

# 腹水细胞学检查对卵巢恶性肿瘤 诊断价值的探讨

周 薇<sup>1\*</sup>, 杨勇莉<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院妇产科, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院妇科, 青海 西宁

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17日

## 摘 要

卵巢癌是导致女性死亡的首位妇科肿瘤, 因缺乏早期症状, 多数卵巢癌在诊断时即为晚期, 提高卵巢癌的早期诊断率对改善患者的生存预后具有重要意义。腹水是卵巢癌患者的常见合并症, 超过1/3的患者在诊断时出现腹水, 且多数复发患者伴有恶性腹水的产生。卵巢癌腹水中成分复杂, 构成了独特的肿瘤微环境, 通过促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移、抗凋亡等生物学行为, 最终促进疾病进展并影响临床预后。近十年来, 腹水成分的特征及其在卵巢癌进展及预后中的作用越来越受到重视。本文将就腹水各类细胞学标志物的异常变化与卵巢恶性肿瘤组织学类型的相关性及对进展、耐药、预后的影响等方面进行综述, 探讨腹水细胞学检查在卵巢恶性肿瘤中的诊断价值。

## 关键词

卵巢癌, 腹水, 细胞学, 组织学类型, 进展, 耐药, 预后, 免疫组化

# The Value of Ascites Cytology in the Diagnosis of Ovarian Malignant Tumors

Wei Zhou<sup>1\*</sup>, Yongli Yang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 17<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 9<sup>th</sup>, 2023; published: May 17<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Ovarian cancer is the first gynecological tumor that causes death in women. Due to the lack of ear-  
\*通讯作者。

ly symptoms, most ovarian cancers are advanced at the time of diagnosis. Improving the early diagnosis rate of ovarian cancer is of great significance for improving the survival and prognosis of patients. Ascites is a common complication in patients with ovarian cancer. More than 1/3 of the patients develop ascites at the time of diagnosis, and most recurrent patients are accompanied by malignant ascites. The complex components in ovarian cancer ascites constitute a unique tumor microenvironment, which ultimately promotes disease progression and affects clinical prognosis by promoting biological behaviors such as proliferation, invasion, migration, and anti apoptosis of tumor cells. In the past decade, the characteristics of ascites components and their role in the progression and prognosis of ovarian cancer have received increasing attention. This article will review the correlation between abnormal changes in various cytological markers in ascites and histological types of ovarian malignant tumors, as well as their impact on progression, drug resistance, and prognosis, and explore the diagnostic value of ascites cytology in ovarian malignant tumors.

## Keywords

Ovarian Cancer, Ascites, Cytology, Histological Type, Progress, Drug Resistance, Prognosis, Immunohistochemistry

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

卵巢癌是第二大常见的妇科恶性肿瘤,但也是世界范围内最常见的妇科癌症死亡原因[1]。其病因复杂,临床认为是遗传、激素、生育及环境等多种因素长期相互作用的结果[2]。其发病隐匿且进展迅速,早期症状不明显,且由于卵巢癌缺少敏感的早期筛查方法,筛查作用有限,70%~80%的患者确诊时已是晚期[3],生存时间很短。因此,早发现早诊断对改善卵巢癌患者生存及预后非常重要。腹水是腹膜腔内液体的病理性积聚[4],按其病因可分为良恶性腹水,与恶性腹水相关的肿瘤常见的是卵巢癌、乳腺癌、结肠癌、胃癌和胰腺癌,其中卵巢癌中最常见(38%) [5]。卵巢癌腹水中的细胞、非细胞成分通过多种机制影响肿瘤细胞多种生物学行为,最终促进疾病进展并影响临床预后[6]。同时大量液体聚集于腹腔会引起腹胀、呼吸困难等不适,导致患者体力状态及生活质量进一步下降。

