

# 伴 $\beta$ -catenin弥漫异常表达的FIGO 3级子宫内膜样腺癌：一种类似皮肤毛母质癌的侵袭性亚型

Paul Weisman, M.D., Kay J. Park, M.D., and Jin Xu, M.D.

**摘要：**子宫内膜样腺癌以其形态多变性著称。除了多种化生外，子宫内膜样腺癌还可能发生不同的高级别分化，表现为高级别神经内分泌癌、神经外胚层分化或癌肉瘤；甚至完全去分化。本文报道了5例伴不同高级别分化的子宫内膜样腺癌，其形态和免疫表型与皮肤毛母质癌具有显著相似性。具体而言，所有病例中的高级别成分均表现为实性、基底样细胞形态，出现明显的肿瘤细胞坏死和影细胞，并伴有 $\beta$ -catenin弥漫异常（胞核及胞浆）表达以及不同强度的CDX2弥漫表达。此外，所有病例的高级别成分均显示ER和PAX8表达缺失，MMR表达保留，p53野生型表达，p16斑片状表达以及细胞角蛋白（AE1/AE3和CK7）弥漫阳性表达；所有病例至少局灶性表达神经内分泌标记。除1例出现局灶（2%的肿瘤细胞）染色外，CK20在所有病例中均为阴性。所有5例肿瘤至少含有局灶性的FIGO 1级成分。在其中4例检测病例中，低级别成

分保留了PAX8和ER表达，仅有局灶异常的 $\beta$ -catenin表达。2个病例进行了分子检测，如预期所料，在CTNNB1基因的3号外显子中均检出突变；分子检测还显示这2个病例均缺乏POLE或TP53突变，且不伴有微卫星不稳定性。本组肿瘤一致表现为侵袭性生物学行为。本组纳入的5名患者中有4名获得随访信息，其中3名患者在确诊后14个月内死于该疾病，第4名患者出现远处转移的临床表现，在确诊后1个月仍带病生存。1名无随访信息的患者在就诊时也出现远处转移病变，但在随访17个月后失访。本研究报道的病例（1）代表了子宫内膜样腺癌的“无特异性分子谱”类别中的一种具有CTNNB1突变的高度侵袭性亚型；（2）阐述了一种不同的高级别分化形式，类似于发生于其他部位的皮肤毛母质癌；（3）肿瘤常常ER和PAX8表达缺失，且呈CDX2阳性，所以发生远处转移时识别并诊断该表型的肿瘤仍有一定困难。

**关键词：** $\beta$ -catenin；CTNNB1突变；FIGO 3级；子宫内膜样腺癌；癌症基因组图谱；毛母质癌；非特异性分子谱

(*IJGP.2022 Mar.;41(2):126-131*)

From the Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin (P.W., J.X.); and Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York (K.J.P.).

This study was funded by the University of Wisconsin School of Medicine and Public Health Department of Pathology and Laboratory Medicine. This study was also funded in part by the NIH/NCI Support Grant P30 CA008748 for Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Paul Weisman, MD, Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, 1111 Highland Avenue, Madison, WI 53705. E-mail: pweisman@wisc.edu.

**基**于癌症基因组图谱（TCGA）的子宫内膜癌，尤其是子宫内膜样腺癌（UEAs）的分子分型越来越受到人们的关注，这主要是由于该分类系统中提出的不同亚型的临床预后各不相同<sup>[1]</sup>。在这种情况下，编码 $\beta$ -catenin（CTNNB1）的基因突变可能构成UEAs的一个独立风险因素，因为即使在低级别（FIGO 1-2级）、低分期（局限于子宫）的肿瘤中，甚至在其他低风险TCGA分型组，如低拷贝数/无特异性分子谱（NSMP）组中<sup>[2]</sup>，该突变也与不良预后相关。在这些肿瘤中，采用免疫组织化学检测 $\beta$ -catenin的异常胞核表达是CTNNB1基因突变的有力替代标记<sup>[2, 3]</sup>。

