

IL-12、IL-27和P53与卵巢上皮性肿瘤临床病理特征及预后的相关性研究

秦艺宸^{1,2}, 石银菊³, 牛兆园^{4*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属青岛市第三人民医院妇产科, 山东 青岛

³青岛大学附属青岛市第三人民医院护理部, 山东 青岛

⁴青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年5月21日; 录用日期: 2024年6月15日; 发布日期: 2024年6月24日

摘要

目的: 观察IL-12、IL-27、P53在卵巢癌组织、卵巢上皮性良性肿瘤组织、正常卵巢组织中的表达, 探究其与卵巢上皮性肿瘤临床病理特征及预后的相关性。方法: 免疫组化法检测IL-12、IL-27和P53在50例上皮性卵巢癌(上皮性卵巢癌(Epithelial Ovarian Cancer, EOC))、40例卵巢上皮性良性肿瘤及18例正常卵巢组织中的表达情况, 探讨IL-12、IL-27和P53表达与EOC临床病理特征及预后的关系。结果: EOC中IL-12、IL-27和P53表达与FIGO分期、病理类型、组织分化程度有关($P < 0.05$), 与年龄、淋巴结转移无关($P > 0.05$)。IL-12、IL-27和P53在EOC中表达呈正相关($r = 0.364$)。EOC中IL-12、IL-27和P53高表达与患者不良预后密切相关, IL-12、IL-27和P53高表达者的总生存期明显缩短($P < 0.05$)。结论: IL-12、IL-27和P53可能参与EOC的发生、发展, 有望作为EOC临床预后预测指标。

关键词

卵巢上皮性肿瘤, IL-12, IL-27, P53, 预后分析

A Study on the Correlation between IL-12, IL-27 and P53 and Clinicopathological Features and Prognosis of Ovarian Epithelial Tumors

Yichen Qin^{1,2}, Yinju Shi³, Zhaoyuan Niu^{4*}

¹Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Gynecology & Obstetric Department, Affiliated Qingdao Third People's Hospital, Qingdao University, Qingdao

*通讯作者。

文章引用: 秦艺宸, 石银菊, 牛兆园. IL-12、IL-27 和 P53 与卵巢上皮性肿瘤临床病理特征及预后的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 653-660. DOI: 10.12677/acm.2024.1461822

Shandong

³Nursing Department, Affiliated Qingdao Third People's Hospital, Qingdao University, Qingdao Shandong⁴Gynecology Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao ShandongReceived: May 21st, 2024; accepted: Jun. 15th, 2024; published: Jun. 24th, 2024

Abstract

Objective: To observe the expression of IL-12, IL-27 and P53 in ovarian cancer, epithelial benign tumor and normal ovarian tissue, and to explore their correlation with the clinicopathological features and prognosis of ovarian epithelial tumor. **Methods:** The expression of IL-12, IL-27 and P53 in 50 cases of EOC, 40 cases of ovarian epithelial benign tumor and 18 cases of normal ovarian tissue was detected by immunohistochemistry. The relationship between the expression of IL-12, IL-27 and P53 and the clinicopathological features and prognosis of EOC was investigated. **Results:** The expressions of IL-12, IL-27 and P53 in EOC were correlated with FIGO stage, pathological type and degree of tissue differentiation ($P < 0.05$), but not with age or lymph node metastasis ($P > 0.05$). The expression of IL-12, IL-27 and P53 in EOC was positively correlated ($r = 0.364$). The high expression of IL-12, IL-27 and P53 in EOC was closely associated with poor prognosis, and the overall survival of patients with high expression of IL-12, IL-27 and P53 was significantly shortened ($P < 0.05$). **Conclusion:** IL-12, IL-27 and P53 may be involved in the occurrence and development of EOC, and may be used as prognostic indicators of EOC.

