

·临床研究·献礼百年校庆·

炎症标志物在区分子宫内膜病变中的预测价值

王英祥, 古健, 王佳

(中山大学附属第三医院妇科, 广东广州 510630)

摘要:【目的】探讨术前血清炎症标志物在子宫内膜癌中的预测价值。【方法】回顾性分析中山大学附属第三医院2020年1月至2023年12月经病理确诊的子宫内膜非典型增生及子宫内膜癌患者的实验室及临床病理资料,分析两组患者基本信息间的差异,通过Mann-Whitney *U*检验对比术前血清炎症标志物及肿瘤标志物在两组患者间的差异,有差异的指标使用ROC曲线来分析其特异度、敏感度及最佳截断值。共408名患者纳入研究,其中子宫内膜非典型增生组82名患者,子宫内膜癌组326名患者。【结果】患者术前血清白细胞计数($P=0.039$)、单核细胞计数($P=0.046$)、血小板计数($P=0.0317$)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)($P=0.017$)、CA-125($P<0.0001$)、HE4($P<0.0001$)在子宫内膜非典型增生和子宫内膜癌间有统计学差异,为这些存在差异的指标绘制ROC曲线,结果显示白细胞($P=0.041$)、血小板($P=0.045$)、PLR($P=0.007$)、CA-125($P<0.0001$)、HE4($P<0.0001$)在子宫内膜癌的识别中,其预测价值具有统计学意义。对比单个指标,联合指标CA-125+HE4+PLR+白细胞+单核细胞具有最大AUC [0.76(0.70~0.81)],其预测价值更高。【结论】CA-125+HE4+PLR+白细胞+单核细胞联合筛查可帮助识别子宫内膜癌,为子宫内膜非典型增生及早期内膜癌保守治疗的患者提供有效的信息。

关键词:子宫内膜不典型增生;子宫内膜癌;血清炎症标记物;肿瘤标记物;受试者工作特征曲线

中图分类号:R737.33 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2024)06-0923-07

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2024.0608

Predictive Value of Inflammatory Markers to Differentiate Endometrial Lesions

WANG Yingxiang, GU Jian, WANG Jia

(Department of Gynecology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: WANG Jia; E-mail: wangj425@mail.sysu.edu.cn

Abstract:【Objective】To explore the predictive value of preoperative serum inflammatory indicators in endometrial cancer.【Methods】The laboratory and clinical pathological data of patients with endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer diagnosed by pathology from January 2020 to December 2023 in the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University were retrospectively analyzed. The differences in basic information between the two groups of patients were analyzed. The Mann-Whitney *U* test was used to compare the differences in preoperative serum inflammatory indicators and tumor markers between the two groups of patients. The ROC curve was used to analyze the specificity, sensitivity and optimal cutoff value of the different indicators. A total of 408 patients were included in the study, including 82 patients in the endometrial atypical hyperplasia group and 326 patients in the endometrial cancer group.【Results】There were statistical differences in preoperative serum leukocyte count ($P=0.039$), monocyte count ($P=0.046$), platelet count ($P=0.0317$), platelet/lymphocyte ratio (PLR) ($P=0.017$), CA-125 ($P<0.0001$), and HE4 ($P<0.0001$) between endometrial atypical hyperplasia and endometrial carcinoma. ROC curves were drawn for these different indicators, and

收稿日期:2024-08-04

录用日期:2024-09-27

作者简介:王英祥,第一作者,中山大学附属第三医院2015级妇产科硕士,研究方向:妇科肿瘤与妇科内分泌, E-mail:18620193902@163.com;古健,中山医科大学1986级临床医学系本科,中山医科大学附属第二医院1997级妇科硕士;王佳,通信作者,中山大学中山医学院2007级临床医学八年制博士,研究方向:妇科肿瘤与妇科内分泌, E-mail:wangj425@mail.sysu.edu.cn

the results showed that leukocyte ($P=0.041$), platelet ($P=0.045$), PLR ($P=0.007$), CA-125 ($P<0.0001$), and HE4 ($P<0.0001$) had statistically significant predictive values in endometrial carcinoma. Compared with single indicators, the combined indicator CA-125 + HE4 + PLR + leukocytes + monocytes had the largest AUC [0.76 (0.70–0.81)], and its predictive value is higher. 【Conclusion】 CA-125+HE4+PLR+leukocytes+monocytes combined screening can help to identify endometrial cancer, and provide effective information for patients with endometrial atypical hyperplasia and early endometrial cancer who are conservatively treated.