由于某些原因，既往关于CTNNB1突变型UEAs的研究集中于该分子标记物在低级别肿瘤中的预后指示性上，而对

高级别肿瘤的研究相对较少<sup>[2, 4, 5]</sup>。本文中我们报道了 5 例 FIGO 3 级 UEAs 病例，这些病例都出现  $\beta$ -catenin 的异常弥漫强表达，也显示出相同的临床病理特征，即它们具有一致的侵袭性临床表现以及类似于皮肤毛母质癌的组织学和免疫表型特征；毛母质癌是另一种与  $\beta$ -catenin 弥漫异常表达<sup>[6, 7]</sup>和侵袭性临床表现<sup>[8, 9]</sup>高度相关的肿瘤。我们在本文中讨论了这些肿瘤的遗传学和诊断特征。

## 材料与方法

### 病例选择

在一个先证病例（病例 3）之后，我们从 2003 年至 2015 年间在本机构诊断的 FIGO 3 级 UEAs 病例群体中筛选出其它病例。具体而言，我们筛选出具有与我们的先证病例相似特征的 UEAs 病例（即类似于皮肤毛母质癌的特征，包括实性生长的基底样肿瘤细胞，伴有明显的肿瘤细胞坏死和影细胞形成）。具有这些特征的肿瘤进一步行免疫组织化学染色。近期在常规临床工作中又前瞻性地发现了另外一例（病例 5）。

### 免疫组织化学

福尔马林固定石蜡包埋（FFPE）组织以 5 $\mu$ m 厚度切片，并行 H&E 染色和免疫组织化学染色。免疫组织化学检测在 Benchmark Ultra 自动染色机（Ventana Medical Systems Inc., Tucson, AZ）上进行，使用的商用抗体见表 1。

如果出现胞核和胞浆染色，则认为  $\beta$ -catenin 表达异常；胞膜表达被视为正常（即非异常）。对异常  $\beta$ -catenin 表达的程度进行定性评估，分为弥漫表达（>95% 的细胞）或仅局灶表达（非弥漫性的任何数量的异常染色）；值得注意的是，接近但又弱于弥漫染色定义的染色模式尚未见到。任何数量的 CDX2、p63 或 INSM1 胞核染色或 synaptophysin、chromogranin、细胞角蛋白 AE1/AE3、CK7 或 CK20 胞浆染色均视为阳性，并记录阳性细胞的百分比；然而，弥漫（>90%）阳性病例仅简单判读为“阳性”。任何数量的 ER、PAX8、PMS2 或 MSH6 胞核染色均视为阳性（PMS2 和 MSH6 被称为“保留”）。P53 异常表达的判读标准如下：胞核弥漫强染色（>70%）以及在有阳性内对照细胞群的情况下完全无染色（即空白染色模式），或者为伴或不伴胞核阳性的弥漫性胞浆染色；野生型染色被定义为在 <70% 的肿瘤细胞中出现散在的弱至中等强度胞核染色。P16 阳性定义为出现胞核和胞浆的弥漫强染色；如果染色模式达不到上述标准，则

记录为“斑片状”染色。

### 分子检测

在临床基础上使用 StrataNGS 进行 DNA 图谱分析，如前所述<sup>[10]</sup>，其采用多重 PCR 方法来对癌基因突变和拷贝数变化情况进行评估。

## 结果

### 病例选择

从我们的病例库中确定了 5 例具有毛母质癌样特征的患者（详见材料和方法部分）。

### 临床特征

患者年龄范围从 38 岁到 73 岁（平均 58 岁）。所有 5 例患者均呈现高度侵袭性的临床表现。3 例在就诊时即有远处转移。这些患者的远处转移部位包括肺（2 例）、纵隔淋巴结（1 例）、肝（1 例）和软组织（1 例）。另一例 T3 期病例表现为引流区域淋巴结（包括主动脉旁淋巴结）转移。仅有 1 例患者在就诊时病变局限于子宫；然而，这名患者不久后也出现复发并伴远处转移（肺和肝），于诊断后 12 个月死亡。我们的 5 名患者中有 4 名获得随访信息，其中 3 名在诊断后不到一年半的时间内死于该疾病（范围：10-14 个月；平均 12 个月）；第 4 名是近期才诊断的患者，诊断时即有远处转移，目前处于诊断后 1 个月带病生存状态。1 名无随访信息的患者也有

