

# MEMENİN PSÖDOANJİYOMATÖZ STROMAL HİPERPLAZİSİ (14 OLGUDA MORFOLOJİK VE İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME)

Dr. Sanem Öztürk\*, Dr. Ekrem Yavuz\*, Dr. Memduh Dursun\*\*, Dr. Oktar Asoğlu\*\*\*, Dr. Rıdvan İlhan\*,  
Dr. Sıtkı Tuzlalı\*, Dr. Altan İplikçi\*

**ÖZET:** Memenin psödoanjyomatöz stromal hiperplazisi (PASH) nadir görülen bir benign mezenkimal lezyondur. Stromal hiperplazi sonucu kollajen liflerin ve miyofibroblastların birbirlerinden ayrılmaları ile oluşan yarıklanmalar ile bu yarıklanmaları çevreleyen endotel benzeri içsi hücreler, bu lezyonun karakteristik histolojik özelliğidir. Çalışmamızda arşivimizde bulunan 14 adet PASH tanısı almış olgu, literatür bilgileri ile karşılaştırılarak yeniden değerlendirildi. Olgulara immünhistokimyasal olarak CD34 antikorunu ve anti progesteron reseptörü uygulandı. Ayrıca Giemsa histokimyasal boyama yöntemi ile olgulardaki mast hücre popülasyonu incelendi. Olgularımızın tümü memede kitle şikayeti ile başvuran kadın hastalardı. Lezyon çapları 1-13.5 cm arasında (ortalama 4 cm) değişiyordu. Tümünde, lezyonun temel hücreleri olan ve yarıklanmaları çevreleyen içsi hücreler, CD34 ile pozitif immünreaktivite gösterdi. Bu hücrelerde progesteron reseptörü ile immün boyanma saptanmadı. Giemsa boyası ile yapılan incelemede lezyona eşlik eden mast hücre yoğunluğu ortalama 17.5/10 BBA olarak saptandı. Sonuç olarak, PASH lezyonları radyolojik, makroskopik ve mikroskopik olarak birçok mezenkimal lezyon ile benzerlik göstermektedir. Bu lezyonların ayırıcı tanısına giren diğer lezyonlardan ayırımında, makroskopik incelemede alınan örnek sayısının artırılması, dikkatli bir inceleme yeterli olmakla birlikte, CD34 immünreaktivitesi tanıyı destekleyen bir diğer yöntem olarak kullanılabilir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Meme, psödoanjyomatöz stromal hiperplazi, CD34, progesteron reseptörü

**ABSTRACT:** PSEUDOANGIOMATOUS STROMAL HYPERPLASIA OF THE BREAST (MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF 14 CASES). Pseudoangiomatic stromal hyperplasia (PASH) is an uncommon, benign mesenchymal lesion of the breast. Histologically, it is characterized by complex, anastomosing, empty, slit-like spaces that are lined by spindle cells in a dense collagenous stroma. We have evaluated 14 PASH cases morphologically and immunohistochemically, using antibodies against CD34 and progesterone receptor and reviewed the relevant literature. Also, we have evaluated the mast cell population of the lesions, using Giemsa stain. All of the cases were women presenting with a mass in the breast. The diameter of the lesions ranged from 1 cm to 13.5 cm (mean diameter 4 cm). The spindle cells, lining the slit-like spaces, were immunoreactive for anti CD34 whereas all were negative for anti progesterone receptor. The mean mast cell count was 17.5/10 HPF. Although differential diagnosis of PASH includes several mesenchymal lesions appropriate macroscopic sampling and immunohistochemistry are usually sufficient for proper diagnosis. Nevertheless, detection of immunostaining for CD34, using immunohistochemistry, may support the morphologic diagnosis.

