

# 输卵管内具有独特 $\beta$ -catenin 表达的新型子宫内膜样癌致癌序列的证据

Jan Brouwer, Kyle C. Strickland, M.D., Ph.D., Gang Ning, Ph.D., Cindy B. Schmelkin, M.D.,  
David L. Kolin, M.D., Ph.D., Jonathan Hecht, M.D., Ph.D., Marisa R. Nucci, M.D., Marian J.  
Mourits, M.D., Ph.D., Wa Xian, Ph.D., and Christopher P. Crum, M.D.

**摘要:** 输卵管内增生的上皮具有某些干细胞生长 (SCOUTs) 的特征, 依此, 将增生的输卵管上皮分为 I 型和 II 型。II 型 SCOUTs 显示为弥漫性的肿瘤细胞  $\beta$ -catenin 核染色阳性 ( $\beta$ -catenin+), 提示具有 *CTNNB1* 基因突变。SCOUTs 在围绝经期和绝经后妇女中更常见, 且与卵巢癌相关, 但并非直接与恶性变相关。我们分析了在不同妇科情况下的 II 型 SCOUTs, 并寻找输卵管子宫内膜样不典型增生 (输卵管内膜样上皮内瘤变) 或腺癌。 $\beta$ -catenin+ SCOUTs 在输卵管单例肿瘤性病变和子宫内膜样癌的非伞端截面的发生率分别是 66.7% 和 30.7%, 而对照组分别是 25% 和 13.3% ( $P=0.02$  and  $0.09$ )。单张切片中出现多个 (3 个或更多)  $\beta$ -catenin+ SCOUTs 并不常见; 9 例中有 6 例与子宫内膜癌或子宫内膜增生性病变。输

卵管子宫内膜样上皮内瘤变/不典型增生表现为复杂性增生, 包括局灶性筛状结构和桑椹样鳞状化生。在输卵管中发现了 2 例 II 型 SCOUT 与输卵管子宫内膜样上皮内瘤变/不典型增生和/或腺癌相关, 两者均伴有子宫内膜样腺癌, 其中一例合并双侧卵巢子宫内膜样腺癌。良性和肿瘤性输卵管病变均可见  $\beta$ -catenin+ 表达。本研究首次提出在输卵管中独特  $\beta$ -catenin+ 表达与输卵管子宫内膜样癌的发生存在相关性。进一步强调了女性生殖道中子宫内膜样肿瘤的多发性, 并提出有关输卵管中  $\beta$ -catenin+ 增殖的频率和生物基础的问题。

**关键词:** 输卵管; 子宫内膜; 腺癌; SCOUT;  $\beta$ -catenin

(*IJGP*2020 Mar;39(2):178-183)

From the Department of Obstetrics and Gynecology, University Medical Center Gronigen, University of Gronigen, Gronigen, The Netherlands (J.B., M.J.M.); Department of Pathology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina (K.C.S.); Jackson Laboratory for Genomic Medicine, Farmington, Connecticut (G.N.); Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital (C.B.S., D.L.K., M.R.N., C.P.C.); Department of Pathology, Beth Israel Deaconess Hospital (J.H.), Boston, Massachusetts; and Institute of Molecular Medicine, University of Texas Health Sciences Center, Houston, Texas (W.X.).

J.B. and K.C.S. contributed equally.

Supported by grants from the Department of Defense (Pilot award OC130500; to C.P.C. and Ovarian Cancer Academy Grant OC160444 to W.X. and C.P.C.).

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence and reprint requests to Christopher P. Crum, MD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis Street, Boston, MA 02115. E-mail: ccrum@partners.org.

Supplemental Digital Content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website, www.intjgynpathology.com.

**输**卵管已成为许多盆腔上皮恶性肿瘤的高发部位, 尤其是高级别浆液性癌 (HGSC)。浆液性癌变过程已有详细描述, 包括早期浆液性增生 (p53 印记和浆液性输卵管上皮内病变) 和浆液性输卵管上皮内癌 (STICs), 两者均可能最终导致 HGSC<sup>[1-5]</sup>。后者 (STICs) 在伴有 BRCA1 或 BRCA2 胚系突变的无症状女性的输卵管中发生率约 5%, 在有症状 HGSC 中约 10%-61%<sup>[6,7]</sup>。无论癌前病变还是转移癌的致癌过程中均可出现 TP53 基因的有害突变或者其他特定突变<sup>[4,8]</sup>。

