

原文題目(出處)：	Immunohistochemical expression of cytokeratins 7 and 20 in malignant salivary gland tumors. Modern Pathol (2004) 17, 407-15.
原文作者姓名：	Nikitakis NG, Tosios KI, Papanikolaou VS, Rivera H, Papanicolaou SI, Ioffe OB
通訊作者學校：	Dental School, University of Maryland, Baltimore
報告者姓名(組別)：	陳靜怡 R2
報告日期：	2007/03/06

## Abstract

目的：因為cytokeratins 7與20再惡性表皮腫瘤的表現具有異質性(heterogeneity)，因此 cytokeratin 7/20的免疫表型(immunophenotype)成為一種很有用的診斷工具，可分辨原發性或未知來源的轉移性惡性腫瘤。然而，cytokeratins在惡性唾液腺腫瘤的表現尚未有完整的研究，

方法：以84個主要與小唾液腺惡性腫瘤的病例為對象，其中包含：

mucoepidermoid carcinoma	26 cases
adenoid cystic carcinoma	25 cases
polymorphous low grade carcinoma	11 cases
salivary duct carcinoma	8 cases
carcinoma ex mixed tumor	3 cases
not otherwise specified	3 cases
clear cell adenocarcinoma	2 cases
basal cell adenocarcinoma	2 cases

另外，13個具有原發性皮膚或黏膜鱗狀上皮癌並且侵犯唾液腺之病例也一併接受免疫化學染色檢查。

結果：1. 惡性唾液腺腫瘤(malignant SGT)

cytokeratin 7 – diffuse and strong positivity in 62 cases  
focal weak positivity in 22 cases

cytokeratin 20 – negative reaction in 78 cases

focal weak positivity in 6 cases

(2 mucoepidermoid, 1 adenoid cystic, 3 salivary duct)

92.9%的惡性唾液腺腫瘤顯現cytokeratin 7 positive/ cytokeratin 20 negative 的免疫染色特性，其他7.1%為兩者皆positive，後者這種表現在salivary duct carcinoma 更為常見。

2. 鱗狀上皮癌(SCC)

69% cytokeratin 7與20皆為negative，其餘31%為cystokeratin 20 negative而 cytokeratin 7為focal weak positivity。

結論：作者認為cytokeratin 7/20免疫表型的表現(immunoprofile)對(1)原發性惡性SGT，特別是mucoepidermoid carcinoma，與SCC的鑑別診斷以及(2)salivary duct carcinoma 與其他惡性SGT的鑑別診斷有幫助。

## 內文：

## Introduction

## 1. cytokeratin (CKs)

由一個intermediate filament proteins 家族所構成，其存在侷限於上皮及其所形成的腫瘤，至少有20種CK曾被描述，他們在不同的上皮的表現具有高度差異性。上皮惡性腫瘤會大量的保留來源上皮的CK表現，針對特定CK的鑑別性免疫化染色可幫助對不同上皮惡性腫瘤(carcinoma)的確認與分類。

## 2. CK7 與 CK20

曾有報告指出對分辨原發性或不同來源轉移性惡性腫瘤為一種有效的診斷工具。他們在上皮惡性腫瘤的表現型態(expression profile)曾被完整的研究，表現如下：

## (1) CK7

可見於大部分上皮惡性腫瘤，下列來源的惡性腫瘤除外

- a. 大腸、腎臟、胸腺
- b. 源自於肺臟與肝臟的carcinoid tumors
- c. 皮膚的Merkel cell tumors

(2) CK20

- a. 主要可見於下列來源的adenocarcinomas – 大腸、mucinous ovarian tumor與Merkel cell carcinomas.
- b. Transitional cell carcinoma與源自於胃、膽道系統及胰臟的adenocarcinomas也可經常見到。

(3) SCC

通常CK7與CK20皆為negative，子宮頸SCC除外，其CK7經常為positive。

3. CK7/CK20之應用

單一CK在診斷上的幫助有限，合併CK7/20的免疫化學染色表現對特定的腫瘤的確認已被證實為有價值的，具有診斷與治療的重要意義。典型的例子包括—

- (1) 來自肺、內分泌系統、nonmucinous ovarian與乳房的adenocarcinoma (主要為CK7+/CK20-)，與來自大腸的adenocarcinoma (主要為CK7-/CK20+)的鑑別診斷。
- (2) (CK20+) Merkel cell carcinoma與(CK20+) 唾液腺small cell carcinoma，與(CK20-)其他來源的small cell carcinomas的鑑別診斷。

4. Carcinomas of salivary gland origin

唾液腺惡性腫瘤為上皮惡性腫瘤中很重要的次分類，他們會轉移至遠處因此應被納入未知來源轉移性腫瘤的鑑別診斷中。此外，在區分轉移至唾液腺惡性腫瘤與侵犯唾液腺之SCC會有診斷困難。最後，對組織病理特徵有許多相似處且臨床行為有較大範圍的惡性SGTs如何精確的分類經常會遭遇困難。在上述例子中，CK的表現對正確的診斷唾液腺惡性腫瘤有幫助。

本研究之目的即在於探討CK7/CK20在唾液腺惡性腫瘤的表現模式，這個主題迄今尚未被完整研究。

Material and methods

1. 84原發性惡性SGTs – 選自各個作者所屬機構的病理部外科病理病例。

(1) Site

minor salivary gland -- 52 cases  
major salivary gland -- 30 cases  
site unspecified -- 2 cases

(2) Gender -- 35 male, 48 female, 1 unknown.

