



Sitokeratin 17: Derinin Skuamöz Neoplastik Lezyonlarında İnvazyonu Belirlemede Yardımcı Bir İmmunhistokimyasal İşaretleyici

Cytokeratin 17: An Adjunct Immunohistochemical Marker of Invasion in Squamous Neoplastic Skin Lesions

Cem Leblebici

Öz / Abstract

Amaç: Skuamöz hücreli karsinomlarda (SHK'larda) histolojik olarak invazyonu değerlendirmek ve in situ karsinomdan ayırt etmek zaman zaman güç olabilmektedir. Sitokeratin (SK) 17 aktive keratinositler tarafından yapımı uyarılan ve bazı organların SKH'larında hastalığın progresyonu ile ilişkili bir keratindir. Bu çalışmada, derinin SKH'larında invazyon tanısını kolaylaştırıcı yardımcı bir immunhistokimyasal işaretleyici olarak SK 17 kullanımını araştırdık.

Yöntemler: On dokuz in situ skuamöz hücreli karsinom (İsSHK), 27 invaziv skuamöz hücreli karsinom (İvSHK) olmak üzere 46 primer deri skuamöz hücreli karsinom (SHK) olgusunda SK 17 immunhistokimyasal boyanması değerlendirildi. Boyanma paternleri diffuz (DF), yamalı (YM), suprabazal/santral (SS), periferik/bazal (PB) olarak tanımlandı. Sadece DF patern gösteren olgular SK 17 immunekspresyonu açısından pozitif olarak değerlendirildi. Boyanmayan veya diğer paternlerde boyanan olgular negatif olarak kabul edildi.

Bulgular: İsSHK olgularımızın hepsi SK 17 immunekspresyonu açısından negatif olarak değerlendirildi. Toplam 19 İsSHK olgusunun 7'sinde hiç boyanma saptanmaz iken 6 olguda YM ve 6 olguda SS paterni gözlemlendi. İvSHK olgularının 22'si (%81) pozitif olarak değerlendirildi. Negatif olarak değerlendirilen 5 İvSHK olgusunun 4'ü PB, biri SS paterninde boyanma gösterdi. SK17 immunhistokimyasal boyanmasının invazyonu değerlendirmek için duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %81 ve %100 olarak saptandı.

Sonuç: SK 17'nin derinin SHK'larında invazyonu değerlendirmek için faydalı bir immunhistokimyasal işaretleyici olduğu ve cerrahi sınırları belirlemede patoloğa yardımcı olabileceğini düşündük.

Anahtar Kelimeler: Sitokeratin 17, in situ skuamöz hücreli karsinom, invaziv skuamöz hücreli karsinom, Bowen hastalığı, deri, aktinik keratoz

Introduction: In some cases, it is difficult to evaluate histological invasion in squamous cell carcinomas (SCCs) and to discriminate them from in situ squamous cell carcinomas (ISSCCs). Cytokeratin (CK) 17 is induced by activated keratinocytes, and its expression is associated with disease progression in SCCs of certain organs. In this study, the utility of CK17 as an adjunct immunohistochemical marker to facilitate the diagnosis of invasion in cutaneous SCCs was investigated.

Methods: Immunohistochemical staining for CK17 was evaluated in 19 ISSCCs and 27 invasive SCCs (IVSCCs). Staining patterns were defined as diffuse (DF), patchy (PT), suprabasal/central (SC), or peripheral/basal (PB). SCCs showing only a DF pattern were interpreted as testing positive for CK17 immunopositivity. SCCs were interpreted as testing negative if there was no CK17 expression or they showed other staining patterns.

Results: All ISSCCs tested negative for CK17 immunopositivity. While no staining was detected in 7 of the 19 ISSCCs, the PT pattern was observed in 6 and the SC pattern in 6. Twenty-two (81%) IVSCCs tested positive. Of the 5 IVSCCs that tested negative, 4 showed the PB pattern and 1 showed the SC pattern. The sensitivity and specificity of CK17 immunohistochemical staining for identifying invasion were 81% and 100%, respectively.

Conclusion: CK17 may be a useful immunohistochemical marker for identifying invasion in cutaneous SCCs and may help pathologists determine surgical margins.

Keywords: Cytokeratin 17, in situ squamous cell carcinoma, invasive squamous cell carcinoma, Bowen disease, skin, actinic keratosis

Giriş

Sitokeratin (SK) 17 ilk defa pilosebase ünite ve bazal hücreli karsinomlarda tanımlanan, tip1 keratindir (1). Solunum yolu, glandüler epitel, transisyonel epitel gibi kompleks epitellerin bazal/miyoeptilyal hücrelerinde ekspresyon olur (2). Deride kıl folikülünün dış kök kılıfında, istmus ve sebase duktusun suprabazal hücrelerinde ve akrosiringiumun giriş bölgesinde bulunan birkaç bazal hücrede ekspresyonu bildirilmiştir (3). Normal koşullarda epidermiste ekspresyon görülmez. Ancak aktive suprabazal keratinositler tarafından yapımı tetiklenebilir (3). Epidermis kültürlerinde, psoriasis, siğil ve yara iyileşmesinde ekspresyonu bildirilmiş olup hücrelerin hiperproliferatif durumunu yansıttığı düşünülmektedir (3-5). Deri iyileşmesinde, fetal epidermis gelişiminde, çeşitli inflamatuvar dermatitlerde önemli rolü vardır (5, 6). Hücre büyümesi, mobilitesi ve migrasyonu ile ilişkili fonksiyonları da mevcuttur (6, 7).