输卵管的其他上皮细胞增生亦有描述, 不管是偶然发现的还是来自交界性或恶性上皮肿瘤的妇女, 最近被命名为分泌性 (或干) 细胞增生 (SCOUTs)<sup>[9]</sup>。这些病变无 TP53 突变。它们多见于输卵管的近端和远端, 随着年龄的增长而增加, 在子宫外 HGSC 的女性中更常见, 但与肿瘤没有明确相关性<sup>[10]</sup>。它们被细分为两类, 包括所谓的 I 型分泌细胞, 更接近于正常输卵管纤毛分化, II 型分泌细胞, 类似子宫内膜样分化。两者均缺乏 PAX2 的表达, I 型病变缺乏 PAX2 和生

物标志物醇脱氢酶 I (ALDH1) 的表达 (类似 STICS), 并显示正常的  $\beta$ -catenin 表达模式 (膜定位)。与之相反, II 型 SCOUTs 表现出较强的 ALDH1 着色和  $\beta$ -catenin 核和/或细胞质 ( $\beta$ -catenin+) 染色<sup>[11,12]</sup>。

SCOUTs 和肿瘤形成之间的直接联系证据有限。多发性 I 型 SCOUTs (特别是乳头状病变) 偶尔与低级别浆液性肿瘤相关<sup>[13,14]</sup>。相比之下, 除了偶发性增生性病变或具有桑椹样鳞状化生的病变外, II 型 SCOUTs 尚未与输卵管恶性肿瘤直接相关。但是, 在子宫和卵巢中大约 1/2 和 1/4 的子宫内膜样腺癌与 *CTNNB1* 突变有关, 并与预后不良有关<sup>[15-17]</sup>。 $\beta$ -catenin+ 免疫染色对 *CTNNB1* 突变具有高度的特异性, 但其很少弥漫表达<sup>[18-20]</sup>。最近, 我们在输卵管中发现 2 例子宫子宫内膜样腺癌显示  $\beta$ -catenin+ 与 II 型 SCOUTs 相同, 这提示子宫子宫内膜样癌变过程是由这些良性的病变引起的。我们同时对具有生殖道上皮肿瘤的输卵管中 II 型 SCOUTs 的频率进行总结, 并对可能提示输卵管子宫内膜样上皮内肿瘤的增生性病变进行了描述。

## 方法

这项研究得到了布莱根妇女医院 (Brigham and Women's Hospital) 机构审查委员会的批准

## 研究病例的选择

自 2005 年以来, 布莱根妇女医院的妇女和围产儿科采用 SEEFIM 方案检查所有子宫或卵巢上皮肿瘤的输卵管远端。该方法基于 2010 年报道的输卵管上皮增生和分泌细胞增生的理论<sup>[9]</sup>。依据此方案, 检查每个输卵管时要注意是否存在分泌细胞的增生, 浆液性输卵管上皮内增生或意义不明的病变以及 STIC<sup>[2,4,5]</sup>。本研究所选病例均遵循该原则。

## II 型 SCOUTs 的鉴定

II 型 SCOUTs 的诊断标准包括: (1) 通过 H&E 染色确定周围输卵管上皮细胞中连续生长的区域, (2) 假复层上皮, (3) 纤毛不明显, 核稍大且细长, 呈“子宫内膜样” (图 1A, B, 附图 1A-D)。通常, II 型 SCOUT 的细胞形态更高, 可与所谓的“p53 印记”区别 (附图 1E), 但无法与其他增殖区分 (附图 1F); 因此,  $\beta$ -catenin 染色是证实其存在的基准。

