Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2023, 13(4), 6489-6495
Published Online April 2023 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2023.134910

Hans汉斯

HE4及Vimentin在子宫内膜癌中的研究进展

周　敏

青海大学研究生院，青海　西宁

收稿日期：2023年3月24日；录用日期：2023年4月19日；发布日期：2023年4月26日

摘　要

子宫内膜癌(Endometrial Cancer, EC)是常见的妇科恶性肿瘤之一，其发病率随着时间的推移而增加，严重威胁妇女的健康与生存。大多数女性以绝经后阴道不规则出血为主要症状。以往，在临床实践中，有症状的妇女通过包括经阴道镜、子宫内膜活检和宫腔镜在内的检查进行诊断。近年来，多项研究证明血清肿瘤标志物以及组织免疫组化标记物在协助EC诊断及监测预后等方面都有重要临床意义。经国内外多项研究证明，血清肿瘤标记物血清人附睾蛋白4 (HE4)水平升高及组织免疫组化标记物波形蛋白(Vimentin, Vim)阳性表达率升高与子宫内膜癌诊断及预后有关。本文旨在讨论术前血清肿瘤标记物HE4联合术后组织免疫组化标记物Vim与子宫内膜癌的分期和病理特征(组织学类型、组织学分级、手术病理分期、肌层浸润深度、淋巴结转移及预后)的相关性，致力于形成可靠的诊疗和预后判断，让妇科医生更好地适应手术分期和辅助治疗，改善子宫内膜癌患者的预后或生活质量。

关键词

子宫内膜癌，人附睾蛋白4，波形蛋白

Research Progress of HE4 and Vimentin in Endometrial Carcinoma

Min Zhou

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 24th, 2023; accepted: Apr. 19th, 2023; published: Apr. 26th, 2023

Abstract

Endometrial Cancer (EC) is one of the common gynecological malignancies. Its incidence increases with time, which seriously threatens women's health and survival. In most women, irregular vaginal bleeding after menopause is the main symptom. Historically, in clinical practice, sympto-

文章引用: 周敏. HE4 及 Vimentin 在子宫内膜癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 6489-6495.
DOI: 10.12677/acm.2023.134910

matic women were diagnosed by tests including transcolposcopy, endometrial biopsy, and hysteroscopy. In recent years, a number of studies have demonstrated that serum tumor markers and tissue immunohistochemical markers have important clinical significance in assisting EC diagnosis and monitoring prognosis. A number of studies at home and abroad have proved that the increased level of serum tumor marker human epididymal protein 4 (HE4) and the increased positive expression rate of tissue immunohistochemical marker Vimentin (Vim) are associated with the diagnosis and prognosis of endometrial cancer. This paper aims to discuss the correlation between preoperative serum tumor marker HE4 combined with postoperative tissue immunohistochemical marker Vim and the staging and pathological features of endometrial cancer (histological type, histological grade, surgical pathological stage, depth of muscular infiltration, lymph node metastasis and prognosis), so as to form reliable diagnosis, treatment and prognosis, to better adapt gynecologists to surgical staging and adjuvant therapy, improve the prognosis or quality of life of patients with endometrial cancer.

Keywords

Endometrial Carcinoma, Human Epididymal Protein 4, Vimentin

1. 引言

子宫内膜癌(Endometrial Cancer, EC)为发生在子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤，是女性生殖道三大恶性肿瘤之一，其发病率逐渐升高，但总生存率高。80%的子宫内膜癌患者诊断时为早期，其 5 年生存率大于 95% [1]。如有局部扩散或远处转移，则 5 年生存率分别降至 68%或 17% [2]。在临床工作中，普通人群或高危女性中都没有基于证据的子宫内膜癌筛查选择[3]。近年来，研究发现血清肿瘤标志物血清人附睾蛋白 4 (HE4)的水平升高有助于辅助诊断子宫内膜癌且预后评估方面也具有一定的意义[4]。其中 HE4 已被常规用于诊断许多恶性肿瘤，尤其是卵巢癌[5]。随着传统指标的深入研究及新指标的不断发现，免疫组化标记物在子宫内膜癌的病理诊断及预后分析中发挥着越来越重要的作用。其中 Vim 是间叶细胞的标志蛋白，其出现提示细胞分化不成熟。Alkushi [6]等认为子宫内膜癌细胞的 Vim 阳性与肿瘤分化低级别相关，是一个有用的预后指标。本文旨在研究血清 HE4 结合免疫组化标记物 Vim，分析其与子宫内膜癌临床病理特征(组织学类型、组织学分级、手术病理分期、肌层浸润深度、淋巴结转移及预后)的关系作一篇综述。

