

• 论 著 •

外周血循环肿瘤细胞、人附睾蛋白 4、糖类抗原 199 检测在 子宫内膜样腺癌筛查及分期预测中的价值*

游伟强¹, 吴小延², 叶才果³, 王莉平^{1△}, 林立鹏¹, 薛临先¹, 肖 杨¹

1. 深圳市福田区妇幼保健院检验科, 广东深圳 518016; 2. 中山大学肿瘤防治中心分子诊断科, 广东广州 510060; 3. 广东医科大学广东省医学分子诊断重点实验室, 广东东莞 523808

摘 要:目的 探讨术前外周血循环肿瘤细胞(CTC)、人附睾蛋白 4(HE4)、糖类抗原 199(CA199)单独和联合检测检查在子宫内膜样腺癌筛查及分期预测中的临床价值。方法 选取 2017 年 3 月至 2022 年 1 月于中山大学肿瘤防治中心体检或就诊的 293 例子宫内膜正常体检者(正常组)、359 例无非典型性子宫内膜增生患者(良性组)、381 例子宫内膜样腺癌患者(恶性组)作为研究对象。观察 3 组及恶性组各分期 CTC 数量及 HE4、CA199 表达水平,以及单独和联合检测的阳性率,分析 CTC、HE4、CA199 单独和联合检测对子宫内膜样腺癌的诊断效能及分期的预测价值。结果 3 组 CTC 数量及 HE4、CA199 表达水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);恶性组 CTC 数量及 HE4、CA199 表达水平高于良性组,差异有统计学意义($P < 0.05$);CTC、HE4、CA199 单独和联合检测阳性率高于良性组和正常组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。恶性组各分期 CTC 数量及 HE4 表达水平差异有统计学意义($P < 0.05$),而各分期 CA199 表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。恶性组各分期 CTC、CA199、CTC+HE4、CTC+CA199、CTC+HE4+CA199 检测阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CTC+HE4+CA199 检测组合对子宫内膜样腺癌诊断的受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积、灵敏度、符合率、约登指数等高于其他检测组合及单项检测,CTC+HE4+CA199 联合检测的曲线下面积、灵敏度和特异度分别为 0.945、87.93%、92.79%。结论 CTC+HE4+CA199 联合检测对子宫内膜样腺癌筛查和分期预测的临床价值较高。

关键词:循环肿瘤细胞; 人附睾蛋白 4; 糖类抗原 199; 子宫内膜样腺癌; 筛查; 分期

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.16.002 **中图法分类号:**R737.33

文章编号:1673-4130(2022)16-1925-05 **文献标志码:**A

Value of peripheral blood circulating tumor cells, human epididymal protein 4 and carbohydrate antigen 199 in screening and staging prediction of endometrioid adenocarcinoma *

YOU Weiqiang¹, WU Xiaoyan², YE Caiguo³, WANG Liping^{1△}, LIN Lipeng¹, XUE Linxian¹, XIAO Yang¹

1. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Futian District Maternity and Child Healthcare Hospital, Shenzhen, Guangdong 518016, China; 2. Department of Molecular Diagnosis, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, Guangdong 510060, China; 3. Key Laboratory of Medical Molecular Diagnosis, Guangdong Province Affiliated to Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808, China

Abstract: Objective To explore the clinical value of peripheral blood circulating tumor cells (CTC), human epididymal protein 4 (HE4) and carbohydrate antigen 199 (CA199) in screening and staging prediction of endometrioid adenocarcinoma. **Methods** From March 2017 to January 2022, 293 patients with normal endometrium (normal group), 359 patients without atypical endometrial hyperplasia (benign group) and 381 patients with endometrioid adenocarcinoma (malignant group) were selected as research subjects. The expression levels and positive rates of CTC, HE4 and CA199 in three groups and different stage of malignant group were observed, and the diagnostic efficacy and predictive value of CTC, HE4 and CA199 in three groups and different stage of malignant group were analyzed. **Results** The CTC number and expression levels of HE4 and CA199 in the three groups were significantly different ($P < 0.05$). The expression levels of HE4 and CA199 in malignant group were significantly higher than those in benign group ($P < 0.05$). The positive rates of CTC, HE4 and CA199 detected alone or in combination were higher than those in benign group and normal group ($P < 0.05$). There were significant differences on the CTC number and the expression levels of HE4 in each

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81572782); 广东省医学科学技术研究基金项目(A2021379)。