近年来,腹水在卵巢癌诊断、进展及预后中的作用越来越受到重视,逐渐认识到癌症的进展不能用癌细胞本身的畸变来解释,而是受到肿瘤微环境的强烈影响[7]。目前已有多项国内外研究发现,腹水及其成分可作为卵巢癌诊断、进展与预后的标志物,本文就腹水各类细胞学标志物的异常变化与卵巢恶性肿瘤组织学类型的相关性及对治疗预后的影响等方面进行综述,探讨其对卵巢恶性肿瘤的诊断价值,帮助临床医生判断卵巢恶性肿瘤的组织学类型、预测预后,以期延缓疾病进展、改善化疗药物敏感性与提高生存率,并为晚期患者实行敏感的新辅助化疗提供参考依据。

## 2. 腹水与卵巢癌组织学类型

目前已有多项国内外研究证明卵巢癌腹水中的细胞学成分对判断其组织学类型具有重要意义。Jens Krugmann 对 2006 年至 2015 年在拜罗伊特医院接受治疗并随访至 2016 年 12 月的卵巢癌患者的腹水标本进行回顾性重新评估,其中高级别浆液性乳头状卵巢癌患者恶性腹水比例为 91.8% (123/134),明显高于

低级别卵巢癌患者的 17.7% (3/17), 是该系列腹水中最常见的组织学亚型, 恶性率的显著差异证实了这两个实体之间的组织学区别, 腹水中卵巢癌的初步证据有助于在细胞学标本中做出正确的初步诊断[8]。张媛媛等研究表明腹水细胞学阳性率在卵巢上皮性癌高达 77.8%, 明显高于生殖细胞(22.2%)、性索间质肿瘤(54.5%)以及转移癌(40%), 是阳性率最高的组织学类型[9]。毛柳等研究发现在浆液腺癌腹水中, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞/CD4<sup>+</sup>T 细胞含量明显高于黏液腺癌与其他组织学类型[10]。Chudecka-głaz Anita-Monika 研究发现腹水中 IL-8 水平在浆液性癌(202.17 pg/mL)和其余组织病理学类型(456.03 pg/mL)之间有显著差异[11]。

Akriti Bansal 在其研究中评估了细胞病理学在新辅助化疗开始前获得组织诊断的作用。通过对 2015 年至 2018 年间所有经组织病理学证实的高级别浆液性癌(HGSC)标本进行细胞病理学诊断, 并行 CK7、CK20、PAX8、WT1、p53 的免疫组化。最终, 32% (93/288)建立了新辅助化疗(NACT)前细胞学诊断, 88% (82/93)的腹水诊断和 12% (11/93)的卵巢肿块细针穿刺诊断为特异性 HGSC。因此, 细胞形态学、细胞块组织形态学和辅助免疫组化的联合评估允许对仅通过抽取腹水进行准确的 NACT 前诊断, 这种做法允许在确定性手术治疗之前开始化疗并减轻疾病负担[12]。齐冬雪等研究证明人类婆罗双树样基因 4 (SALL4) 在所有卵巢生殖细胞肿瘤中均呈弥漫强阳性, 而非生殖细胞肿瘤中, 仅 3 例透明细胞癌局灶弱阳性, 其余肿瘤表达均为阴性[13]。李会在其研究中发现 WT1 蛋白在卵巢癌组织中呈高表达, 且与卵巢上皮性癌的病理类型有关, 其在上皮性卵巢癌中阳性表达率(66%)明显高于卵巢良性上皮性肿瘤(10%)及正常卵巢组织(5%), 且在上皮性卵巢癌组织中, 浆液性癌的阳性表达率为 93.5% (29/31), 明显高于子宫内膜样癌 33.3% (3/9)、透明细胞癌 33.3% (1/3)和粘液性癌 0% (0/6) [14]。因此通过对腹水中的细胞成分行免疫组化检测 WT-1、SALL4 的表达, 可在获得手术标本前仅通过抽取的腹水标本鉴别上皮性卵巢癌和卵巢生殖细胞肿瘤。

