

伴 MELF 浸润模式的 HPV 相关型 宫颈腺癌临床病理特征分析

戈文舜 鲁波 杨惠英 李美平

【摘要】 目的 探讨伴微囊性、伸长及碎片状(MELF)浸润模式的人乳头瘤病毒相关型宫颈腺癌(HPVA)的临床病理特征。方法 回顾性收集2017年6月至2024年12月绍兴市妇幼保健院收治的42例伴破坏性间质浸润的HPVA患者的临床资料,根据浸润模式分为MELF组(7例)和非MELF组(35例),比较两组患者临床病理特征。结果 MELF组皆为Silva C型宫颈腺癌并可见淋巴管间隙侵犯(LVSI),国际妇产科联盟(FIGO) II/III期占71.4%(5/7)、盆腔淋巴结转移(LNM)占57.1%(4/7);4例盆腔LNM患者中,3例(75.0%)转移灶内可见MELF成分。MELF组病灶最大径 ≥ 2.0 cm、宫颈间质浸润深度 $\geq 1/2$ 层、广泛性LVSI、盆腔LNM、Silva C型及FIGO II/III期患者比例均显著高于非MELF组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。MELF组中MELF成分的Ki-67增殖指数显著低于子宫颈主体腺癌病灶,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 伴MELF浸润模式的HPVA呈侵袭性病理特征,病理医师应重点关注MELF浸润模式的特征性形态,结合免疫组织化学辅助检测,以提高盆腔LNM的检出率,为临床分期与治疗决策提供更可靠的病理学依据。

【关键词】 人乳头瘤病毒相关型宫颈腺癌;微囊性、伸长及碎片状浸润模式;临床病理特征

Clinicopathological features of HPV-associated endocervical adenocarcinoma with microcystic, elongated, and fragmented invasion pattern

GE Wenshun, LU Bo, YANG Huiying, LI Meiping

Authors' address: Department of Pathology, Shaoxing Maternity and Child Health Care Hospital, Shaoxing 312000, China

Corresponding author: LI Meiping, E-mail: meipingl@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinicopathologic features of human papillomavirus-associated endocervical adenocarcinoma (HPVA) with microcystic, elongated, and fragmented (MELF) invasion pattern. **Methods** Clinical data of 42 HPVA patients with destructive stromal invasion admitted to Shaoxing Maternity and Child Health Care Hospital from June 2017 to December 2024 were retrospectively collected. Patients were categorized into the MELF group ($n=7$) and the non-MELF group ($n=35$) based on the presence of MELF pattern. Clinicopathological features were compared between the two groups. **Results** All cases in the MELF group were classified as Silva pattern C and showed lymphovascular space invasion (LVSI). Among them, 71.4% (5/7) were International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage II/III, and 57.1% (4/7) had pelvic lymph node metastasis (LNM). MELF components were present in 75.0% (3/4) of the LNM foci. Compared with the non-MELF group, the MELF group showed significantly higher proportions of patients with tumor size ≥ 2.0 cm, deep stromal invasion ($\geq 1/2$ layers), substantial LVSI, pelvic LNM, Silva pattern C, and FIGO stage II/III (all $P < 0.05$). In the MELF group, the Ki-67 proliferation index was significantly lower in MELF components than in the main tumor lesions ($P < 0.05$). **Conclusion** HPVA with MELF invasion pattern shows aggressive pathological features. Pathologists should pay close attention to this pattern and utilize immunohistochemistry to improve the detection rate of pelvic LNM, providing more reliable pathological basis for clinical staging and treatment decisions.

【Key words】 Human papillomavirus-associated endocervical adenocarcinoma; Microcystic, elongated and fragmented invasion pattern; Clinicopathologic feature

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2025.47.24.2025-567

作者单位:312000 绍兴市妇幼保健院病理科

通信作者:李美平, E-mail: meipingl@126.com

2022年全球癌症统计数据显示,宫颈癌是女性四大常见癌症,每年新发病例约66.1万例、死亡病例达34.8万例^[1]。2020版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)女性生殖系统肿瘤分类基于病因学将宫

