

FR- α 联合KELIM评分在预测晚期卵巢高级别浆液性腺癌铂耐药复发中的应用研究

李晓红*, 李国福*, 曹淑玲, 段传菊, 李秀敏#, 陈真云#

临沂市肿瘤医院妇科一病区, 山东 临沂

收稿日期: 2024年12月15日; 录用日期: 2025年1月8日; 发布日期: 2025年1月17日

摘要

目的: 探究叶酸受体(Folate receptor alpha, FR- α)蛋白联合消除速率常数K (the modeled CA125 ELIMination rate constant K, KELIM)在预测晚期卵巢高级别浆液性腺癌(ovarian high-grade serous adenocarcinoma, HGCS)铂类药物化疗后铂耐药复发中的应用。方法: 收集行满意肿瘤细胞减灭术, 以术后联合铂类为基础, 规范化疗的40例患者, 根据患者停止化疗后6个月复发情况, 分为铂敏感复发组和铂耐药复发组(各20例), 分析总结HGCS铂耐药的因素。结果: FR- α 在HGCS中高表达, 阳性率为75%; 两组患者年龄、BMI、术前CA125等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), KELIM评分、FR- α 、ROMA比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); Logistic多因素分析显示: KELIM评分、FR- α 是晚期卵巢高级别浆液性腺癌铂耐药复发独立的预后因素(OR: 0.181, 95%CI: 0.033~0.982, $P = 0.048$; OR: 0.030, 95%CI: 0.002~0.475, $P = 0.013$); 将Logistic多因素分析有意义的指标, 绘制ROC曲线, 结果: FR- α 联合KELIM评分曲线下面积为0.818 (95%CI: 0.683~0.952, $P = 0.001$), 灵敏度为0.80%。结论: FR- α 在HGCS中高表达, FR- α 、KELIM值是HGCS铂耐药复发独立的预后因素, 二者联合检测对HGCS铂类耐复发具有一定预测价值。

关键词

卵巢高级别浆液性腺癌, 叶酸受体, KELIM评分, 铂耐药

FR- α Combined with KELIM Score in the Prediction of Advanced Ovarian High-Grade Serous Study on the Application of Platinum Resistance Recurrence in Adenocarcinoma

Xiaohong Li*, Guofu Li*, Shuling Cao, Chuanju Duan, Xiumin Li#, Zhenyun Chen#

*共同第一作者。

#共同通讯作者。

文章引用: 李晓红, 李国福, 曹淑玲, 段传菊, 李秀敏, 陈真云. FR- α 联合 KELIM 评分在预测晚期卵巢高级别浆液性腺癌铂耐药复发中的应用研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 737-744. DOI: 10.12677/acm.2025.151099

Abstract

Objective: To explore the application of folate receptor alpha (FR- α) protein combined with the modeled CA125 ELIMination rate constant K (KELIM) in predicting platinum-resistant recurrence after platinum-based chemotherapy in advanced ovarian high-grade serous adenocarcinoma (HGCS). **Methods:** Forty patients who underwent satisfactory tumor cytoreductive surgery and post-operative platinum-based chemotherapy were collected. According to the recurrence of patients 6 months after chemotherapy, they were divided into platinum-sensitive recurrence group and platinum-resistant recurrence group (20 cases each). The factors of platinum resistance in HGCS were analyzed and summarized. **Results:** FR- α was highly expressed in HGCS, with a positive rate of 75%. There was no significant difference in age, BMI, preoperative CA125 and other general data between the two groups ($P > 0.05$). There were significant differences in KELIM score, FR- α and ROMA between the two groups ($P < 0.05$). Logistic multivariate analysis showed that KELIM score and FR- α were independent prognostic factors for platinum-resistant recurrence of advanced ovarian high-grade serous adenocarcinoma (OR: 0.181, 95%CI: 0.033~0.982, $P = 0.048$; OR: 0.030, 95%CI: 0.002~0.475, $P = 0.013$); logistic multivariate analysis was used to analyze the meaningful indicators, and the ROC curve was drawn. **Results:** The area under the curve of FR- α combined with KELIM score was 0.818 (95%CI: 0.683~0.952, $P = 0.001$), and the sensitivity was 0.80%. **Conclusion:** FR- α is highly expressed in HGCS. FR- α and KELIM values are independent prognostic factors for platinum-resistant recurrence of HGCS. The combined detection of the two has a certain predictive value for platinum-resistant recurrence of HGCS.

