

·综述·

子宫内膜样腺癌 MELF 浸润模式的研究进展

韩虹宇, 姜继勇[△]

【摘要】 子宫内膜癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,其最常见的病理形态为子宫内膜样腺癌。早期子宫内膜癌预后较好,但仍有少部分患者预后不良。影响子宫内膜癌预后的不良因素包括肿瘤组织学分级、子宫肌层侵犯深度、淋巴脉管间隙浸润(lymphovascular space invasion, LVSI)、宫颈间质受累及淋巴结转移等。伴微囊性、伸长及碎片状(microcystic, elongated, fragmented, MELF)浸润是子宫内膜样腺癌的一种特殊的浸润子宫肌层的方式。多项研究证实 MELF 浸润模式与某些影响预后的不良病理因素相关,但是 MELF 浸润模式的预后意义尚不明确。现就 MELF 浸润模式的临床病理特征以及预后意义的研究进展进行综述,以期对未来 MELF 浸润模式的相关研究提供理论参考。

【关键词】 子宫内膜肿瘤;肿瘤浸润;MELF 浸润模式;预后

Research Progress of the Microcystic, Elongated, and Fragmented Pattern of Invasion in Endometrial Carcinoma HAN Hong-yu, JIANG Ji-yong, Dalian Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Dalian City Maternity Hospital, Dalian 116033, Liaoning Province, China

【Abstract】 Endometrial cancer is one of the common malignant tumors of the female reproductive system. The most common pathological form of endometrial cancer is endometrial endometrioid adenocarcinoma. The prognosis of early endometrial cancer is better, but there are still a few patients with poor prognosis. Factors that affect the prognosis of endometrial cancer include histological grade, depth of myometrial invasion, lymphovascular space invasion (LVSI), cervical stroma involvement, and lymph node metastasis. Microcystic, elongated and fragmented (MELF) pattern is a special myometrial invasion pattern of endometrial endometrioid adenocarcinoma. Several studies have confirmed that the MELF pattern is associated with some adverse pathological factors that affect the prognosis, but the prognostic significance of MELF pattern remains unclear. Clinicopathological features and prognostic significance of MELF pattern are now discussed in this review in order to provide a theoretical reference for the related research of MELF pattern in the future.

【Keywords】 Endometrial neoplasms; Neoplasm invasiveness; Microcystic, elongated, fragmented pattern of invasion; Prognosis

(J Int Obstet Gynecol, 2018, 45:450-454)

子宫内膜癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一^[1],占女性生殖系统恶性肿瘤的 20%~30%^[2]。近年来在世界范围内的发病率呈上升趋势,且发病趋于年轻化。依据临床病理及分子机制,子宫内膜癌可分为 I 型(激素依赖型)和 II 型(非激素依赖型)。I 型子宫内膜癌病理形态主要为内膜样腺癌,低级别子宫内膜样腺癌总体预后较好,五年生存率约为 90%^[3-5],但仍有 5%~18% 的患者预后不良^[6],影响子宫内膜癌预后的不良因素包括肿瘤组织学分级、子宫肌层侵犯深度、淋巴脉管间隙浸润(lymphovascular space invasion, LVSI)、宫颈间质受累及淋巴结转移等。

伴微囊性、伸长及碎片状(microcystic, elongated, fragmented, MELF)浸润是子宫内膜样腺癌的一种特

殊浸润子宫肌层的方式^[7]。相关研究发现 MELF 浸润与国际妇产科联盟(FIGO)分期晚、子宫深肌层浸润、LVSI 及淋巴结转移率高等不良病理因素有关^[7-10],目前关于 MELF 浸润模式对患者预后影响的研究较少,且结论存在不一致性。本文就 MELF 浸润模式的研究进展做一综述,以期对未来 MELF 浸润模式的相关研究提供理论参考。