Keywords

Ovarian Epithelial Tumor, IL-12, IL-27, P53, Prognostic Analysis

Copyright © 2024 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. 前言

卵巢上皮性肿瘤是指起源于卵巢表面上皮或其残留组织的一类肿瘤,上皮性卵巢癌(Epithelial Ovarian Cancer, EOC),发病率仅次于子宫颈和子宫体恶性肿瘤之后,而病死率居各类妇科肿瘤之首,严重威胁女性的生命健康。据统计,全球2020年卵巢癌新增病例313,959例,其中我国新增55,342例,占比为17.62%;全球死亡病例207,252例,其中我国死亡37,519例,占比为18.10% [1] [2]。由于卵巢癌早期症状不典型且缺乏有效的筛查手段,大多数患者确诊时已为晚期,五年总体生存率约46% [3] [4]。卵巢癌发病初期无明显症状,患者不易觉察,常规的检查方法无法明确诊断,证实为卵巢癌的患者中,晚期患者的比例为2/3,这部分患者的5年生存率仅有30%,如果患者能够在早期(I~II期)发现并积极治疗后存活率可达80% [5] [6]。所以卵巢癌提高生存期的最重要方面在于早期诊断。临床上诊断早期卵巢癌主要依靠实验室检查及影像学检查[7] [8],目前各种针对性检查都在不断增加,预后标志物可帮助临床医生对患者预后进行预测,从而进行预后分层管理[9] [10] [11],从而提供最为适当的个体化治疗,目前开发新的分子生物学预后标志物是肿瘤学研巧的热点。

临床上,影响卵巢癌患者预后的因素包括FIGO分期、组织分化程度、病理类型、手术满意度、肿

瘤大小、淋巴结转移、远处转移等[12][13][14],可初步评估卵巢癌患者的预后。随着众多生物标志物的发现、探索及应用,分子水平的相关标志物的预后预测价值也日益受到重视[15][16]。本研究通过回顾性分析青岛大学附属医院 2016 年 1 月至 2017 年 12 月妇科接受手术治疗的 108 例卵巢肿瘤患者,其中 50 例 EOC 患者(卵巢癌组),40 例卵巢上皮性良性肿瘤患者(良性肿瘤组),正常输卵管上皮组织的患者 18 例(正常组)。接受卵巢癌全面分期手术或者肿瘤细胞减灭术的卵巢癌患者的临床病理资料,探讨 IL-12、IL-27、P53 三种免疫组化标志物及组合与上皮性卵巢癌患者的临床病理特征及预后之间的关系,旨在寻找能够反映卵巢癌恶性程度的生物标记物,在临床上早期预测卵巢癌的耐药性,判断预后,为卵巢癌患者制定个体化的治疗方案提供依据。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象和纳入、排除标准

2.1.1. 研究对象

选取 2016 年 01 月~2017 年 12 月在青岛大学附属医院接受手术治疗的 96 例患者为研究对象。其中,上皮性卵巢癌患者 50 例、良性上皮性肿瘤患者 40 例,正常输卵管上皮组织的患者 18 例,收集患者术中切除的癌组织及癌旁正常组织(距离癌组织 > 5 cm),或未患卵巢上皮性肿瘤患者的正常输卵管上皮组织。

2.1.2. 纳入标准

① 临床资料齐全;② 患者入院前未进行过手术、放疗、化疗等治疗;③ 年龄 > 18 周岁,患者或患者家属签署同意书。

2.1.3. 排除标准

① 有其他部位恶性肿瘤者;② 伴有心肝肾等重要内脏功能障碍者;③ 全身感染性疾病者;④ 处于妊娠状态者;⑤ 2 位高年资病理科医师验证蜡块及切片为不合格;⑥ 合并自身免疫性疾病及血液系统疾病等。

本研究经医院伦理委员会批准。

2.2. 方法

2.2.1. 主要试剂与仪器

DAB 显色盒、兔抗人 IL-12A 抗体、兔抗人 IL-27 beta 抗体、兔抗人 P53 抗体(北京博奥森生物技术有限公司,中国);YD-AB2 生物组织摊烤片机、YAMATO RX-860 石蜡切片机(金华市益迪医疗设备有限公司,中国);光学显微镜(Olympus,日本)。

