

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2024.052

· 临床研究 ·

基于乳酸脱氢酶建立上皮性卵巢癌铂耐药复发预测模型

杨丽蓉¹, 李烽¹, 江晓霞², 李政², 刘智金¹, 王羽丰¹

1. 云南省肿瘤医院老年肿瘤科, 云南 昆明 650100; 2. 云南省肿瘤医院妇科, 云南 昆明 650100

通信作者: 王羽丰, E-mail: 13577037585@163.com

摘要: **目的** 构建预测上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 铂耐药复发的风险模型。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月 1 日至 2022 年 6 月 30 日在云南省肿瘤医院行手术治疗的 1 392 例 EOC 患者的临床病理资料。对可能影响铂耐药复发的 16 个因素进行单因素和多因素 logistic 回归分析并构建 logistic 回归预测模型。采用加强 Bootstrap 法对模型进行内部验证。模型表现通过受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积 (area under the curve, AUC)、敏感度、特异度和 Brier 得分评价, 并将模型可视化列为列线图和网络计算器。**结果** 多因素 logistic 回归分析显示, 血清乳酸脱氢酶水平、国际妇产科联合会 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期、术后化疗周期和血小板计数均是影响 EOC 铂耐药复发的独立影响因素 (均 $P < 0.05$)。基于年龄和上述变量构建的 logistic 回归模型的 AUC、敏感度和特异度分别为 0.704、62.0% 和 68.4%。模型在内部验证中的 Brier 得分为 0.002。**结论** 基于乳酸脱氢酶开发的预测 EOC 患者铂耐药复发的列线图可用于指导临床实践。

关键词: 上皮性卵巢癌; 乳酸脱氢酶; 铂耐药; 列线图

Development of a lactate dehydrogenase-based nomogram to predict platinum-resistant recurrence of epithelial ovarian cancer

Yang Lirong¹, Li Feng¹, Jiang Xiaoxia², Li Zheng², Liu Zhijin¹, Wang Yufeng¹

1. Department of Geriatric Oncology, Yunnan Cancer Hospital, Kunming 650100, China; 2. Department of Gynecology, Yunnan Cancer Hospital, Kunming 650100, China

Corresponding to: Wang Yufeng, E-mail: 13577037585@163.com

Abstract: Objective To develop a risk model to predict the platinum-resistant recurrence of epithelial ovarian cancer (EOC). **Methods** The clinicopathological data of 1 392 EOC patients who underwent surgical treatment at Yunnan Cancer Hospital from January 1st, 2012, to June 30th, 2022, were retrospectively analyzed. Univariate and multivariate logistic regression was used to analyze 16 variables related to platinum-resistant recurrence, and a logistic regression prediction model was constructed. Bootstrap method was used to validate the model internally. The performance of the model was evaluated by the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC), sensitivity, specificity and Brier score. The model was presented as a nomogram and a web calculator. **Results** Multivariate logistic regression showed that serum lactate dehydrogenase level, the International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO) stage, the number of postoperative chemotherapy cycles, and platelet count were independent risk factors for the platinum-resistant recurrence of EOC (all $P < 0.05$). Based on age and the above variables, a logistic regression model was constructed, with an AUC of 0.704, a sensitivity of 62.0% and a specificity of 68.4%. The Brier score in internal validation was 0.002. **Conclusions** Based on serum lactate dehydrogenase level, a nomogram predicting the platinum-resistant recurrence of EOC patients was successfully developed which is useful in clinical practice.

Key words: epithelial ovarian cancer; lactate dehydrogenase; platinum resistance; nomogram

基金项目: 云南省科学技术厅基础研究专项 - 面上项目 (202201AT070009)

