

171 例子宫内膜癌患者预后因素分析

李美艳

(邯郸市中心医院,河北 邯郸 056008)

摘要: [目的] 探讨子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)临床病理因素和生物学因素如骨桥蛋白(OPN)、尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)对 EC 手术预后的影响并筛选出最显著影响因素。[方法] 选取 171 例经病理检查确诊为 EC 的患者,采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验来评价各因素与 EC 患者生存时间的关系,并用 Cox 风险模型进行多因素分析。[结果] 单因素分析显示手术—病理分期、肌层浸润深度、淋巴结转移、OPN 阳性表达及 uPA 阳性表达 5 个因素与预后相关($P < 0.05$),年龄、组织学分化、组织学类型与预后不相关($P > 0.05$)。Cox 多因素分析显示:手术—病理分期、肌层浸润深度、OPN 阳性表达、uPA 阳性表达是影响预后的独立因素。[结论] 手术—病理分期晚、肌层浸润深、OPN 表达阳性、uPA 表达阳性的 EC 患者预后差,OPN 和 uPA 有望成为反映 EC 生物学特性及评价 EC 预后的重要分子标记。
关键词: 子宫内膜癌;骨桥蛋白;尿激酶型纤溶酶原激活物;预后
中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)07-0543-06
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.07.B004

Prognostic Factors of Endometrial Carcinoma: An Analysis of 171 Cases

LI Mei-yan

(Handan Central Hospital, Handan 056008, China)

Abstract: [Objective] To investigate the factors related to prognosis of endometrial carcinoma (EC). [Methods] One hundred and seventy-one patients with pathologically confirmed endometrial carcinoma were included in the analysis. The overall survival of patients was evaluated by Kaplan-Meier method. The correlation of clinical features and laboratory findings with overall survival was assessed by univariate and multivariate analysis. [Results] Univariate analysis showed that clinical and surgical stage, myometrial invasion, lymph node metastasis, positive expression of osteopontin (OPN) and urokinase-type plasminogen activator (uPA) were associated with prognosis ($P < 0.05$), while the age, histological differentiation and histological type were not associated with prognosis ($P > 0.05$). Cox multivariate analysis showed that clinical and surgical stage, myometrial invasion, positive expression of OPN and uPA were the independent factors influencing the prognosis of EC patients. [Conclusion] The EC patients with advanced clinical and surgical stage, deep myometrial invasion, positive expression of OPN and uPA would have poorer prognosis.

Subject words: endometrial carcinoma; osteopontin(OPN); urokinase-type plasminogen activator(uPA); prognosis

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)作为女性生殖器官最常见的恶性肿瘤之一,占女性生殖道恶性肿瘤的 20%~30%,其发病率不断上升,严重威胁女性患者的生命。

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)和尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, uPA)均在恶性肿瘤中异常表达,且与肿瘤侵袭、转移及较

差的预后有关,已越来越多地应用在对肿瘤机制的研究中^[1,2]。我们分析 OPN 和 uPA 表达,并综合 EC 患者的临床病理特征,分析它们对 EC 患者预后的影响,以为 EC 诊断及靶向治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

选取邯郸市中心医院妇科 2009 年 1 月至 2015

通讯作者: 李美艳,副主任医师,硕士,河北省邯郸市中心医院妇一科,河北省邯郸市丛台区(056008),E-mail: lmy-200602744@163.com
收稿日期: 2016-01-08; **修回日期:** 2016-04-08

年6月初诊治疗的EC患者171例,年龄范围24~74岁,中位年龄49.0岁,平均年龄(49.5±0.8)岁。根据国际妇产科联盟(FIGO 2009)手术—病理分期标准:I~II期145例,III~IV期26例;组织学分化:高-中分化(G1、G2)112例,低分化(G3)59例;肌层浸润:肌层浸润深度<1/2肌层123例,≥1/2肌层48例;组织学类型:腺癌131例,其他40例;淋巴结转移:术后证实有淋巴转移的23例,无淋巴转移的148例。免疫组化SP法提示OPN阳性109例,阴性62例,uPA阳性88例,阴性83例。标本来自于诊刮及手术切除子宫的内膜标本。所有病例术前均未进行放疗及内分泌治疗。由2名高年资病理医生复习病理切片,并选取包含肿瘤组织的石蜡标本备用。

