

MEME BİYOPSİLERİNDE FİBROADENOMLARA EŞLİK EDEN PATOLOJİLER

Dr. Mahmut Can Yağmurdur, Dr. Hakan Yabanoğlu, Dr. Hamdi Karakayalı

ÖZET

Giriş: Fibroadenom ön tanısı ile ameliyat edilen hastaların demografik özellikleri ile patoloji sonuçları irdelenerek eşlik eden patolojiler retrospektif olarak incelenmiş ve uzun dönem sonuçları değerlendirilmiştir.

Materyal-Metod: Kliniğimizde ocak 2000 ve mart 2010 tarihleri arasında fibroadenom ön tanısıyla biyopsi yapılan 716 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Biyopsi sonucu 611 hastada fibroadenom, 59 hastada hamartom, 46 hastada sistosarkoma filloides olarak rapor edilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması fibroadenom grubunda 25 ± 9 , hamartom grubunda 35 ± 10 , sistosarkoma filloides grubunda 36 ± 13 olarak saptandı ($p=0.01$). Ortalama kitle lezyon boyutu fibroadenom grubunda 20 ± 4 mm, hamartom grubunda 26 ± 3 mm, sistosarkoma filloides grubunda 40 ± 18 mm idi ($p=0.001$). Fibroadenom grubunda 583 (%95) hasta izole fibroadenom tanısı alırken, 28 (%5) hastada yandaş patolojiler saptandı. Hamartom grubundaki hastaların 56'sı (%95) izole hamartom, 3 (%5) hastada yandaş patolojiler saptandı. Sistosarkoma filloides grubunda ise 43 (%94) hastada izole hastalık mevcut iken, 3 (%6) hastada yandaş patoloji saptandı.

Sonuç: Fibroadenom ön tanısı ile ameliyat edilen hastalarda yaş faktörü, kitlenin büyüklüğü, aile hikayesinde göz önüne alınarak peritümöral dokudan örnekleme yapılması kanaatindeyiz. Ayrıca 4. ve 5. dekatta olan, kitle boyutu 2.5 cm üzerinde olan hastalarda hamartom ve filloides tümör olasığının yüksek olabileceği ve lokal nükslerin önlenmesi ve özellikle filloides tümörlerde malign dönüşümün engellenmesi açısından bu grup hastalarda en az 1 cm'lik cerrahi sınır olması gerektiği kanaatindeyiz.

Tartışma: Benzer başvuru şikayeti, fizik inceleme ve radyolojik değerlendirme aşamalarına sahip her 3 patolojik grubun farklı tedavi ve izlemelere sahip olması klinik açıdan çok önemlidir. Bu süreçteki farklılık kuşkusuz ki hastaların biyopsi aşamalarında tüm olasılıkları göz önünde bulundurmaya kaçınılmaz kılmaktadır.

Anahtar sözcükler: Fibroadenoma, Sistosarkoma filloides, Hamartom, Meme biyopsisi

ABSTRACT

Introduction: Demographic characteristics, pathologic results, coexistent pathologies and long term results of patients operated with prediagnosis of fibroadenoma were evaluated retrospectively.

Materials and Methods: 716 patients, who underwent biopsy with prediagnosis of fibroadenoma between january 2000 and march 2011in our clinics, was evaluated retrospectively. Biopsy results was reported as fibroadenoma in 611 patients, hamartoma in 59 patients and cystosarcoma pyhloides in 46 of them.

Findings: Mean age of patients was detected as 25 ± 9 years old in fibroadenoma group, 35 ± 10 years old in hamartoma group and 36 ± 13 years old in cystosarcoma pyhloides group ($p=0.01$). Mean size of the lesion was 20 ± 4 mm in fibroadenoma group, 26 ± 3 mm in hamartoma group and 40 ± 18 mm in cystosarcoma pyhloides group ($p=0.001$). In fibroadenoma group, 583 (%95) patients had diagnosis of fibroadenoma only, while 28 of them had diagnosis of extra pathologies. In hamartoma group, only hamortoma was seen in 56 (%95) patients but in 3(%5) patients other pathologies was detected. Only Cystosarcoma phylloides was detected in 43 (%94) patients and 3 (%6) pateinst had extra pathologies at the last group.