Key words: endometrial atypical hyperplasia; endometrial cancer; serum inflammatory markers; tumor markers; receiver operating characteristic curve

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2024, 45(6):923–929]

子宫内膜癌是女性癌症的第六大病因,严重威胁和损害女性的生命健康。2020年全球最大的肿瘤数据库 GLOBOCAN 数据库收录了 417 367 例新发子宫内膜癌病例(endometrial cancer, EC)^[1]。早期子宫内膜癌起病隐匿,无症状,诊断困难^[2-3]。子宫内膜增生伴不典型增生(endometrial atypical hyperplasia, EAH)是子宫内膜癌的一种癌前病变,发展为子宫内膜癌的概率较高^[4],但目前子宫内膜癌缺乏简便而有效的识别方法。EC 中约 15%~25% 的病例出现在绝经前的年轻人群中,5% 的病例发生在 40 岁以下^[5]。因此在 EAH 及早期 EC 的患者中有一部分人在诊断时还未生育,需进行保留生育功能的治疗。在保守治疗过程中,必须定期进行内膜状态的评估,以防止忽略疾病进展。目前最常用的方法为宫腔镜检查 and 诊断性刮宫,但反复宫腔镜检查及诊断性刮宫增加了病变转移的风险,同时还会造成宫腔粘连及内膜受损的可能。影像学技术,如超声和磁共振成像,在准确诊断早期子宫内膜癌的能力上也存在局限性。尽管现有的几种生物标志物与子宫内膜癌的临床特征和预后相关^[1,6],但其诊断效能有限,而且单独使用一种诊断方法时,子宫内膜癌的漏诊率更高。因此,探索新的、无创的标记物来预测疾病的进展显得尤为重要,这可以改善患者的风险分层和指导保守治疗管理,尤其是行保留生育功能治疗的 EAH 及早期 EC 的患者。在子宫内膜癌发生之前,肿瘤细胞就诱导机体产生适合肿瘤发生发展的环境,包括炎症微环境。无法控制的炎症在诱发和促进肿瘤中起着重要作用,炎症状态可以反映在血清炎症标志物的变化上^[7]。除了传统的白细胞、单核细胞、淋巴细胞

及血小板以外,中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR)以及最近新开发的全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)^[8]和系统性炎症反应指数^[9](systemic inflammatory response syndrome, SIRS)都是目前可用的全身炎症反应标志物^[10]。这些标志物已被阐明在包括妇科肿瘤在内的实体肿瘤中具有预测预后意义^[11-14]。本研究旨在探讨术前血清炎症标志物在子宫内膜癌中的预测价值。

1 材料与方法

1.1 患者选择

纳入标准:经诊断性刮宫或手术病理证实为子宫内膜不典型增生或子宫内膜癌的患者;临床资料及数据完整者。

排除标准:合并严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍性疾病者;或患有其他恶性肿瘤或影响血清肿瘤标志物及炎症标志物水平的疾病;术前 1 周无全血细胞计数资料者。

1.2 数据收集

本研究经中山大学附属第三医院伦理委员会批准(伦理号:II 2023-008002)。这项研究是根据《赫尔辛基宣言》进行的,所有入组患者均提供知情同意书。

通过医院电子病历数据库获取患者临床病理资料:基本信息:包括年龄、身高、体质量、合并疾病

等;术前血清检查包括白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数;术前肿瘤标志物包括CA-125及HE4。

NLR的计算方法是:中性粒细胞计数/淋巴细胞计数;MLR的计算方法是:单核细胞计数/淋巴细胞计数;PLR的计算方法是:血小板计数/淋巴细胞计数;SII的计算方法是血小板计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数;SIRI的计算方法是中性粒细胞计数×单核细胞计数/淋巴细胞计数。

身体质量指数(BMI)的计算方法是患者的体质量(kg)除以身高(m)的平方。

1.3 统计分析

分类数据以 $n(\%)$ 表示。连续数据采用Kolmogorov-Smirnov 检验判断变量分布的正态性,如果符合正态分布,连续数据表示为平均值(标准差),如果非正态分布,则表示为中位数(四分位间距)。分类变量的比较采用 Fisher 精确检验和 χ^2 检验。符合正态分布的连续变量比较采用 Student's t 检验,非正态分布的变量比较采用 Mann-Whitney U 检验。

