

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.08.026

子宫内膜癌 C-erbB-2 和 TTF-1 的表达及其与预后的关系

张 越¹ 袁 芳² 王 蓁^{2Δ} 韩 毅² 秦廷芹¹

(1 青岛大学医学部 山东 青岛 266000; 2 青岛大学附属医院崂山区妇科 山东 青岛 266000)

摘要 目的:探讨子宫内膜癌组织中 C-erbB-2 和 TTF-1 的表达及其与患者临床预后的关系。**方法:**应用免疫组化 S-P 法检测正常子宫内膜组织、子宫内膜不典型增生组织、子宫内膜癌组织中 C-erbB-2 与 TTF-1 的表达,并分析二者与子宫内膜癌临床病理特征及患者临床预后的关系。**结果:**子宫内膜癌组织、子宫内膜不典型增生组织、正常子宫内膜组织中 C-erbB-2 的阳性表达率分别为 56.65%、36.67%、16.67% ($P<0.05$), TTF-1 的阳性表达率分别为 33.75%、53.33%、70.00% ($P<0.05$)。C-erbB-2 的阳性表达与子宫内膜癌的临床病理分期、组织分化、肌层浸润及有无淋巴结转移呈显著正相关 ($P<0.05$), 与其病理类型无显著相关性 ($P>0.05$)。TTF-1 的阳性表达与子宫内膜癌的病理分期、组织分化、肌层浸润深度负相关 ($P<0.05$), 但与有无淋巴结转移及病理类型均无显著相关性 ($P>0.05$)。C-erbB-2 和 TTF-1 在子宫内膜癌组织中表达无明显相关性 ($P=0.303$)。子宫内膜癌中 C-erbB-2 阳性表达者五年生存率 (80.90%) 显著低于 C-erbB-2 阴性表达者 (93.80%) ($P<0.05$), TTF-1 阳性表达者五年生存率 (87.70%) 略高于 TTF-1 阴性表达者 (85.70%), 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论:**子宫内膜癌组织中 C-erbB-2 的表达显著上调, 而 TTF-1 的表达明显下调, 二者表达异常均参与了子宫内膜癌的发生和发展, 且 C-erbB-2 的表达上调与子宫内膜癌患者的不良预后相关。

关键词:子宫内膜癌; C-erbB-2; TTF-1

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)08-1517-05

Expression of C-erbB-2 and TTF-1 in the Endometrial Carcinoma and their Relationship with the Clinical Prognosis

ZHANG Yue¹, YUAN Fang², WANG Zhen^{2Δ}, HAN Yi², QIN Ting-qin¹

(1 Qingdao University Medical College, Qingdao, Shandong, 266000, China;

2 Department of Gynecology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of human epidermal growth factor receptor-2 (C-erbB-2) and thyroid transcription factor-1 (TTF-1) in endometrial carcinoma and its relationship of prognosis. **Methods:** To examine the expression of normal endometrium, atypical hyperplasia and endometrial carcinoma by immunohistochemistry, and to discuss both relation to clinical pathological feature and prognosis of endometrial carcinoma. **Results:** The expression rates of C-erbB-2 in endometrial carcinoma, atypical hyperplasia and normal endometrium were 56.65%, 36.67%, 16.67% ($P<0.05$), and the expression rates of TTF-1 were 33.75%, 53.33%, 70.00% ($P<0.05$). The positive expression of C-erbB-2 was associated with pathological stage, histological grade, myometrial infiltration and lymphatic metastasis ($P<0.05$), while not with pathological type ($P>0.05$). The negative expression of TTF-1 was correlated with pathological stage, histological grade, myometrial infiltration ($P<0.05$), while not with lymphatic metastasis and pathological type ($P>0.05$). The expression of C-erbB-2 and TTF-1 in endometrial carcinoma was not associated ($P=0.303$). The 5-year survival rate was lower in C-erbB-2 positive group than that in negative group ($P<0.05$). But there was no difference of 5-year survival rate between TTF-1 positive and negative group ($P>0.05$). **Conclusion:** The expression of C-erbB-2 of endometrial carcinoma tissues was up-regulated, while the expression of TTF-1 was down-regulated. Both C-erbB-2 and TTF-1 were involved in the occurrence and development of endometrial carcinoma. The up-regulation of C-erbB-2 was associated with the poor prognosis of endometrial carcinoma.

