

İNCELEME YAZILARI

MEMENİN İNCE İĞNE ASPIRASYON SİTOLOJİSİNDE AYIRICI TANI PROBLEMLERİ

DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC PROBLEMS IN FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY OF BREAST

Dilaver DEMİREL
İbrahim ÖZTEK

SUMMARY

Differentialdiagnostic problems in fine needle aspiration cytology (FNAC)of breast is reviewed. A spectrum, in which there is a definitive diagnosis is difficult or impossible to made, is defined as a gray zone in FNAC of breast.This zone include tubular adenomas, tubular carcinomas, phyllodes tumors,intraductal papillomas, well differentiated papillary carcinomas, in situ carcinomas, mucoccele- like tumors, colloid carcinomas, lobular carcinomas and some apocrine carcinomas, fibroadenomas, metaplastic, lactational or reactive changes, and some benign processes. In an attempt to better understand gray zone a cytologic comparison among cytologically look- alike lesions was done in this article. A necessity of an accepted, uniform system with regard to adequacy of specimen and diagnostic categories in breast cytology was also stressed.

(Key Words: Breast neoplasms, Aspiration Biopsy, Breast Diseases.)

ÖZET

Bu makalede memenin ince iğne aspirasyon sitolojisinde ayırıcı tanı problemleri gözden geçirilmiştir. Memenin ince iğne aspirasyon sitolojisinde (İİAS), kesin tanının zor veya olanaksız olduğu bir spektrum, gri zon olarak tanımlanır. Bu zon tübüler adenomalar, tübüler karsinomalar, filodes (phyllodes) tümörler, intraduktal papilomlar, iyi diferansiye papiler karsinomlar, insitu karsinomlar, mukosel benzeri tümörler, koloid karsinomalar, lobüler karsinomlar ve bazı apokrin karsinomalar, fibroadenomlar, metaplastik, laktasyonel veya reaktif değişiklikler ile bazı benin olayları içine alır. Bu makalede gri zonu daha iyi anlamak amacı ile

Patoloji Bölümü(Prof.Dr. İ. ÖzteK, Yard.Doç.Dr. D. Demirel)
GATA Haydarpaşa Hastanesi, Kadıköy, 81320 İSTANBUL

Yazışma: Dr.D Demirel

sitolojik olarak birbirine benzer lezyonlar arasında sitolojik bir karşılaştırma yapılmıştır. Ayrıca meme sitolojisinde materyalin yeterliliği ve diagnostik kriterlerle ilgili olarak kabul edilmiş, üniform bir sisteme olangereksinim vurgulanmıştır.

(Anahtar Sözcükler: Meme neoplazmaları, Aspirasyon Biyopsisi, Meme Hastalıkları.)

Meme; Östrojen, progesteron ve prolaktin gibi hormonların etkisi altında olan bir organdır. Bu hormonlara karşı olan epitelyal ve stromal duyarlıkların değişik alanlarda farklılık göstermesi nedeni ile memede belirgin nodül gelişme eğilimi vardır. Bu nodüller klinik muayene, ultrasonografi, mamografi, İnce İğne Aspirasyon sitolojisi (İİAS) ve klasik cerrahi eksizyonla değerlendirilebilir. Bu yöntemlerden cerrahi eksizyon dışında kalanların bir arada kullanılması ile tüm meme kanserlerinin %98'inin saptanabildiği bildirilmektedir (1).

İİAS, palpe edilebilen ve ultrasonografik veya mamografik olarak saptanabilen lezyonlarda kullanılır. Memenin İİAS yaymalarında genel beninite bulguları;

- 1) koheziv gurupların varlığı,
- 2) nükleus çapının 1-2 eritrosit büyüklüğünde (8-15 mikron) olması,
- 3) nükleer polaritenin korunması,
- 4) zeminde çıplak, oval nükleusların bulunmasıdır. Malinitenin genel bulguları ise;
- 1) koheziv kaybı,
- 2) nükleus çapının 2 eritrosit büyüklüğünden daha iri olması,
- 3) nükleer polaritenin bozulması,
- 4) nükleer molding oluşumu ve (.....)

5) zeminde çıplak, oval nükleusların genellikle olmamasıdır. Ancak bazı benin proliferatif lezyonlar ile iyi diferansiye malin lezyonların sitolojik bulgular spektrumunda önemli oranda çakışmalar görülmektedir. Bunlarda tanıya ulaşmak güçtür. Bu makalede meme sitolojisinde gri zon olarak tanımlanan lezyonlar spektrumu gözden geçirilmekte ve bu lezyonlarda doğru tanıya ulaşmakta kullanılabilecek kriterlerden söz edilmektedir.

MEME SİTOLOJİSİNDE DEĞİŞEN HEDEFLER

Sitopatologlar meme lezyonlarında pozitif, negatif, atipik veya şüpheli gibi İİAS tanılarını artık sınırlı kalmamakta ve cerrahi patolojide olduğu gibi spesifik tanı vermek için çaba sarfetmektedirler. Bu çabalar başlangıçtan itibaren meme lezyonlarına klinik yaklaşımda en doğru yolu belirlemede büyük katkı sağlamaktadır.

Fibrokistik değişiklikler, fibrodenom, adenozis, soliter intraduktal papiloma, intraduktal hiperplazi ve atipik hiperplazi gibi bazı benin ve atipik proliferatif hastalıklar ile insitu veya invaziv lobüler karsinom, tübüler karsinom, papiler karsinom, düşük greytlü apokrin karsinom ve koloid karsinom gibi iyi diferansiye, düşük greytlü karsinomlar, sitolojik incelemede tanı güçlükleri yaratabilmektedir. Meme İİAS'nde kesin tanımının verilmediği gri zon sıklıkla bu lezyonlardan oluşmaktadır.

Gri zonun sıklığı değişik serilerde %6.9-20 arasında bildirilmiştir (2-8). Kuşkulu tanımların nedenleri 3 kategoriye ayrılmaktadır.

1-Teknik nedenler: a) Yaymalar fibrozise veya tümör çapının küçüklüğüne (1cm den küçük tümörlerde) bağlı olarak, yeterince örneklenemeyebilir. b)Hava kuruma artefaktı veya bol miktarda kan bulunması nedeniyle değerlendirme mümkün olmayabilir.

2- Deneyimsizlik: Başlangıçta şüpheli rapor edilip de daha deneyimli sitopatologlar tarafından benin veya malin olarak sınıflanabilen olgunlar bu guruba girer.

