

叶酸受体阳性循环肿瘤细胞在卵巢癌辅助诊断和疗效监测中的应用价值

汪莹¹, 申复进¹, 郑红云², 冯丹¹

(武汉大学人民医院, 1. 妇产科, 2. 检验科, 湖北 武汉, 430060)

摘要: 目的 探讨叶酸受体阳性循环肿瘤细胞(FR⁺-CTC)在卵巢癌辅助诊断和疗效监测中的临床应用价值。方法 回顾性选取31例卵巢癌患者纳入卵巢癌组,同时选取59例健康体检者纳入对照组。比较2组研究对象的外周血FR⁺-CTC含量,观察不同临床特征卵巢癌患者的FR⁺-CTC检测结果,比较FR⁺-CTC与血清肿瘤标志物糖类抗原125(CA125)、人附睾蛋白4(HE4)对卵巢癌的诊断结果,并分析FR⁺-CTC阳性、CA125阳性卵巢癌患者的分期情况。结果 不同年龄、不同分期、不同组织分型、有无远处转移的卵巢癌患者FR⁺-CTC阳性率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。卵巢癌组患者治疗前后外周血FR⁺-CTC含量均高于对照组体检者,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,卵巢癌组患者外周血FR⁺-CTC含量低于治疗前,但差异无统计学意义($P>0.05$)。外周血FR⁺-CTC诊断卵巢癌的灵敏度为87.10%,分别高于CA125、HE4的灵敏度63.16%、52.38%,差异有统计学意义($\chi^2=3.934, 7.669, P=0.047, 0.006$),FR⁺-CTC可作为卵巢癌的早期独立预测因子。Pearson相关性分析结果显示,FR⁺-CTC与CA125、HE4均无相关性($r=0.280, 0.384, P>0.05$)。FR⁺-CTC阳性卵巢癌患者中,Ⅲ~Ⅳ期者占比70.37%,高于Ⅰ~Ⅱ期者的29.63%,差异有统计学意义($P<0.05$);CA125阳性卵巢癌患者中,Ⅲ~Ⅳ期者占比91.67%,高于Ⅰ~Ⅱ期者的8.33%,差异有统计学意义($P<0.05$);FR⁺-CTC阳性患者中Ⅰ~Ⅱ期者占比高于CA125阳性患者中Ⅰ~Ⅱ期者占比,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 卵巢癌患者外周血FR⁺-CTC含量显著高于健康者,治疗后外周血FR⁺-CTC含量有所下降,且FR⁺-CTC对Ⅰ~Ⅱ期卵巢癌的诊断效果相较CA125更佳,提示外周血FR⁺-CTC可用于卵巢癌的早期诊断和疗效监测。

关键词: 循环肿瘤细胞; 叶酸受体; 卵巢癌; 糖类抗原125; 人附睾蛋白4

中图分类号: R 737.31; R 446.11 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)13-079-05 DOI: 10.7619/jcmp.20220206

Application value of folate receptor-positive circulating tumor cells in auxiliary diagnosis and therapeutic effect monitoring of ovarian cancer

WANG Ying¹, SHEN Fujin¹, ZHENG Hongyun², FENG Dan¹

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, 2. Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430060)

Abstract: Objective To investigate the clinical application value of folate receptor-positive circulating tumor cells (FR⁺-CTC) in the auxiliary diagnosis and curative effect monitoring of ovarian cancer. **Methods** Thirty-one patients with ovarian cancer were retrospectively selected as ovarian cancer group, and 59 healthy individuals were included in control group. The peripheral blood FR⁺-CTC contents of the two groups were compared, and the FR⁺-CTC detection results of ovarian cancer patients with different clinical characteristics were observed. The diagnosis of ovarian cancer by FR⁺-CTC, serum tumor markers including carbohydrate antigen 125 (CA125) and human epididymal protein 4 (HE4) were compared, and the staging of FR⁺-CTC and CA125 positive ovarian cancer patients were analyzed. **Results** There were no significant differences in the positive rate of FR⁺-CTC among ovarian cancer patients with different ages, different stages, different tissue types and with or without distant metastasis ($P>0.05$). The levels of FR⁺-CTC in peripheral blood of patients in the

收稿日期: 2022-01-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81100395); 湖北省自然科学基金资助项目(2021CFB430)

