

CYTOKERATINS, AN ANCIENT BUT PRECIOUS TOOL TO STUDY NORMAL AND PATHOLOGICAL TISSUES

LE CITOCHERATINE, UN ANTICO MA SEMPRE PREZIOSO STRUMENTO DI STUDIO DEI TESSUTI NORMALI E PATOLOGICI

Giancarlo Pompei, Andrea Di Bernardo, Ilenia Forbice

Dipartimento di Patologia Umana, Università degli Studi di Palermo, Via del Vespro 129, Palermo, Italy.

Correspondence: giancarlo_pompei@hotmail.com

CAPSULA EBURNEA, 2,2:1-10, 2007.

Received: 26th September 2006, Revised: 19th January 2007, Accepted: 3rd February 2007

Abstract: Immunohistochemistry derives from the cross-talk between immunology and histology. It allows to identify the expression of several antigens expressed in normal and pathological tissues by the use of specific mono- or polyclonal antibodies. Among the different types of antibodies available, the ones specific for cytokeratins represent a valid tool for immunohistochemical investigations in a wide range of neoplastic or non-neoplastic conditions. Cytokeratins are important cytoskeletal components present in a great variety of tissues. These molecules are currently distinguished on the basis of their molecular weight and there is a close correlation between a cytotype and the expression of specific cytokeratins. The expression of some cytokeratins in many pathological tissues is of remarkable help in interpreting particularly complex cases and in cases with similar histological pictures, and this may lead to better defined and detailed diagnoses and then to design more specific targeted therapies. Given the significant implications of the use of these molecules, with regard either to histopathological diagnosis or clinics, their knowledge and correct interpretation should not be an exclusive barrier between pathologists and clinicians, but a common shared matter of dialogue, in order to obtain improved results in terms of prognosis and therapeutical approaches.

On this purpose, we defined the principal morphofunctional characteristics of the most commonly employed cytokeratins in histological examinations, in order to supply clinicians with a clear and simple key element to interpret the diagnoses that need of their use.

Keywords: Cytokeratins, Immunohistochemistry, Neoplasms.

Riassunto: L'immunoistochimica nasce dall'unione di due tecniche, l'immunologia ed l'istochimica, e permette di rivelare la presenza degli antigeni espressi dagli elementi cellulari sia nei tessuti normali che in quelli patologici, mediante l'utilizzazione di specifici anticorpi. A tal riguardo, fra i vari tipi di anticorpi utilizzati, spicca l'impiego delle citocheratine, che trovano una vasta applicazione sia in ambito di patologia neoplastica che di altro genere. Queste molecole, infatti, essendo proteine costituenti il citoscheletro cellulare, sono riscontrabili in tutti i tessuti e quindi si è potuta mettere in luce una stretta correlazione tra un determinato tipo di cellule e l'espressione di specifiche citocheratine, in base al loro peso molecolare. Anche i tessuti patologici risultano positivi a determinate citocheratine, agevolando il riconoscimento di quadri particolarmente complessi o patologie che istologicamente possono somigliarsi, con un netto miglioramento sia nella qualità delle diagnosi che nella possibilità di fornire al clinico dati sempre più precisi sui quali basare una terapia mirata. L'utilizzazione, quindi, di queste molecole non deve essere appannaggio esclusivo del patologo ma deve rappresentare un ponte di collegamento tra chi formula una diagnosi istopatologica e chi attua una terapia, con notevoli ripercussioni pratiche in ambito prognostico e terapeutico. A tal fine abbiamo cercato di evidenziare le principali caratteristiche morfofunzionali di quelle citocheratine che vengono maggiormente utilizzate in ambito diagnostico, in maniera da fornire al medico una chiave di lettura univoca per le diagnosi che ne richiedono il loro utilizzo.

Parole chiave: Citocheratine, Immunoistochimica, Neoplasie.

Introduzione

Lo studio delle strutture che sottendono alla costituzione del citoscheletro ha rappresentato e rappresenta tutt'oggi un importante filone di ricerca per la caratterizzazione morfologica e biochimica della cellula normale e neoplastica. Il citoscheletro è composto da una complessa rete di filamenti, morfologicamente distinti tra loro, che organizza il contenuto del citoplasma. Le cellule eucariotiche contengono essenzialmente tre tipi di strutture filamentose: i microfilamenti, i microtubuli ed i filamenti intermedi. Questi ultimi, così denominati in rapporto alla loro dimensione, che si colloca tra quella dei microtubuli e dei microfilamenti, comprendono una serie di strutture tessuto-specifiche, che possono essere suddivise in cinque gruppi principali, e tra questi il gruppo dei filamenti cheratinici dei tessuti epiteliali (citocheratine). Le citocheratine costituiscono una componente importante della struttura citoscheletrica presente nelle cellule normali e tumorali e sono variamente distribuite nei diversi tessuti: polipeptidi relativamente grandi, tipici di molti epitelii stratificati (citocheratine 1-6); polipeptidi di dimensioni e carica elettrica intermedi presenti in differenti epitelii semplici, quali il respiratorio, di transizione delle vie urinarie e di alcune ghiandole composte (citocheratine 7, 8); polipeptidi relativamente grandi o di dimensioni intermedie presenti nell'epidermide (citocheratine 9-11); polipeptidi con dimensioni simile al polipeptide 8 (citocheratina 18); polipeptidi presenti in una grande varietà di tessuti epiteliali (citocheratina 19); polipeptidi presenti nell'epitelio gastrointestinale e, di nuovo, in quello transizionale (citocheratina 20). Le citocheratine solitamente vengono classificate sulla base delle loro caratteristiche biochimiche. In questo senso, possiamo distinguerle in:

I Tipo: Citocheratine Acide (che vanno dalla CK9 alla CK20).