综上所述, 卵巢癌患者腹水中的细胞学成分与卵巢癌组织病理学类型显著相关, 若能早期特别是获得手术标本前仅通过抽取的腹水标本便能将卵巢癌患者的组织学类型予以区分是很有临床意义的, 对卵巢恶性肿瘤患者施行新辅助化疗具有指导价值, 但腹水细胞学检查诊断的可靠性还需与术后癌组织病理标本进行进一步比对。

### 3. 腹水与卵巢癌进展

目前已有足够多的证据表明肿瘤微环境在卵巢癌进展中的重要性, 其通过包括产生免疫抑制环境, 促进血栓和血管生成, 以及改变肿瘤和基质细胞的生物学等一系列机制推动卵巢癌进展。其中, 静脉血栓形成在上皮性卵巢癌中很常见, 与更晚期的疾病相关, 并且在疾病的所有阶段都预示着较差的生存, 可通过以下途径加速肿瘤进展: 包括刺激肿瘤细胞迁移和粘附到内皮细胞, 炎症细胞招募到肿瘤微环境, 刺激 VEGF 和其他促血管生成产物的产生, 增加转移潜力[15]。

Denis Lane 等在其研究中使用 CaOV3 和 OVCAR3 细胞系(两种常用的 OC 细胞系模型)检测 IL-10、CCL18 对 OC 细胞迁移的影响, 将细胞暴露于浓度增加(0~25 ng/ml)的 IL-10、CCL18 中, 发现两者均以剂量依赖的方式显著刺激 CaOV3 和 OVCAR3 细胞系的迁移, 因此腹水中 IL-10、CCL18 水平与腹水促进细胞迁移能力呈正相关, 但与细胞增殖能力无关, 消耗腹水中的 IL-10 以及应用 IL-10、CCL18 阻断抗体可显著抑制腹水诱导的细胞迁移[16], CCL18 的作用机制是通过刺激酪氨酸激酶 2 (Pyk2)的磷酸化, 强制表达 Pyk2 促进肿瘤细胞的迁移, 而下调 Pyk2 显著抑制腹水和 CCL18 诱导的细胞迁移[17]。

Gawrychowski 等测得富含卵巢癌细胞的腹水中 VEGF 和白介素-8 (IL-8)含量都很高, 且 IL-8 浓度与血管生成指数呈显著正相关, 未治疗时血管生成指数为 0.7113 远高于治疗后的-0.0167, 表明腹水可促进卵巢癌血管生成, 而血管生成是肿瘤侵袭和转移的基础[18]。盛慧等在其研究中证明卵巢癌腹水中高表

达 CD90<sup>+</sup>细胞, 其比例为(22.95 ± 6.24)% 高于良性腹水中(2.91 ± 0.52)% 的比例, 该群细胞可以刺激卵巢癌细胞高表达干细胞基因, 促进卵巢癌细胞腹腔播散, 可考虑作为卵巢癌靶向治疗靶点[19]。Soochi Kim 研究采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IL-6 水平, 发现 IL-6 在卵巢癌患者的恶性腹水中富集(>3 ng/ml), 其通过癌细胞中表达的 IL-6R 膜结合发挥作用, 并通过 JAK2-STAT3 信号通路增强了上皮性卵巢癌(EOC)细胞的侵袭性, IL-6/IL-6R 介导的 JAK2-STAT3 信号通路可能是卵巢癌腹水患者抗癌治疗的一个很有前景的治疗靶点[20]。Nasser Ghaly Yousif、Nakamura M、Isabelle Matte 等研究证明腹水中纤维连接蛋白、血清脂蛋白 A (LPA)、IL-6、肝细胞生长因子(HGF)和 CCL2 的水平均可促进卵巢癌细胞迁移、侵袭[21] [22] [23]。Mikula-pietrasik Justyna 等研究发现腹水中 CXC 基序趋化因子配体 1 (CXCL1)、CXCL5、CXCL8、HGF 和转化生长因子  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)的水平可在一定程度上解释卵巢癌的侵袭行为[24]。

综上所述, 卵巢癌腹水中的细胞成分在促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移方面起着重要作用, 其侵袭能力随表达水平的改变而改变, 这些细胞学成分可考虑作为卵巢癌靶向治疗靶点。

