

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**DERİ EKİ TÜMÖRLERİNİN  
HİSTOPATOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ VE WNT YOLAĞI İLE  
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr.Özlem TANAS

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA  
2013

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**DERİ EKİ TÜMÖRLERİNİN  
HİSTOPATOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ VE WNT YOLAĞI İLE  
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr.Özlem TANAS

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI  
Dr.Özay GÖKÖZ

ANKARA  
2013

*Her zaman yanımda olan  
aileme, sonsuz sevgi ve  
saygılarımla*

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőtirilmesinde bilgi ve deneyimleriyle büyük katkısı olan tez danıőmanım Sayın Dr. zay Gököz ile bu süreçte yardımını ve desteğini esirgemeyen Sayın Dr. Aytekin Akyol'a

Hastaları hastanemiz veri sisteminden taranmasını sağlayan Bilgi İşlem Daire baőkanı zdemir Can'a,

Arőiv görevlisi Lokman Kale'ye, baőteknisyen Faruk Köksal'a, Araőtırmadan sorumlu teknisyen zlem Kalaycı'ya

Asistanlığım süresince beraber çalıőtıęım tüm asistan arkadaőlarıma ve tüm personele,

Ayrıca ihtisas süresince bilgisini ve deneyimini esirgemeyen HÜTF Patoloji Anabilim Dalının tüm değerli ğretim üyelerine,

ıtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Özlem Tanas

## ÖZET

Tanas, Ö., Deri eki tümörlerinin histopatolojik açıdan değerlendirilmesi ve Wnt yolağı ile ilişkisinin araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Tezi, Ankara, 2013. Bu çalışmadaki amaç deri eki tümörlerinin güncel bilgiler ışığında histopatolojik açıdan değerlendirilerek klasifiye edilmesi, Wnt/beta-katenin yolağı ile ilişkisinin immünohistokimyasal yöntemle araştırılması ve literatür bilgileri ile karşılaştırılmasıdır. HÜTF Patoloji Anabilim Dalında Ocak 2000-Temmuz 2011 yılları arasında deri eki tümörü tanısı almış toplam 139 adet tümör yeniden değerlendirilmiş, 35 olgu BCC, SCC, metastatik karsinom, malign epitelyal neoplazm ve tümör olmayan tanılar olarak dışlanmış, kalan 104 olguya ekrin-apokrin, folliküler ve çok yöne diferansiasyon içeren (mikst) tümörler olarak 3 grup altında spesifik tanı verilmiştir. 104 olgudan, bloğu ve kesiti incelemeye uygun olan 82 adet tümörde Wnt yolağı ile ilişkisi araştırılmak üzere immünohistokimyasal yöntemle Beta-katenin ekspresyonu (skor 0-5) değerlendirilmiştir. Beta-katenin ile boyanma sonuçlarına bakıldığında folliküler diferansiasyon içeren grubun %73,6'sı, ekrin-apokrin diferansiasyon içeren grubun %67,27'si ve çok yöne diferansiasyon gösteren grubun %62,5'u skor 4 veya 5 almıştır. Skor 5 alan tümörlerin %85,7'sini spiradenoma, silindroma ve spiradenosilindroma oluşturmaktadır.

Sonuç olarak; 1) deri eki tümörlerinin çeşitli morfolojiler sergilemeleri nedeniyle bilgi birikiminin artmasıyla tanınmalarının kolaylaşacağı, 2) malign deri eki tümörleri ile SCC ve deriye metastaz yapan karsinomların sıklıkla karıştığı, 3) folliküler diferansiasyon içeren deri eki tümörleri ile de BCC'lerin karıştığı, 4) Wnt/beta-katenin yolağı disregülasyonunun spiradenoma, silindroma ve spiradenosilindromanın patogenezinde rolü olabileceği sonucuna vardık.

**Anahtar kelimeler:** Deri eki tümörü, klasifikasyon, wnt/beta-katenin, immünohistokimya.

## ABSTRACT

TANAS Ö., The histopathologic evaluation of cutaneous adnexal tumors and their relationship with Wnt pathway, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis of Pathology, Ankara, 2013. The aim of this study is histopathological evaluation and classification of cutaneous adnexal tumors, and identification of the relationship between these tumors and Wnt/beta-catenin pathway by immunohistochemistry. One hundred thirty nine biopsies which had the diagnoses of any cutaneous adnexal tumor between January 2000-July 2011 at Department of Pathology (Hacettepe University, Faculty of Medicine) were reevaluated and 35 cases with a new diagnosis of BCC, SCC, metastatic carcinoma, malignant epithelial neoplasm and non-tumoral lesion were excluded. The remaining 104 cases are given specific diagnoses and classified into 3 groups as lesions with predominant eccrine-apocrine, predominant follicular and multilineage differentiation. Beta-catenin expressions of 82 tumors suitable for staining were evaluated (score 0-5). Among all, 73,6% of follicular, 67,27% of eccrine-apocrine and 62,5% of multilineage tumors had a score 4 or 5. Spiradenoma, cylindroma and spiradenocylindroma make up 85,7 % of tumors with score 5.

We concluded that; 1) cutaneous adnexal tumors can be diagnosed at ease by experience, 2) SCCs and metastatic carcinomas to the skin are often confused with malignant cutaneous adnexal tumors, 3) follicular cutaneous adnexal tumors are confused with BCCs, 4) Wnt / beta-catenin pathway dysregulation can have a role in pathogenesis of spiradenoma, cylindroma and spiradenocylindroma.

**Key words:** cutaneous adnexal tumor, classification, beta-catenin, immunohistochemistry.

**İÇİNDEKİLER**

|   |     |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR  | i   |
| ÖZET  | ii  |
| ABSTRACT  | iii |
| İÇİNDEKİLER   | iv  |
| KISALTMALAR   | vi  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ   | vii |
| TABLolar DİZİNİ   | ix  |
| GİRİŞ   | 1   |
| GENEL BİLGİLER-I  | 3   |
| 2.1. Deri Eklerinin Embriyoloji, Histoloji ve Anatomisi   | 3   |
| 2.1.1. Deri Eklerinin Embriyolojik Gelişimi   | 3   |
| 2.1.2. Ekrin ve Apokrin Bezlerin Anatomi ve Histolojisi   | 3   |
| 2.1.3. Kıl Follikülünün Anatomi, Histoloji ve Biyolojisi  | 4   |
| 2.2. Predominant Ekrin ve Apokrin Diferansiasyon İçeren Neoplaziler   | 7   |
| 2.2.1. Benign Tümörler  | 7   |
| 2.2.2. Malign Tümörler  | 18  |
| 2.3. Predominant Folliküler Diferansiasyon İçeren Neoplaziler   | 24  |
| 2.3.1. Folliküler Diferansiasyon İçeren Neoplazilere Yaklaşım   | 24  |
| 2.3.2. Predominant Folliküler Germinatif Hücre Diferansiasyonu İçeren Neoplaziler   | 24  |
| 2.3.3. Folliküler Germinatif Hücre ve Spesifik Folliküler Stroma Diferansiasyonu İçeren Bifazik Epitelyal-Mezenkimal Tümörler | 25  |
| 2.3.4. Predominant Matrikal Diferansiasyon İçeren Neoplaziler   | 29  |
| 2.3.5. Predominant Dış Kök Kılıfı Diferansiasyonu İçeren Neoplaziler  | 30  |
| 2.3.6. Predominant İfundibüler Diferansiasyon İçeren Neoplaziler  | 35  |
| 2.3.7. Panfolliküler Diferansiasyon Gösteren Neoplazmlar  | 36  |
| 2.4. Çok Yöne Diferansiasyon Gösteren Neoplazmlar   | 39  |
| 2.4.1. Apokrin Mikst Tümör (Amt)  | 39  |
| 2.4.2. Malign Apokrin Mikst Tümör   | 40  |
| GENEL BİLGİLER- II  | 41  |
| 3.1. Wnt/Beta Katenin Sinyal Yolağı ve Deri Eki Tümörleri İle İlişkisi  | 41  |

|  |    |
|--|----|
|  | v  |
| GEREÇ VE YÖNTEMLER                           | 44 |
| 4.1. İmmunohistokimyasal inceleme            | 45 |
| BULGULAR                                     | 47 |
| TARTIŞMA                                     | 69 |
| SONUÇ VE ÖNERİLER                            | 78 |
| KAYNAKLAR                                    | 80 |
| EK (İncelenen Hastaların Biyopsi Numaraları) | 88 |



**KISALTMALAR**

|         |   |
|---------|---|
| AE1/AE3 | : Düşük ve yüksek molekül ağırlıklı monoklonal sitokeratin antikor kokteyli |
| AKK     | : Adenoid kistik karsinom   |
| AMT     | : Apokrin mikst tümör   |
| BSS     | : Brooke-Spiegler sendromu  |
| BCC     | : Bazal hücreli karsinoma   |
| BMPs    | : Kemik morfogenetik proteinleri  |
| CAM5.2  | : Düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinler                                  |
| CTNNB1  | : Beta-katenin geni   |
| K/E     | : Kadın erkek oranı   |
| MAC     | : Mikrokistik adneksial karsinom  |
| MEN     | : Multipl Nöroendokrin Neoplazi   |
| SCAP    | : Siringokistadenoma papilliferum   |
| TCF     | : Transkripsiyon faktörü  |
| TSC     | : Tüberosklerozis kompleksi   |
| VDR     | : Vitamin D reseptörü   |
| bkz     | : Bakınız   |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 2.1. İki adet terminal ve bir adet vellus kıl (x200) [5]. ..... 4
- Şekil 2.2. A: Terminal anajen kıl follikülü transvers kesiti (x400), B: Terminal katajen kıllar, suprabulber transvers kesit (x200), C: Erken telojen kıl follikülü bulbusuna ait transvers kesit (x400) [5]. ..... 5
- Şekil 2.3. A) Kıl follikülü kompartmanları, bulbus (1), stem (2), istmus (3), infundibulum (4) B) Kıl follikülünün bulbus seviyesinde hücresel tabakaları, medulla (1), korteks (2), kütiküler tabaka (3), iç kök kılıfı (4), Huxley tabakası ve trikohyalin granüller (5), kornifiye Henle tabakası karakteristik mavi-gri renkte (6) ..... 6
- Şekil 3.1. Wnt yolağı. Wnt uyarısının olmadığı inaktif durum (A) ve Wnt aktif durum (B) [82]. ..... 41
- Şekil 5.1. Hidradenoma A) Kistik patern B) Solid patern ve apokrin bezler C) Şeffaf hücreler ve hyalinize stroma D) Müsinöz hücreler (A: x100, B-C-D: x200). ..... 56
- Şekil 5.2. Poroma grubu tümörler: A-B) Klasik poroma, poroid ve kütiküler hücreler, C+-D) Dermal duktus tümörü, şeffaf hücreli varyant, E-F) Poroid Hidradenoma, epidermisle ilişkisiz solid-kistik patern, poroid ve kütiküler hücreler (A, C, E: x40, B: x400, D: x200, F: x400). ..... 57
- Şekil 5.3. A-B) Malign poroma, iri atipik hücreler ve çok sayıda mitoz (x100, x400). ..... 58
- Şekil 5.4. A) Spiradenoma ve intraepitelyal lenfositler B) Spiradenoma ve silindroma alanlarını birarada içeren spiradenosilindroma C) Silindroma (A: x400, B: x100, C: x200). ..... 58
- Şekil 5.5. A) Siringoma B) Siringokistadenoma papilliferum C) Tübüler adenoma . 58
- Şekil 5.6. Trikoblastoma grubu tümörler. A) Büyük nodüler tip B) Küçük nodüler tip C) Kolumnar tip D) İfundibüler kistlerden zengin kolumnar tip (A-B: x40, C-D: x100). ..... 59
- Şekil 5.7. A-B) Desmoplastik trikilemmoma C-D) Trikofolliküloma (A, C: x40, B, D: x100) ..... 60
- Şekil 5.8. Apokrin mikst tümörler A-B) Belirgin folliküler diferansiasyon içeren C-D) Folliküler diferansiasyon ve kondroid stroma E-F) Apokrin diferansiasyon, kollajenöz kristaller ve hyalin hücreler (A: x4, B: x100, C: x25, D: x200, E: x200, F: x400) ..... 61

- Şekil 5.9. BCC tanısı alan olgular: A-B) İnfundibülökistik varyant, C-D-E-F: Trikoblastik diferansiasyon içeren, (makronodüler, mikronodüler ve kribriform trikoblastomayı taklit eden alanlar) (A-B: x100, C-E: x40, F: x100) ..... 62
- Şekil 5.10. SCC tanısı alan olgular: A-B) SCC ve mikroinvazyon C-D) SCC, aktinik keratoz ve keratin yapımı (A: x25, B-C: x100, D: x200)..... 64
- Şekil 5.11. Metastatik karsinom tanısı alan olgular: İnfiltratif karsinoma ve lenfovasküler invazyon (A ve C x100, B ve D x200)..... 65
- Şekil 5.12. A-B) Normal epidermis ve Beta-katenin ekspresyonu, C-D) Ekrin bezler ve sebace bezlerin Beta-katenin ekspresyonu (A-B ve D: x200, C: x400). ..... 66
- Şekil 5.13. A-B) Normal kıl follikülü papillası ve Beta-katenin ekspresyonu, C-D) Normal kıl gövdesi ve Beta-katenin ekspresyonu (A-D: x200). ..... 67
- Şekil 5.14. Beta-katenin ekspresyonlarına göre skorlama. A) Skor 1 (Apokrin mikst tümör), B) Skor 2 (Apokrin mikst tümör), C) Skor 3 (Poroma), D-E) Skor 4 (Trikoblastoma, Poroma) F) Skor 5 (Silindroma) (A-F x400). ..... 68

**TABLolar DİZİNİ**

|  |    |
|--|----|
| Tablo 5.1. Tümörlerin son tanıları ile predominant diferansiasyon tiplerine göre<br>klasifikasyonu. ....                                   | 53 |
| Tablo 5.2. İlk tanısı kategorik olarak değişmeyen olguların tanı gruplarına<br>dağılımı. ....  | 54 |
| Tablo 5.3. İlk tanısı benign özellikte deri eki tümörü olan olguların malign olarak<br>değişen tanılarının tümör gruplarına dağılımı. .... | 54 |
| Tablo 5.4. Deri eki tümörlerinin beta-katenin ekspresyon skorları. ....  | 55 |

## GİRİŞ

Adneksial tümörler çoğunlukla tanıda zorluk yaşanan tümörler olup kimi zaman benign-malign ayrımı yapmakta da güçlük çekilmektedir. Bunun yanı sıra bu tümörler bazen de herediter sendromların işareti olabilmektedirler ve doğru tanı klinisyenlere bu sendromlar açısından uyarıcı olabilmektedir. Benign-malign ayrımının yapılabilmesi ve doğru tanı verilebilmesi hastaların yetersiz tedavi almasını veya gereksiz yere agresif tedavi almasını önleyecek, herediter sendromlu hastaların ise erken teşhisi ve takibi sağlanacaktır.

Deri eki tümörlerinin morfolojik spektrumu geniş olup geçmişte çeşitli klasifikasyonlar kullanılmıştır. Olgular embriyolojik kökenlerine göre follikülosebasöz-apokrin ve ektrin olmak üzere iki kategoriye girebilir. Monofazik farklılaşma daha karakteristik olmasına rağmen tümörlerin çoğu iki yöne farklılaşma göstererek ilk kategoriye girerler. Son yıllarda ultrastrüktürel ve histokimyasal bulgular ışığında yeni morfolojik tipler tanımlanmıştır. Ackerman ve arkadaşları sistematik reklasifikasyon yaparak histokimyasal özelliklerinden çok morfolojik özelliklerine dayanarak çok sayıda “ektrin” tümörü “apokrin” kategorisine koymuşlardır [1]. Son zamanlarda bir grup yazar ise ektrin/apokrin demek yerine çoğu tümör multipl diferansiasyon içerdiğinden predominant ektrin ve apokrin diferansiasyon içerenler, predominant folliküler diferansiasyon içerenler, predominant sebace diferansiasyon içerenler gibi başlıklar altında gruplamayı tercih etmektedir.

Wnt/beta-katenin sinyal yolağı hücre proliferasyonu, migrasyonu ve diferansiasyonunu düzenleyen önemli bir yolaktır. Hücre adezyonunun ve hücre polaritesinin kontrolünde major bir role sahiptir. Wnt sinyalleri “frizzled” (FRZ) adı verilen hücre yüzey reseptörleri ailesi üzerinden taşınır ve en önemlisi beta-katenin ve APC’yi içeren çeşitli yolakları uyarır [2]. APC proteininin önemli bir fonksiyonu beta-katenin’i azaltmaktır. Wnt sinyalinin olmaması durumunda APC, beta-kateninin degradasyonuna yol açarak sitoplazmada birikimini önler. APC geninin inaktivasyonu durumunda beta-katenin’in sitoplazmik düzeyi artar ve

nükleusa transloke olur [3]. Dolayısıyla APC kaybında hücre sürekli Wnt sinyali varmış gibi davranır ve serbest Beta-katenin fazlalığı ortaya çıkar. Beta-katenin, nükleusta birçok genin transkripsiyon faktörü olan TCF ile kompleks oluşturarak hücrel proliferasyonu uyarır.

Pilomatriksomada beta-katenin mutasyonu sıklıkla saptanmaktadır. Yanı sıra CTNNB1 geni ekzon 3'te mutasyon morfolojik olarak folliküler, sebace, ekrin ve apokrin farklılaşma gösteren bir dizi deri eki tümöründe artan oranda gösterilmeye başlanmıştır [4].

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında Ocak 2000–Temmuz 2011 yılları arasında rapor edilmiş ve deri eki tümörü tanısı almış olgular morfolojik olarak yeniden değerlendirilecek ve güncel bilgiler ışığında sınıflandırılacaktır. Farklı türlerdeki deri eki tümörlerinin gelişiminde Wnt/beta-katenin yolağındaki değişikliklerin rolü beta-katenin ekspresyonu ile korele edilerek araştırılacaktır.

## GENEL BİLGİLER-I

### 2.1. Deri Eklerinin Embriyoloji, Histoloji ve Anatomisi

#### 2.1.1. Deri Eklerinin Embriyolojik Gelişimi

9. haftada kıl follikülü görünmeye başlar. 16. haftada kıl follikülü 3 çıkıntı içerir ve bu çıkıntılardan apokrin, sebasöz bezler gelişir ve diğer çıkıntıya ise erektrör pili kası yapışır. 19-21. haftada kıl follikülü, sebase ve apokrin gland tamamlanır. Pilosebase-apokrin ünite oluşur. 13. haftada ekrin bez taslağı rete tabanında epitelyal proliferasyon olarak görünmeye başlar. 19-21. haftada akrosiringium, duktus ve sekretuar bez gelişimi tamamlanır.

#### 2.1.2. Ekrin ve Apokrin Bezlerin Anatomi ve Histolojisi

Ekrin bezler avuçiçi, ayak tabanı, aksilla ve alında yerleşir. Apokrin bezler ise kıl folliküllerine eşlik ettiği için aksilla, anogenital bölge, periareoler bölge ve göbekte yerleşir ancak daha az olarak skalp, yüz ve gövdede bulunurlar. Ayrıca kulakta yerleşen serüminöz bezler ile göz kapağında yerleşen "Moll" bezleri ise modifiye apokrin bezler olarak kabul edilmektedir.

Ekrin ve apokrin bezler sekretuar ve duktal kısımdan oluşurlar. Ekrin sekretuar bezler şeffaf ve koyu renkli hücrelerle bunları çevreleyen aralıklı myoepitelyal hücrelerden oluşur. Küçük, yuvarlak, lümenleri boş bezlerdir. Ekrin duktal bezler ise çift sıra küboidal epitelden oluşur. Lümenleri boş olarak veya içinde sekret ile izlenir. İntraepidermal kısımlarına *akrosiringium* denir.

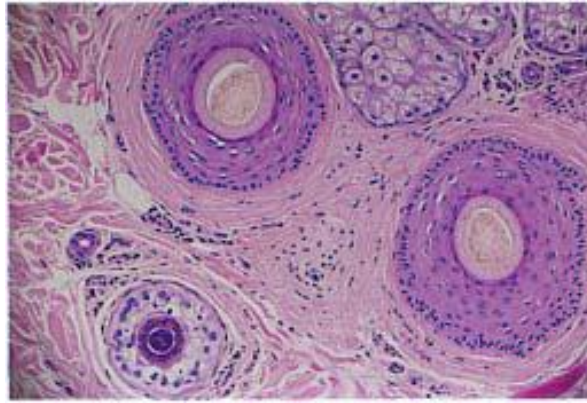
Apokrin sekretuar bezler büyük, yuvarlak, lümenlerinde bazen sekret izlenen bezlerdir. Myoepitelyal tabaka ile çevrilidir. Duktal komponenti ekrin bezlerin duktal komponentinden ayırededilemez. Folliküler infundibulumu açılırlar.

Apokrin bezlerin başlıca özellikleri dekapitasyon sekresyonu ve intrasitoplazmik zimojen granüller içermeleridir. Ancak bu özellikleri daha çok sekretuar bezlerinde görürüz. Bunun yanısıra sebase veya folliküler bir neoplazma

eşlik eden glandüler komponent bu özellikleri taşımasa bile apokrin diferansiasyonu temsil ettiği düşünülür. Modifiye apokrin bezlerden gelişen apokrin lezyonlarda zimojen granüller sıklıkla görülür.

### 2.1.3. Kıl Follikülünün Anatomi, Histoloji ve Biyolojisi

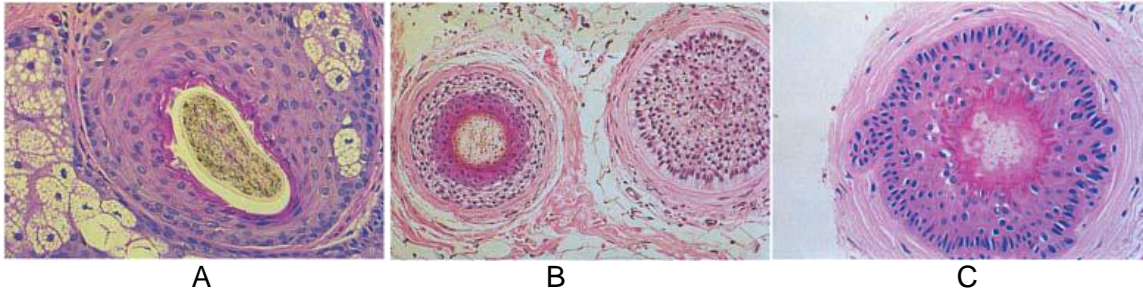
Kıl follikülü epitelyal ve mezenkimal komponentten oluşan kompleks yapıda bir miniorgandır. Vellus ve terminal olmak üzere iki ana tipi vardır. Vellus kıl ince, kısa ve hipo-nonpigmente olup bulbusu üst-orta dermiste bulunur. Terminal kıl follikülü kalın, uzun ve sıklıkla pigmente olup bulbusu yağ dokudadır (bkz. Şekil 2.1.). İndeterminate kıl follikülü ise vellus ve terminal kıl follikülü arası bir formdur.



**Şekil 2.1.** İki adet terminal ve bir adet vellus kıl (x200) [5].

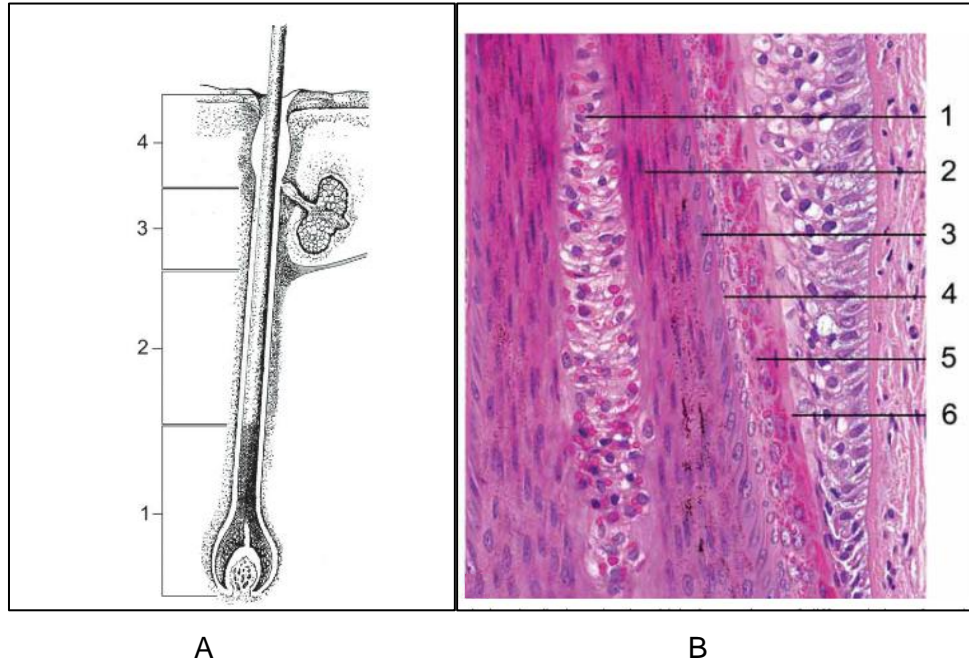
Her kıl follikülü infundibulum ve istmusunu içeren sabit üst segmentinde sebace glandla birliktelik içerir ki buna *pilosebace unite* denir. Kıl follikülünün alt segmenti ise sırasıyla anajen (büyüme), katajen (involüsyon) ve telojen (dinlenme) fazlarının siklusunu içeren değişici kısımdır (bkz. Şekil 2.2.).





**Şekil 2.2.** A: Terminal anajen kıl follükülü transvers kesiti (x400), B: Terminal katajen kıllar, suprabulber transvers kesit (x200), C: Erken telojen kıl follükülü bulbusuna ait transvers kesit (x400) [5].

Kıl follükülü aşağıdan yukarı doğru *bulbus*, *stem*, *istmus* ve *infundibulum* olmak üzere 4 bölümden oluşur. Kıl follükülü kompartmanları ve bulbus seviyesinde hücresel tabakalar şekil 2.3.'te gösterilmiştir (bkz şekil 2.3). Stemin alt sınırı (bulbusun üst sınırı) "Adamson's fringe" denilen bölgedir. Bu bölge çekirdekli kıldan çekirdeksiz kıla geçiş, iç kılıfta trikohyalin granüllerinin kaybolması ve kılın komşu epitelden retraksiyonla ayrıldığı bölgeyi temsil eder. Stem'in üst sınırı ise erektör pili kasının insersiyon yaptığı "bulge"dır. Bu bölge follüküler kök hücrelerin bulunduğu yer olarak kabul edilir. İstmusun üst sınırı ise sebace duktusun kıl follükülüne girdiği yerdir. İstmusta iç kök kılıfı tamamen keratinizasyon ve deskuamasyon ile görünmez olur. Bunun yerini dış kök kılıfından gelişen keratinize materyal alır. İstmusun bitiminde infundibulum başlar ve kendini çevreleyen epidermisle devam eder. Epidermis içindeki kısmına *akrotirişyum* denir. İnfundibulum deskuame korneositlerle, apokrin ve sebace bezlerin sekresyonlarını ve mikroorganizmaları içerir.



**Şekil 2.3.** A) Kıl follikülü kompartmanları, bulbus (1), stem (2), istmus (3), infundibulum (4) B) Kıl follikülünün bulbus seviyesinde hücresel tabakaları, medulla (1), korteks (2), kütiküler tabaka (3), iç kök kılıfı (4), Huxley tabakası ve trikohyalin granüller (5), kornifiye Henle tabakası karakteristik mavi-gri renkte (6). [6].

Epitelyal komponente ek olarak kıl follikülü spesifik folliküler mezenkim içerir. Bu mezenkim içinde bağ dokudan oluşmuş bir kılıfla çevrili *folliküler papilla* bulunur. Folliküler papilla şişkin fibroblastlar ve zeminde ince kollajen liflerden oluşur, müsin içerir. Folliküler papilla epitelyal-mezenkimal sinyal yolağının önemli bir parçası olup kıl follikülü siklusunda da düzenleyici role sahiptir. Fibröz kök kılıfı çok sayıda işçi fibroblast ve ince kollajen liflerden oluşur ve follikülden vitroz veya camsı (glassy) membran olarak bilinen belirgin bir membranla ayrılır. Bu perifolliküler fibröz kök kılıfı tüm kıl follikülünü çevreler.

Kıl follikülü yapısal ve fonksiyonel olarak kompleks, hızlı büyüme ve başlangıç aşamasına geri dönebilmesiyle ise dinamik bir yapıdır.

Anajen fazında folliküler papillayı çevreleyen iyi gelişmiş bulbus görülür. Katajen faz, alt segment dış kök kılıfında çok sayıda nekrotik keratinositler içermesiyle tanınır. Ayrıca bu fazda folliküler papilla yukarı doğru çıkmaya başlar

ve bulge'a geldiğinde durur, bazal membran ve perifoliküler fibröz kılıf kalınlaşmıştır. Yukarı çıkarken geride kollabe fibröz kök kılıfını bırakır, bu yapıya "stela" veya "folliküler streamer" denir. Telojen fazında kıl follikülü sadece istmus ve infundibulumdan ve bunları palizatlanarak çevreleyen folikül epitelinden oluşur. Telojenin progresi sırasında merkezden dışarıya doğru kornifikasyon olur ve follikülün tüm genişliğini kaplar. Bu kornifikasyon 3 ay sürer ve kıl shaftı kökü ile birlikte dökülür. Telojen fazın sonunda kıl dökülmesinden hemen önce veya sonra folliküler "bulge" aktive olur ve hızlı proliferen olan epitelyal popülasyon oluşur. Bu hücreler boş, kollabe olmuş fibröz kök kılıfın içine ilerler ve yeni anajen faz başlar.

## 2.2. Predominant Ekrin ve Apokrin Diferansiasyon İçeren Neoplaziler

### 2.2.1. Benign Tümörler

#### 2.2.1.1. Hidradenoma

1941'de Mayer tarafından tanımlanmıştır. Histopatolojik özelliklerine göre "nodüler hidradenoma, şeffaf hücreli hidradenoma, ekrin akrospiroma, şeffaf hücreli myoepitelyoma, şeffaf hücreli papiller karsinoma, solid-kistik hidradenoma, apokrin hidradenoma" gibi birçok isimle rapor edilmiştir.

**Klinik:** Soliter, asemptomatik, iyi sınırlı, cilt renginde veya pembemsi nodül veya nodülökistik lezyon olarak, en sık gövde ve baş-boyun bölgesinde olmak üzere tüm vücutta görülebilir. Genelde 0,5-3 cm çaplı olup yavaş büyür. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Yaş aralığı 0-95 yaş (ort yaş 59) olmak üzere her yaşta görülebilir.

