

宫颈癌的临床病理研究进展

陈丽鹃^{1*}, 华媛媛^{2#}

¹重庆医科大学第二临床学院, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院妇科, 重庆

收稿日期: 2024年3月11日; 录用日期: 2024年4月4日; 发布日期: 2024年4月11日

摘要

宫颈癌是全球各国中妇女发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。近年来, 宫颈癌的患病年龄呈现出年轻化的趋势。近期发现的Silva分型相比于目前的传统诊断依据, 可更有效地预见宫颈腺癌的预后和指导临床处理。许多免疫组织化学标志物对宫颈癌发病各个时期的作用目前仍不明确。本文就宫颈癌的组织病理学和免疫组化标志物相关问题进行综述。

关键词

宫颈癌, 组织病理学, Silva分型, 免疫组化标志物

Clinical and Pathological Research Progress in Cervical Cancer

Lijuan Chen^{1*}, Yuanyuan Hua^{2#}

¹The Second Clinical College of Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 11th, 2024; accepted: Apr. 4th, 2024; published: Apr. 11th, 2024

Abstract

Cervical cancer is one of the most common malignant tumors with the highest incidence and mortality rates among women worldwide. In recent years, there has been an increasing trend of cervical cancer incidence among younger age groups. The recently discovered Silva classification is a more effective predictor of prognosis and guide for clinical management of cervical adenocarcinoma compared to traditional diagnostic criteria. The role of many immunohistochemical mark-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陈丽鹃, 华媛媛. 宫颈癌的临床病理研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 640-647.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441071

ers in the development of cervical cancer is still unclear. This article provides a comprehensive review of the issues related to the histopathology and immunohistochemical biomarkers of cervical cancer.

Keywords

Cervical Cancer, Histopathology, Silva Classification, Immunohistochemical Markers

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 组织病理学特点

1.1. 病理分级

上皮癌变常起源于化生。化生是指一种已分化组织转化为另一种相似性质的分化组织的过程。宫颈由两部分组成,包括宫颈管的柱状上皮和宫颈阴道部的鳞状上皮,鳞状上皮细胞和柱状上皮细胞之间的过渡区域称为鳞柱交界处,是宫颈的移行区,此区域是子宫颈鳞状上皮内病变及宫颈癌的好发部位[1]。当宫颈长期处于 HPV 病毒感染、炎症等危险因素的长期刺激下,柱状上皮未分化的储备细胞开始增生,并逐渐发生鳞状上皮化生,继之取代柱状上皮。未成熟的化生鳞状上皮细胞继续被 HPV 感染持续刺激后容易出现细胞异常分化,最后形成子宫颈鳞状上皮内病变(SIL) [2]。子宫颈鳞状上皮内病变(SIL)既往称为“子宫颈上皮内瘤变”(CIN),CIN 根据瘤变程度分为 3 级:CIN1,不成熟的异型细胞局限于上皮的下 1/3; CIN2,不成熟非典型细胞局限于上皮的下 1/3 至 2/3; CIN3,增生的异型细胞超过上皮层的 2/3,包含原位癌。CIN 逐级发展,突破上皮下基底膜,进而浸润间质,进一步发展为宫颈浸润癌。2014 年,世界卫生组织发表了宫颈癌前病变的新分类,即二分类法,分为低级别鳞状上皮内病变(LSIL)和高级别鳞状上皮内病变(HSIL),LSIL 包括 CIN1 及相关的 HPV 感染,HSIL 包括 CIN3 和大部分 CIN2。