**KEY WORDS:** Breast, pseudoangiomatic stromal hyperplasia, CD34, progesterone receptor

## GİRİŞ

Memenin psödoanjyomatöz stromal hiperplazisi (PASH), ilk kez 1986 yılında Vuitch ve arkadaşları tarafından tanımlanan nadir görülen bir benign mezenkimal lezyondur (1).

Stromal hiperplazi sonucu kollajen liflerin ve miyofibroblastların birbirlerinden ayrılmaları ile oluşan yarıklanmalar ve bu yarıklanmaları çevreleyen endotel benzeri içsi hücreler, bu lezyonun karakteristik histolojik özelliğidir (1,2).

Bu çalışmada kliniğimizde PASH tanısı alan vakaların morfolojik ve immünhistokimyasal özellikleri yeniden değerlendirilerek, genel patolojik özellikleri belirlenmeye çalışıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2000-2005 yılları arasında, PASH tanısı alan 14 olgu çalışmamıza dahil edildi. Olguların klinik ve demografik özelliklerine, patoloji raporlarındaki kayıtlarından ulaşıldı. Arşivimizde bulunan, olgulara ait Hema-toksilen-Eozin (HE) ile boyalı kesitler, tanı ve morfolojik

özellikler açısından ışık mikroskopunda yeniden değerlendirildi. Lezyonun en iyi temsil edildiği parafin bloklardan hazırlanan kesitlere standart streptavidin biotin peroksidaz yöntemi ile CD34 antikorunu (Endothelial Cell Marker Ab-1 Clone: QBEnd/10; NeoMarkers; Fremont, CA; 1/50), Progesteron reseptörü antikorunu (Progesterone Receptor Clone SP2; NeoMarkers; Fremont, CA; 1/400) immünhistokimyasal boyaları uygulandı. Ayrıca, olguların tümüne histokimyasal olarak Giemsa boyası uygulanarak, lezyona eşlik eden mast hücre varlığı araştırıldı. Mast hücre yoğunluğu Giemsa boyası uygulanan kesitlerde 10 büyük büyütme alanında (x40) mast hücreleri sayılarak tespit edildi.

## BULGULAR

Olguların yaşları 16-50 (ortalama 34,5) arasında değişmekteydi. Memede ele gelen kitle, en sık rastlanan klinik şikayet idi. Lezyonların yedisi sağ (%50), beşi (%35.7) sol memede bulunmaktaydı. İki olguda lezyonların lokalizasyonuna arşiv kayıtlarından ulaşılamadı. Olguların beşinde (%35.7), klinik ön tanı fibroadenom olarak belirtilir-

(The Turkish Journal of Pathology)

ken, diğerlerinde klinik ön tanı belirtilmemiştir. Lezyonların çapları 1-13,5 cm arasında (ortalama 4 cm) değişmekteydi. Trucut biyopsi ile tanı alan olgunun daha sonra yapılan eksizyon materyali tarafımıza ulaştı. Bu materyalin incelenmesinde 5 cm çaplı lezyonda da PASH tanısı doğrulandı.

Makroskopik incelemede, lezyonların çevre meme dokusundan düzgün sınırla ayrılan elastik-sert kıvamlı, nodüler yapıda ve kesit yüzlerinin kirli-beyaz renkli olduğu görüldü. İki olguya ait eksizyonel biyopsi materyalinin makroskopik kesitlerinde, yarıklanmalar dikkat çekiciydi.