1.2 判断标准和测定方法

采用免疫组化SP法,检测OPN和uPA在EC中的表达。实验步骤严格按相应试剂的说明书操作,以已确定的阳性标本切片为阳性对照,PBS代替一抗作为阴性对照。切片按阳性细胞百分比及染色强弱IHS评分。结果判断标准:在双盲状态下对免疫组化染色结果进行评价,每张切片随机观察5个高倍视野,每个视野计数100个细胞,阳性判断参照文献[3]的方法。

1.3 随访

通过电话、门诊复查、微信、微博、QQ等通讯方式(电话、微信和QQ联系为主)对患者进行随访,将确诊时间作为随访起始时间,将手术时间作为生存

起始时间,以复发和转移作为终止事件。生存时间以月为单位,末次随访时间为2015年6月30日。失访者自失访之日按截尾数据处理。

1.4 统计学处理

采用统计软件IBM SPSS 19.0对数据进行分析,对各临床病理因素和生物学因素与生存关系应用Kaplan-Meier法进行单因素生存分析。Kaplan-Meier分析中,与生存相关的各因素的组间差异显著性检验采用Log-rank检验,Cox比例风险模型进行多因素分析采用Wald检验,相对危险度的可信区间(CI),选系统默认的95%,Cox回归方法选择全部变量均进入回归模型的Enter法。各检验均以 $P < 0.05$ 为有统计学意义的检验标准。

2 结果

2.1 随访结果

随访时间范围为8~72个月,中位随访时间为30.0个月,平均生存时间为(33.3±1.3)个月。随访期内,共52例死亡,51例死于EC转移或复发,占29.82%(51/171),1例死于其他原因。失访3例,随访率98.25%(168/171)。

2.2 EC预后影响因素的单因素分析

将可能影响EC预后的各临床病理和生物学等8项因素分别进行单因素分析,结果显示:手术—病理分期、肌层浸润深度、淋巴结转移、OPN表达阳

Table 1 Univariate analysis on the relationship between the clinicopathologic characteristics and prognosis of EC

