

Meme Fibroadenomlarında Stromal, Duktal ve Asiner Değişikliklerle Yaş İlişkisi

The Relation of Age and Stromal, Ductal, Aciner Changes in Fibroadenomas of Breast

Dr. Sermin Özkal¹ Prof. Dr. Tülay Canda¹ Dr. Safiye Aktaş
Uzm. Dr. M. Ali Koçdor² Dr. Cengiz Aydın²

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnciraltı, İzmir

¹Patoloji Anabilim Dalı

²Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet: Fibroadenomlar, memenin epitelial ve stromal öğelerinin değişik oranlarda proliferasyonunu içeren bifazik tümörleridir. Memenin fibrokistik değişiklikleri ve karsinomlarından sonra en sık görülen benign lezyonlarıdır. Çoğunlukla 20-35 yaşları arasında görülür. Maligniteye değişim çok azdır. Stromada miksoid ya da müsinöz değişiklikler, hyalinizasyon, kalsifikasyon, atipik multinükleer dev hücreler, yağ dokusu, düz kas, metaplastik kıkırdak ve osseöz metaplazi izlenebilir. Adenozis, sklerozing adenozis, hiperplazi ve laktasyonel değişiklikler görülebilir. Bu çalışmada DEÜTF'de 1992-1996 yılları arasında fibroadenom tanısı almış, yaşları 16-66 arasında olan 100 olguya ait 124 fibroadenom yeniden incelendi, stromal, duktal ve asiner değişikliklerin görülme oranları ve bunların yaş ile ilişkisi araştırıldı. Stromal değişikliklerden; miksoid değişiklik % 42, fibrolameller stroma % 41, hyalinizasyon % 29, ödem %19, sellülarite artışı % 17, kalsifikasyon % 9, yağ dokusu ise % 4 olguda görülmüştür. Duktal değişikliklerden; apokrin metaplazi %34, hafif hiperplazi % 19, orta hiperplazi % 26, şiddetli hiperplazi % 7, atipik hiperplazi % 2, duktal kalsifikasyon % 5 olguda görülmüştür. Asiner değişikliklerden; adenozis %33, sklerozing adenozis % 4, lobüler neoplazi ise %1 olguda görülmüştür. Olgular, yaşlarına göre; 31 yaş ve üzeri ile 30 yaş ve altı olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Mann

Summary: Fibroadenomas are biphasic tumors of the breast composed of various combinations of proliferating epithelial and stromal elements. They are the third most common lesions of the breast following fibrocystic changes and carcinoma. They occur most often between 20-35 years. Malignant transformation is very rare. The stromal component may show myxoid or mucinous change, hyalinization, calcification, chondroid and osseous metaplasia and may include adipose tissue or fatty change, atypical and bizarre multinucleated giant cells and smooth muscle. Adenosis, sclerosing adenosis, hyperplasia and lactational changes may be observed. In this study a series of 100 fibroadenoma cases between the ages of 16-66, diagnosed fibroadenoma cases between 1992-1996 years at the Pathology Department of DEÜTF are reviewed according to stromal, ductal and aciner changes, their accuracy and their relation with the ages. Of stromal changes; myxoid changes were seen in 42 %, fibrolamellary stroma 41%, hyalinisation 29%, edema 19%, cellularity 17 %, calcification 9 % and adipose tissue in 4 %. Of ductal changes; apocrine metaplasia were seen in 34 %, mild hiperplasia 19 %, moderate hyperplasia 26 %, severe hyperplasia 7 %, atypical hyperplasia 2 % and ductal calcification in 5 %. Of aciner changes; adenosis were seen in 33%, sclerosing adenosis 4% and lobular neoplasia in 1%. The cases were classified in two groups according to the ages as under 30 and over 31.

Whitney Confidence Interval and Test ile istatistiksel analiz uygulanmıştır. 31 yaş ve üzeri grupta hiyalinizasyon ve kalsifikasyon daha çok görülürken; 30 yaş ve altı grupta fibrolameller stroma daha çok görülmüştür.