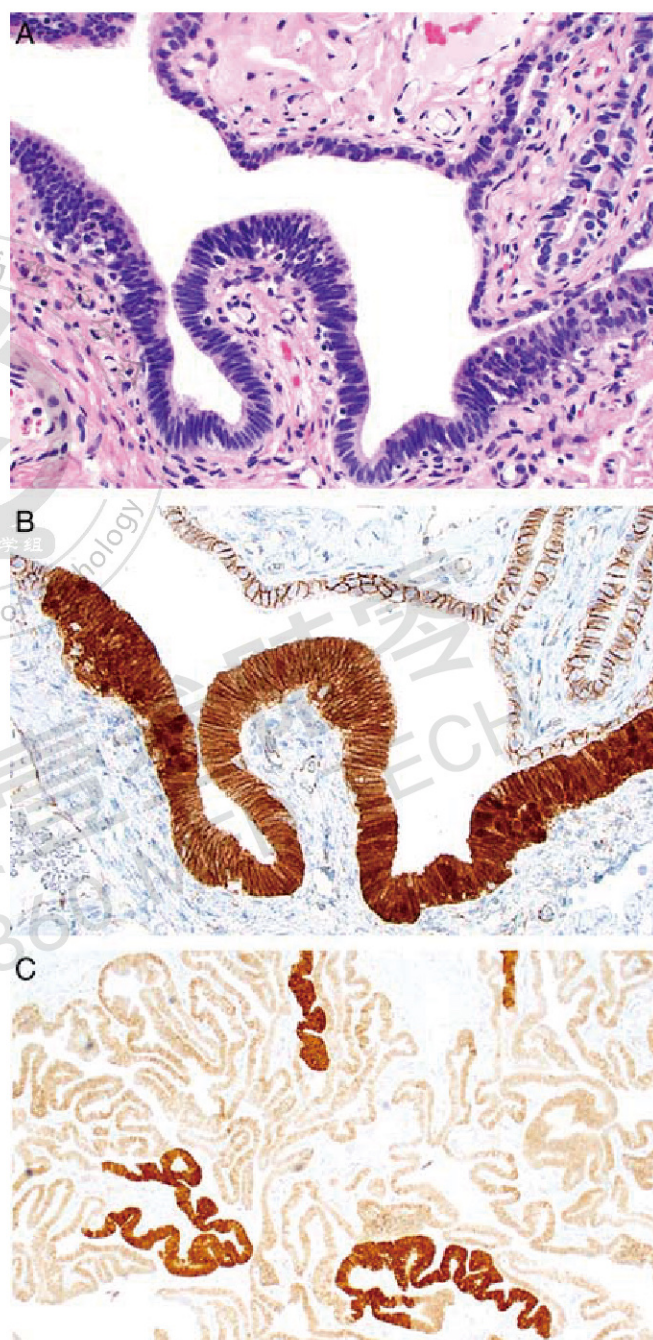


图 1. (A) II 型干细胞增生 (SCOUTs) H&E 染色切片显示类似于子宫内膜上皮的假复层上皮; (B)  $\beta$ -catenin 显示细胞核和细胞质强阳性; (C) 一名妇女的输卵管切片中可见多个 II 型 SCOUTs 与子宫内膜样腺癌共存。

## $\beta$ -catenin+ II 型 SCOUTs 的特征

挑选子宫和卵巢子宫内膜样肿瘤, 卵巢黏液性肿瘤, 子宫外浆液性癌和对照的病例, 并从档案中取出对应的输卵管上皮蜡块

并进行切片。所有病例均需对整个输卵管远端进行评估,且由我们(C.P.C)中的一员通过免疫组化检查方法对 $\beta$ -catenin+ II型SCOUTs进行判定,以避免仅由H&E染色而造成误判。使用Envision系统对切片进行 $\beta$ -catenin(cat # 810154; BD Biosciences, San Jose, CA)染色,抗体按1:1000稀释。细胞核和/或胞质染色呈阳性的上皮判定为 $\beta$ -catenin+ (图1B, 附图2)。将每张切片中 $\beta$ -catenin+ II型SCOUTs的数目与输卵管横断面或断面碎片(伞端样本时)的数目一起制成表格。同时还计算单个横断面中 $\beta$ -catenin+ SCOUTs的最大数目。以平均每个断面中的 $\beta$ -catenin+ SCOUT数量为总频率。重点记录 $\beta$ -catenin+ SCOUTs高频样本(即在同一切片中至少3处 $\beta$ -catenin+ SCOUTs)。对照组为因非恶性疾病而接受常规子宫切除术和输卵管切除术的女性。

### 伴异型增生的II型 $\beta$ -catenin+SCOUTs

应用检索词“子宫内膜样增生”、“良性上皮增生”或“上皮增生”以及“桑椹样鳞状化生”(或桑椹样鳞化),查阅档案中有关输卵管子宫内膜样增生的资料。尽可能对这些病例进行 $\beta$ -catenin免疫染色,并分析其组织病理特征。

### II型SCOUTs与输卵管子宫内膜样腺癌

通过回顾性分析2005年-2018年所有输卵管子宫内膜样癌病例(包括同时存在子宫内膜或卵巢子宫内膜样腺癌的病例),我们确定了 $\beta$ -catenin+输卵管子宫内膜样癌的存在。在可行的情况下,对输卵管进行检查以确定是否存在II型SCOUTs和/或与 $\beta$ -catenin+染色相关。此外,还要注意提示存在子宫内膜样肿瘤的特征。包括(1)桑椹样鳞状化生,(2)拥挤腺样 $\beta$ -catenin+上皮簇和(3)腺管的异型。当出现拥挤或非

典型性的上皮结构异常时,称为输卵管子宫内膜样上皮内瘤变或TEIN/不典型增生。这种增生不等同于传统的子宫内膜EIN/不典型增生,而是将它们与无上皮复杂性改变的II型SCOUTs区分。