Keywords

HGCS, FR- α , KELIM Score, Platinum Resistance

Copyright © 2025 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 GLOBOCAN 的数据,2020 年卵巢癌全球新发病例和死亡病例分别达到 313,959 和 207,252 [1], 虽然其新发率和死亡率正逐年降低[2], 但仍然是全球女性癌症死亡的主要原因之一。大多数卵巢癌患者发病时已属晚期, 多死于肿瘤的铂耐药复发, 5 年生存率仅为 29% [3]。卵巢癌的化疗方案, 其中以铂类为基础的化疗方案为最佳选择, 铂耐药复发性卵巢癌的治疗方案有限, 当前指南推荐的优选方案仍以单药化疗或联合贝伐珠单抗为主, 传统治疗方案下, 患者的中位 PFS 约为 3~4 个月, 中位 OS 约为 12~15 个月[4]。目前在临床上尚无明确的生物标志物可前瞻性预测 HGCS 对铂类药物的反应, 因此如能早期筛选铂类耐药人群, 提早进行干预, 对于卵巢癌患者治疗方案的选择和改善预后具有重要意义。FR- α 是一种糖基化磷脂酰肌醇偶联蛋白, 已被证实是一个理想的肿瘤标志物[5], 在浆液性上皮性卵巢癌(EOC)中过表达高达 80%~96% [6], 且已有研究显示, FR 通过参与叶酸代谢、雌激素受体调控及细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路等多种途径影响肿瘤的发生、发展; 通过 EMT, MEK-ERK 等方式参与肿瘤的耐药

[7]。KELIM 是一个动力学参数, 代表全身治疗过程中 CA125 的清除速率, 与肿瘤负荷状态有关, 可以有效地反映肿瘤对化疗的敏感性, 与手术治疗的成功、维持治疗的疗效等密切相关[8], 对于临床具有重要意义。基于此, 考虑 FR- α 、KELIM 可能与 HGCS 铂类药物化疗后铂耐药有关, 但是目前尚无研究证实。对此, 本研究重点探讨 FR- α 、KELIM 与 HGCS 铂类药物化疗后铂耐药复发的关系, 为临床早期识别高风险人群、制定干预方案提供参考。

2. 材料与方法

2.1. 临床资料

收集 2019 年 1 月至 2023 年 12 月在临沂市肿瘤医院妇科接受手术治疗的卵巢癌患者共 40 例(铂敏感组和铂耐药组各 20 例)。所有患者均经组织病理学确诊, 随访资料完整。入组标准: ① FIGO (2017)病理分期 III 期。② 行满意肿瘤细胞减灭术。③ 术后联合铂类为基础, 给予足量足疗程化疗。④ 化疗后病情完全缓解。排除标准: ① 随访资料不完整, 失访患者。② 合并其它恶性肿瘤。③ 合并其他严重内科疾病患者。

2.2. 铂耐药诊断标准[9]

