

• 论 著 •

基于血清 HE4、PLR、RLX、KPNA2 构建晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型的临床研究^{*}

沈 晨¹, 王 轶^{1△}, 郑 翠¹, 杨 军²

苏州市立医院(东区):1. 妇产科;2. 肿瘤科, 江苏苏州 215000

摘要:目的 探讨基于血清人附睾蛋白 4(HE4)、血小板计数/淋巴细胞计数比值(PLR)、血清松弛素(RLX)、核转运蛋白 $\alpha 2$ (KPNA2)构建晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型。方法 选取 2016 年 1 月至 2019 年 1 月苏州市立医院(东区)诊治的 124 例晚期卵巢上皮性癌患者作为研究对象,根据晚期卵巢上皮性癌患者是否复发分为复发组和无复发组。HE4 水平采用电化学发光免疫分析法检测,根据血常规结果计算 PLR,酶联免疫吸附试验检测 RLX、KPNA2 水平。晚期卵巢上皮性癌患者术后复发的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析,并建立晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型的预测效能,利用 Hosmer-Lemeshow 检验分析患者晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型的拟合度。结果 复发组与无复发组在肿瘤国际妇产科联盟(FIGO)分期及血清糖类抗原 125、HE4、PLR、RLX、KPNA2 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肿瘤 FIGO 分期Ⅳ期及血清 HE4、PLR、RLX、KPNA2 升高是晚期卵巢上皮性癌患者术后复发的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型的曲线下面积为 0.859,均明显高于 HE4、PLR、RLX、KPNA2 单一指标检测。通过 Hosmer-Lemeshow 检验分析,晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型有较好的拟合度($\chi^2 = 7.869, P = 0.437$)。结论 基于血清 HE4、PLR、RLX、KPNA2 及肿瘤 FIGO 分期构建的晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型对于评估患者晚期卵巢上皮性癌术后复发具有较高的预测价值,值得临床关注。

关键词:晚期卵巢上皮性癌; 人附睾蛋白 4; 血小板计数/淋巴细胞计数比值; 松弛素; 核转运蛋白 $\alpha 2$

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.03.008

中图分类号:R737.31

文章编号:1673-4130(2024)03-0295-06

文献标志码:A

Clinical study on the construction of risk prediction model for postoperative recurrence of advanced epithelial ovarian cancer based on serum HE4, PLR, RLX and KPNA2^{*}

SHEN Chen¹, WANG Yi^{1△}, ZHENG Cui¹, YANG Jun²

1. Department of Gynaecology and Obstetrics; 2. Department of Oncology, Suzhou Municipal Hospital (East District), Suzhou, Jiangsu 215000, China

Abstract: **Objective** To study the construction of risk prediction model for postoperative recurrence of advanced epithelial ovarian cancer based on serum human epididymis protein 4(HE4), platelet count/lymphocyte count ratio(PLR), relaxin(RLX), karyopherin $\alpha 2$ (KPNA2). **Methods** 124 patients with advanced epithelial ovarian cancer diagnosed and treated in Suzhou Municipal Hospital(East District) from January 2016 to January 2019 were selected as the study objects, patients with advanced epithelial ovarian cancer were divided into recurrence group and the non-recurrence group based on whether they had recurred or not. The level of HE4 was detected by electrochemical luminescence immunoassay, PLR was calculated according to the blood routine results, and RLX and KPNA2 levels were detected by enzyme-related immunosorbent assay. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of postoperative recurrence in patients with advanced epithelial ovarian cancer, and establish a risk prediction model for postoperative recurrence of advanced epithelial ovarian cancer. Receiver operating characteristic(ROC) curve was used to evaluate the predictive efficacy of the model for postoperative recurrence of advanced epithelial ovarian cancer, and Hosmer-Lemeshow test was used to analyze the fitting of recurrence risk prediction model for patients with advanced

