

β -catenin 在软组织肿瘤和组织起源未定的实质脏器肿瘤中的研究进展

刘 杰¹, 魏建国², 许春伟³, 梁文清²

(1. 衡阳县人民医院, 湖南 衡阳 421200; 2. 绍兴市人民医院, 浙江 绍兴 312000;

3. 福建省肿瘤医院, 福建 福州 350014)

摘要: β -catenin (CTNNB1) 是 Wnt 信号通路的关键调节分子, 对细胞增殖、分化和功能的调节至关重要。目前在实质器官肿瘤中的研究相对较多, 而在一些软组织肿瘤和组织起源未定的实质脏器肿瘤中研究相对较少。通过阅读文献复习发现, β -catenin 在许多间叶性肿瘤的发生中起着十分重要的作用, 包括韧带样型纤维瘤病、栅栏状肌纤维母细胞瘤、鼻腔鼻窦型血管外皮细胞瘤、青少年鼻咽血管纤维瘤及卵巢微囊性间质肿瘤。此外, β -catenin 与一些组织起源未定的实质脏器肿瘤密切相关, 包括肺硬化性肺泡细胞瘤 (过去称全肺硬化性血管瘤)、胰腺或卵巢的实性假乳头状肿瘤及肝脏钙化性巢状间质上皮肿瘤。全文重点阐述 β -catenin 突变的间叶性肿瘤及组织起源未定的实质脏器肿瘤的临床病理和分子遗传学特征, 强调不同 β -catenin 突变对潜在预后的影响。

关键词: β -catenin; 栅栏状肌纤维母细胞瘤; 微囊性间质肿瘤; 实性假性乳头状肿瘤

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)04-0349-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.04.B013

Research Progress of β -catenin in Soft Tissue Tumor and Solid Organ Tumor of Uncertain Origin

LIU Jie¹, WEI Jian-guo², XU Chun-wei³, LIANG Wen-qing²

(1. Hengyang County People's Hospital, Hengyang 421200, China; 2. Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, China; 3. Fujian Medical University Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China)

Abstract: β -catenin (CTNNB1) is a key regulatory molecule of the Wnt signaling pathway, involved in cell proliferation, differentiation, and function regulation. Studies revealed that besides solid tumors, CTNNB1 is involved in the development of mesenchymal tumors, including desmoid-type fibromatosis, intranodal palisaded myofibroblastoma, sinonasal hemangiopericytoma/ glomangiopericytoma, juvenile nasopharyngeal angiofibroma, and ovarian microcystic stromal tumor. In addition, β -catenin is also involved in the development of solid organ tumors of uncertain origin, including sclerosing hemangioma of the lung (sclerosing pneumocytoma), solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas and ovary, and calcifying nested stromal-epithelial tumor of the liver. This article reviews the clinical, pathological and molecular genetics features of mesenchymal tumors and solid organ tumors of uncertain origin with β -catenin mutation, and the potential impact of β -catenin mutation on prognosis of tumors.

Subject words: CTNNB1; intranodal palisaded myofibroblastoma; solid-pseudopapillary neoplasm; microcystic stromal tumor

连环蛋白 $\beta 1$ (β -catenin) 是 Wnt 信号通路的关键调节分子, 对细胞增殖、分化和功能的调节至关重要。

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目 (LY18H060013); 绍兴市公益性技术应用研究计划项目 (2017B70020); 浙江省绍兴市人民医院青年科研基金项目 (2017A09)

通信作者: 魏建国, 主治医师, 硕士; 绍兴市人民医院病理科, 浙江省绍兴市中兴北路 568 号 (312000); E-mail: mickmouse88@163.com

收稿日期: 2017-10-15; **修回日期:** 2018-02-06

要。通过严格控制机制影响细胞定位, β -catenin 将 Wnt 信号通路的“开”和“关”状态连接到转录反应^[1]。以往研究表明错义突变使得 β -catenin 异常稳定并在核内累积, 这一现象在肝细胞癌、结肠癌和子宫内膜癌的出现频率较高, 而在前列腺癌和脑肿瘤中出现频率较低。在间叶性肿瘤中, β -catenin 突变以往