#### 4. 腹水与卵巢癌耐药

目前铂类联合化疗是晚期上皮性卵巢癌的标准一线治疗方法, 尽管一线铂基化疗的初始反应率总体良好, 但仍有 15%~20% 的患者对初始化疗无反应。越来越多的证据表明肿瘤微环境在卵巢癌化疗耐药中的重要性。

Alia Ghoneum 等研究发现恶性腹水包含多种细胞及非细胞成分均赋予高级别浆液性癌(HGSC)铂耐药, 铂耐药的卵巢癌患者腹水中前列腺素 E2 (PGE2)水平明显升高[25]。Soochi Kim 等研究发现卵巢癌患者的化疗耐药可能与腹水胆固醇升高有关, 胆固醇通过肝 X 受体  $\alpha/\beta$  (LXR $\alpha/\beta$ ), 上调药物外排泵蛋白 ABCG2 和 MDR1 的表达, 增强对顺铂和紫杉醇的耐药性, 长期使用胆固醇合成抑制剂他汀类衍生物已被证明与降低卵巢癌发展风险有关, 并可提高卵巢癌患者的生存期, 单独抑制 MDR1 可逆转卵巢癌获得性化疗耐药[26]。Jennifer Pasquier 等研究证明腹水介导的间皮细胞旁分泌信号通路可通过 IL-6/IL-6R 通路和 CXCL12 使卵巢癌细胞对化疗产生耐药性[27], 用中和抗体靶向 IL-6 或 IL6R 可能增加卵巢癌细胞对顺铂诱导的敏感性[29]。Gong 及其同事报道, CD3<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>NK 或 NK 样 T 细胞数量的减少与铂耐药的增加显著相关[28] [29]。Khan AN 等对 70 例接受铂基化疗的 HGSC 患者进行回顾性分析, 发现腹水中肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )水平均较高[30], 可作为铂耐药的预测生物标志物[31]。Denis Lane 等研究发现血清 CA125 和腹水瘦素的联合是临床抵抗一线治疗的一个强有力的预测指标[32]。

腹水可促进肿瘤细胞的增殖并抑制凋亡, 增强对铂类药物的耐药性。综合国内外研究发现, 卵巢癌耐药常伴随腹水中各类细胞标志物的异常变化, 因此腹水是鉴定耐药生物标志物的绝佳储存库, 测量腹水中的细胞成分也可能提供一种新的方法来区分对一线治疗有内在抵抗的患者, 从而采取个性化治疗。

#### 5. 腹水与卵巢癌预后

目前已有研究确定腹水的存在和体积是卵巢癌患者的负面预后因素[33], 在一项仅限于 III/IV 期 EOC 患者的研究中发现, 有无腹水的女性 5 年生存率存在显著差异(45% vs 5%)。J. Brian Szender 等研究证明大容量腹水患者的手术完全切除率低、初始化疗的反应小, 完全缓解率低, 一线治疗失败较多, 其无进展生存期 PFS (14.5 个月 vs. 22.7 个月)和总生存期 OS (27.7 个月 vs. 42.9 个月)显著缩短[15]。除了用腹水的存在与腹水量来评估卵巢癌预后, 也有不少学者分离腹水中的成分来探讨其预测价值, 多项研究表明, 腹水细胞因子谱与 EOC 患者预后之间存在相关性。

Nonna Kolomeyevskaya 等研究证明腹水 TNF- $\alpha$  高水平与较差的 OS 和 PFS 有显著相关性, 在 IL-6 腹水水平较高的情况下, 高或低 TNF- $\alpha$  患者的 OS (48.4 比 25 个月)和 PFS (18.1 比 6.2 个月)差异最大; IL-6

