

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.19.018

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240712.1838.006\(2024-07-16\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240712.1838.006(2024-07-16))

卵巢高级别浆液性癌中 p-ERK5、WT-1 蛋白的表达与患者预后的关系^{*}

王艳敏^{1,2}, 郭艳娟¹, 刘聪慧¹, 陈 燕^{1△}

(1. 华北理工大学附属医院妇产科, 河北唐山 063000; 2. 滦州市人民医院妇产科, 河北滦州 063799)

[摘要] **目的** 检测卵巢高级别浆液性癌(HSOC)患者癌组织中磷酸化细胞外信号激酶 5(p-ERK5)、Wilms 肿瘤基因(WT-1)蛋白的表达, 分析其与患者预后的关系, 为 HSOC 患者预后判定提供依据。**方法** 选择 2008 年 1 月至 2019 年 12 月就诊于华北理工大学附属医院妇产科的 54 例 HSOC 患者为研究对象, 分别收集患者年龄、临床分期、是否淋巴转移、是否合并腹水、是否 3 年内复发、是否铂敏感、是否为中间型肿瘤细胞减灭术(IDS)、首诊 CA125 水平等资料; 收集患者卵巢癌组织标本, 应用免疫组织化学法检测患者卵巢癌组织中 p-ERK5 及 WT-1 蛋白表达水平, 比较不同临床病理特征下两种因子的表达情况。采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 回归分析评估 HSOC 患者的预后。**结果** p-ERK5 及 WT-1 蛋白低表达组患者的中位无进展生存(PFS)时间分别为 36.0 个月和 37.0 个月, 高表达组患者的中位 PFS 时间分别为 17.0 个月和 15.0 个月, p-ERK5 及 WT-1 蛋白低表达组患者的中位总生存(OS)时间为 90.0 个月, 高表达组患者的中位 OS 时间为 40.0 个月, 组间比较差异均有统计学意义($P < 0.001$)。**结论** p-ERK5 及 WT-1 蛋白高表达与较短的 PFS 时间和 OS 时间有关。

[关键词] 卵巢高级别浆液性癌; 磷酸化细胞外信号激酶 5; Wilms 肿瘤基因; 免疫组织化学; 预后

[中图分类号] R737.31

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)19-2981-06

Expression of p-ERK5 and WT-1 protein in high-grade ovarian serous carcinoma and their relationships with prognosis of patients^{*}

WANG Yanmin^{1,2}, GUO Yanjuan¹, LIU Conghui¹, CHEN Yan^{1△}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Luanzhou Municipal People's Hospital, Luanzhou, Hebei 063799, China)

[Abstract] **Objective** To detect the expression of p-ERK5 and WT-1 in cancer tissues of the patients with high-grade serous ovarian cancer (HSOC), and to analyze their relationship with the prognosis of the patients to provide a basis for judging the prognosis of HSOC patients. **Methods** Fifty-four patients with HSOC visiting in the gynecology and obstetrics department of the Affiliated Hospital of North China University of Technology from January 2008 to December 2019 were selected as the study subjects. The age, clinical stage, lymph node metastasis, complicating ascites, recurrence within 3 years, platinum sensitive, interval debulking surgery (IDS) and CA125 level at first visit were collected. The ovarian cancer tissue samples were collected. The expression levels of p-ERK5 and WT-1 protein in ovarian cancer tissues were detected by immunohistochemistry. The expression situation of the two kinds of factors were compared among different clinicopathological features. The Kaplan-Meier method and COX regression analysis were used to evaluate the prognosis of the patients with HSOC. **Results** The median progress free survival (PFS) in the p-ERK5 and WT-1 protein low-expression groups was 36.0 months and 37.0 months respectively, which in the high-expression groups was 17.0 months and 15.0 months respectively. The median overall survival (OS) in the p-ERK5 and WT-1 protein low expression group was 90.0 months, which in the high expression group was 40.0 months, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). **Conclusion** The high expression of p-ERK5 and WT-1 protein is associated with PFS time and OS time.

