

## Appendage Tumors by Immunohistochemical Study

เจน มโนกุล พ.บ.\*

ผิวหนังของคนเรามี Appendages หรือ Adnexae อยู่หลายชนิดเช่น ต่อมเหงื่อ (eccrine sweat gland), ต่อมสร้างกลิ่น (Apocrine sweat gland), ขน (hair follicle) และต่อมไขมัน (Sebaceous gland) เป็นต้น Appendage tumors คือเนื้องอกที่เกิดจาก structure เหล่านี้ และมีความหลากหลาย (Diversify) อยู่มากในแง่ลักษณะทางคลินิก หรือลักษณะทาง Histology

**Table 1.** Tumors ที่ derive จาก eccrine gland, apocrine gland and sebaceous gland

<b>Benign Sweat Gland Tumors</b>	
<i>Eccrine</i>	
- Cylindroma	- Poroma
- Spiradenoma	- Mixed tumor
- Acrospiroma	- Papillary eccrine adenoma
- Syringoma	- Syringofibroadenoma
- (Hidrocystoma)	- (Syringometaplasia)
<i>Apocrine</i>	
- (Hidrocystoma)	
- Tubular adenoma	
- Syringocystsadenoma papelliferum	
- Hidradenoma papelliferum	
<b>Tumors of Sebaceous Glands</b>	
<i>Sebaceous Hyperplasia</i>	
- Senile sebaceous hyperplasia	
- Premature sebaceous hyperplasia	
<i>Tumor - like</i>	
- Nevus sebaceous of Jadassohn	
<i>Benign Sebaceous Neoplasms</i>	
- Sebaceous adenoma	
- Basosebaceous epithelioma	
- Superficial epithelioma with sebaceous differentiation	
- "Sebaceoma"	
<i>Malignant Sebaceous Neoplasms</i>	
- Ocular sebaceous carcinoma	
- Extraocular cutaneous sebaceous carcinoma	
- Carcinoma with mixed adnexal differentiation	
Sebaceous Neoplasms in Extracutaneous Sites	

\*ภาควิชาพยาธิวิทยา, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพมหานคร 10700.

**Table 2.** Tumors ที่ derive จาก hair follicle

Pilar Neoplasms Relationship to Differentiated Follicular Elements		
	Benign Neoplasms	Malignant Neoplasms
Outer hair sheath	Tumor of the follicular infundibulum Pilar sheath acanthoma Winer's pore Trichoadenoma Trichilemmoma Proliferating pilar tumor	Trichilemmal carcinoma Malignant proliferating pilar Tumor
Germinative epithelium	Trichofolliculoma Trichoepithelioma Desmoplastic trichoepithelioma Pilomatrixoma	Trichofollicular CA Trichoepithelial CA Pilomatrix CA
Mixed epithelium and mesenchyme	Basaloid follicular hamartoma Trichoblastoma Trichodiscoma	
Pilar mesenchyme	Perifollicular fibroma Fibrofolliculoma Follicular myxoma Leiomyoma	

Table ที่ 1 และ 2 แสดงถึงเนื้องอกที่กำเนิดจาก Appendage structure แต่ละชนิด บางชนิดก็มีลักษณะทั้งทางคลินิก และทาง Histology ที่คล้ายคลึงกันทำให้เกิดความลำบากในการวินิจฉัยแยกโรคทางพยาธิวิทยา ดังนั้น Immunohistochemistry จึงมีประโยชน์ในการแยกโรคเหล่านี้ อย่างไรก็ตาม staining properties ของเนื้องอกแต่ละชนิดมีความหลากหลายจึงจะต้องเข้าใจและทราบถึง staining properties ของ normal structures ก่อนเนื่องจากเนื้องอกต่าง ๆ เหล่านี้ จะมีการติดสีทาง Immunohistochemistry เหมือน Appendages ที่เป็นต้นกำเนิด markers ที่นำมาใช้บ่อย ๆ ได้แก่ epithelial membrane antigen (EMA), carcinoembryone-