卵巢癌是最致命的女性癌症之一，在生殖系统恶性肿瘤中 5 年生存率最低^[1-2]。由于缺乏癌症特异性症状和有效的筛查工具，卵巢癌的晚期诊断率、复发率和死亡率较高^[3]。约 90% 的卵巢癌是上皮性。目前，上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 初次治疗时以手术为主，辅以铂类和紫杉类的联合化疗^[4-6]。80% 的 EOC 患者初次治疗后显示完全缓解。然而，约 70% 的 EOC 患者由于化疗耐药最终经历疾病复发^[7]。一线治疗后，约 15% 的 EOC 患者出现铂耐药复发，许多患者在首次复发时仍对铂类药物敏感。然而，在经历多次复发后，多数晚期卵巢癌不可避免地发展为铂耐药。铂耐药复发患者后续可选治疗方案非常有限，主要是非铂类药物单药化疗，预后也较差，中位生存期 <12 个月，对后续化疗的应答率 <15%^[8]。铂耐药复发目前是根据无铂间期 (platinum free interval, PFI) 定义的。PFI 是指对初始化疗有反应，但在化疗结束后 6 个月内进展或复发。复发主要由影像学检查和血清糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 检测明确。这意味着临床医师必须等到疾病发生进展才可以确定患者是否为铂类药物耐药复发。随着精准医学时代的到来，提前高精度预测患者是否为铂类药物耐药复发是实施个体化治疗的第一步。预测为铂耐药的患者可能会接受更为积极的治疗，例如在初始治疗时增加一线化疗周期或添加腹腔化疗或腹腔热灌注化疗。合理选择抗血管生成药物、多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 [poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂和细胞周期调节剂进行维持治疗。在随访方面，预测为铂耐药复发的患者可以缩短随访问隔，合理增加 CA125 等肿瘤标志物检测和 CT 等影像学检查的频率，采用更为先进的检查方式进行复发监测，以更早发现疾病的进展并进行治疗，最终达到延长患者无铂间期和生存时间的目的并促进医疗资源的合理使用。目前，一些预测 EOC 预后的列线图已被开发，主要关注无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 的预测^[9]。这些列线图是在不同的人群中开发的，指标相对片面，用于扩展队列时预测性能较低，临床实践时使用困难。乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 升高是组织损伤的标志^[10]。其升高常见于许多生长速度快和发生组织破坏的恶性肿瘤。血清 LDH 升高与卵巢癌患者生存率降低相关，但目前尚无基

于 LDH 预测铂耐药复发的预测模型。本研究拟基于 LDH 构建模型预测 EOC 患者铂耐药复发，以便临床医师制定更有效的抗肿瘤治疗策略和合理安排随访问隔，改善疾病预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2012 年 1 月 1 日至 2022 年 6 月 30 日在云南省肿瘤医院行手术治疗的 1 392 例 EOC 患者的临床病理资料。所有患者年龄 14~89 岁，平均年龄 51 岁。纳入标准：(1) 在本院行手术治疗并病理诊断为 EOC；(2) 一线接受含铂化疗；(3) 一般资料、临床资料和随访资料完整。排除标准：(1) 未接受铂类联合化疗；(2) 存在多原发恶性肿瘤；(3) 接受含有贝伐珠单抗或 PARP 抑制剂维持的一线治疗的患者；(4) 失访或到研究截止时间 PFI 未达 6 个月且未发生结局事件的患者；(5) 存在严重传染性疾病和 (或) 严重精神障碍的患者。复发的定义：对患有可测量病灶的患者，根据 CT 等影像学扫描，采用实体瘤疗效评估标准 1.1 版^[11]，靶病灶最大径之和增加 $\geq 20\%$ ，或其绝对值增加 ≥ 5 mm，或出现新病灶，则视为疾病复发；对患有不可测量病灶的患者，血清 CA125 检测间隔 ≥ 1 周， ≥ 2 次 CA125 检测结果高于参考值上限 2 倍及以上的视为疾病复发。PFS 的定义：从完成基于铂类药物的化疗到疾病进展的时间间隔。铂敏感定义为对初期以铂类药物为基础的治疗有明确反应且已经达到临床缓解，PFS ≥ 6 个月。铂耐药是指对初期的化疗有反应，但 PFS < 6 个月。本研究已获得患者知情同意并通过云南省肿瘤医院伦理委员会批准 (审理编号：KYCS2021282)。