AnahtarSözcükler: Fibroadenom, stromal değişiklikler, duktal değişiklikler, asiner değişiklikler

Memenin fibrokistik değişiklikleri ve karsinomlarından sonra üçüncü sıklıkta görülen lezyonu olan fibroadenomlar; epitelial ve stromal elemanların değişik oranlarda proliferasyonunu içeren bifazik tümörleridir. Fibroadenomlar karsinom gelişimi açısından düşük risk faktörü taşımaktadır (1). Genelde 20-35 yaşları arasında ve tek olarak bulunurlar. % 20 oranında multipl olabilir. Makroskopik olarak fibroadenomlar, çoğunlukla iyi sınırlı ve 3 cm'nin altında boyut gösterirler (2) ancak boyutları 5-11 cm arasında olabilen, çoğunlukla adölesan ve genç erişkinlerde görülen dev fibroadenomlar da vardır (3). Mikroskopik olarak ise fibroadenomlarda konnektif doku ve glandüler yapıların birbirleri ile orantılarına bağlı olarak değişik biçimler görülebilir. İntrakanaliküler ve perikanaliküler olmak üzere başlıca iki türde izlenir. İntrakanaliküler türde glandüler yapılarda biçim bozukluğu, lümenlerde daralma izlenir, perikanaliküler türde; glandüler yapılar korunmuş ve lümenleri açıktır. Çoğunlukla her iki tür birlikte aynı lezyonda bulunabilir. Fibroadenomların stroması genelde asid mukopolisakkaridlerden zengin, gevşek bir stromadır. Kimi olguda yer yer ya da belirgin kompakt, dens bir stroma bulunur. Stromal hücreler fokal ya da diffüz hipersellülarite gösterebilir, geniş miksoid ya da müsinoz değişiklik ile jelatinöz bir nodüle dönüşebilir ya da hiyalinizasyon gösterirler. Hiyalinize lezyonlarda kalsifikasyonlar yaşla birlikte artış gösterir (1). Stromada nazal kavite ve diğer bölgelerin polipoid lezyonlarında görülenlere benzer, reaktif özellikte multinükleer dev hücreler bulunabilir (2). Stromada nadiren adipöz doku veya yağlı değişiklikler, metaplastik kıkırdak ya da kemik dokusu, çok seyrek olarak düz kas metaplazisi

The statistical analyse was performed by Mann whitney Confidence Interval and Test. Hyalinisation and calcification were common over 31 years while fibrolammellary stroma were common under 30 years (p< 0.05).

Key Words: Fibroadenoma, stromal changes, ductal changes, aciner changes

görülebilir (1). Bunların dışında stromada hemorajik infarktlar olabilir. Stromal değişikliklerin yanısıra duktus ve asinüslerde da değişiklikler olabilir. Bazı çalışmalarda fibroadenomların % 35'inde apokrin değişikliklerin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca skuamöz metaplazi, laktasyonel değişiklikler, adenozis, sklerozing adenozis, duktal hiperplazi, duktal in situ karsinom ve kalsifikasyonlar olabilir (1). Fibroadenomlarda malign değişiklik olgularının % 0.1'inde bildirilmiştir (2). Fibroadenomların meme karsinom riskinde artış ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte sonuçlar oldukça değişkendir (6).

Bu çalışmanın amacı, memede sık görülen fibroadenomlarda, stromal ve epitelyal değişikliklerin görülme oranlarını belirlemek, bu değişikliklerin yaş ile ilişkisi olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

1992-1996 yılları arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda fibroadenom tanısı almış 100 olguya ait 124 fibroadenom yeniden incelendi. Olgular 16-66 yaşları arasında idi. Olguların biopsi raporlarından klinik özellikler belirlendi. Arşivdeki preparatlar yeniden incelendi. Bu olgulardaki stromal, duktal ve asiner değişikliklerin olguların yaşları ile ilişkileri araştırıldı. Lezyonların boyutları ve yerleşim yerleri dikkate alındı. Stromal, duktal ve asiner değişiklikler belirli başlıklar altında incelendi (Tablo I). Bu bulguların yaşla ilişkisi istatistiksel olarak Mann Whitney Confidence Interval and Test ile değerlendirildi.

Tablo I. Stromal, duktal ve asiner değişikliklerin değerlendirme özellikleri ve görülme oranları.