II Tipo Citocheratine Basiche (che vanno dalla CK1 alla CK8).

Ogni citocheratina di Tipo I si organizza a formare una "coppia" con una citocheratina di Tipo II e tutte le cellule epiteliali contengono almeno due tipi di citocheratine così organizzate. L'unica eccezione è data dalla citocheratina 19 che, solitamente, si riscontra in forma "singola".

Generalmente, le citocheratine di Tipo I

formano coppie con citocheratine di Tipo II (con un peso molecolare dai 7 ai 9 kD più elevato).

Un altro tipo di classificazione si basa sulle dimensioni e sul peso molecolare delle citocheratine. In relazione a quest'ultimo parametro possiamo distinguere citocheratine a basso peso molecolare (CK8, CK18 e CK19) e citocheratine ad alto peso molecolare (CK1, CK5, CK10 e CK14).

Poiché la distribuzione delle differenti citocheratine è caratteristica per i diversi tipi di tessuti, è possibile distinguere e classificare le cellule epiteliali in base al loro contenuto in tali molecole. Così, per esempio, l'epitelio di rivestimento del tratto gastroenterico e delle ghiandole annesse è caratterizzato da una composizione in citocheratine molto semplice in cui sono invariabilmente presenti le componenti 8 e 18.

L'analisi biochimica del citoscheletro di carcinomi umani mostra che i tumori derivati da differenti epitelii presentano una diversa composizione in citocheratine, che è la stessa sia nel tumore primario che nelle metastasi. Questa osservazione costituisce il presupposto per un nuovo approccio alla caratterizzazione delle neoplasie, utilizzando le citocheratine come markers di differenziazione tumorale. La conservazione di alcune di queste strutture durante il processo di trasformazione e la loro associazione con alcune forme di malattia neoplastica ha fatto sì che le citocheratine siano state oggetto di molti studi sul loro potenziale ruolo di indicatori biologici di neoplasia. Le citocheratine infatti possono diventare dei marcatori circolanti in quanto i processi di proliferazione e necrosi delle neoplasie maligne sono in grado di liberare frammenti di citoscheletro negli spazi extra-cellulari, e tali componenti possono raggiungere elevate concentrazioni nel sangue ed in altri liquidi biologici. Conferme a queste ipotesi in clinica si sono avute con il dosaggio delle citocheratine 8, 18 e 19 (componenti del cosiddetto Antigene Polipeptidico Tissutale - TPA) quale supporto per la diagnosi ed il monitoraggio di una serie di neoplasie.

Le citocheratine negli epitelii normali

Gli epitelii vengono classificati sia in base alla morfologia delle cellule che li compongono (e in questo senso li distinguiamo in epitelii piatti; isoprismatici e batiprismatici) che in base agli strati cellulari (epitelii sem-

plici e composti). Accanto ad essi, possiamo includere nella classificazione due tipi di epitelii particolari, nei quali i caratteri sopramenzionati non sono ben riscontrabili, ovvero l'epitelio pseudostratificato (es. epitelio delle vie aeree) e quello di transizione (urotelio).