作者简介: 游伟强, 男, 主管技师, 主要从事临床检验医学研究。 △ 通信作者, E-mail: 1758213301@qq.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220805.1431.002.html\(2022-08-05\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220805.1431.002.html(2022-08-05))

stage of malignant group ($P<0.05$), but there was no significant difference on the expression levels of CA199 in each stage ($P>0.05$). The positive rates of CTC, CA199, CTC+HE4, CTC+CA199, CTC+HE4+CA199 in different stage of malignant group were significantly different ($P<0.05$). The area under receiver operating characteristic (ROC) curve, sensitivity, coincidence rate and Youden index of CTC+HE4+CA199 combined detection were higher than those of other detection combinations and single detection. The area under curve, sensitivity and specificity of CTC+HE4+CA199 combined detection were 0.945, 87.93% and 92.79% respectively. **Conclusion** The combined detection of CTC+HE4+CA199 has high clinical value in screening and staging prediction of endometrioid adenocarcinoma.

Key words: circulating tumor cell; human epididymal protein 4; carbohydrate antigen 199; endometrioid adenocarcinoma; screening; staging

子宫内膜癌是一种发生在子宫内膜上皮的恶性肿瘤,以子宫内膜样腺癌最为常见,其在子宫内膜癌中占 80%~90%^[1]。近年来,子宫内膜样腺癌呈现出发病年龄年轻化、发病率逐年上升的趋势^[2]。全球每年新发子宫体癌约 25 万例,其中约 75% 为子宫内膜癌。在子宫内膜样腺癌早期,患者可无任何临床症状,即使其最常见的临床表现——阴道不规则流血和阴道分泌物增多,也不具备特异性。阴道超声检查可对子宫内膜样腺癌作出初步筛查,但是误诊、漏诊率较高。磁共振成像(MR)和腹部计算机断层扫描(CT)对于判断子宫内膜样腺癌的转移具有较好的临床价值。传统的血液肿瘤标志物的整体综合诊断性能不足,而诊断性刮宫和宫腔镜下活检是侵入性操作,易对患者的生理和心理产生影响,而且容易导致肿瘤的种植性转移^[3]。目前鲜有敏感而特异的无创筛查技术可用于子宫内膜样腺癌的早期诊断及分期预测。

液态活检技术的发展及外周血循环肿瘤细胞(CTC)的发现为解决这一学科难题带来了希望。CTC 检测具有无创性、综合效能较高、早于影像学检测和可重复性强等优点。2010 年以来,CTC 的临床价值陆续得到了国内外众多权威学会和指南的认可,应用于多种癌症的早期诊断、治疗监测、复发监测和指导治疗方案^[4]。此外,DEGEZ 等^[5]研究发现,人附睾蛋白 4(HE4)对子宫内膜样腺癌的早期筛查及分期预测可能有一定的参考价值。李小毛等^[6]研究认为,术前糖类抗原 199(CA199)检测是预测子宫内膜癌的病理高危因素和手术病理分期的良好指标。本研究旨在分析术前 CTC、HE4、CA199 联合检测在子宫内膜样腺癌筛查和分期预测中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2022 年 1 月于中山大学肿瘤防治中心就诊或体检的 293 例子宫内膜正常体检者(正常组)、359 例无非典型性子宫内膜增生患者(良性组)、381 例子宫内膜样腺癌患者(恶性组)作为研究对象。正常组年龄 24.5~82.6 岁,平均(52.9±9.6)岁。良性组年龄 22.7~81.2 岁,平均(53.1±10.8)岁。恶性组年龄 26.5~83.4 岁,平均(53.5±11.6)岁。正常组、良性组和恶性组的年龄比较,差异无统计学意义($F=0.28, P=0.76$)。纳入标

准:年龄 20~85 岁;子宫内膜为原发病灶;患者依从性好且病历资料详细;无孕激素拮抗的性激素治疗史;未合并其他肿瘤。排除标准:妊娠期、哺乳期女性;有放化疗、免疫治疗史者;合并血液系统严重疾病者;精神疾病患者;因各种原因中途退出研究者。良性组、恶性组的病理诊断依据是 2020 年第 5 版世界卫生组织推荐的子宫体癌分类标准^[7]。采用 2018 年国际妇产科联盟推荐的手术病理分期标准^[8],把恶性组 381 例子宫内膜样腺癌患者分为 I 期(261 例)、II 期(41 例)、III 期(43 例)、IV 期(36 例)。阳性病例是经病理学检查确诊为子宫内膜样腺癌的 381 例患者,阴性病例包括 293 例正常组受试者和 359 例良性组患者,共 652 例受试者。

