

· 综 述 ·

子宫内膜癌筛查方法的研究进展*

王 丽¹综述,张 娴²,李爱华^{2△}审校

(1. 东昌府人民医院妇科,山东 聊城 252000;2. 聊城市人民医院妇科,山东 聊城 252000)

[摘要] 目前,我国子宫内膜癌(EC)发病率呈逐年上升及年轻化趋势。早期 EC 经规范治疗预后良好,因此 EC 筛查越来越受到重视。病理检查是子宫内膜病变诊断的“金标准”,但由于取样技术的侵入性,其在临床筛查的推广中受限。越来越多的研究开始利用微创采样技术、基因甲基化检测等方法探索新型生物标志物在 EC 筛查中的价值。该文就 EC 筛查方法及研究进展进行了综述。

[关键词] 子宫内膜癌; 筛查; DNA 甲基化; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.08.018

中图法分类号:R737.33

文章编号:1009-5519(2024)08-1344-05

文献标识码:A

Research progress on screening methods for endometrial cancer*WANG Li¹,ZHANG Xian²,LI Aihua^{2△}

(1. Department of Gynaecology, Dongchangfu People's Hospital, Liaocheng, Shandong 252000, China; 2. Department of Gynaecology, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng, Shandong 252000, China)

[Abstract] At present, the incidence rate of endometrial cancer(EC) in China is increasing year by year and showing a younger trend. Early EC has a good prognosis after standardized treatment, so EC screening is increasingly valued. Pathological examination is the “gold standard” for diagnosing endometrial lesions, but its promotion in clinical screening is limited due to the invasiveness of sampling techniques. More and more studies are exploring the value of novel biomarkers in EC screening using minimally invasive sampling techniques, gene methylation detection, and other methods. The article reviews EC screening methods and research progress.

[Key words] Endometrial cancer; Screening; DNA methylation; Review

子宫内膜癌(EC)是全世界最常见的女性生殖道恶性肿瘤之一,其在女性恶性肿瘤中居第 6 位^[1]。美国癌症协会指出,EC 发病率每年以 1.2% 的速度增加,且同期病死率也在相应增加。2020 年,全球新发 EC 病例 417 336 例,我国约 8 万例^[2]。我国的 EC 发病率仅次于宫颈癌,而在北京、上海、广州等一线城市,EC 已跃居为女性生殖道恶性肿瘤的首位。尽管大多数 EC 发生在绝经后,但目前 40 岁以下女性 EC 发生率明显增加,约 2%~14%^[3]。67% 的 EC 患者属于早期,5 年生存率为 81%,ⅣA 期和ⅣB 期患者 5 年生存率仅为 17% 和 15%^[4]。由此可见,EC 的早诊、早治及其重要,可降低死亡率,为年轻女性争取保留生育力或生殖内分泌功能的机会。

宫颈癌的筛查体系日渐完善,虽然通过液基薄层细胞制片和人乳头状瘤病毒检测来筛查宫颈癌仅 60%~70% 的灵敏度,但大大降低了宫颈癌发生率。EC 的危险因素包括年龄大于或等于 45 岁、糖尿病、肥胖、高血压、无孕激素拮抗的性激素使用、多囊卵巢

综合征、分泌雌激素的功能性卵巢肿瘤、排卵障碍型异常子宫出血、初潮年龄小于 12 岁、不孕症、他莫昔芬治疗、EC 或肠道肿瘤家族史、卵巢癌和乳腺癌病史等^[5-6]。目前,EC 发病率呈逐年上升趋势,成为严重威胁女性生命健康的生殖道恶性肿瘤,其中高风险人群主要是林奇综合征患者、家族亲属中已确诊过林奇综合征患者、直系亲属有罹患生殖系统恶性肿瘤或结肠癌者。林奇综合征患者罹患 EC 的风险为 40%~60%,明显高于健康人群,其是林奇综合征女性患者肠外最常见的恶性肿瘤,又被称为肠外前哨癌。对高风险人群进行遗传咨询和基因检测,早期准确识别林奇综合征不但对林奇综合征相关的 EC 的治疗具有指导作用,而且对预防林奇综合征相关的其他恶性肿瘤具有参考意义。目前,国际上对于 EC 的筛查人群及早期无症状人群筛查的必要性存在争议,多数学者认为对于 EC 的筛查,更倾向于在有异常子宫出血或存在其他高危因素的人群中进行。美国癌症协会的相关指南建议,35 岁以上的林奇综合征患者需