颈腺癌分为人乳头瘤病毒相关型宫颈腺癌(human papillomavirus-associated endocervical adenocarcinoma, HPV-VA)和非人乳头瘤病毒依赖型宫颈腺癌^[2], HPVVA 为最常见类型, 约占宫颈腺癌的 85%, 其预后评估采用 Silva 分型体系, 其中伴破坏性间质浸润的 Silva B 型与 C 型预后较差, 尤其需要警惕伴微囊性、伸长及碎片状(microcystic, elongated and fragmented, MELF)浸润模式。该模式最初多见于子宫体低级别子宫内膜样癌(endometrioid endometrial carcinoma, EEC), 并被证实与淋巴血管间隙侵犯(lymphatic vascular space invasion, LVSI)、盆腔淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 等预后不良因素密切相关^[3-5]。目前, 伴 MELF 浸润模式 HPVVA 意义尚不明确, 国内外相关研究较少见^[6], 本研究比较分析伴或不伴 MELF 浸润模式的 HPVVA 的临床病理特征、免疫表型及患者预后情况, 以期进一步提高对该类疾病的认识。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性收集 2017 年 6 月至 2024 年 12 月绍兴市妇幼保健院收治的 42 例伴破坏性间质浸润 HPVVA 患者资料, 镜下形态观察可见, 伴 MELF 浸润模式 7 例(MELF 组), 不伴 MELF 浸润模式 35 例(非 MELF 组)。收集所有患者组织类型、病灶最大径、肌层浸润深度、LVSI、盆腔 LNM 状态、浸润模式以及免疫组织化学检测表达情况等资料。纳入标准:(1)根据 2020 版 WHO 女性生殖系统肿瘤分类^[2], 组织病理学确诊为原发性 HPVVA 且有完整的临床病理资料;(2)均行全子宫+双附件切除+前哨淋巴结活检和(或)腹主动脉旁及盆腔淋巴结清扫术。排除标准:(1)伴其他脏器恶性肿瘤史;(2)术前行辅助治疗。本研究经本院医学伦理委员会审查通过[批准文号:2025(论)第 052 号], 所有患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 HPVVA 组织和 MELF 成分中免疫标志物表达检测 采用苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色和免疫组织化学染色。手术切除的 HPVVA 组织经 4% 甲醛固定后行常规 HE 染色, 由高年资病理医师通过显微镜观察确认组织形态。使用免疫组织化学染色仪(Auto-stainer link48, 丹麦 Dako 公司)进行免疫组织化学 En Vision 染色。p16 一抗(批号:MX007)购自福州迈新生物技术开发有限公司, 雌激素受体(estrogen receptor, ER)(批号:EP1)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)(批号: PGR636)、Ki-67(批号:MIB1)一抗均购自丹麦 Dako 公司, 广谱细胞角蛋白(cytokeratin-pan, CK-

pan)(批号:LBP2-CKPAN)、E-钙黏蛋白(E-cadherin)(批号:LBP2-ECAD)、 β -连环蛋白(β -catenin)(批号:LBP1-CTNNB)、p53(批号:LBP1-p53)一抗均购自广州安必平医药科技股份有限公司。ER、PR、Ki-67 定位在细胞核, p16 定位在细胞核和(或)细胞质, CK-pan 定位在细胞质, E-cadherin、 β -catenin 定位在细胞膜。未染色为阴性, 淡黄色为弱阳性, 棕黄色为中阳性, 黄褐色为强阳性;p53 突变型表达模式定义为肿瘤细胞核强阳性或细胞核完全阴性, 野生型表达模式定义为肿瘤细胞核强弱不等阳性。所有抗体均设阴、阳性对照, 操作步骤按说明书方法进行。

1.2.2 诊断标准 MELF 镜下形态^[3]: 肿瘤细胞可呈微囊状、拉长及碎片状腺体形态, 也可单个或成簇出现, 主要位于浸润前沿; 肿瘤细胞质呈嗜酸性, 腺腔由鳞状细胞、扁平状及类似内皮的细胞被覆; 周围见黏液水肿样纤维间质, 并出现显著中性粒或嗜酸粒细胞浸润。Silva 分型标准^[7-8]: 根据肿瘤侵袭模式、有无 LVSI 和盆腔 LNM 等高危因素, 分为无间质破坏性生长的 Silva A 型和伴间质破坏性生长的 Silva B 型(局灶浸润)、Silva C 型(弥漫浸润), MELF 浸润模式仅见于伴间质破坏性生长的 Silva B 型和 C 型。LVSI 定量判读标准 1: 采用 Peters 等^[9]研究标准, 任意 1 张病理切片查见脉管癌栓 ≥ 4 个定义为广泛性 LVSI, 无癌栓或 1~3 个癌栓分别定义为阴性或局灶性 LVSI; LVSI 定量判读标准 2: 采用 2023 年子宫内膜癌国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期标准^[10], 任意 1 张病理切片查见脉管癌栓 ≥ 5 个定义为广泛性 LVSI, 无癌栓或 1~4 个癌栓分别定义为阴性或局灶性 LVSI。LNM 分类标准^[10]: 转移灶最大径 > 2.0 mm 为宏转移, 转移灶最大径 $> 0.2 \sim \leq 2.0$ mm 和(或)肿瘤细胞数量 > 200 个为微转移, 转移灶最大径 ≤ 0.2 mm 且肿瘤细胞数量 ≤ 200 个为孤立肿瘤细胞(isolated tumor cell, ITC)。

