

CK7在浆液性卵巢癌中的研究进展

周珍珍¹, 郭桂兰^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院妇科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年3月13日; 录用日期: 2024年3月20日; 发布日期: 2024年6月11日

摘要

卵巢癌(Ovarian Cancer, OC)是常见的妇科恶性肿瘤之一。上皮性卵巢癌(Epithelial Ovarian Cancer, EOC)在所有卵巢癌中大约占90%, 其致死率在妇科肿瘤中居首位。浆液性卵巢癌(Serous Ovarian Cancer, SOC)约占上皮性卵巢癌75%, 严重危害着女性身心健康。随着肿瘤基因研究不断深入, 大多数学者认为浆液性卵巢癌的发生是多因素综合作用的结果, 与基因改变密切相关, 因此基因已成为其诊疗的新焦点。CK是由20个相关多肽链组成的多基因家族, 是上皮组织中间纤维蛋白的重要组成成分。CK7是一种偏碱性的II型低分子蛋白, 相对分子质量约为54 kda, 其编码基因定位于人类的第12号染色体上。CK7在恶性疾病鉴别诊断、肿瘤细胞的转移、浸润及亚型确定等方面有着重要价值。研究CK7可以帮助了解卵巢癌的起源部位和致癌特性, 使CK7蛋白可能成为治疗浆液性卵巢癌的期望药物靶标, 从而有效抑制肿瘤细胞增殖、转移, 改善患者的预后, 延长其生存期。本综述主要从卵巢癌与各种免疫组化因子的关系以及CK7的生物学特征、CK7与浆液性卵巢癌的关系等方面进行介绍, 为浆液性卵巢癌的临床诊断、预后评估以及指导个体化治疗提供理论依据。

关键词

卵巢癌, 浆液性卵巢癌, 免疫组化, CK7

Research Progress of CK7 in Serous Ovarian Cancer

Zhenzhen Zhou¹, Guilan Guo^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 13th, 2024; accepted: Mar. 20th, 2024; published: Jun. 11th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 周珍珍, 郭桂兰. CK7 在浆液性卵巢癌中的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(2): 300-307.
DOI: 10.12677/jcpm.2024.32044

Abstract

Ovarian cancer (OC) is one of the most common gynecological malignancies. Epithelial ovarian cancer (EOC) accounts for approximately 90% of all ovarian cancers and is the leading cause of death among gynecological tumors. Serous ovarian cancer (SOC) accounts for about 75% of epithelial ovarian cancers, and seriously harms women's physical and mental health. With the deepening of tumor gene research, most scholars believe that the occurrence of serous ovarian cancer is the result of multi-factor synthesis and closely related to gene change, so gene has become a new focus of its diagnosis and treatment. CK is a multigene family composed of 20 related polypeptide chains and is an important component of intermediate fibrin in epithelial tissue. CK7 is an alkaline type II low molecular protein with a relative molecular mass of about 54 kda, and its coding gene is located on human chromosome 12. CK7 plays an important role in the differential diagnosis of malignant diseases, metastasis, invasion and subtype determination of tumor cells. The study of CK7 can help to understand the origin site and carcinogenic properties of ovarian cancer, so that CK7 protein may become a desired drug target for the treatment of serous ovarian cancer, so as to effectively inhibit the proliferation and metastasis of tumor cells, improve the prognosis of patients and prolong their survival. This review mainly introduces the relationship between ovarian cancer and various immunohistochemical factors, the biological characteristics of CK7, and the relationship between CK7 and serous ovarian cancer, providing theoretical basis for clinical diagnosis, prognosis assessment and individualized treatment of serous ovarian cancer.