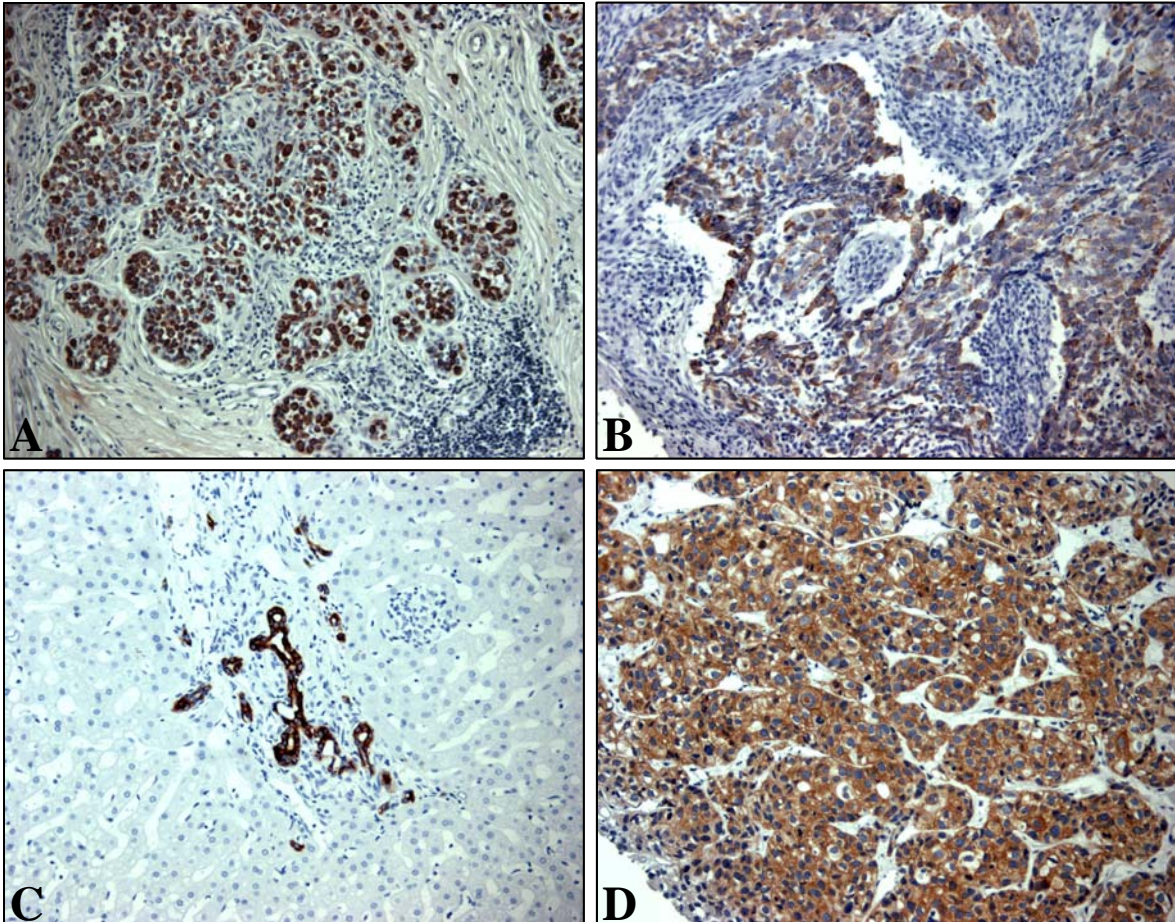
Tutti gli epitelii semplici esprimono la CK8 e CK18, mentre gli epitelii stratificati ne perdono l'espressione (3) in quanto le "cheratine stratificate" sono rappresentate da quel gruppo di citocheratine che vanno dalla CK1 alla CK6 e dalla CK10 alla

CK17. L'epitelio stratificato squamoso di alcune strutture interne, quali lingua ed esofago, esprime la CK4 ed la CK13.

La CK5 e la CK 14/15 vengono espresse dagli elementi epiteliali basali a differenza delle altre che vengono invece espresse dalle cellule sovra-basali, come evidenziato dall'analisi dei vari istotipi tissutali. La corneificazione è associata con l'espressione della CK1/2 e della CK10. L'iperproliferazione (sia fisiologica che patologica) dell'epitelio squamoso stratificato corneificato è messa in evidenza

Figura 1 : positività a diverse CK in tessuti normali e patologici

- A) *AE1/AE3 in parenchima mammario (iperplasia duttale)*: la colorazione (rosso mattone), espressiva di questa CK, mette in evidenza gli elementi epiteliali che formano i "dotti ghiandolari", aumentati in numero in questa tipica forma di displasia.
- B) *CK5/6 in cute (carcinoma squamoso)*: questa ck evidenziabile nei cheratinociti neoplastici, permette di poter identificare il "fronte di avanzamento" del carcinoma, oltre che la presenza di "isolotti neoplastici" apparentemente separati dalla massa principale.
- C) *CK19 in parenchima epatico (spazio portale)*: gli elementi endoteliali ben colorati dal cromogeno, che è espressivo della presenza di questa CK, delimitano in modo netto lo spazio portale.
- D) *CK8 in parenchima epatico (carcinoma epatocellulare)*: nella neoplasia, osserviamo una vera e propria invasione disordinata di elementi tumorali che causano la totale scomparsa della normale istoarchitettura dell'organo.



dall'espressione delle CK6 e CK16 (3).

Utilità diagnostica

L'utilità diagnostica delle citocheratine è mirata essenzialmente, in ambito neoplastico, alla caratterizzazione dei carcinomi e dei tumori di origine mesenchimale.

L'espressione del tipico assetto citocheratinico dei tessuti normali si modifica nel momento in cui questi vanno incontro a trasformazione maligna (1). Per quanto attiene ai carcinomi, l'utilizzo delle citocheratine si è dimostrato di basilare importanza per poterne differenziare le varie forme anche in relazione al fatto che queste molecole sono i principali markers che identificano la natura epiteliale della neoplasia.

Le citocheratine hanno mostrato espressività nei seguenti numerosi tessuti di origine mesenchimale, ovvero le cellule muscolari lisce dell'utero e dei vasi e quelle dei tessuti costituenti lo stroma del cordone ombelicale, del miocardio fetale e del connettivo sottosieroso mentre ulteriori studi dovranno dimostrarne la positività negli altri tessuti di analoga origine (2).

La variabilità nella colorazione dei sarcomi ci permette di porre diagnosi di mesotelioma, melanoma, leiomiomasarcoma o tumore a cellule endoteliali, che usualmente presentano una diffusa positività per le citocheratine 8 e 18. La colorazione perinucleare "dot-like" può essere osservata nei carcino-

mi a piccole cellule (tumore a cellule di Merkel), nei sarcomi e nelle neoplasie mieloidi manifestandosi sotto forma di un'anomala immuno-reattività. È stata anche dimostrata la positività alle citocheratine in molti tumori dell'età infantile come il sarcoma di Ewing, il rabdomiosarcoma e il tumore di Wilms.