2. HE4 的研究现状

2.1. HE4 概述

人附睾蛋白 4 (HE4)也称为 WAP 四硫化物核心结构域蛋白 2，是人类由 WFDC2 基因编码的蛋白质。该基因编码作为 WFDC 结构域家族成员的蛋白质。WFDC 结构域或 WAP 签名基序在许多家族成员中起了蛋白酶抑制剂的作用。编码的蛋白质是一种小的分泌蛋白质。最初是在 1991 年 Kirchhoff [7]等人研究发现其位于附睾远端的上皮。HE4 基因表达已被发现在正常人气管和唾液腺中最高，在肺，前列腺，垂体腺，甲状腺和肾中弱表达。在女性生殖道和乳腺，附睾和输精管，呼吸上皮，远端肾小管，结肠粘膜和唾液腺的正常腺上皮中也发现 HE4 表达。但在卵巢浅表组织中不表达[8]。最近的研究表明，血清 HE4

可能是小细胞肺癌、非小细胞肺癌以及乳腺癌、卵巢癌和子宫内膜癌的潜在诊断标志物[9]-[14]。

2.2. HE4 与子宫内膜癌

HE4 是卵巢浆液性癌和胰腺癌常用的肿瘤标志物，其在卵巢癌的诊断、治疗评价及监测复发等方面具有重要意义。目前，子宫内膜癌尚无特异性的肿瘤标志物。Moore 等人[15]于 2008 年第一次把血清 HE4 应用于对子宫内膜癌的诊断当中。近年来，血清 HE4 应用于辅助诊断子宫内膜癌成为研究热点。旨在阐述子宫内膜癌术前血清 HE4 水平与手术病理分期、组织分化、肌层浸润深度、淋巴结转移、脉管癌栓等诸多预后因素的相关性。

2.2.1. HE4 与子宫内膜癌肿瘤组织分化及病理分期

国内众多学者在该方面做了深入研究。Manon Degez 等人[16]发现血清 HE4 随疾病严重程度而变化，其值随肿瘤分期而增加。多项研究比较了 HE4 水平与 FIGO 分期的变化，13 例报道 HE4 值随分级严重程度成比例增加。HE4 值越高，FIGO 分级越高[14] [17]。国内学者闫跃的研究结果也显示血清 HE4 与子宫内膜癌分期及转移程度具有一定关系，具有评估子宫内膜癌临床病理特征的能力[18]。因此，推测血清 HE4 在 EC 患者中的高表达随临床分期升高而升高，随分化程度降低而升高。

2.2.2. HE4 与子宫内膜癌肌层浸润、淋巴结转移、脉管癌栓

Kalogera 等人[19]研究发现在子宫肌层侵犯超过 50%的女性和肿瘤大于 2 厘米的女性中，HE4 值显著升高(分别 $P < 0.001$ 和 $P = 0.002$)。Brennan 等人[20]还报道，在他们的队列中，对于 70 pmol/L 的阈值，HE4 对于显示超过 50%的肌层侵犯的敏感性为 83%，特异性为 53% (NPV 为 92%)。后来的研究也描述了 HE4 值与肌层浸润深度的增加显著相关[21] [22] [23]。Gasiorowska 等人[24]发现需要行淋巴结切除术的 EC 患者血清 HE4 明显高于无淋巴结切除术适应症的患者(即 IA 期，G1-2)。Sharon A. O'Toole 等人[25]采用 ELISA 法测定术前血清 HE4，HE4 高于 81 pmol/L 预测 LNM 的敏感性为 78.6%，特异性为 53.4%。国内，王锦等人[26]亦发现血清 HE4 过表达，与子宫内膜癌淋巴结转移密切相关。李金平等人[27]发现当 HE4 在子宫内膜癌细胞中过表达时，能够促进细胞增殖、粘附和侵袭，并可能在肿瘤发病机制和进展中发挥积极作用。