2.2.2. 免疫组化染色

取组织样本,经 10%福尔马林固定,冲洗、脱水、二甲苯透明及石蜡浸蜡,包埋于蜡盒中,将卵巢病理组织切成 4 μm 厚,65℃烤干;二甲苯脱蜡,梯度酒精水化;用修复盒及 PBS 缓冲液进行抗原修复;3% H_2O_2 孵育 15 min 封闭内源性过氧化物酶;加一抗,4℃过夜孵育及复温;加二抗并置于 37℃恒温孵育箱;加辣根酶标记链霉卵白素工作液,用 DAB 显色液显色,显微镜观察染色情况后,浸泡于苏木素溶液中染色,流水返蓝及封片,显微镜下观察实验结果。使用一抗稀释液代替一抗作为阴性对照。

2.2.3. 结果判读

使用 Olympus 光学显微镜观察,在镜下见细胞内出现棕黄色或棕褐色颗粒则定为阳性细胞。在显微镜低倍和高倍情况下,分别对各染色切片进行观察,随机选取 5 个高倍($\times 400$)视野,每个视野随机计数 200 个细胞,计算细胞平均阳性表达率(平均细胞阳性表达率 = 每个视野细胞阳性表达率之和/5):5%以

下为 0 分, 5%~25%为 1 分, 26%~50%为 2 分, 大于 50%为 3 分。着色程度: 完全不着色为 0 分, 浅褐色评为 1 分, 一定量的棕褐色颗粒定为 2 分, 大量棕褐色颗粒则判为 3 分。综合上述两项, 总评分 ≤ 4 分为阴性表达(-), >4 分评定为阳性表达(+). 以上结果的判读均由两位副主任医师以上的病理科医师采用双盲法阅片。

2.3. 随访

主要以电话及门诊复查的方式对所有子宫内膜癌患者进行为期五年的随访, 患者出现复发或癌因死亡时则随访结束, 患者随访率为 100%。生存时间为术后至患者出现复发或癌因死亡时间或最终随访截止时间。

2.4. 一般资料收集

收集患者的临床资料信息包括年龄、FIGO 分期情况、病理分期及分级、组织分化情况、CA125 水平、有无淋巴结转移。

2.5. 统计学处理

采用 SPSS26.0 统计学软件, 计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料以频数或百分率表示, 采用 χ^2 检验, 多组间差异用 Kruskal-Wallis 检验; 使用 Spearman 进行相关性分析, Kaplan-Meier 计算生存率, 采用 Breslow 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

1) 不同卵巢组织中 IL-12、IL-27、P53 表达免疫组化结果显示, IL-12、P53 均主要表达于细胞质, 呈棕黄色或棕褐色颗粒; IL-27 主要表达于细胞质和细胞核, 呈棕黄色或棕褐色颗粒, 见图 1。EOC 组织中 IL-12、IL-27、P53 表达与良性上皮性卵巢组和正常卵巢组比较, 差异有统计学意义(P < 0.05), 且 EOC 中 IL-12、IL-27、P53 阳性表达率最高, 见图 1。