Results: We think that sampling of peritumoral tissues should be done, when age factor, size of the lesion and family history of the patient operated with diagnosis of fibroadenoma are considered. If a patient is at 4th or 5th decade and lesion size is above 2.5 cm in diameter, possibility of hamartoma and phloodies tumor is high. So, there should be 1cm surgical margin to prevent lokal recurrence and malignant transformation.

Discussion: It is clinically important that these three pathologies with similar symptoms, physical and radiological findings have different treatment options and follow-up strategies. Undoubtly these differences makes important that every possibilites of biopsy results of patients should be thought.

Key Words: Fibroadenoma, Cystosarcoma phylloides, Hamartoma, Breast biopsy

Giriş

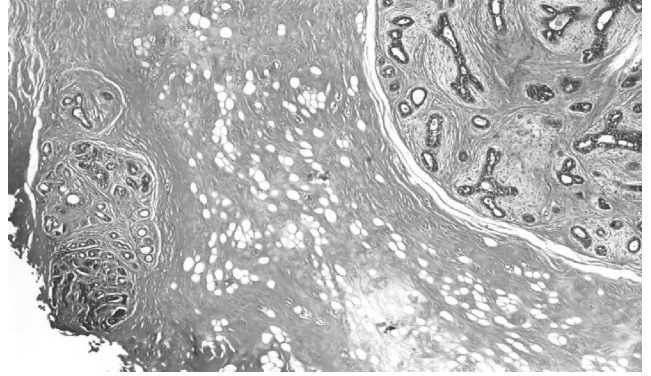
Günümüzde meme görüntülemesinde radyolojik tetkiklerin daha sık kullanıma girmesi ile, klinisyenler daha fazla oranda asemptomatik selim lezyonlar ile karşılaşmaktadır. Bu lezyonlar içerisinde en sık görülen fibroadenomlardır. Çoğu zaman fizik muayene bulguları ile saptanan fibroadenomların diğer meme lezyonlardan ayırımı için bazen radyolojik tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm bunlara rağmen ön tanıda fibroadenom düşünülen, birçok hastada kesin patoloji sonucunda sistosarkoma filloides, hamartom gibi lezyonlara rastlanmaktadır. Bu retrospektif klinik çalışmada fibroadenom ön tanısı ile ameliyat edilen hastaların demografik özellikleri ile patoloji sonuçları irdelenerek eşlik eden patolojiler incelenmiş ve uzun dönem sonuçları değerlendirilmiştir.

MATERYAL VE METOT

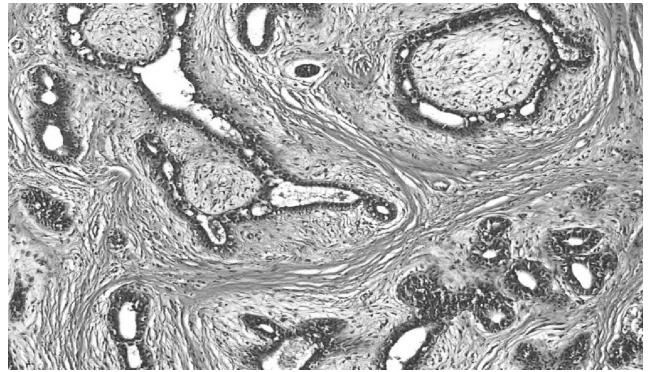
Çalışmada Başkent Üniversitesi Genel Cerrahi bölümünde ocak 2000 ve mart 2010 tarihleri arasında fibroadenom ön tanısıyla biyopsi yapılan 716 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar aynı cerrah tarafından değerlendirilmiş ve aynı cerrahi teknikle ameliyat edilmişlerdir. İnsidental olarak izole meme kanseri saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Biyopsi sonucu 611 hastada fibroadenom, 59 hastada hamartom, 46 hastada sistosarkoma filloides olarak rapor edilmiştir.

