岁;黏液性囊腺瘤41例,浆液性囊腺瘤59例。另选广东医科大学附属第二医院体检中心的健康女性志愿者95例作为对照组,年龄36~77岁,平均 (48.81 ± 8.84) 岁。EOC组、卵巢良性疾病组、对照组这三组的研究对象年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 试剂盒、仪器 血清HE4酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(参考值0~340 pmol/L)、血清FOLR1(参考值25~533 pg/mL)ELISA试剂盒均由瑞士康乃格公司生产。TDL4-2低速离心机由长沙湘仪贝克仪器仪表有限公司生产;ELX800酶标仪由美国伯腾仪器有限公司生产;BC-6800全自动血液细胞分析仪由苏州迈瑞科技有限公司生产。

1.2.2 HE4、FOLR1、NLR检测 EOC组、卵巢良性疾病组对象均术前采集初诊时外周空腹血标本6 mL,对照组对象于体检当天采集同等血液标本,三组血液标本均分为两管,各3 mL,其中一管室温下静置凝固,4℃下离心处理,2900 r/min离心12 min离心半径8 cm,分离上清液保存待检测。采用ELISA检测血清HE4、FOLR1水平,严格遵守试剂盒说明书步骤进行。另一血液标本经全自动血液细胞分析仪检测中性粒细胞、淋巴细胞,并计算NLR。

1.2.3 临床资料收集 收集EOC患者的临床资料,包括:病理类型、术中腹水细胞学检查结果、术后辅助化疗方案[TP方案(紫杉醇+顺铂)和TC方案(紫杉醇+卡铂)]及化疗周期、临床分期、是否清扫淋巴结、年龄、组织分化程度、手术方式、术后残留大小。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)描述,以Shapiro-Wilk检验,均符合正态分布,具备方差齐性,多组间比较用方差分析及LSD-t检验,两组间比较采用t检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线来判断HE4、FOLR1、NLR单独或联合应用对EOC术后复发的预测价值。采用多因素Logistic回

归分析 EOC 患者术后复发的危险因素,检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。 FOLR1、NLR 对比

2 结果

EOC 组、卵巢良性疾病组的 HE4、FOLR1、NLR 高于对照组,且 EOC 组高于卵巢良性疾病组($P<0.05$),见表 1。

2.1 对照组体检当日、卵巢良性疾病组和 EOC 组术前的 HE4、

表 1 EOC 组和卵巢良性疾病组术前、对照组体检当日的 HE4、FOLR1、NLR 对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of HE4, FOLR1 and NLR in EOC group, benign ovarian disease group before operation and control group on the day of physical examination($\bar{x}\pm s$)

Groups	HE4(pmol/L)	FOLR1(pg/mL)	NLR
Control group(n=95)	36.84±5.92	94.59±11.27	0.95±0.11
Benign ovarian disease group (n=100)	81.93±6.06*	169.56±17.05*	1.53±0.16*
EOC group(n=114)	196.36±21.43**	382.97±25.41**	2.28±0.27**
F	48.583	50.317	46.264
P	0.000	0.000	0.000

Note: *, #respectively refer to the comparison with the control group and benign ovarian disease group, $P<0.05$.

2.2 复发组和未复发组术前的 HE4、FOLR1、NLR 对比 表 2。

复发组的 HE4、FOLR1、NLR 均高于未复发组($P<0.05$),见

表 2 复发组和未复发组术前的 HE4、FOLR1、NLR 对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of preoperative HE4, FOLR1, NLR between recurrence group and non-recurrence group($\bar{x}\pm s$)

Groups	HE4(pmol/L)	FOLR1(pg/mL)	NLR
Non recurrence group(n=42)	153.48±19.73	329.28±27.38	1.74±0.27
Recurrence group(n=72)	221.37±22.64	414.29±30.41	2.60±0.34
t	33.719	28.635	22.197
P	0.000	0.000	0.000