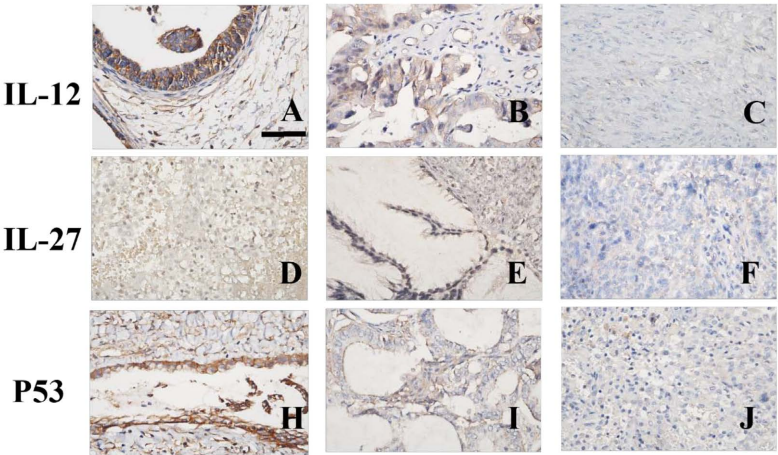


Figure 1. Expression of IL-12, IL-27 and P53 in different ovarian tissues (Bar = 100 μ m). A~C: expression of IL-12 in EOC (A), benign epithelial ovarian tumor (B) and normal ovarian tissue (C); D~F: expression of IL-27 in EOC (D), benign epithelial ovarian tumor (E) and normal ovarian tissue (F); H~J: expression of P53 in EOC (H), benign epithelial ovarian tumor (I), and normal ovarian tissue (J)

图 1. IL-12、IL-27 及 P53 在不同卵巢组织中的表达情况(Bar = 100 μ m)。A~C: IL-12 在 EOC (A)、良性上皮性卵巢肿瘤(B)、正常卵巢组织中(C)的表达; D~F: IL-27 在 EOC (D)、良性上皮性卵巢肿瘤(E)、正常卵巢组织中(F)的表达; H~J: P53 在 EOC (H)、良性上皮性卵巢肿瘤(I)、正常卵巢组织中(J)的表达

2) 对 108 例组织标本进行免疫组织化学染色, 根据在细胞中不同程度的着色情况分为阴性(-)、弱阳性(+)、中度阳性(++)、强阳性(+++), IL-12、IL-27、P53 均在上皮性卵巢癌、良性上皮性肿瘤组织中有较高的表达比例, 并且在 EOC 组织、良性上皮性组织中阳性表达占比较高, 其中 EOC 组织中强阳性表达比例最高, IL-12、P53 在正常输卵管上皮组织中不表达, IL-27 在个别正常的输卵管上皮组织中有弱阳性表达, 见表 1~3。

Table 1. Expression of IL-12 in different tissues
表 1. IL-12 在不同组织中的表达情况

类型	IL-12 表达(n%)			
	-	+	++	+++
上皮性卵巢癌	0	8 (16.0)	18 (36.0)	24 (48.0)
良性上皮性卵巢肿瘤	2 (5.0)	6 (15.0)	15 (37.5)	17 (42.5)
正常输卵管上皮组织	18 (100)	0	0	0

Table 2. Expression of IL-27 in different tissues
表 2. IL-27 在不同组织中的表达情况

类型	IL-27 表达(n%)			
	-	+	++	+++
上皮性卵巢癌	1 (2.0)	6 (12.0)	17 (34.0)	26 (52.0)
良性上皮性卵巢肿瘤	0	8 (20.0)	11 (27.5)	21 (52.5)
正常输卵管上皮组织	17 (94.5)	1 (5.5)	0	0

Table 3. Expression of P53 in different tissues
表 3. bP53 在不同组织中的表达情况

类型	P53 表达(n%)			
	-	+	++	+++
上皮性卵巢癌	0	3 (6.0)	19 (38.0)	28 (56.0)
良性上皮性卵巢肿瘤	0	12 (30.0)	15 (37.5)	13 (52.5)
正常输卵管上皮组织	18 (100.0)	0	0	0

3.1. EOC 中 IL-12、IL-27、P53 表达与临床病理特征的关系

EOC 中 IL-12 蛋白阳性表达率与患者年龄无显著相关、CA125 有无升高相关(P > 0.05), 与 FIGO 分期、组织分化程度、病理类型相关, IL-27 蛋白阳性表达率与患者年龄、有无淋巴结转移、CA125 有无升高无显著相关, 与 FIGO 分期、组织分化程度、病理类型有关。EOC 中 P53 蛋白的表达与患者年龄及 FIGO 分期无关, 但与血清 CA125 水平的高低呈正相关, 血清 CA125 水平越高的患者, P53 蛋白表达为强阳性的比例越高, IL-12、IL-27、P53 均与有无淋巴结转移相关, 有淋巴转移的患者中均有表达 IL-12、IL-27、P53, 见表 4。

