

Роль иммуногистохимического исследования при диагностике опухолевых поражений шейки матки

А.И.Щеголев^{✉1,2}, О.Д.Мишнев²

¹ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Проведен анализ данных литературы о возможностях применения иммуногистохимических маркеров для диагностики и дифференциальной диагностики поражений шейки матки. Наиболее существенную помощь в выявлении и определении степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии оказывает иммуногистохимическое выявление Ki-67 и p16. Показаны изменения p63, топоизомеразы, C-erbB-2, циклина D1 при цервикальной интраэпителиальной неоплазии разной степени выраженности и раке шейки матки. Сделан вывод, что иммуногистохимическое исследование закономерно считается эффективным методом патогистологического исследования, позволяющим проводить объективную диагностику опухолевых поражений шейки матки, дифференциальную их диагностику с реактивными и опухолеподобными изменениями, а также определять прогноз заболевания.

Ключевые слова: шейка матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак, иммуногистохимия.

✉ ashegolev@oparina4.ru

Для цитирования: Щеголев А.И., Мишнев О.Д. Роль иммуногистохимического исследования при диагностике опухолевых поражений шейки матки. Гинекология. 2016; 18 (6): 24–27.

The role of immunohistochemical research at the diagnosis of neoplastic lesions of the cervix

A.I.Shchegolev^{✉1,2}, O.D.Mishnev²

¹Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The analysis of literature data about the use of immunohistochemical markers for the diagnosis and differential diagnosis of cervical lesions. The most significant assistance in identifying and determining the degree of cervical intraepithelial neoplasia has immunohistochemical detection of Ki-67 and p16. Shows the changes of p63, topoisomerase, C-erbB-2, cyclin D1 at the cervical intraepithelial neoplasia of different degrees of severity and cervical cancer. It is concluded that the immunohistochemical research is legitimate considered as an effective method for histopathological studies. It allows to carry out an objective diagnosis of neoplastic lesions of the cervix, to carry out their differential diagnosis with reactive and tumor-like changes, as well as to determine the prognosis of the disease.

Key words: cervix, cervical intraepithelial neoplasia, cancer, immunohistochemistry.

✉ ashegolev@oparina4.ru

For citation: Shchegolev A.I., Mishnev O.D. The role of immunohistochemical research at the diagnosis of neoplastic lesions of the cervix. Gynecology. 2016; 18 (6): 24–27.

Рак шейки матки (РШМ) относится к наиболее распространенным злокачественным опухолям, занимаемая, по данным Международного агентства по изучению рака (IARC) за 2012 г., четвертое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин во всем мире, когда было выявлено 527 624 новых случаев и погибли 265 672 пациентки. Более 85% наблюдений РШМ регистрируется в слабо развитых регионах и странах. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечаются в странах Восточной, Западной и Южной Африки [1].

В Российской Федерации распространенность РШМ составляла в 2014 г. 115,9, а в 2015 г. – уже 118,4 на 100 тыс. населения. При этом в 2015 г. удельный вес больных с диагнозом, подтвержденным при морфологическом исследовании, достиг 98,3% от числа пациенток с впервые в жизни установленным диагнозом [2].

Вместе с тем РШМ предшествует, как правило, длительная фаза преинвазивных поражений, представляющая собой ряд прогрессирующих изменений эпителия, обозначаемых ранее термином «дисплазия», а в настоящее время – «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (CIN).

В качестве первоначального (скринингового) диагноза опухолевых и предопухолевых поражений используются результаты цитологического анализа мазков шейки матки [3, 4]. Окончательное же заключение, определяющее тактику лечения, формулируется только при гистологическом изучении биопсийного или операционного материала [5]. Существенную роль в диагностике и дифференциальной диагностике предопухолевых поражений шейки

матки играют иммуногистохимические методы исследования [6].

Цель работы – анализ данных литературы о возможностях применения иммуногистохимических маркеров для диагностики и дифференциальной диагностики поражений шейки матки.

Согласно современным руководствам по онкоморфологии шейки матки [7], предопухолевые поражения шейки матки подразделяют на плоскоклеточные и железистые. Первые, в свою очередь, делят на плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL) и плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL). Поражения низкой степени соответствуют CIN 1, а поражения высокой степени – CIN 2 и CIN 3. Основными достоинствами данной классификации являются более точное отражение процессов онко- и морфогенеза, а также унификация цитологической и гистологической классификаций, направленная на однозначную трактовку выявленных изменений.