Tüm bu özelliklerinden dolayı SK 17 immunekspresyonu çeşitli organların (oral kavite, uterin serviks, larinks, özefagus ve anüs gibi) intraepitelyal ve invaziv neoplazilerinde araştırılmıştır (4, 8-11). Divani ve ark. (9) normal ekto serviks epitelini negatif iken serviks malign ve premalign hücrelerinde SK 17 ekspresyonları bildirmişlerdir. Kitamura ve ark. (10) oral kavite skuamöz hücreli karsinomlarda (SHK) SK 17 ekspresyonunun tümör diferansiyasyonu ve malignitesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Chu ve Weiss kolorektal adenokarsinom olgularının yaklaşık

Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence:
Cem Leblebici
E-posta: cleblebici@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 02.01.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 24.02.2017

© Telif Hakkı 2017 Makale metnine
www.istanbulmedj.org web sayfasından
ulaşılabilir.

© Copyright 2017 by Available online at
www.istanbulmedicaljournal.org

1/3'ünde pozitif ekspresyon bildirmişlerdir (12). Kim ve ark (13) ise 82 safra kesesi adenokarsinom olgusunda immunhistokimyasal SK17 ekspresyonunun tümör evresi ile pozitif korelasyonunu ortaya koymuştur.

Derinin skuamöz hücreli lezyonlarında da SK 17 çalışılmıştır. Fernandez-Flores ve ark. (14) SK 17 immunekspresyonunun aktinik keratoz ve Bowen hastalığını birbirlerinden ayırt etmediğini, ancak Hematoksilin-eozin (HE) ile ilk bakışta gözden kaçabilecek küçük atipik odakları ortaya çıkardığını ve bu nedenle cerrahi sınır değerlendirmesinde katkı sağlayabileceğini öne sürmüştür. Proby ve ark.'ı (4) benign wartlar gibi hiperproliferatif durumlarda SK 17 suprabazal ekspresyonunun yanısıra invaziv SHK olgularında diffuz sitoplazmik ekspresyonunu göstermişlerdir. Ayrıca bazal hücreli karsinom, invaziv SHK ve bazaloid varyant SHK'lar gibi çeşitli epidermal malignitelerde de SK 17 ekspresyonları gösterilmiştir (15).

Nazarian ve ark (8) ise anüsün SHK'larında invazyonu belirlemek için SK 17'nin faydalı bir işaretleyici olabileceğini ileri sürmüştür. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak insan epitelinde bazal ve suprabazal tabakalarındaki SK 17 ekspresyonunun immunlokalizasyonu esas alınarak patern bazlı değerlendirme yapılmıştır. Yüzeysel ya da suprabazal boyanmalar negatif kabul edilirken sadece diffuz boyanma pozitif olarak değerlendirilmiştir. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda deri kaynaklı SHK'da invazyonu değerlendirmek için SK17 immunhistokimyasal ekspresyonunun patern bazlı araştırması yapılmamıştır.

Bu çalışmada derinin in situ ya da invaziv skuamöz hücreli karsinomlarında invazyonu değerlendirebilmek için yardımcı bir marker olarak SK 17 kullanımını araştırdık.

Yöntemler

Olgu Seçimi

Hastanemiz patoloji bölümünde 2013-2015 yılları arası total eksize biyopsi yapılmış ve in situ SHK, bowenoid tipte aktinik keratoz, Bowen hastalığı ve invaziv SHK tanısı almış olgulara ait HE prepatrlar tekrar değerlendirildi. Epidermis içinde yüzeye kadar tam kat tutulum gösteren tüm olgular bowenoid aktinik keratoz veya Bowen hastalığı ayrımı yapılmadan in situ SHK olarak değerlendirildi. İnvaziv SHK olgularında tümörün histolojik derecesi ve tümöre eşlik eden prekürsör lezyon (aktinik keratoz) olup olmadığı kaydedildi.

Tanı kriterlerini sağlayan 61 olgunun lamaları arşivden çıkarılarak değerlendirildi. Tanısını teyit edemediğimiz ya da uygun lam ve blokları arşivden çıkmayan olgular çalışma dışı bırakıldı. On dokuz in situ skuamöz hücreli karsinom (İsSHK), 27 invaziv skuamöz hücreli karsinom (İvSHK) olmak üzere toplamda 46 olgu çalışmaya dahil edildi. Etik komite onayı ve hasta onamları alındı.

İmmunhistokimya

Formalin fikse parafine gömülü 5 µm kalınlığındaki doku kesitlerine Ventana otomatik boyama cihazında standart teknik ile primer antikor olarak SK 17 (Ventana medikal sistem, katalog no: SP 95) kullanılarak immunhistokimyasal çalışma uygulandı. İnternal pozitif kontrol olarak lezyona komşu kıl folikülü yapıları, negatif kontrol olarak non-neoplastik epidermis kullanıldı. Çalışılan tüm

in situ ve invaziv SHK olgularında SK17 ile boyanma olup olmadığı ve immunhistokimyasal boyanma paternleri mikroskopik olarak incelendi.

SK17 boyanma paternini yorumlanmasında Troyanovsk, Sun ve Purkiš'nin rapor ettikleri gibi insan epitelinde bazal ve suprabazal tabakalarındaki keratin ekspresyonunun immunlokalizasyonu örnek alındı (16-18). SK 17 boyanma paternlerini değerlendirme kriterlerimiz ve pozitiflik durumları aşağıda tanımlanmıştır.

1. Diffuz (DF) patern: İn situ karsinom için epidermiste bazaldan yüzeye tam kat, invaziv karsinom için invaze hücre adalarının bazalinden santrale kadar tam kat kuvvetli boyanma. Bu boyanma paterni *pozitif* olarak değerlendirildi.