3-Lezyonun natürüne bağlı olarak benin ve malin lezyonların sitolojik özelliklerinin üstüste gelmesi: Bu son gurup gerçek gri

zonu yansıtan kategoridir. Al-Kaisi 2197 olgudan oluşan serisinde olguların sadece %2 sinin bu kategoriye girdiğini bildirmiştir (9) Meme sitolojisinin ayırıcı tanısındaki problemler ve ayırıcı tanıda kullanılabilen kriterler başlıklar halinde aşağıda sunulmuştur.

TÜBÜLER KARSİNOM - RADYAL SKAR

Tübüler karsinom; yoğun fibröz stroma tarafından çevrilen tek katlı tubuluslardan oluşan, üniform hücrelere sahip, çok iyi diferansiye bir invaziv meme karsinomu olarak tanımlanır (10). Radyal skar ise fibroelastik bir gövde ile bunun çevresinde lobüller ve duktusları içeren bağ dokusu bantlarından oluşan, kapsülsüz, lokalize bir lezyondur (11). Tübüler karsinom ile radyal skar arasında makroskopik ve radyolojik benzerlikler mevcuttur. Bu iki lezyonun sitolojik bulgularının karşılaştırılmasına ilişkin İngilizce literatürde sadece bir makale bulunabilmiştir (12). Torre ve grubu tarafından yapılan bu çalışmaya ilişkin bulgular Tablo 1.de sunulmuştur. Selülaritenin düşük ol-

TABLO 1: Tübüler karsinom ve Radyal skar tanısı için sitolojik parametrelerin karşılaştırılması (Torre ve grubu) (12)

	Tübüler karsinom S=33 (%)	Radyalskar S=10 (%)
Myoepitelyal hücreler	66	100
Belirgin nükleoluslar	36	-
Belirgin pleomorfizm	9	-
Yüksek selülarite	39	-
Tübüler yapılar	81	30
Artmış hücrel disosiasyon	21	-

ması, myoepitelyal hücrelerin varlığı, belirgin nükleolusların ve pleomorfizmin bulunmaması benin sitolojik tanıyı destekleyen bulgulardır (12,13). Ancak myoepitelyal hücreler tübüler karsinom olgularından da vardır. Tübüler anguler yapılar önceleri tübüler karsinomun karakteristik bir bulgusu gibi değerlendirilmiştir. Bu yapıların radyal skar olgularında da görülmesi ve benia-

lezyonlarda olduğu gibi, tübüler karsinomda da hücrelerin genellikle tektip olması bu ayrımı güçleştirmektedir. Tübüler karsinom ile radyal skar arasındaki ayırıcı tanıya ulaşabilmek için birçok sitolojik kriterin kombine edilerek kullanılması gerekir. Mamografi ve ultrason bulgularının da bu kombinasyona katılmasının tanı doğruluğunu belirgin olarak artırdığı vurgulanmaktadır (12). Al-Kaisi tübüler karsinomda yaymaların hücreden zengin oluşunun, çok sayıda düzgün sitoplazmalı izole hücrelerin bulunmasının ve çıplak, bipolar nükleusların olmamasının doğru tanıya ulaşmakta en önemli kriterler olduğunu bildirmiştir (9).

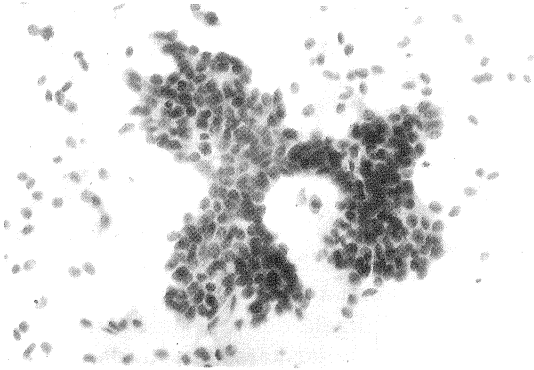
TÜBÜLER ADENOM - TÜBÜLER KARSİNOM

Tübüler adenom; tek katlı epitel ve myoepitelle döşeli, üniform çaplı duktuslardan oluşan benin, iyi sınırlı bir tümördür. Bu tümörlerin çoğu 4 cm den küçük çapta olup, komşu meme dokusundan iyi sınırla ayrılırlar. Tübüler adenomdan alınan İİAS materyallerinden izole, çıplak, bipolar nükleuslu hücreler ve üniform epitel hücrelerinden oluşan küçük bezimsi yapılar içeren çok selüler yaymalar elde edilir (13). Üniformepitelyal hücrelerden oluşan küçük tübüler yapılar, tübüler karsinom da da görülür (9). Mulvany ve grubu tubulusların anguler yapısının, sitoplazmik vakuollerin ve atipik hücrelerin bulunmasının çoğu olguda kanser tanısının konmasını sağlayabilecek özellikler olduğunu bildirmekte dirler (13).

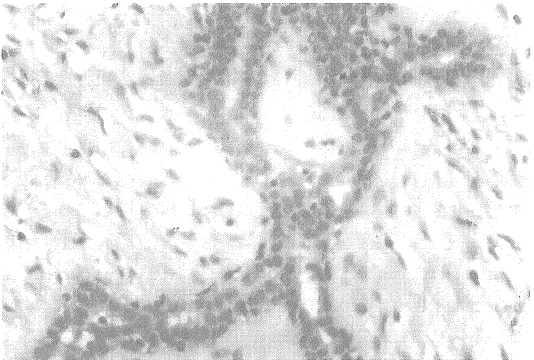
FİBROADENOM - MALİN LEZYONLAR

Fibroadenom; memenin epitalyal ve stromal elemanlarının proliferasyonu ile karakterize iyi sınırlı lezyondur. Bu lezyon İİAS ile en bol hücre elde edilen benin meme lezyonudur. Bu yüksek selülariteye, epitalyal ve stromal hücrelerdeki diskohezyonun, bazı hücrelerde nükleolusların belirginliğinin ve fokal anizonükleosusun da eşlik etmesi, sitopatoloji malinite tanısı koyma

hatasına düşerebilir. Ancak fibroadenomun kendine özgü yönleri dikkate alınacak olursa doğru bir yorum yapılabilir. Bu özellikler hyalin stroma, geyik boynuzu şeklindeki epitelyal gruplamalar, hiperselülarite ve izole, sitoplazması izlenmeyen bipolar, iğ şeklinde nükleusların bulunmasıdır (Resim 1-1), (1,14,15). Bazı epitelyal hücrelerde küçük nükleoluslar görülmesine karşın makronükleoluslar izlenmez. Epitelyal hücrelerin nükleusları normal benin duktal hücrelerinkinden hafifçe iri olmakla birlikte, karsinom hücreleri kadar iri değildir. Fibroadenomda epitelyal gruplarda nükleolusların polaritesi korunur. Karsinomda ise polarite kaybı nedeniyle nükleoluslar üstüste gelerek üç boyutlu guruplar oluştururlar (Resim2). Çıplak nükleuslar fibroadenomda