表 1. 本研究采用的抗体

抗体	克隆号	稀释度	来源
AE1/AE3	AE1/AE3	1:100	Dako (Denmark)
$\beta$ -catenin	14	即用型	Cell Marque (CA, USA)
CDX2	EPR2764Y	即用型	Cell Marque
Chromogranin	LKZH10	即用型	Ventana (AZ, USA)
CK7	SP52	即用型	Ventana
CK20	SP33	即用型	Ventana
ER	SP1	即用型	Ventana
INSM1	A-8	1:200	Invitrogen (CA, USA)
MSH6	44	即用型	Cell Marque (CA, USA)
PAX8	MRQ-50	即用型	Cell Marque
PMS2	EPR3947	即用型	Cell Marque
P16	E6H4	即用型	Ventana
p53	DO-7	即用型	Ventana
P63	BC4A4	即用型	Biocare
Synaptophysin	SP11	即用型	Ventana

远处转移病变，但在随访 17 个月失访。所有患者均接受化疗。患者的临床特征小结见表 2。

## 病理特征

形态学上，所有肿瘤均表现出非常相似的特征。所有肿瘤至少含有局灶的 FIGO 1 级子宫内膜样腺癌成分【图 1A（左侧），B】。在 1 例（病例 1）中，低级别成分区可见局灶影细胞形成及桑椹状和鳞状化生（图 1B 示影细胞形成）。所有病例还可见明显的 FIGO 3 级肿瘤成分，由高级别基底样肿瘤细胞构成，具有巢状和/或实性生长方式和明显的肿瘤细胞坏死【图 1A（右侧）和 1C】。此外，在所有病例的高级别肿瘤成分中均可见影细胞（图 1C）。一部分病例还可见毛发透明颗粒。通过免疫组织化学染色（IHC），所有 5 例患者的高级别成分均显示  $\beta$ -catenin 的弥漫异常（即胞核和胞浆）染色（图 1E 和插图）。此外，5 例 CDX2 均呈至少局灶性染色，其中 3/5 例显示  $>50\%$  的肿瘤细胞染色（图 1D）。5 例 ER 和 PAX8 均为完全阴性。细胞角蛋白 AE1/AE3 和 CK7 在所有 5 例中均呈弥漫阳性表达，而 CK20 在所有病例中均为阴性，仅有 1 例呈局灶（2% 的细胞）染色。错配修复蛋白（PMS2 和 MSH6）在所有 5 例中均保留胞核表达，p53 在所有 5 例中呈野生型染色模式，而 p16 在所有病例中仅显示斑片状染色。Synaptophysin 在所有 5 例中均有不同程度的表达，肿瘤细胞阳性百分比在 20%-60% 之间；chromogranin 在所有病例中也呈阳性表达，但仅表现为局灶阳性（阳性染色范围为 2%-10% 的肿瘤细胞）；而 INSM1 则完全阴性，只有 1 例中 2% 的肿瘤细胞呈阳性染色。3/5 例的 P63 为阴性，另 2 例为局灶阳性。这些肿瘤高级别成分的免疫表型总结于表 3。

5 例肿瘤中有 4 例可见低级别成分；在所有低级别成分中，ER 和 PAX8 表达均被保留。此外，低级别成分中的  $\beta$ -catenin 染色仅有 1 例（病例 1）呈现局灶异常表达，但其背景主要为

