

MEMENİN İNTRADUKTAL PAPİLOMUNDA ATİPİK EPİTELYAL HİPERPLAZİ VARLIĞININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Beyhan DEMİRHAN*, Dr. Pınar KAYNAK*, Dr. Banu BİLEZİKÇİ*, Dr. Yücel GÜNGEN*, Dr. Hüsnü A. GÖKSEL**

ÖZET: İntraduktal papillomlarda atipik epitelyal hiperplazi-dukta karsinoma in situ alanları seyrek de olsa izlenebilmektedir. Atipik dukta hiperplazi ve dukta karsinoma in situ alanları içeren intraduktal papillomların klinik seyri bugün için çok iyi bilinmemektedir. Bu çalışmada elli beş hastaya ait 59 intraduktal papillom olgusunun klinik ve histopatolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Elli dokuz intraduktal papillomun 12'sinde (%20) atipik epitelyal hiperplazi saptandı. Atipik epitelyal hiperplazili intraduktal papillomların ikisinde (%16) aynı memede karsinom gelişimi gözlenirken atipik epitelyal hiperplazi içermeyenlerde ise karsinom gelişim oranı %2 olarak saptandı. Takipli hastalar dikkate alındığında, rekürrens oranı %13 bulundu. İntraduktal papillomlarda atipik epitelyal hiperplazi varlığının rekürrens ve karsinom gelişimi ile ilişkili olduğu düşünüldü.

ANAHTAR KELİMELE: Meme, intraduktal papillom, atipik hiperplazi, dukta karsinoma in situ.

SUMMARY: THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ATYPICAL EPITHELIAL HYPERPLASIA IN INTRADUCTAL PAPILLOMAS OF THE BREAST. Intraductal papillomas may rarely contain areas of atypical epithelial hyperplasia and ductal carcinoma in situ. The information about clinical outcome of intraductal papillomas with features of atypical ductal hyperplasia-ductal carcinoma in situ is inadequate. In this study, 59 intraductal papilloma cases belonging to 55 patients were reviewed retrospectively according to archives records and slides. Atypical epithelial hyperplasia was observed in 12 of the fifty-nine intraductal papillomas (20 %). While two of the intraductal papilloma with atypical epithelial hyperplasia developed carcinoma on the same side (16 %), papilloma without atypia developing carcinoma was only 2%. In the patients who had followed-up, recurrence was 13 %. It was thought that intraductal papilloma with atypical epithelial hyperplasia related to recurrence and carcinomatous transformation.

KEY WORDS: Breast, intraductal papilloma, atypical hyperplasia, ductal carcinoma in situ.

GİRİŞ

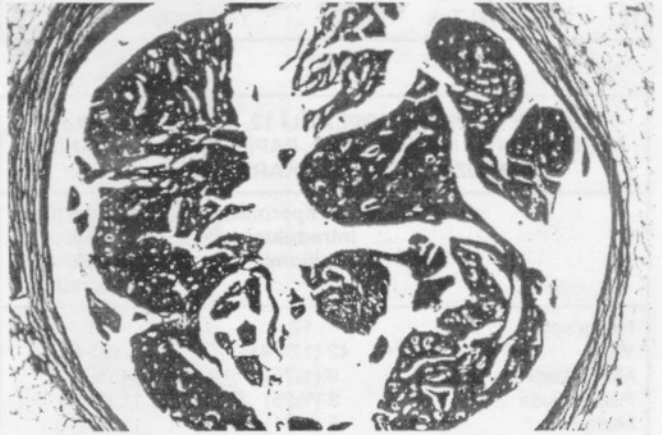
Memenin intraduktal papillomları, meme duktus epitelinin bifazik benign papiller tümörleridir. Mikroskopik olarak fibrovasküler stroma etrafında çıkıntılar oluşturan iki sıralı dukta epitelin proliferasyonundan meydana gelirler (1). (Resim 1) Papillomlarda atipik epitelyal hiperplazi (AEH) seyrek olarak görülebilmektedir. Dupont ve Page intraduktal karsinom veya lobüler karsinoma in situ'nun bazı özelliklerini gösteren proliferatif lezyonları atipik dukta hiperplazi (ADH) ve atipik lobüler hiperplazi (ALH) olarak tanımlamışlardır (2). Tavasoli ise, papillomları içerdiği dukta karsinoma in situ (DCIS) benzeri alanların oranına göre tanımlayarak %30'dan az DCIS benzeri proliferasyon alanı içeren papillomu "atipik papillom" olarak isimlendirmiş, bu proliferasyon alanı %30-90 arasında olduğunda da papillomdan gelişen DCIS olarak kabul etmiştir (3).