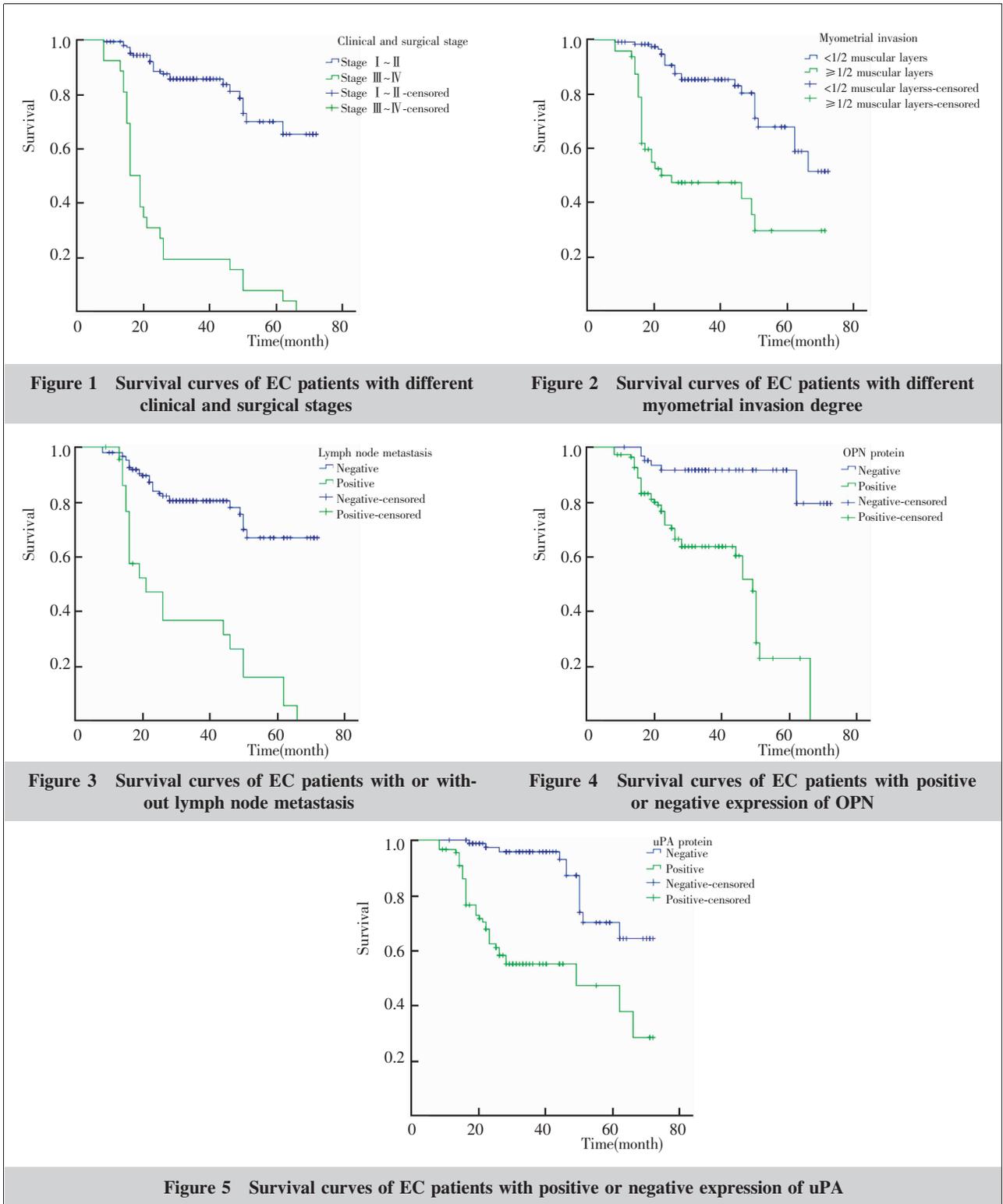
Clinical and biological characteristics	N	Median survival (month)	Survival (month)	Survival rate(%)		χ^2	P	
				3-year	5-year			
Age	≥50 years old	83	22.0	28.6±1.8	71.1	71.1	0.759	0.384
	<50 years old	88	35.5	37.8±1.7	82.9	72.7		
Clinical and surgical stage	I~II	145	32.0	34.9±1.3	87.6	83.5	91.336	0.000
	III~IV	26	17.5	24.3±3.2	19.2	7.7		
Histo-differentiation	Well-moderately differentiated	112	27.5	32.9±1.7	78.6	78.6	3.220	0.073
	Poorly differentiated	59	31.0	34.0±1.7	74.6	59.3		
Myometrial invasion	≥1/2 muscular layers	48	19.0	26.4±2.3	50.0	43.8	33.180	0.000
	<1/2 muscular layers	123	33.0	36.0±1.5	87.8	82.9		
Histological type	Adenocarcinoma	131	31.0	32.5±1.3	79.4	72.5	0.057	0.812
	Others	40	29.0	35.8±3.3	70.0	70.0		
Lymph node metastasis	Positive	23	17.0	28.1±3.9	43.5	26.1	43.160	0.000
	Negative	148	31.0	34.1±1.3	82.4	79.1		
OPN	Positive	109	25.0	27.9±1.2	68.8	60.6	28.477	0.000
	Negative	62	37.0	42.7±2.3	91.9	91.9		
uPA	Positive	88	25.0	27.5±1.5	59.1	58.0	29.165	0.000
	Negative	83	38.0	39.5±1.8	96.4	86.8		

性、uPA 表达阳性 5 项因素与 EC 的预后相关，均在影响 EC 患者的 3 年和 5 年生存率方面的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，而年龄 (是否 ≥ 50 岁)、组织学分化及组织学类型 3 项因素对 EC 患者的 3 年和 5 年生存

