

# 高级别子宫内膜癌中谱系/部位特异性核表达免疫组化标记物SATB2、Cyclin D1、SALL4和BCOR的评价研究

Kathryn S. Dyhdalo, M.D., Emad Ababneh, M.D., Christopher Lanigan, M.S., Kathleen Bowers, B.S. M(ASCP), Susan Zhang, M.D., Ph.D., Jesse K. McKenney, M.D., and Amy S. Joehlin-Price, M.D.

**摘要:** 发生于女性生殖道的低分化恶性肿瘤通常会将低分化子宫内膜癌 (EC) 纳入鉴别诊断。在这种诊断需求下常会运用一些具有谱系/部位特异性的核表达免疫组化标记物, 包括 SATB2、cyclin D1、SALL4 和 BCOR, 但它们在样本中表现出的特异性和使用经验在整个 ECs 谱中尚不清楚。本研究对未分化/去分化子宫内膜癌 (UEC/DDEC)、透明细胞癌 (CCC)、子宫浆液性癌 (USC)、FIGO 3 级子宫内膜样癌 (EEC) 和子宫癌肉瘤 (UCS) 病例进行收集并确诊。进行全切片 SATB2、cyclin D1、SALL4、BCOR 和 PAX8 免疫组化染色。共纳入 113 例病例: 15 例 CCC、26 例 EEC、19 例 UCS、22 例 USC 和 31 例 UEC/DDEC; 低和高 FIGO 临床分期病例各占 49% 和 51%。SATB2 在 UCS (8/19, 42%)、EEC (10/26, 38%)、UEC/DDEC (11/30, 37%) 和 USC (6/22, 27%) 中均有表达。Cyclin D1 在 EEC (24/26, 92%)、USC (17/22, 77%)、UEC/DDEC (15/20 EEC 成分, 75%; 22/30 UEC, 73%)、UCS

(10/16 例癌成分, 63%; 11/19 例肉瘤成分, 58%) 和 CCC (8/15, 53%) 中表达。SALL4 在 UEC/DDEC 中表达率最高 (12/30, 40%), 但也在 USC (7/22, 32%)、EEC (5/26, 19%) 和 UCS (4/16 癌成分, 25%; 3/19 肉瘤成分, 16%) 中表达。BCOR 在 2 例 USC、2 例 UEC/DDEC 和 2 例 UCS 中低表达。PAX8 通常为阳性, 但在 UEC/DDEC (17/30, 57%) 和 UCS 的肉瘤成分 (6/19, 32%) 中表达较低。SATB2、cyclin D1、SALL4 和 BCOR 在不同数量的低分化 EC 中均有表达, 必须结合形态学和临床信息进行谨慎判读。

**关键词:** 子宫内膜癌; 高级别子宫内膜癌; 免疫组化

(*IJGP.2023 Sep.;42(5):443-450*)

**女** 性生殖道原发的高级别/低分化癌在形态上可能与其他部位的原发癌和非上皮性肿瘤有显著重叠。通常会运用大量所谓的谱系特异性标记物加以鉴别, 但据我们的个人经验, 广泛的免疫组化 (IHC) 筛查也可能导致令人困惑的免疫表型结果, 即使在一些具有典型的某种子宫内膜癌 (EC) 亚型组织学特点的病例中也是如此。此外, 我们在一项常规临床验证研究中偶然发现去分化子宫内膜癌 (DDEC) 的未分化成分可弥漫表达 SATB2。

基于这些发现, 我们试图正式研究在子宫浆液性癌 (USC)、子宫癌肉瘤 (UCS)、未分化或去分化子宫内膜癌 (UEC/DDEC)、FIGO 3 级子宫内膜样癌 (EEC) 和透明细胞癌 (CCC) 病例中 cyclin D1 和 BCOR [作为高级别子宫内膜间质肉瘤 (ESS) 的标记物]、SALL4 (一种泛生殖细胞标记物) 和 SATB2 (一种结直肠起源和成骨系标记物) 的表达模式。

From the Department of Pathology, Cleveland Clinic (K.S.D., E.A., C.L., K.B., J.K.M.K., A.S.J.P.); and Department of Pathology, University Hospitals Cleveland Medical Center and Case Western Reserve University, School of Medicine (S.Z.), Cleveland, Ohio.

A subset of this data was presented at the 2018 USCAP Annual Meeting in Vancouver, BC.

This project was in part funded by Cleveland Clinic's Robert J. Tomsich PLMI AP/CP research fund.

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Amy S. Joehlin-Price, MD, Department of Pathology, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Avenue L2, Cleveland, OH 44195. E-mail: joehlia@ccf.org.

