

宫颈细胞内 p16/Ki67 表达与宫颈癌及癌前病变的关系及其用于 HPV 阳性人群分流的诊断价值

李 莉^{1,2}, 王 林³, 李菊晓⁴, 李志芳⁵, 乔友林², 陈 汶², 朱 琳⁶

(1. 新疆医科大学公共卫生学院, 新疆 乌鲁木齐 830001; 2. 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021; 3. 厦门大学分子疫苗学与分子诊断学国家重点实验室, 国家传染病诊断试剂及疫苗工程技术研究中心, 福建 厦门 361100; 4. 华中科技大学同济医学院, 湖北 武汉 430000; 5. 长治医学院预防医学与公共卫生系, 山西 长治 046000; 6. 新疆医科大学附属肿瘤医院, 新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要: [目的] 探讨 p16/Ki67 双染技术对宫颈癌及癌前病变的检出能力, 比较其用于 HPV 阳性人群分流的诊断价值。[方法] 选取 2016 年 9 月至 2017 年 5 月山西长治三家三甲医院 21~70 岁参加宫颈癌筛查的妇女及门诊患者共计 497 例, 所有入组研究对象均进行 HPV E6/E7mRNA 检测、液基细胞学检测 (LBC) 与 p16/Ki67 双染。[结果] p16/Ki67 双染的阳性率随细胞学诊断及病理诊断的严重程度的增加而升高 ($P<0.05$); p16/Ki67 对 62 例宫颈上皮内瘤变 2 级及以上 (CIN2+) 研究对象检出的灵敏度、特异性分别为 69.4%、83.6%, HPV E6/E7mRNA 检测分别为 82.3%、74.6%, LBC 检测分别为 80.6%、65.2%。对 49 例 CIN3+ 研究对象检出的灵敏度、特异性分别为 69.4%、81.9%, HPV E6/E7mRNA 检测分别为 85.7%、73.3%。在 CIN2+/CIN3+ 病例中 p16/Ki67 的灵敏度与 LBC 均衡可比, 但其特异性明显高于 LBC 和 HPV E6/E7mRNA 检测。在 HPV E6/E7mRNA 检测阳性人群中 p16/Ki67 双染对 CIN2+ 检出的灵敏度和特异性分别为 82.4% 和 56.9%, LBC 检测为 90.2% 和 29.4%; p16/Ki67 双染对 CIN3+ 检出的灵敏度和特异性分别为 81.0% 和 53.2%, LBC 检测为 88.1% 和 27.0%。p16/Ki67 双染中对 CIN2+ 及 CIN3+ 检出的灵敏度与 LBC 检测相比均无明显差异 ($P>0.05$), 但其特异性明显高于 LBC 检测 ($P<0.001$)。[结论] p16/Ki67 双染技术用于 HPV 阳性人群的分流具有优于 LBC 的特异性和与 LBC 检测相似灵敏度的特性。在经济条件允许或者缺乏病理医生的地区, 可以考虑使用 p16/Ki67 代替细胞学用于宫颈癌的初筛或 HPV 阳性人群的分流。

关键词: p16/Ki67 双染; HPV E6/E7mRNA 检测; LBC 检测; 宫颈上皮内瘤变

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2018)04-0311-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.04.A012

Expression of p16/Ki67 in Cervical Cancer and Precancerous Tissue and its Diagnostic Value for HPV Positive Women

LI Li^{1,2}, WANG Lin³, LI Ju-xiao⁴, et al.