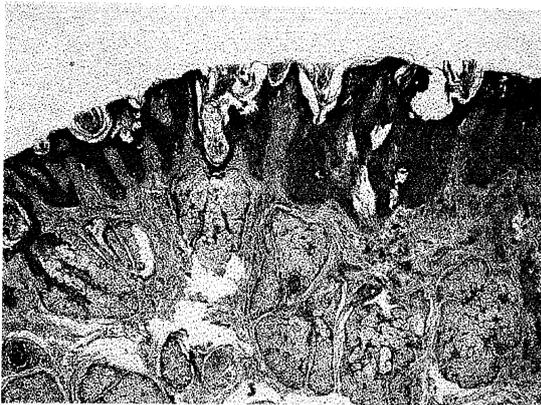
nic antigen (CEA), cytokeratin เช่น CAM 5.2 และ gross cystic disease fluid protein (GCDPF-15) รวมทั้ง pan-keratin marker (AE1/AE3)

**SEBACEOUS GLAND**

พบอยู่ด้านข้างของ hair follicles อาจพบอิสระโดยไม่เกี่ยวข้องกับ hair follicle ที่บริเวณ eyelid, areolar, nipple, labia majora; gland นี้พบที่ผิวหนังทั่วไป พบมากที่หน้า หนังศีรษะ หน้าอก และ perineum จะไม่พบที่ฝ่ามือ และฝ่าเท้า มีหน้าที่สร้างสารพวกไขมันและส่งผ่าน sebaceous duct ไปเปิดที่ infundibulum ของ hair follicle

**Table 3.** Immunohistochemistry ของ sebaceous cells

	Sebacepis	
	Secretory	Duct
CAM 5.2	-	-
CK 7	-	-
EMA	+ [strong]	?
CEA	-	?
S 100	-	-
GCFDP 15	-	-



รูปที่ 1. รอยโรคของ Nevus Sebaceous ที่มี hyperplastic sebaceous gland



รูปที่ 2. Sebaceous gland ติดสีเข้มต่อ EMA

จาก Table 3 แสดงถึง staining properties ของ sebaceous structure ในภาวะปกติพบว่า sebaceous cells จะติดสีเข้มต่อการย้อมด้วย EMA (รูปที่ 1-2) และจะให้ผลลบต่อ S100, CEA, CAM 5.2 และ GCFDP-15

**APOCRINE GLAND**

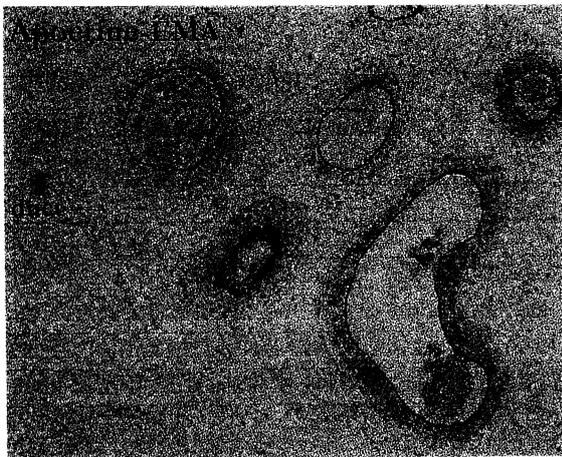
พบมากที่ axilla และ anogenital area และอาจพบที่ external auditory canal (ceruminous gland) หนังกตา (Moll's gland) และ areolar, apocrine gland จะประกอบด้วย secretory portion ซึ่งอยู่ตอนล่างของ

reticular dermis หรือใน subcutaneous fat และ ductal portion ซึ่งต่อจากส่วนของ gland และมาเปิดที่ด้านข้างของ hair follicle เหนือต่อ opening ของ sebaceous duct