[Key words] high-grade serous ovarian cancer; p-ERK5; WT-1; immunohistochemistry; prognosis

^{*} 基金项目: 2023 年度河北省医学科学研究课题计划(20231260)。 [△] 通信作者, E-mail: yan_doctor@126.com。

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤之一,早期缺乏典型症状,70%以上患者发现时即为晚期,在妇科三大恶性肿瘤中其病死率位居首位^[1],严重威胁女性的生命健康。细胞外信号激酶 5(extracellular signal-regulated kinase 5,ERK5)是 ERK 通路研究较少亚家族成员,磷酸化细胞外信号激酶 5(p-extracellular signal-regulated kinase 5,p-ERK5)是 ERK5 的活化形式。在关于乳腺癌^[2]、结直肠癌^[3]、胆管癌^[4]、食管癌^[5]的研究中发现,p-ERK5 高表达与患者的不良预后有关。Wilms 肿瘤基因(Wilms' tumor gene,WT-1)可编码一种锌指结构蛋白,能够促进上皮间充质转化^[6]。同时,WT-1 蛋白表达水平与恶性肿瘤的发生发展有关,WT-1 蛋白高表达时,骨髓增生异常综合征^[7]、急性髓系白血病^[8]、肺癌^[9]患者的预后更差。在前期研究中已经证实,在卵巢高级别浆液性癌(High-grade serous ovarian cancer,HSOC)组织中 p-ERK5、WT-1 蛋白表达水平明显高于卵巢浆液性囊腺瘤患者($P<0.05$)。本研究进一步探讨 p-ERK5 及 WT-1 蛋白与 HSOC 患者预后的关系,为 HSOC 患者的预后评估提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以 2008 年 1 月至 2019 年 12 月在华北理工大学附属医院(以下称“本院”)妇科就诊的 HSOC 患者 54 例为研究对象,均经病理学确诊为 HSOC,且临床资料及随访资料完整。随访截至 2022 年 12 月。纳入标准:(1)经病理学确诊;(2)满意的肿瘤细胞减灭术及以铂类为基础的规范化疗均于本院完成;(3)如患者为新辅助化疗,化疗方案以铂类药物为基础;(4)临床资料及随访资料完整;(5)患者死亡为肿瘤转移或复发所导致。排除标准:(1)卵巢转移性癌;(2)术前或术后加入靶向、免疫治疗或放疗;(3)伴有或既往有其他器官恶性肿瘤。本研究经医院伦理委员会同意(审批号:202112070032),所有参与研究的患者或家属均签署知情同意书。患者规范化疗的实施依据美国国立综合癌症网络指南进行。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

在本院病案系统中检索查找符合入组条件的患者,查阅符合纳入标准患者的初诊年龄、发病时间、绝经状况、首诊 CA125(carbohydrate antigen,CA125)水平、是否接受初次肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery,PDS)或中间型肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery,IDS)、是否合并腹水、是否存在淋巴转移、FIGO 分期、术后化疗情况、术后复发情况、死亡时间等。

1.2.2 复发标准

依据实体肿瘤临床疗效评价指标 Resist1.1 标准^[10],出现以下任何一项考虑复发:血清 CA125 水平较参考范围上限高 1 倍持续 1 周以上;如前次治疗 CA125 没有降至参考范围,此次 CA125 升高 2 倍并持续 1 周以上;影像学发现新发病灶,或肿瘤较前一次复发增大 20%;患者出现腹水,且有腹胀、疼痛等症状。如获取组织或细胞,以组织和细胞学检测结果为金标准。

1.2.3 复发类型

依据无铂间期(Platinum-free interval,PFI)将卵巢癌复发分为铂敏感复发及铂耐药复发。PFI ≤ 6 个月为铂耐药复发,PFI >6 个月为铂敏感复发^[11]。初治期间肿瘤未控或化疗结束后 4 周内复发或进展者为铂难治型,此型在本研究中也归为铂耐药型。铂敏感型包含首次铂敏感复发的患者,同时也包含截至随访之日未复发、且随访时间 >6 个月的患者。

1.2.4 样本量估算

本试验主要以 WT-1 蛋白表达率作为主要研究指标,根据已发表文献结果,WT-1 蛋白表达率约为 67%。利用以下公式计算样本

$$n = \left(\frac{Z_{1-\alpha/2}}{\delta} \right)^2 p(1-p) \quad (1)$$

选取 $\alpha=0.05$ (双侧检验),允许误差 $\delta=\pm 14\%$, $Z_{1-\alpha/2}=1.96$, $p=0.67$,计算得到需要纳入样本量为 44 例。本研究总共纳入 54 例,可以保证研究结果的准确性与科学性。

