

• 论 著 •

经阴道超声联合血清 ZEB1、LAG-3 在子宫内膜癌
早期诊断中的临床价值*

高成英¹, 周文蓉¹, 窦增娟²

青海红十字医院: 1. 超声科; 2. 妇科, 青海西宁 810000

摘要:目的 研究经阴道超声联合血清 E 盒结合锌指蛋白 1(ZEB1)、淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)在子宫内膜癌早期诊断中的临床价值。方法 选取 2021 年 7 月至 2023 年 8 月在该院就诊的子宫内膜癌疑似患者 97 例, 经子宫内膜活检病理学检查, 分为恶性组(46 例)、良性组(51 例)。收集患者的临床病理特征, 对患者进行阴道超声检查以及血清 ZEB1 mRNA、LAG-3 水平检测。Kappa 检验分析经阴道超声、ZEB1 mRNA、LAG-3 及三者联合诊断与活检诊断的一致性; 受试者工作特征(ROC)曲线比较经阴道超声、ZEB1 mRNA、LAG-3 及三者联合对子宫内膜癌早期诊断的价值。结果 恶性组 ZEB1 mRNA、LAG-3 水平高于良性组($P<0.05$)。国际妇产科联盟(FIGO)分期 $\geq$ Ⅱ级、肌层深层浸润、远处转移、低分化患者的 ZEB1 mRNA、LAG-3 水平均高于 FIGO 分期 $\leq$ Ⅱ级、肌层浅层浸润、未远处转移、中高分化患者($P<0.05$)。联合经阴道超声、ZEB1 mRNA、LAG-3 诊断与活检诊断的一致性($Kappa=0.751$)高于单独诊断($Kappa=0.647、0.605、0.666$)。联合经阴道超声、ZEB1 mRNA、LAG-3 诊断早期子宫内膜癌的曲线下面积(AUC)最高为 0.925, 灵敏度为 84.78%、特异度为 90.20%、准确度为 87.63%、约登指数为 0.750。结论 早期子宫内膜癌患者血清 ZEB1、LAG-3 水平较高, 血清 ZEB1、LAG-3 水平与患者临床特征有关, 联合经阴道超声、ZEB1 及 LAG-3 在子宫内膜癌早期诊断中具有较高的临床价值。

关键词: 子宫内膜癌; 诊断; 经阴道超声; E 盒结合锌指蛋白 1; 淋巴细胞活化基因-3

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.09.009 **中图法分类号:**R737.33

文章编号:1673-4130(2025)09-1066-05 **文献标志码:**A

Clinical value of transvaginal ultrasound combined with serum ZEB1
and LAG-3 in the early diagnosis of endometrial cancer*

GAO Chengying¹, ZHOU Wenrong¹, DOU Zengjuan²

1. Department of Ultrasound; 2. Department of Gynecology, Qinghai
Red Cross Hospital, Xining, Qinghai 810000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of transvaginal ultrasound combined with serum zinc finger E-box-binding homeobox 1 (ZEB1) and lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) in the early diagnosis of endometrial cancer. **Methods** From July 2021 to August 2023, totally 97 suspected patients with endometrial cancer who visited the hospital were collected in the study. After endometrial biopsy, they were separated into malignant group (46 cases) and benign group (51 cases). The clinical and pathological characteristics of the patients were collected, vaginal ultrasound examination was performed on the patients, and serum ZEB1 mRNA and LAG-3 levels were detected. Kappa test was applied to analyze the consistency between transvaginal ultrasound, ZEB1 mRNA, LAG-3, and their combined diagnosis and biopsy diagnosis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to compare the value of transvaginal ultrasound, ZEB1 mRNA, LAG-3 and their combination in the early diagnosis of endometrial cancer. **Results** The levels of ZEB1 mRNA and LAG-3 in the malignant group were higher than those in the benign group ($P<0.05$). Patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging $\geq$ grade II, deep muscle infiltration, distant metastasis, low-grade had higher ZEB1 mRNA and LAG-3 levels than patients with FIGO staging $\leq$ grade II, superficial muscle infiltration, no distant metastasis and medium to high differentiation ($P<0.05$). The consistency combined between transvaginal ultrasound, ZEB1 mRNA, LAG-3 diagnosis and biopsy diagnosis ($Kappa$