2.2.3. HE4 与子宫内膜癌预后

Cymbaluk-Pesoska 等[28]在一项纳入 349 例晚期或复发性子宫内膜癌患者的前瞻性研究中评估了血清 HE4 作为预后的标志物。发现，HE4 的临界值为 70 pmol/L。HE4 水平低于 70 pmol/L 的临界值与患者有更好的总生存率和无病生存率相关。此外，HE4 值低于 186 pmol/L 可预测在单次复发情况下获得最佳减细胞手术的可能性[28]。Brennan 等人[29]研究结果显示，初次治疗后 HE4 水平下降($P = 0.001$)，复发时再次升高($P = 0.002$)，推测血清 HE4 高水平的 EC 患者提示预后不理想。

3. Vimentin 的研究现状

3.1. Vimentin 概述

波形蛋白(Vimentin, Vim)是存在于间质细胞中的一种重要标志蛋白，细胞骨架网络由波形蛋白、微管、微丝共同构成，作为主要的中间纤维蛋白(细胞角蛋白、波形蛋白、结蛋白、神经丝蛋白、胶质纤维酸性蛋白)，它在维持细胞结构完整性方面起到重要作用[30] [31] [32]。它是分布最广泛的中间丝，表达于所有间充质细胞，并在许多上皮细胞和肿瘤中(肺、涎腺、肝：肝细胞和胆管、甲状腺、肾小管、性腺、子宫内膜、肾上腺皮质)与角蛋白共表达。Vim 过表达与肺癌[33]、乳腺癌等多种癌症的预后不良显著相关[34]。Vim 被认为是中胚层起源[35]的标记物。除了在间充质细胞中表达外，Vim 在上皮－间充质转化

(epithelial-mesenchymal transition, EMT)中也起着重要作用，具体作用尚不清楚[36] [37]。EMT 在各种癌症的发生中都有重要作用，它使上皮细胞失去极性，减少细胞与细胞之间以及细胞与细胞外基质之间的粘附，增加肿瘤细胞的侵袭性[35]。研究发现，雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)与 P53 具有共同的协同活化因子－锌指蛋白[38]，同时也具有转录因子的作用，可诱导抑癌基因 p53 的过表达，可能通过编码翻译转录因子活化 V im 基因的启动子，使 Vim 的基因表达增加，从而使细胞获得胚胎发育时期的特性，表现为核异型等肿瘤细胞的特征。总的来说，Vim 通过黏附迁移、生长凋亡、细胞信号转导等多个环节发挥作用[39]。

3.2. Vimentin 与子宫内膜癌

Vim 是最近被发现是某些癌症预后的生物标志物。临床常和其他标记物(ER/CEA)等联合用于原发性宫颈内腺癌和子宫内膜腺癌的诊断区分。然而，Vim 在子宫内膜癌(EC)中的作用尚不清楚，既往研究表明，子宫内膜癌相关信号通路包括 Wnt [40]、转化生长因子 TGF-β [41]、Hedgehog [42]和 Notch [43]信号通路。Vim 是 EMT 进展的关键效应因子，控制 TGF-β1-Slug 信号通路和 EMT 过程[44]。其中 EMT 过程，表现出间充质细胞的特征，获得了活力、侵袭和抗凋亡能力[45]。因此推测 Vim 与子宫内膜癌临床病理特征密切相关。