对两组间差异有统计学意义的变量构建受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC),采用约登指数[最大值(灵敏度+特异度-1)]确定最佳截断值。统计学显著性水平设定为 $P < 0.05$ 。使用 SPSS 23.0 软件进行数据及统计学处理,使用 Prism 10.0 软件进行绘图。

2 结果

2.1 子宫内膜非典型增生患者与子宫内膜癌患者炎症指标及肿瘤标志物比较

本研究共纳入 408 例患者,其中子宫内膜非典型增生组 82 名患者,子宫内膜癌组 326 名患者(表 1)。经 Kolmogorov-Smirnov 检验,患者的临床特征、血清炎症标志物及肿瘤标志物不符合正态分布。EAH 患者的中位年龄为 47 (42~50) 岁,EC 患者的中位年龄正如预期大于 EAH 患者 ($P < 0.01$),为 53 (47~59) 岁。高血压和糖尿病在 EC 患者中较多 ($P < 0.05$),BMI 在两组间无统计学意义。在 EC 患者中,以早期(I 期,II 期)患者居多,占 85.9%。

表 1 EAH 与 EC 患者的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of EAH and EC patients

[$n(\%)$, $M(IQR)$]

Items	EAH ($n=82$)	EC ($n=326$)	Z/χ^2	P
Age/year	47.0 (42.0-50.0)	53.0 (47.0-59.0)	-5.807	<0.000 1
BMI	24.0 (22.0-25.4)	23.4 (21.4-26.1)	-0.495	0.620
Hypertension	13 (15.9%)	87 (26.7%)	2.039	0.040
Diabetes	4 (5.6%)	68 (94.4%)	3.393	0.000 7
Staging				
I		256 (78.5%)		
II		24 (7.4%)		
III		39 (12%)		
IV		7 (2.1%)		

BMI: body mass index.

与 EAH 组比较,EC 组血清炎症标志物及肿瘤标志物水平基本呈上升趋势,其中白细胞计数 ($P=0.039$)、单核细胞计数 ($P=0.046$)、血小板计数 ($P=0.031 7$)、CA-125 ($P < 0.000 1$)、HE4 ($P < 0.000 1$) 在

两组患者间差异具统计学意义。在组合炎症标志物中,PLR 在两组患者间具有统计学差异 ($P=0.017$; 表 2)。从结果中可以看出这些在两组间具有差异性指标可能是有助于区分 EAH 及 EC 的标志物。

表2 EAH与EC患者血清炎症标志物及肿瘤标志物对比

Table 2 Comparison of serum inflammatory markers and tumor markers between EAH and EC patients

Items	EAH (n=82)	EC (n=326)	Z	P
White blood cell	6.3(5.1-7.5)	6.7(5.5-8.0)	-2.057	0.039
Lymphocytes	1.8(1.5-2.2)	1.8(1.5-2.3)	-0.725	0.469
Neutrophils	3.8(3.1-4.7)	4.2(3.3-5.1)	-1.691	0.091
Monocyte	0.4(0.3-0.5)	0.4(0.3-0.6)	-1.993	0.046
Platelet	316(238.5-366.5)	274.5(234.0-326.8)	-2.146	0.031 7
CA-125	16.7(10.4-22.4)	20.8(14.5-37.85)	-4.497	<0.000 1
HE4	33.4(28.6-40.6)	45.5(33-80.5)	-5.133	<0.000 1
NLR	2.2(1.7-2.7)	2.3(1.7-3.1)	-0.850	0.396
MLR	0.2(0.2-0.3)	0.2(0.2-0.3)	-1.271	0.204
PLR	165.7(133.0-216.7)	147(116.7-206.2)	-2.383	0.017
SII	665.7(486.9-893.8)	627.4(434.0-899.6)	-0.578	0.564
SIRI	0.8(0.6-1.2)	1.0(0.6-1.5)	-1.714	0.087

NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; MLR: monocyte-to-lymphocyte ratio; SII: systemic immune-inflammation index; SIRI: systemic inflammatory response syndrome.