STROMAL DEĞİŞİKLİKLER %	DUKTAL DEĞİŞİKLİKLER %	ASİNER DEĞİŞİKLİKLER %
- Hyalinizasyon (H) 29	- Apokrin metaplazi 34	- Adenozis (A) 33
- Kalsifikasyon (K) 9	- Hafif hiperplazi (HH) 19	- Sklerozing adenozis (SA) 4
- Reaktif dev hücre (RDH) -	- Orta hiperplazi (OH) 26	- Blunt duct adenozis (BDA) -
- Miksoid değişiklik (MD) 42	- Şiddetli hiperplazi (ŞH) 7	- Apokrin adenozis (AA) -
- Mezenkimal elemanlar (ME) 4	- Atipik duktal hiperplazi (AH) 2	- Lobüler neoplazi (LN) 1
- Fibrolameller stroma (FS) 41	- Duktal karsinoma in situ (DCIS) -	- Laktasyonel değişiklikler (LD) -
- Ödem (Ö) 19	- İnvaziv karsinom (İK) -	- Psödolaktasyonel değişiklikler (PLD) -
- Sellülarite artışı (S) 17	- Skuamöz metaplazi (SM) -	- Kalsifikasyon (K) -
- Mitoz (M) -	- Kalsifikasyon (K) 5	-

Bulgular

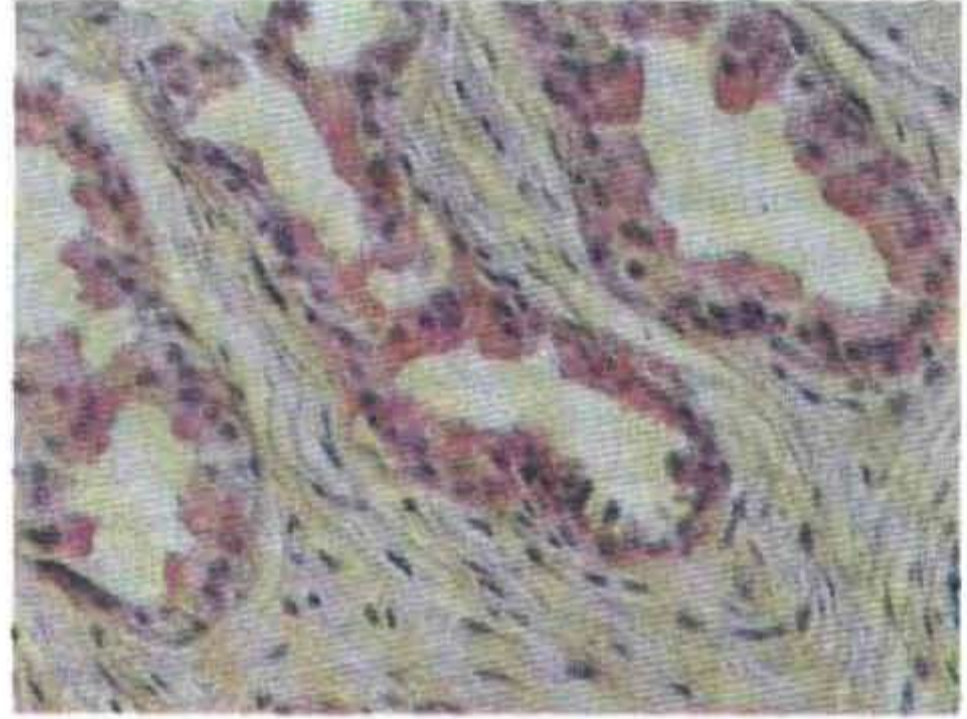
Olguların yaşları 16-66 arasında olup, ortalama yaş 32 dir. Lezyonların boyutları ise 1cm'den 8 cm'ye değişmektedir, ortalama 2.7 cm'dir. Fibroadenomların % 50.8'i sağ memede , % 49.2'si de sol memede yerleşmiştir. 4 olgu bilateral, 19 olgu multipldir. Stromal değişikliklerden; miksoid değişiklik % 42, fibrolameller stroma % 41, hiyalinizasyon % 29, ödem % 19, sellülarite artışı % 17, kalsifikasyon % 9, yağ dokusu ise % 4 olguda görülmüştür. Duktal değişikliklerden; apokrin metaplazi % 34 (Resim 1), hafif hiperplazi % 19, orta hiperplazi % 26 (Resim 2), şiddetli hiperplazi % 7, atipik hiperplazi % 2, duktal kalsifikasyon % 5 olguda görülmüştür. Asiner değişikliklerden; adenozis % 33, sklerozing adenozis % 4 (Resim 3), lobüler neoplazi ise % 1 olguda görülmüştür. Bunların dışında 3 olguda köpüklü histiositler, % 2 olguda miyoepitelial hücrelerde belirgin hiperplazi, % 2 olguda fibrokistik değişiklik izlenmiştir. Ayrıca % 54 olguda lenfosit, % 21 olguda plazmositlerde artış görülmüştür.