## 结果

### $\beta$ -catenin + II型SCOUTs的频率

表1总结了 $\beta$ -catenin+ II型SCOUTs在对照组和子宫内膜样或浆液性肿瘤组输卵管中的频率。通常SCOUTs显示整个细胞 $\beta$ -catenin弥漫性强阳性染色,细胞膜染色不显著,细胞核染色不明显或呈局灶阳性(附图2C-F)。以每个病例至少出现一个II型SCOUTs病例以及包含II型SCOUTs的切片数进行统计分析。以出现II型SCOUTs的病例数进行统计分析发现,除了子宫的子宫内膜样腺癌外( $P = 0.02$ ),其余肿瘤与对照组相比均无显著相关性。有II型SCOUTs组平均年龄43例(53.1岁),没有II型SCOUTs组平均年龄45例(55.4岁),二者相比无显著差异。这与Quick等人<sup>[10]</sup>之前的研究中平均年龄与pax2-SCOUTs频率之间显著相关结论不同。然而,在该研究中,对儿科和产后对照组的输卵管进行了比较,两者很少显示任何类型的SCOUTs。在一个或多个切片上出现3个或3个以上SCOUTs的病例并不常见的(表2)。这9例病例中,6例为50岁以下患者(表1,病例1-9),其中几例与子宫的子宫内膜样病变有关。

### 伴有TEIN/异型增生的II型 $\beta$ -catenin +SCOUTs

我们对5例病例进行了评价和回顾,表2总结了它们与肿瘤的关系(病例10-13、8)。与TEIN病变相关的腺体复杂程度各异。部分病灶腺体排列拥挤伴(图2A)或不伴桑椹样鳞状化

表1.  $\beta$ -catenin<sup>N+</sup> II型SCOUTs在正常输卵管和对照组中的频率

	病例数	阳性数	%	P	切片数	阳性数	%	P
对照	12	3	25		30	4	13.3	
卵巢EMCA	7	2	28.6	1	35	2	5.7	0.4
卵巢黏液性肿瘤	33	8	24.2	1	121	8	6.6	0.26
子宫EMCA	35	24	66.7	0.02	78	24	30.7	0.09
HGSC	13	7	53.8	0.23	31	7	22.5	0.41

EMCA: 子宫内膜样腺癌; HGSC: 宫外高级别浆液性癌。

生(图3A)。其它病灶表现为乳头状生长或孤立的子宫内膜样腺体伴有腺体内筛状结构(图2B)。其中1例表现为表层上皮线状延伸,其内可见微小腺体或鳞状巢团(图2C),除1例外其余均为 $\beta$ -catenin+ (图2D, 3B)。

## II型 $\beta$ -catenin+ SCOUTs和共存 $\beta$ -catenin+ 输卵管子宫内样腺癌

在常规病理学检查中,我们发现2例 $\beta$ -catenin+输卵管子宫内样腺癌,存在一个II型SCOUTs(例14<sup>[8]</sup>)和/或多个SCOUTs和一个TEIN(例15<sup>[9]</sup>)。

病例8同时出现原发性子宫FIGO分级I-II级子宫内膜样腺癌和双侧卵巢子宫内膜样腺癌。4例肿瘤均行免疫组化染色,弥漫性 $\beta$ -catenin+仅限于输卵管癌,在其它肿瘤中 $\beta$ -catenin全部或大部分细胞质着色。在该病例输卵管内还发现多个II型SCOUTs和TEIN灶,均表现为弥漫 $\beta$ -catenin+ (图3A-C);同时发现的单灶性STIC呈 $\beta$ -catenin正常染色,但显示较强的p53核染色和ki-67增殖指数升高(未显示)。

病例9显示子宫和输卵管FIGO I级子宫内膜样腺癌,后者与伴II型SCOUT相关。与原发的子宫内膜样腺癌相比,

SCOUTs和腺癌均呈 $\beta$ -catenin+。

综上所述,上述2个病例均表现为子宫内膜样腺癌或不伴相关的卵巢及输卵管肿瘤。输卵管肿瘤和TEIN显示强 $\beta$ -catenin+特征。

## 讨论

输卵管是具有TP53突变的HGSC主要的前驱病变部位,包括早期浆液性增生(即p53印记和浆液性输卵管上皮内病变)和STICs<sup>[2,4,5]</sup>。尽管人们十分关注这些致癌过程,但输卵管中还存在其他上皮增生<sup>[14, 21-23]</sup>,其中大部分是乳头状增生,有些与浆液性交界性肿瘤有关。我们描述过两种类型的增生或所谓的SCOUTs,包括与前者相似具有乳头状结构和明显纤毛的增生(I型SCOUTs),以及本文所描述的增生(II型SCOUTs)<sup>[10-13]</sup>。尽管对于这种输卵管上皮增生还没有统一的命名,但可通过特征性免疫组织化学对其识别<sup>[10-13]</sup>。与早期浆液性增生相反,I型和II型SCOUTs均不存在TP53突变,但与早期浆液性增生一样,常常出现PAX2的表达缺失<sup>[7]</sup>。II型SCOUTs可通过ALDH1强阳性表达和 $\beta$ -catenin+进一步区分<sup>[11,12]</sup>。