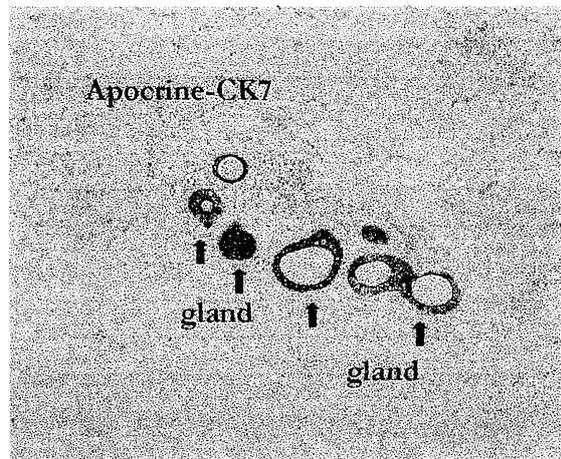
Table ที่ 4 แสดงถึง staining properties ของ structure นี้ ส่วน secretory portion จะติดสีเข้มต่อ CAM 5.2 (ทั้ง cytoplasmic และ cell membrane) และติดสีเข้มที่ lumen ของ gland ส่วนของ duct จะไม่ติดสีของ CK-7 หรือ CAM 5.2 (รูปที่ 3) แต่ถ้าย้อมด้วย EMA ส่วนของ gland จะติดสีคล้ายการย้อมด้วย CAM 5.2 ที่แตกต่างคือ จะติดสีจาง ๆ ของ EMA ที่ lumen ของ duct (รูปที่

**Table 4.** Immunohistochemistry ของ apocrine structure

	Apocrine	
	Secretory	Duct
CAM 5.2 CK 7	Cytoplasmic, membrane Luminal accenuation	- -
EMA	Cytoplasmic Luminal border	+ [faintly]
CEA	Luminal border	+ [strong]
S 100	+ [myoepithelial]	-
GCFDP 15	+	-



รูปที่ 3. EMA ติดสีเข้มที่ส่วนของ glandular portion ของ apocrine ส่วนของ duct จะไม่ติดสีเมื่อย้อมด้วย EMA

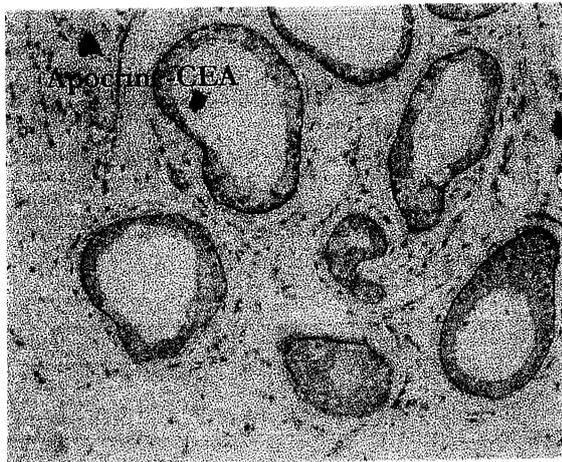


รูปที่ 4. Secretory unit ของ Apocrine จะติด CK7, ส่วนของ duct จะให้ผลลบต่อ CK7

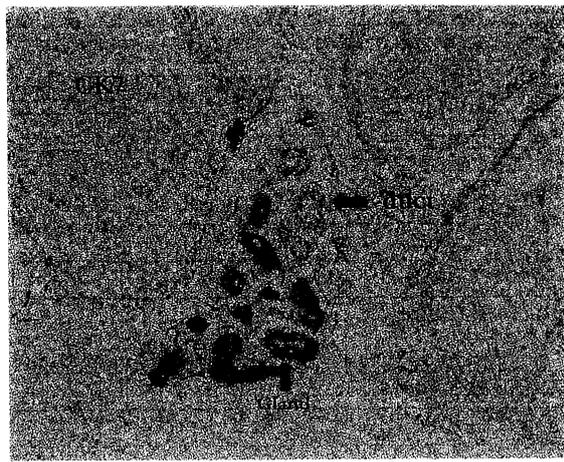
4), การย้อมด้วย CEA ติดสีจางที่ lumen ของ gland แต่จะติดสีเข้มที่ lumen ของ duct (รูปที่ 5), S100 จะติดสีที่ myoepithelial ของ secretory portion; GCFDP-15 เป็น marker เฉพาะทาง structure นี้ และนำมาใช้แยก Apocrine tumor จาก Appendage Tumor ชนิดอื่น ๆ