1.2.5 标本采集与检测方法

检索病例后获取 PDS 患者术后组织的病理号、IDS 患者新辅助化疗前穿刺组织的病理号,并从本院病理科收集病理蜡块,备用。采用免疫组织化学法检测 HSOC 组织中 p-ERK5 及 WT-1 蛋白的表达情况。

1.2.6 结果判读

在每张切片中随机选取 2 个 100 倍视野,计数 200 个细胞,依据视野中阳性细胞百分比进行评分。所有的病理切片均由两位病理学专家阅片并核准。

1.2.7 p-ERK5 评分标准

根据阳性细胞数所占比例评分:0 $\sim$ $<26\%$,计 1 分,视为阴性表达;26% $\sim$ $<51\%$,计 2 分,视为弱阳性表达;51% $\sim$ $\leq 75\%$,计 3 分,视为阳性表达; $>75\%$,计 4 分,视为强阳性表达;其中阴性表达和弱阳性表达视为低表达,阳性表达和强阳性表达视为高表达。

1.2.8 WT-1 蛋白评价标准

阳性细胞数所占比例 $\leq 10\%$ 视为低表达,阳性细胞数所占比例 $>10\%$ 视为高表达。

1.3 随访方法

以电话及门诊复诊的方式对 54 例患者进行随访,根据调查表摘录患者相关情况。截至随访之日,发生复发患者 44 例、死亡患者 36 例。其中铂敏感型患者为 46 例,3 年内复发 38 例。同时记录患者的无进展生存(progression free survival,PFS)时间,即从患者开始接受治疗到疾病进展或死亡的时间,以及总生存(overall survival,OS)时间,即患者初次诊断时间至死亡或最后随访时间。

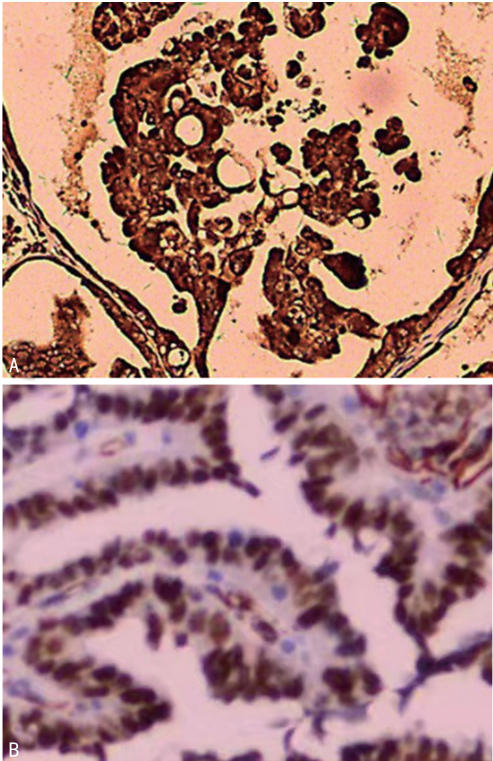
1.4 统计学处理

采用 SPSS24.0 软件进行统计学分析。非正态分布的计量资料以 $M(Q_1,Q_3)$ 表示,采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 回归分析评估 HSOC 患者的预后。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 免疫组织化学染色

免疫组织化学结果显示,p-ERK5 染色阳性表现为细胞核和细胞质中出现浅棕色或棕褐色的颗粒,以细胞核为主。高表达者着色细胞所占比例 $>50\%$,见图 1A; WT-1 蛋白染色阳性表现为细胞核中出现棕黄色的颗粒。高表达者着色细胞所占比例 $>10\%$,见图 1B。



A:p-ERK5 高表达;B:WT-1 蛋白高表达。

图 1 p-ERK5、WT-1 蛋白在卵巢癌组织中的高表达 (免疫组织化学染色,100 $\times$)

2.2 两组患者临床病理资料分析

分析结果显示,p-ERK5 高表达患者中,年龄 ≥ 55 岁者 21 例,Ⅲ~Ⅳ期患者 30 例,有淋巴结转移者 29 例,合并腹水者 28 例,3 年内复发者 30 例,铂敏感者

28 例,接受 IDS 者 13 例,首诊 CA125 >35 U/mL 者 33 例;WT-1 蛋白高表达患者中,年龄 ≥ 55 岁者 20 例,Ⅲ~Ⅳ期患者 26 例,有淋巴结转移者 26 例,合并腹水者 25 例,3 年内复发者 28 例,铂敏感者 25 例,IDS 者 15 例,首诊 CA125 水平 >35 U/mL 者 31 例,见表 1。