1.3 随诊 2 年内每 3~4 个月随诊 1 次。随诊内容包括常规妇科检查、B 超检查、薄层液基细胞学检查、人乳头瘤病毒检查, 必要时做 CT 及 MRI 检查。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 23.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 伴 MELF 浸润模式 HPVVA 患者临床病理特征 纳

入 7 例伴 MELF 浸润模式 HPVA 患者的年龄 34~57 (48.3 ± 8.1) 岁, 皆为 Silva C 型宫颈腺癌且均查见 LVSI, FIGO II/III 期 5 例 (71.4%), 盆腔 LNM 4 例 (57.1%), 广泛性 LVSI 5 例 (71.4%); 腺癌病灶主体皆位于子宫颈, 浸润前沿均见 MELF 形态, 见图 1A (插页 24-3)。4 例盆腔 LNM 转移患者中宏转移 2 例 (50.0%), 转移灶形态均为 HPVA 伴 MELF 成分, 见图 1B (插页 24-3); 微转移 1 例 (25.0%), ITC 1 例 (25.0%), 转移灶仅见 MELF 成分, 形态类似角化不良的单个鳞状上皮细胞或小簇状嗜酸肿瘤细胞或不伴微囊性结构及中性粒细胞, 散在分布于淋巴结边缘窦内, 见图 1C-D (插页 24-3)。

2.2 伴 MELF 浸润模式 HPVA 患者免疫表型 7 例伴 MELF 浸润模式 HPVA 患者的 HPV 组织及 MELF 成分 ER、PR 表达均阴性, CK-pan (包括盆腔 LNM 病灶)、p16 蛋白表达均中~强阳性, p53 均呈野生型, 见图 2A-B (插页 24-3)。HPVA 组织 E-cadherin、 β -catenin 表达均中阳性, Ki-67 呈高增殖指数; MELF 成分 E-cadherin、 β -catenin 表达均弱阳性, Ki-67 呈低增殖指数, 见图 2C-D (插页 24-3)。MELF 成分的 Ki-67 增殖指数 (14.5 ± 10.8) 显著低于子宫颈主体 HPVA 病灶 (77.7 ± 16.0), 差异有统计学意义 ($t=26.432, P<0.001$)。

2.3 MELF 组和非 MELF 组患者临床病理特征比较 MELF 组病灶最大径 ≥ 2.0 cm、子宫颈间质浸润深度 $\geq 1/2$ 、广泛性 LVSI、盆腔 LNM、Silva C 型及 FIGO II/III 期患者比例均显著高于非 MELF 组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 1。

2.4 随访 截至 2024 年 12 月, 42 例 HPVA 患者随访时间 4~88 个月, 中位随访时间 49 个月, 3 例失访、2 例复发; 其中 MELF 组患者随访时间 18~70 个月, 中位随访时间 33 个月, 目前未发现复发、远处转移或死亡病例。

3 讨论

MELF 浸润模式由 Murray 等^[3]于 2003 年首次描述, 多见于子宫体低级别 EEC, 既往文献报道发生率为 18.0%~21.8%, 通常伴子宫深肌层浸润、LVSI、子宫颈间质浸润、盆腔 LNM 等预后不良因素^[4, 11-12]; 但多数研究提示对患者总生存率无影响^[5, 13-15]。目前, 关于伴 MELF 浸润模式 HPVA 的研究多为个案或单一机构短篇报道^[16-17]; 仅 1 篇多中心研究提示伴 MELF 者在肿瘤大小、LVSI、Silva 分型等特征中与不伴 MELF 者存在显著差异, 但并非预后不良的独立危险因素^[6]。