## 材料与方法

经机构审查委员会批准后，我们在病理数据库中搜索各种高级别 EC 亚型，包括 USC、UCS、UEC/DDEC、3 级 EEC 和 CCC。每种肿瘤类型的相对频率决定了搜索该特定病种的日期范围，但所有手术标本均为 2000 年至 2016 年间送检至克利夫兰诊所的。所有病理切片均经过复阅以确认诊断，并根据肿瘤含量和可用程度选择代表性的甲醛固定组织蜡块进行全切片免疫组化染色；染色标记为 SATB2、SALL4、cyclin D1、BCOR 和 PAX-8，表 1 详细描述了每种染色的技术细节。在没有背景染色的情况下，按二元分级方式将明显的核染色分为阴性 (<5%) 或阳性 (5%–100%)；并且记录了阳性肿瘤细胞的百分比数值。在判读 cyclin D1 时，我们还参考了既往报道的临界值，即 70% 的细胞核呈现中-强阳性染色<sup>[1]</sup>。对于双相型肿瘤 (UEC/DDEC 和 UCS)，当两种成分均染色时，对两种成分的所有染色结果同时进行分级。使用 Stata 软件 (版本 15) (StataCorp, College Station, TX) 进行单因素方差分析，以比较各组之间的基线临床特征。

## 结果

140 例高级别 EC 被确定为候选的纳入病例，但其中 27 例标本没有可用于进一步研究的材料，因此本研究中仅有余下的 113 例病例。纳入病例的组织学类型分别为 15 例 (13%) CCC、26 例 (23%) FIGO 3 级 EEC、19 例 (17%) UCS、22 例 (19%) USC 和 31 例 (27%) UEC/DDEC。在 UCS 组中，癌成分的组织学类型包括 12 例 (63%) USC、6 例 (32%) EEC 和 1 例 (5%) 形态学不确定的病例。总体上，患者年龄范围为 48 岁到 88 岁 (中位年龄 66 岁)。FIGO I 期患者 42 例 (37%)，II 期 13 例 (12%)，III 期 41 例 (36%)，IV 期 17 例 (15%)。表 2 列出了不同组织学类型的肿瘤患者年龄分布和 FIGO 分期信息，各组间无明显差异 (年龄  $P=0.194$ ，分期  $P=0.909$ )。

## 免疫组化

Cyclin D1 表达最广泛，包括 92% (24/26) 的 3 级 EEC、77% (17/22) 的 USC、75% (15/20) 的 DDEC 中 EEC 成分、73% (22/30) 的 UEC/DDEC 中 UEC 成分、63% (10/16) 的 UCS 中的癌成分、58% (11/19) 的 UCS 中肉瘤成分和 53% (8/15) 的 CCC (图 1C、D)。中位表达水平在 UCS 中最低 (肉瘤成分为 5%，癌成分为 7.5%)，在

3 级 EEC (中位数为 30%) 和 UEC/DDEC 中的 EEC 成分及 UEC 成分 (两者均为 30%) 中最高。当采用既往研究中提到的 70% 胞核呈中-强阳性染色标准时，只有 8 例符合 cyclin D1 阳性的标准；其中 5 例为 EEC，1 例为 USC，1 例为 UEC，1 例为 DDEC 中占大部分的 EEC 成分 (此例中的 UEC 仅表现为 30% 阳性) (表 2)。

SATB2 在 UCS 的肉瘤成分 (8/19, 42%) 和 3 级 EEC (10/26, 38%)、UEC/DDEC (11/30, 37%) 和 USC (6/22, 27%) 中表达。SATB2 在 CCC 或 DDEC 中的 EEC 成分中不表达。中位表达水平在 DDEC/UEC 的 UEC 成分中最高 (20%)，而在其他肿瘤类型中较低 (中位表达水平为 5% 或 7.5%)，但有几例呈弥漫阳性表达 (图 1A、B、2E)。

SALL4 最常在 UEC/DDEC (12/30, 40%) 中表达，但也在 USC (7/22, 32%)、3 级 EEC (5/26, 19%) 和 UCS (4/16 的肉瘤成分, 25%; 3/19 的肉瘤成分, 16%) 中表达。1 例 (7%) CCC 中 50% 的细胞核表达 SALL4，1 例 (5%) DDEC 中的 EEC 成分局灶表达 SALL4 (5% 的细胞核)。尽管大多数病例表现为少数细胞阳性染色 (中位表达水平为 5%–12.5%)，但有 7 例 (1 例 EEC、1 例 CCC 和 5 例 UEC) 在  $\geq 50\%$  的细胞核中表达 SALL4 (图 1E、F、2D)。

BCOR 在 2 例 USC、2 例 UEC/DDEC (仅 UEC 成分) 和 2 例 UCS (仅肉瘤成分) 中呈低水平表达。所有病例未见弥漫性表达，表达最多的病例也仅呈 10% 的细胞核阳性 (图 1G)。

PAX8 表达非常普遍，在 100% 的 CCC、高级别 EEC、USC 以及绝大多数 (88%) UCS 中的癌成分 (图 2I) 中均有表达。PAX8 在 UEC/DDEC (17/30, 57%) 和 UCS 的肉瘤成分 (6/19, 32%) 中表达较低 (图 1H、2H)。值得注意的是，高级别 EEC 中 PAX8 的中位表达水平 (30%) 相对较低，许多病例仅有 5% 的细胞核表达。尽管 UEC 中 PAX8 阳性染色的绝对数低于高级别 EEC，但 UEC 中阳性细胞的百分比与 EEC 相似 (中位数为 30%，范围 5%–95%)。