1.2. 组织学分类

宫颈癌的组织学分类主要包括鳞癌、腺癌、腺鳞癌和其他少见类型[3]。起源于宫颈外口的宫颈癌通常为鳞状细胞癌,约占宫颈癌的 70% [4],是最常见的组织病理类型。而起源于宫颈内口的通常为腺癌,近年来宫颈腺癌的发病率有上升趋势,从 5%增加至 20%~25%。其他比较少见的组织学亚型包括宫颈浆液性乳头状癌、小细胞或神经内分泌癌、透明细胞癌等。对于宫颈鳞癌,2014 年 WHO 指南根据形态学进行分类,包括角化型、非角化型、乳头状鳞癌、基底样癌、湿疣性癌、疣状癌、鳞状-移行细胞癌、淋巴上皮样瘤样癌。而新版 2020 年 WHO 指南更注重发病机制及预后,分为 HPV 相关性、HPV 非相关性、非特指类型。对于宫颈腺癌,2014 年 WHO 指南将其分为普通型、黏液性癌(包括非特殊型 NOS、肠型、胃型、印戒细胞型)、绒毛管状腺癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌、浆液性癌、中肾管癌及混合性腺癌-神经内分泌癌。日益增多的研究结果证实宫颈腺癌是一组异质性肿瘤,在组织学、流行病学、预后因素和治疗结局等方面与宫颈鳞癌存在差异[5]。为此 2020 年 WHO 指南以 2018 年首次提出的国际宫颈腺癌标准和分类(IECC) [6]为基础,根据是否与 HPV 相关将宫颈腺癌分为 HPV 相关性与 HPV 非依赖性两大类。总体来讲,HPV 相关性宫颈腺癌的特征为低倍镜下可见显著的顶端核分裂和凋亡小体; HPV 非依赖性宫颈腺癌病灶广泛,组织学上看不到显著的凋亡小体及核分裂象,其发病年龄大,预后差,无

病生存期短。

1.3. Silva 分型

1.3.1. Silva 分型的概述

美国妇产科病理学家 Silva 所带领的科研小组于 2013 年率先提出了一个针对宫颈腺癌风险分级的新系统模型, 并于 2015 年证实了这种分型体系, 遂将其定名为 Silva 分型体系[7] [8] [9]。此系统以浸润模式为基础对宫颈腺癌进行了分级, 可较好预估淋巴结转移、复发的危险性和预后情况, 其分级重复性较强、切实可行, 有助于更好地进行临床医学工作。Silva 分型可分为 Silva A、B、C 三种模式: Silva A 型肿瘤的特点表现为腺体边界清楚、轮廓完整, 有时小叶结构保存较好, 无破坏性间质浸润, 无肿瘤硬化性间质, 无脉管侵犯; Silva B 型肿瘤的特点是以 A 型腺体特点为基础, 间质中可见单个或小簇肿瘤细胞, 有时可见脉管内瘤栓侵犯; Silva C 型肿瘤的特点主要表现为弥漫性的间质浸润破坏, 出现广泛的硬化性肿瘤间质, 常见脉管内瘤栓侵犯, 腺体常呈棱角状或破碎状, 呈融合性生长。

1.3.2. Silva 分型的临床应用

与传统的 2014 版 WHO 组织学分类、2020 版 WHO 病因学分类和 FIGO 临床病理分期相比, Silva 分型通过肿瘤的生长方式来估计肿瘤的生物行为, 为临床工作提出新的治疗策略并指导手术方式。2016 年 Roma 等人根据 Silva 分型对宫颈腺癌提出了新的分层治疗策略: Silva A 型患者预后较好, 无瘤生存期较长, 淋巴结转移和复发风险相对较低, 在宫颈锥切标本切缘阴性时可以考虑保守治疗, 不需切除子宫和淋巴结清扫。Silva B 型患者需要冷刀锥切、LEEP 术或宫颈切除术, 同时进行前哨淋巴结取样; 在切缘阴性的前提下, 若前哨淋巴结阳性或重新评估为 Pattern C 型, 则选择根治性子宫切除术, 并酌情进行淋巴清扫术和术后放、化疗。Silva C 型患者由于预后较差, 发生复发和转移的风险极高, 则行子宫广泛性切除术及淋巴结清扫术, 必要时行放疗、化疗、免疫治疗等辅助治疗[9]。

