

晚期上皮性卵巢癌NACT-IDS的临床研究进展

张 晴¹, 武晓红^{2*}

¹山西医科大学第二医院妇科, 山西 太原

²山西省肿瘤医院, 中国医学科学院肿瘤医院山西医院, 山西医科大学附属肿瘤医院妇二科, 山西 太原

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月22日

摘 要

卵巢癌(ovarian cancer, OC)作为女性生殖系统三大恶性肿瘤之一, 病死率居妇科恶性肿瘤之首。由于早期卵巢癌缺乏典型的临床表现, 导致约70%的患者在确诊时已属晚期。目前对于经预测无法达到满意肿瘤细胞减灭术以及术后可能发生高并发症的晚期卵巢癌患者实施新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)联合间歇性肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery, IDS), 它是除初次肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery, PDS)以外的有效补充治疗措施。但是如何筛选出适合NACT-IDS治疗的晚期卵巢癌患者以及在NACT期间何时施行IDS成为目前研究的热点话题。研究显示, CA125、HE4不仅是晚期卵巢癌初次肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery, PDS)术后达R0的预测因子也是晚期卵巢癌NACT-IDS术后达R0的预测因子。血清白蛋白水平是评估晚期上皮性卵巢癌(advanced epithelial ovarian cancer, AEOC)患者术后并发症风险和预后的可靠指标。本文将就CA125联合HE4及血清白蛋白在晚期上皮性卵巢癌NACT-IDS治疗模式的应用价值进行综述。

关键词

晚期上皮性卵巢癌, NACT-IDS, CA125, HE4, 血清白蛋白

Progress in Clinical Research of NACT-IDS in Advanced Epithelial Ovarian Cancer

Qing Zhang¹, Xiaohong Wu^{2*}

¹Department of Gynecology, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan Shanxi

²Cancer Hospital of Shanxi Province, Cancer Hospital of the Chinese Academy of Medical Sciences, Shanxi Hospital, Second Department of Gynecology, Cancer Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan Shanxi

Received: Apr. 17th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 22nd, 2023

Abstract

Ovarian cancer (OC), as one of the three major malignant tumors of the female reproductive system, has the highest mortality rate among gynecological malignant tumors. Due to the lack of typical clinical manifestations of early ovarian cancer, about 70% of patients are already in the advanced stage at the time of diagnosis. At present, for advanced ovarian cancer patients who cannot achieve satisfactory tumor cell debulking surgery and may have high complications after surgery, neoadjuvant chemotherapy (NACT) combined with interval debulking surgery (IDS) is an effective supplementary treatment measure. However, how to screen out advanced ovarian cancer patients suitable for NACT-IDS treatment and when to perform IDS during NACT has become a hot topic of current research. Research shows that CA125 and HE4 are not only predictive factors for R0 after primary debulking surgery (PDS) in advanced ovarian cancer, but also predictive factors for R0 after NACT-IDS. Serum albumin level is a reliable indicator for assessing the risk of postoperative complications and prognosis of advanced epithelial ovarian cancer (AEOC). This paper will review the application value of CA125 combined with HE4 and serum albumin in the treatment mode of advanced epithelial ovarian cancer NACT-IDS.

tem, has the highest mortality rate among gynecological malignancies. Due to the lack of typical clinical manifestations of early ovarian cancer, about 70% of the patients were in advanced stage at the time of diagnosis. At present, neoadjuvant chemotherapy (NACT) combined with intermittent tumor cell reduction surgery (IDS) is an effective supplementary treatment besides primary tumor cell reduction surgery (PDS) for patients with advanced ovarian cancer who cannot achieve satisfactory tumor cell reduction surgery and may have high complications after surgery. However, how to screen patients with advanced ovarian cancer who are suitable for the treatment of NACT-IDS and when to implement IDS during NACT have become hot topics in current research. The research shows that CA125 and HE4 are not only the predictive factors of R0 after primary tumor reduction surgery (PDS) for advanced ovarian cancer, but also the predictive factors of R0 after NACT-IDS surgery for advanced ovarian cancer. Serum albumin level is a reliable indicator to evaluate the risk of postoperative complications and prognosis in patients with advanced epithelial ovarian cancer (AEOC). This article will review the application value of CA125 combined with HE4 and serum albumin in the treatment mode of NACT-IDS for advanced epithelial ovarian cancer.