(1. School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi 830001, China; 2. National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 3. State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361100, China; 4. Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the expression of p16/Ki67 in cervical cancer and precancerous tissues and its diagnostic value for HPV positive women. [Methods] A total of 497 women aged 21~70 years were enrolled in this study. The expression of HPV E6/E7mRNA was detected. Liquid based cytology (LBC) was performed and the p16/Ki67 expression was determined by dual staining immunohistochemistry. [Results] The positive rate of p16/Ki67 dual stain increased with the increase of cytologic and pathologic categories ($P<0.05$). For diagnosis of CIN2+, the sensitivity and specificity of p16/Ki67 were 69.4% and 83.6%, those of HPV E6/E7 mRNA were 82.3% and 74.6%, those of the LBC were 80.6% and 65.2%, respectively. For diagnosis of CIN3+, the sensitivity and specificity of p16/Ki67 were 69.4% and 81.9%, those of HPV E6/E7mRNA were 85.7% and 73.3%, those of LBC were 85.75% and 73.3%, respectively. For diagnosis of CIN2+/CIN3+, the sensitivity of p16/Ki67 was equal to LBC, but the specificity of p16/Ki67 dual stain was higher than that of LBC and HPV E6/E7 mRNA ($P<0.05$). In the HPV positive women the sensitivity and specificity of p16/Ki67 were 82.4% and 56.9%, those of LBC were 90.2% and 29.4%. McNemar test showed that there was no significant difference in sensitivity for diagnosis of CIN2+/CIN3+ between p16/Ki67 and LBC, but the specificity of p16/Ki67 dual staining was higher than that of LBC ($P>0.05$). [Conclusion] In HPV positive women the p16/Ki67 dual stain has a higher specificity than LBC. Therefore p16/Ki67 dual staining can be considered as a screening method for cervical cancer in HPV positive women.

Key words: p16/Ki-67 dual staining; HPV E6/E7mRNA; LBC; CIN

收稿日期: 2017-12-19; 修回日期: 2018-02-10

通讯作者: 朱琳, E-mail: zhulint2002@126.com

宫颈癌是发病率仅次于乳腺癌的女性第二大妇科常见的恶性肿瘤^[1]。HPV 与细胞学筛查是我国宫颈癌筛查最主要的手段^[2]。但细胞学诊断易受主观因素影响,很大程度上取决于诊断医生的经验和细胞学制片的技术,其本身灵敏度低以及可能会出现漏诊等缺点,限制了细胞学的全面推广与应用。而 HPV 检测无法区分 HPV 病毒感染是一过性感染还是持续性感染,特异性较低。因此我们需要找出与宫颈高度病变更为相关的客观指标。p16 为细胞周期依赖性激酶 (CDK) 抑制蛋白,是 1994 年 6 月由 Kamb 报道的一种新型抑癌基因,可直接抑制细胞增殖^[3]。在许多肿瘤中均有 p16 的突变、缺失,导致细胞周期调节紊乱,使细胞无限制的增生,甚至癌变^[4]。Ki67 是一种增殖性的细胞核抗原表达仅限于细胞增殖周期的 G₁、S、G₂ 期和 M 期,且在 G₀ 期表达缺失^[5],其过表达提示细胞属于细胞周期的增殖期。当 p16 和 Ki67 在一个细胞内同时表达时可提示存在高级别病变,为区分潜在高级别病变妇女提供了客观性的检测指标。

本文旨在探讨 p16/Ki67 双染技术对宫颈癌及癌前病变的检出能力,比较其与 HPV E6/E7mRNA 阳性人群分流的效果。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2016 年 9 月至 2017 年 5 月在山西省三家三甲医院(长治医学院附属和平医院、长治市人民医院、长治医学院附属和济医院)招募年龄在 21~70 周岁参加宫颈癌筛查的妇女及门诊患者,共计 497 例,所有妇女均进行了 HPV E6/E7mRNA 检测、液基细胞学检测 (liquid based cytology, LBC) 与 p16/Ki67 双染。入组标准为无临床怀孕的可疑症状,没有宫颈物理和手术治疗史,宫颈完整的妇女。排除标准为符合入组标准但在研究期间计划同时参与另一项临床研究或处于妊娠期或哺乳期、有性病或明显湿疣的妇女。