1.2 试剂与仪器 CTC 检测试剂盒和 PathfinderTM全自动智能扫描图像分析系统均购于江苏莱尔生物医药科技有限公司,HE4、CA199 检测试剂盒和 Cobas E 801 电化学发光免疫分析仪均购于罗氏诊断产品(上海)有限公司。

1.3 方法 分别于正常组受试者体检时、良性组和恶性组患者术前采集 4.0 mL 静脉血液标本各 2 份。一份用于 CTC 检测,另一份用于 HE4、CA199 水平检测。(1)CTC 检测及结果判读:按照 CTC 检测说明书操作,采用“阴性富集法”以 CS1 缓冲液、CS2 储存液、CS3 分离介质和磁微粒混悬液,3 000 r/min 离心 8 min,离心半径为 15 cm,采用免疫磁微粒技术分离血浆、去除破裂红细胞和白细胞,得到白细胞去除率大于 99.99%、CTC 回收率大于 90%的细胞悬液。借助全自动智能扫描图像分析系统,使用荧光原位杂交技术,排除其他的血源性细胞,鉴定细胞悬液中的 CTC。CTC 数量在 0~1 个为正常,判读为阴性,CTC 数量在 2 个及以上,判读为阳性。(2)HE4、CA199 检测及结果判读:按照 HE4、CA199 检测说明书操作,血液标本以 3 000 r/min 离心 8 min,取上层血清液,测定 HE4、CA199 水平。HE4 参考范围为 0~140 pmol/L、CA199 参考范围为 0~27 U/mL。HE4、CA199 两项指标检测值大于参考范围上限,定义为阳性。(3)CTC、HE4、CA199 联合检测及结果判读:联合检测组合结果判读采用平行试验,即 CTC+HE4、HE4+CA199、CTC+CA199、CTC+HE4+CA199 检测结果中只要有一个试验为阳性即诊断为该检测

组合阳性,全部试验结果都为阴性时诊断为阴性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 软件包完成数据处理。计量资料首先使用 Levene 法作方差齐性检验, Kolmogorov-Smirnov 法作正态性检验, 若方差齐、呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较行 LSD-*t* 检验; 若方差不齐或呈偏态分布, 以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 多组比较采用多个独立样本非参数检验, 两两比较采用两独立样本非参数检验。计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 CTC、HE4、CA199 单项及联合检测对子宫内膜样腺癌的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组 CTC 数量及 HE4、CA199 表达水平比较 3 组 CTC 数量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 恶性组 CTC 数量高于良性组和正常组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 良性组和正常组的 CTC 数量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组 HE4 表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 恶性组 HE4 表达水平高于良性组和正常组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 良性组和正常组 HE4 表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组 CA199 表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 恶性组 CA199 表达水平高于良性组和正常组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 良性组和正常组 CA199 表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组 CTC、HE4、CA199 单独和联合检测阳性率

比较 3 组 CTC、HE4、CA199 单独和联合检测阳性率总体差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。恶性组 CTC、HE4、CA199 单独和联合检测阳性率高于良性组和正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 良性组和正常组 HE4、CA199、CTC + HE4、HE4 + CA199、CTC + CA199、CTC + HE4 + CA199 检测阳性率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 3 组 CTC 数量及 HE4、CA199 表达水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]			
组别	CTC(个)	HE4 (pmol/L)	CA199 (U/mL)
正常组	0(0,0)	25.89(18.97,39.31)	9.52(4.41,11.58)
良性组	0(0,0)	29.71(22.45,41.53)	10.81(8.36,12.53)
恶性组	4(0,8)	151.50(62.43,188.02)	16.36(12.30,27.95)
<i>H</i>	537.26	393.73	346.52
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 恶性组各分期的 CTC 数量及 HE4、CA199 表达水平比较 恶性组各分期 CTC 数量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); I 期、II 期、III 期、IV 期 CTC 数量两两比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。恶性组各分期的 HE4 表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); I 期与 II 期、I 期与 III 期、I 期与 IV 期、II 期与 IV 期、III 期与 IV 期 HE4 表达水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。恶性组各分期的 CA199 表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 3 组 CTC、HE4、CA199 单独和联合检测的阳性情况比较[$n(\%)$]					
指标	正常组($n=293$)	良性组($n=359$)	恶性组($n=381$)	χ^2	<i>P</i>
CTC	0(0.00)	5(1.39)	243(63.78)	523.54	<0.01
HE4	5(1.71)	31(8.64)	193(50.66)	288.41	<0.01
CA199	4(1.37)	17(4.74)	92(24.15)	109.97	<0.01
CTC+HE4	5(1.71)	33(9.19)	287(75.33)	542.86	<0.01
HE4+CA199	7(2.39)	38(10.58)	224(58.79)	341.84	<0.01
CTC+CA199	4(1.37)	20(5.57)	266(69.82)	522.31	<0.01
CTC+HE4+CA199	7(2.39)	40(11.14)	335(87.93)	677.61	<0.01

