

Düşük dereceli fillodes tümörlerde tümör boyutu ile histolojik parametrelerin ilişkisi

Relationship between tumour size and histological parameters of low grade phyllodes tumours

Dilşen Oskay Leyla Tekin Hasan Doğan Nilay Başkesen Ümit Bayol

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, Yenişehir-İzmir

Özet

Giriş ve amaç: Fillodes tümör, benign epiteliyal elemanlar ve sellüler içsi hücreli stroma ile belirli memenin bifazik tümörüdür. Benign fillodes tümörlerde farklı biyolojik davranış modellerine ışık tutabilmek amacıyla, stromal ve epiteliyal özelliklerin tümör çapı ve birbirleriyle ilişkisine yönelik bir çalışma planlandı.

Gereç ve yöntem: SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda 1995-2003 yılları arasında, 27 olguya ait 29 tümör benign fillodes tümör tanısı aldı. Tümörler, çaplarına göre 3 gruba ayrılarak, stromal sellülarite, stromal pleomorfizm, stromal hiyalinizasyon, stromal ödem ve stromal vasküler yoğunluk ile epiteliyal sellülarite açısından gruplar arası ve grup içi istatistiksel karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Hiçbir histolojik parametre için, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı, yani hiçbir parametrenin tümör çapı ile ilişkili olmadığı görüldü. Tümör çapından bağımsız olarak ise, stromal sellülarite ile stromal pleomorfizm arasında anlamlı pozitif, stromal sellülarite ile stromal vasküler yoğunluk arasında anlamlı negatif korelasyon vardı (sırası ile $p=0.005$, $p=0.028$).

Sonuç: Benign fillodes tümörlerde birbirine paralel artış gösteren stromal sellülarite ve stromal pleomorfizm ile, bu iki parametre ile ters orantılı görünen stromal vasküler yoğunluk belki de gelecekte birer prediktif parametre olarak kullanılabilir. Bu konuda daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Fillodes tümör, sistosarkoma fillodes, stromal özellikler, vasküler yoğunluk

Summary

Introduction and aim: Phyllodes tumour is a biphasic tumour of breast which is characterized by benign epithelial elements and cellular spindle-celled stroma. To explain different behaviour modalities of benign phyllodes tumours, we investigated the relationship of stromal and epithelial features with each other and tumour size.

Material and method: There were 29 tumors from 27 patients diagnosed as benign phyllodes tumor at SSK Tepecik Teaching Hospital Pathology Department between 1995-2003. They are divided into three groups according to tumor size. Statistical comparison between three groups and among each group was made regarding stromal cellularity, stromal pleomorphism, stromal hyalinization, stromal edema, stromal vessel density and epithelial cellularity.

Results: None of the histological parameters showed statistically significant differences according to tumor size. Regardless of tumor size, in benign phyllodes tumors, a positive correlation between stromal cellularity and stromal pleomorphism and a negative correlation between stromal cellularity and stromal vessel density was found ($p=0.005$ and $p=0.028$ respectively).

Conclusion: Proportional increase in stromal cellularity and stromal pleomorphism and seemingly disproportional decrease in stromal vessel density may take place in predictive parameters.

Key words: Phyllodes tumour, cystosarcoma phyllodes, stromal features, vessel density

Fillodes tümörler, histopatolojik özellikleri dikkate alınarak benign, sınır-malign (borderline) ve malign olmak üzere üç gruba ayrılır. Benign tümörler, orta-belirgin stromal sellülarite, hafif-orta stromal pleomorfizm gösteren, 10 BBA (Büyük Büyütme Alanı)'da 1-2 mitoz izlenebilen genellikle iyi sınırlı tümörlerdir. Sınır-malign ve malign grupla karşılaştırıldığında, sıklıkla yineleme göstermeyen, nadiren yinelediğinde mikroskopik olarak benign niteliğini koruyan, metastaz yapmayan, güvenli cerrahi sınırla eksizyonu ile genellikle tam kür sağlanan bir tümördür (1-3).