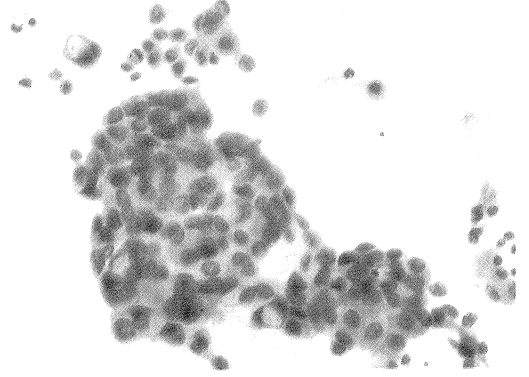


RESİM 1-1: A. Fibroadenom. Geyik boynuzu paterni gösteren, koheziv, hücreler, zeminde çıplak nükleuslar (Papanicolaou, x400).



B.Aynı olgunun doku kesiti (H&E, x400)

çok sayıda ve tektiptir. Karsinomda ise çıplak nükleuslar daha az sayıdadır ve pleomorfik olarak izlenirler (15). Diskohezyon her iki lezyonda da görülür.



RESİM 2: İnvaziv duktal karsinomda üç boyutlu, hafif pleomorfik, iyi diferansiyel hücre grupları ve izole malin hücreler (Papanicolaou, x400).

FİBROADENOM - FİLODES (PHYLLODES) TÜMÖR

Fibroadenomların ayırıcı tanısında diğer önemli bir lezyon da filodes (phyllodes) tümörüdür. Filodes (Phyllodes) tümörler, makroskopik ve histopatolojik bulgularına göre benin, sınır ve malin olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Shimizu ve grubu filodes (phyllodes) ve fibroadenom 19 olgunun İİAS ve imprint sitolojilerini karşılaştırmış ve ayırıcı tanıda yararlı olabilecek olan kriterleri araştırmışlardır (16). Çalışmalarında epitelyal ve stromal komponentlerin sitolojik özellikleri ile bu komponentlerde hücre atipisi değerlendirilmiştir. Hiperselüler stromal fragmentler, nükleer pleomorfizm gösteren izole, sitoplazması intakt stromal hücreler ve geniş epitelyal tabakaların varlığının sınır ve malin filodes (phyllodes) tümörlerle yüksek oranda ilişkili olduğu gözlenmiştir (16). Bu bulgular başka çalışmalarda da desteklenmiştir (1,9,17). Benin filodes (phyllodes) tümör ile fibroadenomun sitolojik bulgular düzeyinde ayrılmayacağı bildirilmektedir (9,16)

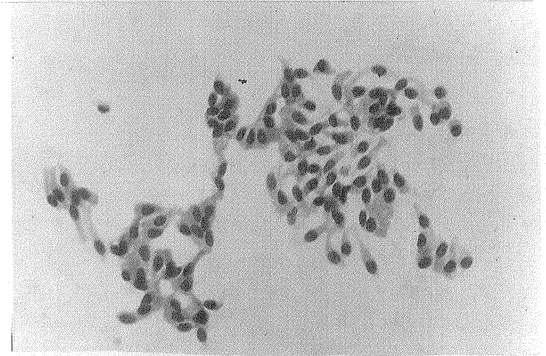
İNTRADUKTAL PAPILOMA - İYİ DİFERANSİYE PAPILER KARSİNOM

Intraduktal papiller lezyonlar sıklıkla subareolar bölgede geniş meme duktuslarından gelişirler. En sık rastlanan semptomları kanlı meme başı akıntısıdır. İntraduktal papiloma ve iyi diferansiye papiler karsinomunun ayırıcı tanısında değerli olan kriterler Tablo II de özetlemiştir. Selülarite, -

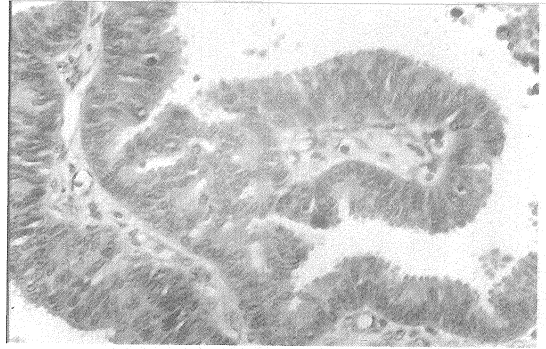
TABLO II. İntraduktal papiloma ve iyi diferansiyel papiler karsinomun klinik ve sitolojik bulgularını karşılaştırılması

	İntraduktal Papiler	
	papiloma	karsinoma
Subareolar bölge yerleşimi	sık	sık
Kanlı meme başı akıntısı	sık	sık
Radyolojik dolma defekti	+	+
Sellülarite	orta-yüksek	yüksek
Pleomorfizm	-	hafif-orta derecede
Diskohezyon	+	++
İntakt sitoplazmalı, eksantrik nükleuslu kolumnar epitel	+	++
Köpüklü makrofajlar	+++	+
Granüler yayma zemini	+	+
Tektip hücre popülasyonu	-	+
anormal mitotik figürler	-	+
Apokrin metaplastik hücreler	+++	+
Polimorfizm	-	+
Stromal hücrelerden oluşan sentral kora sahip üç boyutlu papiler gruplar	+	+
Belirgin nükleoluslar	-	-
Myoepitelyal üreler	+	-
Nükleer hierkromazi	-	+

diskohezyon, intakt sitoplazmalı, kolumnar şekilli, izole epitelyal hücreler, hücrel üniformite, köpüklü makrofajların bulunması ve yayma zeminin granuler olması hem intraduktal papilomun, hem de iyi diferansiye papiler karsinomun ortak sitolojik özellikleridir. Papiler karsinomun lehine olan bulgular; selülarite, monomorfik hücre popülasyonu, stratifikasyon, hafif, orta- derecede pleomorfizm, nükleer hiperkromazi, anormal mitotik figürler ve ileri derecede diskohezyondur (Resim 3), (9,18). Hiperplastik duktal hücrelerin apokrin metaplastik hücrelerle bir arada tabakalar oluşturması,