Key words: Endometrial carcinoma; C-erbB-2; TTF-1

Chinese Library Classification (CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)08-1517-05

前言

子宫内膜癌是发生于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤,为女性生殖系统最常见的三大恶性肿瘤之一,高发年龄为 50-60 岁,近年来其发病率在世界范围内呈上升趋势,且有年轻化趋势。

研究表明子宫内膜癌的发生发展与原癌基因的激活及抑癌基因的失活密切相关^[1]。

原癌基因 C-erbB-2 可以通过抑制细胞凋亡,促进细胞增殖,增加肿瘤血管的形成,增强肿瘤细胞的侵袭能力,破坏机体的抗侵袭屏障等机制参与恶性肿瘤的进展过程。C-erbB-2 在胃

作者简介:张越(1992-),硕士研究生,研究方向:妇产科学, E-mail: dittoyueyue@163.com

Δ 通讯作者:王蓁,主任医师,研究生导师, E-mail: mountain1963@163.com

(收稿日期:2018-09-16 接受日期:2018-10-12)

癌、乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤中均有不同程度的表达,并与患者预后密切相关^[2]。抑癌基因 TTF-1 不仅在甲状腺癌、肺癌等组织中表达,在卵巢癌、子宫内膜癌、部分来源于女性生殖系统的神

经内分泌瘤中也有不同程度的表达。

本研究采用免疫组化 S-P 法检测正常子宫内膜组织、子宫内膜不典型增生组织及子宫内膜癌组织中原癌基因 C-erbB-2 和抑癌基因 TTF-1 的表达,并分析二者与子宫内膜癌临床病理特征(病理类型、病理分期、组织分化、肌层浸润及有无淋巴结转移)及预后的相关性,以期为子宫内膜癌的临床治疗提供更多的参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2010 年 10 月 -2012 年 10 月于青岛大学附属医院妇科初治经手术治疗病理诊断为子宫内膜癌患者的石蜡包埋标本 80 例。患者年龄为 29-78 岁,平均年龄为 53.07 岁,术前均未接受放疗、化疗及内分泌治疗,手术方式为开腹或腹腔镜下筋膜外全子宫切除术 + 双侧输卵管或双侧附件切除术 + 盆腔淋巴结清扫术。按病理类型分为子宫内膜样腺癌 66 例,浆液性腺癌 8 例,腺鳞癌 5 例,透明细胞癌 1 例。临床病理分期按 2009 年国际妇产科联盟 (Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期标准^[3]:I 期 46 例,II 期 23 例,III 期 11 例,其中高分化(G1)20 例,中分化(G2)39 例,低分化(G3)21 例。另选取同期病理诊断为子宫内膜不典型增生患者 30 例,因子宫肌瘤等良性病变行全子宫切除术的正常子宫内膜患者 30 例(增殖期 18 例、分泌期 12 例)为对照组。

1.2 试剂与方法

应用免疫组化 S-P 法检测 C-erbB-2 和 TTF-1 在上述三种不同组织中的表达。鼠抗人 C-erbB-2 抗体、鼠抗人 TTF 抗体、S-P 免疫组化试剂盒及 DAB 显色剂均购于北京中杉金桥生物技术有限公司,实验方法严格按照 S-P 试剂盒上的说明进行。

1.3 结果判读

C-erbB-2 基因阳性表达定位于细胞膜及细胞质内,以出现棕黄色颗粒为阳性表达,阳性细胞数 <10%为阴性表达,≥ 10%为阳性表达^[4]。TTF-1 基因阳性表达定位于细胞核,无着色为阴性表达,出现棕黄色或棕褐色颗粒为阳性表达,阳性细胞数 <25%为弱阳性,25%-75%为阳性,>75%为强阳性,弱阳性及强阳性均按阳性处理^[5]。

1.4 随访

患者自入院日期起即建立完善的临床资料,要求患者临床病理诊断明确、随访资料齐全。随访方式:电话或门诊随访。随访截止日期:2017 年 10 月。若在随访期内患者失访或死亡,则终止随访。随访时间为:6-84 个月。