经规范治疗达到临床症状缓解的患者出现肿瘤标志物 CA125 升高、胸腹水、查体或者影像学资料发现包块、不明原因肠梗阻, 其中 2 项以上阳性提示卵巢癌复发。

2.3. 实验室资料

2.3.1. FR- α 免疫组化流程及结果判读

对经过福尔马林固定、石蜡包埋的标本进行 4 μ m 连续切片, 常规脱蜡和水化后, 进行柠檬酸盐溶液抗原修复, 自然冷却至室温后用 3% H₂O₂ 阻断内源性过氧化物酶活性。10%山羊血清封闭, 以抗 FR- α 多克隆抗体(1:100, CAP1436)孵育, 4℃过夜。次日复温后, 室温下辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG 抗体(中杉金桥, ZB2301)孵育, DAB 显色。苏木素染核 1 min, 脱水、透明、封片、晾干。用 PBS 代替一抗, 作为空白对照。两名研究人员以独立和随机的方式在 100 倍镜下分别阅片。细胞质或细胞核中出现棕黄色颗粒为阳性; 染色强度评分: 0 分(无染色)、1 分(淡黄色)、2 分(棕黄色)、3 分(棕褐色)。按阳性细胞数百分比计分: 0 分(阴性)、1 分(1%~10%)、2 分(11%~50%)、3 分(51%~75%)、4 分(76%~100%)。采用免疫反应积分进行判断[10]。两项积分乘积 < 3 分判为阴性, ≥ 3 分判为阳性。之后进行统计学分析。

2.3.2. CA125、HE4、CEA 肿瘤标记物检查

清晨空腹采取静脉血约 5 ml, 3500 r/min 低温离心 10 min, 离心力 2390 g, 分离血清 2 h 内行 HE4、CA125、CEA 检测, 并计算 ROMA 值。使用仪器型号为 Co-basE601 (罗氏)的电化学发光法(ECLIA)严格按照操作规程进行检测。

2.3.3. ROMA 及 KELIM 评分计算方法

ROMA 指数计算[11]: 绝经前预测指数(pi) = $-12.0 + 2.38 \times \ln(\text{HE4}) + 0.0626 \times \ln(\text{CA125})$; 绝经后预测指数(pi) = $-8.09 + 1.04 \times \ln(\text{HE4}) + 0.732 \times \ln(\text{CA125})$; LN 表示自然对数, ROMA 值 = $\exp(\text{PI})/[1 + \exp(\text{PI})] \times 100$ 。KELIM 评分计算: 该模型通过访问网址(<http://www.biomarker-kinetics.org/CA-125-neo>), 输入化疗开始后的前 100 d 内的至少 3 个 CA125 值和日期, 计算出标准化的 KELIM 评分(KELIM 评分可以作为连续变量和二分类变量进行分析, 一般认为 KELIM 评分 ≥ 1 为良好, 表示化疗敏感性好, 文中记为阴性; KELIM 评分 < 1 为不良, 表示化疗敏感性差, 文中记为阳性。

2.4. 随访

随访方式包括电话、网络、门诊复查。随访起始时间为患者第 1 次住院时间, 结束时间为 2024 年 11 月 10 日。主要研究终点为无进展生存期(Progression-free survival, PFS)。PFS 定义为末次化疗结束时间至疾病进展或死亡或随访截止的时间。

2.5. 统计分析

采用 SPSS 25.0 对数据进行统计学分析, 计量资料采用 Mean ± (SD)描述, 计数资料采用 n 和百分比(%)描述, 组间数据差异性分析采用单因素方差分析、秩和检验、卡方检验。采用 Logistic 回归探索影响 HGCS 铂耐药复发的预后因素。应用 ROC 曲线, 获取 AUC, 评估 FR-α、KELIM 评分及二者联合对卵巢癌铂类药物化疗后铂耐药复发的预测价值: AUC > 0.9 表示价值较高, 0.71~0.90 表示有一定价值, 0.5~0.7 表示价值较低。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组病例临床资料

两组患者的年龄、BMI、术前 CA125、术后第 1 次 CA125、末次化疗后 CA125、CEA、HE4、血红蛋白、肿瘤直径大小、是否维持治疗比较, 差异均无统计学意义(P > 0.05), Kelim 评分、FR-α、ROMA 差异具有统计学意义(P < 0.05), 见表 1。