* 基金项目: 中国人类遗传资源采集审批申请书(2021SQCJ7714)。

作者简介: 高成英, 女, 主治医师, 主要从事妇科超声方面的研究。

$=0.751$) was higher than that of the three individual diagnoses ($Kappa=0.647, 0.605, 0.666$). The area under the curve (AUC) of combined transvaginal ultrasound, ZEB1 mRNA, and LAG-3 in the diagnosis of early endometrial cancer was the largest, which was 0.925, with sensitivity of 84.78%, specificity of 90.20%, accuracy of 87.63%, and Youden index of 0.750. **Conclusion** The expression of serum ZEB1 and LAG-3 is relatively high in patients with early endometrial cancer. The levels of serum ZEB1 and LAG-3 are related to the clinical characteristics of patients. The combination of transvaginal ultrasound, ZEB1, and LAG-3 has high clinical value in the early diagnosis of endometrial cancer.

Key words: endometrial cancer; diagnosis; transvaginal ultrasound; zinc finger E-box-binding homeobox 1; lymphocyte activation gene-3

子宫内膜癌是妇科常见的恶性肿瘤,手术、放化疗等综合治疗能有效控制大多子宫内膜癌,但对于进展性、晚期子宫内膜癌有些束手无策^[1]。早期诊断子宫内膜癌有助于对病灶癌细胞的治疗和控制,子宫内膜癌病理组织检查为侵入性诊断,不利于患者的情绪和生活质量,患者易产生排斥心理,耽误疾病的诊断,因此,临床迫切需要有效且侵入性较小的诊断方式筛查高危人群。经阴道超声是临床评估子宫内膜病变的首选,然而,临床检查结果并无统一的标准,且仅依据子宫内膜增厚诊断子宫内膜癌有失偏颇^[2]。随着对子宫内膜癌诊断的创新,使用微创标本采集技术、识别和验证非侵入性生物体液中的癌症特异性生物标志物,现已成为研究的主要焦点之一^[3]。E 盒结合锌指蛋白 1(ZEB1)是上皮间充质转化(EMT)激活转录因子之一,在许多癌症中过度表达,促进癌细胞的干性、侵袭和转移^[4]。淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)是一种很有前途的免疫检查点,越来越受到关注。LAG-3 在活化的肿瘤浸润淋巴细胞上表达,负向调节 T 细胞功能,减少癌细胞的凋亡^[5]。故本研究联合经阴道超声、ZEB1、LAG-3,期望联合后诊断早期子宫内膜癌的价值可与活检诊断相较,以减少后续侵入性检查的组合。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 7 月至 2023 年 8 月在本院就诊的子宫内膜癌疑似患者 97 例,经子宫内膜活体病理学检查^[6],确诊为子宫内膜癌的患者有 46 例(恶性组),子宫内膜良性病变的患者有 51 例(良性组)。恶性组符合以下标准:(1)纳入本研究时尚未接受治疗的患者;(2)非中晚期患者;(3)个人和家族无肿瘤史的患者;(4)无其他肿瘤并存的患者;(5)意识清晰、精神正常、依从本研究安排的患者;(6)患者知情并同意本研究的内容后方开始研究;(7)心、肝、肾等脏器功能无异常的患者;(8)纳入研究时均已进行活体检查的患者;(9)免疫功能正常患者。恶性组年龄 46~59 岁,平均(52.35±6.18)岁,绝经 28 例,未绝经 18 例;良性组年龄 46~60 岁,平均(53.08±6.42)岁,绝经 35 例,未绝经 16 例。两组一般资料比

较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 研究方法

1.2.1 阴道超声检查 由 2 位经验丰富的超声医生分别对患者进行阴道超声检查,检查包括子宫内膜厚度、子宫大小、肿瘤病灶的形态和边界、子宫内部回声、子宫肌层和子宫附件有无浸润,一般可观察到内膜增厚,乳头状、菜花状的病灶组织,回声不均匀,血流信号较强,若发生浸润则可观察到模糊甚至消失的边界。本院所用超声仪器为海信医疗彩色多普勒超声诊断仪 HD60,由 2 位超声医生给出结论,若结论一致为子宫内膜癌即为阳性,若结论不一致,即由上级医生给出阳性或阴性定论。