通信作者: 申复进, E-mail: sfj296@163.com

ovarian cancer group before and after treatment were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of FR⁺-CTC in peripheral blood of the ovarian cancer group was lower than before treatment, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The sensitivity of peripheral blood FR⁺-CTC in the diagnosis of ovarian cancer was 87.10%, which was higher than 63.16% by CA125 and 52.38% by HE4, respectively, and the differences were statistically significant ($\chi^2 = 3.934, 7.669, P = 0.047, 0.006$). FR⁺-CTC can be used as an early independent predictor of ovarian cancer. The results of Pearson correlation analysis showed that there were no correlations of FR⁺-CTC with CA125 and HE4 ($r = 0.280, 0.384, P > 0.05$). Among the patients with FR⁺-CTC positive ovarian cancer, patients in stages of III to IV accounted for 70.37%, which was higher than 29.63% in those in stages of I to II, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In CA125 positive ovarian cancer patients, the proportion of patients in stages of III to IV was 91.67%, which was higher than 8.33% of those in stages of I to II, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The content of FR⁺-CTC in peripheral blood of patients with ovarian cancer is significantly higher than healthy people, and the content of FR⁺-CTC in peripheral blood decreases after treatment, and diagnostic efficacy of FR⁺-CTC is better in diagnosis of stages of I to II ovarian cancer than CA125, suggesting that peripheral blood FR⁺-CTC can be used for early diagnosis and curative effect monitoring of ovarian cancer.

Key words: circulating tumor cells; folate receptor; ovarian cancer; carbohydrate antigen 125; human epididymal protein 4

卵巢癌是临床常见的妇科恶性肿瘤疾病,发病率和病死率分别居妇科恶性肿瘤的第 3 位和第 1 位^[1]。卵巢癌患者早期临床症状和体征不明显,超过 75% 的患者确诊时已发展至晚期,其 5 年生存率低于 25%^[2]。糖类抗原 125(CA125)是卵巢癌常用生物标志物,但其也可在子宫内膜异位症、肺癌^[3]等疾病患者中高表达,用作筛查工具缺乏特异性。人附睾蛋白 4(HE4)在卵巢癌中呈高表达,在卵巢良性肿瘤或非卵巢癌中呈低表达或不表达,相较于 CA125 具有更高的特异性^[4]。临床医师常用 HE4 联合 CA125 检测结果对卵巢癌进行诊断,其敏感性高于单一检测结果,但诊断早期卵巢癌仍有不足^[5]。因此,临床亟需探寻新的生物标志物用于卵巢癌的筛查及初步诊断。近年来,外周血循环肿瘤细胞(CTC)被逐步应用于卵巢癌的诊断^[6]、疗效监测^[7]和预后判断等方面,不仅检测方便,而且无创。叶酸受体(FR)是一种糖基磷脂酰肌醇偶联蛋白,在健康人血液细胞中一般不表达,一旦发生上皮源性细胞癌变,FR 表达量则显著上升,尤其是在卵巢癌、肺癌等上皮来源的肿瘤组织中^[8]。本研究探讨叶酸受体阳性循环肿瘤细胞(FR⁺-CTC)在卵巢癌辅助诊断和治疗监测中的临床应用价值,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性选取武汉大学人民医院 2019 年 5 月—2020 年 12 月诊治的 31 例卵巢癌患者纳入卵巢癌组,年龄 21~76 岁,平均(54.17 ± 7.58)岁。纳入标准^[9]: ① 经术后病理确诊卵巢癌,符合卵巢癌诊断标准者; ② 术前未接受放疗或化疗等抗肿瘤治疗者; ③ 治疗前后均检测 FR⁺-CTC 者; ④ 病例资料完整者。排除标准: 合并其他系统恶性肿瘤、重要脏器疾病者。同时选取 59 例在妇科门诊检测 FR⁺-CTC 的健康体检者纳入对照组,年龄 20~84 岁,平均(59.44 ± 12.98)岁,均无肿瘤相关病史,无心、脑、肝等重要脏器器质性病变。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂与仪器: FR⁺-CTC 检测试剂盒(格诺思博生物科技有限公司),CA125 检测试剂盒(Siments 公司,批号 015183),HE4 检测试剂盒(瑞典康乃格公司,批号 37356001),罗氏 cobas e 801 全自动化学发光免疫分析仪,德国西门子 ADVIA Centuar XP 全自动化学发光免疫分析仪。