(3) Age – mean age : 53.5 yrs, range: 5-88 yrs

(4) 組織病理分類

- a. mucoepidermoid carcinoma – 26 cases (9 low-grade, 12 intermediate-grade, 5 high-grade)
- b. adenoid cystic carcinoma – 25 cases
- c. polymorphous low-grade carcinoma – 11 cases
- d. salivary duct carcinoma – 8 cases
- e. acinic cell carcinoma – 4 cases
- f. carcinoma ex mixed tumor – 3 cases
- g. adenocarcinoma not otherwise specified – 2 cases
- h. basal cell adenocarcinoma – 2 cases
- i. clear cell adenocarcinoma – 2 cases, 兩個病例皆為原發性且在身體其它並沒有clear cell tumor。

2. 13 SCC with secondary salivary gland invasion亦被納入研究

(1) Gender – 4 male, 9 female.

(2) Age – mean age : 63.8 yrs, range: 46-79 yrs (只有11個病人有資料)。

3. 切片染色

以5 μm厚度的切片在標準程序下進行H&E、CK7、CK20染色。為確保染色之品質，CK7與CK20都有進行positive 與negative control (CK7+: gestational endometrium；CK20+：colon adenocarcinoma)。

4. 統計方法 – 半定量式(semiquantitative)

- (1) 檢查整個腫瘤，超過5%以上呈現positive才被認定為positive。
- (2) 紀錄positive反應的分佈與強弱
- (3) 各種腫瘤其不同細胞組成間，positive reaction的分佈也會紀錄。
- (4) 以  $\chi^2$  statistical test進行統計分析。

Results

1. Malignant salivary gland tumors(MSGT)

(1) CK7

A. 表現、強度、分佈

	Positive				Negative
	Percentage	Distribution		Intensity	
		Diffuse	Focal		
All MSGT	100%	77.4%	22.6%	Strong	0%
Mucoepidermoid ca.		65/84	19/84		
Ca. ex mixed tumor		33.3%	66.7%		
Adenoid cystic ca.		1/3	2/3		
Others		56.0%	44.0%		
		0~67%	0~33%		

B. 分佈與細胞種類

	Strong (+)	Less intense (+)	Negative (-)
Adjacent normal salivary gland	Luminal ductal cells	Basal ductal, myoepithelial, acinar cells	
		Positive(+)	Negative(-)
	Diffuse(+) MSGT	與腫瘤細胞種類無關，全部(+)	
Focal(+) MSGT	Mucoepidermoid ca.	Mucous, intermediate, luminal cells	Epidermoid cells
	Adenoid cystic ca. Ca. ex mixed tumor	Luminal cells	Myoepithelial cells (negative, or very weakly positive)
	Polymorphous low-grade ca. Acinic cell ca.	Luminal, nonacinar cells	Acinar cells

(2) CK20

A. 表現、強度、分佈

	Positive			Negative	
	Percentage	Distribution	Intensity		
All MSGT	7.1%	Focal	Weak	92.9%	
Mucoepidermoid ca.	6/84			78/84	
Mucoepidermoid ca.	7.7%			24/26	92.3%
Adenoid cystic ca.	4.0%			24/25	96.0%
Salivary duct ca.	1/25			62.5%	24/25
Others	37.5%	5/8	100%		
	3/8				
	0%				

B. 分佈與細胞種類

- 在正常唾液腺：全部為negative。
- 在本研究中的MSGT：分佈模式與細胞種類無關。

(3) CK7/CK20的分析

	Cases and Percentage
CK7+/CK20-	92.9%, 78/84
CK7+/CK20+	7.1%, 2/84
CK7-/CK20-	0
CK7-/Ck20+	0

## 2. SCCs

(1) CK7 – Positive : 30.8%, 4/13, focal weak positivity

Negative : 69.2%, 9/13

(2) CK20 – All negative

(3) CK7/CK20

	Cases and Percentage
CK7+/CK20-	30.8%, 4/13
CK7+/CK20+	69.2%, 9/13
CK7-/CK20-	0
CK7-/Ck20+	0

## 3. 統計分析

(1) 與SCCs相較，CK7+/CK20-免疫表型在惡性唾液腺腫瘤中明顯較高。

(2) 考慮腫瘤種類，除了salivary duct ca.外，其它每一種MGST中，CK7+/CK20-的比率都比SCCs 明顯較高。

(3) salivary duct ca. 病例中，CK7+/CK20-的比率與SCCs無明顯差異。

CK7+/CK20+的比率在salivary duct ca.比其他種類的MGST明顯較高。

## Discussion

## 1. Cytokeratin family在正常唾液腺組織中的分佈情形

CK8 & CK18	Luminal ductal cells, acinar cells
CK5 & CK14	Basal ductal cells, myoepithelial cells
CK7	Strong (+) : luminal cells Less intense (+) : acinar cells, basal cells, myoepithelial cells (與本研究結果相符)
CK20	All negative