1.5 统计学方法

采用 SPSS21.0 统计学软件对实验数据进行分析处理,三种不同组织中 C-erbB-2 和 TTF-1 表达的差异性采用卡方检验,二者在子宫内膜癌组织中表达的相关性采用 Spearman 相关性分析,生存率分析采用 Kaplan-Meier 法 log-rank 检验。均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三种不同子宫内膜组织中 C-erbB-2 和 TTF-1 的表达

C-erbB-2 主要定位于子宫内膜腺上皮细胞质内,少量定位于细胞膜,以出现棕黄色颗粒为阳性表达(见图 1)。C-erbB-2 在子宫内膜癌组织中阳性表达率为 56.25%(45/80),在子宫内膜不典型增生组织中阳性表达率为 36.67%(11/30),在正常子宫内膜组织中阳性表达率为 16.67%(5/30),三种不同子宫内膜组织中 C-erbB-2 的表达比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)(见表 1)。TTF-1 主要定位于细胞核内,以细胞核呈棕黄色或棕褐色为阳性表达(见图 2)。子宫内膜癌组织、子宫内膜不典型增生组织、正常子宫内膜组织中 TTF-1 的阳性表达率分别为 33.75%(27/80)、53.33%(16/30)、70.00%(21/30),三种不同子宫内膜组织中 TTF-1 的表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同子宫内膜组织中 C-erbB-2 和 TTF-1 的表达阳性率比较

Table 1 Comparison of the positive expression of C-erbB-2 and TTF-1 between different endometrium

Groups	n	C-erbB-2		P	TTF-1		P
		+	-		+	-	
Endometrial carcinoma	80	45	35	0.01	27	53	0.02
Atypical hyperplasia endometrial	30	11	19		16	14	
Normal endometrium	30	5	25		21	9	

2.2 C-erbB-2 和 TTF-1 表达与子宫内膜癌各临床病理参数的关系

C-erbB-2 的阳性表达与子宫内膜癌的手术病理分期、组织分化、肌层浸润及有无淋巴结转移均呈显著正相关($P < 0.05$),即手术病理分期越晚、分化越差、肌层浸润程度越深、有淋巴结转移,C-erbB-2 的阳性表达越高,但其阳性表达与子宫内膜癌的病理类型无显著相关性($P > 0.05$)。TTF-1 的阳性表达与子宫内膜癌的病理分期、组织分化、肌层浸润深度呈负相关($P < 0.05$),与病理类型及有无淋巴结转移无显著相关性($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 子宫内膜癌组织中 C-erbB-2 和 TTF-1 表达的相关性

子宫内膜癌组织中 C-erbB-2 和 TTF-1 的表达无显著相关性($P = 0.303$),见表 3。

2.4 C-erbB-2 和 TTF-1 表达与子宫内膜癌患者预后的关系

对 80 例子宫内膜癌患者中 C-erbB-2 及 TTF-1 的表达与术后生存率的关系进行 Kaplan-Meier 法生存分析及 log-rank 检验。结果显示:C-erbB-2 阳性表达患者五年生存率为 80.90%,阴性表达患者五年生存率为 93.80%,且差异有统计学意义 ($P = 0.039$)(见图 3)。TTF-1 阳性表达患者的五年生存率