表 3 恶性组各分期的 CTC、HE4、CA199 表达水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]					
指标	I 期	II 期	III 期	IV 期	<i>H</i> <i>P</i>
CTC(个)	3(0,5)	6(1,8)	11(8,13)	16.5(9.5,24.5)	113.19 <0.01
HE4(pmol/L)	121.20(32.64,169.86)	135.26(95.84,200.08)	159.62(98.54,258.91)	208.57(125.56,383.31)	41.84 <0.01
CA199(U/mL)	16.30(12.35,19.81)	16.99(9.62,32.76)	15.66(13.69,36.33)	18.14(9.14,33.41)	6.05 0.11

2.4 恶性组各分期 CTC、HE4、CA199 单独和联合检测阳性率比较 恶性组各分期的 CTC 检测阳性率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); I 期与 III 期、I 期与 IV 期 CTC 检测阳性率比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。恶性组各分期 HE4 检测阳性率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.24, P=0.74$); 恶性组各分

期 CA199 检测阳性率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); I 期与 II 期、I 期与 III 期、I 期与 IV 期 CA199 检测阳性率比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。恶性组各分期 CTC + HE4 检测阳性率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); I 期与 III 期、I 期与 IV 期 CTC + HE4 检测阳性率比较, 差异均有统计学意义

($P<0.01$)。恶性组各分期 HE4+CA199 检测阳性率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.52,P=0.68$)。恶性组各分期 CTC+CA199 检测阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。I 期与Ⅲ期、I 期与Ⅳ期 CTC+CA199 检测阳性率比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。恶性组各分期 CTC+HE4+CA199 检测阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.01$);I 期与Ⅳ期 CTC+HE4+CA199 检测阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 4。

2.5 CTC、HE4、CA199 单独和联合检测对子宫内膜样腺癌的诊断效能 对单因素分析差异有统计学意

义的 CTC、HE4、CA199 检测指标的原始值绘制相应的 ROC 曲线,在拟合了 CTC+HE4、HE4+CA199、CTC+CA199、CTC+HE4+CA199 检测的 Logistic 回归模型后,使用其 P 值绘制相应检测的 ROC 曲线。ROC 曲线分析结果显示,CTC+HE4+CA199 联合检测的曲线下面积(AUC)最大[0.945(95%CI: 0.932~0.959)],检测灵敏度和特异度分别为 87.93%、92.79%。CTC、HE4、CA199 单独和联合检测子宫内膜样腺癌的 ROC 曲线及相关参数见表 5 和图 1。

表 4 恶性组各分期的 CTC、HE4、CA199 单独和联合检测阳性率比较[n(%)]

指标	I 期(n=261)	Ⅱ期(n=41)	Ⅲ期(n=43)	Ⅳ期(n=36)	χ^2	P
CTC	146(55.94)	29(70.73)	36(83.72)	32(88.89)	25.03	<0.01
HE4	129(49.43)	20(48.78)	25(58.14)	19(52.78)	1.24	0.74
CA199	42(16.09)	16(39.02)	17(39.53)	17(47.22)	30.23	<0.01
CTC+HE4	182(69.73)	33(80.49)	38(88.37)	34(94.44)	16.00	0.01
HE4+CA199	149(57.09)	24(58.54)	27(62.79)	24(66.67)	1.52	0.68
CTC+CA199	162(62.07)	33(80.49)	37(86.05)	34(94.44)	25.39	<0.01
CTC+HE4+CA199	219(83.91)	38(92.68)	42(97.67)	36(100.00)	13.64	0.03