Ancak bu tümörler de patolojik özellikleri ve davranış modelleri açısından kendi içinde farklılıklar gösterebilmektedir. Benign fillodes tümörlerin çok farklı çaplara ulaşabildiği ve değişik epiteliyal-stromal özellikler taşıyabildiği bilinmektedir. Ulaşabildiğimiz kaynaklarda benign, sınır malign ve malign fillodes tümörlere özgü klinik ve histolojik özellikler pek çok çalışma ile ortaya konmuş olmasına karşın, her bir grup için, bu özelliklerin birbirleri ile ilişkisini irdeleyen herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Bu çalışmanın amacı, kendi içinde büyük klinik-histolojik farklılıklar gösteren benign fillodes tümörlerde, tümör çapının epiteliyal ve stromal özelliklerle ilişkisini ve prognostik önemini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda, Ocak 1995-Nisan 2003 tarihleri arasında benign fillodes tümör tanısı alan, çapları 1 cm ile 12 cm (ortalama 4.1 cm) arasında değişen, 27 olguya ait 29 tümör saptandı.

Dizideki olgular, yaş, lokalizasyon, lateralite, eksizyon modeli, çevre ilişkisi ve komşu parankim özellikleri ile stromal özellikler (sellülarite, pleomorfizm, hiyalinizasyon, ödem, metaplazi, piknoz, nekroz, stromal vasküler yoğunluk, mitoz, atipik mitoz, stromal dev hücre varlığı, stromal yangısal hücre infiltrasyonu) ve epiteliyal özellikler (sellülarite, pleomorfizm, mitoz, nekroz ve metaplazi) yönlerinden sayısal ve yarı-sayısal olarak değerlendirildi.

Stromal ve epiteliyal sellülarite hafif (1+), orta (2+) ve şiddetli (3+) olarak, stromal hiyalinizasyon, stromal ödem ve stromal pleomorfizm ise yok (-), hafif (1+), orta (2+), şiddetli (3+) olarak skorlandı. Atipik mitoz yok (-) ya da var (+) olarak skorlandı.

Çalışmamızdaki 29 tümör, çapları dikkate alınarak 3 grupta toplandı. Buna göre; çapı 2 cm'den küçük olanlar Grup 1 (n=8), çapı 2-5 cm arasında olanlar Grup 2

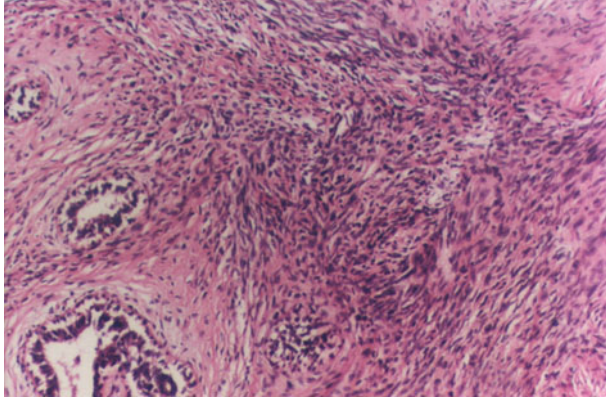
(n=14) ve çapı 5 cm'den büyük olanlar Grup 3'ü (n=7) oluşturdu. Stromal sellülarite, stromal hiyalinizasyon, stromal ödem, stromal pleomorfizm düzeyi, stromal vasküler yoğunluk ve epiteliyal sellülarite düzeyleri yönünden total olarak ve çaplara göre oluşturulan 3 grupta değerlendirildi. Söz konusu parametrelerin grup içi karşılaştırması Sperman'ın Rank Korelasyon Analizi ile, histolojik parametrelerin gruplar arası karşılaştırması (tümör çapı ile ilişkisi) ise Kruskal-Wallis testi ile istatistiksel olarak yapıldı. P=0,05 anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Bulgular