AEH varlığı, hastanın tedavisi ve takibinde farklı yaklaşımlar gerektirdiğinden önemlidir. AEH alanları içeren intraduktal papillomların klinik seyri bugün için çok iyi bilinmemektedir. Bu nedenle cerrahi yaklaşım açısından da sıkıntı doğmaktadır. Bu çalışmada 59 intraduktal papillom olgusundaki AEH oranı ve klinik seyri incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tek bir cerrahın, 1960-1999 yılları arasındaki 55 hastasına ait 59 intraduktal papillom olgusunun histopatolojik değerlendirmesi retrospektif olarak yapıldı ve arşivden klinik bulguları bulundu.

Histopatolojik olarak, makroskopik bulgu, intraduktal papillom varlığı (çift sıralı epitel, myoepitel, luminal epitel), tek multipl ayrımı, intraduktal papillomda epitelyal hiperplazi-me-



Resim 1: Fibrovasküler stromalı intraduktal papillom (HE x 46).

taplazi, AEH varlığı (monoton, geniş sitoplazmalı, hafif-orta derecede atipili hücrelerin düzgün proliferasyonu), stroma özellikleri ile komşu meme dokusu değişiklikleri değerlendirildi. Rekürren lezyonlar ayrıca incelendi.

Hasta dosyaları; yaş, cinsiyet, yakınma (meme başı akıntısı, palpabl kitle), lezyonun lokalizasyonu (ana duktus, periferik duktus), lezyonun çapı, klinik takip süresi ve takipte ortaya çıkan lezyon (rekürrens, aynı meme veya karşı meme lezyonları) açısından incelendi.

BULGULAR

Elli dokuz intraduktal papillomun çapı 0.2-2.2 cm arasında olup, %91'i santral yerleşimliydi. Olguların %73'ünde meme başı akıntısı, % 23'ünde palpabl kitle vardı, %67 olguda papillom tekti.

Elli dokuz intraduktal papillomun 12'sinde (%20) atipik epitelyal hiperplazi saptandı. AEH'li intraduktal papillomların ikisinde (%16), aynı memede karsinom gelişimi gözlemlendi. AEH içermeyen intraduktal papillomlarda ise karsinom gelişim oranı %2 olarak bulundu. Atipik hiperplazi içeren intra-

* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Bu makale 15. Ulusal Patoloji Sempozyumu'nda poster olarak sunulmuştur.

TABLO 1: ATİPİK HİPERPLAZİLİ İNTRADUKTAL PAPİLOMLARDA KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

Hasta	Yaş	Bx yılı	Multipl/ tek	Apokrin metaplazi	Takip
1	39	1967	Multipl	-	3 yıl sonra aynı memede karsinom 5 yıl sonra kc. met. exitus
2	40	1971	Multipl	-	28 yıl takibinde 1984,1985,1993 yıllarında intraduktal papillom nüksü
3	26	1977	Multipl	+	6 yıl takibinde lezyon yok
4	20	1977	Multipl	-	24 yıl takibi var, 1978 de nüksü var
5	50	1977	Tek	+	9 yıl takibinde lezyonu yok
6	22	1979	Tek	+	19 yıl takibinde lezyon yok
7	43	1982	Multipl	-	1976 yılında intraduktal papillom, 2. nükste
8	65	1992	Tek	-	(1982) atipili 2 yıl sonra aynı memede invaziv duktal karsinom
9	40	1997	Tek	+	Takibi yok
10	73	1999	Tek	-	Takibi yok
11	74	2000	Tek	-	Yeni hasta
12	17	2000	Tek	-	Yeni hasta

TABLO 2: ATİPİK HİPERPLAZİLİ 12, ATİPİK HİPERPLAZİ İÇERMİYEN 43 İNTRADUKTAL PAPİLOMLU HASTANIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