正常（胞膜）染色模式，其余病例则仅见胞膜染色。CDX2 的表达模式与  $\beta$ -catenin 相同，在低级别成分中最多仅有局灶表达。

## 分子检测

对 2/5 例患者进行了分子检测，均检出 *CTNNB1* 基因的 3 号外显子突变：病例 2 为 p. (D32Y)，病例 4 为 p. (S37F)。另在病例 4 中还检出 *PTEN* 基因的 2 个突变【p. (T319fs) 和 p.T319fs】，以及 *PIK3CA* 基因的 2 个突变【p. (E453K) 和 p. (R38H)】。此外，两例肿瘤均无 *POLE* 或 *TP53* 突变，且均显示为微卫星稳定状态。

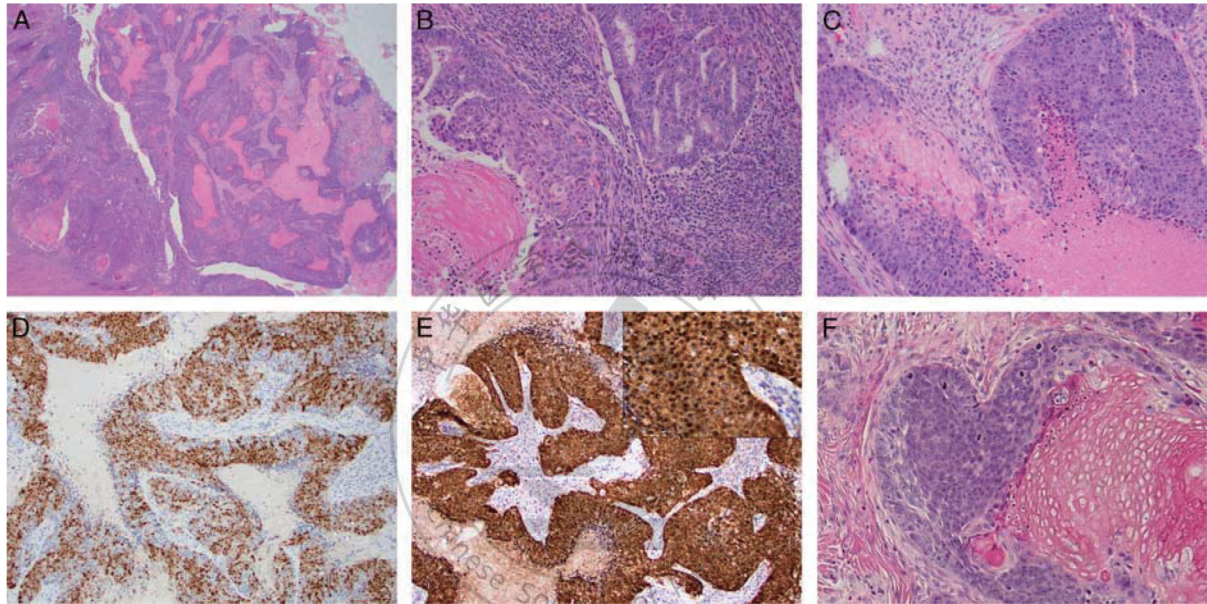
## 讨论

本文报道了一种伴有  $\beta$ -catenin 弥漫异常表达的 FIGO 3 级 UEAs 亚型。5 例肿瘤均表现出明显一致的形态学和免疫表型特征。它们在形态学上都类似于皮肤毛母质癌。为了方便比较，图 1F 展示了一例皮肤毛母质癌病例。我们的所有病例与毛母质癌都非常相似，其高级别基底样肿瘤细胞都呈实性生长方式，具有明显的肿瘤细胞坏死和影细胞形成<sup>[9]</sup>【图 1A（右侧）和 C】。除了  $\beta$ -catenin 的弥漫异常表达（图 1E 和插图），这是皮肤毛母质癌的一个主要免疫表型特征<sup>[6]</sup>，所有肿瘤还可见 CDX2 至少局灶性的表达（图 1D），这是与毛母质癌相关的另一个标记物<sup>[7]</sup>。所有 5 例肿瘤在表现出完全不同的高级别分化的同时，也显示 ER 和 PAX8 表达完全缺失，但这两种标记在这些肿瘤的低级别成分中的表达均被保留。5 例患者中有 2 例进行了二代测序，并发现均存在预期的 *CTNNB1* 基因 3 号外显子突变。