Le tabelle 1 e 2 ci mostrano la stretta correlazione esistente tra i vari tipi di citocheratine e i diversi tessuti, normali e patologici, che le esprimono.

In aggiunta a quanto viene esposto nelle suddette tabelle, possiamo fare alcune brevi considerazioni riguardanti nel dettaglio alcune delle citocheratine esaminate.

34βE12

POLMONE: lieve colorazione delle cellule mioepiteliali e di quelle colonnari dei dotti bronchiali (7). Le cellule basali bronchiolari vengono altresì colorate mentre non lo sono le cellule di Clara e gli pneumoniti di tipo I e II (6). Ci permette di escludere una differenziazione neuroendocrina nei tumori del polmone.

PROSTATA: reagisce con gli elementi basali degli acini prostatici benigni (Fig 2 A). È ugualmente positiva nell'iperplasia a cellule basali (8) e nell'iperplasia adenomatosa atipica, ma non lo è nel carcinoma prostatico (9, 10) (Fig 2 B).

TIROIDE: reagisce con il carcinoma papil-

Figura 2 : 34βE12

A) *Epitelio prostatico normale:* gli elementi mioepiteliali, costituenti lo strato basale del dotto ghiandolare, vengono ben rilevati dall'utilizzo di questa ck, potendosi delineare con precisione il "perimetro" del dotto.

B) *Epitelio prostatico normale e tumorale:* a differenza della struttura ghiandolare normale (sinistra), nella condizione tumorale osserviamo la presenza di "abbozzi ghiandolari", alcuni privi di lume, che connotano il disordine strutturale, proprio della patologia (destra).

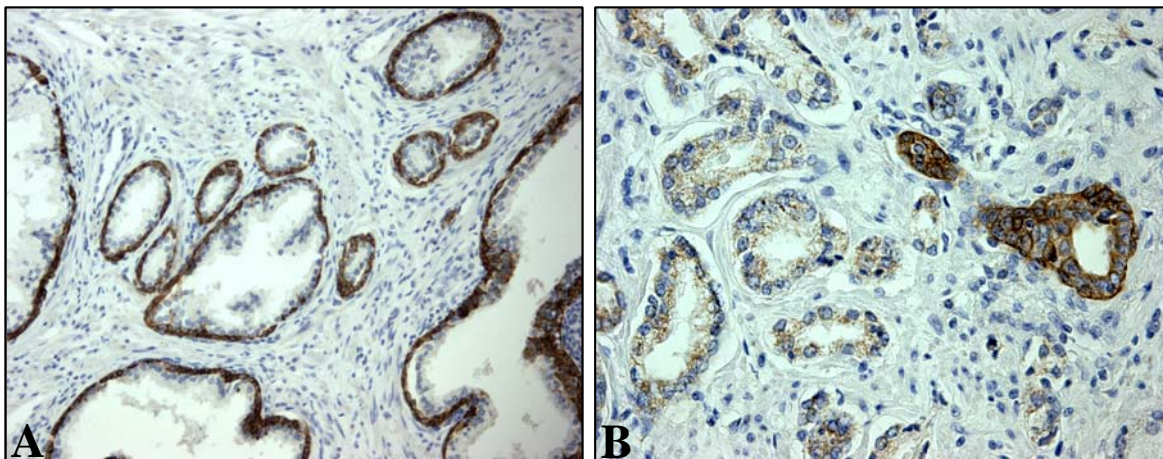


Tabella 1: Descrizione delle principali citocheratine utilizzate in diagnostica, distinte per clone anticorpale, con indicazione della loro classica positività nei tessuti normali e loro utilità nella diagnostica istopatologica routinaria.

Anticorpo (clone)	Citocheratina	Espressione nei Tessuti Normali	Utilità Diagnostica
<i>AE1/AE3</i>	CK con P.M. che va dai 40 ai 60 KDa	-Strato corneo dell'epidermide -Ep. squamoso stratificato degli organi interni -Cheratinociti iperproliferanti	-Adenocarcinomi -Carcinomi a cellule transizionali -Adenoma pleomorfo (componenti epiteliali) -Mesotelioma
<i>Cam 5.2</i>	CK8 CK18 (studi in corso) (3)	-Muscolo liscio	-Adenocarcinomi -Carcinoma a cellule renali -Carcinoma epatocellulare -Colangiocarcinoma -Mesotelioma -Meningioma
<i>MNF 116</i>	CK5 CK6 CK8 CK17 CK19 (studi in corso)	-Epitelio squamoso stratificato -Epitelio ghiandolare -Muscolo liscio -Cellule dendritiche dei linfonodi -Sinciziotrofoblasto	-Carcinomi: squamoso; nasofaringeo; sarcomatoide; a cellule fusiformi; adenocarcinoma -Mesoteliomi (epiteliali e sarcomatoidi) -Tumori vascolari (emangioepitelioma, angiosarcoma epitelioidi) -Cordoma -Tumori del muscolo liscio
<i>34βE12</i>	CK1 CK5 CK10 CK14 (studi in corso) (7)	-Epitelio squamoso -Epitelio duttale -Cellule bronchiali basali e parabasali -Elementi basali degli acini prostatici	-Varianti "basalioidi" del Carcinoma squamoso del polmone, compreso il Carcinoma a cellule basali p.d. -Carcinoma duttale della mammella; del pancreas; dei dotti biliari e delle ghiandole salivari -Carcinoma a cellule transizionali della vescica -Timoma -Carcinoma a cellule squamose della cute e della mammella
<i>CK 5/6</i>	CK5 CK6	-Cellule basali dell'epitelio bronchiale; delle ghiandole prostatiche e della tonsilla -Mesotelio	-Mesoteliomi epitelioidi -Adenocarcinomi (a bassi livelli). (È utile nella distinzione tra questi due tipi di tumore)

Tabella 2: Descrizione delle principali citocheratine utilizzate in diagnostica, distinte per fenotipo, con indicazione della loro clone anticorpale e della loro classica positività nei tessuti normali e patologici.