RESİM 3-A: A. İyi diferansiye papiler karsinoma. İntraduktal papilomadan ayırımı güç, üniform, stratifiye, kolumnar hücreler (Papanicolaou, x400)



B. Aynı olgunun doku kesiti (H&E, x400)

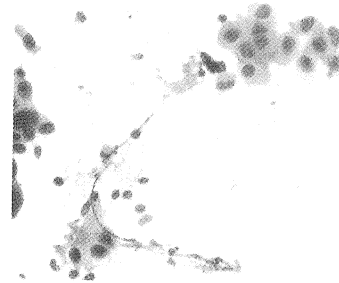
köpüklü hücreler ve bipolar hücrelerden oluşan polimorfoz hücre popülasyonu, benin leziona olan güçlü bulgulardır (9,18,19). Bütün bu kriterlere rağmen birçok olguda bu iki lezyonun ayırımında cerrahi biopsi gerekmektedir.

APOKRİN METAPLAZİ - KARSİNOM

Kistik lezyolarından alınan aspirasyonlardan elde edilen sıvı, kist duvarını yansıtan epitelyal hücreleri içerir. Kist duvarını döşeyen hücreler büyük oranda apokrin değişiklikler gösterirler. Apokrin metaplazinin sitolojisi oldukça iyi tanımlanmıştır (1,9,20). Apokrin metaplastik hücreler intraduktal papilomlarda, fibroenomlarda ve epitelyal hiperplazilerde de görülebilir. Bu



RESİM 4: A. Apokrin metaplazi. Solda normal görünümlü duktal epitelyal grup, sağda geniş, asidofilik sitoplazmalı apokrin hücreler (Papanicolaou, x400).



Resim 5: A. Apokrin karsinom. iri nükleusu, hafif pleomorfizmi ve kaba nükleer kromatini ile metaplastik süreçten ayrılabilen hücreler (Papanicolaou, x400).



B. Aynı olguda kistik yapıları döşeyen apokrin metaplastik hücreler (H&E, x400).



B. Aynı olgunun doku kesiti (H&E, x400).

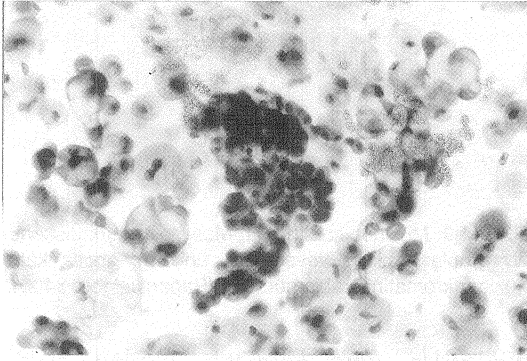
hücreler sitolojik yaymalarda sıklıkla papiller yapılar oluştururlar. Apokrin hücrelerin sitoplazmaları geniş, asidofilik, granüler olup, nükleusları iri ve üniformdur (Resim 4). Bu hücreler ince nükleer kromatin paternine ve belirgin nükleoluslara sahiptirler. Kistik lezyonlara akut inflamasyon da eklenirse nükleer anormallikler görülebilir. Sitolojik örneklerde bu nükleer anormallikler lezyonun hatalı olarak yorumlanmasına neden olabilir. Apokrin karsinomdan alınan İİAS materyalleri, apokrin metaplazi gösteren benin lezyonlardan alınanlara oranla hücreden daha zengindir. İri nükleuslu, pleomorfik, makronükleoluslu ve nükleer kromatini kaba hücreler, sıklıkla karsinomu yansıtır (Resim 5). Hem apokrin metaplazi

gösteren hücreler, hem de apokrin karsinoma hücreleri geniş sitoplazmaya sahip olduğundan nükleüs/sitoplazma oranı ayırıcı tanıya yardımcı olmaz.

LAKTASYON DEĞİŞİKLİKLERİ-MALİN LEZYONLAR

Gebelik veya laktasyonda bir veya iki memede lokalize irileşmeler olabilir. Bu lezyonlardan alınan İİAS materyalleri az veya çok selüler olup diskohezyon gösterirler. Yaymaların zemini granülerdir. Sitolojik olarak nükleuslar normal meme elemanlarının nükleuslarının çapında veya onlardan hafifçe iri olabilir. Sıklıkla hücreler belirgin nüklolusa sahiptirler. Sitoplazmaları Orta çaplı veya geniş olup, vakuolü ve frajildir.

Belirgin nükleoluslar, diskohezyon, ve iri sitoplazmik vakuoller hatalı sitolojik malinite tanısına neden olabilir (Resim 6). Ancak granüler zeminin ve frajil, vakuole sitoplazmaların varlığı ile anizo-nükleozisin ve ileri derecede nükleer irileşmesinin yokluğu gibi sitolojik bulgular klinik bilgilerle kombine edilerek bu lezyonlarda doğru tanıya ulaşmak mümkündür (1,21).



RESİM 6: Laktasyonal değişiklikler. Selüler olan yaymada normal duktal epitel gruplarının yanı sıra çok sayıda, vakuoler değişiklik gösteren epitelyal hücreler (Papanicolaou, x400)

REAKTİF OLAYLAR - MALİN LEZYONLAR

Yağ nekrozu, rüptüre apokrin kist, epitalyal doku infarktüsleri ve radyasyon değişiklikleri gibi durumlarda oluşan reaktif değişiklikler malin olaylara benzer sitolojik görünüm ortaya çıkabilir. Bu olaylarda anormal görünümlü hücreler sayıca azdır. Bu hücreler iri, hipokromatik nükleuslu, tek, belirgin nükleuslu ve iyi sınırlı, geniş sitoplazmalı olup, yaymalarda izole olarak bulunurlar. Akut ve kronik inflamatuvar hücreler yaymalara sıklıkla eşlik ederler. İnflamatuvar hücrelerin varlığı meme kanserinde sık rastlanan bir sitolojik özellik değildir. Bunların yaymalarda bulunması beninite lehine önemli bir bulgudur (22).