Table 4. Correlation between pathological features of EOC patients and expression of IL-12, IL-27 and P53
表 4. EOC 患者病理特征与 IL-12、IL-27、P53 表达相关性

临床病理参数	n	IL-12		IL-27		P53	
		－	＋	－	＋	－	＋
年龄							
<50	22	5	17	5	17	4	18
≥50	28	8	20	7	21	6	22
FIGO 分期							
I~II	33	9	24	8	25	5	28
III~IV	17	2	16	0	17	4	14
病理类型							
浆液性	30	3	27	4	26	1	29
其他类型	20	7	13	8	12	6	14
组织分化							
G1~G2	11	5	6	5	6	6	5
G3	39	4	35	4	35	2	37
CA125 水平(U/ml)							
≤200	26	5	21	7	19	1	25
>200	24	4	20	6	18	4	20
淋巴结转移							
无	37	11	26	10	27	7	30
有	13	0	13	0	13	0	13

3.2. IL-17B 及 STAT3 表达与 EOC 患者预后分析

随访截至 2023 年 7 月，EOC 患者中位生存时间 67 个月(95% CI 为 56.5~73.5)，1 年、3 年和 5 年生存率分别为 98.0%、68.0%、58.0%。IL-12、IL-27、P53 阳性表达患者的总生存率显著低于阴性表达患者。见图 2。

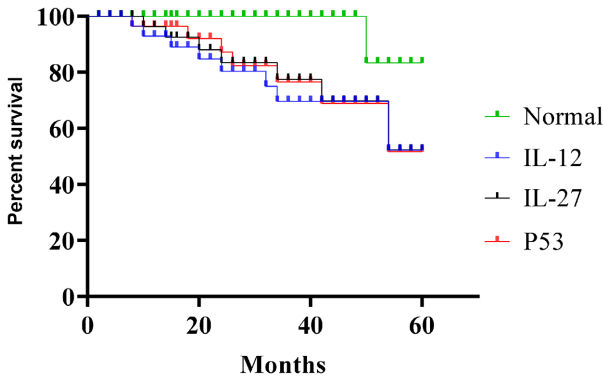


Figure 2. Patient survival curve
图 2. 患者生存曲线

4. 讨论

本研究检测了 EOC 组织、良性卵巢肿瘤组织、正常卵巢上皮组织中 IL-12、IL-27、P53 蛋白的表达情况,旨在探究 IL-12、IL-27、P53 在卵巢癌发病过程中的作用。研究发现 IL-12、IL-27、P53 蛋白主要位于卵巢细胞的细胞质中,EOC、良性肿瘤及正常卵巢组织 IL-12、IL-27、P53 蛋白的表达存在明显差异,EOC、良性肿瘤组织中 IL-12、IL-27、P53 蛋白的阳性表达率明显高于正常卵巢组织,说明 IL-12、IL-27、P53 蛋白的高表达可能与 EOC 的发生发展有一定关系,与已有的研究结果一致。临床病理分期、组织分化程度及淋巴结转移等临床病理特征是评价疾病恶性程度的重要指标[17][18],通常临床分期越高、分化程度越低提示肿瘤处于恶性程度较高的状态,表示患者病情越严重。研究表明,IL-12、IL-27、P53 与癌症患者临床病理分期及淋巴结转移显著相关,与侵袭深度无关[19]。本研究通过对 IL-12、IL-27、P53 表达水平与患者临床病理特征之间的关系进行了统计学分析,发现 IL-12、IL-27、P53 蛋白的阳性表达率与卵巢癌的临床病理分期、组织分化程度均显著相关。临床病理分期不同,IL-12、IL-27、P53 的表达也不同,分期越晚 IL-12、IL-27、P53 的阳性表达越强,此外,处于低组织分化程度的卵巢癌患者,IL-12、IL-27、P53 蛋白阳性表达率越高,说明 IL-12、IL-27、P53 的表达与卵巢癌的恶性程度有关,提示 IL-12、IL-27、P53 可能参与了卵巢癌的增殖、凋亡等生物学过程,进而促进卵巢癌进展。相反地,IL-12、IL-27、P53 蛋白阳性表达率与患者年龄、卵巢癌病理类型及淋巴结是否转移无显著相关性,本研究发现,卵巢癌组织中 IL-12、IL-27、P53 蛋白表达增加,但是,IL-12、IL-27、P53 途径是否通过改善肿瘤微环境、促进肿瘤因子或其下游炎症因子分泌,以及是否通过调节肿瘤上皮细胞及基质细胞免疫反应参加卵巢癌的发生发展尚不明确,其具体机制还需进一步研究。