表 5 CTC、HE4、CA199 单独和联合检测诊断子宫内膜样腺癌的 ROC 曲线相关参数

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	符合率(%)	约登指数	标准误	P	AUC	AUC 的 95%CI	
								下限	上限
CTC	63.78	99.23	86.16	0.63	0.015	<0.01	0.848	0.820	0.877
HE4	50.66	94.48	78.32	0.45	0.014	<0.01	0.818	0.790	0.847
CA199	24.15	96.78	69.99	0.21	0.015	<0.01	0.778	0.748	0.807
CTC+HE4	75.33	94.17	87.22	0.70	0.013	<0.01	0.870	0.845	0.896
HE4+CA199	58.79	93.10	80.45	0.52	0.012	<0.01	0.837	0.813	0.861
CTC+CA199	69.82	96.32	86.54	0.66	0.012	<0.01	0.858	0.834	0.881
CTC+HE4+CA199	87.93	92.79	91.00	0.81	0.007	<0.01	0.945	0.932	0.959

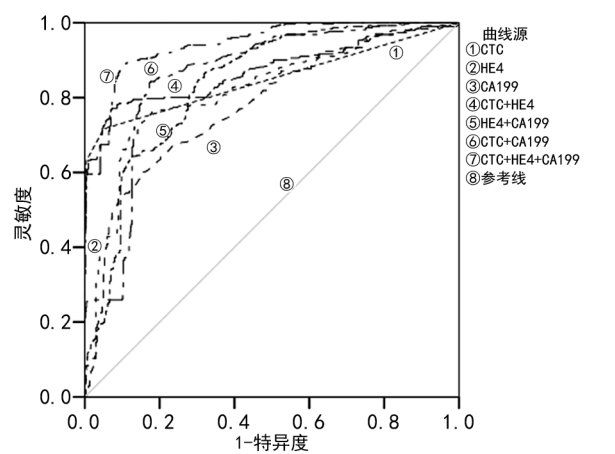


图 1 CTC、HE4、CA199 单独和联合检测诊断子宫内膜样腺癌的 ROC 曲线

3 讨 论

近年来,子宫内膜癌的病死率每年上升约 1.4%,

I 期患者 5 年生存率约 90%,Ⅱ期约 40%、Ⅲ期和Ⅳ期则降至 20%以下^[9]。因此,早期诊断有益于改善子宫内膜样腺癌患者生存率。CHU 等^[10]研究表明,CTC 以不同形态存在于上皮细胞表型、间质细胞表型,以及上皮细胞和间质细胞混合表型。本研究中采用的检测技术能高效进行 CTC 的鉴定,该技术不依赖 CTC 的理化特性,能有效将上皮细胞表型、间质细胞表型及混合表型捕获。本文与陈志强等^[11-12]研究使用了相同的检测技术。KISS 等^[13]研究表明,子宫内膜癌患者中 CTC 的存在提示其总体生存率较差。本研究侧重于探讨 CTC 在子宫内膜样腺癌筛查和分期预测中的应用价值。

本研究结果显示,3 组 CTC、HE4、CA199 单独和联合检测的阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而且恶性组 CTC、HE4、CA199 单独和联合检测阳性率均高于良性组和正常组,差异有统计学意义

($P < 0.01$); 3 组 CTC 数量及 HE4、CA199 表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 恶性组 CTC 数量及 HE4、CA199 表达水平均高于良性组和正常组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。本研究中, 表 1 和表 2 通过单因素分析, 筛选出了 CTC、HE4、CA199 单独和联合检测中对恶性组筛查有统计学意义的检测组合。这与 TINGANELLI 等^[14]、DEGEZ 等^[5]、李小毛等^[6] 研究报道的结论基本一致。本研究联合了 CTC 液态活检技术与传统的血液肿瘤标志物 HE4 和 CA199 这 3 项检查指标。