3.2.1. Vimentin 与子宫内膜癌临床病理特征的关系

Chunhua Liu 等[32]采用免疫组化方法检测人子宫内膜癌(EC)组织中 Vim 的表达，分析波形蛋白表达与患者临床病理特征的相关性，发现 Vim 的阳性表达与肿瘤的 FIGO 分期、组织学分级、肌层浸润深度和淋巴结状态呈正相关。Lei Ye 等人[44]的研究也有同样的结论 Vim 在分化程度高的肿瘤中明显高于分化程度低的肿瘤，且与早期(I/II 期)而非晚期(III/IV 期)病例显著相关(均 $P < 0.001$)。另一方面，Vim 阴性表达与子宫内膜样癌、肌层浸润更深、腹膜冲洗细胞学阳性、宫颈间质浸润、淋巴结转移均有显著相关性。Takai 等人[46]将 341 例接受手术随访的 EC 患者纳入回顾性研究，采用免疫组化方法分析 EC 组织中 Vim 的表达水平，也发现 EC 中 Vim 阴性表达与淋巴结转移、深层肌层侵犯(MI)、淋巴血管间隙侵犯(LVSI)、国际妇产科联合会(FIGO)晚期(III、IV 期)相关。

3.2.2. Vimentin 与子宫内膜癌预后

张雪芳[47]等人发现，与 Vim 阳性组相比，Vim 阴性组主要表现为晚期(III 和 IV 期) (40.60%比 14.44%)、低分化程度(43.75%比 15.63%)、淋巴结累及(25.00%比 8.30%)、淋巴血管间隙侵犯(32.81%比 16.97%)和肌层深度侵犯(46.87%比 28.88%)。Vim 阴性表达与 EC 的肿瘤转移和较差的总生存率相关。Papadopoulos 等人[48]证明 Vim 的表达随着病变向恶性发展而下降，最近 Nesina 等人[49]的研究也发现 EC 中 Vim 的表达下降与肿瘤的侵袭性相关。这表明 Vim 可能是一种很好的预后生物标志物。

4. 小结与展望

综上所述，子宫内膜癌诊断的金标准有赖于对子宫内膜活体组织病理学检查，但血清肿瘤标志物以及组织免疫组化标记物在协助子宫内膜癌诊断及监测预后等方面都有重要临床意义，对于血清肿瘤标记物这些非侵入性诊断生物标记物，虽然不能取代成像和确定性组织病理学，但有助于改善分诊及预测高风险特征，有助于绝经前妇女子宫内膜癌筛查以及结合 MRI 辅助术前临床决策。对于进行免疫组织化学检查，分析组织标记物与子宫内膜癌临床病理特征的关系，对明确病理分型、FIGO 分期、肿瘤分化等方面有十分重要的临床意义，有助于指导临床治疗及评估术后预后情况。血清 HE4 是一种很有前景的非侵入性诊断生物标志物，特别是在不符合通过子宫切除术进行经典手术治疗的妇女中，可能有助于临床诊断。所以，我们需要更大规模的前瞻性研究来获取其与子宫内膜癌的特异性阈值，明确血清 HE4 在子宫

内膜癌诊断途径中的真正临床益处。Vimentin 通过黏附迁移、生长凋亡、细胞信号转导等多个环节发挥作用，与子宫内膜癌临床病理特征密切关系，因此深入解析其在子宫内膜癌发生发展中的作用尤为重要。当然，独立的血清肿瘤标志物或者组织免疫组化标记物都不能全面的评估子宫内膜癌患者的临床病理特点，两者之间存在着潜在的关联性，是相互关联又相互独立的关系，临床上我们需要综合多个指标、多种技术对肿瘤患者进行全面评估，才能形成可靠的诊疗和预后判断。

参考文献

[1] Glubb, D.M., Thompson, D.J., Aben, K.K.H., *et al*. (2020) Cross-Cancer Genome-Wide Association Study of Endometrial Cancer and Epithelial Ovarian Cancer Identifies Genetic Risk Regions Associated with Risk of Both Cancers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **30**, 217-228. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0739

[2] Colombo, N., Creutzberg, C., Amant, F., *et al*. (2016) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *International Journal of Gynecological Cancer*, **26**, 2-30. https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000609

[3] Njoku, K., Abiola, J., Russell, J. and Crosbie, E.J. (2020) Endometrial Cancer Prevention in High-Risk Women. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **65**, 66-78. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.12.005

[4] 邹纯静, 罗庆, 吴谋喜, 等. 血清 HE4 和 CA125 预测子宫内膜癌患者不良预后的价值[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(8): 1707-1710.