^{*} 基金项目:2022 年度江苏省妇幼保健科研项目(F202207)。

作者简介:沈晨,男,主治医师,主要从事妇科肿瘤研究。△ 通信作者, E-mail:emmabiny@163.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231101.1520.002.html\(2023-11-01\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231101.1520.002.html(2023-11-01))

epithelial ovarian cancer. **Results** There was a statistically significant difference in International Federation of Gynecology and Obstetrics(FIGO) staging and serum levels of carbohydrate antigen 125, HE4, PLR, RLX and KPNA2 between the recurrence group and the non-recurrence group($P<0.05$). FIGO staging IV of cancer and elevated serum HE4, PLR, RLX and KPNA2 were risk factors for postoperative recurrence in patients with advanced epithelial ovarian cancer($P<0.05$). ROC curve analysis showed that, the area under the curve of the recurrence risk prediction model for postoperative recurrence risk of advanced epithelial ovarian cancer was 0.859, which was significantly higher than that single indicator detected by HE4, PLR, RLX and KPNA2. Hosmer-Lemeshow test showed that the recurrence risk prediction model of advanced epithelial ovarian cancer had a good fitting($\chi^2=7.869, P=0.437$). **Conclusion** The risk prediction model for postoperative recurrence of advanced epithelial ovarian cancer based on serum HE4, PLR, RLX, KPNA2 and FIGO staging of cancer has high predictive value for evaluating postoperative recurrence of advanced epithelial ovarian cancer, and deserves clinical attention.

Key words: advanced epithelial ovarian cancer; human epididymis protein 4; platelet count/lymphocyte count ratio; relaxin; karyopherin $\alpha 2$

在妇科癌症中,卵巢癌是病死率居首位的恶性肿瘤,严重威胁女性健康^[1]。卵巢上皮性癌是卵巢癌常见肿瘤之一,其起病隐匿,临床上 70% 的患者确诊时已为晚期,丧失最佳治疗时机。对于晚期卵巢上皮性癌的主要治疗方式包括肿瘤细胞减灭术和术后化疗,虽能提升预后,但整体疗效有限,仍有 70%~80% 的患者肿瘤复发^[2]。因而寻找能够预测晚期卵巢上皮性癌术后复发的血清学标志物,有利于指导其患者临床诊治。人附睾蛋白 4(HE4)是妇科常见恶性肿瘤标志物,对晚期卵巢上皮性癌具有较高的诊断灵敏度,有助于晚期卵巢上皮性癌的诊断^[3]。血小板计数/淋巴细胞计数比值(PLR)是能够反映恶性肿瘤患者机体炎症免疫功能状态的指标,其过表达与卵巢癌患者预后不良相关^[4]。松弛素(RLX)具有富 G 蛋白偶联受体结构,能抑制自发性子宫肌层收缩及宫颈软化^[5]。近年来有研究发现,RLX 在晚期卵巢上皮性癌等恶性肿瘤中表达升高,是较为敏感的肿瘤早期诊断及预后评估的肿瘤标志物^[6]。核转运蛋白 $\alpha 2$ (KPNA2)具有核浆运输功能,参与细胞分化、增殖凋亡等过程^[7]。研究表明, KPNA2 的表达升高对卵巢癌诊断具有较高的灵敏度,且其表达升高与卵巢上皮性癌患者较差的生存率有关^[8]。目前临床上由于单一指标在晚期卵巢上皮性癌术后复发预测方面存在灵敏度不高的情况,且目前尚无统一的晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型用于评估其患者晚期卵巢上皮性癌术后复发。鉴于此,本研究通过分析晚期卵巢上皮性癌术后复发的影响因素,构建晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2019 年 1 月苏州市立医院(东区)诊治的 124 例晚期卵巢上皮性癌患者。年龄 33~72 岁,平均年龄(57.16±5.17)岁,

有吸烟史 46 例;病理类型:浆液性 63 例,子宫内膜样癌及其他类型 61 例;肿瘤国际妇产科联盟(FIGO)分期:Ⅲ期 64 例,Ⅳ期 60 例。肿瘤分化程度:高中分化 85 例,低分化 39 例。纳入标准:(1)均接受卵巢癌肿瘤细胞减灭术且经术后病理组织检查明确诊断为卵巢上皮性癌;(2)初次诊治,术前无化疗、新辅助治疗等;(3)临床病理及随访资料完整;(4)Karnofsky 功能状态评分(KPS)>60 分,预计生存时间≥3 个月;(5)肿瘤 FIGO 分期为Ⅲ期、Ⅳ期。排除标准:(1)合并自身免疫性疾病、血液系统疾病;(2)伴有急性慢性感染性疾病;(3)合并严重心功能、肾功能、肝功能障碍;(4)妊娠哺乳期。苏州市立医院伦理委员会已批准本研究。