Olgular, yaşlarına göre; 31 yaş ve üzeri ile 30 yaş ve altı olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Mann Whitney Confidence Interval and Test ile bu iki grup arasında; hiyalinizasyon, kalsifikasyon ve fibrolameller stromanın görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Bunların arasında en anlamlı olanı hiyalinizasyon olarak saptanmıştır ($p<0,005$). 31 yaş ve üzeri grupta hiyalinizasyon ve kalsifikasyon daha çok görülürken; 30 yaş ve altı grupta fibrolameller stroma daha çok görülmüştür. Diğer parametrelerin ise yaş ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

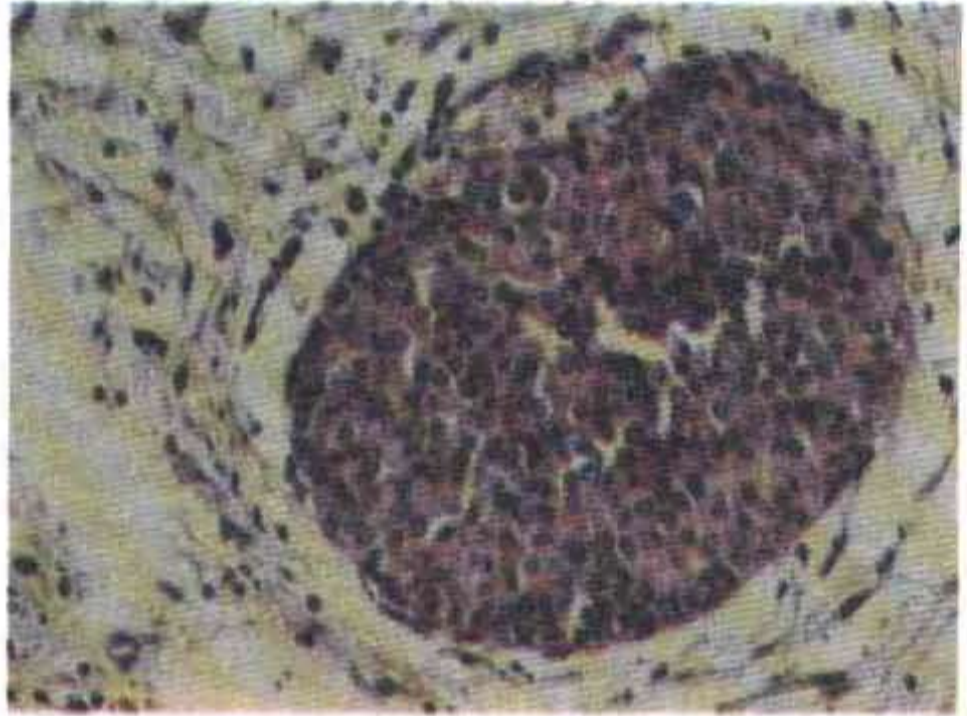
Tartışma

Memenin epitelial ve stromal elemanlarının değişik oranlarda proliferasyonunu içeren bifazik tümörlerinden olan fibroadenomlar, çoğunlukla 20-35 yaşları arasında görülmektedir (2). Çalışmamızda da ortalama yaş 32 olarak kaynaklarla uyumlu bulunmuştur.