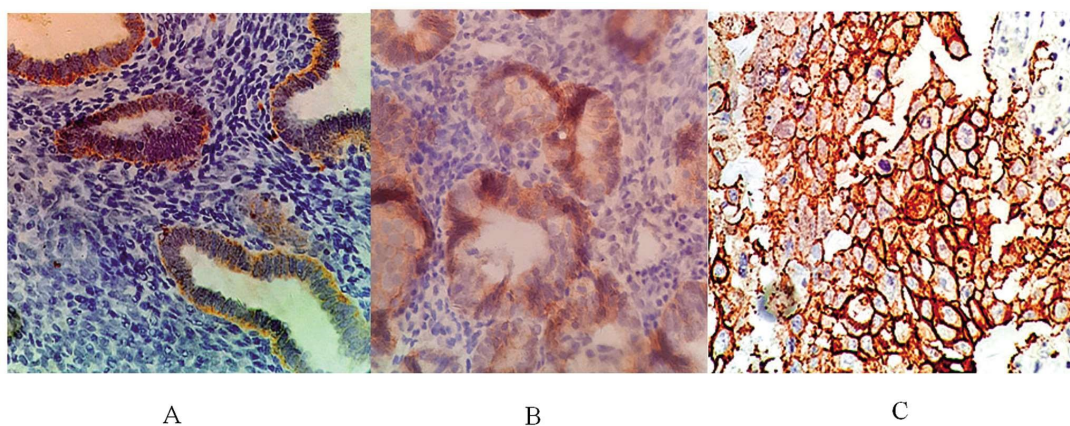


图 1 不同子宫内膜组织 C-erbB-2 中的表达

Fig.1 The expression of C-erbB-2 in endometrial tissues

A: Normal endometrial tissues; B: Endometrial hyperplasia; C: Endometrial carcinoma

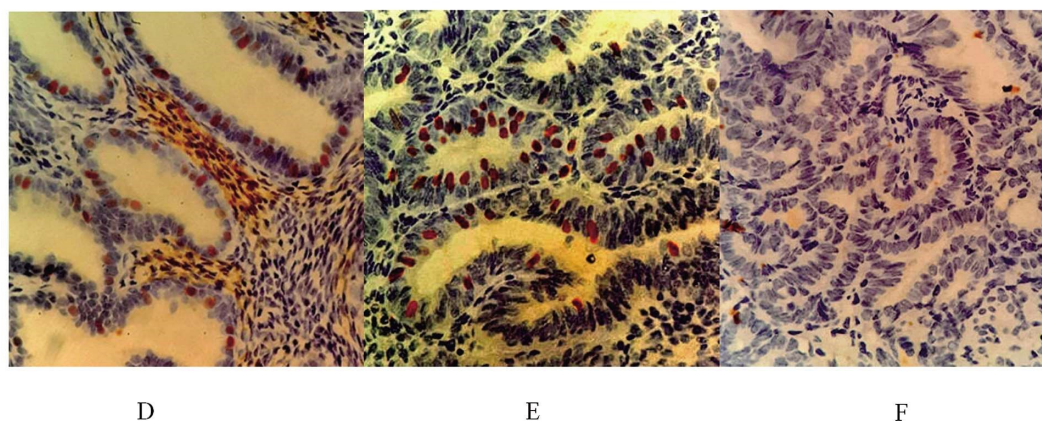


图 2 不同子宫内膜组织 TTF-1 中的表达

Fig.2 The expression of TTF-1 in endometrial tissues

D: Normal endometrial tissues; E: Endometrial hyperplasia; F: Endometrial carcinoma

(87.70%)高于 TTF-1 阴性表达者的五年生存率(85.70%),但其差异无统计学意义($P>0.05$)(见图 4)。

3 讨论

目前,子宫内膜癌的发病机制尚不完全明确。根据子宫内膜癌患者的发病年龄、相关病因、病理类型、恶性程度及预后,可将其分为 I 型和 II 型子宫内膜癌。I 型子宫内膜癌为雌激素依赖型,占 80%-85%,多伴有肥胖、糖尿病、月经不调、无排卵、不孕或不育及多囊卵巢综合征等^[6],其发病原因多与无孕激素拮抗的雌激素长期作用有关,病理类型主要为子宫内膜样腺癌,组织分化较好,恶性程度相对较低^[7]。II 型子宫内膜癌为非雌激素依赖型,占 10%-20%,常见于老年女性,其发病多与雌激素无关,可能与基因突变有关,病理类型包括浆液性腺癌、腺鳞癌、透明细胞癌等,其分化程度低、恶性程度高、临床预后不良^[8]。

人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, C-erbB-2)是一种原癌基因,定位于 17q21 染色体,属于表皮生长因子受体(epithelial growth factor, EGFR)家族,具有酪氨酸激酶活性,参与细胞信号转导过程,其细胞内信号转导途径主要包括 Ras-raf/MEK/ERK(分裂素活化蛋白)途径、磷脂酰肌醇 3- 激酶(PI3K)/Akt 途径、信号转导及转录激活途径及其