1.2 方法 采集患者术前空腹静脉血 5 mL,2 500 r/min 离心 5 min,离心半径 10 cm,分离上层血清。用罗氏 Cobas6000 化学发光分析仪采用电化学发光免疫分析法检测血清 HE4 与糖类抗原 125(CA125)水平。采用酶联免疫吸附试验检测血清 RLX(试剂盒购自南京赛泓瑞生物科技有限公司)、KPNA2(杭州联科生物技术股份有限公司)水平。患者入院后的淋巴细胞计数及血小板计数以血常规检查获得,并以此计算 PLR。

1.3 随访 所有晚期卵巢上皮性癌术后均接受以铂类为基础的联合化疗,采用顺铂+环磷酰胺的联合化疗方案,顺铂 75 mg/m²/dL,环磷酰胺 750 mg/m²/dL,静脉滴注,共 6 个周期,每周期间隔 21 d。化疗结束后开始进行 3 年随访,采用电话和门诊复查的方式进行,术后第 1 年每 3 个月随访 1 次,术后第 2~3 年每半年随访 1 次。随访截至 2022 年 2 月 1 日。随访内容为随访期内患者肿瘤复发情况。复发判定:出现肿瘤标志物如 CA125 升高,影像学检查发现肿块、胸腔积液、腹水等症状,出现上述症状时考虑有肿瘤复发

的可能,复发的金标准通过病理组织学检查确诊^[9]。根据患者晚期卵巢上皮性癌是否复发分为复发组和无复发组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。血清 RLX、KPNA2 等计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,比较行 t 检验或校正 t 检验。计数资料以例数或百分率描述,组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析晚期卵巢上皮性癌术后复发的影响因素,并构建晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型,通过 Hosmer-Lemeshow 检验分析模型的拟合程度。采用受试者工作特

征(ROC)曲线评估晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型的预测效能。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 单因素分析影响晚期卵巢上皮性癌术后复发的因素 124 例患者随访过程中 85 例复发,复发率为 68.55%。复发组与无复发组在肿瘤 FIGO 分期及血清 CA125、HE4、PLR、RLX、KPNA2 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组在年龄、肿瘤分化程度、病理类型、吸烟史占比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 影响晚期卵巢上皮性癌术后复发的单因素分析

参数	<i>n</i>	复发组(<i>n</i> = 85)	无复发组(<i>n</i> = 39)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄[<i>n</i> (%)]				2.323	0.127
>60 岁	57	43(75.44)	14(24.56)		
≤60 岁	67	42(62.69)	25(37.31)		
吸烟史[<i>n</i> (%)]				0.345	0.557
有	46	33(71.74)	13(28.26)		
无	78	52(66.67)	26(33.33)		
病理类型[<i>n</i> (%)]				0.493	0.483
浆液性	63	45(71.43)	18(28.57)		
子宫内膜样癌及其他类型	61	40(65.57)	21(34.43)		
肿瘤分化程度[<i>n</i> (%)]				1.851	0.174
高中分化	85	55(64.71)	30(35.29)		
低分化	39	30(76.92)	9(23.08)		
肿瘤 FIGO 分期[<i>n</i> (%)]				28.818	<0.001
Ⅲ期	64	30(46.88)	34(53.12)		
Ⅳ期	60	55(91.67)	5(8.33)		
CA125($\bar{x} \pm s$, U/mL)	124	709.43 ± 133.84	573.39 ± 110.37	5.539	<0.001
HE4($\bar{x} \pm s$, pmol/L)	124	219.96 ± 45.89	172.15 ± 36.52	5.724	<0.001
PLR	124	240.71 ± 65.89	202.58 ± 56.97	3.117	0.002
RLX($\bar{x} \pm s$, ng/L)	124	18.79 ± 3.21	9.60 ± 2.64	15.610	<0.001
KPNA2($\bar{x} \pm s$, mg/L)	124	273.53 ± 50.74	189.50 ± 41.63	9.035	<0.001

2.2 影响晚期卵巢上皮性癌术后复发的多因素 Logistic 回归分析 建立非条件 Logistic 回归模型,以本研究资料为样本,以晚期卵巢上皮性癌患者复发状况为因变量,赋值复发 = 1,否 = 0。将具有统计学意义的指标(单因素分析中)作为自变量,各变量赋值见表 2。回归过程采用逐步前进法,以进行自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{\text{剔除}} = 0.10$, $\alpha_{\text{入选}} = 0.05$ 。考虑到本研究样本量相对较少,逐步加入样本的顺序进行了技巧设计,即先对各指标行单因素 Logistic 回归,将其中 $P < 0.05$ 的因素加入到回归方程。回归结果显示,共有 5 个变量被保留入回归方程($P < 0.05$, $OR > 1$),肿