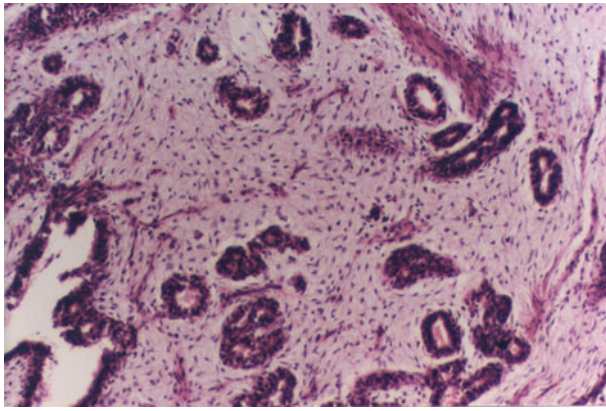
Dizideki olguların yaşları 14 ile 46 arasında değişmekte olup ortalama yaş 27.6 idi. Olguların 1'inde sağ memede 2 adet, 1'inde her iki memede birer adet olmak üzere 2 adet tümör izlendi. Kalan 25 olgunun 15'inde tümör sağda, 10'unda soldaydı. Kadranı belli olan 17 tümörün 9'u üst dış kadran, 5'i üst iç kadran, 1'i alt dış kadran, 1'i alt orta kadran ve 1'i santral yerleşimli idi. 9 tümöre dar çevre bandı ile total eksizyon, 4 tümöre geniş çevre bandı ile total eksizyon, 1 tümöre MRM (Modifiye Radikal Mastektomi) uygulanırken, 15 tümör enükleasyon ile çıkarıldı. 14 tümörde, mikroskopik düzeyde nodül-çevre parankim sınırları kolay değerlendirilebilmiş iken, tümü enükle edilmiş 15 tümörde değerlendirilemedi. 1 tümörde, komşu parankimde insitu duktal karsinom (mikropapiller, non-komodo), 7 tümörde benign proliferatif ve/ya da non-proliferatif değişiklikler saptandı.

Stromal vasküler yoğunluk 11-46 mikrodamar/10 BBA (ortalama 2.9 mikrodamar/ 1 BBA) arasında idi. Tümörlerin hiçbirinde stromal nekroz ve stromal dev hücre izlenmedi. 1 tümörde stromada lipomatöz metaplazi, 2 tümörde 10 BBA'da 1 mitoz ve bunlardan 1'inde atipik mitoz izlendi. Piknoz 13 tümörde lenfositler nedeniyle değerlendirilemedi. Diğer tümörlerin 3'ünde piknoz yok iken, 13'ünde hafif-yoğun düzeyde izlendi. 15 tümörde stromada lenfositler ya da lenfoplazmositer infiltrasyon, 4 tümörde köpüklü histiositler izlendi. Bunlardan 1'inde histiositler bizar görünümdeydi.

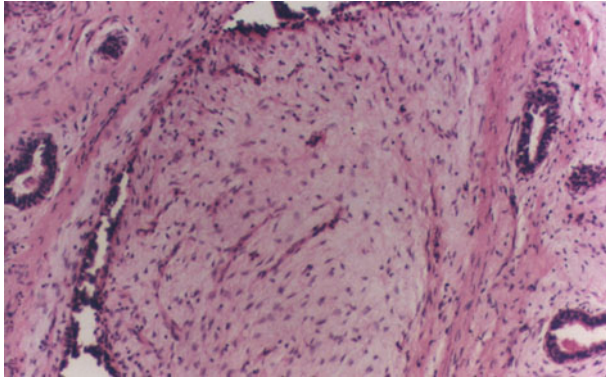
Epiteliyal komponentte nekroz izlenmedi. Şiddetli (3+) epiteliyal sellülarite gösteren 1 tümörde, 10 BBA' da 1 mitoz izlendi. Atipik mitoz yoktu. Tümörlerin 4'ünde apokrin, 1'inde müsinöz ve 1'inde yassı epitel metaplazisi izlendi. 6 tümörde hafif, 1 tümörde orta şiddette pleomorfizm vardı (Resim 1-3).



Resim 1. Benign fillodes tümörde yoğun (+++) stromal sellülarite ve hafif-orta şiddette (+,++) stromal pleomorfizm (HE X250).



Resim 2. Benign fillodes tümörde epiteliyal proliferasyon, stromada hafif-orta şiddette mikrodamar yoğunluğu (HE X250).



Resim 3. Benign fillodes tümörde intrakanaliküler büyüme paterni ve stromada belirgin mikrodamar yoğunluğu ve lenfositler (HE X250).

Stromal özellikler (sellülarite, hyalinizasyon, ödem, pleomorfizm) ile epiteliyal sellülaritenin gruplar arası dağılımı Tablo I-V' de özetlenmiştir.

Tablo I. Stromal sellülaritenin gruplar arası karşılaştırması.