率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (Table 1, Figure 1~5)。

2.3 EC 患者预后影响因素的多因素分析

对于各临床病理和生物学因素进行 Cox 多因素分析结果显示，影响 EC 手术预后显著的因素为临



床病理因素中的手术—病理分期、肌层浸润深度；生物学因素中的 OPN 阳性和 uPA 阳性共 4 项 ($P < 0.05$), 而其余因素: 年龄、组织学分化、组织学类型、淋巴结转移则未入选 ($P > 0.05$)。其中依据相对危险度由大至小分别为: OPN 表达阳性、肌层浸润深度、手术—病理分期、uPA 表达阳性 (Table 2)。

3 讨论

近年来, 有关 OPN 及 uPA 与肿瘤的关系成为研究的热点, 已发现多种肿瘤组织中高表达 OPN 和 uPA^[4]。本文除常规临床病理因素外, 综合考虑与 EC 发病分子生物学特性有关的 OPN 和 uPA 蛋白, 以寻求能协助早期诊断、指导治疗及评估 EC 预后的有关肿瘤标志物, 希望对 EC 的早期预防、诊断提供依据。

3.1 影响 EC 预后的临床病理单因素分析

本研究结果显示, 在影响 EC 患者预后的临床病理各因素中, 年龄、组织学分化、组织学类型作为影响参数之一, 对 171 例患者 3 年和 5 年生存率的影响差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可见这 3 项因素并非关键性因素, 这也与国内外许多研究报道相符合^[5,6], 而手术—病理分期、肌层浸润深度和淋巴结转移对患者生存时间影响有统计学意义 ($P < 0.05$)。

手术—病理分期一直被认为是影响 EC 手术预后的一个重要因素。王敏^[7]等研究表明, EC 手术—病理分期越早, 预后越好。提高早期诊断率, 做到早治疗, 才是改善预后关键所在。本分析结果显示: I~II 期 3 年和 5 年生存率分别为 87.6%、83.5%, 中位生存期为 32.0 个月; 而 III~IV 期 3 年和 5 年生存率分别为 19.2%、7.7%, 中位生存期仅为 17.5 个月, 早期 EC 患者生存预后明显好于晚期患者, 分期愈晚, 预后愈差, 生存率愈低 (Figure 1)。故早发现、早诊断、早治疗是提高 EC 预后的重要手段。肌层浸润深度、有淋巴结转移均预示着 EC 的不同预后^[8]。陈敬华等^[9]研究显示, 肌层浸润深度是反映肿瘤细胞

Table 2 Multivariate Cox analysis on the factors influencing prognosis of EC patients

Factors	Partial regression coefficient	SE of partial regression coefficient	Wald	P	Relative risk	95% CI
Age	0.090	0.340	0.070	0.792	1.094	0.561~2.133
Clinical and surgical stage	1.414	0.474	8.907	0.003	4.112	1.625~10.407
Histo-differentiation	0.377	0.326	1.333	0.248	1.457	0.769~2.762
Myometrial invasion	1.435	0.351	16.747	0.000	4.201	2.112~8.353
Histological type	-0.308	0.361	0.727	0.394	0.735	0.362~1.491
Lymph node metastasis	0.451	0.491	0.843	0.358	1.570	0.600~4.108
OPN protein	1.564	0.472	10.967	0.001	4.780	1.894~12.065
uPA protein	0.780	0.366	4.552	0.033	2.182	1.066~4.470

进展的一个重要信号, 浸润较深的患者术后复发的概率也较大, 也是影响 EC 手术预后的最重要的独立因素。本研究结果显示, 肌层浸润 $\geq 1/2$ 者 3 年和 5 年生存率分别为 50.0%、43.8%, 中位生存期为 19.0 个月, 明显低于肌层浸润 $< 1/2$ 者 3 年和 5 年生存率的 87.8%、82.9% 和中位生存期的 33.0 个月 (Figure 2), 提示肌层浸润深度是提示子宫内膜预后的重要指标之一, 此与北美 GOG 的多中心大组 (895 例) 分析结果一致^[10]。淋巴结转移被认为是预后较差的一个指标, 有淋巴结转移者 5 年生存率不超过 50%, 且复发风险是无淋巴结转移的 6 倍^[11]。本结果显示, 有淋巴结转移的 EC 患者 3 年和 5 年生存率分别为 43.5%、26.1%, 中位生存期为 17.0 个月, 明显低于无淋巴结转移的患者 3 年和 5 年生存率的 82.4%、79.1% 和中位生存期 31.0 个月 (Figure 3), 表明有淋巴结转移与无淋巴结转移者生存差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 可以认为淋巴结转移是影响 EC 患者预后的独立危险因素之一, 与文献报道一致。