Keywords

Advanced Epithelial Ovarian Cancer, NACT-IDS, CA125, HE4, Serum Albumin

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据 2020 年世界癌症统计报告, 全世界卵巢癌新增加的发病人数为 313,959 例, 新增加死亡人数为 207,252 例[1]。晚期卵巢癌的 5 年内生存率一直徘徊在 30%~40% 之间, 而且多年来没有明显的改变, 是目前致死率最高的妇科恶性肿瘤[2]。初次肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery, PDS)和术后以铂类和紫杉醇为主要的化疗方法是五年前医学上公认的晚期上皮性卵巢癌(advanced epithelial ovarian cancer, AEOC)的标准治疗方法[3]。目前上皮性卵巢癌的治疗模式为手术 - 化疗 - 维持治疗。根据以往的研究证实, 肿瘤细胞减灭术后体内的残余癌组织的直径大小是影响卵巢癌患者预后最重要的因素。例如, 在 Chang 等人[4]的研究中发现, 术后达到无残留癌组织的患者每增加 10%, 中位生存时间增加 3.8 个月, 而术后达到残余癌组织直径 ≤ 1 cm 的患者每增加 10%, 中位生存时间增加 2.5 个月。所以, 若 PDS 手术后没有达到理想肿瘤细胞减灭, 那么晚期卵巢癌患者的总生存期(overall survival, OS)及无进展生存期(progression free survival, PFS)将得不到十分明显的改善[5]。针对这部分的患者, 临床上使用了新的治疗方案, 先化疗再行肿瘤细胞减灭术, 即 NACT-IDS 方案。研究表明, 这种治疗模式与传统治疗模式相比, 术后达到完全切除的概率更高, 具有较低的术后复发率和术后死亡率[6], 而 PFS 和 OS 两者是相当的[7] [8] [9]。因此, 与 PDS 相比, NACT-IDS 可以在不减少患者生命周期的情况下提高晚期卵巢癌肿瘤 R0 切除率[10]。然而, 如何正确地筛选出适合 NACT-IDS 的 AEOC 患者以及准确评估 IDS 手术时机的客观指标是临床迫切需要解决的问题。

2016 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology)临床实践指南指出, 对于预测术后并发症高或不能行满意肿瘤细胞减灭术的患者应首选 NACT [11], 如年龄大、低白蛋白、近期诊断的静脉血栓性阻塞疾病、合并有慢性病等因素。2019 年, Narasimhulu 和 Kumar 等[12]对指南中提出的 NACT

适应症做出明细, 指出如果患者出现下述的情况之一: 白蛋白小于 35 g/L, 年龄 ≥ 80 岁或年龄 75~79 岁但合并下列情况之一(东部肿瘤合作组织(ECOG)表现状态 N1 或 ASA 评分 3~4 分、IV 期卵巢癌、可能需要复杂手术(不止子宫切除术、双侧输卵管卵巢切除术和网膜切除术))者不适合行 PDS, 还可以用来作为 NACT 后评估是否可以施行 IDS 的术前指标。此外, 一些评分标准可用于判断能否行满意肿瘤细胞减灭术, 如 Fagotti 评分(分值 < 8 分, 适合 PDS; 评分 ≥ 8 分, 适合 NACT)和 Suidan 评分(分值 < 3 分, 适合 PDS; 评分 ≥ 3 分, 适合 NACT), 但上述评分系统均存在一定的局限性。Suidan 评分主要根据影像学检查, 判断肿瘤的位置及大小, 从而确定转移情况及分期情况, 但影像学检查对于深部的病灶或者微小病灶辨别度低、易忽略。而 Fagotti 评分受限于患者年龄、身体状况等因素, 且缺乏直接的触觉反馈, 一些凹陷粘连处难以探及等。许多文献报道加入临床的指标: 最常用的监测卵巢癌患者肿瘤负荷量的指标是化验肿瘤标志物, 如 CA125 和 HE4 等, 近五年文献中, 许多学者关注到血清白蛋白也是一个非常重要的测定指标, 这些检查项目不仅操作简便, 而且经济实惠, 对临床 NACT 后 IDS 的手术选择时机具有重要的参考价值, 使临床上 NACT-IDS 的评估方式更加丰满。