2. Suprabazal/santral (SS) patern: Epidermis yüzeyine yada invaze hücre adalarının santrale sınırlı bir boyanma (suprabazal veya neoplazinin içteki 2/3 kısmı). Bu boyanma paterni *negatif* olarak değerlendirildi.

3. Yamalı (YM) patern: Epidermis bazalı ya da invaze hücre adalarının periferinin boyanması ile birlikte epidermis yüzeyindeki ya da invaziv hücre adalarının santral 1/3 kısmının boyanması. Bu boyanma paterni *negatif* olarak değerlendirildi.

4. Periferel/bazal (PB) patern: Epidermisin sadece bazalı ya da invaze hücre adalarının periferinde boyanma. Bu boyanma paterni *negatif* olarak değerlendirildi.

Farklı paternlerin bir arada bulunması durumunda %90'ın üzerinde olan dominant patern o lezyonun paterni olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS istatistik programı kullanılarak yapılmıştır (version 13.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD). İvSHK'u saptamada *duyarlılık* (=gerçek pozitif/[gerçek pozitif + yalancı negatif]), *özgülük* (=gerçek negatif/[yalancı pozitif + gerçek negatif]), *pozitif prediktif değer* (gerçek pozitif/[gerçek pozitif + yalancı pozitif]) ve *negatif prediktif değer* (=gerçek negatif/[gerçek negatif + yalancı negatif]) hesaplandı. SK 17 ekspresyonu inSHK ve İvSHK grupları arasında Fisher kesin ki kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. İki kuyruklu p değeri <0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Tanı kriterlerini sağlayan 19 in situ skuamöz hücreli karsinom (İsSHK), 27 invaziv skuamöz hücreli karsinom (İvSHK) olmak üzere toplamda 46 olgu çalışmaya dahil edildi.

Tüm inSHK olgularında SK17 immunhistokimyasal olarak negatif olarak değerlendirildi (19/19; %100). Bu negatif olguların 7'sinde (%36) hiç ekspresyon saptanmadı. 6'sında (%32) YM paterni, kalan 6'sında (%32) ise SS paterni saptandı (Tablo 1, Resim 1).

İvSHK olgularının 22'si (%81) SK 17 pozitif, 5'i (%19) negatif olarak değerlendirildi. Pozitif boyanan olgular tanım gereği hepsi DF paterninde boyanırken, negatif olarak değerlendirilen olguların 4'ünde PB, birinde ise SS paterninde boyanmalar görüldü (Tablo 2, Resim 2).

İvSHK olgularının 23'ünde histolojik derece 1; ikisinde derece 2; ikisinde ise derece 3 olarak saptandı. SK 17 pozitif olarak değerlendirilen İvSHK olgularının hepsi derece 1 idi. SK 17 negatif olan beş olgunun ikisi histolojik derece 2; ikisi derece 3; biri ise derece 1 olarak saptandı.

PB paterni sadece yüksek dereceli (derece 2 ya da 3) olan İvSHK olgularında gözlemlendi. İn situ SHK olgularında görülmedi (Resim 2).

İvSHK olgularının tümör çevresinde 13 olguda (13/27; %48) aktinik keratoz alanları saptandı. Aktinik keratoz alanlarında SK 17 immunhistokimyasal olarak bir vaka dışında negatif olarak değerlendirildi. 3 olguda hiç boyanma saptanmaz iken 9 olguda SS paterni saptandı (Resim 3). Pozitif olarak değerlendirilen tek aktinik keratoz olgusunda bazal bölümde SK17 ekspresyonu daha zayıf olarak izlenirken suprabazal alanlarda ve invaziv tümör hücrelerinde kuvvetli diffuz ekspresyon gözlemlendi (Resim 4).

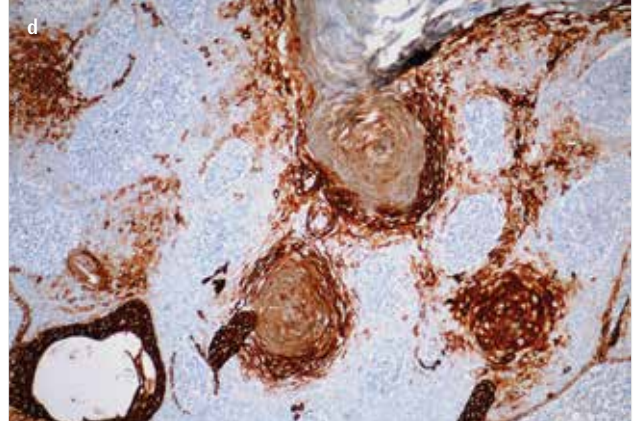
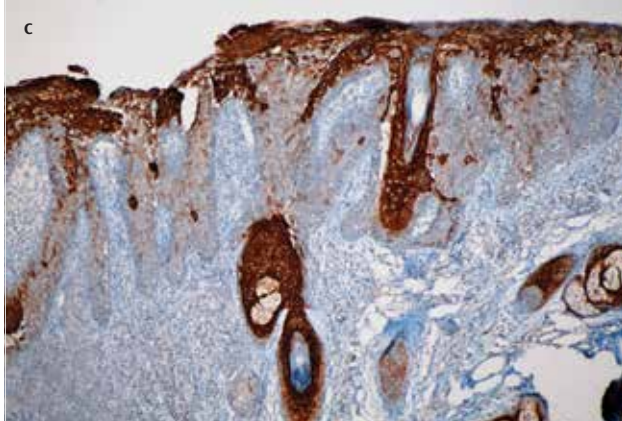
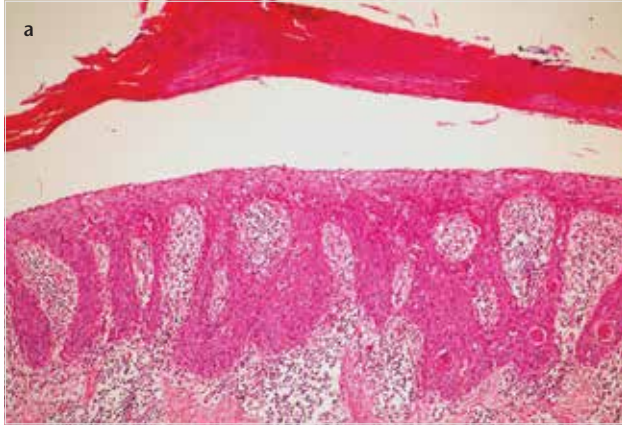
Ayrıca ilk bakışta gözden kaçabilecek özellikte bazı invaziv SHK odakları SK 17 boyaması ile daha kolay şekilde belirlendiği tespit edildi (Resim 5).