1.2 数据收集

根据文献 [12] 和专家咨询确定纳入研究的变量。本研究要求变量对应的阳性结局事件数 >10，否则删除该变量。缺失值做删除处理，若某变量在 30% 的患者中存在缺失，删除该变量。由于某些指标之间具有共线性，所以在单因素逻辑回归中只纳入其中 1 项。最后纳入基本信息 [包括年龄、肿瘤家族史和国际妇产科联合会 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期等]、术前血液学指标 [包括血清 LDH、血清 CA125、中性粒细胞计数绝对值、淋巴细胞计数绝对值和预后营养指数 (prognostic nutritional index, PNI) 等] 和化疗相关信息 [包括是否进行新辅助

化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 等]3 个方面的 16 个指标。血常规和肝肾功能等血液学指标的数据来自术前最后 1 次抽血。化疗方案和周期等来自患者病历和随访记录。

1.3 随访

共纳入 1 435 例患者的临床病理资料, 排除 40 例手术资料不同程度缺失的患者, 对剩余 1 395 例患者进行随访。随访时间 25 d~118 个月, 中位随访时间 13 个月。失访 3 例 (失访率 0.2%)。排除失访的 3 例, 最终纳入 1 392 例患者。

1.4 统计学分析

描述性统计分析和统计推断等采用 SPSS 22.0 统计学软件进行, 其余统计学分析采用 R 统计学软件 (版本 4.2.1)。血清 CA125 水平进行对数转换以纠正偏态分布。计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验。分类变量采用频数 (百分比) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。等级资料比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验。在排除 >10% 的患者中存在数据缺失或阳性事件计数 <10 的变量之后, 对纳入本研究的预测因子进行单因素和多因素 logistic 回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。多因素分析中 $P < 0.05$ 的变量被纳入最终预测模型的构建。建立好的模型使用加强 Bootstrap 进行内部验证以评估模型性能和可泛化性。最终将模型可视化呈现为列线图 and 网页计算器, 并提供计算器网址方便临床医师使用。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积 (area under the curve, AUC)、敏感度和特异度作为衡量模型性能的指标。内部验证时使用 Brier 得分评估模型的校准度。

2 结果

2.1 人群特征

1 392 例 EOC 患者中, 294 例 (21.1%) 为铂耐药复发 (铂耐药组), 1 098 例 (78.9%) 未发生结局事件 (铂敏感组)。铂耐药组较铂敏感组年龄、FIGO III~IV 期比例和血清 CA125 水平均更高 (均 $P < 0.01$, 表 1)。在初级治疗方面, 1 392 例 EOC 患者中, 904 例 (64.9%) 接受初始肿瘤细胞减灭术 (primary debulking surgery, PDS) 治疗, 488 例 (35.1%) 接受 NAC 后进行间隔肿瘤细胞减灭术。铂敏感组与铂耐药组在血红蛋白水平、淋巴细胞计数和单核细胞计数方面比较, 差异均具有统计学意

义 (均 $P < 0.05$), 而在白细胞计数和中性粒细胞计数方面比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.2 Logistic 回归分析

根据个体预后或诊断的多变量预测模型透明报告^[13], 本研究要求开发队列阳性结局事件数是

表 1 铂耐药组和铂敏感组 EOC 患者的临床特征比较 (例, %)
 Table 1 Comparison of the clinical characteristics of the platinum-resistant group and platinum-sensitive group of EOC patients (case, %)