1.2.2 血清样本检测 采集入试当日或次日清晨的空腹静脉血 5 mL 至采血管,待自然凝固后离心取上清。设计 ZEB1、GAPDH 的上游、下游引物序列,分别为:ZEB1 上游 5'-GGCATACACCTACTCAAC-TACGG-3',下游 5'-TGGGCGGTGGTAGAATCAG-AGTC-3',GAPDH 上游 5'-TGTGTCCGTCGTG-GA-TCTGA-3',下游 5'-CCTGCTTCACCACCTT-CTTGAT-3',由擎科生物合成并返回;超净工作台中取部分血清用 TRIzol 试剂提取总 RNA,验证总 RNA 的浓度和纯度;然后采用反转录试剂盒(Takara)制备 cDNA,反应条件为 37 °C 15 min、85 °C 5 s。将制备的 cDNA 分装放置于-80 °C 冰箱,避免反复冻融。随后扩增目的基因,确定扩增程序参数为 96 °C 10 min、95 °C 40 s、60 °C 30 s、57 °C 15 s,共 40 次循环;最后采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 ZEB1 mRNA 的相对表达量。另一部分血清采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(ab315061,abcam)进行检测,依据说明书逐步检测 LAG-3。

1.2.3 病理信息收集与诊断标准制定 收集恶化组患者的国际妇产科联盟(FIGO)分期、肌层浸润深度、分化程度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计学软件进行数据分析。计数资料采用例数表示采用 χ^2 检验;ZEB1 mRNA、LAG-3 等计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用

t 检验;不同诊断方式与子宫内膜活检的诊断结果一致性采用 *Kappa* 检验;经阴道超声、ZEB1mRNA、LAG-3 及其联合对子宫内膜癌早期诊断价值采用受试者工作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC)。以 $P<0.05$ 表示有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清因子比较 经比较,恶性组 ZEB1 mRNA、LAG-3 水平高于良性组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清因子比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	ZEB1 mRNA	LAG-3(pg/mL)
恶性组	46	1.64±0.23	429.07±52.37
良性组	51	1.09±0.21	341.56±40.15
<i>t</i>		12.311	9.287
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同病理因素下血清 ZEB1 mRNA、LAG-3 的水平比较 年龄 ≥ 52 岁与 <52 岁、绝经与未绝经患者血清 ZEB1 mRNA、LAG-3 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),FIGO 分期 $> \text{II}$ 级、肌层深层浸润、远处转移、低分化患者的 ZEB1 mRNA、LAG-3 高于 FIGO 分期 $\leq \text{II}$ 级、肌层浅层浸润、未远处转移、中高分化患者($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同病理信息下血清 ZEB1 mRNA、LAG-3 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
因素	<i>n</i>	ZEB1 mRNA	LAG-3(pg/mL)
年龄(岁)			
≥ 52	28	1.60±0.19	350.18±39.83
<52	18	1.69±0.28	328.15±35.19
<i>t</i>		1.301	1.911
<i>P</i>		0.200	0.063
绝经			
否	18	1.57±0.19	352.27±38.22
是	28	1.66±0.23	334.68±41.53
<i>t</i>		1.383	1.445
<i>P</i>		0.174	0.155
FIGO 分期			
$\leq \text{II}$ 级	32	1.50±0.21	342.64±40.54
$> \text{II}$ 级	14	1.96±0.35	475.45±41.43
<i>t</i>		5.535	10.157
<i>P</i>		<0.001	0.001
肌层浸润深度			
浅	16	1.43±0.24	345.59±36.55
深	30	1.75±0.26	403.04±42.28
<i>t</i>		4.080	4.592
<i>P</i>		<0.001	<0.001

续表 2 不同病理信息下血清 ZEB1 mRNA、LAG-3 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
因素	<i>n</i>	ZEB1 mRNA	LAG-3(pg/mL)
远处转移			
否	19	1.37±0.22	325.56±41.08
是	27	1.83±0.25	423.53±45.22
<i>t</i>		6.449	7.508
<i>P</i>		<0.001	<0.001
分化程度			
中、高	29	1.41±0.21	334.94±36.62
低	17	2.04±0.26	465.16±48.06
<i>t</i>		8.989	10.360
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 不同诊断方式与活检诊断的一致性 经阴道超声、ZEB1 mRNA、LAG-3 诊断与活检诊断有中等一致性,46 例早期子宫内膜癌患者中阴道超声检出 35 例,误诊 6 例,漏诊 11 例;ZEB1 mRNA 检出 34 例,误诊 7 例,漏诊 12 例;LAG-3 检出 31 例,误诊 4 例,漏诊 12 例,其中经阴道超声与 LAG 的诊断结果一致性较高。联合阴道超声、ZEB1 mRNA、LAG-3 共检出 44 例,误诊 5 例,漏诊 7 例,联合诊断与活检诊断的一致性较好,高于三者单独诊断。见表 3。