目前的 NCCN 指南推荐大多数宫颈腺癌患者采用根治性手术和淋巴结清扫术。然而, 根治性手术和淋巴结清扫术的并发症显著, 包括排尿困难、尿路感染、出血、戳孔血肿、疼痛、发热和神经损伤等早期并发症。晚期并发症包括淋巴水肿、淋巴囊肿、尿失禁和静脉血栓形成等; 除此之外, 年轻患者往往失去生育能力[10] [11]。

2015 年 Roma 等对来自 12 个机构的 352 例宫颈腺癌病例分析显示 Silva 各型的比例分布: Silva A 型占比 20.7%, Silva B 型约占 25.6%, Silva C 型占 53.7% [7]。一项针对中国宫颈腺癌患者 Silva 分型的研究回顾性分析了 3 个医疗中心 191 例宫颈腺癌病例的临床病理资料, 其中 Silva A 型占 24.1%, Silva B 型占 21.5%, Silva C 型占 54.5% [12]。Silva 分型在普通型宫颈腺癌中的占比大致相同。如果上述推荐分层治疗策略能够被广泛应用, 会有将近半数的宫颈腺癌患者避免过度治疗, 约 1/5 的宫颈腺癌女性甚至可以保留生育功能, 从而减轻部分患者的术后并发症, 提高生活质量。

1.3.3. Silva 分型的局限性

虽然 Silva 分型展示了良好的应用前景, 并对 WHO 分类、FIGO 分期和 NCCN 指南进行了补充和提示, 但其自身还存在很多问题, 并有待于进一步验证、拓展和修订。目前 Silva 分型的样本组织类型仅针对宫颈腺癌普通型, 尚未将其他特殊组织学亚型的浸润性宫颈腺癌纳入研究范围, 这在一定程度上限制了 Silva 分型的应用。另外, Silva 分型主要基于肿瘤生长的病理学特征进行分类, 而没有考虑其他重要因素, 如基因突变、免疫组化指标、HPV 感染亚型、患者年龄等, 这可能导致分型结果无法全面反映患者的病情和预后, 对于个体化治疗的指导有一定限制。同时, Silva 分型在显微镜下的病理学诊断在不同的实验室和医生之间可能存在主观性和操作者依赖性的差异, 这可能导致分型结果的不一致性, 对于

临床的一致性和可靠性提出了一定的挑战。

综上所述, Silva 分型在宫颈癌的诊断和治疗中具有一定的应用价值, 但其尚处于新生阶段, 目前还需要更多的研究和验证来进一步评估其准确性和可靠性, 需经过严密的临床观察和检验, 反复推敲打磨、补充完善才能在临床实践中大规模推广。

2. 免疫组化标志物

免疫组化全称为免疫组织化学, 主要应用免疫学抗原和抗体特异性结合的基本原理, 再通过化学反应使标记抗体的显色剂显色, 从而对组织细胞内的抗原(主要为蛋白质)进行定性、定位及相对定量研究, 有助于了解疾病的发病机理和鉴别诊断。宫颈肿瘤的发生、发展及预后, 与许多抑癌基因有关, 免疫组化最常见的标志物有以下一些类型。

2.1. 抑癌基因

2.1.1. p16

p16 参与细胞周期从 G1 期到 S 期的调控, 是细胞周期蛋白依赖性激酶 CDK4、CDK6 活性的抑制剂, 可以阻断 CDK4 和 CDK6 介导的视网膜母细胞基因 Rb 磷酸化, 通常 p16 其在细胞中的浓度极低[13]。在大多数宫颈癌中, HPV E7 癌基因对视网膜母细胞基因 Rb 的功能失活导致 p16 的过度表达和 p16 蛋白在细胞内的积累。因此 p16 是 HPV E7 病毒癌基因介导的视网膜母细胞基因 Rb 分解代谢的替代标志物[14]。p16 不仅是诊断宫颈鳞状细胞肿瘤和鳞状细胞癌的敏感而特异的标记物[15], 而且可用于鉴别宫颈腺上皮肿瘤的几种组织学类型[16]。免疫组化分析表明, p16 蛋白在宫颈鳞状上皮和腺上皮的癌前病变和恶性病变中广泛表达[17]。