Следует добавить, что изменения, соответствующие CIN 1, подвергаются регрессу в 70–80% наблюдений, а у девушек в возрасте до 25 лет – даже в 90% случаев [8]. Изменения по типу CIN 3, наоборот, характеризуются дальнейшим прогрессированием в инвазивные формы рака: в 0,2–4% наблюдений – в течение 12 мес [9].

В основе морфологической диагностики CIN и ее степени лежит определение зоны эпителиального пласта шейки матки, занимаемой атипичными базальными клетками, при традиционном гистологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином.

Наиболее существенную помощь в выявлении и определении степени CIN оказывает иммуногистохимическое выявление Ki-67 и p16. Ki-67 является клеточным маркером пролиферации, который экспрессируется на всех этапах клеточного цикла, за исключением стадии G0. В нормальном эпителии шейки матки положительная реакция Ki-67 отмечается лишь в ядрах супрабазального слоя клеток [10]. В наблюдениях CIN локализация клеток, экспрессирующих Ki-67, зависит от степени поражения [10, 11]. По данным R.Carreras и соавт. [13], индекс пролиферации по Ki-67 составил 25%, 68% и 65,5% при LSIL, HSIL и инвазивной плоскоклеточной карциноме соответственно. На основании определения количества Ki-67 окрашенных клеток при CIN 1 и CIN 2 было сделано заключение, что оно является четким показателем степени поражения и сильным фактором прогноза заболевания [14].

Весьма интересную модель определения риска прогрессирования CIN предложили A.Kruse и соавт. [15]. На основании значений индекса стратификации эпителия и процента Ki-67-положительных клеток в средней трети эпителиального пласта женщины были разделены на группы с низким и высоким риском прогрессирования заболевания. В группу пациенток с низким риском были отнесены наблюдения CIN с индексом стратификации менее 0,57 и индексом пролиферации менее 30%, остальные женщины составили группу высокого риска прогрессирования CIN.

Однако следует добавить, что выраженность экспрессии и количество Ki-67-положительных клеток зависит от уровня циркулирующих гормонов. Так, число окрашенных клеток увеличивается в парабазальном слое во время фазы секреции (лютеиновой фазы) менструального цикла и при развитии беременности [16].

Другим наиболее широко изученным маркером опухолевых поражений шейки матки является p16. Основной функцией p16 считается ингибирование циклинзависимой киназы (CDK4/6), участвующей в регуляции клеточного цикла. Установлено, что выраженность экспрессии p16 коррелирует с наличием вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого риска развития РШМ [17]. Поэтому реакция на p16 рекомендуется в качестве маркера наличия инфицирования ВПЧ высокого онкогенного риска [4, 6]. Наряду с этим выраженная экспрессия p16 описана при CIN и РШМ [18]. Более того, интенсивность реакции возрастает с увеличением степени поражения [18]. В результате проведенного метаанализа было установлено, что положительная реакция на p16 встречается в 2% препаратов нормального эктоцервикса, в 38% наблюдений CIN 1, в 68% – CIN 2 и в 82% – CIN 3 [19]. Примечательно, что в большинстве препаратов преобладало окрашивание ядер, хотя наблюдалась и цитоплазматическая реакция.

Наличие диффузного окрашивания парабазальных слоев эпителия шейки матки на гистологических препаратах обычно сочетается с CIN высокой степени, окрашивание же лишь нижней трети эпителия или рассеянные участки с положительной реакцией свидетельствуют в пользу CIN 1 [20, 21]. По данным G.Negri и соавт. [22], выявление диффузной реакции (более 25% окрашенных клеток) характеризовалось значительным риском прогрессирования поражения в ближайшие 4 года по сравнению с наблюдениями отрицательной реакции на p16.

К сожалению, одним из факторов, сдерживающих повсеместное внедрение иммуногистохимического исследования p16 в качестве маркера CIN, является отсутствие единых критериев оценки реакции [19]. Согласно данным литературы, наиболее часто используется полуколичественная оценка выраженности реакции на p16, предложенная R.Klaes и соавт. [23]: наличие менее 1% окрашенных клеток рассматривается в качестве отрицательной реакции, менее 5% положительных клеток – случайной реакции, 5–20% положительных клеток – очаговой реакции и не менее 25% положительных клеток – диффузной реакции.