表2. 具有多个II型SCOUTs, TEIN和相关的 $\beta$ -catenin<sup>N+</sup>的腺癌形态解析

分类	P病例	年龄(年)	共存的病理改变
1张切片有3个或更多个II型SCOUTs	1	49	子宫EMOID腺癌
	2	47	HGSC
	3	46	LGSC
	4	73	子宫EMOID腺癌
	5	58	伴桑葚样化生的EIN与卵巢外浆液性交界性肿瘤
	6	44	具有拥挤腺体的EMP
	7	45	子宫腺肌病
	8	44	子宫和卵巢的EMOID腺癌及单侧输卵管STIC
	9	71	子宫EMOID腺癌
伴有TEIN的II型SCOUTs	10	62	左卵巢囊肿
	11	52	转移性子宫EMOID腺癌
	12	44	EMP
	13	83	结肠癌病史
II型SCOUTs伴有输卵管EMOID腺癌	14	44	见病例8
	15	71	见病例9

EIN: 子宫内膜上皮内瘤变; EMOID, 子宫内膜样的; EMP, 子宫内膜息肉; HGSC, 宫外高级别浆液性癌; SCOUTs, 干细胞型生长; STIC, 浆液性输卵管上皮内癌; TEIN, 输卵管子宫内膜样上皮内肿瘤。