Mikroskopik incelemede, PASH olgularımız gerçek kapsülü izlenmeyen ancak çevre meme dokusundan düzgün sınırla ayrılan lezyonlar şeklindeydi. Endotel benzeri içi hücrelerin çevrelediği yarıklanmalar fibrotik stroma içerisinde yaygın (n=4) ya da fokal (n=10) olarak görüldü (Resim 1, 2). Olguların hiçbirinde sitolojik atipi tespit edilmedi. İçlerinden birinde PASH yanı sıra, aynı memede lokalize iki adet fibroadenom izlenirken, bir olgumuzda fibroadenom içerisinde fokal PASH alanı görüldü. Olguların %35,7'sinde lezyon içindeki yarıklanmalara komşu epitelyal elemanlarda duktal ektaziler görülürken, %21,4'ünde apokrin metaplazilerin varlığı dikkati çekti. İmmünhistokimyasal olarak CD34 antikoruna ile hem stromal hücreler, hem endotel hücreleri, hem de yarıklanmaları çevreleyen içi hücreler pozitif reaksiyon gösterdi (Resim 3). Progesteron reseptör ekspresyonu çevre meme dokusunda ve lezyon içindeki epitel hücrelerinde saptanırken, yarıklanmaları döşeyen hücrelerde immün boyanma izlenmedi. Mast hücre yoğunluğu 5-37/10 BBA (ortalama 17,5/10 BBA) olarak tespit edildi.

Olguların yaş, çap, yerleşim, immünhistokimyasal özellikleri Tablo'da gösterildi.

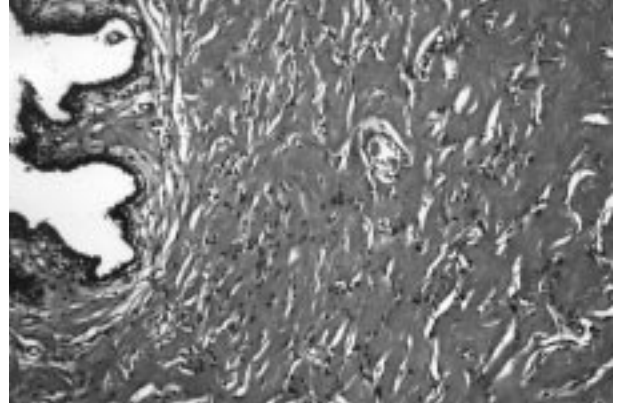
### TARTIŞMA

Memede psödoanjyomatöz stromal hiperplazi, ilk olarak 1986 yılında Vuitch ve arkadaşları tarafından dokuz olgu içeren bir seri ile tanımlanmıştır. Bu çalışmada, histomorfolojik olarak içi stromal hücreler ile çevrili stromal yarıklanmalar şeklinde tanımlanan PASH'in anjiyosarkom ile ayırıcı tanısı vurgulanmaktadır (1). Daha sonraki çalışmalar ile, bu damarı andıran alanların, kollajen liflerin miyofibroblastlardan ayrılması sonucu oluşan artefaktlar olduğu ileri sürülmüştür (3,4).

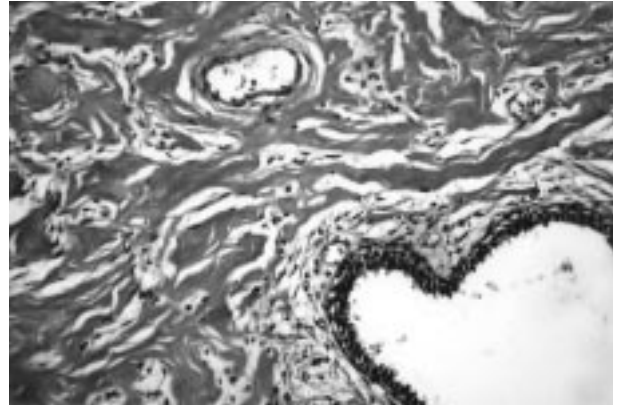
PASH mammografik, sonografik ve MR görünümü olarak fibroadenomdan ayırt edilemez. Mammografide boyutu 1-5 cm arasında değişen, yuvarlak veya oval şekilli, keskin sınırlı, kalsifikasyon içermeyen yoğun nodüler lezyon şeklinde görülür (5). Ultrasonografide iyi sınırlı, homojen ekojenitede solid lezyon; MR mammografide zaman içerisinde giderek artan tarzda kontrast tutulumu bulunan, düzgün sınırlı kitle görünümündedir (6).