3.2 影响 EC 预后的生物学单因素分析

OPN 是骨基质中一种富含唾液酸的分泌型钙结合磷酸化糖蛋白, 是 Senger 等于 1979 年首次发现, 继而由 Franzen 等证明了这种蛋白的存在, 并正式命名为骨桥蛋白, 人 OPN 蛋白由 314 个氨基酸组成, 定位在染色体 4q13, 是 1 个独立编码基因^[12-14]。OPN 作为肿瘤转移的相关基因, 发现在许多恶性肿瘤组织中呈现过度表达^[2], 并且与肿瘤的生长、增殖、浸润和转移有关。目前, OPN 已经成为判断肿瘤转移的重要标志物^[15]。孙现军等^[16]的研究也表明, OPN 具有多种生物学功能, 与肿瘤的生长、侵袭和转移密切相关。在子宫内膜癌中也不例外, Briese 等^[17]

采用免疫组化方法和免疫荧光检验法研究 EC 组织发现,OPN 在 EC 的发病机理中起重要的作用,与肿瘤的侵袭性生长相关。Cho 等^[18]研究显示,OPN 在 EC 中的阳性表达率越高,其恶性程度越高,预后越差。提示 OPN 的表达随肿瘤恶性程度的增高而增强,可能成为判断 EC 预后的指标。本研究结果显示,OPN 阳性表达的 EC 患者 3 年和 5 年生存率分别为 68.8%、60.6%,中位生存期为 25.0 个月,明显低于 OPN 阴性表达患者 3 年和 5 年生存率的 91.9%、91.9%和中位生存期 37.0 个月(Figure 4),OPN 表达阳性与阴性患者的生存差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示 OPN 阳性表达可作为 EC 侵袭进展及预后不良的生物学因素标志之一,这与以往研究相符。下调 OPN 表达具有增加 EC 患者生存时间的可能,预示 OPN 可能成为 EC 治疗的一个新靶点,而阻断 OPN 与其受体的信号传导可能为 EC 治疗提供新的生物学依据。

uPA 是一种丝氨酸蛋白水解酶,位于 10 号染色体的长臂上,具有水解蛋白和信号传导等功能。uPA 可促进肿瘤细胞发生、增殖等活动,与肿瘤侵袭性密切相关,为 EC 诊断及靶向治疗提供了依据^[1]。孙峰瑞等^[19]研究表明,uPA 蛋白在 EC 组织中呈过度表达,在正常子宫内膜组织中不表达,差异有统计学意义。本实验结果显示,uPA 蛋白阳性表达组的 EC 患者 3 年和 5 年生存率分别为 59.1%、58.0%中位生存期为 25.0 个月,明显低于 uPA 蛋白阴性表达组患者 3 年和 5 年生存率的 96.4%、86.8%和中位生存期 38.0 个月(Figure 5),表明 uPA 蛋白表达阳性与阴性患者的生存差异有统计学意义($P < 0.05$)。可见在蛋白水平上检测 uPA 在 EC 组织中的表达情况可区分肿瘤良、恶性及判断是否有转移,有助于指导临床治疗,可能为 EC 防治探索新思路^[20]。这与孙峰瑞等^[19]研究结果一致,认为 uPA 阳性表达者预后差,是影响 EC 的负性预后因子之一。

3.3 影响 EC 预后的 Cox 多因素分析

本实验数据共考虑影响 EC 患者预后的临床病理和生物学因素 8 项,应用 Cox 风险比例模型进行多因素分析,结果仅手术—病理分期、肌层浸润深度、OPN 阳性和 uPA 阳性 4 个因素进入 Cox 模型,它们可能协同作用,共同对 EC 预后产生不利影响。