Table 1. Comparison of clinical data between the two groups
表 1. 两组病例临床资料比较

临床参数	总人群	铂敏感组	铂耐药组	统计值	P
年龄(岁) Mean ± (SD)	58.75 ± 8.33	60.50 ± 9.32	57.00 ± 7.02	F = 1.798	0.193
BMI (Kg/m ²) Mean ± (SD)	24.01 ± 3.73	24.35 ± 3.22	23.68 ± 4.24	F = 0.313	0.579
术前 CA 125 (U/ml) M (IQR)	608.05 (1081.80)	515.75 (904.75)	745.55 (2522.25)	Z = 0.852	0.394
术后第 1 次 125 (U/ml) M (IQR)	45.13 (93.53)	29.97 (69.30)	62.11 (94.60)	Z = 1.177	0.239
术前 CEA (ng/ml) M (IQR)	2.04 (0.875)	1.975 (1.09)	2.10 (0.96)	Z = 0.203	0.839
术前 HE4 (pmol/L) M (IQR)	214.25 (199.78)	251.65 (198.85)	183.65 (188.70)	Z = 0.785	0.433
ROMA M (IQR)	87.46 (23.02)	76.32 (30.09)	89.09 (15.22)	Z = 2.438	0.015
末次化疗后 CA 125 (U/ml) M (IQR)	9.62 (6.24)	9.99 (6.00)	9062 (12.81)	Z = 0.535	0.469
血红蛋白(g/L)	122.42 ± 16.01	125.90 ± 16.16	118.95 ± 15.66	F = 1.906	0.175
肿瘤直径大小(n, %)				χ ² = 0.000	1.000
小于 4 cm	9 (22.50)	4 (44.4)	5 (55.6)		
大于等于 4 cm	31 (77.50)	16 (51.6)	15 (48.4)		
Kelim 评分(n, %)				χ ² = 6.667	0.022
阳性	20 (50)	4 (26.7)	16 (64.0)		
阴性	20 (50)	12 (73.3)	8 (36.0)		

续表

FR- α 表达(n, %)				$\chi^2 = 8.533$	0.003
阴性	10 (25)	1 (5)	9 (45)		
阳性	30 (75)	19 (95)	11 (55)		
是否维持治疗(n, %)				$\chi^2 = 0.533$	0.465
是	10 (25)	6 (30)	4 (20)		
否	30 (75)	14 (70)	16 (80)		

3.2. Logistic 多因素评估不同因子对铂耐药复发的影响

对 HGCS 铂类药物化疗后铂耐药复发单因素分析有意义的因素: Kelim 评分、FR- α 、ROMA, 构建 Logistic 多因素模型, 比较其对 HGCS 铂耐药的影响。结果显示: ROMA 对 HGCS 铂耐药的影响差异无统计学意义(OR: 1.071, 95%CI: 0.995~1.153, P=0.066)。而 KELIME 评分、FR- α (OR: 0.181, 95%CI: 0.033~0.982, P=0.048; OR: 0.030, 95%CI: 0.002~0.475, P=0.013)是 HGCS 铂耐药复发独立的预后因素(见表 2)。

Table 2. Logistic multivariate regression was used to evaluate the effect of multiple factors on the recurrence of platinum resistance in HGCS

表 2. Logistic 多因素回归评估多因素对 HGCS 铂耐药复发的影响

影响因素	β	S.E	Wals	OR	95%CI	P 值
ROMA	0.669	0.038	3.384	1.071	0.995~1.153	0.066
Kelim 评分	1.709	0.862	3.926	0.181	0.033~0.982	0.048
阳性						
阴性						
FR- α 表达	3.493	1.402	6.206	0.030	0.002~0.475	0.013
阴性						
阳性						

3.3. 各个影响因素预测 HGCS 铂耐药诊断效能的分析

FR- α 、Kelim 评分及二者联合绘制 ROC 曲线, 结果显示: FR- α 、Kelim 评分单独预测 HGCS 铂耐药复发的能力欠佳, 二者联合预测能力最佳。二者联合曲线下面积(AUC)为 0.818 (95%CI, 0.683~0.952), 灵敏度为 0.8, 特异度为 0.25; 阳性预测值 0.66, 阴性预测值 0.87 (图 1, 表 3)。

Table 3. The efficacy of each influencing factor in predicting platinum-resistant recurrence of HGCS