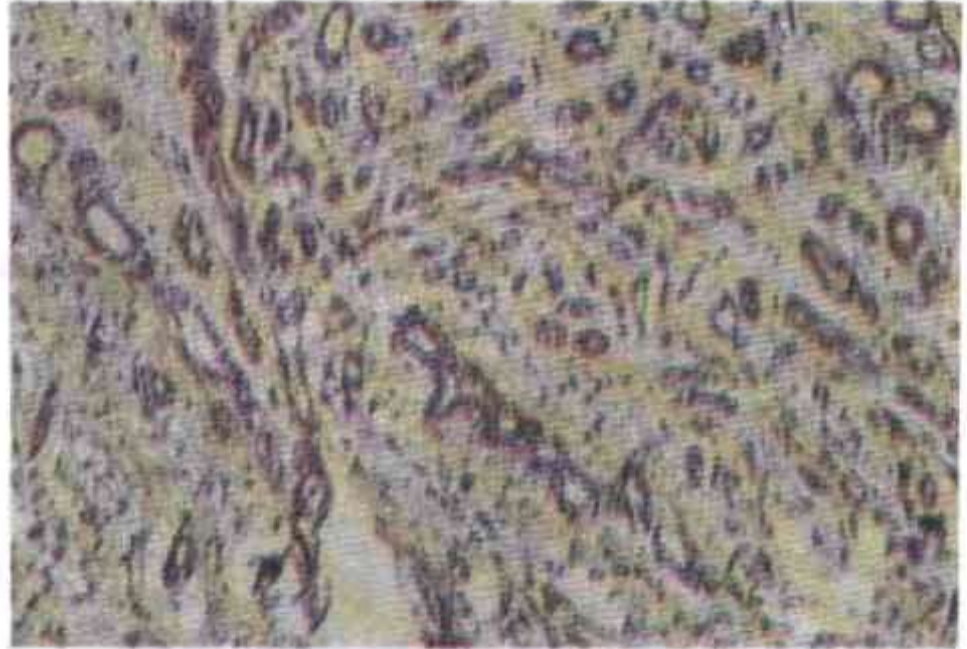
Fibroadenomlar memenin sık görülen lezyonları olması ve düşük de olsa malignite riski taşıması açısından önem taşımaktadırlar. Kimi çalışmalarda malign değişim oranı sadece % 0.1 olarak bildirilmektedir (2). Bununla birlikte, bu konudaki çeşitli çalışmaların sonuçları değişkenlik göstermektedir. Fibroadenom tanısını izleyen 5 yıllık süre içinde % 0.7, 12 yıllık süre içinde ise % 2.2 invaziv meme kansinomu gelişme riski olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (6).



Resim 1. Duktus epitelinde apokrin metaplazi (DEÜTF Patoloji ABD, 1154/93, H+E, X100).



Resim 2. Duktus epitelinde şiddetli hiperplazi (DEÜTF Patoloji ABD, 4448/92, H+E, X400).



Resim 3. Fibroadenomda sklerozing adenozis (DEÜTF Patoloji ABD, 4937/96, H+E, X400).

Çalışmamızda bir olguda lobüler neoplazi saptanmıştır ve bu olgunun memesinin başka bir alanında derece III invaziv duktal karsinom saptanmıştır. Fibroadenomlarda uzun sürede meme karsinomu ortaya çıkmasında; fibroadenomun kompleks olmasının, duktal hiperplazi ya da ailede meme karsinomu olmasının riski arttırdığı belirtilmektedir (2).

Olgularımızda yaşa bağlı olmaksızın adenozisin (% 37) ve değişik şiddette duktal hiperplazinin (% 54) izlenmesi dikkati çeken bir özelliktir. Ancak 1991'den bu yana anabilim dalımızda yaklaşık 600 meme karsinomu olgusu incelendi, bunlardan bazılarında memenin başka bir alanında fibroadenom nodülü görüldü, ancak meme karsinomlu olguların öykülerinde dikkati çeken fibroadenom ilişkisi saptanmadı. Fibroadenomda lobüler neoplazi olgusunda meme karsinomu vardı ve bu iki lezyon aynı anda incelenen materyalde saptandı. Fibroadenomlarda yaşla ilişkili olarak özellikle stromal komponentte belirli değişiklikler dikkati çekmektedir. Yaş arttıkça stromal sellülarite azalırken, hyalinizasyon ve kalsifikasyon artmaktadır (1).