* 基金项目:国家卫生健康委卫生科技发展研究中心项目(WA2021R2006)。

△ 通信作者,E-mail:li_ai_hua69@126.com。

要进行筛查,指南还提及平均 EC 患者年龄为 60 岁, <45 岁者少见。英国哥伦比亚临床实践指南中心认为,93%的 EC 患者大于 45 岁。而在美国国立综合癌症网络的相关指南认为,>74%的 EC 患者诊断年龄在 55 岁以上。而我国的数据显示,40~<45 岁人群的 EC 发病率为 7.06/10 万,而在 45~50 岁时上升至 14.16/10 万。2020 年 5 月,中国医师协会妇产科学分会制定了《EC 筛查和早期诊断专家共识(草案)》,并建议将 45 岁以上女性作为高危人群进行 EC 筛查,一般推荐筛查周期为 1 年^[7]。

目前,EC 患者具有年轻化趋势,伴随着“三孩”政策的开放,年轻患者保留生育功能愿望日渐迫切。针对年轻 EC 患者如何做到早期快速、准确、高灵敏度筛查,是近年来妇科肿瘤领域研究热点、难点之一。目前,EC 的评估主要依靠临床症状,如围绝经期异常子宫出血(AUB)或绝经后出血(PMB)^[8]。由于缺乏无创或微创的分流诊断,这些女性不得不接受侵入性手术,通过刮宫和宫腔镜活检获得子宫内膜组织。大多数 EC 历经了子宫内膜增生(EH)、非典型增生(AH)的演变阶段。在这期间,AUB 和 PMB 患者需要反复忍受有创子宫内膜活检带来的身体、心理和经济压力,而在这些患者中仅 5%~10%发展为 EC。目前,EC 筛查方法无统一标准。

1 经阴道子宫双附件超声检查(TVS)

TVS 的探头距子宫较近,采用高频超声波可以更清楚看到子宫内膜的厚度,以及子宫腔、肌层和颈管内是否存在占位、异常回声等,同时可判断病变是否累及肌层及其与宫颈的关系。TVS 检测简便易行,且患者无需充盈膀胱,易于接受。各指南对于超声诊断子宫内膜厚度的标准值是不同的:绝经后女性子宫内膜的标准值有 3、4、5 mm,绝经前女性的标准值有 12、16、20 mm。在无症状绝经后女性中,EC 检测方法主要依靠 TVS,当绝经后女性子宫内膜厚度小于或等于 4 mm 时,EC 的阴性预测值大于 99%^[7]。大约有 10%的 EC 发生于萎缩性子宫内膜。这种情况下的内膜厚度往往小于 4 mm,因此医生应该提高警惕,严密随诊。如果患者再次出现异常出血情况,则进行进一步检查。对于绝经后反复出血合并子宫增大、肥胖或有肿瘤家族史等高危因素者,即使内膜无增厚,也需要行进一步检查。对于绝经后有出血情况的女性,当内膜厚度大于 5 mm 时,EC 发生风险比内膜厚度小于 5 mm 的女性高 100 倍;无症状的绝经后女性内膜厚度大于 11 mm 时,EC 发生风险比内膜厚度小于 11 mm 的女性高 300 倍。经阴超声多适用于绝经后女性,关于育龄期女性内膜厚度达到哪种临界值可以判定为阳性结果,目前尚无明确定论。研究结果显示,TVS 的假阳性率较高^[9]。绝经后子宫内膜增厚大多数由子宫内膜息肉、黏膜下子宫肌瘤、子宫内膜增生等良性病变所致^[9],而且子宫内膜浆液性癌可存在于萎缩性子宫内膜中,且子宫内膜无明显增厚^[10]。