表 3. 各个影响因素预测 HGCS 铂耐药复发的效能

影响因素	AUC	P	95%CL	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
FR- α	0.700	0.030	0.534~0.866	0.45	0.95	0.065	0.907
Kelim	0.700	0.030	0.534~0.866	0.6	0.8	0.1925	0.918
联合	0.818	0.001	0.683~0.952	0.8	0.25	0.66	0.876

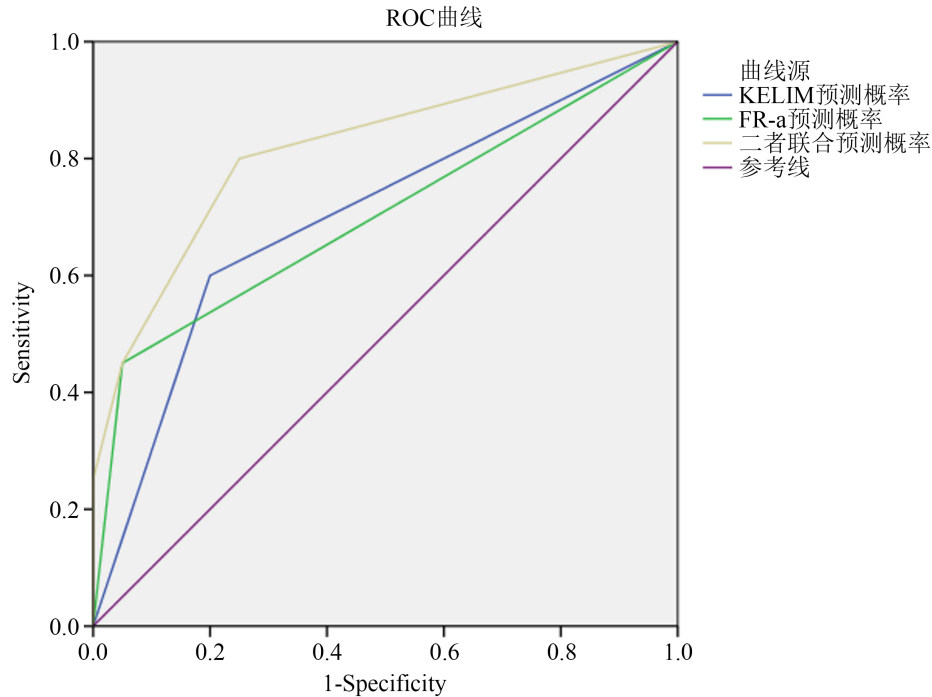


Figure 1. The ROC curve of FR- α , Kelim score and the combination of the two to predict the recurrence of HGCS platinum resistance

图 1. FR- α 、Kelim 评分及二者联合对预测 HGCS 铂耐药复发的 ROC 曲线

4. 讨论

卵巢癌被称为“妇癌之王”，大多数卵巢癌患者发现时已属晚期，多死于肿瘤的铂耐药，5 年生存率仅 29% [3]。目前在临床上尚无一种生物标志物可前瞻性预测卵巢癌对铂类药物的反应或者复发转移，因此如能早期筛选铂类耐药人群，提早进行干预，对于卵巢癌患者治疗方案的选择和改善预后具有重要意义。