1 MELF 简介

1994 年, Lee 等^[11]对子宫内膜样癌 MELF 浸润模式的形态学特征进行了简单描述,浸润于子宫肌层的癌细胞变细长,形态类似于内皮细胞并相互围绕形成腔隙,腔隙内可见癌细胞团。2003 年 Murray 等^[7]仔细分析 100 余例子宫内膜样癌肌层浸润模式的形态学特征,详细描述了子宫内膜样癌 MELF 浸润模式,并将这种特殊的浸润模式以其组织学特征

作者单位:116033 大连医科大学附属大连市妇产医院暨大连市妇幼保健院

[△]审校者

性表现的缩写命名,简称 MELF 浸润模式。MELF 浸润腺体组织学表现为微囊性、伸长及碎片状腺体,常伴有纤维黏液样水肿及炎性变化。MELF 浸润腺体中常出现成簇或孤立的鳞状肿瘤细胞或嗜酸性肿瘤细胞。常伴随嗜碱性的黏液样基质反应,以及炎性细胞浸润,主要是中性粒细胞浸润,偶尔可见嗜酸性粒细胞⁷⁾。子宫内膜样腺癌中 MELF 浸润模式的发生率报道不一,差异较大,多集中在 10%~30%之间,但也有研究报道其发生率较高,约为 42%~48%^{17,9,12-18)}。MELF 浸润模式多与其他肌层浸润模式共存,且不仅见于子宫内膜样腺癌,在卵巢子宫内膜样腺癌甚至是苗勒管恶性肿瘤中也存在,但较罕见^{7,19)}。

2 MELF 浸润模式的性质及分子机制

目前有关 MELF 浸润模式的性质及分子机制尚不明确。最初 Murray 等⁷⁾报道 MELF 浸润模式可能是一种形态学的退行性改变,之后 Stewart 等²⁰⁻²²⁾针对 MELF 浸润的组织学和免疫组织化学变化进行了一系列报道,如 MELF 浸润腺体中 E-钙黏蛋白, β -连环蛋白,gal-3,Ki67,雌激素和孕激素受体的表达减少,fascin,cyclin D1 和 P16 的表达增强,CK19 表达异常,这些变化更具体地将 MELF 浸润模式与上皮细胞间质化联系起来。多项研究报道 MELF 浸润腺体中抑癌基因 P16、P21 表达阳性,增殖抗原 Ki67 几乎不表达^{18,23-24)},提示由于 MELF 浸润模式的存在肿瘤细胞生长受到阻滞或促进肿瘤细胞衰老。但 Zaino²⁵⁾综合之前的基础研究认为 MELF 浸润中发现的许多基因表达改变虽与上皮细胞间质化类似,但不能将子宫内膜样腺癌 MELF 浸润模式与上皮细胞间质化划等号,未来仍需要更多的研究来解释发生在子宫内膜癌 MELF 浸润腺体的类似上皮细胞间质化改变的意义。

3 MELF 浸润模式的临床病理特征

与子宫内膜样腺癌 MELF 浸润模式相关的临床病理因素包括 FIGO 分期、病理分级、肿瘤病灶大小、子宫肌层浸润深度、LVSI、局灶性黏液分化及淋巴结转移等⁷⁻¹⁰⁾。其中,部分研究报道 MELF 浸润模式是盆腔淋巴结转移的独立因素¹⁰⁾。

3.1 MELF 浸润模式与 FIGO 分期和病理分级 临床上子宫内膜癌分期标准采用 FIGO 分期标准,研究报道 MELF 浸润阳性的患者,FIGO III/IV 期的百分比比较高,这可能是因为存在 MELF 浸润腺体的患者,淋巴结转移率较高,提高了手术-病理分期^{8,11)}。MELF