2.1.2. p53

p53 在调节细胞增殖、DNA 修复、细胞凋亡、基因组稳定性、衰老和代谢稳态等方面发挥重要作用[18]。p53 蛋白在 DNA 损伤、缺氧、癌基因表达、核糖核苷酸耗竭等多种信号激活下, 主要作为转录因子发挥作用。p53 功能缺失使细胞异常增殖, 继之导致肿瘤的发生, 在许多恶性肿瘤中都观察到 p53 的功能异常[19] [20]。在许多肿瘤细胞遗传不稳定的条件下, p53 基因发生突变, p53 蛋白的表达增加, 这是肿瘤发生发展过程的标志。p53 的失活与宫颈癌的发生有关, Notch1 是一种肿瘤抑制基因[21], 通过 E6 和 E7 癌基因减少宫颈癌细胞系中的细胞增殖[22]。Yugawa 等人研究证明[23], E6 通过失活 p53 抑制 Notch1 的表达。此外, 正常情况下编码跨膜受体蛋白的原癌基因 ErbB2 的表达被 p53 抑制, E6 通过灭活 p53 使 ErbB2 积累, 促进 HPV 感染的上皮形成细胞增殖[24]。

2.1.3. p63

p63 是一个编码转录因子的基因, 它属于 p53 家族, 位于 3q27~29 号染色体上[25], p63 基因编码的蛋白质也被称为 p63, 具有类似于 p53 的结构域, 但在功能上有所不同。p63 通常在表皮的基底细胞中强烈表达[26] [27] [28], 在复层鳞状上皮的发展和分化中起着至关重要的作用, 具有肿瘤抑制和致癌性。p63 的免疫组化染色可以帮助鉴别鳞状细胞癌和腺癌。Vosmik 等人分析了 70 名宫颈鳞状细胞癌患者, 发现 94.29% (66/70) 的 p63 表达呈阳性[29]但是 p63 对宫颈鳞癌的诊断特异度和灵敏度并不十分理想, Kaufmann 等人研究发现, p63 也可以在少量腺癌、基底细胞癌和移行上皮癌中表达[30]。

2.1.4. p40

p40 是 p63 蛋白的一种亚型, 表达于鳞状上皮细胞、尿路上皮细胞、乳腺的肌上皮细胞、汗腺和唾液腺以及前列腺的基底细胞, 其在标记鳞状上皮时具有较高的特异性[31], 被认为是特异性和敏感性最高

的鳞癌标志物。近年来国内外大量文献报道 p40 在肺鳞状细胞癌病理诊断中具有指导意义[32] [33] [34]。Bishop 等人研究表明[35], 在 81 例肺鳞状细胞癌和 237 例肺腺癌中, p63 在肺鳞状细胞癌诊断中的敏感性和特异性分别为 100%和 60%, p40 的敏感性和特异性分别为 100%和 98%。因此, p40 被认为是一种高度特异性和敏感性的鳞状上皮来源的肿瘤标志物。

2.2. 细胞角蛋白(CK)

细胞角蛋白(CK)主要分布于上皮细胞, 是细胞骨架的中间丝蛋白家族中最大、最复杂的亚类, 其主要功能是维持上皮组织的完整性及连续性, 是上皮分化的标志物, 已经有 20 多种亚型的 CK 在不同类型的人类上皮细胞中被鉴定出来。