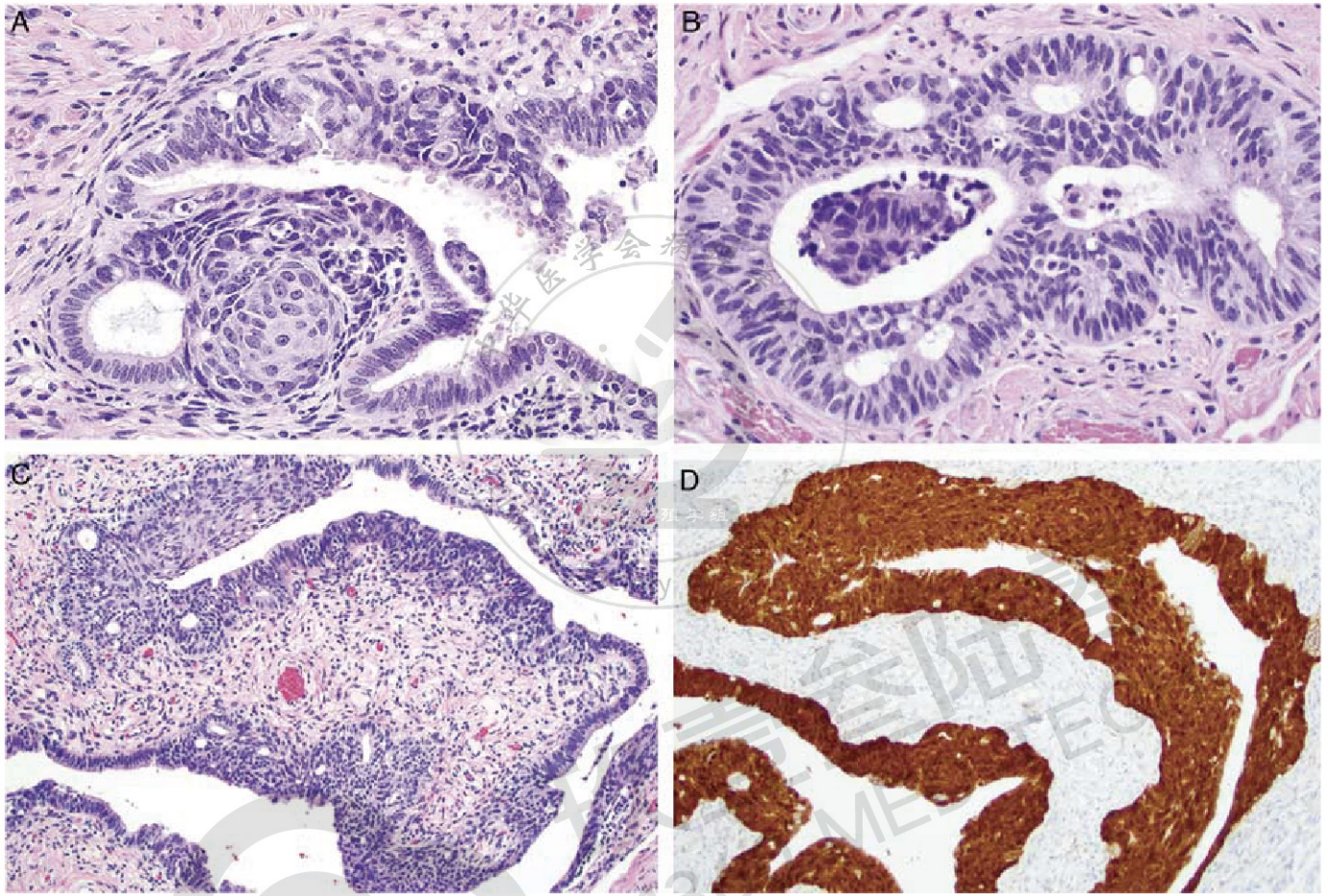
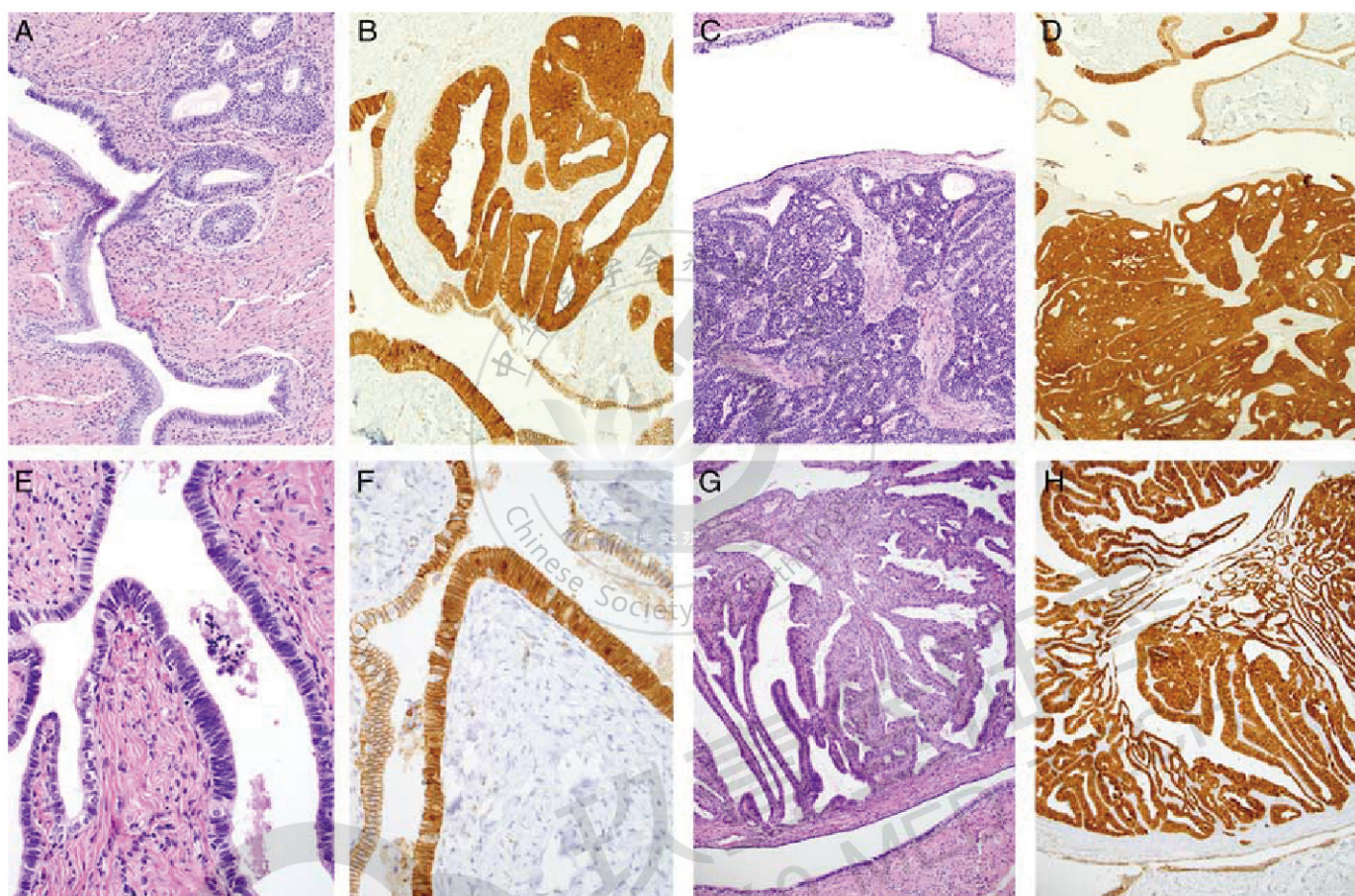