TVS 虽灵敏度高,但存在特异度很低、阳性预测值较低和假阳性率较高等问题。

2 诊断性刮宫

诊断性刮宫是传统的取样办法,是诊断子宫内膜病变、治疗异常子宫出血行之有效的手段。诊断性刮宫对宫腔进行非直视下操作,有较高漏诊率。有研究报道,60%经诊断性刮宫获取的子宫内膜组织小于宫腔的 50%。诊断性刮宫对局部病灶的诊断有限,可能造成 58%的子宫内膜息肉和 60%的子宫内膜病变漏诊^[11]。此种筛查方法为有创操作,且短时间内不宜重复,还可引起子宫穿孔、周围脏器损伤、出血、感染、宫腔及宫颈管粘连、继发不孕等并发症,增加了患者的痛苦及术后感染风险。这类诊断方法不仅造成了大量的过度诊疗,漏诊率还较高。

3 宫腔镜子宫内膜活检

宫腔镜下可直接观察子宫腔和宫颈管,对可疑病变部位进行多点取材活检,大大降低了盲目刮宫导致的漏诊率,是目前诊断 EC 的“金标准”。宫腔镜下子宫内膜活检被认为是诊断准确率最高的定向活检方法,但宫腔镜下子宫内膜活检也有多种技术和方法。点活检是宫腔镜活检常用的第一种技术,仅允许收集有限数量的子宫内膜样本。2002 年,有学者提出了一种新的活检技术,名为抓取活检。在育龄妇女中,应考虑使用最合适的技术抓取活检。如果围绝经期和绝经后妇女子宫内膜萎缩,则难以获取适当数量的组织,在这种情况下可进行片状活检,即用 5 Fr 双极电极插入宫腔镜的操作通道切割片状子宫内膜,可收集更多子宫内膜。提取活检技术是获取萎缩的子宫内膜的另一种方法,在围绝经期和绝经后妇女中,提取活检技术能更有效地收集到子宫内膜组织^[12]。但由于宫腔镜检查为侵袭性操作,价格昂贵,宫腔压力会增加肿瘤细胞外溢的风险,不适用于子宫内膜大规模筛查。因此,有必要开发一种无创或微创的分子检测方法,用于高危人群的早期筛查,如林奇综合征、高体重指数、口服他莫昔芬的女性。

4 子宫内膜脱落细胞学检查

采用微无创生物样本采样方法进行子宫内膜取样适用于 EC 的早期诊断和筛查,如子宫内膜刷取^[13]、宫颈刮片^[14]、阴道拭子和阴道棉条等^[15]。优化样本采集方法,确定灵敏度较高的分子标志物,是 EC 早期筛查及诊断的关键。近年来,子宫内膜细胞专用采集器的研发及临床应用越来越多,也有研究报道其准确率可与诊断性刮宫相媲美^[16]。多数指南推荐一次性子宫内膜抽吸装置和子宫内膜刷。有研究结果显示,子宫内膜刷获取足量子宫内膜标本的比例更高。我国的 EC 筛查专家委员会推荐的取样方法为子宫内膜刷,如环状细胞刷。就采样位置而言,子宫内膜刷最接近肿瘤病灶,与宫颈刮片样本相比,理论上可以收集到更多的标本,但子宫内膜刷的主要缺陷是需要插入子宫腔,其在未产妇中的取样失败率为