**ECCRINE SWEAT GLAND**

พบที่ผิวหนังทั่วไป พบมากที่ฝ่ามือ ฝ่าเท้า รักแร้ และหน้าผาก ประกอบด้วย secretory portion อยู่ตอนล่างของ reticular dermis หรือในชั้น subcutaneous fat และส่วนของ duct จะเปิดโดยตรงที่ epidermis



รูปที่ 5. การย้อมด้วย CEA จะติดสีจาง ๆ ที่ส่วนของ gland (Apocrine)



รูปที่ 6. CK7 จะติดที่ glandular portion (eccrine) ส่วนของ duct จะไม่ติดสี

Table 5. Immunohistochemistry ของ eccrine structures

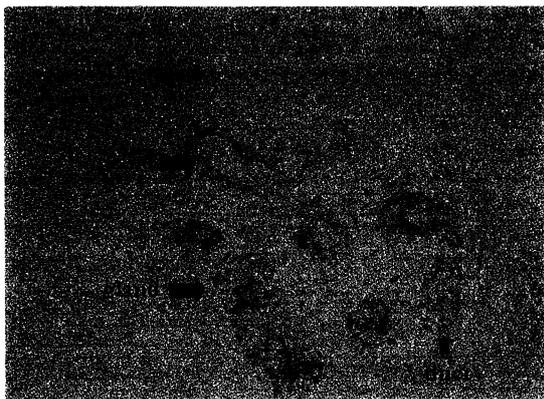
	Eccrine	
	Secretory	Duct
CAM 5.2 [45,52kd] CK 7[54kd]	+ [cytoplasmic, membrane] [Luminal accenuation]	- -
EMA	Luminal border Intercellular canaliculi	+ [faintly]
CEA	Luminal border	+ [strong]
S 100	+	-
GCFDP 15	-	-

Table 5 พบว่าส่วน glandular partion จะติดสีของCK-7 หรือ CAM 5.2 (ทั้ง cytoplasm และ cell membrane) และเข้มที่ lumen ของ gland ส่วนของ duct จะไม่ติดสี (รูปที่ 6), ถ้าย้อมด้วย EMA จะติดที่ lumen ของ gland และ intercellular canaliculi ของ gland รวมทั้ง lumen ของ duct (รูปที่ 7), CEA จะติดจางที่ gland แต่จะติดสีเข้มที่ lumen ของ duct (รูปที่ 8,9) ถ้าหากย้อมด้วย S100 จะติดสี myoepithelial cell ของ gland

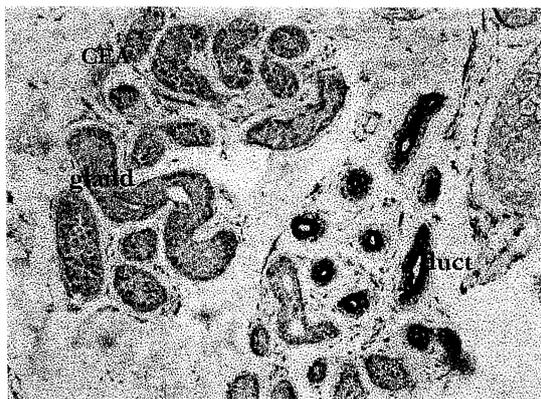
HAIR FOLLICLE

พบทั่วไปที่ผิวหนังยกเว้นบริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า prepuce และ glans penis สามารถแบ่ง Hair Follicle ได้เป็น 3 ส่วน