В этой связи наиболее эффективным способом диагностики считается проведение двойного иммуногистохимического исследования p16 и Ki-67 с обязательным учетом гистологических изменений [24].

Другим транскрипционным фактором является белок p53 семейства p53, участвующий в развитии эпителия и поддержании пула стволовых клеток. Установлено, что в нормальном эпидермисе человека p53 локализуется строго внутриядерно преимущественно в клетках базального слоя кератиноцитов и в клетках, непосредственно прилегающих к базальному слою, т.е. в транзитных клетках, коммитированных к дифференциации [25]. При исследовании препаратов шейки матки положительная экспрессия p53 наблюдалась в нижней трети эпителиального пласта всех наблюдений CIN 1 и в нижних двух третях эпителия всех случаев CIN 2. При CIN 3 отмечалось окрашивание всей толщи эпителия в 93,7% наблюдений [26].

Еще одним диагностическим маркером CIN может служить топоизомераза IIa (top2a), которая представляет собой ядерный фермент, участвующий в репликации ДНК преимущественно на фазах G0 и G1 клеточного цикла. Иммуногистохимическими методами было показано увеличение уровня экспрессии топоизомеразы IIa в участках CIN и РШМ по сравнению с клетками нормального эктоцервикса [27]. Иммуногистохимическое выявление топоизомеразы IIa входит в так называемую систему исследования ProEx C, выявляющую при этом и белок поддержания минихромосом (Mini chromosome maintenance, MCM2). Последний участвует в пререпликационном комплексе, т.е. необходим для стадии инициации репликации и, соответственно, является одним из маркеров пролиферации. Использование системы ProEx C позволило установить выраженную экспрессию в ядрах более 1/2 клеток при CIN высокой степени и наличие одиночных позитивных клеток при CIN 1 [28].

Перспективным диагностическим и прогностическим иммуногистохимическим маркером ряда новообразований зарекомендовал себя C-erbB-2 (HER-2/neu). Последний является тирозиновой протеинкиназой семейства рецептора эпидермального фактора роста. Выявленная экспрессия C-erbB-2 сочетается с агрессивным течением опухолей, являясь одновременно при этом терапевтической мишенью данного новообразования. Согласно данным R.Carreras и соавт. [13], положительная реакция C-erbB-2 отмечалась в 9% наблюдений LSIL, в 33% HSIL и в 1/2 случаев инвазивной карциномы шейки матки. Более того, усиление экспрессии C-erbB-2 в клетках плоскоклеточной карциномы шейки матки коррелирует с более агрессивным течением, развитием лимфогенных метастазов и плохим прогнозом. По мнению Y.Niibe и соавт. [29], амплификация C-erbB-2 является поздним событием процессов канцерогенеза шейки матки и связана с активацией циклина D1.

Косвенным подтверждением сказанного могут являться данные об отсутствии ядерной экспрессии циклина D1 в клетках плоскоклеточной карциномы шейки матки [30]. R.Carreras и соавт. [13] установили положительную реакцию с циклином D1 в ядрах эпителиальных клеток в 82% наблюдений CIN 1 и лишь в 11% – при CIN 3. Параллельно этому, т.е. по мере прогрессирования патологии, отмечалось повышение уровня цитоплазматической экспрессии циклина D1, что может служить дополнительным иммуногистохимическим диагностическим признаком.

Проводя гистологическую диагностику CIN, необходимо помнить о неопухолевых поражениях как многослойного плоского, так и цилиндрического эпителия шейки матки. Действительно, важной задачей микроскопического исследования препаратов шейки матки является проведение дифференциальной диагностики опухолевых и воспалительно-регенераторных изменений эпителия [31].

Считается, что если у пациентки с положительными результатами теста на ВПЧ при цитологическом исследовании шейки матки выявлены атипичные клетки плоского эпителия неопределенной степени или LSIL, то патологоанатому при анализе биопсийного материала не следует проводить дифференциальную диагностику между реактивными изменениями эпителия и LSIL, поскольку указанные изменения обладают примерно одинаковым риском в отношении развития HSIL (5–10% в течение 2 лет).