Citocheratina	Anticorpo	Tessuti Normali	Espressione Neoplastica
CK1	34βE4	-Epitelio squamoso cheratinizzato (coespressa con CK10) -Componente del complesso multiproteico del recettore del chininogeno sulle cellule endoteliali	-Sempre in associazione con la CK10, manifesta la sua positività in molti epitelii squamosi neoplastici
CK7	Anti CK7	-Molti tipi di epitelii duttali e ghiandolari -Epitelio di transizione -Epitelio biliare	-Carcinoma a cellule transizionali della vescica -Adenocarcinoma della mammella -Tumori sierosi ed endometrioidi dell'ovaio -Tumori della cervice uterina -Colangiocarcinoma -Adenocarcinoma del polmone
CK8	-Anti CK8	Tutti gli epitelii non squamosi	-Adenocarcinoma dell'ovaio, del tratto gastrointestinale, della tiroide e della maggior parte dei carcinomi duttali -Adenomi delle ghiandole endocrine -Carcinoma del fegato, dell'endometrio e del rene -Tumori neuroendocrini
CK10	Anti CK10	Epitelii stratificati cheratinizzati e non	-Aree di maggior differenziazione di alcuni carcinomi a cellule squamose -Si riscontra positività in alcune patologie cutanee quali <i>l'ipercheratosi epidermolitica e il cheratoderma diffuso palmo-plantare non epidermolitico</i> (16)
CK14	Anti CK14	-Cellule mioepiteliali (dotti della ghiandole mammarie; acini e dotti delle ghiandole salivari) -Cellule basali degli epitelii squamosi cheratinizzati (epidermide e mucose)	-Tumori a cellule oncocitarie (adenomi a cellule di Hurtle della tiroide; Tumori di Wartin delle ghiandole salivari e adenomi ossifili delle paratiroidi)
CK17	Anti CK17	-Strato basale degli epitelii complessi (come quello dell'epitelio pseudostratificato della laringe, trachea e bronchi)	-Carcinoma squamoso del polmone, della cervice e della cavità orale

lare e, soltanto localmente, con i noduli iperplastici tiroidei o con il carcinoma follicolare (9).

MAMMELLA: ci dà indicazioni sulla differenziazione delle varianti duttali e lobulari delle neoplasie mammarie.

CK1

EPITELIO SQUAMOSO STRATIFICATO: positività espressa in associazione con la CK10. Quest'ultima è co-espressa sia nell'epitelio squamoso normale che in quello neoplastico ma non lo è nell'endotelio neoplastico né in nessuno dei tumori molli CK1 positivi.

CK7 e CK20

Le CK 7 e 20 sono utili in associazione per identificare il sito primario dei carcinomi.

CK14

CARCINOMI SQUAMOSI: la positività a questa CK è indipendente dal grado di differenziazione della neoplasia.

TUMORI A CELLULE ONCOCITARIE: gli Adenomi a cellule di Hurtle della tiroide, i Tumori di Wartin delle ghiandole salivari e gli Adenomi Ossifili delle paratiroidi sono espressivi di questa citocheratina. In quest'ultimo caso, la positività ci è utile per distinguere gli Adenomi Ossifili dai

carcinomi delle paratiroidi.

CARCINOMI DELLE GHIANDOLE SALIVARI: differenziazione delle forme intraduttali da quelle invasive per mezzo della positività espressa dalle cellule basali.

PROSTATA: distinzione delle ghiandole prostatiche benigne da quelle in corso di trasformazione maligna per mezzo della colorazione intermittente, e a volte assente, delle prime mentre le varianti maligne assumono una spiccata colorazione.

CK19

TUMORI TIROIDEI: la positività indica la presenza di un carcinoma papillare e può essere utilizzata nell'evidenziare le sue varianti follicolari. Al contrario, l'assenza di immunoreattività a questa citocheratina in aree di iperplasia papillare può aiutarci a correggere le errate diagnosi di carcinoma papillare (20)

FEGATO: differenziazione del carcinoma epatocellulare dal colangiocarcinoma e dal carcinoma metastatico. La forte colorazione dell'epitelio duttale biliare nel fegato cirrotico può aiutarci a distinguere la cirrosi p.d. dalla neoplasia epatica.

PANCREAS: la variabile intensità cromatica ci dà indicazioni circa la predittività del comportamento dei tumori pancreatici endocrini.