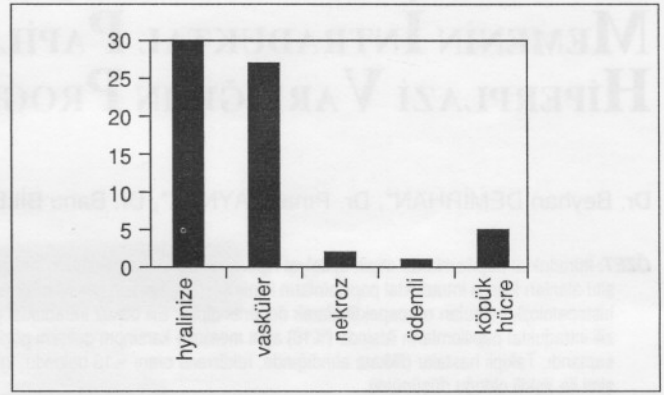
	Atipik Hiperplazili Intraduktal Papillomlar	Atipik Hiperplazi İçermeyen Intraduktal Papillomlar
Hasta sayısı	12	43
Yaş	42 (17-74)	40 (21-69)
Meme başı akıntısı	9 (%75)	34 (%79)
Palpabl kitle	3 (%25)	11 (%25)
Multipl	5 (%41)	15 (%34)
Takip	*10 yıl (6 ay-28 yıl)	**5.7 yıl (6 ay-14 yıl)
Rekürrens	2 (%16)	1 (%2.3)
Intraduktal karsinom (aynı meme)	1 (%8.3)	-
İnvaziv duktal karsinom (aynı meme)	1 (%8.3)	1 (%2.3)

*4 hastanın takibi yok, **28 hastanın takibi yok

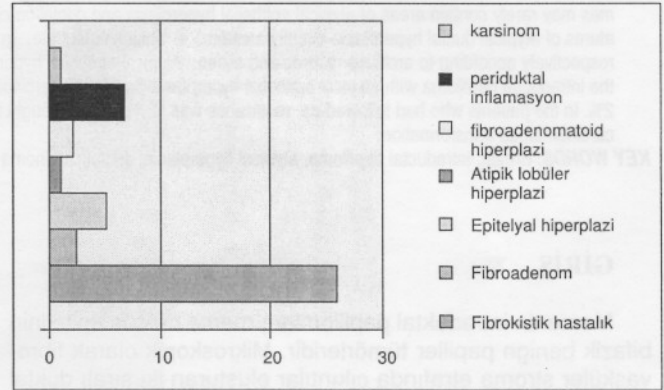
duktal papillomların klinikopatolojik özellikleri Tablo 1'de, atipik hiperplazi içeren 12 ve içermeyen 43 olgunun klinik özellikleri ise Tablo 2'de özetlenmiştir. Elli dokuz intraduktal papillom olgusundaki stromal özellikler Şekil 1, komşu meme dokusundaki değişiklikler Şekil 2 ve papillomdaki apokrin metaplazi, epitelyal hiperplazi ve atipik epitelyal hiperplazi görülme oranları Şekil 3'te belirtilmektedir.

TARTIŞMA

Intraduktal papillomlar en sık memenin santralindeki lak-tiferöz duktuslardan (%75) gelişir. Duktus içinde tek bir papil-ler tümör olarak tanımlanan soliter papillom, multipl formundan daha çok görülür. Bizim serimizde de %91 oranında ana



Şekil 1: Elli dokuz intraduktal papillomda stroma özellikleri

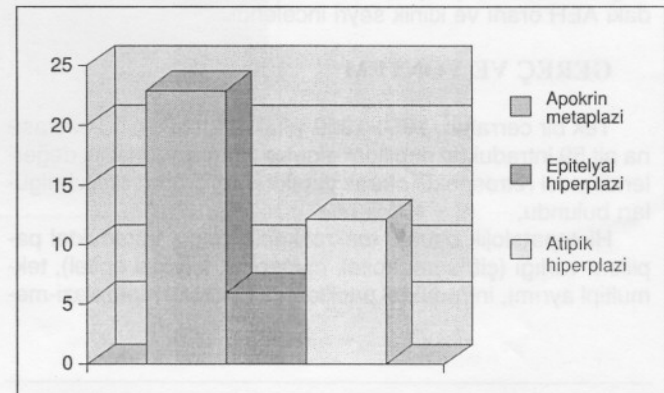


Şekil 2: Intraduktal papilloma eşlik eden komşu meme dokusu değişiklikleri. 59 olgu