20%，在经产妇中取样失败率为 8%^[17]。而宫颈刮片取样是一种相对无创和方便的方法，即使绝经后女性也更容易接受。

5 子宫内膜细胞块检查

将采集的脱落细胞学标本制作成细胞块，能良好地显示细胞和染色质形态，从而能够更加正确地判断病变的严重程度。但是对于绝经后子宫内膜薄的女性，采集的脱落细胞量少时，子宫内膜细胞块技术具有一定的局限性。其次，相对于子宫内膜脱落细胞学制片，子宫内膜细胞块的制备相对烦琐，需要经过脱水、透明、浸蜡等复杂的制备过程，同时也会有细胞的丢失。目前，已有自动化的细胞块制作设备在宫颈细胞学中应用，也许不久的将来会用于子宫内膜细胞块的制备，以简化操作步骤。

6 子宫内膜微量组织病理检查

子宫内膜脱落细胞检查和细胞块检查用于筛查 EC 均存在一定的局限性，限制了临床的广泛推广和应用。有研究者发明了子宫内膜采集器，通过简便、微创的方法对子宫内膜组织进行病理学检查，从而对子宫内膜病变进行筛查与诊断。这种子宫内膜环状活检方法操作简单，无需扩张宫颈和麻醉镇痛，而且取材时可全面涵盖两侧宫角处，诊断子宫内膜病变的灵敏度、特异度和阴性预测值分别为 75.3%、99.4%、94.9%，是一种行之有效的 EC 筛查方法^[18]。但是子宫内膜微量组织病理检查方法存在以下不足：(1) 首先对于绝经后或子宫内膜没有足够厚度的患者 (< 5 mm)，容易造成取材不足而出现假阴性。对于有规律月经的患者，建议进行子宫内膜筛查的时间为月经周期的分泌期或增殖晚期。(2) 对病理科医生的诊断水平要求较高，应由经验丰富的高年资医生进行病理学诊断。(3) 对于子宫内膜病变的取样合格率为 90.0%，大致正常宫腔的取样合格率为 74.3%，而对于合并良性宫腔占位性病变的取材满意度较低，如子宫内膜息肉、黏膜下子宫肌瘤等。

7 血清肿瘤标记物

血清肿瘤标记物主要用于对肿瘤的筛查、诊断、随访检测及疗效评价等。有文献将常用肿瘤标记物如 CA125、CA153、CA199、人附睾蛋白 4 (HE4) 等与 EC 诊断进行相关性研究，结果显示，几种常用的肿瘤标记物单独或联合用于 EC 筛查时价值有限^[19]。以往的研究表明，CA125 水平与 EC 的病理分期相关，按照 CA125 的变化趋势，可在一定程度上有效筛查 EC 患者，但有相对较高的误诊率和漏诊率，需要与其他检测方法相结合来提高诊断准确率。因此，不推荐 CA125 检测单独用于 EC 早期诊断和筛查，但可用于 EC 晚期诊断及复发评估等。HE4 作为 EC 早期诊断和个性化治疗的参考指标，须联合 CA125 评估 EC 预后。

8 分子生物学检测

子宫内膜液基细胞或组织标本除了提供病理学

诊断外，还可以通过进行分子生物学检测来提高 EC 筛查的准确率。EC 中最常见的基因变异为磷酸酶与张力蛋白同源物 (PTEN)，其可通过拮抗磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路激活发挥抑癌作用。PTEN 功能的丧失可能是 EC 发生过程中的早期事件。p53 是一种抑癌基因，功能广泛而强大，号称“基因组守护者”。p53 响应细胞中的各种应激源后被激活，进而促进 DNA 修复和异常的细胞受控死亡，阻止癌症的发生、发展。Ki67 是与细胞核增殖相关的抗原，能够判断细胞的增殖活性，其在 EC 中的表达与分期晚、高级别肿瘤类型和预后不良有关。微卫星不稳定状态可采集肿瘤标本和外周血后通过聚合酶链反应或高通量测序方法进行判断。林奇综合征相关的 EC 高危人群具有以下特征：(1) PMS2 [Mut L 同源物 1 (MLH1) 正常]、MutS 蛋白同系物 2 (MSH2) 或 MSH6 蛋白中任一蛋白表达缺失；(2) MLH1 蛋白表达缺失，且 MLH1 基因启动子未见高甲基化；(3) 微卫星高度不稳定；(4) 高度怀疑林奇综合征时，无论错配修复状态如何；(5) 有家族成员确诊为林奇综合征^[20]。