Keywords

Ovarian Cancer, Serous Ovarian Cancer, Immunohistochemistry, CK7

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. 引言

卵巢癌(OC)是死亡率最高的妇科恶性肿瘤之一[1], 因其发病隐匿, 缺乏早期诊断方法, 确诊时多是晚期, 晚期 5 年生存率不超过 30% [2]。上皮性卵巢癌(EOC)约占卵巢恶性肿瘤的 90% [3], 其死亡率居于女性的生殖系统恶性肿瘤的首位[4]。浆液性卵巢癌(SOC)是上皮性卵巢癌中最常见的亚型, 约占上皮性卵巢癌 75% [5], SOC 是 EOC 中最致命的组织学亚型, 也是恶性程度和致死率最高的妇科肿瘤[6]。目前, 越来越多的组织学、分子和动物模型证据表明[7] [8] [9]大多数 EOC 病例来源于输卵管上皮(Fallopian Tube Epithelium, FTE)。免疫组织化学检查可以明确组织来源以及肿瘤性质, 细胞角蛋白 CK 是一种中间丝蛋白, 是上皮性肿瘤较特异的免疫组化标记物, CK7 是一种低分子量角蛋白, 主要标记各种单层上皮, 可以用于上皮性肿瘤的特异性诊断[10], CK7 主要通过联合其他辅助蛋白来起到维持上皮细胞形态完整性及连续性的作用。CK7 免疫组化染色定位于肿瘤细胞的胞核、胞质和线粒体中。CK7 在恶性疾病鉴别诊断、肿瘤细胞的转移、浸润及亚型确定等方面有着重要价值。研究 CK7 可以帮助了解卵巢癌的起源部位和致癌特性, 使 CK7 蛋白成为治疗浆液性卵巢癌的期望药物靶标, 从而有效抑制肿瘤细胞增殖、转移, 改善患者的预后, 延长其生存期。本综述主要从卵巢癌与各种免疫组化因子的关系以及 CK7 的生物学特征、CK7 与浆液性卵巢癌的关系等方面进行介绍, 为浆液性卵巢癌的临床诊断、预后评估以及指导个体

化治疗提供理论依据。

2. 浆液性卵巢癌的相关介绍

浆液性卵巢癌的类型为高级别浆液性卵巢癌和低级别浆液性卵巢癌,高级别浆液性卵巢癌大部分来自输卵管上皮、继发卵巢和盆腔播散形成,肿瘤的生长方式包括实性、乳头状、腺样、筛状、迷路样和裂隙样,少见绒毛-管状结构和微乳结构。其特点肿瘤细胞核大、深染,异型性明显,常见有大的奇异形核或肿瘤性多核瘤巨细胞,核分裂象易见,常见病理性核分裂。免疫组化因子 CK7、CA125 阳性,WT1 核阳性。P53 表达有两种不同的模式:常见强的弥漫性核染色 60%的细胞或更多细胞着色。这种模式与错义突变有关。另一种为完全不染色,与无义突变有关。分子遗传学:几乎所有的卵巢高级别浆液性癌可见 TP53 突变。近一半的卵巢高级别浆液性癌可见 BRCA1 和 BRCA2 的突变。低级别浆液性卵巢癌约占所有浆液性癌的 5% [2]。患者年龄较高级别浆液性癌者年轻。以卵巢包块为临床表现,腹水和类似卵巢高级别浆液性癌的症状一般较少。通常为双侧发生,呈囊实性肿块,形成丰富的各级乳头状结构,可见内生或外生乳头,钙化常见。卵巢低级别浆液性癌有多种结构模式,包括单个细胞和形状不规则的实性细胞巢杂乱地浸润间质,以及微乳头状结构,周围可见组织收缩假象;不同的浸润模式通常并存。砂粒体很常见。瘤细胞形态类似于微乳头亚型浆液性交界性肿瘤,核分裂活性很低(通常 < 2~3 个 710 HPF)。有两个组织学亚型:砂砾体癌和大乳头型。CK7 可能在浆液性卵巢癌的诊疗方面有着重要作用,但现在这方面的研究非常有限。