浸润模式与肿瘤病理分级相关,大部分研究发现低级别子宫内膜样腺癌中 MELF 浸润的发生率明显高于高级别者,甚至有研究报道高级别子宫内膜样腺癌中不存在 MELF 浸润,并认为 MELF 浸润模式的存在与否间接体现了低级别与高级别子宫内膜样腺癌的遗传和分子学的差异²⁶⁻²⁸⁾。然而最近 Naki 等¹⁸⁾一篇研究发现高级别子宫内膜样腺癌中 MELF 浸润模式的发生率较低级别高,但是仔细分析文章发现研究例数较少,证据的可信度较弱。

3.2 MELF 浸润与子宫肌层浸润深度和肿瘤病灶大小

在子宫内膜癌中,肌层浸润是肿瘤侵袭行为的第一个明确证据,内膜腺癌组织向局部浸润,进而突破内膜层,侵及子宫肌层。子宫肌层浸润深度的程度与淋巴结转移和患者总体存活率有关,研究报道肌层浸润深度 $>1/2$ 是子宫内膜癌子宫外播散、盆腔及主动脉旁淋巴结转移的危险因素之一^{13,29)},Kihara 等⁸⁾研究发现子宫肌层浸润深度 $>1/2$ 的患者 MELF 浸润的发生率高于子宫肌层浸润深度 $<1/2$ 者。同时存在 MELF 浸润的患者更容易发生子宫深肌层浸润($>1/2$)。Naki 等¹⁸⁾研究发现存在 MELF 浸润的患者子宫深肌层浸润的发生率为 78.3%,无 MELF 浸润者为 21.7%,差异有统计学意义。MELF 浸润腺体多发生于子宫深肌层浸润的患者,但是其形态学与淋巴管及血管类似,易与淋巴管及血管混淆。所以病理科医师应提高对子宫内膜样腺癌 MELF 浸润腺体的认识,针对子宫内膜样腺癌患者的病理切片标本,应仔细辨别是否存在 MELF 浸润,以及明确肌层浸润深度。存在 MELF 浸润的患者肿瘤病灶较无 MELF 浸润者大,Kihara 等⁸⁾研究发现存在 MELF 浸润的肿瘤平均直径 5.9 cm,无 MELF 浸润者肿瘤平均直径 3.6 cm。这可能与肿瘤体积越大,破坏正常组织越多,越可能浸润子宫肌层,越可能发生 MELF 浸润有关。

3.3 MELF 浸润模式与 LVSI

LVSI 为通过组织学确认的两层血管内皮组织之间出现恶性肿瘤细胞³⁰⁾。子宫内膜样腺癌原发瘤灶形成后,肿瘤脉管进而生成,脱落的肿瘤细胞进入脉管系统形成瘤栓,随脉管系统循环播散至其他组织器官。LVSI 是影响子宫内膜癌患者预后的独立危险因素之一⁸⁾。存在 MELF 浸润模式的患者 LVSI 的发生率较高。Naki 等¹⁸⁾研究发现存在 MELF 浸润的患者子宫 LVSI 的发生率为 97.4%,无 MELF 浸润者为 5.3%。可能的原因是 MELF 浸润多发生于深肌层浸润,而深肌层中有丰富的淋巴管及血管,因而更易发生 LVSI。但也有研究认为 MELF 浸润模式可能是一种特殊的与 LVSI 相关的炎