2. CA125 或 HE4 单独在 NACT-IDS 治疗模式中的应用

CA125 作为最初用于卵巢癌诊断的肿瘤标志物, 目前已经用于筛选出适合 NACT 的晚期卵巢患者以及评估 NACT 期间行 IDS 的手术时机。首先大多数研究把 CA125 > 500 U/mL 作为晚期卵巢癌 PDS 术后达满意肿瘤细胞减灭术的临界值, 但总体准确率仅为 50%至 78% [13] [14]。并且在 Kang 等[13]的 meta 分析中证实使用 500 UI/mL 作为临界值预测手术结果的敏感性和特异性都不高, 分别为 69%和 63%。其次 NACT 期间 CA125 作为预测 IDS 能否达到满意肿瘤细胞减灭尚无统一标准。李胜霞等[15]研究发现第三次 NACT 后 CA125 水平 < 33.34 U/mL 可成为 IDS 满意性肿瘤细胞减灭的临界值。Nicole D 等[16]研究发现, IDS 前 CA125 ≤ 35 U/mL 是 IDS 术后达到满意细胞减灭的临界值。由于不同文献中报道 CA125 作为预测术后满意肿瘤细胞减灭的临界值各不相同, 所以单独应用 CA125 在预测术后是否达 R0 具有一定的局限性。

随着进一步的研究, HE4 作为另一种肿瘤标志物, 也是评估晚期卵巢癌患者术后是否达满意肿瘤细胞减灭的预测因子, 且与 CA125 相比, 其敏感度与特异度要高。例如 Shen 等[17]研究发现, 血清 HE4 比 CA125 的预测能力可能更好, 在接受 NACT 后 HE4 下降到 353.22 U/mL 和 154.3 U/mL 时, 预测 IDS 术后达满意肿瘤细胞减灭的敏感度能达到 77.4%和 92.9%, 特异度达到 75%和 69%, 相对比与 CA125, 其敏感度和特异度要高。与 CA125 相同的是 HE4 作为预测 IDS 能否达到满意肿瘤细胞减灭的临界值也尚无统一标准, 并且 HE4 在不同组织类型的卵巢癌中表达相差很大, 所以单独使用也具有一定的局限性。

3. CA125 联合 HE4 用于 NACT-IDS 治疗模式的生物学基础

CA125 是由 MUC16 基因编码的一种糖蛋白, 该蛋白核心是由短的细胞质尾、跨膜结构域和超大的糖基化胞外结构组成[18]。这种跨膜糖蛋白广泛分布于子宫、消化道、输卵管、胸膜等部位, 当这些部位遭受炎症影响或是肿瘤细胞损伤后, CA125 糖蛋白会依赖于细胞质磷酸化随后的蛋白水解裂解从细胞表面得到释放, 进而从体腔和苗勒(mullerian)上皮分泌到血流[19]。

与 CA125 相比, HE4 基因是由 WFDC2 基因编码的分泌类糖蛋白。该蛋白中含有具有 WAPtype 四二硫化物核心(WAP four-disulfide core domain, WFDC)结构域[20]。这类糖蛋白分泌于附睾上皮细胞、呼吸道上皮、乳腺上皮、生殖道上皮、肾远曲小管、结肠黏膜等处。由于 HE4 基因编码一个 13 kDa 的蛋白质, 由 124 个氨基酸组成, 包括一个 30 个残基的信号肽, 当身体受到肿瘤细胞侵犯时, 该蛋白质会被糖基化, 进而通过 MAP 激酶(有丝分裂原活化蛋白激酶)途径来实现表达[21]。