CK5/6 是一种高分子量的基底细胞角蛋白, 正常时主要表达于鳞状上皮细胞、导管上皮基底细胞、肌上皮细胞和间皮细胞中, 而在腺上皮细胞中表达极少[36]。一些研究结果表明 CK5/6 在鳞状细胞癌的诊断中具有很高的敏感性和特异性[36] [37]。Ma 等人研究发现在 76 名肺鳞状细胞癌中, CK5/6 的敏感性和特异性分别为 78.9%和 97.7%。

CK7 是鳞柱交界细胞标记物, 主要分布于宫颈癌好发区域, 即鳞柱交界处的基底与基底上层储备细胞胞浆内, 在癌前病变及宫颈癌中均呈阳性表达。有学者指出, CK7 的表达与 HPV 感染有关[38]。宫颈细胞感染 HPV 后, 通常引起宫颈炎, 炎症作用下, 残留胚胎鳞柱交界细胞迁移至相邻鳞状细胞中, 此时 CK7 阳性细胞异常增生, 随着病变级别增加, 向下增殖扩张, 最终诱发宫颈癌。

CK8/18 存在于所有单层上皮, 尤其是各种腺上皮, 正常的角化/非角化的鳞状上皮不表达, 是与上皮细胞增殖、分化密切相关的肿瘤标志物, 在胃癌、乳腺癌中阳性表达明显增高[39] [40]。

2.3. 细胞增殖指数(Ki-67)

Ki-67 是一种核抗原, 与细胞增殖相关, 是获得临床普遍认可的核增殖标志, Ki-67 存在于除 G0 期以外的所有细胞周期活跃阶段, 包括 G1、S、G2 和 M 期, 因此, Ki-67 用于确定细胞群的生长分数[41]。在正常宫颈组织中, Ki-67 仅表达于复层鳞状上皮基底细胞层, 而在子宫颈上皮内瘤变中 Ki-67 表达于整个上皮层, 表明细胞增殖[42]。多项研究表明, p16 和 Ki-67 的共同表达提高了宫颈癌筛查的诊断准确性, 并且 Ki-67 的表达与肿瘤分级呈线性增加[43] [44] [45]。

3. 展望

宫颈癌是全球性的健康问题, 需要跨国界的合作来推动研究进展。未来的研究可以通过建立多中心合作网络和共享大规模数据集, 这将有助于增加样本量、提高研究效力, 并促进全球范围内的合作和知识交流。组织病理学可以聚焦于宫颈癌不同亚型的分子特征和细胞特征, 通过使用基因测序、单细胞测序和多组学分析等先进的研究方法, 更全面地揭示宫颈癌的异质性和发展机制。另外, 进一步探索新的免疫组化标志物, 提高宫颈癌诊断的准确性和预测患者的生存率, 目前已有一些免疫组化标志物被应用于临床实践, 如 p16、Ki-67 等, 但仍需要进一步验证和优化。希望通过这些研究, 我们可以提高宫颈癌的早期诊断率和治疗效果, 从而减少患者的发病率和死亡风险, 并改善患者的生活质量。

参考文献

- [1] Small Jr., W., Bacon, M.A., Bajaj, A., et al. (2017) Cervical Cancer: A Global Health Crisis. *Cancer*, **123**, 2404-2412. <https://doi.org/10.1002/cncr.30667>
- [2] Giroux, V. and Rustgi, A.K. (2017) Metaplasia: Tissue Injury Adaptation and a Precursor to the Dysplasia-Cancer Sequence. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 594-604. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.68>
- [3] 方三高, 魏建国, 陈真伟. WHO (2020)女性生殖系统肿瘤分类[J]. 诊断病理学杂志, 2021, 28(2): 142-148.