**Histopatoloji:** Solid ve/veya solid-kistik patern gösterir. Solid alanlarda multilobüle olup lobüller keskin sınırlıdır. Kapsülsüzdür. 1/4 vakada epidermis veya follikül epiteliyle devamlılık gösterir [7]. Bazı vakalarda yüzeyindeki epidermis hiperplazik bazılarında atrofik olabilir. Subkutanöz dokuya uzanımı nadirdir. Birkaç hücre tipi görülür: şeffaf hücreler, polihedral eozinofilik hücreler, skuamoid hücreler, müsinöz hücreler, oksifilik (onkositik) hücreler, transizyonel

(intermediate) hücreler. Bu hücreler farklı oranlarda bulunabilir ve bazı tümörlerde bir hücre tipi dominant olabilir. En sık hücre tiplerinden biri *şeffaf* hücrelerdir; sitoplazması glikojenden zengin, belirgin membranlı, küçük, ekzantrik nükleusludur. Diğer sık hücre tipi *polihedral* hücredir; eozinofilik, solid veya granüler sitoplazma, oval-yuvarlak nükleus içerir. Genelde solid alanlarda sıktır ve kistik boşlukları da döşer. *Skuamoid* hücreler de çoğu vakada görülür; poligonal, eozinofilik, fibriler sitoplazmaları vardır ve arasına “interselüler köprüler” görülebilir. Elektron mikroskopide sitoplazmalarında tonofilamanlar içerirler. *Müsinöz* hücreler 1/3 vakada görülür ve genelde küçük kolleksiyonlar halindedir, kistik alanlarda olurlar hiçbir zaman dominant hücre olmazlar [8]. Goblet gibi görünürler, nadiren taşlı yüzük görünümünde olabilirler. Başka bir varyasyonu kolumnar şekilde olabilirler, bunlar sıklıkla glandları döşer. *Oksifilik-onkositik* hücreler yoğun eozinofilik, granüler sitoplazma içerirler. *Transizyonel* hücreler yukarıda tanımlanan herhangi iki hücre arasındaki geçiş hücreleridir.

Tümör hücreleri kohezif paternde çoğalır, fokal alanlarda ince duvarlı damarlar çevresinde perivasküler rozet benzeri yapılar oluşturabilirler. Küçük alanlarda diskohezif olabilirler. Mitoz nadir veya yoktur. Glandüler/duktal diferansiasyon %90 görülür; birkaç gland/duktustan geniş adenomatöz komponente kadar değişir. Metaplazi rölatif olarak sıktır. Skuamöz metaplazi iyi sınırlı morula şeklinde görülür. Stroma çoğunlukla skleroze ve hiyalinizedir. Abondan hiyalinize alanlarda homojen, camsı görülür. Fokal fibrotik ve desmoplastik alanlar, ödem ve/veya mikzoid değişiklikler görülebilir. Önemli noktalardan biri myoepitelyal diferansiasyonun görülmemesidir. Büyük, hiperkromatik, atipik hücreler veya multinükleer hücreler görülebilir [9]. Atipik mitoz görülmez.

**Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal İnceleme:** Şeffaf hücreler PAS ile, müsinöz hücreler Alcian blue, Müsikarmin ve PAS-diyastaz ile pozitifdir. Hidradenoma heterojen bir tümör olduğu için immünohistokimya ile farklı boyanma paternleri görülür. Glandüler yapılar CK7, CAM5.2 ve EMA/CEA (lüminal) pozitif,

şeffaf hücreler CK10 hariç çoğu sitokeratin ile negatiftir. Tümör hücreleri genel olarak S100 negatiftir.

**Ayırıcı Tanı:** Poroid hidradenoma (bir poroma varyantı) ile karışabilir. Poroid hidradenomada poromalarda olduğu gibi poroid ve kutiküler olmak üzere iki tip hücre görülür. Desmoplastik stroma ve duktal diferansiasyonun dominant olduğu vakalarda infiltratif paterne benzer görünüm nedeniyle adenokarsinom ile karışabilir. Nadiren mukoepidermoid karsinom ve skuamöz hücreli karsinom ile karışır. Epidermisle ilişkili olanlar nadiren müsinöz siringometaplazi ve papiller yapılar yapıyorsa siringokistadenoma papilliferum ile karışabilir. Distal akril bölgelerde lokalize olduğunda digital papiller adenokarsinom ile karışabilir. Şeffaf hücrelerin dominant olduğu hidroadenoma ile trikilemmoma, sebace neoplazmlar ve renal hücreli karsinom metastazı ayırıcı tanıya girer. İyatrojenik paratiroid (total paratiroidektomi ve brakioradial kas içine paratiroid dokusu ototransplantasyonu) ve glomus tümörü de nadiren ayırıcı tanıya girer. Hidradenomanın myoepitelyal hücre içermemesi ayırıcı tanıya giren lezyonların bir kısmından ayırt etmede kullanılabilir.

#### 2.2.1.2. Mikst Tümör, Ektrin Tip (Kondroid Siringoma)

Mikzohyalinize ve kondroid bir stroma içinde dallanmayan, küçük duktal elemanların proliferasyonu ile karakterize bir neoplazmdır. Apokrin mikst tümörden farklı olarak dekapitasyon sekresyonu, sebace veya folliküler diferansiasyon görülmez.

**Klinik:** Küçük (0.5-3 cm), soliter, yavaş büyüyen nodül yaparlar. Baş veya ekstremiteler, özellikle skalp ve alında yerleşir. Orta-yaşlı veya yaşlı hastalardır. Kadın erkek oranı 3/2'dir.

**Histopatoloji:** Düzgün sınırlı, dermiste lokalize, epidermisle ilişkisizdir. Bazıları subkutise uzanabilir. Belli belirsiz multinodüler bir görünümü vardır. Küboidal, oval veya yuvarlak hücrelerden oluşan, dallanmayan, küçük duktuslar ve değişken mikzoid, hyalinize veya kondroid stromadan oluşur. Nadiren selüler

fibrotik stroma dominant olabilir. Nadiren de stromada kalsifikasyon veya osseöz metaplazi görülebilir. Duktuslar dışında solid kordlar, agregatlar veya tek tek hücreler bulunur. Bazı tümörlerde solid kordlar duktuslara göre dominanttır. Şeffaf hücreli değişiklik sıklıkla fokal olarak görülür, bazen baskındır. Laküner hücrelerden zengin olabilir. Hyalin hücreler, psödorozet benzeri yapılar (epitelyal hücrelerin hyalinize-kollajenize stromal kor çevresinde dizilenmesi), belirgin intrasitoplazmik vakuolizasyon ve “fisaliferöz” benzeri hücreler görülebilir [10].

**Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal İnceleme:** Epitelyal hücreler CEA, panCK, CK7 ve S100 ile pozitif, aktin, kalponin ve p63 negatiftir. GFAP ile yama tarzı fokal pozitiflik görülebilir.

**Ayırıcı Tanı:** Genelde tanısı nettir. Nadiren kurbağa yavrusu benzeri (tadpole-like) yapılar yapar ve siringoma ile karışır. Nadiren “fisaliferöz” hücrelerin varlığı nedeniyle kordomanın cilt tutulumu ile karışabilir.

### 2.2.1.3. Poroma

İlk kez 1956’da tanımlandı [11]. Bugün poroma 4 benign adneksial tümörü içeren bir grubun adı olarak kabul edilmektedir.

- Hidroakantoma simpleks (intraepidermal poroma)
- Klasik (Ektrin) poroma
- Dermal duktus tümörü (dermal ektrin poroma)
- Poroid hidradenoma

**Klinik:** Çoğunlukla erişkinlerde görülür, ortalama yaş 55-57’dir. Kadın erkek oranı hemen hemen eşittir. Tüm vücutta görülebilir. Klasik poroma ayak tabanı dahil en sık alt ekstremitelerde, diğer 3 tümör ise daha çok gövdede yerleşir. Tanı anında lezyonların yarısı <1 cm’dir. *Hidroakantoma simpleks* asemptomatik, iyi sınırlı, verrüköz veya flat keratotik bir plak olarak görülür. Ülserasyon olmaz. *Klasik poroma* asemptomatik, eritematöz, mavimsi bir nodül,

polipoid kitle veya verrüköz görünümde olabilir. Ülserasyon 1/3 olgudan daha azında görülür. Pigmentasyon nadiren görülür. *Dermal duktus tümörü* cilt renginde, pembe veya eritematöz küçük bir nodül olarak görülür. *Poroid hidradenoma* kutanöz veya subkutanöz nodül, kistik veya polipoid bir lezyon olarak görülür. Nadiren ülsere olur.

**Histopatoloji:** Poroid ve kütiküler hücreler olmak üzere iki tip hücreden oluşur. Poroid hücreler küçük, yuvarlak, monomorfik ve bazaloid görünümündedir. Kütiküler hücreler ise geniş, eozinofilik, skuamoid görünümündedir. Bütün tiplerde poroid hücreler dominanttır, hatta bazı tümörlerde kütiküler hücreler çok az veya hiç olmayabilir. Eozinofilik kütiküllerden oluşan, küçük duktal yapılar sıktır; özellikle kütiküler hücrelerin bulunduğu alanlarda görülür. Kütiküler hücrelerin sitoplazmalarında vakuoller şeklinde primitif duktal diferansiasyon görülebilir. Bu grup tümörlerin ortak özelliği kütle halinde nekroz (necrosis en masse) bulundurmalarıdır.

*Hidroakantoma simpleks* horizontal olarak epidermise yerleşmiş, ayrı ayrı, yuvarlak, düzgün sınırlı selüler agregatlardan oluşur. *Klasik poroma* epidermisse bağlantılı ve epidermisen altından başlıyor görünümündedir. *Dermal duktus tümörü* retiküler dermise yerleşmiş, çok sayıda, düzgün sınırlı, belirgin duktuslar içeren neoplastik selüler agregatlardan oluşur. *Poroid hidradenoma* ise tüm retiküler dermise yerleşmiş solid-kistik neoplazmdır. Kombine patern içeren lezyonlar daha az sıklıkla görülür. Genellikle neoplazmın seri kesilerinde ortaya çıkarlar. Klasik poromada stroma çoğunlukla fibrotiktir. Poroid hidradenoma ve dermal duktus tümöründe stroma çoğunlukla gevşek, mikzoid ve hiyalin matriksten oluşan bifazik görünümündedir. Poromalarda çeşitli histopatolojik varyasyonlar görülebilir. Bu neoplazmlar ekrin olarak bilinmesine karşın apokrin sekresyon içerenler, sebace ve/veya follüküler diferansiasyon içerenler ("apokrin poroma") bildirilmiştir [12-14]. Şeffaf hücreli değişiklik, pigmentasyon, duktal/glandular yapılardan zenginlik, fokal alanlarda kütiküler hücrelerin dominansı, intranükleer psödoinklüzyonlar ve desmoplastik stroma görülebilir.

*Atipi ve malign transformasyon:* Hafif pleomorfizm (kütiküler hücrelerin değişik şekil ve boyutta olmaları) sıklıkla görülür. Bu hücreler p53 pozitifdir [15]. Nadiren multinükleer hücreler görülür. Bu iki özellik tek başına malign transformasyonu göstermez. Malign tümörleri sıklıkla klasik poroma ve hidroakantoma simpleksten gelişir.

**Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal İnceleme:** EMA, CEA ve GCDFP15 duktal yapıları boyar. Neoplastik hücreler AE1/AE3 ile pozitif, CAM5.2 ile negatiftir. Poroid hücreler CK14 ile pozitif, CK10 ile negatiftir. Kütiküler hücreler CK10 pozitifdir. Atipik kütiküler hücreler p53 pozitifdir.

**Ayırıcı Tanı:** *Hidroakantoma simpleks* özellikle pigmente varyantı ile klonal seboreik keratoz ("Borst–Jadassohn" fenomeni) ayırıcı tanıya girer. İmmünohistokimya yardımcı değildir. Seboreik keratozda Langerhans hücreleri daha fazladır ancak bu özellik çok ayırt etmez. Nekroz odakları varsa hidroakantoma simpleks lehinedir.

*Şeffaf hücreli dermal duktus tümörü;* şeffaf hücreli siringoma, trikilemmoma ve şeffaf hücreli hidradenoma ile ayırıcı tanıya girer. Şeffaf hücreli siringomada, neoplastik hücre agregatları daha küçük, duktal diferansiyasyon daha belirgin ve stroma daha sklerotiktir. Trikilemmoma, epidermis veya folliküler epitelle birkaç noktada devamlılık gösterir. Periferal tabakası, nükleer palizatlanma gösteren, kalın, camı bazal membrana sahip, kolumnar şeffaf hücrelerden oluşur. Şeffaf hücreli hidradenoma ise daha büyük, solid, selüler agregatlar ve daha fazla sklerotik stromaya sahiptir. Kistik değişiklikler, belirgin duktal diferansiyasyon ve diğer hücre tiplerinin varlığı (polihedral eozinofilik, skuamöz, oksifilik, müsinöz) hidradenoma lehinedir.

*Poroid hidradenoma* ile nodular hidradenoma ayırıcı tanıya girer. Poroid hücreler nodular hidradenomada görülmez.

Sebase diferansiyasyon gösteren seboreik keratoz ve retiküler akantom ise sebase diferansiyasyon gösteren *poroma* ile ayırıcı tanıya girer.



#### 2.2.1.4. Spiradenoma, Silindroma, Spiradenosilindroma

Spiradenoma ve silindromanın klinikopatolojik olarak detaylı incelendiği ilk seri Helwig ve arkadaşları tarafından yayınlandı [16, 17]. Ayrı antiteler olmasına rağmen spiradenoma ve silindroma arasındaki yakın ilişki daha sonra hibrid formlarının da tanımlanması ile açık hale geldi [18-21].

**Klinik:** Her üç lezyon sporadik olarak soliter, düzgün yüzeyle, cilt rengi, gri-pembe, kırmızımsı veya morumsu, küçük (1-3 cm), çoğunlukla asemptomatik nodül şeklinde veya Brooke-Spiegler sendromunun bir parçası olarak, en sık kribriform trikoblastoma (trikoepitelyoma) olmak üzere diğer adneksial tümörlerle kombine bulunabilirler. Erişkin veya yaşlılarda baş-boyun bölgesinde görülür. Kanama veya ülserasyon nadirdir. Spiradenomalar ağrılı olabilir.

**Histopatoloji:** *Spiradenoma* dermiste lokalize ama subkutise uzanabilen, bazen tamamen adipöz dokuda yerleşmiş, multinodüler veya tek nodül halinde, iyi ancak itici sınırlara sahiptir, bazen kapsüllü olabilir. Epidermle ilişki nadirdir. Küçük, bazaloid hücreler, daha soluk hücreler ve lenfositlerden oluşur. Epitelyal hücreler nodül içinde trabeküler, retiküler veya solid formda bulunurlar. Birkaç tübüler yapı ve PAS pozitif hiyalin bazal membran dropletleri sıklıkla görülür.

*Silindroma* çoğunlukla yap-boz veya mozaik görünümündedir, eozinofilik bazal membran materyali ile çevrili bazofilik hücre adalarından oluşur. Periferdeki hücreler daha koyu renklidir ve palizatlanırlar. İntraepitelyal lenfositler az sayıda veya yoktur.

*Spiradenosilindroma* tipik silindroma ve spiradenoma alanlarını birarada içerir. Literatürde hibrid olgular bildirilmesine rağmen spiradenosilindroma demek için gerekli kesin kriterler yoktur. Kazakov ve arkadaşları her bir tümörün en az %10 oranında bulunmasını kriter olarak önermektedirler [6]. Bu komponentler birbiri içine geçmiş veya neoplazm içinde ayrı ayrı duruyor olabilirler. Neoplazm tamamen silindroma gibi yap-boz paterninde olup içinde çok sayıda *lenfosit* bulunması spiradenomanın eşlik ettiğinin ipucudur.

*Görülebilir histopatolojik varyasyonlar:* Spiradenomalarda daha sık, silindromalarda daha nadir olarak belirgin kistik değişiklikler görülebilir. Silindromalarda bazen epitelyal agregatlar birbirinden uzakta yerleşerek iyi gelişmemiş yap-boz paterni sergileyebilir, bazen ise belirgin duktal diferansiyasyon gösterip adenoid kistik karsinom (AKK) ile karışabilirler. Duktal elemanlar 2 farklı tabakadan oluşur, periferde bazaloid hücreler ve içte eozinofilik sitoplazmalı kuboidal hücreler ve bazen lümende eozinofilik kütikül (apokrin ve ektrin duktuslara benzer şekilde) içerirler. Bazı vakalarda duktuslarda atenuye hücreler dolayısıyla bazı tübüller tek tabakalı görülür. Spiradenomalarda bu dış tabaka genelde lenfositlerle infiltridir. Apokrin sekresyon ve sebace hücreler ara sıra bu üç lezyonda da görülür. Brooke-Spiegler sendromunda belirgin folliküler diferansiyasyon veya her üç lezyonun trikoblastoma ile birliktelikleri görülebilir [22]. Skuamöz metaplazi veya şeffaf hücreli metaplazi içerebilirler. Skuamöz metaplazi “skuamoid morula” şeklinde görülür. Şeffaf hücreli metaplazi çoğunlukla spiradenomalarda görülür. Spiradenomalarda metaplastik alanlarda kural olarak lenfositler çok az veya yoktur.

Bu tümörlerde stroma selülaritesi değişkendir, lipomatöz metaplazi görülebilir. Bazı vakalarda stromada çok yoğun lenfositler bulunur, hatta folliküller halinde germinal merkez yapmış şekilde görülebilirler. Küçük büyütmelerde lenfoepitelyoma benzeri karsinoma ile karışır. Epitelyal nodülleri çevreleyen ve selüler agregatlar içinde damlacıklar halinde bazal membran materyal depozitleri gözlenir.

*Malign transformasyon:* Bu üç neoplazmda da mitotik oran düşüktür (1/10 BBA). Tek hücre nekrozu veya küçük odaksal nekrozlar görülebilir. Malign transformasyon nadir olup, sporadik veya Brooke-Spiegler sendromunda görülebilir.

**İmmünohistokimyasal İnceleme:** Spiradenoma ve silindroma CK5/6 pozitifdir. Duktal alanlarda lüminal hücreler duktal belirteçleri (CK6, CK14, CK19) ve daha az CK7 ekspres eder. “Abluminal” hücreler p63 pozitif fakat diğer

myoepitelyal belirteçler (S100, kalponin, SMA) negatiftir. Spiradenomadaki lenfositler T lenfositlerdir. Nodülleri çevreleyen ve damlacık halindeki bazal membran materyali kollajen 4 ile boyanır. Nadiren benign neoplazmlar da p53 eksprese ettiği için bu belirtecin malign lezyonları ayırtmede kullanımı sınırlıdır.

**Ayırıcı Tanı:** Yüzde tükrük bezi lokalizasyonunda görülen tümörler tükrük bezi tümörlerinin deri infiltrasyonundan ayırdedilmelidir. *Silindroma* tükrük bezinin “membranöz tip bazal hücreli adenomu” ile çok benzerdir. Belirgin trabeküler patern içeren *spiradenoma*, organoid patern içeren sebaceomalar ile karışabilir. Lenfositler ayırdedicidir. Nadiren bazal hücreli karsinomalar da belirgin bazal membran materyali içerebildiğinden ayırt etmek gerekir.

#### 2.2.1.5. Siringoma

**Klinik:** Asemptomatik, çok sayıda, küçük (1-4mm), düzgün yüzeyli, ten rengi, pembe veya sarımsı papüllerdir. Sıklıkla yüzde (özellikle periorbital alan ve alt göz kapakları) görülür. Anogenital bölgede de sıktır. Adolesan, genç erişkin ve kadınlarda sık görülen bir lezyondur.

**Histopatoloji:** Üst dermise sınırlı, sklerotik kollajenöz bir stromaya sahip, küçük solid ve duktal elemanlardan oluşan, iyi sınırlı bir lezyondur. Solid elemanlar, virgül ya da kurbağa yavrusu (tadpole) görünümünde olabilirler. Monomorfik, kuboidal hücrelerden oluşurlar. Mitoz yoktur. Kalsifikasyon veya granülatöz inflamasyon olabilir. Şeffaf hücreli değişiklik, glikojen akümüasyonu sonucu oluşur, fokaldır. Eğer diffüz ise sporadik olabileceği gibi hasta diabetik de olabilir [23]. Nadiren belirgin keratinizasyon (skuamöz metaplazi) görülür. Eğer yaygın ve büyük kistler eşlik ediyorsa mikroadneksial karsinoma ile karışır. Nadiren özellikle vulvar lezyonlarda derin dermise veya subkutise uzanım görülür [24].

**Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal İnceleme:** Duktal hücreler CK6 ve CK10 pozitifdir. Genellikle GCDFP15 negatiftir.

**Ayırıcı Tanı:** Dermal duktus tümörünün şeffaf hücreli varyantı ile karışabilir. Dermal duktus tümöründe epitelyal agregatlar daha büyüktür ve stroma sklerotik değildir. Desmoplastik trikoepitelyoma, folliküler diferansiasyon varlığı ile ayrılır ve siringoma genellikle CEA pozitif, desmoplastik trikoepitelyoma negatiftir. Küçük, yüzeysel bir biyopside mikrokistik adneksial karsinom (MAC) ile ayırt etmek çok zordur ancak klinik olarak ayırdedilebilirler.

#### 2.2.1.6. Siringokistadenoma Papilliferum (SCAP)

İzole veya “nevus sebaceous of Jadassohn” (organoid nevus) zemininde gelişebilir.

**Klinik:** Çocuk ve genç adölesanlarda, özellikle skalp olmak üzere en sık baş-boyun bölgesinde görülür. Lokalizasyonuna ve nevus sebaceusla ilişkisine bağlı olarak farklı klinik görünümde olabilir. Çoğu lezyon aşamalı ve yavaş büyür. Kadın erkek oranı eşittir.

**Histopatoloji:** Erken lezyonları, uni-multiloküler alanlarda epidermis veya folliküler infundibula ile ilişkili olarak, dallanan, glandüler proliferasyon yaparlar. Cilt yüzeyindeki keratinize skuamöz infundibüler epitelden glandüler epitele transizyon görülmesi gerekir. Glandüler komponent, küboidal-kolumnar epitel ve periferinde bazal/myoepitelyal hücrelerle çevrilidir. *Skuamokolumnar bileşkede* çok sayıda *plazma hücreleri* görülür. Erken lezyonlarda papiller yapılar iyi gelişmemiştir. Tam gelişmiş lezyonları, belirgin papiller yapılar ve dermal duktal komponent içerir. Kıl follikülü ile ilişkili olabilir ve follikül epiteli hiperplazik olabilir. Bu lezyonlar sıklıkla endofitik ve kistikdir. Lüminal hücreler, arasına hiperplazi gösterip, kribriform hal alabilirler, bu durum dermal komponentte de olur ve tübüler adenoma benzerler. Skuamöz metaplazi, oksifilik metaplazi veya müsinöz metaplazi görülebilir. İntradermal komponentin baskın, epidermal bağlantıların fokal olduğu durumlarda tübüler adenoma benzer. Diğer diferansiasyon tiplerini içerebilir [25]. Viral Wart-benzeri değişiklikler görülebilir. Tabanında duktal yapıları görmek ipucudur. Stromal desmoplazi ve sklerozis görülebilir. Dermal kısımda duktuslarda belirgin

kistik dilatasyon gösterip hidrokistoma gibi görünebilir, seri kesilerde SCAP olduğu anlaşılır. Malign transformasyon nadirdir.

**İmmünohistokimyasal İnceleme:** Lüminal hücreler CK7 ile mutlaka ve CK19 ile sıklıkla pozitifdir.

**Ayırıcı Tanı:** Skuamokolumnar bileşkeyi görmek tanı için önemlidir. Epidermal skuamöz epitel keskin bir şekilde kolumnar epitelle birleşir. Dekapitasyon sekresyonu görülür. Epidermis veya kıl follikülü ile bağlantı diğer glandular/duktal komponent içeren adneksial tümörlerde de görülür. Skuamoz metaplazi veya epidermal/infundibüler hiperplazi belirgin olduğunda keratoakantoma veya verrüköz SCC ile karışabilir.

#### 2.2.1.7. Tübüler Adenoma

“Tübüler apokrin adenoma” ve “papiller ekrin adenoma”nın tek antite olduğu düşünülmektedir. “Tübülopapiller hidradenoma” ve “tübüler siringoadenoma” bu neoplazm için kullanılan diğer sinonim isimlerdir.

**Klinik:** Asemptomatik, soliter, yavaş büyüyen nodül şeklinde ortaya çıkar. Erişkinlerde skalp ve alt ekstremitelerde sık görülür.

**Histopatoloji:** Dermiste yerleşir. Çift sıra veya çok katlı epitelle çevrili tübüllerden oluşur. Bazalinde myoepitelyal hücreler bulunur. İç tabaka bazen dekapitasyon sekresyonu içeren monomorfik küboidal epitelle çevrilidir. Tübüller intralüminal mikropapillalar veya köprüleşme yapabilirler.

**İmmünohistokimyasal İnceleme:** Lüminal epitelyal hücreler CEA, EMA ve CK7 pozitiflerdir.

**Ayırıcı Tanı:** Histopatolojik olarak SCAP ile dermal komponentleri hemen hemen aynı görünümde. Lezyonda epidermal akantozis, papillomatozis ve tübüllerin üzerindeki epidermisle veya folliküler infundibula ile ilişkisi var ise ve glandüler epitel skuamözden kolumnara dönüşüyor ise SCAP lehinedir.

## 2.2.2. Malign Tümörler

### 2.2.2.1. Adenoid Kistik Karsinoma (AKK)

Derinin AKK'u oldukça nadirdir.

**Klinik:** Genellikle orta yaşlı ve yaşlılarda görülür. Ortalama 3 cm çapında, soliter nodül olarak görülürler. En sık skalp daha sonra gövdede görülürler. Lokal rekürrensleri %50 civarındadır [26, 27]. Nadir olarak bölgesel ve uzak metastazları bildirilmiştir [26, 28].

**Histopatoloji:** Genellikle epidermisle ilişkisiz, dermiste lokalize, subkutan dokuya zaman zaman uzanabilen tümörlerdir. Kribriform, tübüler ve solid büyüme paternleri ayrı ayrı veya kombinasyon halinde görülür. En sık görülen patern kribriform olup lümenlerinde bazofilik müsinöz materyal içerirler. Bu tümörlerde perinöral ve intranöral invazyon sıktır. Mitotik aktivite düşüktür ve pleomorfizm beklenmez. Stroma hiyalinize ve fibrotiktir.

**İmmünohistokimyasal İnceleme:** EMA ve CEA lüminal yüzeyler ve sekretlerde pozitifdir. Myoepitelyal belirteçler (S100, aktin, kalponin) her zaman pozitifdir.

**Ayırıcı Tanı:** Adenoid kistik varyant bazal hücreli karsinomdan ayırt edilmesi gerekir. BCC genellikle nodüler büyüme paterni, periferik palizatlanma, retraksiyon artefaktı, stromal müsin, sıklıkla ülserasyon içermesi, apoptoz ve mitoz görülmesiyle ayırt edilir. Lokalizasyon olarak parotis bezi üzerindeki cilt veya vulvada olanlar tükürük bezi veya vestibüler bezlerden köken alan, cildi infiltre eden AKK'dan ayırt edilmelidir.

### 2.2.2.2. Apokrin Adenokarsinoma

Apokrin diferansiasyon içeren primer kutanöz karsinomları içine alan geniş bir spektrumun jenerik adıdır. Nadir görülür. Moll bezleri, serüminöz bezler gibi

spesifik bir glandüler kökenleri yoktur. Neoplazm spiradenom, silindrom gibi bilinen benign deri eki tümörlerinin rezidüel alanlarını içermemelidir.

#### **2.2.2.3. Kribriform Karsinoma**

Kutanöz apokrin karsinomun histolojik bir subtipidir. Fibrotik bir stroma içine gömülü, multipl, birbiriyle bağlantılı, solid epitelyal agregatlar içerir. Solid agregatlar kribriform görünümündedir. Prognozu iyidir. Rekürrens veya metastaz bildirilmemiştir.

#### **2.2.2.4. Dijital Papiller Adenokarsinoma**

Solid, kistik ve papiller büyüme paternine sahip, nadir görülen bir tümördür. Genellikle epidermisle ilişkisiz, dermise lokalize, multinodüler, kötü sınırlı bir neoplazmdır. Kistik alanları genellikle solid alanların nekroza gitmesiyle oluşur. Hafif-orta şiddette sitolojik atipi içerirler. Sırt sırta vermiş glandların oluşturduğu kribriform görünüm tipiktir. İyi eksize edilmediklerinde %50'si rekürrens gösterir. %14 oranında metastaz görülür [29].

#### **2.2.2.5. Hidradenokarsinoma**

Hidradenomanın malign karşılığıdır. Bir kısmında benign hidradenoma alanı görülür. Benign hidradenoma zemininde veya de novo gelişebilir. Asimetri, infiltratif büyüme paterni, vasküler invazyon, nekroz, pleomorfizm ve atipik mitoz gibi malignite kriterlerini genellikle taşır. Kötü prognoza sahiptir, uzak metastaz yaparlar.

**Klinik:** Erişkinlerde genellikle baş-boyun bölgesinde görülen, soliter, 1-6 cm çaplı tümörlerdir.

**Histopatoloji:** Hidradenoma gibi çok sayıda hücre tipi içerir. Bunlardan genellikle şeffaf veya skuamoid hücre tipi dominant olur. Neoplastik hücreler, solid tabakalar veya nodüller halinde izlenir. Glandüler diferansiyasyon çoğunlukla görülür. Stroma sıklıkla skleroze ve hyalinize görünümündedir.

**İmmünohistokimya:** Spesifik bir belirteci yoktur.

**Ayırıcı Tanı:** Hücre çeşitliliği nedeniyle çok sayıda tümörle karışır.

#### **2.2.2.6. Malign Mikst Tümör, Ekrin Tip**

Ekrin mikst tümörün malign formu tartışmalıdır. Oldukça nadir görülür. Primer kutanöz, kötü diferansiye, adenokarsinomatöz bir lezyondur. Neoplazm içinde küçük bir odak halinde ekrin mikst tümör görülebilir. Sebace, folliküler veya apokrin diferansiyasyon içermemesi gerekir.