研究显示, 仅有 23%~50% 的早期卵巢癌病例中 CA125 会升高[22]。在其他生理或病理条件下也可观察到血清 CA125 水平不同程度的升高[23], 所以导致 CA125 的假阳性率也较高。调查表明, 血清 CA125 对预测卵巢癌的一般敏感度为 81.4%、平均特异度为 56.8% [24]。临床需要更加敏感、更加特异的标志物来协助卵巢癌的诊断。一项比较卵巢癌患者和健康女性的病例对照研究中, Hellstrom 等发现 HE4 检测卵巢癌的敏感性为 67%, 特异性水平为 96%, 敏感性和特异性显著高于 CA125。此外, 在 50% 不表达 CA125 的癌症中, HE4 也独立表达[22]。

对于多数卵巢癌患者 CA125 和 HE4 会同时升高, 但由于 CA125 和 HE4 来源于不同的组织且分泌方式不同, 所以两者联合应用比单独应用可能对于卵巢癌的诊断及预测预后等更准确。

4. CA125 联合 HE4 在 NACT-IDS 治疗模式中的临床意义

1、CA125 联合 HE4 筛选出适合 NACT-IDS 的患者的临床应用

首选评估患者适合 PDS 还是 NACT-IDS 是非常重要的, 如果盲目进行手术, 患者将面临严重的术后并发症和化疗延迟[25] [26]。目前临床评估晚期卵巢癌患者能否行 PDS 常用的方法是妇科查体、肿瘤标志物检测、影像学检查及腹腔探查等相结合来对进行全面的身体评估, 并根据临床所制定的标准如 Suidan 评分和 Fagotti 评分系统等进行打分来确定。其中 CA125 联合 HE4 在预测患者 PDS 术后能否达满意肿瘤细胞减灭具有一定的意义。Shen 等[17]通过研究 39 例接受 PDS 的卵巢癌患者, 计算 CA125 和 HE4 能够预测满意肿瘤细胞减灭术的临界值, 进而分析得出 CA125 为 1013.4 UI/L 时是预测满意肿瘤细胞减灭术的临界值, 此时灵敏度、特异度、阳性及阴性预测值分别是 80.6%、50.0%、86.2%、40.0%。HE4 为 353.2 pmol/L 时是预测满意肿瘤细胞减灭术的临界值, 此时灵敏度、特异度、阳性及阴性预测值分别是 77.4%、75.0%、92.3%、46.2%。CA125 联合 HE4 预测满意肿瘤细胞减灭术时, 灵敏度、特异度、阳性及阴性预测值分别是 93.5%、37.5%、85.3%、60.0%。可以看出 HE4 相对于 CA125 能够更好的预测满意肿瘤细胞减灭术, 两者联合可以增加敏感性。