和 TNF- $\alpha$  水平均较高的患者 PFS 间隔较短(中位数 6.2 对 15.2 个月), 且与疾病的快速复发相关, 但对中位数总生存期的威胁是短暂的(25.0 对 30.2 个月); 同时, 在其文章中提到, 上皮内 CD8<sup>+</sup>细胞堆积和高 CD8<sup>+</sup>/Treg 比值与预后良好相关, 而 Treg 堆积增加预示预后较差; 腹水中的肿瘤细胞和巨噬细胞产生 CCL22, 常提示较差的预后[34]。Oana Gabriela T rifanescu 在其研究中纳入了 52 名 IIIA-IV 期卵巢腺癌患者并测量 VEGF 水平, 超过 1200 pg/mL 的患者的 PFS 和 OS 分别为 6 个月和 49 个月, 水平在 1000~1200 pg/mL 之间的患者为 11 个月和 48 个月, VEGF 在 800~1000 pg/mL 之间的患者为 18 和 84 个月, VEGF 值增加, 疾病进展风险增加 2.6 倍, 死亡风险增加 1.4 倍[35]。Inga Bekes、James S Ferriss 等多位学者同样在其研究中证明恶性腹水中 VEGF 水平升高与疾病进展和 OS 缩短有关, 对判断患者预后有意义[36], 抗 VEGF 抗体可通过抑制血管生成和腹水的形成, 贝伐单抗正是通过这一机制发挥抗肿瘤作用[37]。

Denis Lane、Xu H 等研究发现腹水中 IL-6、IL-10、瘦素、OPG(骨保护素)高表达与上皮性卵巢癌预后恶化相关, 可导致患者总生存期缩短、无进展生存期缩短[32] [38]。周术卫在其文章中提到腹水中高水平的干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )与肿瘤分期晚、分化差及不能实现满意细胞减灭术有关, 同样也缩短了 PFS 和 OS [6]。Isabelle Matte 等首次证明了高级别浆液性 OC 中的 Pyk2 激活与无进展生存期降低显著相关, 但与总生存期无关, pPyk2 可能是卵巢癌患者潜在的治疗靶点[17]。多项研究表明可溶性 IL-6 受体(sIL-6R $\alpha$ )在卵巢癌患者的恶性腹水中升高, 这与预后不良有关, 其水平升高会驱动内皮细胞上的 IL-6 反式信号转导, 从而促进癌症进展, 选择性阻断 IL-6 转导可能提供一种有前途的治疗策略[20]。

综合国内外多项研究发现, 恶性腹水中的某些成分可能作为预测卵巢癌患者预后的标记物及潜在的治疗靶点。

## 6. 腹水免疫组化在卵巢癌中的应用

过去, 卵巢癌腹水在临床的主要应用为通过腹水查找癌细胞, 从而判断肿瘤分期。近年来, 免疫组化在肿瘤病理学中的应用日益增多, 除通过对腹水中的细胞成分进行免疫组化从而鉴别卵巢癌组织学类型外, 黄啸在其研究中通过行腹水脱落细胞免疫组化测定 MG7、CK7、CK8 等指标鉴别原发与转移性卵巢癌腹水, 其研究发现腹水免疫组化细胞学检查有助于提高原发及转移性卵巢腹水的检测率, 且腹水免疫组化结果与手术标本相比无明显差异[39]。

Hideki Iwahashi 在其研究中对 2012 年 1 月至 2019 年 12 月期间对本院接受手术并进行腹水细胞学诊断的卵巢透明细胞癌患者, 行肝细胞核因子-1 $\beta$  (HNF-1 $\beta$ )、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和 WT-1 的免疫组织化学染色细胞块技术。其癌细胞被定义为 HNF-1 $\beta$  阳性而 ER、PR 和 WT-1 阴性的肿瘤细胞, 检验了使用细胞块方法进行腹水细胞学诊断的准确性。在 7/7 (100%)的恶性腹水患者、2/8 (25.0%)的恶性肿瘤患者和 1/2 (50%)的意义不明的异型性腹水患者中检测到细胞块诊断的恶性细胞。这些研究结果表明, 细胞块法结合免疫组织化学检查可能有助于提高卵巢透明细胞癌中恶性细胞的诊断准确性。并对于确定其分期和治疗方法很重要[40]。