Aynı şekilde multinükle dev hücreler de ileri yaş grubunda görülmektedir. Fibroadenom ve sistosarkom gibi memenin fibroepitelial neoplazilerinde görülebilen stromal dev hücrelerde nükleuslar; hiperkromatik ya da veziküledir ve berrak nükleer inklüzyonlar bulunabilir. Sıklıkla nükleuslar çevrede semisirküler bir dizilim gösterir (4). Çalışmamızda da; 31 yaş ve üzeri grupta hyalinizasyon ve kalsifikasyon görülme oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 30 yaş ve altı grupta fibrolameller stroma anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Hiçbir olguda multinükle dev hücre görülmedi.

Diğer stromal değişiklikler, duktal ve asiner değişikliklerde ise yaşla ilişkili olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Stromal değişikliklerden miksoid değişiklik de yaşla bağlantılı olmaksızın sık görülen bir bulgu olmuştur.

Kaynaklar

1. Tavassoli AF. Biphasic Tumors, Chapter 11, Pathology of the Breast. First Edition In: Fattanah A, Tavassoli AF, Eds. Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange. 1992; 425-481.
2. Rosai J. Breast, Chapter 20, Surgical Pathology, Eighth Edition (Ed: Rosai J). St.Louis: Mosby. 1996, 1565-60.
3. Alagaratnam TT, Ng WF, Leug EY. Giant fibroadenoma of the breast in an oriental community. J R Coll Surg Edinb 1995; 40 (3): 161-2.

Stromada miksoid değişikliklerin belirgin olduğu multipl fibroadenomlarda endokrin hiperaktivite, kardiak myxoma, kutanöz hiperpigmentasyon ve diğer anomaliler ile birlikteliği Carney Sendromu olarak tanımlanmıştır (2). 10 yaşındaki bir kız çocuğunda; gastrik epitelioid leiomyosarkom, pulmoner kondrom ve paraganglioma ile birlikte fibroadenomlar bildirilmiştir (5). Duktal değişikliklerin içinde de tüm yaş gruplarında en sık olarak apokrin metaplazi (% 34) ve duktal hiperplazi (%54) görüldü. Asiner değişikliklerin içinde de tüm yaş gruplarında en sık adenozis (% 37) dikkati çekmiştir. 2 olguda ise myoepitelial hücreler belirgin ve artmış olarak görüldü.

Çoğunlukla genç yaş grubunda görülen, memenin fibrokistik değişiklikleri ve karsinomlarından sonra üçüncü sıklıkta görülen fibroadenomlar düşük de olsa malignite riski taşıması açısından önemlidirler. Özellikle kompleks fibroadenomlarda, duktal hiperplazi ve ailede meme karsinomu öyküsü olan olgularda karsinom riski daha da yüksektir. Stromal hipersellülarite gösteren fibroadenomların sistosarkoma filloidesden ayırımı da önem taşımaktadır. Fibroadenomların değerlendirilmesinde, bazı değişikliklerin yaş ile ilişkisi de göz önünde tutulmalıdır. Bu çalışmada da görüldüğü gibi stroma sellülaritesi 30 yaş altı grupta daha fazla iken, hyalinizasyon ve kalsifikasyon daha çok ileri yaşta görülmektedir. Yaşla genelde stroma sellülaritesi azalmaktadır.

Sonuç olarak, fibroadenom tanısı alan ve fibroadenom içinde duktal hiperplazi, adenozis gibi proliferatif değişiklikler saptanan olguların da meme karsinomu riski açısından klinik ve radyolojik olarak izlenmeleri ve bu olgularda meme karsinomunun hangi sıklıkta ve hangi sürede gelişebildiği belirlenmelidir.

4. Powel CM, Cronor M, Rosen PP. Multinucleated stromal giant cells in mammary fibroepithelial neoplasms. Arch Pathol Lab Med 1994; 118 (9): 912-6.
5. Acha T, Picazo B, Garcia Martin FJ, Urda A, Campos J. Carney's triad: apropos of a new case. Med Pediatr Oncol 1994; 22 (3): 216-20.
6. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Incidence of breast cancer in women with fibroadenoma. Int J Cancer 1995; 57 (5): 681-3.