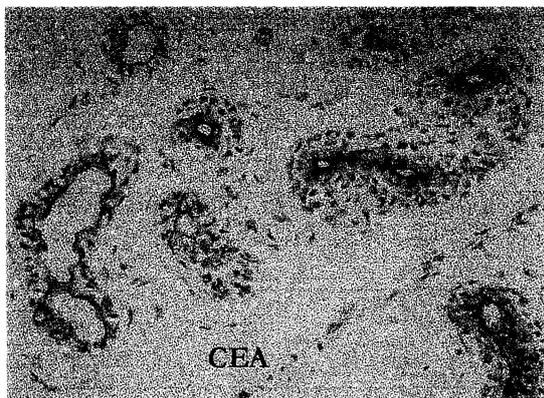
lower portion คือของส่วนล่างสุดเริ่มจาก hair bulb เรื่อยขึ้นมาจนถึงตำแหน่ง insertion ของ Arrector pili muscle



รูปที่ 7. EMA จะติดสีทั้งส่วนของ secretory portion และส่วนของ duct (eccrine)



รูปที่ 8. CEA จะติดสีเข้มที่ lumen ของ duct (eccrine) และส่วนของ secretory portion จะติดสีจางกว่า



รูปที่ 9. ภาพขยายเมื่อย้อมด้วย CEA

Isthmus เป็นบริเวณตอนกลางเริ่มจาก insertion ของ Arrector pili muscle ขึ้นมาถึงตำแหน่ง opening ของ sebaceous duct

Infundibulum คือส่วนบนสุดเริ่มจากส่วนบนของ isthmus จนมาเปิดที่ epidermis ข้างบน

โดยวิธี immunoperoxidase พบว่า follicular structure จะให้ผลลบต่อ CAM 5.2, EMA รวมทั้ง CEA จะให้ผลบวกต่อ Pancytokeratin เช่น AE1 / AE3 และจะติด AE13 / AE14 ซึ่งเป็น cytokeratin เฉพาะต่อ pilosebaceous unit และ interfollicular epidermis

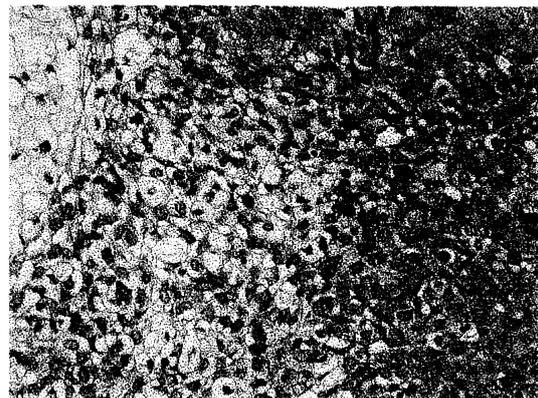
### INTERPRETATION

หลังจากทราบ staining properties ของแต่ละ structure ถ้าวิเคราะห์หาค่า Tumor แต่ละชนิดที่ derive จาก structure เหล่านี้ถึงแม้ว่าจะมีอยู่มากมายตามตารางที่ 1-2 และมี clinical presentation รวมทั้งลักษณะทาง histology ไม่เหมือนกันพบว่า Tumor เหล่านี้จะเลียนแบบการติดสีทาง immunoperoxidase รูปแบบเดียวกับ structure ที่เป็นต้นกำเนิดทำให้เราสามารถแยกได้ว่า tumor นั้น derive มาจาก eccrine, apocrine, sebaceous หรือ follicular structure ตัวอย่างเช่น sebaceous tumor ไม่ว่าจะ benign หรือ malignant ก็ตามจะให้ผลบวกเฉพาะ EMA และไม่ติดสีเมื่อย้อม S100, CAM 5.2 เหมือนกับการติดสีของ normal structure เป็นต้นดังรูปที่ 10-12 เป็นตัวอย่างของ sebaceous carcinoma ที่ให้ผลบวกชัดเจนต่อ EMA