众所周知，肿瘤的发生、发展离不开基因组学和表观遗传学改变，DNA 甲基化会导致染色体不稳定和肿瘤相关基因异常表达^[21]。越来越多的证据显示，DNA 甲基化是一种非常具有前途的肿瘤生物标志物^[22]，尤其是抑癌基因的甲基化沉默，会促进早期癌症的发生和进展。既往的研究发现，PCDHGB7 甲基化在多种癌症类型中表达增加，是肿瘤特异性标志物^[23]。PCDHGB7 甲基化检测可用于 EC 的早期诊断，表明 EC 可能存在共同的表观遗传学改变。通过子宫内膜刷取、宫颈刮片均可检测 PCDHGB7 高甲基化，其可用于低风险 EC 的早期诊断，适用于有保留生育力要求的女性，但需要更多样本量和前瞻性的队列研究进行验证。联合子宫内膜刷、宫颈刮片取样可获得更好的检测性能^[24]。国外最新的研究表明，宫颈脱落细胞 DNA 表观遗传学检测可用于有 EC 症状或高风险因素女性患者的预防性筛查和早期诊断，其可能是一种友好的、合适的管理异常子宫出血的工具。但国内关于宫颈脱落细胞学甲基化检测的相关研究甚少，更没有临床适用的可靠筛查方案。宫颈脱落细胞用于 EC 筛查具有取材简单、无创、细胞量充足、准确性高、细胞与组织学结果高度吻合等诸多优点。有学者通过研究靶基因 CDO1 和 CELF4 表观遗传改变与 EC 的关系时发现，DNA 甲基化联合经阴道超声可以改善检测的灵敏度，可用于筛查和分诊有 EC 症状或风险的女性^[25]。

9 血液光谱检测

大量的科学研究证明了血液光谱检测在临床应用中的潜在优势。光谱学技术具有良好的检测脂质、碳水化合物、酶、蛋白质、核酸等主要生物分子的能力，通过该技术测量的生物样本的组成，产生了一个具有特征和独特的“生化指纹”光谱，由于所有成分的

叠加,其在分子水平上包含了广泛的、有价值的诊断信息。该技术非常简单、快速、微创、无损、可重复且价格低廉,可用于不同生物标本的潜在研究。血液振动光谱技术筛查 EC 的灵敏度和特异度分别为 87% 和 78%,对 I 型 EC 和子宫内膜增生检测的灵敏度分别为 91% 和 100%,特异度分别为 81% 和 88%^[26]。血液标本容易获取而且信息丰富,除了可用于疾病的诊断,更有望用于疗效的评估和预后判断。

10 子宫内膜微生物群

随着取样及检测技术的不断发展,越来越多的研究表明,子宫也存在常驻微生物群,且因人种、年龄、月经周期和疾病状态的不同而不同,并可能通过调节炎症反应和凝血功能等影响 EC 的发生、发展。有研究在高加索人群中对子宫良性疾病、子宫内膜增生和 EC 患者子宫拭子和刮片中的微生物进行了 16S 核糖体 DNA 基因测序,结果发现,子宫良性疾病患者子宫微生物群主要富含葡萄球菌、志贺菌和粪杆菌,子宫内膜增生患者子宫微生物群主要富含副拟杆菌和二氧化碳噬纤维菌,EC 患者子宫微生物群主要富含拟杆菌、巴恩斯菌和副拟杆菌,且子宫内膜增生患者子宫微生物群的 α 多样性与 EC 患者相似,均高于子宫良性疾病患者^[27-28]。该研究提示,子宫内膜增生作为正常内膜向癌变内膜的过渡,其子宫微生物群呈现出与癌变状态的相似性,子宫微生物群可能参与了癌变的发生。应用针对子宫有害微生物群的制剂或子宫有益微生物群移植,有可能成为未来治疗 EC 的新方法。