Grup	Stromal sellülarite		
	1	2	3
1 (n=8)	4 %50.0	4 %50.0	-
2 (n=14)	10 %71.4	4 %28.6	-
3 (n=7)	2 %28.6	4 %57.1	1 %14.3
Toplam (n=29)	16 %55.2	12 %41.4	1 %3.4

Tablo II. Stromal hyalinizasyonun gruplar arası karşılaştırması.

Grup	Stromal hyalinizasyon			
	0	1	2	3
1 (n=8)	4 %50.0	4 %50.0	-	-
2 (n=14)	5 %35.7	4 %28.6	5 %35.7	-
3 (n=7)	2 %28.6	1 %14.3	2 %28.6	2 %28.6
Toplam (n=29)	11 %37.9	9 %31.0	7 %24.1	2 %6.9

Tablo III. Stromal ödemin gruplar arası karşılaştırması.

Grup	Stromal ödem			
	0	1	2	3
1 (n=8)	1 %12.5	4 %50.0	3 %37.5	-
2 (n=14)	2 %14.3	8 %57.1	2 %14.3	2 %14.3
3 (n=7)	4 %57.1	3 %42.9	-	-
Toplam (n=29)	7 %24.1	15 %51.7	5 %17.2	2 %6.9

Tablo IV. Stromal pleomorfizmin gruplar arası karşılaştırması.

Grup	Stromal pleomorfizm		
	0	1	2
1 (n=8)	4 %50.0	4 %50.0	-
2 (n=14)	6 %42.9	8 %57.1	-
3 (n=7)	4 %57.1	2 %28.6	1 %14.3
Toplam (n=29)	14 %48.3	14 %48.3	1 %3.4

Tablo V. Epiteliyal sellülaritenin gruplar arası karşılaştırması.

Grup	Epiteliyal sellülarite		
	1	2	3
1 (n=8)	5 %62.5	2 %25.0	1 %12.5
2 (n=14)	9 %64.3	5 %35.7	-
3 (n=7)	4 %57.1	2 %28.6	1 %14.3
Toplam	18 %62.1	9 %31.0	2 %6.9

Gruplar için, Sperman'ın Rank korelasyon analizi ile aşağıdaki sonuçlar alındı:

- Grup 1 (çap 2 cm'den küçük) için, stromal hiyalinizasyon ile epiteliyal sellülarite arasında anlamlı negatif korelasyon ($p=0.03$) bulundu.
- Grup 2 (çap 2-5 cm arasında) için, stromal sellülarite ile stromal pleomorfizm arasında anlamlı pozitif korelasyon ($p=0.04$) saptandı,
- Grup 3 (çap 5 cm'den büyük) için, stromal sellülarite ile stromal vasküler yoğunluk arasında anlamlı negatif korelasyon ($p=0.006$) saptandı,
- Grup 3 (çap 5 cm'den büyük) için, stromal pleomorfizm ile epiteliyal sellülarite arasında anlamlı pozitif korelasyon ($p=0.000$) saptandı.

Tüm gruplar için (Grup 1+Grup 2+Grup 3) stromal sellülarite ile stromal pleomorfizm arasında anlamlı pozitif korelasyon ($p=0.005$), stromal sellülarite ile stromal vasküler yoğunluk arasında anlamlı negatif korelasyon ($p=0.028$) saptandı. Kruskal-Wallis testi ile üç grup karşılaştırıldığında; hiçbir parametre için gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı, yani hiç bir parametrenin tümör çapı ile doğrudan ilişkili olmadığı sonucuna ulaşıldı.

Tartışma

Fillodes tümörler sıklıkla 40-45 yaşlarında görülmekle birlikte, adolesan dönemden doksanlı yaşlara dek uzanan geniş bir yaş aralığında izlenebilmektedir (1-6). 29 tümör içeren 27 olguluk dizimizde hasta yaş aralığı 14-46 arasında değişmekte olup ortalama yaş 27.6'dır. Tümör çapı 1 cm'den 40 cm'e dek değişebilen geniş bir yelpaze oluşturmakla birlikte ortalama 3-5 cm'dir (1-3,7). Dizimizde ortalama tümör çapı 4.1 cm'dir.