1.2 临床检查和样本收集

所有符合入组标准的研究对象由妇科医生进行妇科检查后,填写病理报告表进行标本采集。医生手持宫颈刷于宫颈处缓慢旋转 5 圈后取出放入含有保

存液的 PreservCyt 瓶 (HOLOGIC),在 15~30℃ 下保存并定期送往中心实验室进行检测。

1.3 检测方法

1.3.1 液基细胞学制片及诊断

由 ThinPrep2000 系统进行细胞学玻片的制备。为保证制作的质量,需要获取足够量的细胞,对所有的标本均采用消化液 (冰醋酸:清洗液=1:9) 进行前处理,之后将样本保存瓶放入 ThinPrep 制片机中进行程序化制片后,将玻片放入 95% 酒精中固定 30min 进行巴氏染色。根据 TBS 分类系统报告结果^[6]。细胞学诊断具体分类如下:未见上皮内病变细胞和恶性病变细胞 (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM)、不能明确意义的不典型鳞状细胞 (atypical squamous cell of undetermined significance, ASC-US)、不典型腺细胞 (atypical glandular cell, AGC)、不典型鳞状细胞不能排除上皮内瘤变 (atypical squamous cell-cannot exclude HSIL, ASC-H)、鳞状上皮内低度病变 (low-grade intraepithelial lesion, LSIL)、鳞状上皮内高度病变 (high-grade intraepithelial lesion, HSIL)、鳞状细胞癌 (squamous-cell carcinoma, SCC)、细胞学阳性判定标准为细胞学诊断为 ASCUS 及以上。

1.3.2 p16/Ki67 双染

严格按照 p16/Ki67 检测试剂盒 (福州,迈新) 检测说明书操作,由专业技术人员进行免疫组化染色。检测结果由有资质的病理医生在显微镜下对染色后的玻片进行观察并进行判断。结果判读:阳性为细胞片内见同一细胞细胞质呈红色着色且细胞核呈黄色或褐色着色,阴性是同一细胞内未见两种颜色同时着色或仅见一种颜色^[7]。

1.3.3 HPV E6/E7mRNA 检测

使用全自动核酸检测系统 PANTHER System (Hologic) 检测 HPV E6/E7mRNA 的表达,操作过程严格按照操作说明书进行。该方法可用于定性检测 HPV 14 种高危型 HPV (16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 和 68 型),但不能区分具体型别。

1.4 统计分析

采用 SPSS20.0 软件统计分析,计数资料以百分比或构成比描述,组间差异性比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法,组内比较采用 McNemar 检测, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。三种检测方法 ROC

曲线下面积差异用 MedCalc 软件进行分析。

2 结 果

2.1 研究人群的基本特征

入组的 497 名妇女平均年龄为 44.58 岁, 年龄标准差为 9.43。其中 19 例标本因为细胞学不满意、细胞量不足无法进行 p16/Ki67 诊断而被排除, 最终获得的有效例数为 478 例, 细胞学诊断为 ASCUS 及以上的例数为 201 例。病理诊断正常 382 例, CIN1 20 例, CIN2 13 例, CIN3 34 例, 宫颈癌 15 例, 14 例研究对象未获得病理结果。

2.2 不同细胞及病理病变级别中 p16/Ki67 双染的阳性率

随着细胞学诊断级别的上升 p16/Ki67 的阳性率呈上升趋势($P=0.000$)。p16/Ki67 在细胞学诊断为 HSIL 人群中阳性率为 89.7%, 在 SCC 中为 100.0%。p16/Ki67 阳性率随着宫颈病变程度的加深而

呈增高趋势 ($P=0.000$), p16/Ki67 阳性率在病理诊断 CIN2 人群中的阳性率为 69.2%, 诊断为 SCC 中为 86.7%(Table 1)。

2.3 p16/Ki67、HPV E6/E7mRNA 及 LBC 对 CIN2+ / CIN3+ 的检出能力比较

p16/Ki67 对 62 例 CIN2+ 研究对象检出的灵敏度、特异性分别为 69.4%、83.6%, HPV E6/E7mRNA 检测分别为 82.3%、74.6%, LBC 检测分别为 80.6%、65.2%。对 49 例 CIN3+ 研究对象检出的灵敏度、特异

Table 1 p16/Ki67 dual staining and LBC positivity in different cytology and histology categories[n(%)]

LBC	N	p16/Ki67	Histology	N	LBC	p16/Ki67
Normal	277	21 (7.6)	Normal	382	127 (33.2)	58 (15.2)
ASCUS	103	28 (27.2)	CIN1	20	12 (60.0)	8 (40.0)
ASCUS-H	26	16 (61.5)	CIN2	13	12 (92.3)	9 (69.2)
LSIL	39	19 (48.7)	CIN3	34	25 (73.5)	21 (61.8)
HSIL	29	26 (89.7)	SCC	15	12 (80.0)	13 (86.7)
SCC	4	4 (100.0)	No result	14	13 (92.8)	5 (35.7)
Total	478	114 (23.8)	Total	478	201 (42.5)	114 (23.8)
Trend test		139.0			44.1	89.8
P		0.000			0.000	0.000

