

宫颈浸润性复层产黏液的癌的病理诊断及研究进展

葛巧云, 沈苗苗, 王 聪

(南京医科大学第一附属医院 病理科, 江苏 南京, 210029)

摘要: 宫颈浸润性复层产黏液的癌(ISMC)是人乳头瘤病毒(HPV)相关性宫颈腺癌中的罕见类型,现已收录入第5版世界卫生组织(WHO)女性生殖器官肿瘤分类中,认识和掌握此类病变的临床及病理学特征具有重要的意义。本研究从临床特征、组织病理学特点、免疫表型及特殊染色、ISMC相关的原位病变、鉴别诊断、治疗和预后等方面回顾相关文献,以期加深临床医师及病理医师对该疾病的认识。

关键词: 宫颈腺癌; 浸润性复层产黏液的癌; 人乳头瘤病毒; 病理诊断; 原位病变; 免疫表型; 研究进展

中图分类号: R 737.33; R 711.74 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)10-128-05 DOI: 10.7619/jcmp.20211464

Pathological diagnosis and research progress on invasive stratified mucin-producing carcinoma

GE Qiaoyun, SHEN Miaomiao, WANG Cong

(Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210029)

Abstract: Invasive stratified mucin-producing carcinoma (ISMC) is a rare type of human papillomavirus (HPV) associated cervical adenocarcinoma. ISMC had been included into the fifth edition of the World Health Organization (WHO) classification of female genital tumors, and it is of great significance to understand and master the clinical and pathological characteristics of this kind of lesions. In this article, we reviewed the related literatures on clinical features, histopathology, immunophenotypes and special dyeing, ISMC associated lesions *in situ*, differential diagnosis, treatment and prognosis, hoping to deepen the understanding of this disease in clinicians and pathologists.

Key words: cervical adenocarcinoma; invasive stratified mucin-producing carcinoma; human papillomavirus; pathological diagnosis; lesions *in situ*; immunophenotypes; research progress

2016年, LASTRA R R等^[1]首先命名并详细报道了宫颈浸润性复层产黏液的癌(ISMC), 其是一种少见的、具有独特的组织形态学特征的宫颈浸润性腺癌^[2]。《国际宫颈腺癌标准及分类》^[3]依据 ISMC 所具有的人乳头瘤病毒(HPV)感染相关的形态学特征及相关分子遗传学证据, 将 ISMC 归为 HPV 相关腺癌(HPVA)。

目前, 有关 ISMC 的认识相当有限, 国内外对 ISMC 的报道多为病例报告或病例数量有限的小样本研究, 其形态特征尚未得到病理医生的广泛辨识, 实际诊断中易漏诊或误诊。本研究从临床特征、组织病理学特点、免疫表型及特殊染色、ISMC 相关的原位病变以及鉴别诊断及治疗和预后等方面对相关文献进行总结, 以期加深临床医

师及病理医师对该疾病的认识。

1 ISMC 的临床特征

子宫颈 ISMC 的发病率较低, 占宫颈腺癌的 10.0% ~ 14.3%^[4-5], 占宫颈癌总体的 1.8%, 是继普通型腺癌、胃型腺癌、黏液腺癌、非特指型之后的第 4 种常见的宫颈腺癌亚型^[6]。患者发病年龄为 22 ~ 78 岁, 中位年龄 48 岁。80% 的病例会有绝经后异常阴道出血或接触性阴道流血, 多数患者量如月经, 也可无明显诱因下出现阴道排液增多、腹痛等症状, 少数患者表现为腹水或肛门坠胀感^[7]; 阴道镜下多呈外生性、菜花样肿块, 核磁共振多呈等 T1、稍长 T2 信号; 35% 的 ISMC 发现时为国际妇产科联盟(FIGO) II ~ IV 期, 而普