2.3 术后复发的单因素分析

期、术中腹水细胞学检查结果、化疗周期、清扫淋巴结、组织分化程度、术后残留大小方面对比有差异($P<0.05$),见表 3。

复发组、未复发组在年龄、手术方式、术后辅助化疗方案方面对比无差异($P>0.05$)。复发组、未复发组在病理类型、临床分

表 3 术后复发的单因素分析【例(%)】

Table 3 Univariate analysis of postoperative recurrence[n(%)]

Factors		Recurrence group (n=72)	Non-recurrence group (n=42)	χ^2	P
Age(years)	<50	38(52.78)	22(52.38)	0.003	0.967
	≥ 50	34(47.22)	20(47.62)		
Pathological type(n)	Serosity	39(54.17)	12(28.57)	8.764	0.013
	Mucinous	23(31.94)	25(59.52)		
	Other	10(13.89)	5(11.90)		
Operation mode(n)	Radical resection	29(40.28)	15(35.71)	0.246	0.889
	Tumor cell reduction	30(41.67)	19(45.24)		
	Other	13(18.06)	8(19.05)		
Clinical stages(n)	I ~ II	13(18.06)	24(57.14)	18.693	0.000
	III ~ IV	59(81.94)	18(42.86)		
Intraoperative ascites cytological examination results(n)	Tumor cell positive	40(55.56)	10(23.81)	10.863	0.000

续表 3 术后复发的单因素分析【例(%)】

Table 3 Univariate analysis of postoperative recurrence[n(%)]

Factors		Recurrence group (n=72)	Non-recurrence group (n=42)	χ^2	P
Postoperative adjuvant chemotherapy(n)	Tumor cell negative	32(44.44)	32(76.19)	0.072	0.788
	TC	41(56.94)	25(59.52)		
	TP	31(56.94)	17(40.48)		
Chemotherapy cycle(n)	1~4	23(43.06)	27(64.29)	11.278	0.000
	>4	49(31.94)	15(35.71)		
Cleaned lymph nodes (n)	Yes	41(56.94)	36(85.71)	10.028	0.000
	No	31(56.94)	6(14.29)		
Degree of tissue differentiation(n)	High and medium differentiation	26(36.11)	29(69.05)	11.528	0.000
	Low differentiation	46(63.89)	13(30.95)		
Postoperative residual size(cm)	≤ 1	28(38.89)	31(73.81)	12.956	0.000
	>1	44(61.11)	11(26.19)		

2.4 术后复发的多因素 Logistic 回归分析

以 EOC 患者术后复发作为因变量(赋值:0=未复发,1=复发),以表 2、表 3 中有统计学差异的因素作为自变量,建立多因素 Logistic 回归分析。结果显示:HE4 偏高、FOLR1 偏高、

NLR 偏高、临床分期 III~IV 期、组织分化程度为低分化、病理类型为浆液性、术后残留大小 >1 cm、术中腹水细胞学检查结果为阴性、未清扫淋巴结均为 EOC 术后复发的危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 4 术后复发的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of postoperative recurrence

Factors	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
Constant	1.937	0.556	12.382	0.000	-
High HE4(original value input)	0.688	0.319	9.293	0.000	1.784(1.394~2.272)
High FOLR1(original value input)	0.618	0.496	9.362	0.000	1.672(1.263~2.197)
High NLR(original value input)	0.446	0.387	8.874	0.000	1.897(1.353~2.018)
Clinical stage III~IV,(I ~ II stage=0, III ~ IV stage=1)	0.397	0.303	10.472	0.000	2.216(1.774~2.925)
Low differentiation of tissue differentiation(high and medium differentiation=0, low differentiation=1)	0.537	0.372	13.887	0.000	2.364(1.913~3.002)
Serous pathological type(other=0, mucinous=1, serous=2)	0.441	0.471	11.885	0.000	2.584(2.036~3.917)
Postoperative residual size>1cm(≤ 1 cm=0, >1 cm=1)	0.364	0.295	6.381	0.001	1.642(1.137~1.993)
Negative intraoperative ascites cytology(tumor cell positive=0, tumor cell negative=1)	0.386	0.315	7.884	0.000	2.457(1.274~3.268)
Uncleaned lymph nodes(yes=0, No=1)	0.402	0.347	9.364	0.000	2.536(1.995~3.274)