Table 2 Clinical performance of p16/Ki67, LBC and HPV E6/E7mRNA for detection of CIN2+ and CIN3+ women

		Histology		Total	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
		Positive	Negative					
CIN2+								
p16/Ki67	Positive	43	66	109	69.4 ^a (57.0~79.4)	83.6 ^b (79.7~86.9)	39.4 (30.8~48.8)	94.6 (91.8~96.6)
	Negative	19	336	355				
	Total	62	402	464				
HPV E6/E7mRNA	Positive	51	102	153	82.3 (71.0~89.8)	74.6 (70.2~78.6)	33.3 (26.4~41.1)	96.5 (93.8~98.1)
	Negative	11	300	311				
	Total	62	402	464				
LBC	Positive	50	140	190	80.6 (69.2~88.6)	65.2 (60.4~69.7)	26.3 (20.6~33.0)	95.6 (92.5~97.5)
	Negative	12	262	274				
	Total	62	402	464				
CIN3+								
p16/Ki67	Positive	34	75	109	69.4 ^c (57.0~79.4)	81.9 ^d (77.9~85.3)	31.2 (23.3~40.4)	95.8 (93.2~97.4)
	Negative	15	340	355				
	Total	49	415	464				
HPV E6/E7mRNA	Positive	42	111	153	85.7 (73.3~92.9)	73.3 (70.6~79.0)	27.5 (21.0~35.0)	97.7 (95.4~98.9)
	Negative	7	304	311				
	Total	49	415	464				
LBC	Positive	38	152	190	77.6 (64.1~89.0)	63.4 (58.6~67.9)	20.0 (4.9~26.3)	96.0 (93.0~97.8)
	Negative	11	263	274				
	Total	49	415	464				

Note: a; In CIN2+ cases the sensitivity of p16/Ki67 dual stain was equal to LBC and HPV E6/E7mRNA ($P=0.092, 0.021$);

b; In CIN2+ cases the specificity of p16/Ki67 dual stain was higher than LBC and HPV E6/E7mRNA ($P=0.000, 0.000$);

c; In CIN3+ cases the sensitivity of p16/Ki67 dual stain was equal to LBC, but lower than HPV E6/E7mRNA ($P=0.344, 0.008$);

d; In CIN3+ cases the specificity of p16/Ki67 dual stain was higher than LBC and HPV E6/E7mRNA ($P=0.000, 0.000$).

性分别为 69.4%、81.9%, HPV E6/E7mRNA 检测分别为 85.7%、73.3%。经 McNemar 检验发现在 CIN2+ 人群中 p16/Ki67 双染的灵敏度与细胞学及 HPV E6/E7mRNA 检测相比差异均无统计学意义(P 分别为 0.092、0.021、0.344), 在 CIN3+ 人群中 p16/Ki67 双染的灵敏度与细胞学相比差异均无统计学意义($P=0.344$), 但略低于 HPV E6/E7mRNA 检测($P=0.008$)。但 p16/Ki67 双染在 CIN2+ 及 CIN3+ 中特异性均高于 HPV E6/E7mRNA 检测与 LBC($P=0.000$)(Table 2)。

2.4 p16/Ki67 及 LBC 用于 HPV E6/E7mRNA 检测阳性人群中的诊断价值

HPV E6/E7mRNA 阳性的 153 例研究对象中诊断为 CIN2+ 的研究对象 51 例, 诊断为 CIN3+ 的研究对象 42 例。p16/Ki67 双染对 CIN2+ 检出的灵敏度和特异性分别为 82.4% 和 56.9%, LBC 检测为 90.2% 和 29.4%; p16/Ki67 双染对 CIN3+ 检出的灵敏度和特异性分别为 81.0% 和 53.2%, LBC 检测为 88.1% 和 27.0%。经 McNemar 配对卡方检验: p16/Ki67 双染在 HPV E6/E7mRNA 检测阳性人群中对 CIN2+ 及 CIN3+ 检出的灵敏度与 LBC 检测相比均无明显差异(P 分别为 0.344、0.508), 但其特异性明显高于 LBC 检测(P 分别为 0.001、0.001)(Table 3)。

Table 3 Clinical performance of p16/Ki67 and LBC for detection of CIN2+ and CIN3+ in women with positive HPV E6/E7mRNA results