## 讨论

子宫的低分化癌和肉瘤可能彼此之间以及与其他原发性肿瘤在形态上存在重叠，通常需要辅助的免疫组化进行鉴别。随着新的部位特异性和/或谱系标记物被病理学家广泛采用，我们看到了许多意想不到的免疫表型结果，这可能使分类复杂

**表1. 采用免疫组化抗体的详细信息**

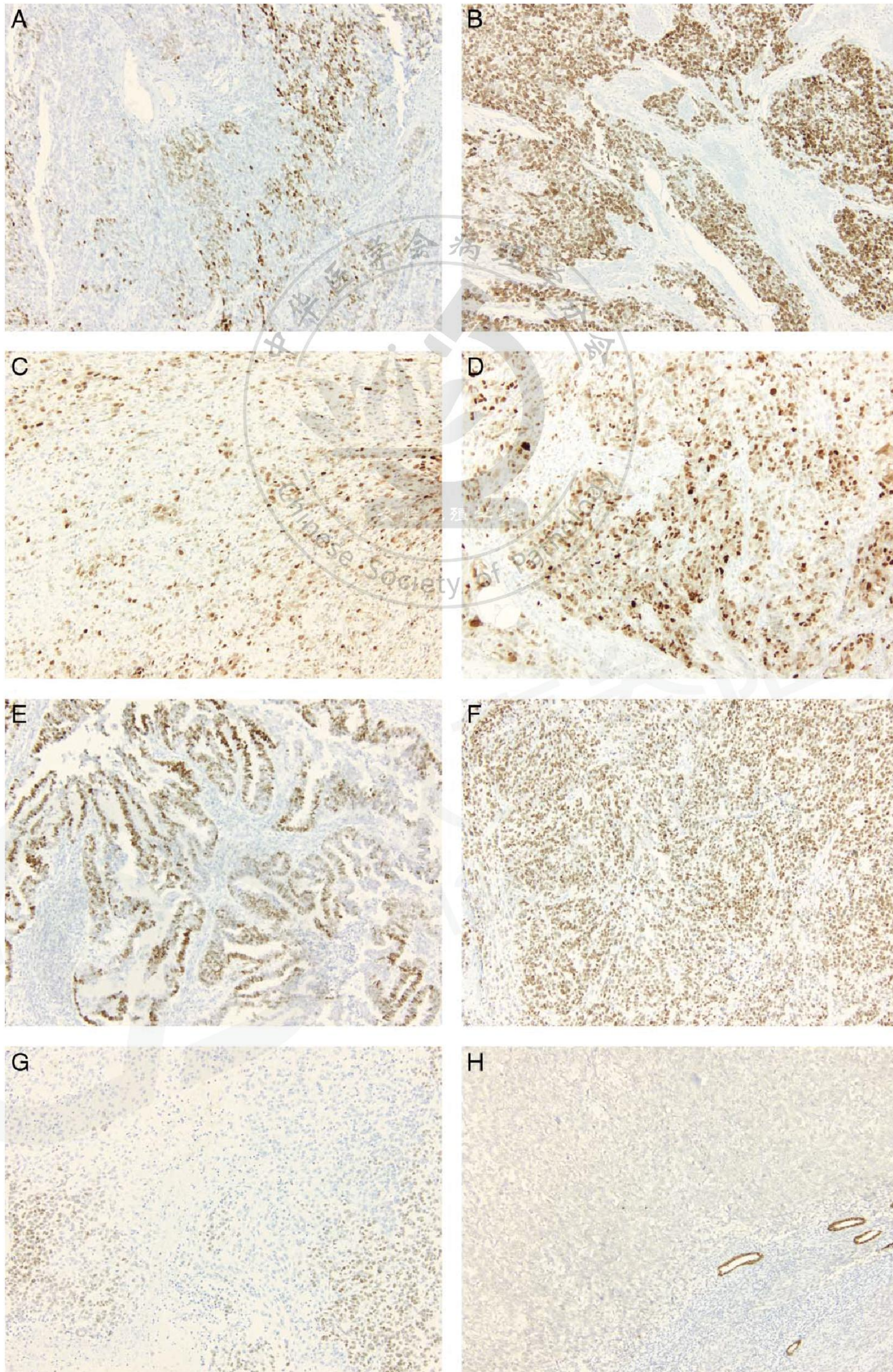
抗体	供应商 (地址)	克隆号	稀释度
SATB2	Cell Marque (Rocklin, CA)	兔单抗 EP281	1: 100
SALL4	Sigma-Aldrich (Cleveland, OH)	鼠单抗 6E3	1: 400
Cyclin D1	ThermoFisher (Waltham, MA)	兔单抗 SP1	1: 100
PAX8	Proteintech Group (Rosemont, IL)	兔多抗	1: 200
BCOR	Santa Cruz BioTech (Santa Cruz, CA)	鼠单抗 C-10	1: 100

化, 尤其是当只检查小活检标本或不常见的转移部位标本时。我们选择的免疫组化标记物在妇科诊断中的应用以前已经在本研究中, 我们发现一些常用的标记物包括 SATB2、cyclin D1 和 SALL4 在高级别 EC 中均有表达, 需要将这些不同的表达形式与临床和形态学细节联系起来综合考虑。我们选择的免疫组化标记物在妇科诊断中的应用以前已经进行过有限的研究。或许是因为 cyclin D1 作为 beta-catenin 靶点的原因, 在 EC 中常直接评估其表达<sup>[2]</sup>。此外, 由于 cyclin D1 还可作为 YWHAE 重排的子宫内膜间质肉瘤的替