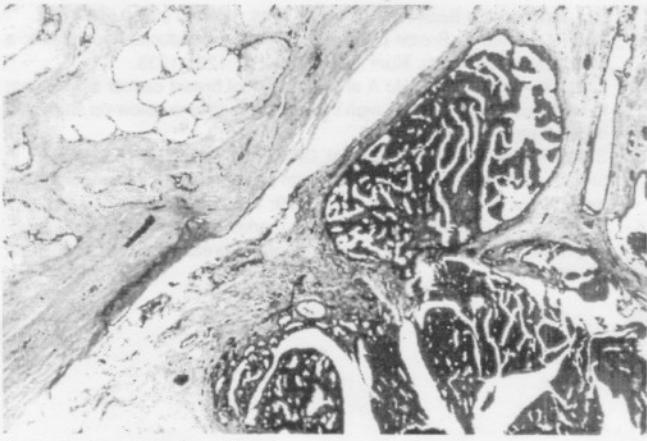
*epitelyal hiperplazi: şiddetli epitelyal hiperplazi

duktus lokalizasyonu ve %67 oranında soliter papillom sap-tandı. Multipl papillomlar santralden çok periferik yerleşimli olurlar ve tipik olarak palpabl lezyon şeklindedirler. Multipl papillomun, mikroskopik olarak duktus hiperplazisini tanımlayan papillomatozisten (epitelyozis) ayırımı gerekir.

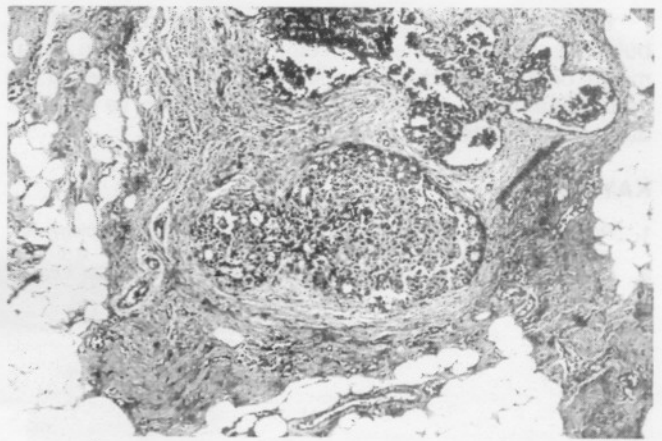
Papillomun ilk klinik bulgusu subareolar bölgede veya herhangi bir kadranda palpabl kitle varlığı olabilmekle birlik-te, kanlı ya da kansız meme başı akıntısı olguların %72'sin-de primer semptom olarak ortaya çıkar ve santral duktus lo-kalizasyonlu lezyonlarda periferik yerleşimli olanlara göre daha sık meydana gelir (1). Bizim olgularımızın %73'ü meme



Şekil 3: Elli dokuz intraduktal papillomda apokrin metaplazi, epitelyal hiperplazi ve atipik epitelyal hiperplazinin görülme oranları



Resim 2: İntraduktal papillom komşuluğunda fibroadenom (HE x46).



Resim 3: İntraduktal papillomda atipik epitelyal hiperplazi (HE x46).

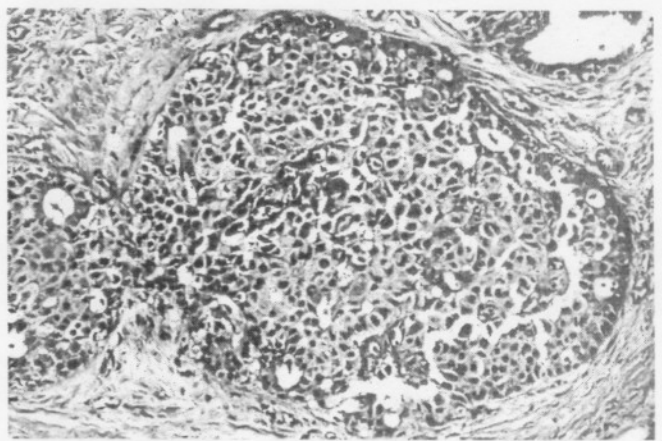
başı akıntısı, %23'ü palpabl kitle ve %4'ü her ikisinden de şikayetçi idi.

Mikroskopik olarak intraduktal papillomun epiteli çift sıralı olup luminal epitel ve mioepitelyal hücre tabakaları içerir. Papillomdaki mioepitelyal hücreler S-100 ve aktin immünboyları ile gösterilebilir, ancak papillomun bazı alanlarında mevcut olmayabilir. Apokrin metaplazi nadir olmayıp bazı papillomlarda fibrovasküler stromada yoğun kollajenizasyon ve miofibroblastik proliferasyona bağlı papiller yapıda bozulma meydana gelebilir; stroma içinde sıkışmış epitelyal elemanların görünümü invaziv karsinomu taklit edebilir. Stromadaki fibröz skleroz tüm papillomu kaplayarak arada sıkışmış benign glandüler elemanlar içeren nodüler skar haline getirebilir; bu durum fibroadenom ile ayırıcı tanı güçlüğü yaratmakla birlikte papillomun epitelyal hücreleri tipik olarak kuvvetli östrojen reseptör immünreaktivitesi gösterirler (1). (Resim 2)