Radyasyona bağlı reaktif değişikliklerde hücreler, az sayıda ve koheziv gruplar halindedirler. Bu olgularda hücreler değişik çaplarda olup, retiküler nükleer kromatin

paternine sahiptir. nükleoluslar iridir. Smerlerde çıplak bipolar nükleoluslar görülür (23,24).

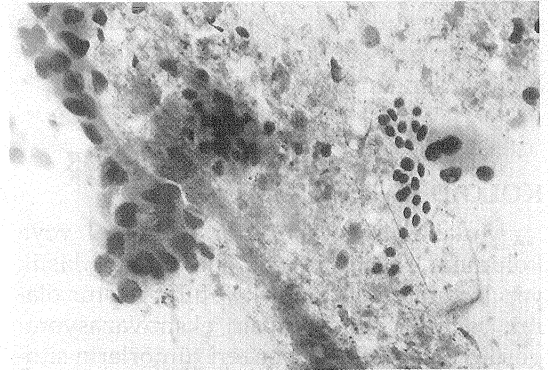
DUKTAL KARSİNOM İN SİTU - İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM

Memede karsinom in situ nun sitolojik bulguları ile ilişkili literatürde az sayıda yayın mevcuttur (25,30). Duktal karsinoma in situ (DKIS) dan alınan sitolojik materyalde;

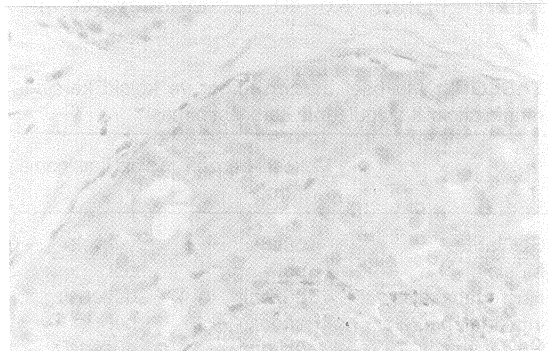
1) benin ve malin görünümlü elemanlar bir arada görülebilir,

2) nekrotik debri ve malin hücreler bulunabilir,

3) sitolojik materyal tamamen malin görünümlü hücrelerden oluşabilir (Resim 7).



RESİM 7: a. Duktal karsinoma in situ (DKIS) Nekrotik zeminde benin görünümlü, küçük çaplı duktal hücreler ile birlikte malin hücreler (Papanicolaou, x400).



B. DCIS. Histolojik kesitte malin hücrelerle dolu duktus ve ortasındaki nekroz (H&E x400).

Olgu rapor edilirken ilk iki durumda lezyonun karsinoma in situyu yansıtabilmesi ancak yayma sadece malin hücrelerden oluşuyorsa invazyon konusunda yorum yapılmamalıdır. Venegas ve grubunun bir çalışmasında duktal karsinomuna in situ için üç sitolojik kriter belirlenmiştir. Bunlar 1- nekrotik zemin ve izole malin hücrelerle beraber atipik duktal hücre gruplarının, 2- nekrotik zemin ve izole malin hücrelerle beraber hiperplastik duktal hücrelerin ve 3- kribriiform patern gösteren, koheziv epitalyal hücrelerden oluşan doku parçalarının varlığıdır. Bu bulgulardan bir veya daha fazlası DKIS olgularının %81 inde görülmesine karşı DKIS komponenti olmayan veya minimal olan invaziv duktal karsinomların ancak %35 inde görülmüştür (26). Her ne kadar DKIS için sitolojik kriterler henüz belirlenme aşamasında ise de rutin uygulamada in situ - invaziv duktal karsinom ayırımında bu kriterler sınırlı bir yarar sağlamaktadır.

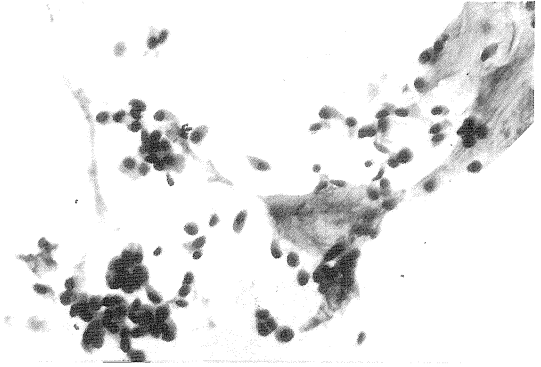
MUKOSEL BENZERİ TÜMÖR - KOLOİD KARSİNOMA

Mukosel benzeri tümör, küboidal veya kolumnar, benin epitel ile döşeli kistik yapılardan oluşur. Kistik yapılar rüptür olarak stroma içinde müsin ekstrasvasyonu görülebilir. Mukosel benzeri tümörlerin sitolojik bulguları, koloid karsinomlarındaki ile karışabilir (31-33), (Tablo 3.). İİAS yaymalarda zeminde bol miktarda müsin ve az veya çok sayıda tek katlı duktal hücre tabakaları görülür. Koloid karsinomlardan alı-

TABLO III: Mukosel benzeri tümör ve koloid karsinomun sitolojik bulgularının karşılaştırılması

	Mukosel-benzeri tümör	Koloid karsinoma
Selülarite	düşük	yüksek
Müsin	bol	bol
Hücre tabakaları	düzenli	düzensiz
intakt tek hücreler	ender	bol
Nükleuslar	üniform	düzensiz

nan sitolojik materyaller orta derecede veya çok selüler olup, hücreler düzensiz koheziv tabakalar halinde veya izole olarak bulunurlar (Resim 8). Mukosel benzeri tümörde



RESİM 8: Müsinöz karsinoma. Müsinle karışık diskoheziv gruplar halinde veya izole, üniform, ancak kaba nükleer kromatine sahip hücreler (Papanicolaou, x400).

nükleuslar normokromatik olduğu halde müsinöz karsinomlarda nükleer kromatin anormallikleri görülür. Bütün bu tanımlamalara karşın bu lezyonlar arasında sitolojik ayırım güçtür. Müsinin meme için anormal bir ürün olduğu unutulmamalı ve müsin üreten bir meme lezyonunda sitolojik olarak benin tanısı koymayıp, cerrahi eksizyon önerilmelidir.