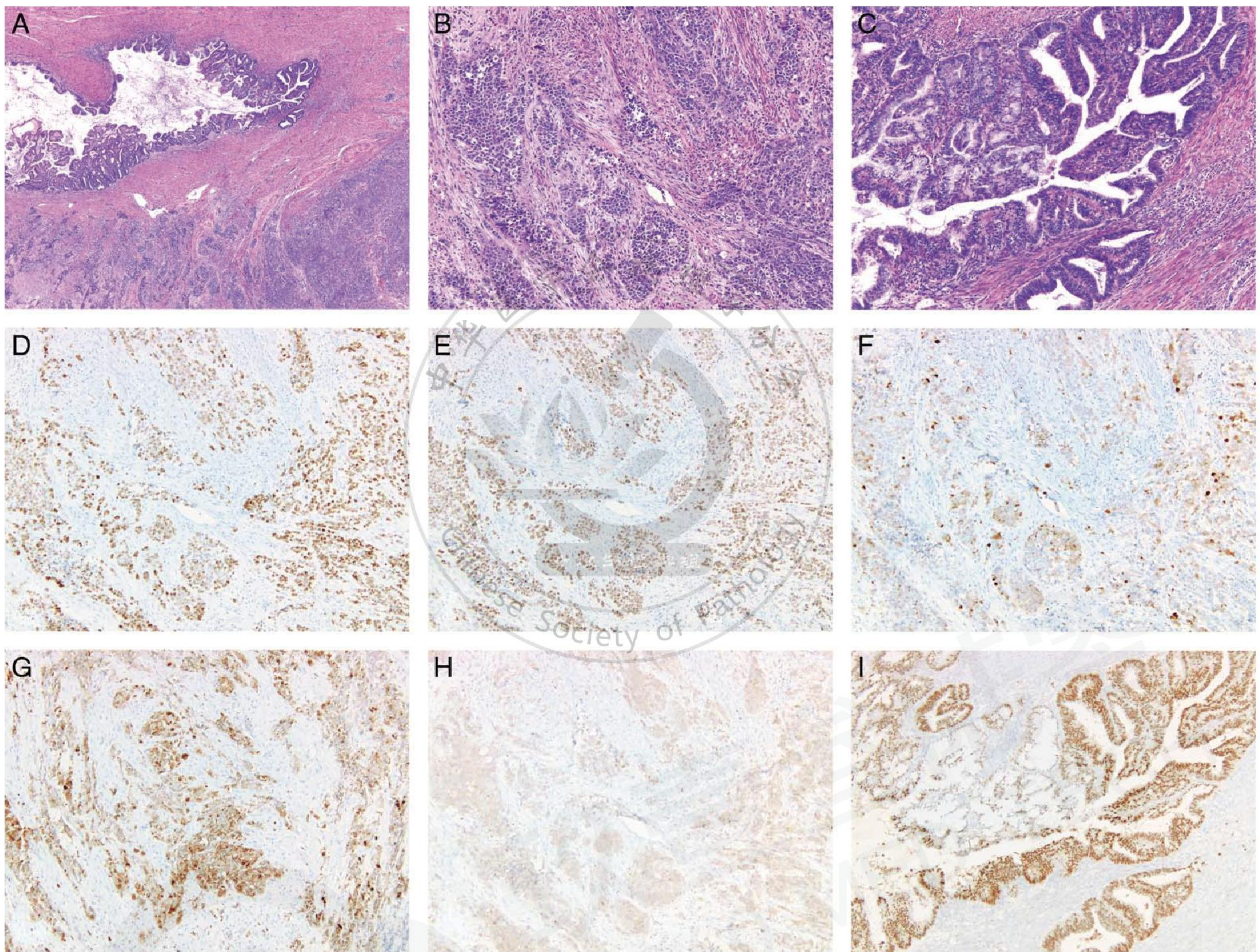
**表2. 按组织学分型的子宫内膜癌临床信息及免疫组化染色结果**

	CCC (n=15)	HG EEC (n=26)	UCS (n=19)	USC (n=22)	UEC/DDEC (n=31)	
中位年龄 (范围) (单位: 岁)	66 (51-79)	67 (48-86)	69 (55-87)	66 (53-87)	61 (48-88)	
临床分期, n (%)						
I	8 (53)	9 (35)	6 (32)	8 (36)	11 (35)	
II	0	4 (15)	2 (11)	2 (9)	5 (16)	
III	5 (33)	11 (42)	9 (47)	7 (32)	9 (29)	
IV	2 (13)	2 (8)	2 (11)	5 (23)	6 (19)	
			癌*	肉瘤*	EEC*	UEC*
PAX-8, n/N (%)	15/15 (100)	26/26 (100)	14/16 (88)	6/19 (32)	25/25 (100)	17/30 (57)
阳性细胞中位数 (范围)	95 (80-95)	30 (5-95)	90 (30-95)	80 (5-100)	95 (40-95)	80 (5-100)
SATB2, n/N (%)	0/15 (0)	10/26 (38)	4/16 (25)	8/19 (42)	6/22 (27)	0/20 (0)
阳性细胞中位数 (范围)	NA	5 (5-90)	7.5 (5-50)	7.5 (5-90)	5 (5-10)	NA
SALL4, n/N (%)	1/15 (7)	5/26 (19)	4/16 (25)	3/19 (16)	7/22 (32)	1/20 (5)
阳性细胞中位数 (范围)	50	10 (5-70)	7.5 (5-15)	5 (所有病例)	10 (5-30)	5
Cyclin-D1, n/N (%)	8/15 (53)	24/26 (92)	10/16 (63)	11/19 (58)	17/22 (77)	15/20 (75)
阳性细胞中位数 (范围)	10 (5-50)	30 (5-95)	7.5 (5-20)	5 (5-20)	10 (5-80)	30 (5-70)
BCOR, n/N (%)	0/15 (0)	1/26 (4)	0/16 (0)	2/19 (11)	2/22 (9)	0/20 (0)
阳性细胞中位数 (范围)	NA	5	NA	5 (2个病例)	5 (2个病例)	NA

\*并非所有病例都能成功地对两种成分进行染色; 这些列中的分母反映了免疫组化判读的正确 n 值。CCC: 透明细胞癌; HG-EEC: 高级别子宫内膜样癌; NA: 不适用; UCS: 子宫癌肉瘤; UEC/DDEC: 未分化子宫内膜癌/去分化子宫内膜癌; USC: 子宫浆液性癌。