- [4] Cohen, P.A., Jhingran, A., Oaknin, A., *et al.* (2019) Cervical Cancer. *The Lancet (London, England)*, **393**, 169-182. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32470-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X)
- [5] Xie, X., Song, K., Cui, B., *et al.* (2018) A Comparison of the Prognosis between Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma in Stage IB-IIA Cervical Cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, **23**, 522-531. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1225-8>
- [6] Stolnicu, S., Barsan, I., Hoang, L., *et al.* (2018) International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix. *The American Journal of Surgical Pathology*, **42**, 214-226. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000986>
- [7] Roma, A.A., Diaz De Vivar, A., Park, K.J., *et al.* (2015) Invasive Endocervical Adenocarcinoma: A New Pattern-Based Classification System with Important Clinical Significance. *The American Journal of Surgical Pathology*, **39**, 667-672. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000986>
- [8] Rutgers, J.K.L., Roma, A.A., Park, K.J., *et al.* (2016) Pattern Classification of Endocervical Adenocarcinoma: Reproducibility and Review of Criteria. *Modern Pathology*, **29**, 1083-1094. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.94>
- [9] Roma, A.A., Mistretta, T.A., Vivar, A.D.D., *et al.* (2016) New Pattern-Based Personalized Risk Stratification for Endocervical Adenocarcinoma with Important Clinical Implications and Surgical Outcome. *Gynecologic Oncology*, **141**, 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.02.028>
- [10] Zikan, M., Fischerova, D., Pinkavova, I., *et al.* (2015) A Prospective Study Examining the Incidence of Asymptomatic and Symptomatic Lymphoceles Following Lymphadenectomy in Patients with Gynecological Cancer. *Gynecologic Oncology*, **137**, 291-298. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.02.016>
- [11] Mehra, G., Weekes, A., Vantrappen, P., *et al.* (2010) Laparoscopic Assisted Radical Vaginal Hysterectomy for Cervical Carcinoma: Morbidity and Long-Term Follow-Up. *European Journal of Surgical Oncology*, **36**, 304-308. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.08.009>
- [12] Wang, W., Song, G., Lin, J., *et al.* (2019) Study of the Revisited, Revised, and Expanded Silva Pattern System for Chinese Endocervical Adenocarcinoma Patients. *Human Pathology*, **84**, 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.08.029>
- [13] Zhang, H.S., Postigo, A.A. and Dean, D.C. (1999) Active Transcriptional Repression by the Rb-E2F Complex Mediates G1 Arrest Triggered by P16^{INK4a}, TGF β , and Contact Inhibition. *Cell*, **97**, 53-61. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80714-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80714-X)
- [14] Klaes, R., Friedrich, T., Spitkovsky, D., *et al.* (2001) Overexpression of P16^{INK4a} as a Specific Marker for Dysplastic and Neoplastic Epithelial Cells of the Cervix Uteri. *International Journal of Cancer*, **92**, 276-284. <https://doi.org/10.1002/ijc.1174>
- [15] Sarwath, H., Bansal, D., Husain, N.E., *et al.* (2017) Introduction of P16^{INK4a} as a Surrogate Biomarker for HPV in Women with Invasive Cervical Cancer in Sudan. *Infectious Agents and Cancer*, **12**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s13027-017-0159-0>
- [16] Lee, S., Sahasrabudhe, V.V., Mendoza-Cervantes, D., *et al.* (2017) Tissue-Based Immunohistochemical Biomarker Expression in Malignant Glandular Lesions of the Uterine Cervix: A Systematic Review. *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, **36**, 310-322. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000345>
- [17] Tringler, B., Gup, C.J., Singh, M., *et al.* (2004) Evaluation of P16^{INK4a} and pRb Expression in Cervical Squamous and Glandular Neoplasia. *Human Pathology*, **6**, 689-696. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.02.012>
- [18] Li, Y., Zhang, M.C., Xu, X.K., *et al.* (2019) Functional Diversity of p53 in Human and Wild Animals. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, Article No. 152. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00152>
- [19] Olivier, M., Hollstein, M. and Hainaut, P. (2010) TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **2**, A001008. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001008>
- [20] Petitjean, A., Mathe, E., Kato, S., *et al.* (2007) Impact of Mutant p53 Functional Properties on TP53 Mutation Patterns and Tumor Phenotype: Lessons from Recent Developments in the IARC TP53 Database. *Human Mutation*, **28**, 622-629. <https://doi.org/10.1002/humu.20495>
- [21] Nicolas, M., Wolfer, A., Raj, K., *et al.* (2003) Notch1 Functions as a Tumor Suppressor in Mouse Skin. *Nature Genetics*, **33**, 416-421. <https://doi.org/10.1038/ng1099>
- [22] Talora, C., Sgroi, D.C., Crum, C.P., *et al.* (2002) Specific Down-Modulation of Notch1 Signaling in Cervical Cancer Cells Is Required for Sustained HPV-E6/E7 Expression and Late Steps of Malignant Transformation. *Genes & Development*, **16**, 2252-2263. <https://doi.org/10.1101/gad.988902>
- [23] Yugawa, T., Handa, K., Narisawa-Saito, M., *et al.* (2007) Regulation of Notch1 Gene Expression by p53 in Epithelial Cells. *Molecular and Cellular Biology*, **27**, 3732-3742. <https://doi.org/10.1128/MCB.02119-06>
- [24] Narisawa-Saito, M., Handa, K., Yugawa, T., *et al.* (2007) HPV16 E6-Mediated Stabilization of ErbB2 in Neoplastic