本研究综合性分析了 IL-12、IL-27、P53 在 EOC 患者不同组织之间的表达及其与临床病理特征的关系,为进一步探究 IL-12、IL-27、P53 在肿瘤中的作用提供了一定的数据支持。本研究创新性地分析了 IL-12、IL-27、P53 蛋白在 EOC 中的表达及临床意义,为进一步深入研究其参与 EOC 的发生发展过程提供了数据依据。但是,本研究存在一定的局限性,目前大量的组织学及分子学证据表明输卵管上皮与高级别浆液性癌密切相关[20][21][22],本研究未对输卵管中 IL-12、IL-27、P53 蛋白表达进行检测,存在一定局限性,且本研究由于未能够收集到足够的预后数据,因此未进行预后方面的分析;此外,由于本研究纳入的样本量较少,且未进行深入的机制研究,导致本研究的最终结果代表性相对较差,因此今后的研究中需进一步收集病理数据,扩大样本量及研究范围,保证结果的可靠性及科学性,同时从分子及细胞水平深入探究 IL-12、IL-27、P53 在 EOC 起源中的意义及可能的作用机制,以期 EOC 的临床诊断及治疗提供新的方向和策略。

综上所述,IL-12、IL-27、P53 蛋白在 EOC 组织中高表达,且与 EOC 的临床病理分期及分化程度有关,推测 IL-12、IL-27、P53 可能参与了 EOC 的部分发生发展过程,其参与肿瘤发生发展的机制可能是通过激活/抑制 IL-12、IL-27、P53 相关途径实现的。本研究对 IL-12、IL-27、P53 与 EOC 之间的关系进行了初步探索,虽然二者在 EOC 中的作用机制尚明确,但本次研究为明确 EOC 的发病机制及探索新的肿瘤治疗靶点提供了一定的数据依据。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Cao, W., Chen, H., Yu, Y., Li, N. and Chen, W. (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, 134, 783-791. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001474>