Literatürde histolojik olarak benign intraduktal papillomun meme karsinomu riskini artırıp artırmadığı yönünde çelişkili çalışmalar vardır (4). 1951'de Haagensen, Stout ve Phillips, papillom eksizyonu yapılan kadınlarda, eksizyon sonrasında karsinom gelişme riskinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Carter ise memenin herhangi bir intraduktal papiller tümörünün invaziv karsinoma öncülük edebileceğini belirterek bu riskin soliter papillomdan multipl papilloma ve intraduktal papiller karsinoma doğru arttığını söylemiştir (1). Küçük bir seri ile yapılan bir çalışmaya göre atipik proliferasyon içeren papillomların multipl ve daha büyük olma eğilimi gösterdiği ve ADH içeren multipl papillomlarda karsinom gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (3).

AEH eskiden beri iyi bilinen bir meme lezyonu olmakla birlikte, intraduktal papillomlardaki varlığı ve önemi ile ilgili literatürde az sayıda çalışma izlenmektedir. İntraduktal papillomlarda soliter patern tanımlanmakta ancak AEH ile ilişkisi, ayrımı belirtilmemektedir. Bu çalışmada, AEH'nin yapısal ve hücresel kriterleri ile uyumlu solit alanlar içeren intraduktal papillomlar AEH'li intraduktal papillom olarak kabul edildi. (Resim 3-4)

Memede intraduktal papillom ile papiller karsinom ayrımı genellikle zor olmamaktadır. Ayrımın zor olduğu olgularda aktin, CEA, CD 44s ve cyclin D1 gibi antikorların yardımcı olduğu ileri sürülmektedir. Literatürde özellikle Cyclin-D1 ve CD-44s markerları ile ilgili yayınlar mevcuttur. G1-hücre siklus regülatör proteini olan Cyclin-D1'in benign meme lezyonlarının aksine meme papiller karsinomlarında overekspresyonu immünohistokimyasal olarak saptanmakta ve meme papillomu ile papiller karsinomu ayırımında yararlı bir marker olduğu söylenmektedir (5). CD-44s polimorfik hücre yüzey



Resim 4: Geniş soluk sitoplazmalı tek tip hücre proliferasyonu ile karakterli atipik epitelyal hiperplazi alanı (HE x115).

proteoglikan ve glikoprotein ailesinden olup, hücreler arası ve hücre-matriks arası adezyon etkileşimi, hücre migrasyonu ve tümör metastazı ile ilişkilidir. CD-44s'in down-regülasyonunun memede malign transformasyon ile ilişkisi gösterilmiştir. Benign/hiperplastik meme dokularında, malign meme lezyonlarına oranla CD-44s ekspresyonu daha fazladır (6). Bu antikorlar henüz AEH'li intraduktal papillomlarda çalışılmamıştır.

Literatürde 22 yıl takip süreli intraduktal papillom vakaları bildirilmiş olup (3), bizim çalışma serimizdeki 55 hastanın 24'ü 6 ay ile 28 yıl arasında takip edilmiştir. Takipli 3 hastada toplam 5 kere rekürens (%13) olduğu saptandı.

Çalışmaya alınan AEH'li intraduktal papillomların ikisinde (%16) aynı memede karsinom gelişimi gözlenirken, AEH içermeyen intraduktal papillomlarda ise karsinom gelişim oranı %2 olarak bulundu. AEH içeren ve içermeyen gruplar arasında belirgin farklılık gözlenmektedir. Literatürde de bu orana benzer şekilde 12 hastalık bir seride altı hastada papillom rekürensi (%50), bunların 5'inde AEH varlığı, bir hastada 8 yıl sonra aynı memede DCIS, karşı memede invaziv meme karsinomu, başka bir hastada 2 yıl sonra aynı memede yüksek grade DCIS (%17) gelişimi bildirilmektedir. Bir başka hastada ise 15 yıl sonra karşı memede invaziv duktal karsinom saptanmıştır. Karşı memede karsinom gelişme oranı %17 olarak belirlenirken takipte aynı memede karsinom gelişimi gözlenmemiştir. Kontrol olarak kullanılan 60 atipisiz intraduktal papillomda rekürens oranı %13, karsinom gelişme oranı aynı memede %2, karşı memede %3.3 olarak bildirilmektedir (3).