临床特征	铂耐药组 (n=294)	铂敏感组 (n=1 098)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	52.56 ± 8.48	50.69 ± 9.44	-3.079	0.002
肿瘤家族史			1.038	0.306
无	256 (87.1)	930 (84.7)		
有	38 (12.9)	168 (15.3)		
FIGO 分期			-7.460	<0.01
I 期	12 (4.1)	228 (20.8)		
II 期	12 (4.1)	129 (11.7)		
III 期	196 (66.7)	551 (50.2)		
IV 期	74 (25.2)	190 (17.3)		
白细胞计数 ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	7.36 ± 2.21	7.21 ± 2.62	-0.892	0.326
淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	1.37 ± 0.48	1.51 ± 0.57	4.398	<0.01
单核细胞计数 ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	0.44 ± 0.30	0.40 ± 0.24	-2.344	0.019
中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	5.39 ± 2.01	5.14 ± 2.53	-1.814	0.111
血红蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	127.11 ± 14.73	129.75 ± 15.97	2.556	0.011
血小板计数 ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	388.67 ± 135.23	344.07 ± 131.09	-5.164	<0.01
CA125 (IU/mL, $\bar{x} \pm s$)	2.97 ± 0.67	2.65 ± 0.77	-3.134	<0.01
白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	39.75 ± 6.38	41.97 ± 7.11	4.856	<0.01
预后营养指数 ($\bar{x} \pm s$)	55.59 ± 23.97	65.01 ± 28.77	5.722	<0.01
乳酸脱氢酶 (U/L, $\bar{x} \pm s$)	362.97 ± 701.50	265.33 ± 181.16	-2.366	<0.01
初始治疗方案			45.34	<0.01
初始肿瘤细胞减灭术	142 (48.3)	762 (69.4)		
新辅助化疗	152 (51.7)	336 (30.6)		
新辅助化疗周期 ($\bar{x} \pm s$)	2.23 ± 1.26	1.99 ± 1.08	-6.248	0.039
术后化疗周期 ($\bar{x} \pm s$)	5.30 ± 2.14	5.86 ± 1.65	4.481	<0.01

注 FIGO: 国际妇产科联合会 (International Federation of Gynecology and Obstetrics); CA125: 糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125)

纳入变量个数的 10~20 倍。最终共 294 例患者发生阳性结局, 最终纳入 16 个变量进行分析 (表 2)。单因素分析显示, FIGO 分期、淋巴细胞计数和白蛋白等 13 个因素是影响铂耐药复发的因素 (均 $P < 0.05$)。将上述因素纳入多因素分析显示, 血清 LDH 水平、FIGO 分期、术后化疗周期和血小板计数是影响 EOC 患者铂耐药复发的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。

2.3 模型开发和验证

多因素分析中年龄和初始治疗方案的 $P > 0.05$ 但 < 0.2 。为了平衡模型的区分度和校准度, 将年龄和初始治疗方案纳入基于血清 LDH 水平、血小板计数、FIGO 分期和术后化疗周期变量构建的模型中, 进行基于 AUC 的逐步选择并构建最终模型。将年龄纳入后, 模型的 AUC 得到提升, 并且在验证集上校准曲线拟合良好。最终建立一个基于年龄、血清 LDH 水平、血小板计数、FIGO 分期和术后化疗周期的五因子 logistic 回归模型。该模型公式: $P = -3.543\ 351\ 4 + 0.000\ 607\ 2 \times X_1 + 0.615\ 000\ 8 \times X_2 + 0.001\ 639\ 6 \times X_3 - 0.205\ 796\ 2 \times X_4 + 0.015\ 614\ 0 \times X_5$, 其中 $X_1 \sim X_5$ 分别为血清 LDH 水平、FIGO 分

期、血小板计数、术后化疗周期和年龄。模型的 AUC 为 0.704 (95% CI: 0.672~0.735), 敏感度为 62.0%, 特异度为 68.4% (图 1)。加强 Bootstrap 法对建立的模型进行内部验证, 校准曲线拟合良好 (图 2), 平均绝对误差为 1.3%, Brier 得分为 0.002, Brier 得分 < 0.25 。将模型可视化为列线图 and 网页计算器 (图 3)。

3 讨论

本研究旨在基于常规临床和实验室数据构建 EOC 患者铂耐药复发风险预测模型。本研究发现, 年龄、血清 LDH 水平、血小板计数、FIGO 分期和术后化疗周期与铂耐药复发相关, 以此为基础开发了 EOC 铂耐药复发 logistic 回归预测模型, 并将其可视化为列线图 and 网页计算器。

有许多风险因素与 EOC 的铂耐药复发和预后相关。多数先前的风险分析仅提供基于单变量和多变量分析的个体风险因素信息。传统的风险分层策略为所有风险因素分配相同的权重, 这可能导致偏差。相比之下, 列线图通过整合多重加权风险因素从而为终点的预测提供参数信息。列线