Для дифференциальной диагностики поражений шейки матки следует использовать описанные иммуногистохимические маркеры. Так, позитивная реакция на Ki-67 в клетках

Таблица 1. Иммуногистохимические характеристики CIN и опухолеподобных поражений шейки матки

Патология	p16	p63	CK17	ВПЧ
Нормальный эктоцервикс	-	Базальный слой	-	-
CIN 1	+/-	1/3	+/-	++/-
CIN 2	++/-	2/3	+/-	+/-
CIN 3	++/-	Весь пласт	+/-	+/-
Плоскоклеточная метаплазия	-	Базальный слой	-	-
Незрелая плоскоклеточная метаплазия	-	Весь пласт	++	-
Базальноклеточная гиперплазия	-	1/3–2/3	-	-
Реактивная атипия	-	Базальный слой – 1/3	-	-

Примечание. Здесь и в табл. 2 «-» – реакция отрицательная, «+» – реакция слабоположительная, «++» – реакция умеренно положительная.

Таблица 2. Иммуногистохимические характеристики поражений шейки матки (ColorAtlas, 2006)

Маркер	Аденокарцинома in situ	Микрожелезистая гиперплазия	Трубная метаплазия	Эндометриоз
p16	++	-	+	+
p9A	++	-	-	-
Ki-67	++	+	+	+
Bcl2	-/+	-	++	++

поверхностных слоев эпителия может отмечаться и при воспалении. Поэтому решающим для дифференцировки реактивных изменений от плоскоклеточных интраэпителиальных поражений является анализ экспрессии p16 [23]. Именно высокий индекс пролиферации, установленный по Ki-67, в сочетании с диффузной ядерной и цитоплазматической экспрессией p16 большей части эпителиальных клеток шейки матки свидетельствует в пользу плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (табл. 1) [32]. Еще более специфичной в таких ситуациях является реакция с ProEx C [33].

К сожалению, наличие скоплений клеток с признаками плоскоклеточной дифференцировки в новообразованиях шейки матки характерно и для трофобластических опухолей, развивающихся из вневорсинкового трофобласта. Соответственно, для их диагностики рекомендуется иммуногистохимическое исследование с маркерами вневорсинкового трофобласта: с человеческим лейкоцитарным антигеном G (HLA-G), CD146 (Mel-CAM) и ингибином [34]. Использование же глипикана-3 (GP-3), также являющегося маркером трофобласта, ограничено в силу его положительной реакции примерно в 1/2 наблюдений плоскоклеточного рака [35].

Для дифференциальной диагностики аденокарциномы in situ шейки матки от эндоцервикальной железистой метаплазии, тубулярной метаплазии, микрожелезистой гиперплазии и эндометриоза следует также использовать Ki-67 и p16 [36]. Клетки аденокарциномы in situ шейки матки характеризуются выраженной ядерной и цитоплазматической диффузной реакцией на p16 и высоким индексом пролиферации по Ki-67 при отсутствии экспрессии виментина и рецепторов эстрогена (табл. 2).

Однако следует уточнить, что при начальной эндоцервикальной аденокарциноме in situ количество пролиферирующих клеток и, соответственно, индекс пролиферации по Ki-67 могут быть меньше по сравнению с таковыми при регенеративных эпителиальных изменениях [37]. В отдельных наблюдениях очагового эндометриоза и микрожелезистой гиперплазии количество Ki-67-положительных клеток также может быть значительно увеличено. В этой связи решающее значение в пользу неоплазии будут иметь выявление выраженной диффузной реакции на p16 и положительная экспрессия раково-эмбрионального антигена. Для реактивных поражений характерна очаговая экспрессия p16 [38].

С другой стороны, выраженная экспрессия p16 отмечается в ткани эндометриоидной аденокарциномы высокой степени, а также в метастазах трубной и яичниковой аденокарциномы высокой степени. В таких случаях положитель-

ная реакция на ВПЧ свидетельствует о гистогенезе из шейки матки. Для первичной аденокарциномы шейки матки также характерны положительная реакция с раково-эмбриональным антигеном и отрицательные реакции на виментин и рецепторы эстрогена [39].

Выраженная диффузная или, наоборот, полностью отсутствующая ядерная реакция на p53 характерна для опухолевых клеток эндометрия, тогда как ВПЧ-положительные поражения шейки матки имеют слабое или гетерогенное окрашивание на p53. Использование p63 выявляет экспрессию в опухолях с плоскоклеточной дифференцировкой, с выраженными воспалительными изменениями, а также в низкодифференцированных карциномах [40].