3. 免疫组化指标与卵巢癌的关系

免疫组化(Immunohistochemistry, IHC)是应用抗原与抗体特异性结合的原理,用显色剂标记抗体,通过化学反应使显色剂显色来确定特定抗原物质进行定位或定性的检测技术。由于免疫组化高度的特异性、灵敏性以及便捷性,在肿瘤的诊断、治疗和预后评估中起着重要作用,对制定个体化的治疗方案和提高患者生活质量、生存率具有重要价值,逐渐成为多数恶性肿瘤中必不可少的检测手段。免疫组化技术在卵巢癌中的研究越来越受关注,广泛应用于卵巢癌的诊断中,但很少有免疫组化标志物及组合用于预测卵巢癌预后的报道。是否存在有效的生物标志物可用于判断卵巢癌患者的预后,为卵巢癌患者制定个体化的治疗方案是当前研究的重点及难点。随着众多生物标志物的发现、探索及应用,分子水平的相关标志物的预后预测价值也日益受到重视。目前在卵巢癌病理诊断中,常用的免疫组化指标有:Ki-67、P53、P16、CK7、WT-1,卵巢癌早期诊断困难以及晚期患者预后不良,有必要探索能够早期识别卵巢癌、评估卵巢癌化疗反应及预后的有效生物标志物。为进一步分析不同免疫组化指标在预测肿瘤转移、治疗、耐药、预后等方面的可能潜在作用。

3.1. Ki-67 与卵巢癌的关系

Ki-67 是与细胞增殖密切相关的核定位蛋白,除了静息(G0)细胞外,它在增殖细胞的整个细胞周期中表达[11]。Ki-67 就成为判断肿瘤细胞活跃程度的一个非常重要的指标应用在多种恶性肿瘤的研究中[11][12][13],一项 meta 分析[14]研究了 Ki-67 表达与卵巢癌患者预后的关系,提示 Ki-67 高表达与卵巢癌患者总体生存率较低显著相关,可作为卵巢癌患者预后评估的生物标志物。Kritpracha 等人[14]对 105 名晚期卵巢癌患者的研究也显示 Ki-67 表达与患者的总生存期(OS)相关,高 Ki-67 表达和低 Ki-67 表达患者的 5 年 OS 率分别为 15.1%和 36.5%,同时该研究发现 Ki-67 表达与病理类型相关,在浆液性卵巢癌中表达高于其他卵巢癌的病理类型。应进一步探讨 Ki-67 在卵巢癌中的临床价值。

3.2. P53 与卵巢癌的关系

P53 基因位于 17 号染色体上, 编码肿瘤抑制蛋白 P53, 是人类肿瘤中突变最频繁的基因[15] [16], 一直是肿瘤学研究的主要焦点。肿瘤的发生发展过程与 P53 突变引起的功能障碍密切相关[17], P53 蛋白作为一种转录因子, 可以激活多个靶基因的表达, 在调节细胞周期、DNA 修复、细胞凋亡、自噬和新陈代谢方面起着关键作用[18] [19], Wang 等[20]的研究发现 P53 的表达与卵巢癌的病理类型相关, 约 80% 的上皮性卵巢癌患者中发生 P53 突变, 尤其在高级别浆液性卵巢癌中很普遍, 高达 96%。Shi 等[21]的研究也表明 P53 蛋白与上皮性卵巢癌的恶性程度及进展有关。P53 在维持细胞稳态、抑制肿瘤发生方面发挥着关键作用[22], 许多研究试图探究恢复 P53 功能的靶点, 克服卵巢癌化疗耐药。

3.3. P16 与卵巢癌的关系

P16 基因是一个重要的抑癌基因, 位于染色体 9p21, 由三个外显子组成, 编码由 156 个氨基酸组成的蛋白质。P16 基因产物可以与 CDK4 和 CDK6 结合并抑制复合物与细胞周期蛋白 D1 的相互作用。细胞周期蛋白 D1-CDK4/6 复合物活性降低使视网膜母细胞瘤蛋白磷酸化和 E2F 的释放减少, 进而导致 G1/S 转换中细胞周期的抑制[23]。P16 的失活导致细胞增殖增加, 进而导致恶性肿瘤的发生。Nemejcova 等[24]对包括 P16 在内的 26 种免疫组化标志物在浆液性卵巢癌的诊断及预后价值的分析, 结果显示只有 P16、P53 和 Ki-67 在浆液性卵巢癌诊断中有实践价值, 但研究并未发现 P16 对浆液性卵巢癌的预后预测价值。在卵巢癌中 P16 细胞系中的缺失率为 50%, 并且在 11%~37% 的研究病例中检测到 P16 表达缺失。Havrilesky 等[23]人也表明 P16 肿瘤抑制因子的表达缺失或突变常发生卵巢癌中。一些研究支持 P16 启动子的高甲基化可能是 P16 基因下调的潜在机制, 并且与卵巢癌的发生发展有关[25] [26]。

3.4. WT-1 与卵巢癌的关系

WT-1 (Wilms-1)是一种抑癌基因, 负责编码细胞生长和分化过程中的重要转录因子, 特别是肾脏、卵巢和睾丸的转录因子[27]。迄今为止的研究表明, 在卵巢上皮性癌中, WT-1 主要在浆液性卵巢癌中表达[28], 可用于浆液性卵巢癌的诊断, 也有助于区分原发性和转移性卵巢癌[29]。目前的研究数据还显示, WT-1 可促进卵巢癌的侵袭、转移, 促进血管生成以及肿瘤细胞的耐药性[30]。Rekhi 等[31]的研究发现 WT-1 是区分卵巢透明细胞癌和高级别浆液性癌有效的免疫组化标记物, 诊断高级别浆液性癌的敏感性和特异性分别为 96%和 100%, Zarychta 等[32]在 WT-1 对上皮性卵巢癌诊断和预后价值的研究中发现, 在所有浆液性卵巢癌中, WT-1 表达阳性患者占病例的 75.6%, 显著高于其他组织学类型。WT-1 表达阳性的患者较 WT-1 表达阴性的患者更容易发生淋巴结转移。在整个上皮性卵巢癌患者研究组中, WT-1 和 OS 之间没有显著相关性; 然而, 在非浆液性卵巢癌中, WT-1 与较短的 OS 相关。研究认为 WT-1 可能有助于区分原发性浆液性卵巢癌和非浆液性卵巢癌; 然而研究结果表示 WT-1 在上皮性卵巢癌中的预后作用不明确, 有待进一步探索。

4. CK7 的生物学特性

4.1. CK7 结构与功能

细胞角蛋白(Cytokeratin, CK)是由 20 个相关多肽链组成的多基因家族, 是上皮组织中间纤维蛋白的重要组成部分, 根据不同酸碱度可将 CK 进一步分为 I 型和 II 型。I 型 CK 偏酸性, 主要包括 CK9~CK20; II 型 CK 偏碱性, 主要包括 CK1~CK8。根据上皮类型和分化程度的差异, 它们以不同的组合形式在肿瘤细胞中表达。CK 在肿瘤生物学中具有广泛的应用前景, 它与其他间质纤维在上皮组织中构成了动态、灵

活、高度特异性和可控性的三维网络,分布在细胞核和细胞膜之间。起到了维持上皮组织完整性和稳定性的生物学功能。这种灵活可控的模式主要通过中间纤维蛋白头尾部的磷酸化/去磷酸化来调节组装/解体状态的快速变化来实现的。当 CK 通过蛋白降解形成碎片从增殖或死亡的恶性肿瘤细胞中释放出来时,它们会为恶性肿瘤细胞提供有用的标记,CK 免疫组化检测的可用数量之多就证明了这一点。另一个值得关注的重要领域是 CK 在肿瘤坏死区域的沉积,这为放射免疫治疗定位提供了有效靶点[33]。CK7 与 CK 功能相似,主要通过联合其他辅助蛋白来起到维持上皮细胞形态完整性及连续性的作用。CK7 是上皮源性肿瘤细胞标记物。免疫组化染色定位于肿瘤细胞的胞核、胞质和线粒体中。CK7 在多数腺癌组织中呈阳性反应。据报道其在肺腺癌、胰腺癌、乳腺导管癌和乳腺小叶癌组织中的阳性率分别为 96%、95%、86%和 95% [34]。CK7 在恶性疾病鉴别诊断、肿瘤细胞的转移、浸润及亚型确定等方面有着重要价值。

4.2. CK7 的表达情况

4.2.1. CK7 在正常组织中的情况

单克隆抗体 CK7 是 CK 的一个亚型,属于碱性细胞角蛋白,分子量为 54 Kda 存在与大多数正常组织的腺上皮和移行上皮细胞中,是从人类 OTNII 卵巢癌株中提取的,在肺、子宫内膜、乳腺和上皮细胞可呈阳性表达,而一般在非上皮来源的细胞或细胞如正常血液、骨髓和淋巴结中无表达。如尿路上皮、胆囊上皮细胞、胰腺插管、肝内胆管、唾液腺、布伦纳腺排泄管、肾鲍曼囊收集管和散在上皮细胞、精囊、附睾(基底细胞染色最强)、呼吸上皮、肺肺细胞、乳腺(主要是管腔细胞)、子宫的大部分宫颈和子宫内膜腺、输卵管、胎盘的所有上皮细胞(但羊膜细胞较弱)、皮脂腺(中等强度)和甲状腺。在食道等实验与分子病理学上皮中观察到 CK7 弱染色,在 Hassall's 的小体中观察到中度至强烈的 CK7 阳性。扁桃体隐窝鳞状上皮细胞的一部分,以及一些分散的扁桃体表面上皮鳞状细胞。胃肠道中,大部分胃粘膜表面细胞及小肠绒毛和结肠隐窝的部分分散细胞均可见中度 CK7 染色,从口腔到体外,CK7 染色的数量和强度逐渐减少。在甲状旁腺和腺垂体中很少有弱至中度 CK7 阳性的细胞。前列腺的结果是可变的,在部分腺体中,基底细胞、腺泡细胞或两者都有染色。所有间充质组织均未见 CK7 免疫染色,包括肌层、淋巴细胞和造血细胞、脑、神经垂体、肝细胞、睾丸、肾上腺和卵巢(包括黄体 and 滤泡囊肿)。CK7 在皮肤角质化的鳞状上皮和口腔、嘴唇和宫颈外的非角质化鳞状上皮中也未检测到[35]。

4.2.2. CK7 在各类肿瘤中的表达

细胞角蛋白 7 (CK7)是最常用的诊断抗体。此前已有 1000 多项研究分析了 CK7 在癌症中的作用。例如,这些标记物的效用已被证明可用于区分转移性结肠癌与卵巢癌、肺癌、子宫内膜癌和乳腺腺癌[36],粘液性卵巢癌与卵巢转移的区别[37],以及皮肤默克尔细胞瘤与其他来源的小细胞癌的区别[38]。然而,关于细胞角蛋白 7 表达频率的数据在不同的研究中差异很大。例如,据报道,默克尔细胞癌中细胞角蛋白 7 的阳性率 14.3%~31% [38],结肠癌发生率为 4.2%~46.7% [39]、38%~71.7%为胃癌[40]、84.6%~100%胰腺癌[41]。

5. CK7 与浆液性卵巢癌

目前 CK7 在临床上主要应用于肿瘤的诊断及鉴别上[42],卵巢原发性癌 CK7 呈阳性,而来源于肠道转移的卵巢癌 CK7 为阴性,因此可判断卵巢转移性癌与原发性癌。CK7 在肿瘤预后预测的研究仍然较少,Ji 等[43]对卵巢癌的多种生物标志物的检测与分析发现,CK7 在良性卵巢癌组织中的阳性率为 26.7%,在恶性卵巢癌组织中的阳性率为 95.9%。CK7 在卵巢恶性癌中的表达与年龄、组织分化程度、残留病灶数显著相关,与病理类型、FIGO 分期无关,这反映了 CK7 与卵巢癌恶性程度有一定的相关性,其对卵巢

癌的预后价值有待进一步研究。在分析卵巢原发性上皮性癌的病理类型中, 何娟等[44]发现 CK7 在浆液性腺癌和混合性浆液黏液性腺癌中的阳性表达率分别为 72.4%和 65.2%, 在黏液性腺癌和内膜样腺癌中的阳性表达率分别为 40.0%和 30.0%, 前两者高于后两者, 差异有统计学意义($P = 0.032$), CK7 和 CA125 在浆液性腺癌和混合性浆液黏液性腺癌中的表达率高于其他类型, 因为混合性浆液黏液性腺癌中含有浆液性腺癌, 故两者存在重叠性。这与孙凯旋等[45]和潘秀芳等[46]的研究类似。

6. 总结

由于 CK7 在恶性疾病鉴别诊断、肿瘤细胞的转移、浸润及亚型确定等方面有着重要价值。研究 CK7 可以帮助了解卵巢癌的起源部位和致癌特性, CK7 在肿瘤各个方面起着重要的作用, 这对肿瘤的诊断与治疗非常有力, 作为肿瘤重要的标记物, CK7 在卵巢癌尤其是浆液性卵巢癌中的报道相对较少, 进一步研究 CK7 与浆液性卵巢癌之间的关系, 可以为浆液性卵巢癌的临床诊断、预后评估以及指导个体化治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] Kuroki, L. and Guntupalli, S.R. (2020) Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. *BMJ*, **371**, M3773. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3773>
- [2] Reid, B.M., Permuth, J.B. and Sellers, T.A. (2017) Epidemiology of Ovarian Cancer: A Review. *Cancer Biology & Medicine*, **14**, 9-32.
- [3] Høgdall, E.V., Christensen, L., Høgdall, C.K., et al. (2007) Prognostic Value of Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Tumor Expression in Danish Ovarian Cancer Patients: From the “MALOVA” Ovarian Cancer Study. *Oncology Reports*, **18**, 1051-1059.
- [4] Wang, M., Zhang, J. and Wu, Y. (2023) Tumor Metabolism Rewiring in Epithelial Ovarian Cancer. *Journal of Ovarian Research*, **16**, Article No. 108. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01196-0>
- [5] Di Palma, T., Filippone, M.G., Pierantoni, G.M., et al. (2013) Pax8 Has a Critical Role in Epithelial Cell Survival and Proliferation. *Cell Death & Disease*, **4**, e729. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.262>
- [6] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S., Wagle, N.S., et al. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [7] Eckert, M.A., Pan, S., Hernandez, K.M., et al. (2016) Genomics of Ovarian Cancer Progression Reveals Diverse Metastatic Trajectories Including Intraepithelial Metastasis to the Fallopian Tube. *Cancer Discovery*, **6**, 1342-1351. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0607>
- [8] Ducie, J., Dao, F., Considine, M., et al. (2017) Molecular Analysis of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma with and without Associated Serous Tubal Intra-Epithelial Carcinoma. *Nature Communications*, **8**, Article No. 990. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01217-9>
- [9] Karnezis, A.N., Cho, K.R., Gilks, C.B., et al. (2017) The Disparate Origins of Ovarian Cancers: Pathogenesis and Prevention Strategies. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 65-74. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.113>
- [10] Dai, L., Song, Q., Li, L., et al. (2001) Expression of Cytokeratin 7 and 20 in Ovarian Metastatic Carcinomas. *Chinese Journal of Pathology*, **30**, 114-117.
- [11] Schlüter, C., Duchrow, M., Wohlenberg, C., et al. (1993) The Cell Proliferation-Associated Antigen of Antibody Ki-67: A Very Large, Ubiquitous Nuclear Protein with Numerous Repeated Elements, Representing a New Kind of Cell Cycle-Maintaining Proteins. *Journal of Cell Biology*, **123**, 513-522. <https://doi.org/10.1083/jcb.123.3.513>
- [12] Libé, R., Pais, A., Violon, F., et al. (2023) Positive Correlation between ^{18}F -FDG Uptake and Tumor-Proliferating Antigen Ki-67 Expression in Adrenocortical Carcinomas. *Clinical Nuclear Medicine*, **48**, 381-386. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000004593>
- [13] Zhang, M., Meng, L., Zhang, Z., et al. (2022) The Relationships of OSBPL3 Expression with KI-67 Expression and KRAS Mutations in CRC: Implications for Diagnosis and Prognosis. *BMC Med Genomics*, **15**, Article No. 259. <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01402-w>
- [14] Qiu, D., Cai, W., Zhang, Z., Li, H. and Zhou, D. (2019) High Ki-67 Expression Is Significantly Associated with Poor Prognosis of Ovarian Cancer Patients: Evidence from a Meta-Analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **299**, 1415-1427. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05082-3>

- [15] Levine, A.J. (2020) P53: 800 Million Years of Evolution and 40 Years of Discovery. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 471-480. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0262-1>
- [16] Kasthuber, E.R. and Lowe, S.W. (2017) Putting P53 in Context. *Cell*, **170**, 1062-1078. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.028>
- [17] Schlomm, T. (2020) Ergebnisse des "ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of the Whole Genomes" (PCWAG)-Konsortiums [Results of the CGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of the Whole Genomes (PCAWG) Consortium]. *Der Urologe*, **59**, 1552-1553. <https://doi.org/10.1007/s00120-020-01373-9>
- [18] Bykov, V.J.N., Eriksson, S.E., Bianchi, J., et al. (2018) Targeting Mutant P53 for Efficient Cancer Therapy. *Nature Reviews Cancer*, **18**, 89-102. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.109>
- [19] Sullivan, K.D., Galbraith, M.D., Andrysik, Z., et al. (2018) Mechanisms of Transcriptional Regulation by P53. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 133-143. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.174>
- [20] Wang, C.K., Chen, T.J., Tan, G.Y.T., et al. (2023) MEX3A Mediates P53 Degradation to Suppress Ferroptosis and Facilitate Ovarian Cancer Tumorigenesis. *Cancer Research*, **83**, 251-263. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-1159>
- [21] Shi, H.R. and Zhang, R.T. (2009) Expression and Significance of P53, P21WAF1 and CDK1 Proteins in Epithelial Ovarian Cancer. *Chinese Journal of Cancer*, **28**, 882-885. <https://doi.org/10.5732/cjc.008.10417>
- [22] Okal, A., Cornillie, S., Matissek, S.J., et al. (2014) Re-Engineered P53 Chimera with Enhanced Homo-Oligomerization That Maintains Tumor Suppressor Activity. *Molecular Pharmaceutics*, **11**, 2442-2452. <https://doi.org/10.1021/mp500202p>
- [23] Havrilesky, L.J., Alvarez, A.A., Whitaker, R.S., et al. (2001) Loss of Expression of the P16 Tumor Suppressor Gene Is More Frequent in Advanced Ovarian Cancers Lacking P53 Mutations. *Gynecologic Oncology*, **83**, 491-500. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6464>
- [24] Němejcová, K., Šafanda, A., Bártů, M.K., et al. (2023) A Comprehensive Immunohistochemical Analysis of 26 Markers in 250 Cases of Serous Ovarian Tumors. *Diagnostic Pathology*, **18**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/s13000-023-01317-9>
- [25] Makarla, P.B., Saboorian, M.H., Ashfaq, R., et al. (2005) Promoter Hypermethylation Profile of Ovarian Epithelial Neoplasms. *Clinical Cancer Research*, **11**, 5365-5369. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2455>
- [26] Katsaros, D., Cho, W., Singal, R., et al. (2004) Methylation of Tumor Suppressor Gene P16 and Prognosis of Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **94**, 685-692. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.06.018>
- [27] Gessler, M., Poustka, A., et al. (1990) Homozygous Deletion in Wilms Tumours of a Zinc-Finger Gene Identified by Chromosome Jumping. *Nature*, **343**, 774-778. <https://doi.org/10.1038/343774a0>
- [28] McCluggage, W.G. (2011) Morphological Subtypes of Ovarian Carcinoma: A Review with Emphasis on New Developments and Pathogenesis. *Pathology*, **43**, 420-432. <https://doi.org/10.1097/PAT.0b013e328348a6e7>
- [29] McCluggage, W.G. (2004) WT1 Is of Value in Ascertaining the Site of Origin of Serous Carcinomas within the Female Genital Tract. *International Journal of Gynecological Pathology*, **23**, 97-99. <https://doi.org/10.1097/00004347-200404000-00002>
- [30] Hohenstein, P. and Hastie, N.D. (2006) The Many Facets of the Wilms' Tumour Gene, WT1. *Human Molecular Genetics*, **15**, R196-R201. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl196>
- [31] Rekhi, B., Deodhar, K.K., Menon, S., et al. (2018) Napsin A and WT 1 Are Useful Immunohistochemical Markers for Differentiating Clear Cell Carcinoma Ovary from High-Grade Serous Carcinoma. *APMIS*, **126**, 45-55. <https://doi.org/10.1111/apm.12784>
- [32] Zarychta, E., Lepinay, K., Szubert, S., et al. (2020) Wilms' Tumor 1 Antigen Immunoreactivity in Epithelial Ovarian Cancer—Diagnostic and Prognostic Value. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, **58**, 198-207. <https://doi.org/10.5603/FHC.a2020.0022>
- [33] Stigbrand, T. (2001) The Versatility of Cytokeratins as Tumor Markers. *Tumor Biology*, **22**, 1-3. <https://doi.org/10.1159/000030148>
- [34] Li, M., Shang, Y.-X., Wei, B. and Yang, Y.-G. (2011) The Effect of Substance P on Asthmatic Rat Airway Smooth Muscle Cell Proliferation, Migration, and Cytoplasmic Calcium Concentration *In Vitro*. *Journal of Inflammation (London)*, **8**, 18.
- [35] Dum, D., Menz, A., et al. (2022) Cytokeratin 7 and Cytokeratin 20 Expression in Cancer: A Tissue Microarray Study on 15,424 Cancers. *Experimental and Molecular Pathology*, **126**, Article ID: 104762. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2022.104762>
- [36] Ascoli, V., Taccogna, S., et al. (1995) Utility of Cytokeratin 20 in Identifying the Origin of Metastatic Carcinomas in Effusions. *Diagnostic Cytopathology*, **12**, 303-308. <https://doi.org/10.1002/dc.2840120404>