Deri SHK'larında SK17 immunhistokimyasal boyanmasının invazyonu değerlendirmek için duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %81 ve %100 olarak saptandı (Tablo 3). Ayrıca SK 17 boyanması yüksek pozitif prediktif değer (%100) ve negatif prediktif değere (%79) sahipti. İn situ ve invaziv SHK'lar arasında SK 17 immun boyanmasında anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.0001$).

Tablo 1. Bowen hastalığı olgularının histolojik ve immunhistokimyasal değerlendirme sonuçları

Olgu	SK 17 durumu	SK 17 paterni
1	Negatif	Boyanma saptanmadı
2	Negatif	Boyanma saptanmadı
3	Negatif	Boyanma saptanmadı
4	Negatif	Boyanma saptanmadı
5	Negatif	Boyanma saptanmadı
6	Negatif	Boyanma saptanmadı
7	Negatif	Boyanma saptanmadı
8	Negatif	SS
9	Negatif	SS
10	Negatif	SS
11	Negatif	SS
12	Negatif	SS
13	Negatif	SS
14	Negatif	YM
15	Negatif	YM
16	Negatif	YM
17	Negatif	YM
18	Negatif	YM
19	Negatif	YM

SK: sitokeratin; SS: suprabazal/santral; YM: yamalı



Resim 1. a-d. (a) İn situ skuamöz hücreli karsinom olgusu. (b-d) Bu olgularda SK17 ekspresyonları (b) Yamalı patern, (c) Suprabazal/santral patern, (d) Periferel/bazal patern). Bu boyanma paternleri negatif olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 2. İnvaziv skuamöz hücreli karsinom olgularının histolojik ve immunhistokimyasal değerlendirme sonuçları					
Olgu	Tümörde SK 17 durumu	Tümörde SK 17 paterni	Histolojik derece	Tümöre eşlik eden aktinik keratoz alanında SK 17 durumu	Tümöre eşlik eden aktinik keratoz alanında SK 17 paterni
1	Pozitif	DF	1	Negatif	Boyanma saptanmadı
2	Pozitif	DF	1	Negatif	Boyanma saptanmadı
3	Pozitif	DF	1	Negatif	Boyanma saptanmadı
4	Pozitif	DF	1	Negatif	SS
5	Pozitif	DF	1	AK saptanmadı	AK saptanmadı
6	Pozitif	DF	1	AK saptanmadı	AK saptanmadı
7	Pozitif	DF	1	Negatif	SS
8	Pozitif	DF	1	AK saptanmadı	AK saptanmadı
9	Pozitif	DF	1	AK saptanmadı	AK saptanmadı
10	Pozitif	DF	1	Negatif	SS
11	Pozitif	DF	1	Negatif	SS
12	Pozitif	DF	1	AK saptanmadı	AK saptanmadı
13	Pozitif	DF	1	AK saptanmadı	AK saptanmadı
14	Pozitif	DF	1	AK saptanmadı	AK saptanmadı
15	Pozitif	DF	1	AK saptanmadı	AK saptanmadı
16	Pozitif	DF	1	AK saptanmadı	AK saptanmadı
17	Pozitif	DF	1	Negatif	SS
18	Pozitif	DF	1	Negatif	SS
19	Pozitif	DF	1	AK saptanmadı	AK saptanmadı
20	Pozitif	DF	1	Negatif	SS
21	Pozitif	DF	1	AK saptanmadı	AK saptanmadı
22	Pozitif	DF	1	Pozitif	DF
23	Negatif	SS	1	Negatif	SS
24	Negatif	PB	2	AK saptanmadı	AK saptanmadı
25	Negatif	PB	2	AK saptanmadı	AK saptanmadı
26	Negatif	PB	3	AK saptanmadı	AK saptanmadı
27	Negatif	PB	3	Negatif	SS

SK: sitokeratin; DF: diffuz; SS: santral/suprabazal; PB: periferik/bazal; AK: aktinik keratoz