[5] Paunovic, V., Protrka, Z., Ardalic, D. and Paunovic, T. (2017) Usefulness of Human Epididymis Protein 4 in Predicting Optimal Cytoreductive Therapy in Patients with Advanced Ovarian Cancer. *Journal of the Balkan Union of Oncology*, **22**, 29-33.

[6] Alkushi, A., Irving, J., Hsu, F., *et al*. (2003) Immunoprofile of Cervical and Endometrial Adenocarcinomas Using a Tissue Microarray. *Virchows Archiv*, **442**, 271-277. https://doi.org/10.1007/s00428-002-0752-4

[7] Kirchhoff, C., Habben, I., Ivell, R. and Krull, N. (1991) A Major Human Epididymis-Specific cDNA Encodes a Protein with Sequence Homology to Extracellular Proteinase Inhibitors. *Biology of Reproduction*, **45**, 350-357. https://doi.org/10.1095/biolreprod45.2.350

[8] Galgano, M.T., Hampton, G.M. and Frierson, H.F. (2006) Comprehensive Analysis of HE4 Expression in Normal and Malignant Human Tissues. *Modern Pathology*, **19**, 847-853. https://doi.org/10.1038/modpathol.3800612

[9] Iwahori, K., Suzuki, H., Kishi, Y., *et al*. (2012) Serum HE4 as a Diagnostic and Prognostic Marker for Lung Cancer. *Tumour Biology*, **33**, 1141-1149. https://doi.org/10.1007/s13277-012-0356-9

[10] Wang, X., Fan, Y., Wang, J., Wang, H. and Liu, W. (2014) Evaluating the Expression and Diagnostic Value of Human Epididymis Protein 4 (HE4) in Small Cell Lung Cancer. *Tumour Biology*, **35**, 6847-6853. https://doi.org/10.1007/s13277-014-1943-8

[11] Wojcik, E., Tarapacz, J., Rychlik, U., *et al*. (2016) Human Epididymis Protein 4 (HE4) in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Laboratory*, **62**, 1625-1632. https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2016.151212

[12] Lu, M., Ju, S., Shen, X., *et al*. (2017) Combined Detection of Plasma miR-127-3p and HE4 Improves the Diagnostic Efficacy of Breast Cancer. *Cancer Biomarkers*, **18**, 143-148. https://doi.org/10.3233/CBM-160024

[13] Dai, H.-Y., Hu, F. and Ding, Y. (2021) Diagnostic Value of Serum Human Epididymis Protein 4 and Cancer Antigen 125 in the Patients with Ovarian Carcinoma: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **100**, e25981. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000025981

[14] Liu, J., Han, L. and Jiao, Z. (2021) The Diagnostic Value of Human Epididymis Protein 4 for Endometrial Cancer Is Moderate. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 575. https://doi.org/10.1038/s41598-020-79960-1

[15] Moore, R.G., Mcmeekin, D.S., Brown, A.K., *et al*. (2009) A Novel Multiple Marker Bioassay Utilizing HE4 and CA125 for the Prediction of Ovarian Cancer in Patients with a Pelvic Mass. *Gynecologic Oncology*, **112**, 40-46. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.08.031

[16] Degez, M., Caillon, H., Chauviré-Drouard, A., *et al*. (2021) Endometrial Cancer: A Systematic Review of HE4, REM and REM-B. *Clinica Chimica Acta*, **515**, 27-36. https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.12.029

[17] Yilmaz, S.A., Altınkaya, S.Ö., Kerimoglu, Ö.S., *et al*. (2017) The Role of Human Epididymis Secretory Protein E4 in Patients with Endometrial Cancer and Premalignant Endometrial Lesions. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **37**, 58-63. https://doi.org/10.3109/01443615.2016.1174199

[18] 闫跃. 外周血 NLR、PLR 及血清 CA125、HE4 与子宫内膜癌转移及分期关系的研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.