11 超声造影

EC 在超声造影检查中可表现宫腔不规则充盈,子宫内膜不规则增厚、粗糙、回声不均匀,病灶呈局灶性或弥漫性,伴或不伴子宫肌层浸润。除了观察内膜的形态以外,行超声造影检查时,内膜的运动和变化间接表明了子宫肌壁的顺应性,可作为鉴别内膜良恶性病变的指标。早期 EC 多无灌注异常,超声造影表现与子宫内膜增生相似。随着病程发展,EC 病灶出现明显灌注异常。在评估肌层浸润深度方面,可更清晰显示病灶与子宫肌层的分界,更准确地评估肌层浸润深度。但体积较大的局灶性 EC 病灶可致宫腔变形,使子宫肌层受压、变薄,导致高估肌层浸润深度。然而,超声造影检查存在引起恶性肿瘤细胞扩散的风险。因此,采用超声造影对 EC 进行诊断和术前评估时,应充分了解其优势及局限性。

12 小结

EC 高危人群逐渐增多,其发病率呈逐年上升和年轻化趋势,因此临床妇科医生应该高度关注 EC 的筛查工作。我国还没有建立规范且实用的 EC 筛查流程,目前临床上应用的 EC 筛查方法有限,且各有利弊。子宫内膜脱落细胞学检查虽然具有无创、简便的优点,但是特异性和灵敏性较差;子宫内膜脱落细胞块检查准确率相对较高,但是细胞块制备程序繁杂;

子宫内膜微量组织病理检查有较高的准确率,但也存在取材经验不足、标本量少等问题。另外,无论哪一种筛查方法,都离不开病理科医生的参与和合作,需要与病理科医生共同沟通患者病情和组织取材情况,从而提高筛查的准确率。相信随着对 EC 筛查工作的重视及研究的逐步深入,高效、安全、准确的 EC 筛查方法必定会得到完善和发展。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 中华医学会病理学分会, 国家病理质控中心. 子宫内膜癌分子检测中国专家共识(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(11): 1126-1144.
- [3] NAGASE S, OHTA T, TAKAHASHI F, et al. Annual report of the Committee on Gynecologic Oncology, the Japan Society of Obstetrics and Gynecology: Annual patient report for 2017 and annual treatment report for 2012[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47(5): 1631-1642.
- [4] 孙可欣, 郑荣寿, 佐晶, 等. 2015 年中国子宫内膜癌发病和死亡情况分析[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(26): 1987-1992.
- [5] 俞梅, 向阳, 马晓欣, 等. 子宫内膜癌筛查规范建议[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(5): 307-311.
- [6] YANG B, GUO H, SHEN G, et al. Screening of endometrial cancer related to lynch syndrome in China by suction curettage-based cytology and histology: A retrospective study[J]. J Cytol, 2023, 40(2): 99-104.
- [7] URICK M E, BELL D W. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(9): 510-521.
- [8] CLARKE M A, LONG B J, DEL MAR MORILLO A, et al. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women[J]. JAMA Intern Med, 2018, 178: 1210-22.
- [9] ACOG Committee Opinion. 734: the role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding[J]. Obstet Gynecol, 2018, 131(5): 124-129.
- [10] YANG X, MA K, CHEN R, et al. A study evaluating liquid-based endometrial cytology test and transvaginal ultrasonography as a screening tool for endometrial cancer in 570 postmenopausal women[J]. J Clin Lab Diagn, 2023, 1(1): 1-10.