2.2 炎症标志物及肿瘤标志物单项或联合对子宫内膜癌的诊断效能

将两组内膜病变间具有差异性指标提取,进一步进行ROC曲线分析。根据ROC曲线分析(表3;图1)可见白细胞计数、血小板计数、CA-125、HE4、PLR在区分EAH与EC方面具有良好性能($P < 0.001$)。其中血清炎症标志物及肿瘤标志物联合(CA-125+HE4+PLR+白细胞+单核细胞)鉴别效能最高(AUC=0.76, 95%CI: 0.70~0.81),最佳截断点

为0.40;其次为肿瘤标志物联合(CA125+HE4)(AUC=0.71, 95%CI: 0.66~0.77)、HE4(AUC=0.70, 95%CI: 0.64~0.76)、CA-125(AUC=0.68, 95%CI: 0.61~0.75)、PLR(AUC=0.59, 95%CI: 0.52~0.65)、白细胞(AUC=0.58, 95%CI: 0.50~0.65)和血小板(AUC=0.42, 95%CI: 0.34~0.50)。因此联合血清炎症指标和肿瘤标志物具有最佳诊断效能,可对高危患者进行动态观测及分层管理。

表3 各指标的曲线下面积及截断值

Table 3 The area under the curve (AUC) and the cut-off value of each markers

Items	Cut off value	Youden index	AUC(95%CI)	P	Specificity/%	Sensitivity/%
WBC	7.86	0.16	0.58(0.50-0.65)	0.041	0.12	0.28
Monocytes	0.51	0.15	0.56(0.12-0.49)	0.117	0.17	0.32
Platelets	214.5	0.06	0.42(0.34-0.50)	0.045	0.82	0.88
CA-125	17.95	0.31	0.68(0.61-0.75)	<0.000 1	0.32	0.63
HE4	45.15	0.36	0.70(0.64-0.76)	<0.000 1	0.15	0.51
PLR	344.42	0.04	0.59(0.52-0.65)	0.007	0.02	0.05
CA125+HE4	0.81	0.38	0.71(0.66-0.78)	<0.000 1	0.19	0.56
CA125+HE4+ PLR+ WBC+ Monocytes	0.85	0.40	0.76(0.70-0.81)	<0.000 1	0.20	0.62

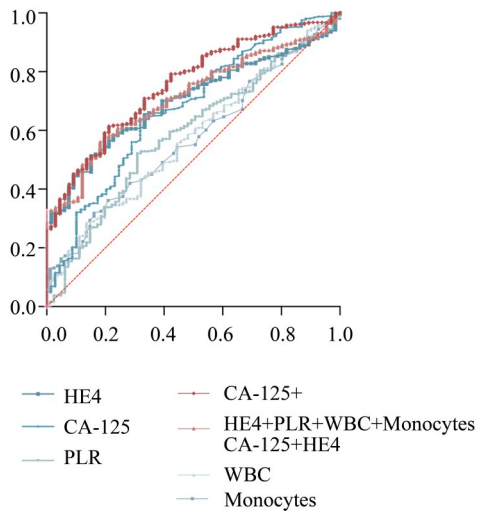


图1 ROC曲线分析各种标志物鉴别EAH与EC的价值

Fig. 1 The value of various markers in differentiating EAH from EC by ROC curve

3 讨论

3.1 在子宫内膜癌中寻找新的标志物是必要的

在目前的研究中,我们全面评估了术前炎症标记物及肿瘤标记物在区分子宫内膜非典型增生及子宫内膜癌中的效用,并提出了效能最高的CA-125+HE4+PLR+白细胞+单核细胞联合指标的最佳临界值,以预测子宫内膜癌的存在。

子宫内膜癌的发病率在全球女性肿瘤中排名第六位^[1],早期诊断对于子宫内膜癌治疗来说至关重要。子宫内膜伴有非典型增生是子宫内膜癌的癌前病变,以往子宫内膜非典型增生及早期癌变通常在高龄时被诊断,但近年来随着外源性雌激素使用的增多及生育年龄的延迟,部分年轻患者在诊断时还有生育要求,此时保留生育能力很重要^[15]。欧洲妇科肿瘤学会/欧洲放疗和肿瘤学会/欧洲病理学会(ESGO/ESTRO/ESP)新的指南^[16]中提到了非典型子宫内膜增生和早期子宫内膜癌的保留生育功能管理,治疗方案主要是基于各种孕激素的使用^[17]以及严格的随访方案,包括通过诊断性刮宫或全面的宫腔镜定期内膜取样^[5],但这是一种有创的检查方法。因此需要进一步寻找能够区别子宫内膜非典型增生及早期子宫内膜癌患者的无创标志物。