FR- α 是一种糖基化磷脂酰肌醇偶联蛋白，它是一种细胞表面蛋白，已被证实是一个理想的肿瘤标志物[12]：① 在各种肿瘤组织，包括卵巢、大脑、肾、乳房、脊髓细胞和肺等的恶性肿瘤，叶酸受体均高于正常水平。尤其是在浆液性上皮性卵巢癌(EOC)中过表达高达 80%~96%。② 叶酸受体位于分化上皮顶膜，所以在正常组织中，叶酸受体是极端有限的。③ 当癌症发展，叶酸受体密集度增加，对于传统方法难以治疗的癌症，通过叶酸受体相关的靶向治疗可能是容易治疗[13]。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)不仅缺乏有效的治疗靶点和高度侵袭性，且具有较高的转移风险，Herold 等[14]研究结果显示 FR 在大部分侵袭性基底样 TNBC 中过表达，且与新辅助化疗后疾病复发的高风险性相关。另外，还发现 FR 参与了肿瘤细胞信号转导，有望成为治疗新靶点[15]。且已有研究显示，FR 通过参与叶酸代谢、雌激素受体调控及细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路等多种途径影响肿瘤的发生、发展；通过 EMT，MEK-ERK 等方式参与肿瘤的耐药[7]，在本项研究中结果表明：FR- α 在 HGCS 中阳性表达率为 75%，并且与 HGCS 术后标准含铂化疗后，铂耐药存在相关性。但是由于本研究中 FR- α 为二分类数据，且在卵巢癌中具有较高的表达率，从而导致其敏感性较低，但是其具有较高的特异性，特异性高达 95%。因子如何将另一种肿瘤标志物与 Fra 联合，寻找灵敏度更高、精准、无创的检查方法至关重要。

恶性卵巢附件区上皮性肿瘤的血清学指标糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125)、人附睾蛋白 4 (human epididymis protein 4, HE4)及 ROMA 的异常升高是重要诊断参考依据，并在疗效的监测中占

有重要位置[16]。CA125 消除速率常数 K (the modeled CA125 ELIMination rate constant K, KELIM)是一个动力学参数, 代表全身治疗过程中 CA125 的清除速率, 与肿瘤负荷状态有关。Liu Y [8]等通过对 14,444 名上皮性卵巢癌患者研究发现 KELIM 值与无进展生存期(HR 0.53, 95%CI, 0.45~0.62)和总生存期(HR 0.51, 95%CI, 0.43~0.62)存在相关性, KELIM 评分更高的患者获得了更长的 PFS 和 OS, 对于临床具有重要意义。刘浚源等[17]回顾性分析了 239 例行初次肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery, PDS)的卵巢上皮性癌(epithelial ovarian cancer, EOC)患者, 发现 CA125 相关变量(术前 CA125 水平、血清 CA125 转阴所需化疗疗程数、血清 CA125 所达最低值及 KELIM 评分值)中, 仅 KELIM 评分是影响患者 OS 的独立预测因素。以铂类为基础的联合化疗是晚期 EOC 的标准治疗方案, 虽然大部分患者对初始化疗有反应, 但超过 95%的患者会在 5 年内出现复发。You 等[18]对 CHIVA 试验数据集的分析发现, 铂耐药复发风险与 KELIM 评分存在负相关(PFI < 6 个月: 0.47; 6~12 个月: 0.72; ≥12 个月: 1.04)。本研究结果表明: KELIM 值是卵巢癌铂耐药复发的独立预后因素, 敏感性为 60%, 特异度为 80%。

在本项研究中, 将 Fra 与 KELIM 两项指标联合, 结果显示: 二者结合能更好地预测卵巢癌的铂耐药复发灵敏度为 80%。综上所述, FR- α 、KELIM 两项指标是高级别浆液性卵巢癌独立的预后因素, 二者联合, 能较准确地预测卵巢癌患者含铂化疗后的铂耐药, 便于临床医生进行分层细化管理, 在临床实践中进一步优化诊断和治疗过程。但是本研究为小样本回顾性研究, 且部分指标为二分类研究, 期待后续会有多中心的前瞻性精准研究来进一步证实本研究的结果。