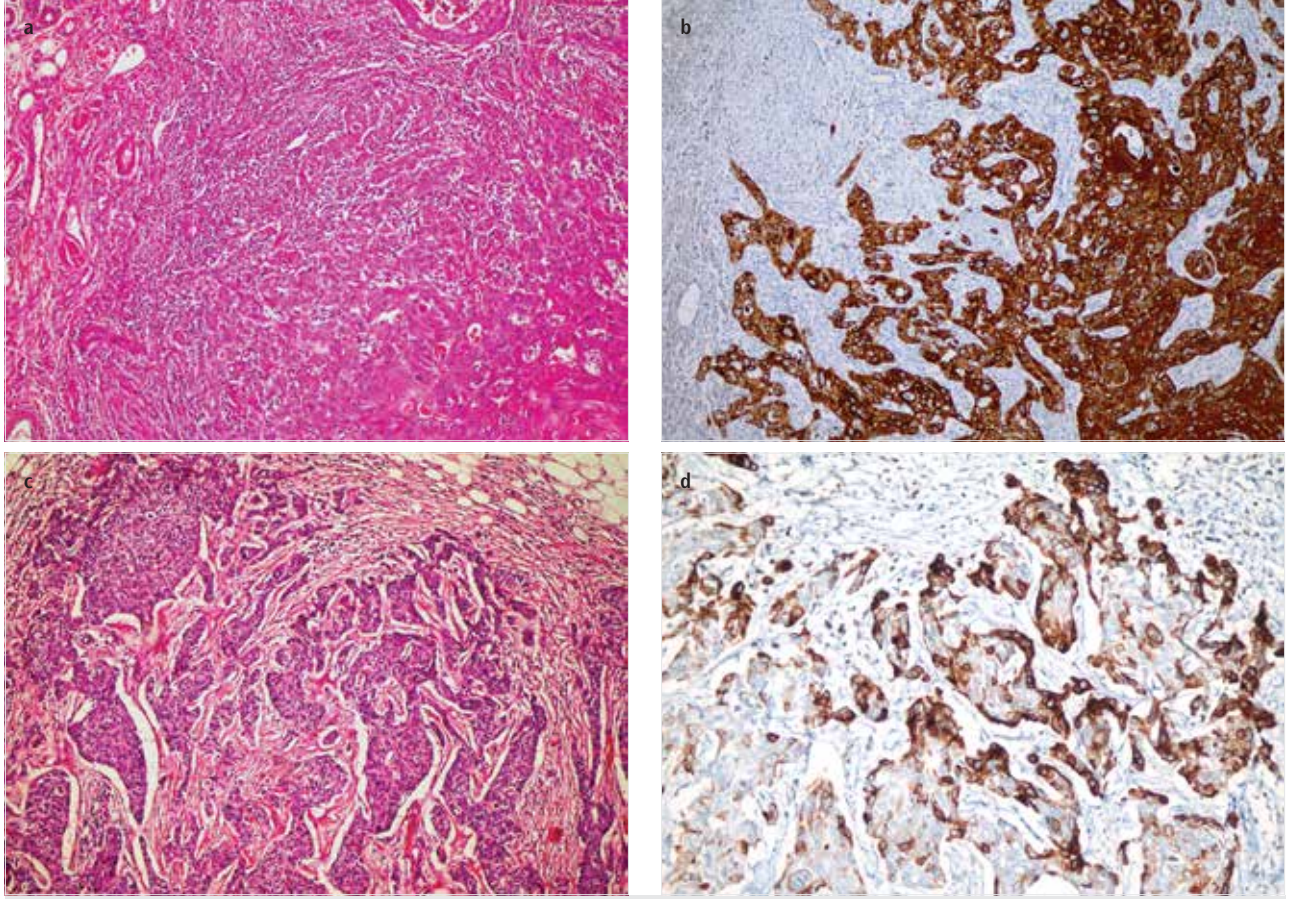
Tablo 3. İnvaziv skuamöz hücreli karsinomu saptamak için kullanılan SK17 immun ekspresyonunun istatistiksel analiz özeti	
Duyarlılık (n [%])	22/27(81)
Özgüllük (n [%])	19/19(100)
PPD (n [%])	22/22(100)
NPD (n [%])	19/24(79)
p*	P<0,001
* Fisher kesin ki kare testi kullanılarak hesaplanmıştır. SK: sitokeratin; PPD: pozitif prediktif değer; NPD: negatif prediktif değer	

Tartışma

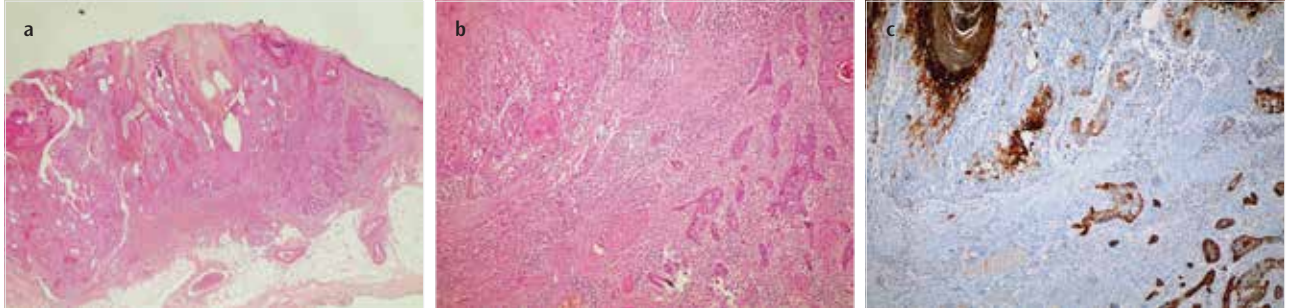
Bu çalışmada derinin skuamöz hücreli lezyonlarında invazyonu tespit edebilmek için immunhistokimyasal olarak SK17 kullanımını patern bazlı olarak değerlendirdik. Belirlediğimiz kriterlere göre in situ SHK olgularının tamamında negatif sonuç elde ettik. İnvaziv SHK olgularımızın ise %81’nde pozitif boyanma saptandık.