2.3 p-ERK5、WT-1 蛋白表达与 HSOC 患者 PFS 时间的关系分析

2.3.1 p-ERK5、WT-1 蛋白表达与 HSOC 患者 PFS 时间的单因素分析

结果显示,p-ERK5 及 WT-1 蛋白低表达组患者的中位 PFS 时间分别为 36.0 个月和 37.0 个月,高表达组患者的中位 PFS 分别为 17.0 个月和 15.0 个月,组间比较差异有统计学意义($P<0.001$),见表 2;p-ERK5 及 WT-1 蛋白低表达组患者的 3 年 PFS 率分别为 50.0%和 54.5%,高表达组患者的 3 年 PFS 率分别为 11.8%和 12.5%。

表 1 不同 p-ERK5、WT-1 蛋白的表达状态患者的临床病理资料分析(n)

项目	类别	n	p-ERK5		WT-1 蛋白	
			高表达	低表达	高表达	低表达
年龄	<55 岁	20	13	7	12	8
	≥ 55 岁	34	21	13	20	14
临床分期	I~Ⅱ期	16	4	12	6	10
	Ⅲ~Ⅳ期	38	30	8	26	12
淋巴转移	无	22	5	17	6	16
	有	32	29	3	26	6
腹水	无	17	6	11	7	10
	有	37	28	9	25	12
3 年内复发	否	16	4	12	4	12
	是	38	30	8	28	10
铂敏感	否	8	6	2	7	1
	是	46	28	18	25	21
接受 IDS	否	36	21	15	17	19
	是	18	13	5	15	3
首诊 CA125 水平	≤ 35 U/mL	4	1	3	1	3
	>35 U/mL	50	33	17	31	19

截至随访之日,发生复发者 44 例,将首诊时 CA125 水平按正常高值 35 U/mL 为界进行分组。结果显示,临床分期、有淋巴转移、合并腹水、3 年内复发、是否铂敏感及是否接受 IDS 与患者的 PFS 时间有关,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);年龄、首诊时 CA125 水平与患者 PFS 时间无关,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 HSOC 组织中 p-ERK5、WT-1 蛋白的表达与患者 PFS 时间的关系

项目	类别	<i>n</i>	中位 PFS 时间(月)	95%CI	χ^2	<i>P</i>
p-ERK5	低表达	20	36.0	33.1~39.0	15.252	<0.001
	高表达	34	17.0	12.4~21.6		
WT-1 蛋白	低表达	22	37.0	30.5~43.5	18.499	<0.001
	高表达	32	15.0	10.9~19.2		

表 3 HSOC 患者临床病理因素与患者 PFS 时间的关系

项目	类别	<i>n</i>	中位 PFS 时间(月)	95%CI	χ^2	<i>P</i>
年龄	<55 岁	20	15.0	10.6~19.4	0.229	0.632
	≥55 岁	34	24.0	16.0~32.0		
临床分期	I~II 期	16	36.0	26.6~45.1	6.412	0.011
	III~IV 期	38	17.0	12.5~21.5		
淋巴转移	无	22	35.0	24.7~45.3	11.515	0.001
	有	32	17.0	12.4~21.6		
腹水	无	17	30.0	17.9~42.1	5.281	0.022
	有	37	17.0	12.2~21.8		
3 年内复发	否	16	40.0	37.2~42.8	31.595	<0.001
	是	38	15.0	12.4~17.6		
铂敏感	否	8	5.0	4.2~5.8	53.618	<0.001
	是	46	25.0	18.4~31.6		
接受 IDS	否	36	24.0	12.2~35.8	5.896	0.015
	是	18	14.0	9.8~18.2		
首诊 CA125	≤35 U/mL	4	33.5	26.8~40.2	0.148	0.224
	>35 U/mL	50	26.6	21.7~31.6		

2.3.2 p-ERK5、WT-1 蛋白表达与 HSOC 患者 PFS 时间的多因素分析

Cox 回归分析显示,p-ERK5 及 WT-1 蛋白高表达患者发生复发风险是低表达患者的 6.857 倍和 4.279 倍,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 患者 PFS 影响因素的 Cox 回归分析