本研究显示, 伴间质破坏性生长的 HPVA 中 MELF 发生率为 16.7%, MELF 组病灶最大径 ≥ 2.0 cm、子宫颈

表 1 MELF 组和非 MELF 组患者临床病理特征比较

临床病理特征	MELF 组 (n=7)	非 MELF 组 (n=35)	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	48.3 ± 8.1	50.8 ± 9.2	0.681	0.500
病灶最大径 [n (%)]				
<2.0 cm	0	20 (57.1)	-	0.009
≥ 2.0 cm	7 (100.0)	15 (42.9)		
浸润深度 [n (%)]				
<1/2	0	24 (88.3)	-	0.001
$\geq 1/2$	7 (100.0)	11 (11.7)		
盆腔 LNM [n (%)]				
有	4 (57.1)	5 (14.3)	6.364	0.028
无	3 (42.9)	30 (85.7)		
LVSI ^[9] [n (%)]				
广泛性	5 (71.4)	9 (25.7)	5.486	0.031
阴性/局灶性	2 (28.6)	26 (74.3)		
LVSI ^[10] [n (%)]				
广泛性	4 (57.1)	6 (17.1)	5.143	0.043
阴性/局灶性	3 (42.9)	29 (82.9)		
Silva 分型 [n (%)]				
Silva B 型	0	16 (74.0)	-	0.033
Silva C 型	7 (100.0)	19 (26.0)		
2018 FIGO 分期 [n (%)]				
I 期	2 (28.6)	28 (80.0)	7.560	0.014
II/III 期	5 (71.4)	7 (20.0)		
随访情况 [n (%)]				
无进展/失访	7 (100.0)	33 (94.3)	-	1.000
复发	0	2 (5.7)		

注: HPVA 为人乳头瘤病毒相关型宫颈腺癌; MELF 为微囊、拉长及碎片状; LNM 为淋巴结转移; FIGO 为国际妇产科联盟; LVSI 为淋巴血管间隙侵犯。

间质浸润深度 $\geq 1/2$ 、广泛性 LVSI、盆腔 LNM、Silva C 型及 FIGO II/III 期患者比例均显著高于非 MELF 组。MELF 组患者皆为 Silva C 型且均伴 LVSI, 前者通常与 FIGO 高分期、盆腔 LNM、疾病复发和死亡密切相关^[8, 18]; 后者作为疾病复发与盆腔 LNM 的重要危险因素^[9], 虽未纳入宫颈癌 FIGO 分期标准, 但依据 LVSI 癌栓数量行分组研究有助于精准医疗的探索和发展。目前, LVSI 定量评估已作为 2023 版子宫内膜癌 FIGO 分期的重要病理学指标之一。本研究以 LVSI 中脉管癌栓 4 或 5 个作为定量阈值, 结果提示广泛性 LVSI 在 MELF 组与非 MELF 组间差异有统计学意义。这表明伴 MELF 浸润模式的 HPVA 与广泛性 LVSI 之间的强关联并非偶然, 且对于识别高危病例具有重要的提示价值。尽管宫颈腺癌中 LVSI 的最佳定量阈值尚无业界共识, 但本研究结果为推广 LVSI 定量评估体系提供了有力的数据支持。

目前, MELF 浸润模式较为公认的发病机制是上

皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 相较于主体腺癌病灶, MELF 成分通常 E-cadherin、ER、PR、波形蛋白、半乳糖凝集素 3、 β -catenin 表达下降或缺失, Ki-67 低增殖指数, 细胞周期素 D1、p16 及细胞角蛋白 19 表达增加^[14, 20]。与本研究 MELF 组免疫表型相符, 提示 MELF 浸润模式并非局限于子宫体的 EEC, 也可发生在女性生殖道其他部位和腺癌类型^[21]。从分子机制角度看, MELF 成分中常伴随替代阅读框蛋白-p53-p21 和 p16-视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma, RB)通路的激活, 诱导细胞进入生长停滞或细胞衰老的状态。p21 是 p53 的下游靶基因, 当 p53 功能正常(多呈野生型), p21 应高表达以抑制细胞增殖, 从而阻断细胞周期 G₁/S 转换^[22]; 而 p16 蛋白亦可通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 活性, 增强 RB 功能, 两者共同维持细胞衰老表型。这与本研究中 MELF 成分 E-cadherin、 β -catenin 等蛋白的表达下降且 p16 强阳性、Ki-67 低增殖指数、p53 野生型结果相吻合。然而, 此类细胞衰老并非单纯的静息状态, 可伴随衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP), 通过释放多种蛋白酶、炎症因子及生长因子, 主动重塑肿瘤微环境^[23]。因此, EMT 介导的细胞失黏附与 SASP 对微环境的调控形成协同效应, 可能共同构成 MELF 成分在低增殖背景下仍具迁移与扩散能力的关键机制。