BULGULAR

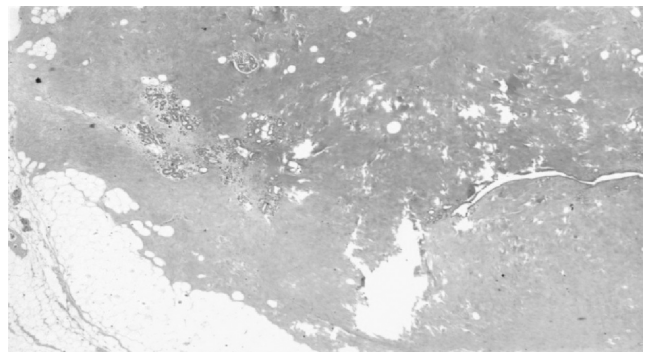
Hastaların yaş ortalaması fibroadenom (Şekil 1-2) grubunda 25 ± 9 , hamartom (Şekil 3) grubunda 35 ± 10 , sistosarkoma filloides (Şekil 4-5) grubunda 36 ± 13 olarak saptandı ($p=0.01$). Ortalama kitle lezyon boyutu fibroadenom grubunda 20 ± 4 mm, hamartom grubunda 26 ± 3 mm, sistosarkoma filloides grubunda 40 ± 18 mm idi ($p=0.001$). Fibroadenom grubunda 583 (%95) hasta izole fibroadenom tanısı alırken, 28 (%5) hastada yandaş patolojiler saptandı (Tablo 1). Bu grupta saptanan patolojiler 10 hastada epitelyal hiperplazi (5 atipisiz duktal hiperplazi, 4 atipik duktal hiperplazi, 1 flat epitelyal atipi), 9 hastada kistik hastalık, 3 hastada intraduktal papillomatosis, 5 hastada karsinom (3 tübüler karsinom, 1 duktal karsinoma in situ, 1 hastada invazif duktal kanser), 1 hastada sklerozan adenozis idi. Bununla birlikte hamartom grubundaki hastaların 56'sı (%95) izole hamartom, 3 (%5)



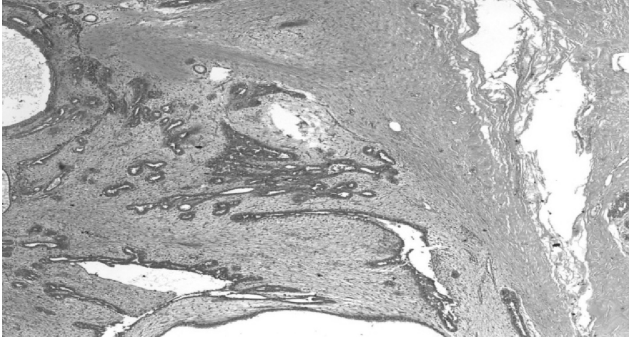
Şekil 1—Küçük büyütme ile görülen kesitte sağda, çevre dokudan düzgün sınırla ayrılmış, fibroblastik ve hafif hipersellüler stroma içeren, duktus benzeri yarıklar bulunduran tümör görülmektedir. Solda ise koterize cerrahi sınır ile devamlılık gösteren normal meme glandları görülmektedir.



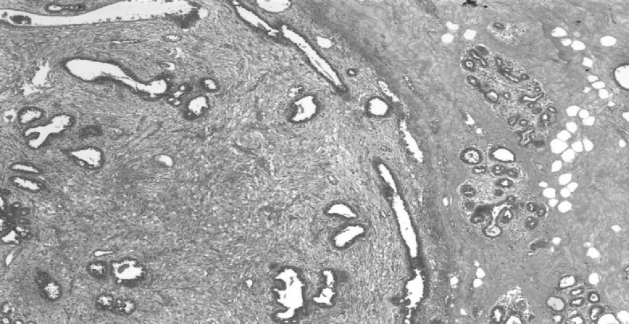
Şekil 2—Sağ üstte epitelyal duktusları baskıya uğratan stromal proliferasyon görülürken (intrakanaliküler fibroadenom) solda ve altta, duktus etrafında proliferen stroma duktal distorsiyona yol açmamıştır (perikanaliküler fibroadenom).