表 2 影响 EOC 铂耐药复发的单因素和多因素 logistic 回归分析

Table 2 Univariate and multivariate logistic regression analysis of the platinum-resistant recurrence of EOC

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
FIGO 分期				
I 期	-	-	-	-
II 期	1.767 (0.772~4.048)	0.178	1.805 (0.767~4.247)	0.176
III 期	6.759 (3.698~12.351)	<0.01	5.708 (2.978~10.942)	<0.01
IV 期	7.400 (3.903~14.028)	<0.01	5.536 (2.718~11.273)	<0.01
年龄	1.022 (1.008~1.037)	0.002	1.011 (0.995~1.027)	0.177
肿瘤家族史	0.822 (0.563~1.200)	0.309	-	-
白细胞计数	1.023 (0.974~1.074)	0.373	-	-
淋巴细胞计数	0.596 (0.461~0.770)	<0.01	0.711 (0.136~3.706)	0.686
单核细胞计数	1.669 (1.051~2.650)	0.030	1.042 (0.627~1.732)	0.874
中性粒细胞计数	1.041 (0.990~1.094)	0.113	-	-
血红蛋白	0.990 (0.982~0.998)	0.001	0.711 (0.136~3.706)	0.683
血小板计数	1.002 (1.001~1.003)	<0.01	1.001 (0.997~1.002)	0.037
CA125	1.803 (1.502~2.166)	<0.01	1.000 (1.000~1.000)	0.750
白蛋白	0.975 (0.939~0.974)	<0.01	0.983 (0.929~1.041)	0.562
预后营养指数	0.987 (0.982~0.092)	<0.01	1.003 (0.963~1.044)	0.899
乳酸脱氢酶	1.002 (1.001~1.003)	0.001	1.001 (0.963~1.011)	0.008
初始治疗方案	2.428 (1.867~3.156)	<0.01	1.252 (0.922~1.701)	0.150
新辅助化疗周期	1.403 (1.273~1.547)	<0.01	1.504 (0.884~1.257)	0.556
术后化疗周期	0.840 (0.782~0.902)	<0.01	0.833 (0.774~0.897)	<0.01

注 FIGO: 国际妇产科联合会 (International Federation of Gynecology and Obstetrics); CA125: 糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125)

<https://www.academax.com/doi/10.13267/j.cnki.syzlzz.2024.052>

图更具体地针对每例患者，从而能够更准确地预测每例患者铂耐药复发的概率。

白细胞计数、淋巴细胞计数和血红蛋白水平等外周血相关指标与炎症反应及脂质和糖代谢相关，而脂质或糖代谢与癌症进展相关。炎症反应是肿瘤进展的重要组成部分。白细胞和活化的血

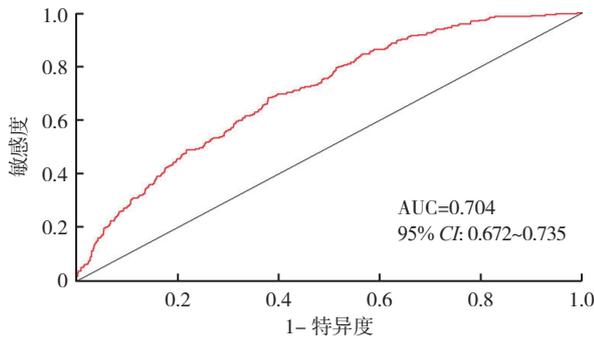


图1 EOC 铂耐药复发 logistic 回归预测模型的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curve of the logistic regression model for predicting the platinum-resistant recurrence of EOC