值得关注的是, 本研究中 MELF 组的盆腔 LNM 病灶皆伴 MELF 成分, 其中宏转移病灶为 HPVA 形态伴散在 MELF 成分, 而 ITC 和微转移病灶仅为 MELF 成分, 后两者极易与淋巴结内窦组织细胞混淆而漏诊, 必要时需行上皮源性免疫组织化学标记物 CK-pan 进行辅助鉴别。既往研究显示, 在伴 MELF 浸润模式的 EEC 的前沿浸润区或腺腔表面、LVSI 癌栓以及盆腔 LNM 病灶(尤其是 ITC)的形态学观察中, 往往存在类似组织细胞样的特征, 表明淋巴结中的组织细胞样 ITC 与 MELF 侵袭模式具有较强的关联性^[24]。Santoro 等^[25]研究亦证实伴 MELF 浸润模式的低级别 EEC 较不伴者更易出现盆腔 LNM 且淋巴脉管的侵犯和扩散可能发生在疾病早期; 在评估盆腔 LNM 时, MELF 的形态学特征较免疫组织化学和分子检测更具特异性。而 Piedimonte 等^[26]提出早期低级别 EEC 且无盆腔 LNM 患者在复发率和无进展生存率方面与接受辅助治疗的 ITC 或微转移病例相比较, 差异并无统计学意义。虽然本研究中 MELF 组样本数较少, 但在盆腔 LNM 病灶中皆存在 MELF 成分且并无预后不良病例, 是否意味着 MELF 浸润模式本身并无强侵袭性, 仅为主体腺癌病灶的浸润和转移搭建“桥梁”; 在行预后

评估时, 仍需关注主体腺癌生物学特性及具体侵袭范围, 可进一步对比盆腔 LNM 中仅存在 MELF 成分与同时出现主体腺癌者的组间差异; 后续工作需在提高临床与病理医师对 MELF 浸润模式重视度的基础上, 扩大队列并延长随访时间, 以确定其在分期及预后评估中的意义。

综上所述, 伴 MELF 浸润模式的 HPVA 与侵袭性病理特征及细胞衰老表型相关, 其播散机制可能涉及 EMT 与 SASP 的协同作用。病理医师应重点关注 MELF 浸润模式的特征性形态, 结合免疫组织化学辅助检测, 以提高盆腔 LNM 的检出率, 为临床分期与治疗决策提供更可靠的病理学依据。

4 参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3):229-263. DOI:10.3322/caac.21834.
- [2] The WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours of female genital tumours[M]. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2020:367-372.
- [3] Murray SK, Young RH, Scully RE. Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: a study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance[J]. Int J Gynecol Pathol, 2003, 22(4):324-333. DOI:10.1097/01.pgp.0000092161.33490.a9.
- [4] 宋子秀, 冷慧, 赵肖雅, 等. MELF 生长方式对无特异分子特征子宫内膜样癌预后的预测意义[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(10):745-752. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20241108-02501.
- [5] Eriksson L, Nastic D, Frühauf F, et al. Clinical and ultrasound characteristics of the microcystic elongated and fragmented (MELF) pattern in endometrial cancer according to the international endometrial tumor analysis (IETA) criteria[J]. Int J Gynecol Cancer, 2019, 29(1):119-125. DOI:10.1136/ijgc-2018-000045.
- [6] Segura SE, Hoang L, Boros M, et al. Clinicopathologic association and prognostic value of MELF pattern in invasive endocervical adenocarcinoma (ECA) as classified by IECC[J]. Int J Gynecol Pathol, 2020, 39(5):436-442. DOI:10.1097/PGP.0000000000000633.
- [7] de Vivar AD, Roma AA, Park KJ, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: proposal for a new pattern-based classification system with significant clinical implications: a multi-institutional study[J]. Int J Gynecol Pathol, 2013, 32(6):592-601. DOI:10.1097/PGP.0b013e31829952c6.
- [8] 李悦敏, 何洋洋, 孙平丽, 等. 微乳头、筛状结构及收缩裂隙与宫颈腺癌 Silva 分型系统及预后的相关性分析[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(7):596-601. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-2022