#### **2.2.2.7. Spiradenoma, Silindroma Ve Spiradenosilindroma Zemininde Gelişen Malign Neoplaziler**

Benign spiradenoma, silindroma ve spiradenosilindromadan gelişen malign tümörler nadirdir, literatürde yaklaşık 100 olgu bildirilmiştir. Büyük kısmı sporadik olarak gelişmekle birlikte Brooke-Spiegler sendromunun (BSS) bir komponenti olarak da gelişirler [30-33]35. Düşük dereceli lezyonları lokal rekürrens gösterirken yüksek dereceli lezyonları oldukça agresif olup uzak metastaz yapabilmektedir. BSS'lu hastalarda gelişen malign neoplazmların daha agresif seyrettiği gösterilmiştir [32].

**Klinik:** Sporadik gelişen tümörler, yaşlı hastalarda, genelde 4-5 yıldır var olan, son zamanlarda hızlı büyüme gösteren, soliter neoplazmlardır. BSS'lu hastalarda multipl, küçük, grup yapan veya birleşen papüller ve nodüller halinde benign lezyonların zemininde, hızlı büyüyen, kanamalı veya ülserle büyük lezyonlar olarak gelişirler.

**Histopatoloji:** Benign tümörden malign tümöre geçiş alanları görülür. Morfolojik olarak tükrük bezinin bazal hücreli adenokarsinomunun düşük dereceli ve yüksek dereceli olanına benzer görünüm, invaziv adenokarsinom veya sarkomatoid karsinom görünümleri sergiler. Tükrük bezinin bazal hücreli adenokarsinomu düşük dereceli tipine benzeyenler, küçük-orta büyüklükte bazaloid hücrelerden oluşan tabakalar ve nodüller yapar. Bu nodüllerin bir



kısının periferinde benign lezyona benzer şekilde palizatlanan hücreler görülebilir. Nükleer pleomorfizm hafif-orta şiddetlidir. Kural olarak infiltratif paterndeki malign alanlarda lenfosit bulunmaz. Yüksek dereceli tipine benzeyenlerde pleomorfizm daha şiddetli olup, belirgin nükleol ve atipik mitozlarla birlikte bol mitoz görülür. İki tip hücre görünümü kaybolmuştur. İntratümöral lenfositler görülür. İnvaziv adenokarsinom histolojik tipine çok nadir rastlanır. Soluk-eozinofilik sitoplazmalı, iri, pleomorfik hücrelerin oluşturduğu tabakalar ve glandüler veya alveoler yapılar görülür. Sarkomatoid karsinom histolojik tipinde ise malign görünümde epitelial ve sarkomatoid alanlar içeren bifazik neoplazm izlenir. Epitelial komponent çeşitli görünümde olabilir. Bu dört patern tek başlarına veya kombine olarak görülebilir. Metastatik lezyonları genellikle primerleri ile aynı morfolojiyi sergiler.

**İmmünohistokimya:** Benign ve malign alanları ayırt etmede p53 ekspresyonu kullanılabilir [34, 35].

**Ayırıcı Tanı:** Skuamöz hücreli karsinom, apokrin adenokarsinom ve sarkomlarla ayırıcı tanı yapılmalıdır. Benign rezidüel tümör görülmediği takdirde BSS zemininde gelişmemişse ayırt etmek pek mümkün değildir.

#### **2.2.2.8. Mikrokistik Adneksial Karsinom (MAC)**

Skleroze ter bezi karsinomu, siringomatoid karsinom, ekrin epiteliyoma ve malign siringoma isimleri sinonim olarak kullanılır. Orta-yaşlı hastalarda, sıklıkla yüzde görülen lokal agresif bir tümördür. Yavaş büyür ancak kemiğe kadar ilerleyebilir. İnkomplet eksizyonları sık rekürrens ve yüksek morbidite ile ilişkilidir [36, 37]. Rejyonel lenf nodu ve uzak metastaz çok nadirdir [38, 39].

**Klinik:** En sık ortalama 2 cm çaplı, sert plak olarak, yüzde görülür. Ülserasyon pek beklenmez.

**Histopatoloji:** Genelde üst kısımda kornifiye küçük kistik yapılar, orta kısımda küçük, monomorfik epitelial hücrelerden oluşan solid agregatlar ve

kordonlar, alt kısımda duktus benzeri yapılar görülür. Sitolojik atipi görülmez. Mitoz az veya yoktur. Fokal şeffaf hücreli değişiklik siktir. Stroma sklerotik, hyalinize ve hücreden fakirdir. Perinöral invazyon ve kas invazyonu siktir.

**İmmünohistokimyasal İnceleme:** Neoplastik epitelyal hücreler sitokeratin ile boyanır. EMA ve CEA ile duktal diferansiasyon görülür.

**Ayırıcı Tanı:** Küçük biyopsilerde siringoma ile karışabilir. Siringoma yüzeysel, MAC ise derin infiltrasyon gösterir. Klinik olarak, MAC soliter lezyon iken siringoma çoğunlukla multipl papüller yapar ve genç hastalarda görülür. Desmoplastik trikoepitelyoma ile karışabilir ancak bu lezyon da yüzeyseldir ve perinöral invazyon beklenmez. Nadiren sklerotik BCC ile karışabilir. Bu durumda BCC'nin Ber-Ep4 ile boyanması ayırt ettiricidir.

#### 2.2.2.9. Müsinöz Karsinoma

Primer kutanöz müsinöz karsinoma nadir görülen bir tümördür. Komplet eksizyonları genellikle zordur, rekürrens gösterebilirler. Nadir lenf nodu tutulumu ve çok nadiren uzak metastaz bildirilmiştir [40, 41].

**Klinik:** Sıklıkla skalp, yüz ve göz kapaklarında görülen, yavaş büyüyen, soliter, nodül veya kist benzeri oluşum yapar.

**Histopatoloji:** Memenin müsinöz karsinomuna benzer şekilde ekstraselüler müsin içinde yüzen değişik boyutlarda epitelyal hücre grupları izlenir. Olguların yaklaşık 2/3'ünde in situ komponent görülür. İntrasitoplazmik lümen bazen görülebilirken glandüler formasyon nadirdir. Mitoz nadirdir.

**İmmünohistokimyasal İnceleme:** Myoepitelyal belirteçler ile in situ komponent görülebilir. Kolorektal karsinomların metastazlarından farklı olarak CK7 (+), CK20 (-) profil gösterirler. Ayrıca S100, CEA, EMA ve GCDFP-15 ile pozitifler.

**Ayırıcı Tanı:** Primer ve sekonder kutanöz müsinöz karsinom ayrımı yapılmalıdır. En önemli kriter in situ komponent görmektir. Bunun dışında CK7/CK20 ekspresyonu yardımcıdır. İntradermal laktiferöz duktustan gelişen memenin müsinöz karsinomundan ayırt edilemez. Klinik bilgi önemlidir. Göğüs duvarı veya aksilla lokalizasyonunda ise büyük olasılıkla meme orjinlidir.

#### 2.2.2.10. Porokarsinoma

İlk 1956'da tanımlanmıştır [42]. Öncesinde var olan ektrin poromadan veya "de novo" olarak gelişirler. Tanı için rezidüel benign poroma alanını görmek en önemli kriterdir. Büyük serilerde genellikle klasik poroma ve hidroakantoma simpleks zemininde geliştiği gösterilmiştir [43, 44]. Dermal duktus tümörü ve poroid hidradenoma varyantlarının malign transformasyonu çok nadir veya tanınması oldukça güçtür. Bu tümörlerde mitotik indeks ve tümörün derinliği önemlidir. Lokal rekürrens ve rejyonel lenf nodlarına metastaz oranı %20 civarında, uzak metastaz ise %12 civarındadır [45].

**Klinik:** Erişkin yaşta görülür. Klinik olarak ayırt ettirici bir özelliği yoktur, ülsere nodül veya tümör şeklinde sıklıkla alt ekstremitelerde görülür.

**Histopatoloji:** İn situ ve invaziv şekilde görülebilirler. İn situ formu daha az sıklıkla hidroakantoma simpleks, daha sık olarak klasik poroma paternindedir. Bu tümörler pleomorfizm, hiperkromazi ve mitoz gibi malignite kriterlerini taşırlar. İnvaziv tümörlerinde genellikle in situ lezyona eşlik eden infiltratif ve itici sınırlara sahip intradermal proliferasyon olur. Buna yanıt olarak sıklıkla stromada desmoplazi ve yoğun lenfoid reaksiyon gelişir. Keratinizasyon ve interselüler köprüler genellikle olmaz. Nekroz (necrosis en masse) ve duktal diferansiasyon olabilir. Şeffaf hücreli değişiklik, skuamöz hücre diferansiasyonu, metaplastik (sarkomatoid) transformasyon, epidermotropizm ve multifokalite, pigmentasyon ve diğer adneksial diferansiasyonlar görülebilir.

**İmmünohistokimyasal inceleme:** EMA veya CEA ile duktal diferansiasyon (abortif intrasitoplazmik lümen halindeki) gösterilebilir.

**Ayırıcı Tanı:** Düşük derecede atipi içeren porokarsinomayı benign poromadan ayırt etmek güçtür, invaziv paterne dikkat etmek gerekir. Kötü diferansiye porokarsinomada ise poroid ve kütiküler hücreleri tanımak çok güç olduğundan diğer kutanöz karsinomlarla sıklıkla karışır. En sık skuamöz hücreli karsinom olmak üzere kutanöz karsinomların bir kısmı porokarsinoma yanlış tanısı almaktadır. Bu nedenle rezidüel poroma, in situ porokarsinoma veya in situ skuamöz hücreli karsinoma alanlarının varlığı gibi ayırt ettirici özellikler açısından incelenmelidir.

### **2.3. Predominant Folliküler Diferansiasyon İçeren Neoplaziler**

#### **2.3.1. Folliküler Diferansiasyon İçeren Neoplazilere Yaklaşım**

Diğer adneksial neoplazilerle kıyaslandığında folliküler diferansiasyona sahip neoplaziler çok fazla sayıda farklı histopatolojik görünüme sahiptir. Bu neoplazilerin erişkin kıl follikülünün belli kompartmanlarını temsil ettiği düşünülmektedir. Tanı koyabilmek için kıl follikülünün embriyolojisini, postnatal siklusunu ve komponentlerinin diferansiasyon tiplerini bilmek gerekmektedir.

#### **2.3.2. Predominant Folliküler Germinatif Hücre Diferansiasyonu İçeren Neoplaziler**

Oval çekirdekli, belirsiz nükleollü, dar sitoplazmalı küçük bazofilik hücrelerden oluşan ve periferinde palizatlanma içeren nodüller folliküler germinatif hücre diferansiasyonu içeren neoplazileri temsil eder. Dr. Ackerman ve arkadaşları bazal hücreli karsinom ve trikoblastomayı bu kategoride ele almışlardır [46]. Ancak Dr. Kazakov ve arkadaşlarına göre bu kategorideki tek tümör bazal hücreli karsinom olup trikoblastoma bifazik epitelyal-mezenkimal diferansiasyon içermektedir [6].

##### **2.3.2.1. Bazal Hücreli Karsinom (BCC)**

Uzun yıllar BCC epidermal veya keratinositik tümörlerin içerisinde yer aldı. Son yıllarda bu tümörün folliküler doğada olduğu kabul görmektedir. BCC

neredeysse tamamen kıllı deride görülür ve histopatolojik olarak folliküler germinatif epitele benzer hücrelerden oluşur. Embriyonik ve fetal derideki folliküler germinatif hücrelerin sitokeratin profiline sahiptir [47-49]. BCC değişken klinik ve histopatolojik görünümlere sahip bir tümördür. Lokalizasyonu ve klinik görüntüsü arasında güçlü bir ilişki vardır. En sık güneş gören cilt bölgelerinde görülmekle birlikte tüm vücutta görülebilir.

Başlıca klinik formları süperfisyal, nodüler (nodüler-ülseratif), morfeaform ve pigmente tiptir. Histopatolojik varyantları süperfisyal, nodüler, solid-kistik, kistik, mikronodüler, morfeaform, infiltratif, keratotipik, metatipik, infundibülökistik , follikülozentrik, adenoid kistik, metaplastik ve adamantinoid tip olarak sıralanabilir.

### **2.3.3. Folliküler Germinatif Hücre ve Spesifik Folliküler Stroma Diferansiasyonu İçeren Bifazik Epitelyal-Mezenkimal Tümörler**

#### **2.3.3.1. Pinkus'un Fibroepitelyoması**

1953'te Herman Pinkus tarafından "derinin premalign fibroepitelyal tümörü" olarak tanımlandı [50]. Daha sonra birçok araştırmacı tarafından BCC varyantı olarak kabul edildi. 2005'te Bowen ve Le Boit bu tümörün trikoblastomanın varyantı (fenestre trikoblastoma) olarak kabul edilmesini önerdiler [51].

**Klinik:** Soliter, asemptomatik, yumuşak, eritematöz, polipoid veya papillomatöz lezyon olarak görülürler.

**Histopatoloji:** Epidermisten uzanan birbiriyle bağlantılı kordonlar (fenestre patern) ve uçlarında küçük yumrulardan oluşur. Kordonlar eozinofilik hücrelerden yumrular ise periferik palizatlanma yapan germ benzeri hücrelerden oluşur. Epitelyal elemanları çevreleyen fibrotik, folliküler bir stroması vardır.

**İmmünohistokimyasal İnceleme:** Merkel hücrelerinin varlığı nedeniyle her zaman CK20 ve kromogranin A pozitifdir. P53 ve MIB-1 indeksi BCC'den düşüktür.

**Ayırıcı Tanı:** Folliküler infundibuler tümörde istmik hücrelerin yaptığı fenestre patern nedeniyle karışabilirler ancak folliküler infundibuler tümörde spesifik folliküler stroma yoktur.

### 2.3.3.2. Trikblastoma

Headington tarafından 1970'de tanımlanmıştır [52]. Son yapılan WHO klasifikasyonunda [53] trikblastoma, folliküler germinatif hücrelerden oluşan benign kutanöz tümörlerin jenerik ismi olarak kabul edilmiş ve aşağıdaki şekilde tiplendirilmiştir :

- Nodüler
  - Büyük (pigmente tipi içerir)
  - Küçük (adamantinoid tipi içerir)
- Retiform (dev soliter trikoepitelyoma)
- Kribriform (konvansiyonel trikoepitelyoma)
- Rasemiform (konvansiyonel dışı trikoepitelyoma)
- Kolumnar (desmoplastik trikoepitelyoma)

**Klinik:** Çoğunlukla baş-boyun bölgesinde izlenen 0,5-3 cm çaplı, soliter, asemptomatik, düzgün yüzeyle, kırmızımsı nodüldür. 5-6. dekadlarda sıktır. K/E: 2/1-5/1. Büyük nodüler trikblastoma, sıklıkla nevus sebaceus üzerinde gelişir. Brooke-Spiegler sendromunda ve multipl familyal trikoepitelyomada, en sık görülen formu kribriform trikblastomadır. Kolumnar trikblastoma genellikle santralinde deprese alan içeren, soliter, sert, ten rengi papül olarak görülür.

**Histopatoloji:** Genellikle tüm varyantları düzgün sınırlı, non-ülsere, dermise lokalize, nadiren subkutan dokuya uzanım gösteren tümörlerdir. Stroma, folliküler papilla ve perifolliküler kılıfa benzer görünümde ve bol miktardadır. Papiller

mezenkime benzer şekilde mezenkimal hücre agregatları görülebilir ve bunlara *papiller mezenkimal cisimcik* denir. Fokal olarak stroma, epitelyal komponentten daha baskın olabilir (trikoblastik fibroma). Epitelyal nodüller ve stroma arasında retraksiyon artefaktları pek görülmez, stroma içinde veya fibroepitelyal ünitelerin çevresinde yarıklar görülür. Aynı biyopsi kesitinde trikoblastomanın birden fazla tipi görülebilir.

**Büyük nodüler trikoblastoma:** Tipik folliküler stroma içinde yerleşmiş bir veya birkaç folliküler germinatif hücrelerden oluşan nodüllerden meydana gelir. Genellikle dermise yerleşir. Kütle halinde nekroz (necrosis en masse) görülebilir. Akantoliz ve sonucunda kistik görünüm olabilir.

**Küçük nodüler trikoblastoma:** Eski literatürde “immatür trikoepitelyoma” veya “trikoblastik fibroma” isimleri ile geçmektedir. Genellikle ayrı ayrı duran küçük, yuvarlak veya oval folliküler germinatif hücre agregatlarından oluşur.

**Adamantinoid trikoblastoma:** İlk tanımlandığında “derinin lenfoepitelyal tümörü” sonraları “kutanöz lenfadenoma” olarak isimlendirilmiştir. Trikoblastomanın en nadir varyantıdır. Bu tümörü oluşturan epitelyal nodüller çevresinde palizatlanan bazofilik hücreler ve santralinde daha büyük, soluk, veziküler nükleuslu hücreler ile lenfositlerden oluşur.

**Kribriform trikoblastoma (trikoepitelyoma):** Retiform, rasemiform ve küçük nodüler yapılar bulunabilmekle beraber baskın komponent kribriform paternde epitelyal agregatlardır. İntraepitelyal kistik değişiklikler görülebilir.

**Kolumnar trikoblastoma:** İlk olarak 1904’te Hartzell tarafından “benign kistik epitelyoma” olarak tanımlanan bu tümör daha sonra “desmoplastik trikoepitelyoma” olarak adlandırılmıştır [54]. Üst dermise yerleşir. Kollajen lifler ile sarılı halde kısa kordonlar, ince kolonlar ve küçük yuvalanmalardan oluşur.

**İmmünohistokimyasal İnceleme:** Epitelyal hücreler CK6, CK14 ve CK17 eksprese ederler. Bcl-2, CK15 ve CK19 ekspresyonu değişkendir. Çoğu

trikoblastoma, epitelyal komponentin içinde dendritik hücreleri (CD1a, S100) içerirler.

**Moleküler Biyoloji:** Trikoblastomalarda genetik değişiklikler ile ilgili bilgi birikimi azdır. Sporadik tümörlerin küçük bir kısmında CTNNB1 (beta-katenin geni) ve PTCH1 geninde mutasyon saptanmıştır [4, 55]. Sendromik olgular (multipl familial trikoepitelyoma/Brooke-Spiegler Sendromu) CYLD geninde “germline” mutasyonlarla ilişkilidir [56, 57].

**Ayırıcı Tanı:** Başlıca BCC'den ayırt etmek gerekir. Genel olarak spesifik folliküler stromanın yokluğu, asimetri, invaziv büyüme paterni ve epitelyal agregatlar ile stroma arasında yarıklar olması BCC lehinedir. Adamantinoid trikoblastoma belirgin lenfoid infiltrasyon içeren neoplazmlardan (spiradenoma, lenfoepitelyoma benzeri karsinoma, ektopik timik lezyonlar) ayırt edilmelidir. Küçük biyopsilerde kolumnar trikoblastoma (desmoplastik trikoepitelyoma) ile morfeaform BCC'yi ayırt etmek zordur. İnfundibulokistik yapılar, gölge (shadow) hücreler ve folliküler papilla ile ilişkili germ benzeri komponentler morfeaform BCC'de pek görülmez. Solar elastoz ise kolumnar trikoblastomadan ziyade BCC'de görülür. Kolumnar trikoblastomada AR (-) /CK20 (+), BCC'de AR(+)/CK20(-) fenotip görülür [58].

### 2.3.3.3. Trikoblastomanın Malign Transformasyonu

Çok nadirdir. Genellikle çıkarıldıklarında 3-4 cm çaplı lezyonlardır. Histopatolojik olarak rezidü benign trikoblastoma ile malign tümör alanları arasında net olarak transizyon zonunu görmek gerekir.

### 2.3.3.4. Trikoblastik Karsinoma

Trikoblastik karsinoma terimi farklı yazarlar tarafından farklı lezyonlar için kullanılmıştır. En son Dr. Ackerman bu terimi BCC'nin sinonimi olarak kullanmıştır [46]. Ancak folliküler tip stroma “trikoblastoma” teriminin bir parçası olarak kabul edildiğinde BCC'lerin büyük bölümünde bu tip stroma mevcut değildir. Diğer bir



öneri ise bu tanımı trikoblastomaya benzeyen ancak invaziv büyüme paterni sergileyen malign özelliklere sahip bifazik (stromal-epitelyal) folliküler neoplaziler için kullanmak gerektiğidir [59].

### 2.3.3.5. Trikoblastik Karsinosarkoma

Karsinosarkom epitelyal ve mezenkimal komponentin her ikisinin de malign olduğu ve iç içe geçtiği bifazik bir neoplazmdir. Trikoblastik karsinosarkoma bifazik folliküler çok nadir bir neoplazmdir. Epitelyal komponenti folliküler germinatif hücrelerden, stromal komponenti spesifik folliküler mezenkimden diferansiye olur.

### 2.3.4. Predominant Matrikal Diferansiasyon İçeren Neoplaziler

#### 2.3.4.1. Pilomatrikoma

Pilomatriksoma, Malherbe'nin kalsifiye epitelyomu, benign kalsifiye epitelyoma ve trikomatrikoma isimleri ile anılmıştır. Başlıca kıl ve matriks diferansiasyonu içeren sık görülen bir adneksial lezyondur.

**Klinik:** Genellikle çocuklar ve genç erişkinlerde görülür. En sık baş-boyun bölgesinde görülen, yavaş büyüyen, iyi sınırlı, kistik veya sert, 1-3 cm çaplı nodüllerdir. Kalsifiye ve ossifiye olabilirler. K/E: 2/1-3/1.

**Histopatoloji:** Derin dermis veya dermis-subkutanöz yerleşim gösteren kistik lezyonlardır. Bazaloid hücreler (matrikal ve supramatrikal), daha az skuamöz hücreler ve santralinde "ghost" (hayalet) hücreler içeren, eozinofillik kornifiye materyalden oluşur. Bazaloid hücreler ile eozinofillik materyal arasında gölge (shadow) hücrelerden oluşan geçiş zonu görülebilir. Mitoz sayısı değişkendir. İnflamasyon ve yabancı cisim dev hücre reaksiyonu eşlik edebilir.

**Ayırıcı Tanı:** Başlıca pilomatrikoma ile pilomatrikal karsinoma ayırıcı tanıya girer. Pilomatrikomalar sıklıkla artmış mitotik oran (nadiren atipik mitoz), hafif nükleer pleomorfizm ve kalabalıklaşma gösterirler.

### 2.3.4.2. Melanositik Matrikoma

İlk kez 1999'da tanımlanmış nadir bir tümördür [60]. Kıl matriksi (matrikal ve supramatrikal hücreler) ve kıl diferansiasyonu gösteren epitelyal komponent ve dendritik melanositlerin ürettiği melanin pigmentinin göze çarptığı melanositik bir komponent olmak üzere iki komponentten oluşur. Erken anajen kıl follikülünün bulbusuna benzediği düşünülür. Genellikle yaşlılarda, güneş gören vücut bölgelerinde, koyu renkli bir nodül olarak ortaya çıkar. K/E: 1/4.

### 2.3.4.3. Pilomatrikal Karsinoma

İlk kez 1927'de Gromiko tarafından tanımlandı. Nadir görülür. Pilomatrikomanın malign formu olarak düşünülse de nadiren pilomatrikomadan gelişir [61]. Olguların büyük bölümünde önceden var olan pilomatrikoma olmaması "de novo" geliştiğini düşündürmektedir. İnkomplet eksizyon sonrası %50 oranında rekürrens gösteren lokal agresif tümörlerdir. %15 oranında metastaz yapar [62, 63]. **Klinik:** Erişkinlerde, sıklıkla yüz ve boyun bölgesinde yerleşen, yavaş gelişen, 4-5 cm çaplı nodüller olarak ortaya çıkar. K/E: 1/2-1/4.

**Histopatoloji:** Dermiste lokalize, düzensiz sınırlı, asimetric tümörlerdir. Nekroz, desmoplastik reaksiyon, ülser ve intravasküler invazyon içerebilirler. Sitolojik olarak yüksek veya düşük dereceli varyantları mevcuttur.

### 2.3.5. Predominant Dış Kök Kılıfı Diferansiasyonu İçeren Neoplaziler

#### 2.3.5.1. Bulbus ve Stem Seviyesinde Dış Kök Kılıfı Diferansiasyonu İçeren Neoplaziler

Bu neoplaziler anajen kıl follikülünün alt segmentinde (bulbus ve stem) görülen dış kök kılıfından diferansiye olurlar. Belirgin bir bazal membran üzerinde palizatlanarak dizilen soluk veya şeffaf sitoplazmalı kolumnar periferal hücrelerin proliferasyonu görülür.

### 2.3.5.1.1. Trikilemmoma

Sık görülen, histogenezi tartışmalı benign bir lezyondur. Lezyonun bir neoplazi, hamartom veya verrü olduğu konusunda farklı görüşler vardır [64, 65] [66]. Dr. Ackerman bu lezyonun trikilemmal diferansiasyon gösteren bir verrü olduğunu ileri sürmüştür [46]. Trikilemmoma nevus sebaceus üzerinde gelişen en sık ikinci neoplazmdır.

**Klinik:** Erişkinlerde başlıca yüz olmak üzere baş-boyun bölgesinde yerleşim gösteren soliter, siğil benzeri lezyon veya düzgün yüzeyle, ten rengi papül yaparlar. K/E oranı eşittir. Multipl trikilemmoma, akral verrüköz hiperplazi ve multipl oral lezyonlar birarada olduğunda Cowden Sendromu'nun kutanöz belirteçleridir.

**Histopatoloji:** Genellikle epidermis veya kıl follikülü ile ilişkili, verrüköz bir yüzeye sahip, süperfisyal dermal multinodüler, düzgün sınırlı, ekzo-endofitik proliferasyondur. Endofitik intradermal kısım, glikojen içeren, şeffaf veya soluk, periferde çitlenen monomorfik hücrelerden oluşur. Lezyon çevre stromadan kalın, camsı, PAS pozitif bazal membran ile ayrılır. Bu periferik komponent kıl follikülünün bulbus ve kök seviyesindeki dış kök kılıfına benzer. Lezyonun içinde infundibuler keratinizasyon alanları, nadiren skuamöz "eddy"ler ve dağınık veya gruplar halinde normal katajen folliküldekine benzer nekrotik keratinositler görülebilir. Stroma az ve fibrotiktir. *Desmoplastik trikilemmomada* desmoplastik ve/veya hyalinize stroma izlenir. Epitelyal elemanlar stroma içinde sıkışmış ve invaziv görünüm sergilerler. Özellikle desmoplastik varyantta çok sayıda luminal yapıyla karakterize *duktal diferansiasyon* izlenebilir. Nadiren tümörle devamlılık halinde veya ayrı olarak BCC'ye benzer şekilde *bazaloid hücre proliferasyonu (folliküler germinatif hücreler)* içerebilirler.

**İmmünohistokimyasal İnceleme:** CK5/6 ve CK14 ile diffüz pozitiflik izlenir. CD34 bu tümörlerde ve normal kıl follikülünün dış kök kılıfında pozitiftir.

**Ayırıcı Tanı:** Desmoplastik trikilemmoma irregüler sınırlara sahip ise karsinomlarla karıştırılabilir. Duktal diferansiasyon içeren trikilemmomalar ise

hidradenoma veya poroma grubu neoplazilere çok benzeyebilir. Şüphede halinde immünohistokimya yardımcıdır.

#### **2.3.5.1.2. Trikilemmal Horn**

Nadir görülen benign bir lezyondur. İngilizce literatürde 40'dan az olgu bildirilmiştir [67]. Histopatogenezi net değildir. Çoğunluk neoplazi olarak kabul etmekte ancak reaktif bir süreç dışlanamamaktadır.

**Klinik:** Soliter, ekzofitik, keratotik, 1-2 cm çaplı, genellikle skalp veya ekstremitelere yerleşen lezyonlardır. Genelde 50 yaşın üstünde görülür. K/E: 2/1 dir.

**Histopatoloji:** Santralinde cilt yüzeyine uzanan keratoz içeren ekzo-endofitik krateriform bir lezyondur. Trikilemmal keratinizasyon içerir. Hiperplastik skuamöz epitelin periferinde çitlenen küboidal hücreler, bulbus seviyesindeki dış kök kılıfı hücrelerine benzer.

#### **2.3.5.1.3. Trikilemmal Karsinom**

İlk kez 1976'da Headington tarafından bu isim kullanıldı [68]. Beraberinde trikilemmoma bulunan, şeffaf hücrelerden oluşan bir karsinomdur. Tanı için gerekli kriterler yazarlar arasında değişkenlik göstermekte olup; neoplastik hücrelerde PAS pozitif glikojen varlığı, follikülosentrisite, şeffaf hücrelerin periferde çitlenmesi, belirgin D-PAS pozitif bazal membran, trikilemmal keratinizasyon, lobüler arktektür ve daha önceden var olan trikilemmoma sayılan kriterler arasındadır. Ancak bu kriterleri karşılayan tümörler çok nadir olup skuamöz hücreli karsinomun şeffaf hücreli varyantı ekarte edilmelidir.

#### **2.3.5.2. İstmus Seviyesinde Dış Kök Kılıfı Diferansiasyonu İçeren Neoplaziler**

Anajen kıl follikülünün dış kök kılıfı bulbus seviyesinde soluk, şeffaf sitoplazmalı yuvarlak hücrelerden oluşurken istmus seviyesinde ise 4-5 tabaka halinde geniş

eozinofilik sitoplazma içeren ve periferde bazal membran üzerinde çitlenen poligonal epitelyal hücrelerden oluşur.

#### **2.3.5.2.1. Folliküler İfundibüler Tümör**

Predominant olarak istmik diferansiasyon içeren nadir bir tümördür. Nevüs sebaceus üzerinde gelişim bildirilmiştir [69].

**Klinik:** Erişkinlerde küçük papül veya plak şeklinde, 3 mm-1 cm çaplı lezyonlardır. Genellikle yüze yerleşir.

**Histopatoloji:** Bol eozinofilik sitoplazmalı, küçük, oval-yuvarlak, monomorfik çekirdekli istmik hücrelerden oluşan, yüzeysel epidermise horizontal uzanan, iyi sınırlı bir neoplazmdır. Neoplastik hücreler anastomozlaşan kordlar ile fenestre bir görünüm yapar. Stroma fibrotiktir ve epitel ile stroma arasında yarıklar olmaz. Solar elastozis sık görülür.

**Ayırıcı Tanı:** Pilar sheath akantoma baskın olarak istmik diferansiasyon gösterir ancak fenestrasyon yapmaz. Pinkus'un fibroepitelyoması ve süperfisyal BCC de fenestre patern sergileyebilir ancak bu tümörler periferik çitlenme yapan folliküler germinatif hücreler içerirler.

#### **2.3.5.2.2. Pilar Sheath Akantoma**

İfundibuloistmikoma olarak da bilinen nadir bir deri eki tümörüdür.

**Klinik:** Asemptomatik, soliter, 0,5-1 cm çaplı, deri rengi papül olarak izlenir. Genellikle santralinde açıklık bulunur. En sık baş-boyun bölgesinde lokalize olur. K/E oranı eşittir.

**Histopatoloji:** Değişken çaplarda santral krater benzeri keratin içeren infundibuler komponent ve bu komponentten radial olarak uzanan düzgün sınırlı lobüllerden oluşur. Lobülleri oluşturan hücreler dış kök kılıfının istmustaki hücrelerine benzer, santralde kompakt bir görünüm sergilerken lobüllerin periferinde çitlenme yaparlar. Bu lobüllerin içinde küçük sebace duktuslar yanısıra

infundibüler diferansiasyonu gösteren keratin lamelleri ve keratohyalin granüller görülebilir.

**Ayırıcı Tanı:** “Dilated pore of Winer” ve trikofoliküloma ile karışabilir. “Dilated pore of Winer” lezyonunda santral sinüs çevresinde uzanan radial protrüzyonlar daha küçük ve irregüler sınırlı olup bunlar istmik değil infundibüler hücrelerden oluşurlar. Trikofolikülomanın radial komponentini oluşturan kıl follikülleri, siklusun farklı evrelerindeki anormal vellus tipi folliküllerdir.

### **2.3.5.2.3. Prolifere Trikilemmal Tümör**

Benign, atipik (intermediate), düşük-yüksek dereceli malign formları bulunan rölaf olarak sık görülen bir tümördür. İnvaziv büyüme paterni veya sitolojik atipi içerenler %5 oranında, lokal rekürrens %1-2 oranında bölgesel lenf nodu metastazı yaparlar [70, 71].

**Klinik:** Özellikle skalp olmak üzere genellikle baş-boyun bölgesinde yerleşen, 2-5 cm çaplı, intakt, deri ile örtülü, soliter nodül olarak izlenirler. Çoğunlukla 6-7. dekada görülürler. K/E: 2-3/1.

**Histopatoloji:** Benign formu iyi sınırlı, solid-kistik neoplazm olarak görülür. Bu neoplazm, geniş, eozinofilik sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu anastomozlar yapan lobüllerden oluşur. Lobüllerin periferindeki hücreler sıklıkla çitlenme yapar, santraldekiler ise granüler tabaka olmaksızın keratinize olurlar. Şeffaf hücreler görülebilir. Neoplazm genellikle dermiste yerleşir, bazen subkutan dokuya uzanır ve nadiren epidermis ile ilişki kurar. Fokal olarak hafif sitolojik atipi ve tek hücre nekrozu/diskeratoz gösterebilirler. Hem sitolojik atipi içerip hem de çevre dokuya infiltrasyon gösterdiklerinde spektrumun malign ucuna girerler.

**İmmünohistokimyasal İnceleme:** CD34, CD8, CK7, CK8 ve CK19'un değişken ekspresyonları görülür. Malign lezyonlarda proliferasyon indeksi artmıştır.

**Ayırıcı Tanı:** Malign lezyonlarını skuamöz hücreli karsinomdan ayırt etmek güçtür. Prolifere trikilemmal tümörün benign rezidüel alanını görmek ayırt ettiricidir.

### 2.3.6. Predominant İfundibüler Diferansiyasyon İçeren Neoplaziler

Adneksial neoplazmlarda infundibüler diferansiyasyon genellikle kistik yapı olarak görülür. Bu infundibulokistik yapılar bazal tabaka, suprabazal/spinöz tabaka, kaba, bazofilik keratohyalin granüller içeren granüler tabaka ve sepet örgüsü (bazen laminer) halinde korneositleri içerir. İfundibulokistik yapılar tüm folliküler neoplazilerde ve apokrin mikst tümör gibi çok yöne diferansiyasyon gösteren tümörlerde görülebilir.

#### 2.3.6.1. Trikoadenoma

İfundibüler diferansiyasyon gösteren multipl kistik yapılardan oluşan benign folliküler bir neoplazmdir.

**Klinik:** Yavaş büyüyen, küçük (0,5-3 cm), sert, cilt rengi, soliter bir nodüldür. Erişkin yaşta ve çoğunlukla yüzde görülür. K/E oranı eşittir.

**Histopatoloji:** Çok sayıda değişken çaplarda, sırt sırta vermiş veya iplik şeklinde uzanan epitelyal hücrelerle birbirine bağlanan infundibulokistik yapılardan oluşan, dermise lokalize, bazen subkutan dokuya uzanabilen iyi sınırlı neoplazilerdir. Yabancı cisim granüloamatöz reaksiyonları sıklıkla görülür. Stroma genellikle fibrotik ve hücreden fakirdir. Nadiren lezyon papillomatöz bir yüzeye sahip olabilir, verrüköz trikoadenoma denir.

**Ayırıcı Tanı:** Belirgin infundibulokistik yapılar, bazen nevüs komedonikus, mikroadneksial karsinom ve kolumnar trikoblastomda (desmoplastik trikoepitelyoma) da görülür. Nevüs komedonikus klinik olarak kolayca ayırt edilir, bunun yanısıra kistler daha geniştir ve bir kısmı yüzeye açılır. Mikroadneksial karsinom infiltratif paternde, asimetrik, derine uzanan ve sıklıkla perinöral invazyon yapan bir lezyondur. Desmoplastik trikoepitelyomada ise bazaloid hücreler ve neoplastik epitel grupları çevresinde yoğun kollajen görmek ipucudur. Bunun

yanısına immünohistokimyasal olarak trikoadenoma Ber-Ep4 negatifken desmoplastik trikoepitelyoma pozitifdir.

### 2.3.6.2. Dilated Pore Of Winer

İlk kez 1954'te Winer tarafından tanımlandı [72]. Rölatif olarak sık görülen bir adneksial neoplazmdir.

**Klinik:** Sıklıkla yüz ve boyunda yerleşen, soliter, büyük bir komedon görünümündedir. K/E: 3/1 dir.

**Histopatoloji:** İçi laminer veya sepet örgüsü şeklinde kornifiye keratin ile dolu genişlemiş infundibulum görünümündedir. İfundibüler duvardan epidermal reteleri anımsatır şekilde parmaklı protrüzyonlar uzanır. Normal kıl follikülünün infundibüler hücrelerinden oluşur.

**Ayırıcı Tanı:** "Pilar sheath akantom" ile karışabilir. Bu tümörü istmik hücreler oluştururken, "dilated pore of Winer" da hücreler infundibülerdir ve protrüzyonlar daha kısadır.

### 2.3.6.3. Nevüs Komedonikus

**Klinik:** Çok sayıda asemptomatik, komedo benzeri, bant tarzında uzanan, kıl içeren bölgelerde bulunan yamasal lezyonlardır. Genellikle unilateral olurlar.

**Histopatoloji:** Bir kaç folliküler infundibulumun içleri keratinle dolu olarak dilatasyonu ile karakterizedir. Follikül duvarı atrofik veya çepeçevre projeksiyonlara sahip olabilir.

**Ayırıcı Tanı:** "Dilated pore of Winer" dan farklı olarak bir kaç infundibulum içerir.

### 2.3.7. Panfolliküler Diferansiyasyon Gösteren Neoplazmlar

Bu gruptaki neoplaziler kıl follikülünün tüm kısımlarını temsil eden diferansiyasyona sahiplerdir.



### 2.3.7.1 Trikofolliküloma

Trikofolliküloma terimi ilk kez 1944'te Miescher tarafından kullanıldı. Yazarların bir kısmı bu lezyonun neoplazi, diğer kısmı ise hamartom olduğunu düşünmektedir [46] [73].

**Klinik:** Özellikle burun ve kulak memesi olmak üzere genellikle yüzde lokalize olan, soliter papül yapar. K/E oranı eşittir.

**Histopatoloji:** Bir veya birkaç dilate follikülden çevreye radial uzanan farklı evrelerde folliküllerden oluşur. Regrese olan normal bir kıl follikülünün siklusu ile bağlantılı olarak gelişim süreci erken, tam gelişmiş ve geç olarak evrelendirilir. Erken evrede dilate infundibulum ve çevresinde radial uzanan vellus follikülleri izlenir. Tam gelişmiş evrede oldukça geniş infundibulum ve radial uzanan çok sayıda vellus follikülleri izlenir. Geç evre trikofollikülomada görülen değişiklikler normal kıl follikülünün katajen ve telojen fazında görülen değişikliklere benzer. Santral kistik yapı kalınlaşır, çevresinde kalın, camsı bazal membran görülebilir. Kistik yapı içinde keratin ve kıllar izlenebilir. Stroma perifolliküler fibröz kılıfa benzer şekilde kaba, fibrotiktir. Tam gelişmiş ve geç evre lezyonlarda mikzoid stroma da izlenebilir. Lezyon komşuluğundaki stromada sıklıkla melanofajlar görülür. Trikofollikülomada evresi ilerledikçe daha belirgin olmak üzere sebace diferansiasyon mutlaka olur. Kıl follikülü regrese oldukça sebace bez matürleşir.

**İmmünohistokimyasal İnceleme:** Çoğu vaka hematoksilen-eozin ile tanı alır. Bilinen bir immünohistokimyasal belirteci yoktur.

**Ayırıcı Tanı:** Nadir olarak santral kavite içeren BCC ile karışabilir.

### 2.3.7.2. Panfolliküloma

Normal kıl follikülünün tüm elemanlarını içeren, nadir görülen, benign folliküler bir neoplazmdır.

**Klinik:** Erişkinlerde, baş-boyun bölgesinde lokalize, asemptomatik nodül yapar.

**Histopatoloji:** Dermiste lokalize, iyi sınırlı nadiren subkutise uzanım gösteren bir neoplazmdır. Neoplazm solid agregatlar ve solid-kistik yapıların karışımından oluşur. Lezyon kıl follikülünün tüm elemanlarına diferansiasyon içerir ancak folliküler germinatif hücrelerin oluşturduğu iyi sınırlı nodüller dominant olur. Bu nodüllerin çoğu matrikal hücreleri de içerir. Bir kısım nodül ise trikoblastomaya benzer şekilde spesifik folliküler stroma içerir. Solid agregatlar içinde iç kök kılıfı diferansiasyonu, parlak kırmızı trikohyalin granüller ve kompakt, mavi-gri keratin olarak görülür. Dış kök kılıfı diferansiasyonu, monomorfik, eozinofilik hücrelerden oluşan nodüller içinde nekrotik hücreler olarak görülür.

**Ayırıcı Tanı:** Trikoblastomaya benzer şekilde nodüller içermesi nedeni ile bu iki lezyon karışabilir ancak trikoblastomada kıl follikülünün diğer kısımlarına diferansiasyon beklenmez. Aynı şekilde panfolliküler diferansiasyon içerdiği için trikofolliküloma ile ayırıcı tanıya girer.

### 2.3.7.3. Fibröz Papül

Anjiofibroma ve perifolliküler fibroma isimleri sinonim olarak kullanılan lezyonu tanımlayıcı isimlendirmelerdir.

**Klinik:** Başlıca burunda yerleşen, 3-6 mm çaplı, asemptomatik, soliter, cilt rengi papül olarak görülür. Ekstrafasyal yerleşim nadirdir. Multipl fibröz papüller Tüberosklerozis kompleksi (TSC) içinde görülebilir. TSC'de genelde puberteden sonra görülür, tipik olarak sentrofasyal alanda simetrik ve bilateral dağılım gösterir. Ayrıca multipl anjiofibromalar Multipl Nöroendokrin Neoplazi (MEN) tip 1'de görülebilir.

**Histopatoloji:** İğsi, stellat, şişman ve nadiren multinükleer stromal hücrelerin proliferasyonu ile oluşan, dermal fibroplazi zemininde artmış sayıda, normal görünümde, dilate damarlar görülür. Dermal fibroplazi perifolliküler

konsantrik fibrozisi de içerebilir. Anjiomatöz ve folliküler elemanlar lezyon içinde kombine veya ayrı ayrı bulunabilirler.

**İmmünohistokimyasal İnceleme:** Bilinen spesifik bir belirteci yoktur. Melanosit belirteçleri ile negatif sonuç alınır.

**Ayırıcı Tanı:** Folliküler komponent belirgin olduğunda trikofolliküloma ile karışabilir. Bunun dışında genelde tanısı nettir.

## 2.4. Çok Yöne Diferansiasyon Gösteren Neoplazmlar

Bu neoplaziler folliküler, sebace ve/veya apokrin diferansiasyonu birarada içerirler. Bu grubun prototipi benign ve malign apokrin mikst tümördür.

### 2.4.1. Apokrin Mikst Tümör (Amt)

İlk kez 1892'de Nasse tarafından derinin mikst tümörleri tanımlandı. 1961'de ise Headington mikst tümörü sık görülen apokrin ve nadir görülen ektrin mikst tümör olarak sınıfladı [74]. Apokrin mikst tümör tükrük bezinin pleomorfik adenomu ile homologtur.

**Klinik:** Soliter, asemptomatik, düzgün sınırlı, bazen multilobüle nodül şeklinde ortaya çıkar. Tüm vücutta yerleşebilir en sık yüz, burun, dudak ve yanakta yerleşir. Genelde çıkarıldıklarında ortalama 1 cm çaplıdır. Her yaşta görülebilir (10-96 yaş). K/E: 1/2-1/3.

**Histopatoloji:** Follikülosebasöz-apokrin üniteden gelişir. Dermiste yerleşir, epidermisle ilişki kurabilir. Epitelyal, myoepitelyal ve stromal komponentten oluşur. Çoğu vaka mikzoid ve fibrotik bir stromaya gömülü çift sıra tübüloduktuler yapılar ve kıl follikülü ile ilişkili, küçük, solid hücre agregatlarından oluşur. Tübüler yapılar epitel atrofiyle karakterize belirgin kistik dilatasyon gösterebilirler. 2/3 olguda tübüler yapılarda dekapitasyon sekresyonu ile karakterize apokrin diferansiasyon, yaklaşık 1/2 olguda folliküler diferansiasyon görülür. Sebace diferansiasyon folliküler diferansiasyon ile birlikte görülür. Matür sebositler %10 vakada görülür.

Foliküler diferansiasyon; infundibulokistik yapılar, dış kök kılıfı diferansiasyonu, iç kök kılıfı diferansiasyonu, matriks diferansiasyonu ve foliküler papilla benzeri yapılar şeklinde izlenir. Epitelyal komponentte en sık şeffaf hücre ve skuamöz metaplazi olmak üzere birçok metaplazi görülebilir. Stromal komponentte ise sıklık sırasına göre lipomatöz, kondroid ve osseöz metaplazi görülebilir.

**İmmünohistokimya:** Duktal yapılar CK7, CK15, CK19, CAM 5.2 ve Ber-Ep4 ile, myoepitelyal hücreler aktin, S100, p63 ve kalponin ile boyanır. EMA ile matür sebositler ve duktal diferansiasyon boyanır. S100 ile myoepitelyal hücreler yanısıra kondroid alanlar ve adipositler boyanır. İfundibulokistik yapılar ise CK10, CK14 ve CK17 ile boyanır.

**Ayırıcı Tanı:** Genelde kolay tanınan bir neoplazmdır. Ancak içerdiği komponentlerin yoğunluğuna göre diğer deri eki tümörleri ile, myoepitelyal hücreden zenginse myoepitelyoma ile, parotis komşuluğunda ise pleomorfik adenom ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Aşırı miktarda lipomatöz metaplazi içerdiğinde ektopik hamartomatöz timoma ile ayırt edilmelidir. Ektopik hamartomatöz timoma boyunda, deriden ziyade yumuşak dokuda görülen bir neoplazmdır [75, 76].

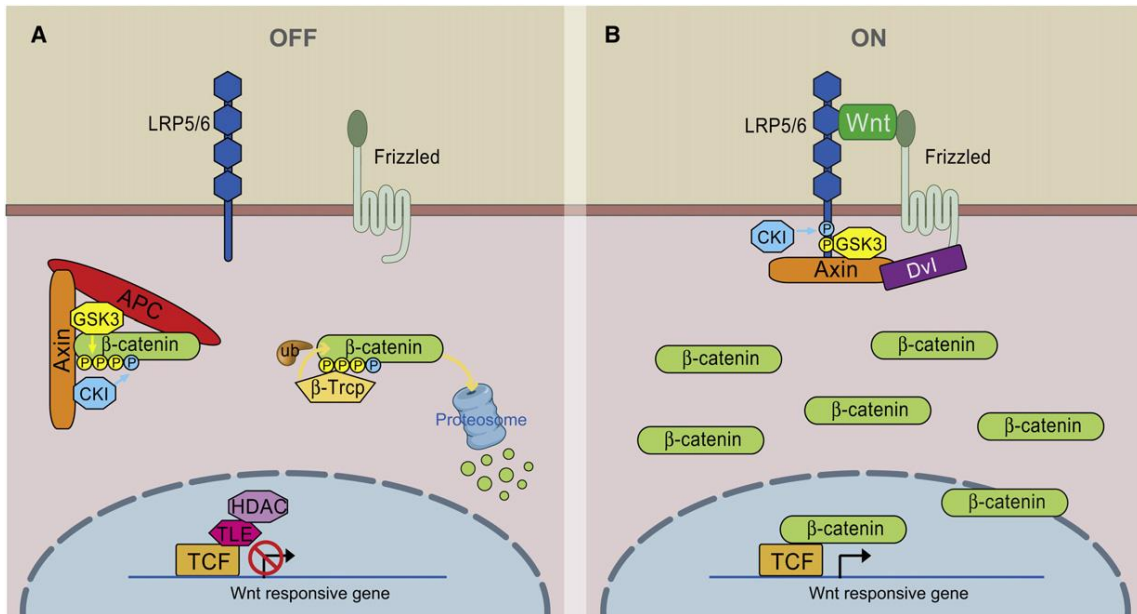
#### **2.4.2. Malign Apokrin Mikst Tümör**

Malign AMT oldukça nadir görülen bir tümördür [77-79]. Neoplazm içinde rezidüel benign AMT görüldüğü takdirde emin olunabilir. Literatürde rezidü benign AMT içermeyip bu tanıyı alan tümörlerde bifazik (mikst) görünüm esas alınmıştır [80, 81]. Klinik olarak genelde yaşlılarda uzun süredir var olan bir nodülün aniden hızlı büyümesi ile karakterizedir. Histopatolojik olarak adenokarsinom, myoepitelyal karsinom, sarkomatoid karsinom veya başka türlü adlandırılmayan karsinom olarak görülebilir. Nadir görüldüğünden davranış ve prognozu hakkında çok şey bilinmemektedir.

## GENEL BİLGİLER- II

### 3.1. Wnt/Beta Katenin Sinyal Yolağı ve Deri Eki Tümörleri İle İlişkisi

Wnt/beta-katenin sinyal yolağı hücre proliferasyonu, migrasyonu ve diferansiasyonunu düzenleyen önemli bir yoldur. Hücre adezyonunun ve hücre polaritesinin kontrolünde major bir role sahiptir. Wnt sinyalleri “frizzled” (FRZ) adı verilen hücre yüzey reseptörleri ailesi üzerinden taşınır ve en önemlisi beta-katenin ve APC’yi içeren çeşitli yolları uyarır [2]. APC proteininin önemli bir fonksiyonu beta-katenin’i azaltmaktır. Wnt sinyalinin olmaması durumunda APC, Beta-katenin’in degradasyonuna yol açarak sitoplazmada birikimini önler. APC geninin inaktivasyonu durumunda beta-katenin’in sitoplazmik düzeyi artar ve nükleusa transloke olur [3]. Dolayısıyla APC kaybında hücre sürekli Wnt sinyali varmış gibi davranır ve serbest Beta-katenin fazlalığı ortaya çıkar. Beta-katenin, nükleusta birçok genin transkripsiyon faktörü olan TCF ile kompleks oluşturarak hücresel proliferasyonu uyarır (bakınız şekil 3.1.).



**Şekil 3.1.** Wnt yolağı. Wnt uyarısının olmadığı inaktif durum (A) ve Wnt aktif durum (B) [82].

Wnt yolağı deri gelişiminin en erken evrelerinden itibaren rol oynar. Embriyoyu çevreleyen ektoderm tabakasının sinir sistemi veya deri epiteline spesifiye olmasında Wnt yolağının güçlü bir etkisi vardır. Ektodermin fibroblast büyüme faktörlerine (FGF'ler) cevabını inhibe ederek ektodermal hücrelerin kemik morfojenetik proteinleri (BMP'ler) eksprese etmesini sağlar. BMP'ler nöral indüksiyonu bloke edip hücrelerin keratin eksprese eden keratinositlere dönüşümünü ve epidermis oluşumunu sağlar [83, 84].

Bunun yanısıra Wnt yolağı mezodermden dermisen gelişiminde de rol oynar [85, 86]. Epidermis ve dermis oluşumundan sonra ikisi arasındaki kompleks sinyaller kıl follikülü gibi deri eklerinin gelişimini sağlar [87]. İlk mesaj dermisten epidermise gider ve buna "ilk dermal mesaj" denir. İlk dermal mesajı başlatanın Wnt ligandları olduğu düşünülmektedir. Wnt/beta-katenin sinyali önce dermiste aktive olur. İlk dermal mesajdan sonra ise epidermiste aktive olur. Daha sonra epitelyal hücrelerden altındaki mezenkimal hücrelere sinyal gider ve dermal papillalarda hücre toplulukları oluşur. Wnt/beta-katenin sinyal yolağı burada da önemlidir; eğer epitelyal beta-katenin yok ise dermal hücre toplulukları oluşmaz [88, 89]. Epidermal hücreler dermise doğru iner ve gelecekte folliküler dermal papilla olacak dermal hücre toplulukları ile kıl follikülünü oluşturur. Ayrıca Wnt/beta-katenin sinyal yolağı kıl follikülünün siklusunda da yer alır. Telojen fazdan anajen faza geçişte Wnt/beta-katenin sinyali ve TGF-beta indüklerken, BMP sinyalinin inhibitör etki yaptığı düşünülmektedir [90].

Çalışmalar Wnt/beta-katenin sinyal inhibisyonunun sebositlerin gelişiminde gerekli olduğunu göstermektedir [91].

Kıl follikülünde stabilize beta-katenin ekspresyonu pilomatriksomaların gelişimine yol açmaktadır. Birçok pilomatrikoma beta-katenini stabilize eden mutasyon içermektedir [92]. Trikofollikülomada hücrelerde yüksek düzeyde beta-katenin ve vitamin D reseptörü (VDR) bulunurken bazal hücreli karsinomda yüksek düzeyde beta-katenin, düşük düzeyde VDR bulunmaktadır [93]. Bunun tersine Wnt/beta-katenin sinyalinin azalması sebese bez tümörlerinin gelişimine neden

olmaktadır. Bu tümörlerde LEF-1 mutasyonu sonucunda beta-katenin bağlanması engellenmiştir [94, 95].

Wnt sinyalinin artması keratinositlerin kıla dönüşümünü sağlarken, azalması ise sebositlerin ve interfolliküler epidermisin gelişimini sağlar.

Trikoblastomaların sporadik gelişenlerinin küçük bir kısmında, pilomatrikomalarda, pilomatrikal karsinom, BCC, CTNNB1 geninde (beta-katenin geninde) mutasyon bildirilmiştir [4, 96]

Kazakov ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dev trikilemmal horn (2 olgu), proliferatif trikilemmal kist (17 olgu), apokrin mikst tümör (2 olgu), trikoadenoma (7 olgu), trikofoliküloma (2 olgu), sebace adenom (9 olgu), sebaceoma (6 olgu), sebasöz karsinoma (14 olgu) ve sebace diferansiyasyon gösteren BCC'de (3 olgu) CTNNB1 geni exon 3'te mutasyon araştırılmış ancak saptanmamıştır. Trikoblastomada (1/15 olgu), pilomatrikomada (1/4 olgu), pilomatrikal karsinomada (1/1 olgu), matrikal diferansiyasyon içeren BCC'de (2/4 olgu) CTNNB1 geni exon 3'te mutasyon saptanmıştır [4].

Çalışmalar gösteriyor ki Wnt/beta-katenin sinyalinin optimal seviyesi derinin homeostazını sağlamaktadır, artışı ve azalması ise tümör gelişimine yol açmaktadır. Ancak bu alanda henüz çok sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında Ocak 2000-Temmuz 2011 yılları arasında rapor edilmiş biyopsiler deri eki tümörleri ile ilgili anahtar kelimeler kullanılarak hastanemizin veri tabanından taranmıştır. Tanı kısmında deri eki tümörlerini içeren 302 biyopsi tespit edilmiştir.

Bu biyopsiler içinde 28 adet ekrin hidrokistoma, 2 adet steatokistoma, 2 adet trikilemmal kist, 1 adet ekrin anjiomatöz hamartom, 6 adet hidradenoma papilliferum, 2 adet sebaceoma, 3 adet sebace karsinoma ve 111 adet pilomatriksoma tanısı mevcuttur.

Tüm biyopsiler içinden arasından tanı verme ve sınıflandırma sorunu bulunmayan deri eklerinin kistik lezyonları (32 adet) ve pilomatriksomalar (111 adet), lokalizasyon ve histogenetik olarak farklı kategoride yer alan hidradenoma papilliferum (6 adet), tümör olmayan hamartomatöz oluşumlar (1 adet), sayısı az olan sebace lezyonlar (5 adet) olmak üzere toplam 155 adet biyopsi dışlanmıştır. Daha sonra arşivimizden bu vakalara ait H+E preparat ve parafin bloklar taranmış olup hem preparat hem bloğuna ulaşılamayan 9 olgu çalışmadan çıkarılmıştır. Geriye kalan ekrin, apokrin ve/veya folliküler diferansiasyon içeren 138 adet biyopsi ve 1 hastaya ait tek biyopside 2 adet tümör bulunup **139** adet deri eki tümörü çalışmaya alınmıştır. Toplam 124 hastaya ait 139 adet tümör (3 hastaya ait 3'er adet, 8 hastaya ait 2'şer adet biyopsi ve 1 hastaya ait tek biyopside 2 adet tümör mevcuttur) H+E kesitleri ile 108'i deneyimli iki dermatopatolog (Dr. Dmitry V. Kazakov ve Dr. Özay Gököz), 31'i deneyimli tek dermatopatolog (Dr.Özay Gököz) ve tamamı araştırmacı (Dr.Özlem Tanas) tarafından morfolojik olarak yeniden değerlendirilmiştir. Yeniden değerlendirmede deri eki tümörleri sınıflandırması için konuyla ilgili literatürü derlemiş, güncel ve kapsamlı olması sebebiyle "Cutaneous Adnexal Tumors" kitabı kaynak alınmıştır [6].

Retrospektif olarak değerlendirilen 139 olgunun ilk tanıları şu şekildedir: 27'si benign deri eki tümörü, 11'i malign deri eki tümörü tanısı almış olup spesifiye edilmemiştir; 8 adet benign hidradenoma; 1 adet malign hidradenoma; 10 adet



benign poroma; 9 adet malign poroma (bir hastaya ait 3 adet); 4 adet benign silindroma; 2 adet malign silindroma (aynı hastaya ait); 16 adet benign spiradenoma; 1 adet malign spiradenoma; 4 adet siringoma; 1 adet tübüler adenoma; 3 adet trikoblastoma; 18 adet trikoepitelyoma; 8 adet trikilemmoma; 1 adet malign trikilemmal tümör; 10 adet trikofolliküloma; 5 adet kondroid siringoma (apokrin mikst tümör) tanıları mevcuttur.

#### 4.1. İmmunohistokimyasal inceleme

Son tanısı herhangi bir deri eki tümörü olan 104 olgudan 12'sinin bloğu arşivde bulunamamıştır. Geriye kalan deri eki tümörü tanısına sahip 92 olgudan aynı hastalara ait rekürren tümörler (1 hastaya ait 3 biyopsiden 2'si, 5 hastaya ait 2'şer biyopsiden 1'eri) 7 adet elenerek toplam 85 adet deri eki tümörünün Wnt yolağı ile ilişkisi araştırılmıştır. Olgulara ait temsili tümörlü kesitlere ait parafin bloklar seçilmiş ve sonrasında elde edilen 5 mikronluk kesitler, H-E ve immünohistokimyasal yöntemle beta-katenin boyaması uygulanarak incelenmiştir. Olgulardan üçünde kesitte tümör kalmadığından, sonuç olarak 55'i predominant ekrin-apokrin, 19'u predominant folliküler ve 8'i çok yöne diferansiasyon içeren toplam 82 adet deri eki tümöründe beta-katenin boyanma sonuçları değerlendirilmiştir.

**Boyama yöntemi:** Seçilen insan primer tümör olgularının parafin bloklarından boyasız kesitler hazırlandıktan sonra 60°C'de deparafinize edilmiştir. Daha sonra ksilen ve dereceli alkol solüsyonlarından geçirilen kesitlere rehidrasyon yapılmıştır. Endojen peroksidaz özelliği %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solüsyonu ile ortadan kaldırıldıktan sonra sitrat buffer (pH:6) ile antijen retrieval işlemi yapılmıştır. Daha sonra Beta-katenin BD transduction laboratories'e ait 610154 katalog numaralı beta-katenin antikoru 1/200 dilüsyonla kullanılmış ve streptavidin biotin peroksidaz metodu kullanılarak (DAKO Kit) primer antikor 1 saat süre ile oda sıcaklığında uygulanmıştır. Sekonder antikor ile reaksiyonun tamamlanması sonrasında ise işaretleme reaksiyonunun gerçekleşmesi için son aşamada DAB (3,3'-Diaminobenzidine) kullanılarak ışık mikroskopunda reaksiyon şiddeti

değerlendirilerek işlem tamamlanmıştır. Zıt boyama için Hematoksilen kullanıldıktan sonra slaytlar ılık musluk suyunda yarım saat yıkanmıştır. Dehidrasyon için dereceli alkolden geçirilen slaytlar, ksilen solüsyonunda bekletildikten sonra balsam ile kapatılarak mikroskopik olarak değerlendirilmiştir.

**Değerlendirme kriterleri:** Beta-katenin boyanma paternine göre membranöz boyanma yok ise 0 var ise 1, sitoplazmik boyanma yok ise 0, fokal ise 1, diffüz ise 2 ve nükleer boyanma yok ise 0, <%5 ise 1, >%5 ise 2 değerleri verilip her olguda skorlar toplanarak elde edilen son skor (0-5) ile tüm olgular değerlendirilmiştir. Total skor olarak 4 ve 5 anlamlı kabul edilmiştir [3, 97].

Bazal hücreli karsinomlar yeni sınıflamada folliküler farklılaşma gösteren deri eki tümörü olarak kabul görmeye birlikte geleneksel/alışılmış kategorizasyon nedeniyle halen keratinositik tümörler başlığı altında geçmektedir [53]. Bazal hücreli karsinomlar diğer deri eki tümörlerine kıyasla sayıca üstün ve geniş bir grup olduklarından ayrıca irdelenmeleri gerekmektedir, bu nedenle çalışmaya dahil edilmemiştir.

## BULGULAR

Yüzotuzdokuz olgunun 108'i deneyimli iki dermatopatolog, 31'i deneyimli tek dermatopatolog ve tamamı araştırmacı tarafından yapılan yeniden değerlendirilmesi sonucunda geçmişte ;

- 1) Benign deri eki tümörü tanısı olan 27 biyopsiden
  - a. 3 biyopsinin tanısı BCC, (bkz. Şekil 5.9. B),
  - b. 8 biyopsinin tanısı hidradenom (bkz. Şekil 5.1. A-B),
  - c. 2 biyopsinin tanısı ekrin poroma,
  - d. 2 biyopsinin tanısı spiradenoma (bkz. Şekil 5.4. A),
  - e. 1 biyopsinin tanısı spiradenosilindroma,
  - f. 1 biyopsinin tanısı siringokistadenoma papilliferum (bkz. Şekil 5.5 B),
  - g. 1 biyopsinin tanısı tübüler adenom,
  - h. 3 biyopsinin tanısı trikoblastoma (bkz. Şekil 5.6. B),
  - i. 2 biyopsinin tanısı trikilemmoma (biri desmoplastik),
  - j. 1 biyopsinin tanısı pilar sheath akantom,
  - k. 2 biyopsinin tanısı apokrin mikst tümör,
  - l. 1 biyopsinin tanısı warty diskeratom,
- 2) Malign deri eki tümörü tanısı olan 11 biyopsiden
  - a. 1 biyopsinin tanısı SCC (bkz. Şekil 5.10. C, D),
  - b. 1 biyopsinin tanısı BCC,

- c. 1 biyopsinin tanısı meme karsinomu (lokalizasyonu morfolojik olarak nipple düşünölmüştür),
- d. 6 biyopsinin tanısı metastatik karsinom (3'ü aynı hasta, 2'si aynı hasta) (bkz. Şekil 5.11. A, B),
- e. 2 biyopsinin tanısı malign epitelyal tümör olarak değişmiştir.

**3) Hidradenom tanısı olan 8 biyopsiden**

- a. 1 biyopsinin tanısı apokrin mikst tümör (bkz. Şekil 5.8. E, F),
- b. 1 biyopsinin tanısı BCC olarak değişmiştir.
- c. 6 biyopsinin tanısı hidradenoma olarak aynı kalmıştır (bkz. Şekil 5.1. C-D).

**4) Malign hidradenoma tanısı olan 1 biyopsinin tanısı ekrin poroma olarak değiştirilmiştir.**

**5) Ekrin poroma tanısı olan 10 biyopsiden**

- a. 1 biyopsinin tanısı hidradenom,
- b. 1 biyopsinin tanısı iyi differansiye SCC olarak değişmiştir.
- c. 8 biyopsinin tanısı ekrin poroma olarak aynı kalmıştır.

**6) Malign ekrin poroma tanısı olan 9 biyopsiden**

- a. 2 biyopsinin tanısı SCC,
- b. 1 biyopsinin tanısı metastatik karsinom (bkz. Şekil 5.11. C-D),
- c. 2 biyopsinin tanısı malign epitelyal neoplazm olarak değişmiştir.
- d. 4 biyopsinin tanısı (3'ü aynı hastaya ait) malign ekrin poroma olarak aynı kalmıştır (bkz. Şekil 5.3. A-B).

- 7)** Spiradenoma tanısı olan 16 biyopsiden
- a. 3 biyopsinin tanısı spiradenosilindroma,
  - b. 1 biyopsinin tanısı silindroma (bkz. Şekil 5.4. C),
  - c. 1 biyopsinin tanısı poroid hidradenoma olarak değişmiştir (bkz. Şekil 5.2. E-F).
  - d. 11 biyopsinin tanısı spiradenoma olarak aynı kalmıştır.
- 8)** Malign spiradenoma tanısı olan 1 biyopsinin tanısı aynı kalmıştır.
- 9)** Silindroma tanısı olan 4 biyopsiden
- a. 1 biyopsinin tanısı spiradenosilindroma olarak değişmiştir (bkz. Şekil 5.4. B).
  - b. 3 biyopsinin tanısı silindroma olarak aynı kalmıştır.
- 10)** Malign silindroma tanısı olan (aynı hastaya ait) 2 biyopsinin tanısı aynı kalmıştır.
- 11)** Siringoma tanısı olan 4 biyopsiden
- a. 4 biyopsinin tanısı siringoma olarak aynı kalmıştır (bkz. Şekil 5.5. A).
- 12)** Tübüler apokrin adenoma tanısı olan 1 biyopsinin tanısı aynı kalmıştır (bkz. Şekil 5.5. C).
- 13)** Trikblastoma tanısı olan 3 biyopsiden
- a. 2 biyopsinin tanısı BCC olarak değişmiştir (bkz. Şekil 5.9. E, F).
  - b. 1 biyopsinin tanısı trikblastoma olarak aynı kalmıştır.

**14) Trikoepitelyoma tanısı olan 18 biyopsiden**

a.6 biyopsinin tanısı BCC (bkz. Şekil 5.9. A, C, D),

b.1 biyopsinin tanısı şeffaf hücreli dermal duktus tümörü (bkz. Şekil 5.2. C-D),

c.1 biyopsinin tanısı ekrin poroma (bkz. Şekil 5.2. A-B),

d.1 biyopsinin tanısı apokrin mikst tümör (bkz. Şekil 5.8. C-D) olarak değişmiştir.

e.9 biyopsinin tanısı trikoblastoma/trikoepitelyoma olarak aynı kalmıştır (bkz. Şekil 5.6. A, C, D).

**15) Trikilemmoma tanısı olan 8 biyopsiden**

a.1 biyopsinin tanısı SCC (bkz. Şekil 5.10.A, B),

b.1 biyopsinin tanısı ekrin poroma,

c.1 biyopsinin tanısı trikoblastoma,

d.1 biyopsinin tanısı folliküler infundibüler tümör,

e.1 biyopsinin tanısı inverted folliküler keratozis olarak değişmiştir.

f. 3 biyopsinin tanısı 2'si trikilemmoma ve 1'i desmoplastik trikilemmoma (bkz. Şekil 5.7. A, B) olarak aynı kalmıştır.

**16) Malign proliferatif trikilemmal tümör tanısı olan 1 biyopsinin tanısı aynı kalmıştır.****17) Trikofolliküloma tanısı olan 10 biyopsiden**

a.2 biyopsinin tanısı BCC,

b.1 biyopsinin tanısı siringokistadenoma papilliferum,

c. 1 biyopsinin tanısı fibröz papül,

d. 1 biyopsinin tanısı apokrin mikst tümör (bkz. Şekil 5.8. A, B),

e. 1 biyopsinin tanısı infundibüler kist olarak değişmiştir.

f. 4 biyopsinin tanısı trikofolliküloma olarak aynı kalmıştır (bkz. Şekil 5.8. C, D).

**18)** Kondroid siringoma (apokrin mikst tümör) tanısı olan 5 biyopsinin tanısı aynı kalmıştır.

**19)** Beta-katenin ile boyanma sonuçlarına göre 82 adet deri eki tümörünün 3'ü skor 1; 7'si skor 2; 16'sı skor 3; 42'si skor 4 ve 14'ü skor 5 almıştır.

Tüm olgular gözönüne alındığında %38,4 (53/139) tümörde spesifik tanı değişmiştir. Olguların 15'i BCC, 5'i SCC, 8'i metastatik karsinom, 4'ü malign epitelyal neoplazm, 3'ü ise "warty diskeratom, inverted folliküler keratozis ve infundibüler kist" tanıları olarak toplam 35 olgu deri eki tümörü grubundan çıkarılmıştır. Herhangi bir spesifik deri eki tümörü tanısı alan 104 olgunun predominant diferansiyasyon tiplerine göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir.

Spesifik tanı verilmiş tümörler ekrin/apokrin, folliküler ve çok yöne farklılaşanlar olarak alt gruplara sınıflandığında, yeniden değerlendirmede %72,2'si (73/101) aynı grupta kalmıştır. İlk tanı anında spesifik tanı verilemeyerek benign ya da malign deri eki tümörü tanısı alan olguların %60,5'i (23/38) yeniden değerlendirmede spesifik bir deri eki tümörü tanısı almıştır (Tablo 2). Tüm olgular içinde 1 olgunun ilk tanısı malign iken son tanısı benign olmuştur. On altı olguda benign bir tanı malign bir tanı olarak değişmiştir (Tablo 3).

Beta-katenin ile boyanma sonuçları değerlendirildiğinde olguların %17'si (14/82) skor 5, %51,2'si (42/82) skor 4, %19,5'u (16/82) skor 3, %8,5'u (7/82) skor 2 ve %3,6'sı (3/82) skor 1 almıştır. Pozitif boyanma kabul edilen skor 4 ve 5 almış olgular irdelendiğinde skor 5 alan olguların %92,9'u (13/14) ekrin-apokrin, %7,1'i

(1/14) folliküler diferansiasyon içeren gruptaki tümörlerdir. Skor 4 alan olguların %57,1'i (24/42) ekrin-apokrin, %30,9'u (13/42) folliküler, %11,9'u (5/42) çok yöne diferansiasyon içeren gruptaki tümörlerdir. Grup olarak tümörler incelendiğinde ekrin-apokrin diferansiasyon içeren grubun %67,27'si (37/55), folliküler diferansiasyon içeren grubun %73,6'sı (14/19) ve çok yöne diferansiasyon gösteren grubun %62,5'u (5/8) skor 4 veya 5 almıştır. Beta-katenin ekspresyonunun tümörlere dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir.



**Tablo 5.1.** Tümörlerin son tanıları ile predominant diferansiyasyon tiplerine göre klasifikasyonu.

| <b>EKRİN-APOKRİN<br/>DİFERANSİYASYON İÇEREN<br/>TÜMÖRLER<br/>(benign ve malign)</b> |                 | <b>FOLLİKÜLER<br/>DİFERANSİYASYON<br/>İÇEREN TÜMÖRLER<br/>(benign ve malign)</b> |             | <b>MİKST<br/>DİFERANSİYASYON<br/>İÇEREN TÜMÖRLER<br/>(benign)</b> |             |
|---|-----------------|--|-------------|---|-------------|
| <b>Tanı</b>   | <b>Adet</b>     | <b>Tanı</b>  | <b>Adet</b> | <b>Tanı</b>   | <b>Adet</b> |
| <b>Hidradenoma</b>  | <b>15</b>       | <b>Trikoblastoma/<br/>Trikoepitelyoma</b>  | <b>14</b>   | <b>Apokrin<br/>mikst tümör</b>                                    | <b>10</b>   |
| <b>Malign Poroma<br/>Poroma</b>   | <b>4<br/>15</b> | <b>Trikilemmoma</b>  | <b>5</b>    |   |             |
| <b>Malign Spiradenoma<br/>Spiradenoma</b>   | <b>1<br/>13</b> | <b>Foliküler<br/>infundibüler tümör</b>  | <b>1</b>    |   |             |
| <b>Malign Silindroma<br/>Silindroma</b>   | <b>2<br/>4</b>  | <b>Pilar sheath<br/>akantoma</b>   | <b>1</b>    |   |             |
| <b>Spiradenosilindroma</b>  | <b>5</b>        | <b>Malign proliferatif<br/>trikilemmal tümör</b>                                 | <b>1</b>    |   |             |
| <b>Siringoma</b>  | <b>4</b>        | <b>Trikofoliküloma</b>   | <b>4</b>    |   |             |
| <b>Siringokistadenoma<br/>papilliferum</b>  | <b>2</b>        | <b>Fibröz papül</b>  | <b>1</b>    |   |             |
| <b>Tübüler Adenoma</b>  | <b>2</b>        |  |             |   |             |
| <b>TOPLAM</b>   | <b>67</b>       |  | <b>27</b>   |   | <b>10</b>   |

**Tablo 5.2.** İlk tanısı kategorik olarak değişmeyen olguların tanı gruplarına dağılımı.

| Kategorik Olarak Tümör Grupları              | İlk tanı   | Son tanı  |
|--|------------|-----------|
| Ekrin-apokrin diferansiasyon içeren tümörler | 56         | 48        |
| Foliküler diferansiasyon içeren tümörler     | 40         | 20        |
| Çok yöne diferansiasyon içeren tümörler      | 5          | 5         |
| Benign deri eki tümörü                       | 27         | 23        |
| Malign deri eki tümörü                       | 11         | 0         |
| <b>TOPLAM</b>                                | <b>139</b> | <b>97</b> |

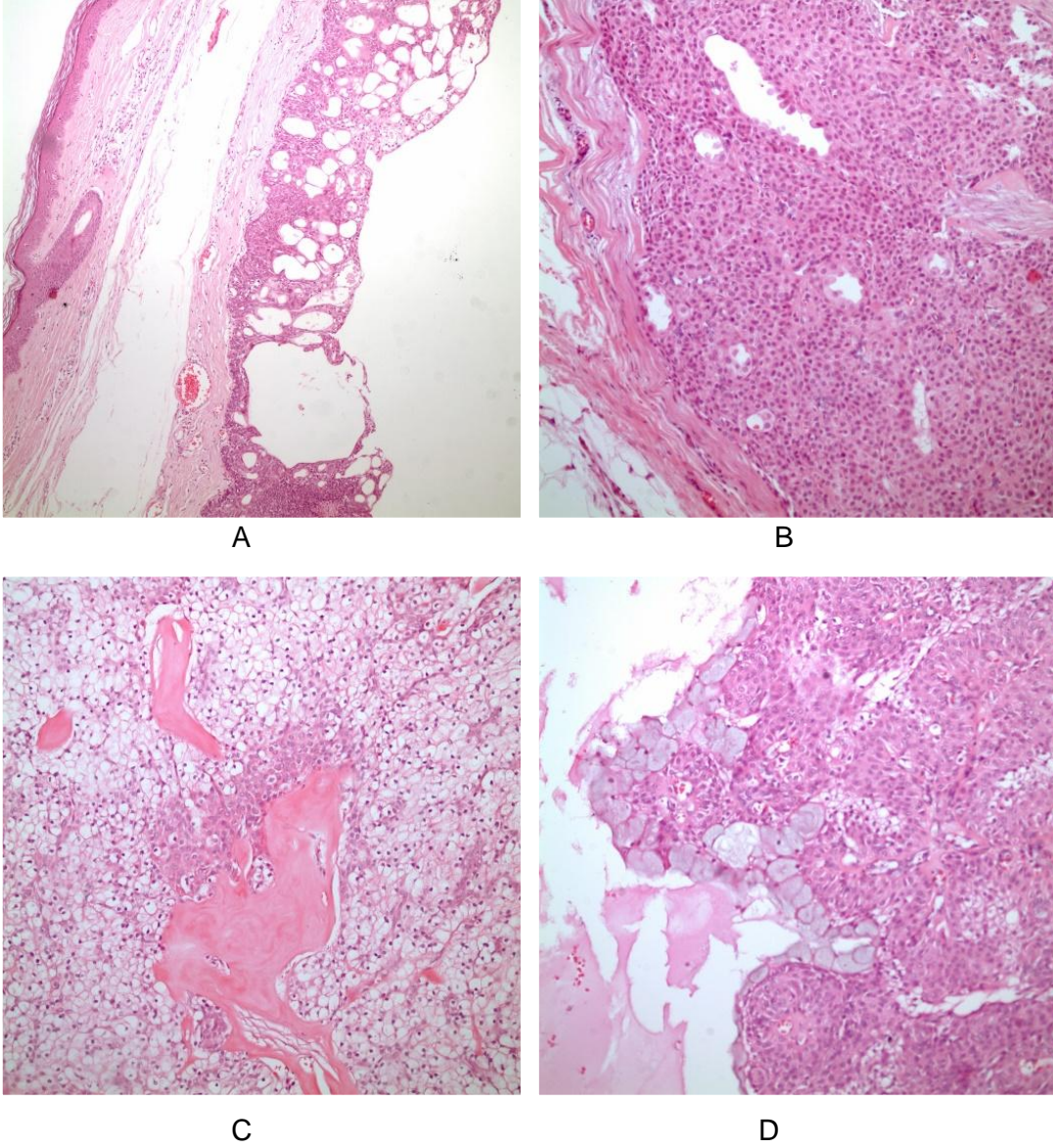
**Tablo 5.3.** İlk tanısı benign özellikte deri eki tümörü olan olguların malign olarak değişen tanılarının tümör gruplarına dağılımı.

| İLK TANI               | BCC       | SCC      | Toplam    |
|------------------------|-----------|----------|-----------|
| Trikoepitelyom         | 6         | -        | 18        |
| Trikoblastom           | 2         | -        | 3         |
| Trikilemmom            | -         | 1        | 8         |
| Trikofolikülom         | 2         | -        | 10        |
| Hidradenom             | 1         | -        | 8         |
| Ekrin poroma           | -         | 1        | 10        |
| Benign deri eki tümörü | 3         | -        | 27        |
| <b>TOPLAM</b>          | <b>14</b> | <b>2</b> | <b>84</b> |

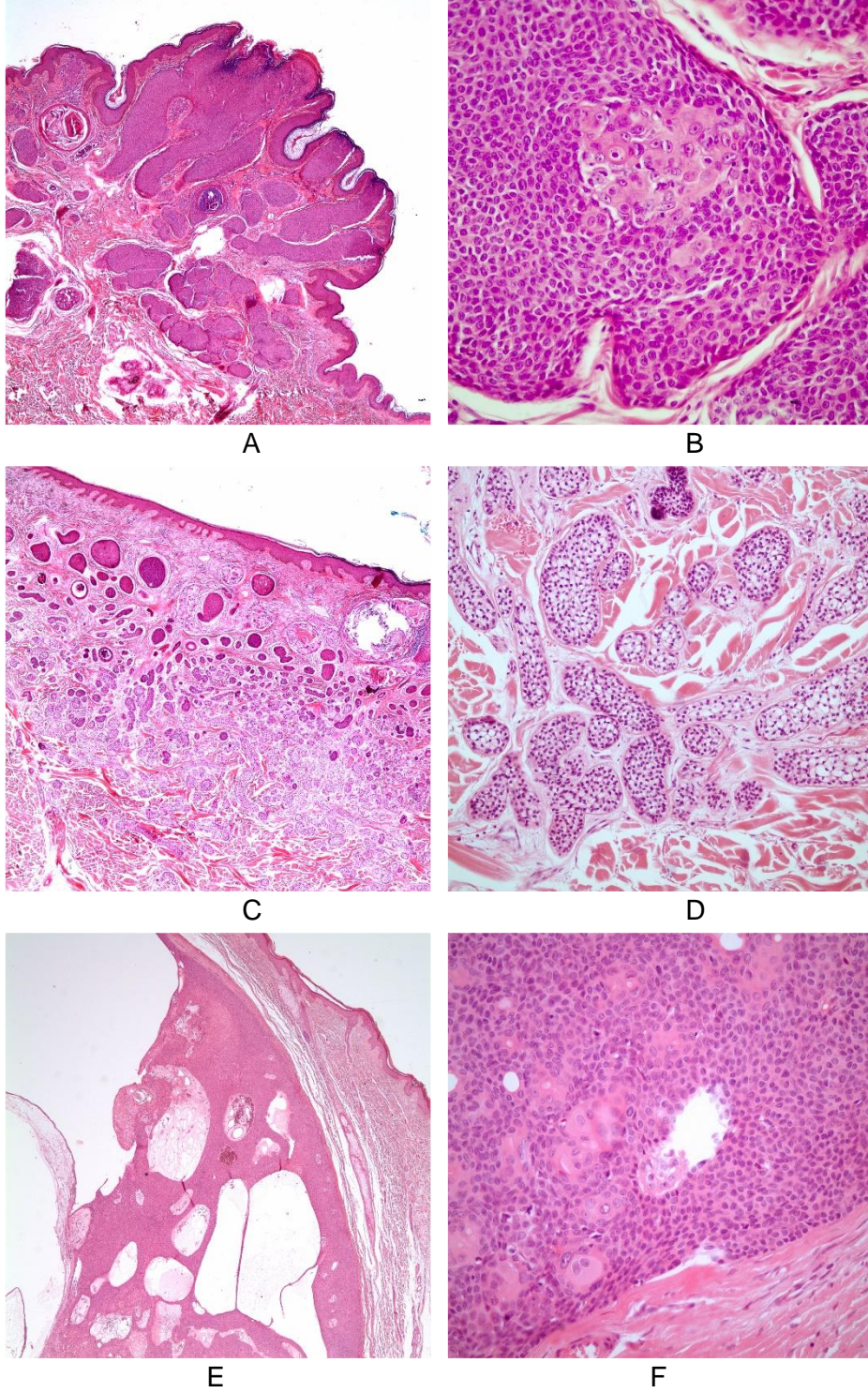
**Tablo 5.4.** Deri eki tümörlerinin beta-katenin ekspresyon skorları.

|                               | Skor 1 | Skor 2 | Skor 3 | Skor 4 | Skor 5 | Toplam |     |
|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----|
| Hidradenoma                   |        |        | 3      | 10     |        | 13     |     |
| Poroma                        |        | 1      | 6      | 7      | 1      | 15     |     |
| Spiradenoma                   |        | 1      | 2      | 3      | 5      | 11     |     |
| Silindroma                    |        |        |        | 1      | 3      | 4      |     |
| Spiradenosilindroma           |        |        |        | 1      | 4      | 5      |     |
| Siringoma                     | 1      | 1      | 1      |        |        | 3      |     |
| SCAP                          |        | 1      |        | 1      |        | 2      |     |
| Tübüler Adenoma               |        | 1      |        | 1      |        | 2      |     |
| Trikoblastoma/Trikoepitelyoma |        |        | 1      | 7      | 1      | 9      |     |
| Trikilemmoma                  | 1      | 1      |        | 2      |        | 4      |     |
| Foliküler İfundibüler Tümör   |        |        | 1      |        |        | 1      |     |
| Pilar sheath akantoma         |        |        | 1      |        |        | 1      |     |
| Prolifere trikilemmal tümör   |        |        |        | 1      |        | 1      |     |
| Trikofoliküloma               |        |        |        | 3      |        | 3      |     |
| Apokrin mikst tümör           | 1      | 1      | 1      | 5      |        | 8      |     |
| <b>TOPLAM</b>                 | n      | 3      | 7      | 16     | 42     | 14     | 82  |
|                               | %      | 3,6    | 8,5    | 19,5   | 51,2   | 17     | 100 |

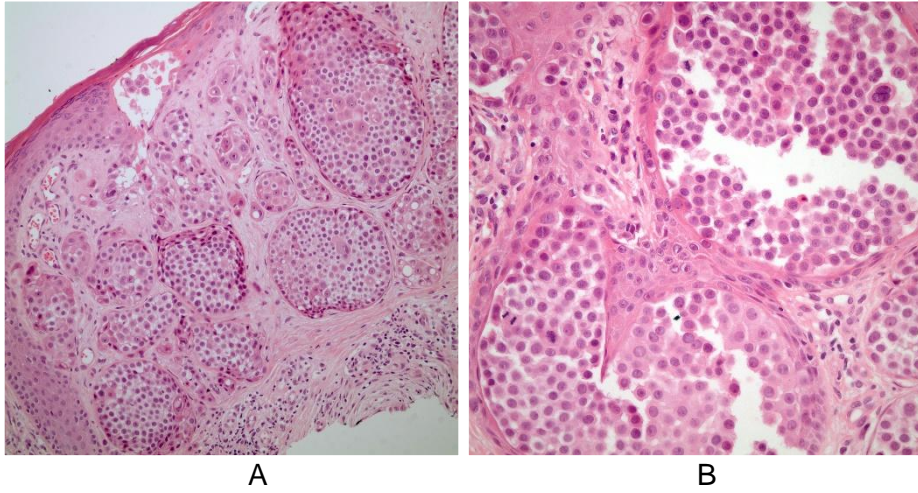
(SCAP: siringokistadenomapapilliferum)



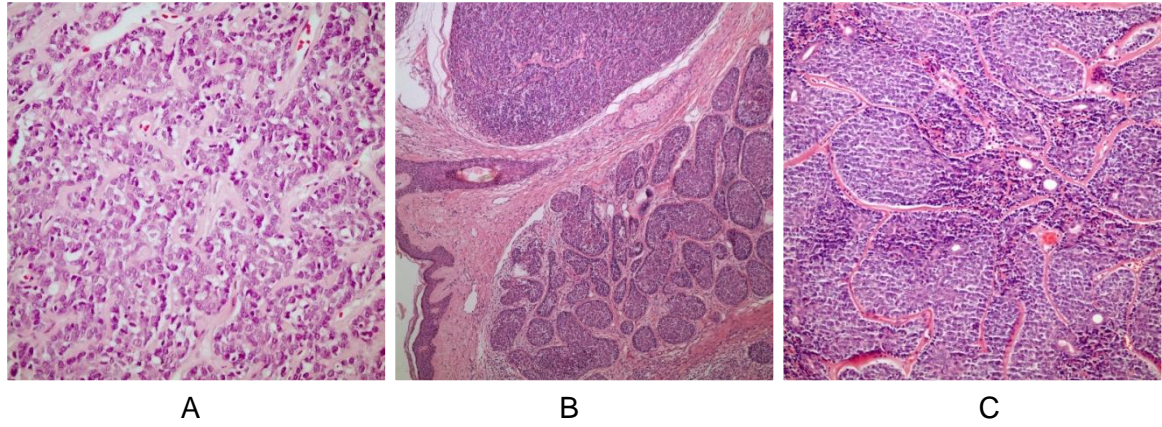
**Şekil 5.1. Hidradenoma** A) Kistik patern B) Solid patern ve apokrin bezler C) Şeffaf hücreler ve hyalinize stroma D) Müsinöz hücreler (A: x100, B-C-D: x200).



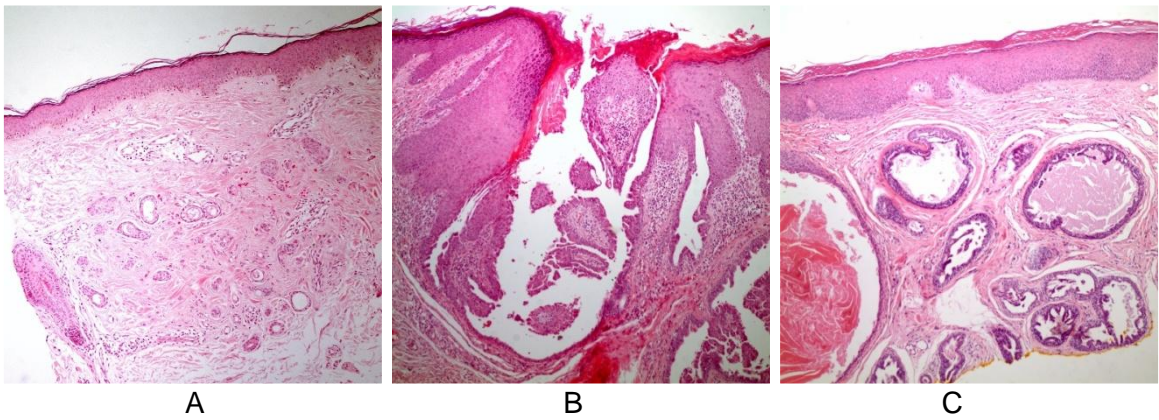
**Şekil 5.2. Poroma grubu tümörler:** A-B) Klasik poroma, poroid ve kütiküler hücreler, C-D) Dermal duktus tümörü, şeffaf hücreli varyant, E-F) Poroid Hidradenoma, epidermisle ilişkisiz solid-kistik patern, poroid ve kütiküler hücreler (A, C, E: x40, B: x400, D: x200, F: x400).



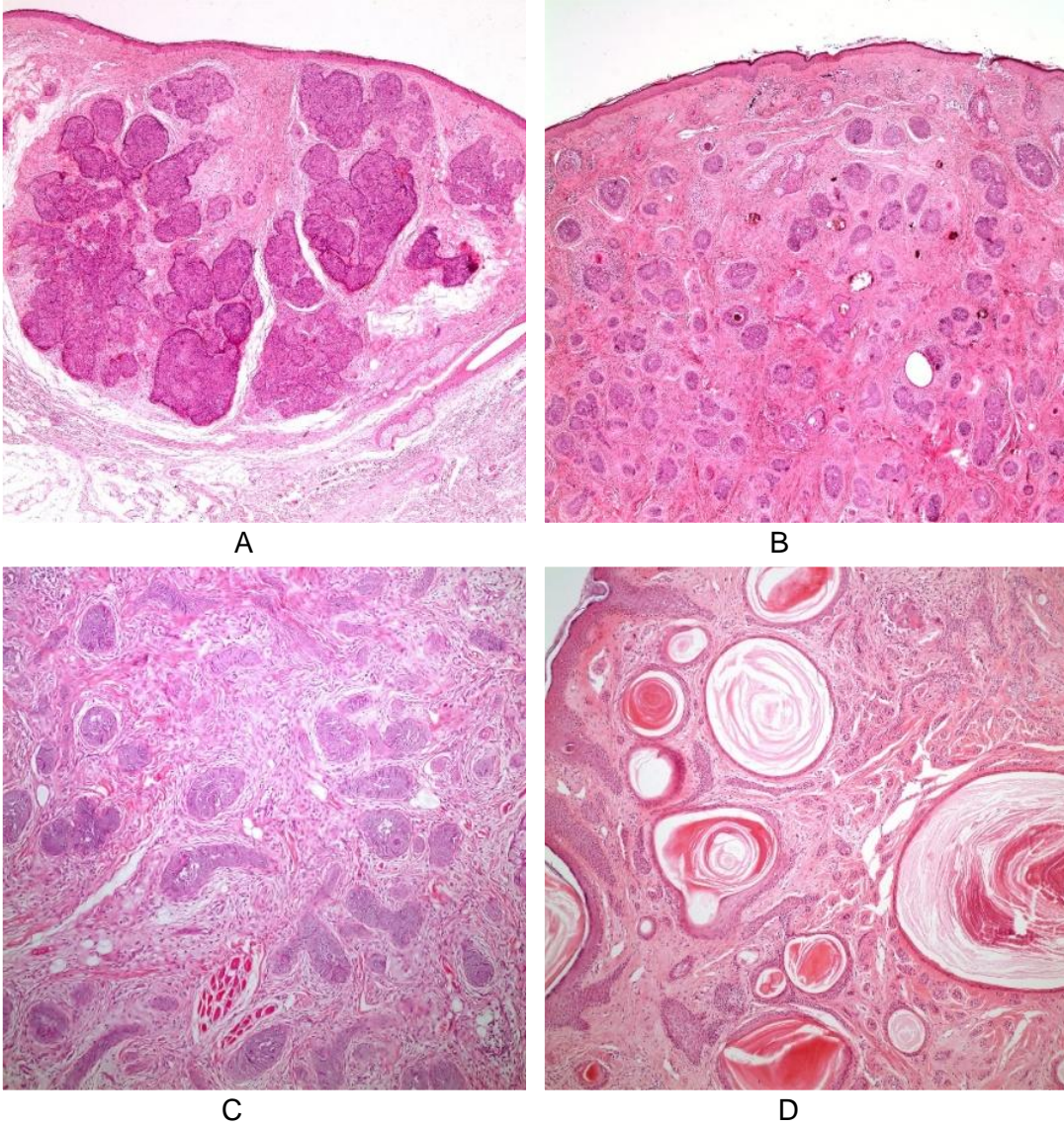
**Şekil 5.3.** A-B) Malign poroma, iri atipik hücreler ve çok sayıda mitoz (x100, x400).



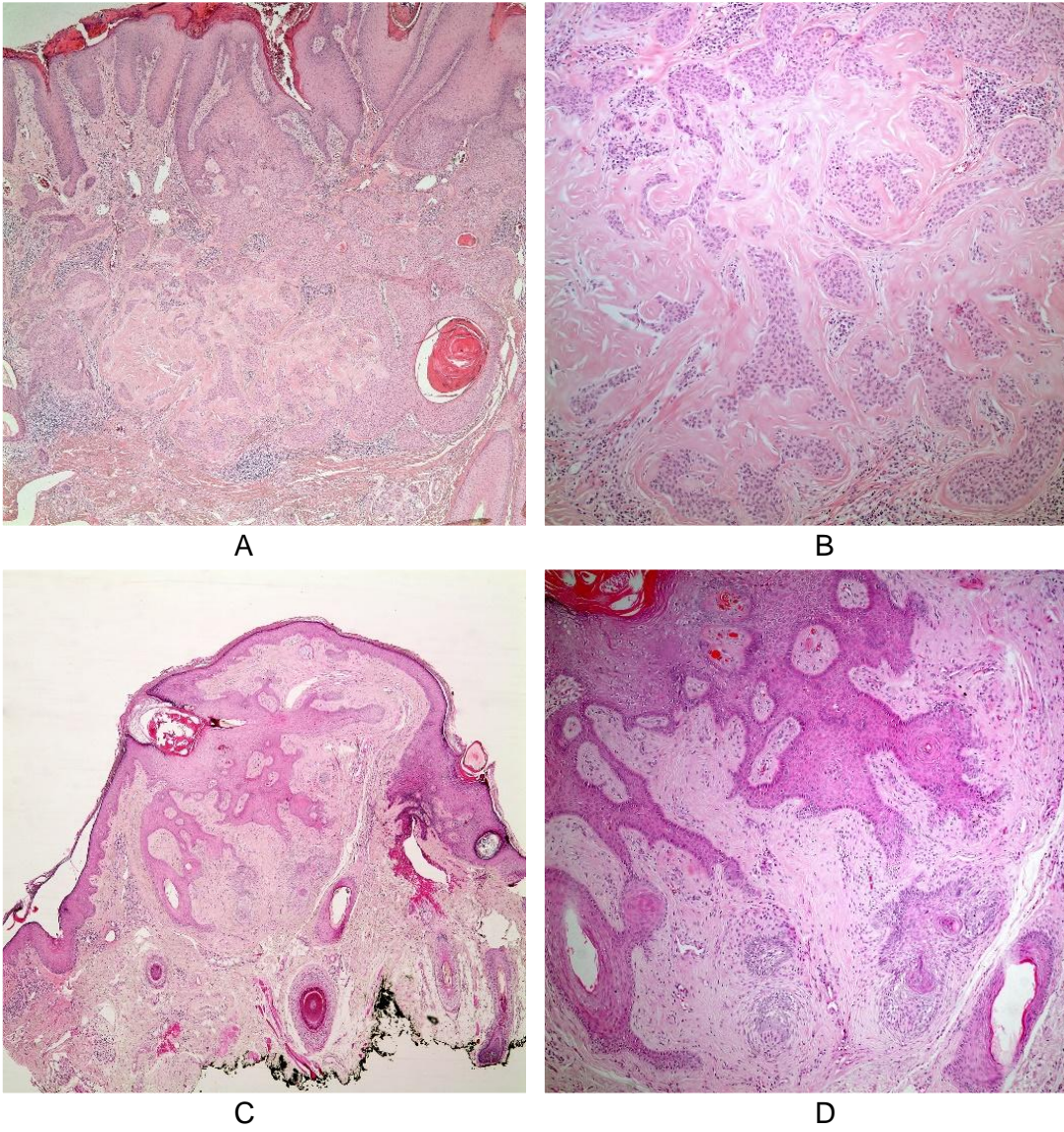
**Şekil 5.4.** A) Spiradenoma ve intraepitelyal lenfositler B) Spiradenoma ve silindroma alanlarını birarada içeren spiradenosilindroma C) Silindroma (A: x400, B: x100, C: x200).



**Şekil 5.5.** A) Siringoma B)Siringokistadenoma papilliferum C)Tübüler adenoma (A-C: x100).

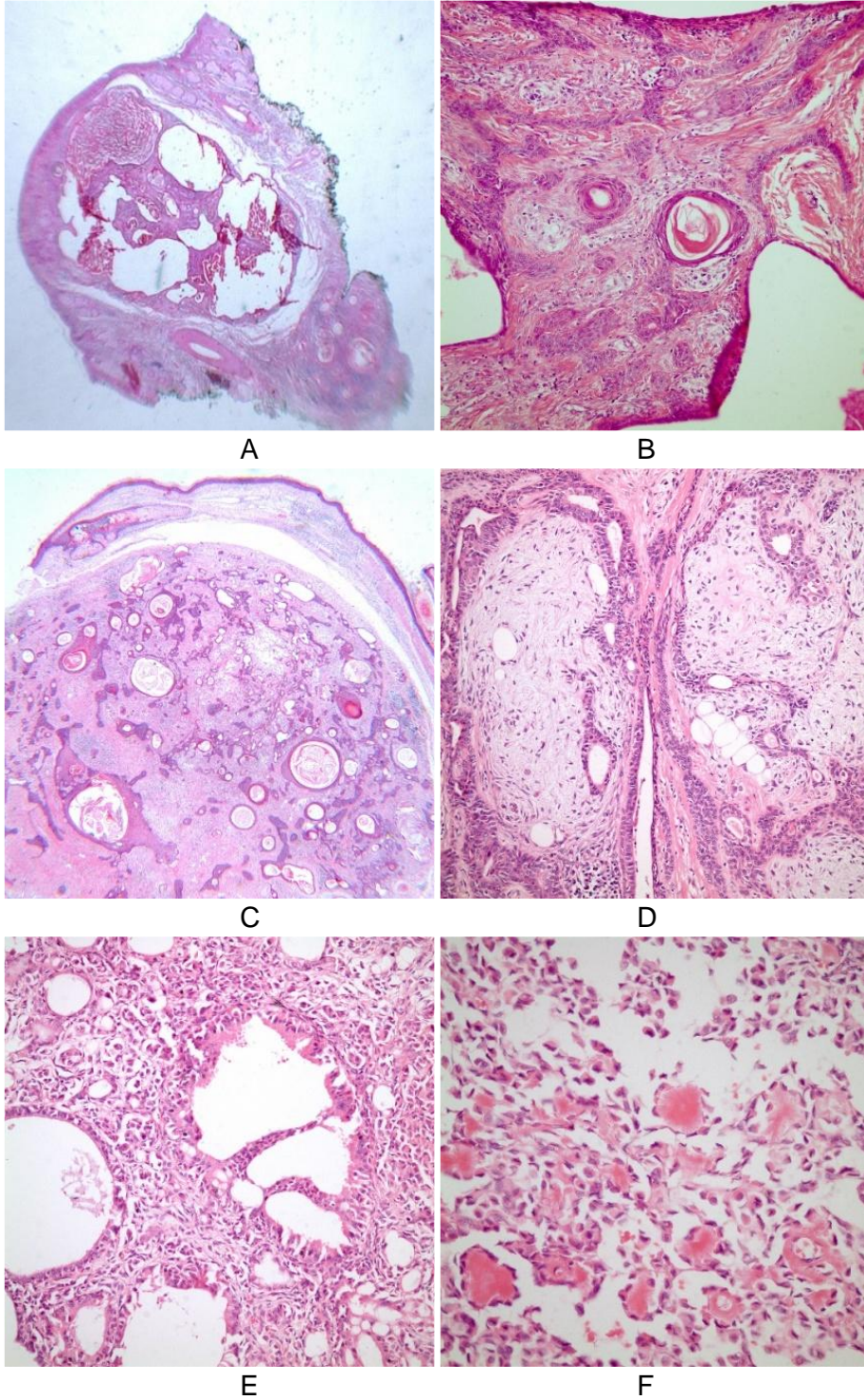


**Şekil 5.6. Trikblastoma grubu tümörler.** A) Büyük nodüler tip B) Küçük nodüler tip C) Kolumnar tip D) İnfundibüler kistlerden zengin kolumnar tip (A-B: x40, C-D:x100).

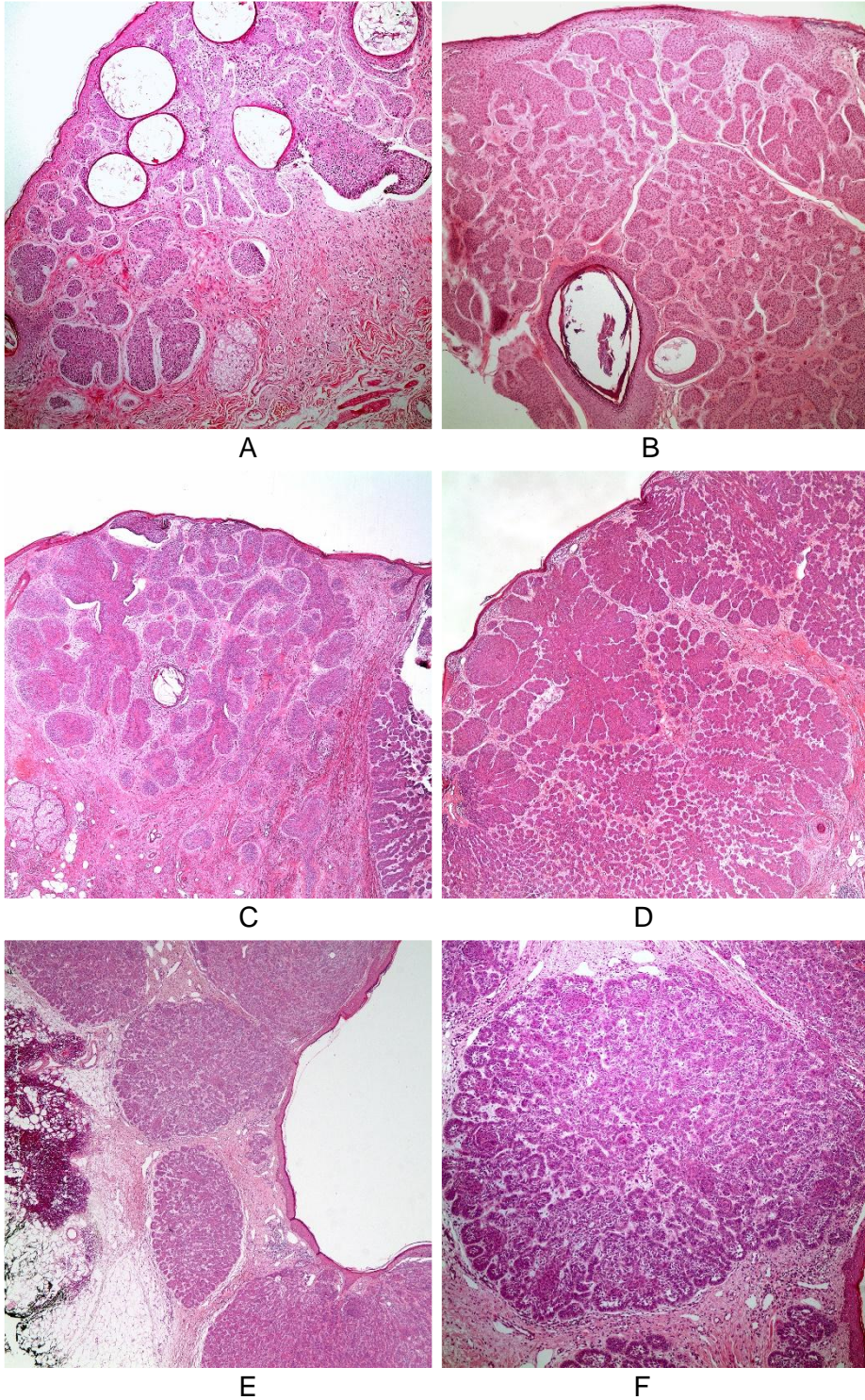


**Şekil 5.7.** A-B) Desmoplastik trikilemmoma C-D) Trikofolliküloma (A, C: x40, B, D: x100)





**Şekil 5.8. Apokrin mikst tümörler** A-B) Belirgin folliküler diferansiasyon içeren C-D) Folliküler diferansiasyon ve kondroid stroma E-F) Apokrin diferansiasyon, kollajenöz kristaller ve hyalin hücreler (A: x4, B: x100, C: x25, D: x200, E: x200, F: x400)



**Şekil 5.9. BCC tanısı alan olgular:**

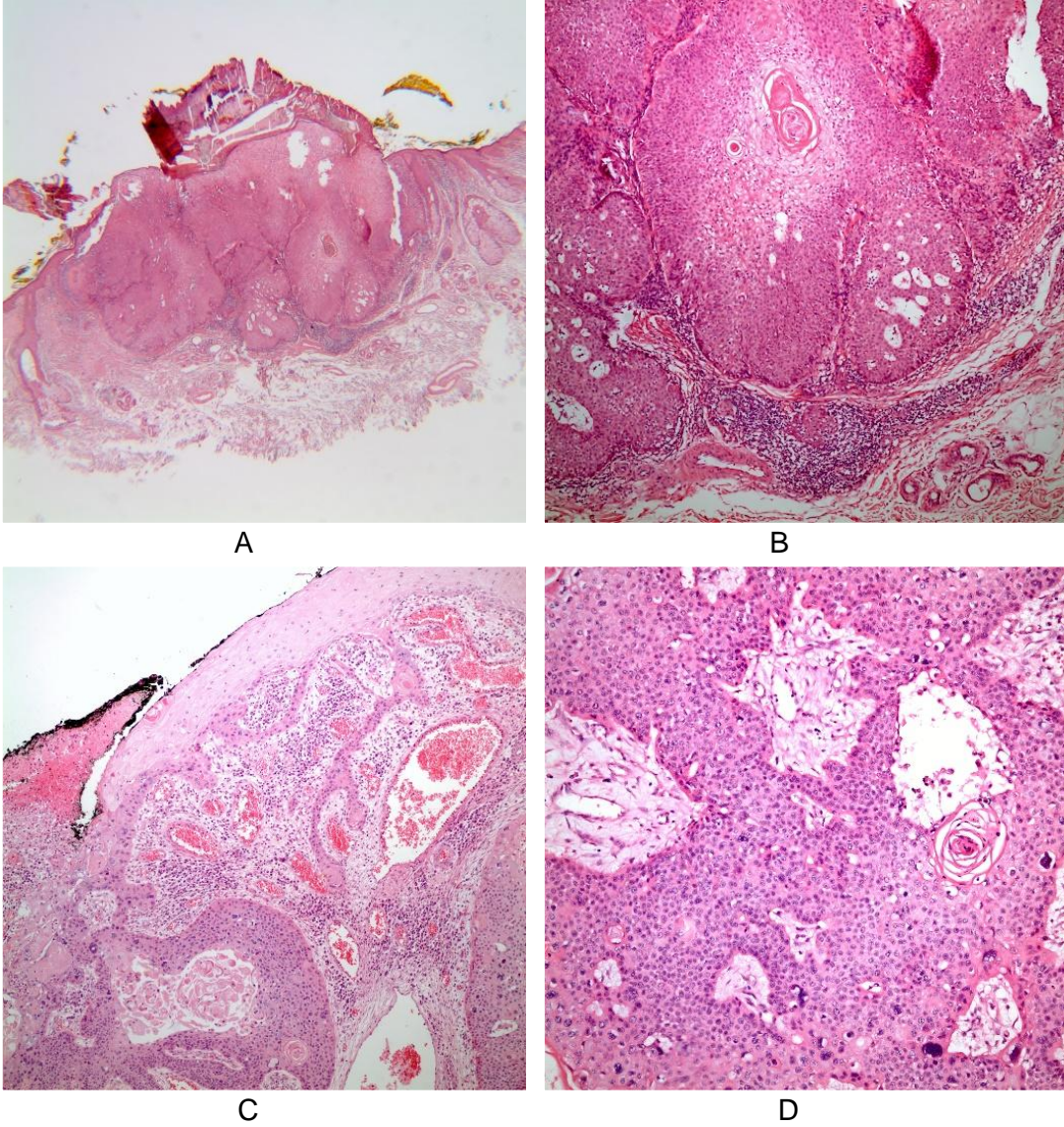
- A) İlk tanısı trikoepitelyoma iken son tanısı infundibülökistik varyant BCC
- B) İlk tanısı benign deri eki tümörü iken son tanısı infundibülökistik varyant BCC

C) İlk tanısı trikoepitelyoma iken son tanısı makronodüler trikoblastik diferansiasyon içeren BCC

D) İlk tanısı trikoepitelyoma iken son tanısı mikronodüler trikoblastik diferansiasyon içeren BCC

E-F) İlk tanısı trikoblastoma iken son tanısı kribriform trikoblastik diferansiasyon içeren BCC

(A-B: x100, C-E: x40, F: x100)

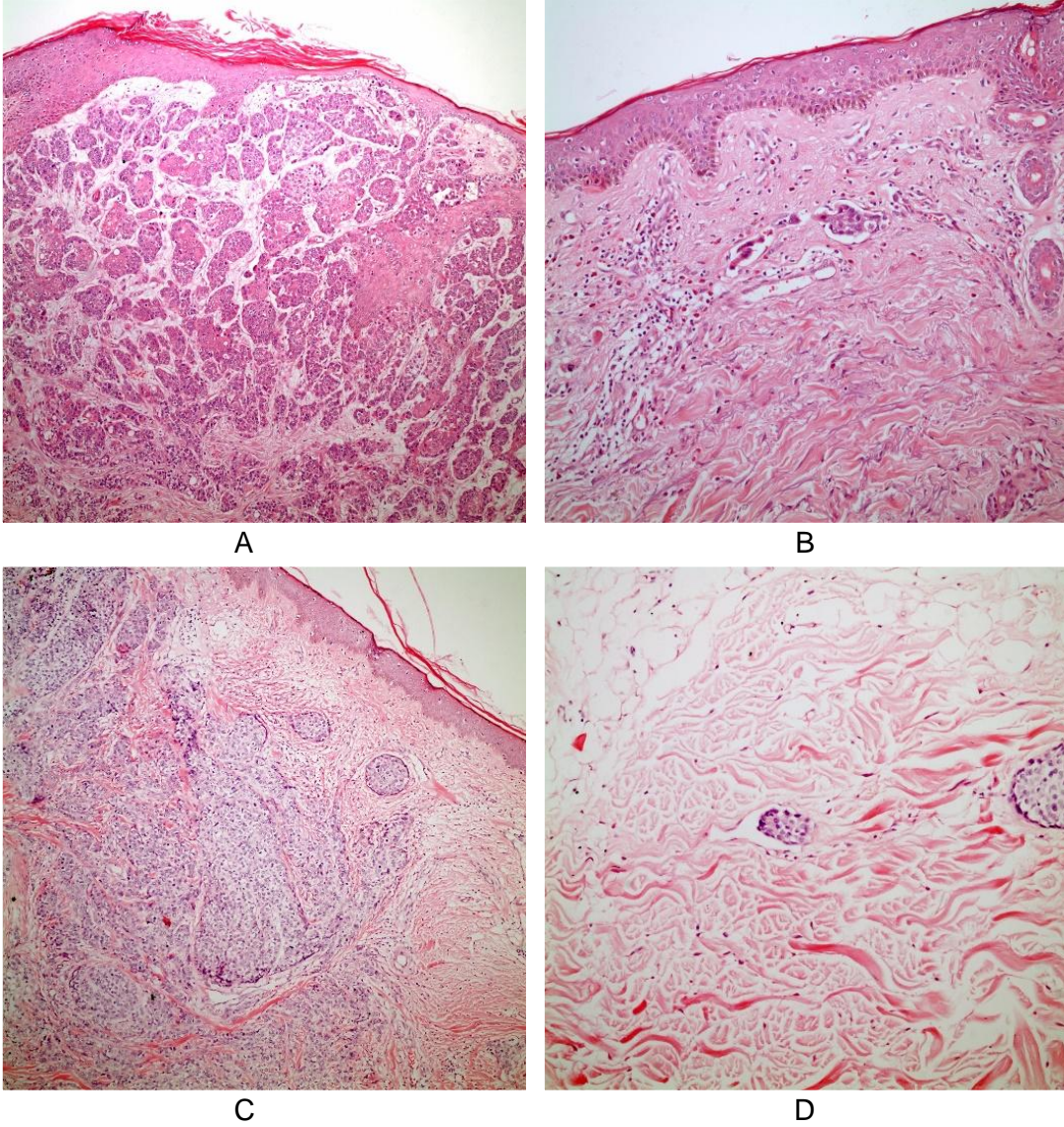


**Şekil 5.10. SCC tanısı alan olgular:**

A-B) İlk tanısı trikilemmoma olup son tanısı SCC olan olguda mikroinvazyon

C-D) İlk tanısı malign deri eki tümörü olup son tanısı SCC olan olguda aktinik keratoz ve keratin yapımı

(A: x25, B-C: x100, D: x200)

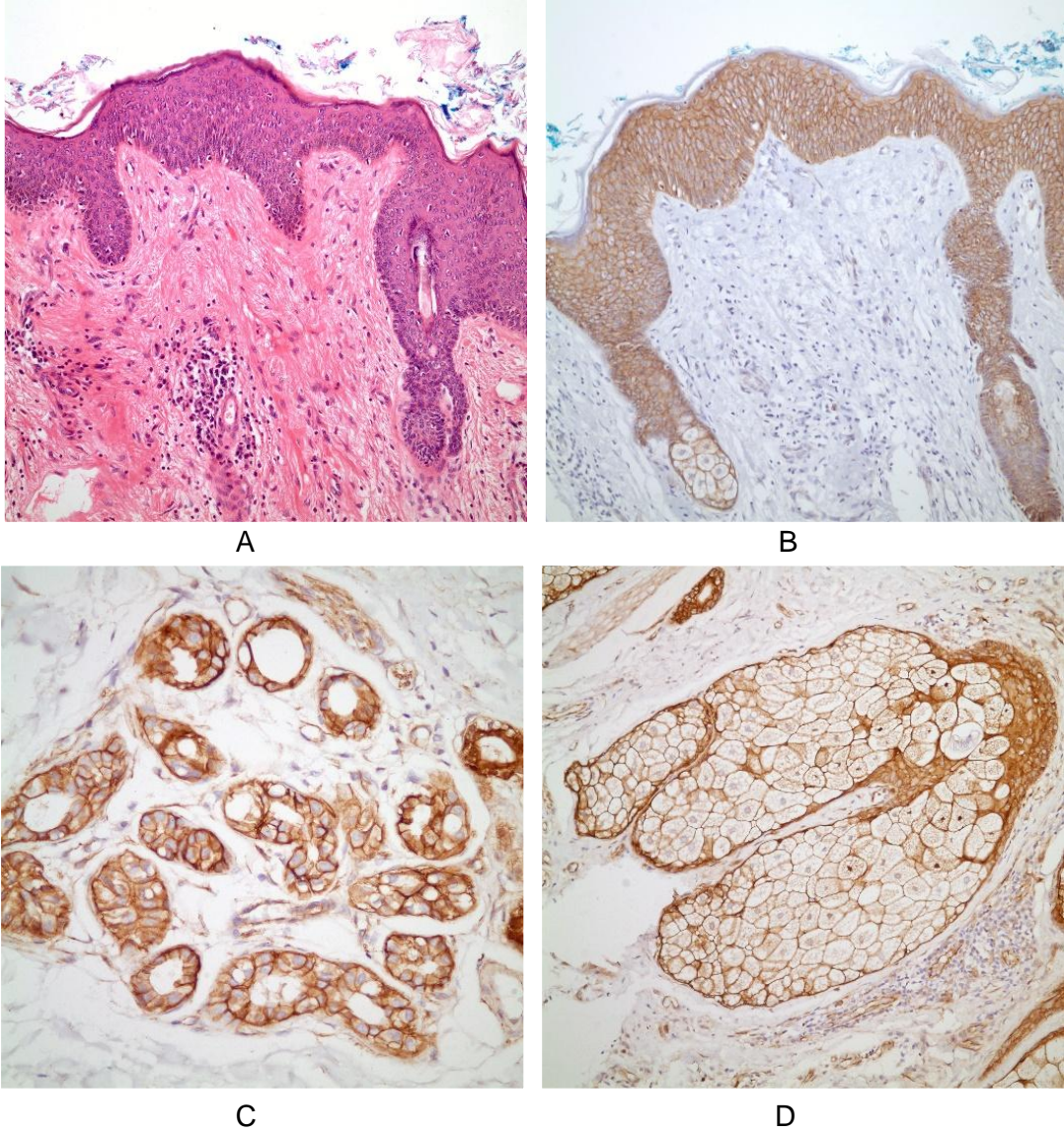


**Şekil 5.11. Metastatik karsinom tanısı alan olgular:**

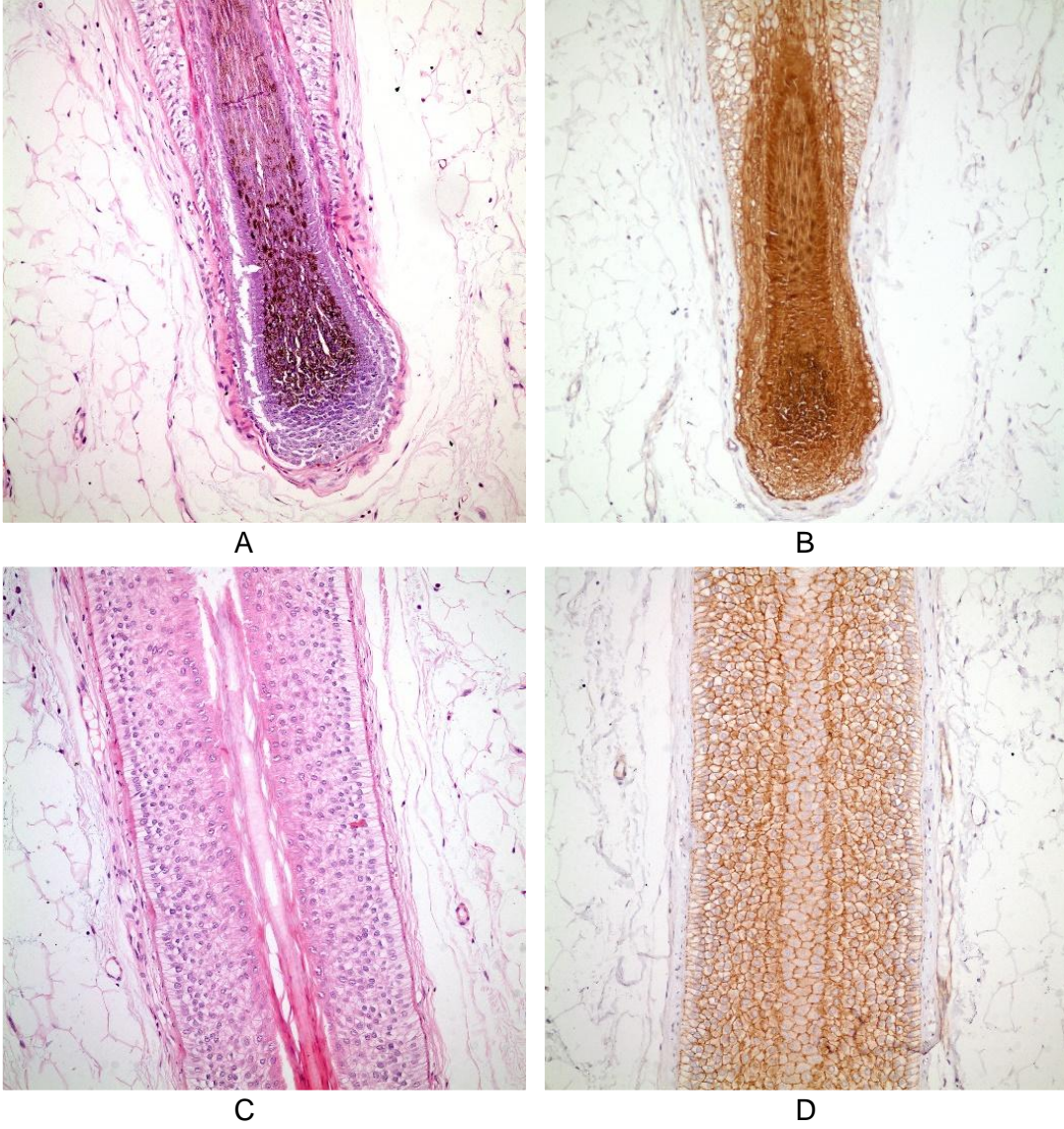
A-B) İlk tanısı malign deri eki tümörü olup son tanısı metastatik karsinom olan olguda lenfovasküler invazyon

C-D) İlk tanısı malign ekrin poroma olup son tanısı metastatik karsinom olan olguda lenfovasküler invazyon

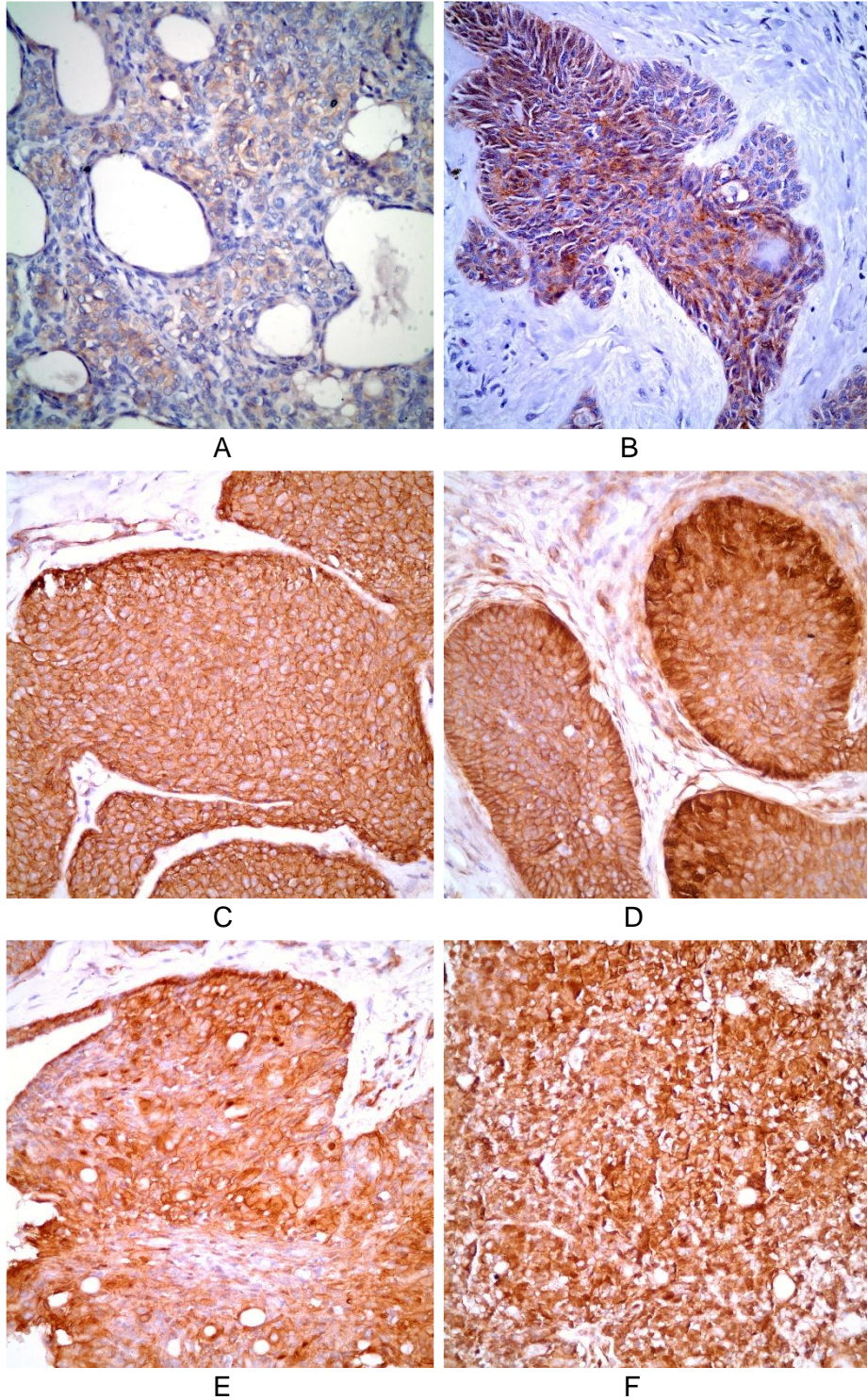
(A ve C x100, B ve D x200).



**Şekil 5.12.** A-B) Normal epidermis ve Beta-katenin ekspresyonu, C-D) Ekrin bezler ve sebace bezlerin Beta-katenin ekspresyonu (A-B ve D: x200, C: x400).



**Şekil 5.13.** A-B) Normal kıl follikülü papillası ve Beta-katenin ekspresyonu, C-D) Normal kıl gövdesi ve Beta-katenin ekspresyonu (A-D: x200).



**Şekil 5.14. Beta-katenin ekspresyonlarına göre skoreleme.** A) Skor 1 (Apokrin mikst tümör), B) Skor 2 (Apokrin mikst tümör), C) Skor 3 (Poroma), D-E) Skor 4 (Trikoblastoma, Poroma) F) Skor 5 (Silindroma) (A-F x400).



## TARTIŞMA

Deri eki tümörleri çeşitli morfolojik görüntüler sergilemeleri ve az görülmeleri nedeniyle ilgi çekici ve az tanınan bir tümör grubudur. Morfolojik spektrumun geniş olması ve aynı lezyon içinde farklı diferansiasyonların birarada görülmesi bu tümörlerin tanısını ve sınıflandırılmasını zorlaştırmaktadır. Literatürde aynı deri eki tümörlerinin farklı birçok isimle anılması bu konuda evrensel bir kafa karışıklığını yansıtmakta, sinonim isimleri bilmemek literatür taramayı zorlaştırmaktadır. Bunun yanı sıra klinik açıdan genellikle benign deri eki tümörlerinin eksizyonununun tedavi için yeterli olması alt tiplendirme yapmayı önemsiz gibi göstermektedir. Bu ise birçok patoloğu zaten zorlanılan bir tanı grubundan uzak tutmaktadır. Ancak bu tümörler bazen kalıtsal bir sendromun kutanöz belirteci olabilmekte, dolayısıyla doğru tanınması ve klinisyene bilgi verilmesi gerekebilmektedir.

Bir diğer zorluk deri eki tümörlerinin benign–malign ayrımında genel malignite kriterlerinin her zaman geçerli olmamasıdır. Örneğin pilomatrikoma sık mitoz içerebilmesine, desmoplastik trikoepitelyoma ise infiltratif görünümde olabilmesine karşın her ikisi de benign tümörlerdir. Bir adneksial karsinom ise infiltratif patern yerine iyi sınırlı ve nodüler paternde olabilir. Klinik açıdan tedavileri farklı olan malign deri eki tümörü ile başta SCC olmak üzere derinin diğer malign tümörlerini veya metastatik bir tümörü ayırt etmek de çoğu zaman problem yaratmakta ve immünohistokimyanın yardımı çok sınırlı kalmaktadır. Deri eki tümörleri çoğunlukla epidermisle ilişki kurmaksızın dermiste yerleşebildiklerinden morfolojik olarak malign deri eki tümörleri ile metastatik karsinomlar sık karışmaktadır. Bu durumda iyi bir morfolojik değerlendirme ile lenfovasküler invazyon varlığı araştırılmalı, bunun yanısıra yeterli klinik bilgi ile hastanın primer bir karsinomu olup olmadığı sorgulanmalıdır. Hastaya ait primer bir karsinom varlığı biliniyor veya lenfovasküler invazyon görülüyor ve lezyon içinde veya komşuluğunda rezidüel benign deri eki tümörü izlenmiyorsa öncelikle metastatik karsinom ekarte edilmelidir. Geçmişte **malign deri eki tümörü** tanısı verilmiş 11 olgumuz yeniden değerlendirmede deri eki dışı tümör tanıları almıştır. Deri eki tümörü tanısı verilmiş olmasının sebebi irdelendiğinde, santral geniş nekroz

alanları içeren, belirgin atipiye sahip, geniş eozinofilik sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu, genellikle yüzey epitelle bağlantının seçilemediği nodüler paternde tümörler oldukları karşımıza çıkmaktadır. Bu olgulardan 6 tanesinde metastatik karsinom, 1 tanesinde lokalizasyon histolojik olarak “nipple” olup lenfovasküler invazyon izlenmiş ve meme karsinomu kararı verilmiştir. Bu 6 olgudan 3’ü bir hastaya, 2’si bir hastaya, 1’i bir hastaya ait tümör ve rekürrenslere aittir. Bu olgulardan 3 biyopsiye sahip hastanın dış merkezde meme karsinomu öyküsü mevcut olup bunun yanısıra tümör lokalizasyonu meme cildi ve komşuluğudur. 2 biyopsiye sahip hastanın biyopsisinde lenfovasküler invazyon gözlenmiştir, bunun yanısıra epikrizinden öğrenilen dış merkezde patoloji laboratuvarına gönderilmemiş bir operasyonu mevcuttur. Tek biyopsisi olan hastanın da meme karsinomu ve dış kulak yolunda rekürrenslere seyreden kemik medullasına invaziv BCC öyküsü mevcuttur. İlk tanısı malign deri eki tümörü olup son tanısı SCC olan 1 olguda aktinik keratoz ve in situ karsinom alanları izlenmiş olup SCC tanısına karar verilmiştir. Olgulardan 1’inde yüzeyde klasik BCC alanları, lezyon içinde sebace ve folliküler diferansiasyon alanları yanısıra lenfovasküler ve perinöral invazyon görülmüş olup geçmişte ‘BCC benzeri alanlar içermekle birlikte ön planda malign deri eki tümörü düşünülmüştür’ şeklinde rapor edilmiştir. Ancak bugün biliyoruz ki BCC’ler de sebace ve folliküler diferansiasyon içerebilmektedirler ve nadir de olsa metastaz yapabilmektedirler [98, 99]. Bu olgulardan 2’sinde ise malignite kriterleri mevcut olmakla birlikte, lezyon içinde rezidüel benign deri eki tümörü görülmemesi veya öncesinde deri eki tümörü hikayesinin olmaması, spesifik bir malign deri veya deri eki tümörüne uymaması nedeniyle daha ileri yorum yapılamayarak malign epitelyal tümör tanısı verilmiştir. Bu hastalar genellikle konsültasyon nedeni ile merkezimize başvurmuş olup yeterli klinik öyküye veya varsa eski biyopsilerine ulaşamayan hastalardır.

Literatürde de malign deri eki tümörleri ile metastatik karsinomları ayırt etmek için yapılan çok sayıda çalışmanın mevcut ve günümüzde bu çabanın halen devam ediyor olması bu konuda tüm patologların zorlandığını ve çözüm aramakta olduğunu göstermektedir. Bizim olgularımızda da olduğu gibi özellikle meme

karsinomları ile malign deri eki tümörlerini ayırt etmek oldukça güçtür. Yapılan çalışmalarda deriye metastaz yapan adenokarsinomlar ile malign deri eki tümörlerinin ayırımında, p63, CK5/6, CK15 ve D2-40 pozitifliğinin deri eki tümörü lehine olduğu ileri sürülmüştür [100-104].

Deri eki tümörleri geçmişten bugüne kadar sınıflandırılmasında sorun yaşanan bir gruptur. Bu tümörleri baskın olarak içerdikleri diferansiasyon tipine göre ektrin, apokrin, folliküler ve sebace başlıklar altında gruplara ayırarak sınıflandırmak en çok tercih edilen olmakla birlikte, bu tümörler birden fazla diferansiasyon tipi içerebilmektedir. Ayrıca mikroskopik incelemede ektrin veya apokrin duktus ayırımı yapmak mümkün değildir. Geçmişte önerilen sınıflandırmalardan biri embriyolojik gelişim göz önünde bulundurularak ektrin ve follikülo-sebasöz-apokrin olmak üzere iki ünite kabul edip tümörleri ektrin diferansiasyon içerenler ve follikülo-sebasöz-apokrin diferansiasyon içerenler diye iki gruba ayırmak olmuştur. Ancak follikülo-sebasöz-apokrin diferansiasyon kendi içinde folliküler, apokrin, sebasöz ve bunların kombinasyonlarından oluşan alt başlıklar içermektedir [105]. Günümüzde kullanılan sınıflandırmalardan biri lezyon içinde görülen en belirgin ve yaygın diferansiasyonu belirterek predominant ektrin-apokrin, predominant folliküler, predominant sebace ve çok yöne diferansiasyon içeren tümörler şeklinde başlıklar altında toplamaktır [6]. Olgularımız arasında ilk tanısı **ektrin-apokrin diferansiasyon** içeren grupta olup son tanısı kategori değiştiren olgular değerlendirildiğinde; ilk tanısı hidradenoma iken son tanısı apokrin mikst tümör olarak değişen 1 olguda çoğunlukla kistik hal almış belirgin duktal diferansiasyon varlığı tümöre küçük büyütmede solid-kistik bir görünüm kazandırmış, büyük büyütmede ise belirgin duktal diferansiasyon olması ektrin-apokrin kategorisinde değerlendirilmiş olup bu görünüme en sık rastlanılan hidradenom yanlış tanısına yol açmış olabilir. Bu tümörde stromada mikzoid komponent görülmesi ve hücrelerin büyük bir çoğunluğunun hyalin hücreler denen ekzantrik çekirdekli, geniş, camsı, eozinofilik sitoplazmaya sahip hücrelerden oluşması ve kolloid kristaller içermesi yeniden değerlendirmede apokrin mikst tümör tanısı almasına neden olmuştur. İlk tanısı hidradenom olup son tanısı BCC

olan 1 olguda ise tanı hatası söz konusudur. İlk tanısı malign poroma olan 2 olgu ve benign poroma olan 1 olgunun tanısı SCC olarak değişmiştir. Bu olgulardan ilk tanısı malign poroma olan biyopsilerde aktinik keratoz ve in situ karsinom alanları izlenmiş olup SCC tanısına karar verilmiştir. İlk tanısı benign poroma olan olguda ise multipl odakta epidermisle bağlantılı olarak proliferen olan epitelyal neoplazm izlenmektedir. Ancak neoplazmı oluşturan hücreler skuamöz hücreler olup poromalarda gördüğümüz poroid ve kutiküler hücreler mevcut değildir. Tümörün küçük büyütmedeki paterni, belirgin sitolojik atipi ve mitotik aktivitede artış izlenmemesi geçmişte benign poroma tanısına neden olmuşken yeniden değerlendirildiğinde iyi diferansiye SCC tanısı verilmiştir. İlk tanısı malign poroma olan 2 olguda ise malignite kriterleri mevcut olmakla birlikte, lezyon içinde rezidüel benign deri eki tümörü görülmemesi veya öncesinde deri eki tümörü hikayesinin olmaması, spesifik bir malign deri veya deri eki tümörüne uymaması nedeniyle daha ileri yorum yapılamayarak malign epitelyal tümör tanısı verilmiştir. İlk tanısı malign poroma olan 1 olguda ise yeniden değerlendirmede metastatik karsinom kararı verilmiştir. Bu olguda geniş nekroz alanları, solid adalar halinde neoplastik hücreler ve lenfovasküler invazyon mevcuttur. Hastanın klinik ve radyolojik değerlendirilmesinde yaygın akciğer ve karaciğer metastazları mevcuttur. İlk tanısı malign hidradenoma olup yeniden değerlendirmede benign poroma tanısı alan 1 olguda lezyon içinde nekroz ve bir alanda desmoplazi ile karışabilecek hyalinize stroma izlenmesi malignite yönünde yanıltıcı olmuştur. Oysa deri eki tümörlerinde nekroz benign durumlarda da görülebilmekte hatta poromalar için nekroz sık karşılaşılan bir bulgu olarak bilinmektedir. Bunun dışında dikkat çekici noktalardan biri geçmişte spiradenoma tanısı olan 1 olgunun yeniden değerlendirmede tanısının poroid hidradenoma olarak değişmesidir. Poroid hidradenoma az görülen yapısal olarak hidradenoma özellikleri ancak hücresel olarak poroma özelliklerine sahip, poroid ve kutiküler hücrelerden oluşan, epidermisle ilişkisiz bir tümör olup kimi kaynaklarda hidradenoma varyantı kimi kaynaklarda poroma varyantı olarak sınıflandırılmıştır [6, 53, 106].

İlk tanısı kategorik olarak **folliküler diferansiasyon** içeren grupta olup son tanısı kategori değiştiren olgular değerlendirildiğinde ilk tanısı trikoepitelyoma son tanısı şeffaf hücreli dermal duktoma (poroma varyantı) olan 1 olguda çok sayıda düzgün sınırlı periferinde palizatlanıyor görünümünde küçük epitelyal nodüllerin bulunması ve bir kısmının şeffaf bir kısmının eozinofilik hücreli olmasının follikül yapılarına benzetilerek geçmişte trikoepitelyoma yanlış tanısına yol açmış olabileceği düşünülmüştür. İlk tanıları trikilemmoma ve trikoepitelyoma olup son tanıları klasik poroma olan, ilk tanısı trikofolliküloma olup son tanısı siringokistadenoma papilliferum olan 3 tümörde ise tanı hatası söz konusudur. Tanı kategorisi folliküler farklılaşmadan mikst farklılaşmaya dönüşenler değerlendirildiğinde ise geçmişte trikoepitelyoma ve trikofolliküloma tanısı almış son tanısı apokrin mikst tümör olan 2 tümörün dominant folliküler diferansiasyon içeren mikst tümörler olmalarının yanıltıcı olduğu düşünülmüştür. Geçmişte trikilemmoma tanısı alan 1 olgu ise yeniden değerlendirmede SCC tanısı almıştır. Bu olguda altında inflamatuvar reaksiyon içeren epidermisten gelişen nodüler bir neoplazi izlenmektedir. Neoplastik hücrelerin atipi derecesi oldukça düşük ve mitoz seyrek olmakla birlikte mikroinvazyon yaptığı gözlenmiştir. Seyrek mitoz izlenmesi ve sitolojik atipinin belirgin olmaması yanısıra hücrelerde yer yer şeffaflanma olması nedeniyle geçmişte trikilemmoma tanısı almış olduğu düşünülmüştür. İlk tanısı trikofolliküloma son tanısı infundibüler kist olan 1 olguda ise kist duvarında irregüler epitelyal proliferasyonlar olması yanıltıcı olmuştur. İlk tanısı trikilemmoma son tanısı inverted folliküler keratozis olan 1 olguda epidermisle bağlantılı gelişen endofitik, nodüler görünümde bir proliferasyon mevcuttur. Nodül içinde yer yer şeffaf hücreler dikkati çekmektedir. Ancak trikilemmomanın belirgin özellikleri olan periferinde kalın camsı bazal membran ve dış kök kılıfı diferansiasyonunu temsil eden, çekirdekleri apikal yerleşimli ve palizat yapan kolumnar şeffaf hücreler mevcut değildir. Tanısı BCC olarak değişen 10 olgu aşağıda ayrıca irdelenmiştir.

Benign deri eki tümörleri geniş bir spektrumda dağılım göstermekte olsalar da kendilerine özgü morfolojik yapıları ve hücresel ayrıntılarıyla tecrübeli gözler

karşısında kendilerini ele veren tümörlerdir. Mitoz, nekroz, malign tümörlere özgü desmoplastik stroma ve belirgin atipi gibi çoğunlukla malignite yönüne kaydıran kriterler görülmediğinde benign deri eki tümörü tanısı rahatlıkla verilebilmektedir. İlk tanısı kategorik olarak **benign deri eki tümörü** tanısı almış ancak spesifiye edilememiş olgularımız irdelendiğinde alt gruplar kesin olarak söylenememiş olmakla birlikte, genellikle tümörün benign özellikleri tanınabilmiştir. Yeniden değerlendirmede bu olguların en yüksek oranda ektrin-apokrin diferansiasyon içeren grupta oldukları ve spesifik tanı olarak da en sık %29,6 (8/27) ile hidradenomlar olduğu ortaya çıkmıştır. Hidradenomanın tanınamamış olmasının sebepleri arasında 6 tip hücre içerebilmesi nedeniyle hücresel çeşitliliğinin fazla olması, kimi zaman şeffaf kimi zaman eozinofilik hücrelerin baskın olması ve büyüme paterninin kimi zaman tamamen solid, kimi zaman solid-kistik paternde olması sayılabilir. Son tanısı poroma olan 2 olguda ve son tanısı spiradenoma olan 2 olguda raporda ektrin diferansiasyon içerdiği söylenebilmiş ancak spesifik isim verilememiştir. Son tanısı spiradenosilindroma olan 1 olguda ise lezyonun hem spiradenoma hem silindromaya benzer alanlar içerdiği tariflenmiş ancak bu nedenle net spesifik tanı verilememiştir. Oysa spiradenoma ve silindroma alanlarını birlikte içeren hibrid tümörlerin varlığı literatürde yer almakta ve güncel kitaplarda spiradenosilindroma olarak isimlendirilmektedir [19-21]. Son tanısı siringokistadenoma papilliferum olan olguda ise apokrin diferansiasyon gösterdiği tanınmış spesifik isim verilememiştir. Son tanısı tübüler adenoma olan 1 olgu alt göz punktumuna ait küçük bir eksizyonel biyopsidir, lezyonun benign deri eki tümörü olduğu tanınabilmiştir. Son tanısı folliküler diferansiasyon gösteren gruba giren olgular değerlendirildiğinde, 5 olguda folliküler diferansiasyon gösterdiği tanımlanmış ancak spesifik isim verilememiştir. Son tanısı desmoplastik trikilemmom olan 1 olguda nodüler paternde şeffaf ve eozinofilik hücrelerden oluşan ve desmoplastik stroma içeren neoplazm mevcuttur. Bu olguda desmoplastik stroma hidradenomda görülen hyalinize stromadan ayırt edilememiş ve spesifik tanı verilememiş olabilir. Son tanısı apokrin mikst tümör olan 2 olgudan birinde mikst diferansiasyon tariflenmiş, diğer olguda ise ektrin-apokrin diferansiasyonu tanınabilmiş ancak spesifik isim verilememiştir. Son tanısı warty

diskeratoma olan 1 olguda ise geçmişte folliküler diferansiyasyon gösteren deri eki tümörü düşünülmüştür. Warty diskeratoma follikül ilişkili bir lezyon olması deri eki tümörleriyle karışmasına neden olmuştur. Bunun yanısıra bir çalışmada warty diskeratoma folliküler adneksial neoplazmlarla aynı histopatolojik özellikleri gösterdiği ileri sürülmüştür [107]. Son tanısı BCC olan 3 olgu aşağıda ayrıca tartışılmıştır.

BCC'nin pek çok varyantı mevcuttur ve az görülen varyantları tanımak deneyim gerektirmektedir. BCC ve trikoblastomalar ise morfolojik olarak aynı spektrumun içinde yer alırlar ve birbirinden ayırt etmek her zaman kolay değildir. Ancak genel kural olarak *spesifik folliküler stroma olmaması veya minimal olması, asimetri, infiltratif büyüme paterni, epitelyal agregat ve stroma arasında yarıklanma* görülmesi BCC lehine kullanılmalıdır [6]. Literatürde trikoblastomalar ile BCC'yi ayırtetmeye çalışan yayınlarla sık olarak karşılaşmaktayız. Yapılan çalışmalarda trikoblastomalarda çoğunlukla D2-40 pozitif iken BCC' de negatif, CD34 desmoplastik trikoepitelyomanın stromasında pozitifken BCC'de negatif ve Ber-Ep4 her iki grup tümörde de pozitif bulunmuştur [108-110]. Geçmişte herhangi bir benign deri eki tümörü tanısı almış **yeniden değerlendirilmede BCC** tanısı alan olgularımızın (14/112) sayısal çokluğu bu olguların ve BCC'nin ayrıca irdelenmesini gerektirmektedir. Bazal hücreli karsinom temel dermatopatoloji kitaplarında alışılmış geleneksel kategorizasyon nedeniyle halen keratinositik tümörler başlığı altında geçse de bir deri eki tümörü olduğu bu kaynaklarda da kabul görmüştür [53, 106]. Güncel kaynaklarda ise folliküler germinatif hücrelerden köken alan deri eki tümörleri sınıflamasına dahil edilmiştir [6]. Folliküler deri eki tümörü olarak kabul gören BCC'nin diğer folliküler deri eki tümörleri ile ayırıcı tanıya girmesi olağandır. Bu sebeple yeniden değerlendirmede BCC tanısı alan 14 olguda tanı kriterleri gözden geçirilmiştir. Bunların 6 tanesini oluşturan trikoepitelyom ve 2 tanesini oluşturan trikoblastom, periferik palizatlanma ve bazaloid hücreler içermesi sebebiyle bazal hücreli karsinom ile en çok karışan ve ayırıcı tanı yapılması gereken folliküler tümörler olarak bilinmektedir [111]. Bugün trikoepitelyomalar, retiform, kribriform, rasemiform ve kolumnar (desmoplastik) alt

tipleriyle birlikte trikoblastoma başlığı altında kendine yer bulmaktadır. Bunun temel sebebi trikoepitelyomalar ve trikoblastomalar folliküler germinatif hücrelerden oluşan benign kutanöz tümörler olarak aynı grup tümörler olup önerilen bu tümörler için genel (jenerik) isim olarak trikoblastoma kullanılmasıdır [6, 46, 53]. Geçmişte düzgün sınırlı nodüler görünümde olması nedeniyle trikoepitelyoma tanısı alan 1 olguda yeniden değerlendirmede trikoblastik diferansiasyon içeren BCC tanısı verilmiştir. BCC tanısı alan 3 benign deri eki tümöründen 1'ine BCC infundibulokistik varyant tanısı verilmiştir. Bu tümör eozinofilik istmik hücreler ve bunları çevreleyen bazaloid hücrelerin oluşturduğu anastomozlaşan kordlar yapmakta ve içinde infundibulokistik yapılar barındırmaktadır. Ancak tümör düzgün sınırlı olduğundan, eozinofilik hücreler ve infundibulokistikler içerdiğinden ve sık rastlanan BCC varyantlarından olmadığından geçmişte benign deri eki tümörü denmiştir. Bir diğeri ise fokal alanlarda infundibulokistik varyant benzeri alanlar içermektedir. Diğer deri eki tümörü tanısı alan olgu nodüler ve kistik paternde olup, kısmen iyi sınırlı görünmesi ve yaygın duktal diferansiasyon içermesi nedeniyle benign deri eki tümörü tanısı almıştır. Ancak yeniden değerlendirdiğimizde tümörün periferde palizatlanma içeren bazaloid hücrelerden oluştuğunun görülmesi, epitelyal nodüller ile stroma arasında yarıklanmaların dikkati çekmesi BCC tanısı koymamıza neden olmuştur. Diğer 1 deri eki tümöründe mitotik aktivite ve infiltratif patern mevcut olmasına rağmen neoplastik hücrelerde şeffaflanma, folliküler diferansiasyon ve psödoglandüler yapılar görülmesi nedeniyle de ekrin diferansiasyon gösteren agresif davranış gösterebilecek bir deri eki tümörü düşünülmüş, nekroz, anaplazi ve dezmoplazi görülmemesi nedeniyle de benign deri eki tümörü denmiştir. Son tanıları BCC olarak değişen 2 trikofolliküloma da yine infundibulokistikler ve çevresinde tümör nodülleri izlendiğinden genel paternine aldanarak ve tümörlerin küçük boyutta olması trikofolliküloma yanlış tanısına neden olmuştur. Oysa trikofollikülomada iyi bir kesitte görmeyi beklediğimiz santral bir kist ve çevresinde gelişen kıl follikülünün farklı aşamalarını temsil eden folliküler yapılarıdır. 1 hidradenomada ise tanı yanlışlığı söz konusu olmuştur. Son tanısı BCC olarak değişen 1 olguda ise ilk tanı malign deri eki tümörü olup bu grup içinde yukarıda irdelenmiştir.



Beta-katenin normalde hücre membranında bulunmaktadır. APC kaybında hücre sürekli wnt sinyali varmış gibi davranır veya beta-katenin mutasyonu varlığında mutant beta-katenin APC ile yıkılamaz ve sonuçta serbest beta-katenin fazlalığı ortaya çıkar. Beta-katenin sitoplazmada birikip nükleusa transloke olduğunda TCF'üne bağlanıp hücre proliferasyonunu uyarmaktadır [3]. Wnt/beta-katenin yolağı disregülasyonunun insanda çeşitli kanserlere yol açtığı bilinmektedir [112].

Literatürde deri eki tümörleri ile wnt/beta-katenin sinyal yolağı ilişkisi üzerine yapılan az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde bizimkine benzer şekilde spiradenomalarda Beta-katenin ile immünohistokimyasal olarak yoğun nükleer boyanma tespit edilmiş bunun üzerine yapılan APC, Axin ve GSK-3beta gibi beta-katenin degradasyonunu indükleyen proteinlerde ise immünohistokimyasal yöntemle azalma görülmüştür [113]. Çalışmamızda deri eki tümörleri ile Wnt/beta-katenin yolağı ilişkisini immünohistokimyasal yöntemle beta-katenin boyanması yaparak membranöz, sitoplazmik ve nükleer ekspresyonları skorlayarak inceledik. Normal epidermiste, sebace ve sekretuar bezlerde membranöz boyanma mevcut iken kıl follikülünde papillada matrikal hücrelerde nükleer boyanma izlenmektedir.

İncelediğimiz tümörlerin büyük bir bölümü beta-katenin ile nükleer boyanma göstererek skor 4 ve 5 almıştır. Spiradenoma, silindroma ve spiradenosilindromayı oluşturan 20 olgunun 17'sinin skor 4 veya 5 alması dikkat çekicidir. Bunun yanısıra 10/13 hidradenomanın, 7/15 poromanın, 7/9 trikoblastomanın, 2/4 trikilemmomanın, 3/3 trikofollikülomanın ve 5/8 apokrin mikst tümörün skor 4 alması hem ekrin-apokrin, hem folliküler, hem de çok yöne diferansiasyon gösteren deri eki tümörlerinin gelişiminde wnt/beta-katenin sinyal yolağının etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Deri eki tümörleri az görülmeleri yanısıra çok çeşitli morfoloji sergilemeleri nedeniyle tanı zorluğu çekilen tümörlerdir. Bu tümörlerin tanılarının deneyimli dermatopatologlar tarafından verilmesi en doğru tanıyı almalarını sağlayacaktır.

2- Malign deri eki tümörleri ile deriye metastaz yapan karsinomların sık olarak karıştığı gözlenmiştir. Bu tümörlerin ayırıcı tanısında hastaya ait klinik hikaye ve lenfovasküler invazyon varlığı oldukça değerlidir.

3- Malign deri eki tümörleri ile SCC'lerin karışabildiği gözlenmiştir, ayırıcı tanıda in situ karsinom veya rezidüel benign deri eki tümörü varlığı ile klinik hikaye önemlidir.

4- Folliküler diferansiasyon içeren deri eki tümörleri ile BCC'ler sık olarak karışmaktadır.

5- Çok yöne diferansiasyon içeren deri eki tümörlerinin belirgin kondroid stroma içerdiğinde kolay tanındığı gözlemlenmiştir. Ancak kondroid stroma belirgin olmadığında ve herhangi bir diferansiasyon tipini dominant olarak içerdiğinde tanı zorluğu yaşandığı görülmüştür.

6- Hücresel atipi, mitotik aktivite, nekroz, ülserasyon ve desmoplazi gibi genellikle malign tümörlerde görülen özellikler benign deri eki tümörlerinde de görülmektedir.

7- Deri eki tümörlerinin ayırıcı tanısında epitelyal özellikler yanısıra stromal özellikler de oldukça önemlidir.

8- Wnt/beta-katenin sinyal yolağının çeşitli tümörlerin patogenezinde rol oynadığı bilinmekteydi. Ancak deri eki tümörleri ile ilişkisi konusunda az sayıda çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda özellikle spiradenoma, silindroma ve spiradenosilindroma grubu tümörlerde beta-katenin ile yüksek oranda nükleer ekspresyon izlenmesi Wnt/beta-katenin sinyal yolağı disregülasyonunu

düşündürmüştür. Ancak folliküler tümörler başta olmak üzere her üç grup deri eki tümöründe de daha az oranda nükleer ekspresyon izlendiğinden bu tümörlerin gelişiminde Wnt/beta-katenin sinyal yolağının neoplastik süreçte rol oynadığını düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ackerman, A.B., ve ark., Contrary view: the breast is not an organ per se, but a distinctive region of skin and subcutaneous tissue. *Am J Dermatopathol*, 2007. 29(2): p. 211-8.
2. van Es, J.H., ve ark., You Wnt some, you lose some: oncogenes in the Wnt signaling pathway. *Curr Opin Genet Dev*, 2003. 13(1): p. 28-33.
3. Polakis, P., The oncogenic activation of beta-catenin. *Curr Opin Genet Dev*, 1999. 9(1): p. 15-21.
4. Kazakov, D.V., ve ark., Mutations in exon 3 of the CTNNB1 gene (beta-catenin gene) in cutaneous adnexal tumors. *Am J Dermatopathol*, 2009. 31(3): p. 248-55.
5. Sperling, L.C., An atlas of hair pathology with clinical correlations. *Encyclopedia of visual medicine series*. 2003, Boca Raton: Parthenon Pub. Group. ix, 158 p.
6. Kazakov, D.V., Cutaneous adnexal tumors. 2012, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins Health. xvii, 814 p.
7. Gianotti, R. ve E. Alessi, Clear cell hidradenoma associated with the folliculo-sebaceous-apocrine unit. Histologic study of five cases. *Am J Dermatopathol*, 1997. 19(4): p. 351-7.
8. Goh, S.G., ve ark., Mucinous hidradenoma: a report of three cases. *J Cutan Pathol*, 2007. 34(6): p. 497-502.
9. Mambo, N.C., The significance of atypical nuclear changes in benign eccrine acrospiromas: a clinical and pathological study of 18 cases. *J Cutan Pathol*, 1984. 11(1): p. 35-44.
10. Kazakov, D.V., ve ark., Cutaneous mixed tumor, eccrine variant: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 50 cases, with emphasis on unusual histopathologic features. *Am J Dermatopathol*, 2011. 33(6): p. 557-68.
11. Goldman, P., ve J.R. Rogin, Eccrine poroma; tumors exhibiting features of the epidermal sweat duct unit. *AMA Arch Derm*, 1956. 74(5): p. 511-21 (abstract).
12. Gianotti, R., ve ark. Poral neoplasm with combined sebaceous and apocrine differentiation. *Am J Dermatopathol*, 1998. 20(5): p. 491-4.
13. Harvell, J.D., ve ark., Eccrine or apocrine poroma? Six poromas with divergent adnexal differentiation. *Am J Dermatopathol*, 1996. 18(1): p. 1-9.
14. Kazakov, D.V., ve ark., Sebaceous differentiation in poroid neoplasms: report of 11 cases, including a case of metaplastic carcinoma associated with apocrine poroma (sarcomatoid apocrine porocarcinoma). *Am J Dermatopathol*, 2008. 30(1): p. 21-6.

15. Akalin, T., ve ark., P53 protein expression in eccrine poroma and porocarcinoma. *Am J Dermatopathol*, 2001. 23(5): p. 402-6.
16. Crain, R.C. ve E.B. Helwig, Dermal cylindroma (dermal eccrine cylindroma). *Am J Clin Pathol*, 1961. 35: p. 504-15 (abstract).
17. Kersting, D.W. ve E.B. Helwig, Eccrine spiradenoma. *AMA Arch Derm*, 1956. 73(3): p. 199-227 (abstract).
18. Berberian, B.J., ve ark., Familial multiple eccrine spiradenomas with cylindromatous features associated with epithelioma adenoides cysticum of Brooke. *Cutis*, 1990. 46(1): p. 46-50 (abstract).
19. Braun-Falco, M., ve ark., [Cylindrosparadenomas in Brooke-Spiegler syndrome]. *Hautarzt*, 2001. 52(11): p. 1021-5.
20. Soyer, H.P., ve ark., Spiradenocylindroma--more than a coincidence? *Am J Dermatopathol*, 1998. 20(3): p. 315-7.
21. Michal, M., ve ark., Spiradenocylindromas of the skin: tumors with morphological features of spiradenoma and cylindroma in the same lesion: report of 12 cases. *Pathol Int*, 1999. 49(5): p. 419-25.
22. Kazakov, D.V., ve ark., Brooke-Spiegler syndrome: report of a case with combined lesions containing cylindromatous, spiradenomatous, trichoblastomatous, and sebaceous differentiation. *Am J Dermatopathol*, 2005. 27(1): p. 27-33.
23. Furue, M., ve ark., Clear-cell syringoma. Association with diabetes mellitus. *Am J Dermatopathol*, 1984. 6(2): p. 131-8.
24. Kazakov, D.V., ve ark., Vulvar syringomas with deep extension: a potential histopathologic mimic of microcystic adnexal carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*, 2011. 30(1): p. 92-4.
25. Vazmitel, M., ve ark., Syringocystadenoma papilliferum with sebaceous differentiation in an intradermal tubular apocrine component. Report of a case. *Am J Dermatopathol*, 2008. 30(1): p. 51-3.
26. Kato, N., ve ark., Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma with lymph node metastasis. *Am J Dermatopathol*, 1998. 20(6): p. 571-7.
27. Seab, J.A. ve J.H. Graham, Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 1987. 17(1): p. 113-8 (Abstract).
28. Chang, S.E., ve ark., Primary adenoid cystic carcinoma of skin with lung metastasis. *J Am Acad Dermatol*, 1999. 40(4): p. 640-2.
29. Duke, W.H., ve ark., Aggressive digital papillary adenocarcinoma (aggressive digital papillary adenoma and adenocarcinoma revisited). *Am J Surg Pathol*, 2000. 24(6): p. 775-84.
30. Iyer, P.V. ve A.S. Leong, Malignant dermal cylindromas. Do they exist? A morphological and immunohistochemical study and review of the literature. *Pathology*, 1989. 21(4): p. 269-74 (abstract).

31. Gerretsen, A.L., ve ark., Cutaneous cylindroma with malignant transformation. *Cancer*, 1993. 72(5): p. 1618-23 (abstract).
32. Kazakov, D.V., ve ark., Morphologic diversity of malignant neoplasms arising in preexisting spiradenoma, cylindroma, and spiradenocylindroma based on the study of 24 cases, sporadic or occurring in the setting of Brooke-Spiegler syndrome. *Am J Surg Pathol*, 2009. 33(5): p. 705-19.
33. Argenyi, Z.B., ve ark. Malignant eccrine spiradenoma. A clinicopathologic study. *Am J Dermatopathol*, 1992. 14(5): p. 381-90.
34. Biernat, W. ve L. Wozniak, Spiradenocarcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of three cases. *Am J Dermatopathol*, 1994. 16(4): p. 377-82.
35. Biernat, W., ve ark., Over-expression of p53 protein as an indicator of the malignant transformation in spiradenoma. *Histopathology*, 1995. 26(5): p. 439-43 (abstract).
36. Friedman, P.M., ve ark., Microcystic adnexal carcinoma: collaborative series review and update. *J Am Acad Dermatol*, 1999. 41(2 Pt 1): p. 225-31.
37. Snow, S., ve ark., Microcystic adnexal carcinoma: report of 13 cases and review of the literature. *Dermatol Surg*, 2001. 27(4): p. 401-8.
38. Ban, M., ve ark., Microcystic adnexal carcinoma with lymph node metastasis. *Dermatology*, 2003. 207(4): p. 395-7 (abstract).
39. Gabillot-Carre, M., ve ark., Microcystic adnexal carcinoma: report of seven cases including one with lung metastasis. *Dermatology*, 2006. 212(3): p. 221-8 (abstract).
40. Ajithkumar, T.V., ve ark., Bone marrow relapse in primary mucinous carcinoma of skin. *Am J Clin Oncol*, 1999. 22(3): p. 303-4.
41. Pilgrim, J.P., ve ark., Primary mucinous carcinoma of the skin with metastases to the lymph nodes. *Am J Dermatopathol*, 1985. 7(5): p. 461-9 (abstract).
42. Coburn, J.G. ve J.L. Smith, Hydroacanthoma simplex; an assessment of a selected group of intraepidermal basal cell epitheliomata and of their malignant homologues. *Br J Dermatol*, 1956. 68(12): p. 400-18 (abstract).
43. Robson, A., ve ark., Eccrine porocarcinoma (malignant eccrine poroma): a clinicopathologic study of 69 cases. *Am J Surg Pathol*, 2001. 25(6): p. 710-20.
44. Shaw, M., ve ark., Malignant eccrine poroma: a study of twenty-seven cases. *Br J Dermatol*, 1982. 107(6): p. 675-80 (abstract).
45. Snow, S.N. ve G.T. Reizner, Eccrine porocarcinoma of the face. *J Am Acad Dermatol*, 1992. 27(2 Pt 2): p. 306-11 (abstract).

46. Ackerman, A.B., ve ark., Neoplasms with follicular differentiation. 2nd ed. Ackerman's histologic diagnosis of neoplastic skin diseases. 2001, New York: Ardor Scribendi. xv, 1109 p.
47. Sellheyer, K. ve D. Krahl, Basal cell (trichoblastic) carcinoma common expression pattern for epithelial cell adhesion molecule links basal cell carcinoma to early follicular embryogenesis, secondary hair germ, and outer root sheath of the vellus hair follicle: A clue to the adnexal nature of basal cell carcinoma? *J Am Acad Dermatol*, 2008. 58(1): p. 158-67.
48. Schirren, C.G., ve ark., Fetal and adult hair follicle. An immunohistochemical study of anticytokeratin antibodies in formalin-fixed and paraffin-embedded tissue. *Am J Dermatopathol*, 1997. 19(4): p. 335-40.
49. Schirren, C.G., ve ark., Trichoblastoma and basal cell carcinoma are neoplasms with follicular differentiation sharing the same profile of cytokeratin intermediate filaments. *Am J Dermatopathol*, 1997. 19(4): p. 341-50.
50. Pinkus, H., Premalignant fibroepithelial tumors of skin. *AMA Arch Derm Syphilol*, 1953. 67(6): p. 598-615 (abstract).
51. Bowen, A.R. ve P.E. LeBoit, Fibroepithelioma of pinkus is a fenestrated trichoblastoma. *Am J Dermatopathol*, 2005. 27(2): p. 149-54.
52. Headington, J.T., Differentiating neoplasms of hair germ. *J Clin Pathol*, 1970. 23(6): p. 464-71.
53. LeBoit, P.E., ve ark., Pathology and genetics of skin tumours. World Health Organization classification of tumours. 2006, Lyon: IARC Press. 355 p.
54. Brownstein, M.H. ve L. Shapiro, Desmoplastic trichoepithelioma. *Cancer*, 1977. 40(6): p. 2979-86 (abstract).
55. Hafner, C., et al., PTCH mutations are not mainly involved in the pathogenesis of sporadic trichoblastomas. *Hum Pathol*, 2007. 38(10): p. 1496-500.
56. Kazakov, D.V., ve ark., Multiple (familial) trichoepitheliomas: a clinicopathological and molecular biological study, including CYLD and PTCH gene analysis, of a series of 16 patients. *Am J Dermatopathol*, 2011. 33(3): p. 251-65.
57. Sima, R., ve ark., Brooke-Spiegler syndrome: report of 10 patients from 8 families with novel germline mutations: evidence of diverse somatic mutations in the same patient regardless of tumor type. *Diagn Mol Pathol*, 2010. 19(2): p. 83-91.
58. Katona, T.M., ve ark., Does the panel of cytokeratin 20 and androgen receptor antibodies differentiate desmoplastic trichoepithelioma from morpheaform/infiltrative basal cell carcinoma? *J Cutan Pathol*, 2008. 35(2): p. 174-9.

59. Rofagha, R., ve ark., Trichoblastic carcinoma: a report of two cases of a deeply infiltrative trichoblastic neoplasm. *Dermatol Surg*, 2001. 27(7): p. 663-6.
60. Carlson, J.A., ve ark., Melanocytic matricoma: a report of two cases of a new entity. *Am J Dermatopathol*, 1999. 21(4): p. 344-9.
61. van der Walt, ve ark., Carcinomatous transformation in a pilomatrixoma. *Am J Dermatopathol*, 1984. 6(1): p. 63-9 (abstract).
62. Gould, E., ve ark., Pilomatrix carcinoma with pulmonary metastasis. Report of a case. *Cancer*, 1984. 54(2): p. 370-2 (abstract).
63. Bremnes, R.M., ve ark., Pilomatrix carcinoma with multiple metastases: report of a case and review of the literature. *Eur J Cancer*, 1999. 35(3): p. 433-7.
64. Brownstein, M.H., Trichilemmoma. Benign follicular tumor or viral wart? *Am J Dermatopathol*, 1980. 2(3): p. 229-31 (abstract).
65. Headington, J.T., Tricholemmoma. To be or not to be? *Am J Dermatopathol*, 1980. 2(3): p. 225-6 (abstract).
66. Reed, R.J., Tricholemmoma. A cutaneous hamartoma. *Am J Dermatopathol*, 1980. 2(3): p. 227-8 (abstract).
67. Haro, R., ve ark., [Trichilemmal horn: a new case and review of the literature]. *Actas Dermosifiliogr*, 2009. 100(1): p. 65-8.
68. Headington, J.T., Tumors of the hair follicle. A review. *Am J Pathol*, 1976. 85(2): p. 479-514.
69. Schirren, C.G. ve W. Maciejewski, [Tumor of the follicular infundibulum. Study of determining follicular differentiation]. *Pathologie*, 1996. 17(6): p. 440-5 (abstract).
70. Ye, J., ve ark., Proliferating pilar tumors: a clinicopathologic study of 76 cases with a proposal for definition of benign and malignant variants. *Am J Clin Pathol*, 2004. 122(4): p. 566-74.
71. Park, B.S., ve ark., Malignant proliferating trichilemmal tumor showing distant metastases. *Am J Dermatopathol*, 1997. 19(5): p. 536-9.
72. Winer, L.H., The dilated pore, a tricho-epithelioma. *J Invest Dermatol*, 1954. 23(3): p. 181-8 (abstract).
73. Pinkus, H. ve R.L. Sutton, Jr., Trichofolliculoma. *Arch Dermatol*, 1965. 91: p. 46-9.
74. Headington, J.T., Mixed tumors of skin: eccrine and apocrine types. *Arch Dermatol*, 1961. 84: p. 989-96.



75. Fetsch, J.F., ve ark., Ectopic hamartomatous thymoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 21 cases with data supporting reclassification as a branchial anlage mixed tumor. *Am J Surg Pathol*, 2004. 28(10): p. 1360-70.
76. Michal, M., ve ark., Pitfalls in the diagnosis of ectopic hamartomatous thymoma. *Histopathology*, 1996. 29(6): p. 549-55 (abstract).
77. Gemer, O., ve ark., Adenocarcinoma arising in a chondroid syringoma of vulva. *Int J Gynecol Pathol*, 2003. 22(4): p. 398-400.
78. Scott, A. ve J.S. Metcalf, Cutaneous malignant mixed tumor. Report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol*, 1988. 10(4): p. 335-42 (abstract).
79. Trown, K. ve P.J. Heenan, Malignant mixed tumor of the skin (malignant chondroid syringoma). *Pathology*, 1994. 26(3): p. 237-43 (abstract).
80. Sanchez Yus, E., ve ark., Malignant cutaneous mixed tumor. A new case with unusual clinical features. *Am J Dermatopathol*, 1988. 10(4): p. 330-4 (abstract).
81. Metzler, G., ve ark., Malignant chondroid syringoma: immunohistopathology. *Am J Dermatopathol*, 1996. 18(1): p. 83-9.
82. MacDonald, B.T., ve ark., Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*, 2009. 17(1): p. 9-26.
83. Wilson, P.A. ve A. Hemmati-Brivanlou, Induction of epidermis and inhibition of neural fate by Bmp-4. *Nature*, 1995. 376(6538): p. 331-3.
84. Wilson, S.I., ve ark., The status of Wnt signalling regulates neural and epidermal fates in the chick embryo. *Nature*, 2001. 411(6835): p. 325-30.
85. Atit, R., ve ark., Beta-catenin activation is necessary and sufficient to specify the dorsal dermal fate in the mouse. *Dev Biol*, 2006. 296(1): p. 164-76.
86. Ohtola, J., ve ark., beta-Catenin has sequential roles in the survival and specification of ventral dermis. *Development*, 2008. 135(13): p. 2321-9.
87. Hardy, M.H., The secret life of the hair follicle. *Trends Genet*, 1992. 8(2): p. 55-61.
88. Huelsken, J., ve ark., beta-Catenin controls hair follicle morphogenesis and stem cell differentiation in the skin. *Cell*, 2001. 105(4): p. 533-45.
89. Lim, X. ve R. Nusse, Wnt signaling in skin development, homeostasis, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013. 5(2).
90. Oshimori, N. ve E. Fuchs, Paracrine TGF-beta signaling counterbalances BMP-mediated repression in hair follicle stem cell activation. *Cell Stem Cell*, 2012. 10(1): p. 63-75.

91. Fuchs, E. ve V. Horsley, More than one way to skin. *Genes Dev*, 2008. 22(8): p. 976-85.
92. Chan, E.F., ve ark., A common human skin tumour is caused by activating mutations in beta-catenin. *Nat Genet*, 1999. 21(4): p. 410-3.
93. Palmer, H.G., ve ark., The vitamin D receptor is a Wnt effector that controls hair follicle differentiation and specifies tumor type in adult epidermis. *PLoS One*, 2008. 3(1): p. e1483.
94. Niemann, C., ve ark., Expression of DeltaN $\beta$ catenin in mouse epidermis results in differentiation of hair follicles into squamous epidermal cysts and formation of skin tumours. *Development*, 2002. 129(1): p. 95-109.
95. Takeda, H., ve ark., Human sebaceous tumors harbor inactivating mutations in LEF1. *Nat Med*, 2006. 12(4): p. 395-7.
96. Haskell, H.D., ve ark., Basal cell carcinoma with matrical differentiation: a case study with analysis of beta-catenin. *J Cutan Pathol*, 2005. 32(3): p. 245-50.
97. Kim, M.Y., ve ark., Roles of cyclin-dependent kinase 8 and beta-catenin in the oncogenesis and progression of gastric adenocarcinoma. *Int J Oncol*, 2011. 38(5): p. 1375-83.
98. Misago, N., ve ark., Basal cell carcinoma with sebaceous differentiation. *Am J Dermatopathol*, 2004. 26(4): p. 298-303.
99. Farmer, E.R. ve E.B. Helwig, Metastatic basal cell carcinoma: a clinicopathologic study of seventeen cases. *Cancer*, 1980. 46(4): p. 748-57 (abstract).
100. Ivan, D., ve ark., Use of p63 expression in distinguishing primary and metastatic cutaneous adnexal neoplasms from metastatic adenocarcinoma to skin. *J Cutan Pathol*, 2007. 34(6): p. 474-80.
101. Plumb, S.J., ve ark., Cytokeratin 5/6 immunostaining in cutaneous adnexal neoplasms and metastatic adenocarcinoma. *Am J Dermatopathol*, 2004. 26(6): p. 447-51.
102. Ivan, D., ve ark., Expression of p63 in primary cutaneous adnexal neoplasms and adenocarcinoma metastatic to the skin. *Mod Pathol*, 2005. 18(1): p. 137-42.
103. Rollins-Raval, M., et al., An immunohistochemical panel to differentiate metastatic breast carcinoma to skin from primary sweat gland carcinomas with a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*, 2011. 135(8): p. 975-83.

104. Mahalingam, M., ve ark., The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing primary skin adnexal carcinomas from metastatic adenocarcinoma to skin: an immunohistochemical reappraisal using cytokeratin 15, nestin, p63, D2-40, and calretinin. *Mod Pathol*, 2010. 23(5): p. 713-9.
105. McCalmont, T.H., A call for logic in the classification of adnexal neoplasms. *Am J Dermatopathol*, 1996. 18(2): p. 103-9.
106. Weedon, D., ve ark., *Weedon's skin pathology*. 2010, Churchill Livingstone: Oxford, U.K. p. 1041 p.
107. Kaddu, S., ve ark., Warty dyskeratoma--"follicular dyskeratoma": analysis of clinicopathologic features of a distinctive follicular adnexal neoplasm. *J Am Acad Dermatol*, 2002. 47(3): p. 423-8.
108. Plaza, J.A., ve ark., Immunolabeling pattern of podoplanin (d2-40) may distinguish basal cell carcinomas from trichoepitheliomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 cases. *Am J Dermatopathol*, 2010. 32(7): p. 683-7.
109. Ansai, S., ve ark., Ber-EP4 is a useful marker for follicular germinative cell differentiation of cutaneous epithelial neoplasms. *J Dermatol*, 2012. 39(8): p. 688-92.
110. Kirchmann, T.T., ve ark., Use of CD34 in assessing the relationship between stroma and tumor in desmoplastic keratinocytic neoplasms. *J Cutan Pathol*, 1995. 22(5): p. 422-6 (abstract).
111. LeBoit, P.E., Trichoblastoma, basal cell carcinoma, and follicular differentiation: what should we trust? *Am J Dermatopathol*, 2003. 25(3): p. 260-3.
112. Kikuchi, A., Tumor formation by genetic mutations in the components of the Wnt signaling pathway. *Cancer Sci*, 2003. 94(3): p. 225-9.
113. Im, M., ve ark., Alteration of the beta-catenin pathway in spiradenoma. *J Cutan Pathol*, 2011. 38(8): p. 657-62.

**EK (İncelenen Hastaların Biyopsi Numaraları)**

| <b>SIRA NO</b> | <b>BİYOPSİ NO</b> | <b>SON TANI</b>                     |
|----------------|-------------------|-------------------------------------|
| 1.             | 14499-00          | Hidradenoma                         |
| 2.             | 4424-01           | Hidradenoma                         |
| 3.             | 801-03            | Hidradenoma                         |
| 4.             | 11254-03          | Hidradenoma                         |
| 5.             | 15543-03          | Hidradenoma                         |
| 6.             | 9677-05           | Hidradenoma, şeffaf hücreli varyant |
| 7.             | 4744-06           | Hidradenoma                         |
| 8.             | 20729-08          | Hidradenoma                         |
| 9.             | 15552-09          | Hidradenoma                         |
| 10.            | 17433-09          | Hidradenoma                         |
| 11.            | 14221-10          | Hidradenoma                         |
| 12.            | 15960-10          | Hidradenoma                         |
| 13.            | 18698-10          | Hidradenoma                         |
| 14.            | 19537-10          | Hidradenoma                         |
| 15.            | 1250-11           | Hidradenoma                         |
| 16.            | 502-01            | Poroma                              |
| 17.            | 9955-01           | Malign poroma                       |
| 18.            | 10162-02          | Poroma                              |
| 19.            | 12881-02          | Poroma                              |
| 20.            | 1302-03           | Poroma                              |
| 21.            | 7195-03           | Poroma                              |
| 22.            | 15588-03          | Poroma                              |
| 23.            | 18018-03          | Poroma                              |
| 24.            | 14264-04          | Poroma                              |
| 25.            | 1964-05           | Malign poroma                       |
| 26.            | 2888-05           | Malign poroma                       |
| 27.            | 6267-06           | Poroma                              |
| 28.            | 6592-07           | Poroma                              |
| 29.            | 6930-08           | Poroma                              |
| 30.            | 14358-08          | Malign poroma                       |
| 31.            | 19588-08          | Şeffaf hücreli dermal duktus tümörü |
| 32.            | 163-09            | Poroid hidradenoma                  |
| 33.            | 11201-09          | Poroma                              |
| 34.            | 5474-10           | Poroma                              |
| 35.            | 15158-00          | Spiradenoma                         |
| 36.            | 9203-01           | Spiradenoma                         |

|     |          |                                 |
|-----|----------|---------------------------------|
| 37. | 13659-01 | Malign Spiradenoma              |
| 38. | 8582-03  | Spiradenoma                     |
| 39. | 10720-03 | Spiradenoma                     |
| 40. | 5972-04  | Spiradenoma                     |
| 41. | 12300-04 | Spiradenoma                     |
| 42. | 5315-05  | Spiradenoma                     |
| 43. | 13956-05 | Spiradenoma                     |
| 44. | 16563-07 | Spiradenoma                     |
| 45. | 220-09   | Spiradenoma                     |
| 46. | 3265-09  | Spiradenoma                     |
| 47. | 13828-09 | Spiradenoma                     |
| 48. | 847-10   | Spiradenoma                     |
| 49. | 1679-01  | Silindroma                      |
| 50. | 5152-04  | Silindroma                      |
| 51. | 3552-08  | Silindroma                      |
| 52. | 1277-11  | Silindroma                      |
| 53. | 16275-07 | Spiradenosilindroma             |
| 54. | 4439-08  | Spiradenosilindroma             |
| 55. | 20266-09 | Spiradenosilindroma             |
| 56. | 2854-10  | Spiradenosilindroma             |
| 57. | 11508-10 | Malign Silindroma               |
| 58. | 12570-10 | Malign Silindroma               |
| 59. | 14270-10 | Spiradenosilindroma             |
| 60. | 4883-05  | Siringoma                       |
| 61. | 19049-07 | Siringoma                       |
| 62. | 1977-11  | Siringoma                       |
| 63. | 11050-02 | Siringokistadenoma papilliferum |
| 64. | 8472-09  | Siringokistadenoma papilliferum |
| 65. | 11869-01 | Tübüler adenom                  |
| 66. | 15692-04 | Tübüler adenom                  |
| 67. | 5924-01  | Trikoblastoma                   |
| 68. | 10775-01 | Trikoblastoma                   |
| 69. | 6443-02  | Trikoblastoma                   |
| 70. | 10509-02 | Trikoblastoma                   |
| 71. | 16604-03 | Trikoblastoma                   |
| 72. | 5799-04  | Trikoblastoma                   |
| 73. | 1750-06  | Trikoblastoma                   |
| 74. | 11811-07 | Trikoblastoma                   |
| 75. | 340-08   | Trikoblastoma                   |

|      |          |                                       |
|------|----------|---------------------------------------|
| 76.  | 10307-08 | Trikoblastoma                         |
| 77.  | 7692-09  | Trikoblastoma                         |
| 78.  | 16268-09 | Trikoblastoma                         |
| 79.  | 7247-10  | Trikoblastoma                         |
| 80.  | 13964-10 | Trikoblastoma                         |
| 81.  | 2250-03  | Desmoplastik trikilemmoma             |
| 82.  | 2196-04  | Trikilemmoma                          |
| 83.  | 4437-07  | Trikilemmoma                          |
| 84.  | 18273-09 | Desmoplastik trikilemmoma             |
| 85.  | 19834-10 | Trikilemmoma                          |
| 86.  | 7671-10  | Pilar sheath akantoma                 |
| 87.  | 14018-06 | Foliküler infundibüler tümör          |
| 88.  | 15416-00 | Trikofoliküloma                       |
| 89.  | 10676-02 | Trikofoliküloma                       |
| 90.  | 11632-03 | Trikofoliküloma                       |
| 91.  | 14388-10 | Trikofoliküloma                       |
| 92.  | 10461-03 | Fibröz papül                          |
| 93.  | 926-08   | Malign proliferatif trikilemmal tümör |
| 94.  | 2290-01  | Apokrin mikst tümör                   |
| 95.  | 3597-01  | Apokrin mikst tümör                   |
| 96.  | 11155-02 | Apokrin mikst tümör                   |
| 97.  | 3541-04  | Apokrin mikst tümör                   |
| 98.  | 18504-04 | Apokrin mikst tümör ve siringoma      |
| 99.  | 7971-05  | Apokrin mikst tümör                   |
| 100. | 20372-07 | Apokrin mikst tümör                   |
| 101. | 1052-08  | Apokrin mikst tümör                   |
| 102. | 2518-11  | Apokrin mikst tümör                   |
| 103. | 9797-11  | Apokrin mikst tümör                   |
| 104. | 13558-01 | BCC                                   |
| 105. | 6747-02  | BCC                                   |
| 106. | 503-03   | BCC                                   |
| 107. | 15974-03 | BCC                                   |
| 108. | 7803-04  | BCC                                   |
| 109. | 14457-04 | BCC                                   |
| 110. | 3406-05  | BCC                                   |
| 111. | 6449-07  | BCC                                   |
| 112. | 16297-08 | BCC                                   |
| 113. | 19875-08 | BCC                                   |
| 114. | 16200-09 | BCC                                   |
| 115. | 20682-09 | BCC                                   |
| 116. | 10747-10 | BCC                                   |
| 117. | 12127-10 | BCC                                   |
| 118. | 5107-11  | BCC                                   |

|      |          |                             |
|------|----------|-----------------------------|
| 119. | 15302-01 | SCC                         |
| 120. | 3520-06  | SCC                         |
| 121. | 10351-06 | SCC                         |
| 122. | 20251-06 | SCC                         |
| 123. | 14822-07 | SCC                         |
| 124. | 1428-01  | Metastatik karsinom         |
| 125. | 6384-02  | Metastatik karsinom         |
| 126. | 7564-02  | Metastatik karsinom         |
| 127. | 11192-02 | Metastatik karsinom         |
| 128. | 11250-03 | Metastatik karsinom         |
| 129. | 11358-03 | Metastatik karsinom         |
| 130. | 9734-05  | Metastatik karsinom         |
| 131. | 2426-10  | Metastatik karsinom         |
| 132. | 5927-01  | Malign epitelyal neoplazm   |
| 133. | 14755-04 | Malign epitelyal neoplazm   |
| 134. | 7053-08  | Malign epitelyal neoplazm   |
| 135. | 8430-10  | Malign epitelyal neoplazm   |
| 136. | 15611-00 | İnverted folliküler keratoz |
| 137. | 4984-01  | İnfundibüler kist           |
| 138. | 15807-04 | Warty diskeratomu           |