LOBÜLER KARSİNOM - BENİN MEME LEZYONLARI

Lobüler karsinomlar endokrin tedaviye daha iyi cevap verirler. Bu tümörlerde lokal nüks ve bilateralite sıklığı yüksektir (34). Lobüler karsinomun sitolojik tanısı, preoperatif antiöstrojenik terapi ile farklı bir tedavi yaklaşımına ve karşı memenin değerlendirilmesine olanak sağlar (34). Ancak memenin lobüler karsinomundan alınan sitolojik örneklerde sıklıkla tanı güçlükleri ile karşılaşılır. Bu güçlüklerin en önemli nedeni lobüler karsinomun genellikle küçük çaplı hücrelerden oluşmasıdır. Diğer bir önemli nedende bu neoplasmların sıklıkla fibrotik oluşu ve sitolojik örneklemede az miktarda hücre elde edilebilmesidir.

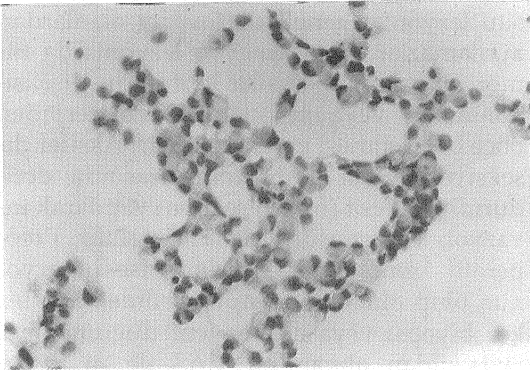
Lobüler karsinom tanısını, sitolojik olarak güvenle verdirebilecek bağımsız bir bulgu yoktur. Ancak aspirasyon matallerinde bazı sitolojik bulguların kombinasyonu ile lobüler kanser tanısının konması mümkündür (34- 37). Lobüler karsinomlardan alınan sitolojik yaymalarda hücreler aşağıdaki paternlerde olabilirler.

1- Nükleer üniformitenin kaybolduğu tek hücre paterni.

2- Tipik, tek sıra halindeki hücreler.

3- Hafif derecede pleomorfizm gösteren karsinom hücreleri tarafından oluşturulan lobül şeklindeki yuvarlak hücresel gruplar (lobüler karsinoma in situ).

4- Belirgin sitoplazmik lümenli karsinoma hücreleri (bu lümenler nükleulularda çentik oluştururlar) (Resim 9)



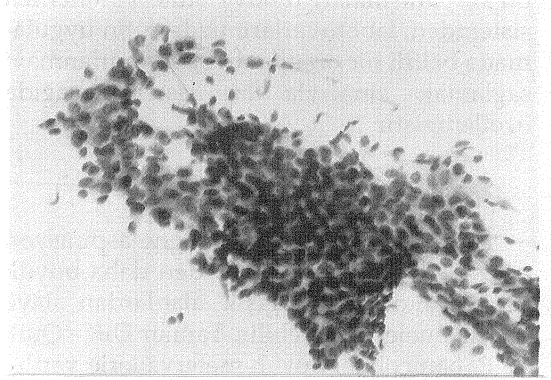
RESİM 9: İnvaziv lobüler karsinoma. Taşlı yüzük manzarasında, intrasitoplazmik birikim nedeni ile bir kenara itilmiş, çentikli nükleuslara sahip hücreler (Papanicolaou, x400).

5- Yağ dokusunu infiltrate eden karsinoma hücreleri (bu görünüm diğer invaziv karsinomalarda da izlenir).

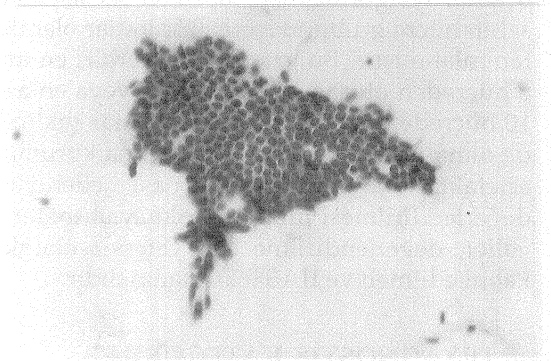
6- Birçoğu eksantrik nükleuslu, düzensiz lobüler karsinoma hücreleri (plasmositimsi görünüm).

7- Nükleus/sitoplazma oranı yüksek, diskohezyon gösteren hücrelerden oluşan üç boyutlu gruplar (Resim 10). Benin olaylarda oluşan gruplar genellikle tek katlı olup, sıkı kohezyon gösterirler. Hücreler küçük nükleuslu ve üniformdur. (Resim 11). Bu kriterle-

rin kombinasyonu ile lobüler karsinoma benin lezyonlardan sitolojik olarak ayrılabilir. Bununla beraber bu ayırımın güvenle yapılmadığı olgularda cerrahi eksizyon önerilmelidir.



RESİM 10: İnvaziv lobüler karsinoma. Üç boyutlu grupta küçük, hiperkromatik, düzensiz nükleuslu, dar sitoplazmalı, diskohezyon gösteren hücreler (Papanicolaou, x400).



RESİM 11: Benin, tek katlı, koheziv, sitolojik atipi göstermeyen duktal hücre grubu (Papanicolaou, x400).

MEME SİTOLOJİSİNDE STANDAR-DİZASYONA DUYULAN İHTİYAÇ

Meme sitolojisinde, gri lezyonların dışında kalan lezyonlarda önemli bir tanı gücünü yaşamaktadır. Ancak İİAS yönteminin en sık kullanıldığı bu alanda farklı laboratuvarlar arasında bir üniformite oluşturulmamış olması en büyük eksikliklerdir. Meme sitolojisinde materyal elde etme, materyalin

yeterliliği, boyama, hazırlama, tanı koyma ve rapor etme ile ilgili olarak henüz açık bir kılavuz oluşturulmamıştır. Son zamanlarda M.D. Anderson Cancer Center, Houston'dan bir grup meme sitolojisi için bir sistem önerisinde bulunmuştur (38). Ülkemizde de bu tür çalışmaları motive etme ve önerilen sistemden, labotuarlarımızda rutin uygulamada belirli bir oranda da olsa yararlanmayı sağlamak amacıyla bu sistem aşağıda özetlenmiştir

İĞNE BİYOPSİSİ

Her lezyon için önerilen iğne aspirasyon sayısı 3-4 tür 3 veya 4 cm den daha büyük çaplı tümörlerin değişik alanlardan ilave örneklemeler gerekebilir. Tanılar Diff - Quik ve Papanicolaou boyalı meteryallerle verilebilir.