项目	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	95%CI
临床分期	0.941	0.471	3.985	0.046	2.562	1.017~6.451
淋巴转移	-2.036	0.672	9.193	0.002	0.131	0.035~0.487
p-ERK5	1.925	0.601	10.259	0.001	6.857	2.111~22.275
WT-1 蛋白	1.454	0.537	7.333	0.007	4.279	1.494~12.255
腹水	0.603	0.426	2.002	0.157	1.828	0.793~4.214
3 年内复发	1.077	0.552	3.800	0.051	2.935	0.994~8.668
铂敏感	-3.919	0.798	24.143	0.000	0.020	0.004~0.095
接受 IDS	0.306	0.382	0.643	0.423	1.359	0.642~2.873

2.4 p-ERK5、WT-1 蛋白表达与 HSOC 患者 OS 时间的关系分析

2.4.1 p-ERK5、WT-1 蛋白表达与 HSOC 患者 OS 时间的单因素分析

结果显示,p-ERK5 及 WT-1 蛋白低表达患者的中位 OS 时间均为 90.0 个月,高表达患者的中位 OS 时间均为 40.0 个月,组间比较差异有统计学意义($P<0.001$),见表 5。p-ERK5 及 WT-1 蛋白低表达患者的 5 年 OS 率分别为 87.5%和 75.0%,高表达患者的 5 年 OS 率分别为 19.2%和 17.1%。

表 5 HSOC 组织中 p-ERK5、WT-1 蛋白的表达与患者 OS 的关系

项目	类别	<i>n</i>	中位 PFS 时间(月)	95%CI	χ^2	<i>P</i>
p-ERK5	低表达	20	90.0	50.4~129.6	22.534	<0.001
	高表达	34	40.0	32.4~47.6		
WT-1 蛋白	低表达	22	90.0	66.8~113.2	18.010	<0.001
	高表达	32	40.0	38.8~41.2		

截至随访结束之日,死亡者 36 例,结果显示,临床分期、淋巴转移、合并腹水、初诊 3 年内复发、是否铂敏感及是否接受 IDS 与患者 OS 时间有关,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);年龄、首诊 CA125 水平与患者 OS 时间无关,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

表 6 HSOC 患者临床病理因素与患者 OS 的关系

项目	类别	<i>n</i>	中位 PFS 时间(月)	95%CI	χ^2	<i>P</i>
年龄	<55 岁	20	50.0	24.3~75.7	0.333	0.564
	≥55 岁	34	50.0	36.4~63.6		
临床分期	I~II 期	16	90.0	33.3~146.7	15.445	<0.001
	III~IV 期	38	40.0	33.4~46.6		
淋巴转移	无	22	90.0	49.9~130.1	15.368	<0.001
	有	32	40.0	33.1~46.9		
合并腹水	无	17	68.0	53.7~82.3	4.803	0.028
	有	37	44.0	36.2~51.8		
3 年内复发	否	16	90.0	66.8~113.2	14.578	<0.001
	是	38	43.0	37.6~48.4		
铂敏感	否	8	36.0	30.9~41.1	15.406	<0.001
	是	46	60.0	43.9~76.1		
接受 IDS	否	36	62.0	32.0~92.0	5.214	0.022
	是	18	40.0	28.7~51.3		
首诊 CA125	≤35 U/mL	4	68.3	56.8~79.7	1.869	0.172
	>35 U/mL	50	56.7	49.5~63.8		

2.4.2 p-ERK5、WT-1 蛋白表达与 HSOC 患者 OS

时间的多因素分析

Cox 回归分析显示,p-ERK5 及 WT-1 蛋白高表达患者发生死亡风险是低表达患者的 9.321 倍和 2.898 倍,差异有统计学意义($P<0.005$),见表 7。

表 7 患者 OS 影响因素的 Cox 回归分析

项目	β	SE	Wald	P	HR	95%CI
临床分期	2.525	0.727	12.059	0.001	12.489	3.004~51.928
淋巴转移	-1.829	0.753	5.898	0.015	0.161	0.037~0.702
p-ERK5	2.232	0.868	6.607	0.010	9.321	1.699~51.134
WT-1 蛋白	1.064	0.524	4.116	0.042	2.898	1.037~8.101
腹水	0.701	0.466	2.258	0.133	2.015	0.808~5.025
3 年内复发	0.728	0.582	1.566	0.211	2.071	0.662~6.478
铂敏感	-1.581	0.546	8.373	0.004	0.206	0.071~0.600
接受 IDS	0.553	0.438	1.592	0.207	1.738	0.736~4.102