**图1.** SATB2 (A、B) 在高级别子宫内膜样癌 (EEC)、子宫癌肉瘤 (UCS)、子宫浆液性癌 (USC) 和未分化/去分化子宫内膜癌 (UEC/DDEC) 中均常表达。其表达通常呈斑块状, 如在这例 UEC 中呈 30% 的阳性表达 (A, 10 倍); 但偶可弥漫表达, 如在这例 UEC 中总体表达占 70% (B, 10 倍)。Cyclin D1 (C、D) 的表达最为广泛, 通常呈斑块状, 如在这例 UCS 中总体表达占 20% (C, 10 倍), 以及在这例高级别 EEC 中总体表达占 50% (D, 10 倍)。SALL4 在 1 例透明细胞癌中表达 (E, 10 倍); 最常在 UEC/DDEC 的 UEC 成分中表达, 如图所示 (F, 10 倍)。BCOR 表达罕见且呈局灶性, 如在这例高级别 EEC 的局灶区出现 10% 的胞核染色 (G, 10 倍)。PAX8 表达广泛, 但在 UEC/DDEC 的 UEC 成分 (H, 10 倍) 及 UCS 的肉瘤部分 (未显示) 中常为阴性。



**图2.**这例去分化子宫内膜癌 (A) 主要表现为松散的形态单一的未分化子宫内膜癌 (UEC)，呈团巢状和片状分布 (B)，局灶出现低级别腺样分化 (C)。其免疫表型是一个很好的例证，展示了我们想要说明的判读困境。SALL4 (D) 在 70% 的 UEC 成分中表达，而在子宫内膜样癌 (EEC) 成分中为阴性 (未显示)。SATB2 (E) 在 UEC 的一个局部区域 (约占切片中所有 UEC 的 20%) 中表达，但在剩余的 UEC 和 EEC 中为全阴性 (未显示)。在相对弥漫表达 SALL4 和 SATB2 的同一区域内，cyclin D1 (F) 呈斑块状表达，但在同一切片的其他 UEC 区域，cyclin D1 则呈更为弥漫的中等水平表达 (G)。PAX8 在 UEC 成分中完全阴性 (H)，但在 EEC 中表达相当广泛 (I) (所有图像来自同一病例，均为 10 倍放大)。该病例不表达 BCOR (未显示)。如果仅从 UEC 成分中取一小块活检标本，尤其当取自转移部位时会造成更大的困难，因为免疫表型几乎无法指向苗勒管起源。这个病例强调了子宫内膜癌免疫组化染色判读需结合临床和形态学背景的重要性。

代标记物，因此其在子宫肿瘤中的应用也相应增加，原文作者建议使用 70% 作为界限值来诊断 YWHAE 重排肉瘤<sup>[1]</sup>。cyclin D1 在癌中的表达是可变的，其分子改变在 USC 中可能与 cyclin D1 (CCND1) 基因扩增有关，在 EEC 中可能与 CCND1 基因突变有关<sup>[3-5]</sup>，这是一个有趣的现象，但不在本研究范围之内。在以前关于 EC 的免疫组化研究中，一项研究显示 73 例 EEC (主要是 1 和 2 级) 中有 14 例核阳性率超过 50%<sup>[6]</sup>，而另一项研究则报道 cyclin D1 在 3/20 例 (15%)