临床病理预后因素方面,Ⅲ~Ⅳ期的死亡危险

度是 I~II 期的 4.112 倍,分期愈晚,预后愈差;而浸润肌层 $\geq 1/2$ 者死亡的危险度是 $< 1/2$ 者的 4.201 倍,肌层浸润越深,预后越差。因此,可以认为手术—病理分期、肌层浸润深度是影响 EC 手术预后的最重要的因素,Wald 检验显示具有统计学意义($P < 0.05$),二者对 EC 预后有利影响,可作为预测 EC 预后的指标。

生物学预后因素方面,OPN 阳性者的死亡危险度是阴性者的 4.780 倍,OPN 表达阳性者,预后差;uPA 阳性的死亡的危险度是阴性者的 2.182 倍,uPA 表达阳性者,预后差。可见,EC 组织中的 OPN、uPA 蛋白的表达可以作为判断 EC 患者预后及选择临床治疗方案的参考指标,为影响 EC 的负性预后因子之一,Wald 检验显示具有统计学意义($P < 0.05$)。联合检测 OPN、uPA 可作为判断 EC 预后和术后复发的重要生物学指标,有可能为 EC 的早期诊断和临床治疗提供新的方法。

综上所述,手术—病理分期、肌层浸润深度、OPN 表达、uPA 表达可作为影响 EC 预后的显著相关因素。以常规病理参数淋巴结转移和肌层浸润深度为基础,联合 OPN、uPA 表达可作为新的靶点,有效分析 EC 恶性程度及更精确预后判断,也为寻找新的治疗方法提供了思路,便于综合分析 EC 预后的高危因素,制定个体化、综合化的治疗方案,最大限度地改善患者预后并提高其生活质量。此外,由于本研究病例数相对较少,有必要在以后的诊断治疗过程中收集更多的病例,展开更深入的研究,进一步分析 EC 患者的预后影响因素。

参考文献:

- [1] Zhou JW,Zhang G,Zhao LJ,et al. The effect of urokinase-type plasminogen activator secretion on endometrial carcinoma RL-952 cell by stimulating of lysophosphatidic acid [J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2012, 13(4):291-293.[周敬伟,张果,赵丽君,等. 溶血磷脂酸对子宫内膜癌 RL-952 细胞尿激酶型纤溶酶原激活剂分泌的影响 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2012, 13(4):291-293.]
- [2] Zhou X,Zhang WX,Luo Q,et al. Expressions of E-cadherin and osteopontin in cervical squamous cancer and their correlations with prognosis [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2015, 19(9):87-90.[周行,张文先,罗琼,等. E-钙黏附蛋白、骨桥蛋白在宫颈鳞癌中的表