Derinin in situ SHK’u Bowen hastalığı olarak bilinir. Aktinik keratoz ise derinin prekanseröz lezyonları arasında yer almakla birlikte bazı yazarlar aktinik keratozu “keratinositik intraepidermal neoplazi” veya solar keratotik intraepidermal SHK” olarak tanımlarlar (19, 20). Bowenoid tipte aktinik keratozlar epidermisi tam kat halinde tutukları için Bowen hastalığından mikroskopik olarak ayırt edilebilmeleri güç, bazen imkansız olmaktadır (19). Bowen hastalığı ve aktinik keratozun farklı hücre tiplerinden geliştiği öne sürülmüşse de pratikte hastaya yaklaşım ve tedavileri benzerdir (19). Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda Bowen hastalığı ve bowenoid aktinik keratoz, ayırım yapılmadan in situ SHK olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde derinin intraepitelyal neoplazilerinde (in situ karsinomlarında) SK 17 ekspresyonunun varlığı ve paternlerini araştıran tek bir çalışma mevcuttur (14). Bu çalışmada aktinik keratoz ve Bowen hastalığı olgularının hemen tamamında SK 17 ile suprabazal boyanma gözlenmiş olup bu iki antijenin ekspresyon paterni ile birbirinden ayrılmayacağı gösterilmiştir. Sadece bir olgu yamalı paternde, diğer bir olgu ise diffuz pa-



Resim 2. a-d. (a) İnvaziv skuamöz hücreli karsinom olgusu . (b) Bu olguda pozitif boyanma olarak değerlendirilen diffüz SK17 ekspresyonu. (c) Bir diğer invaziv olgu. (d) Bu olguda negatif olarak değerlendirilen periferik paternde SK17 ekspresyonu.



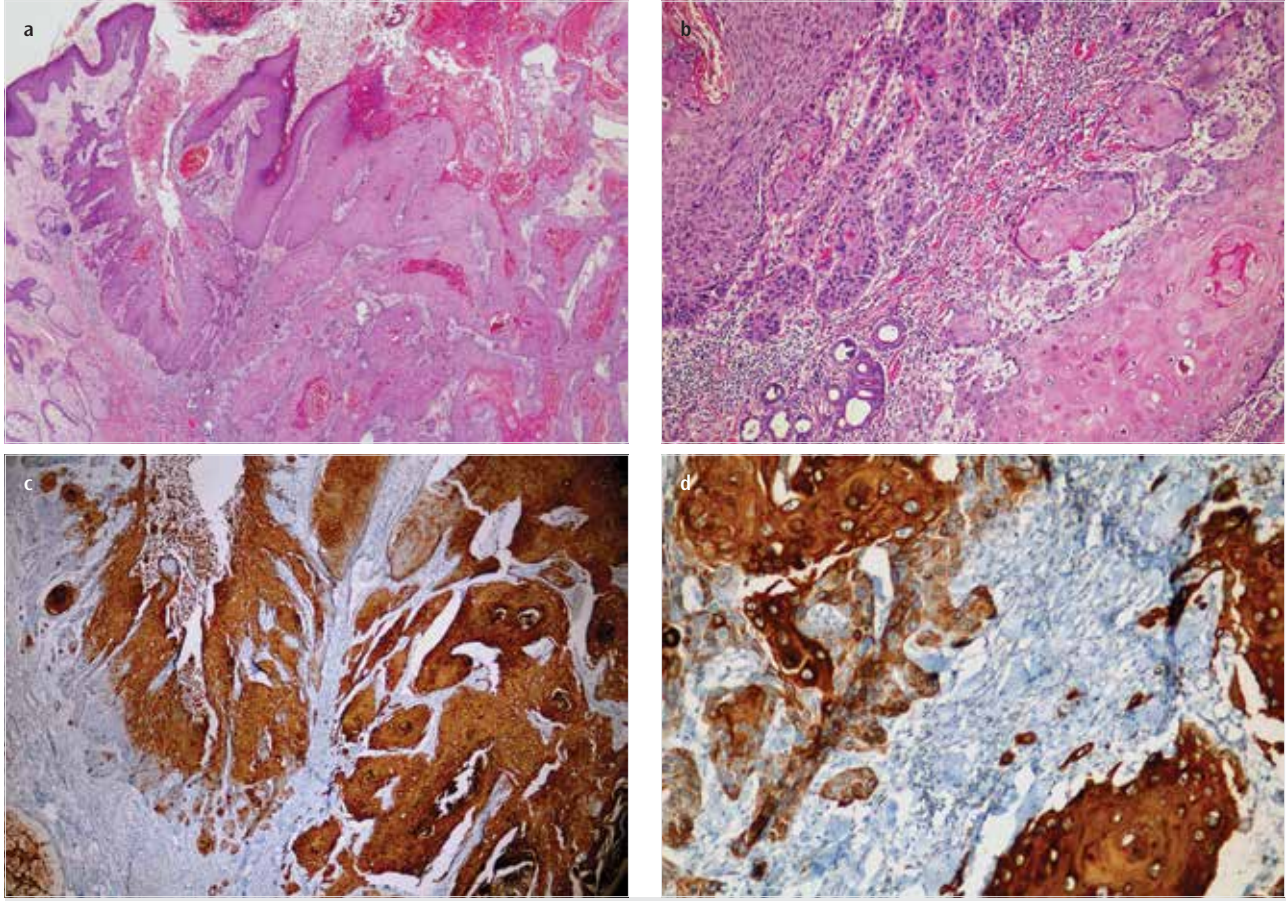
Resim 3. a-c. (a, b) Yüzeyinde aktinik keratoz alanları içeren invaziv skuamöz hücreli karsinom olgusu. (c) SK 17 ile invaziv tümör pozitiftir. Aktinik keratoz alanı suprabazal paternde boyandığı için negatif olarak değerlendirilmiştir.

ternde boyanmıştır. Yazarlar, diffüz boyanma paterni gözlenen tek Bowen hastalığı olgusunun bizim olgularımızın aksine daha matür ve geniş sitoplazmalı hücrelerden oluştuğunu bildirmektedir. Materyal metot bölümünde belirlediğimiz kriterler kullanılırsa bu çalışmadaki aktinik keratoz ve Bowen hastalığı olgularının biri hariç tamamını negatif olarak değerlendirmek ve dolayısı ile bizim bulgularımız ile paralellik gösterdiğini söylemek mümkündür. Bizim çalışmamızda bowenoid aktinik keratoz ve Bowen hastalığı ayrımı yapmadan incelediğimiz 19 olgunun tamamında ve invaziv tümöre eşlik eden aktinik keratoz alanlarında ise bir olgu dışında tamamen SK 17 ile negatif boyanma tespit ettik.