腹水中脱落细胞中进行免疫组化检测方法简便易行, 有助于早期诊断并能更彻底地进行治疗, 提高疗效。腹水标本与手术标本结果较一致能及早区分病理来源及组织学类型, 对晚期卵巢癌诊断治疗有实用价值。

## 7. 小结与展望

综上所述, 卵巢癌腹水独特的微环境影响着肿瘤的生物行为, 可导致疾病的进展和耐药, 腹水的存在、腹水量及腹水成分也许可以作为卵巢癌复发及预后的标志物。腹水因其容易获得且微创, 且腹水细胞因子浓度通常比血清中的高得多, 可能比外周血循环更早地反映卵巢肿瘤的发生。因此, 腹水可用

于生物标志物的研究, 精确定位腹水中促进卵巢癌扩散和进展的关键分子将为延长卵巢癌患者生存期提供新的策略, 并为基于患者特征的个性化医疗的发展提供了可选择的机会。

## 参考文献

- [1] Hansen, J.M., Coleman, R.L. and Sood, A.K. (1990) Targeting the Tumour Microenvironment in Ovarian Cancer. *European Journal of Cancer*, **56**, 131-143. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.12.016>
- [2] 杨瑞红, 王丽敏, 赵惠. 上皮性卵巢癌并发深静脉血栓的相关影响因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(12): 2077-2080.
- [3] Xia, L., Wang, Y., Cai, S. and Xu, M. (2021) DGAT1 Expression Promotes Ovarian Cancer Progression and Is Associated with Poor Prognosis. *Journal of Immunology Research*, **2021**, Article ID: 6636791. <https://doi.org/10.1155/2021/6636791>
- [4] Lane, E.R., Hsu, E.K. and Murray, K.F. (2015) Management of Ascites in Children. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **9**, 1281-1292. <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1083419>
- [5] 李庆. 卵巢癌腹水形成的分子机制及治疗进展[J]. 系统医学, 2019, 4(22): 192-195.
- [6] 周术卫, 牟晓玲. 卵巢癌腹水对肿瘤影响的研究进展[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(14): 23-24, 26.
- [7] Piché, A. (2018) Malignant Peritoneal Effusion Acting as a Tumor Environment in Ovarian Cancer Progression: Impact and Significance. *World Journal of Clinical Oncology*, **9**, 167-171. <https://doi.org/10.5306/wjco.v9.i8.167>
- [8] Krugmann, J., Schwarz, C.L., Melcher, B., et al. (2019) Malignant Ascites Occurs Most Often in Patients with High-Grade Serous Papillary Ovarian Cancer at Initial Diagnosis: A Retrospective Analysis of 191 Women Treated at Bayreuth Hospital, 2006-2015. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **299**, 515-523. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4952-9>
- [9] 张媛媛, 周萍, 程静新, 袁建林. 腹水细胞学检查对卵巢恶性肿瘤的诊断价值[J]. 新疆医科大学学报, 2010, 33(8): 957-960.
- [10] 毛柳. 卵巢癌腹水及外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg/CD4<sup>+</sup>T 细胞含量及其意义分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(22): 4871-4874.
- [11] Chudecka-Głaz, A.M., Cymbaluk-Płoska, A.A., Menkiszak, J.L., et al. (2015) Assessment of Selected Cytokines, Proteins, and Growth Factors in the Peritoneal Fluid of Patients with Ovarian Cancer and Benign Gynecological Conditions. *Oncotargets and Therapy*, **8**, 471-85. <https://doi.org/10.2147/OTT.S73438>
- [12] Bansal, A., Srinivasan, R., Rohilla, M., et al. (2020) Morphologic and Immunocytochemical Features of High-Grade Serous Carcinoma of Ovary in Ascitic Fluid Effusion and Fine-Needle Aspiration Cytology. *American Journal of Clinical Pathology*, **154**, 103-114. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa028>
- [13] 齐冬雪, 张春芳, 张昶, 等. SALL4、CD30、D2-40 和 glypican-3 在卵巢生殖细胞肿瘤中的表达及应用[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(5): 358-362.
- [14] 李会, 王俊杰. WT1 和 VEGF 在上皮性卵巢癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(22): 5609-5610.
- [15] Szender, J.B., Emmons, T., Belliotti, S., et al. (2017) Impact of Ascites Volume on Clinical Outcomes in Ovarian Cancer: A Cohort Study. *Gynecologic Oncology*, **146**, 491-497. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.008>
- [16] Lane, D., Matte, I., Garde-Granger, P., Bessette, P. and Piché, A. (2018) Ascites IL-10 Promotes Ovarian Cancer Cell Migration. *Cancer Microenvironment*, **11**, 115-124. <https://doi.org/10.1007/s12307-018-0215-3>
- [17] Lane, D., Matte, I., Laplante, C., et al. (2016) CCL18 from Ascites Promotes Ovarian Cancer Cell Migration through Proline-Rich Tyrosine Kinase 2 Signaling. *Molecular Cancer*, **15**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0542-2>
- [18] Gawrychowski, K., Szewczyk, G., Skopińska-Różewska, E., et al. (2014) The Angiogenic Activity of Ascites in the Course of Ovarian Cancer as a Marker of Disease Progression. *Disease Markers*, **2014**, Article ID: 683757. <https://doi.org/10.1155/2014/683757>
- [19] 盛慧, 陈慧, 潘丽, 李丹. 卵巢癌患者腹水中 CD90(+)细胞促进肿瘤细胞腹腔播散[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(24): 4216-4219.
- [20] Kim, S., Gwak, H., Kim, H.S., et al. (2016) Malignant Ascites Enhances Migratory and Invasive Properties of Ovarian Cancer Cells with Membrane Bound IL-6R *in Vitro*. *Oncotarget*, **7**, 83148-83159. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13074>
- [21] Yousif, N.G. (2014) Fibronectin Promotes Migration and Invasion of Ovarian Cancer Cells through up-Regulation of