认为仅限于韧带样型纤维瘤病(DF)和青少年鼻咽血管纤维瘤(JNA),这两种肿瘤也可发生在同时伴遗传性家族性腺瘤性息肉病综合征(FAP)的患者^[2]。腺瘤性结肠息肉病(APC)基因作为 β -catenin的主要负性调节因子,其失活性突变导致 β -catenin的稳定性增加与核内累积。因此,DF和JNA病例可以发生于具有APC种系突变的遗传变异患者或FAP患者,或偶发于伴有体细胞 β -catenin突变的患者。然而近来研究表明,体细胞 β -catenin突变亦可发生在与FAP无关的间叶性肿瘤中,即鼻腔鼻窦型血管外皮细胞瘤(SN-HPC)和栅栏状肌纤维母细胞瘤(IPM)^[3]。这些 β -catenin变异的间叶性肿瘤均为良性或局部侵袭性,无远处转移潜能。值得注意的是,局部侵袭性复发的频率在不同的 β -catenin变异性肿瘤之间有所不同。

1 β -catenin 在调控 Wnt 信号通路中的作用和功能

β -catenin 作为一个开关将 Wnt 信号与转录反应连接起来。当 Wnt 信号通路处于“开放”状态下, β -catenin 充当 TCF-LEF 转录因子家族的转录辅因子;当 Wnt 信号通路处于“关闭”状态下,胞质内 β -catenin 低水平表达,并且被由 APC 蛋白、支架蛋白 Axin 和 E3-泛素连接酶 β -TrCP 组成的 β -catenin 破坏复合物不断降解^[1]。 β -catenin 降解过程中的一个重要步骤是特异性丝氨酸和苏氨酸残基在 N 末端区域通过酪蛋白激酶 1 (CK1) 和糖原合酶激酶 3 (GSK3) 发生磷酸化。最初,丝氨酸 45 由 CK1 磷酸化,随后 GSK3 将苏氨酸 41 和丝氨酸 37 和 33 磷酸化,然后磷酸化的 β -catenin 被破坏复合物识别,并通过 E3-泛素连接酶发挥降解作用^[4]。

β -catenin 的 N-末端区域中的突变影响关键的丝氨酸/苏氨酸残基 33、37、41 和 45,因为这些氨基酸被替换为不能磷酸化的氨基酸(如 S45P/S45F)。此外,可发现该区域中的单个氨基酸替换破坏了 S/T-X-X-pS/T 基序,这是 GSK3 识别部分磷酸化的 β -catenin 所必需的。这些突变的结果是, β -catenin 不再能完全磷酸化,从而破坏其降解,最终导致核易位和不依赖于 Wnt 激活的转录反应的激活^[1,4]。

2 β -catenin 与软组织肿瘤

2.1 韧带样型纤维瘤病(DF)

DF 是一种罕见的软组织肿瘤。按照发生部位不同可分为 3 种类型:腹外 DF 主要发生在四肢、胸壁、肩膀及头颈部;腹内 DF 主要起源于肠系膜;腹壁 DF 主要发生于肥胖女性。患者发病年龄范围广泛,平均发病年龄为 30~40 岁。大多数 DF 表现为边界欠清的浸润性软组织肿块,常侵及深层软组织和筋膜。无论是否完全手术切除,都有较高的局部复发率。虽然 DF 无任何转移潜能,但可能会反复复发。

组织学上,DF 的特征性表现为细长的成纤维细胞/肌纤维母细胞束紧密排列,细胞核呈锥形,核仁不明显,胞浆淡嗜酸性,细胞结构多样,血管明显拉长,红细胞外渗常见;细胞核无非典型性;可散在核分裂相,但没有非典型核分裂。DF 常常对平滑肌肌动蛋白(SMA)染色呈独特的膜着色;结蛋白(Desmin)在部分肿瘤细胞呈散在或斑片状阳性或者阴性表达。 β -catenin 在核内大量累积是 DF 的明显特征,并且是日常诊断 DF 的主要诊断线索^[5]。但是,DF 中的 β -catenin 染色通常限于部分肿瘤细胞,且由于其它梭形细胞肿瘤中经常见到非特异性胞浆着色,所以实际工作中 β -catenin 染色的评估非常重要。DF 的鉴别诊断包括结节性筋膜炎、瘢痕或低级别纤维肉瘤。与 DF 相反,结节性筋膜炎通常为体积较小(1~2cm)的皮下疼痛结节,主要位于手臂及头颈部, β -catenin 染色为阴性。瘢痕组织与复发性 DF 的鉴别有时较为困难,甚至难以鉴别,尤其在穿刺活检组织中,核 β -catenin 染色有助于二者的诊断。部分低级别纤维肉瘤与 DF 及其相似,使用一组标志物(SMA, MUC4, β -catenin)进行免疫组化评估对诊断尤为必要。