[19] Kalogera, E., Scholler, N., Powless, C., *et al*. (2012) Correlation of Serum HE4 with Tumor Size and Myometrial Invasion in Endometrial Cancer. *Gynecologic Oncology*, **124**, 270-275. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.10.025

[20] Brennan, D.J., Hackethal, A., Metcalf, A.M., *et al*. (2014) Serum HE4 as A Prognostic Marker in Endometrial Cancer—A Population Based Study. *Gynecologic Oncology*, **132**, 159-165. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.10.036

[21] Rajadevan, N., McNally, O., Neesham, D., Richards, A. and Naaman, Y. (2021) Prognostic Value of Serum HE4 Level in the Management of Endometrial Cancer: A Pilot Study. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **61**, 284-289. https://doi.org/10.1111/ajo.13302

[22] Abbink, K., Zusterzeel, P., Geurts-Moespot, A., *et al*. (2019) HE4 Is Superior to CA125 in the Detection of Recurrent Disease in the Follow-up of High Risk Endometrial Cancer Patients. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **234**, e117. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.415

[23] Wang, Y., Han, C., Teng, F., Bai, Z., Tian, W. and Xue, F. (2017) Predictive Value of Serum HE4 and CA125 Concentrations for Lymphatic Metastasis of Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **136**, 58-63. https://doi.org/10.1002/ijgo.12010

[24] Gąsiorowska, E., Magnowska, M., Iżycka, N., Warchoł, W. and Nowak-Markwitz, E. (2016) The Role of HE4 in Differentiating Benign and Malignant Endometrial Pathology. *Ginekologia Polska*, **87**, 260-264. https://doi.org/10.17772/gp/62356

[25] O'Toole, S.A., Huang, Y., Norris, L., *et al*. (2021) HE4 and CA125 as Preoperative Risk Stratifiers for Lymph Node Metastasis in Endometrioid Carcinoma of the Endometrium: A Retrospective Study in a Cohort with Histological Proof of Lymph Node Status. *Gynecologic Oncology*, **160**, 514-519. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.11.004

[26] 王锦, 俞虹, 何建新, 等. 血清和子宫内膜组织 CA125 和 HE4 在子宫内膜癌术前评估及不同病理特征中的变化意义[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(11): 2506-2508.

[27] Li, J., Chen, H., Mariani, A., *et al*. (2013) HE4 (WFDC2) Promotes Tumor Growth in Endometrial Cancer Cell Lines. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**, 6026-6043. https://doi.org/10.3390/ijms14036026

[28] Cymbaluk-Płoska, A., Gargulińska, P., Bulsa, M., *et al*. (2021) Can the Determination of HE4 and CA125 Markers Affect the Treatment of Patients with Endometrial Cancer? *Diagnostics*, **11**, Article No. 626. https://doi.org/10.3390/diagnostics11040626

[29] Renner, A.B., Dietrich-Ntoukas, T. and Jägle, H. (2015) Recurrent Episodes of Night Blindness in a Patient with Short Bowel Syndrome. *Documenta Ophthalmologica*, **131**, 221-230. https://doi.org/10.1007/s10633-015-9516-8

[30] 龚惠, 金玉华, 何萍, 等. 波形蛋白的表达与子宫内膜癌患者术后预后的关系[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(33): 6460-6464, 6490.

[31] 吕嘉, 宋力雯, 丘瑾, 等. 雌激素受体孕激素受体和波形蛋白在子宫内膜癌的表达及临床意义[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(24): 2843-2846.

[32] Liu, C.H., Jiang, Q.P., Lin, D., Chen, W., Xiao, Y.Y., Lin, L., Deng, Y.R., Jiang, H.P. and Guo, S.Q. (2016) Coexpression of MAP2K4 and Vimentin Proteins in Human Endometrial Carcinoma and Its Clinicopathological Significance. *Journal of Southern Medical University*, **37**, 157-164. (In Chinese)

[33] Kidd, M.E., Shumaker, D.K. and Ridge, K.M. (2014) The Role of Vimentin Intermediate Filaments in the Progression of Lung Cancer. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **50**, 1-6. https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0314TR

[34] Domagala, W., Striker, G., Szadowska, A., *et al*. (1994) P53 Protein and Vimentin M Invasive Ductal Nos Breast Carcinoma—Relationship with Survival and Sites of Metastases. *European Journal of Cancer*, **30**, 1527-1534. https://doi.org/10.1016/0959-8049(94)00288-G