- usal women[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2023, 52(8):102643.
- [11] ERDEMOGLU E, SEREL T A, KARACAN E, et al. Artificial intelligence for prediction of endometrial intraepithelial neoplasia and endometrial cancer risks in pre-and postmenopausal women[J]. *AJOG Glob Rep*, 2023, 3(1):100154.
- [12] VITALE S G, BUZZACCARINI G, RIEMMA G, et al. Endometrial biopsy: Indications, techniques and recommendations. An evidence-based guideline for clinical practice[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2023, 52(6):102588.
- [13] BAKKUM-GAMEZ J N, WENTZENSEN N, MAURER M J, et al. Detection of endometrial cancer via molecular analysis of DNA collected with vaginal tampons [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(1):14-22.
- [14] LIEW P L, HUANG R L, WU T I, et al. Combined genetic mutations and DNA-methylated genes as biomarkers for endometrial cancer detection from cervical scrapings[J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1):170.
- [15] SANGTANI A, WANG C, WEAVER A, et al. Combining copy number, methylation markers, and mutations as a panel for endometrial cancer detection via intravaginal tampon collection [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 156(2):387-392.
- [16] FRIAS-GOMEZ J, BENAVENTE Y, PONCE J, et al. Sensitivity of cervico-vaginal cytology in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Cytopathol*, 2020, 128(11):792-802.
- [17] BAGARIA M, SHIELDS E, BAKKUM-GAMEZ J N. Novel approaches to early detection of endometrial cancer[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2017, 29(1):40-46.
- [18] CRUZ GARCÍA A M, PÉREZ MORALES E, OCÓN PADRÓN L, et al. Asymptomatic endometrial thickening in postmenopausal women: predictor of malignant pathology? [J]. *J Obstet Gynaecol(Lahore)*, 2023, 43(1):2160928.
- [19] 屈洁, 刘果艳, 王晓琴. CA125、CA153 及 HE4 联合检测对子宫内膜癌的诊断价值研究[J]. *癌症进展*, 2018, 16(15):1903-1906.
- [20] JONES P A, ISSA J P J, BAYLIN S. Targeting the cancer epigenome for therapy[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(10):630-641.
- [21] MOAR K, PANT A, SAINI V, et al. Potential biomarkers in endometrial cancer: A narrative review[J]. *Biomarkers*, 2023, 28(4):358-371.
- [22] KONG L H, XIAO X P, WAN R, et al. The role of DNA methylation in the screening of endometrial cancer in postmenopausal women [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2023, 103(12):907-912.
- [23] DONG S H, LU Q, XU P, et al. Hypermethylated PCDHGB7 as a Universal cancer only marker and its application in early cervical cancer screening[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(6):e457.
- [24] YUAN A N, MAO Z R, LU Q, et al. Hypermethylated PCDHGB7 as a biomarker for early detection of endometrial cancer in endometrial brush samples and cervical scrapings[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8:774215.
- [25] 赵行平, 徐大宝, 马洁稚, 等. DNA 甲基化检测在育龄期异常子宫出血女性子宫内膜癌诊断中的应用价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2023, 46(4):367-374.
- [26] TUGRUL F, AKIN GEYIK G, YALINBA KAYA B, et al. A biospectroscopic approach toward colorectal cancer diagnosis from bodily fluid samples via ATR-MIR spectroscopy combined with multivariate data analysis[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2024, 304:123342.
- [27] WANG L L, YANG J L, SU H C, et al. Endometrial microbiota from endometrial cancer and paired pericancer tissues in postmenopausal women: differences and clinical relevance[J]. *Menopause*, 2022, 29(10):1168-1175.
- [28] 中国医师协会超声医师分会, 何文, 陈绍琦. 子宫内膜癌超声造影中国专家共识[J]. *中国医学影像技术*, 2023, 39(5):641-645.

(收稿日期:2023-09-16 修回日期:2024-01-21)