Şekil 3—Küçük büyütmede görülen lezyonun çevre dokudan düzgün sınırla ayrıldığı, normal duktus, asini ve yağ hücreleri içeren hiyalinize stromalı dezorganize meme elemanlarından oluştuğu görülmektedir.



Şekil 4—Epitel altında konsantre olmuş tümör hücreleri sık görülmekte.



Şekil 4—Küçük büyütmede görülen kesitlerde hipersellüler miksoid stroma ve benign glandüler elemanlar dikkati çekmektedir. Uzamış epitel yarıkları ve epitel altında konsantre olmuş tümör hücreleri sık görülür.

hastada yandaş patolojiler saptandı. Bu gruptaki 3 hastanın 2'sinde hamartom yanında fibroadenomatoid hiperplazi, 1'sinde ise hamartom yanında liposarkom saptanmıştır. Sistosarkoma filloides grubunda ise 43 (%94) hastada izole hastalık mevcut iken, 3 (%6) hastada yandaş patoloji olarak fibrokistik değişiklikler saptanmıştır (**Tablo 2**). Ayrıca 2 (%4) hastada maling filloides tümör saptandı. Her 3 grupta da yandaş patolojiler görülme oranı farklılık göstermedi ($p>0.05$). 10 yıllık izlem süresinde fibroadenom gru-

Tablo 2—Meme Biyopsilerinde Fibroadenom, Hamartom ve Sistosarkoma Filloides Tümöre Eşlik Eden Hastalıklar

Tanı	Yandaş Hastalık
Fibroadenom	10 Epitelyal Hiperplazi
	9 Fibrokistik Hastalık
	5 Karsinom
	3 İntraduktal Papilomatozis
	1 Sklerozan Adenozis
Hamartom	2 Fibroadenomatoid Hiperplazi
	1 Liposarkom
Sistosarkoma Filloides	3 Fibrokistik Hastalık

bunda 14 hastada (%2), hamartoma grubunda 1 hastada (%1.6), sistosarkoma filloides grubunda 1 hastada (%2) invaziv kanser gelişmiştir ($p=0.03$).

TARTIŞMA

Günümüzde her 8 kadından 1'de rastlanan meme kanseri ciddi bir toplumsal hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Toplumda bu kadar sık görülen bu hastalığın ilk belirtisi çoğu zaman memede bir kitle şeklinde ortaya çıkmaktadır. Ve hastalar çoğu zaman ilk kez fark ettiği bir kitle ve kanser şüphesiyle klinisyene başvururlar. Ancak farkedilen bu kitlelerin çok büyük bir kısmını fibrokistik hastalıklar ve fibroadenomlar oluşturmaktadır (2-3). Benzer şikayetlerle kliniğimize başvuran 716 hastanın yapılan fizik inceleme ve radyolojik değerlendirilmeleri sonucunda ön tanıda fibroadenom düşünülmüştür. Ve hastalara ekzilyonel biyopsi planlanmıştır. Kesin patoloji sonuçlarına bakıldığında ise bu hastaların 611' de fibroadenom, 59 hastada hamartom ve 46 hastada sistosarkoma filloides saptanmıştır. Her 3 patolojik gruba bakıldığında genel anlamda hastalıkların genç hastalarda görüldüğü, tümörün yaklaşık olarak 2-6 cm boyutlarında olduğu ve hastaneye başvuru şikayetinin genelde memede ele gelen kitle olduğu görüldü.