症变化和基质反应的腺体,可能比肌层浸润深度更能提示 LVSI 的发生^[16]。

3.4 MELF 浸润模式与淋巴结转移 淋巴结转移是子宫内膜癌最常见的转移途径之一,中、高分化的子宫内膜样腺癌患者的淋巴结转移发生率较低,约为 5%~18%^[31-33]。淋巴结转移是影响子宫内膜癌预后的主要危险因素,研究报道存在盆腔淋巴结或腹主动脉旁淋巴结转移的子宫内膜癌患者的 5 年生存率约为 44%~52%^[26,34]。多篇研究表明盆腔淋巴结转移与 MELF 浸润有关,并认为 MELF 浸润对盆腔淋巴结转移有提示作用^[10,27-28],存在 MELF 浸润的患者盆腔淋巴结转移的发生率为 18.3%~35.7%,平均为 24.2%^[8-9,11,26,28,35]。但关于 MELF 浸润是否是盆腔淋巴结转移的独立危险因素仍存在争议^[10,17]。虽然 2017 年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南建议:当存在肿瘤浸润肌层深度>1/2、组织学为中或低分化、淋巴脉管浸润、特殊病理类型及可疑淋巴结转移等因素时推荐行系统淋巴结切除术^[36],但考虑到 MELF 浸润与盆腔淋巴结转移的相关性,以及系统的淋巴结切除易引起淋巴水肿、乳糜漏、感染及淋巴囊肿等多种并发症^[37],建议因子宫内膜癌行手术治疗时在全子宫切除术后冰冻切片病理中报告是否存在 MELF 浸润模式,以便于术中决定是否进一步行淋巴结切除术,进而防止疾病复发以及肿瘤转移至淋巴结影响患者预后。

4 MELF 浸润模式与预后的关系

尽管已知深肌层浸润、LVSI 和淋巴结转移的存在是分化良好的子宫内膜样腺癌患者预后较差的独立危险因素之一,且许多研究发现虽然 MELF 浸润模式与这 3 种不良病理因素相关,但是关于 MELF 浸润对子宫内膜样腺癌患者的预后的影响报道较少,且结论不一致。一些研究报道 MELF 浸润与患者的总生存期有关,是影响子宫内膜样腺癌患者预后的潜在危险因素之一,Zinovkin 等^[38]研究发现与无 MELF 浸润患者相比,存在 MELF 浸润的患者生存率显著降低,这可能因为 MELF 浸润腺体与上皮间充质转变相似,肿瘤细胞间黏附能力下降,促进了肿瘤细胞的侵袭及远处转移,因而降低了患者的生存率^[7,13,26,39]。然而另一部分研究认为 MELF 模式不能作为子宫内膜样腺癌不良预后的标志,其是否存在可能对预后没有影响,Kihara 等^[8]研究发现,虽然在 I/II 或 III/IV 期子宫内膜癌患者中 MELF 浸润的发生率有差异,但无论是否存在 MELF 浸润,患者的无病生存期及

无复发生存期差异均无统计学意义,MELF 浸润模式不是影响患者无病生存期和无复发生存期的有意义的预后因素,Kojiro-Sanada 等^[40]研究也与 Kihara 等结果一致,发现 MELF 浸润是否存在不影响患者的总生存率和无病生存率,这一部分研究学者认为 MELF 浸润模式可能是与肿瘤进展相关的伴随状态,其本身可能对患者预后几乎没有影响。还有一部分研究认为 MELF 浸润的存在延长了患者的总生存期^[10,41],这可能与 MELF 模式通过激活 arf-p53-p2 和 p16-rb 通道参与肿瘤细胞生长阻滞或促进肿瘤细胞衰老有关^[8]。同时 MELF 浸润可能与子宫内膜样腺癌复发有关,Roma 等^[41]研究发现存在 MELF 浸润的患者疾病复发的可能性较无 MELF 浸润者高,而 Joehlin-Price 等^[9]发现 MELF 浸润与子宫内膜样腺癌局部复发无关,Moschiano 等^[42]的一项多中心回顾性研究发现,53%的子宫内膜样腺癌阴道外复发的病例中存在 MELF 浸润,30%的阴道复发病例存在 MELF 浸润。因此未来仍需大样本的队列研究甚至 Meta 分析研究以确定 MELF 浸润对患者预后的影响。

5 总结与展望

MELF 浸润是子宫内膜样腺癌的特殊浸润模式,其与 FIGO 分期较晚、肿瘤病灶较大、子宫肌层浸润较深、LVSI 及淋巴结转移等不良病理因素有关,是可能影响子宫内膜样腺癌的预后因素之一。鉴于其对患者预后可能存在影响,对于需要进行分期手术的子宫内膜癌患者,识别 MELF 浸润模式很重要,同时对存在 MELF 浸润的病理切片,应仔细明确肌层浸润深度,仔细辨别是否存在 LVSI 及淋巴结转移。同时未来仍需大样本的队列研究甚至 Meta 分析研究以确定 MELF 浸润对患者预后的影响。