3 讨 论

卵巢癌是妇科恶性肿瘤中病死率最高的一种,多数发现时即为晚期^[12]。近些年卵巢癌治疗模式有所改变^[13],目前靶向及免疫治疗等方案广泛应用于治疗中,并取得了较好的效果,但并不是所有的患者均能从中收益,探寻评估卵巢癌预后的因子对治疗有指导作用。

研究发现,p-ERK5 可通过诱导细胞上皮间质转化促进恶性肿瘤发展^[14-15],并且 p-ERK5 的表达与恶性肿瘤耐药有关^[16]。本研究显示,p-ERK5 低表达患者的中位 PFS 时间和 OS 时间较高表达患者延长 19.0 个月和 50.0 个月,p-ERK5 低表达患者 3 年 PFS 率和 5 年 OS 率约为高表达患者的 5 倍和 4 倍,Cox 回归分析显示,p-ERK5 高表达是 HSOC 患者复发及死亡的危险因素。既往研究显示,p-ERK5 高表达时,神经胶质母细胞瘤^[16]、乳腺癌^[2]、结直肠癌^[3]、胆管癌^[4]、食管癌^[5]等患者预后更差,这与本研究的结果相一致。表明 p-ERK5 可以作为 HSOC 评估预后的因子。WT-1 位于 11 号染色体短臂 1 区 3 带,编码产物为转录调节因子^[17],其与细胞上皮间质转化有着密切关系,并与恶性肿瘤的多种预后不良因素有关^[6],可用于癌症免疫治疗的潜在靶分子^[18]。本研究显示,WT-1 蛋白高表达患者的中位 PFS 时间及 OS 时间较 WT-1 蛋白低表达患者均明显缩短,WT-1 蛋白高表达患者 3 年的 PFS 率及 5 年 OS 率均较低,表明 WT-1 蛋白与 HSOC 患者的复发及不良预后有关。通过 Cox 分析显示,WT-1 蛋白高表达是 HSOC 患者复发及死亡的危险因素。既往研究发现,在乳腺癌^[19-20]、胃癌^[21-22]、神经胶质细胞瘤^[23]、星形胶质细胞^[24]中 WT-1 蛋白高表达患者预后更差。此外,既往关于卵巢癌的研究显示,WT-1 蛋白高表达患者的

PFS 时间及 OS 时间均缩短,说明 WT-1 蛋白的检测可以用来判断患者的预后^[25]。本研究纳入的全部为 HSOC 患者,针对此类型卵巢癌的研究更加有临床指导意义。此外,多因素分析发现,临床分期、淋巴转移以及铂敏感情况与患者的复发及死亡有关,其中临床分期晚、铂耐药复发的患者更易发生复发及死亡。本研究不足之处在于,在研究结果分析时,一部分卵巢癌患者应用了维持治疗和靶向治疗,涉及不同药物及不同剂量,分层分析后发现例数太少,所以最终剔除了应用靶向和免疫治疗的这部分病例。本课题组正在整理加入靶向和免疫治疗的病例,待时机成熟后成文。

综上所述,p-ERK5 及 WT-1 蛋白的表达情况与患者的预后有关,p-ERK5 及 WT-1 蛋白高表达时患者预后更差。未来本课题组将进行前瞻性研究、延长随访时间来进一步证实该结论。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics,2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022,72(1):7-33.

[2] XU Q,ZHANG J,TELFER B A,et al. The extracellular-regulated protein kinase 5 (ERK5) enhances metastatic burden in triple-negative breast cancer through focal adhesion protein kinase (FAK)-mediated regulation of cell adhesion[J]. Oncogene,2021,40(23):3929-3941.

[3] ZHANG M,SHI R,GUO Z,et al. Cancer-associated fibroblasts promote cell growth by activating ERK5/PD-L1 signaling axis in colorectal cancer[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216 (4): 152884.

[4] DENG J,LIU L,LI L,et al. Hesperidin delays cell cycle progression into the G₀/G₁ phase via suspension of MAPK signaling pathway in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. J Biochem Mol Toxicol,2022,36(4):e22981.

[5] ZHOU J,YANG Y,CHENG J,et al. MTHFD1L confers a poor prognosis and malignant phenotype in esophageal squamous cell carcinoma by activating the ERK5 signaling pathway[J]. Exp Cell Res,2023,427(1):113584.

[6] SINHA D,SAHA P,SAMANTA A,et al. Emerging concepts of hybrid epithelial-to-mesenchymal transition in cancer progression[J]. Bi-

omolecules,2020,10(11):1561.