Çalışmamıza dahil olan hastaların tümü pre-peri menopozal yaşta kadınlardı. Daha önce bildirilen seriler ile uyum gösteren bu dağılım, lezyonun hormona bağımlı büyüme gösterdiğini bildiren çalışmalarda beklenen yaş dağılımını desteklemektedir (3,6,7,8).

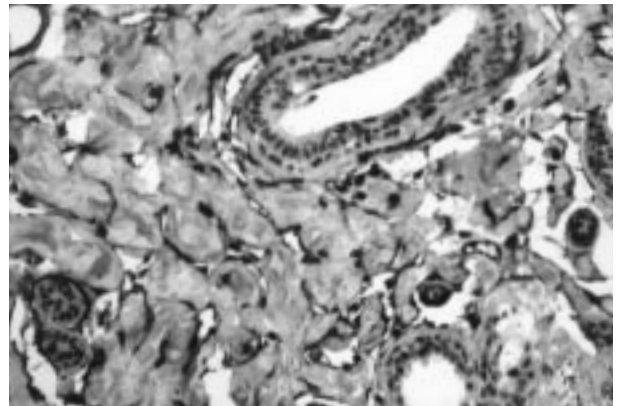
Olgularımızda saptanan lezyonların boyutlarının değişken oluşu ve makroskopik olarak kesit yüzeylerinde



**Resim 1.** İğsi hücrelerle döşeli damar benzeri yarıklanma alanı (HE x100)



**Resim 2.** Damar benzeri yarıklanmaların ayrıntılı görünümü (HE x200)



**Resim 3.** Damar benzeri yarıklanmaları döşeyen hücrelerde CD34 ile pozitif immünreaksiyon (CD34 x400)

her zaman yarıklanmaların izlenmediği düzgün sınırlı nodüller şeklinde görülmesi, bildirilmiş PASH serileri ile uyumluk göstermektedir (1,3). Bir olguda lezyon çapının PASH türü lezyonlar açısından oldukça büyük kabul edilebilecek şekilde, 13,5 cm'ye ulaşması da dikkat çekicidir.

PASH olgularında, yarıklanmalar fokal olduğunda hamartomdan, içerdiği epitelyal kısımlar yarıklanmalar oluşturduğunda fibroadenomdan, stromal hücre proliferasyonu

TABLO: OLGULARA AİT YAŞ, ÇAP, LOKALİZASYON, İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLER

Protokol no	Yaş	Yerleşim yeri	En büyük çap	CD34	PR	Mast hücreleri
4045-2000	42	..	4,5 cm	(+)	(-)	33/10 BBA
7197-2000	24	sağ meme	4,5 cm	(+)	değerlendirilemedi	7/10 BBA
12435-2000	50	sağ meme	4 cm	(+)	(-)	34/10 BBA
21024-2000	23	sol meme	13,5 cm	(+)	(-)	17/10 BBA
29717-2001	49	..	2 cm	(+)	(-)	11/10 BBA
9433-2002	47	sağ meme	1 cm	(+)	(-)	5/10 BBA
7118-2003	29	sağ meme	1 cm	(+)	(-)	37/10 BBA
25376-2003	44	sol meme	3,2 cm	(+)	(-)	14/10 BBA
26118-2003	34	sol meme	2,3 cm	(+)	(-)	9/10 BBA
33314-2003	37	sağ meme	5 cm	(+)	(-)	12/10 BBA
280-2004	40	sağ meme	4,5 cm	(+)	(-)	11/10 BBA
21222-2004	18	sol meme	2,5 cm	(+)	(-)	7/10 BBA
23803-2004	16	sağ meme	1,1 cm	(+)	değerlendirilemedi	32/10 BBA
2219-2005	30	sol meme	5 cm	(+)	(-)	17/10 BBA