2、CA125 联合 HE4 评估 IDS 手术时机的临床应用

对于适合 NACT 的患者, 评估 IDS 手术时机是非常重要的。目前临床存在 NACT 滥用的现象, 2021 年指南对卵巢癌 NACT 指出, NACT 3~4 疗程后疾病缓解者, 即行 IDS。但不同患者的患者应遵循个体化治疗方案。目前 CA125 联合 HE4 检测是临床评估 IDS 术后满意肿瘤细胞减灭最常用且方便直观的一种方法。一项研究显示[27], CA125 临界值为 75 UI/ml 时能够预测 IDS 术后满意肿瘤细胞减灭术, 其敏感性为 81.3%, 特异性为 85.7% (阳性及阴性预测率为 86.7%和 80%, DOR 为 22.13)。HE4 为 252 pmol/L 时预测 IDS 术后满意肿瘤细胞减灭术的最佳临界值, 其敏感性为 93.3%, 特异性为 50% (阳性预测率为 70%, 阴性预测率为 85.7%, DOR 为 12.57)。而当把 CA125 联合 HE4 预测满意肿瘤细胞减灭术时(即同时满足 CA125 和 HE4 临界值是 75 UI/ml、252 pmol/L), 其敏感性为 93.7%, 特异性为 92.3%。且阳性及阴性预测率和 DOR 也分别达到了 93.7%、92.3%和 96.15%。但目前研究出预测满意肿瘤细胞减灭术的 CA125 联合 HE4 的临界值各不相同, 缺乏统一性及标准性。因此对于 CA125 联合 HE4 的动力学变化用于预测满意肿瘤细胞减灭仍需多中心大样本的临床试验进行验证。

5. 血清白蛋白在 AEOC 的临床研究进展

1、血清白蛋白在评估 AEOC 术后并发症及死亡风险的重要性

血清白蛋白通常是临床评估术前标准的一项指标。大多数研究表明, 血清白蛋白低与人体的营养状况差有关。除了营养状况外, 恶性肿瘤的进展和人体对肿瘤的免疫反应产生的炎症介质也会降低了身体的血清白蛋白水平。Ataseven 等[28]通过评估接受 PDS 的上皮性卵巢癌患者术前血清白蛋白水平对术后

并发症发生率以及总生存率的影响发现, 低白蛋白血症患者的中位总生存时间为 24 个月, 而正常白蛋白患者为 83 个月($P < 0.001$)。此外, 发现低白蛋白血症术后严重并发症发生率明显高于白蛋白正常组(OR: 3.65, 95% CI: 1.59~8.39, $P = 0.002$)。

因此低白蛋白血症是能较好地预测 AEOC 患者手术术后并发症及死亡风险的指标[29]。而卵巢癌患者预后除了与术后能否达到满意肿瘤细胞减灭这一因素以外, 另一因素就是与术后高并发症的发生与否有关。因此, 施行 NACT 期间同时纠正低白蛋白对 AEOC 患者的预后具有重要意义。

2、血清白蛋白联合 CA125 及 HE4 评估 IDS 手术时机的临床应用

目前临床对于血清白蛋白的研究基于指南指出的血清白蛋白 $< 35 \text{ g/L}$ 是作为评估晚期卵巢癌患者术后并发症风险高而不适合行手术治疗的危险因素之一。有文献中报道[30], 将血清白蛋白与 CA125 联合用于评估卵巢癌患者预后情况, 发现将血清白蛋白以 35 g/L 为临界点和 CA125 以 250 u/mL 为临界点, 当血清白蛋白 $< 35 \text{ g/L}$ 时, 患者的生存率差; 当血清白蛋白 $> 35 \text{ g/L}$ 且 CA125 $< 250 \text{ u/mL}$ 时, 患者生存率好; 当血清白蛋白 $> 35 \text{ g/L}$, 且 CA125 $> 250 \text{ u/ml}$ 时, 生存中等。说明两者联合使用预测患者生存率的效果较好。目前鲜有文献报道血清白蛋白联合 HE4 或者血清白蛋白联合 CA125 及 HE4 预测晚期卵巢癌术后预后的相关分析。所以仍需进临床一步研究和临床资料积累来更好的评估 AEOC 患者 NACT-IDS 术后满意肿瘤细胞减灭及预后情况。