USC 和 10/21 例 (48%) 高级别 EEC 中主要呈弱和/或局灶性表达，只有极少数病例表现为强阳性<sup>[7]</sup>。一项研究认为 EEC 和 CCC 中 cyclin D1 的免疫组化表达与潜在转移风险相关<sup>[8]</sup>，另一项研究报道其阳性表达增加与年轻患者和较低的疾病分期有关<sup>[9]</sup>。只有一项研究描述了 10 例 UEC/DDEC 中 cyclin D1 的表达情况 (所有病例均染色)<sup>[10]</sup>。

由于 cyclin D1 在染色强度上常缺乏一致性，并且在全切片中存在区域差异，我们自己的经验表明，量化 cyclin D1

的表达是困难的，而且可重复性很差。然而在诊断中，许多高级别 EC 会表达 cyclin D1。因此在这种情况下，我们不再常规使用这种抗体，特别是在活检小标本中。在更大的肿瘤标本中，cyclin D1 阳性判读可用于子宫内膜间质肉瘤的诊断，但应限制在既往提出的 70% 的临界值，并结合一组免疫组化标记进行综合判断；还应仔细考虑到某些 EC 病例也可表现出超过 70% 阳性的情况。此外，在一些疑难病例中，我们更喜欢采用涵盖常见子宫肉瘤融合基因的二代测序方案来代替 cyclin D1 免疫组化染色。

SATB2（富含 AT 序列特异结合蛋白 2）在结直肠、阑尾和成骨组织表达<sup>[11-13]</sup>，主要用于卵巢粘液性肿瘤的鉴别诊断<sup>[14-17]</sup>，该类肿瘤常常在形态学、免疫组化和分子层面都很难确定原发还是转移性来源。既往研究表明 SATB2 可在一些妇科癌中表达；也有报道在小部分卵巢子宫内膜样癌<sup>[16, 18]</sup>和 1 例盆腔高级别浆液性癌<sup>[12]</sup>中见到 SATB2 表达。

就潜在的子宫内膜疾病而言，癌肉瘤<sup>[19-20]</sup>以及非典型息肉样腺肌瘤中的间质和桑葚样鳞状化生<sup>[21, 22]</sup>也已被报告呈 SATB2 阳性表达。在一份关于癌肉瘤的报道中，SATB2 可显示骨肉瘤分化，但这一发现并不特异，因为 60% 的不含异源性成分的女性生殖道癌肉瘤也可见 SATB2 表达，主要表现在未分化肉瘤区域<sup>[19]</sup>。在我们的研究中，全部子宫内膜癌肉瘤病例均无骨肉瘤分化，SATB2 表达也较低（42%），但我们的癌性成分中 SATB2 的表达率（25%）是相似的。虽然有研究报道了 2 例表达 SATB2 的 3 级 EC<sup>[12]</sup>，另一个也报道了 74 例表达 SATB2 的妇科癌症<sup>[23]</sup>，但这些报道并未进一步明确肿瘤亚型，因此据我们所知，本研究是 USC 和 DDEC/UEC 中 SATB2 表达的首次报道。

SALL4 是一个最常用于明确非畸胎瘤性生殖细胞谱系的转录因子<sup>[24, 25]</sup>。一项囊括大样本癌病例的早期研究表明，许多表达 SALL4 的癌是高级别或低分化的，占 114 例中的 8 例<sup>[26]</sup>。2015 年一项基于组织微阵列（TMA）的研究再次报道了 EC 中 SALL4 的表达，其中 48% 的 EC 表达 SALL4，并且与更差的生存期相关<sup>[27]</sup>。在这项研究中，SALL4 在所有分期的 EEC 病例中均表达，而在 CCC 中缺失<sup>[27]</sup>。随后，Onder 等人报道了 SALL4 可在 UEC 中表达，而在其他高级别 EC（包括 USC、EEC 和 CCC）中不表达<sup>[28]</sup>。最后，Fadare 等人<sup>[29]</sup>报道了伴卵黄囊瘤成分的子宫内膜肿瘤中 SALL4 的表达；然而，该研究中一个未经筛选的 EC 病例群体中有 20% 的病例也显示了在 USC、CCC、UCS、UEC 和

不明确的高级别 EC 中可局灶表达 SALL4。他们所有的 10 例 3 级 EEC 都缺乏 SALL4 表达<sup>[29]</sup>。尽管这些关于 SALL4 在不同组织学类型的 EC 中表达的研究报道各异，但所有亚型都有阳性表达的文献记载。我们的数据与之前的文献一致，综合信息表明 UEC 具有最高的表达水平。最重要的是，这些报道中 SALL4 的胞核表达并非是生殖细胞谱系所特有的。

有趣的是，BCOR 在我们的病例中表达极少（仅在总共 7 个肿瘤中呈 5%-10% 的肿瘤细胞弱表达，占 6%），表明 BCOR 对其靶点具有较高的特异性，主要是高级别子宫内膜间质肉瘤<sup>[30]</sup>。尽管在与子宫内膜间质肉瘤相似的其他鉴别诊断中已有过 BCOR 表达的报道，例如在一个小样本腺肉瘤报道中有 64% 的表达<sup>[31]</sup>；但据我们所知，在 EC 中即使局灶微弱表达 BCOR 的情况也还从未被报道过。由于我们的研究中 BCOR 表达非常少，因此这种情况可能只会很少的小活检标本中造成诊断困难。