所有 5 例患者均表现出高度侵袭性的临床特征。最明显的是 5 名患者中有 3 名在诊断后 1.5 年内死于远处转移性疾病；其余 2 名患者在就诊时也已存在远处转移，其中 1 名患者失

表 2. 临床及病理特征

	年龄 (岁)	子宫内病变体积 (cm)	脉管侵犯	CTNNB1 突变	就诊时分期	治疗	远处转移部位	随访时长 (月)	生存状态
病例 1	60	1.2	无	未检测	T1bN0M0	手术, 化疗, 放疗	肝, 胸壁, 脑	12	死亡
病例 2	65	1.7	有	<i>CTNNB1</i> (D32Y)	T1bN0M1	手术, 化疗, 放疗	骨, 肺, 软组织	17	失访
病例 3	56	未知	未知	未检测	M1	手术, 化疗	肝	10	死亡
病例 4	73	3.5	是	<i>CTNNB1</i> (S37F)	T3aN2aM0	手术, 化疗, 放疗	肺, 肝	14	死亡
病例 5	38	未知	未知	未检测	M1	新辅助化疗	肺, 纵膈淋巴结	1	带病生存



**图1.**A、肿瘤扫描放大显示左侧的 FIGO 1 级成分和右侧的 FIGO 3 级成分之间的过渡；FIGO 3 级成分在该放大倍数下即可见明显的肿瘤细胞坏死（H&E，20×）。B、FIGO 1 级成分局灶可见影细胞形成（H&E，200×）。C、FIGO 3 级成分显示基底样肿瘤细胞巢，右下角可见肿瘤细胞坏死，左上角可见影细胞形成（H&E，200×）。D、FIGO 3 级成分中 >50% 的肿瘤细胞显示 CDX2 胞核染色（DAB，100×）。E、FIGO 3 级成分中的  $\beta$ -catenin 呈弥漫异常的胞核和胞浆染色；插图为高倍放大（DAB，100×；插图 200×）。F、供对比的皮肤毛母质瘤示例（H&E，300×，由 Klaus Busam 博士提供）。

访，另1名则是近期才确诊的患者（详情见表2）。

本研究中的病例阐述了三个要点。首先，正如其他学者所预测的那样<sup>[2, 11]</sup>，这些伴 *CTNNB1* 基因突变的高级别肿瘤可能至少部分代表了 NSMP 类肿瘤中的高风险亚型，其远处转移风险和 5 年无复发生存率与 *TP53* 突变组相当<sup>[2, 11]</sup>。我们意识到，我们在应用 TCGA 分子分型时具有一定的自由度，因为 5 个病例中仅有 2 例进行了 *POLE* 基因突变检测（均缺乏 *POLE* 突变）；也就是说，这些肿瘤在所有其它方面都是一致的，包括它们保留的 MMR 表达和野生型 p53 染色，都使得它们最有可能被归入 NSMP 组。

其次，这些病例所显示的基因型-表型相关性与其在其它部

位肿瘤中的报道相似。在所有这些病例中，不同肿瘤表现出的形态学和免疫表型特征都与我们病例中所见的特征相同，包括具有基底样形态和明显肿瘤细胞坏死、影细胞形成和（在最近的报告中） $\beta$ -catenin 弥漫异常表达。已有较多文献报道具有这些特征的肿瘤，包括尿路上皮癌<sup>[12]</sup>、胃癌<sup>[13]</sup>、肺癌<sup>[14]</sup>和卵巢巢癌<sup>[15-17]</sup>等。这表明不同的毛母质瘤样表型肿瘤在其发生的解剖部位上存在某种程度的未知性，而更多的是其涉及的内在分子遗传学标记作用的结果，这里面至少部分包括 *CTNNB1* 基因 3 号外显子突变。然而有趣的是在子宫内膜中，虽然文献报道了许多具有“影细胞分化”或“毛母质瘤样”特征的子宫内膜样腺癌病例，但其中许多是低级别肿瘤，表现出与病例 1