通型腺癌仅有 11% 在发现为晚期^[8]。

2 ISMC 的组织病理学特征

2.1 大体特点

ISMC 的肿块最大径为 1.2 ~ 6.4 cm, 平均为 4.0 cm, 多为外生性生长, 呈乳头状、息肉状或菜花样, 溃疡型肿块或子宫颈管壁弥漫浸润(桶状宫颈)较少见^[4]。肿块切面灰白或棕褐色, 质软或脆^[9], 出血和坏死易见。个别病例较为隐匿, 肉眼无明显病灶^[10]。

2.2 镜下特点

ISMC 在低倍镜下呈片状或巢状生长, 无明显腺腔结构^[4], 在一定程度上与鳞状细胞癌相似, 也可见岛状、管腔状、实体状、乳头状、小梁状、微乳头状或单个细胞等多种结构形态; 有时可见肿瘤从实性复层细胞巢逐渐过渡为不规则小巢伴中央腔隙或筛状结构, 直至演化为有明确腺腔结构的腺癌, 见图 1; 筛孔和腔隙内常见嗜酸性黏液, 细胞碎屑和坏死物聚集^[11], 见图 2。癌细胞巢最外层细胞呈矮柱状、有极向的栅栏状排列, 内层为复层无极向的柱状上皮, 细胞无角化及细胞间桥。

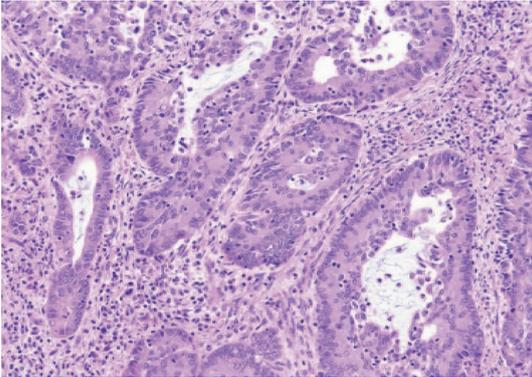


图 1 ISMC 复层未成熟上皮细胞的镜下表现 (HE 染色, 放大倍数 400 倍)

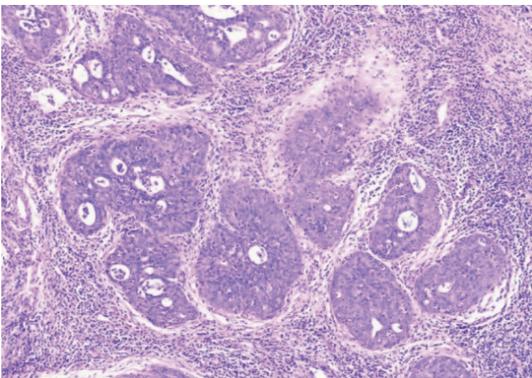


图 2 ISMC 筛孔和腔隙内细胞碎屑和坏死物的镜下表现 (HE 染色, 放大倍数 200 倍)

空泡, 不同病例的细胞内黏液存在差异, 即使是同一病例也存在黏液丰富区和黏液贫乏区^[1,10], 可能给诊断造成一定的困扰; 细胞核呈圆形或卵圆形, 可见小核仁, 核分裂及凋亡小体(HPV 相关性癌的特征)易见。癌细胞也可呈组织细胞样、磨玻璃细胞样、印戒样、奇异核或鳞状分化^[12]。

大多数病例病灶内可见中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润, HORN LC 等^[5]报道在含有 ISMC 成分的混合癌中, ISMC 以外成分的间质中无中性粒细胞浸润。ISMC 常伴有高级别鳞状上皮内病变(HSIL)或宫颈原位腺癌(AIS), HSIL(约 93%)往往比 AIS(约 42%)更为常见^[2]。在浸润性宫颈癌中, ISMC 可合并其他组织学类型的癌成分^[8], 常见的混合成分依次为普通型腺癌、腺鳞癌和黏液型腺癌^[12]。目前的诊断标准认为, 若 ISMC 成分占整个肿瘤的比率 > 90%, 则划分为单纯型; 若 ISMC 成分占整个肿瘤的比率为 10% ~ 90% 时, 则划分为混合型; 若 ISMC 占整个肿瘤的比率 < 10%, 则不考虑该成分。