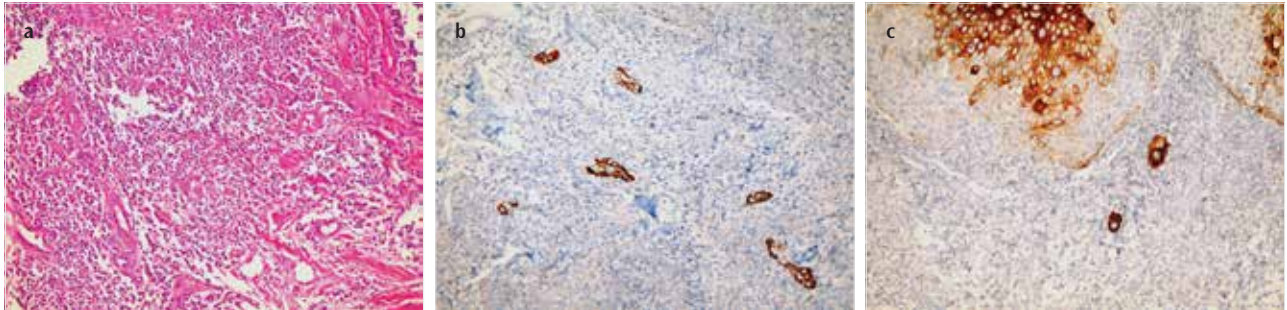
Çalışmamızda incelediğimiz derece 1 invaziv SHK olgularının hemen hepsinde (22/23; %96) pozitif; daha yüksek dereceye sahip

az sayıdaki olgunun ise tamamında negatif boyanma elde ettik (4/4; %100). İstatistiksel olarak değerlendirmek için yeterli sayıda olgumuz olmamakla birlikte olgularımızda tümör derecesi arttıkça hücrelerin immatür/bazaloid görünüm kazandığı ve SK 17 ekspresyonunun azalarak diffüz boyanmanın yerini periferik/yamalı boyanma paternine bıraktığı izlenimini aldık. Bu gözlem litetürdeki bazaloid SHK'larda ekspresyonun azaldığını gösteren Linksey'in çalışması ile benzerlik göstermektedir (15). Primer deri SHK'larında derece ile SK 17 ekspresyonu arasındaki ilişkinin ortaya konulması için yüksek olgu sayısına sahip farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vakalarımızda çoğu in situ ve invaziv SHK odakları HE ile kolayca tespit edilebiliyordu, ancak SK17 immunekspresyonu ile gözden kaçabilecek küçük odaklar kolaylıkla gösterildi (Resim 5). Bazı ol-



Resim 4. a-d. (a-d) Resimlerin sol yarılarında aktinik keratoz, sağ yarılarında invaziv tümör izlenmektedir. Aktinik keratoz alanında bazal bölümde SK17 ekspresyonu daha zayıf olarak izlenirken, suprabazal alanlarda ve invaziv tümör hücrelerinde kuvvetli ve diffuz SK17 ekspresyonu mevcuttur.



Resim 5. a-c. (a, b) HE kesitlerde fark edilmesi oldukça güç olan invaziv odak SK 17 boyası ile açığa çıkarılmıştır. (c) Mikroinvaziv tümör odağına komşu aktinik keratoz odağında suprabazal ve fokal bazal boyanma paterni.

gulara ise cerrahi sınır tutulumunun teyit ya da ekarte edilmesinde SK 17 ekspresyonunun faydalı olduğu gözlemlendi. Benzer şekilde literatürde SK 17 kullanımının in situ SHK olgularında ve bazal hücreli karsinomlarda pozitif cerrahi sınırı belirlemede faydalı olduğu hâlihazırda bildirilmektedir (14, 21).

Mikroskopik olarak proliferen aktinik keratozlardan invaziv SHK'yı ayırt etmek zaman zaman güç ve problematik olabilmektedir (22). SK 17 immünekspresyonun aktinik keratoz olgularında bir olgu dışında hepsinde negatif olarak saptamamız bu immunhistokimyasal işaretleyicinin kullanımının iki antitenin ayırımında faydalı olabileceğini düşündürmektedir (Resim 4). Tek pozitif olan aktinik keratoz olgumuzda epidermal bazal bölümdeki hücrelerde zayıf immünekspresyon varlığı invaziv SHK ayırımında yardımcı olabilir (Resim 5).

Sonuç

İnvaziv SHK'ların çoğunda diffuz paternde SK 17 ekspresyonu saptadık. In situ skuamöz hücreli karsinomlarda ise SSP/YP paterninde boyanmalar görüldü ya da hiç boyanma izlenmedi. SK 17 immünekspresyonun özellikle düşük dereceli yüzeysel invaziv SHK'lar gibi zor lezyonlarda invazyonu değerlendirmede ve şüpheye düşülen durumlarda cerrahi sınırı belirlemede patoloğa yardımcı olabileceğini düşündük.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Sözlü hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Istanbul Training and Research Hospital.