瘤 FIGO 分期Ⅳ期及血清 HE4、PLR、RLX、KPNA2 升高是患者晚期卵巢上皮性癌术后复发的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 Logistic 回归哑变量赋值

变量	代码	指标	赋值设计
应变量	Y	晚期卵巢上皮性癌术后复发	1 = 复发, 0 = 未复发
自变量	X1	肿瘤 FIGO 分期Ⅳ期	1 = Ⅳ期, 0 = Ⅲ期
	X2	CA125	连续数值原型输入
	X3	HE4	连续数值原型输入
	X4	PLR	连续数值原型输入
	X5	RLX	连续数值原型输入
	X6	KPNA2	连续数值原型输入

2.3 晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型的构建、评估及拟合度检验 进一步探讨肿瘤 FIGO 分期、HE4、PLR、RLX、KPNA2 对晚期卵巢上皮性癌术后复发风险的预测价值,以复发组为阳性样本,无复发组为阴性样本,以前述晚期卵巢上皮性癌术后复发的多因素 Logistic 回归分析结果,建立风险预测评估模型,以其 $\text{Logit}(P/1-P) = -0.038 + 0.411 \times \text{肿瘤 FIGO 分期} + 0.014 \times \text{HE4} + 0.017 \times \text{PLR} + 0.097 \times \text{RLX} + 0.021 \times \text{KPNA2}$ 为晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型的虚拟概率量的截断值,行

ROC 曲线分析。ROC 曲线分析显示:肿瘤 FIGO 分期、HE4、PLR、RLX、KPNA2 及晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型曲线下面积(AUC)分别为 0.708、0.689、0.700、0.673、0.714、0.859,显然晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型诊断效能较高,灵敏度均较各单一指标检测有明显提升。见表 4 和图 1。通过 Hosmer-Lemeshow 检验分析患者晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型的拟合程度,结果显示本研究建立的晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型有较好的拟合度($\chi^2 = 7.869, P = 0.437$)。

表 3 影响晚期卵巢上皮性癌术后复发的多因素 Logistic 回归结果

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 95%CI
常数项	-0.038	0.017	5.138	0.023	0.963	0.932~0.995
肿瘤 FIGO 分期	0.411	0.108	14.544	<0.001	1.509	1.221~1.863
HE4 升高	0.014	0.005	7.237	0.007	1.014	1.004~1.024
PLR 升高	0.017	0.006	7.850	0.005	1.017	1.005~1.029
RLX 升高	0.097	0.027	12.742	<0.001	1.102	1.045~1.162
KPNA2 升高	0.021	0.010	4.342	0.037	1.021	1.001~1.042

表 4 各指标对晚期卵巢上皮性癌术后复发风险的预测价值分析

指标	截断值	灵敏度	特异度	约登指数	AUC	95%CI
肿瘤 FIGO 分期	Ⅳ期	0.682	0.733	0.415	0.708	—
HE4	200 pmol/L	0.729	0.624	0.353	0.689	0.410~0.952
PLR	220	0.682	0.703	0.385	0.700	0.460~0.930
RLX	15 ng/L	0.624	0.683	0.307	0.673	0.382~0.945
KPNA2	220 mg/L	0.612	0.792	0.404	0.714	0.456~0.952
晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型	13	0.847	0.812	0.659	0.859	0.735~0.951