2.4 单个指标及联合诊断的诊断价值 采用 Logistic 回归拟合联合诊断概率,经阴道超声、ZEB1 mRNA、LAG-3 以及联合诊断早期子宫内膜癌的 AUC 分别为 0.822、0.863、0.864、0.925,联合诊断的 AUC 最高。见表 4。

表 3 不同诊断方式与活检诊断的一致性(<i>n</i>)				
项目	活检		<i>Kappa</i>	<i>P</i>
	恶性	良性		
	(<i>n</i> =46)	(<i>n</i> =51)		
经阴道超声			0.647	<0.001
恶性(<i>n</i> =41)	35	6		
良性(<i>n</i> =56)	11	45		
ZEB1 mRNA			0.605	<0.001
恶性(<i>n</i> =41)	34	7		
良性(<i>n</i> =56)	12	44		
LAG-3			0.666	<0.001
恶性(<i>n</i> =38)	34	4		
良性(<i>n</i> =59)	12	47		
经阴道超声、ZEB1 mRNA、LAG-3			0.751	<0.001
恶性(<i>n</i> =44)	39	5		
良性(<i>n</i> =53)	7	46		

表 4 单个指标及联合诊断的诊断价值

项目	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	准确度 (%)	AUC	95%CI	约登指数	截断值
经阴道超声	76.09	88.24	85.37	80.36	82.47	0.822	0.732~0.911	0.643	—
ZEB1 mRNA	73.91	86.27	82.93	78.57	80.41	0.863	0.790~0.936	0.602	1.43
LAG-3	73.91	92.16	89.47	79.66	83.51	0.864	0.783~0.945	0.661	394.14 pg/mL
三者联合诊断	84.78	90.20	88.64	86.79	87.63	0.925	0.871~0.979	0.750	—

注：—表示无数据。

3 讨 论

子宫内膜癌是世界第四大常见的恶性肿瘤,尤其在发达国家的女性中更为常见^[7]。子宫内膜癌的发病率和病死率在世界范围内普遍增加,2020 年确诊 417 367 例,死亡 97 370 例^[8]。早期子宫内膜癌往往具有良好的治疗和预后效果,5 年内的生存率随着癌症的发展而降低^[9]。另外,患者治疗方案的确定取决于癌症的发现和发展阶段,在病灶可控期介入治疗可减少大范围手术需求和后续治疗的成本^[10]。因此,越早诊断子宫内膜癌对患者治疗的方案确定和医疗成本越有益。早期诊断子宫内膜癌有利于患者的预后,准确的诊断和及时的治疗是管理和提高子宫内膜癌生存率的关键。子宫内膜活检是临床诊断的金标准,但同时,对患者产生的不适以及假阴性结果是常见的缺点。随着手术技术和设备的不断改进,对于期望保留生育功能的女性来说,宫腔镜检查术前管理的优势在于可最大程度保留子宫内膜的完整性,然而,宫腔镜检查可导致近期不良反应,如发热伴阴道出血^[11]。有研究人员将刮宫诊断与血清肿瘤标志物结合,探究其对子宫内膜癌早期诊断的价值,尽管联合诊断可显著降低误诊率和漏诊率,但患者需忍受不同程度的疼痛和出血风险,大大降低诊断舒适度^[12]。因此,临床诊断子宫内膜癌急需准确、侵入性小且体验良好的检查方法,同时,确定早期诊断流程以降低低风险女性的不安、准确识别高风险女性。

经阴道超声检查是评估子宫内膜癌的重要术前非侵入性诊断程序,对于受检者来说,也是一种安全且耐受性良好的方法。经阴道超声可识别子宫内膜增厚、形态变化、疑似息肉、子宫内膜回声等与增加子宫内膜癌风险的影像学特征^[13]。然而,研究表明,经阴道超声检查子宫内膜癌的特异性较低,仍需以后续侵入性检查和活检的确定性结果为标准^[14]。另外,经阴道超声检查需配置经验丰富、训练有素的超声科医生,检查结果存在个人主观判断和不稳定性^[15]。生物体液样本中检测癌症特异性标志物已显示出较满意的前景,如血清 ZEB1 诊断肺腺癌^[16],血清 LAG-3 诊断宫颈癌^[17],并且与传统活检相比,癌症特异性标志物在检测样本获取难易程度、患者舒适度等方面具有明显的优势。因此,在非侵入性样本中检测子宫内膜