6. 小结与展望

综上所述, NACT-IDS 是目前一部分晚期卵巢癌患者最佳的治疗模式选择。虽然有很多研究对 IDS 手术的时机进行了总结, 但仍缺乏统一性及标准性。目前临床普遍应用 CA125 联合 HE4 作为评估 IDS 后达满意肿瘤细胞减灭的化验指标, 用血清白蛋白评估术后高并发症的发生。但目前鲜有文献分析血清 CA125、HE4 及血清白蛋白三者预测晚期卵巢癌 IDS 后满意减瘤与并发症的相关分析, 血清白蛋白作为对预测卵巢癌术后并发症最敏感的指标, 有望联合 CA125 和 HE4 创建一个能够预测 IDS 术后满意肿瘤细胞减灭术的评分系统, 从而为实施 NACT-IDS 的 AEOC 患者预测满意肿瘤细胞减灭及改善预后提供更深入的循证依据是目前所研究的目标。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] He, R., Zhu, B., Liu, J., Zhang, N., Zhang, W.-H. and Mao, Y. (2021) Women's Cancers in China: A Spatio-Temporal Epidemiology Analysis. *BMC Women's Health*, **21**, Article No. 116. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01260-1>
- [3] 张国楠. 重视与践行卵巢癌的规范化治疗和全程管理[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(5): 377-382.
- [4] Chang, S.J., Hodeib, M., Chang, J. and Bristow, R.E. (2013) Survival Impact of Complete Cytoreduction to No Gross Residual Disease for Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Gynecologic Oncology*, **130**, 493-498. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.05.040>
- [5] Lim, M.C., Yoo, H.J., Song, Y.J., et al. (2017) Survival Outcomes after Extensive Cytoreductive Surgery and Selective Neoadjuvant Chemotherapy According to Institutional Criteria in Bulky Stage IIIc and IV Epithelial Ovarian Cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, **28**, e48. <https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e48>
- [6] Bartels, H.C., Rogers, A.C., McSharry, V., et al. (2019) A Meta-Analysis of Morbidity and Mortality in Primary Cytoreductive Surgery Compared to Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Ovarian Malignancy. *Gynecologic Oncology*, **154**, 622-630. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.07.011>
- [7] Onda, T., Satoh, T., Saito, T., et al. (2016) Comparison of Treatment Invasiveness between Upfront Debulking Surgery Versus Interval Debulking Surgery Following Neoadjuvant Chemotherapy for Stage III/IV Ovarian, Tubal and Peritoneal Cancers in a Phase III Randomised Trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *European Journal of Cancer*, **64**, 22-31. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.017>
- [8] Kehoe, S., Hook, J., Nankivell, M., et al. (2015) Primary Chemotherapy Versus Primary Surgery for Newly Diagnosed