Tablo 1—Meme Biyopsisi Yapılan Hastaların Demografik Dağılımı

Tanı	Toplam Hasta Sayısı	Yaş (yıl)	Kitle Boyutu (milimetre)	İzole Tanı Alan Hasta Sayısı	Yandaş Hastalık
Fibroadenom	611	25±9	20±0.4	582 (%95)	28 (%5)
Hamartom	59	35±10	26±0.3	56 (%95)	3 (%5)
Sistosarkoma Filloides	46	36±13	40±18	43 (%94)	3 (%6)

Serimizdeki tüm hastalarda ön tanıda düşünülen ve 1. patolojik grubu oluşturan fibroadenom, sitolojik atipi olmaksızın düşük sellülarite gösteren fibröz stromadan oluşan tümörlere denir. Fibroadenomlar puberteden sonra ve genellikle 25-30 yaşından önce ortaya çıkan mutlak ya da göreceli olarak östrojenin aktivitesine bağlı, yavaş büyüyen benign tümörlerdir. Lezyonların %10-20'si multipl olmakla birlikte bilateral de görülebilir. Gebelik ve laktasyon sırasında boyutları artarken, menepozdan sonra geriler (4-7). Memede fibroadenomların insidansı %10-20 olarak verilmektedir. Bu lezyonun benign özelliği ilk kez 1840' da bu lezyona "kronik meme tümörleri" olarak hitap eden Cooper tarafından tespit edilmiştir. Çoğu zaman klinikte sert, sınırları düzgün, hareketli ve birkaç aylık gözlemlerde hızlı büyüyen kitleler şeklinde karşımıza çıkarlar (2,8). Patoloji tanısı fibroadenom olarak gelen hastalarımızın yaklaşık %95' i memede ele gelen kitle şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastaların %8' de her iki memede de kitle mevcuttu. Hastaların ortalama yaşı 25 idi. Kitlelerin ortalama büyüklüğü ise 20 mm idi.

İkinci patolojik grubu oluşturan meme hamartomları ise ilk olarak Arrigoni ve arkadaşları tarafından 1971 'de tanımlanmış, nadir görülen bir lezyondur (9). Bayanlardaki benign meme tümörlerinin yaklaşık %0.7' ni oluşturur (10-11). İçinde süt kanalları, lobüller, yağ, fibroz doku, düz kas, hyalen kıkırdak gibi çeşitli farklı dokular içerir (12-13). Lipomatöz dokunun içerisinde fibröz ve adenomatöz doku proliferasyonları mevcuttur. Lezyon ince bir kapsülle çevrilidir (6,14). İyi sınırlı mobil ağrısız bir kitle olarak palpe edilir. Sıklıkla 4. ve 5. dekatlarda görülür. Yavaş büyüyen lezyonlardır. Genellikle soliter ve tek taraflı olmakla birlikte her iki memede de olabilir bazen Cowden sendromunun bir parçası olarak karşımıza çıkabilir (15-16). Hamartomlar benign olmakla beraber, son zamanlarda bazı hamartom tiplerinin malign değişim gösterebileceğini bildiren görüşler de mevcuttur (17-18). Bizim hamartom grubundaki hastalarımızın tamamı memede ele gelen kitle şikayeti ile başvurdu. Hastaların ortalama yaşları 35 idi. Ayrıca eşlik eden ek bir sendrom yoktu. Tüm hastalarda kitle tek taraflıydı ve kitlelerin ortalama boyutu 26 mm idi.

Üçüncü patolojik grubu oluşturan filloides tümörler ise tüm primer meme tümörlerinin %1'den azını, tüm fibroepitelyal tümörlerin %2-3' nü oluşturan nadir görülen fibroepitelyal bir meme tümörüdür (19-22). Filloides tümörleri genelde 35-55 yaş arası bayanlarda görülür (23). Selim fibroadenomlara benzemekle

beraber, fibroadenomlardan histolojik olarak artmış sellülarite ve klinik olarak lokal nüks ve metastatik yayılımı ile ayırt edilirler. Bizim hastalarımızın ortalama yaşı 36 idi. Kitlelerin ortalama büyüklüğü ise 40 mm idi. Bu grupta hastaların 2' inde (%4) malign filloides tümör görüldü. Bu iki hastanın yaşları literatürle uyumlu olarak daha ileri yaşlarda olduğu görüldü (20,24-25). Hastalarımızda uzak organ metastazı saptanmadı.

Fibroadenomların tedavisinde takip ve izlemi önerenler olmasına rağmen genel anlamda kabul edilen görüş eksizyonel biyopsidir. Meme hamartomlarının tedavisi, cerrahi olup kitlenin çevre meme dokusundan net ayıran kapsüller yapıyla beraber eksizyonudur. Cerrahi prosedürde dikkat edilmesi gereken, diğer benign meme tümörlerinde de olduğu gibi, nüksün önlenmesi için total eksizyonun uygulanmasıdır. Bu işlem çoğu hamartomda kapsüllü yapı ve düzgün sınırlı olması nedeniyle enükle edilir gibi çok kolay olabilmektedir (26). Filloides tümörlerinin tedavisinde de cerrahi esastır ve cerrahi yaklaşımda histopatolojik tip ne olursa olsun cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde (en az 1 cm) geniş eksizyon önerilmektedir (23,27-28). Lokal nüks oranları benign filloides tümörleri için %3-15 (20,24-25,29-32), malign olgularda ise %3-50 arası (20,25,28-33) değişmektedir.

Patoloji sonucu fibroadenomla uyumlu olan grupta 10 yıllık takip sürecinde 14 hastada invazif karsinom gelişti. Bu hastalara modifiye radikal mastektomi yapıldı Patoloji sonucu hamartomla uyumlu olan grupta 10 yıllık izlemede herhangi bir lokal nüks saptanmadı. Ancak takipler sırasında hastaların 1' de invazif karsinom saptandı. Bu hastaya modifiye radikal mastektomi yapıldı. Patoloji sonucu sistosarkoma filloides olan grupta 10 yıllık takip sürecinde 1 hastada invazif karsinom gelişti. Bu hastaya modifiye radikal mastektomi yapıldı.

SONUÇ

Benzer başvuru şikayeti, fizik inceleme ve radyolojik değerlendirme aşamalarına sahip her 3 patolojik grubun farklı tedavi ve izlemlere sahip olması klinik açıdan çok önemlidir. Bu süreçteki farklılık kuşkusuz ki hastaların biyopsi aşamalarında tüm olasılıkları göz önünde bulundurmaya kaçınılmaz kılmaktadır. Biz fibroadenom ön tanısı ile ameliyat edilen hastalarda yaş faktörü, kitlenin büyüklüğü, aile hikayesinde göz önüne alınarak peritümöral dokudan örnekleme yapılması kanaatindeyiz. Ayrıca 4. ve 5. dekatta olan,

kitle boyutu 2.5 cm üzerinde olan hastalarda hamartom ve filloides tümör olasılığının yüksek olabileceği ve lokal nükslerin önlenmesi ve özellikle filloides tümörlerde maling dönüşümün engellenmesi açısından bu grup hastalarda en az 1'cm' lik cerrahi sınır olması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003 Jan-Feb;53(1):5-26.
- Kordek R, Biernat W, Kubiak R. Breast fibroadenoma with atypical features. *Acta Cytol.* 1996;40(2):336-338.
- Gülay H, Hacıyanlı M, Göksel AH. Temel ve Sistematik Cerrahi. 2005, 930-976.
- Sayek İ, Temel Cerrahi, 1996, 835-892.
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. Çevikbaş U (Çev ed). Temel Patoloji. 1995, 641-641.
- Stavros AT. Breast Ultrasound, Philadelphia, USA, Lippincott Williams, Wilkins, 2004.
- Kuzey GM. Temel Patoloji. 2007.
- Iglehart D. The breast, Sabiston D. (ed) Sabiston Textbook of surgery. Saunders Philadelphia 1997;pp:566-567.
- Arrighoni, M. G, Dockerty, M. B, and Judd, E. S. The identification and treatment of mammary hamartoma. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1971;133: 577.
- Daya D, Trus T, D'Souza TJ, Minuk T, Yemen B. Hamartoma of the breast, an underrecognized breast lesion. A clinicopathologic and radiographic study of 25 cases. *Am J Clin Pathol* 1995; 103:685-689.
- Ruiz Tovar J, Reguero Callejas ME, Alaez Chillaron AB, et al. A. Mammary hamartoma. *Clin Transl Oncol* 2006; 8:290-293.
- Garijo MF, Torio B, Val-Bernal F. Mammary hamartoma with Brown adipose tissue. *Gen Diag Pathol.* 1997;143: 243-6.
- Hayashi H, Ito T, Matsushita K, Kitamura H, Kanisava M. Mammary hamartoma. Immunohistochemical study of two adenolipomas and one variant with cartilage, smooth muscle and myoepithelial proliferation. *Pathol Int* 1996;46: 60-65.
- Üstün EE. Mamografi Atlası. 2000; 3-105.
- Sağol O, Pabuccuoğlu M, Ozen E, Ozkal S. Multiple adenolipomas of the breast. *Eastern J Med.*2000;5:79-80.
- Hemmings C. Thyroid pathology in four patients with Cowden's disease. *Pathology* 2003;35:311-14.
- Kuroda N, Sugimoto T, Numoto S, Enzan H. Microinvasive lobular carcinoma associated with intraductal spread arising in mammary hamartoma. *J Clin Pathol.*2002;55:76-7.
- Mester J, Simmons RM, Vazques MF, Rosenblatt R. In situ and infiltrating ductal carcinoma arising in a breast hamartoma. *Am J Roentgenol.*2000;175:64-6.
- Buchanan EB. Cystosarcoma phyllodes and its surgical management. *Am Surg.* 1995; 61: 350-355.
- Chaney AW, Pollack A, Mcneese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000; 89: 1502-1511.
- Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. *Postgrad Med J.* 2001;77:428-435.
- Rowell MD, Perry RR, Hsiu JG, Barranco SC. Phyllodes tumors. *Am J Surg* 1993; 165: 376-379.
- Reinfuss M, Mitus J, Duda K, Stelmach A, Rys J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer* 1996; 77: 910-916.
- Cabioğlu N, Taylan Ç, Özmen V, ve ark. Memenin filloides tümörüne tedavi yaklaşımları. *J Breast Health* 2008; 4: 99-104.
- Hassouna JB, Damak T, Gamoudi A, et al. Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. *Am J Surg*, 2006; 192: 141-147.
- Temiz M, Aslan A, Bozkurtoğlu H, ve ark. Fibroadenom ile karışabilen büyük meme hamartomu olgu sunumu. *J Breast Health* 2008; 4: 182-184.
- Salvadori B, Zurrida SM, Clemente C. Phyllodes tumors. *Am J Surg* 1993; 165: 376-379.
- Kapiris I, Nasiri N, A'Hern R, Healy V, Gui GPH. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 723-730.
- Sothoran W, Domjan J, Jeffrey M, Wise MH, Perry PM. Phyllodes tumours of the breast- a retrospective study from 1982-2000 of 50 cases in Portsmouth. *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 87: 339-344.
- Lenhard MS, Kahlert S, Himsl I, Ditsch N, Untch M, Bauerfeind I. Phyllodes tumour of the breast: Clinical follow-up of 33 cases of this rare disease. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol;* 2007, online in press.
- Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol* 2005; 91: 185-194.
- Taira N, Takabatake D, Aogi K, et al. Phyllodes tumor of the breast: stromal overgrowth and histological classification are useful prognosis-predictive factors for local recurrence in patients with a positive surgical margin. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 730-736.
- Asoglu O, Ugurlu MM, Blanchard K, et al. Risk factors for recurrence and death after primary surgical treatment of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 1011-1017