癌相关标志物可能是子宫内膜癌早期诊断的重点。

ZEB1 被称为 EMT 的主要调节因子,可影响多种组织细胞的发育和稳态,其失调会导致不同类型的癌症。EMT 是细胞失去上皮特性转化为间充质特性的动态可逆过程,也是肿瘤细胞转移的重要过程,最近的研究证明,ZEB1 的异常表达诱导胰腺癌细胞的浸润和黏附、干细胞表型变化,促进胰腺癌的恶性进展^[4]。ZEB1 在肿瘤和间充质细胞中的强烈表达也与胰腺导管癌的复发和不良预后有关,LOBE 等^[18]的研究也提出 ZEB1 以其在癌细胞中的强烈表达,促进 EMT 和癌细胞干细胞表型转化,进而促进癌细胞的去分化,与此同时,认为癌细胞通过旁分泌信号传导与间充质肌成纤维细胞的生长因子之间产生串扰,这一途径或许在癌细胞的侵袭进展中发挥重要作用。在本研究中,子宫内膜癌患者血清 ZEB1 mRNA 表达上调,提示 ZEB1 或许与子宫内膜癌的发生有关。在不同病理因素下,ZEB1 mRNA 水平随子宫内膜癌病理分期的进展、肌层浸润、远处转移、低分化而上升,结合研究人员对 ZEB1 的研究结果,猜测 ZEB1 可能通过促进子宫内膜癌细胞的增殖、黏附和浸润诱导癌症的进展。以 ZEB1 mRNA 作为诊断早期子宫内膜癌的依据,与金标准活检结果存在中等一致性,经 ROC 曲线分析,ZEB1 mRNA 诊断的灵敏度为 73.91%,特异度为 86.27%,可能有助于检测子宫内膜癌的发生。

LAG-3 由多种 T 细胞亚群表达,定位于细胞膜,是一种抑制性受体,受抗原刺激后上调,具有抑制 T 细胞免疫、细胞增殖、细胞因子分泌等生物学作用^[19]。研究人员认为 LAG-3 是不亚于程序性死亡受体-1 和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 的有前途的抑制性免疫检查点,可作为癌症治疗策略开发中的一个新型靶点,事实上,以 LAG-3 为靶点的多项癌症治疗临床试验正在进行,并已有初步的抗肿瘤活性结果。RHYNER 等^[20]利用免疫组化评估结肠癌患者的病理切片,发现癌细胞组织中 LAG-3 呈阳性表达。子宫内膜癌患者的 LAG-3 阳性率较高,尤其是程序性死亡配体-1 阳性患者,LAG-3 的阳性表达与程序性死亡配体-1 阳性独立且正相关,提示 LAG-3 作为子宫内膜癌治疗靶点的优越性^[21]。本研究中,LAG-3 在子宫内膜癌患者血清中水平较高,与癌细胞的增殖、

浸润之间存在相关性,猜测与帮助癌细胞躲避免疫细胞的监视和清除有关。此外,作为免疫检查点的LAG-3也可成为一项诊断子宫内膜癌的标志物,在本研究的ROC曲线分析结果中即可得到验证。本研究进一步联合经阴道超声、ZEB1 mRNA、LAG-3诊断早期子宫内膜癌,结果发现,联合诊断的AUC、灵敏度及准确度均能得到较好地提高,与活检结果有较好的一致性,可提高子宫内膜癌的早期发现率,从而较大可能避免更具侵入性的子宫内膜活检,相较于既往研究中的刮宫诊断,本研究的联合诊断方案具有良好的舒适性,患者耐受度较高。

综上所述,早期子宫内膜癌患者血清ZEB1、LAG-3水平较高,应用经阴道超声、ZEB1及LAG-3检查和检测在早期子宫内膜癌诊断中具有较高的临床价值。本研究的诊断研究终点为早期子宫内膜癌,后期将对本研究进一步扩展,探讨经阴道超声、ZEB1及LAG-3对子宫内膜癌病理分期的诊断价值研究。

参考文献

[1] 王艳青,张鑫森.右美托咪定对子宫内膜癌细胞增殖、凋亡及Wnt/ β -catenin通路的影响[J].现代药物与临床,2023,38(12):2929-2937.