HODGSON A 等^[6]发现, 与普通型宫颈腺癌相比, ISMC 更多表现为弥漫性、破坏性的间质浸润方式(Silva 模式 C)。STOLNICU S 等^[13]研究的 52 例 ISMC 中, 除 3 例(A 型 2 例、B 型 1 例)外均为 C 型。Silva C 型与疾病复发和死亡相关^[14], 提示 ISMC 具有较强的侵袭性。

3 ISMC 的免疫表型及特殊染色

ISMC 的 p16 表达具有典型的弥漫强阳性特点, 少数病例表达 Vimentin、ER、PR, 与其他 HPV 相似^[15]。文献^[3]报道 p16 阴性病例, 经 HPV 原位杂交检测证实均为阳性, 可能与 DNA 甲基化诱导 p16 基因失活有关^[16]。与其他 HPV 相比, ISMC 多呈 p53 弥漫强阳性, 提示可能为 TP53 突变型; PAX8 的阳性率较低, 可能与其来源于储备细胞有关^[8]; ISMC 最具特点的免疫表型是鳞状上皮标记 p63、p40、CK5/6 呈现细胞巢外层少量或局灶阳性^[17], 见图 3。BACKHOUSE A 等^[18]报道特殊染色阿新蓝可显示肿瘤细胞质中的黏液, 虽然都具有产生黏液的特点, 但 ISMC 特征性的免疫表型与其他黏液型 HPV 相关腺癌不同, 支持将其单独分类。

4 ISMC 相关的复层产黏液的上皮内病变 (SMILE)

PARK J J 等^[19]在 2000 年报道了 SMILE, 其

癌细胞通常形态较温和, 胞浆透亮, 可有黏液

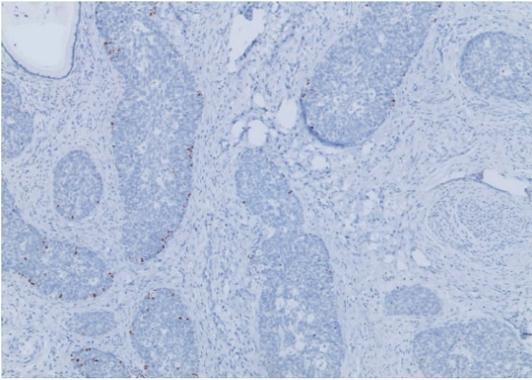


图3 ISMC 免疫组化 p40 染色细胞巢外层局灶阳性
EnVision 法(放大倍数 200 倍)

组织学形态与 ISMC 相似,均表现为实性巢团状,基底部或环癌巢周的基底样细胞,高倍镜下癌细胞浆内易见黏液等特征,但 SMILE 局限于先前存在的正常腺上皮,保留宫颈原先的小叶结构。ONISHI J 等^[2]通过电镜分析,证实两者具有相似的超微特征,即存在黏液样空泡、胞质内空腔以及丰富的线粒体,但缺乏张力微丝,也佐证了将两者归为腺癌的依据^[8]。LASTRA R R 等^[1]报道 7 例 SMILE 平均发病年龄 29 岁,8 例 ISMC 平均发病年龄 44 岁,就平均年龄而言,SMILE 与 ISMC 相差 15 岁,与 AIS 和其对应的浸润性腺癌进展时间线相似,提示 SMILE 是 ISMC 对应的原位病变。