[7] SUMIYOSHI R,TASHIRO H,SHIRASAKI R,et al. The FLT3 internal tandem duplication mutation at disease diagnosis is a negative prognostic factor in myelodysplastic syndrome patients[J]. Leuk Res,2022,113:106790.

[8] ZHANG Q,LIU L,YAN H,et al. Prognostic value of the WT-1 gene combined with recurrent cytogenetic genes in acute myeloid leukemia[J]. Immunogenetics,2023. 75(4):395-401.

[9] TAMANNA M T,EGBUNE C. Traditional treatment approaches and role of immunotherapy in lung malignancy and mesothelioma [J]. Cancer Treat Res,2023,185:79-89.

[10] EISENHAUER E A,THERASSE P,BOGAERTS J,et al. New response evaluation criteria in solid tumors; revised RECIST guideline (version 1. 1) [J]. Eur J Cancer 2009,45(2):248-260.

[11] ARMSTRONG D K,ALVAREZ R D,BACKES F J,et al. NCCN guidelines® insights:ovarian cancer, version 3. 2022 [J]. J Natl Compr Canc Netw,2022,20(9):972-980.

[12] 金福军,龙行涛. 上皮性卵巢癌腹腔转移机制及治疗的研究进展[J]. 重庆医学,2022,51(12): 2140-2144.

[13] KONSTANTINOPOULOS P A,MATULONIS U A. Clinical and translational advances in ovarian cancer therapy[J]. Nat Cancer,2023,4 (9):1239-1257.

[14] BHATT A B,PATEL S,MATOSSIAN M D, et al. Molecular mechanisms of epithelial to mesenchymal transition regulated by ERK5 signaling[J]. Biomolecules,2021,11(2):183.

[15] PEREIRA D M,RODRIGUES C M. Targeted avenues for cancer treatment;the MEK5-ERK5 signaling pathway[J]. Trends Mol Med,2020, 26(4):394-407.

[16] CARMELL N,ROMINIYI O,MYERS K N,et al. Identification and validation of ERK5 as a DNA damage modulating drug target in glioblastoma[J]. Cancers (Basel), 2021, 13 (5): 944.

[17] HABER D A,BUCKLER A J,GLASER T,et al. An internal deletion within an 11p13 zinc finger gene contributes to the development of Wilms’ tumor [J]. Cell, 1990, 61 (7): 1257-1269.

[18] HEIN K Z,YAO S,FU S. Wilms’ tumor 1 (WT-1): the vaccine for cancer[J]. J Immunother Precis Oncol,2020,3(4):165-171.

[19] REN C,TANG X,LAN H,et al. Comprehensive analysis based on DNA methylation and RNA-seq reveals hypermethylation of the up-regulated WT-1 gene with potential mechanisms in PAM50 subtypes of breast cancer[J]. Peer J,2021,9:e11377.

[20] QI X W,ZHANG F,YANG X H,et al. High Wilms’ tumor 1 mRNA expression correlates with basal-like and ERBB2 molecular subtypes and poor prognosis of breast cancer[J]. Oncol Rep,2012,28(4):1231-1236.

[21] ITO M,OJI Y,ADACHI M,et al. Serum WT-1-271 IgM antibody as a novel diagnostic marker for gastric cancer[J]. Mol Clin Oncol,2022, 16(3):74.

[22] HAN S H,JOO M,KIM H,et al. Mesothelin expression in gastric adenocarcinoma and its relation to clinical outcomes[J]. J Pathol Transl Med,2017,51(2):122-128.

[23] KURDIM,BUTT N S,BAEESA S,et al. Sensitivity assessment of wilms tumor gene (WT-1) expression in glioblastoma using qPCR and immunohistochemistry and its association with IDH1 mutation and recurrence interval[J]. Biologics,2021,15:289-297.

[24] ABD EL-HAFEZ A,ISMAIL HANY H S E D. WT-1 Clone 6F-H2 cytoplasmic expression differentiates astrocytic tumors from astrogliosis and associates with tumor grade,histopathology,IDH1 status,apoptotic and proliferative indices;a tissue microarray study[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2020,21(8):2403-2413.

[25] MENG K,CAO J,DONG Y,et al. Application of bioinformatics analysis to identify important pathways and hub genes in ovarian cancer affected by WT-1 [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2021,9:741051.