基金项目

临沂市科技发展项目, 项目编号 2023YX0140; 山东省医药卫生科技项目(重点项目), 项目编号: 202305010450。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2022) Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- [2] 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>
- [3] Armstrong, D.K., Alvarez, R.D., Bakkum-Gamez, J.N., Barroilhet, L., Behbakht, K., Berchuck, A., et al. (2021) Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **19**, 191-226. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0007>
- [4] Pujade-Lauraine, E., Hilpert, F., Weber, B., Reuss, A., Poveda, A., Kristensen, G., et al. (2014) Bevacizumab Combined with Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 1302-1308. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.51.4489>
- [5] Gosselin, M.A. and Lee, R.J. (2002) Folate Receptor-Targeted Liposomes as Vectors for Therapeutic Agents. *Biotechnology Annual Review*, **8**, 103-131. [https://doi.org/10.1016/s1387-2656\(02\)08006-7](https://doi.org/10.1016/s1387-2656(02)08006-7)
- [6] Watanabe, S., Nakagawa, K., Suzuki, K., Takamochi, K., Ito, H., Okami, J., et al. (2017) Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **47**, 1112-1118. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyx147>
- [7] Cheung, A., Opzommer, J., Ilieva, K.M., Gazinska, P., Hoffmann, R.M., Mirza, H., et al. (2018) Anti-Folate Receptor Alpha-Directed Antibody Therapies Restrict the Growth of Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **24**, 5098-5111. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-0652>
- [8] Liu, Y., Yuan, L., Lin, Z., Huixian, M., Huangyang, M. and Cheng, W. (2024) The Serum LDH Level and KELIM Scores Are Potential Predictors of a Benefit from Bevacizumab First-Line Therapy for Patients with Advanced Ovarian Cancer. *Clinical and Translational Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03569-3>
- [9] 蒋琴, 徐杰, 严科. 卵巢癌铂耐药复发相关临床因素研究[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(11): 1287-1290.
- [10] Specht, E., Kaemmerer, D., Sanger, J., Wirtz, R.M., Schulz, S. and Lupp, A. (2015) Comparison of Immunoreactive

- Score, HER2/*neu* Score and H Score for the Immunohistochemical Evaluation of Somatostatin Receptors in Bronchopulmonary Neuroendocrine Neoplasms. *Histopathology*, **67**, 368-377. <https://doi.org/10.1111/his.12662>
- [11] Zhao, X., Zhao, M., Gao, B., Zhang, A. and Xu, D. (2021) Modified HE4, CA125, and ROMA Cut-Off Values and Predicted Probability of Ovarian Tumor in Chinese Patients. *Gland Surgery*, **10**, 3097-3105. <https://doi.org/10.21037/gs-21-666>
 - [12] Gosselin, M.A. and Lee, R.J. (2002) Folate Receptor-Targeted Liposomes as Vectors for Therapeutic Agents. *Biotechnology Annual Review*, **8**, 103-131. [https://doi.org/10.1016/s1387-2656\(02\)08006-7](https://doi.org/10.1016/s1387-2656(02)08006-7)
 - [13] Lu, Y. and Low, P.S. (2002) Folate-Mediated Delivery of Macromolecular Anticancer Therapeutic Agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **54**, 675-693. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(02\)00042-x](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(02)00042-x)
 - [14] Herold, C.I. and Anders, C.K. (2013) New Targets for Triple-Negative Breast Cancer. *Oncology*, **27**, 846-854.
 - [15] Casalino, L., Talotta, F., Cimmino, A. and Verde, P. (2022) The Fra-1/AP-1 Oncoprotein: From the “Undruggable” Transcription Factor to Therapeutic Targeting. *Cancers*, **14**, Article 1480. <https://doi.org/10.3390/cancers14061480>
 - [16] Kim, B., Park, Y., Kim, B., Ahn, H.J., Lee, K., Chung, J.E., *et al.* (2018) Diagnostic Performance of CA 125, HE4, and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm for Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **33**, e22624. <https://doi.org/10.1002/jcla.22624>
 - [17] 刘浚源, 刘原, 张祎, 等. 糖类抗原 125 动力学变化在卵巢癌初次肿瘤细胞减灭术患者预后评估中的应用研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(5): 547-551.
 - [18] You, B., Robelin, P., Tod, M., Louvet, C., Lotz, J., Abadie-Lacourtoisie, S., *et al.* (2020) CA-125 Elimination Rate Constant K (KELIM) Is a Marker of Chemosensitivity in Patients with Ovarian Cancer: Results from the Phase II CHIVA Trial. *Clinical Cancer Research*, **26**, 4625-4632. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-0054>