在免疫表型上,SMILE 与 ISMC 的表达类似,肿瘤细胞 p16、CK7、CEA、CAM5.2 往往呈弥漫强阳性,Ki67 较高,p40、p63 多呈阴性或仅局灶基底部细胞呈阳性,CK5/6 阴性或局灶弱阳性^[1]。在宫颈腺癌的研究中,胰岛素样生长因子蛋白家族的成员胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 3 (IMP3) 的研究较多,但结果尚未取得完全一致。LI C 等^[20]研究显示,IMP3 在宫颈 AIS 呈阳性表达,在良性宫颈腺上皮病变呈阴性,提示 IMP3 是鉴别腺上皮癌变的线索标记。BOYLE D P 等^[21]研究发现 IMP3 在 SMILE 和 HSIL 中不表达,认为 SMILE 更类似于鳞状上皮内病变,而非 AIS,并认为 SMILE 是具备多向分化潜能的储备细胞高级别异型增生的一种形式。研究^[2,22]显示 IMP3 在 SMILE 中有局部的阳性表达,且在 ISMC 中(3/3)表达较 SMILE 中更强且弥漫。相关研究^[23]已证明 IMP3 高表达于肾细胞癌、尿路上皮癌、乳腺癌等实体肿瘤中,并与预后不良相关。

目前的研究^[19,21]认为,SMILE 与 ISMC 均来源于 HPV 感染的宫颈转化区干细胞。ONISHI J 等^[2]与 SANO T 等^[24]采用原位杂交技术对

SMILE 和 ISMC 进行 HPV 检测,结果显示肿瘤细胞核内均出现阳性点信号,这表明 HPV 被整合到宿主 DNA 中,提示 HPV 感染与该组病变的发生密切相关。研究^[25-26]报道在外阴、阴茎发现 SMILE 相似的病变,也与 HPV 相关。

针对 SMILE 和 ISMC 的分子遗传学特征尚无专门研究进行阐释。HODGSON A 等^[27]对 20 例 HPV 相关腺癌 50 个癌基因和抑癌基因的热点区域进行了靶向测序,发现高频突变包括 PIK3CA (30%)、KRAS (30%)、MET (15%) 和 RB1 (10%)。研究^[28]报道宫颈腺癌中 KRAS 突变与较高的复发率有关,而 PIK3CA 突变者往往生存率较低^[29]。PIK3CA 与 KRAS 均参与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,在细胞周期调控中发挥关键作用,携带这些突变的宫颈腺癌可能适用于靶向治疗。

5 鉴别诊断

ISMC 具有较为独特的形态特征,但仍需与宫颈其他病变进行鉴别:① 腺样基底细胞癌,此种较为少见,大体上一般不形成明确的肿块,在形态学上细胞排列呈巢状,巢周边基底样细胞排列呈栅栏状,与 ISMC 有一定重叠,但一般无黏液分化,且 p63、p16、CD10 强阳性表达, Ki67 表达一般较低。② 黏液表皮样癌,此种在子宫颈非常罕见^[30],与发生于涎腺者相似,都具有 3 种成分,即表皮样细胞、产生黏液的细胞及中间型细胞,间质内无明显中性粒细胞浸润。黏液表皮样癌与 HPV 感染无关,一般无上皮内病变,而 ISMC 周围常可见 HPV 相关性病变 (HSIL/AIS/SMILE)。HPV 检测或免疫组化 p16 的表达有助于鉴别,黏液表皮样癌常可检测到 CRTC1-MAML2 基因融合^[31]。③ 伴有黏液的子宫颈良性腺体增生,宫颈腺体受到物理、化学、生物因素的刺激后,可以出现不同程度的增生,细胞可以复层排列,并含有空泡细胞,容易与 ISMC 混淆,但无或仅有轻微的细胞异型性,核分裂象及凋亡小体不易见, p16 无弥漫性阳性;增生腺体的增殖指数一般较低。④ 腺鳞癌,其与 ISMC 在形态学及免疫组化方面都有一定的重叠,在既往文献^[3]中常被误诊为腺鳞癌。从现行的诊断标准来看,腺鳞癌形态学上要求具有能识别的明确腺癌成分(腺腔分化)和鳞癌成分(细胞间桥和角化),且每种成分比率 $\geq 10\%$ 。以往的病理分类将毛玻璃样癌归为宫颈癌少见类型,癌细胞^[32]具有清晰境界,核大呈圆形,