POLMONE: a causa dell'abbondanza di

Tab. 2: Continua da pag. 6

CK18	Anti CK18	-Molti tipi di epiteli semplici, inclusi molti epiteli duttali e ghiandolari	-Mostra espressività nella maggior parte degli adenocarcinomi e dei carcinomi a cellule basali, mentre risulta negativa in molti carcinomi a cellule squamose
CK19	Anti CK19	-Tutti gli epiteli fetali dalla dodicesima alla sedicesima settimana di gestazione -Miocardio fetale -Dotti pancreatici -Dotti biliari	-Carcinoma papillare della tiroide (minor espressività negli altri istotipi di carcinoma tiroideo e negli adenomi follicolari) -Carcinoma del colon e della mammella -Variabilmente espressa nei tumori del pancreas endocrino -Colangiocarcinoma (negativa nel carcinoma epatocellulare)
CK20	Anti CK20	-Epitelio gastrointestinale -Urotelio	-Carcinomi gastrointestinali -Carcinoma a cellule transizionali (solitamente CK7/CK20 +) -Adenocarcinomi del colon -Tumori ovarici mucinosi -Carcinoma a cellule di Merkel -Adenocarcinomi dello stomaco, dell'albero biliare e del pancreas

questa citocheratina nel tessuto polmonare, il suo dosaggio in questa sede rappresenta un buon indicatore di neoplasia nei carcinomi a cellule squamose. Ad ogni modo, è giusto precisare che, siccome sono stati rilevati valori sierici di CK19 anche in altre neoplasie (mammella, utero, stomaco e colon-retto), la positività nei confronti di questi tumori polmonari non può avere carattere di specificità.

CK20

CARCINOMI A PICCOLE CELLULE: è utilizzata per porre in diagnosi differenziali queste varianti neoplastiche.

Conclusioni

Da quanto è stato esposto, si può dedurre l'utilità svolta dall'utilizzo in immunohistochimica delle citocheratine quale valido ausilio nell'orientare una diagnosi.

Grazie al loro utilizzo, infatti, si sono potuti identificare con maggior accuratezza molti quadri istopatologici e, in ambito neoplastico, è stato possibile evidenziare non solo le classiche forme tumorali, ma anche le loro diverse varianti morfologiche con indubbia ripercussione sui più specifici protocolli terapeutici da adottare e con indubbio miglioramento nella prognosi dei pazienti.

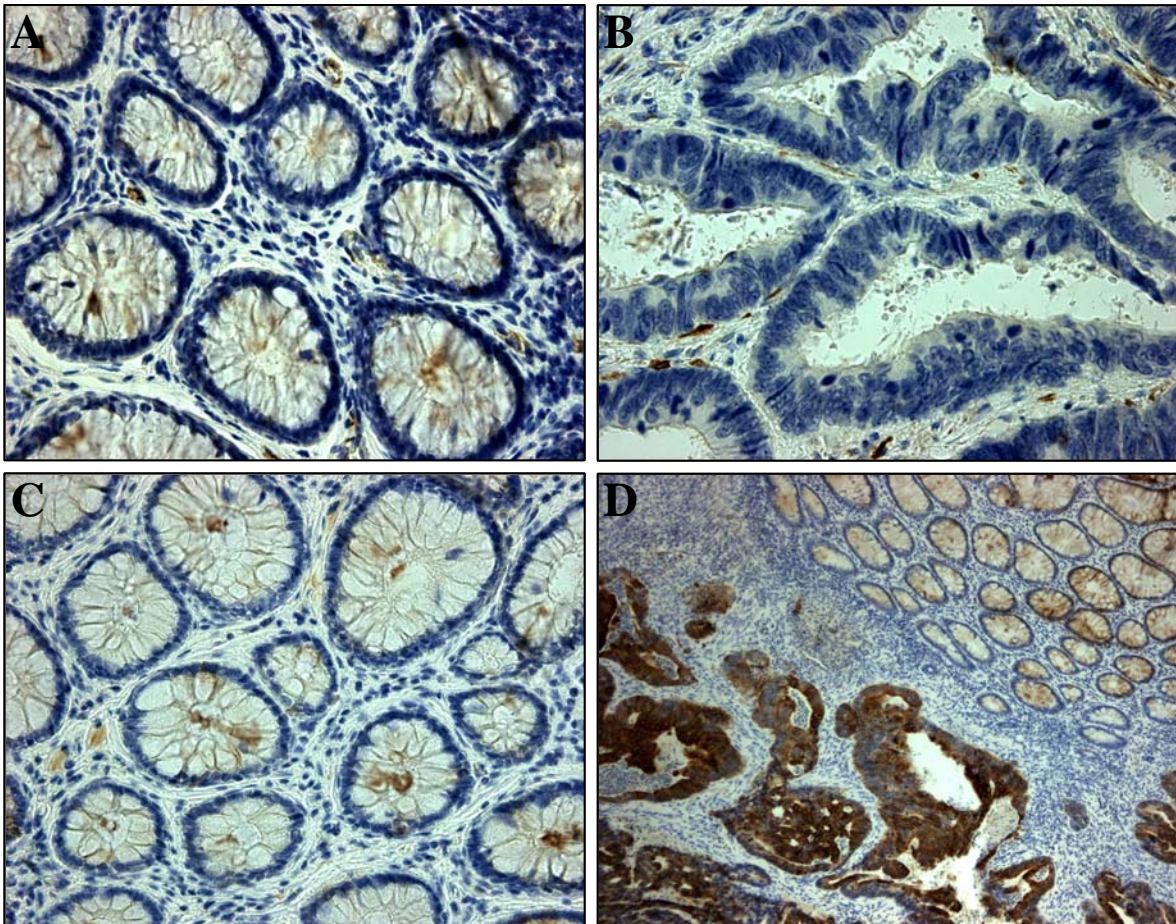
Figura 3

A) *CK7 in epitelio intestinale normale:* si evidenzia la tipica morfologia delle ghiandole intestinali ben colorata dal cromogeno.