MATERYALİN YETERLİLİĞİ

Meme İİAS nde yeterli meteryal, en az 4-6 adet, iyi görülebilen, optimal fiksasyona sahip hücre grubunu içeren aspiratlar olarak tanımlanmıştır. Bu gruplardan herbiri en az 6 hücreden oluşan asiner yapılar veya en az 10 hücrede oluşan tek katlı tabakalar şeklinde olmalıdır. Yabancı cisim, havada kuruma artefaktı veya aşırı kanlı olması nedeniyle değerlendirilmesi mümkün olmayan materyaller, değerlendirilme için yetersiz olarak kabul edilmeli ve İİAS tekrarlanmalıdır.

DİYAGNOSTİK KATEGORİLER

Sitolojik olarak benin tanısı alan olgulardan, klinik ve mamografik bulgularla karşılaştırılmalıdır. Sitolojik bulgular klinik ve radyolojik bulgularla uyumlu değilse cerrahi biyopsi uygulanmalıdır.

Proliferatif lezyonlar, sitolojisi atipiyle veya sitolojik özelliklerin yapısal patern ile kombine edilmesiyle saptanabilirler. Sitolojik atipi, üç boyutlu gruplar veya tek katlı hücre tabakalarında hücresel artış, irileşme nükleusların üstüste gelmesi, kohezyon kaybı, yaymalarda tek hücrelerin bulunması,

homojen hücre popülasyonu ve kromatin değişiklikleri olarak tanımlanır. Bu bulgular sıklıkla nonspesifik olup, fizyolojik değişikliklere bağlı da olabilirler.

Duktal hiperplazi bulguları gösteren aspiratlarda, cerrahi biopsi gerekmeden klinik takip yapılabilir. Ancak atipik duktal veya lobüler hiperplazi ya da karsinoma in situ bulguları gösteren aspirasyonlarda cerrahi biyopsi yapılmalıdır.

Karsinoma yönünden kuşkulu kategorisi, malin olgulara benzer sitomorfolojik özellikler gösteren hücreleri içerir. Ancak bu aspiratlarda değerlendirilmek üzere yeterince hücre yoktur. Bu kategoriye ayrıca benin duktal komponentle birlikte düşük greytlü karsinom hücreleri içeren olgular girer. Bu lezyonlar için daima cerrahi biopsi uygulanmalıdır.

Meme kanserlerinde, sitolojik olarak in situ lezyonlar genellikle invaziv olanlardan ayrılamazlar. Ele gelmeyen lezyonlarda tümör invazyonun, aksiler lenf nodu diseksiyonundan veya preoperatif kemoterpiden önce belirlenmesi gerekmektedir. Aksiler diseksiyon öncesi lampektomi sırasında dondurulmuş kesit (frozen section) yapılarak invazyon durumu değerlendirilmelidir. Preoperatif kemoterapi öncesinde ise invazyonun olup olmadığını saptayabilmek için bir kor biyopsi veya aksiler lenf düğümü metatazından alınan bir İİAS ile invazyon valığı doğrulanabilir.

Sitolojik inceleme sırasında, mümkünse kanser alt tipinin de belirlenmesi gerekmektedir. Daha iyi prognoza sahip olan tümörlerin bilinmesi özellikle preoperatif kemoterapinin planlanmasında yol gösterir. Sitolojik olarak nükleer greydin de belirlenmesi ve raporda bildirilmesi gerekir. Papanicolaou yöntemiyle boyanan yaymalarda nükleer greyt kolaylıkla belirlenebilir.

Preoperatif olarak kemoterapi veya radyasyon tedavisi alacak olan olgulardan östrojen, progesteron reseptörleri ve proliferatif aktivite imünohistokimyasal, flovsitometrik ve hücre görüntü analizi yöntemleriyle be-

lirlenebilir. Ki-67 ve PCNA gibi antijenler en sık kullanılan proliferatif markırlardır.