参 考 文 献

- [1] Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer [J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1094-1108.
- [2] Binesh F, Akhavan A, Behniafard N, et al. Prognostic value of peritoneal washing cytology in gynecologic malignancies: a controversial issue [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 1(21): 9405-9410.
- [3] Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, et al. Prognostic factors and risk of extrauterine metastases in 3867 women with grade 1 endometrioid corpus cancer [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 198(2): 216.e1-e5.
- [4] Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(5): 873-878.

- [5] Kilgore JE, Jackson AL, Ko EM, et al. Recurrence-free and 5-year survival following robotic-assisted surgical staging for endometrial carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(1):49-53.
- [6] Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(23):1707-1716.
- [7] 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.
- [8] Kihara A, Yoshida H, Watanabe R, et al. Clinicopathologic Association and Prognostic Value of Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern in Endometrial Endometrioid Carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(7):896-905.
- [9] Joehlin-Price AS, McHugh KE, Stephens JA, et al. The Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern of Invasion: A Single Institution Report of 464 Consecutive FIGO Grade 1 Endometrial Endometrioid Adenocarcinomas[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(1):49-55.
- [10] Sanci M, Güngördük K, Gülseren V, et al. MELF Pattern for Predicting Lymph Node Involvement and Survival in Grade I-II Endometrioid-type Endometrial Cancer [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2018, 37(1):17-21.
- [11] Lee KR, Vacek PM, Belinson JL. Traditional and nontraditional histopathologic predictors of recurrence in uterine endometrioid adenocarcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 1994, 54(1):10-18.
- [12] 胡丹, 张和军, 沈武成, 等. 伴 MELF 浸润方式的子宫内膜样腺癌 72 例临床病理学分析 [J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(5):318-322.
- [13] Stewart CJ, Brennan BA, Leung YC, et al. MELF pattern invasion in endometrial carcinoma: association with low grade, myoinvasive endometrioid tumours, focal mucinous differentiation and vascular invasion[J]. *Pathology*, 2009, 41(5):454-459.
- [14] Ali A, Black D, Soslow RA. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2007, 26(2):115-123.
- [15] Shia J, Black D, Hummer AJ, et al. Routinely assessed morphological features correlate with microsatellite instability status in endometrial cancer[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(1):116-125.
- [16] Quick CM, May T, Horowitz NS, et al. Low-grade, low-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma: a clinicopathologic analysis of 324 cases focusing on frequency and pattern of myoinvasion[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2012, 31(4):337-343.
- [17] Euscher E, Fox P, Bassett R, et al. The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(11):1728-1736.
- [18] Naki MM, Oran G, Tetikkurt SÜ, et al. Microcystic, elongated, and fragmented pattern of invasion in relation to histopathologic and clinical prognostic factors in endometrioid endometrial adenocarcinoma [J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2017, 18(3):139-142.
- [19] 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.
- [20] Stewart CJ, Crook ML, Manso L. Fascin expression in low-grade uterine endometrioid adenocarcinoma: correlation with microcystic, elongated and fragmented (MELF)-type alteration at the deep invasive margin[J]. *Histopathology*, 2011, 59(1):73-80.
- [21] Stewart CJ, Crook ML. Galectin-3 expression in uterine endometrioid adenocarcinoma: comparison of staining in conventional tumor glands and in areas of MELF pattern myometrial invasion[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2010, 29(6):555-561.
- [22] Stewart CJ, Crook ML, Lacey J, et al. Cytokeratin 19 expression in normal endometrium and in low-grade endometrioid adenocarcinoma of the endometrium[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2011, 30(5):484-491.
- [23] Stewart CJ, Crook ML, Doherty DA. Micro-anatomical variation in cellular proliferation in endometrial adenocarcinoma, and inverse correlation between Ki67 and cytokeratin 7 expression [J]. *Histopathology*, 2010, 57(1):46-54.
- [24] Stewart CJ, Crook ML, Leung YC, et al. Expression of cell cycle regulatory proteins in endometrial adenocarcinoma: variations in conventional tumor areas and in microcystic, elongated and fragmented glands[J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(5):725-733.
- [25] Zaino RJ. Unusual patterns of endometrial carcinoma including MELF and its relation to epithelial mesenchymal transition [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2014, 33(4):357-364.
- [26] Pavlakis K, Messini I, Vrekoussis T, et al. MELF invasion in endometrial cancer as a risk factor for lymph node metastasis [J]. *Histopathology*, 2011, 58(6):966-973.
- [27] Han G, Lim D, Leitao MM Jr, et al. Histological features associated with occult lymph node metastasis in FIGO clinical stage I, grade I endometrioid carcinoma[J]. *Histopathology*, 2014, 64(3):389-398.
- [28] Dogan Altunpulluk M, Kir G, Topal CS, et al. The association of the microcystic, elongated and fragmented (MELF) invasion pattern in endometrial carcinomas with deep myometrial invasion, lymphovascular space invasion and lymph node metastasis [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2015, 35(4):397-402.
- [29] Goff BA, Rice LW. Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 1990, 38(1):46-48.
- [30] Kodama J, Kusumoto T, Nakamura K, et al. Factors associated with parametrial involvement in stage IB1 cervical cancer and identification of patients suitable for less radical surgery [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(3):491-494.
- [31] Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(16):3668-3675.
- [32] Huang M, Chadha M, Musa F, et al. Lymph nodes: is total number or station number a better predictor of lymph node metastasis in endometrial cancer?[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(2):295-298.
- [33] Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, et al. The incidence of pelvic

- lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(2):269-273.
- [34] Feng XL, Zhu J, Zhang L, et al. Socio-economic disparities in maternal mortality in China between 1996 and 2006 [J]. *BJOG*, 2010, 117(12):1527-1536.
- [35] Hertel JD, Huettner PC, Pfeifer JD. Lymphovascular space invasion in microcystic elongated and fragmented (MELF)-pattern well-differentiated endometrioid adenocarcinoma is associated with a higher rate of lymph node metastasis [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2014, 33(2):127-134.
- [36] Daly MB, Pilarski R, Berry M, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(1):9-20.
- [37] Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(5):459-476.e10.
- [38] Zinovkin DA, Pranjol MZI, Petrenyov DR, et al. The Potential Roles of MELF-Pattern, Microvessel Density, and VEGF Expression in Survival of Patients with Endometrioid Endometrial Carcinoma: A Morphometrical and Immunohistochemical Analysis of 100 Cases[J]. *J Pathol Transl Med*, 2017, 51(5):456-462.
- [39] Stewart CJ, Little L. Immunophenotypic features of MELF pattern invasion in endometrial adenocarcinoma: evidence for epithelial-mesenchymal transition[J]. *Histopathology*, 2009, 55(1):91-101.
- [40] Kojiro-Sanada S, Yasuda K, Nishio S, et al. CXCL14-CXCR4 and CXCL12-CXCR4 Axes May Play Important Roles in the Unique Invasion Process of Endometrioid Carcinoma With MELF-Pattern Myoinvasion[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2017, 36(6):530-539.
- [41] Roma AA, Rybicki LA, Barbuto D, et al. Risk factor analysis of recurrence in low-grade endometrial adenocarcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2015, 46(10):1529-1539.
- [42] Moschiano EJ, Barbuto DA, Walsh C, et al. Risk factors for recurrence and prognosis of low-grade endometrial adenocarcinoma; vaginal versus other sites [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2014, 33(3):268-273.

(收稿日期:2018-03-21)

[本文编辑 王琳]