- Transformation of Human Cervical Keratinocytes. *Oncogene*, **26**, 2988-2996. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210118>
- [25] Yang, A., Kaghad, M., Wang, Y., *et al.* (1998) P63, a p53 Homolog at 3q27-29, Encodes Multiple Products with Transactivating, Death-Inducing, and Dominant-Negative Activities. *Molecular Cell*, **2**, 305-316. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80275-0](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80275-0)
- [26] Pozzi, S., Zambelli, F., Merico, D., *et al.* (2009) Transcriptional Network of p63 in Human Keratinocytes. *PLOS ONE*, **4**, e5008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005008>
- [27] Senoo, M., Pinto, F., Crum, C.P., *et al.* (2007) P63 Is Essential for the Proliferative Potential of Stem Cells in Stratified Epithelia. *Cell*, **129**, 523-536. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.045>
- [28] Barbieri, C.E. and Pietenpol, J.A. (2006) P63 and Epithelial Biology. *Experimental Cell Research*, **312**, 695-706. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.11.028>
- [29] Vosmik, M., Laco, J., Sirak, I., *et al.* (2014) Prognostic Significance of Human Papillomavirus (HPV) Status and Expression of Selected Markers (HER2/Neu, EGFR, VEGF, CD34, p63, p53 and Ki67/MIB-1) on Outcome after (Chemo-) Radiotherapy in Patients with Squamous Cell Carcinoma of Uterine Cervix. *Pathology & Oncology Research*, **20**, 131-137. <https://doi.org/10.1007/s12253-013-9674-5>
- [30] Kaufmann, O., Fietze, E., Mengs, J., *et al.* (2001) Value of p63 and Cytokeratin 5/6 as Immunohistochemical Markers for the Differential Diagnosis of Poorly Differentiated and Undifferentiated Carcinomas. *American Journal of Clinical Pathology*, **116**, 823-830. <https://doi.org/10.1309/21TW-2NDG-JRK4-PFJX>
- [31] 金雪梅, 韩龙哲. 免疫组织化学方法检测 P16 P13 P40 在颈部淋巴结转移性鳞状细胞癌鉴别诊断中的应用[J]. 实用医技杂志, 2016, 23(8): 888-889.
- [32] 杜倩, 赵焕芬, 康林, 等. 肺鳞状细胞癌组织中 p63、CK5/6 和 p40 的表达及其病理诊断价值[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(11): 1907-1910.
- [33] Kriegsmann, K., Cremer, M., Zgorzelski, C., *et al.* (2019) Agreement of CK5/6, p40, and p63 Immunoreactivity in Non-Small Cell Lung Cancer. *Pathology*, **51**, 240-245. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.11.009>
- [34] Pelosi, G., Rossi, G., Cavazza, A., *et al.* (2013) ΔNp63 (P40) Distribution inside Lung Cancer: A Driver Biomarker Approach to Tumor Characterization. *International Journal of Surgical Pathology*, **21**, 229-239. <https://doi.org/10.1177/1066896913476750>
- [35] Bishop, J.A., Teruya-Feldstein, J., Westra, W.H., *et al.* (2012) P40 (ΔNp63) Is Superior to p63 for the Diagnosis of Pulmonary Squamous Cell Carcinoma. *Modern Pathology*, **25**, 405-415. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.173>