注:—表示无数据。

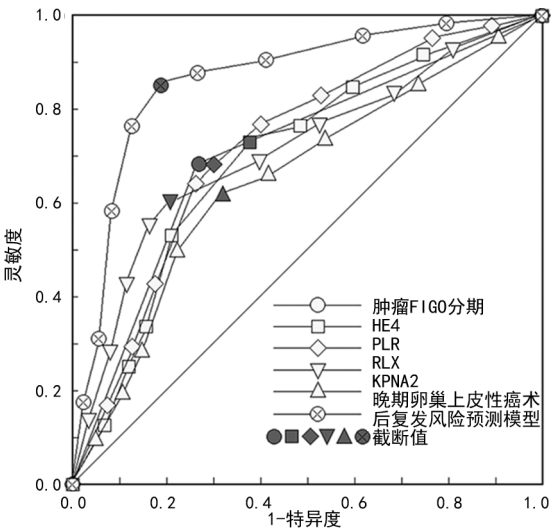


图 1 晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型的 ROC 曲线

3 讨论

近年来晚期卵巢上皮性癌的手术治疗、化疗及靶

向治疗等治疗方案在不断优化,但由于肿瘤耐药等因素,严重影响临床治疗疗效。目前晚期卵巢上皮性癌术后复发相关肿瘤标志物包括 CA125、癌胚抗原等,但诊断的特异度较低,结果容易受到炎症等因素的影响^[10]。本研究结果显示,复发组与无复发组血清 CA125 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),但多因素 Logistic 回归分析显示血清 CA125 却被剔除,原因除了诊断特异度低外,可能也与预测肿瘤复发截断值并未完全确定、存在个体差异及受试患者数量有限有关^[11]。本研究多因素 Logistic 回归分析筛选晚期卵巢上皮性癌术后复发的影响因素并纳入预测模型,构建晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型,为晚期卵巢上皮性癌术后复发提供预测工具。

HE4 是附睾、呼吸道、卵巢等组织细胞异常核分裂过程中释放的糖蛋白,其作为一种分泌型蛋白,HE4 水平升高能够反映细胞增殖的速度,有助于反映晚期卵巢上皮性癌的诊断及预后判断^[12]。PLR 是反

映肿瘤患者机体免疫炎症状态的指标,慢性炎症状态下,肿瘤患者机体内的大量炎症因子激活血小板,活化的血小板能够促进肿瘤细胞的增殖和远处转移^[13]。慢性炎症也能够抑制淋巴细胞的活性、抗肿瘤免疫力,导致肿瘤进展。有学者报道,HE4、PLR 有助于卵巢癌患者早期诊断及病情评估,是卵巢癌预后相关肿瘤标志物^[14]。RLX 属于胰岛素超家族成员,参与卵泡生长、子宫内膜分化和子宫血管生成等过程。研究发现,RLX 可结合肿瘤细胞表面相应小 G 蛋白偶联受体,激活细胞内磷脂酰肌醇三激酶,促进晚期卵巢上皮性癌、乳腺癌等恶性肿瘤的增殖及转移^[15]。KPNA2 作为一种分泌型核质转运蛋白,可通过促进转录因子 E2F 的表达,促进肿瘤的恶性进展,且与肿瘤患者预后不良有关^[16]。

本研究结果显示,血清 HE4 升高是晚期卵巢上皮性癌术后复发的危险因素,提示血清 HE4 水平升高可促进晚期卵巢上皮性癌肿瘤进展。有学者报道,术前血清 HE4 高表达的晚期卵巢上皮性癌患者更容易在化疗期间对铂类化疗药耐药,是预测晚期卵巢上皮性癌复发的重要标志物^[17]。本研究复发组患者 PLR 明显升高,提示 PLR 升高参与晚期卵巢上皮性癌术后复发的发生、发展。研究发现,晚期卵巢上皮性癌患者术前炎症细胞如中性粒细胞、血小板及淋巴细胞,能够反映患者机体抗肿瘤免疫功能状态,PLR 较高的晚期卵巢上皮性癌患者,机体炎症状态较为严重,抗肿瘤免疫处于抑制的状态,术后肿瘤细胞容易出现转移和扩散,导致肿瘤复发^[18]。临床上 PLR 是可以通过术前常规全血细胞计数中计算获得,具有操作简单、经济、方便等优点,但由于 PLR 属于炎症指标,容易受到如术前上呼吸道感染及其他部位的感染等因素的影响,因此在使用 PLR 及评估晚期卵巢上皮性癌术后复发时需严格进行筛选,避免诊断假阳性的发生。本研究复发组患者 RLX 水平明显较高,是晚期卵巢上皮性癌术后复发的独立危险因素,表明检测血清 RLX 水平有助于评估晚期卵巢上皮性癌患者的术后复发。分析其原因,RLX 作为一种分泌型蛋白,能够诱导肿瘤细胞基质金属蛋白酶 9 的表达,促进肿瘤细胞的转移,导致肿瘤复发^[19]。此外,RLX 能够上调血管内皮生长因子的表达,诱导肿瘤血管新生,促进肿瘤细胞的血行转移^[20]。本研究 KPNA2 升高是影响晚期卵巢上皮性癌术后复发的独立危险因素,表明 KPNA2 参与促进晚期卵巢上皮性癌的肿瘤复发。研究表明,KPNA2 能够通过激活 Akt/Snail 信号通路,促进晚期卵巢上皮性癌肿瘤细胞发生上皮间质转化,促进肿瘤细胞的侵袭,促使肿瘤复发^[21]。尚有研究发现,肿瘤细胞中 KPNA2 表达升高能够增强对脱氧核糖核酸双链断裂损伤的修复,增强对放化