多数散发性 DF 在 β -catenin 的 N-末端区域中出现点突变,主要检测到 3 个不同的点突变,2 个在密码子 45 中,1 个在密码子 41 中。应用更灵敏的二代测序方法,突变率似乎更高。最近一项对 179 例病例的研究分析显示 S45F β -catenin 突变是与无复发生存率降低相关的唯一预后因子^[6]。

2.2 栅栏状肌纤维母细胞瘤

或称为淋巴结内栅栏状肌纤维母细胞瘤、伴石棉样纤维的结内出血性梭形肿瘤、淋巴结内具有肌

样分化的孤立性梭形细胞肿瘤。文献报告<100例,好发于腹股沟淋巴结,个别可发生于其它部位的淋巴结或软组织。该肿瘤好发于成年人,平均年龄47岁,男性为主。

组织学上,IPM由中至高度的梭形细胞排列呈束状或漩涡状,细胞较温和,排列成栅栏状;胞浆嗜酸性,细胞界限模糊;间质从黏液性、胶原显著至出血性改变,常伴新鲜或陈旧性出血。该病变的一个特征性结构是存在星状圆形或细长的透明胶原带,被认为是一种石棉样纤维。超微结构研究显示这些纤维含有1型和3型胶原。免疫组化表达SMA、特异性肌动蛋白和细胞周期蛋白D1;Desmin、calponin和Vimentin的表达情况不一;多数情况下, β -catenin呈弥漫表达^[7]。细胞周期蛋白D1的表达似乎与 β -catenin的表达一致。88%的IPM中检测到 β -catenin基因突变,且与 β -catenin核内异常累积有关。突变集中在密码子32~34及密码子37^[3]。

2.3 鼻腔鼻窦型血管外皮细胞瘤

SN-HPC是一种罕见且发生于独特位点的特异性间质肿瘤,认为起源于血管周肌细胞。患者年龄范围49~82岁,平均52岁,无性别差异。发生在鼻腔和鼻窦中,占有鼻窦肿瘤的比例<0.5%。肿瘤平均直径4.4cm(1.0cm~5.5cm)。形态学上,瘤细胞卵圆形至梭形、形态一致,细胞核两端钝圆或圆形,大小均匀一致,胞浆淡嗜酸性;排列成短束状,混合有实性生长的区域,并常见血管外皮细胞瘤的区域;多数病例中可见到特征性透明样变的血管,呈鹿角样排列。免疫组化恒定表达SMA,而CD34和CD99呈灶性表达或阴性^[8,9]。

SN-HPC几乎不发生转移。但可局部复发。与软组织发生的相应肿瘤明显不同,HPC和SFT被认为是一种疾病谱或同一肿瘤的不同表现,免疫组化和分子研究比较SN-HPC和SFT后证实在这—解剖位点上的这两种肿瘤之间具有差异。SN-HPC免疫组化STAT6阴性,分子检测无STAT6-NAB2基因融合。最近的两项研究提到大部分SN-HPC病例中普遍存在 β -catenin基因突变,导致 β -catenin在核内弥漫性强表达。在这2项研究中,分别在12/13和6/6的病例中检测到突变,主要集中在密码子33(7例),密码子32,密码子37和密码子45(各3例)^[9]。

2.4 青少年鼻咽血管纤维瘤

JNA主要只发生在青少年男孩,常常表现为局部浸润性病变,组织学上由中等大小或扩张的血管无序增生构成,血管内衬单层内皮细胞,无复层、簇状增生及非典型性;间质成分为散在中等到大的梭形至星芒状成纤维细胞样的间叶细胞。免疫组化显示间质成分常表达雄激素受体,但其它谱系特异性肌纤维母细胞和平滑肌标记物以及CD34通常呈阴性。JNA的间质细胞强烈表达核 β -catenin^[10]。内皮细胞始终表达全内皮标记物CD31、ERG和CD34,但不表达D2-40和GLUT-1。此外,JNA表达各种生长因子受体(TGF- β 1,IGF-II等)^[11]。