最后，就我们所有的胞核特异性标记物而言，PAX8 是在 EC 中研究最为深入的。早期的研究将 PAX8 标榜为一种相对敏感和特异的标记物，用于识别原发部位为苗勒管、肾和甲状腺的疾病<sup>[32-34]</sup>。此后，局限于 EC 或包含更多 EC 数据的研究表明，USC 和 CCC 在某种程度上比 EEC 更广泛和更常见地表达 PAX8<sup>[35-39]</sup>，而 UEC/DDEC 和 UCS 中的肉瘤成分最不可能表达 PAX8<sup>[40-44]</sup>。我们的结果在很大程度上与以前的文献一致。

综上所述，我们报道了在大多数低分化/高级别组织学类型的 EC 中 SATB2、cyclin D1 和 SALL4 呈普遍但不同程度的表达，而 BCOR 表达则较罕见。这些发现强调了当鉴别诊断包括高级别 EC 时，结合临床和形态学进行综合考虑的重要性，并且建议在判读免疫组化结果时需特别谨慎，尤其是小活检标本。

## 参考文献

1. Lee CH, Ali RH, Rouzbahman M, et al. Cyclin D1 as a diagnostic immunomarker for endometrial stromal sarcoma with *YWHAE-FAM22* rearrangement. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1562-70.
2. Shtutman M, Zhurinsky J, Simcha I, et al. The cyclin D1 gene is a target of the  $\beta$ -catenin/LEF-1 pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:5522-7.
3. Xu J, Lin DI. Oncogenic c-terminal cyclin D1 (CCND1) mutations are enriched in endometrial

- endometrioid adenocarcinomas. *PLoS ONE* 2018;13:e0199688.
4. Moreno-Bueno G, Rodriguez-Perales S, Sanchez-Estevez C, et al. Cyclin D1 gene (CCND1) mutations in endometrial cancer. *Oncogene* 2003;22:6115–8.
  5. Moreno-Bueno G, Rodriguez-Perales S, Sanchez-Estevez C, et al. Molecular alterations associated with cyclin D1 overexpression in endometrial cancer. *Int J Cancer* 2004;110:194–200.
  6. 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.
  7. Soslow RA, Shen PU, Chung MH, et al. Cyclin D1 expression in high-grade endometrial carcinomas—association with histologic subtype. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19:329–34.
  8. Liang S, Mu K, Wang Y, et al. CyclinD1, a prominent prognostic marker for endometrial diseases. *Diagn Pathol* 2013;8:138.
  9. Khabaz MN, Abdelrahman AS, Butt NS, et al. Cyclin D1 is significantly associated with stage of tumor and predicts poor survival in endometrial carcinoma patients. *Ann Diagn Pathol* 2017;30:47–51.
  10. Shah VI, McCluggage WG. Cyclin D1 does not distinguish YWHAЕ-NUTM2 high-grade endometrial stromal sarcoma from undifferentiated endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39:722–4.
  11. Conner JR, Hornick JL. SATB2 is a novel marker of osteoblastic differentiation in bone and soft tissue tumours. *Histopathol* 2013;63:36–49.
  12. Lin F, Shi J, Zhu S, et al. Cadherin-17 and SATB2 are sensitive and specific immunomarkers for medullary carcinoma of the large intestine. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:1015–26.
  13. Magnusson K, de Wit M, Brennan DJ, et al. SATB2 in combination with cytokeratin 20 identifies over 95% of all colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2011;35:937–48.
  14. Moh M, Krings G, Ates D, et al. SATB2 expression distinguishes ovarian metastases of colorectal and appendiceal origin from primary ovarian tumors of mucinous or endometrioid type. *Am J Surg Pathol* 2016;40:419–32.
  15. Perez Montiel D, Arispe Angulo K, Cantu-de Leon D, et al. The value of SATB2 in the differential diagnosis of intestinal type mucinous tumors of the ovary: primary vs. metastatic. *Ann Diagn Pathol* 2015;19:249–52.
  16. Meagher NS, Wang L, Rambau PF, et al. A combination of the immunohistochemical markers CK7 and SATB2 is highly sensitive and specific for distinguishing primary ovarian mucinous tumors from colorectal and appendiceal metastases. *Mod Pathol* 2019;32:1834–46.
  17. Schmoeckel E, Kirchner T, Mayr D. SATB2 is a supportive marker for the differentiation of a primary mucinous tumor of the ovary and an ovarian metastasis of a low-grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN): a series of seven cases. *Pathol Res Pract* 2018;214:426–30.
  18. Le Page C, Kobel M, Meunier L, et al. A COEUR cohort study of SATB2 expression and its prognostic value in ovarian endometrioid carcinoma. *J Pathol Clin Res* 2019;5:177–88.
  19. Sangoi AR, Kshirsagar M, Horvai AE, et al. SATB2 expression is sensitive but not specific for osteosarcomatous components of gynecologic tract carcinomas: a clinicopathologic study of 60 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2017;36:140–5.
  20. Le Page C, Almadani N, Turashvili G, et al. SATB2 expression in uterine sarcoma: a multicenter retrospective study. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40:487–94.
  21. McCluggage WG, Van de Vijver K. SATB2 is consistently expressed in squamous morules associated with endometrioid proliferative lesions and in the stroma of atypical polypoid adenomyoma. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38:397–403.
  22. Worrell HI, Sciallis AP, Skala SL. Patterns of SATB2 and p16 reactivity aid in the distinction of atypical polypoid adenomyoma from myoinvasive endometrioid carcinoma and benign adenomyomatous