本研究从检测阳性率和表达水平两个方面考察 CTC、HE4、CA199 单独和联合检测对恶性组的分期预测价值, 结果显示 CTC、CA199、CTC + HE4、CTC + CA199、CTC + HE4 + CA199 检测阳性率对于甄别恶性组各分期差异有统计学意义 ($P < 0.05$), CTC 数量及 HE4 表达水平对于甄别恶性组各分期差异有统计学意义。本研究中, 表 3 和表 4 通过单因素分析筛选出了 CTC、HE4、CA199 单独和联合检测中对恶性组分期具有预测价值的检测组合。ZHANG 等^[15] 检测了 78 例 I 期、II 期、III 期和 IV 期子宫内膜癌患者血液中的 CTC, 表明 CTC 对于子宫内膜癌预后和转移具有预测价值。ESPIAU 等^[16] 研究认为, 肿瘤标志物 HE4 可以预测子宫内膜癌的淋巴结转移情况。AREND 等^[17] 研究发现, CA199 对于提示子宫内膜癌的临床分期和淋巴结转移均有一定的临床意义。而本研究正常组和良性组 I 期、II 期、III 期和 IV 期 CA199 差异的判断与 AREND 等^[17] 研究结论有不同之处, 可能是由于本文样本量偏小引起的。本研究中, ROC 曲线分析结果显示, CTC + HE4 + CA199 检测的 AUC 最大, 灵敏度、符合率、约登指数等高于其他检测组合。因此, CTC + HE4 + CA199 对子宫内膜样腺癌的综合诊断价值较高。

由于受研究时间及样本量的影响, 本研究结论还需进一步验证。本课题组今后将继续加强与上级医疗机构的合作, 扩大样本量, 深入研究 CTC、HE4、CA199 与子宫内膜样腺癌的肿瘤分级、肌层浸润、淋巴结转移及分子分型等的相关性, 更好地掌握子宫内膜样腺癌的特征和发生、发展机制, 制订个体化诊治方案, 造福患者。

参考文献

[1] GROTH J V, PRABHU S, PERIAKARUPPAN R, et al. Coexistent dedifferentiated endometrioid carcinoma of the uterus and adenocarcinoma of the bladder in lynch syndrome: case report and review of the literature[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2020, 28(3): e26-e30.

[2] 廖秦平, 杨曦. 子宫内膜癌筛查及早期诊断的现状与展望

[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(7): 481-484.

[3] 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.

[4] AMINTAS S, BEDEL A, MOREAU-GAUDRY F, et al. Circulating tumor cell clusters: united we stand divided we fall[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2653.

[5] DEGEZ M, CAILLON H, CHAUVIRÉ-DROUARD A, et al. Endometrial cancer: a systematic review of HE4, REM and REM-B[J]. Clin Chim Acta, 2021, 515(1): 27-36.

[6] 李小毛, 叶辉霞, 刘继红, 等. 术前血清 CA19-9 在子宫内膜癌评估中的价值[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2015, 36(2): 275-278.

[7] 卢珊珊, 沈丹华. 第 5 版 WHO 女性生殖器官肿瘤分类的更新及解读[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(8): 588-592.

[8] 王建国, 孔为民, 姜昊. 国际妇产科联盟 2018 年宫颈癌分期及有关问题[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(2): 94-98.

[9] EL H S, ARORA R, LIN D, et al. Mixed endometrioid adenocarcinoma and müllerian adenosarcoma of the uterus and ovary: clinicopathologic characterization with emphasis on its distinction from carcinosarcoma[J]. Am J Surg Pathol, 2021, 45(3): 374-383.

[10] CHU C H, LIU R, OZKAYA-AHMADOV T, et al. Negative enrichment of circulating tumor cells from unmanipulated whole blood with a 3D printed device[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 20583.

[11] 陈志强, 米贤军, 陈昂, 等. 外周血循环肿瘤细胞检测在筛查卵巢上皮性癌中的应用[J]. 中山大学学报(医学版), 2018, 39(6): 891-896.

[12] 陈志强, 米贤军, 刘君, 等. 外周血循环肿瘤细胞检测在早期宫颈浸润癌筛查中的临床价值[J]. 四川大学学报(医学版), 2019, 50(3): 415-419.

[13] KISS I, KOLOSTOVA K, PAWLAK I, et al. Circulating tumor cells in gynaecological malignancies[J]. J BUON, 2020, 25(1): 40-50.

[14] TINGANELLI W, DURANTE M. Tumor hypoxia and circulating tumor cells[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9592.

[15] ZHANG Y, QU X, QU P P. Value of circulating tumor cells positive for thyroid transcription factor-1 (TTF-1) to predict recurrence and survival rates for endometrial carcinoma[J]. J BUON, 2016, 21(6): 1491-1495.

[16] ESPIAU R A, CUESTA G T, BENITO V M, et al. HE4 tumor marker as a predictive factor for lymphatic metastasis in endometrial cancer[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2020, 149(3): 265-268.

[17] AREND R C, JONES B A, MARTINEZ A, et al. Endometrial cancer: molecular markers and management of advanced stage disease[J]. Gynecol Oncol, 2018, 150(3): 569-580.