图2. (A-C) 增生性 II 型干细胞增生或输卵管子宫内样上皮内瘤变，伴桑葚样鳞化 (A)，局灶呈筛状 (B) 或上皮呈复层扁平状和鳞状分化 (C)；(D) 对应 C 图的  $\beta$ -catenin 染色。

如本文所示，II 型 SCOUTs 可呈弥漫  $\beta$ -catenin<sup>+</sup>。它们常见于输卵管中，在 50 岁以上的妇女中更常见<sup>[10]</sup>。本研究发现，II 型 SCOUTs 在伴有妇科腺上皮肿瘤和子宫的子宫内膜样病变的女性中更常见，但显示出更广泛的相关性，包括无生殖系统上皮瘤变的女性。尽管它们与一些子宫内膜样肿瘤有关，并且推断 II 型 SCOUTs 存在 *CTNNB1* 突变，但先前尚未有 II 型 SCOUTs 与弥漫性  $\beta$ -catenin<sup>+</sup> 子宫内膜样腺癌相关的文献报道。此外，研究认为尽管弥漫  $\beta$ -catenin<sup>+</sup> 是 II 型 SCOUTs 的典型改变，但大多数含有 *CTNNB1* 突变的子宫或卵巢子宫内膜样癌并不具备该特点<sup>[18]</sup>。

尽管女性生殖道中 II 型 SCOUTs 与子宫内膜样腺癌之间缺乏直接证据，但有证据表明输卵管中存在子宫内膜样癌变的过程。一篇关于子宫和输卵管同时发生子宫内膜样癌的研究

表明，这两种肿瘤是独立的原发癌，并在一些输卵管肿瘤中发现了原位癌的成分<sup>[24]</sup>。然而与 II 型 SCOUTs 相似的病变未被描述。尽管在子宫内膜的腺癌中输卵管子宫内样腺癌的原发性质受到质疑，但该报告引用了另外 2 篇输卵管子宫内样腺癌仅伴有子宫内膜增殖症的报道<sup>[25,26]</sup>。此外，如本研究所示，除了 II 型 SCOUTs 外，输卵管内可偶见我们将之归为 TEIN/不典型增生的  $\beta$ -catenin<sup>+</sup> 病变，该病变可见腺体拥挤和桑葚样鳞化 (图 2)。II 型 SCOUTs 在这一过程中的作用有待进一步证实，但本研究表明，在常规子宫的子宫内膜样腺癌中罕见弥漫  $\beta$ -catenin<sup>+</sup> 的特征，不仅可以区分 II 型 SCOUT，而且还可以区分共存的输卵管 TEIN 和/或输卵管子宫内样腺癌。因此， $\beta$ -catenin<sup>+</sup> 不仅与假设的致癌过程相关，而且支持输卵管内子宫内膜样腺癌的独立来源。



**图3.2例输卵管内 $\beta$ -catenin+干细胞生长 (SCOUTs) 伴子宫内膜样腺癌。** (A和C) SCOUT/TEIN和子宫内膜样腺癌的H&E染色 (B和D) 本例 (病例14, 表2) 子宫和卵巢均含有子宫内膜样腺癌, 并具有 $\beta$ -catenin正常 (细胞质) 染色。但其输卵管中另发现浆液性输卵管上皮内癌 (未显示)。(E和G) 第二例SCOUT和子宫内膜样腺癌 (病例15, 表2) H&E染色, 并进行了 $\beta$ -catenin的免疫组化检查。(F和H) 此例子宫内子宫内膜样腺癌,  $\beta$ -catenin正常着色 (细胞质阳性)。

尽管  $\beta$ -catenin+ II 型 SCOUTs、TEIN/不典型增生和输卵管子宫内膜样腺癌支持一种独特的癌变过程, 但仍存在一些问题。首先, 通过这一途径发生肿瘤的频率有多少? 根据我们的经验, 大多数在输卵管中发现的子宫内膜样腺癌与 II 型 SCOUTs 不相关, 或无弥漫  $\beta$ -catenin+ (D. Kolin and C. Crum, 未发表的数据)。其次, 输卵管中的这些胚系突变或获得性变异是否增加其多发性子宫内膜样增生或并发子宫内膜及浆液性病变的危险? 第三, 是否如在子宫和卵巢的子宫内膜样肿瘤中已被提出的理论一样, 输卵管和子宫的多发性病变也存在克隆相关性? 这些问题尚待解决, 它们强调需要进一步阐述女性生殖道多发性子宫内膜样肿瘤的遗传和生物学基础。