К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют иммуногистохимические маркеры, позволяющие верифицировать инвазивную форму аденокарциномы. Поэтому для ее диагностики необходимо тщательное гистологическое исследование серийных препаратов [5].

Таким образом, иммуногистохимическое исследование закономерно считается эффективным методом патогистологического исследования, позволяющим проводить объективную диагностику опухолевых поражений шейки матки, дифференциальную их диагностику с реактивными и опухолеподобными изменениями, а также определять прогноз заболевания.

Литература/References

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87–108.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. АД.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. / *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu. Pod red. AD.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoy. M.: MNIOI im. P.A.Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii, 2016. [in Russian]*
3. Прилепская В.Н., Коган Е.А., Трофимов Д.Ю. Возможности диагностики и лечения заболеваний шейки матки. *Акушерство и гинекология*. 2013; 9: 90–6. / *Prilepenskaya V.N., Kogan E.A., Trofimov D.Yu. Vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya zabolevaniy sheyki матки. Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 9: 90–6. [in Russian]
4. Байрамова Г.Р., Файзуллин Л.З., Королькова А.И. и др. Скрининг рака шейки матки: что нового в мировой практике. *Акушерство и гинекология*. 2016; 7: 17–21. / *Bayramova G.R., Fayzul'in L.Z., Korol'kova A.I. i dr. Skriniring raka sheyki матки: chto novogo v mirovoy praktike. Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 7: 17–21. [in Russian]
5. Опухоли шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика. Под ред. Ю.Ю.Андреевой, Г.А.Франка. М.: Практическая ме-