B) *CK7 in adenocarcinoma intestinale:* analogamente a quanto detto per l'epitelio prostatico, anche a livello intestinale osserviamo la disorganizzazione architettónica della ghiandole che si presentano più oblunghe.

C) *CK20 in epitelio intestinale normale (negativo):* questa CK non si evidenzia nel normale epitelio intestinale come si può dedurre dall'assente colorazione.

D) *CK20 in epitelio intestinale normale e tumorale:* si nota nettamente la differenza tra un'architettura ghiandolare normale (in basso) e la disorganizzazione strutturale ben rilevata dalla colorazione (in alto).



In questo senso, abbiamo potuto fare numerosi esempi ricordando in particolare l'utilizzo delle CK7e CK20 nell'evidenziare i vari istotipi di carcinoma renale o della 3-4βE12 che ci consente di differenziare le patologie prostatiche benigne da quelle maligne; o, ancora, l'importante ruolo svolto dalla CK19 nel mettere in evidenza le differenze, a volte davvero minime da un punto di vista prettamente morfologico, che distinguono una iperplasia papillare tiroidea da un carcinoma papillare propriamente detto e le varianti follicolari di quest'ultimo.

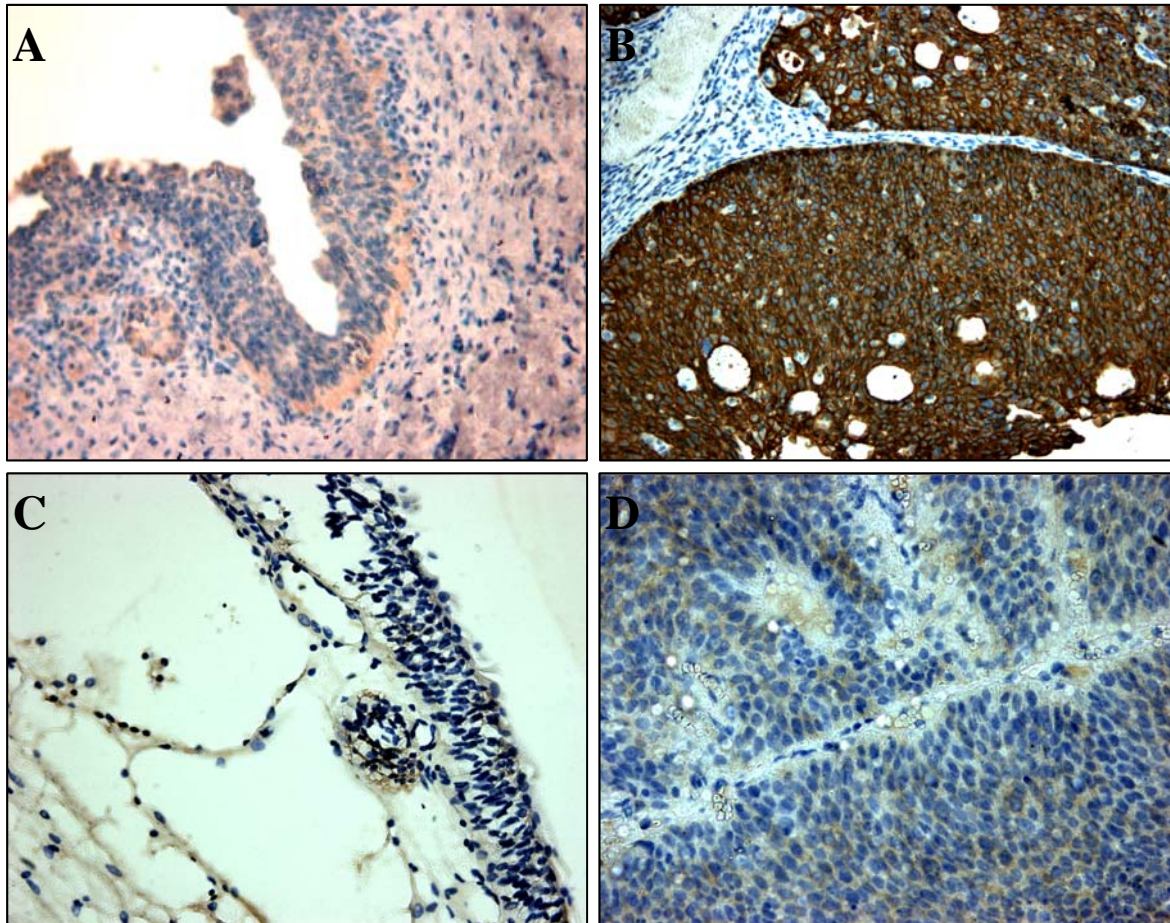
Qui sta il punto: l'utilizzo delle citocheratine e, in generale, l'utilizzo della stessa metodica immunohistochimica non deve essere

considerato come un sostituto delle colorazioni istologiche tradizionali (Ematossilina/Eosina), bensì come un valido supporto ad esse, in quanto, laddove la morfologia classica risulti poco specifica nell'identificazione di un determinato quadro istopatologico, si abbia la possibilità di disporre di un'ulteriore "arma" che ci permetta di evidenziare i costituenti specifici della cellula (nel nostro caso, le proteine del citoscheletro, di cui le citocheratine fanno parte) che vengono espressi in modo estremamente vario nei diversi quadri patologici.