- [36] Ma, Y., Fan, M., Dai, L., *et al.* (2015) Expression of p63 and CK5/6 in Early-Stage Lung Squamous Cell Carcinoma Is Not Only an Early Diagnostic Indicator but Also Correlates with a Good Prognosis. *Thoracic Cancer*, **6**, 288-295. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12181>
- [37] Downey, P., Cummins, R., Moran, M., *et al.* (2008) If It's Not CK5/6 Positive, TTF-1 Negative It's Not a Squamous Cell Carcinoma of Lung. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*, **116**, 526-529. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2008.00932.x>
- [38] Lee, H., Lee, H. and Cho, Y.K. (2017) Cytokeratin7 and Cytokeratin19 Expression in High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasm and Squamous Cell Carcinoma and Their Possible Association in Cervical Carcinogenesis. *Diagnostic Pathology*, **12**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s13000-017-0609-4>
- [39] 李亦明, 王贵明, 龙中华, 等. IHC 联合 FISH 检测胃癌中 HER2 与 CK8/18、P53、CEA 的表达及其相关性研究[J]. 诊断病理学杂志, 2019, 26(12): 812-816.
- [40] Raap, M., Gierendt, L., Werlein, C., *et al.* (2021) Co-Expression of Transcription Factor AP-2beta (TFAP2B) and GATA3 in Human Mammary Epithelial Cells with Intense, Apicobasal Immunoreactivity for CK8/18. *Journal of Molecular Histology*, **52**, 1257-1264. <https://doi.org/10.1007/s10735-021-09980-2>
- [41] Gerdes, J., Schwab, U., Lemke, H., *et al.* (1983) Production of a Mouse Monoclonal Antibody Reactive with a Human Nuclear Antigen Associated with Cell Proliferation. *International Journal of Cancer*, **31**, 13-20. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910310104>
- [42] Konishi, I., Fujii, S., Nonogaki, H., *et al.* (1991) Immunohistochemical Analysis of Estrogen Receptors, Progesterone Receptors, Ki-67 Antigen, and Human Papillomavirus DNA in Normal and Neoplastic Epithelium of the Uterine Cervix. *Cancer*, **68**, 1340-1350. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19910915\)68:6<1340::AID-CNCR2820680626>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19910915)68:6<1340::AID-CNCR2820680626>3.0.CO;2-Q)
- [43] Tjalma, W.A.A. (2017) Diagnostic Performance of Dual-Staining Cytology for Cervical Cancer Screening: A Systematic Literature Review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **210**, 275-280. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.009>
- [44] Silva, D.C., Gonçalves, A.K., Cobucci, R.N., *et al.* (2017) Immunohistochemical Expression of p16, Ki-67 and p53 in Cervical Lesions—A Systematic Review. *Pathology, Research and Practice*, **213**, 723-729.

<https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.03.003>

- [45] Calil, L.N., Edelweiss, M.I.A., Meurer, L., *et al.* (2014) P16^{INK4a} and Ki67 Expression in Normal, Dysplastic and Neoplastic Uterine Cervical Epithelium and Human Papillomavirus (HPV) Infection. *Pathology—Research and Practice*, **210**, 482-487. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.03.009>