- [3] 张自辉, 洪莉. 谷氨酰胺代谢与卵巢癌相关研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(9): 704-707.
- [4] 国家卫生健康委卫生发展研究中心. 卫生技术评估专题研究[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 873.
- [5] 李俊东, 刘韬, 万挺. 上皮性卵巢癌规范化维持治疗专家共识[J]. 今日药学, 2023, 33(4): 241-247.
- [6] Lheureux, S., Gourley, C., Vergote, I. and Oza, A.M. (2019) Epithelial Ovarian Cancer. *The Lancet*, **393**, 1240-1253. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32552-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32552-2)
- [7] Shian, B. and Larson, S.T. (2018) Abdominal Wall Pain: Clinical Evaluation, Differential Diagnosis, and Treatment. *American Family Physician*, **98**, 429-436.
- [8] Gaddey, H.L. and Riegel, A.M. (2016) Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *American Family Physician*, **94**, 896-903.
- [9] Woodard, G.A., Jones, K.D. and Jablons, D.M. (2016) Lung Cancer Staging and Prognosis. *Cancer Treatment Research*, **170**, 47-75.
- [10] Liu, Y., Shi, L., Chen, K. and Ye, W. (2022) Identification and Validation of Serum Tumor-Markers Based Nomogram to Predict the Prognostic Value of Patients with Cervical Adenocarcinoma. *Current Problems in Cancer*, **46**, Article ID: 100899. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2022.100899>
- [11] Pang, H., Zhang, W., Liang, X., Zhang, Z., Chen, X., Zhao, L., et al. (2021) Prognostic Score System Using Preoperative Inflammatory, Nutritional and Tumor Markers to Predict Prognosis for Gastric Cancer: A Two-Center Cohort Study. *Advances in Therapy*, **38**, 4917-4934. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01870-z>
- [12] O'Shea, A.S. (2022) Clinical Staging of Ovarian Cancer. *Methods in Molecular Biology*, **2424**, 3-10.
- [13] Dinca, A.L., Birla, R.D., Dinca, V.G., Marica, C., Panaitescu, E. and Constantinoiu, S. (2020) Prognostic Factors in Advanced Ovarian Cancer—A Clinical Trial. *Chirurgia*, **115**, 50-62. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.115.1.50>
- [14] Zhang, M., Cheng, S., Jin, Y., Zhao, Y. and Wang, Y. (2021) Roles of CA125 in Diagnosis, Prediction, and Oncogenesis of Ovarian Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1875**, Article ID: 188503. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188503>
- [15] 黄锦源, 代荫梅. 长链非编码RNA核旁斑组转录本1在妇科恶性肿瘤中的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(7): 1332-1337+1342.
- [16] Mao, Y.N., Zeng, L.X., Li, Y.H., et al. (2017) Significance and Expression of PAX8, PAX2, p53 and RAS in Ovary and Fallopian Tubes to Origin of Ovarian High Grade Serous Carcinoma. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **52**, 687-696.
- [17] Niu, G., Ren, Y. and Zhai, Y. (2022) Association Study between the Sentinel Lymph Node Biopsy and the Clinicopathological Features of Patients with Cervical Cancer. *Disease Markers*, **2022**, Article ID: 9697629. <https://doi.org/10.1155/2022/9697629>
- [18] Miettinen, M.M., Antonescu, C.R., Fletcher, C.D.M., Kim, A., Lazar, A.J., Quezado, M.M., et al. (2017) Histopathologic Evaluation of Atypical Neurofibromatous Tumors and Their Transformation into Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor in Patients with Neurofibromatosis 1—A Consensus Overview. *Human Pathology*, **67**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.05.010>
- [19] Assim, M.M. and Saheb, E.J. (2020) Serum Levels of Il-12 and Il-23 in Breast Cancer Patients Infected with *Toxoplasma gondii*: A Case-Control Study. *Iranian Journal of Parasitology*, **15**, 466-474. <https://doi.org/10.18502/ijpa.v15i4.4850>
- [20] Beirne, J.P., McArt, D.G., Roddy, A., McDermott, C., Ferris, J., Buckley, N.E., et al. (2019) Defining the Molecular Evolution of Extrauterine High Grade Serous Carcinoma. *Gynecologic Oncology*, **155**, 305-317. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.08.029>
- [21] Singh, N., Gilks, C.B., Wilkinson, N. and McCluggage, W.G. (2015) The Secondary Müllerian System, Field Effect, BRCA, and Tubal Fimbria: Our Evolving Understanding of the Origin of Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma and Why Assignment of Primary Site Matters. *Pathology*, **47**, 423-431. <https://doi.org/10.1097/pat.0000000000000291>
- [22] Kanapathipillai, M. (2018) Treating P53 Mutant Aggregation-Associated Cancer. *Cancers*, **10**, Article No. 154. <https://doi.org/10.3390/cancers10060154>