Fillodes tümörlerin sağaltımında tümörün güvenli cerrahi sınırla birlikte total eksizyonu önerilmektedir. Çalışmamızdaki 15 tümör enükleasyon ile, 9 tümör dar çevre bandı ile, 4 tümör geniş çevre bandı ile total eksize edilirken, 1 olguya, operasyon öncesi İİAB' sinde malignite yönünden "kuşkulu" yorumu yapıldığı için modifiye radikal mastektomi uygulanmıştır. Söz konusu olguda, histopatolojik olarak fillodes tümör yanısıra "in situ duktal karsinom" saptanmıştır. Dizimizdeki tüm tümör nodülleri, makroskopik-mikroskopik düzeyde çevre meme parankimi ile iyi sınırlı olup, benign fillodes tümörlere ilişkin klasik bilgilerle uyumludur.

Bifazik tümörlerde biyolojik davranışı stromal parametrelerin belirlediği vurgulanmaktadır. Kapucuoğlu ve ark.'nın çalışmasında, proliferatif aktivite (Ki-67 ile boyanma) ve mitoz açısından fibroadenom, sellüler fibroadenom ve fillodes tümörlerin bir spektrum oluşturduğu rapor edildi (8).

Ulaşabildiğimiz kaynaklarda, fillodes tümörler için, stromal ve epiteliyal parametrelerin tümör çapı ve birbirleriyle ilişkisine yönelik bir çalışmaya rastlamadık. Fibroadenomlarda ise, stromal, duktal ve asiner değişikliklerin yaşla ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 30 yaş ve altı grupta fibrolameller stroma, 31 yaş ve üstü grupta ise hiyalinizasyon ve kalsifikasyon daha sık görüldü (9). Benign fillodes tümörleri içeren dizimizde, stromal özellikler (sellülarite, pleomorfizm, vasküler yoğunluk, ödem ve hiyalinizasyon) ve epiteliyal sellülaritenin istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği, yani tümör çapı ile ilişkili olmadığı saptandı.

Tümör vaskülaritesinin memenin malign tümörlerinde önemli bir prognostik parametre olduğu düşünülmektedir. Tse ve ark.'ın 40 olguluk dizilerinde, her BBA' daki mikrodamar yoğunluğu benign ve sınır-malign gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($P<0.0001$) (10). Bu çalışmada, benign fillodes tümörler için mikrodamar yoğunluğu 7-26.2 mikrodamar/1 BBA (ortalama 13.1/1 BBA) olarak hesaplandı. Çalışmamızda ise bu değer 11-46 mikrodamar/10 BBA (ortalama 2.9 mikrodamar/1 BBA) arasında idi (Grup 1 için 3.3, Grup 2 için 2.8, Grup 3 için 2.4 mikrodamar/1 BBA). Tüm gruplar dikkate alındığında, stromal sellülarite ile stromal vasküler yoğunluk arasında anlamlı negatif korelasyon ($P=0.028$) bulunması, mikrodamar yoğunluğunu, fillodes tümörlerin grade değerlendirmesinde objektif bir parametre olarak anlamlı göstermektedir.

Benign fillodes tümörlerde stromada mitoz çok az olup 10 BBA' da 2'yi geçmez ve atipik mitoz sıklıkla görülmez (2). Dizimizde 2 olguda stromal komponentte, 10 BBA' da 1'er mitoz saptanırken bunlardan 1'i atipik nitelikteydi. Fillodes tümörler için piknoz değerlendirmesine yönelik kaynaklarda herhangi bir çalışmaya rastlanmamaktadır.

Anlamlı bir parametre olabileceği olasılığıyla yaptığımız incelemede, 13 (% 44.8) tümörde lenfositler nedeniyle piknoz değerlendirilemediği, tümü Grup 2' den 3 (% 10.3) tümörde ise bulunmadığı izlendi. Nekroz, benign fillodes tümörlerde sık olmayan ancak büyük çaplı lezyonlarda görebileceğimiz bir bulgudur (1,2). Olgularımızın hiçbirinde stromal nekroz izlenmemiştir.