Sonuç olarak, memenin İİAS'nin kısıtlılıkları ve yalancı pozitif veya yalancı negatif tanımları potansiyel nedenleri, klinisyen ve sitopatolog tarafından bilinir ve meteryalin yeterliliği kriterlerine uyulursa meme kanserinin saptanması, tedavi planlanması ve izleminde bu yöntemin çok önemli bir rolü olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Ramzy I. *Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy*. 1st.ed. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1990 ; 331-53.
- 2- Fessia L, Botta G, Arisio R, Verga M, Aimone A. Fine needle aspiration of breast lesions: Role and accuracy in a review of 7495 cases. *Diagn Cytopathol* 1987 ; 3 : 121-5.
- 3- Kreuzer G, Zajicek J. Cytologic diagnosis of mammary tumors from aspiration biopsy smears: III. Studies on 200 carcinomas with false negative or doubtful cytologic reports. *Acta Cytol* 1972 ; 16 : 249-52.
- 4- Patel J, Cartell PC, Smallwood JA, et al. Fine needle aspiration cytology of breast masses: An evaluation of its accuracy and reasons for diagnostic failure. *Ann R Coll Surg* 1972 ; 69 : 249-52.
- 5- Petersen JL, Koolman-Schellekens MA, Peppel V, Ham TV, Heerde PV. Atypia in fine-needle aspiration cytology of the breast: A histologic follow up: Study of 301 cases. *Semin Diagn Pahol*. 1989 ; 6 : 126-34.
- 6- Scopa CD, Koukouras D, Androulakis J, Bonikos D. Sources of diagnostic discrepancies in fine needle aspiration of the breast. *Diagn Cytopathol*. 1991 ; 7 : 546-8.
- 7- Smith C, Butler J, Cobb C, State D. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of primary. *Breast cancer Surgery*. 1988 ; 103 : 178-83.
- 8- Warebo H, Feldman P, Wilhelm Mc, Covell JL, Binns RL. Fine needle aspiration cytology in lieu of open biopsy in management of primary breast cancer. *Ann Surg*. 1984 ; 199 : 569-79.
- 9- Al-Kaisi N. The spectrum of the gray zone in breast cytology. A review of 186 cases of atypical and suspicious cytology. *Acta Cytol*. 1994 ; 38 : 898-908.
- 10- Rosen PP, Oberman HA. Atlas of tumor pathology. *Tumors of the Mammary Gland*. Armed Forces Institute of pathology, 3rd series, Washington D.C., 1993 : 175-81.
- 11- Linell F, Ijungberg O, Anderson I. Breast carcinoma. Aspects of early stages, progression and related problems. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand (A)* 1980 ; (Suppl. 2272) : 1-233.
- 12- Torre M, Lindholm K, Lindgren A. Fine needle aspiration cytology of tubular breast carcinoma and radial scar. *Acta Cytol*. 1994 ; 38 : 884-90.
- 13- Mulvay N, Löwhagen T, Skoog L. Fine needle aspiration cytology of tubular adenoma of the breast. A report of two cases. *Acta Cytol*. 1994 ; 38 : 961-4.
- 14- Silverman JF. *Breast*. In: *Comprehensive Cytopathology*. Bibbo M, (ed) Philadelphia, WB Saunders, 1991: 703-70.
- 15- Bottles K, Chan JS, Holly EA, Chiu SH, Miller TR. Cytologic Criteria for fibroadenoma: A stepwise logistic regression analysis. *Am J Clin Pathol*. 1988 ; 89 : 707-13.
- 16- Shimizu K, Masawa N, Yamada T, Okamoto K, Kanda K. Cytologic evaluation of phyllodes tumors as compared to fibroadenomas of the breast. *Acta Cytol*. 1994 ; 38 : 891-7.
- 17- Dusenbery D, Frable WJ. Fine needle aspiration cytology of Phyllodes tumor: Potential Diagnostic pitfalls. *Acta Cytol*. 1992 ; 36 : 215-21.
- 18- Dawson AE, Mulford DK. Benign versus malignant papillary neoplasms of the breast. Diagnostic clues in fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol*. 1994 ; 38 : 23-8.
- 19- Mulford Dk, Dawson AE. Atypia in fine needle aspiration cytology of nonpalpable and palpable mammographically detected breast lesions. *Acta Cytol*. 1994 ; 38 : 9-17.
- 20- Duggan MA, Young Gk, Hwang WS. Fine needle aspiration of an apocrine breast carcinoma with multivacuolated lipid rich giant cells. *Diagn Cytopathol*. 1988 ; 4 : 62-6.
- 21- Finley JL Silverman JF, Lannin DR. Fine needle aspiration cytology of breast masses in pregnant and lactating women. *Diagn Cytopathol*. 1989 ; 5 : 255-9.
- 22- Silverman JF Lannin DR, Unverferth M, Harris HT. Fine needle aspiration cytology of subareolar abscess of the breast: Spectrum of cytomorphologic findings and potential diagnostic pitfalls. *Acta Cytol*. 1986 ; 30 : 413-9.
- 23- Pedio G, Landolt U, Zobel L. Irradiated benign cells of the breast: a potential diagnostic pitfall in fine needle aspiration cytology (letter). *Acta Cytol*. 1988 ; 32 : 127-8.
- 24- Schnitt SS, Connolly JL, Harris JR, Cohen RB. Radiation induced changes in the breast. *Hum Pathol*. 1984 ; 15 : 545-50.
- 25- Covell JL, Frierson HF, Samuel LH. Fine needle aspiration cytology of ductal carcinoma in situ, comedo type, of the breast (abstract). *Acta Cytol*. 1993 ; 37 : 813.
- 26- Venegas R, Rutgers J, Cameron BL, Vargas H, Butler JA. Fine needle aspiration cytology of breast ductal carcinoma in situ. *Acta Cytol*. 1994 ; 38 : 136-9.
- 27- Lilleng R, Hagmar BM, Farrants G. Low grade cribriform ductal carcinoma in situ of the breast. Fine needle aspiration cytology in three cases. *Acta Cytol*. 1992 ; 36 : 48-54.
- 28- Sneige N. Current issues in fine needle aspiration of the breast. Cytologic features of in situ lobular and ductal carcinomas and clinical implications of nuclear grading. In: *Cytopathology Annual*. 1992. WA Schmidt (Ed) Baltimore, Williams and Wilkins, 1992 : 155-71.

29- Sneige N, White VA, Katz RL, Troncoso P, Libshitz HI, Hortobagying GN. Ductal carcinoma in situ of the breast: Fine needle aspiration cytology of 12 cases. *Diagn Cytopathol.* 1989 ; 5 : 371-7.

30- Wang HH, Ducatman BS, Eick D. Comparative features of ductal carcinoma in situ and infiltrating ductal carcinoma of the breast on fine needle aspiration biopsy. *Am J Clin Pathol.* 1989 ; 92 : 736-40.

31- Mesonero CE, Tabbara S. Fine needle aspiraton cytology of ductal adenoma: Report of a case associated with a muccele like lesion. *Diagn Cytopathol.* 1995 ; 13 : 2526.

32- Duane GB, Kanter MH, Branigan T, Chang C. A morphologic study of cell from colloid carcinom aof breast obtained by fine needle aspiration : distinction from other breast lesions. *Acta Cytol.* 1987 ; 31 : 742-50.

33- Bhargava V, Miller TR, Cohen MD. Mucocele like tumorms of the breast. Cytologic findings in two cases. *Am J Clin Pathol.* 1991 ; 95 : 875-7.

34- Robinson IA, Mckee G, Jackson PA, Cook Mg, Kissin MW. Lobular carcinoma of the breast: Cytological features supporting the diagnosis of lobular cancer. *Diagn Cytopathol.* 1995 ; 13 : 196-201.

35- Leach C, Howell LP. Cytodiagnosis of classic lobular carcinoma and its variants. *Acta Cytol.* 1992 ; 36 : 199-202.

36- Salhany K, Page D. Fine needle aspiration of mammary lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia. *Am J Clin Pathol.* 1989 ; 92 : 22-6.

37- Daabbs D, Grento R, Silverman JF. Fine needle aspiration cytology of pleomorphic lobular carcinoma of the breast: Duct carcinoma as a diagnostic pitfall. *Acta Cytol.* 1994 ; 38 : 923-6.

38- Sneige N, Staerker GA, Caraway NP, Fanning TV, Katz RL. A plea for uniform terminology and reporting of breast fine needle aspirates. The M.D. Anderson Cancer Center proposal. *Acta Cytol.* 1994 ; 38 : 971-2.