JNA的分子发病机制一直存在争议。APC基因种系改变认为是综合征病例中的主要遗传因素,而散发病例归因于 β -catenin偶然突变。已表明FAP患者发展成JNA的可能性比同年龄人群高25倍^[12]。40%的JNA病例切除后发生局部复发,但无转移报道。JNA主要与SN-HPC和DF进行鉴别。SN-HPC有时与JNA非常相似,但是,SN-HPC发生于鼻腔和鼻窦,独特组织学特点为其它区域中形态单一的血管球样细胞,此外好发于年长患者,青春期男孩较少见。同样,常见的炎症较少且具有丰富纤维血管间质的炎性鼻窦息肉可能与JNF极其相似,但是,这些反应性病变核 β -catenin阴性。

2.5 其它软组织肿瘤与 β -catenin

最近研究指出, β -catenin在其它低级别和高级别软组织肿瘤中也有不同程度的表达。40%的SFT、40%的子宫内膜间质肉瘤及28%的滑膜肉瘤中可观察到 β -catenin高表达。其它不同程度表达 β -catenin的疾病包括未分化多形性肉瘤(UPS/MFH)、去分化脂肪肉瘤、滑膜肉瘤、乳腺叶状肿瘤等^[13,14]。核 β -catenin在一些具有明确分子发病机制的软组织肿瘤如SFT中的生物学作用尚不清楚。然而,许多肉瘤中核 β -catenin与高增殖相关,通过分子方法检测无 β -catenin突变表明这些肿瘤存在Wnt信号传导的次级激活。Colombo等^[15]在88%的散发性DF中检测到 β -catenin突变,但在175个与DF类似的梭形细胞肿瘤中均未检测到 β -catenin突变,包括低级别纤维肉瘤、肉瘤样梭形细胞癌、平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤、MPNST、GIST、结节性筋膜炎、瘢痕等。这一结果表明 β -catenin在这些软组织肿瘤的诊断与鉴别诊

断中有非常重要的价值。

3 组织起源未定的实质脏器肿瘤与 β -catenin

3.1 胰腺和卵巢的实性假乳头状肿瘤

该肿瘤最初由 Frantz 于 1959 年在胰腺首次报道。目前文献共报道了约 700 例。SPN 通常发生在年轻人, 平均年龄 28 岁, 女性为主(女:男=10:1)。胰腺尾部是最常见的发病部位, 其次是胰头和胰体。 β -catenin 突变、Wnt 信号通路改变及 E-钙黏蛋白调控可能是 SPN 的发病机制^[16,17]。组织学上, SPN 通常界限较清, 呈囊状, 具有不规则退化的囊腔及出血; 肿瘤由实性、囊性及假乳头状结构以不同比例构成。诊断依赖于典型的组织形态学, 结合免疫组化异常表达核/胞浆 β -catenin、孕激素受体、vimentin、galectin-3 和 CD10 来证实; 上皮标记物 (AE1 / AE3, CAM 5.2) 通常局灶阳性、弱阳或者阴性, syn 和其他神经内分泌标志物呈局灶阳性; 大部分病例过表达 cyclinD1。超过 90% 的病例可见 APC / β -catenin 途径和 cyclinD1 变异。SPN 为低级别肿瘤, 约 5% 的病例可复发, 但转移极其罕见。罕见情况下, SPN 可显示明显的多形性, 可能与退变有关, 对预后无不良影响。然而, 已经报道了几例非常罕见的转变成未分化癌的侵袭性 SPN^[18]。最近报道了原发性卵巢的 SPN, 无论从组织学/免疫组化还是遗传学, 都与胰腺 SPN 难以鉴别。仅依靠组织学表现无法将卵巢的这种罕见肿瘤与胰腺转移性 SPN 进行鉴别, 影像学检查及临床病史是区分卵巢原发或转移性病变的唯一方法。

3.2 肺硬化性血管瘤(硬化性肺泡细胞瘤)

肺硬化性血管瘤最初由 Liebow 和 Hubbell 于 1956 年报道, 2015 版 WHO 肺肿瘤分类正式将其命名为硬化性肺泡细胞瘤。任何年龄均可发病, 范围 19~75 岁, 平均 47 岁, 80% 以上的患者为女性。镜下由 4 种主要组织学结构以不同比例混合组成: 乳头状、血管瘤样、实性和硬化区域; 间质由中等大小形态温和的圆形细胞组成, 表面为立方状上皮细胞, 可伴不同程度的出血囊性变, 泡沫样组织细胞聚集或钙化、骨化。免疫组织化学显示, 表面上皮类似 II 型肺泡上皮细胞, 表达上皮标记 (CK7、广谱 CK、NapsinA、TTF1), 而间质成分主要表达波形蛋白和