Stromal ve epiteliyal komponentte metaplastik değişiklikler benign fillodes tümörlerde de izlenebilir (1-3). Çalışmamızda stromal komponentte 1 tümörde lipomatöz metaplazi, epiteliyal komponentte 4 tümörde apokrin, 1 tümörde yassı epitel ve 1 tümörde müsinöz metaplazi izlenmiştir. Benign fillodes tümörlerde izlenebilen multinükleer stromal dev hücrelerin immun dokü kimyasal olarak stromal hücrelerle benzerliği (vimentin pozitivitesi) Tse'nin başka bir çalışmasında gösterilmiştir (11). Aynı çalışmada, multinükleer dev hücre yoğunluğunun histolojik grade ile ilişkili olmadığı ve bizar görünümlerine karşın agresif tümörü yansıtmadığı vurgulanmıştır. Olgularımızda multinükleer dev hücre görülmemiştir.

Fillodes tümörlerde stromada değişen düzeyde mononükleer hücre infiltrasyonu izlenebilir (1,2). Çalışmamızda, 15 tümörde stromada lenfositler ya da lenfoplazmositer infiltrasyon, 4 tümörde köpüklü

histiositler izlendi. Bunlardan 1'inde histiositler bizar görünümdeydi.

Epiteliyal komponentte mitoz ve nekroz benign tümörlerde çok az olup olgularımızdan şiddetli (3+) epiteliyal sellülarite gösteren bir tümörde 10 BBA' da 1 mitoz izlenmiş, hiçbir olguda epiteliyal nekroza rastlanmamıştır.

Tümör çapına göre üç gruba ayırdığımız çalışmamızda, hiçbir histolojik parametre tümör çapı ile doğrudan ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca çalışmamızda, benign fillodes tümörlerde, stromal sellülarite ve stromal pleomorfizmin düzeyinin birbirine paralel seyrettiği, stromal sellülarite arttıkça stromal damarlanmanın azaldığı görülmüştür. Bu bulgular, daha geniş dizilerde tekrarlanabilir ise, histolojik inceleme sonucunda aşırı stromal sellülarite gösteren, dolayısıyla stromal pleomorfizmin de belirgin olduğu olgulara farklı yaklaşılması ve daha yakın izlemi konusunda bir ipucu niteliği taşıyabilir.

Kaynaklar

1. Tavassoli FA. Pathology of the Breast. Second edition. Connecticut: Appleton and Lange, 1999; 598-613.
2. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. Second edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 176-197.
3. Millis RR, Hanby AM, Oberman HA. The Breast. In: Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA, editors. Diagnostic Surgical Pathology. Third edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 366-367.
4. Rajan PB, Cranor ML, Rosen PP. Cystosarcoma phyllodes in adolescent girls and young women: a study of 45 patients. Am J Surg Pathol 1998; 22: 64-9.
5. Geisler DP, Boyle MJ, Malnar KF, MCGee JM, et al. Phyllodes tumors of the breast: a review of 32 cases. Am Surg 2000; 66: 360-6.
6. Kabukçuoğlu F, Güngör N, Evren İ. Adolesan yaşta fillodes tümör: 3 olgu. Tr Ekopatol Derg 1998; 4: 126-129.
7. Palmer ML, De Risi DC, Pelikan A, Patel J, et al. Treatment options and recurrence potential for cystosarcoma phyllodes. Surg Gynecol Obstet 1990; 170: 193-6.
8. Kapucuoğlu N, Irkkan Ç, Pak I. Fibroadenom, sellüler fibroadenom ve benign fillodes tümörde proliferatif aktivitenin

Ki-67 ve mitoz sayımı ile karşılaştırılması. Patoloji Bülteni 2000; 17: 90-93.

9. Özkal S, Canda T, Aktaş S, Koçdor MA, ve ark. Meme fibroadenomlarında stromal, duktal ve asiner değişikliklerle yaş ilişkisi. Tr Ekopatol Derg 1996; 2: 96-99.
10. Tse GM, Ma TK, Chan KF, Law BK, et al. Increased microvessel density in malignant and borderline mammary phyllodes tumours. Histopathology 2001; 38: 567-70.
11. Tse GM, Law BK, Chan KF, Mas TK. Multinucleated stromal giant cells in mammary phyllodes tumours. Pathology 2001; 33: 153-6.

Yazışma adresi

Dr. Dilşen OSKAY
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Patoloji Laboratuvarı
Yenişehir-İZMİR
Tel : 0-232-4696969-1765/1766
Faks : 0-232-4330756