1.2.2 标本采集: 分别抽取卵巢癌患者(治疗前

后) 和对照组体检者静脉血 4 mL 于 6 mL 真空采血管(加有 EDTA 抗凝剂) 内, 上下颠倒 7 ~ 8 次, 4 ~ 10 °C 暂存, 并于 24 h 内进行检测。

1.2.3 FR⁺-CTC 检测: 应用 FR⁺-CTC 检测试剂盒检测 FR⁺-CTC 水平。① 取全血标本 3 mL 置于 15 mL 离心管中, 加入 12 mL 细胞裂解液裂解红细胞, 离心 10 min, 弃上清。② 加入重悬细胞后, 加入免疫磁珠 A 液、B 液负向富集去除样本中白细胞(CD45⁺)。③ 加入 10 μL 探针标记液, 室温孵育 40 min; 加入 900 μL 细胞洗涤液洗涤后, 离心收集细胞。④ 行聚合酶链反应(PCR) 扩增及荧光检测, 计算各校准品 CT 值。参照多中心受试者临床试验结果, 将每 3 mL 血中 FR⁺-CTC ≥ 8.7 叶酸单位(FU) 作为 FR⁺-CTC 阳性的判定标准。

1.2.4 CA125、HE4 检测: 采用化学发光双抗体夹心法检测 CA125、HE4 水平, 将 CA125 > 30.2 U/mL 作为 CA125 阳性的判定标准。

1.3 统计学分析

本研究数据均采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析, 计数资料以 [n(%)] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验或方差分析, 不符合正态

分布的计量资料以 [M(P₂₅, P₇₅)] 表示, 比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, 相关性分析采用 Pearson 相关分析法, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床特征卵巢癌患者的 FR⁺-CTC 检测结果

不同年龄、不同分期、不同组织分型、有无远处转移的卵巢癌患者 FR⁺-CTC 阳性率比较, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 1。

2.2 对照组与卵巢癌组外周血 FR⁺-CTC 含量比较

对照组体检者 (*n* = 59) 外周血(3 mL) FR⁺-CTC 含量为 2.71 ~ 8.35 FU, 平均 6.35 (4.87, 7.44) FU; 卵巢癌组患者 (*n* = 31) 治疗前外周血(3 mL) FR⁺-CTC 含量为 5.53 ~ 31.26 FU, 平均 11.78 (7.36, 17.31) FU; 卵巢癌组患者 (*n* = 24) 治疗后外周血(3 mL) FR⁺-CTC 含量为 3.36 ~ 25.02 FU, 平均 10.84 (6.67, 20.95) FU。卵巢癌组患者治疗前后外周血 FR⁺-CTC 含量均高于对照组体检者, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 治疗后, 卵巢癌组患者外周血 FR⁺-CTC 含量低于治疗前, 但差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

表 1 不同临床特征卵巢癌患者的 FR⁺-CTC 检测结果比较 [n(%)]

特征	分类	<i>n</i>	FR ⁺ -CTC 阳性	FR ⁺ -CTC 阴性	χ^2	<i>P</i>
年龄	≥50 岁	19	17(89.47)	2(10.53)	0.25	0.62
	<50 岁	12	10(83.33)	2(16.67)		
分期	I ~ II 期	9	8(88.89)	1(11.11)	0.04	0.85
	III ~ IV 期	22	19(86.36)	3(13.64)		
组织分型	高级别浆液性腺癌	14	12(85.71)	2(14.29)	0.05	0.97
	低级别浆液性腺癌	8	7(87.50)	1(12.50)		
	其他	9	8(88.89)	1(11.11)		
远处转移	有	18	17(94.44)	1(5.56)	2.06	0.15
	无	13	10(76.92)	3(23.08)		

FR⁺-CTC: 叶酸受体阳性循环肿瘤细胞。

2.3 FR⁺-CTC 与 CA125、HE4 对卵巢癌的诊断结果比较

31 例卵巢癌患者均检测 FR⁺-CTC 水平, 且其中 19 例患者检测 CA125 水平, 21 例患者检测 HE4 水平。外周血 FR⁺-CTC 诊断卵巢癌的灵敏度为 87.10%, 高于血清肿瘤标志物 CA125、HE4 的灵敏度 63.16%、52.38%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 3.934, 7.669, P = 0.047, 0.006$), 故 FR⁺-CTC 可作为卵巢癌的早期独立预测因子, 见表 2。Pearson 相关性分析结果显示, FR⁺-CTC 与