他途径^[9]。在正常情况下,原癌基因 C-erbB-2 处于非激活状态,参与细胞的生长、增殖与分化,在某些致癌因素的作用下,C-erbB-2 以基因扩增及过度表达的形式被激活^[10,11]。C-erbB-2 的过度表达可能会导致正常细胞增殖失调而发生癌变,其在晚期子宫内膜癌中多呈高表达,增强疾病的侵袭和转移能力,对评估子宫内膜癌预后有一定的指导意义^[12]。本研究结果显示子宫内膜组织中 C-erbB-2 的阳性表达率明显高于子宫内膜不典型增生组织及正常子宫内膜组织,提示 C-erbB-2 参与了子宫内膜的恶变过程。若子宫内膜不典型增生患者 C-erbB-2 呈高表达,则有发展成子宫内膜癌的高度风险,应增加患者随访次数,必要时动态监测其表达的变化情况。C-erbB-2 的表达短期内急剧升高,需早期干预并采取积极治疗^[13]。C-erbB-2 的阳性表达与子宫内膜癌的病理分期及淋巴转移呈正相关,并随着组织分化程度的降低、浸润深度的增加而增强,子宫内膜癌患者 C-erbB-2 表达强度与术后生存率有关,随着 C-erbB-2 阳性表达率的升高,患者的术后生存率越低,临床预后越差。由此可见,C-erbB-2 的阳性表达可作为评价子宫内膜癌恶性程度及预后的指标之一,C-erbB-2 的扩增和过度表达可增强肿瘤细胞侵袭能力,加速病程进展,导致预后不良。C-erbB-2 呈过度表达的乳腺癌患者预后极差,对激素及紫杉醇等化疗药物的治疗不敏

表 2 C-erbB-2、TTF-1 的表达与子宫内膜癌临床病理特征的关系

Table 2 Correlation of the C-erbB-2, TTF-1 expression with the clinical characteristics of endometrial

Examination item	n	C-erbB-2		<i>P</i>	TTF-1		<i>p</i>
		+	-		+	-	
Pathological staging							
I	46	20	26	0.022	19	27	0.034
II	23	16	7		8	15	
III	11	9	2		0	11	
Histological grade							
G1	20	5	15	0.01	7	13	0.016
G2	39	23	16		18	21	
G3	21	17	4		2	19	
Depth of Invation							
<1/2	63	31	32	0.041	25	38	0.026
≥ 1/2	17	14	3		2	15	
Lmphatic metastasis							
No	66	32	34	0.02	22	44	0.547
Yes	14	13	1		5	9	
Pathological type				0.518			0.192
Endometrioid adenocarcinoma	66	36	30		20	46	
Serous adenocarcinoma	8	6	2		3	5	
Adenosquamous carcinoma	6	3	3		4	2	

表 3 子宫内膜癌组织中 C-erbB-2 和 TTF-1 表达的相关性

Table 3 The correlation of C-erbB-2 with TTF-1 expression in the endometrial carcinoma