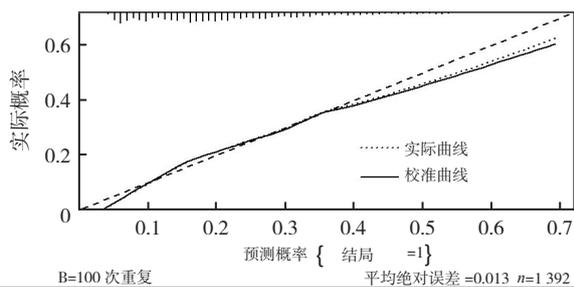
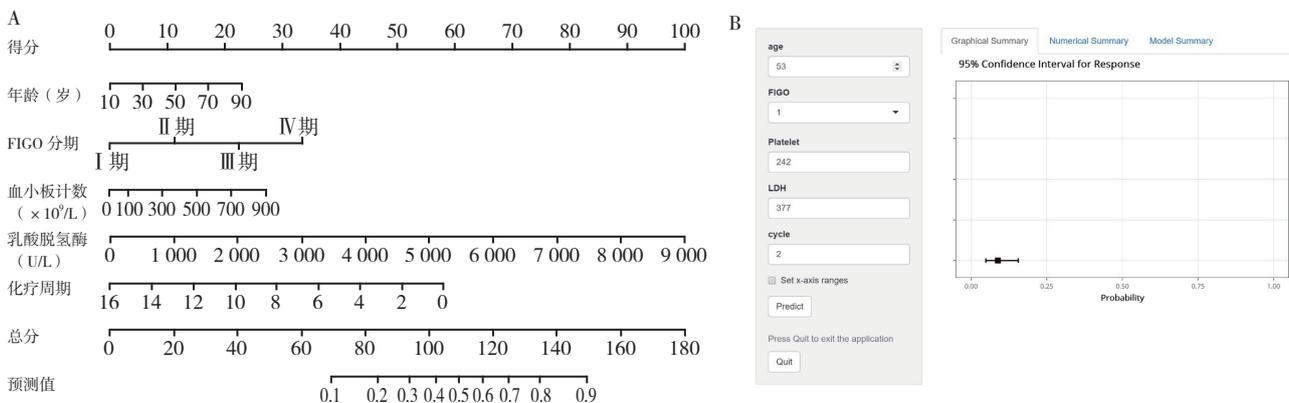


图2 EOC 铂耐药复发 logistic 回归预测模型内部验证的校准曲线
Fig.2 Calibration curve for the internal validation of the logistic regression prediction model for the platinum-resistant recurrence of EOC

小板分泌大量的促炎介质，启动并加速宿主的炎症反应^[14]。既往研究显示，中性粒细胞比率（neutrophil to lymphocyte ratio, NLR）、血小板淋巴细胞比率（platelet to lymphocyte ratio, PLR）和 C-反应蛋白水平作为炎症反应标志物可预测卵巢癌患者的预后和铂耐药，治疗前全血细胞计数中的白细胞计数被认为是 EOC 患者铂敏感性和生存的预后因素^[15-16]。而笔者在前期单因素和多因素分析中发现，NLR、PLR 和白细胞计数并不是铂耐药复发的预测因子。LDH 是糖酵解的主要酶之一，可以可逆地催化丙酮酸转化为乳酸。在临床实践中，血清 LDH 水平主要用于疑似器官损伤或功能障碍的患者，如心肌梗死和溶血性贫血。肿瘤生长旺盛和组织破坏的患者血清 LDH 水平增加。过去几年中，血清 LDH 水平在淋巴瘤、肺癌、结直肠癌、乳腺癌、肾癌和肝癌中的预后价值得到广泛研究^[17-18]。将血清 LDH 水平与其他肿瘤标志物水平（如甲胎蛋白和 CA125）结合有助于判断卵巢癌组织学类型。本研究提示，血清 LDH 水平是比炎症反应标志物更强的铂耐药预测因子。这是首个基于血清 LDH 水平构建 EOC 铂耐药复发风险预测模型的研究。然而，LDH 水平影响 EOC 铂耐药复发的机制还有待后续的研究。

血小板和肿瘤细胞以双向方式相互影响。恶性肿瘤中血小板增多，而血小板又驱动肿瘤的发生和转移。暴露于血小板可促进人卵巢癌细胞的抗凋亡与侵袭能力和促血管生成作用^[19]。EOC 患者术前血小板计数增多（通常在 14 d 内）是疾病进展风险和死亡率增加的一个指标。本研究发现，血小板计数增加和铂耐药风险增加相关，从而导



注 A : EOC 铂耐药复发预测模型的列线图 ; B : EOC 铂耐药复发预测模型的网页计算器 ; FIGO : 国际妇产科联合会 (International Federation of Gynecology and Obstetrics) ; LDH : 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase)