孕激素受体, CK 和 TTF1 表达程度不一。研究表明上皮和间叶成分均有核 β -catenin 不同程度的表达, 并且表面上皮表达更弥漫、更强。不管 β -catenin 表达与否, β -catenin 基因突变在硬化血管瘤中非常罕见^[19]。肺硬化性血管瘤从不发生远处转移, 尽管偶尔可以扩散到区域淋巴结。局部淋巴结受累似乎对患者预后并无影响。虽然早期研究表明肺硬化性血管瘤是由间叶分化, 但目前的观点认为该肿瘤由上皮衍生而来。

3.3 肝脏钙化性巢状间质-上皮肿瘤(CNSET)

该肿瘤最初在 AFIP 丛书中命名为“骨化性间质上皮肿瘤”, 随后, Heerema-McKenney 和 Makhoulf 等将其命名为肝脏钙化性巢状间质-上皮肿瘤, 是一种非常罕见且独特的肝脏肿瘤, 主要发生在年轻女性, 女:男=4:1, 平均年龄 18 岁, 中位年龄 20 岁。迄今为止英文文献中共报道了 30 余例^[20-22]。主要位于肝右叶, 瘤体直径为 5.5cm~20.0cm。组织学上, CNSET 的特点为温和的梭形至肥胖的卵圆形或圆形大的上皮细胞排列成岛状或巢状, 包埋于丰富的纤维性间质中; 部分病例可见砂砾体样微钙化, 偶尔见骨化; 少数病例包含致密(骨样的)间质胶原。免疫组化显示上皮细胞巢恒定表达 vimentin, 常常不同程度的表达广谱 CK、WT1、CD56、PR、NSE 或 S100 蛋白。有限的随访数据表明该肿瘤为低度恶性, 仅 1 例复发 2 次, 但迄今为止未见有转移的报道。最近一项研究表明 CNSET 可出现 β -catenin 基因突变, 且核表达 β -catenin。此外, 检测到上皮-间质转化标志物 (SLUG、SNAIL、c-Met、TWIST、vimentin 和 β -catenin) 表达增加和 E-cadherin 表达减少, 作者推测, 肿瘤独特的双相上皮样-梭形细胞形态学可能是间质—上皮转化过程受损导致上皮分化不完全的结果^[22]。

3.4 卵巢微囊性间质肿瘤(MST)

MST 由 Irving 和 Young 于 2009 年首次报道^[23]。患者平均年龄 45 岁, 绝大多数表现为卵巢单侧肿块(肿瘤直径 2cm~27cm)。组织学上, MST 的特征由大小不等的微囊、大囊及实性结构组成, 瘤细胞中等大小、形态单一, 细胞核圆形至卵圆形、形态温和, 埋于纤维性间质内, 常见明显的出血性改变, 形成血管瘤样区域, 易被误认为是血管瘤。除了 β -catenin 和 WT1 的核表达外, 肿瘤细胞还强表达 vimentin 和 CD10。FOXL2 / SF-1 / WT1 的特征性核表达提示

该肿瘤与性索/间质肿瘤有某种联系,但目前尚未确定^[24]。最近的研究显示,至少 57%的病例始终出现 β -catenin 突变,聚积在密码子 32~35 和密码子 37。其它 β -catenin 突变相关的肿瘤中,核 β -catenin 的稳定性与 cyclinD1 上调有关。MST 应与多种卵巢肿瘤区分,包括卵泡膜细胞瘤及其变异亚型、印戒细胞间质肿瘤及其它性索间质肿瘤。