- FAK-PI3K/Akt Pathway. *Cell Biology International*, **38**, 85-91. <https://doi.org/10.1002/cbin.10184>
- [22] Nakamura, M., Ono, Y.J., Kanemura, M., *et al.* (2015) Hepatocyte Growth Factor Secreted by Ovarian Cancer Cells Stimulates Peritoneal Implantation via the Mesothelial-Mesenchymal Transition of the Peritoneum. *Gynecologic Oncology*, **139**, 345-354. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.08.010>
- [23] Matte, I., Lane, D., Laplante, C., Garde-Granger, P., Rancourt, C. and Piché, A. (2015) Ovarian Cancer Ascites Enhance the Migration of Patient-Derived Peritoneal Mesothelial Cells via cMet Pathway through HGF-Dependent and -Independent Mechanisms. *International Journal of Cancer*, **137**, 289-298. <https://doi.org/10.1002/ijc.29385>
- [24] Miłkula-Pietrasik, J., Uruski, P., Szubert, S., *et al.* (2016) Biochemical Composition of Malignant Ascites Determines High Aggressiveness of Undifferentiated Ovarian Tumors. *Medical Oncology*, **33**, Article No. 94. <https://doi.org/10.1007/s12032-016-0810-4>
- [25] Ghoneum, A., Almousa, S., Warren, B., *et al.* (2021) Exploring the Clinical Value of Tumor Microenvironment in Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **77**, 83-98. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.12.024>
- [26] Kim, S., Lee, M., Dhanasekaran, D.N. and Song, Y.S. (2018) Activation of Lxra/β by Cholesterol in Malignant Ascites Promotes Chemoresistance in Ovarian Cancer. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 1232. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5152-5>
- [27] Pasquier, J., Gosset, M., Geyl, C., *et al.* (2018) CCL2/CCL5 Secreted by the Stroma Induce IL-6/PYK2 Dependent Chemoresistance in Ovarian Cancer. *Molecular Cancer*, **17**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0787-z>
- [28] Gong, Y., Yang, J., Wang, Y., Xue, L. and Wang, J. (2020) Metabolic Factors Contribute to T-Cell Inhibition in the Ovarian Cancer Ascites. *International Journal of Cancer*, **147**, 1768-1777. <https://doi.org/10.1002/ijc.32990>
- [29] Gong, T., Zhang, P., Jia, L. and Pan, Y. (2020) Suppression of Ovarian Cancer by Low-Intensity Ultrasound through Depletion of IL-6/STAT3 Inflammatory Pathway-Maintained Cancer Stemness. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **526**, 820-826. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.136>
- [30] Khan, A.N.H., Kolomeyevskaya, N., Singel, K.L., *et al.* (2015) Targeting Myeloid Cells in the Tumor Microenvironment Enhances Vaccine Efficacy in Murine Epithelial Ovarian Cancer. *Oncotarget*, **6**, 11310-11326. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3597>