疗治疗的抵抗性,导致患者不良生存预后^[22]。

目前建立的晚期卵巢上皮性癌术后复发模型纳入的预测因子主要以常见的临床病理因素为主,但由于肿瘤异质性,模型的可靠性和准确性存在一定的局限。因此,在临床病理因素基础上纳入癌症相关代谢及免疫基因的表达等因素,可能会提升模型的预测性能。本研究利用血清 HE4、PLR、RLX、KPNA2 及肿瘤 FIGO 分期构建晚期卵巢上皮性癌术后复发的风险预测模型,通过 ROC 曲线分析,确定 HE4、PLR、RLX、KPNA2 诊断晚期卵巢上皮性癌术后复发的最佳截断值,四者均有一定的诊断灵敏度,但都不算太高,而晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型的灵敏度和特异度较高,可以弥补单一指标使用时灵敏度不高,出现假阴性的情况。AUC 是评估各指标诊断晚期卵巢上皮性癌术后复发重要指标,AUC 在 0.7~0.9 准确度高。本研究中晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型的 AUC 为 0.859,均明显高于 HE4、PLR、RLX、KPNA2 单一指标检测,晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型对患者晚期卵巢上皮性癌术后复发具有较高的预测价值。另外,本研究建立的晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型有较好的拟合度,预测值和实际值之间无明显差别,解释力度较强。HU 等^[23]以接受肿瘤细胞减灭术和术后联合化疗后达到完全缓解的晚期卵巢上皮性癌患者为研究对象,根据肿瘤 FIGO 分期、组织分化级别、病理类型、淋巴结转移和 CA125 水平开发了预测晚期卵巢上皮性癌患者 3 年复发风险的列线图模型,在外部验证中的 AUC 为 0.803,本研究建立的晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型的 AUC 优于该模型。

综上所述,基于 HE4、PLR、RLX、KPNA2 及肿瘤 FIGO 分期构建的晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型对于评估患者晚期卵巢上皮性癌术后复发具有较高的预测价值。临床可根据不同晚期卵巢上皮性癌的术后复发风险,对肿瘤术后复发风险较高的患者在化疗后积极予以靶向治疗或免疫治疗等,有助于减少高危患者的术后复发风险,以改善患者的临床预后。本研究尚存在一定的局限性:首先,本研究由于纳入样本量较少,纳入研究变量较为简单,有待设计大样本量,多中心的前瞻性临床对照研究,深入研究影响晚期卵巢上皮性癌术后复发的因素。其次,本研究晚期卵巢上皮性癌术后复发风险预测模型没有进行大量临床数据进行进一步验证,有待今后进一步研究,评估本模型的临床可信度。

参考文献

- [1] GAONA-LUVIANO P, MEDINA-GAONA L A, MARGAÑA-PÉREZ K. Epidemiology of ovarian cancer[J]. Chin Clin Oncol, 2020, 9(4): 47.

[2] 韩冰,赵倩,海盼盼,等.卡铂腹腔化疗在晚期卵巢癌患者中的应用研究[J].中国妇产科临床杂志,2020,21(3):269-271.

[3] 罗志凌,唐菲,张邢,等.磁共振成像检查联合血清 HE4、TK1、CA199 检测在卵巢癌诊断中的应用价值[J].现代生物医学进展,2021,21(16):3115-3119.

[4] TIAN C, SONG W, TIAN X, et al. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer: a meta-analysis [J]. Eur J Clin Invest, 2018, 48(5):12917-12925.

[5] NG H H, SHEN M, SAMUEL C S, et al. Relaxin and extracellular matrix remodeling: mechanisms and signaling pathways[J]. Mol Cell Endocrinol, 2019, 487(1):59-65.

[6] GKROZOU F, PAPPAS C, TSONIS O, et al. Relaxin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer-a prospective study [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 260(9):99-104.

[7] HAN Y, WANG X. The emerging roles of KPNA2 in cancer[J]. Life Sci, 2020, 241(8):1171-1184.