C-erbB-2	TTF-1		<i>r</i>	<i>p</i>
	+	-		
+	13	32	-0.117	0.303
-	14	21		

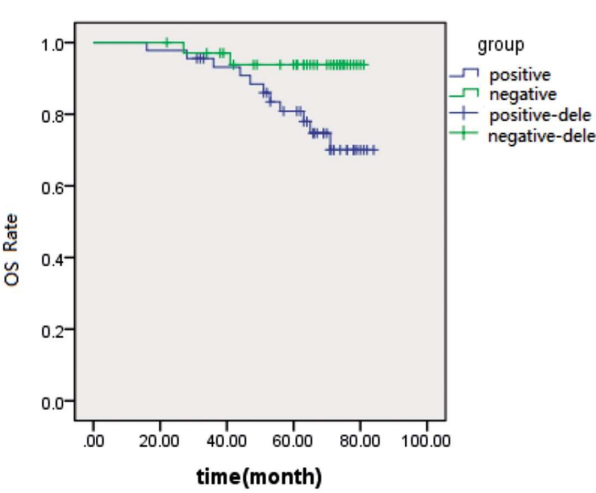


图 3 不同 C-erbB-2 表达者的生存曲线

Fig. 3 Survival curves of patients with different expression of C-erbB-2

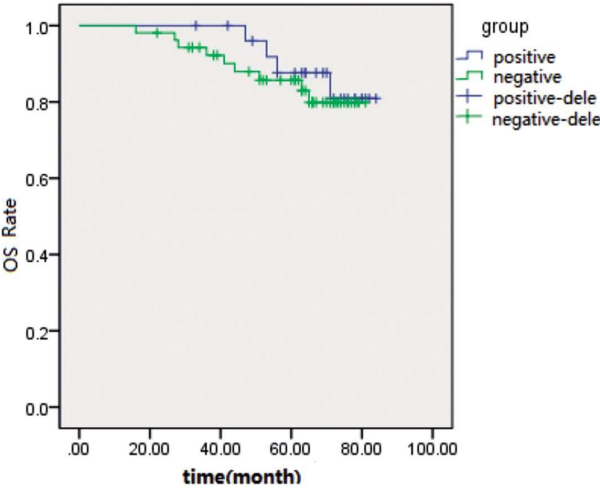


图 4 不同 TTF-1 表达者的生存曲线

Fig. 4 Survival curves of patients with different expression of TTF-1

感,但其靶向药物赫赛汀(曲妥珠单抗)对 C-erbB-2 过度表达的乳腺癌治疗效果显著。Santin^[14]等对晚期复发难治性子宫内膜癌患者给予赫赛汀治疗,取得良好的治疗效果,但对 C-erbB-2 过度表达的子宫内膜癌患者采取靶向治疗是否有效仍有待进一步研究。

甲状腺转录因子-1 ((thyroid transcription fac-tor-1, TTF-1)是由 NKX2.1 基因所编码的一种 DNA 连接蛋白,含有 371 个氨基酸,属于 NKX 转录基因家族,其表达产物是相对分子量为 38kD 的核蛋白^[15]。1989 年,Civitareale 等首次在甲状腺滤泡中发现一种转录因子,具有调节甲状腺球蛋白基因特异性表达的作用,可作为甲状腺球蛋白的特异性转录因子,遂将此命名为甲状腺转录因子-1^[16]。Niu 等研究显示 TTF-1 在正常子宫内膜(包括增殖期、分泌期)及正常宫颈粘膜中均有表达,但在宫颈阴道部的复层鳞状上皮中无表达,TTF-1 的表达可能与正常子宫内膜组织的功能维持及癌变过程有关^[17]。本研究结果显示正常子宫内膜组织中 TTF-1 呈显著表达,在子宫内膜不典型增生组织及子宫内膜癌组织中的阳性表达率呈降低趋势,随着子宫内膜癌手术病理分期越晚、组织分化越差、深肌层的浸润,TTF-1 的阴性表达率越高,但 TTF-1 的表达与病理类型及有无淋巴转移无明显相关性。由此可见,TTF-1 在子宫内膜癌的癌变过程中可发挥肿瘤抑制因子的作用,其表达下调和功能缺失促进肿瘤细胞增殖能力,并对疾病的恶性进展起到了一定的推动作用。TTF-1 阴性表达者的五年生存率为 87.70%,略高于阳性表达者的五年生存率 85.70%,其差异无统计学意义,可能与本研究样本量少,随访时间短有关,需待深入研究,得出更为可信的结论。已有研究报道 miR-135b、miR-125b、Snail 影响肿瘤细胞的增殖过程。miR-135b 可增强肿瘤细胞增殖能力,miR-125b、Snail 可抑制子宫内膜癌细胞增殖过程,促进其凋亡^[18,19]。TTF-1 在子宫内膜癌组织中的表达率比正常子宫内膜组织低,并与 miR-135b mRNA 表达呈负相关,与 miR-125b 和 Snail mRNA 表达呈正相关,提示 TTF-1 表达水平越低,肿瘤细胞增殖能力越强,TTF-1 在子宫内膜癌的进展过程中可能发挥抑癌基因的作用^[20,21],这与本研究得出的结论基本一致。