图3 EOC 铂耐药复发预测模型的列线图和网页计算器
Fig.3 Nomogram and web calculator for predicting the platinum-resistant recurrence of EOC

致 EOC 患者的不良预后。

本研究的优势之一是所有的实验室数据都是以一种简单、经济和safe的方式收集的。卵巢癌患者术前或化疗前常规进行实验室检查，分期和化疗周期也是易获得的。此外，本研究还进行内部验证，以评估模型的表现。本研究的局限性：数据收集是回顾性的，这导致大量关于患者手术情况、分化程度、化疗效果评估和营养状况的数据的缺失；所开发的列线图仅使用加强 Bootstrap 验证方法进行内部验证，外部验证和未来大型的前瞻性研究仍然是需要的；靶向治疗如贝伐珠单抗和 PARP 抑制剂并未被考虑在本研究中。未来随着本院相关靶向药物使用的临床数据积累，可考虑将这些药物作为变量纳入研究。

综上所述，血清 LDH 水平升高是 EOC 铂耐药复发的预测因子。LDH 水平比 NLR 和 PLR 等炎症反应因子更能准确地预测 EOC 患者对铂类药物的耐药性。使用模型提前预测可为卵巢癌患者的治疗提供新的线索，从而最终达到改善患者预后的目的。

参考文献：

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, et al. Ovarian cancer, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(2): 191–226.
- [3] McMullen M, Madariaga A, Lheureux S. New approaches for targeting platinum-resistant ovarian cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 77: 167–181.
- [4] Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(4_suppl): iv24–32.
- [5] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南 (2021 年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6): 490–500.
- [6] 康皓静, 白书衡, 李茸, 等. 基于免疫相关基因构建卵巢癌患者的预后模型 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2023, 38(4): 347–354.
- [7] Berek JS, Renz M, Kehoe S, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2021, 155(S1): 61–85.
- [8] Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25): 2416–2428.
- [9] Grimley PM, Liu ZQ, Darcy KM, et al. A prognostic system for epithelial ovarian carcinomas using machine learning [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2021, 100(8): 1511–1519.
- [10] Yu SL, Xu LT, Qi Q, et al. Serum lactate dehydrogenase predicts prognosis and correlates with systemic inflammatory response in patients with advanced pancreatic cancer after gemcitabine-based chemotherapy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45194.
- [11] Ma J, Yang JN, Jin Y, et al. Artificial intelligence based on blood biomarkers including CTCs predicts outcomes in epithelial ovarian cancer: a prospective study [J]. *Oncotargets Ther*, 2021, 14: 3267–3280.
- [12] Xi SJ, Li ZY, Guo Q, et al. Prognostic factors among brain metastases in newly diagnosed ovary cancer: a large real-world study [J]. *J Cancer*, 2020, 11(15): 4625–4640.
- [13] Zamanipour Najafabadi AH, Ramspek CL, Dekker FW, et al. TRIPOD statement: a preliminary pre-post analysis of reporting and methods of prediction models [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(9): e041537.
- [14] Zhu Y, Zhou SQ, Liu Y, et al. Prognostic value of systemic inflammatory markers in ovarian Cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 443.
- [15] Miao Y, Yan Q, Li SD, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are predictive of chemotherapeutic response and prognosis in epithelial ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy [J]. *Cancer Biomark*, 2016, 17(1): 33–40.
- [16] Jeerakornpassawat D, Suprasert P. Potential predictors for chemotherapeutic response and prognosis in epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer patients treated with platinum-based chemotherapy [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2020, 63(1): 55–63.
- [17] Wulaningsih W, Holmberg L, Garmo H, et al. Serum lactate dehydrogenase and survival following cancer diagnosis [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(9): 1389–1396.
- [18] 陈飞, 王淑婷, 许伶, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与乳腺癌预后关系的研究进展 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(1): 90–95.
- [19] Hufnagel DH, Cozzi GD, Crispens MA, et al. Platelets, thrombocytosis, and ovarian cancer prognosis: surveying the landscape of the literature [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8169.

(收稿日期：2022-10-26)