- 达及其与预后的关系 [J]. 实用临床医药杂志,2015,19(9):87-90.]
- [3] Bocanegra M, Bergamaschi A, Kim YH, et al. Focal amplification and oncogene dependency of Gab2 in breast cancer [J]. *Oncogene*, 2010, 29(5):774-779.
- [4] Zhang ZH, Liang K, Ma C, et al. Expressions and clinical significance of osteopontin and uPA in squamous cell carcinoma of the larynx [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2008, 22(6):491-494.[张中华, 梁昆, 马超, 等. 骨桥蛋白与尿激酶型纤溶酶原激活物在喉鳞状细胞癌中的表达及临床意义[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2008, 22(6):491-494.]
- [5] Benedetti Panici P, Basile S, Salerno MG, et al. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 210(4):e1-e10.
- [6] Tian W, Zhu Y, Wang Y, et al. Visfatin, a potential biomarker and prognostic factor for endometrial cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(3):505-512.
- [7] Wang M, Ma ZH, Shi CX. Multivariate analysis of prognostic factors of endometrial carcinoma by COX proportional hazard regression model [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2011, 38(6):344-356.[王敏, 马志红, 史春雪. 子宫内膜癌手术预后因素的多因素分析[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(6):344-356.]
- [8] Garg K, Soslow RA. Endometrial carcinoma in women aged 40 years and younger [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2014, 138:335-342.
- [9] Chen JH, Tang H, Yu CH, et al. Research on recurrent situation and risk factors of endometrial cancer [J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2013, 17(13):145-147.[陈敬华, 唐晖, 余传虎, 等. 子宫内膜癌复发现状和影响因素调查研究[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(13):145-147.]
- [10] Cai Y, Zhai JJ, Duan XZ, et al. Retrospective analysis of survival factors of patients in ten years after resection of carcinoma of endometrium [J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2014, 29(3):301-303.[蔡昱, 翟建军, 段仙芝, 等. 子宫内膜癌术后 10 年生存因素的分析[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(3):301-303.]
- [11] Yang XS, Kong BH. Prognosis and influencing factors of endometrial carcinoma [J]. *Journal of Practical Obstetrics and Gynecology*, 2008, 24(5):272-273.[杨兴升, 孔北华. 子宫内膜癌预后及影响因素 [J]. 实用妇产科杂志, 2008, 24(5):272-273.]
- [12] Liu MH, He HP. Osteopontin: gastric cancer biomarkers and new targets for prevention [J]. *Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition)*, 2014, 8(5):960-963.[刘美红, 贺海平. 骨桥蛋白: 胃癌生物标记物及防治新靶点 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(5):960-963.]
- [13] Deng LQ, Zhou LS, Shi WJ. Expression and significance of Osteopontin, integrin $\alpha v \beta 3$ in endometrial carcinoma [J]. *Chinese Journal of Maternal and Child Health Care*, 2013, 28(2):324-326.[邓樛卿, 周龙书, 史文静. 骨桥蛋白、整合素 $\alpha v \beta 3$ 在子宫内膜癌中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(2):324-326.]
- [14] Zhao LH, Wang X, Cao L, et al. Expression of osteopontin in human epithelial ovarian carcinoma tissue and its significance [J]. *Journal of Jilin University (Medicine Edition)*, 2014, 40(1):154-158.[赵丽华, 王雪, 曹璐, 等. 骨桥蛋白在卵巢上皮性癌组织中的表达及其意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2014, 40(1):154-158.]
- [15] Lyu Y, Li SY, An P, et al. Expression of osteopontin in colorectal cancer and hepatic metastatic cancer tissues and its clinical significance [J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 30(5):383-385.[吕远, 李世拥, 安萍, 等. 骨桥蛋白在结直肠癌及其肝转移组织的表达及临床意义[J]. 中华普通外科杂志, 2015, 30(5):383-385.]
- [16] Sun XJ, Wang LG, Hou WH, et al. Expression of osteopontin splice variant and its clinical significance in gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2015, 37(6):427-430.[孙现军, 王龙刚, 侯文红, 等. 骨桥蛋白基因剪切体在胃癌组织中的表达及意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(6):427-430.]
- [17] Briese J, Schulte HM, Bamberger CM, et al. Expression pattern of osteopontin in endometrial carcinoma: correlation with expression of the adhesion molecule CEACAM1 [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2006, 25(2):161.
- [18] Cho H, Kang ES, Kim YT, et al. Diagnostic and prognostic impact of osteopontin expression in endometrial cancer [J]. *Cancer Invest*, 2009, 27(3):313-323.
- [19] Sun FR, Yang HY, Zhang SF, et al. Expression and significance of uPA, p-p38 and VEGF in endometrial carcinoma [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2012, 20(7):1427-1430.[孙峰瑞, 杨华英, 张素芬, 等. 子宫内膜癌中 uPA、p-p38 和 VEGF 的表达及意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(7):1427-1430.]
- [20] Li YM, Zhang HJ, Wang Z. Expression and correlation of urokinase type plasminogen activator and progesterone receptor in adenocarcinoma endometrium [J]. *Acta Academiae Medicinae Qingdao Universitatis*, 2009, 45(1):41-46.[李月梅, 张惠君, 王蓁. 子宫内膜腺癌组织 uPA 与 PR 表达及其相关性 [J]. 青岛大学医学院学报, 2009, 45(1):41-46.]