2.5 HE4、FOLR1、NLR 单独及联合检测对 EOC 术后复发的预测效能

术前 HE4、FOLR1、NLR 预测术后复发的 AUC 分别为 0.777(0.690~0.850)、0.782(0.694~0.854)、0.770(0.681~0.843),而三项指标术前联合检测预测术后复发的 AUC 为 0.911(0.843~0.956),均高于各指标单独检测。见表 5 和图 1。

3 讨论

EOC 是严重威胁妇女生命健康的恶性肿瘤,根据统计^[7],仅仅有大概 30%患者能在疾病早期被诊断。尽管早期 EOC 患者的预后总体上较好,但也有不少研究显示^[8,9],复发的风险也不在少数,术后 3 年的复发率在 13%到 60%以上。一旦发生复发,病情进展较快,而且容易出现耐药。因此,早期发现复发迹

表 5 HE4、FOLR1、NLR 单独及联合检测对 EOC 术后复发的预测效能

Table 5 Prediction efficacy of HE4, FOLR1 and NLR alone and in combination for postoperative recurrence of EOC

Test items	Area under curve (95%CI)	Cut-off	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Accuracy(%)	Youden index
HE4	0.777(0.690~0.850)	185.62 pmol/L	68.06	78.57	71.93	0.466
FOLR1	0.782(0.694~0.854)	377.35 pg/mL	76.39	71.43	74.56	0.478
NLR	0.770(0.681~0.843)	2.19	71.05	68.42	76.32	0.437
Combination	0.911(0.843~0.956)	-	84.21	83.33	87.72	0.736

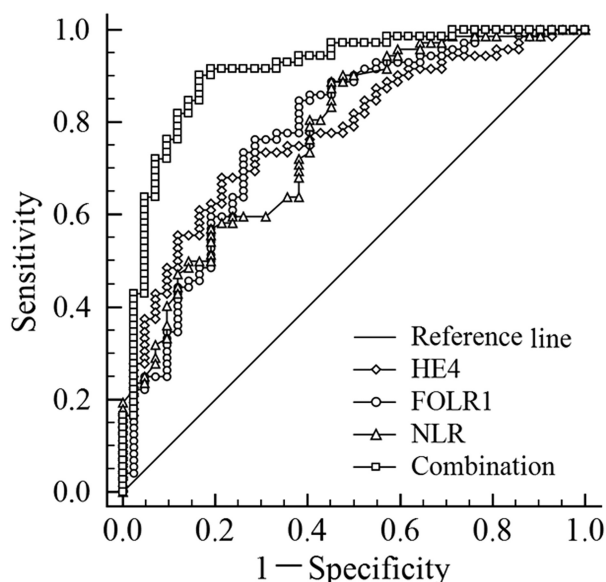


图 1 HE4、FOLR1、NLR 预测 EOC 术后复发的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of HE4, FOLR1 and NLR in predicting postoperative recurrence of EOC

象并进行干预,对于改善 EOC 患者的预后具有积极的意义。

HE4 是一种新的肿瘤标志物,目前被用于包括 EOC 在内的多种癌症的早期诊断^[10]。本次研究结果也证实,EOC 患者 HE4 异常升高,且 HE4 是 EOC 患者术后复发的危险因素之一。提示 HE4 可作 EOC 临床诊断的有效评价指标,同时还可用于评价患者术后病情转归。相关研究报道^[11,12],在富含促 DNA 损伤物质、炎症细胞的炎症微环境中,肿瘤细胞极易发生增殖和转移。NLR 是反映机体炎症过程的重要指标,本次研究结果证实,EOC 患者 NLR 异常高水平,且 NLR 是 EOC 患者术后复发的危险因素之一。类似的研究证实^[13],EOC 患者全血中 NLR 增高。目前对于 NLR 在 EOC 中的具体作用机制尚不明确,现有的理论认为是恶性肿瘤患者抗肿瘤免疫反应具有淋巴细胞依赖性,NLR 升高的患者其外周血中淋巴细胞数量减少,从而形成了一种适合癌细胞增殖及转移的环境^[14,15];此外,肿瘤细胞的大量增殖可促进中性粒细胞分泌,而中性粒细胞又可促进血管生成增加,有利于肿瘤的生长、转移,从而增加复发风险^[16,17]。既往研究者报道^[18],血清 FOLR1 在区分良性卵巢肿瘤与 EOC 中具有较高潜力。本次研究也证实,EOC 患者体内的 FOLR1 处于高水平状态,同时其还参与着 EOC 患者的术后复发过程。推测高水平 FOLR1 可能通过影响叶酸代谢信号通路,促进 EOC 细胞叶酸转运及释放,诱导癌细胞增殖、分化、迁移,