- диуцина, 2012. / *Opukholi sbeyki matki. Morfologicheskaya diagnostika i genetika. Pod red. Yu.Yu.Andreevoy, GAFranka. M.: Prakticheskaya meditsina, 2012. [in Russian]*
6. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под ред. С.В.Петрова, Н.Т.Райхлина. Казань, 2012. / *Rukovodstvo po immunogistokhimicheskoy diagnostike opukholey cheloveka. Pod red. S.V.Petrova, N.T.Raykblina. Kazan', 2012. [in Russian]*
 7. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Ed. R.J.Kurman, M.L.Carcangiu, C.S.Herrington, R.H.Young. IARC: Lyon, 2014.
 8. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1373–80.
 9. Goldie SJ, Kobl M, Grima D et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 604–15.
 10. Resnick M, Lester S, Tate JE et al. Viral and histopathological correlates on MN and MIB-1 expression in cervical intra-epithelial neoplasia. *Hum Pathol* 1996; 27: 234–9.
 11. Maeda MY, Simoes M, Wakamatsu A. Relevance of the rates of PCNA, Ki-67 and p53 expression according to the epithelial compartment in cervical lesions. *Patologica* 2001; 93: 189–95.
 12. Alameda F, Fuste P, Boluda S et al. The Ki67 labeling Index is not a useful predictor for the follow up of cervical Intraepithelial Neoplasia-1. *J Low Gen Tract Dis* 2004; 8: 313–6.
 13. Carreras R, Alameda F, Mancebo G et al. A study of Ki-67, c-erbB2 and cyclin D-1 expression in CIN-I, CIN-III and squamous cell carcinoma of the cervix. *Histol Histopathol* 2007; 22: 587–92.
 14. Kruse AJ, Baak JP, Janssen EA et al. Low- and high-risk CIN 1 and 2 lesions: prospective predictive value of grade, HPV, and Ki-67 immunohistochemical variables. *J Pathol* 2003; 199: 462–70.
 15. Kruse AJ, Baak JP, Janssen EA et al. Ki67 predicts progression in early CIN: validation of a multivariate progression-risk model. *Cell Oncol* 2004; 26: 13–20.
 16. Keating JT, Ince T, Crum CP. Surrogate biomarkers of HPV infection in cervical neoplasia screening and diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2001; 8: 83–92.
 17. Bose S, Evans H, Lantzy L et al. p16(INK4A) is a surrogate biomarker for a subset of human papilloma virus-associated dysplasias of the uterine cervix as determined on the Pap smear. *Diagn Cytopathol* 2005; 32: 21–4.
 18. Murphy N, Ring M, Heffron CC et al. p16INK4A, CDC6, and MCM5: predictive biomarkers in cervical preinvasive neoplasia and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2005; 58: 525–34.
 19. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M et al. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and metaanalysis. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 210–20.
 20. Dray M, Russell P, Dalrymple C et al. p16(INK4a) as a complementary marker of high-grade intraepithelial lesions of the uterine cervix. I: experience with squamous lesions in 189 consecutive cervical biopsies. *Pathology* 2005; 37: 112–24.
 21. Dijkstra MG, Heideman DA, de Roy SC et al. p16(INK4a) immunostaining as an alternative to histology review for reliable grading of cervical intraepithelial lesions. *J Clin Pathol* 2010; 63: 972–7.
 22. Negri G, Vittadello F, Romano F et al. p16INK4a expression and progression risk of low-grade intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Virchows Arch* 2004; 445: 616–20.
 23. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001; 92: 276–84.
 24. Kalof AN, Cooper K. Our approach to squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *J Clin Pathol* 2007; 60: 449–55.
 25. Воротеляк ЕА, Черных ЭС, Ткаченко СБ и др. Экспрессия и функция гена p63 в эпителиальных клетках. *Известия РАН. 2007; 4: 389–93.* / *Vorotelyak EA, Chernyykh ES, Tkachenko SB, et al. Ekspressiya i funktsiya gena p63 v epiteliial'nykh kletkakh. Izvestiya RAN. 2007; 4: 389–93. [in Russian]*
 26. Selvi K, Badbe BA, Papa D et al. Role of p16, CK17, p63, and Human Papilloma virus in diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and distinction from its mimics. *Internat J Surg Pathol* 2014; 22: 221–30.
 27. Shi J, Liu H, Wilkerson M et al. Evaluation of p16, MCM2, DNA Topoisomerase IIa and ProExC in cervical squamous intraepithelial lesions. *Lab Invest* 2007; 87 (Suppl. 1): 214A.
 28. Badr RE, Watts AE, Chung F et al. A sensitive and specific marker of HPV-associated squamous lesions of the cervix. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 899–906.
 29. Niibe Y, Nakano T, Ohno T et al. Prognostic significance of c-erbB-2/Her2 expression in advanced uterine cervical carcinoma with para-aortic lymph node metastasis treated with radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 849–55.
 30. Bae DS, Cho SB, Kim YJ et al. Aberrant expression of cyclin D1 is associated with poor prognosis in early stage cervical cancer of the uterus. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 341–7.
 31. Rose PG, Cibas ES, Rose PG, Peters WA. III. Cervical squamous neoplasia. In: C.P.Crum, MRNucci, KRLee, eds. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2011; p. 245–327.*
 32. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 10516–21.
 33. Pinto AP, Schlecht NF, Woo TY et al. Biomarker (ProEx C, p16(INK4A), and MIB-1) distinction of high-grade squamous intraepithelial lesion from its mimics. *Mod Pathol* 2008; 21: 1067–74.
 34. Singer G, Kurman RJ, McMaster MT et al. HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 914–20.
 35. Ou-Yang RJ, Hui P, Yang XJ, Zynger DL. Expression of glypican 3 in placental site trophoblastic tumor. *Diagn Pathol* 2010; 5: 64.
 36. Kindelberger DW, Krane JE, Lee KR. Glandular neoplasia of the cervix. In: C.P.Crum, MRNucci, KRLee, eds. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2011; p. 328–78.*
 37. Witkiewicz A, Lee KR, Brodsky G et al. Superficial (early) endocervical adenocarcinoma in situ: a study of 12 cases and comparison to conventional AIS. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1609–14.
 38. Ishikawa M, Fujii T, Masumoto N et al. Correlation of p16INK4A overexpression with human papillomavirus infection in cervical adenocarcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22: 378–85.
 39. Kong CS, Beck AH, Longacre TA. A panel of 3 markers including p16, ProExC, or HPV ISH is optimal for distinguishing between primary endometrial and endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 915–26.
 40. McCluggage WG. Ten problematic issues identified by pathology review for multidisciplinary gynaecological oncology meetings. *J Clin Pathol* 2012; 65: 293–301.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Щеголев Александр Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова, проф. каф. патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: ashogolev@orapina4.ru

Мишнев Олесь Дмитриевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова