

Renal hücreli karsinoma olgularında Sitokeratin 7 ve 20 immünreaktivitesi

Immunoreactivity of Cytokeratin 7 and Cytokeratin 20 in renal cell carcinoma cases

Muhammet Emin Güldür¹, Abdullah Aydın²

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

Yazışma adresi: Doç. Dr. Muhammet Emin Güldür, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Yenişehir yerleşkesi, 63000, Şanlıurfa, E-mail: eminsevim01@hotmail.com, tel: 0(414) 3182414, Fax: 0(414) 3183192

Özet

Amaç: Bu çalışmada, günümüzde epitelyal tümörlerin tanısında sıklıkla kullanılan sitokeratin 7 ve 20 immünreaktivitesinin renal hücreli karsinoma alt tiplerinin belirlenmesindeki değerini araştırdık. Ayrıca klasik renal hücreli karsinoma olgularında nükleer grade ile sitokeratin 7 ve 20 immünreaktivitesi arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında renal hücreli karsinoma tanısı konmuş 60 olgu alınmıştır. Bu olguların 50'si klasik (%83,4), 5'i kromofob (%8,3), 5'i de papiller (%8,3) Renal hücreli karsinomadır.

Bulgular: Sitokeratin 7 ile klasik renal hücreli karsinoma olgularında %32 oranında pozitif boyanma saptanmıştır. Kromofob renal hücreli karsinoma'da bu oran %100, Papiller renal hücreli karsinoma'da ise %40 bulunmuştur. Klasik renal hücreli karsinoma olgularında nükleer grade ile sitokeratin 7 immünreaktivitesi arasında ilişki saptanmamıştır. Sitokeratin 20 ile Kromofob renal hücreli karsinoma olgularında hiç boyanma saptanmamıştır. Papiller renal hücreli karsinoma olgularında %20, Klasik renal hücreli karsinoma olgularında ise %4 oranında pozitiflik izlenmiştir.

Sonuç: Sitokeratin 7 ile Kromofob renal hücreli karsinoma olgularında %100 pozitif boyanma görülmüştür. Bu bulgu Renal hücreli karsinoma alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa neden olmuştur ($p<0,05$). Bu nedenle bu immünohistokimyasal belirtecin Renal hücreli karsinom ayırıcı tanısında kullanılabileceğini düşünmekteyiz

Anahtar kelimeler: renal hücreli karsinoma, sitokeratin 7, sitokeratin 20

Abstract

Background: In this study we aimed to investigate the value of cytokeratin 7 and 20 immunoreactivity, which in these days frequently used for diagnosing epithelial tumours for determining the subgroups of renal cell carcinomas. Besides, we aimed to determine the relationship between nuclear grade and immunoreactivity of cytokeratin 7 and cytokeratin 20 in classical renal cell carcinoma cases.

Methods: Sixty patients who were diagnosed with renal cell carcinoma in Pathology Department of Gaziantep University Faculty of Medicine were enrolled to the study. In these cases; 50 were classic (83,4%), 5 chromophobe (8,3%) and 5 of them were papillary (8,3%) renal cell carcinomas.

Results: In classic renal cell carcinoma cases a %32 positive cytokeratin 7 staining was detected. In chromophobe renal cell carcinoma this was %10 and in papillary renal cell carcinoma it was found %40. In classic renal cell carcinoma cases no relation was detected between the nuclear grade and cytokeratin 7 immunoreactivity. In chromophobe renal cell carcinoma cases no staining was detected with cytokeratin 20. In papillary renal cell carcinoma cases 20% and in classic renal cell carcinoma cases 4% positivity was detected.

Conclusions: In chromophobe renal cell carcinoma cases %100 positive staining was detected with cytokeratin 7. This finding has resulted in a statistically significant difference between the carcinoma subgroups ($p<0,05$). For this reason, we hypothesise that this immunohistochemical marker may be used in the differential diagnosis of renal cell carcinomas.

Key words: renal cell carcinomas, cytokeratin 7, cytokeratin 20

Giriş

Renal hücreli karsinoma (RHK), renal tübül epiteliinden köken alır. Tüm visseral malignansilerin %1-3'ünü oluşturur. Bu malign neoplazilerin büyük çoğunluğu ileri yaşlarda özellikle 6-7. dekatlarda ortaya çıkar. Bu tümörler için en belirgin risk faktörlerinden birisi sigaradır. Asbest maruziyeti, obesite, hipertansiyon, petrol ürünleri ve ağır metaller ilave risk faktörleridir. Büyük oranda sporadik görülen RHK'lar herediter olarak da karşımıza çıkabilir (1).

Histopatolojik olarak RHK'da nükleer grade'in saptanması, prognoz açısından önemli bir parametredir. Nükleer grade'in belirlenmesinde Furhman nükleer grade sistemi kullanılır. Buna göre Klasik RHK olguları 4 grade'e ayrılır (2). Patoloji laboratuvarlarında parafine gömülü dokulardan malign tümör tanısı, temel olarak hematoksilin-eozin boyalı kesitlerin ışık mikroskopunda incelenmesi ile konur. Ancak bazı durumlarda immünohistokimyasal yöntemler gibi ilave incelemelere gerek duyulabilir. Epitelyal dokulardan köken alan malign

tümörlerin tanısında, alt tiplerinin belirlenmesinde ve primeri bilinmeyen metastatik tümörlerin primer odağının saptanmasında sitokeratinler patoloji laboratuvarlarında rutin olarak kullanılmaktadır (3).

Biz bu çalışmada RHK olgularında epitelyal tümör belirleyicileri olan sitokeratin 7 ve 20 immünreaktivitesini araştırmayı amaçladık. Sitokeratin 7 ve 20 patoloji laboratuvarlarında özellikle metastatik tümör olgularının belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Elde ettiğimiz bulgular doğrultusunda RHK alt tiplerinin belirlenmesine katkıda bulunmayı planladık. Ayrıca nükleer grade ile bu immünohistokimyasal belirteçlerin immünreaktivitesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Materyal ve metod

Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında RHK tanısı konmuş 60 olgu kullanılmıştır. Vakalarımızın 50'si klasik (%83,4), 5'i kromofob (%8,3), 5'i de papiller (%8,3) RHK'dir. Toplam 60 olgunun 33'ü erkek (%55), 27'si ise (%45) kadındır.

Klasik RHK tanısı alan 50 olgunun Furhman nükleer gradelemesine göre; 15'i grade 1 (%30), 21'i grade 2 (%42), 11'i grade 3 (%22), 3'ü ise grade 4 (%6) olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda her olgu için parafin bloklardan ikişer adet 4 mikronluk kesitler elde edildi. Bu kesitlere sitokeratin 7 ve sitokeratin 20 ile (Sitokeratin 7: klon OV-TL 12/30, CAT.NO MS-1352-R7. Sitokeratin 20: klon Ks20.8, cat no MS-377-R7) avidin-biodin peroksidaz metodu kullanılarak immünohistokimyasal çalışma yapıldı. Çalışmada pozitif kontrol olarak Sitokeratin 7 için Ürotelyal karsinom, Sitokeratin 20 için ise Kolon karsinomu kullanılmıştır.

İmmünohistokimyasal boyamalar sonucunda tümör dokusundaki immünreaktivite pozitif (+, ++, +++) ve negatif olarak değerlendirilmiştir. Bir pozitif boyanma %1-10, iki pozitif boyanma %10-80, üç pozitif boyanma ise %80'den fazla tümör hücresi boyanmasını göstermektedir. Tümör hücrelerinde hiç boyanma olmaması ise negatif olarak değerlendirilmiştir. Her ne kadar immünreaktivite şiddeti bir, iki ve üç pozitif olarak saptanmış ise de istatistiksel değerlendirme olguların pozitif ve negatif olmasına göre yapılmıştır.

Alınan sonuçlar ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede (p) değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Sitokeratin 7: Klasik RHK tanısı alan 50 olgunun 34'ü (%68) negatif, 9'u bir pozitif (%18), 2'si iki pozitif (%4), 5'i 3 pozitif (%10) saptanmıştır. Papiller RHK olgularının ise 3'ü negatif (%60), 1'i iki pozitif (%20), 1'i ise üç pozitif (%20) olarak değerlendirilmiştir. Kromofob RHK olgularının ise tamamında (%100) sitokeratin 7 ile güçlü pozitif boyanma izlenmiştir (Tablo-1, Resim 1-2).

Yapılan istatistiksel analizde sitokeratin 7 immünreaktivitesi ile alt gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,016$, $p<0,05$).

Sitokeratin 7 immünreaktivitesi grade 1 olgularda %86,6 negatif (13/15), %6,7 oranında bir pozitif (1/15), %6,7 oranında ise üç pozitif (1/15) olarak saptanmıştır. Yirmi bir adet grade 2 olgusunun %57'si negatif (12/21), %23,8'i bir pozitif (5/21), %4,8'i iki pozitif (1/21), %14,4'ü ise üç pozitif (3/21) olarak değerlendirilmiştir. Onbir adet grade 3 olgusunun %63,6'si negatif (7/11), %18,2'si bir pozitif (2/11), %9,1'i iki pozitif (1/11), %9,1'i ise üç pozitif (1/11) olarak değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde sitokeratin 7 immünreaktivitesi ile nükleer grade arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,303$, $p>0,05$).

Sitokeratin 20: RHK alt grupları arasında sitokeratin 20 immünreaktivitesi incelendiğinde; Kromofob RHK olgularının tamamı negatif (%100), papiller RHK tanısı alan olguların 4'ü negatif (%80), 1'i ise üç pozitif (%20), saptanmıştır. Klasik RHK tanısı alan olguların 48'i negatif (%96), 1'i bir pozitif (%2), 1'i ise iki pozitif (%2) saptanmıştır (Tablo 2, Resim-3). Yapılan istatistiksel analizde sitokeratin 20 immünreaktivitesi ile RHK alt grupları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,254$, $p>0,05$).

Klasik RHK olgularında sitokeratin 20 immünreaktivitesi ile nükleer grade karşılaştırıldığında grade 1, grade 2 ve grade 4 olgularının tamamında (%100) negatif boyanma saptanmıştır. Grade 3 olgularının ise %82'si negatif (9/11), %9'u bir pozitif (%9), %9'u ise iki pozitif (%9) olarak değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde sitokeratin 20 immünreaktivitesi ile nükleer grade arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,0605$, $p>0,05$).

Tartışma

Renal neoplazilerin çoğunluğu sporadiktir. Sigara kullanımı, obezite, östrojen tedavisi, uzun süre asetaminofen ve fenasetin maruziyeti gibi risk faktörleri yanı sıra genetik geçiş ile ortaya çıkan olgularda mevcuttur. Genetik geçiş saptanan durumlar arasında Von Hippel Lindau sendromu, Tüberoskleroz gibi hastalıklar yer almaktadır. Erişkin tip polikistik böbrek hastalığı ve akkiz kistik hastalıklarda risk faktörleri arasında yer alır (1, 2, 4-6).

RHK'ler böbrek tümörleri arasında yaklaşık %90 oranla en sık görülen tümörlerdir. Erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha fazla görülür. Olguların çoğu 6-7. dekatta görülmesine karşın herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilir (1, 5). RHK alt tipleri arasında %60 oranla en sık klasik RHK görülür. İkinci sıklıkla papiller RHK (%10-15) izlenir. Kromofob RHK ise %5 oranla üçüncü sıklıkta görülür (2).

Düşük moleküler ağırlıklı bir sitokeratin olan sitokeratin 7, sitokeratin 20 ile birlikte epitelyal tümörlerin ayırıcı tanısında başarıyla kullanılmaktadır. Renal karsinomlarda sitokeratin 7 immünreaktivitesi pek çok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda özellikle kromofob ve

papiller RHK'larda yüksek oranda immünreaktivite izlenirken, klasik RHK'de ise immünreaktivite düşük oranda saptanmıştır. Çalışmaların hiçbirisinde klasik RHK olgularında nükleer grade ile immünreaktivite arasındaki ilişki araştırılmamıştır (7-13). Al-Ahmadie HA ve arkadaşları ile Carvalho JC ve arkadaşları sitokeratin 7'nin Kromofob RHK ile onkositoma ayırıcı tanısında önemli bir immünohistokimyasal belirteç olduğunu göstermişlerdir (8, 9). Onkositomanın benign bir neoplazi olduğu göz önünde tutulduğunda bu markerin yararlılığı daha iyi anlaşılmaktadır. Bizim olgularımız arasında onkositoma bulunmamaktadır. Ancak tüm kromofob RHK olgularımızda sitokeratin 7 ile güçlü pozitiflik saptanmıştır. Papiller RHK olgularında bu oran %40, klasik RHK'da ise %32 oranındadır. Papiller RHK olgularımızda pozitiflik oranı literatüre göre daha düşük saptanmıştır. Klasik RHK olgularımız ise literatüre göre biraz daha yüksek boyanma göstermiştir. Klasik RHK vakalarımızda ise nükleer grade ve sitokeratin 7 immünreaktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatür bilgileri gözden geçirildiğinde sitokeratin 20 böbrek, meme, akciğer, tiroid ve over tümörlerinde negatif boyanmaktadır. Merkel hücreli karsinom, kolon karsinomları ve transizyonel hücreli karsinomda ise pozitif boyanmaktadır. Böylece sitokeratin 7 ile birlikte kullanıldığında pek çok tümörün tanı ve ayırıcı tanısında yarar sağlamaktadır. RHK

olgularında ise literatürde % 0 ile 7,7 arasında değişen oranda pozitiflik bildirilmektedir (14-20). Moll ve arkadaşları 1992 yılında yapmış oldukları bir çalışmada RHK olgularında sitokeratin 20 immünreaktivitesini neredeyse yok kabul etmişlerdir. Bu çalışmada 15 klasik, 5 papiller ve 8 kromofob RHK olgularından her alt gruptan sadece bir olguda pozitif boyanma izlenmiştir (14). Bizim çalışmamızda saptanan sitokeratin 20 immünreaktivitesi de literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir. Buna göre, sitokeratin 20'nin RHK alt gruplarının belirlenmesinde ve klasik RHK'da nükleer grade'in saptanmasında önemli olmadığı kanaatindeyiz.

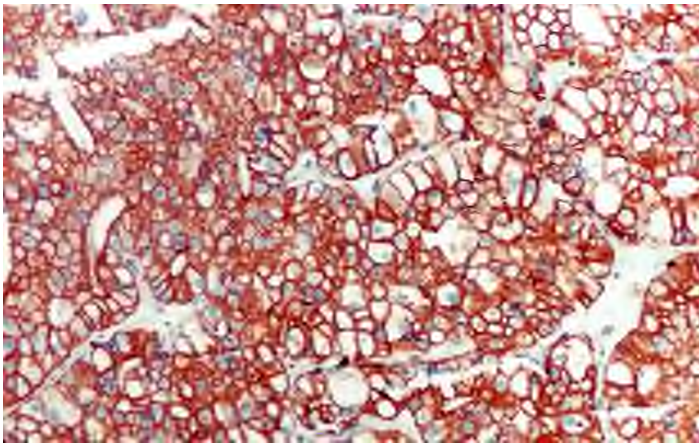
Sonuç olarak bu çalışmada RHK alt tipleri ile sitokeratin 7 immünreaktivitesi arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu farklılık Kromofob RHK olgularının tamamının sitokeratin 7 ile pozitif boyanmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle sitokeratin 7'nin RHK olgularında alt tiplerin ayırıcı tanısında yararlı olabileceği kanaatindeyiz.

Tablo 1: RHK Alt grupları arasında sitokeratin 7 immünreaktivitesinin karşılaştırılması

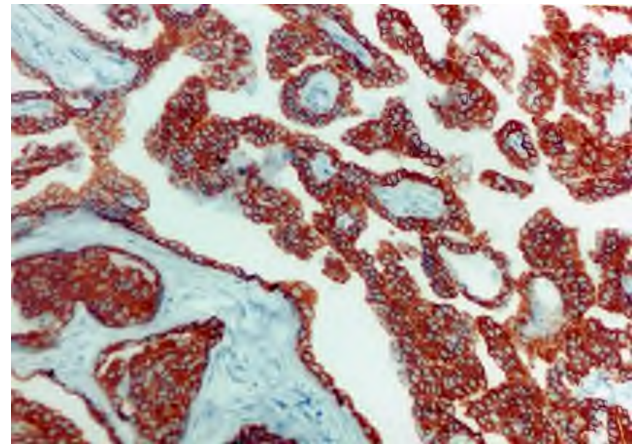
Tümör tipi	Negatif	+	++	+++	Toplam
Klasik	34 (%68)	9 (%18)	2 (%4)	5 (%10)	50
Papiller	3 (%60)	0 (%0)	1(%20)	1 (%20)	5
Kromofob	0	0	0	5 (%100)	5

Tablo 2: RHK Altgrupları arasında sitokeratin 20 immünreaktivitesinin karşılaştırılması

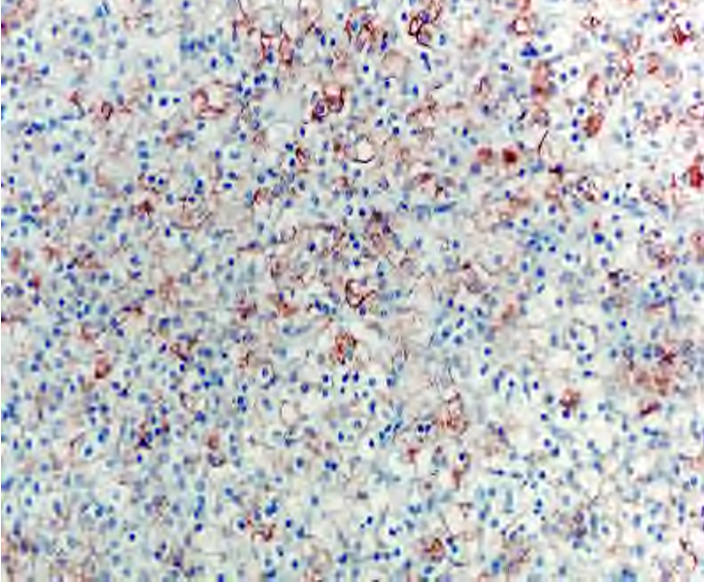
Tümör tipi	Negatif	+	++	+++	Toplam
Klasik	48 (%96)	1 (%2)	1 (%2)	0 (%0)	50
Papiller	4(%80)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%20)	5
Kromofob	5(%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5



Resim 1: Kromofob RHK olgusunda sitokeratin 7 ile güçlü pozitif boyanma (Sitokeratin 7, x400).



Resim 2: Papiller RHK olgusunda sitokeratin 7 ile güçlü pozitif boyanma (Sitokeratin 7, x400).



Bu çalışma 1-6 Ekim 2004 Tarihinde Gaziantep'de yapılan 17. Ulusal Patoloji Sempozyumunda bildiri olarak sunulmuştur.

Resim 3: Klasik RHK olgusunda sitokeratin 20 ile zayıf pozitif boyanma (Sitokeratin 20, x400).

Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar

- 1) Cotran RS. The Kidney. In: Kumar Vm, Robbins SL, Cotran RS (Eds). Pathologic Basis of Disease. (6 th ed). WB Saunders Company, Philadelphia, 1999;930-1010.
- 2) Stenberg SS. Diagnostic Surgical Pathology (3 th ed). Philadelphia, Williams and Wilkins, 1999: 1785-1817.
- 3) Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R, The Catalog of Human Cytokeratins: Patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. Cell, 1982;31:11-24.
- 4) Grignon D. Tumors of The Kidney. XV. Ulusal Patoloji Kongresi Özet Kitabı. Çukurova Üniversitesi Basımevi, Adana, 2001; 507-17.
- 5) Gümürdülü D, Ersöz C, Bal N, Gönülten G, Bayazıt Y. Renal Pelviste Müsinöz Adenokarsinoma ve Transizyonel Hücreli Karsinoma Birlikteliği. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2000; 1:33-35.
- 6) Haber HM, Spitz DJ, Gattuso P, David O. Differential Diagnosis of Surgical Pathology (1 th ed). Philadelphia, W:B: Saunders Company, 2002:229-245.
- 7) Taweevisit M, Isarakul P, Chaipipat M, Keetacheeva K, Wattanasirmit V, Shuangshoti S. Cytokeratin 7 and 20 as immunohistochemical markers in identification of primary tumors in craniospinal metastases: do they have a significant role? Neuropathology. 2003 Dec;23(4):271-4.
- 8) Al-Ahmadie HA, Alden D, Fine SW, Gopalan A, Toujjer KA, Russo P, Reuter VE, Tickoo SK. Role of immunohistochemistry in the evaluation of needle core biopsies in adult renal cortical tumors: an ex vivo study. Am J Surg Pathol. 2011 Jul;35(7):949-61.
- 9) Carvalho JC, Wasco MJ, Kunju LP, Thomas DG, Shah RB. Cluster analysis of immunohistochemical profiles delineates CK7, vimentin, S100A1 and C-kit (CD117) as an optimal panel in the differential diagnosis of renal oncocytoma from its mimics Histopathology. 2011 Jan;58(2):169-79.
- 10) Klatte T, Said JW, Seligson DB, Rao PN, de Martino M, Shuch B, Zomorodian N, Kabinavar FF, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Pathological, immunohistochemical and cytogenetic features of papillary renal cell carcinoma with clear cell features. J Urol. 2011 Jan;185(1):30-5.
- 11) Zhang W, Li YJ. Clinicopathologic analysis of papillary renal cell carcinoma. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2010 May;32(5):354-8.
- 12) Alexa A, Baderca F, Lighezan R, Izvernariu D, Raica M. The diagnostic value of cytokeratins expression in the renal parenchyma tumors. Rom J Morphol Embryol. 2010;51(1):27-35.
- 13) Geramizadeh B, Ravanshad M, Rahsaz M. Useful markers for differential diagnosis of oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma and conventional renal cell carcinoma. Indian J Pathol Microbiol. 2008 Apr-Jun;51(2):167-71.
- 14) Moll R, Löwe A, Laufer J, Franke WW. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. Am J Pathol. 1992 Feb;140(2):427-47.
- 15) Cameron IR, Ashe P, O'Rourke DM, Foster H, McCluggage WG. A Panel of Immunohistochemical Stains Assists in The Distinction Between Ovary and Renal Clear Cell Carcinoma. Int J Gynecol Pathol, 2003;22:272-6.
- 16) Bejarano PA, Nikiforov YE, Swenson ES, Biddinger PW. Thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in thyroid neoplasms. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2000 Sep;8(3):189-94.
- 17) Moll R. Cytokeratins as markers of differentiation in the diagnosis of epithelial tumors. Subcell Biochem. 1998;31:205-62.
- 18) Moll I, Kuhn C, Moll R. Cytokeratin 20 is a general marker of cutaneous Merkel cells while certain neuronal proteins are absent. J Invest Dermatol. 1995 Jun;104(6):910-5.
- 19) Stopyra GA, Warhol MJ, Multhaupt HA. Cytokeratin 20 immunoreactivity in renal oncocytomas. J Histochem Cytochem. 2001 Jul;49(7):919-20.
- 20) Sim SJ, Ro JY, Ordonez NG, Park YW, Kee KH, Ayala AG. Metastatic renal cell carcinoma to the bladder: a clinicopathologic and immunohistochemical study. Mod Pathol. 1999 Apr;12(4):351-5.