肿瘤标志物可应用于恶性肿瘤的早期诊断工作,在传统的血清肿瘤标记物中,如HE4及CA-125,

先前已被评估为上皮性卵巢癌和子宫内膜癌的潜在检测和预后指标。HE4最初从人附睾中分离出来,在人体健康组织和良性肿瘤中含量较低,但在子宫内膜癌患者的组织和血清中均异常升高^[18]。据报道,19%~40%的子宫内膜癌患者CA-125升高^[19-20]。然而,CA-125在子宫内膜癌患者术前评估中的确切作用尚不明确,且存在争议。在本研究中可见,与EAH组比较,EC组的CA-125 ($P<0.0001$)、HE4 ($P<0.0001$)均较高,在两组患者间具有统计学差异 ($P<0.001$)。然而在我们的研究中,近70%的EC患者CA-125水平较低并未达到检验有效上限,同样近70%的EC患者HE4水平较低,因此,单独检测CA-125或HE4并不能用于鉴别诊断EAH与EC。

1863年,Virchow首次描述了炎症和癌症之间的联系^[21]。此后,大量研究强调了炎症细胞和细胞因子在肿瘤发生、发展中的重要性,它们有可能促进肿瘤的生长、进展和转移。有研究表明,系统性炎症反应是恶性肿瘤的基本特征^[22]。在我们研究中,EC组中的白细胞计数 ($P=0.039$)、单核细胞计数 ($P=0.046$)及血小板计数 ($P=0.0317$)这些血清炎症性标记物与EAH组对比均具有显著性差异,说明这些指标有望作为区分两种内膜病变的标志物。术前血清炎症标志物与肿瘤进展的关系尚未完全阐明。白细胞是最大的炎症细胞群,中性粒细胞可通过释放肿瘤坏死因子、白细胞介素-1和白细胞介素-6促进肿瘤进展^[23]。淋巴细胞通过诱导细胞毒性细胞死亡和抑制肿瘤细胞的增殖和迁移,在肿瘤特异性免疫应答中至关重要。单核细胞参与肿瘤的发生、生长、迁移、血管化、侵袭和转移^[24]。

在血清炎症复合标志物中,本研究结果显示NLR、MLR、SII、SIRI在子宫内膜病变进展的过程中,并未展现出差别。而与子宫内膜非增生的患者相比,EC患者的PLR展现出统计学差异 ($P=0.017$),这与另一项研究的结果相同^[25]。PLR作为标志物的潜在机制尚未完全阐明,但有几种解释。大量证据表明,血小板活化是癌症发生、发展和转移的关键生物学过程^[26]。此外,血小板可以通过几种生物途径影响癌细胞的转移潜力,即分泌细胞生长因子,帮助稳定肿瘤细胞与内皮细胞的粘附,并

阻碍细胞介导的针对肿瘤细胞的免疫。

3.2 炎症标志物及肿瘤标志物的预测效能

单一的血液参数作为炎症标志物并不能反映炎症的状态;与作为炎症标志物的单一血液参数相比,血液炎症复合标志物如中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、血小板-淋巴细胞比值(PLR)、单核细胞-淋巴细胞比值(MLR)、全身炎症指数(SII)及系统性炎症反应指数(SIRI)有时可以提供更多的信息,并指导治疗方案的改变。

在辨别EAH组与EC组患者时,我们评估了白细胞计数、单核细胞计数、血小板计数、CA-125、HE4及PLR在子宫内膜癌诊断中的预测价值,发现CA-125、HE4及PLR产生了良好的预测价值。其中PLR的AUC为0.59,和其他血清炎性标志物相比具有最高的好的预测价值,但其特异性(0.02)和敏感性(0.05)相对较低。

对所有有统计学差异的指标进行ROC分析,评价其单独或联合诊断子宫内膜癌的效能,并确定优选的联合诊断指标。通过ROC曲线分析,与单

一肿瘤标志物相比,将血清炎性指标与肿瘤标志物联合(CA125+HE4+PLR+白细胞+单核细胞)可获得最大诊断效能AUC:0.76(0.70~0.81),对子宫内膜癌的临床诊断效能最优。因此,联合指标诊断子宫内膜癌的有效价值值得肯定。在我们的研究中,证实了CA125+HE4+PLR+白细胞+单核细胞是区别EAH患者及EC患者有效的生物标志物。