CA125、HE4 均无相关性 (*r* = 0.280、0.384, *P* > 0.05)。

表 2 FR⁺-CTC 与糖类抗原 125、人附睾蛋白 4 对卵巢癌的诊断结果比较

指标	诊断结果		灵敏度 / %
	阴性 / 例	阳性 / 例	
FR ⁺ -CTC	4	27	87.10
糖类抗原 125	7	12	63.16
人附睾蛋白 4	10	11	52.38

FR⁺-CTC: 叶酸受体阳性循环肿瘤细胞。

2.4 FR⁺-CTC 阳性、CA125 阳性卵巢癌患者分期情况比较

FR⁺-CTC 阳性(每 3 mL 外周血中 FR⁺-CTC ≥ 8.7 FU) 卵巢癌患者中,Ⅲ~Ⅳ期者占比 70.37%, 高于 I~II 期者占比,差异有统计学意义($P < 0.05$); CA125 阳性(CA125 > 30.2 U/mL) 卵巢癌

患者中,Ⅲ~Ⅳ期者占比 91.67%, 高于 I~II 期者占比,差异有统计学意义($P < 0.05$); 与 CA125 阳性患者中 I~II 期者占比相比,FR⁺-CTC 阳性患者中 I~II 期者占比更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 FR⁺-CTC 阳性、糖类抗原 125 阳性卵巢癌患者分期情况比较[n(%)]

类别	I~II 期			III~IV 期		
	I 期	II 期	合计	III 期	IV 期	合计
FR ⁺ -CTC 阳性(n=27)	1(3.70)	7(25.93)	8(29.63) [#]	6(22.22)	13(48.15)	19(70.37) ^{*#}
糖类抗原 125 阳性(n=12)	0	1(8.33)	1(8.33)	4(33.33)	7(58.33)	11(91.67) [*]

FR⁺-CTC: 叶酸受体阳性循环肿瘤细胞。与 I~II 期比较, * $P < 0.05$; 与糖类抗原 125 阳性比较, # $P < 0.05$ 。

3 讨论

卵巢癌是常见的女性生殖系统恶性肿瘤之一,病死率高居妇科恶性肿瘤的首位,严重危害女性生命与健康^[10]。全球每年约有 24 万名女性被诊断出卵巢癌,整体 5 年生存率低于 45%^[11]。卵巢癌起病隐匿,早期缺乏明显症状,多数患者确诊时已发展至晚期^[12],出现腹水、腹胀、消瘦等症状,预后不良。早期诊断可提高卵巢癌患者的生存率,改善不良预后,但仅 15% 的卵巢癌患者能在早期确诊^[13]。

CTC 是指从恶性肿瘤原发部位或转移部位脱落,通过血管或淋巴系统进入血液循环的细胞^[14],可通过无创方式进行检测。目前,CTC 已被广泛应用于肺癌^[15]、乳腺癌^[16]、结直肠癌^[17]等恶性肿瘤的早期诊断、疗效监测和预后判断中。虽然卵巢癌患者的 CTC 水平较其他实体瘤患者低,但近年来 CTC 也逐渐被应用于卵巢癌中,且有研究^[18]指出 CTC 与卵巢癌治疗效果和预后具有相关性。KIM H 等^[19]检测了 13 例卵巢癌患者多个时点的血样,并评估 CTC、CA125 水平与疾病病程的相关性,发现手术、化疗后 CTC 计数下降,且 CTC 相较于 CA125 敏感性、阳性预测值更高,与治疗反应、复发的相关性更好。CHEBOUTI I 等^[20]对卵巢癌患者初诊及化疗后的配对血液样本的 CTC 水平和患者生存期进行分析后发现,化疗后 CTC 高水平与生存期缩短具有相关性。由此推测,CTC 在卵巢癌患者疗效监测、预后判断方面具有重要的临床参考价值,但目前将 FR⁺-CTC 应用于卵巢癌早期辅助诊断的研究仍较少,故有必要进一步深入探讨。