[2] 陈晓静,李雷.子宫内膜癌筛查现状及研究进展[J].国际妇产科学杂志,2023,50(6):644-649.

[3] KWONG G A,GHOSH S,GAMBOA L,et al. Synthetic biomarkers: a twenty-first century path to early cancer detection[J].Nat Rev Cancer,2021,21(10):655-668.

[4] LIU M,ZHANG Y,YANG J,et al. Zinc-dependent regulation of ZEB1 and YAP1 coactivation promotes epithelial-mesenchymal transition plasticity and metastasis in pancreatic cancer [J]. Gastroenterology, 2021, 160 (5): 1771-1783.

[5] HEIMES A S,ALMSTEDT K,KRAJNAK S,et al. Prognostic impact of LAG-3 mRNA expression in early breast cancer[J].Biomedicines,2022,10(10):2656-2661.

[6] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会.子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021年版)[J].中国癌症杂志,2021,31(6):501-512.

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

[8] SUNG H,FERLAY J,SIEGEL R L,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.

[9] MAKKER V,MACKAY H,RAY-COQUARD I,et al. Endometrial cancer[J].Nat Rev Dis Primers,2021,7(1):88-93.

[10] SHEN Y,YANG W,LIU J,et al. Minimally invasive approaches for the early detection of endometrial cancer[J].Mol Cancer,2023,22(1):53-56.

[11] LIU S,ZHEN L,ZHANG S,et al. Comparison of prog-

nosis of patients with endometrial cancer after hysteroscopy versus dilatation and curettage: a multicenter retrospective study[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 9 (2): 109-113.

[12] 陈玲,黄杭珍.子宫内膜细胞学联合血清HE4、CA724检测对早期子宫内膜癌诊断价值[J].中国计划生育学杂志,2022,30(9):2150-2153.

[13] AGGARWAL A,HATTI A,TIRUMURU S S,et al. Management of asymptomatic postmenopausal women referred to outpatient hysteroscopy service with incidental finding of thickened endometrium: a UK district general hospital experience[J].J Minim Invasive Gynecol, 2021,28(10):1725-1729.

[14] COSTAS T,BELDA R,ALCAZAR J L. Transvaginal three-dimensional ultrasound for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Med Ultrason,2022,24(1):77-84.

[15] ABDALLA S,ABOU-TALEB H,BADARY D M,et al. Multiparametric transvaginal ultrasound in the diagnosis of endometrial cancer in post-menopausal bleeding: diagnostic performance of a transvaginal algorithm and reproducibility amongst less experienced observers [J]. Br J Radiol,2021,94(1119):20-25.

[16] ZHOU H,HUANG X,YANG X,et al. CircRAPGEF5 promotes the proliferation and metastasis of lung adenocarcinoma through the miR-1236-3p/ZEB1 axis and serves as a potential biomarker[J]. Int J Biol Sci,2022,18(5):2116-2131.

[17] LI Y,WANG W,TIAN J,et al. Clinical significance of soluble LAG-3 (sLAG-3) in patients with cervical cancer determined via enzyme-linked immunosorbent assay with monoclonal antibodies [J]. Technol Cancer Res Treat, 2023,22(2):15-20.

[18] LOBE C,VALLETTE M,ARBELAIZ A,et al. Zinc finger e-box binding homeobox 1 promotes cholangiocarcinoma progression through tumor dedifferentiation and tumor-stroma paracrine signaling[J]. Hepatology, 2021, 74(6):3194-3212.

[19] CHOCARRO L,BLANCO E,ZUAZO M,et al. Understanding LAG-3 signaling [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (10):5282-5286.

[20] RHYNER A G,ASSARZADEGAN N,KIRSCH R,et al. LAG-3 expression predicts outcome in stage ii colon cancer[J].J Pers Med,2021,11(8):749-752.

[21] HONG J H,CHO H W,OUH Y T,et al. Lymphocyte activation gene (LAG)-3 is a potential immunotherapeutic target for microsatellite stable,programmed death-ligand 1 (PD-L1)-positive endometrioid endometrial cancer [J].J Gynecol Oncol,2023,34(2):18-23.