[35] Danielsson, F., Peterson, M.K., Araújo, H.C., Lautenschläger, F. and Gad, A.K.B. (2018) Vimentin Diversity in Health and Disease. *Cells*, **7**, Article No. 147. https://doi.org/10.3390/cells7100147

[36] Mendez, M.G., Kojima, S.-I. and Goldman, R.D. (2010) Vimentin Induces Changes in Cell Shape, Motility, and Adhesion During the Epithelial to Mesenchymal Transition. *The FASEB Journal*, **24**, 1838-1851. https://doi.org/10.1096/fj.09-151639

[37] Ivaska, J. (2011) Vimentin: Central Hub in EMT Induction? *Small GTPases*, **2**, 51-53. https://doi.org/10.4161/sgtp.2.1.15114

[38] Hoffmann, A., Ciani, E., Boeckardt, J., *et al*. (2003) Transcriptional Activities of the Zinc Finger Protein Zac Are Differentially Controlled by DNA Binding. *Molecular and Cellular Biology*, **23**, 988-1003. https://doi.org/10.1128/MCB.23.3.988-1003.2003

[39] 赵静, 刘国雄, 刘宝全. 波形蛋白和 Ki-67 在宫颈鳞状细胞癌中的表达及其相关性[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(1): 17-19.

[40] Zhou, W., Wang, K., Wang, J., *et al*. (2019) SOX17 Inhibits Tumor Metastasis Via Wnt Signaling in Endometrial Cancer. *Oncotargets and Therapy*, **12**, 8275-8286. https://doi.org/10.2147/OTT.S220536

[41] Yoriki, K., Mori, T., Kokabu, T., *et al*. (2019) Estrogen-Related Receptor Alpha Induces Epithelial-Mesenchymal Transition through Cancer-Stromal Interactions in Endometrial Cancer. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 6697. https://doi.org/10.1038/s41598-019-43261-z

[42] Wik, E., Ræder, M.B., Krakstad, C., *et al*. (2013) Lack of Estrogen Receptor-α Is Associated with Epithelial-Mesenchymal Transition and PI3K Alterations in Endometrial Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **19**, 1094-1105. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3039

[43] Lachej, N., Jonušienė, V., Mažeikė, A., *et al*. (2019) Changes in the Expression of Notch and Wnt Signalling Molecules in Human Endometrial Cancer. *Acta Medica Lituanica*, **26**, 181-190. https://doi.org/10.6001/actamedica.v26i3.4148

[44] Ye, L., Wang, X. and Li, B. (2021) Expression Profile of Epithelial-Mesenchymal Transition-Related Genes as a Prognostic Biomarker for Endometrial Cancer. *Journal of Cancer*, **12**, 6484-6496. https://doi.org/10.7150/jca.62729

[45] De Craene, B. and Berx, G. (2013) Regulatory Networks Defining EMT during Cancer Initiation and Progression. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 97-110. https://doi.org/10.1038/nrc3447

[46] Takai, M., Terai, Y., Kawaguchi, H., *et al*. (2014) The EMT (Epithelial-Mesenchymal-Transition)-Related Protein Expression Indicates the Metastatic Status and Prognosis in Patients with Ovarian Cancer. *Journal of Ovarian Research*, **7**, Article No. 76. https://doi.org/10.1186/1757-2215-7-76

[47] Zhang, X., Cao, G., Diao, X., *et al*. (2022) Vimentin Protein in Situ Expression Predicts Less Tumor Metastasis and Overall Better Survival of Endometrial Carcinoma. *Disease Markers*, **2022**, Article ID: 5240046. https://doi.org/10.1155/2022/5240046

[48] Papadopoulos, N., Kotini, A., Cheva, A., *et al*. (2002) Immunohistochemical Expression of Vimentin and Secretory Component Antigens in Endometrial Hyperplasia and Neoplasia. *European Journal of Gynaecological Oncology*, **23**, 411-414.

[49] Nesina, I.P., Iurchenko, N.P. and Buchynska, L.G. (2018) Markers of the Epithelial-Mesenchymal Transition in Cells of Endometrial Carcinoma. *Experimental Oncology*, **40**, 218-222. https://doi.org/10.31768/2312-8852.2018.40(3):218-222