李晓利等^[21]分析 CTC 阳性率与卵巢癌患者临床病理特征之间的关系发现,CTC 阳性率与年龄、病理分型无相关性,但与淋巴结转移、国际妇产科联盟(FIGO)分期具有相关性。本研究结果显示,不同年龄、不同分期、不同组织分型、有无远处转移的卵巢癌患者 FR⁺-CTC 阳性率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),与李晓利等^[21]结论不符,这可能由 FIGO 分期、肿瘤远处转移的划分标准不同而引起。刘春华等^[22]研究表明,卵巢癌患者组 CTC 检测阳性率为 73.33%,与健康志愿者组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究中,卵巢癌组患者治疗前后外周血 FR⁺-CTC 含量均高于对照组健康体检者,差异有统计学意义($P < 0.05$),且对照组外周血 FR⁺-CTC 含量均低于阳性界定值,提示 CTC 检测结果能够辅助鉴别卵巢癌。BANYS-PALUCHOWSKI M 等^[23]分析卵巢癌患者化疗前和化疗 3、6 个周期后 CTC 水平发现,化疗 3 个周期后患者 CTC 阳性率下降至 4.8%,化疗 6 个周期后则未检出 CTC 阳性者。随着化疗周期的延长,卵巢癌患者 CTC 阳性率呈下降趋势,因此 FR⁺-CTC 能够反映患者的治疗效果,可用于卵巢癌的疗效监测。本研究结果显示,卵巢癌组患者治疗后的外周血 FR⁺-CTC 含量低于治疗前,但差异无统计学意义($P > 0.05$),这可能与本研究样本量过少有关。

CA125 是上皮细胞表达的糖蛋白^[24],在正常组织及良性病变组织中呈低表达,在卵巢癌中呈高表达,常被应用于卵巢癌的临床诊断和疗效监测。HE4 是小分子分泌性蛋白^[25],在卵巢癌中呈高表达,可用于卵巢癌的复发诊断与预测。相关研究^[26]报道,HE4 联合 CA125 预测卵巢癌

复发的灵敏度、特异度均高于单独应用 HE4。PEARL M L 等^[27]研究发现,对于 I、II 期卵巢癌而言,CTC 诊断的特异度与阳性预测值均高于 CA125,且 CTC 与临床因素的一致性优于 CA125。ZHANG X H 等^[28]检测 14 例早期(I A ~ I B 期)卵巢癌患者的 CTC、CA125 水平发现,CTC 诊断早期卵巢癌的效果相较于 CA125 更突出。本研究发现,FR⁺-CTC 诊断卵巢癌的灵敏度为 87.10%,显著高于 CA125、HE4 的诊断灵敏度 63.16%、52.38%。刘春华等^[22]对 78 例卵巢癌患者进行 CTC 与 CA125 检测后发现,随着化疗周期的延长,患者 CTC、CA125 水平均呈下降趋势,但 CTC 与 CA125 水平变化无相关性。本研究结果显示,FR⁺-CTC 可作为卵巢癌的独立预测因子,但 FR⁺-CTC 与 CA125、HE4 无显著相关性。相关研究^[29]报道,卵巢癌晚期患者的平均 CTC 计数高于卵巢癌 I ~ II 期患者。本研究还发现,相较于 I ~ II 期卵巢癌患者,III ~ IV 期卵巢癌患者中更易检出 FR⁺-CTC 阳性、CA125 阳性,且 FR⁺-CTC 阳性患者中 I ~ II 期者占比相较于 CA125 阳性患者中更高,即 CTC 比 CA125 更灵敏,可辅助诊断早期卵巢癌。