- [31] Kolomeyevskaya, N.V., Lele, S.B., Miller, A., *et al.* (2015) Oxaliplatin Is a Safe Alternative Option for Patients with Recurrent Gynecologic Cancers after Hypersensitivity Reaction to Carboplatin. *International Journal of Gynecologic Cancer*, **25**, 42-48. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000307>
- [32] Lane, D., Matte, I., Garde-Granger, P., *et al.* (2015) Inflammation-Regulating Factors in Ascites as Predictive Biomarkers of Drug Resistance and Progression-Free Survival in Serous Epithelial Ovarian Cancers. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 492. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1511-7>
- [33] Huang, H., Li, Y.J., Lan, C.Y., *et al.* (2013) Clinical Significance of Ascites in Epithelial Ovarian Cancer. *Neoplasma*, **60**, 546-552. [https://doi.org/10.4149/neo\\_2013\\_071](https://doi.org/10.4149/neo_2013_071)
- [34] Kolomeyevskaya, N., Eng, K.-H., Khan, A.N.H., *et al.* (2015) Cytokine Profiling of Ascites at Primary Surgery Identifies an Interaction of Tumor Necrosis Factor-α and Interleukin-6 in Predicting Reduced Progression-Free Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **138**, 352-357. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.009>
- [35] Trifanescu, O.G., Gales, L.N., Tanase, B.C., *et al.* (2023) Prognostic Role of Vascular Endothelial Growth Factor and Correlation with Oxidative Stress Markers in Locally Advanced and Metastatic Ovarian Cancer Patients. *Diagnostics*, **13**, Article No. 166. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13010166>
- [36] Bekes, I., Friedl, T.W.P., Köhler, T., *et al.* (2016) Does VEGF Facilitate Local Tumor Growth and Spread into the Abdominal Cavity by Suppressing Endothelial Cell Adhesion, Thus Increasing Vascular Peritoneal Permeability Followed by Ascites Production in Ovarian Cancer? *Molecular Cancer*, **15**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0497-3>
- [37] Ferriss, J.S., Java, J.J., Bookman, M.A., *et al.* (2015) Ascites Predicts Treatment Benefit of Bevacizumab in Front-Line Therapy of Advanced Epithelial Ovarian, Fallopian Tube and Peritoneal Cancers: An NRG Oncology/GOG Study. *Gynecologic Oncology*, **139**, 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.07.103>
- [38] Xu, H., Ma, Y., Zhang, Y., *et al.* (2016) Identification of Cathepsin K in the Peritoneal Metastasis of Ovarian Carcinoma Using in-Silico, Gene Expression Analysis. *Journal of Cancer*, **7**, 722-729. <https://doi.org/10.7150/jca.14277>
- [39] 黄啸, 范建玄, 蔡树模, 等. CK7 等单抗在鉴别原发与转移性卵巢癌腹水中的意义[J]. 中国癌症杂志, 2000, 10(6): 35-38.
- [40] Iwashashi, H., Miyamoto, M., Minabe, S., *et al.* (2021) Diagnostic Efficacy of Ascites Cell Block for Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Diagnostic Cytopathology*, **49**, 735-742. <https://doi.org/10.1002/dc.24734>