## 参考文献

1. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161-9.
2. Jarboe E, Folkins A, Nucci MR, et al. Serous carcinogenesis in the fallopian tube: a descriptive classification. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:1-9.
3. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. *Nat Commun* 2017;23:1093.
4. Soong TR, Howitt BE, Miron A, et al. Evidence for lineage continuity between early serous proliferations (ESPs) in the Fallopian tube and disseminated

- high-grade serous carcinomas. *J Pathol* 2019;152:426–33.
5. Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology* 2013;62:44–58.
  6. Patrono MG, Iniesta MD, Malpica A, et al. Clinical outcomes in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC): a comprehensive review. *Gynecol Oncol* 2015;139:568–72.
  7. Chen F, Gaitskell K, Garcia MJ, et al. Serous tubal intraepithelial carcinomas associated with high-grade serous ovarian carcinomas: a systematic review. *Brit J Obstet Gynecol* 2017;124:872–8.
  8. Kuhn E, Kurman RJ, Vang R, et al. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma—evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *J Pathol* 2012;226:421–6.
  9. Chen EY, Mehra K, Mehrad M, et al. Secretory cell outgrowth, PAX2 and serous carcinogenesis in the Fallopian tube. *J Pathol* 2010;222:110–6.
  10. Quick CM, Ning G, Bijron J, et al. PAX2-null secretory cell outgrowths in the oviduct and their relationship to pelvic serous cancer. *Mod Pathol* 2012;25:449–55.
  11. Yamamoto Y, Ning G, Howitt BE. In vitro and in vivo correlates of physiological and neoplastic human Fallopian tube stem cells. *J Pathol* 2016;238:519–30.
  12. Ning G, Bijron JG, Yamamoto Y, et al. The PAX2-null immunophenotype defines multiple lineages with common expression signatures in benign and neoplastic oviductal epithelium. *J Pathol* 2014;234:478–87.
  13. Laury AR, Ning G, Quick CM, et al. Fallopian tube correlates of ovarian serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1759–65.
  14. Kurman RJ, Vang R, Junge J, et al. Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative (borderline) serous tumors, noninvasive implants, and endosalpingiosis. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1605–14.
  15. McConechy MK, Ding J, Senz J, et al. Ovarian and endometrial endometrioid carcinomas have distinct CTNNB1 and PTEN mutation profiles. *Mod Pathol* 2014;27:128–34.
  16. Liu Y, Patel L, Mills GB, et al. Clinical significance of CTNNB1 mutation and Wnt pathway activation in endometrioid endometrial carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:pil:dju245.
  17. Kurnit KC, Kim GN, Fellman BM, et al. CTNNB1 (beta-catenin) mutation identifies low grade, early stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence. *Mod Pathol* 2017;30:1032–41.
  18. Kim G, Kurnit KC, Djordjevic B, et al. Nuclear  $\beta$ -catenin localization and mutation of the CTNNB1 gene: a context-dependent association. *Mod Pathol* 2018;31:1553–9.
  19. Akyol A, Güner G, Özşeker HS, et al. An immunohistochemical approach to detect oncogenic CTNNB1 mutations in primary neoplastic tissues. *Lab Invest* 2019;99:128–37.
  20. Koike H, Nishida Y, Kohno K. Is immunohistochemical staining for  $\beta$ -catenin the definitive pathological diagnostic tool for desmoid-type fibromatosis?: a multi-institutional study. *Hum Pathol* 2019;84:155–63.
  21. Horn LC, Angermann K, Hentschel B, et al. Frequency of papillary tubal hyperplasia (PTH), salpingoliths and transition from adenoma to borderline ovarian tumors (BOT): a systematic analysis of 74 BOT with different histologic types. *Pathol Res Pract* 2017;213:305–9.
  22. Wolsky RJ, Price MA, Zaloudek CJ, et al. Mucosal proliferations in completely examined fallopian tubes accompanying ovarian low-grade serous tumors: neoplastic precursor lesions or normal variants of benign mucosa? *Int J Gynecol Pathol* 2018;37: 262–74.
  23. Huang WC, Tsai CC, Wei MC, et al. Mutation analysis of papillary tubal hyperplasia associated with ovarian atypical proliferative serous tumor and low-grade serous carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:e6–8.
  24. Culton LK, Deavers MT, Silva EG, et al. Endometrioid carcinoma simultaneously involving the uterus and the fallopian tube: a clinicopathologic study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:844–9.
  25. Gaffney E, Cornog J. Endometrioid carcinoma of the fallopian tube. *Obstet Gynecol* 1978;52:34s–36s.
  26. Seraj IM, Chase DR, King A. Case report endometrioid carcinoma of the oviduct. *Gynecol Oncol* 1991;41:152–5.
  27. Anglesio MS, Wang YK, Maassen M, et al. Synchronous endometrial and ovarian carcinomas: evidence of clonality. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:6.