Informed Consent: Verbal informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the author.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Moll R, Franke WW, Volc-Platzer B, Krepler R. Different keratin polypeptides in epidermis and other epithelia of human skin: a specific cytokeratin of molecular weight 46,000 in epithelia of the pilosebaceous tract and basal cell carcinoma. *J Cell Biol* 1982; 95: 285-9. [\[CrossRef\]](#)
- Lu S, Tiekso J, Hietanen S, Syrjänen K, Havu VK, Syrjänen S. Expression of cell-cycle proteins p53, p21 (WAF-1), PCNA and Ki-67 in benign, premalignant and malignant skin lesions with implicated HPV involvement. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 268-73. [\[CrossRef\]](#)
- Yamamoto O, Asahi M. Cytokeratin expression in trichoblastic fibroma (small nodular type trichoblastoma), trichoepithelioma and basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1999; 140: 8-16. [\[CrossRef\]](#)
- Proby CM, Churchill L, Purkis PE, Glover MT, Sexton CJ, Leigh IM. Keratin 17 expression as a marker for epithelial transformation in viral warts. *Am J Pathol* 1993; 143: 1667-78.
- Wilson CL, Dean D, Lane EB, Dawber RP, Leigh IM. Keratinocyte differentiation in psoriatic scalp: morphology and expression of epithelial keratins. *Br J Dermatol* 1994; 131: 191-200. [\[CrossRef\]](#)
- McGowan KM, Coulombe PA. Onset of keratin 17 expression coincides with the definition of major epithelial lineages during skin development. *J Cell Biol* 1998; 143: 469-86. [\[CrossRef\]](#)
- Tong X, Coulombe PA. Keratin 17 modulates hair follicle cycling in a TNF alpha-dependent fashion. *Genes Dev* 2006; 20: 1353-64. [\[CrossRef\]](#)
- Nazarian RM, Primiani A, Doyle LA, Linskey KR, Duncan LM, Odze RD, et al. Cytokeratin 17: an adjunctive marker of invasion in squamous neoplastic lesions of the anus. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 78-85. [\[CrossRef\]](#)
- Divani S, Kalodimos G. Expression of cytokeratins 8 and 17 as a diagnostic marker of cervical intraepithelial neoplasia. *Arch Oncol* 2010; 18: 88-90. [\[CrossRef\]](#)
- Kitamura R, Toyoshima T, Tanaka H, Kawano S, Kiyosue T, Matsubara R, et al. Association of cytokeratin 17 expression with differentiation in oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 1299-310. [\[CrossRef\]](#)
- Arnault JP, Wechsler J, Escudier B, Spatz A, Tomasic G, Sibaud V, et al. Keratoacanthomas and squamous cell carcinomas in patients receiving sorafenib. *J Clin Oncol* 2009; 10;27: 59-61. [\[CrossRef\]](#)
- Chu PG, Schwarz RE, Lau SK, Yen Y, Weiss LM. Immunohistochemical staining in the diagnosis of pancreaticobiliary and ampulla of Vater adenocarcinoma: application of CDX2, CK17, MUC1, and MUC2. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 359-67. [\[CrossRef\]](#)
- Kim K, Lee HW, Chae SW, Kim DH, Do IG, Lee HJ, et al. Cytokeratin 17 Expression is Associated With Poor Prognosis in Gallbladder Adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017; 25: 346-50. [\[CrossRef\]](#)
- Fernandez-Flores A. Cytokeratin 17 immunorexpression in actinic keratosis boweroid and nonboweroid) and in Bowen disease. *Ann Diagn Pathol* 2016; 20: 1-6. [\[CrossRef\]](#)
- Linskey KR, Gimbel DC, Zukerberg LR, Duncan LM, Sadow PM, Nazarian RM. BerEp4, cytokeratin 14, and cytokeratin 17 immunohistochemical staining aid in differentiation of basaloid squamous cell carcinoma from basal cell carcinoma with squamous metaplasia. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 1591-8. [\[CrossRef\]](#)
- Troyanovsky SM, Guelstein VI, Tchipsysheva TA, Krutovskikh VA, Bannikov GA. Patterns of expression of keratin 17 in human epithelia: dependency on cell position. *J Cell Sci* 1989; 93: 419-26.
- Sun TT, Eichner R, Nelson WG, Tseng SC, Weiss RA, Jarvinen M, et al. Keratin classes: molecular markers for different types of epithelial differentiation. *J Invest Dermatol* 1983; 81: 109-15. [\[CrossRef\]](#)
- Purkis PE, Steel JB, Mackenzie IC, Nathrath WB, Leigh IM, Lane EB. Antibody markers of basal cells in complex epithelia. *J Cell Sci* 1990; 97: 39-50.
- Kessler GM, Ackerman AB. Nomenclature for very superficial squamous cell carcinoma of the skin and of the cervix: a critique in historical perspective. *Am J Dermatopathol* 2006; 28: 537-45. [\[CrossRef\]](#)
- Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 11-7. [\[CrossRef\]](#)
- Baum CL. Commentary: diagnostic utility of cytokeratin 17 immunostaining in morpheaform basal cell carcinoma and for facilitating the detection of tumor cells at the surgical margins. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1367-8. [\[CrossRef\]](#)
- Filosa A, Filosa G. Actinic keratosis and squamous cell carcinoma: clinical and pathological features. *G Ital Dermatol Venereol* 2015; 150: 379-84.

Cite this article as: Leblebici C. Cytokeratin 17: An adjunct immunohistochemical marker of invasion in squamous neoplastic skin lesions. *Istanbul Med J* 2017; 18: 145-51.