- 0326-0022.
- [9] Peters EEM, León-Castillo A, Smit VTHBM, et al. Defining substantial lymphovascular space invasion in endometrial cancer[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2022, 41(3):220-226. DOI:10.1097/PGP.0000000000000806.
- [10] Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2023, 162(2):383-394. DOI:10.1002/ijgo.14923.
- [11] van den Heerik ASVM, Aiyer KTS, Stelloo E, et al. Microcystic elongated and fragmented (MELF) pattern of invasion: molecular features and prognostic significance in the PORTEC-1 and-2 trials[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 166(3):530-537. DOI:10.1016/j.ygyno.2022.06.027.
- [12] Song J, Li H, Guo H, et al. Microcystic, elongated and fragmented (MELF) pattern in endometrial carcinoma: clinicopathologic analysis and prognostic implications[J]. *Medicine*, 2022, 101(43):e31369. DOI:10.1097/MD.00000000000031369.
- [13] Altındağ SD, Yiğit S, Şen S. Is microcystic, elongated, and fragmented pattern of myometrial invasion in endometrioid endometrial carcinoma associated with survival?[J]. *Turk J Med Sci*, 2022, 52(5):1569-1579. DOI:10.55730/1300-0144.5497.
- [14] 顾焯, 程红燕, 宗丽菊, 等. 子宫内膜癌伴 MELF 浸润的研究进展[J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(1):81-84. DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20200928-00752.
- [15] Peters EEM, Bartosch C, McCluggage WG, et al. Reproducibility of lymphovascular space invasion (LVSI) assessment in endometrial cancer[J]. *Histopathology*, 2019, 75(1):128-136. DOI:10.1111/his.13871.
- [16] Bae H, Kim HS. Endocervical adenocarcinoma showing microcystic, elongated, and fragmented (MELF) pattern of stromal invasion: a single-institutional analysis of 10 cases with comprehensive clinicopathological analyses and Ki-67 immunostaining[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(11):3026. DOI:10.3390/biomedicines11113026.
- [17] Choi S, Hwang S, Do SI, et al. Usual-type endocervical adenocarcinoma with a microcystic, elongated, and fragmented pattern of stromal invasion: a case report with emphasis on Ki-67 immunostaining and targeted sequencing results[J]. *Case Rep Oncol*, 2020, 13(3):1421-1429. DOI:10.1159/000510441.
- [18] 宋光耀, 王玮, 王亚萍, 等. Silva 分型在宫颈腺癌中的应用及临床意义[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(1):13-18. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2019.01.004.
- [19] Xu H, Pan H, Wang Y, et al. Expanded study on the risk of lymphovascular space invasion and lymph node metastasis of endocervical adenocarcinoma using pattern classification: a single-centre analysis of 213 cases[J]. *Pathology*, 2019, 51(6):570-578. DOI:10.1016/j.pathol.2019.04.008.
- [20] Park JY, Hong D, Park JY. Association between morphological patterns of myometrial invasion and cancer stem cell markers in endometrial endometrioid carcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25(1):123-130. DOI:10.1007/s12253-017-0320-5.
- [21] Goldberg A, Hand L, DeCotiis D, et al. Microcystic, elongated, and fragmented pattern invasion in ovarian endometrioid carcinoma: immunohistochemical profile and prognostic implications[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2018, 37(1):44-51. DOI:10.1097/PGP.0000000000000384.
- [22] Kandhaya-Pillai R, Miro-Mur F, Alijotas-Reig J, et al. Key elements of cellular senescence involve transcriptional repression of mitotic and DNA repair genes through the p53-p16/RB-E2F-DREAM complex[J]. *Aging*, 2023, 15(10):4012-4034. DOI:10.18632/aging.204743.
- [23] Karras A, Lioulios G, Kantartzi K, et al. Measuring the senescence-associated secretory phenotype[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(9):2062. DOI:10.3390/biomedicines13092062.
- [24] Pelletier MP, Trinh VQ, Stephenson P, et al. Microcystic, elongated, and fragmented pattern invasion is mainly associated with isolated tumor cell pattern metastases in International Federation of Gynecology and Obstetrics grade I endometrioid endometrial cancer[J]. *Hum Pathol*, 2017, 62:33-39. DOI:10.1016/j.humpath.2016.10.023.
- [25] Santoro A, Angelico G, Inzani F, et al. Pathological features, immunoprofile and mismatch repair protein expression status in uterine endometrioid carcinoma: focus on MELF pattern of myoinvasion[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(2):338-345. DOI:10.1016/j.ejso.2020.06.041.
- [26] Piedimonte S, Richer L, Souhami L, et al. Clinical significance of isolated tumor cells and micrometastasis in low-grade, stage I endometrial cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 118(7):1194-1198. DOI:10.1002/jso.25259.

(收稿日期:2025-03-24)

(本文编辑:沈亚芳)