PR: Progesteron reseptörü, BBA: Büyük büyüme alanı

nu çok belirgin olduğunda ise filloides tümör ve miyofibroblastomdan ayırımı yapılmalıdır. Çalışmamızda en sık bildirilen klinik ön tanı fibroadenomdur (n=5). Klinik, radyolojik ve makroskopik olarak fibroadenom ile ayırıcı tanısı yapılması zor olmakla birlikte, mikroskopik olarak fibroadenomun karakteristik epitelyal büyüme paterni PASH lezyonlarında izlenmemektedir. PASH vakalarının bir kısmında fibroadenom ya da filloides tümörü tipinde epitelyal kısımlar görülebilir, ancak bu bulgu genellikle fokaldır. Stromada bolca yağ dokusu bulunması, yarıklanmaların varlığı, stromal hücrelerde pleomorfizm ve mitozların olmayışı ve immünhistokimyasal olarak CD34 pozitifliği genellikle doğru tanı konulmasını sağlar (2,3).

Yarıklanmalar fokal olduğunda ya da makroskopik örneklemenin yeterli yapılmaması durumunda, bu lezyonlar yanlışlıkla hamartom tanısı alabilmektedir. Ancak PASH'i bir hamartom alt tipi olarak kabul eden yazarlar da bulunmaktadır. PASH' in çoğunlukla insidental olarak mikroskopik özellikleriyle tanınması, multisentrik olabilmesi ve tekrarlayabilme özellikleri bir gelişim anomalisinden çok bir neoplastik süreci desteklemektedir (3,8,9).

Miyofibroblastom ise epitelyal kısımlar içermeyen bir mezenkimal lezyondur. Buna karşın bazı araştırmacılar PASH ile miyofibroblastomu bir spektrumun iki ucu olarak kabul etmektedir (2,3).

Damar benzeri yarıklanmalardan oluşan PASH lezyonlarının düşük gradlı bir anjiyosarkomdan ayırımı önemlidir. PASH' in yağlı doku içine infiltratif dağılım göstermeyişi ve lobülosentrik dağılımı ayırıcı tanıda yardımcıdır (1-3). Gerekirse, CD34 dışındaki endotel belirleyicilerinin negatif oluşundan yararlanılabilir.

Daha önceki çalışmalarda, damar benzeri yarıklan-

malar oluşturmasına rağmen, lezyonun asıl karakterini oluşturan bu hücrelerin endotel kökenli olmadığı, aksine miyofibroblastik hücreler olduğu belirtilmiştir (3,4,7). Damiani ve ark.'ları, PASH içine metastaz gösteren olgular sunmuştur. Bu araştırmacılar, olgularındaki metastatik hücrelerin bu yarıklanmalar içinde bulunma eğiliminden dolayı, endotelle dōşeli olmasalar bile, bu yarıklanmaların lenfatik damar öncüsü mikroanatomik oluşumlar olabileceği varsayımında bulunmuştur (4). Bu varsayımı doğrulayabilmek için daha kapsamlı çalışmalar gereklidir.

Olgularımızın tümünde yarıklanmaları çevreleyen hücrelerde CD34 ile pozitif immünreaksiyon izlendi. Lezyonu oluşturan hücrelerin, CD34 dışındaki endotel belirleyicileri ile immün boyanma göstermeyişi nedeniyle, CD34 immünreaksiyonunun daha çok miyofibroblastik kökenle ilişkili olduğu düşünülmektedir (2).