进而促进 EOC 术后复发^[19,20]。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,临床分期 III ~ IV 期、组织分化程度为低分化、病理类型为浆液性、术后残留大小 >1 cm、术中腹水细胞学检查结果为阴性、未清扫淋巴结均为 EOC 术后复发的危险因素。分析具体如下:组织分化程度为低分化、分期较高均意味着肿瘤进展程度较高,可导致肿瘤广泛扩散并种植,手术难度大,很难将病灶完全切除,导致术后复发风险高^[21,22]。病理类型为浆液性是临床最常见的 EOC 类型,原发肿块较大,可侵犯几个骨盆器官和 / 或扩散到腹膜,恶性程度相对其他病理类型更大,复发风险增加^[23,24]。而术后残留大小 >1 cm 会导致残存的癌细胞仍难以避免,也使复发的危险性增加^[25]。腹水是腹腔内液体过剩的积累,术中腹水细胞学检查结果为阴性提示为恶性腹水,可为肿瘤细胞提供了促进炎症和癌变的微环境,增加术后复发风险^[26,27]。淋巴系统是妇科恶性肿瘤的主要扩散途径,已发生淋巴结转移的患者表明肿瘤细胞可分布机体多个系统器官,当未清扫淋巴结时,可再次引发肿瘤细胞的生长^[28-30]。临床对于此类群体,应高度警惕 EOC 术后复发的发生。本研究 ROC 曲线分析结果显示,HE4、FOLR1、NLR 预测术后复发的 AUC 分别为 0.777 (0.690~0.850)、0.782 (0.694~0.854)、0.770 (0.681~0.843),而三项指标联合检测预测术后复发的 AUC 为 0.911 (0.843~0.956),均高于各指标单独检测。表明 HE4、FOLR1、NLR 联合检测对 EOC 术后复发具有较高警示价值。

综上所述,HE4、FOLR1、NLR 水平变化与 EOC 的发病及进展关系密切,且联合检测 HE4、FOLR1、NLR 对于 EOC 术后复发具有一定的预测价值,同时 EOC 术后复发还受到临床分期、组织分化程度、病理类型、术后残留大小、术中腹水细胞学检查结果、是否清扫淋巴结的影响。

参考文献(References)

- [1] Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(4): 280-304
- [2] Kurnit KC, Fleming GF, Lengyel E. Updates and New Options in Advanced Epithelial Ovarian Cancer Treatment [J]. Obstet Gynecol, 2021, 137(1): 108-121
- [3] Lee SS, Park JS, Lee KB, et al. Diagnostic Performance of F-18 FDG PET/CT Compared with CA125, HE4, and ROMA for Epithelial Ovarian Cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2021, 22(4): 1123-1127
- [4] Matsunaga Y, Yamaoka T, Ohba M, et al. Novel Anti-FOLR1 Antibody-Drug Conjugate MORAb-202 in Breast Cancer and Non-Small Cell Lung Cancer Cells [J]. Antibodies (Basel), 2021, 10