综上所述,卵巢癌患者外周血 FR⁺-CTC 含量较健康人显著升高,治疗后外周血 FR⁺-CTC 含量较治疗前有所下降,且 FR⁺-CTC 阳性患者中 I ~ II 期者占比相较于 CA125 阳性患者中更高,表明 FR⁺-CTC 可用于卵巢癌的早期辅助诊断和疗效监测,为卵巢癌的早诊断、早治疗提供参考依据,进而改善卵巢癌患者的预后。此外,CA125、HE4 对卵巢癌具有良好的诊断价值,故推测 FR⁺-CTC 联合 CA125、HE4 检测可进一步提高卵巢癌的早期检出率,但未来还需开展大量研究加以证实。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] LI X D, WANG X P. The emerging roles and therapeutic potential of exosomes in epithelial ovarian cancer [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 92.
- [3] CHEN X K, GU C L, FAN J Q, *et al.* P-STAT3 and IL-17 in tumor tissues enhances the prognostic value of CEA and CA125 in patients with lung adenocarcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109871.
- [4] 杨玲,周建政. 人附睾蛋白 4 在上皮性卵巢癌中的应用价值 [J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(3): 683-688.
- [5] 景志英,张颖. 血清 D-二聚体、CA125、HE4 在卵巢癌患者中的表达及诊断价值 [J]. *中国卫生工程学*, 2021, 20(2): 276-277.
- [6] NIE L J, LI F L, HUANG X L, *et al.* Folic acid targeting for efficient isolation and detection of ovarian cancer CTCs from human whole blood based on two-step binding strategy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(16): 14055-14062.
- [7] PEARL M L, DONG H, TULLEY S, *et al.* Treatment monitoring of patients with epithelial ovarian cancer using invasive circulating tumor cells (iCTCs) [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(2): 229-238.
- [8] LEDERMANN J A, CANEVARI S, THIGPEN T. Targeting the folate receptor: diagnostic and therapeutic approaches to personalize cancer treatments [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(10): 2034-2043.
- [9] 王淼,舒博学,王娟. 血清 CA125 联合 PET/CT 对早期卵巢癌的诊断效果 [J]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(4): 109-111.
- [10] 龚科,佟秀琴,高鑫. 卵巢癌晚期的药物治疗进展 [J]. *癌症进展*, 2020, 18(22): 2283-2285.
- [11] WEBB P M, JORDAN S J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017, 41: 3-14.
- [12] 郑红云,付珊,李艳. 175 例卵巢肿瘤患者血清肿瘤标志物水平分析 [J]. *微循环学杂志*, 2019, 29(3): 45-48.
- [13] MOUFARRIJ S, DANDAPANI M, ARTHOFER E, *et al.* Epigenetic therapy for ovarian cancer: promise and progress [J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 7.
- [14] 刘博,黄露,曹亚,等. 叶酸受体阳性 CTC 检测在恶性肺部结节辅助诊断中的应用 [J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(23): 2330-2335.
- [15] WEI T T, ZHU D L, YANG Y, *et al.* The application of nano-enrichment in CTC detection and the clinical significance of CTCs in non-small cell lung cancer (NSCLC) treatment [J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e0219129.
- [16] 戚丽娜,郑树. 循环肿瘤细胞及循环肿瘤 DNA 检测在乳腺癌中的研究进展 [J]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2018, 12(3): 187-190.
- [17] 潘玉婷,范润佳,陈诗韵,等. 液体活检与结直肠癌: 系统综述 [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(1): 65-69.
- [18] ASANTE D B, CALAPRE L, ZIMAN M, *et al.* Liquid biopsy in ovarian cancer using circulating tumor DNA and cells: ready for prime time [J]. *Cancer Lett*, 2020, 468: 59-71.
- [19] KIM H, LIM M, KIM J Y, *et al.* Circulating tumor cells enumerated by a centrifugal microfluidic device as a predictive marker for monitoring ovarian cancer treatment: a pilot study [J]. *Diagnostics*, 2020, 10(4): 249.
- [20] CHEBOUTI I, KUHLMANN J D, BUDERATH P, *et al.* ER-CC1-expressing circulating tumor cells as a potential diagnostic tool for monitoring response to platinum-based chemotherapy and for predicting post-therapeutic outcome of ovarian cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 24303-24313.

(下转第 92 面)