核仁显著,间质可见大量嗜酸性粒细胞浸润,与 ISMC 有相似之处。目前,世界卫生组织(WHO)认为其为低分化鳞癌的特殊形态,常为腺鳞癌的鳞癌成分。⑤ 鳞状细胞癌伴有局灶的黏液细胞,该肿瘤具有明显的鳞癌成分,表达鳞状上皮标记,黏液细胞较少,呈局灶分布^[11]。⑥ 腺样囊性癌,该肿瘤可形成假腺样、筛状或小管状结构。肿瘤细胞核深染,无明显核仁,CD117 通常阳性。⑦ 黏液腺癌(印戒细胞亚型),此种较为罕见,肿瘤细胞多呈单个散在分布或小团状浸润性生长^[33],细胞内含丰富黏液,呈局灶或弥漫偏位的印戒样形态,缺乏复层细胞巢状结构。

6 治疗和预后

ISMC 是一种侵袭性肿瘤,无论肿瘤大小和肿瘤临床分期如何,均具有早期复发与转移风险(常见肺转移)^[8]。根据第 5 版 WHO 宫颈腺癌分类所述,虽然 HPV_A 较非 HPV_A 有更高的总生存率及无病生存率^[24],但在 HPV 相关型黏液腺癌各亚型中,ISMC 预后均较差^[6, 34],复发率及病死率较高。ISMC 预后的影响因素主要包括淋巴结转移情况、肿瘤大小、局部扩散与否及临床分期,其中临床分期是治疗的重要依据。肿瘤中 ISMC 成分所占比率可能与分期及预后有一定相关性,一项包含 29 例单纯型及 23 例混合型 ISMC 的研究^[12]发现,单纯型 ISMC 具有肿块更大、FIGO 分期更高、脉管内癌栓(LVI)、淋巴结转移(LNM)、盆腔复发率高等特点^[12]。目前,子宫颈 ISMC 的治疗方式与普通型子宫颈癌的治疗方式相似,主要采取手术切除与放化疗相结合的综合治疗方式。由于目前子宫颈 ISMC 病例报道较少,病例资料有限,尚未见有针对 ISMC 亚型精准治疗的方式,规范的临床诊治管理途径仍有待进一步的研究。

7 展望

综上所述,ISMC 是一种新近描述的宫颈腺癌类型,与其原位病变 SMILE 均起源于 HPV 感染的宫颈转化区储备干细胞,临床医生需高度重视 HPV 初筛在宫颈腺癌诊断中的意义,避免遗漏。ISMC 具有不同于其他 HPV 相关性宫颈腺癌的特征性病理组织学形态、免疫表型和潜在生物学行为的特殊亚型,具有 FIGO 分期更高、LVI、LNM、弥漫破坏性间质浸润(Silva C 型)、局部复发或远

处转移等特点。基于 p53 异常表达率较高等初步数据揭示的潜在分子机制,ISMC 是否在分子或基因水平上与其他 HPV_A 不同还有待于积累病例进一步研究,期待未来针对这一预后较差的亚型寻找到新的治疗靶点。ISMC 的常规病理诊断和临床治疗仍面临着巨大挑战,需引起病理医生及临床医生的重视,加强研究以提高 ISMC 病理诊断的可重复性,从而为其进一步的精准治疗提供可能。