4 遗传性肿瘤综合征与 β -catenin 突变相关的肿瘤

遗传性肿瘤综合征与 β -catenin 突变相关的肿瘤也是目前研究的热点,FAP 与 β -catenin 突变相关性肿瘤中最常见的是 DF,这是 FAP 最常见的肠外表现。大多数 FAP 相关的 DF 发生于腹腔内或肠系膜^[25]。部分 JNA 是与 FAP 有关的第二种最常见的 β -catenin 突变相关性肿瘤。有报道肺硬化性血管瘤有 FAP 和 Lynch 综合征的病史^[7,12]。另外胰腺 SPN,2 例报道与 FAP 相关^[26]。此外,Gou 等^[27]报道了同一家族中 3 例女性患有胰腺 SPN, β -catenin 和 APC 的分子分析显示未突变,但在 3 例患者和 2 名健康男性家族成员中检测到蛋白酶丝氨酸 1 (PRSS1)的 Leu104Val 突变,表明种系 PRSS1 在某些家族性 SPN 病例中起一定作用。在最近报道的卵巢 MST 中,已知 15 例中有 1 例(39 岁女性)患有 FAP,然而,鉴于多数病例无法获得详细的病史,受影响患者中 FAP 的真正发病率仍不清楚。此外,1 例患有 Beckwith-Wiedemann 综合征的儿童发生了肝脏 CNET。尽管 APC 基因改变被认为是引起综合征(FAP 相关)病变的发病机制,但是 FAP 以外的遗传性肿瘤综合征背景下发生的 β -catenin 突变相关性肿瘤的确切分子机制仍有待阐明。

5 β -catenin 突变相关性肿瘤之间的异同

尽管 β -catenin 突变相关性肿瘤虽然具有高度异质性,但的确也具有一些共同特征。因此,就 DF、IPM、JNA 和 SNHPC 而言,很明显它们(除了 JNA)均具有不同程度的肌纤维母细胞或肌样特征(均表达 SMA),并且除 IPM 外,均可出现局部侵袭性生长模式,均可局灶复发却从不发生转移。除 DF 外,这

些肿瘤几乎均好发于特定的部位,IPM 几乎仅在淋巴结中,SN-HPC 局限于鼻腔,JNA 局限于鼻咽部位。从某种意义上来说,似乎 actin 阴性的 JNA 可能是发生于鼻咽的 DF,具有局部侵袭性和高复发率的特点。此外,不同程度的透明胶原(有时高度相似)不仅出现在 IPM 的石绵样纤维中,而且在 DF(瘢痕疙瘩样)和一些其它病变中也可见到。有趣的是,部分典型的 SN-HPC 局灶区域有时非常类似于 JNA。同样,IPM 中可观察到类似 DF 的区域。JNA 及淋巴结的一些 IPM 中存在局灶呈血管外皮瘤的区域。

另外就与 β -catenin 突变相关的内脏肿瘤(胰腺和卵巢的 SPN、肺硬化血管瘤、肝脏 CNET 和卵巢 MST)而言,这些器官特异性肿瘤的形态学、免疫表型及生物学相似之处更加明显。大于 80%的病例为女性,主要发生在年轻人群,显示特征性的实性和囊性生长模式,主要由表现温和的圆形上皮样细胞组成,且大部分病例常表达 vimentin、PR、神经内分泌标志物、WT1 和 CD10。值得注意的是,胰腺 SPN 和肺硬化血管瘤都可能引起罕见的淋巴结转移,但仍具有良好的预后。

参考文献:

- [1] Tortelote GG, Reis RR, de Almeida Mendes F, et al. Complexity of the Wnt/ β -catenin pathway: searching for an activation model[J]. Cell Signal, 2017, 40(12): 30-43.
- [2] Colombo C, Foo WC, Whiting D, et al. FAP-related desmoid tumors: a series of 44 patients evaluated in a cancer referral center [J]. Histol Histopathol, 2012, 27(5): 641-649.
- [3] Laskin WB, Lasota JP, Fetsch JF, et al. Intraoral palisaded myofibroblastoma; another mesenchymal neoplasm with CTNNB1 (β -catenin gene) mutations: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 18 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39(2): 197-205.
- [4] Polakis P. The oncogenic activation of beta-catenin [J]. Curr Opin Genet Dev, 1999, 9(1): 15-21.
- [5] Fisher C, Thway K. Aggressive fibromatosis [J]. Pathology, 2014, 46(2): 135-140.
- [6] Colombo C, Miceli R, Lazar AJ, et al. CTNNB1 45F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence: an independent, multicenter validation study [J]. Cancer, 2013, 119 (20): 3696-3702.