- [37] Shin, J.H., Bae, J.H., Lee, A., *et al.* (2010) CK7, CK20, CDX2 and MUC2 Immunohistochemical Staining Used to Distinguish Metastatic Colorectal Carcinoma Involving Ovary from Primary Ovarian Mucinous Adenocarcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **40**, 208-213. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyp150>
- [38] Pasternak, S., Carter, M.D., Ly, T.Y., *et al.* (2018) Immunohistochemical Profiles of Different Subsets of Merkel Cell Carcinoma. *Human Pathology*, **82**, 232-238. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.07.022>
- [39] Fei, F., Li, C., Cao, Y., *et al.* (2019) CK7 Expression Associates with the Location, Differentiation, Lymph Node Metastasis, and the Dukes' Stage of Primary Colorectal Cancers. *Journal of Cancer*, **10**, 2510-2519. <https://doi.org/10.7150/jca.29397>
- [40] Kim, M.A., Lee, H.S., Yang, H.K., *et al.* (2004) Cytokeratin Expression Profile in Gastric Carcinomas. *Human Pathology*, **35**, 576-581. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2003.12.007>
- [41] Bai, S., Lindberg, J., Whalen, G., *et al.* (2021) Utility of HNF-1B and a Panel of Lineage-Specific Biomarkers to Optimize the Diagnosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *American Journal of Cancer Research*, **11**, 858-865.
- [42] Sree, U.D., Prayaga, A.K., Reddy, V.V., *et al.* (2022) Differential Expression of CK7, CK20, CDX2 in Intestinal and Pancreatobiliary Types of Periapillary Carcinoma. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, **65**, 42-48.
- [43] Ji, R., Li, Y., He, C., *et al.* (2020) Detection and Analysis of Multiple Biomarkers in Ovarian Cancer: Clinical Significance in Diagnosis, Treatment, and Prognosis Evaluation. *Gland Surgery*, **9**, 2175-2186. <https://doi.org/10.21037/gs-20-811>
- [44] 何娟, 黄林, 孙奇, 等. 检测原发性卵巢癌和转移性卵巢癌 CDX2、CK7、CA₁₂₅表达的临床意义[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(2): 141-144.
- [45] 孙凯旋, 陈曦, 陈说, 等. CK7 和 CA125 在人卵巢癌的表达及意义[J]. 解剖科学进展, 2014, 20(3): 237-239+245. <https://doi.org/10.16695/j.cnki.1006-2947.2014.03.017>
- [46] 潘秀芳, 郑志昂, 麦燕. 血清附睾蛋白 4、糖类抗原 125 及 19-9 水平在老年卵巢癌诊断及病理类型鉴别中的临床价值[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(12): 3343-3344.