- Advanced Ovarian Cancer (CHORUS): An Open-Label, Randomised, Controlled, Non-Inferiority Trial. *The Lancet*, **386**, 249-257. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62223-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62223-6)
- [9] Fagotti, A., Ferrandina, M.G., Vizzielli, G., *et al.* (2020) Randomized Trial of Primary Debulking Surgery Versus Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Epithelial Ovarian Cancer (SCORPION-NCT01461850). *International Journal of Gynecologic Cancer*, **30**, 1657-1664. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001640>
- [10] Copur M.S., Gauchan, D., Ramaekers, R., *et al.* (2017) Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Debulking Surgery for Stage IIIc Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 802-803. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7125>
- [11] Wright, A.A., Bohlke, K., Armstrong, D.K., *et al.* (2016) Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecologic Oncology*, **143**, 3-15. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.022>
- [12] Narasimhulu, D.M., Kumar, A., Weaver, A.L., *et al.* (2019) Using an Evidence-Based Triage Algorithm to Reduce 90-Day Mortality after Primary Debulking Surgery for Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **155**, 58-62. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.08.004>
- [13] Kang, S., Kim, T.J., Nam, B.H., *et al.* (2010) Preoperative Serum CA-125 Levels and Risk of Suboptimal Cytoreduction in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *The Journal of Surgical Oncology*, **101**, 13-17. <https://doi.org/10.1002/jso.21398>
- [14] Chi, D.S., Venkatraman, E.S., Masson, V., *et al.* (2000) The Ability of Preoperative Serum CA-125 to Predict Optimal Primary Tumor Cytoreduction in Stage III Epithelial Ovarian Carcinoma. *Gynecologic Oncology*, **77**, 227-231. <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5749>
- [15] 李胜霞, 朱晨辰, 张安娜, 等. CA125 动力学变化预测新辅助化疗晚期卵巢癌患者满意减瘤临床分析[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(10): 745-750.
- [16] Fleming, N.D., Westin, S.N., Rauh-Hain, J.A., *et al.* (2021) Factors Associated with Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Stage Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **162**, 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.04.002>
- [17] Shen, Y. and Li, L. (2016) Serum HE4 Superior to CA125 in Predicting Poorer Surgical Outcome of Epithelial Ovarian Cancer. *Tumor Biology*, **37**, 14765-14772. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5335-0>
- [18] Aithal, A., Rauth, S., Kshirsagar, P., *et al.* (2018) MUC16 as a Novel Target for Cancer Therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **22**, 675-686. <https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1498845>
- [19] Felder, M., Kapur, A., Gonzalez-Bosquet, J., *et al.* (2014) MUC16 (CA125): Tumor Biomarker to Cancer Therapy, a Work in Progress. *Molecular Cancer*, **13**, Article No. 129. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-129>
- [20] Galgano, M.T., Hampton, G.M., Frierson, H.J. (2006) Comprehensive Analysis of HE4 Expression in Normal and Malignant Human Tissues. *Modern Pathology*, **19**, 847-853. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800612>
- [21] Desbene, C., Maiga, R.Y. and Gaillard, O. (2018) Caractéristiques Immunoanalytiques de la protéine HE4. *Annales de Biologie Clinique*, **76**, 225-233. <https://doi.org/10.1684/abc.2018.1330>
- [22] Hellstrom, I., Raycraft, J., Hayden-Ledbetter, M., *et al.* (2003) The HE4 (WFDC2) Protein Is a Biomarker for Ovarian carcinoma. *Cancer Research*, **63**, 3695-3700.
- [23] Buamah, P. (2000) Benign Conditions Associated with Raised Serum CA-125 Concentration. *Journal of Surgical Oncology*, **75**, 264-265. [https://doi.org/10.1002/1096-9098\(200012\)75:4<264::AID-JSO7>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1096-9098(200012)75:4<264::AID-JSO7>3.0.CO;2-Q)
- [24] Olsen, M., Lof, P., Stiekema, A., *et al.* (2021) The Diagnostic Accuracy of Human Epididymis Protein 4 (HE4) for Discriminating between Benign and Malignant Pelvic Masses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **100**, 1788-1799. <https://doi.org/10.1111/aogs.14224>
- [25] Tangjitgamol, S., Manusirivithaya, S., Laopaiboon, M., *et al.* (2013) Interval Debulking Surgery for Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **4**, D6014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006014.pub6>
- [26] Harter, P., Muallem, Z.M., Buhrmann, C., *et al.* (2011) Impact of a Structured Quality Management Program on Surgical Outcome in Primary Advanced Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **121**, 615-619. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006014.pub6>
- [27] Pelissier, A., Roulot, A., Guéry, B., Bonneau, C., Bellet, D. and Rouzier, R. (2016) Serum CA125 and HE4 Levels as Predictors for Optimal Interval Surgery and Platinum Sensitivity after Neoadjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Journal of Ovarian Research*, **9**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1186/s13048-016-0270-7>
- [28] Ataseven, B., du Bois, A., Reinthaller, A., Traut, A., *et al.* (2015) Pre-Operative Serum Albumin Is Associated with Post-Operative Complication Rate and Overall Survival in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Cytoreductive Surgery. *Gynecologic Oncology*, **138**, 560-565. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.07.005>

- [29] 赵云平, 张国楠. 血清白蛋白对晚期卵巢癌 NACT-IDS 治疗模式的影响[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(3): 232-237.
- [30] Parker, D., Bradley, C., Bogle, S.M., *et al.* (1994) Serum Albumin and CA125 Are Powerful Predictors of Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **101**, 888-893.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1994.tb13550.x>