综上所述,C-erbB-2 和 TTF-1 参与了子宫内膜癌的发生发展过程,同时检测子宫内膜癌中 C-erbB-2 和 TTF-1 的表达有助于综合评估子宫内膜癌的生物学行为,对子宫内膜癌的诊断、治疗及预后判断有参考意义。C-erbB-2 的过表达可作为子宫内膜癌不良预后的独立因素,应对其采取早期积极的治疗。

参考文献(References)

- [1] 丁堪铎,卢丽娜,余莉萍,等. C-erbB-2, p53, Ki-67, ER, PR 在子宫内膜癌中的表达及临床相关性 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(24): 4069-4071
- [2] Bahnassi AA, Zekri AR, El-H oussini S, et al. H epatitis C virus-NS3P in relation to p53, p21waf, m dm 2, p21-ras and c-erbB2 in hepatocarcinogenesis [J]. Gastroenterol H epatol, 2005, 20 (11): 1731-1740
- [3] Peeorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 105(2): 103-104
- [4] 马大烈, 白辰光. 免疫组织化学阳性标记结果的观察和判断 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2003, 19(5): 557-559
- [5] Morales SA, Mareninov S, Prasad P, et al. Collagen gel contraction by ARPE-19 is mediated by a FAK-Src dependent pathway [J]. Exp Eye Res, 2007, 85(6): 790-798
- [6] 李卫华, 曹冬焱, 沈铿, 等. 子宫内膜不典型增生及早期子宫内膜癌保守治疗失败患者临床分析[J]. 生殖医学杂志, 2015, 09: 697-702
- [7] 王颖梅, 薛凤霞. 年轻妇女子宫内膜癌(I型)发病机制的研究进展 [J]. 实验妇产科杂志, 2012, 28(7): 515-518
- [8] 代艳芬, 满霞霞, 李佳佳, 等. ER、PR、P53、Ki-67 在子宫内膜癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(8): 1606-1608
- [9] Oshima CT, Lanzoni VP, Iriya K, et al. CerbB-2 oncoprotein expression in gastric carcinoma: correlation with clinical stage and prognosis[J]. Int J Biol Markers, 2001, 16(4): 250-254
- [10] 庞志澜, 马丽辉, 孔卫平, 等. 子宫内膜癌中 E2F-1, Survivin 和 Ki-67 的表达及相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2013, (7): 1581-1585
- [11] Ioachin E. Immunohistochemical tumour markers in endometrial carcinoma[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2005, 26(4): 363-371
- [12] 肖巍, 董秀娟, 张夏华, 等. MIF 和 CerbB-2 在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(24): 4653-4657
- [13] Slamon D J, Clark G M, Wong S G, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene[J]. Science, 1987, 235(4785): 177-182
- [14] Santin AD, Bellone S, Roman JJ, et al. Trastuzumab treatment in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma overexpressing HER2/neu [J]. Int JGynaecol Obstet, 2008, 102(2): 128-131
- [15] 徐春红, 徐国萍. TTF-1 在女性生殖系统病变中的表达[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(23): 3852-3855
- [16] Civitareale D, Lonigro R, Sinclair AJ, et al. A thyroid-specific nuclear protein essential for tissue-specific expression of the thyroglobulin promoter[J]. EMBO J, 1989, 8(9): 2537-2542
- [17] Niu H, Pasha TL, Pawel BR, et al. Thyroid transcription factor-1 expression in normal gynecologic tissues and its potential significance [J]. Int J Gynecol Pathol, 2009, 28(4): 301-307
- [18] Shi XB, Xue L, Ma AH, et al. miR-125b promotes growth of prostate cancer xenograft tumor through targeting proapoptotic genes [J]. Prostate, 2011, 71(5): 538-549
- [19] 冯振中, 陈嘉薇, 甘怀勇, 等. I 型子宫内膜癌组织中 HIF-1 α , Snail 与 E-cadherin 的表达及临床意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2011, 20(5): 476-480
- [20] 鲁晓东, 卢房利. TTF-1 和 PTEN 基因在子宫内膜癌早期病变中的表达意义[J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(8): 62-66
- [21] Sullivan PS, Maresh EL, Seligson DB, et al. Expression of thyroid transcription factor-1 in normal endometrium is associated with risk of endometrial cancer development [J]. Mod Pathol, 2012, 25 (8): 1140-1148