TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ASPİRASYON VE HÜCRE BLOKLARINDA MEMENİN BENİGN PROLİFERATİF LEZYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ, AYRIMI VE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Banu İNCE ALKAN

PATOLOJİ ANABİLİM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Cemil EKİNCİ

ANKARA

2013

T.C.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan **"Aspirasyon ve hücre bloklarında memenin benign proliferatif lezyonlarının değerlendirilmesi, ayrımı ve karşılaştırılması"** başlıklı, Dr.Banu İNCE ALKAN'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: **12.03.2013**

Prof.Dr. Serpil DİZBAY SAK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Cemil EKİNCİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı

Doç.Dr.Koray CEYHAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Patoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini bizlere keyifle aktaran sevgili hocalarıma, sitoloji alanını sevdiren, öğreten ve tezimde büyük emekleri olan değerli hocalarım Doç.Dr.Koray CEYHAN ve Prof. Dr. Cemil EKİNCİ'ye teşekkür ederim.

Ankara Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda eğitimim ve dört yılı geçen çalışma hayatım süresince her gün keyifle güne başlamama neden olan, bu işi ve kurumu bana sevdiren, emeklerini sakınmadan çalışan asistan arkadaşlarıma, laboratuar ekibine, başta anabilim dalı sekreterimiz olmak üzere sekreterlerimize, arşiv ekibine ve kayıt ekibine çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamda bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen sitoloji ekibine teşekkür ederim.

Hayatımı güzelleştiren ve bugünümde çok büyük katkıları olan anneme, babama, kardeşlerim Belgin, Berrin, Halil'e, eşim Sarper'e ve dostum Rahime'ye teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ….. ii

İÇİNDEKİLER iii

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vii

RESİMLER DİZİNİ viii

ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Meme 3

2.1.1. Meme Histolojisi 3

2.1.2. Meme Sitolojisi 5

2.2. İİAB Tekniği 6

2.2.1. Tanım ve Tarihçe 6

2.2.2. İşlem Basamakları 6

2.2.3. Endikasyonları 9

2.2.4. Avantajları 11

2.2.5. Dezavantajları 12

2.3. Raporlama 14

2.3.1. Yeterlilik 14

2.3.2. Yeterli İİAB Değerlendirme 15
2.3.2.1. Nonproliferatif Meme Hastalığı 15
2.3.2.2. Atipisiz Proliferatif Meme Hastalığı 16
2.3.2.3. Atipili Proliferatif Meme Hastalığı 16
2.3.2.4. Malign 17
2.3.3. NHSBSP Göre Raporlama 17
2.3.4. “Nottingham”a Göre Raporlama 19
2.4. Memenin Benign Proliferatif Lezyonları 20
2.4.1. Kolumnar Hücreli Lezyonlar 21
2.4.1.1. Kolumnar Hücreli Değişiklikler 21
2.4.1.2. Kolumnar Hücre Hiperplazisi 22
2.4.1.3. Atipili Kolumnar Hücreli Değişiklik/Hiperplazi 22
2.4.1.4. İİAB Özellikleri 23
2.4.1.5. İmmunhistokimyasal Özellikleri 23
2.4.1.6. Genetik/Moleküler Özellikleri 24
2.4.1.7. Klinik Gidiş ve Prognoz 24
2.4.1.8. Ayırıcı Tanı 24
2.4.2. Adenozis ve Sklerozan Lezyonlar 26
2.4.2.1. Adenozis/Sklerozan Adenozis 26
2.4.2.2. Sklerozan Lezyonlar 27
2.4.2.3. İİAB Özellikleri 28

2.4.2.4. İmmunhistokimyasal Özellikleri 28
2.4.2.5. Klinik Gidiş ve Prognoz..... 28
2.4.2.6. Ayırıcı Tanı 29
2.4.3. Papiller Lezyonlar 29
2.4.3.1. İntraduktal papillom (İDP) 30
2.4.3.2. İntraduktal papiller karsinom..... 31
2.4.3.3. Enkapsüle papiller karsinom..... 31
2.4.3.4. İİAB Özellikleri 32
2.4.3.5. İmmunhistokimyasal Özellikleri 33
2.4.3.6. Genetik Özellikleri..... 33
2.4.3.7. Klinik Gidiş ve Prognoz..... 33
2.4.3.8. Ayırıcı Tanı 34
3. GEREÇ VE YÖNTEM 36
3.1. Olgu seçimi 36
3.2. Sitolojik ve patolojik inceleme 36
3.3. Değerlendirme 37
4. BULGULAR 40
4.1. Kolumnar Hücreli Lezyonlar 40
4.2. Sklerozan Adenozis 43
4.3. Papiller lezyonlar..... 45
4.4. Fibroadenom..... 48

4.5. Karşılaştırmalı bulgular 50

5. TARTIŞMA..... 58

5.1. Kolumnar hücreli lezyonlar..... 61

5.2. Adenozis/Sklerozan lezyonlar..... 66

5.3. Papiller lezyonlar..... 70

6.SONUÇ…..... 75

ÖZET…….... 78

SUMMARY 80

KAYNAKLAR..... 82

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADH	: Atipik duktal hiperplazi
DKİS	: Duktal karsinoma in situ
ER	: Östrojen reseptör
FEA	: Flat epitelyal atipi (Atipili kolumnar hücre değişikliği)
İDH	: İntraduktal/epitelyal hiperplazi
İDP	: İntraduktal papillom
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
LN	: Lobüler neoplazi
NHSBPS	: “National Health Service Breast Screening Programme”
PR	: Progesteron reseptör
TDLU	: Terminal duktal lobüler ünite
USG	: Ultrasonografi

RESİMLER DİZİNİ

Resim 5.1. Kolumnar hücreli lezyon A. Doku kesiti B. Sitolojik görünüm. 53

Resim 5.2. Kolumnar hücreli lezyon sitolojik görünüm A, B. Tabakalar C, D. Apikal çıkıntılar ve palizadik dizelenim. 53

Resim 5.3. Atipili kolumnar hücre değişikliği ve ADH A, B. Doku kesitleri C, D. Sitolojik görünüm E, F. Kolumnar hücrelerin palizadik dizilimi ve apikal çıkıntıları. 54

Resim 5.4. Sklerozan adenozis A. Doku kesiti B, C. Açılanma yapan duktus sitolojik görünüm D. Prolifere tübüller sitolojik görünüm E, F. Kümelere tutunan küçük yoğun stroma 55

Resim 5.5. Papiller lezyon A, B. Papiller kümeler C, D. Kümeler içinde kolumnar hücreler E, F. Stellat stroma G. Biribirini çaprazlayan ağ oluşturan stroma H. Zeminde köpüksü histiyositler ve izole kolumnar hücreler. 57

Resim 5.6. Kolumnar hücreli değişiklik gösteren kompleks fibroadenom A. Doku kesiti B. Geyik boynuzu dallanma C. Lobüle stroma D. İzole myoepitelyal hücreler. 57

ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 2.1. Meme yapısının şematik gösterimi. 4

Şekil 2.2. İğnenin lezyona girişini gösteren şematik resim..... 8

Şekil 2.3. İğnenin lezyondan örnek almasını gösteren şematik resim. .. 8

Şekil 2.4. Kolumnar hücreli lezyonlara algoritmik yaklaşım (Schnitt and Collins, 2008). 25

Tablo 4.1. Lezyonların klinik özelliklerinin karşılaştırılması..... 50

Tablo 4.2. Lezyonlarda gözlenen epitelyal küme konfigürasyonlarının karşılaştırılması. 51

Tablo 4.3. Epitelyal kümeler içinde izlenen hücrelerin karşılaştırılması. 51

Tablo 4.4. Epitelyal kümelerde izlenen kolumnar hücrelerin özellikleri. 51

Tablo 4.5. Epitelyal kümelere tutunan stroma karşılaştırılması. 52

Tablo 4.6. Zemin özelliklerinin karşılaştırılması 52

Tablo 4.7. En sık eşlik eden lezyonlar 52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malign tümör ve ölüme en sık yol açan kanserdir (1). Meme kanserlerinin yalnızca bir kısmı ele gelen kitle oluşturmaktadır. Bu kanserlerde erken tanının sağkalımı arttırması ve görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle dünyanın birçok ülkesinde belli bir yaştan sonra kadınlara meme kanseri için görüntüleme yöntemleri ile (genellikle mamografi) tarama önerilmektedir.

Ele gelen kitle oluşturan veya tarama yöntemiyle tespit edilen meme lezyonlarının preoperatif değerlendirilmesinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) değerli bir tanı yöntemidir. Yapılan birçok çalışmada duyarlılık ve seçicilik oldukça yüksek bulunmuştur (2-4). İİAB dahil preoperatif tanısal yöntemlerin amacı cerrahi gerektiren lezyonu saptamak ve nonneoplastik veya benign lezyonlarda gereksiz cerrahiyi engellemektir.

İİAB ile benign olarak değerlendirilen lezyonlarda cerrahi yapılmamakta, hasta klinik ve diğer verileriyle takip edilmektedir. Bu nedenle memenin benign lezyonlarında İİAB ile doku tanısı arasındaki uyumluluk malign lezyonlar kadar iyi dökümante edilmemiştir.

Memenin benign proliferatif lezyonları (atipili veya atipisiz) epitelyal hiperplaziyi temsil eder. Bu lezyonların önemi, bir kısmının meme kanseri gelişimi açısından risk oluşturması ve bir kısmının İİAB'de yalancı pozitif sonuca neden olmasıdır (3, 5). Gözlemciler arasında değerlendirmede en çok farklılığa neden olan ve histopatolojik korelasyonu en düşük olan meme lezyonlarıdır (5, 6).

İİAB'nin tecrübeli ellerde ve hasta başında (on-site) yapılması yetersiz materyal nedeniyle tanı kayıplarını da azalttığı gibi doğruluk oranını da arttırmaktadır (7, 8). İyi bir İİAB tekniği ve tecrübe ile aspirasyon biyopsisi yanısıra hücre bloğu elde edilmesi mümkündür. Hücre bloğu proliferatif lezyonların sınıflandırılmasına ve invazyonun tanınmasına imkan verir. Histoloji ve sitoloji birlikte değerlendirilmiş olur (9).

Çalışmamızın amacı hasta başında yapılan İİAB ve elde edilen hücre blokları ile memenin benign proliferatif lezyonlarında aspirasyon biyopsilerinin hücre bloğu dokusu ile karşılaştırılarak sitomorfolojik özelliklerinin belirlenmesi ve sitolojik olarak bu lezyonların ayrımının mümkün olup olmadığının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme

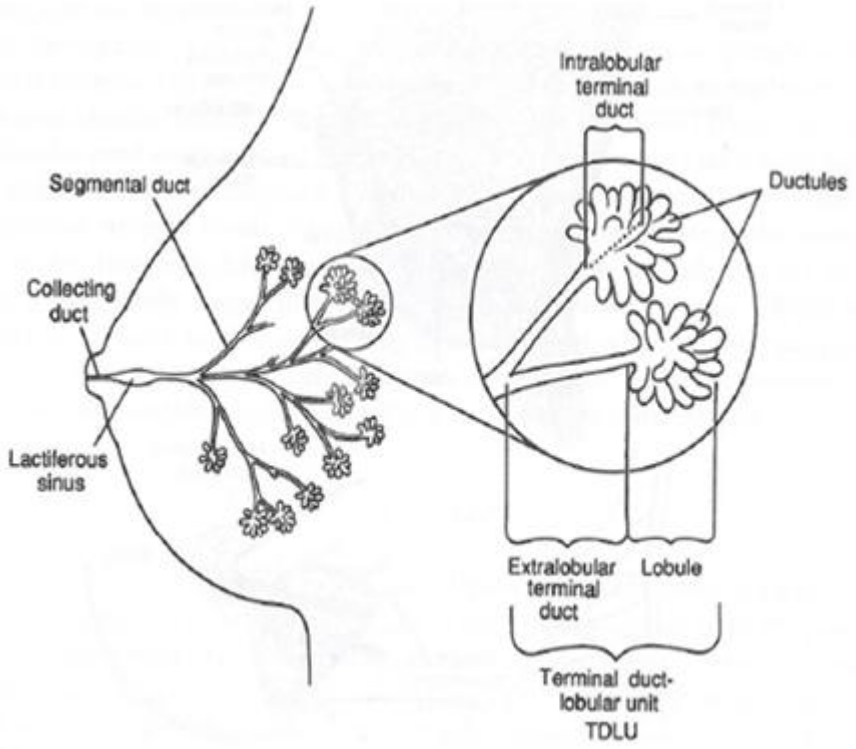
Meme boyut ve yoğunluğu kişiye/vücuda göre değişmekle birlikte ortalama çapı 10-12 cm, ortalama kalınlığı 5-8 cm'dir. Ortalama 150-250 gram ağırlığındadır. Anatomik olarak göğüs ön duvarında yerleşimlidir. Dikey eksende 2-6. kaburgalar arasında, yatay eksende ise sternal eklemle midaksiller çizgi arasında yer almaktadır. Suspensör (Cooper's) ligament adı verilen fibröz bandlarla dermise ve pektoral fasyaya tutunmaktadır. Makroskopik bu ayrıma rağmen mikroskopik olarak meme glandları pektoral fasya içinde ve devamında izlenebilir (10).

Ana arteryel beslenme internal mammarian ve lateral torasik arterden sağlanır. Ancak komşu arterlerden de kısmen destek sağlanmaktadır. Venöz drenaj arterlere eşlik eden venler yoluyladır. Memenin lenfatik akımı asıl olarak aksillaya, aksiller lenf nodlarına doğrudur. Kısmen de internal torasik ve posterior interkostal lenfatiklere drenaj olur (10).

2.1.1. Meme Histolojisi

Kadın memesi, fonksiyonel epitelyal komponent ve bunu çevreleyen stromadan oluşan modifiye bir apokrin ter bezidir. Asinus ve duktuslar ektoderm, fibröz doku ve yağ doku mezenkimal kökenlidir.

Meme, meme başına radial bir biçimde yaklaşan anatomik olarak sınırları net olmayan yaklaşık 15-25 lob/segmentten oluşur ve laktiferöz sinüsler yoluyla meme başına açılır. Her lob/segment, dallanan duktus ve duktüllerin toplamıdır. Bu duktus ve duktüllerin en ucunda glandüler asini gruplarını ifade eden lobüller bulunur. Terminal duktal lobüler ünite (TDLU) ise asinuslar (lobül) ve bu asinuslara gelen son duktülden oluşur (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Meme yapısının şematik gösterimi.

Memenin hormona en duyarlı, en fonksiyonel kısmıdır. Bu nedenle fizyolojik ve patolojik değişikliklerin en sık oluştuğu bölgedir. (10).

Duktüler ve lobüler sistem döşenmesi iki tabakalıdır. İç (luminal) tabaka epitelyal hücrelerden, dış (bazal) tabaka myoepitelyal hücrelerden oluşur. Epitelyal hücreler açık eozinofilik sitoplazmalı, uniform oval nükleusa sahip kübik veya kolumnar hücrelerden oluşur. Bu hücreler düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinlerle (LMWCK) (CK7, 8, 18, 19) immunreaksiyon gösterirler. Myoepitelyal hücreler ise çok çeşitli morfolojiye sahip olabilirler. Basık nükleusa sahip düzleşmiş hücreler, şeffaf sitoplazmaya sahip epitelioid hücreler veya kimi zaman düz kas morfolojisini anımsatan yoğun eozinofilik sitoplazlı, iğsi, myoid görünümde hücreler olarak görülebilirler. İmmunhistokimyasal olarak S-100, SMA (“smooth muscle actin”), calponin, SMMHC (“smooth muscle myosin heavy chain”), p63, CD10 ve ağır moleküler ağırlıklı sitokeratinler (HMWCK) (CK 5/6, 14, 17) ile reaksiyon gösterirler (10).

Duktus sisteminin ve asinüslerin içine oturduğu stroma, fibröz doku ve yağ dokudan oluşur. Duktus, duktül ve asiniler, tip 4 kollajen ve lamininden oluşan bazal lamina ile çevrilidir. Bunları çevreleyen stromada ise fibroblastlar ve kapillerler bulunur. Duktus çevresinde izlenen elastik lifler ise TDLU'de bulunmaz (10).

2.1.2. Meme Sitolojisi

Aspirasyonda izlenen sitolojik özellikler histolojiyi yansıtacak şekildedir. Duktuslar uniform görünümde epitelyal hücre gruplarından veya tek tabakalı hücrelerden oluşur. Epitelyal hücreler arasında veya periferinde koyu myoepitelyal hücreler bulunur. Glandüler asinilerin oluşturduğu lobüller yuvarlak, üç boyutlu yapılar olarak izlenir. Kübik epitelle döşelidir ve genellikle şeffaf sitoplazmalı myoepitelyal hücrelerle birliktedir. Myoepitelyal hücreler epitelyal hücre kümeleri içinde veya zeminde saçılmış olarak bulunurlar. Genellikle sitoplazmalarını kaybederler ve çıplak bipolar nükleus olarak görülürler. Yağ doku geniş şeffaf görünümde adipositlerden oluşur. Stroma ise ince fragmanlar, sellüler bağ doku veya yoğun fragmanlar olarak karşımıza çıkabilir (11).

Normal memeye ait sitoloji spesimeninin selülaritesi azdır. Yağ, fibröz doku, stromal hücre ve birkaç duktus ve asinus hücresi içerir. Epitelyal hücreler koheziv, düzgün sıralı, balpeteği görünümünde olmalıdır; üstüste yığılmalar olmamalıdır. Epitelyal hücreler uniform ve yuvarlak nükleusludur. Nükleus kromatini yoğun, nükleolü küçük veya belirsizdir. Yuvarlak-oval myoepitelyal hücreler bulunabilir (11, 12).

Meme dokusu hormonal etkilere duyarlı olduğundan bu etkilerin iyi bilinmesi gerekmektedir ve sitoloji materyallerinin değerlendirilmesinde bu durum gözönünde bulundurulmalıdır.

2.2. İİAB Tekniği

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

İİAB, şırınganın ucuna ince (21-25 gauge) iğne takılarak, bir lezyondan emme-basma hareketleriyle hücre kopartma ve bu hücreleri lama püskürttükten sonra, sitolojik olarak değerlendirme işlemidir. 1853 yılında James Paget ilk defa meme kanserli bir hastadan malign hücreleri aspire etmiştir. İİAB teknik olarak ilk defa Amerika birleşik devletlerinden Martin ve Ellis tarafından 1930 yılında tanımlanmıştır. Bu aspirasyon 18 gauge'lık iğne ile yapılmıştır. İlk yıllarda geniş çaplı kesici iğneler ile yapılan bu işlem, hızlı olması, komplikasyon riskinin düşük olması ve yüksek tanısal doğruluk değeri nedeniyle yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır (13). Daha sonra 1960'larda memeye ait İİAB, Franzen ve Zajicek tarafından geniş bir seri ile tanıtılmıştır. Havada kurutulmuş yaymaların "May Grünwald Giemsa" boyası hızlı değerlendirmeye imkan verdiği belirtilmiştir (14). Ancak İİAB'nin yaygın kullanımı 1980'leri bulmaktadır. Bu durumun nedenleri; duyarlılık ve seçicilik açısından yeterli veri olmaması nedeniye tekniğe güvenilmemesi, iğne hattı boyunca ekimden korkulması, hukuksal uygunluğun bilinmemesi ve cerrahların açık biyopsiden vazgeçmek istememeleri olarak sıralanabilir (15).

2.2.2. İşlem Basamakları

Aspirasyonun ilk aşaması, girişimin anlatılması ve hastadan onay alınması aşamasıdır. Hastaya basit ifadelerle girişimin neden yapıldığı ve nasıl yapıldığı anlatılmalıdır. Olası komplikasyonlar hakkında (hematom, enfeksiyon…) bilgi verilmeli, girişimin yeterlilik için birkaç kere yapılabileceği hastaya söylenmelidir. Yeterliliği değerlendirmek için üzerinde hasta bilgileri yazılı camlar, boyalar ve mikroskop hazır edilmelidir.

Klinik olarak hastanın yaşı, fizyolojik durumu (menstrüel siklus, gebelik, doğum sonrası...), aile öyküsü, travma öyküsü, daha önce tedavi alıp

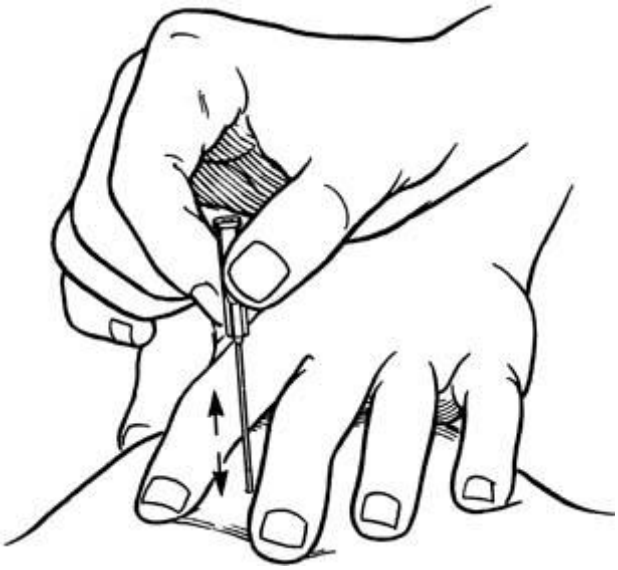
almadığı ve fizik muayene bulguları aspirasyonu yaparken ve değerlendirirken bilinmesi gerekli bilgilerdir. Bunlarla birlikte radyolojik olarak lezyonun yeri, boyutu ve görünümü, aspirasyon yapılmadan önce klinik ön tanıların oluşmasına neden olur.

Palpable lezyonlardan ince iğne ile kolaylıkla biyopsi yapılabilinirken küçük ve nonpalpable lezyonlarda yeterli ve doğru yerden örnek alabilmek için radyolojik rehberlik gerekmektedir (13). Radyolojik rehberlik hem İİAB hem de kor iğne biyopside doğruluk oranlarını yükselten bir parametredir (16-19).

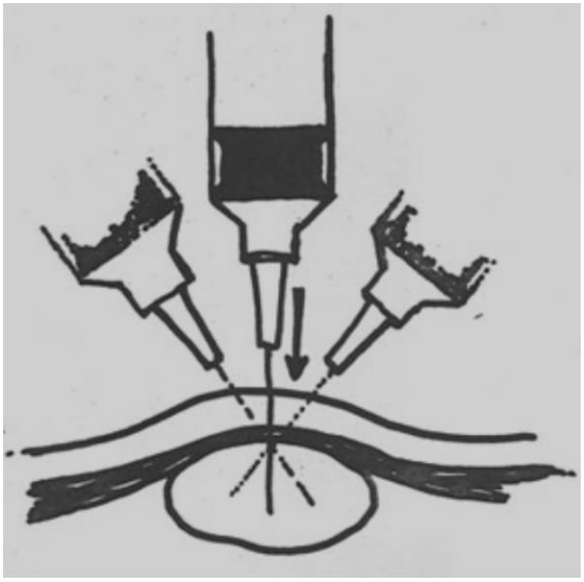
Ultrasonografi (USG) eşliğinde yapılan İİAB ile işlem sırasında lezyon ve iğnenin lezyona girişi görülür. Hastanın veya USG probunun yer değiştirmesiyle lezyon, hasta başında ve sitopatolog eşliğinde yeri, sınırları, yayılım paterni, kistik ve solid bileşenleri, kalsifikasyon varlığı açısından değerlendirilir. Doğru yerden örnekleme olasılığı arttığı gibi doğruluk oranları da artmış olur (16-19).

İİAB genellikle 1-1,5 inç uzunluğunda 21-23 veya 25 gauge çapında iğne bulunduran 10-20 mL'lik şırınga ile yapılır. İğne numarası arttıkça çap azalır ancak iğne çapı arttıkça komplikasyon riski artar. İğnenin girdiği plastik uçta ölü boşluk olmaması tercih edilir. Aspirasyon iğnesinin lezyona girerken uygulayan kişide yarattığı his de tanı için ipucu verir. Örneğin lastik kıvamında hareket edebilen kitle fibroadenomu, pütürlü ("gritty") doku maligniteyi, jelatinö his müsinöz karsinomu veya mukosel benzeri lezyonu telkin eder (11, 13, 20).

Lezyona girdikten sonra iğnenin birkaç ileri-geri hareketiyle lezyona çok sayıda kesi yapmak gerekmektedir. Bu aşamada iğne ucu kesici olarak görev yapmaktadır ve bu şekilde lezyonun farklı bölgelerinden çok sayıda hücre elde etmek mümkündür (Şekil 2.2, Şekil 2.3). Sonrasında iğne pistonu negatif basınç ile çekilir, lezyondan çıkılır (11, 13, 20)



Şekil 2.2. İğnenin lezyona girişini gösteren şematik resim.



Şekil 2.3. İğnenin lezyondan örnek almasını gösteren şematik resim.

Elde edilen materyal ne ince ne de kalın olacak şekilde lama yayılır. Tecrübeli bir sitopatolog, materyali yayarken yeterliliğini öngörebilir ve gerekirse işlemin tekrarını isteyebilir. Aspirasyon yayılı lamlar “Papanicolaou” ve “Hematoxylin-Eozin” boyası için alkol ile fikse edilirken “Romanowsky tipi” (“Diff-Quik”) boyalar için havada kurutma yapılır. Diff-Quik boyası ile hasta başında hızlı boyama ve ön değerlendirme mümkündür. Böylece yeterlilik ve tanı hakkında klinisyene bilgi vermek de mümkün olabilir. “On-site” denilen

bu işlemde, hasta yerinden kalkmadan aspirasyon değerlendirilebilir, işlem tekrarlanabilir. Kalan camlar işlem sonrasında laboratuar şartlarında istenilen boya ile boyanıp kesin tanı için değerlendirilir (11, 13, 20).

Aspirasyon lama yayılırken hücrelerin koheziv özelliklerinden faydalanarak hücre bloğu elde edilebilir. Hücre bloğu aspirasyon materyalinden doku elde edilmesi işlemidir. Hücre bloğunun aspirasyonla birlikte değerlendirilmesi tanısal doğruluğu arttırır (9). Ayrıca hücre bloğu ek yöntemlere (immunhistokimya, moleküler gibi) imkan sağladığı gibi gelecekte kullanılabilecek başka teknikler için de doku kaynağı oluşturmuş olur (11, 13, 20).

Aspirasyonu yapan kişi patolog, radyolog veya klinisyen olabilir. Örneklemeyi yapan kim olursa olsun bu konuda eğitimli ve tecrübeli olması materyalin yeterlilik ve kalitesi açısından büyük önem taşır. Tecrübe ile yetersizlik oranı oldukça düşmektedir (7, 8). En iyi sonuç bu konuda özel eğitim görmüş bir sitopatologun özel olarak donatılmış bir odada hasta başında bulunduğu zaman alınmaktadır (“on-site”). Bu işlem ideal miktar ve kalitede materyal için çok yararlıdır ve İİAB'nin tanı yüzdesini olumlu etkiler (7, 8).

2.2.3. Endikasyonları

İİAB neoplastik ve nonneoplastik meme lezyonlarının tanısında kullanılan bir yöntemdir. İİAB memede fizik muayene (palpable) veya görüntüleme (mamografi, USG…) yöntemleri ile tespit edilebilen tüm lezyonlarının araştırılmasında kullanılabilir. Görüntüleme yöntemleri rutin meme taraması sırasında veya başka bir nedenle yapılmış olabilir (11, 13, 20)

Doğurgan dönemdeki kadınlarda oluşan lezyonun fizyolojik mi yoksa neoplastik mi olduğu İİAB ile saptanabilir (11, 13, 20).

Klinik olarak mastit, laktasyonel değişiklikler ve yağ nekrozu gibi nonneoplastik lezyonların İİAB ile tanınması ileri cerrahi işlem gerekliliğini ortadan kaldırmış olur (11, 13, 20)

Fibroadenom, lipom gibi benign neoplastik lezyonların tanınması ile cerrahi işlemin sınırları belirlenir (11, 13, 20).

Memenin primer karsinomu olarak değerlendirilen lezyonlarda cerrahi işlem öncesi doku tanısının olması amaçlanır. Spesifik tanı verilemeyen durumlarda (atipik hücre varlığı) da ileri çalışmalar için yol göstericidir (11, 13, 20)

Evreleme amacıyla göğüs duvarı invazyonları da İİAB ile tanınabilir.

İİAB, memenin primer veya sekonder (hematolenfoid maligniteler gibi) neoplazilerinin ayrımında kullanıldığı gibi metastatik tümör ayrımında da kullanılabilir. Metastaz veya lenfoma gibi sistemik tedavi gerektiren durumlarda ileri cerrahi işlem gerekmeksizin tedavi planlaması mümkündür (11, 13, 20)

Meme kanseri nedeniyle opere olmuş veya tedavi görmüş hastaların takibinde de cerrahiye/tedaviye ikincil değişiklikler (yağ nekrozu, sklerozis…) ile nüks neoplastik bir gelişimin ayrımı yapılabilir (11, 13, 20)

Günümüzde en yaygın olarak üçlü tanısal yaklaşımın bir basamağı olarak kullanılmaktadır. Bu yaklaşım klinik/fizik muayene, görüntüleme (mamografi, USG…) verileri ve sitolojik analiz basamaklarını içerir. Her üçü benign veya malign tanıyı desteklediğinde doğruluk oranı oldukça yüksektir (21, 22). Ancak zaman içinde benign lezyonlarda “sitolojik atipi” teriminin rastgele ve aşırı kullanımı bu yöntemin faydasını ve kısıtlamalarını anlamamızı güçleştirmiştir. İİAB’nin tanısal doğruluğu doku biyopsisi ve/veya klinik takip ile ancak anlaşılabilir.

2.2.4. Avantajları

İİAB yöntemi ile hızlı ve doğru tanı verilir. Hasta tarafından kolaylıkla onaylanır, poliklinik şartlarında ve ayaktan gelen hastaya uygulanabilir, hastane yatışı gerektirmez. İşlem için ön hazırlık gerekmez. İşlem kısa sürede gerçekleşir. Fizyolojik ve psikolojik olarak travmatik etkisi oldukça azdır. Kolay tolere edildiği için açık biyopsi açısından risk taşıyan hastalarda ve rekürrenslerde kullanılabilir. Örnekleme yönteminin kolay ve ucuz olması maliyet etkinliğini arttırır (11-13, 20, 23).

Lezyonun kist/solid ayrımı görüntüleme ve İİAB yöntemi ile yapılabilir. Lezyon kistik ise veya abse mevcutsa İİAB tedavi yöntemi olarak uygulanabilir (11-13).

İİAB ile sitolojik olarak incelenen lezyon benign ve klinikoradyolojik verileri de uyumlu ise hasta cerrahi işlemden kurtulmuş, normal takibe dönmüş olur. Böylece açık biyopsi gerekliliği ortadan kalkar. Hasta başında işlem yapılmış ise hastaya sonuç söylendiğinde psikolojik rahatlama gerçekleşir (11-13).

Malignite saptandığında cerrahi işlemden önce doku tanısı elde edilmiş olur, frozen değerlendirme yerine kullanılabilir. Hasta başında yapılan değerlendirmede malignite saptandığında karar verme sürecine hastayı dahil edebilmesi de hasta memnuniyetini sağlamaktadır (11-13).

Bu yöntemin yaygın kullanımı, doğru tanı yanısıra tümörün biyolojik davranışı ile ilgili bilgi beklentisini de arttırmıştır. Yeterli örnekle (on-site ve hücre bloğu) biyolojik davranışa yönelik (östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) ekspresyonu, proliferasyon indeksi, HER-2 NEU ekspresyonu) ve lezyonu spesifiye etmeye yönelik ek immunhistokimyasal çalışmalar, akım sitometri çalışması ve moleküler tetkikler mümkündür (11-13).

Birden fazla lezyon, nodül varlığında da pratik olarak değerlendirme açısından kolay bir yöntemdir. Özellikle radyoloji rehberliğindeki işlemlerde birden fazla lokalizasyondan, doğru ve yeterli örnek almak mümkündür (11-13).

İnsizyonel biyopsiye göre tümör ekiminin daha az olduğu bildirilmiştir. (24).

Skar, hemoraji, enfeksiyon gibi yan etkilerin ve komplikasyonların diğer girişimsel yöntemlere göre düşük olması da önemli bir avantajıdır (11, 13).

2.2.5. Dezavantajları

Materyalin örneklenmesi, hazırlanması ve değerlendirilmesi aşamalarında uzmanlık ve tecrübe önemli bir gerekliliktir ve birçok merkezde ulaşılabilirliği sınırlıdır. Özellikle materyalin değerlendirilmesi için tecrübeli sitopatolog ihtiyacı İİAB'nin en önemli kısıtlamasıdır (5, 25-27).

Sıklıkla üçlü yaklaşımın bir ayağı olarak uygulanan meme İİAB değerlendirmesinde elbettteki fizik muayeneyi yapan klinisyenin ve görüntüleme bulgularını değerlendiren radyologun bilgilerine ihtiyaç vardır. Multidisipliner yaklaşım olmadan sitoloji sonucu eksik kalacaktır.

Teknik olarak havada kurutmaya veya aspirasyonun mekanik dağılmasına bağlı değerlendirme güçlüğü oluşabilmektedir (11, 13).

Girişimsel diğer işlemlere göre daha az olmasına karşın İİAB'nin de nadiren ağrı, pnömotoraks, ekim, hemoraji, kanama, enfeksiyon ve vazovagal reaksiyon gibi komplikasyonları olabilir (11, 13).

İİAB işlemi sırasında epitelyal hücrelerin yer değiştirmesi ve nekroz oluşması, sonrasında yapılan eksizyon dokusunda yanıltıcı (invaziv karsinom gibi) görüntüye neden olabilir, değerlendirmeyi zorlaştırabilir (11, 13).

Hasta başında işlem yapılıyorsa hasta ve klinisyenin anında cevap beklemesi, karar vermesi zor lezyonlarda patolog açısından sıkıntı yaratabilecek bir durumdur.

Memenin hormona duyarlı bir doku olması nedeniyle hormon bağımlı etkiler ile neoplastik süreçlerin ayrımı zor olabilir (28).

Desmoplastik ve sklerotik lezyonlarda örnekleme yapmak ve yeterli hücre aspire etmek her zaman mümkün değildir (12, 16, 29, 30). Bu durum hem İİAB hem de kor iğne biyopsi işlemleri için geçerlidir. Ancak radyolojik veya klinik olarak özellikle şüphe yaratan bu lezyonlarda tecrübeli kişi tarafından İİAB yapılması birden fazla eksenden örneklemeye ve hücre elde edilmesine imkan verebilecektir.

Nonpalpable, derin yerleşimli veya küçük lezyonlarda İİAB yapılması ve değerlendirilmesinde güçlükler söz konusudur (5, 12). Bu lezyonlarda görüntüleme yöntemlerinden birinin rehberliği gerekmektedir. Bu da uzmanlık ve tecrübe gerektiren bir uygulamadır. Tekniği uygulayan kişinin uzmanlığına ve tecrübesine bağlı olarak aspirasyonun yeterliliği ve hücre bloğu için doku elde edilebilirliği değişecektir (22).

Lezyon nekroz veya hemoraji alanları içeriyorsa doğru yerden örnekleme yapma ve yeterli hücre elde etme olasılığı da azalacaktır (12).

Özellikle proliferatif lezyonlarda lezyonun heterojenitesi tanısal anlamda sıkıntıya yol açan durumlardan biridir (11, 13). Dokuda birden fazla farklı lezyon komşuluk halinde veya içiçe izlenebilmektedir. Aspirasyon yapılırken tek eksenden giriş yapılmışsa veya küçük bir odak hedeflenmişse dokuda izlenen lezyonun yalnız bir kısmı görülecektir. Ancak İİAB tecrübeli kişi tarafından uygulanıyorsa birden fazla eksenden çoklu örnek alınarak lezyondaki heterojeniteyi aspirasyona yansıtmak mümkün olacaktır.

Malign patolojilerde benign patolojilere göre doğruluk ve kesin tanı oranı daha yüksektir (5). Bu durum benign patolojilere yaklaşımda sıkıntılara yol açabilmektedir.

Malign lezyonlarda insitu-invaziv ayrımı için yapılan çalımalarda belirlenen kriterler olmakla birlikte bunu değerlendirmek oldukça zordur. İnvazyona yönelik belirlenen kriterler ancak görüldüğü zaman tanıya yönelik ipucu verecektir ve dikkatli inceleme ile doğruluk oranı artacaktır. Ancak bunu görmek her zaman mümkün olmayacağından kesin ayrım da mümkün olmayabilir (31-33).

Benign meme lezyonları geniş bir spektrumu içerdiği için özellikle proliferatif grupta ayırıcı tanı güçlüğü bulunmaktadır. Lezyonların biribirinden ayrımı için az sayıda yapılan çalışmada da morfolojik olarak sınıflandırmayı ve ayrımı sağlayabilecek yeterli kriter elde edilememiştir (6, 12). Ayrıca benign proliferatif lezyonlarda gözlemciler arasında uyum da oldukça düşüktür (34). Bu durum da hasta takibi açısından İİAB'nin dezavantajıdır.

Benign ve malign lezyonların net ayrılamadığı atipik (gri zon) lezyonların hepsinde eksizyon veya frozen tanıya ihtiyaç vardır. Bu durum klinisyen açısından güvensizlik yaratmakta ve dezavantaj olarak algılanmaktadır (12).

2.3. Raporlama

2.3.1. Yeterlilik

Memeye özgü bir lezyon (lenf nodu, lipom vs. değilse) için örneklerin epitelyal hücre içermediği durum yetersiz olarak kabul edilir. İİAB'nin yeterliliği lezyonun büyüklüğüne ve tipine göre değişmekle birlikte örneklerde epitelyal hücre varlığına ve miktarına göre yeterlilik kriteleri belirlenmeye çalışılmıştır.

"MD Anderson Cancer Center Group" yeterli demek için iyi seçilebilen 4-6 epitelyal hücre grubunun olması gerektiğini söyler. Hücre grupları ise en az 6 hücreden oluşan küme veya en az 10 hücreden oluşan tabaka ("flat") olmalıdır (35).

2.3.2. Yeterli İİAB Değerlendirme

"Fibrokistik hastalıklar" olarak memede tanımlanan bir takım değişiklikler fizyolojik değişiklikler ile karsinoma in-situ arasında geniş bir spektrumu ifade etmektedir. Fibrokistik hastalıklar spektrumundaki lezyonları sınıflandırmaya yönelik girişimler elbetteki prognoza yani meme karsinom gelişme riskine odaklanmıştır. İİAB kullanımının yaygınlaşması ve meme kanserine karşı önlemlerin artması nedeniyle klinik açıdan bu lezyonların düşük risk grubu ve yüksek risk grubu olarak ele alınması gereklilik haline gelmiştir (36). Böylece yeni terminoloji ile non-proliferatif meme hastalıkları, atipisiz proliferatif meme hastalıkları ve atipili proliferatif meme hastalıkları morfolojik özellikleriyle tanımlanmıştır (36-39).

Bu şekildeki sınıflama zaman içerisinde kabul görmüş ve yüksek uyumluluk nedeniyle sitologlar arasında yaygın kullanılır hale gelmiştir.

Geniş serili çalışmalarda nonproliferatif meme hastalıklarının meme kanseri gelişimi için risk taşımadığı, atipisiz proliferatif meme hastalıklarının 1,5-2 kat risk taşıdığı, atipili proliferatif meme hastalıklarının ise 4-5 kat risk taşıdığı gösterilmiştir. Bu risk in-situ karsinomlar için 8-10 kat olarak bildirilmiştir (38, 40). Risk odaklı sınıflamada meme lezyonları benign, premalign ve malign olarak sınıflandırılabilir. İİAB benign ve malign meme lezyonlarını net sitomorfolojik özellikleriyle birbirinden ayırabilirken premalign kategorideki lezyonların sitomorfolojik özellikleri çok net açıklığa kavuşmuş değildir.

2.3.2.1. Nonproliferatif Meme Hastalığı

Aspirasyon, lezyona göre değişen miktarda hücre içerir. Genellikle az veya orta sellülerdir. Monoton, küçük, uniform epitelyal hücre kümeleri tek tabakalı katmanlar (balpeteği görünümü) oluşturur. Köpüksü histiyositler, apokrin hücreler, tekli çıplak nükleuslar (myoepitelyal hücreler) ve stromal hücre fragmanları izlenir. Hücreler ince kromatinli düzgün nükleuslara sahiptir. Nükleol sık görülmez. Myoepitelyal hücreler kolay seçilebilirdir (36).

Özetle;

- Düşük/orta sellülarite
- Stroma ve/veya yağ doku fragmanları
- Uniform hücrelerin oluşturduğu tek tabakalı kümeler (balpeteği görünümü)
- Köpüksü histiyositler, apokrin hücreler
- Myoepitelyal hücreler beklenen özelliklerdir.

2.3.2.2. Atipisiz Proliferatif Meme Hastalığı

Nonproliferatif lezyondan farklı olarak aspiratın hücreselliği fazladır. Proliferatif epitelyal değişikliğin derecesine bağlı olarak orta veya yüksek selülariteye sahiptir. Duktal epitelyal ve myoepitelyal hücrelerin oluşturduğu koheziv hücre gruplarının sayısı artmıştır. Nükleusların üst üste binmesi, bazen polarite kaybı ve hafif nükleer boyut farklılığı izlenebilir. Aspirasyona apokrin hücreler, histiyositler ve bazen çıplak nükleuslar eşlik eder (36).

Özetle;

- Orta/yüksek sellülarite
- Belirgin sayıda koheziv hücre kümeleri
- Nükleusların hafif üstüste binmesi, hafif nükleer büyüme, bazen mikronükleol
- Apokrin hücreler, histiyositler, kalsifiye partiküller
- Fokal polarite kaybı
- Myoepitelyal hücreler beklenen özelliklerdir.

2.3.2.3. Atipili Proliferatif Meme Hastalığı

Aspirasyon oldukça hücreseldir ve çok sayıda epitelyal hücre kümesinden oluşur. Bu hücre kümeleri belirgin polarite kabı ve nükleuslarda üst üste binme gösterir. Nükleolller belirgindir ve düzensiz, kaba kromatin paterni izlenir. Hücre boyutunda değişkenlik ve hücresel pleomorfizm de

beklenen bulgular arasındadır. Kalabalık atipik epitelyal hücreler arasında myoepitelyal hücre diferansiyasyonu gözlenir (36).

Özetle;

- Sellüler aspirat
- Nükleusların üstüste bindiği epitelyal hücrelerin kalabalıklaşması
- Anizonükleoz, kromatin kabalaşması
- Bazen belirgin nükleol
- Atipik epitelyal hücreler arasında myoepitelyal hücreler
- Nadir apokrin hücre ve makrofaj beklenen özelliklerdir.

2.3.2.4. Malign

Memenin malign lezyonları gevşek dizilmiş, diskoheziv hücresel patern ve izole tek tek hücrelerle karakterizedir. Yoğun selülarite, pleomorfizm ve belirgin artmış izole tekli hücreler sık izlenen bulgulardır. Nükleus membran düzensizliği, kromatin kabalaşması ve makronükleol çoğunlukla görülür. Myoepitelyal hücre izlenmez. İn-situ karsinom ve invaziv karsinomda sitolojik özellikler ortaktır ve bu ikisi arasında ayrım her zaman mümkün olmayabilir (36).

Özetle;

- Sellüler aspirat
- Dağınık hücre paterni
- Pleomorfizm ve hiperkromazi
- Anizonükleoz
- Belirgin nükleol
- Myoepitalyal hücrelerin bulunmaması beklenir.

2.3.3. NHSBSP Göre Raporlama

“National Health Service Breast Screening Programme” (NHSBPS) önerisinde 1993 yılında diğer dokulardaki (tiroid gibi) İİAB’ne benzer bir

sınıflama yapılmıştır (13). Buna göre yaymalar C1, C2, C3, C4, C5 olarak kategorize edilmiştir.

C1. Yetersiz: Aspirasyon, yayma veya boyama hataları nedeniyle değerlendirme için uygun olmayan spesimeni ifade eder. Ayrıca lezyonun özelliklerine bağlı olabilecek veya örnekleme hatasından kaynaklanabilecek kan veya inflamasyondan oluşan spesimen, az hücre içeren, hiposellüler spesimen de yetersiz olarak sınıflandırılır (13).

C2. Benign: Yeterli özellikteki materyalin benign epitelyal hücreler içermesini ve atipik/malign özellik içermemesini ifade eder. Hafif-orta düzeyde sellüler bu yaymalarda düzgün sıralı epitelyal hücreler ve fibroadipö doku birlikte izlenir. Epitelyal hücreler küçük veya büyük tek katmanlı tabakalar oluşturur. Zeminde myoepitelyal hücreleri temsil eden bipolar çıplak nükleuslar bulunur. Hücre boyutu eritrositin iki katını geçmez ve hücreler nükleer atipi ve pleomorfizm göstermez. Neoplastik veya nonneoplastik durumlar için kullanılabilir (13).

C3. Belirsiz/atipik hücre varlığı, muhtemel benign: Yaymalarda atipik sellüler veya atipik yapısal özellik gözlenir. Bunlar üç boyutlu grup/tabakalarda kalabalık, genişlemiş, üstüste binen nükleuslar, nükleer pleomorfizm, sellüler kohezyon kaybı, kromatin kabalaşması olarak sıralanabilir. Genellikle bu gruba giren lezyonlar; atipili veya atipisiz intraduktal/epitelyal hiperplazi (İDH), fibroepitelyal lezyonlar, jinekomasti, papiller lezyonlar, hormonal değişiklikler, sklerozan lezyonlar, atipik apokrin lezyonlar, kolumnar hücre değişiklikleri, proliferatif lobüler lezyonlar, tübüler ve kribriform karsinom olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Klinikoradyolojik özellikleriyle birlikte değerlendirilir, klinik takip veya ileri değerlendirmeye (yeniden İİAB, eksizyonel biyopsi gibi) gerek vardır (13).

C4. Malignite açısından şüpheli: Belirgin atipik özellikler izlenir. Ancak izlenen bulgular kesin malign demek için yeterli değildir. Bunun nedenleri hiposellüler veya kötü hazırlanmıış preparat olabileceği gibi çoğu benign görünümlü bir aspirasyonda bazı alanlarda malign özellikler izlendiği iiçin de

olabilir. Genellikle bu gruba giren lezyonlar lobüler, tübüler veya kribriform karsinom, karsinoma in situ, atipik duktal hiperplazi (ADH) veya spesifiye edilemeyen karsinom şüphesi olan hiposellüler bir aspirat olarak karşımıza çıkmaktadır. Genellikle klinikoradyolojik özellikleriyle birlikte değerlendirilerek sonraki işlemler planlanır. Gerekirse ileri tanısal işlem (frozen inceleme gibi) uygulanır (13).

C3 ve C4 lezyonlar gri zon lezyonlar olarak bilinir. Geniş spektruma sahip meme lezyonlarinda bunların histopatolojik tam karşılığı yoktur.

C5: Malign: Yeterli özellikte, kesin malignite kriterlerini karşılayan atipisi belirgin yaymalardır. Genellikle malign hücrelerin tekli veya gevşek gruplar oluşturduğu sellüler yaymalardır. Bazen üstüste binen nükleuslarla üç boyutlu kümeler oluştururlar. Nükleositoplazmik oran ve pleomorfizm artmıştır. Nükleus hiperkromatik görünümde ve belirgin nükleol içerir. Nükleer membran düzensiz, kromatin kabalaşmış özelliktedir. Tümör tipine göre ayrıca spesifik dizilimler, spesifik sitolojik özellikler ve zemin gözlenir. Malignitenin klinik özelliklerine göre tedavi planlanır (13).

“Japanese Breast Cancer Society for FNA”, yetersiz kategori için %10’un altında, malignite için şüpheli kategori için malignite oranının %90’ın üzerinde olmasını hedef olarak belirtmiştir. “United Kingdom Breast-Screening Programme”, komplet duyarlılıknin %80’in üzerinde, yalancı negatiflik oranının %5’in altında ve yalancı pozitiflik oranının %1’in altında olması gerektiğini belirtmiştir (22).

2.3.4. “Nottingham”a Göre Raporlama

Kor iğne biyopsileri ile değerlendirilen meme lezyonları “United Kingdom National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology” önerisi ile B1, B2, B3, B4 ve B5 olarak kategorize edilmiştir (41).

B1: Normal meme dokusu izlenir. Yani normal görünümde meme duktusu, lobülü veya matür yağ dokusu veya yalnız stroma izlenebilir.

Raporda bunlar tanımlanmalıdır. Hamartom veya lipomda olduğu gibi bu durum beklenen bir görünüm olabilmekle birlikte örnekleme hatasından dolayı örnek gerçek lezyonu temsil etmiyor da olabilir (41).

B2: Benign lezyonu ifade eder. Fibrokistik değişiklikler, fibroadenom, adenozis, duktal ektazi ve abse, yağ nekrozu gibi diğer parankimal lezyonlar bu kategoride yer alır (41).

B3: malignite potansiyeli belirsiz kategoride ise ADH, filloides tümör, papiller lezyonlar, sklerozan lezyonlar, lobüler neoplaziler (LN) yer alır (41).

B4: Malignite açısından şüpheli lezyonu ifade eder. Artefakt nedeniyle net malign denemeyen biyopsiler veya çok küçük odak halinde malign olduğu düşünülen biyopsiler için bu kategori uygundur. Tanısal amaçlı yeniden iğne biyopsisi veya eksizyonel biyopsi yapılmalıdır. Ancak tedavi amaçlı işlem bu kategoriye dayandırılmamalıdır (41).

B5: Malign olduğu net olan olgular bu kategoride yer alır. İnsitu veya invazyon ayrımı biyopside yapılabiliyorsa yapılmalı, yapısal özellikler ve tümör derecesi bildirilmelidir. İmmunhistokimyasal veya moleküler tetkikler de gerekiyorsa yapılabilir (41).

2.4. Memenin Benign Proliferatif Lezyonları

İntraduktal ve intralobüler proliferatif lezyonları içeren bir spektrumdur. Bu lezyonlar İDH, kolumnar hücreli lezyonlar, adenozis/sklerozan lezyonlar, papiller lezyonlar ve LN'yi içermektedir. Atipi varlığına ve yokluğuna göre değerlendirilir. Bu spektrumun en uç kısmında ise duktal karsinoma in situ (DKİS) ve lobüler karsinoma in situ bulunur.

2.4.1. Kolumnar Hücreli Lezyonlar

Kolumnar hücreli lezyonlar, TDLU'de sınırlı, epitelyal hücrelerle döşeli genişlemiş ve dilate asinüsleri ifade eder. Bu lezyonların özellikleri luminal sekresyon ve kalsifikasyon, apikal sitoplazmik çıkıntılar bulundurmaları ve epitelyal hücrelerin kolumnar özellikte bazal mambrana dik perpendiküler dizelenmeleridir (42, 43). Kalsifikasyon içerebilmesi nedeniyle yıllar içerisinde görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması bu lezyonların tespitini arttırmıştır. Makroskopik olarak ayırdedici bir özelliği yoktur. Bir kısmı hücresel atipi içerebilir. "Blunt duct adenozis", "pretübüler hiperplazi", "kolumnar metaplazi", "belirgin apikal snouts ve sekresyon bulunduran kolumnar alterasyon (CAPSS)", "hipersekretuar hiperplazi" olarak daha öncesinde tanımlanan bu lezyonlar atipi bulunması halinde "atipik kistik lobül", "atipili CAPSS", "duktal intraepitelyal neoplazi-flat tip", "flat epitelyal atipi" (FEA), "atipili hipersekretuar hiperplazi" ve "klinging karsinom (monomorföz tip)" olarak adlandırılmışlardır (42). Farklı isimlerle tanımlanan bu morfolojiye sahip lezyonlar Schnitt ve Vincent-Salomon tarafından kolumnar hücreli lezyon/kolumnar hücre hiperplazisi ve atipi varlığı/yokluğuna göre sınıflandırılmıştır (44).

2.4.1.1. Kolumnar Hücreli Değişiklikler

Farklı derecelerde izlenen asinus dilatasyonunun sınırları düzensiz, dalgalı görünümde ve belirgindir. Kolumnar epitelyal hücreler bazal membrana dik, 1-2 sıralı olacak şekilde dizilmişlerdir. Hücreler uniform ve hafif uzamış, oval-kolumnar nükleusa sahip (kalem gibi), ince kromatinli, nükleolü belirsiz hücrelerdir. Myoepitelyal hücre tabakası belirgin olabilir ve çevreleyen stroma sellüler olabilir. Mitoz az veya yoktur. Luminal yüzde apikal sitoplazmik çıkıntılar ("snouts") izlenir. Genişlemiş asinide ince ve tiftikli görünüme sahip, granüler sekresyon genellikle bulunur. Kalsifikasyon bulunabilir. Atipi beklenmez (42-44).

2.4.1.2. Kolumnar Hücre Hiperplazisi

Kolumnar hücreli değişikliğe benzer şekilde farklı derecelerde düzensiz sınırlara sahip asinüs dilatasyonu izlenir. Ancak benzer sitolojik özelliklere sahip kolumnar hücreler ikiden daha fazla sayıda sıralanma gösterir. Yapısal olarak sıralanma artışına bağlı çıkıntılar, hücresel kalabalıklaşma ve üstüste binme izlenebilir. Buna bağlı olarak küçük hücre kümeleri ("tufting"), tepecikler ve tam oturmamış (abortif) mikropapilla görünümü olabilir. Ancak gerçek mikropapilla beklenmez. Luminal yüzde apikal çıkıntılar ve sekresyon izlenir. Kalsifikasyon bulunabilir (42, 44).

2.4.1.3. Atipili Kolumnar Hücreli Değişiklik/Hiperplazi

Dünya Sağlık Örgütü'nün FEA ve duktal intraepitelyal neoplazi 1a kategorisinde tanımladığı bu lezyonlar TDLU'nin neoplastik değişimidir. Normal epitelyal hücrelerin yerini bir veya birkaç sıra halinde düşük dereceli sitolojik atipi gösteren monomorfik hücreler alır. Bu lezyonları oluşturan epitelyal hücrelerde düşük dereceli sitolojik atipi bulunmasına bağlı olarak nükleositoplazmik oran artışı ve küçük büyütmede daha koyu bir görünüm olur. Hücreler düşük dereceli DKİS'dakine benzer özellikte, kolumnar-ovalden daha çok yuvarlak, daha monoton görünümde nükleuslara sahiptir. Nükleus kolumnar hücreli lezyonlardakine göre iki katı büyüklüğe ulaşmıştır. Nükleer membran düzensizleşmiş, hafif hiperkromazi belirmiştir. Nükleol hafif derecede belirgindir (42, 45).

Dilate asinuslar kolumnar hücreli değişiklikler/hiperplazidekine göre düzensiz değil daha yuvarlak sınırlara sahiptir. Bazal membrana dik dizilim kaybolur, polarite kaybı izlenir. Olguların bir kısmında oval nükleus ve perpendiküler dizilim korunabilir. Ancak bunlarda kromatinin irregüler ve kaba olması, nükleositoplazmik oran artışı ve nükleolün hafif belirgin olması ayırdedicidir. Etkilenen asinus sekretuar materyal ve mikrokalsifikasyonu sıklıkla içerir. Kalsfikasyon genellikle düzensiz ve granüler olmakla birlikte psammom cisimcikleri şeklinde de olabilir (42, 44).

Atipik hücre bulunduran alanlarda apikal çıkıntılar hafif azalmış, kaybolmuş olabilir. Ancak bazen de apikal çıkıntılar çok abartılı olabilir. Mitoz izlenebilir, izlenmeyebilir. Hücreler yüzeyde çok sıralanmaya bağlı küçük hücre kümeleri (“tufting”), tepecikler ve tam oturmamış (abortif) mikropapilla oluştursa da arkadlar, köprüleşmeler ve gerçek mikropapilla oluşturmazlar. Bazı olgularda stromada lenfositik infiltrasyon bulunabilir. (42, 44).

2.4.1.4. İİAB Özellikleri

Yapılan az sayıda olgu içeren az sayıda çalışmada kolumnar hücreli lezyonların aspirasyon yaymalarının karakteristik özelliği genişlemiş nükleusa, ince granüler sitoplazmaya ve belirgin hücre sınırlarına sahip poligonal epitelyal hücrelerden oluşan ve myoepitelyal hücrelerden oluşan koheziv kümeler olarak belirtilmiştir. Kümelerin periferinde daha çok kendini gösteren kolumnar hücrelerde palizadlanma ve apikal çıkıntılar beklenen özelliklerdir. Zeminde izole sakin görünümlü kolumnar hücreler ve kalsifikasyon olabilir (46, 47).

2.4.1.5. İmmunhistokimyasal Özellikleri

Kolumnar hücreli lezyonlar (atipili veya atipisiz), kuvvetli ve yaygın ER, PR ve e-cadherin ekspresyonu gösterirken HER-2 NEU overekspresyonu göstermezler (45, 48). Tüm kolumnar hücreli lezyonlarda CK 8 ve 19 gibi düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinler eksprese olurken 34 BE 12, CK5, CK14 ve CK5/6 gibi yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler eksprese olmaz (48, 49).

Atipili kolumnar hücreli lezyonların morfolojik ve immunfenotipik (luminal A tip) özellikleri İDH’den çok ADH, düşük dereceli DKİS ve LN ile benzerdir (49). Bu lezyonlarda p53 ekspresyonu beklenmez (48). Ki-67 proliferasyon indeksi düşük izlenir. Ancak TDLU’ye göre proliferasyon yüksek ve apoptoz düşüktür (10).

2.4.1.6. Genetik/Moleküler Özellikleri

Komperative genomik hibridasyon çalışmalarında kolumnar hücreli lezyonlarda büyük oranda kromozomal kopya sayılarında değişiklik izlenmiştir. 16q, 17p ve X kaybı ve 15q, 16p ve 19 kazancı izlenen genetik sayısal anomaliler olarak bildirilmiştir. 16q ve 17p kaybı ise bunlar arasında en sık tekrarlanan anomalilerdir (48, 50, 51). Tanımlanan bu genetik değişiklikler iyi diferansiye DKİS ve iyi diferansiye invaziv karsinomlarda (tübüler karsinom gibi) da saptanan özelliklerdir (45).

2.4.1.7. Klinik Gidiş ve Prognoz

Kolumnar hücreli lezyonlar genellikle kalsifikasyonla kendini gösteren radyolojik olarak BIRADS III-IV özelliğinde lezyonlardır. Bu lezyonların tek başına invaziv meme karsinomu açısından riski bilinmese de atipili kolumnar hücreli lezyonlar sıklıkla ADH, LN, düşük dereceli DKİS ve tübüler karsinom ile birlikte izlenirler. Bu lezyonların sitolojik, immunfenotipik ve moleküler özellikleri de birbirlerine benzerdir (43, 52-55). Bu lezyonların birlikte izlenebilmesi nedeniyle tanınmaları ve takipleri önemlidir (42).

2.4.1.8. Ayırıcı Tanı

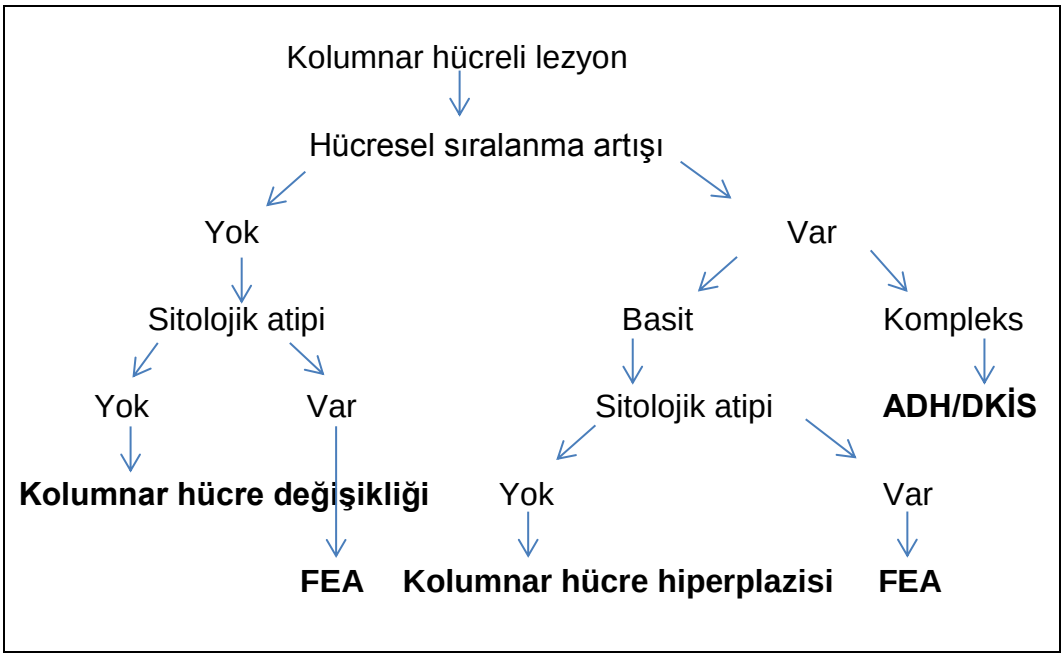
Apokrin metaplazi/hiperplazi ayrımı sitolojik özelliklere dayanır. Benign apokrin lezyonlar daha yoğun, granüler ve eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Nükleus yuvarlak ve nükleol tek ve belirgindir. Ayrıca genellikle ER veya Bcl-2 ekspresyonu göstermezler (42).

Açık, şeffaf, vakuole, ince, granüler sitoplazmalı psödolaktasyonel hiperplazi ve lümeninde kolloid benzeri materyal bulunduran kistik hipersekretuar hiperplazi de kolumnar hücreli lezyonların ayırıcı tanısında yer alır (42).

Kolumnar hücreli lezyon çok fazla proliferasyon gösterdiğinde İDH, ADH ve DKİS ayrımı yapılmalıdır. İDH'ye benzer şekilde lümene doğru kümeler, tepecikler, tuftlar oluştursa da hücresel olarak kalem gibi ince uzun

nükleuslara sahip hücreler, kolumnar hücre hiperplazisini göstermektedir. Daha oval ve nükleer çentik içeren nükleuslar ise İDH'nin özellikleridir (42).

Hücrelerdeki atipi yüksek dereceli ise veya yapısal komplekslik (kribriform, gerçek mikropapilla, rijid köprüleşmeler/arkadlar) izleniyor ise bu lezyonlar ADH veya DKİS olarak ele alınmalıdır (Şekil 2.4). Mikropapilla



Şekil 2.4. Kolumnar hücreli lezyonlara algoritmik yaklaşım (Schnitt and Collins, 2008).

içinde veya kribriform yapı çevresinde sellüler polarizasyon olması bunların gerçek yapısal atipi içerdiğinin göstergesidir (42, 43).

ADH ve düşük dereceli DKİS ayrımında farklı görüşler bulunmaktadır. Bir görüşe göre ADH ve DKİS ayrımında neoplastik/atipik alan 3mm den küçükse ADH, büyükse düşük dereceli DKİS kabul edilmelidir (56). Bir başka görüşe göre ise neoplastik/atipik odağın duktus %30'undan az olması ADH, %30-%90 arasında olması DKİS olarak değerlendirilmelidir (57).

Bazı yüksek dereceli DKİS'lar da düz ("flat") ("klinging") patern gösterebilirler. Bunlarda izlenen belirgin pleomorfizm atipili kolumnar hücreli

lezyon kriterlerine sığmaz. Bu lezyonlar tek tabakalı olsalar dahi yüksek dereceli DKİS olarak kabul edilmelidir (42).

2.4.2. Adenozis ve Sklerozan Lezyonlar

Adenozis, memenin glandüler ünitesinin sayıca artışını ifade eden benign proliferatif meme lezyonudur. Lobüler çatı değişmeden yalnızca lobüler asini sayısı artışı olabildiği gibi sklerozan adenoziste olduğu gibi stromal proliferasyonla birlikte glandlarda distorsiyon da olabilir. Mikroglandüler adenozis, tübüler adenozis ve sekretuar adenoziste gland proliferasyonu gelişigüzel ve infiltratiftir (10).

Sklerozan lezyonlar benign glandların fibröz veya fibroelastik bağ doku içinde yerleşmesini ve distorsiyon göstermesini ifade eden benign proliferatif meme lezyonudur (10).

Bu lezyonlar tesadüfen saptanabildiği gibi mamografi ile de tespit edilebilir. Genellikle küçük lezyonlar ele gelen kitle oluşturmazlar. Sklerozan lezyonlar ise mamografide kalın ve uzun uzanımlar gösteren spiküle lezyon olarak görülebilirler. Lezyon ortasında radyolusens izlenir. Kalsifikasyon sıklıkla eşlik eder. Bu lezyonlar görüntüleme bulguları ile karsinomu taklit etmesi nedeniyle klinik olarak önemlidir (58).

2.4.2.1. Adenozis/Sklerozan Adenozis

En sık adenozis şekli olan sklerozan adenozis, perimenapozal kadınlarda sıklıkla karşımıza çıkar. Tübül ve glandların lobülosentrik proliferasyonuna stromal proliferasyon da eşlik eder. Glandlarda sıkışma ve distorsiyona neden olan bu görünüm genellikle tesadüfen saptanır. Genellikle radyolojik olarak spiküle ve hipoekoik özellik gösterir. Bazen mamografik mikrokalsifikasyonlar veya daha nadiren asimetrik dansite oluştururlar. Mikrokalsifikasyonları amorf veya noktasal kümeler halindedir (59, 60).

Mamografik olarak kitle veya ele gelen kitle oluşturmaları durumunda etkilenen lobüller birbiriyle birleşmiştirler ve bu durumda “nodüler adenozis” veya “adenozis tümör” terimi kullanılır. USG’de de tespit edilebilirler. Genellikle iyi sınırlı, posterior akustik gölgelenme yapan lezyonlardır (10).

Mikroskopik olarak gland veya tübül epiteli, düzleşmiş epitelyal hücreler ve bunları çevreleyen myoepitelyal hücrelerden oluşur. Myoepitelyal hücreleri kesitlerde seçmek her zaman mümkün olmayabilir ve bunun için myoepitelyal belirteçler (SMA, Calponin, p63 gibi) kullanılabilir. Histolojik olarak lüminal sekresyon ve kalsifikasyon olabilir. Epitelyal hücrelerde sitolojik atipi yoktur. Glandların sıkışması ve distorsiyonu lezyon ortasında belirgindir. Lümenin daralması solid kordonlar veya girdap benzeri görünüme yol açabilir. Perinöral invazyon sık olmasa da görülebilecek bir bulgudur ve malignite lehine yorulmamalıdır. Sklerozan adenozisi tanımada en önemli ipucu küçük büyütmede izlenen iyi sınırlı lezyonun lobülosentrik paternidir(10).

2.4.2.2. Sklerozan Lezyonlar

Fibröz veya fibroelastik bağ doku içinde yerleşmiş ve distorsiyone görünümde benign gland ve tübüllerin oluşturduğu lezyonları ifade eder. Makroskopik olarak sert irregüler stellat sınırlara sahip lezyon olarak görülürler (10).

Radyal skar ortada sklerotik nidus ve bunun çevresinde radyal uzanım gösteren duktus ve lobüllerden oluşur. Sklerotik nidus hücreden fakir ve hyalinizedir. Myoepitelyal hücre tabakası vardır ancak kesitte seçmek bazen mümkün olmayabilir. Bunun için myoepitelyal belirteçler kullanılabilir. Her zaman sıkışmaya bağlı olarak tüm glandlarda belirteçler ile myoepitelyal hücreler izlenmeyebilir. Lezyondaki duktus ve lobüllerde adenozis, apokrin metaplazi, İDH, papillom veya kist gelişimi olabilir. Lezyon içinde bazen kalsifikasyon olabilir (10).

Sklerozan lezyonlarda İDH, ADH, LN, duktal veya lobüler karsinoma in sütu görülebilir. İnsitu karsinom varsa invazivden ayrım zor olabilir. İnvaziv

karsinomlar da yoğun, hücreden fakir, fibröz veya fibroelastik stroma içerebilir. İmmunhistokimya ile myoepitelyal tabakanın gösterilmesi ayrımda yardımcıdır (10).

Kompleks sklerozan lezyon ise daha az organizedir. Lezyon daha büyüktür ve radyal dizelenim net değildir.

2.4.2.3. İİAB Özellikleri

Aspirasyon yaymaları genellikle orta ve hipersellüler özelliktedir. Epitelyal kümeler genellikle uniform asiner tabakalar halindedir. Zeminde de saçılmış tekli epitelyal ve çok sayıda çıplak bipolar nükleus beklenir. Epitelyal hücrelere tutunan küçük yoğun hyalinize stroma gözlenebilir (61).

2.4.2.4. İmmunhistokimyasal Özellikleri

Sklerozan lezyon içinde gelişen proliferasyona göre immun profil değişecektir. İDH içeren bir sklerozan lezyonda 34 BE 12, CK5/6 gibi ağır moleküler ağırlıklı sitokeratinler eksprese olurken ADH veya DKİS odağı varsa epitelyal hücreler bu belirteçleri eksprese etmeyecektir. LN odağı ise 34BE12 eksprese ederken e-cadherin'i eksprese etmeyecektir (10).

Sklerozan lezyonlarda invazyon ayrımı zor olabileceğinden immunhistokimyasal olarak myoepitelyal hücrelerin gösterilmesine gerek duyulabilir. Her belirteç her zaman myoepitelyal hücreleri göstermeyebilir. Bu nedenle birden fazla belirteç kullanmak uygun olacaktır (10).

2.4.2.5. Klinik Gidiş ve Prognoz

Adenozislerin ve sklerozan lezyonların önemi, görüntüleme yöntemleri ile mikrokalsifikasyon ve bazen kitle görünümleri nedeniyle radyolojik olarak malignite ile karışmalarıdır (58, 60, 62).

Tek başına adenozis veya sklerozan lezyon varlığı, beraberindeki benign lezyonlardan bağımsız olarak meme karsinom riskini arttırmaktadır. Ancak bu risk atipisiz benign proliferatif meme lezyonlarından fazla değildir

(38, 60, 63, 64). Riskin lezyon boyut ve sayısı ile arttığı bildirilse de bu konuyla ilgili yeterli kanıt elde edilememiştir (60, 63, 64).

Mamografik olarak sklerozan lezyon düşünülen olguların histopatolojik konfirmasyonunda yaklaşık 1/3'ü kadar yüksek oranlarda bu lezyonlara ADH, insitu ve invaziv karsinomun eşlik ettiği bildirilmiştir. Bu lezyonların gerek mamografik gerekse İİAB ayrımı her zaman yapılamadığından eksize edilmesi gerektiğini söyleyen çalışmalar bulunmaktadır (65). Ancak bu İİAB veya kor iğne biyopsisinde atipik alan içermeyen bir adenozis veya sklerozan lezyon düşünülen olguda radyolojik özellikleri de benign lehine ise eksizyon önerilmez. Eksizyon biyopsisinde de atipik proliferatif lezyon yoksa ayrıca bir şey yapmaya gerek yoktur (10).

2.4.2.6. Ayırıcı Tanı

Frozen kesit, ince kor biyopsilerde deforme asiner yapılar ve infiltratif büyüme paterni nedeniyle invaziv karsinom ile karışabilmesi önemli klinik sonuçlara yol açabilmektedir (66). Bu benign proliferatif meme lezyonlarının özellikle tübüler karsinom gibi düşük dereceli invaziv karsinomlarla ayırıcı tanısı gerekmektedir. Nükleer pleomorfizmin olmaması ve myoepitelyal hücrelerin varlığı karsinomdan ayrımda kolaylık sağlar (10). Myoepitelyal hücrelerin varlığına yönelik immunhistokimyasal belirteçler kullanılabilir.

2.4.3. Papiller Lezyonlar

Memenin papiller lezyonları, ortak özellikleri epitelyal hücrelerle çevrili fibrovasküler korun parmaksı çıkıntılar yaparak oluşturduğu organizasyon olan, benignden maligne doğru heterojen bir grup epitelyal lezyonu ifade eder. Tüm meme lezyonları içinde %2, benign meme lezyonları arasında %8-10 sıklıkta izlenir (45).

2.4.3.1. İntraduktal papillom (İDP)

Fibrovasküler kor etrafında luminal yüzde epitelyal ve bazal yüzde myoepitelyal hücre döşenmesi gösteren benign lezyonlardır. Büyük duktuslardan köken alan tek ve santral yerleşimli olabileceği gibi TDLU ilişkili periferik ve çok sayıda da olabilir (45).

Klinik olarak sıklıkla perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda seröz veya kanlı meme başı akıntısıyla kendini gösterir. Genellikle palpable kitle oluşturmazlar. Mamografik olarak retroareolar, iyi sınırlı genişlemiş duktus veya kitle olarak görülürler. USG'de iyi sınırlı, solid, hipoekoik nodül veya lobüle sınırlı, solid komponent içeren kistik lezyon olarak görülür. Mikrokalsifikasyon beklenmez. Periferik papillomlarda veya komşu proliferatif lezyona ait kalsifikasyonlar olabilir (42, 45).

Fibrovasküler korda genişlemiş kapillerler ve hemosiderin veya lipid yüklü makrofajlar beklenir. Lezyon periferi ve fibrovasküler kor etrafı myoepitelyal hücrelerle döşelidir. Myoepitelyal hücreler belirsiz veya hiperplastik olabilir. Böyle durumlarda immunhistokimyasal belirteçler kullanılabilir. Epitelyal hücreler nükleusları bazalde yerleşimli, kübik veya kolumnar özelliktedir. Papillomlarda memede izlenen tüm proliferatif değişiklikler ve metaplaziler gözlenebilir. Epitelyal hücrelerde hiperplazi, kolumnar hücre değişiklikleri ve apokrin değişiklikler izlenebilir. Papillom içerisinde kollajen sferülozis görülebilir. Epitelyal hücrelerde sitolojik atipi ve pleomorfizm beklenmez, mitoz nadirdir. Skuamöz metaplazi de özellikle enfarkt alanları ile ilişkili olarak gözlenebilir (42, 45, 67).

Papillom içerisinde ADH veya DKİS alanı bulunabilir. Bu lezyonlar papillomun ancak bir kısmını işgal ederler. Sitolojik olarak genellikle düşük dereceli atipi gösteren monoton görünümde neoplastik hücrelerden oluşurlar. Yapısal olarak bu alanlarda solid, kribriform veya mikropapiller patern beklenir. Bu odaklarda myoepitelyal hücre beklenmez (67).

Fibrovasküler korda stromal fibrozis çok baskın olduğunda lezyon sklerozan papillom adını alır. Ancak bu durumda hyalinize fibroadenom ayırıcı tanıda yer almaktadır. Diğer alanlarda rezidü papiller korlara bakmak yardımcı olur (10).

2.4.3.2. İntraduktal papiller karsinom

Papiller DKİS olarak da bilinen bu lezyon duktus ve/veya TDLU'de yerleşimli, dallanan fibrovasküler korlar etrafında neoplastik epitelyal hücrelerle döşeli lezyonu ifade eder. Meme karsinomlarının %1-2 sini oluştururlar. İDP'a göre daha yaşlı hastalarda görülürler (68). Çevreleyen duktusta myoepitelyal hücre sıralanması mevcuttur. Fibrovasküler kor İDP'a göre daha ince ve belirsizdir. Papilla ve epitelyal hücreler arasında myoepitelyal hücre yoktur veya bazen çok seyrek izlenebilir. Atipik epitelyal hücreler bir veya birkaç sıralı olabilir, fibrovasküler kora dik şekilde perpendiküler dizilim gösterirler. Tamamı monoton görünümde, hiperkromatik nükleuslu ve kolumnar özellikte, düşük dereceli atipi gösteren hücrelerdir. Apokrin metaplazi beklenmez. Epitelyal hücreler mikropapiller, kribriform ve solid organizasyon gösterebilirler. Bu alanlarda papiller çatıyı seçmek zorlaşabilir (42, 45, 67).

Bazı olgularda "globoid hücre" adı verilen bazalde yerleşimli geniş, açık sitoplazmalı hücreler görülebilir. Bu hücreleri myoepitelyal hücrelerle karıştırmamak gerekir. Ayrım yapılamadığında myoepitelyal belirteçler kullanılabilir (10).

2.4.3.3. Enkapsüle papiller karsinom

Daha çok postmenapozal kadınlarda görülen bu karsinomun ekspansil büyüyen düşük dereceli bir invaziv karsinom mu yoksa insitudan invaziv karsinoma geçiş spektrumunda mı olduğu henüz net değildir. Kalın bir fibröz kapsülle çevrili iyi sınırlı bu lezyonda ince ve çok belirgin olmayan fibrovasküler kor etrafında düşük nükleer gradeli neoplastik epitelyal hücreler

izlenir. Papilla ve epitelyal hücreler arasında ve lezyon çevresinde myoepitelyal hücre yoktur (42, 45, 67).

Monomorfik neoplastik epitelyal hücreler intraduktal papiller karsinomda olduğu gibi genellikle düşük nükleer gradeli, hiperkromatik nükleuslu kolumnar hücrelerdir. Epitelyal hücreler solid, kribriform veya mikropapiller patern gösterebilirler. Dünya Sağlık Örgütü'nün evrelemesine göre invaziv komponent yoksa Tis olarak değerlendirilmelidir (45).

Lezyon komşuluğunda farklı DKİS alanları veya invaziv karsinom alanları gözlenebilir. İnvaziv odak olduğunda evre ve tedavi yaklaşımı invaziv odak çapına göre değerlendirilmelidir (10, 45).

2.4.3.4. İİAB Özellikleri

İDP aspirasyon yaymalarında sıkı tabakalar veya üç boyutlu kümeler belirgindir. Kümeler içinde fibrovasküler kor izlenir. Epitelyal hücreler kolumnar özelliktedir. Zeminde bol köpüksü makrofaj bulunur (61).

Papiller neoplazi için kolumnar hücrelerle döşeli kompleks papiller yapılar görülmelidir (69).

Papiller karsinomların aspirasyonu genellikle çok sellüler özelliktedir. Üç boyutlu papiller yapılar belirgindir. Dağınık yüksek kolumnar özellikte hücreler vardır. Kolumnar hücreler kor etrafında kalabalık ve düzensiz dizilmişlerdir. Epitalyal hücrelerin nükleusları çıplak, genişlemiş ve daha yuvarlak özelliktedir. Monomorfik ve hafif-orta atipi göstermektedir. Bipolar çıplak nükleus izlenmez. Zeminde hemosiderin yüklü makrofajlar ve kan izlenir. İDP göre fibrovasküler kor daha incedir. Diskohezyon gösteren ayrılmış küçük papilla parçaları vardır (61).

İİAB ile bu lezyonlarda doğruluk oranı %59-81,3 arasındadır (70-72).

İDP ile papiller karsinom ayrımı İİAB ile mümkündür (69, 73) diyenler olduğu gibi mümkün olmadığını (70, 74, 75) söyleyenler de vardır.

2.4.3.5. İmmunhistokimyasal Özellikleri

İDP'lar İDH'ye benzer özellikte epitelyal ve myoepitelyal hücreleri birarada içerirler. Epitelyal hücrelerde yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinlerle mozaik paternde dağınık bir kısım hücrede boyanma izlenir. ER ve PR ekspresyonu bazı hücrelerde (yamasal) ve soluk özelliktedir (10, 42).

İDP içerisinde ADH veya DKİS alanı varsa bu alanlarda beklendiği üzere CK5/6 ekspresyon kaybı gözlenir. ER ve PR ekspresyonu ise yaygın ve kuvvetlidir (10, 42).

İntraduktal papiller karsinom ise tüm lezyonun DKİS olmasını ifade eder. İmmunprofili de bu durumu yansıtacak şekildedir. Tüm lezyonu oluşturan neoplastik epitelyal hücrelerde CK5/6 ekspresyon kaybı ve yaygın, kuvvetli ER ve PR ekspresyonu olur (10, 42).

2.4.3.6. Genetik Özellikleri

PIK3CA, AKT-1 ve RAS aktivasyon nokta mutasyonları benign papiller neoplazilerde, papiller karsinoma göre daha sık izlenmektedir (76). 16q13 kromozomundaki LOH-(loss of heterozigosite) benign ve malign papiller neoplasmlarda izlenirken 16q23 kromozomundaki LOH-(loss of heterozigosite) yalnız malign papiller neoplazmlarda tespit edilmiştir (77, 78).

Enkapsüle papiller karsinomda ise 16q ve 1q kromozomlarında LOH saptanmış, mikroarray komperativ genomik hibridizasyon yöntemiyle gen kopya sayısında değişiklik ve PIK3CA mutasyonu saptanmıştır (79).

2.4.3.7. Klinik Gidiş ve Prognoz

İDP'lar cerrahi eksizyonla tedavi edilen benign lezyonlardır. Soliter İDP için invaziv karsinom gelişme riski diğer atipisiz benign proliferatif meme hastalıkları kadardır (yaklaşık 1,5-2 kat). Periferik ve multiple IDP'ler için risk hafif daha fazladır. Atipi bulunduran papillomlarda ise risk atipili proliferatif meme hastalıklarında olduğu (yaklaşık 4-5 kat) kadardır (56).

Kor biyopsi ile papiller lezyon olduğu doğrulanan olguların eksizyon dokularında ADH veya DKİS çıkma olasılığı vardır. Atipi varlığında olasılık artsa da atipi görülmeden de eksizyonda daha fazlası çıkabilmektedir. Bu nedenle kor biyopsi ile tanınmış papiller lezyonlarda cerrahi eksizyon yapılmalıdır (80-83). "National Cancer Institute"a göre bu lezyonlar indetermine kategoride değerlendirilmektedir ve eksizyon gereklidir. Ancak üçlü yaklaşım ile benign olduğu onaylanan bir İİAB sonra eksizyon gerekmez diyen yazarlar da vardır (84).

Enkapsüle papiller karsinom, komşuluğunda DKİS veya invaziv karsinom yoksa çok iyi prognoz gösterir. Lokal tedavi yeterlidir. Total eksizyon ve lezyondan çok sayıda örnekleme invazyon ve DKİS varlığını değerlendirmek açısından önem taşır. DKİS varsa lokal rekürrens açısından risk artar (10, 42, 45).

2.4.3.8. Ayırıcı Tanı

Papiller hiperplazi diye adlandırılan lezyon bir çeşit İDH'dir. Fibrovasküler kor yerine vasküler bir kor bulunur ve papillomda gözlenen hiyerarşik dallanma gözlenmez. Hiperplazi alanlarında epitelyal ve myoepitelyal hücreler birarada bulunur. CK5/6, İDH'de olduğu gibi mozaik patern gösterir. Hormon reseptörleri lezyonda soluk ve yamasal eksprese olur (42).

Atipik papillom, İDP içerisinde ADH odağı bulunmasını ifade eder. Bu odak yapısal olarak solid, kribriform veya mikropapiller olabilir. Sitolojik olarak monoton görünüme sahip düşük dereceli atipi gösterir. Atipik odakta epitelyal hiperplaziden farklı olarak myeoepitelyal hücre varlığı ve CK5/6 ekspresyonu beklenmez. Hormon reseptörleri ise kuvvetli eksprese olur (42).

İDP'un DKİS içermesi durumunda intraduktal papiller karsinomdaki yaygınlık yerine odaksal DKİS alanı gözlenir. Yani DKİS alanı çevresinde İDP alanları izlenir. ADH'ye benzer sitolojik ve yapısal özellik gösterir. İDP

içerisinde ADH ile DKİS ayrımı atipik alanın çapına (56) veya yaygınlığına bağlıdır (57).

İntraduktal papiller karsinomda, DKİS içeren İDP'dan farklı olarak rezidü benign İDP alanı izlenmez. Duktus çevresinde myoepitelyal hücre sıralanması vardır. Bu sıralanma lezyonun insitu bir karsinom olduğu gösterir ve enkapsüle papiller karsinom ayrımında da değerlidir. Neoplastik epitelyal hücreler düşük dereceli DKİS'da olduğu gibi ağır sitokeratinleri (CK 5/6 ve CK14) eksprese etmezken, hormon reseptörlerini (ER, PR) kuvvetli eksprese ederler (42, 45).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu seçimi

Ocak 2008- Ağustos 2011 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı sitoloji ve patoloji arşivi taranmış memenin kolumnar hücreli lezyonları, adenozis spektrumundaki lezyonları ve papiller lezyonları seçilmiştir. Bu olgularda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda USG rehberliğinde ve sitopatolog eşliğinde (on-site) İİAB yapılmış olması ve hücre bloğu elde edilmiş olması şartı aranmıştır. Aspirasyon materyalleri, hücre blokları ve 6 ay içinde aynı lokalizasyondan yapılmış trucut iğne biyopsi veya varsa eksizyon dokuları değerlendirmeye alınmıştır. Olguların hepsi gözden geçirilmiş, aspirasyonları ve hücre blokları/trucut biyopsileri veya eksizyonel biyopsileri demonstratif olgular morfolojik değerlendirme için seçilmiştir. Toplam 22 kolumnar hücreli lezyon spektrumundan, 14 adenozis olgusu, 28 papiller lezyon ve karşılaştırma amaçlı 8 kompleks fibroadenom olgusu değerlendirmeye alınmıştır.

3.2. Sitolojik ve patolojik inceleme

Tüm olguların May Grünwald Giemsa ve Diff-Quik boyalı yaklaşık 8-12 adet yaymasından en demostratif 2-4 cam seçilmiş, bunlar üzerinde değerlendirme yapılmıştır. Aspirasyonlarla birlikte Hematoksilen&Eozin boyalı hücre bloğu kesitleri ve varsa trucut iğne biyopsileri veya eksizyon dokuları ışık mikroskop altında tekrar gözden geçirilmiştir. Hücre bloğu kesitleri, trucut iğne biyopsileri ve eksizyon dokularına ait örnekler sitopatolog ve patolog tarafından ayrıca değerlendirilmiştir.

3.3. Değerlendirme

Olguların hepsi sellülarite açısından hiposellüler, orta derecede sellüler, hipersellüler olarak değerlendirilmiştir. Aspirasyon materyallerindeki epitelyal kümelerin yapısı papiller yapılar, geyik boynuzu dallanmalar, tabakalar, prolifere küçük tübüller ve açılanma yapan duktuslar olarak ele alınmıştır. Belirgin yapısal atipi epitelyal kümelerin kribriform veya birbiriyle köprüleşen papiller yapı yapmasını ifade etmektedir.

Epitelyal kümelerde kolumnar hücre varlığı, miktarı (az/çok) varsa palizadlanma gösterip göstermediği ve apikal çıkıntılara sahip olup olmadığı değerlendirilmiştir. Epitelyal kümelerde myoepitelyal hücre varlığı ve miktarı (az/çok), apokrin hücre varlığı ve miktarı (az/çok) ve sitolojik atipi bulunup bulunmamasına bakılmıştır. Sitolojik atipi, nükleus büyümesi, hiperkromazi, nükleus sınırlarının düzensizleşmesi ve nükleol belirginliği olarak belirlenmiştir.

Epitelyal kümelere tutunan stroma; hepsi May Grünwald Giemsa boyasında metakromatik boyanan lobule parmaksı stroma, stellat (“stellat”) stroma, birbirini çaprazlayan ağ oluşturan stroma (“meshwork”) ve küçük yoğun (“atenüe”) stroma olarak ele alınmış, epitelyal kümeler arasında fibrovasküler kor bulunması ve kollajen sferülozis varlığı da değerlendirilmiştir.

Zeminde izole myoepitelyal hücreler, izole kolumnar hücreler ve köpüksü histiyositler, varlığına ve miktarına (az/çok) göre gözden geçirilmiştir.

Özetle;

Sellülarite:

- Hiposellüler

- Orta derecede sellüler

- Hipersellüler

Epitelyal kümeler:

- Papiller yapılar (yok/az/çok) (Resim 4.5 (A, B))
- Geyik boynuzu dallanmalar (yok/az/çok) (Resim 4.6 (B))
- Tabakalar (yok/az/çok) (Resim 4.1 (B), Resim 4.2 (A, B))
- Prolifere küçük tübüller (yok/az/çok) (Resim 4.4 (B, C))
- Açılanma yapan duktuslar (yok/az/çok) (Resim 4.4 (B, C))

Epitelyal kümelerde:

- Kolumnar hücreler (yok/az/çok) (Resim 4.5 (C, D))

Kolumnar hücrelerde:

- Palizadlanma (yok/var) (Resim 4.2 (C, D))
- Apikal çıkıntılar (yok/var) (Resim 4.3 (F))

- Myoepitelyal hücreler (yok/az/çok)
- Apokrin hücreler (yok/az/çok)

Belirgin yapısal atipi: var/yok (Resim 4.3 (C, D, E))

Belirgin sitolojik atipi: var/yok (Resim 4.3 (C, D, E))

Stromada:

- Lobüle stroma (yok/az/çok) (Resim 4.6 (C))
- Stellat stroma (yok/az/çok) (Resim 4.5 (E, F))
- Birbirini çaprazlayan ağ oluşturan stroma (yok/az/çok) (Resim 4.5 (G))

- Fibrovasküler kor (yok/az/çok)

- Küçük yoğun stroma (yok/az/çok) (Resim 4.4 (E, F))

- Kollajen sferülozis (yok/az/çok)

Zeminde:

- İzole myoepitelyal hücreler (yok/az/çok) (Resim 4.6 (D))

- İzole kolumnar hücreler (yok/az/çok) (Resim 4.5 (H))

- Köpüksü histiyositler (yok/az/çok) (Resim 4.5 (H))

değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Kolumnar Hücreli Lezyonlar

Kolumnar hücreli lezyon spektrumunda hücre bloğu, trucut biyopsi veya eksizyon materyali ile konfirme edilmiş 22 olgu saptanmıştır. Bunlardan bir tanesi kolumnar hücreli lezyonlarla komşuluk halinde invaziv duktal karsinom olgusu idi. 21 olgunun yaş ortalaması 45,5 olarak bulunmuştur. 14/21 (%66) olgudan ileri tanı amaçlı eksizyonel/sterotaksik biyopsi yapılmış, 1 olguda segmental mastektomi yapılmıştı. İnvaziv duktal karsinom ile komşu kolumnar hücreli lezyon gösteren bir olguda da modifiye radikal mastektomi uygulanmıştı.

21 olgudan 8'inde (%38) sitolojide atipili proliferatif meme hastalığı tanısı konmuştu. 8 olgunun hücre bloğu veya trucut iğne biyopsilerinin hepsinde kolumnar hücre değişiklikleri saptanmıştır. 6 olguda atipili kolumnar hücre değişikliği/FEA izlenmiştir. 8 olgunun 7'sine eksizyonel/sterotaksik biyopsi yapılmıştı. 7 olguya ait dokuların hepsinde kolumnar hücre değişikliği ve atipili kolumnar hücre değişikliği/FEA izlenmiş, 2 olguda daha ileri lezyon olarak ADH saptanmıştır. 5 olguda eşlik eden adenozis, 4 olguda İDH ve 3 olguda İDP tespit edilmiştir.

21 olgudan 13'ünün (%62) sitoloji tanısı proliferatif meme hastalığı idi. Bunların hücre bloğu veya trucut iğne biyopsilerinin hepsinde kolumnar hücre değişiklikleri mevcuttu. 1 olguda atipili kolumnar hücre değişikliği/FEA izlenmiştir. 9 olguda eşlik eden adenozis ve 6 olguda İDH alanları gözlenmiştir. 13 olgunun 7 tanesine eksizyonel/sterotaksik biyopsi yapılmıştı. 7 olguya ait dokuların hepsinde kolumnar hücre değişikliği, 4 olguda daha ileri lezyon olarak atipili kolumnar hücre değişikliği/FEA ve 1 olguda ADH izlenmiştir. 5 olguda eşlik eden adenozis, 5 olguda İDH, 3 olguda İDP, 1 olguda LN ve 1 olguda kompleks sklerozan lezyon tespit edilmiştir. Eksize edilen olgulardan birinde hamartom içinde kolumnar hücre değişikliği gözlenmiştir.

21 olgunun biri dışında (20/21) (%95) hepsi dokularında birden fazla benign lezyon içeren olgulardı. Bu lezyonlar sıklıkla adenozis (18/21) (%86) ve İDH (14/21) (%66) ve İDP (6/21) (%28) olarak gözlenmiştir. Hücre bloğu, trucut iğne biyopsi veya eksizyon dokularında toplam 13 (13/21) (%62) olguda atipili kolumnar hücre değişikliği/FEA ve 3 olguda (3/21) (%14) ADH tespit edilmiştir. Bunlardan 8'i (8/13) (%62) sitolojide atipili proliferatif meme hastalığı, kalan 5 olgu (5/13) (%38) da proliferatif meme hastalığı olarak değerlendirilmiştir.

2 olgunun boyut bilgisine ulaşılamamıştır. 19 olguda ortalama lezyon çapı 15mm'dir.

Tanımlanan radyolojik özelliklerden en sık karşımıza çıkan bulgu 16/21 (%76) olguda mikrokalsifikasyondu. Kistik komponent 14/21 (%66) olguda, solid komponent 9/21 (%43) olguda tespit edilmişti. 7/21 (%33) olguda ise kistik ve solid komponent birarada idi. Lezyonların 8/21'i (%38) lobüle konturlu, 7/21'i (%33) de hipoekoik özellikte tanımlanmıştı.

Kolumnar hücreli lezyonlara ait örneklerin biri hiposellüler, diğerleri (20/21) (%95) orta derecede sellüler ve hipersellüler özellikte bulunmuştur. 21 olgunun birinde (%5) papiller epitelyal kümeler, birinde (%5) geyik boynuzu dallanma şeklinde konfigürasyon izlenmiştir. 9/21 (%43) olguda prolifere tübüller ve 9/21 (%43) olguda açılanma yapan duktuslar az veya çok sayıda izlenmiştir. Bu lezyonların hepsi dokularında kolumnar hücreli lezyonlarla birlikte ve içiçe adenozis alanları içermekteydi. Olguların hepsinde (%100) tabakalar izlenmiştir (Resim 4.1, Resim 4.2). 20/21 (%95) olguda baskın epitelyal küme tabakalar olarak bulunmuştur.

19/21 (%90) olguda epitelyal kümelerde apokrin metaplazi az veya çok miktarda izlenmiştir. Kolumnar hücreler ise tüm lezyonların (%100) epitelyal kümelerinde genellikle çok miktarda gözlenmiştir. Kolumnar hücreler 19/21 (%90) olguda epitelyal kümelerin kenarında belirgin palizadlanma gösterirken 13/21 (%62) olguda bu hücrelerde belirgin apikal çıkıntılar izlenmiştir (Resim 4.2, Resim 4.3). Kolumnar hücreler daha çok kalın ve oval formda

gözlenmiştir. Tüm epitelyal kümeler içinde (%100) myoepitelyal hücreler izlenmiş yalnız bir olguda küme içinde myoepitelyal hücreler az sayıda bulunmuştur.

Epitelyal kümelerin bir kısmında üç boyutlu yapılanma izlense de hiçbirinde baskın ve belirgin patern olarak üç boyutlu yapılanma gözlenmemiştir. Bir (%5) olguda belirgin yapısal atipi izlenmiştir. Bu olgunun da hücre bloğunda ADH saptanmıştır (Resim 4.3). 8/21 (%38) olguda sitolojik atipi izlenmiştir.

1/21 (%5) olguda stellat stroma, 2/21 (%10) olguda da lobüle stroma gözlenmiştir. Birbirini çaprazlayan ağ oluşturan stroma, fibrovasküler kor hiçbir olguda izlenmemiştir. 8/21 (%38) olguda daha çok prolifere tübüllere ve küçük epitelyal kümelere tutunan küçük yoğun stroma mevcuttu. Bu olguların da biri dışında hepsi kolumnar hücreli lezyonlarla birlikte ve içiçe adenozis alanları içermekteydi. 2/21 (%10) olguda kollajen sferülozis izlenmiştir.

Zeminde izole myoepitelyal hücreler tüm olgularda (%100) izlenirken olguların çoğunda (16/21) (%76) az sayıda idi. Zeminde izole kolumnar hücreler (15/21) (%71) olguda izlenmiştir, çoğunda az sayıda bulunmuştur. 8/21 (%38) olguda zeminde köpüksü histiyositler az sayıda gözlenmiştir.

21 kolumnar hücreli lezyon dışındaki bir olguda İİAB'de ve hücre bloğunda invaziv duktal karsinom, karsinom ile birlikte düşük dereceli DKİS gözlenmiştir. Bu olgu 45 yaşında bir kadındı. Sol meme saat 2 hizasında 34mm uzun çaplı kitle tariflenmekteydi. Eksizyon modifiye radikal mastektomi olarak yapılmıştı. Eksizyon materyalinde invaziv duktal karsinom yanısıra yaygın DKİS, FEA ve kolumnar hücre değişiklikleri izlenmiştir. DKİS alanlarında da yaygın kolumnar hücre değişiklikleri gözlenmiştir. Oldukça hipersellüler özellikteki aspirasyon yaymalarında yaygın diskoheziv hücre grupları izlenmiştir. Az sayıda açılanma yapan duktus ve tabaka şeklinde epitelyal küme gözlenmiştir. Kümeler içinde kolumnar hücreler belirgin, myoepitelyal hücreler az sayıda bulunmuştur. Kümelerde yapısal atipi

belirgin, hücrelerde sitolojik atipi belirgin izlenmiştir. Az sayıda küçük yoğun stroma dışında epitelyal kümelere tutunmuş stroma görülmemiştir. Zeminde izole myoepitelyal hücre ve köpüksü histiyosit izlenmemiş, az sayıda kolumnar hücre gözlenmiştir.

4.2. Sklerozan Adenozis

14 sklerozan adenozis olgusu saptanmıştır. Bu olguların yaş ortalaması 39,1 idi. Yalnızca bir olguya sterotaksik eksizyonel biyopsi uygulanmıştı. Lezyonların ortalama çapı 16,2mm olarak hesaplanmıştır. Radyolojik olarak 7/14 (%50) olgu lobüle konturlu, 5/14 (%36) olgu hipoekoik, 5/14 (%36) olgu solid lezyon olarak tarif edilmişti. Yalnızca 2/14 (%14) olguda mikrokalsifikasyon belirtilmişti.

Sitolojide 2/14 (%14) olguya atipili proliferatif meme hastalığı, 12/14 (%86) olguya proliferatif meme hastalığı tanısı verilmiştir. Atipili tanılı olgulardan yalnız birine sterotaksik eksizyonel biyopsi yapılmıştı. Bu olguda da doku tanısı kolumnar hücre değişikliği, atipili kolumnar hücre değişikliği/FEA, adenozis ve İDH idi. Atipili tanılı olgulardan diğerinde hücre bloğunda adenozise eşlik eden kolumnar hücreli lezyon izlenmiştir. Proliferatif meme hastalığı tanılı bir olguda da hücre bloğunda adenozis komşuluğunda fibroadenom gözlenmiştir. Kalan 11 olgu dokuda yalnız adenozisi temsil eden lezyondan oluşmaktaydı.

Tüm adenozis olgularına en sık eşlik eden lezyon kolumnar hücre değişikliği (3/14) (%21) idi. 2/14 (%14) olguda eşlik eden İDH, 1/8 (%7) olguda fibroadenom ve 1/8 (%7) olguda da atipili kolumnar hücre değişikliği/FEA izlenmiştir.

Adenozis olgularının çoğu 12/14 (%86) orta derecede sellüler veya hipersellüler özellikte, 2/14'ü (%17) hiposellüler özellikteydi. Olguların hiçbirinde papiller yapı gözlenmemiştir. 2/14 (%14) olguda az miktarda geyik boynuzu dallanma gösteren epitelyal kümeler izlenmiştir. Bu olgulardan biri

adenozise eşlik eden fibroadenom olgusu, diğeri ise adenozise eşlik eden kolumnar hücreli lezyon olgusuydu. 11/14 (%79) olguda prolifere tübüller izlenmiş, bunların çoğunda (7/14) (%50) çok sayıda gözlenmiştir. Tüm adenozis olgularında (%100) açılanma yapan duktus saptanmıştır (Resim 4.4). Çoğunda (8/14) (%57) açılanma yapan duktus çok sayıda gözlenmiştir. 5/14 (%36) olguda tabakalar izlenmiş ancak yalnız 3 tanesinde çok sayıda olduğu tespit edilmiştir.

Epitelyal kümeler içinde 4/14 (%28) olguda genellikle az miktarda apokrin metaplazi, 8/14 (%57) olguda az sayıda kolumnar hücre izlenmiştir. Bunların seyrek bir kısmında palizadlanma ve apikal çıkıntılar belirsiz olarak izlenmiştir. Genellikle kolumnar hücreler ince formda dikkati çekmiştir. Epitelyal kümelerin hepsinde (14/14) (%100) çok sayıda myoepitelyal hücre saptanmıştır.

Epitelyal kümelerin seyrek bir kısmında üç boyutlu yapılanma izlense de hiçbirinde baskın ve belirgin patern olarak gözlenmemiştir. Belirgin yapısal atipi izlenmemiştir. Atipili proliferatif meme hastalığı tanılı 2 olguda sitolojik atipi dikkati çekmiştir.

Epitelyal kümelere tutunan stroma 12/14 (%86) olguda küçük yoğun stroma olarak izlenmiştir (Resim 4.4). Stellat stroma, birbirini çaprazlayan ağ oluşturan stroma, fibrovasküler kor ve lobüle stroma hiçbir olguda gözlenmemiştir. 1/14 (%7) olguda kollajen sferülozis tespit edilmiştir.

Olguların hepsinde zeminde (%100) izole myoepitelyal hücreler belirgin olarak izlenmiştir. Yalnız hiposellüler özellikte bir olgunun aspirasyon yaymasında zemindeki myoepitelyal hücreler az sayıda bulunmuştur. 5/14 (%36) olguda zeminde genellikle az sayıda izole kolumnar hücreler izlenmiştir. Bir olguda (1/14) (%7) zeminde köpüksü histiyosit seyrek olarak görülmüştür.

Atipili proliferatif meme hastalığı tanısı almış olgulardan birinde fokal sitolojik atipi izlenmiştir. Bu olgunun dokusunda adenozis ve kolumnar hücre

değişikliği izlenmiştir. Epitelyal hücreler az miktarda geyik boynuzu dallanma ve belirgin olarak tabaka şeklinde gözlenmiştir. Bu epitelyal kümelerin bir kısmında üstüste binme ve kalabalık görünüm saptanmıştır. Epitelyal kümelerde az sayıda izlenen kolumnar hücrelerde palizadlı dizelenim korunmuş, apikal çıkıntılar izlenmiştir. Ayrıca zeminde de izole çok sayıda kolumnar hücre dikkati çekmiştir.

Diğer atipili olguda hafif derecede sitolojik atipi mevcuttu. Bu olguya sterotaksik eksizyon yapılmıştı ve doku tanısı adenozis, kolumnar hücre değişikliği, atipili kolumnar hücre değişikliği/FEA ve İDH olarak değerlendirilmiştir. Bu olguda prolifere tübüller ve açılanma yapan duktuslar yanısıra belirgin ve baskın tabakalar izlenmiştir. Belirgin bir yapısal atipi saptanmamıştır. Kümeler içinde az sayıda kolumnar hücre gözlenmiş, bunlarda palizadlanma ve apikal çıkıntılar belirsiz olarak değerlendirilmiştir. Kümeler içinde ve zeminde çok sayıda myoepitelyal hücre tespit edilmiştir. Epitelyal kümelere tutunan az miktarda küçük yoğun stroma izlenmiştir.

4.3. Papiller lezyonlar

Papiller lezyon spektrumunda 28 olgu değerlendirilmiştir. Bu olgulardan bir tanesi göğüs duvarında yerleşmiş nüks invaziv papiller karsinom olgusuydu.

27 papiller lezyon spektrumundaki olguda yaş ortalaması 51,8 idi. 27 olgudan 12 tanesine eksizyonel/sterotaksik biyopsi yapılmış, bir olguda mastektomi uygulanmıştı.

Papiller lezyon spektrumundaki 27 olgunun 24'ünde lezyon çap bilgisine ulaşılmış bunlarda ortalama çap 14,6mm olarak bulunmuştur. Radyolojik verilerden en sık karşımıza çıkan 16/27 (%59) olguda lezyonun duktus ilişkili olması idi. 12/27 (%44) olguda lezyonun areola komşuluğu tarif edilmekteydi. 8/27 (%30) olguda kalsifikasyon bildirilmişti.

5/27 (%18) olgu sitolojide atipili proliferatif meme hastalığı/atipik papillomatöz lezyon tanısı almıştır. Hücre bloğu/trucut iğne biyopsilerinde de atipik papillomatöz lezyon olarak tanı verilmiştir. Bunlardan ikisinin eksizyonu yapılmış ve ikisinin dokusu da enkapsüle papiller karsinom olarak değerlendirilmiştir. Enkapsüle papiller karsinom tanılı olgulardan birinde de lezyona eşlik eden kolumnar hücre değişikliği ve düşük dereceli DKİS alanları tespit edilmiştir. Atipili denen diğer 3 olgunun eksizyonu arşiv kayıtlarımızda bulunamamıştır.

22/27 (%82) olgu sitolojide proliferatif meme hastalığı/papiller lezyon tanısı almıştır. Bunlardan bir kısmının (6 olgu) tanısında "kompleks papiller lezyon" terimi kullanılmıştır. Proliferatif meme hastalığı/papiller lezyon tanılı olguların hücre bloğu veya trucut iğne biyopsilerinin hepsinde İDP saptanmıştır. 4 olguda eşlik eden kolumnar hücre değişikliği, 4 olguda eşlik eden adenozis ve 2 olguda eşlik eden İDH alanları gözlenmiştir. 22 olgunun 11 tanesine eksizyonel/sterotaksik biyopsi yapılmıştır. 11 olguya ait dokuların 10'unda İDP izlenmiş, birinde ise kolumnar hücre değişikliği, adenozis ve İDH izlenmiştir. Eksizyon yapılan 11 olgudan 9'una kolumnar hücre değişikliği, 7'sine İDH, 5'ine adenozisin eşlik ettiği tespit edilmiştir. 3 olguda atipili kolumnar hücre değişikliği/FEA ve 2 olguda da ADH bulunmuştur. Olgulardan birinde kompleks sklerozan lezyon ve üçünde radyal skar tespit edilmiştir. Eksize edilen olgulardan biri solid papillom özelliğindeyken bir olgunun dokusu juvenil papillomatozis olarak değerlendirilmiştir. Lezyon içinde kolumnar hücre değişikliği, adenozis ve İDH alanları gözlenmiştir.

27 olgunun 13'ünün (%48) dokularında papiller lezyona eşlik eden benign proliferatif lezyon saptanmıştır. Bu lezyonlar kolumnar hücre değişikliği (9/27) (%33), adenozis (8/27) (%29) ve İDH (8/27) (%29) idi. 3 olguda atipili lezyon olarak (3/27) (%11) atipili kolumnar hücre değişikliği/FEA ve 2 olguda (2/27) (%7) ADH tespit edilmiştir. 3 olguda (3/27) (%11) radyal skar, 1 olguda (1/27) (%4) kompleks skerozan lezyon gözlenmiştir.

Bir olgu dışında 26/27 (%96) olguda aspirasyon yaymalarının sellülaritesi orta derecede ve hipersellüler olarak değerlendirilmiştir. 26/27 (%96) olguda epitelyal hücrelerde papiller yapılanma gözlenmiştir. Bunlardan 22/27 (%81) tanesinde papiller yapılanma baskın patern olarak izlenmiş, 4/27 (%15) olguda az sayıda papiller yapı gözlenmiştir. 1/27 (%4) olguda az sayıda geyik boynuzu dallanan yapılar, 9/27 (%33) olguda genellikle az sayıda prolifere tübüller, 2 olguda (%8) da az sayıda açılanma yapan duktus izlenmiştir. Prolifere tübül veya açılanma yapan duktus içeren 8 olgunun 6 tanesinde papiller lezyona eşlik eden adenozis alanları tespit edilmiştir. 11/27 (%41) olguda epitelyal kümeler tabakalar halinde de izlenmiştir. Tabaka içeren 11 lezyondan 7 tanesinin doku tanısında eşlik eden kolumnar hücre değişiklileri ve bir tanesinde İDH saptanmıştır.

Epitelyal kümelerde13/27 (%48) olguda apokrin hücreler az veya çok sayıda izlenmiştir. Kümelerin hepsinde (%100) az veya çok sayıda kolumnar hücre ve çok sayıda myoepitelyal hücre gözlenmiştir. Kolumnar hücrelerde 9/27 (%33) olguda belirgin palizadlanma, 6/27 (%22) olguda apikal çıkıntılar dikkati çekmiştir. Kolumnar hücreler kalın ve ince formda izlenmiştir.

Epitelyal kümelerin hepsinde papiller organizasyona özgü üç boyutlu yapılanma izlenmiştir. Ancak doku tanısı enkapsüle papiller karsinom olan iki olguda (%7) hücrelerin kalabalıklaşması, üstüste binmesi ve yer yer diskoheziv gruplar oluşturması ile karakterli belirgin yapısal atipi dikkati çekmiştir. Sitolojide atipili proliferatif meme hastalığı denen 5/27 (%18) olguda epitelyal hücrelerde sitolojik atipi gözlenmiştir.

Epitelyal kümelere tutunmuş stroma 17/27 (%63) olguda stellat özellikte, 15/27 (%55) olguda birbirini çaprazlayan ağ oluşturacak biçimde izlenmiştir (Resim 4.5). 13/27 (%48) olguda fibrovasküler kor gözlenmiştir. Hiçbir olguda lobüle stroma izlenmemiştir. 3/27 (%11) olguda küçük yoğun stroma, 5/27 (%18) olguda da kollajen sferülozis izlenmiştir.

Tüm olgularda (%100) zeminde izole myoepitelyal hücreler gözlenmiştir. Olguların çoğunda 19/27 (%70) zemindeki myoepitelyal

hücreler az sayıda bulunmuştur. Olguların çoğunda 24/27 (%88) zeminde az veya çok sayıda izole kolumnar hücreler izlenmiştir. 23/27 (%85) olguda zeminde köpüksü histiyositler izlenmiş ve çoğunda 14/27 (%52) çok sayıda bulunmuştur.

27 olgunun 2 tanesinde eksizyon tanısı enkapsüle papiller karsinom idi. Bu iki olguda diğer papiller lezyonlardan farklı olarak köpüksü histiyositler az sayıda ve izole kolumnar hücreler çok sayıda izlenmiştir. Epitelyal küme içinde myoepitalyal hücreler az sayıda saptanmıştır. Diğerlerine benzer şekilde epitelyal kümelerde fibrovasküler kor ve stellat stroma gözlenmiştir.

27 olgu dışındaki göğüs duvarında nüks kitle olarak değerlendirilen ve doku tanısı invaziv papiller karsinom olan olgu 73 yaşında kadın hasta idi. Sitolojide de “invaziv özellikte malign lezyon, papiller karsinomla uyumlu” olarak raporlanmıştı. Hiperselllüler özellikteki aspirasyon yaymalarında epitelyal hücrelerde belirgin olarak papiller organizasyon dikkati çekmiştir. Kümeler içinde sitolojik atipisi belirgin bir kısmı kolumnar özellikte hücreler izlenirken myoepitelyal hücre izlenmemiştir. Papiller epitelyal yapılar arasında stellat stroma, birbirini çaprazlayan ağ oluşturan stroma ve fibrovasküler kor mevcuttu. Zeminde izole myoepitelyal hücreler ve köpüksü histiyositler izlenmemiş çok sayıda kolumnar hücre izlenmiştir (Resim 4.5).

4.4. Fibroadenom

Kontrol olarak ele alınan 8 fibroadenom olgusunun hepsi kompleks fibroadenom özelliğindeydi. Olguların yaş ortalaması 38,5 olarak bulunmuştur. 1 olgunun radyolojik verilerine ulaşılamamıştır. Lezyonların ortalama çapı 24,1mm olarak hesaplanmıştır. 7/7 (%100) olguda lezyon iyi sınırlı lobüle özellikte, 2/7 (%28) olgu hipoekoik özellikte tanımlanmıştır.

8 olgudan ikisi (%25) sitolojide atipili proliferatif meme hastalığı olarak değerlendirilmiştir. Olguların ikisinde de eksizyon yapılmıştır. Bu olgulardan birinin hücre bloğunda fibroadenoma eşlik eden kolumnar hücreli değişiklik;

eksizyon dokusunda da kolumnar hücreli değişiklik, adenozis ve İDH izlenmiştir. Diğer atipili tanılı olgunun hücre bloğunda fibroadenoma eşlik eden kolumnar hücreli değişiklik, atipili kolumnar hücre değişikliği/FEA ve ADH; eksizyon dokusunda da bu lezyonlar yanısıra düşük dereceli DKİS ve İDH alanları izlenmiştir.

6/8 (%75) olguda sitoloji tanısı proliferatif meme hastalığı idi. Bu olgulardan 5'inin hücre bloğunda fibroadenoma eşilk eden kolumnar hücreli değişiklik ve 3'ünün hücre bloğunda adenozis izlenmiştir. 6 olgunun birine eksizyon yapılmış ve dokusu kolumnar hücre değişikliği, adenozis ve İDH olarak değerlendirilmiştir.

8 kompleks fibroadenom olgusunda fibroadenoma en sık eşlik eden lezyon kolumnar hücre değişikliği (7/8) (%87) ve adenozis (4/8) (%50) olarak bulunmuştur.

Kompleks fibroadenom olgularının hepsinin aspirasyon yaymaları (8/8) (%100) orta derecede veya hipersellüler özellikte idi. Hiçbirinde papiller yapı izlenmezken 7/8 (%87) olguda belirgin geyik boynuzu dallanmalar, 2/8 (%25) olguda prolifere tübüler ve 4/8 (%50) olguda açılanma yapan duktus yapıları izlenmiştir (Resim 4.6). Prolifere tübül veya açılanma yapan duktus içeren 5 olgunun üçünde fibroadenoma eşlik eden adenozis saptanmıştır. 8/8 (%100) olguda tabakalar az ve çok sayıda izlenmiştir. Bu 8 olgunun 7'sinde fibroadenoma eşlik eden kolumnar hücreli değişiklik gözlenmiştir.

Epitelyal kümelerde 3/8 (%37) olguda az sayıda apokrin metaplazi, 8/8 (%100) olguda az ve çok sayıda kolumnar hücreler ve 8/8 (%100) olguda çok sayıda myoepitelyal hücreler izlenmiştir. Epitelyal kümelerdeki kolumnar hücrelerde 4/8 (%50) olguda palizadlanma ve apikal çıkıntılar seçilmiş, diğer dört olguda net seçilememiştir.

Bir olguda kolumnar hücrelerin üç boyutlu yapı ve kribriform yapı oluşturmasıyla karakterli belirgin yapısal atipi ve epitelyal hücrelerde sitolojik atipi mevcuttu. Bu olgu sitolojide atipili proliferatif meme hastalığı olarak,

eksizyonunda da ADH ve düşük dereceli DKİS olarak değerlendirilmiştir. Atipili proliferatif meme hastalığı tanılı diğer olguda da epitelyal hücrelerde sitolojik atipi gözlenmiştir.

7/8 (%87) olguda lobüle stroma, 3/8 (%37) olguda küçük yoğun stroma ve 1/8 (%12) olguda stellat stroma izlenmiştir (Resim 4.6). Hiçbir olguda birbirini çaprazlayan ağ oluşturan stroma, fibrovasküler kor ve kollajen sferülozis izlenmemiştir.

Tüm olgularda (%100) zeminde izole myoepitelyal hücreler çok sayıda saptanmıştır (Resim 4.6). 6/8 (%75) olguda zeminde izole kolumnar hücreler az sayıda izlenmiştir. Zeminde köpüksü histiyosit gözlenmemiştir.

4.5. Karşılaştırmalı bulgular

Tablo 4.1. Lezyonların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Olgu	Yaş	Çap -mm	Radyolojik veriler
Kolumnar hücreli lezyon	21	45,5	15	%59 kalsifikasyon %66 kistik %43 solid
Adenozis	14	39,1	16,2	%50 lobüle %36 solid %36 hipoekoik
Papiller lezyon	27	51,8	14,6	%59 duktus ilişkili %44 areola komşuluğu %30 kalsifikasyon
Kompleks fibroadenom	8	38,5	24,1	%100 lobüle %28 hipoekoik

Tablo 4.2. Lezyonlarda gözlenen epitelyal küme konfigürasyonlarının karşılaştırılması.

	Kolumnar hücreli lezyon	Adenozis	Papiller lezyon	Fibroadenom
Sellülarite (orta-belirgin)	95	86	96	100
Papiller yapı %	5	0	96	0
Geyik boynuzu dallanma %	5	14	4	87
Prolifere tübül %	43	79	33	25
Açılanma yapan duktus %	43	100	8	50
Tabaka %	100	36	41	100

Tablo 4.3. Epitelyal kümeler içinde izlenen hücrelerin karşılaştırılması.

	Kolumnar hücreli lezyon	Adenozis	Papiller lezyon	Fibroadenom
Kolumnar hücre %	100 (çok)	57 (az)	100 (az/çok)	100 (az/çok)
Myoepitelyal hücre %	100 (çok)	100 (çok)	100 (çok)	100 (çok)
Apokrin hücre %	90 (az/çok)	28 (az)	48 (az/çok)	37 (az)

Tablo 4.4. Epitelyal kümelerde izlenen kolumnar hücrelerin özellikleri.

	Kolumnar hücreli lezyon	Adenozis	Papiller lezyon	Fibroadenom
Palizadlanma %	90	Belirsiz	33	50
Apikal çıkıntılar %	62	Belirsiz	22	50
Kolumnar hücre şekli %	Kalın ve oval	Genellikle ince	Kalın ve ince	Genellikle ince

Tablo 4.5. Epitelyal kümelere tutunan stroma karşılaştırılması.

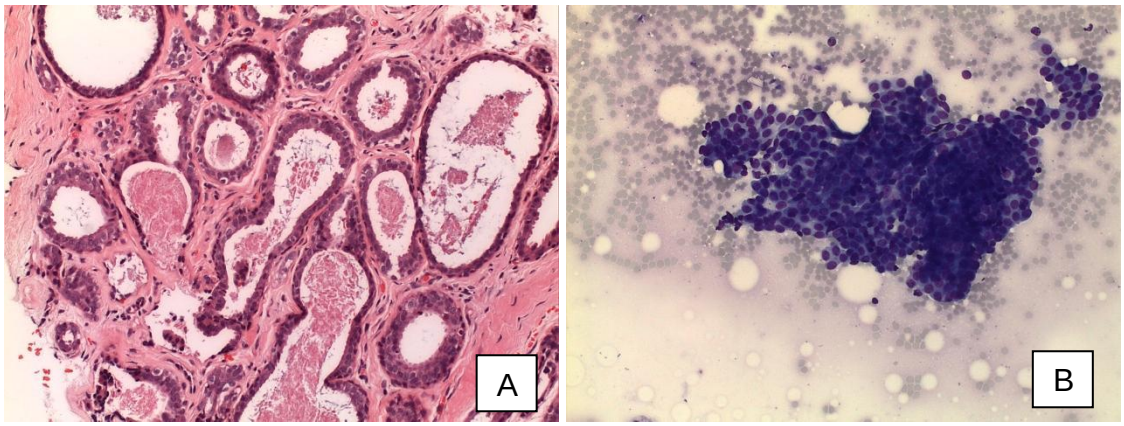
	Kolumnar hücreli lezyon	Adenozis	Papiller lezyon	Fibroadenom
Stellat stroma %	21	0	63	12
Biribirini çaprazlayan ağ oluşturan stroma %	0	0	55	0
Fibrovasküler kor %	0	0	48	0
Küçük yoğun stroma %	38	86	11	37
Lobüle stroma %	10	0	0	87
Kollajen sferülozis %	10	7	18	0

Tablo 4.6. Zemin özelliklerinin karşılaştırılması

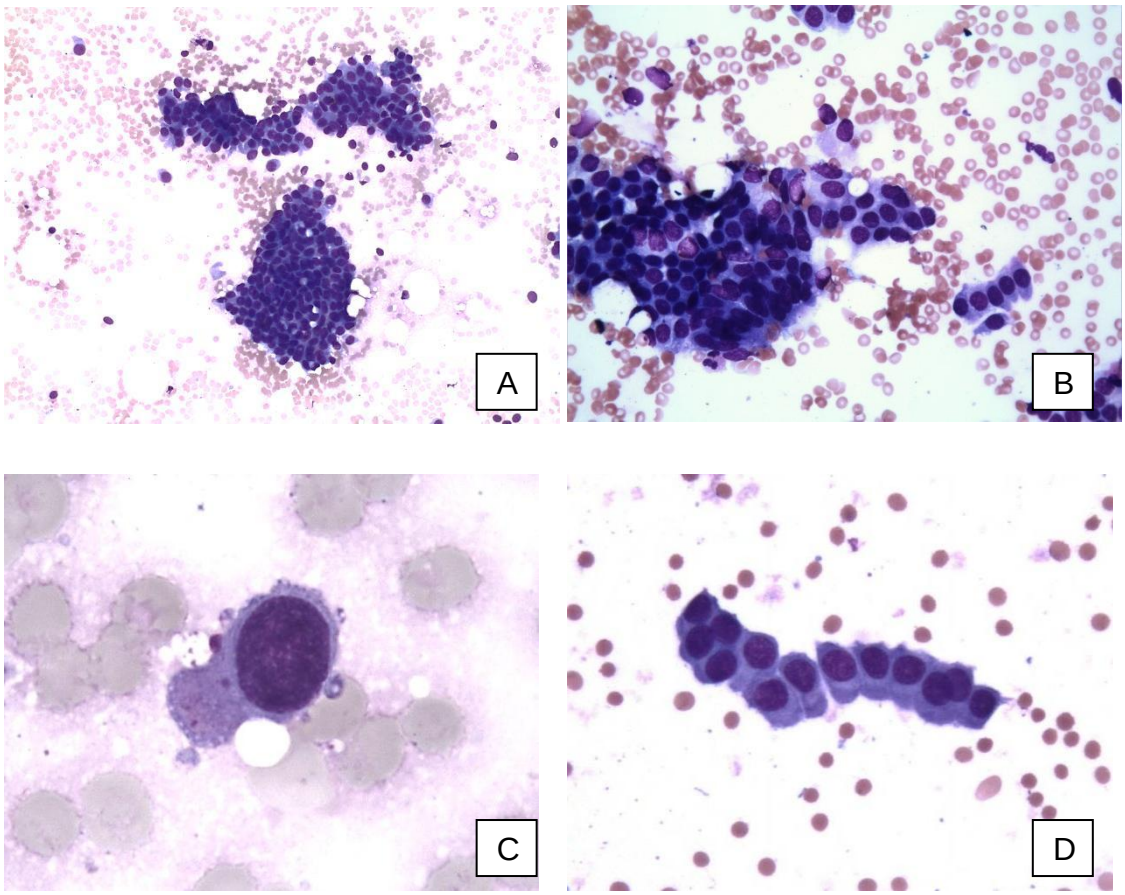
	Kolumnar hücreli lezyon	Adenozis	Papiller lezyon	Fibroadenom
Myoepitelyal hücre %	76 (az)	100 (çok)	100 (az)	100 (çok)
Kolumnar hücre %	71 (az)	36 (az)	88 (az/çok)	75 (az)
Köpüksü histiyosit %	38	7	85 (çok)	0

Tablo 4.7. En sık eşlik eden lezyonlar

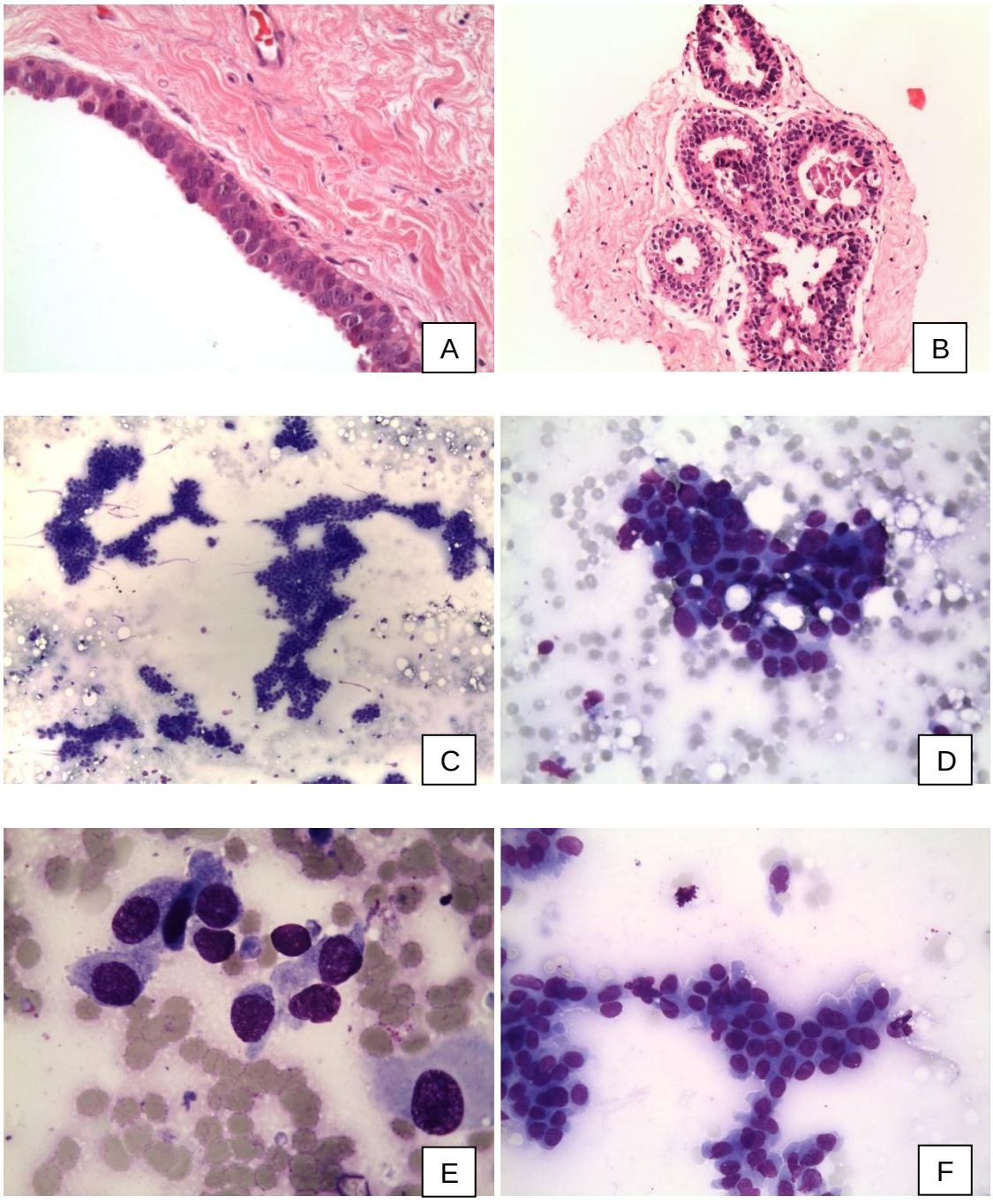
	Kolumnar hücreli lezyon	Adenozis	Papiller lezyon	Fibroadenom
Kolumnar hücreli lezyon %	-	21	33	87
Adenozis %	86	-	29	50
İDH %	66	14	29	37
İDP %	28	0	-	0
FEA %	62	7	11	12
ADH %	14	0	7	12
DKİS %	0	0	0	12
Radyal skar / kompleks sklerozan lezyon %	5	0	15	0



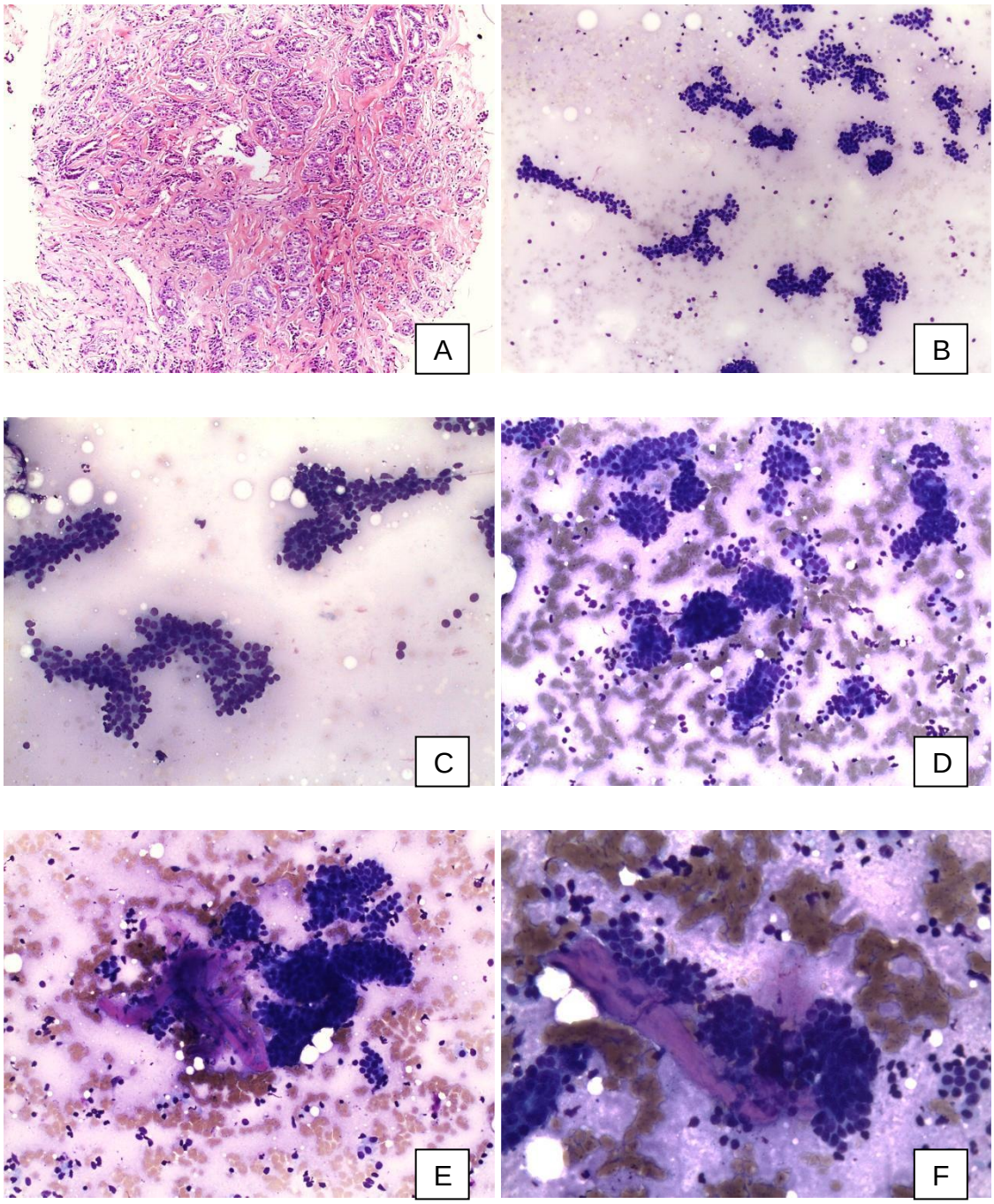
Resim 4.1. Kolumnar hücreli lezyon A. Doku kesiti B. Sitolojik görünüm.



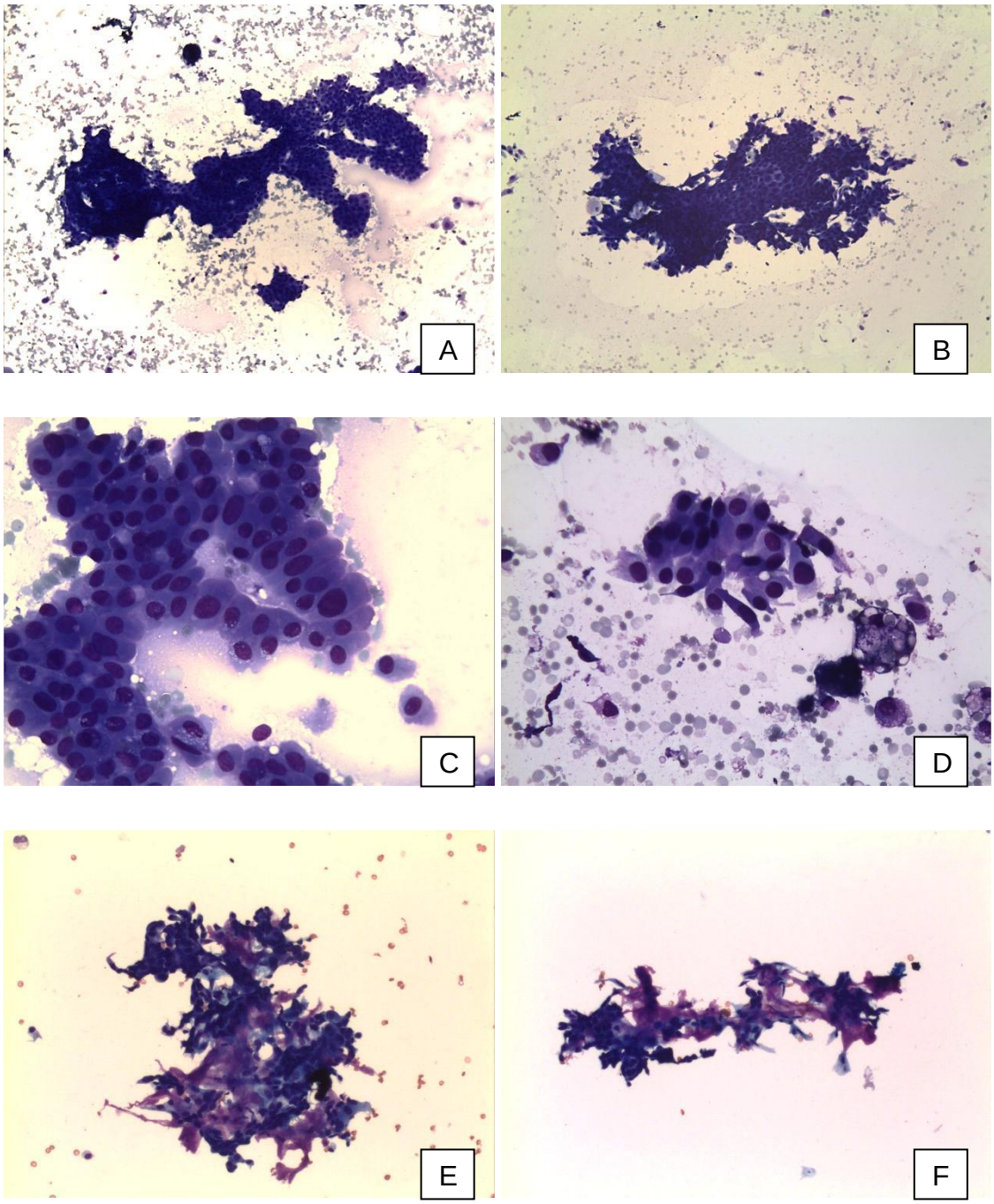
Resim 4.2. Kolumnar hücreli lezyon sitolojik görünüm A, B. Tabakalar C, D. Apikal çıkıntılar ve palizadik dizelenim.

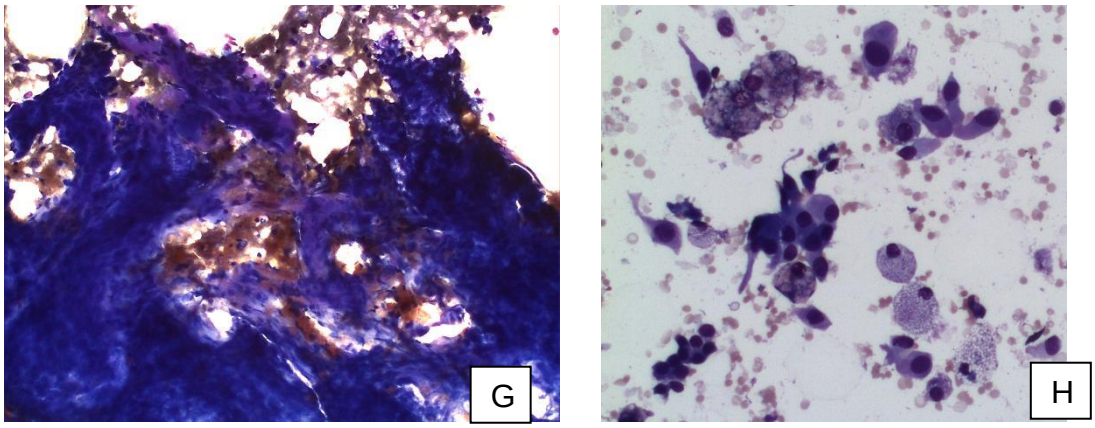


Resim 4.3. Atipili kolumnar hücre değişikliği ve ADH A, B. Doku kesitleri C, D. Sitolojik görünüm E, F. Kolumnar hücrelerin palizadik dizilimi ve apikal çıkıntıları.

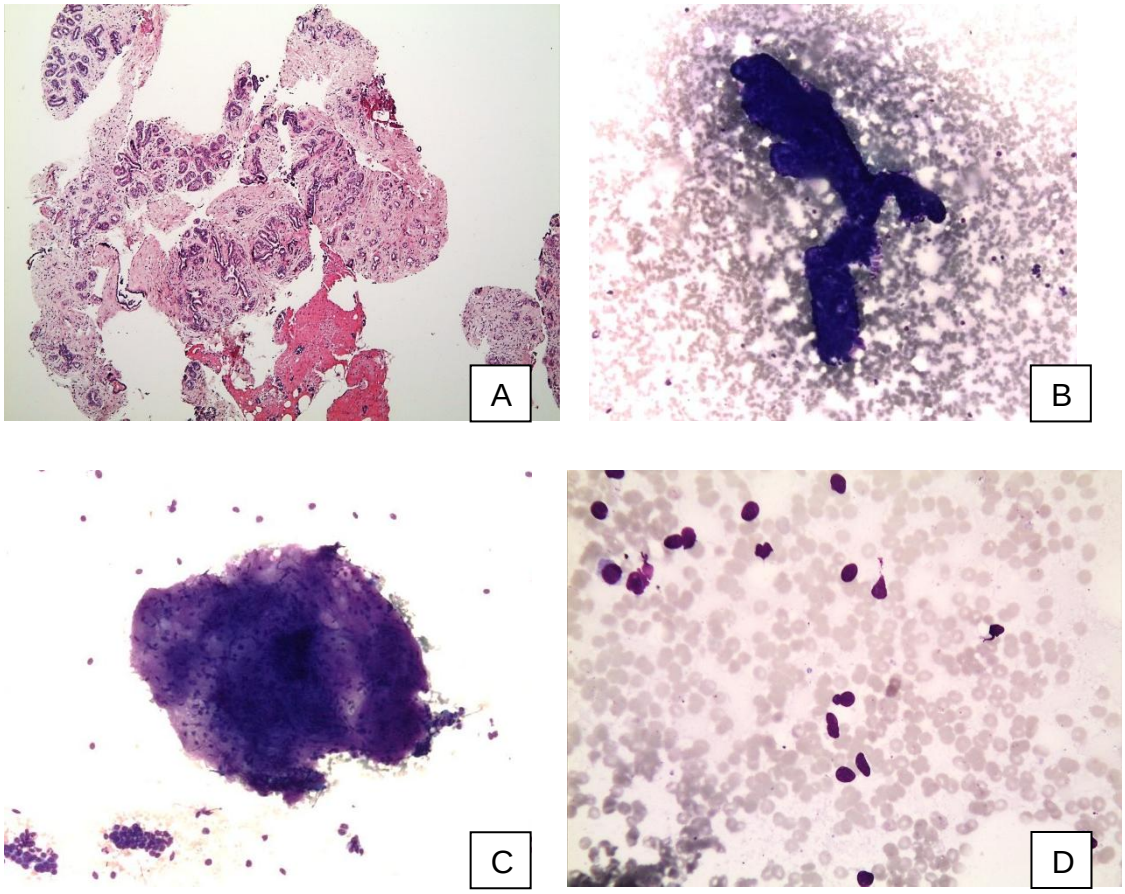


Resim 4.4. Sklerozan adenozis A. Doku kesiti B, C. Açılanma yapan duktus sitolojik görünüm D. Prolifere tübüller sitolojik görünüm E, F. Kümelere tutunan küçük yoğun stroma


A
B
C
D
E
F



Resim 4.5. Papiller lezyon A, B. Papiller kümeler C, D. Kümeler içinde kolumnar hücreler E, F. Stellat stroma G. Biribirini çaprazlayan ağ oluşturan stroma H. Zeminde köpüksü histiyositler ve izole kolumnar hücreler.



Resim 4.6. Kolumnar hücreli değişiklik gösteren kompleks fibroadenom A. Doku kesiti B. Geyik boynuzu dallanma C. Lobüle stroma D. İzole myoepitelyal hücreler.

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malign tümör ve ölüme en sık yol açan kanserdir (1). Bu kanserlerde erken tanının sağkalımı arttırması ve görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle dünyanın birçok ülkesinde belli bir yaştan sonra kadınlara meme kanseri için görüntüleme yöntemleri (mamografi, USG…) ile tarama önerilmektedir.

Ele gelen kitle oluşturan veya tarama yöntemiyle tespit edilen meme lezyonlarının preoperatif değerlendirilmesinde İİAB değerli bir tanı yöntemidir. Yapılan birçok geniş serili çalışmada duyarlılık %85,2-100, seçicilik %94,8-100 ve doğruluk oranı %93,2-97 civarındadır. Yalancı negatiflik oranı %3-5, yalancı pozitiflik oranı ise %0,5-2 arasındadır (2-4, 18, 33). Malign lezyonlarda doğruluk oranı benign lezyonlara göre daha fazladır (5).

Üçlü testin bir parçasını oluşturan preoperatif tanısal yöntem olarak İİAB'nin amacı, klinik ve radyolojik olarak benign değerlendirilen lezyonun benign olduğunu tespit ederek gereksiz cerrahiden sakınmak ve malign olarak değerlendirilen lezyonun malign olduğunu tespit ederek asıl cerrahi işlemi planlanmaktır (21, 22). Ayrıca klinikoradyolojik olarak şüpheli lezyonlarda benign ve malign ayrımını yapabilmek, yapılamıyor ise bir sonraki adım için (eksizyon gibi) öneride bulunmaktır. Sitopatoloğun girişimin yapılacağı merkezde bulunması hastayı görmesini, klinik öyküsünü almasını ve görüntüleme bilgilerine ulaşmasını sağlaması yanında aspirasyonun yeterliliğini değerlendirmek açısından da önemlidir. Böylece multidisipliner bir yaklaşım mümkün olmaktadır.

İİAB'de yalancı negatifliğin en sık nedeni örnekleme hatası olarak bildirilmiştir (4, 18, 28, 85). Ancak düşük dereceli karsinomlar (tübüler karsinom), lobüler karsinom ve müsinöz karsinom da yalancı negatifliğe neden olmaktadır (3, 28, 85). Ciddi hukuki sorunlara yol açabilecek olan yalancı pozitiflik ise daha çok değerlendirme hatasından kaynaklanmaktadır.

Özellikle bazı epitelyal proliferatif lezyonlar (ADH, sklerozan adenozis, duktal / lobular hiperplazi), ve fibroadenom bu durumun en sık nedenleridir (3, 5, 18, 85). Bu hata oranları sitopatoloğun işleme dahil olması, radyoloji rehberliğinde işlem yapılması ve klinikoradyolojik verilerin birlikte değerlendirilmesi ile düşmektedir (3, 16-19). Çalışmamıza dahil edilen tüm olgularda USG eşliğinde ve sitopatolog ile birlikte İİAB yapılmıştır. Hasta başında klinik ve radyolojik veriler de değerlendirilmiştir. Çalışmamızda benign proliferatif meme lezyonları reprodüktif dönem kadınlarda izlenmiştir. Yaş ortalamaları aralığı 38,5-51,8 olarak bulunmuştur. Adenozis ve fibroadenom görece daha genç (38,5-39,1), papiller ve kolumnar hücreli lezyonlar görece daha ileri yaşta (45,5-51,8) tespit edilmiştir. Lezyon ortalama çapları 14,6-24,1mm arasındadır. Kolumnar hücreli lezyonlar, adenozis ve papiller lezyonlar için çap ortalamaları 14,6-16,2mm arasında iken fibroadenomlar diğerlerinden daha büyük ortalama çapa (24,1mm) sahip bulunmuştur. Radyolojik olarak kolumnar hücreli lezyonlar kalsifikasyon, solid ve kistik komponent içermeleri ile tanımlanırken papiller lezyonlar duktus ilişkili ve areolaya komşu, adenozis ve fibroadenom olguları ise sıklıkla lobüle sınırlı ve hipoekoik lezyon olarak tarif edilmiştir. Bu bulgular literatür ile uyumlu bulgulardır (10, 42). Kalsifikasyon kolumnar hücreli lezyonlarda daha sık radyolojik bulgu olarak karşımıza çıksa da diğer benign proliferatif meme lezyonlarında da saptanmıştır.

İİAB yapan ve değerlendiren kişinin tecrübeli olması ve işlemin hasta başında (on-site) yapılması doğruluk oranını arttırdığı gibi yetersiz materyal nedeniyle tanı kayıplarını da azaltmakta, doğruluk oranını arttırmaktadır (7, 8, 19, 86). Hücre bloğu hazırlanması ve değerlendirilmesi kor biyopsi gibi doku paterninin iyi anlaşılmasına böylece duyarlılık ve seçicilik değerlerinin yükselmesine neden olur. Histolojik ve sitolojik kriterler tam örtüşmese de hücre bloğu İİAB'nin tamamlayıcısıdır. Hücre bloğu invazyonun tanınmasına ve proliferatif lezyonların sınıflandırılmasına olanak tanır. Histoloji ve sitoloji birlikte değerlendirilmiş olur. Ayrıca immunhistokimya ve moleküler tetkikler için de doku kaynağı elde edilmiş olur (3, 9, 30).

Kor biyopsi İİAB'ye göre daha geniş çaplı (14-18 gauge) iğneler ile yapılmaktadır. En iyi sonucun İİAB ve kor iğne biyopsisi ile birlikte alındığı bildirilmektedir (30). Çalışmamızda İİAB ile birlikte hücre bloğu elde edilmiş olgular değerlendirilmiştir.

Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle ve artmasıyla benign proliferatif lezyonlar ve düşük dereceli in situ/invaziv karsinomlar daha sık patologların karşısına çıkmaktadır. Benign proliferatif meme hastalıklarının İİAB ve kor biyopsi ile ayrımı zordur (19). Bu lezyonların birçoğu C3-C4 kategorisinde yer almaktadır. Ayrıca bu lezyonlar sıklıkla birarada ve komşuluk halinde bulunurlar (87). Benign proliferatif meme lezyonlarının önemi, bir kısmının meme kanseri gelişimi açısından risk oluşturması ve bir kısmının da İİAB'de yalancı pozitif sonuçlara neden olmasıdır (3, 5). Gözlemciler arasında değerlendirmede en çok farklılığa neden olan ve histopatolojik korelasyonu en düşük olan meme lezyonlarıdır (5, 6). Bu durum İİAB'nin doğruluğunun anlaşılmasını zorlaştırmaktadır. Bunun yerine indetermine kategoriyi ikiye ayıran atipili ve atipisiz proliferatif meme hastalığı terminolojisi önerilmiştir (88). Buna göre İİAB'de lezyonlar sitolojik atipi, myoepitelyal hücre miktarı ve/veya hücresel dizilime göre nonproliferatif, atipisiz proliferatif, atipili prolfieratif ve malign olarak kategorize edilmiştir. Bu sınıflama yaygın kullanılır hale gelmiştir ve klinik olarak anlamlı fark yaratmaktadır (36, 85, 89, 90). Çalışmamızda sitolojik değerlendirmede atipili ve atipisiz benign proliferatif meme hastalığı terminolojisi kullanılmıştır.

Çalışmamızın amacı hasta başında yapılan İİAB ve elde edilen hücre blokları ile memenin benign proliferatif lezyonlarında aspirasyon biyopsilerinin hücre bloğu dokusu ile karşılaştırılarak sitomorfolojik özelliklerinin belirlenmesi ve sitolojik olarak bu lezyonların ayrımının mümkün olup olmadığının araştırılması idi.

5.1. Kolumnar hücreli lezyonlar

Atipisiz ve atipili kolumnar hücreli lezyonların LN, ADH, düşük dereceli DKİS ve düşük dereceli invaziv karsinomlarla birlikte gözlenmeleri ve benzer morfolojik, sitolojik, immunhistokimyasal ve moleküler özellik göstermeleri bu lezyonların benzer yolakları kullandıklarını düşündürmektedir. Bu durum düşük dereceli, östrojen bağımlı duktal ve LN'lerin gelişiminde kolumnar hücreli lezyonların ara lezyonlar olduklarını desteklemektedir (43, 45, 48-54). Bu haliyle kolumnar hücreli lezyonları hiperplastik bir süreçten daha çok neoplastik ara süreç olarak değerlendirmek daha doğru olacaktır. Olguların takip ve denetimi için bu lezyonların patologlar tarafından iyi tanınması gerekmektedir.

Klinik olarak kolumnar hücreli lezyonlar mamografide kalsifikasyon olarak kendini gösterir (42-44, 46). Ancak mamografide kalsifikasyona en sık yol açan lezyonlar fibrokistik değişiklikler, fibroadenom, DKİS ve sklerozan adenozistir (42). Bu kalsifikasyonlar genellikle şüpheli kabul edilir ve radyolojik olarak BIRADS III-IV olarak raporlanır. Çalışmamızda radyolojik veriler arasında en sık kolumnar hücreli lezyonlarda kalsifikasyon tespit edilmiştir.

Kor biyoside kolumnar hücreli değişiklik ve kolumnar hücre hiperplazisi eksizyon için endikasyon oluşturmasa da bu lezyonlarda atipi (atipili kolumnar hücre değişikliği/FEA) görmek eksizyonu gerektirmektedir (10). Bu biyopsilerin ardından yapılan eksizyonlarda %25-30 oranında daha ileri bir lezyon tespit edilebilmektedir (10).

Sitolojide izlenen atipi, kolumnar hücreli lezyonlarda ve diğer proliferatif meme lezyonlarında neoplastik bir lezyonu öngörmek ve eksizyonu önermek için oldukça yararlı bir kriterdir. Atipisiz ve atipili benign proliferatif meme hastalığı terminolojisi bu açıdan oldukça kullanışlıdır.

Çalışmamızda sitolojik olarak atipili olarak değerlendirilen kolumnar hücreli lezyonaların hepsinin dokusunda atipili kolumnar hücre

değişikliği/FEA ve bir kısmında da ADH tespit edilmiştir. Ancak bir kısım atipisiz olguda da dokuda atipili kolumnar hücre değişikliği/FEA saptanmıştır. Bu nedenle radyolojik ve sitolomorfolojik olarak kolumnar hücreli lezyon olduğu düşünülen olgularda hastanın klinik özelliklerine göre eksizyon veya en azından yakın takip önerilmelidir.

Kolumnar hücreli lezyonların İİAB'deki morfolojik özelliklerini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır (46, 47).

Jensen ve Kong'un yaptığı biyopsi ile konfirme edilmiş İİAB ile kolumnar hücreli lezyon tanısı almış 10 olguda bu lezyonlar genişlemiş nükleusa, ince granüler sitoplazmaya ve belirgin hücre sınırlarına sahip hücrelerden oluşan tabakalar olarak belirtilmiştir (47). Çalışmamızda tüm kolumnar hücreli lezyonlarda tabakalar mevcuttu. Adenozis ve İDH'nin sıklıkla eşlik ettiği olgularımızda tabakalara açılanma yapan duktuslar ve prolifere tübüller de eşlik etmiştir. Bu tabakalar yer yer kısa dallanmalar ve üç boyutlu konfigürasyon gösterse de bir olgu dışında hiçbirinde gerçek yapısal atipi izlenmemiştir.

Sitolojik atipi içeren olgularımızda da Jensen ve Kong'un belirttiği gibi kümeler oluşturan hücrelerde orta derecede nükleer pleomorfizm, fokal nükleer membran düzensizliği izlenmiştir (47). Ancak kümeler içinde myoepitelyal hücre azlığı bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda belirgin olarak gözlenmemiştir.

Jensen ve Kong'un kolumnar hücreli lezyonlarda behsettiği apokrin metaplazideki kadar yoğun olmayan ince granüler sitoplazmanın değerlendirmesi oldukça güç, subjektif bir kriter olduğu için kriterlerimiz arasında yer almamıştır.

Saqi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 20 adet kalsifikasyon nedeniyle eksize edilerek dokularıyla karşılaştırılmış kolumnar hücreli lezyon sitolojik özellikleriyle değerlendirilmiştir. Ancak bu vakaların bir ksımına fibroadenom ve proliferatif lezyonlar eşlik etmektedir. Kolumnar hücreli

lezyonlar geniş nükleuslu duktal epitelyal hücreler ve myoepitelyal hücrelerin oluşturduğu üç boyutlu koheziv hücre grupları olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada epitelyal grupların ortasında üstüste binen poligonal hücreler ve periferinde apikal çıkıntılar bulunduran palizadlanmış kolumnar hücreler karakteristik olarak belirtilmiştir (46). Çalışmamızda çoğunlukla tabaka oluşturan ve yer yer üç boyutlu konfigürasyon gösteren tabakalarda kolumnar hücrelerin çok büyük oranda ve diğer lezyonlara göre daha sıklıkla palizadlanma ve sitoplazmik apikal çıkıntılar gösterdiği gözlenmiştir. Kolumnar hücrelerin palizadik dizelenimi kümelerin periferinde daha belirgin izlenmiştir. Kolumnar hücrelerde diğer lezyonlardakine oranla daha kalın ve daha oval görünüm dikkati çekmiştir.

Zeminde saçılmış myoepitelyal hücreler (bipolar çıplak nükleus) benign proliferatif meme lezyonlarında beklenen hücrelerdir. Kolumnar hücreli lezyonlarda ve bizim çalışmamızda da zeminde myoepitelyal hücreler izlenmiştir. Zeminde izole sakin görünümlü kolumnar hücreler de daha önceki çalışmalarda tarif edilmiş, olgularımızda da gözlenen hücrelerdi (46, 47).

Kolumnar hücreli lezyonların sitolojik özelliklerini tarif eden çalışmalarda sklerozan adenozis, papiller lezyonlar ve fibroadenomdan farklı olarak özel bir stromadan bahsedilmemektedir. Bu çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da kolumnar hücreli lezyonlara özgü bir stroma saptanmamıştır (46, 47).

Çalışmamızda kolumnar hücreli lezyonların literatürle uyumlu olarak yer yer üç boyutlu adalar veya tabakalar oluşturan duktal ve myoepitelyal hücrelerden meydana geldiği izlenmiştir. Kümelerdeki epitelyal hücrelerin periferinde palizadik dizelenim gösteren, apikal çıkıntılara sahip kolumnar hücreler gözlenmiştir. Sıklıkla bu lezyonlara apokrin metaplazinin de eşlik ettiği görülmüştür. Bu lezyonlarda zeminde çok sayıda izole kolumnar ve myoepitelyal hücre izlenmiştir.

Kolumnar hücreli lezyonların İİAB ayırıcı tanısında papiller lezyonlar yer almaktadır (46, 47, 69, 74). Her iki grup lezyonda da küme içinde ve zeminde

izole kolumnar hücreler gözlenir. Papiller lezyonlarda tabakalar içinde fibrovasküler korun olması, zeminde histiyositlerin ve apokrin hücrelerin belirgin olması ayırdedici olarak bildirilmektedir (46, 47, 91). Jensen ve Kong'un çalışmasında apikal çıkıntıların kolumnar hücreli lezyonlar için tipik olduğu bildirilmektedir (47). Field ve Mak'ın çalışmasında da papiller epitelyal kümelerin, stellat stromanın ve birbirini çaprazlayan ağ oluşturan stromanın papiller lezyonlar için karakteristik olduğu bildirilmektedir (91).

Çalışmamızda benzer yaş grubunda izlenen ve benzer çapa sahip kolumnar hücreli lezyonlar ile papiller lezyonlar arasında görüntüleme bulgularının farklı olduğu gözlenmiştir. Literatürle uyumlu olarak kolumnar hücreli lezyonlar daha çok kalsifikasyon ile kendini gösterirken papiller lezyonlar duktus ilişkili ve/veya areolaya komşu lezyonlar olarak izlenmiştir (10, 42). Sitomorfolojik olarak kolumnar hücreli lezyonlar daha çok tabakalar, papiller lezyonlar ise üç boyutlu keskin solid adalar halinde gözlenmiştir. Küme içinde kolumnar ve myoepitelyal hücreler benzer şekilde çok miktarda saptanmıştır. Ancak kolumnar hücrelerin, kolumnar hücreli lezyonlarda daha çok palizadlanma ve apikal çıkıntılar oluşturma eğiliminde olduğu dikkati çekmiştir. Epitelyal gruplara tutunan küçük yoğun stroma ve kollajen sferülozis her iki grup lezyonda da izlenmiştir. Papiller lezyonlarda daha çok izlenen stellat stroma her iki grup lezyonda da izlenmiştir. Ancak literatürle uyumlu olarak fibrovasküler kor ve biribirini çaprazlayan ağ oluşturan stroma papiller lezyonlara özgü bir bulgu olarak gözlenmiştir. Zeminde her iki grup lezyonda da myoepitelyal ve kolumnar hücreler çok sayıda izlenirken köpüksü histiyositlerin çok sayıda ve belirgin olması papiller lezyonlara özgü olarak izlenmiştir.

Kolumnar hücreli lezyonların ayırıcı tanısına giren bir başka lezyon da fibroadenomdur (46, 47). Birçok çalışmada (28, 66, 92) geyik boynuzu dallanmaların, lobüle stromal fragmanların ve zemindeki çok sayıda myoepitelyal hücrenin fibroadenom için ayırdedici olduğu bildirilmektedir. Ayrıca Saqi ve arkadaşlarına göre tek tabakalı balpeteği görünümü ve geyik boynuzu dallanan kümeler fibroadenom için, Jensen ve Kong'un çalışmasına

göre zeminde histiyositlerin varlığı kolumnar hücreli lezyon için ayırdedici olarak ifade edilmektedir (46, 47).

Çalışmamızda kolumnar hücreli lezyonlara göre daha genç yaşta izlenen ve daha büyük, lobüle kitle oluşturan fibroadenom olguları, aspirasyon yaymalarında literatürle uyumlu olarak belirgin geyik boynuzu dallanmalar gösteren epitelyal kümeler oluşturmaktadır (28, 66, 92). Kolumnar hücreli lezyon ve fibroadenom olgularının hepsinde tabakalar izlenirken fibroadenom olgularındaki tabakaların daha geniş ve balpeteği görünümünde olduğu, kolumnar hücreli lezyonlarda ise daha küçük ve kısa dallanmalar gösterdiği dikkati çekmiştir. Her iki grup lezyonda da az miktarda açılanma yapan duktus, prolifere tübül gözlenmiş, papiller yapı izlenmemiştir. Kümeler içinde myoepitelyal ve kolumnar hücreler arasında fark izlenmezken apokrin hücrelerin kolumnar hücreli lezyonlarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Ancak kümeler içindeki kolumnar hücrelerde benzer oranda apikal çıkıntılar izlenirken palizadlanmanın kolumnar hücreli lezyonlarda daha fazla bulunduğu ve kolumnar hücrelerin fibroadenom olgularında daha ince formda olduğu gözlenmiştir. Her iki grup lezyonda da az miktarda stellat stroma ve kümelere tutunan küçük yoğun stroma izlenmiştir. Lobüle miksoid stroma literatürle uyumlu olarak fibroadenomda belirgin olarak saptanmıştır (28, 66, 92). Her iki grup lezyonda da zeminde myoepitelyal hücreler izlenmiş ancak literatürde belirtildiği gibi fibroadenomda belirgin ve çok sayıda olduğu dikkati çekmiştir (28, 66, 92). İzole kolumnar hücreler benzer oranda izlenmiştir. Jensen ve Kong'un çalışmasında belirtiği gibi fibroadenom olgularında zeminde histiyosit izlenmemiştir (47).

Kolumnar hücreli lezyonların ayırıcı tanısına tübüler karsinom başta olmak üzere düşük dereceli meme karsinomları girmektedir (46, 47). Tekli atipik epitelyal hücreler, dishezyon, hücre kümelerinin myoepitelyal hücre içermemesi ve duktusların angüler veya belirgin kribriform olması ayırdedici olarak ifade edilmektedir. Çalışmamızda bir olguda düşük dereceli duktal karsinom mevcuttu. Oldukça hipersellüler özellikteki bu olgunun aspirasyon yaymasında yaygın diskoheziv hücre grupları izlenmiştir. Literatürle uyumlu

olarak kümeler içinde kolumnar hücreler belirgin, myoepitelyal hücreler az sayıda idi. Kümelerde yapısal atipi belirgin, hücrelerde de sitolojik atipi belirgindi. Zeminde izole myoepitelyal hücre ve köpüksü histiyosit izlenmemiş, az sayıda kolumnar hücre gözlenmiştir.

Klinikoradyolojik veriler dahilinde sitomorfolojik olarak kolumnar hücreli lezyon düşünülen olgularda atipi kriterleri dikkatle değerlendirilmelidir. Bu lezyonlarda atipi mevcutsa dokuda da neoplastik bir lezyon çıkma olasılığı yüksektir. Atipisiz proliferatif meme hastalığı olarak değerlendirilse bile kolumnar hücreli lezyonu telkin eden bulgular mevcutsa hala daha ileri bir lezyon çıkma olasılığı daha düşük olmakla birlikte bulunmaktadır. Bu nedenle radyolojik ve sitolomorfolojik olarak kolumnar hücreli lezyon olduğu düşünülen olgularda hastanın klinik özelliklerine göre eksizyon veya en azından yakın takip önerilmelidir.

5.2. Adenozis/Sklerozan lezyonlar

Adenozislerin ve sklerozan lezyonların önemi radyolojik olarak malignite ile karışmalarından ileri gelir. Görüntüleme yöntemleri ile mikrokalsifikasyon ve bazen kitle görünümünde olabilirler. Özellikle sklreozan lezyonların spiküle kitle oluşturmaları bu lezyonlarda sitolojik veya patolojik tanıyı gerekli kılmaktadır (58, 60, 62).

Tek başına adenozis veya sklerozan lezyon varlığı, beraberindeki benign lezyonlardan bağımsız olarak meme karsinom riskini arttırmaktadır. Ancak bu risk atipisiz benign proliferatif meme lezyonlarından fazla değildir (38, 60, 63, 64).

Klinik veya radyolojik olarak kuşku uyandıran bu lezyonlara yaklaşımda İİAB iyi bir yol olabilir. Adenozis veya sklerozan lezyonların preoperatif sitolojik imprinti veya frozen incelemesi yanıltıcı olabilir. Doku morfolojisinin değerlendirmesi bile zor olabilen bu lezyonlarda artefakt malignite ayrımını

iyice zorlaştıracaktır. İİAB ile benign malign ayrımı yapılabildiği gibi bu lezyonlar tanınırsa takip açısından da yararlı olacaktır (66).

Benign sklerotik lezyonlar İİAB'de örnekleme zorluğu yanısıra değerlendirme aşamasında da yalancı pozitifliğe açabileceklerinden tanısal sıkıntı yaratabilirler (3, 5, 12, 18, 29, 30, 93). Ayrıca adenozis birçok diğer proliferatif meme lezyonuna da eşlik edebileceğinden sitolojik olarak tanınmalıdır. Bugüne kadar az sayıda, adenozis/sklerozan lezyon aspirasyon bulgularını bildiren çalışma mevcuttur (59, 66, 94). Bu çalışmalar adenozis olgularının sitolojik olarak kendine özgü özellikler içerdiğini ve tanınabileceğini ifade etmektedirler.

Kundu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada trucut biyopsi ile konfirme edilmiş 25 sklerozan adenozis olgusu incelenmiştir (59). Genellikle iyi sınırlı hipoekoik lezyon görünümünde olan bu lezyonların çoğunda düşük-orta sellülarite, değişken miktarda küçük koheziv hücre grupları/tübüller ve fokal diskoheziv epitelyal kümeler/tekli hücreler ve epitele tutunan küçük yoğun fibröz stroma tespit edildiği bildirilmektedir. Tübüllerde angulasyon ve sivri uç ("pointed end") tariflenmiştir. Büyük epitelyal kümelerin daha çok eşlik eden diğer proliferatif patolojiler ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (59).

Cho ve Oh'un yaptığı çalışmada eksizyonu yapılmış 7 sklerozan adenozis olgusu sitolojik özellikleriyle değerlendirilmiştir (66). Genellikle iyi sınırlı, hafif hipoekoik görünümde olan bu lezyonların ortak özellikleri orta derecede sellüler veya hipersellüler olmaları, değişken arkitektüre sahip küçük ve büyük epitelyal hücre grupları içermeleri, asiner gruplar bulundurmaları, saçılmış diskoheziv ancak belirgin sitolojik atipi göstermeyen tekli epitelyal hücreler ve epitelyal kümelere ve asinilere tutunan küçük yoğun hyalinize stroma içermeleri olarak bildirilmektedir (66).

Çalışmamızda benzer şekilde sklerozan adenozis olguları radyolojik olarak lobüle özellikte tanımlanmıştır. Genellikle orta-hipersellüler özellikteki aspirasyon yaymalarının diğer benign proliferatif lezyonlar kadar çok sellüler özellikte olmadığı gözlenmiştir. Hepsinde açılanma yapan duktus ve çoğunda

prolifere tübül izlenmiştir. Tübül ve duktusların çoğunda sivri uç (“pointed end”) gözlenmiştir. Bunun yanısıra az sayıda tabaka ve geyik boynuzu dallanma da izlenmiştir. Daha önceki çalışmalarda belirtilen diskoheziv kümeler olgularımızın bir kısmında da izlenmiştir ancak skorlanmamıştır. Olguların çoğunda literatürle uyumlu olarak epitelyal kümelere tutunan küçük yoğun stroma saptanmıştır (59, 66). Beklendiği üzere kümeler içinde ve zeminde myoepitelyal hücreler belirgin olarak gözlenmiştir.

Ayırıcı tanıda yer alan tübüler karsinom gibi düşük dereceli karsinomlardan ve lobüler karsinomdan ayrımda birçok meme lezyonundaki atipi kriterlerinin önemli olduğu bildirilmektedir. Bunlar diskohezivite, sitolojik atipi ve myoepitelyal hücre azlığıdır. Ayrıca tübüler karsinomda adenozise göre belirgin sert açılı tübüllerin var olması gerektiği bildirilmektedir (59, 66, 94). Ayrıca açılanma yapan duktus varlığı ve küçük tübüllerin varlığı yalancı negatifliğe neden olabilir denmektedir (59). Bu durumda kümelerdeki myoepitelyal hücreler ve sitolojik atipi ayırdedici olacaktır. Çalışmamızda sitolojik atipi içeren ancak belirgin yapısal atipi ve diskohezivite bulundurmayan iki olgunun hücre bloğu dokusunda kolumnar hücre değişikliği izlenmiş, malignite saptanmamıştır. Bu olgulardaki kolumnar hücreler daha oval ve kalın görünüme sahip olmaları nedeniyle hafif sitoloji atipi kritelerini karşılayabilmektedir. Yalnız bir olgumuzda ileri lezyon olarak atipili kolumnar hücre değişikliği/FEA izlenmiştir.

Sklerozan adenozis ayırıcı tanısında yer alan fibroadenom için iyi tanımlanmış morfolojik kriterler vardır. Bunlar dallanan epitelyal kümeler, zeminde çok sayıda myoepitelyal hücreler ve lobüle hiposellüler fibromiksoid stromadır (28, 61, 66, 92). Yalnız Cho ve Oh’un yaptığı çalışmada sitolojik olarak sklerozan adenozis ile fibroadenom kıyaslanmaktadır (66). Fibroadenomdan farklı olarak sklerozan adenozis olgularında asiner tabakalar, saçılmış diskoheziv tekli epitelyal hücreler ve kümelere tutunan küçük yoğun stroma bildirilmektedir (66).

Çalışmamızda yaşları benzer olgularımızda radyolojik olarak fibroadenomlar daha büyük kitle oluşturmaktaydı. Fibroadenom olgularının hepsi lobüle kitle oluştururken sklerozan adenozis olgularının yarısında lobüle kitle tariflenmekteydi. Fibroadenom olgularında tabakalar ve geyik boynuzu dallanmalar baskın patern olarak izlenirken sklerozan adenozis olgularında prolifere tübüller ve açılanma yapan duktuslar belirgin olarak izlenmiştir. Her iki grup lezyonda epitelyal kümeler içinde çok sayıda myoepitelyal hücre ve az sayıda apokrin hücre izlenmiş ancak kolumnar hücreler fibroadenom olgularında daha çok sayıda saptanmıştır. Kolumnar hücreler fibroadenom olgularında kısmen palizadlanma ve apikal çıkıntılar göstermektedir. Her iki grup lezyonda izlenen kolumnar hücreler ince formda saptanmıştır. Literatürle uyumlu olarak fibroadenom olgularında lobüle fibromiksoid stroma belirgin olarak gözlenmiştir (28, 61, 66, 92). Sklerozan adenozis olgularında ise Cho ve Oh'un yaptığı çalışma ile uyumlu olarak kümelere tutunan küçük yoğun stroma fibroadenomda izlenmemiş, adenoziste saptanmıştır (66). Zeminde her iki grup lezyonda da myoepitelyal hücreler çok sayıda izlenmiştir. İzole kolumnar hücreler ise fibroadenom olgularında daha yaygın ve belirgin gözlenmiştir. Sklerozan adenozis ve fibroadenom olgularında izlenen morfolojik ortak özelliklerin, fibroadenomların kompleks olması ve en çok da adenozis sahaları içermesi nedeniyle olduğu kanaatine varılmıştır.

Sklerozan lezyonların periferinde neoplastik bir alan olabileceğinden klinikoradyolojik olarak da şüpheli olan bu lezyonlarda İİAB ile örnekleme, çok eksende ve bilirkişi elinde yapılmalıdır. Ancak klinikoradyolojik veriler dahilinde morfolojik bulgularda tamamen benign özellikte sklerozan adenozisi telkin ediyorsa bu lezyonlarda eksizyon veya yakın takip gerekmez, rutin takip yeterlidir.

5.3. Papiller lezyonlar

Memenin papiller lezyonları, büyük bir kısmı benign olmak üzere maligne doğru bir grup epitelyal lezyonu içerir. Tüm meme lezyonları içinde %2, benign meme lezyonları arasında %8-10 sıklıkta izlenir (45). İDP'da invaziv karsinom gelişme riski diğer benign proliferatif meme hastalıkları kadarken (yaklaşık 1,5-2 kat) atipi bulunduran (ADH veya DKİS) papillomlarda ise risk atipili proliferatif meme hastalıklarında olduğu kadardır (yaklaşık 4-5 kat) (56).

Kor biyopsi ile papiller lezyon olduğu doğrulanan olguların eksizyon dokularında ADH veya DKİS çıkma olasılığı vardır. Atipi varlığında tespit edilme olasılığı artsa da fokal görülen bu lezyonların atipi görülmeden de eksizyonda çıkabildiği bilinmektedir (68) Bu nedenle kor biyopsi ile tanınmış papiller lezyonlarda cerrahi eksizyon yapılmalıdır (80-83).

"National Cancer Institute"a göre bu lezyonlar İİAB'de indetermine kategoride değerlendirilmektedir ve eksizyon gereklidir (70). Ancak klinikoradyolojik verileri ve tecrübeli kişiler tarafından hasta başında (on-site) yapılan İİAB ile yani üçlü yaklaşım ile benign olduğu onaylanan olgularda eksizyon gerekmeyebilir (84).

İDP ile papiller karsinom ayrımı İİAB ile mümkündür (69, 73) diyenler olduğu gibi mümkün olmadığını (70, 74, 75, 95) söyleyenler de vardır.

Bu lezyonlarda prognoz oldukça iyidir. Komşuluğunda DKİS veya invaziv karsinom bulunmayan enkapsüle papiller karsinom bile çok iyi prognoz gösterir. Tedavide eksizyon yeterlidir (10, 42, 45).

Field ve Mak'ın yaptığı çalışmada İDP'yi diğer proliferatif meme lezyonlarından ayıran en spesifik özellik olarak papiller yapıların ortasında birbirini çaprazlayan ağ oluşturan ("meshwork") doku fragmanının bulunması bildirilmektedir. Stellat stroma ve gerçek papiller doku fragmanlarının papillomda görüldüğü ancak tanısal olmadığı duyarlılık ve seçiciliğinin düşük

olduğu vurgulanmaktadır. Sıklıkla söylenen fibrovasküler kora sahip papiller yapıların pek görülmediği, nükleer atipinin bulunmadığı ve tübüler yapıların az görüldüğü söylenmektedir. Proteinöz zeminde makrofajların veya apokrin tabakaların da eşlik ettiği bildirilmektedir. Tekli kolumnar hücrelerin varlığı diğer proliferatif meme lezyonlarında da gözlenmektedir (91).

Çalışmamızda genellikle orta-hipersellüler özellikteki aspirasyon yaymalarında sıklıkla papiller yapılar izlenirken daha az olguda prolifere tübül ve tabakalar da izlenmiştir. Epitelyal kümelerde çok sayıda myoepitelyal ve kolumnar hücreler mevcut, apokrin hücre az sayıda bulunmuştur. Kolumnar hücreler kalın ve ince formda, yer yer palizadlanma ve apikal çıkıntılar içermektedir. Diğer lezyonlarda gözlenmeyen fibrovasküler kor ve birbirini çaprazlayan ağ oluşturan stroma sıklıkla ve özgül olarak izlenmiştir. Sıklıkla stellat stroma ve az sayıda küçük yoğun stroma gözlenmiştir. Lobüle stroma saptanmamıştır. Zeminde çok sayıda myeoepitelyal hücre ve kolumnar hücre izlenmiştir. Diğer lezyonlardan farklı olarak zemindeki köpüksü histiyositler çok sayıda gözlenmiştir. Papiller lezyonlara en sık eşlik eden proliferatif lezyonlar kolumnar hücreli lezyonlar, adenozis ve İDH olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda papiller lezyonların diğer proliferatif meme lezyonlarından farklı kendine özgü özellikleri olduğu tespit edilmiştir. Öncelikle bu lezyonlar radyolojik olarak yüksek oranda duktus ilişkili ve areolaya komşu tariflenmektedirler. Epitelyal kümelerin papiller organizasyon göstermesi, fibrovasküler kor ve/veya birbirini çaprazlayan ağ oluşturan stroma içermesi diğer lezyonlarda bulunmayan özellikler olarak tespit edilmiştir. Zeminde histiyositlerin hemen her olguda ve çok sayıda olması da diğer lezyonlardan ayırdedici bir özellik olarak bulunmuştur.

Papiller lezyonların İİAB'de ayırıcı tanısında yer alan fibroadenomla arasındaki farklar ve benzerlikler çoğunlukla literatürle uyumlu idi (61, 69, 72, 74, 91, 96). Klinik ve radyolojik farkları yanısıra morfolojik olarak papiller lezyonlarda papiller kümeler izlenirken fibroadenom epitelyal kümeleri genellikle geyik boynuzu dallanmalar ve tabakalar oluşturmaktaydı. Her iki

grup lezyonda da kümeler üç boyutlu izlenirken Michael ve Buschmann'ın yaptığı çalışmada belirttiği gibi papiller lezyonların kümelerinin uçları, dallanma noktalarına göre daha sivri, fibroadenom kümelerinin ise dallanma noktaları ince, uçları daha düz ve yuvarlak olarak gözlemlenmiştir (69). Kümelerde her ikisinde de myoepitelyal hücreler sıklıkla izlenirken daha az oranda apokrin hücreler de izlenmiştir.

Literatürde papiller lezyonlarda kolumnar hücrelerin bulunduğu ancak fibroadenomlarda bulunmadığı bildirilmektedir (69, 96). Olgularımızda kolumnar hücreler her iki grup lezyonda da izleniyordu. Ancak fibroadenomda izlenen kolumnar hücreler daha ince formda idi.

Stroma özellikleri literatürde belirtildiği gibi ayırdedici bulunmuştur (61, 69, 72, 74, 91, 96). Papiller lezyonlarda izlenen stroma stellat ve/veya birbirini çaprazlayan ağ oluşturan stroma iken fibroadenomda lobüle stroma izlenmiştir. Fibrovasküler kor da papiller lezyonlarda gözlenmiş, fibroadenomda gözlenmemiştir. Zeminde çok miktarda myoepitelyal hücre ve kolumnar hücre saptanmıştır. Zeminde izlenen myoepitelyal hücreler fibroadenomda çok sayıda iken papiller lezyonlarda daha az sayıda idi. Literatürle uyumlu olarak köpüksü histiyositlerin varlığı ve miktarı papiller lezyonlarda belirgin olarak tespit edilmiştir (61, 69, 72, 74, 91, 96). Her iki grup lezyona da dokuda en sık adenozis ve İDH eşlik etmekteydi.

Papiller lezyonlarda İDP ile papiller karsinomun İİAB farklarını ortaya koymaya çalışan çok sayıda çalışma mevcuttur (69, 71-74, 95, 97). Çalışmalara göre fibrovasküler korun net olmaması, izole küçük papiller grupların veya yapısal atipisi belirgin kompleks papiller yapıların olması, kümelerde dishezyonun belirgin olması, sitolojik atipinin olması ve izole kolumnar hücrelerin çok olması papiller karsinomu İDP'dan ayırdeden özellikler olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda 2 olgunun eksizyon tanısı enkapsüle papiller karsinom idi. Bu iki olguda belirgin sitolojik atipi yanısıra diskoheziv küçük epitelyal kümeler tespit edilmiştir. Diğer papiller lezyonlardan farklı olarak köpüksü histiyositler az sayıda ve izole kolumnar

hücreler çok sayıda izlenmiştir. Diğerlerine benzer şekilde epitelyal kümelerde fibrovasküler kor ve stellat stroma gözlenmiştir.

Papiller lezyonlar ile sklerozan lezyonları sitolojik olarak karşılaştıran Field ve Mak'ın çalışmasında orta-belirgin sellülarite, büyük dokular ve saçılmış küçük dokular, zeminde hafif-orta çıplak bipolar nükleus, makrofaj, az-orta epitelyal ve tekli kolumnar hücreler ortak özellikler olarak bildirilmiştir (97). Stellat doku fragmanı her iki lezyonda da gözlenmiş ancak papiller lezyonlarda daha sık ve çok, kümeler içinde birbirini çaprazlayan ağ oluşturan stroma da papiller lezyonlarda sık ve belirgin, sklerozan lezyonların ise bazılarında ve az sayıda bildirilmektedir. Tübüler yapıların papiller lezyonlarda olmadığı, sklerozan lezyonlarda ise sık olduğu bildirilmektedir (97).

Çalışmamızda benzer çaptaki papiller lezyonlar ile sklerozan adenozis olgularında papiller lezyonların kolumnar hücreli lezyon ve fibroadenomlara göre daha ileri yaşta görüldüğü saptanmıştır. Duktus ve/veya areolaya komşu papiller lezyonlardan farklı olarak adenozis olguları lobüle ve hipoekoik lezyon olarak tarif edilmiştir. Orta-belirgin sellülariteye sahip bu lezyonlarda geyik boynuzu dallanmalar ve tabakalar az miktarda izlenirken papiller yapılar yalnız ve çok miktarda papiller lezyonlarda saptanmıştır. Prolifere tübüller ve açılanma yapan duktuslar ise sklerozan adenozis olgularımızda belirgin olarak izlenmiştir. Kümeler içinde myoepitelyal hücreler çok miktarda her iki grup lezyonda izlenmiş, kolumnar hücreler ise papiller lezyonlarda daha çok miktarda saptanmıştır. Kolumnar hücrelerin palizadlanması ve apikal çıkıntıları adenozis olgularında belirsiz, papiller lezyonlarda ise daha belirgin dikkati çekmiştir. Apokrin hücreler ise hafif oranda papiller lezyonlarda daha fazla gözlenmiştir. Field ve Mak'ın yaptığı çalışmada vurguladığı gibi stellat stroma, birbirini çaprazlayan ağ oluşturan stroma ve fibrovasküler kor sklerozan adenozislerde izlenmemiş papiller lezyonlarda izlenmiştir (97). Kümelere tutunan küçük yoğun stroma ise sklerozan adenozis olgularımızda daha fazla oranda saptanmıştır. Lobüle stroma iki grup lezyonda da görülmemiştir. Kollajen sferülozis iki grup lezyonda da az

sayıda olguda izlenmiştir. İzole myoepitelyal hücreler her iki grup lezyonda da çok miktarda gözlenmiş, izole kolumnar hücreler ve histiyositler ise papiller lezyonlarda oransal olarak daha fazla bulunmuştur. Doku tanısında kolumnar hücreli lezyonlar ve İDH her iki grup lezyona da en sık eşlik eden diğer lezyonlardı.

6. SONUÇ

Memenin benign proliferatif lezyonları genellikle heterojen morfolojik özellikleri içerir. Serimizde kolumnar hücreli lezyonlar, adenozis ve İDH sıklıkla birlikte görülen lezyonlar olarak tespit edilmiştir.

Benign proliferatif meme lezyonları reprodüktif dönem (38,5 yaş - 51,8 yaş) kadınlarda izlenmiştir. Sklerozan adenozis ve fibroadenom görece daha genç (38,5 yaş - 39,1 yaş), papiller ve kolumnar hücreli lezyonlar daha ileri yaşta (45,5 yaş - 51,8 yaş) tespit edilmiştir.

Kolumnar hücreli lezyonlar, sklerozan adenozis ve papiller lezyonlar için çap ortalamaları 14,6-16,2mm arasında iken fibroadenomlar diğerlerinden daha büyük ortalama çapa (24,1mm) sahip bulunmuştur.

Radyolojik olarak kolumnar hücreli lezyonlar kalsifikasyon, solid ve kistik komponent içermeleri ile tanımlanırken papiller lezyonlar duktus ilişkili ve areolaya komşu tanımlanmıştır. Sklerozan adenozis ve fibroadenom olguları ise lobüle sınırlı ve hipoekoik lezyon olarak tarif edilmiştir. Kalsifikasyon, kolumnar hücreli lezyonlarda daha sık radyolojik bulgu olarak karşımıza çıksa da diğer benign proliferatif meme lezyonlarında da bulunabilir.

Değerlendirilen olgularımızın hepsinde İİAB, USG eşliğinde ve sitopatoloğun hasta başında (on-site) bulunduğu ortamda yapılmıştır. Bu durum örneklemenin demonstratif olmasında çok faydalı olmuştur.

Benign proliferatif meme lezyonlarında sitoloji materyalinde sitolojik veya yapısal atipi varlığı “atipili proliferatif meme hastalığı” terimini kullanmamızı gerektirmektedir. Atipili proliferatif meme hastalığı tanılı olguların hepsinin eksizyon dokularında atipili/neoplastik bir lezyon karşımıza çıkmıştır. Bunlar düşük dereceli atipi içeren FEA, ADH ve daha az olarak düşük dereceli DKİS olarak karşımıza çıkmıştır. Bu olgularda tanı için eksizyona ihtiyaç vardır. Dokusunda atipili veya daha ileri bir lezyon içeren

olguların da çok büyük bir kısmı sitolojide atipili denilen olgulardır. Ancak atipi görülmemişse de özellikle kolumnar hücreli lezyonlarda dokuda ileri bir lezyon çıkabilmektedir.

Atipisiz ve atipili benign proliferatif meme hastalığı terminolojisi meme lezyonlarında neoplastik bir lezyonu öngörmek ve eksizyonu önermek için oldukça yararlı uygulamadır.

Sellülarite, örnekleme hasta başında yapıldığı ve demonstratif yaymalar değerlendirildiği için lezyonlar arasında belirgin fark yaratmamıştır.

Yaymalarda epitelyal kümelerin konfigürasyonu lezyonu spesifiye etmek açısından anlamlı ipucu vermiştir. Uçları sivri üç boyutlu solid adalar şeklinde izlenen papiller kümeler, papiller lezyonlara özgü bulunmuştur. Uçları daha düz ve yuvarlak şekilli olan üç boyutlu geyik boynuzu dallanmalar diğer lezyonlarda görülebilse de fibroadenomlarda oldukça yüksek oranda tespit edilmiştir. Tabakalar her lezyonda izlense de kolumnar hücreli lezyonlarda ve fibroadenomlarda daha sık ve fazla oranda izlenmiştir. Proliferatif lezyonlara en sık eşlik eden sklerozan adenozis olgularında daha fazla sayıda ve oranda tespit edilen prolifere tübüller ve açılanma yapan duktuslar tüm lezyonlarda gözlenmiştir.

Epitelyal kümeler içinde tüm olgularımızda çok sayıda myoepitelyal hücre izlenmiştir, ayırdedici bulunmamıştır. Apokrin hücreler kolumnar hücreli lezyonlarda daha sık gözlenmiştir. Kümeler içinde izlenen kolumnar hücrelerin küme periferinde palizadlı dizelenim göstermesi ve apikal çıkıntılar içermesi her lezyonda olabilse de kolumnar hücreli lezyonlarda sık ve belirgin izlenmiştir. Bu durum diğer benign proliferatif lezyonlardan ayrım yönünde yardımcı bulunmuştur.

Yaymalarda izlenen stromanın dikaktli analizi benign proliferatif meme lezyonlarında lezyonu spesifiye etmede faydalı bulunmuştur. Fibrovasküler kor ve birbirini çaprazlayan ağ oluşturan stroma papiller lezyonlara özgü bulunmuştur. Stellat stroma daha sıklıkla papiller lezyonlarda izlense de diğer

lezyonlarda da görülmüştür. Epitelyal kümelere tutunan küçük yoğun stroma genellikle adenozisin eşlik ettiği diğer lezyonlarda da görülse de sklerozan adenozis olgularında oldukça sık gözlenmiştir. Lobüle fibromiksoid stroma da fibroadenom olgularında daha sık saptanmıştır. Kollajen sferülozis kolumnar hücreli lezyonlarda, papiller lezyonlarda ve adenoziste az sayıda olguda izlenmiş ayrırdedici bulunmamıştır.

Zeminde izlenen izole myoepitelyal hücreler kolumnar hücreli lezyonlarda daha az, izole kolumnar hücreler adenozis olgularında daha az gözlenmiştir. Ancak bu durum lezyonlar arasında belirgin fark yaratmamıştır. Zemindeki izole köpüksü histiyositlerin miktarı ve oranı ise papiller lezyonlarda diğer lezyonlara göre fazla ve ayırdedici bulunmuştur.

ÖZET

Aspirasyon Ve Hücre Bloklarında Memenin Benign Proliferatif Lezyonlarının Değerlendirilmesi, Ayrımı Ve Karşılaştırılması

AMAÇ: Ele gelen kitle oluşturan meme lezyonlarının değerlendirilmesinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) değerli bir tanısal yöntemdir. Üçlü yaklaşımın bir ayağı olan İİAB'nin amacı, cerrahi gerektiren malign lezyonu saptamak ve nonneoplastik veya benign lezyonlarda gereksiz cerrahiyi engellemektir. Benign lezyonlarda İİAB ile doku tanısı arasındaki uyumluluk genellikle eksizyon yapılmadığı için malign lezyonlar kadar iyi dökümante edilmemiştir.

Çalışmamızın amacı benign proliferatif meme lezyonlarının karakteristik sitolojik özelliklerinin ortaya konması ve İİAB'nin hücre bloğu ile karşılaştırılmasıdır.

MATERYAL METOD: Çalışmamızda cerrahi olarak konfirme edilmiş 22 kolumnar hücreli lezyon, 14 adenozis olgusu, 28 papiller lezyon ve 8 kompleks fibroadenom olgusu sitomorfolojik özellikleriye değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR: Kolumnar hücreli lezyonlar için epitelyal tabakalarda palizadik dizelenen kolumnar hücreler karakteristik bulunmuştur. Açılanma yapan prolifere duktuslar ve duktuslara tutunan küçük yoğun kollajenöz stroma, sklerozan adenozis için ayırdedici bulunmuştur. Papiller lezyonlarda da fibrovasküler kor içeren papiller yapılar, stellat ve birbirini çaprazlayan ağ oluşturan stroma ve zeminde köpüksü histiyositlerin çok sayıda olması diğer lezyonlardan ayırdeden sitolojik özelliklerdir.

YORUM: Benign proliferatif meme lezyonlarının atipili ve atipisiz olarak sınıflandırılması klinik yaklaşım açısından çok faydalıdır. Bu lezyonlarda klinikoradyolojik veriler dahilinde dikkatli sitomorfolojik inceleme, lezyonların ayrımını sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: benign proliferatif meme hastalıkları, ince iğne aspirasyon biyopsisi, kolumnar hücreli lezyon, papilloma, sitolojik özellikler, sklerozan adenozis.

SUMMARY

Evaluation, Differentiation And Comparison Of Benign Proliferative Breast Lesions İn Aspirations And Cell Blocks

AIM: Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is a valuable diagnostic method for the evaluation of palpable breast lesions. As a step of the triple diagnostic approach, the purpose of FNAB is to determine malignant lesions requiring a surgical procedure or to prevent unnecessary surgery in benign or non-neoplastic lesions. The concordance between FNAB diagnosis and the tissue diagnosis has not been well documented in the benign cases due to lack of surgical excisions of the breast masses.

The aim of this study is to determine characteristic cytological features of benign proliferative breast lesions and also to compare those of FNA and cell block preparation.

MATERIAL AND METHODS: In this study cytomorphologic features of surgically confirmed FNA cases including 22 columnar cell lesions, 14 sclerosing adenosis cases, 28 papillary lesions and 8 cases of complex fibroadenoma were evaluated.

RESULTS: Palisading columnar cells in flat epithelial sheets were characteristic for columnar cell lesions. Proliferated ducts with angulation and a collagenous stroma attached/attenuated to the ducts were suggestive for sclerosing adenosis. For the papillary lesions, papillary structures with fibrovascular cores, stellate and meshwork tissue fragments and foamy histiyocytes in the background were distinctive cytological features.

CONCLUSION: The classification of benign proliferative breast lesions as with and without atypia is quite useful for the clinical study. Careful cytomorphological examination with aid of the clinicoradiological data makes it possible to differentiate such lesions.

Keywords: benign proliferative breast diseases, columnar cell lesions, cytological features, fine needle aspiration biopsy, papilloma, sclerosing adenosis.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. International journal of cancer. 2001;94(2):153-6.

2. Arisio R, Cuccorese C, Accinelli G, Mano MP, Bordon R, Fessia L. Role of fine-needle aspiration biopsy in breast lesions: Analysis of a series of 4,110 cases. Diagnostic cytopathology. 1998;18(6):462-7.

3. Ishikawa T, Hamaguchi Y, Tanabe M, Momiyama N, Chishima T, Nakatani Y, et al. False-positive and false-negative cases of fine-needle aspiration cytology for palpable breast lesions. Breast cancer. 2007;14(4):388-92.

4. Rosa M, Mohammadi A, Masood S. The value of fine needle aspiration biopsy in the diagnosis and prognostic assessment of palpable breast lesions. Diagnostic cytopathology. 2012;40(1):26-34.

5. Kooistra B, Wauters C, Wobbes T, Strobbe L. Conclusiveness of fine needle aspiration in 2419 histologically confirmed benign and malignant breast lesions. The Breast. 2011;20(3):229-32.

6. Lee WY, Wang HH. Fine-needle aspiration Is limited in the classification of benign breast diseases. Diagnostic cytopathology. 1998;18(1):56-61.

7. Singh N, Ryan D, Berney D, Calaminici M, Sheaff M, Wells C. Inadequate rates are lower when FNAC samples are taken by cytopathologists. Cytopathology. 2003;14(6):327-31.

8. Coghill S, Brown L. Why pathologists should take needle aspiration specimens. Cytopathology. 1995;6(1):1-4.

9. Istvanic S, Fischer AH, Banner BF, Eaton DM, Larkin AC, Khan A. Cell blocks of breast FNAs frequently allow diagnosis of invasion or histological

classification of proliferative changes. Diagnostic cytopathology. 2007;35(5):263-9.

10. Schnitt SJ, Collins LC. Biopsy interpretation of the breast: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. sayfa: 1-236.

11. McKee GT. Cytopathology of the breast: Oxford University Press; 2002. sayfa: 1-37.

12. Ali SZ, Parwani AV. Breast cytopathology: Springer; 2007. sayfa: 1-16.

13. Zakhour H, Wells C, Perry NM. Diagnostic cytopathology of the breast: Churchill Livingstone; 1999. sayfa: 1-78.

14. Franzén S, Zajicek J. Aspiration biopsy in diagnosis of the breast. Critical review of 3479 consecutive biopsies. Acta radiol Ther Phys Biol. 1968;7:241.

15. Berner A, Sauer T. Fine-needle Aspiration Cytology of the Breast. Ultrastructural Pathology. 2011(00):1-6.

16. Dillon MF, Hill ADK, Quinn CM, O'Doherty A, McDermott EW, O'Higgins N. The accuracy of ultrasound, stereotactic, and clinical core biopsies in the diagnosis of breast cancer, with an analysis of false-negative cases. Annals of surgery. 2005;242(5):701-7.

17. Shah VI, Raju U, Chitale D, Deshpande V, Gregory N, Strand V. False-negative core needle biopsies of the breast. Cancer. 2003;97(8):1824-31.

18. Yu YH, Wei W, Liu JL. Diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy for breast mass: a systematic review and meta-analysis. BMC cancer. 2012;12(1):41.

19. Sneige N, Fornage BD, Saleh G. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of nonpalpable breast lesions. Cytologic and histologic findings. American journal of clinical pathology. 1994;102(1):98.

20. DeMay RM. The art and science of cytopathology: ASCP Press; 1995.

21. Morris KT, Pommier RF, Morris A, Schmidt WA, Beagle G, Alexander PW, et al. Usefulness of the triple test score for palpable breast masses. Archives of Surgery. 2001;136(9):1008-13.

22. Oyama T, Koibuchi Y, McKee G. Core needle biopsy (CNB) as a diagnostic method for breast lesions: comparison with fine needle aspiration cytology (FNA). Breast cancer. 2004;11(4):339-42.

23. Liew PL, Liu TJ, Hsieh MC, Lin HP, Lu CF, Yao MS, et al. Rapid Staining and Immediate Interpretation of Fine-Needle Aspiration Cytology for Palpable Breast Lesions: Diagnostic Accuracy, Mammographic, Ultrasonographic and Histopathologic Correlations. Acta cytologica. 2011;55(1):30-7.

24. Chao C, Torosian MH, Boraas MC, Sigurdson ER, Hoffman JP, Eisenberg BL, et al. Local recurrence of breast cancer in the stereotactic core needle biopsy site: case reports and review of the literature. The breast journal. 2001;7(2):124-7.

25. Kline TS, Joshi LP, Neal HS. Fine-needle aspiration of the breast: Diagnoses and pitfalls. A review of 3545 cases. Cancer. 1979;44(4):1458-64.

26. Dixon J, Lamb J, Anderson T. Fine needle aspiration of the breast: importance of the operator. Lancet. 1983;2(8349):564.

27. Cohen M, Rodgers R, Hales M, Gonzales J, Ljung B, Beckstead J, et al. Influence of training and experience in fine-needle aspiration biopsy of breast. Receiver operating characteristics curve analysis. Archives of pathology & laboratory medicine. 1987;111(6):518.

28. Orell SR, Miliauskas J. Fine needle biopsy cytology of breast lesions: a review of interpretative difficulties. Advances in anatomic pathology. 2005;12(5):233-45.

29. Lamb J, McGoogan E. Fine needle aspiration cytology of breast in invasive carcinoma of tubular type and in radial scar/complex sclerosing lesions. Cytopathology. 1994;5(1):17-26.

30. Berner A, Davidson B, Sigstad E, Risberg B. Fine-needle aspiration cytology vs. core biopsy in the diagnosis of breast lesions. Diagnostic cytopathology. 2003;29(6):344-8.

31. McKee GT, Tambouret RH, Finkelstein D. Fine-needle aspiration cytology of the breast: Invasive vs. in situ carcinoma. Diagnostic cytopathology. 2001;25(1):73-7.

32. Sauer T, Garred Ø, Lømo J, Næss O. Assessing Invasion Criteria in Fine Needle Aspirates from Breast Carcinoma Diagnosed as DCIS or Invasive Carcinoma. Acta cytologica. 2006;50(3):263-70.

33. Sauer T, Myrvold K, Lømo J, Anderssen KY, Skaane P. Fine-needle aspiration cytology in nonpalpable mammographic abnormalities in breast cancer screening: results from the breast cancer screening programme in Oslo 1996–2001. The Breast. 2003;12(5):314-9.

34. Sidawy MK, Stoler MH, Frable WJ, Frost AR, Masood S, Miller TR, et al. Interobserver variability in the classification of proliferative breast lesions by fine-needle aspiration: results of the Papanicolaou Society of Cytopathology Study. Diagnostic cytopathology. 1998;18(2):150-65.

35. Boerner S, Sneige N. Specimen adequacy and false-negative diagnosis rate in fine-needle aspirates of palpable breast masses. Cancer Cytopathology. 2000;84(6):344-8.

36. Masood S. Cytomorphology of Fibrocystic Change, High-Risk, and Premalignant Breast Lesions. The breast journal. 1995;1(4):210-21.

37. Page DL, Vander Zwaag R, Rogers LW, Williams LT, Walker WE, Hartmann WH. Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. Journal of the National Cancer Institute. 1978;61(4):1055-63.

38. Page DL. Cancer risk assessment in benign breast biopsies. Human pathology. 1986;17(9):871.

39. Hutchinson WB, Thomas DB, Hamlin WB, Roth GJ, Peterson AV, Williams B. Risk of breast cancer in women with benign breast disease. Journal of the National Cancer Institute. 1980;65(1):13-20.

40. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. Cancer. 2006;71(4):1258-65.

41. Ellis I, Humphreys S, Michell M, Pinder S, Wells C, Zakhour H. Best Practice No 179 Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. Journal of clinical pathology. 2004;57(9):897-902.

42. Dabbs DJ. Breast Pathology: Expert Consult-Online and Print: WB Saunders Company; 2012. sayfa: 117-429.

43. Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ. Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. The American journal of surgical pathology. 1998;22(12):1521-7.

44. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. Advances in anatomic pathology. 2003;10(3):113-24.

45. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, Tan P, Van de Vijver M. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon: IARC Press; 2012. sayfa: 81-119.

46. Saqi A, Mazziotta R, Hamele-Bena D. Columnar cell lesions: Fine-needle aspiration biopsy features. Diagnostic cytopathology. 2004;31(6):370-5.

47. Jensen KC, Kong CS. Cytologic diagnosis of columnar-cell lesions of the breast. Diagnostic cytopathology. 2007;35(2):73-9.

48. Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS, Jones C, Parry S, Sloane JP, et al. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression?: a morphological and molecular analysis. The American journal of surgical pathology. 2005;29(6):734-46.

49. Abdel-Fatah TMA, Powe DG, Hodi Z, Reis-Filho JS, Lee AHS, Ellis IO. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. The American journal of surgical pathology. 2008;32(4):513-23.

50. Gong G, DeVries S, Chew KL, Cha I, Ljung BM, Waldman FM. Genetic changes in paired atypical and usual ductal hyperplasia of the breast by comparative genomic hybridization. Clinical cancer research. 2001;7(8):2410-4.

51. Dabbs DJ, Carter G, Fudge M, Peng Y, Swalsky P, Finkelstein S. Molecular alterations in columnar cell lesions of the breast. Modern pathology. 2006;19(3):344-9.

52. Oyama T, Iijima K, Takei H, Horiguchi J, Iino Y, Nakajima T, et al. Atypical cystic lobule of the breast: An early stage of low-grade ductal carcinomain-situ. Breast cancer. 2000;7(4):326-31.

53. Abdel-Fatah TMA, Powe DG, Hodi Z, Lee AHS, Reis-Filho JS, Ellis IO. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. The American journal of surgical pathology. 2007;31(3):417-26.

54. Brandt SM, Young GQ, Hoda SA. The" Rosen Triad": tubular carcinoma, lobular carcinoma in situ, and columnar cell lesions. Advances in anatomic pathology. 2008;15(3):140-6.

55. Sahoo S, Recant WM. Triad of columnar cell alteration, lobular carcinoma in situ, and tubular carcinoma of the breast. The breast journal. 2005;11(2):140-2.

56. Page DL, Salhany KE, Jensen RA, Dupont WD. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. Cancer. 1996;78(2):258-66.

57. Ueng SH, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast: a review. Archives of pathology & laboratory medicine. 2009;133(6):893-907.

58. Loane J. Benign sclerosing lesions of the breast. Diagnostic Histopathology. 2009;15(8):395-401.

59. Kundu UR, Guo M, Landon G, Wu Y, Sneige N, Gong Y. Fine-Needle Aspiration Cytology of Sclerosing Adenosis of the Breast A Retrospective Review of Cytologic Features in Conjunction With Corresponding Histologic Features and Radiologic Findings. American journal of clinical pathology. 2012;138(1):96-102.

60. Jensen RA, Page DL, Dupont WD, Rogers LW. Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. Cancer. 1989;64(10):1977-83.

61. Bibbo M, Wilbur D. Comprehensive Cytopathology E-Book: Expert Consult: Online and Print: Saunders; 2008.

62. Taşkın F, Köseoğlu K, Ünsal A, Erkuş M, Özbaş S, Karaman C. Sclerosing adenosis of the breast: radiologic appearance and efficiency of core needle biopsy. Diagn Interv Radiol. 2011;17:311-6.

63. Patterson J, Scott M, Anderson N, Kirk S. Radial scar, complex sclerosing lesion and risk of breast cancer. Analysis of 175 cases in Northern Ireland. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2004;30(10):1065-8.

64. Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, Connolly JL, Schnitt SJ. Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. New England Journal of Medicine. 1999;340(6):430-6.

65. Fasih T, Jain M, Shrimankar J, Staunton M, Hubbard J, Griffith C. All radial scars/complex sclerosing lesions seen on breast screening mammograms should be excised. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2005;31(10):1125-8.

66. Cho EY, Oh YL. Fine needle aspiration cytology of sclerosing adenosis of the breast. Acta cytologica. 2001;45(3):353-9.

67. Collins L, Schnitt S. Papillary lesions of the breast: selected diagnostic and management issues. Histopathology. 2008;52(1):20-9.

68. Mulligan AM, O'Malley FP. Papillary lesions of the breast: a review. Advances in anatomic pathology. 2007;14(2):108-19.

69. Michael CW, Buschmann B. Can true papillary neoplasms of breast and their mimickers be accurately classified by cytology? Cancer Cytopathology. 2002;96(2):92-100.

70. Masood S, Loya A, Khalbuss W. Is core needle biopsy superior to fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of papillary breast lesions? Diagnostic cytopathology. 2003;28(6):329-34.

71. Tse GMK, Ma TKF, Lui PCW, Ng DCH, Yu A, Vong JSL, et al. Fine needle aspiration cytology of papillary lesions of the breast: how accurate is the diagnosis? Journal of clinical pathology. 2008;61(8):945-9.

72. Jayaram G, Elsayed E, Yaccob R. Papillary breast lesions diagnosed on cytology. Profile of 65 cases. Acta cytologica. 2007;51(1):3-8.

73. Gomez-Aracil V, Mayayo E, Azua J, Arraiza A. Papillary neoplasms of the breast: clues in fine needle aspiration cytology. Cytopathology. 2002;13(1):22-30.

74. Simsir A, Waisman J, Thorner K, Cangiarella J. Mammary lesions diagnosed as “papillary” by aspiration biopsy. Cancer Cytopathology. 2003;99(3):156-65.

75. Saad RS, Kanbour-Shakir A, Syed A, Kanbour A. Sclerosing papillary lesion of the breast: a diagnostic pitfall for malignancy in fine needle aspiration biopsy. Diagnostic cytopathology. 2006;34(2):114-8.

76. Troxell ML, Levine J, Beadling C, Warrick A, Dunlap J, Presnell A, et al. High prevalence of PIK3CA/AKT pathway mutations in papillary neoplasms of the breast. Modern pathology. 2009;23(1):27-37.

77. Cristofano CD, Mrad K, Zavaglia K, Bertacca G, Aretini P, Cipollini G, et al. Papillary lesions of the breast: a molecular progression? Breast cancer research and treatment. 2005;90(1):71-6.

78. Lininger RA, Park WS, Man YG, Pham T, MacGrogan G, Zhuang Z, et al. LOH at 16p13 is a novel chromosomal alteration detected in benign and malignant microdissected papillary neoplasms of the breast. Human pathology. 1998;29(10):1113-8.

79. Duprez R, Wilkerson PM, Lacroix-Triki M, Lambros MB, MacKay A, Hern RA, et al. Immunophenotypic and genomic characterization of papillary carcinomas of the breast. The Journal of pathology. 2012; 226: 427 – 441

80. Arora N, Hill C, Hoda SA, Rosenblatt R, Pigalarga R, Tousimis EA. Clinicopathologic features of papillary lesions on core needle biopsy of the breast predictive of malignancy. The American Journal of Surgery. 2007;194(4):444-9.

81. Bernik SF, Troob S, Ying BL, Simpson SA, Axelrod DM, Siegel B, et al. Papillary lesions of the breast diagnosed by core needle biopsy: 71 cases with surgical follow-up. The American Journal of Surgery. 2009;197(4):473-8.

82. Rizzo M, Lund MJ, Oprea G, Schniederjan M, Wood WC, Mosunjac M. Surgical follow-up and clinical presentation of 142 breast papillary lesions diagnosed by ultrasound-guided core-needle biopsy. Annals of surgical oncology. 2008;15(4):1040-7.

83. Rizzo M, Linebarger J, Lowe MC, Pan L, Gabram SGA, Vasquez L, et al. Management of papillary breast lesions diagnosed on core-needle biopsy: Clinical pathologic and radiologic analysis of 276 cases with surgical follow-up. Journal of the American College of Surgeons. 2012; 214:280–287.

84. Papeix G, Zardawi IM, Douglas CD, Clark DA, Braye SG. The Accuracy of the 'Triple Test'in the Diagnosis of Papillary Lesions of the Breast. Acta cytologica. 2012;56(1):41-6.

85. Zhao C, Raza A, Martin SE, Pan J, Greaves TS, Cobb CJ. Breast fine-needle aspiration samples reported as "proliferative breast lesion": Clinical utility of the subcategory "proliferative breast lesion with atypia". Cancer Cytopathology. 2009;117(2):137-47.

86. Nasuti JF, Gupta PK, Baloch ZW. Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of fine-needle aspiration specimens: review of 5,688 cases. Diagnostic cytopathology. 2002;27(1):1-4.

87. Maygarden SJ, Novotny DB, Johnson DE, Frable WJ. Subclassification of benign breast disease by fine needle aspiration cytology.

Comparison of cytologic and histologic findings in 265 palpable breast masses. Acta cytologica. 1994;38(2):115.

88. Masood S, Frykberg ER, McLellan GL, Scalapino MC, Mitchum DG, Bullard JB. Prospective evaluation of radiologically directed fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions. Cancer. 1990;66(7):1480-7.

89. Frost AR, Tabbara SO, Poprocky LA, Weiss H, Sidawy MK. Cytologic features of proliferative breast disease. Cancer Cytopathology. 2000;90(1):33-40.

90. Lim JC, Al-Masri H, Salhadar A, Xie HB, Gabram S, Wojcik EM. The significance of the diagnosis of atypia in breast fine-needle aspiration. Diagnostic cytopathology. 2004;31(5):285-8.

91. Field A, Mak A. A prospective study of the diagnostic accuracy of cytological criteria in the FNAB diagnosis of breast papillomas. Diagnostic cytopathology. 2007;35(8):465-75.

92. Kollur S, El Hag I. FNA of breast fibroadenoma: observer variability and review of cytomorphology with cytohistological correlation. Cytopathology. 2006;17(5):239-44.

93. Orell S. Radial scar/complex sclerosing lesion—a problem in the diagnostic work-up of screen-detected breast lesions. Cytopathology. 1999;10(4):250-8.

94. Bonzanini M, Gilioli E, Brancato B, Pellegrini M, Mauri MF, Dalla Palma P. Cytologic features of 22 radial scar/complex sclerosing lesions of the breast, three of which associated with carcinoma: clinical, mammographic, and histologic correlation. Diagnostic cytopathology. 1997;17(5):353-62.

95. Prathiba D, Shalinee R, Kasthuri K, Leena J. Papillary lesions of breast-An introspect of cytomorphological features. Journal of Cytology.27.

96. Simsir A, Rapkiewicz A, Cangiarella J. Current utilization of breast FNA in a cytology practice. Diagnostic cytopathology. 2009;37(2):140-2.

97. Field A, Mak A. The fine needle aspiration biopsy diagnostic criteria of proliferative breast lesions: a retrospective statistical analysis of criteria for papillomas and radial scar lesions. Diagnostic cytopathology. 2007;35(7):386-97.