- polyp on endometrial sampling. *Histopathol* 2021;79:96–105.
23. Dragomir A, de Wit M, Johansson C, et al. The role of SATB2 as a diagnostic marker for tumors of colorectal origin: Results of a pathology-based clinical prospective study. *Am J Clin Pathol* 2014;141:630–8.
  24. Cao D, Guo S, Allan RW, et al. SALL4 is a novel sensitive and specific marker of ovarian primitive germ cell tumors and is particularly useful in distinguishing yolk sac tumor from clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:894–904.
  25. Cao D, Li J, Guo CC, et al. SALL4 is a novel diagnostic marker for testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1065–77.
  26. Miettinen M, Wang Z, McCue PA, et al. SALL4 expression in germ cell and non-germ cell tumors: a systematic immunohistochemical study of 3215 cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38:410–20.
  27. Li A, Jiao Y, Yong KJ, et al. SALL4 is a new target in endometrial cancer. *Oncogene* 2015;34:63–72.
  28. Onder S, Taskin OC, Sen F, et al. High expression of SALL4 and fascin, and loss of E-cadherin expression in undifferentiated/dedifferentiated carcinomas of the endometrium: an immunohistochemical and clinicopathologic study. *Medicine* 2017;96:e6248.
  29. Fadare O, Shaker N, Alghamdi A, et al. Endometrial tumors with yolk sac tumor-like morphologic patterns or immunophenotypes: an expanded appraisal. *Mod Pathol* 2019;32:1847–60.
  30. Chiang S, Lee CH, Stewart CJR, et al. BCOR is a robust diagnostic immunohistochemical marker of genetically diverse high-grade endometrial stromal sarcoma, including tumors exhibiting variant morphology. *Mod Pathol* 2017;30:1251–61.
  31. Muthukumarana V, Fix DJ, Stolnicu S, et al. BCOR expression in müllerian adenosarcoma: a potential diagnostic pitfall. *Am J Surg Pathol* 2020;44:765–70.
  32. Laury AR, Perets R, Piao H, et al. A comprehensive analysis of PAX8 expression in human epithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 2011;35:816–26.
  33. Tacha D, Zhou D, Cheng L. Expression of PAX8 in normal and neoplastic tissues: a comprehensive immunohistochemical study. *Appl Immunohistochem Mol Morphology* 2011;19:293–9.
  34. Ozcan A, Shen SS, Hamilton C, et al. PAX 8 expression in nonneoplastic tissues, primary tumors, and metastatic tumors: a comprehensive immunohistochemical study. *Mod Pathol* 2011;24:751–64.
  35. Yemelyanova A, Gown AM, Wu LS, et al. PAX8 expression in uterine adenocarcinomas and mesonephric proliferations. *Int J Gynecol Pathol* 2014;33:492–9.
  36. Watkins JC, Downing MJ, Crous-Bou M, et al. Endometrial tumor classification by histomorphology and biomarkers in the nurses' health study. *J Cancer Epidemiol* 2021:8884364. doi:10.1155/2021/8884364.
  37. Chen W, Husain A, Nelson GS, et al. Immunohistochemical profiling of endometrial serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2017;36:128–39.
  38. Brunner AH, Riss P, Heinze G, et al. Immunoeexpression of PAX 8 in endometrial cancer: relation to high-grade carcinoma and p53. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30:569–75.
  39. Joehlin-Price AS, Van Ziffle J, Hills NK, et al. Molecularly classified uterine FIGO grade 3 endometrioid carcinomas show distinctive clinical outcomes but overlapping morphologic features. *Am J Surg Pathol* 2021;45:421–9.
  40. Ramalingam P, Masand RP, Euscher ED, et al. Undifferentiated carcinoma of the endometrium: an expanded immunohistochemical analysis including PAX-8 and basal-like carcinoma surrogate markers. *Int J Gynecol Pathol* 2016;35:410–8.
  41. Li Z, Zhao C. Clinicopathologic and immunohistochemical characterization of dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016;24:562–8.
  42. Al-Hussaini M, Lataifeh I, Jaradat I, et al. Undifferentiated endometrial carcinoma, an immunohisto-



- chemical study including PD-L1 testing of a series of cases from a single cancer center. *Int J Gynecol Pathol* 2018;37:564-74.
43. Holmes BJ, Gown AM, Vang R, et al. PAX8 expression in uterine malignant mesodermal mixed tumor (carcinosarcoma). *Int J Gynecol Pathol* 2014;33:425-31.
44. Jones TE, Pradhan D, Dabbs DJ, et al. Immunohistochemical markers with potential diagnostic, prognostic, and therapeutic significance in uterine carcinosarcoma: a clinicopathologic study of 43 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40:84-93.



玖壹叁陆零  
91360 MED TECH