Dunque le nostre considerazioni ci portano a ritenere l'immunohistochimica una metodica di ausilio che, assieme ad altre sem-

Figura 4

- A) *CK7 in urotelio normale*: la struttura transizionale dell'urotelio normale non risulta espressiva della CK7 come si può evidenziare dall'assenza della tipica colorazione
 B) *CK7 in urotelioma*: al contrario, l'ingombro cellulare caratterizzante la neoplasia risulta particolarmente espressivo di essa, com'è evidenziabile dalla spiccata colorazione.
 C) *CK20 in urotelio normale*: condizione opposta per quanto concerne l'espressione della CK20 che è evidenziabile nella condizione di normalità
 D) *CK20 in urotelioma*: gli elementi cellulari neoplastici, anche in questo caso costituenti "masse amorfe", invece, ne risultano esenti.



pre più innovative (come le sofisticate tecniche di biologia molecolare), svolge un ruolo spesso determinante in ambito diagnostico, e risulta tanto più importante quanto meglio viene conosciuta e valutata dal clinico ospedaliero che potrà sfruttarla a fini prognostici e terapeutici.

BIBLIOGRAFIA

1. Southgate J, Harnden P, Trejdosiewicz LK: Cytokeratin expression patterns in normal and malignant urothelium: a review of the biological and diagnostic implications. *Histol Histopathol* 1999; 14:657-664.
2. Dargent J, Jochmans L, De Waele K, Schots M, Bourgain R: Cytokeratin expression by CD34 positive blasts in a case of refractory anaemia with excess of blasts in transformation (RAEB-t). *J Clin Pathol* 2001; 54:735.
3. Chu P, Weiss LM: Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 2002; 40:403-439.
4. Lerwill MF: Current practical applications of diagnostic immunohistochemistry in breast pathology. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1076-1091.
5. Dejmek A, Brockstedt U, Hjerpe AM: Optimization of a battery using nine immunocytochemical variables for distinguishing between epithelial mesothelioma and adenocarcinoma. *APMIS* 1997; 105:889-894.
6. Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, Laverriere MH, Papotti M, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E : 34betaE12 expression along the whole spectrum of neuroendocrine proliferations of the lung, from neuroendocrine cell hyperplasia to small cell carcinoma. *Histopathology* 2003; 42:156-166.
7. Sturm N, Lantuejoul S, Laverriere M H, Papotti M, Brichon P Y, Brambilla C, Brambilla E: Thyroid transcription factor 1 and cytokeratins 1, 5, 10, 14 (34betaE12) expression in basaloid and large-cell neuroendocrine carcinomas of the lung. *Hum Pathol* 2001; 32:918-925.
8. Yang XJ, Wu CL: Expression of alpha-Methylacyl-CoA racemase (P504S) in atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 921-925.
9. Leong A S-Y, Cooper K, Leong FJ W-M: Manual of diagnostic antibodies for immunohistology. Oxford University Press. 1999.
10. Wojno K, Epstein JI: The utility of basal cell-specific anti-cytokeratin antibody (34 beta E12) in the diagnosis of prostate cancer. A review of 228 cases. *Am J Surg Pathol*; 1995; 19:251-260.
11. Abrahams N A, Ormsby A.H, Brainard J: Validation of cytokeratin 5/6 as an effective substitute for keratin 903 in the differentiation of benign from malignant glands in prostate needle biopsies. *Histopathology* 2002; 41:35-41.
12. Ordonez N: Value of cytokeratin 5/6 immunostaining in distinguishing epithelial mesothelioma of the pleura from lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1215-1221.
13. Freeman A, Treurnicht K: A comparison of basal cell markers used in the prostate. *Histopathology* 2002; 40:492-494.
14. Marson JV, Mazieres J: Expression of TTF-1 and cytokeratins in primary and secondary epithelial lung tumours: correlation with histological type and grade. *Histopathology* 2004; 45:125-134.
15. Chu PG, Weiss LM: Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 2002; 40: 403-439.
16. Erickson LA, Jin L, Papotti M, Lloyd R: Oxyphil parathyroid carcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:344-349.
17. Chu PG, Weiss LM: Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 2002; 40:403-439.
18. Deshpande V, Fernandez-del Castillo C: Cytokeratin 19 is a powerful predictor of survival in pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1145-1153.
19. Beesley MF, McLaren KM: Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. *Histopathology* 2002; 41:236-243.
20. Miettinen M: Keratin 20: immunohistochemical marker for gastrointestinal, urothelial and Merkel cell carcinomas. *Mod Pathol* 1995; 8:384-388.
21. Garcia-Prats M, Ballestin C: A comparative evaluation of immunohistochemical markers for the differential diagnosis of malignant pleural tumours. *Histopathology* 1998; 32:462-472.
22. Harnden P, Southgate J: Cytokeratin 14 as a marker of squamous differentiation in transitional cell carcinomas. *J Clin Pathol* 1997; 50:1032-1033.