参考文献

- [1] LASTRA R R, PARK K J, SCHOOLMEESTER J K. Invasive stratified mucin-producing carcinoma and stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE): 15 cases presenting a spectrum of cervical neoplasia with description of a distinctive variant of invasive adenocarcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(2): 262-269.
- [2] ONISHI J, SATO Y, SAWAGUCHI A, et al. Stratified mucin-producing intraepithelial lesion with invasive carcinoma: 12 cases with immunohistochemical and ultrastructural findings[J]. *Hum Pathol*, 2016, 55: 174-181.
- [3] STOLNICU S, BARSAN I, HOANG L, et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification (IECC): a new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(2): 214-226.
- [4] LEI R X. Invasive stratified mucin-producing carcinoma: a clinicopathological analysis of three cases[J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(11): 1403-1407.
- [5] HORN L C, HANDZEL R, BORTE G, et al. Invasive stratified mucin-producing carcinoma (i-SMILE) of the uterine cervix: report of a case series and review of the literature indicating poor prognostic subtype of cervical adenocarcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(10): 2573-2582.
- [6] HODGSON A, OLKHOV-MITSEL E, HOWITT B E, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): correlation with adverse clinicopathological features and patient outcome[J]. *J Clin Pathol*, 2019, 72(5): 347-353.
- [7] TURASHVILI G, PARK K J. Cervical glandular neoplasia: classification and staging[J]. *Surg Pathol Clin*, 2019, 12(2): 281-313.
- [8] STOLNICU S, HOANG L, HANKO-BAUER O, et al. Cervical adenosquamous carcinoma: detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in 59 cases[J]. *Mod Pathol*, 2019, 32(2): 269-279.
- [9] 李海凤, 林维真, 周璐, 等. 子宫颈浸润性复层产黏液性癌临床病理分析[J]. *新医学*, 2020, 51(11): 850-855.
- [10] 孟莘, 徐佳佳, 王国庆, 等. 宫颈复层产黏液性癌 5 例临床病理分析[J]. *诊断病理学杂志*, 2020, 27(6): 381-384.
- [11] 于丽丽, 赵明, 陈万远, 等. 子宫颈浸润性复层产黏液性癌一例[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(11): 795-796.
- [12] STOLNICU S, SEGURA S, PARRA-HERRAN C, et al. Invasive stratified mucin-producing carcinoma (ISMC) of the cervix: a study on morphologic diversity[J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44(7): 873-880.

- [13] STOLNICU S, BARSAN I, HOANG L, *et al.* Stromal invasion pattern identifies patients at lowest risk of lymph node metastasis in HPV-associated endocervical adenocarcinomas, but is irrelevant in adenocarcinomas unassociated with HPV [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150(1): 56–60.
- [14] ROMA A A, MISTRETTA T A, DIAZ DE VIVAR A, *et al.* New pattern-based personalized risk stratification system for endocervical adenocarcinoma with important clinical implications and surgical outcome [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(1): 36–42.
- [15] STOLNICU S, BARSAN I, HOANG L, *et al.* Diagnostic algorithmic proposal based on comprehensive immunohistochemical evaluation of 297 invasive endocervical adenocarcinomas [J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(8): 989–1000.
- [16] MIKAMI Y, HATA S, FUJIWARA K, *et al.* Florid endocervical glandular hyperplasia with intestinal and pyloric gland metaplasia: worrisome benign mimic of “adenoma malignum” [J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 74(3): 504–511.
- [17] 赵连花, 马强, 付萍, 等. 子宫颈浸润性复层产黏液性癌 1 例并文献复习 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(9): 1085–1087.
- [18] BACKHOUSE A, STEWART C J, KOAY M H, *et al.* Cytologic findings in stratified mucin-producing intraepithelial lesion of the cervix: a report of 34 cases [J]. *Diagn Cytopathol*, 2016, 44(1): 20–25.
- [19] PARK J J, SUN D, QUADE B J, *et al.* Stratified mucin-producing intraepithelial lesions of the cervix: adenosquamous or columnar cell neoplasia [J]. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24(10): 1414–1419.
- [20] LI C, ROCK K L, WODA B A, *et al.* IMP3 is a novel biomarker for adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an immunohistochemical study in comparison with p16 (INK4a) expression [J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(2): 242–247.
- [21] BOYLE D P, MCCLUGGAGE W G. Stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE): report of a case series with associated pathological findings [J]. *Histopathology*, 2015, 66(5): 658–663.
- [22] 闵琴琴, 徐华, 黄忠华, 等. 子宫颈产黏液的复层上皮内病变 4 例临床病理分析 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(9): 988–992.
- [23] CHEN L Y, XIE Y P, LI X T, *et al.* Prognostic value of high IMP3 expression in solid tumors: a meta-analysis [J]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10: 2849–2863.
- [24] SANO T, NAKAMURA C, YOSHIDA T, *et al.* Stratified mucin-producing intraepithelial lesions (SMILEs) of the uterine cervix are associated with HPV integration [J]. *Pathol Int*, 2014, 64(12): 628–630.
- [25] MCCLUGGAGE W G, JAMISON J, BOYDE A, *et al.* Vulval intraepithelial neoplasia with mucinous differentiation: report of 2 cases of a hitherto undescribed phenomenon [J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(6): 945–949.
- [26] MICHAL M, MICHAL M, MIESBAUEROVA M, *et al.* Penile analogue of stratified mucin-producing intraepithelial lesion of the cervix: the first described case. A diagnostic pitfall [J]. *Am J Dermatopathol*, 2016, 38(5): e64–e67.
- [27] HODGSON A, AMEMIYA Y, SETH A, *et al.* Genomic abnormalities in invasive endocervical adenocarcinoma correlate with pattern of invasion: biologic and clinical implications [J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(11): 1633–1641.
- [28] XIANG L, LI J, JIANG W, *et al.* Comprehensive analysis of targetable oncogenic mutations in Chinese cervical cancers [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(7): 4968–4975.
- [29] XIANG L, JIANG W, LI J, *et al.* PIK3CA mutation analysis in Chinese patients with surgically resected cervical cancer [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14035.
- [30] YORDANOV A, KARAMANLIEV M, TANTCHEV L, *et al.* Mucoepidermoid carcinoma of the uterine cervix—single-center study over a 10-year period [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(1): E37.
- [31] COCA-PELAZ A, RODRIGO J P, TRIANTAFYLLOU A, *et al.* Salivary mucoepidermoid carcinoma revisited [J]. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*, 2015, 272(4): 799–819.
- [32] ZOLCIAK-SIWINSKA A, JONSKA-GMYREK J. Glassy cell carcinoma of the cervix: a literature review [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 179: 232–235.
- [33] STOLNICU S, HOANG L, SOSLOW R A. Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix [J]. *Virchows Arch*, 2019, 475(5): 537–549.
- [34] STOLNICU S, HOANG L, CHIU D, *et al.* Clinical outcomes of HPV-associated and unassociated endocervical adenocarcinomas categorized by the international endocervical adenocarcinoma criteria and classification (IECC) [J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(4): 466–474.