	N	Sensitivity (%)	Specificity (%)	NPV (%)	PPV (%)
CIN2+					
p16/Ki67	42	82.4	56.9	86.6	48.8
LBC	46	90.2	29.4	85.7	39.0
CIN3+					
p16/Ki67	34	81.0	53.2	88.1	39.5
LBC	37	88.1	27.0	85.7	31.4

3 讨论

我国的农村地区细胞学检测仍为宫颈癌筛查的主要手段, 但多年的实践发现细胞学检查存在结果灵敏度低(50%~70%)、准确性差及质量控制不足等问题^[8]。因此, 寻找进一步改进和完善宫颈癌前病变的诊断和筛查方法意义重大, 目前研究来看具有诊断价值的生物学指标对宫颈癌前病变和宫颈癌诊断具有重要的临床意义。与细胞学诊断相比, 分子生

物学标志物如 p16/Ki67 双染技术的结果诊断不完全依赖于细胞形态学, 对医生的要求相对简单一点, 进行必要培训即可进行阅片。

本研究中 p16/Ki67 的阳性率随着细胞学诊断的严重程度及病理级别的增高而增高, 与 Wentzensen 等的研究结果相一致^[9,10], 说明 p16/Ki67 与宫颈病变高度相关。研究显示 p16/Ki67 双染技术与液基细胞学在灵敏度上无统计学差异, 但 p16/Ki67 的特异性明显高于细胞学检测, 这与 Yu 等^[11]的研究结果相似; 但在国内外相关研究^[12-15]中 p16/Ki67 双染技术的灵敏度与特异性均高于细胞学, 分析其原因可能除了与人群来源的差异, 还可能与以下两点有关: 一是本研究细胞学玻片的检测均在中国医学科学院肿瘤医院中心实验室完成, 各个环节均严格质控, 细胞学结果的诊断也是该团队知名专家指导下完成, 且该团队是细胞学最早引进者和最早诊断者具有丰富的临床经验^[16], 因此本研究的细胞学灵敏度较高。二是本研究 p16/Ki67 制片过程在中国医学科学院肿瘤医院完成, 但染色是运输到福州迈新公司由相应的技术员完成的, 制片与染色的时间差可能对双染结果产生了一定的影响。据此推测, 在基层实际运用 p16/Ki67 诊断宫颈癌及癌前病变的检测时可能会表现出高于细胞学的灵敏度。p16/Ki67 与 LBC 用于 HPV E6/E7mRNA 检测阳性人群中的诊断价值结果显示, p16/Ki67 双染技术用于 HPV E6/E7mRNA 阳性人群分流的灵敏度与细胞学均衡可比, 且特异性高于 LBC 与相关研究结果一致^[17]。因此, 提示 p16/Ki67 双染技术在保证了灵敏度的同时, 能够降低阴道镜转诊率, 避免了过度转诊对妇女造成的伤害。

p16/Ki67 双染技术与液基细胞学相比, 后者对诊断医师技术要求较高, 制片技术、诊断结果均受主观因素影响较大, 而 p16/Ki67 双染技术的优势在于根据细胞着色情况判断结果, 避免了主观性因素对诊断结果的影响, 相对省时省力。研究表明 p16/Ki67 未经正规细胞学形态培训的技术人员经过短期的阅片培训等即可独立完成阅片, 并且准确性和重复性都较好^[18]。因此可以考虑采用 p16/Ki67 双染技术用于 HPV 阳性人群的分流。

但本研究的样本量较小且为横断面研究, 人群来自医院门诊患者与自愿参加宫颈癌筛查的妇女, 因此研究结果在外推时需谨慎, 为更加准确有效的

评价 p16/Ki67 双染技术用于宫颈癌及癌前病变的诊断仍需大样本的前瞻性研究。

4 结 论

p16/Ki67 双染技术用于 HPV 阳性人群的分流具有优于 LBC 的特异性和与 LBC 检测相似灵敏度的特性。因此在经济条件允许或者缺乏病理医生的地区,为避免不必要的转诊或随访,可以考虑使用 p16/Ki67 代替细胞学用于 HPV 阳性人群的分流。

参考文献:

- [1] Chen W,Zheng R,Baade PD,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115.
- [2] Peirson L,Fitzpatrick-Lewis D,Ciliska D,et al. Screening for cervical cancer:a systematic review and meta-analysis [J]. Syst Rev,2013,2(1):1-14.
- [3] Zhu XL,Li R,Huang Y,et al. Expressions of p16 and Ki67 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer and their clinical significance [J]. Chongqing Medicine,2009,38(16):2041-2043.[朱晓玲,李蓉,黄裕. p16 及 Ki67 在子宫颈癌及癌前病变中的表达[J]. 重庆医学,2009,38(16):2041-2043.]
- [4] Lee S,Rose MS,Sahasrabudhe VV,et al. Tissue-based immunohistochemical biomarker accuracy in the diagnosis of malignant glandular lesions of the uterine cervix:a systematic review of the literature and meta-analysis[J]. Int J Gynecol Pathol,2017,36:310-322.
- [5] Heatley MK. Ki67 protein:the immaculate deception?[J]. Histopathology,2002,40(5):2-11.
- [6] Pan QJ. Review and interpretation of the new TBS cervical cytology report system [J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology,2017,18(1):95-96.[潘秦镜. TBS 子宫颈细胞学报告系统回顾及新版解读[J]. 中国妇产科临床杂志,2017,18(1):95-96.]
- [7] Luttmer R,Dijkstra MG,Snijders PJ,et al. p16/Ki-67 dual-stained cytology for detecting cervical (pre)cancer in a HPV-positive gynecologic outpatient population[J]. Mod Pathol,2016,29(8):870-878.
- [8] Wright TC Jr,Massad LS,Dunton CJ,et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ [J]. J Low Genit Tract Dis,2007,11(4):223-239.
- [9] Wentzensen N,Schwartz L,Zuna RE,et al. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population[J]. Clin Cancer Res,2012,18(15):4154-4162.
- [10] Dona MG,Vocaturro A,Giuliani M,et al. p16/Ki-67 dual staining in cervico-vaginal cytology:correlation with histology,Human Papillomavirus detection and genotyping in women undergoing colposcopy[J]. Gynecol Oncol,2012,126(2):198-202.
- [11] Yu LL,Chen W,Lei XQ,et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual staining in detection of cervical precancer and cancers:a multicenter study in China[J]. Oncotarget,2016,7(16):21181-21189.
- [12] Ikenberg H,Bergeron C,Schmidt D,et al. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology:results of the PALMS study [J]. J Natl Cancer Inst,2013,105(20):1550-1557.
- [13] Hu Y. Explore the value of P16/Ki67 protein detection (CintecPlus double dyeing technology)in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer screening [D]. Zhejiang University,2016.[胡艳. P16/Ki67 蛋白检测(cintec plus 双染技术)在宫颈上皮内瘤变的诊断及宫颈癌筛查中应用价值探讨[D]. 浙江大学,2016.]
- [14] Rossi P,Borghi L,Ferro R,et al. A population of 1136 HPV DNA-HR positive women:expression of p16(INK4a)/Ki67 Dual-Stain Cytology and cytological diagnosis. Histological correlations and cytological follow up[J]. Pathologica,2015,107(3-4):185.
- [15] Zhang RY,Guo HY,You K,et al. Detection of cervical cancer or precancerous lesion by p16INK4a /Ki67 dual stain cytology[J]. Journal of Cancer Control and Treatment,2017,30(6):427-432.[张睿怡,郭红燕,游珂,等. p16~(INK4a)/Ki67 免疫细胞化学双染在检出宫颈癌及癌前病变中的作用[J]. 肿瘤预防与治疗,2017,30(6):427-432.]
- [16] Pan QJ,Hu SY,Guo HQ,et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing:a pooled analysis using the data from 13 population-based cervical cancer screening studies from China[J]. Gynecol Oncol,2014,133(2):172.
- [17] Chen B. The diagnostic and screening value of p16/Ki67 dual staining in cervical intraepithelial neoplasia[J]. Chinese Journal of Clinicians,2017,45(8):89-92.[陈钊. P16/Ki67 双染在宫颈上皮内瘤变筛查及诊断中的价值[J]. 中国临床医生杂志,2017,45(8):89-92.]
- [18] Allia E,Ronco G,Coccia A,et al. Interpretation of p16 (INK4a) /Ki-67 dual immunostaining for the triage of human papillomavirus-positive women by experts and nonexperts in cervical cytology[J]. Cancer Cytopathol,2015,123(4):212-218.