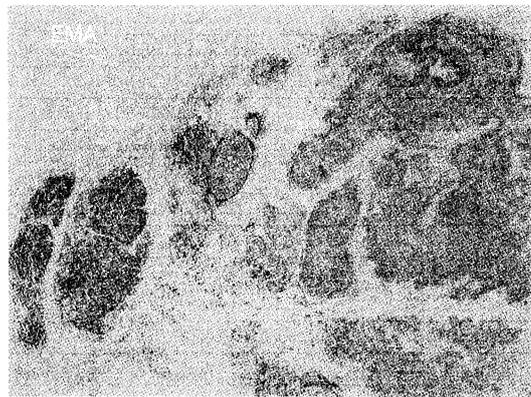
Follicular tumor เกิดได้จากหลายส่วนเช่น จาก outer sheath, germinative epithelium และจาก mesenchymal structure ดังตารางที่ 2 แสดงถึงความหลากหลายของ Tumor ชนิดนี้ อย่างไรก็ตามโดยอาศัย immunoperoxidase technique, Follicular tumor ทุกชนิดทั้ง benign และ malignant จะให้ผลของการ



รูปที่ 10. Sebaceous carcinoma



รูปที่ 11. ภาพขยายประกอบด้วย anaplastic cell และ foam cells (sebaceous cell)

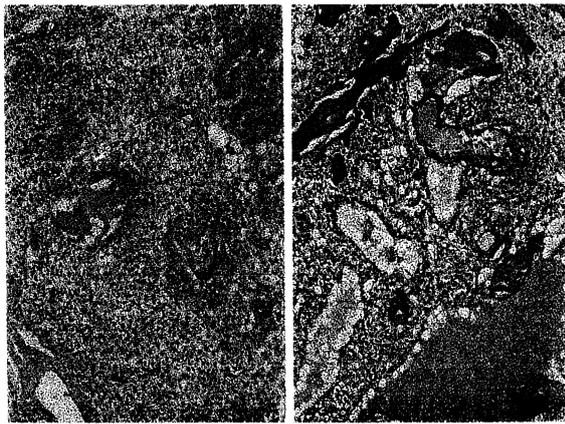


รูปที่ 12. ส่วนของ Foam cell จะติดสีเข้มเมื่อย้อมด้วย EMA เหมือนกับที่พบใน Normal sebaceous cells

ย้อมเหมือน Normal structure ดังนั้นจะให้ผลลบต่อการย้อมด้วย S100, EMA, CEA, GCFDP-15

Apocrine tumor ก็เช่นกันถ้าหากอาศัย H+E staining เพียงอย่างเดียว, definite criteria คือ glandular structure ที่มี apocrine decapitation แต่บางครั้งลักษณะนี้พบยากทำให้ interpret ลำบาก แต่ถ้าอาศัยวิธี immunohistochemistry พบว่า specific marker สำหรับ apocrine lesion คือ GCFDP-15 จะให้ผลบวกที่ glandular portion (ตารางที่ 4)