- W220.
- [10] LI T W, FAN J Y, WANG B B, *et al.* TIMER: a web server for comprehensive analysis of tumor-infiltrating immune cells [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): e108 – e110.
- [11] RU B B, WONG C N, TONG Y, *et al.* TISIDB: an integrated repository portal for tumor-immune system interactions [J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(20): 4200 – 4202.
- [12] TORRE L A, SIEGEL R L, JEMAL A. Lung cancer statistics [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 893: 1 – 19.
- [13] WAWRO M, KOCHAN J, KRZANIK S, *et al.* Intact NYN/PIN-like domain is crucial for the degradation of inflammation-related transcripts by ZC3H12D [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(3): 487 – 498.
- [14] HOEFIG K P, REIM A, GALLUS C, *et al.* Defining the RB-Pome of primary T helper cells to elucidate higher-order Roquin-mediated mRNA regulation [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5208.
- [15] WAKAHASHI S, KAWAKAMI F, WAKAHASHI K, *et al.* Transformed follicular lymphoma (TFL) predicts outcome in advanced endometrial cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018, 27(8): 963 – 969.
- [16] VICKERS A J, VAN CALSTER B, STEYERBERG E. Decision curves, calibration, and subgroups [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(4): 472 – 473.
- [17] CAO R Y, WU Q Q, LI Q L, *et al.* A 3-mRNA-based prognostic signature of survival in oral squamous cell carcinoma [J]. *PeerJ*, 2019, 7: e7360.
- [18] CAMIDGE D R, DOEBELE R C, KERR K M. Comparing and contrasting predictive biomarkers for immunotherapy and targeted therapy of NSCLC [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(6): 341 – 355.
- [19] ALTORKI N K, MARKOWITZ G J, GAO D C, *et al.* The lung microenvironment: an important regulator of tumour growth and metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(1): 9 – 31.
- [20] CHEN Y, CHEN D D, WANG Q, *et al.* Immunological classification of pancreatic carcinomas to identify immune index and provide a strategy for patient stratification [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 719105.
- [21] EMMING S, BIANCHI N, POLLETTI S, *et al.* A molecular network regulating the proinflammatory phenotype of human memory T lymphocytes [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(4): 388 – 399.
- [22] STANKOVIC B, BJØRHOVDE H A K, SKARSHAUG R, *et al.* Immune cell composition in human non-small cell lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 3101.
- [23] LIU F T, WU H Y. CC chemokine receptors in lung adenocarcinoma: the inflammation-related prognostic biomarkers and immunotherapeutic targets [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 267 – 285.
- [24] WCULEK S K, CUETO F J, MUJAL A M, *et al.* Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1): 7 – 24.
- [25] ZHANG J, ENDRES S, KOBOLD S. Enhancing tumor T cell infiltration to enable cancer immunotherapy [J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(3): 201 – 213.
- [26] KHARYTANIUK N, COWLEY P, WERRING D J, *et al.* Case report: auditory neuropathy and central auditory processing deficits in a neuro-otological case-study of infratentorial superficial siderosis [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 610819.
- [27] EDLUND K, MADJAR K, MATSSON J S M, *et al.* Prognostic impact of tumor cell programmed death ligand 1 expression and immune cell infiltration in NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(4): 628 – 640.
- [28] SHINCHI Y, KOMOHARA Y, YONEMITSU K, *et al.* Accurate expression of PD-L1/L2 in lung adenocarcinoma cells: a retrospective study by double immunohistochemistry [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(9): 2711 – 2721.
- [29] BERCOVICI N, GUÉRIN M V, TRAUTMANN A, *et al.* The remarkable plasticity of macrophages: a chance to fight cancer [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1563.
- [30] DAVIES S I, BARRETT J, WONG S, *et al.* Robust production of merkel cell Polyomavirus oncogene specific T cells from healthy donors for adoptive transfer [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 592721. (本文编辑: 梁琥)

(上接第 83 面)

- [21] 李晓利, 赵晶, 于腾阁, 等. 循环肿瘤细胞在上皮性卵巢癌诊断中的应用价值 [J]. *医药论坛杂志*, 2020, 41(6): 91 – 94, 99.
- [22] 刘春华, 田艳, 道寿丽, 等. 晚期卵巢癌患者外周血循环肿瘤细胞的检测及临床意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(18): 4155 – 4157.
- [23] ANYS-PALUCHOWSKI M, FEHM T, NEUBAUER H, *et al.* Clinical relevance of circulating tumor cells in ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 301(4): 1027 – 1035.
- [24] BABIC A, CRAMER D W, KELEMEN L E, *et al.* Predictors of pretreatment CA125 at ovarian cancer diagnosis: a pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium [J]. *Cancer Causes Control*, 2017, 28(5): 459 – 468.
- [25] 邓森灵, 兰代群, 曹雅文, 等. 血清 miR-222、HE4 及 CA125 水平联合 ROMA 指数对上皮性卵巢癌的诊断价值 [J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(3): 189 – 192.
- [26] CHEN L, YANG X, ABASI X, *et al.* The diagnostic, prediction of postoperative recurrence and prognostic value of HE4 in epithelial ovarian cancer [J]. *J BUON*, 2018, 23(2): 428 – 432.
- [27] PEARL M L, ZHAO Q, YANG J, *et al.* Prognostic analysis of invasive circulating tumor cells (iCTCs) in epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(3): 581 – 590.
- [28] ZHANG X H, LI H, YU X Y, *et al.* Analysis of circulating tumor cells in ovarian cancer and their clinical value as a biomarker [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(5): 1983 – 1994.
- [29] ROMERO-LAORDEN N, OLMOS D, FEHM T, *et al.* Circulating and disseminated tumor cells in ovarian cancer: a systematic review [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(3): 632 – 639. (本文编辑: 陆文娟)