- [7] Agaimy A, Haller F. CTNNB1 (β -catenin)-altered neoplasia: a review focusing on soft tissue neoplasms and parenchymal lesions of uncertain histogenesis[J]. *Adv Anat Pathol*, 2016, 23(1): 1–12.
- [8] Cao Z, Wei JG, Cen HB, et al. Expression and significance of STAT6, PAX8 and CD34 in solitary fibrous tumor / meningeal pericytoma tumor [J]. *J Clin Exp Pathol*, 2017, 33(6): 669–672. [曹钟, 魏建国, 岑红兵, 等. 孤立性纤维性肿瘤/脑膜血管周细胞瘤中 STAT6、PAX8 和 CD34 的表达及意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017, 33(6): 669–671.]
- [9] Lasota J, Felisiak-Golabek A, Aly FZ, et al. Nuclear expression and gain-of-function β -catenin mutation in glomangiopericytoma (sinonasal-type hemangiopericytoma): insight into pathogenesis and a diagnostic marker [J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(5): 715–720.
- [10] Mishra A, Singh V, Verma V, et al. Current status and clinical association of beta-catenin with juvenile nasopharyngeal angiofibroma [J]. *J Laryngol Otol*, 2016, 130(10): 907–913.
- [11] Pauli J, Gundelach R, Vanelli-Rees A, et al. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: an immunohistochemical characterisation of the stromal cell [J]. *Pathology*, 2008, 40(4): 396–400.
- [12] Coutinho-Camillo CM, Brentani MM, Nagai MA. Genetic alterations in juvenile nasopharyngeal angiofibromas [J]. *Head Neck*, 2008, 30(3): 390–400.
- [13] Ng TL, Gown AM, Barry TS, et al. Nuclear beta-catenin in mesenchymal tumors [J]. *Mod Pathol*, 2005, 18(1): 68–74.
- [14] Rakheja D, Molberg KH, Roberts CA, et al. Immunohistochemical expression of beta-catenin in solitary fibrous tumors [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2005, 129(6): 776–779.
- [15] Colombo C, Bolshakov S, Hajibashi S, et al. Difficult to diagnose desmoid tumours: a potential role for CTNNB1 mutational analysis [J]. *Histopathology*, 2011, 59(2): 336–340.
- [16] Kominami A, Fujino M, Murakami H, et al. β -catenin mutation in ovarian solid pseudopapillary neoplasm [J]. *Pathol Int*, 2014, 64(9): 460–464.
- [17] Kubota Y, Kawakami H, Natsuizaka M, et al. CTNNB1 mutational analysis of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas using endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and next-generation deep sequencing [J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(2): 203–210.
- [18] Gahlot GP, Mridha AR, Sable M, et al. Solid pseudopapillary neoplasm of the ovary with metastases to the omentum and regional lymph nodes [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2016, 59(3): 348–350.
- [19] Lin XY, Zhang D, Zhang Y, et al. In pulmonary sclerosing hemangioma expression of β -catenin, Axin, and C-myc differs between the two cell types [J]. *Virchows Arch*, 2012, 461(1): 59–65.
- [20] Khoshnam N, Robinson H, Clay MR, et al. Calcifying nested stromal-epithelial tumor (CNSET) of the liver in Beckwith-Wiedemann syndrome [J]. *Eur J Med Genet*, 2017, 60(2): 136–139.
- [21] Procopio F, Di Tommaso L, Armenia S, et al. Nested stromal-epithelial tumour of the liver: An unusual liver entity [J]. *World J Hepatol*, 2014, 6(3): 155–159.
- [22] Assmann G, Kappler R, Zeindl-Eberhart E, et al. β -catenin mutations in 2 nested stromal epithelial tumors of the liver—a neoplasia with defective mesenchymal-epithelial transition [J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(11): 1815–1827.
- [23] Irving JA, Young RH. Microcystic stromal tumor of the ovary: report of 16 cases of a hitherto uncharacterized distinctive ovarian neoplasm [J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(3): 367–375.
- [24] Irving JA, Lee CH, Yip S, et al. Microcystic stromal tumor: a distinctive ovarian sex cord-stromal neoplasm characterized by FOXL2, SF-1, WT-1, Cyclin D1, and β -catenin nuclear expression and CTNNB1 mutations [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(10): 1420–1426.
- [25] Tejpar S, Michils G, Denys H, et al. Analysis of Wnt/Beta catenin signalling in desmoid tumors [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2005, 68(1): 5–9.
- [26] Inoue T, Nishi Y, Okumura F, et al. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas associated with familial adenomatous polyposis [J]. *Intern Med*, 2015, 54(11): 1349–1355.
- [27] Gou S, Yu J, Wang C, et al. Three female familial cases of solid pseudopapillary tumors with a protease serine 1 gene mutation [J]. *Pancreas*, 2013, 42(1): 168–173.