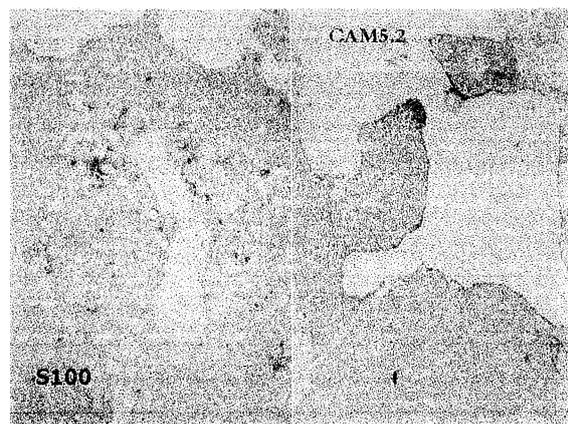
Eccrine tumor เป็นกลุ่มที่ยุงยากในแปลผลเนื่องจาก Tumor พวกนี้สามารถเกิดได้จากทั้งส่วนของ gland หรือ duct และมีหลายชนิด (ตารางที่ 1,5) ดังนั้นการติดสีทาง Immunohistochemistry จึงขึ้นอยู่กับว่า tumor นั้นกำเนิดมาจากส่วนของ gland หรือ duct ตัวอย่างเช่น Syringoma เป็น benign tumor เกิดจากส่วนของ epidermal eccrine duct ดังนั้นจะให้ผลบวกเฉพาะ CEA, EMA ที่ lumen ของ duct โดยที่จะให้ผลลบต่อ CAM 5.2 และ S100



(A)

(B)

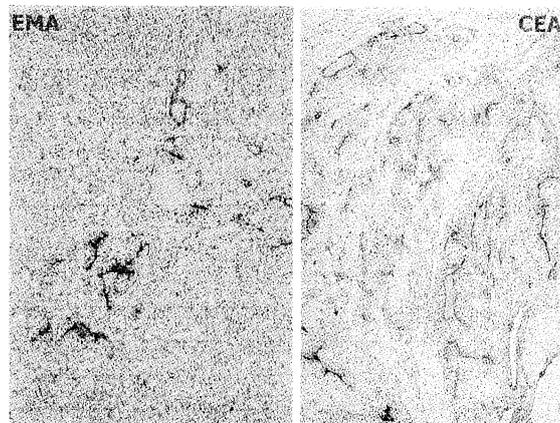
รูปที่ 13. Acrospiroma (A) และจะติดสีชมพูเข้มที่ Lumen ของ duct ถ้าย้อมด้วย periodic acid-schiff-diastase (B)



(A)

(B)

รูปที่ 14. Acrospiroma เมื่อย้อมด้วย S100 (A) และจะติดสีของ lumen ของ dilated portion ถ้าย้อมด้วย CAM 5.2 (B)



(A)

(B)

รูปที่ 15. Acrospiroma จะติดสีของ lumen ถ้าย้อมด้วย EMA (A) และ CEA (B)

ในทำนองเดียวกัน Acrospiroma (Nodular hidradenoma) เป็น benign tumor ซึ่งเกิดได้ทั้งจาก ส่วนของ gland และ duct ก็อาจติดสี marker ได้หลาย

แบบเช่น อาจติด S100 หรือ CAM 5.2 ที่ส่วนของ secretory portion หรืออาจติดสีของ EMA และ CEA ที่ส่วนของ ductal lumen เป็นต้น

**สรุป**

การอาศัย markers ทาง Immunohistochemistry มีประโยชน์ในการแปลผลว่า Tumor (ทั้ง benign หรือ malignant) เกิดจาก Appendages ชนิดใด อย่างไรก็ตามพยาธิแพทย์เองต้องระลึกเสมอว่าการวินิจฉัยโรคทางพยาธิวิทยา ไม่ได้อาศัยผลของ marker

นี้เป็นหลักแค่เพียงอย่างเดียว การวิเคราะห์ลักษณะเฉพาะของ Tumor แต่ละชนิดจาก H&E staining ยังเป็นหลักสำคัญในการวินิจฉัยโรคแต่ละครั้ง และการย้อมทาง Immunohistochemistry เป็นวิธีที่ช่วยยืนยัน และเพื่อการแปลผลที่ถูกต้องสมบูรณ์

**REFERENCES**

1. Wick MR, Swanson PE. Cutaneous Adnexal Tumors: A Guide To Pathologic Diagnosis, Everbest Printing Company, 1991.
2. Mckee PH. Pathology of the skin with clinical correlation, 2<sup>nd</sup> ed, 1996.
3. Elder D, et al. Lever's Histopathology of the Skin, 8th edition, 1997.