2. 之前的研究顯示cytokeratin在正常唾液腺組織的表現模式會在唾液腺腫瘤中重現其特徵。然而還是會有差異出現

(1) 不同組織分類的腫瘤之間

(2) 同一種類的腫瘤、不同病例之間

(3) 同一病例、同一腫瘤之內的不同區域

以上都會產生差異。

## 3. CK7在SGT中的表現

(1) 之前的研究發現CK7會在大部份的唾液腺腫瘤中呈現positive反應，包括良性與惡性，與本研究結果相符，雖然在染色強度與分佈有差異。

(2) CK7 在特定種類的腫瘤中會偏好某些細胞(例如在Adenoid cystic ca.，luminal cells 表現的強度比myoepithelial cells強)，與其他研究結果相符。

## 4. CK20在SGT中的表現

(1) 在唾液腺腫瘤所做的研究範圍、種類、與數量較少。

(2) 在之前的研究中，CK20在惡性唾液腺腫瘤的表現為negative，只有少數mucoepidermoid ca.、ca. ex mixed tumor、以及mucinous adenocarcinoma的病例呈現positive，與本研究結果相符。

## 5. CK7/CK20 profile與MSGT的鑑別診斷

本研究中CK7/CK20 profile與腫瘤種類沒有顯著相關salivary duct ca.是唯一的例外。

(1) 與其他MSGT相較，salivary duct ca.具有較高的機率會出現CK7+/CK20+。

(2) 在mucoepidermoid ca.、adenoid cystic ca.中，.偶爾會出現CK7+/CK20+，雖然比率小，但會減弱CK7/CK20 profile作為的診斷工具的可信度。

- (3) adenoid cystic ca.較常出現 focal(+)，與polymorphous low-grade ca.幾乎全部為 diffuse(+)的情形相比，CK7 positivity分佈的模式可提供有用的區別線索，因為這兩者在型態特徵上有許多的重疊。
6. 唾液腺轉移性腫瘤與原發性惡性腫瘤之區別
- (1) 原發性MSGT與由breast, lung, endometrium, ovaries, and thyroid轉移而來的惡性腫瘤都會呈現CK7+/CK20-，因此無法以此為區別，唯一的例外為salivary duct ca.(因為會有較高機率出現CK7+/CK20+)。
- (2) 原發性MSGT會呈現CK7+，因此可與下列惡性腫瘤區別：
- CK7-/CK20+：colorectal ca.
  - CK7-/CK20-：adrenal cortical ca.，prostatic ca.，renal cell ca.
- (3) MSGT中的small cell ca.並未列入本研究中。在其它報告中，CK20在small cell ca. 常呈現diffuse positivity，與來自皮膚的Merkel cell ca.類似，因此可與其他位置的small cell ca.做區別。
7. 遠端轉移的MGST
- (1) 在缺乏腫瘤的先前診斷(previous diagnosis)時，擁有CK7/CK20 profile的知識在對轉移的MSGT下確切診斷時，可提供有用的協助。
- (2) 轉移的MGST會保留原來腫瘤的CK表現這個假設已在先前的觀察中得到證實，這表示CK7/CK20在原發腫瘤的表現也會出現在轉移的腫瘤中，然而未來尚需更多的研究來加以證實。
8. 其他學者對CK7/CK20 profile在SCCs的研究結果
- (1) Chu et al – head and neck SCCs
- CK7-/CK20-：67%
  - CK7+/CK20-：27%
  - CK7-/CK20+：6%
  - CK7+/CK20+：0%
- (2) Regauer et al – ca. of the Waldeyer’s ring area
- CK7與CK20皆為negative，只有在源自於小唾液腺管的區域會呈現CK7(+)，並產生cystic “fluid-filled” nodal metastasis。
- 這結果與CK7為glandular origin 的marker相符。
- (3) CK7/CK20 profile 對區分high grade mucoepidermoid carcinoma 與直接侵犯或轉移至唾液腺的SCCs很有幫助。

Conclusion

CK7/CK20的免疫化學染色profile無法分辨惡性唾液腺腫瘤的種類，但仍可在與其他不同來源的惡性腺腫瘤做鑑別診斷上提供相當程度的幫助，包含SCC。

題號	題目
1	S-100染色下列何種細胞會呈現positive reaction? (A) Epithelial cell (B) Myoepithelial cell (C) Ductal cell (D) osteoblast
答案(B)	出處：
題號	題目
2	Malignant salivary gland tumor 中下列何者最常見? (A) Adenoid cystic carcinoma (B) Acinic cell carcinoma (C) Polymorphous low grade carcinoma (D) Mucoepidermoid carcinoma
答案(D)	出處：Oral and maxillofacial pathology, Neville, 1 <sup>st</sup> ed., P.349