**表3.** 伴 $\beta$ -catenin弥漫异常表达的FIGO 3级成分的免疫组化染色结果

病例	CDX2	PAX8	ER	AE1/AE3	CK7	CK20	Syn	Chr	INSM1	p63	p53	p16	PMS2	MSH6
1	>50%	-	-	+	+	-	30%	5%	-	-	野生型	斑片状	保留	保留
2	>50%	-	-	+	+	2%	40%	10%	-	15%	野生型	斑片状	保留	保留
3	>50%	-	-	+	+	-	20%	2%	2%	-	野生型	斑片状	保留	保留
4	40%	-	-	+	+	-	40%	5%	-	-	野生型	斑片状	保留	保留
5	40%	-	-	+	+	-	60%	10%	-	5%	野生型	斑片状	保留	保留

中低级别成分相似的特征(图 1B)。相反,这些报道并未很详细的记录或强调那些与本组病例相似的明显高级别肿瘤的表型特征<sup>[18-22]</sup>。

最后,这些肿瘤所呈现的ER(-)/PAX8(-)/CDX2(+),再加上其低分化的形态,可能导致转移部位病变的诊断困难。这一点尤其重要,因为即使是在就诊时这些肿瘤的早期远处转移率就已经很高,至少在我们这个小规模研究中观察到的情况是这样。转移至真皮或浅表软组织者可与皮肤毛母质瘤非常相似。对此类病例,完善鉴别诊断的唯一方法可能是建议进行子宫内膜活检,以证明同时存在子宫内膜样腺癌。在这种情况下,即使在子宫内膜活检中仅见低级别子宫内膜样腺癌也支持该诊断。此外,CDX2在这些肿瘤中的表达可能会提示探查低分化的原发性胃肠道腺癌。由于我们的病例CK7均呈阳性,CK20几乎呈阴性(1例中仅有2%肿瘤细胞呈局灶性染色),这些肿瘤的CK7/CK20表达谱可能有助于排除胃肠道(至少下消化道)来源可能。在我们的病例中,不同程度的synaptophysin表达也可能提示大细胞神经内分泌瘤,而伴大量坏死的基底样肿瘤细胞形态使得这一诊断更加令人信服。在这种情况下,应用更多的神经内分泌标记,如chromogranin和INSM1,可能会有所帮助:chromogranin在我们的病例中最多仅表现为局灶性染色,存在于2%到10%的肿瘤细胞中;而INSM1在所有病例中都是全阴性,只有1个病例出现非常局灶(2%肿瘤细胞)的染色。最后,这些病例所具有的低分化形态,再加上ER和PAX8的表达缺失,会令人想到去分化子宫内膜癌;然而,AE1/AE3和CK7的弥漫表达和MMR蛋白的保留表达并不支持去分化子宫内膜癌的诊断,后者常有上皮标记表达的缺失或减少,且MMR蛋白表达缺失的发生率也较高。在任何一种情况下,了解这种特殊的形态学和免疫特征有助于建议患者进行妇科检查,包括子宫内膜活检和影像学检查,以确保这些肿瘤患者能转诊到适当的亚专科,针对其侵袭性疾病得到及时治疗。

综上所述,我们报道了一组子宫内膜样腺癌病例,其特征为具有毛母质瘤样的高级别分化,伴有 $\beta$ -catenin的弥漫异常表达,CDX2呈至少局灶性表达以及ER和PAX8的表达缺失。这种不同的分化形式可能代表了TCGA“无特异性分子谱肿瘤”类别中的高危肿瘤亚型,其临床行为具有高度侵袭性。我们强调了这些肿瘤所表现出的基因型-表型之间的联系,以及因在就诊时已发生的远处转移性病变,从而存在潜在误诊的可能。