Lezyonun östrojen bağımlı dokuda progesterona cevap olarak oluştuğunu belirten çalışmalar bulunmakla birlikte, farklı çalışmalarda tüm lezyonların progesteron aktivitesi göstermeyebileceği bildirilmiştir. Powell ve ark.'ları tarafından progesteron reseptörü açısından incelenen 14 lezyonun yedisinde progesteron reseptörü ile stromal hücrelerde pozitiflik belirlenmiştir. (3) Anderson ve ark.'larının incelediği beş PASH olgusunda progesteron reseptörü ile stromal ya da miyoepitelyal hücrelerde boyanma izlenmediği bildirilmiştir (8). Çalışmamızda iki olguda progesteron reseptörü teknik nedenlerle değerlendirilemedi. Diğer 12 olguda stromal komponenti oluşturan hücrelerde progesteron reseptörü ile nükleer boyanma izlenmedi. Progesteron reseptörü ile ilgili bulgularımız, Anderson ve ark.'larının (8) çalışmasına paralellik göstermekte ve literatür ile kısmen uyumlu görünümündedir.

(The Turkish Journal of Pathology)

Leiomyom, nörofibrom gibi bazı mezenkimal tümörlerde neoplastik hücrelerin arasında yoğun mast hücreleri bulunduğu bilinmektedir. Bu hücrelerin miktarının lezyonların ayırıcı tanısında kullanılabileceği de ileri sürülmüştür (10). Ancak çalışmamızda yer alan PASH olgularında, Giemsa boyası ile stromal komponentte düşük-orta yoğunlukta mast hücreleri izlendi. Bu bulgu, lezyonun vücudun diğer kısımlarında görülen leiomyom, nörofibrom gibi mast hücrelerinden zengin mezenkimal tümörlerden farklı olduğunu düşündürmüştür.

Sonuç olarak, memede iyi sınırlı bir kitle olarak gelişen PASH, radyolojik, makroskopik ve mikroskopik bulgularla hamartom, fibroadenom, filloides tümör, miyofibroblastom ve düşük gradlı anjiyosarkom ile benzerlik göstermektedir. Uygun sayıda örnekleme yapıldığı takdirde, karakteristik morfolojik özellikleri ile HE incelemesinde PASH tanısına ulaşılabileceğini düşünüyoruz. Bulguların fokal olduğu durumlarda, makroskopide alınan örnek sayısının artırılması ile ve mikroskopik bulguların başka lezyonları hatırlattığı durumlarda ise immünohistokimyanın desteği ile doğru tanıya ulaşılabilir düşüncesindeyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Vuitch MF, Rosen PP, Erlandson RA. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Hum Pathol* 1986; 17: 185-91.
2. Rosen PP. Benign Mesenchymal Neoplasms. In: *Rosen's Breast Pathology*, 2nd ed, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001: pp: 749-812.
3. Powell CM, Cranor ML, Rosen PP. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH). A mammary stromal tumor with myofibroblastic differentiation. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 270-277.
4. Damiani S, Eusebi V, Peterse JL. Malignant neoplasms infiltrating pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast: an unrecognized pathway of tumour spread. *Histopathology* 2002; 41: 208-215.
5. Cardenosa G, Shaw J. Radiology-pathology correlation of some uncommon breast lesions. *Semin Breast Dis* 4, 2001, pp. 100-115.
6. Salvador R, Lirola JL, Dominguez R, Lopez M, Risueno N. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia presenting as a breast mass: imaging findings in three patients. *Breast* 2004; 13:431-435.
7. Ibrahim RE, Sciotto CG, Weidner N. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. Some observations regarding its clinicopathologic spectrum. *Cancer* 1989; 63: 1154-1160.
8. Anderson C, Ricci AJ, Pedersen CA, Cartun RW. Immunocytochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in benign stromal lesions of the breast. Evidence for hormonal etiology in pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:145-149.
9. Fischer CJ, Hanby AM, Robinson L, Millis R. Mammary hamartoma—a review of 35 cases. *Histopathol* 1992; 20: 99-106.
10. Yavuz E, Gulluoglu MG, Akbas N, Tuzlali S, Ilhan R, Iplikci A, et al. The values of intratumoral mast cell count and Ki-67 immunoreactivity index in differential diagnosis of uterine smooth muscle neoplasms. *Pathol Int* 2001; 51: 938-941.