[8] 周赢,韩旭. KPNA2 与上皮性卵巢癌关系的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(16):3216-3220.

[9] 周琦,吴小华,刘继红,等. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(7):739-749.

[10] BONIFÁCIO V. Ovarian cancer biomarkers: moving forward in early detection[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1219(1):355-363.

[11] 廖慧妍,肖静. 上皮性卵巢癌生化复发的判定、随访及治疗研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(14):2714-2719.

[12] 毛爱荣,袁晓雁,程芳,等. HE4、CA125 及 CEA 在卵巢癌中的表达及与病理特征、预后的关系研究[J]. 罕见疾病杂志, 2022, 29(4):45-47.

[13] ZHU Z, GAO J, LIU Z, et al. Preoperative platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for predicting the survival of stage I – III gastric cancer patients with a MGC component[J]. Biomed Res Int, 2021, 20(21):9678-9683.

[14] 刘检,李敏,陆明洋,等. 卵巢癌患者血液 NLR, CA125, HE4 水平联合检测的实验诊断和预后价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5):28-32.

[15] THANASUPAWAT T, GLOGOWSKA A, NIVEDITA-KRISHNAN S, et al. Emerging roles for the relaxin/RXFP1 system in cancer therapy[J]. Mol Cell Endocrinol, 2019, 487(6):85-93.

[16] SUN Y, LI W, LI X, et al. Oncogenic role of karyopherin $\alpha 2$ (KPNA2) in human tumors: a pan-cancer analysis[J]. Comput Biol Med, 2021, 139(4):1049-1055.

[17] 朱连成,高健,胡珍华,等. 人附睾蛋白 4 和 Lewis y 抗原在上皮性卵巢癌组织中的表达及其与化疗耐药和预后的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(22):4048-4052.

[18] WANG N, LI C, YANG Y, et al. The use of platelet/lymphocyte ratio and cancer antigen 125 combined with magnetic resonance diffusion-weighted imaging in diagnosis of recurrent ovarian cancer and neuropathic pain[J]. World Neurosurg, 2021, 149(8):502-510.

[19] XIONG F, CAO Y Y, GUO X P, et al. Improved ADM penetration distance and therapeutic efficiency in a rabbit VX2 liver cancer model by relaxin infusion combined with transcatheter chemoembolization through hepatic artery [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12(9):3379-3388.

[20] HONG J, YUN C O. Relaxin gene therapy: a promising new treatment option for various diseases with aberrant fibrosis or irregular angiogenesis[J]. Mol Cell Endocrinol, 2019, 487(12):80-84.

[21] HUANG L, ZHOU Y, CAO X P, et al. KPNA2 promotes migration and invasion in epithelial ovarian cancer cells by inducing epithelial-mesenchymal transition via Akt/GSK-3 β /Snail activation[J]. J Cancer, 2018, 9(1):157-165.

[22] TAKADA T, TSUTSUMI S, TAKAHASHI R, et al. KPNA2 over-expression is a potential marker of prognosis and therapeutic sensitivity in colorectal cancer patients[J]. J Surg Oncol, 2016, 113(2):213-217.

[23] HU J, JIAO X, ZHU L, et al. Establishment and verification of the nomogram that predicts the 3-year recurrence risk of epithelial ovarian carcinoma [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1):938-945.

(收稿日期:2023-05-19 修回日期:2023-10-16)

(上接第 294 页)

[23] LU X, JING L, LIU S, et al. miR-149-3p is a potential prognosis biomarker and correlated with immune infiltrates in uterine corpus endometrial carcinoma[J]. Int J Endocrinol, 2022, 15(2022):5006123.

[24] ZHOU L, XU X L. Long non-coding RNA ARAP1-AS1 facilitates the progression of cervical cancer by regulating miR-149-3p and POU2F2[J]. Pathobiology, 2021, 88(4):301-312.

[25] BELLAZZO A, DI MININ G, VALENTINO E, et al. Cell-autonomous and cell non-autonomous downregulation of tumor suppressor DAB2IP by microRNA-149-3p promotes aggressiveness of cancer cells[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(7):1224-1238.

[26] LIU D, QIU M, JIANG L, et al. Long noncoding RNA HOXB-AS1 is upregulated in endometrial carcinoma and sponged miR-149-3p to upregulate Wnt10b[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19(1):1533033820967462.

(收稿日期:2023-06-01 修回日期:2023-11-30)