**致谢:** 作者感谢 Klaus Busam 博士提供了图 1 中所示的皮

肤毛母质瘤图片。

## 参考文献

1. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73.
2. Costigan DC, Dong F, Nucci MR, et al. clinicopathologic and immunohistochemical correlates of CTNNB1 mutated endometrial endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2020;39:119-27.
3. 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.
4. 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.
5. Myers A, Barry WT, Hirsch MS, et al. Beta-Catenin mutations in recurrent FIGO IA grade I endometrioid endometrial cancers. *Gynecol Oncol* 2014;134:426-7.
6. Lazar AJ, Calonje E, Grayson W, et al. Pilomatrix carcinomas contain mutations in CTNNB1, the gene encoding beta-catenin. *J Cutan Pathol* 2005;32:148-57.
7. Tumminello K, Hosler GA. CDX2 and LEF-1 expression in pilomatrical tumors and their utility in the diagnosis of pilomatrical carcinoma. *J Cutan Pathol* 2018;45:318-24.
8. Jones C, Tsoon M, Ho W, et al. Pilomatrix carcinoma: 12-year experience and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2018;45: 33-8.
9. Sau P, Lupton GP, Graham JH. Pilomatrix carcinoma. *Cancer* 1993;71:2491-8.
10. Miller TI, Zoumberos NA, Johnson B, et al. A genomic survey of sarcomas on sun-exposed skin reveals distinctive candidate drivers and potentially targetable mutations. *Hum Pathol* 2020;102: 60-9.
11. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod*

- Pathol* 2015;28: 836–44.
12. Nakamura T. Bladder carcinoma with shadow cell differentiation: a case report with immunohistochemical analyses. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5:840–4.
  13. Nakamura T. Gastric carcinoma with shadow cell differentiation in metastatic lymph nodes. *Hum Pathol* 2017;7:19–22.
  14. Garcia-Escudero A, Navarro-Bustos G, Jurado-Escamez P, et al. Primary squamous cell carcinoma of the lung with pilomatricomalike features. *Histopathology* 2002;40:201–2.
  15. Lalach D, Tawfik O, Chapman J, et al. Cutaneous metastasis of ovarian carcinoma with shadow cells mimicking a primary pilomatrical neoplasm. *Am J Dermatopathol* 2010;32:500–4.
  16. Zamecnik M, Jando D, Kascak P. Ovarian basaloid carcinoma with shadow cell differentiation. *Case Rep Pathol* 2014;2014: 391947.
  17. Fang J, Keh P, Katz L, et al. Pilomatricoma-like endometrioid adenosquamous carcinoma of the ovary with neuroendocrine differentiation. *Gynecol Oncol* 1996;61:291–3.
  18. Zamecnik M, Bartos P, Kascak P. Shadow cell differentiation in endometrioid carcinomas of the uterus. Its frequent occurrence and beta-catenin expression. *Cesk Patol* 2015;51: 123–6.
  19. Nakamura T. Shadow cell differentiation from squamoid morule in endometrial adenoacanthoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8: 13120–4.
  20. Squillaci S, Marchione R, Piccolomini M, et al. Uterine endometrioid adenocarcinoma with extensive pilomatricomalike areas. A case report. *Pathologica* 2013;105:8–10.
  21. Scheck SM, Bethwaite P, Johnson C, et al. Metastatic endometrial endometrioid carcinoma mimicking pilomatricoma of the distal vagina. *BMJ Case Rep* 2017;2017:1–3.
  22. Zamecnik M, Michal M. Shadow cell differentiation in tumours of the colon and uterus. *Zentralbl Pathol* 1995;140:421–6.

(江炜 翻译 梁莉 审校)