- (1): 6
- [5] Yildiz Y, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, et al. Prognostic value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with epithelial ovarian cancer [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2017, 38(3): 444-448
- [6] Yang Z, Gu JH, Guo CS, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of survival of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 46414-46424
- [7] Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(11): 1222-1245
- [8] Zhu H, Gan X, Jiang X, et al. ALKBH5 inhibited autophagy of epithelial ovarian cancer through miR-7 and BCL-2 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):163
- [9] Gan X, Zhu H, Jiang X, et al. CircMUC16 promotes autophagy of epithelial ovarian cancer via interaction with ATG13 and miR-199a [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 45
- [10] Wan Q, Liu Y, Lv B, et al. Correlation of Molecular Tumor Markers CA125, HE4, and CEA with the Development and Progression of Epithelial Ovarian Cancer[J]. *Iran J Public Health*, 2021, 50(6): 1197-1205
- [11] Paavonen J, Turzanski Fortner R, Lehtinen M, et al. Chlamydia trachomatis, Pelvic Inflammatory Disease, and Epithelial Ovarian Cancer[J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(12 Suppl 2): S121-S127
- [12] Badora-Rybicka A, Nowara E, Starzyczny-Słota D. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio before chemotherapy as potential prognostic factors in patients with newly diagnosed epithelial ovarian cancer [J]. *ESMO Open*, 2016, 1 (2): e000039
- [13] Yilmaz E, Coskun EI, Sahin N, et al. MPV, NLR, and platelet count: new hematologic markers in diagnosis of malignant ovarian tumor[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2017, 38(3): 346-349
- [14] Thavaramara T, Phaloprakarn C, Tangjitgamol S, et al. Role of neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic indicator for epithelial ovarian cancer[J]. *J Med Assoc Thai*, 2011, 94(7): 871-877
- [15] Miao Y, Yan Q, Li S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are predictive of chemotherapeutic response and prognosis in epithelial ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 17(1): 33-40
- [16] Yildirim M, Demir Cendek B, Filiz Avsar A. Differentiation between benign and malignant ovarian masses in the preoperative period using neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios [J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(2): 317-321
- [17] Li L, Tian J, Zhang L, et al. Utility of Preoperative Inflammatory Markers to Distinguish Epithelial Ovarian Cancer from Benign Ovarian Masses[J]. *J Cancer*, 2021, 12(9): 2687-2693
- [18] 陈睿琦, 刘晓云. 上皮性卵巢癌患者血清 HMGA2、IL-22、FOLR1 水平及与临床指标的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(6): 877-880, 884
- [19] O'Shannessy DJ, Jackson SM, Twine NC, et al. Gene expression analyses support fallopian tube epithelium as the cell of origin of epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(7): 13687-13703
- [20] Huang MJ, Zhang W, Wang Q, et al. FOLR1 increases sensitivity to cisplatin treatment in ovarian cancer cells[J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11 (1): 15
- [21] 王秋宇, 李晓翔, 朱军义. 上皮性卵巢癌初次肿瘤细胞减灭术后复发情况影响因素分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(2): 307-310
- [22] 彭翔云, 王岚, 李秋萍. 晚期上皮性卵巢癌肿瘤细胞减灭术后 1 年内复发影响因素分析 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2020, 12(6): 69-73
- [23] 初桂伟, 赵月, 田春燕, 等. 上皮性卵巢癌术后复发影响因素分析 [J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31(1): 30-32
- [24] 涂画, 黄鹤, 黄绮丹, 等. 卵巢上皮性癌患者术后单纯淋巴结区域复发的治疗及预后分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(12): 928-933
- [25] 雷银蕉. 上皮性卵巢癌患者术前血清 CA125 水平与临床病理特征及预后之间的相关性探讨 [J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(22): 4224-4226
- [26] 颜翠银. 腹水与上皮性卵巢癌复发相关性研究 [J]. *中国血液流变学杂志*, 2019, 29(2): 200-201
- [27] 孔聪聪, 孙礼媛, 梁田, 等. 结合 CA-125、PA、腹水、卵巢癌侧性建立人工神经网络模型对上皮性卵巢癌结直肠转移进行预测诊断 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(6): 1093-1098
- [28] 周立香, 张虹. III期上皮性卵巢癌复发的相关因素分析[J]. *天津医药*, 2013, 41(1): 41-43
- [29] 王莹, 倪虹. 中性粒细胞淋巴细胞比值动态变化对卵巢癌预后的预测价值[J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(2): 197-200, 204
- [30] 崔恒, 李艺. 卵巢上皮性癌淋巴结切除 - 现状、争议、方向[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19(5): 385-386