来自外周血血清的标志物在术前评估可以提供高质量的预后信息,并且它们提供了改善患者分层的另一种有前途的方法。尤其在有生育要求的非典型增生及早期内膜癌患者中,可在保育治疗过程中,每3个月先行外周血血清的标志物检测CA125+HE4+PLR+白细胞+单核细胞高于上限时,则积极建议患者行子宫内膜活检以确认疾病是否进展。

将血清炎性标志物与肿瘤标志物联合检测,可以提高子宫内膜癌的检测准确性。这些标志物的分析是相对成本较低、容易获得且创伤较小的,这对患者是非常有益的。

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] Bell DW, Ellenson LH. Molecular genetics of endometrial carcinoma [J]. *Annu Rev Pathol*, 2019, 14: 339-367.
- [3] 何路路, 欧阳菲, 周妍, 等. DNA甲基化在子宫内膜癌中的研究进展 [J]. *广东医学*, 2023, 44(6): 700-704.
He LL, Ouyang F, Zhou Y, et al. Research progress of DNA methylation in endometrial cancer [J]. *Guangdong Med J*, 2023, 44(6): 700-704.
- [4] Matsuo K, Ramzan AA, Gualtieri MR, et al. Prediction of concurrent endometrial carcinoma in women with endometrial hyperplasia [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 139(2): 261-267.
- [5] Carneiro MM, Lamaita RM, Ferreira MCF, et al. Fertility-preservation in endometrial cancer: is it safe? review of the literature [J]. *JBRA Assist Reprod*, 2016, 20(4): 232-239.
- [6] Espiau Romera A, Cuesta Guardiola T, Benito Vielba 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.
- [7] Arneith B. Tumor microenvironment [J]. *Med Kaunas Lith*, 2019, 56(1): 15.
- [8] Zhang Y, Chen B, Wang L, et al. Systemic Immune-inflammation index is a promising noninvasive marker to predict survival of lung cancer: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(3): e13788.
- [9] Wang L, Zhou Y, Xia S, et al. Prognostic value of the systemic inflammation response index (siri) before and after surgery in operable breast cancer patients [J]. *Cancer Biomark Sect Dis Markers*, 2020, 28(4): 537-547.
- [10] Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 75381-75388.
- [11] Song H, Jeong MJ, Cha J, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in non-endometrioid endometrial cancer [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(16): 3712-3717.
- [12] Takahashi R, Mabuchi S, Kawano M, et al. Prognostic significance of systemic neutrophil and leukocyte alterations in surgically treated endometrial cancer patients: a monoinstitutional study [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(1):

- 112-118.
- [13] Cong R, Kong F, Ma J, et al. Combination of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio: a superior prognostic factor of endometrial cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 464.
- [14] Xu M, Wu Q, Cai L, et al. Systemic inflammatory score predicts overall survival in patients with cervical cancer[J]. *J Cancer*, 2021, 12(12): 3671-3677.
- [15] Duska LR, Garrett A, Rueda BR, et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger[J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 83(2): 388-393.
- [16] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma [J]. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*, 2021, 31(1): 12-39.
- [17] Yang B, Xu Y, Zhu Q, et al. Treatment efficiency of comprehensive hysteroscopic evaluation and lesion resection combined with progestin therapy in young women with endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(1): 55-62.
- [18] Liu J, Han L, Sun Q, et al. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of HE4 for endometrial carcinoma [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 252: 404-411.
- [19] Ginath S, Menczer J, Fintsi Y, et al. Tissue and serum CA125 expression in endometrial cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*, 2002, 12(4): 372-375.
- [20] Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 182(6): 1328-1334.
- [21] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 539-545.
- [22] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 883-899.
- [23] Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies [J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 360.
- [24] Patel A, Ravaud A, Motzer RJ, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor of disease-free survival in postnephrectomy high-risk locoregional renal cell carcinoma: analysis of the S-TRAC trial [J]. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*, 2020, 26(18): 4863-4868.
- [25] Ilgen O, Kurt S, Yuzuguldu RI, et al. Platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios in endometrial pathologies [J]. *Ginekol Pol*, 2023, 94(4): 269-274.
- [26] Egan K, Crowley D, Smyth P, et al. Platelet Adhesion and degranulation induce pro-survival and pro-angiogenic signalling in ovarian cancer cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26125.

(编辑 余菁)