(本文编辑: 梁琬)

(上接第 127 面)

- [35] HU W T, HUANG L L, LI M Q, *et al.* Decidual stromal cell-derived IL-33 contributes to Th2 bias and inhibits decidual NK cell cytotoxicity through NF- κ B signaling in human early pregnancy [J]. *J Reprod Immunol*, 2015, 109: 52–65.
- [36] HU W T, LI M Q, LIU W, *et al.* IL-33 enhances proliferation and invasiveness of decidual stromal cells by up-regulation of CCL2/CCR2 via NF- κ B and ERK1/2 signaling [J]. *Mol Hum Reprod*, 2014, 20(4): 358–372.
- [37] FU T, ZHENG H T, ZHANG H Y, *et al.* Oncostatin M expression in the mouse uterus during early pregnancy promotes embryo implantation and decidualization [J]. *FEBS Lett*, 2019, 593(15): 2040–2050.
- [38] 王东东. 血清 IL-33 在子痫前期患者中的表达及临床意义 [J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(4): 717–718, 724.
- [39] CHEN H, ZHOU X, HAN T L, *et al.* Decreased IL-33 production contributes to trophoblast cell dysfunction in pregnancies with preeclampsia [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 9787239.
- [40] VALEFF N, JURIO L, QUADRANA F, *et al.* Expression of IL-33 receptor is significantly up-regulated in B cells during pregnancy and in the acute phase of preterm birth in mice [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 446.
- [41] HUANG B, FAUCETTE A N, PAWLITZ M D, *et al.* Interleukin-33-induced expression of PIBF₁ by decidual B cells protects against preterm labor [J]. *Nat Med*, 2017, 23(1): 128–135.

(本文编辑: 陆文娟)