

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PATOLOJİK MEME BAŞI AKINTILARINDA
SİTOLOJİK ÖZELLİKLER,
KLİNİK-RADYOLOJİK YAKLAŞIM VE MEME
KANSERİ GÖRÜLME ORANI**

DR. HALE KIZANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PATOLOJİK MEME BAŞI AKINTILARINDA
SİTOLOJİK ÖZELLİKLER,
KLİNİK-RADYOLOJİK YAKLAŞIM VE MEME
KANSERİ GÖRÜLME ORANI**

UZMANLIK TEZİ

DR. HALE KIZANOĞLU

İÇİNDEKİLER

Tablo Listesi.....	i
Resim Listesi.....	ii
Kısaltmalar.....	iii
Teşekkür.....	iv
Özet.....	1
İngilizce Özet.....	3
Giriş ve Amaç.....	5
Genel Bilgiler.....	6
Gereç ve Yöntem.....	19
Bulgular.....	20
Tartışma.....	35
Sonuçlar.....	40
Kaynaklar.....	41

TABLO LİSTESİ

1. Anormal meme başı akıntısı nedenleri	10
2. Olguların sitolojik değerlendirme sonuçları.....	20
3. Olguların sitolojik ve histopatolojik tanıları, klinik bilgileri, uygulanan cerrahi girişim.....	27
4. Olguların (n=57) histopatolojik sonuçları.....	29
5. Yaymalarında ADE ya da malign hücre saptanan olguların (n=43) histopatolojik sonuçları.....	30
6. Olguların histopatolojik sonucuna göre yaş dağılımı.....	31
7. Histopatolojik olarak malignite saptanan olguların sitolojik inceleme sonuçları.....	32
8. Histopatolojik olarak karsinom tanısı alan olguların klinik, sitolojik ve radyolojik özellikleri.....	34

RESİM LİSTESİ

1a. Meme başı akıntısında ADE (4 nolu olgu)	21
1b. Sitolojik olarak ADE saptanan olgunun histolojik görünümü.....	21
2a-2b. Meme başı akıntısında ADE (3 nolu olgu)	22
2c-2d. Sitolojik olarak ADE saptanan olgunun histolojik görünümü	23
3a. Meme başı akıntısında ADE (26 nolu olgu)	24
3b. Sitolojik olarak ADE saptanan olgunun histolojik görünümü.....	24
4a. Meme başı akıntısında malign hücreler (12 nolu olgu)	25
4b. Sitolojik olarak malignite saptanan olgunun histolojik görünümü	25

KISALTMALAR

ADE: Atipik duktus epitel hücresi

CK: Sitokeratin

DKİS: Duktal karsinoma insitu

EMA: Epitelyal membran antijen

FKD: Fibrokistik değişiklikler

H&E: Hematoksilen eozin

H2: Histamin 2

İDP: İntraduktal papillom/papillomatozis

LKİS: Lobuler karsinoma insitu

MG: Mammografi

N/S: Nükleus sitoplazma oranı

SAE: Subareolar eksplorasyon

TDLB: Terminal duktal – lobüler birim

US: Ultrasonografi

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı tez konusu olarak öneren ve her aşamasındaki desteği ve patoloji eğitimimdeki katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Tülay Canda ve tezin yapım sürecindeki yardımlarından dolayı, Uzm. Dr. Merih Güray Durak başta olmak üzere değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Erdener Özer, Prof. Dr. M. Şerefettin Canda, Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu, Prof. Dr. Aydanur Kargı, Prof. Dr. Kutsal Yörükoğlu Prof. Dr. Meral Koyuncuoğlu, Prof. Dr. Sülen Sarıoğlu, Prof. Dr. Özgül Sağol, Prof. Dr. Burçin Tuna, Prof. Dr. Banu Lebe, Prof. Dr. Sermin Özkal, Doç. Dr. Çağnur Ulukuş, Uzm. Dr. Duygu Gürel, Uzm. Dr. Ş. Mehtat Ünlü'ye eğitimime buldukları katkıları ve zor günlerimde bir aile şefkati ile yanımda oldukları için teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca katkılarından dolayı değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Anabilim Dalımızın tüm çalışanlarına teşekkür ederim. Son olarak bu günlere gelmemi sağlayan ve desteklerini hiç esirgemeyen aileme ve biricik kızım İris'e teşekkür ederim.

ÖZET

Patolojik Meme Başı Akıntılarında Sitolojik Özellikler, Klinik-Radyolojik Yaklaşım ve Meme Kanseri Görülme Oranı

Dr. Hale KIZANOĞLU
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
halekizanoglu@yahoo.com.tr

AMAÇ: Meme başı akıntısı yakınması meme hastalıkları kliniğine başvuruların %4-7'sini oluşturmaktadır. Meme başı akıntısının en sık nedenleri benign etyoloji iken, kanser görülme oranı çeşitli çalışmalarda %6'dan %23'e kadar değişmektedir. Meme başı akıntısı yakınması ile meme kliniğine başvuran hastalara standart yaklaşım; ayrıntılı öykü, fizik bakı ve hastanın yaşı da dikkate alınarak; sitolojik inceleme yanı sıra gerekli görüldüğünde ultrasonografi, mammografi, duktulografi yapılmasıdır. Ancak bu yöntemlerin hiç biri var olabilen maligniteyi dışlamak için yeterli ve güvenilir değildir. Bu çalışmadaki amaç, patolojik meme başı akıntısı olan olguların sitopatoloji sonuçlarını subareolar eksplorasyon, eksizyonel biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırmak ve radyodiagnostik inceleme sonucu lezyon tespit edilemeyen olgulara en iyi klinik yaklaşımın ne olabileceğini irdelemektir.

YÖNTEM: Eylül 1998-Ocak 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına 102 patolojik meme başı akıntısı yayma preparatı gönderilmiştir. Sitoloji sonrası subareolar eksplorasyon ya da eksizyonel biyopsi ve mastektomi yapılan 1 olgu ile birlikte toplam 57 olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların sitopatolojik tanıları, histopatolojik sonuçları ile karşılaştırılmış ve meme başı akıntısının sitolojik tanısal değeri, malignite görülme oranı saptanmıştır. Histopatolojik olarak malignite saptanan olguların ulaşabildiğimiz radyodiagnostik inceleme sonuçları ile karşılaştırma yapılmıştır.

BULGULAR: Elli yedi olgunun ikisi erkek diğerleri kadındır ve meme başı akıntısı dışında yakınması bulunmamaktadır. Yaşları 16-78 arasında olup ortalama yaş 52.2'dir.

Bu olgulara ait patolojik meme başı akıntısı yayma preparatları incelendiğinde 39 olguda (%68.5) atipik duktal epitelyal hücre (ADE), dört olguda (%7.0) malign hücre görülmüştür. Altı olgu (%10.5) benign, sekiz olgu (%14.0) tanısal açıdan yetersiz kabul edilmiştir. Patolojiye gönderilen biyopsi örnekleri incelendiğinde 28 olguda (%49.1) invaziv ya da in situ karsinom, 19 olguda intraduktal papillom/papillomatozis olmak üzere 27 olguda (%47.4) benign değişiklikler, kalan iki olguda (%3.5) ise atipik değişiklikler saptanmıştır. Sitolojik incelemede ADE izlenen ya da malign sitoloji tanısı alan 43 olgunun histopatolojisinde 25'inde (%58.1) in situ ya da invaziv karsinom, 12'sinde (%27.9) intraduktal papillom/papillomatozis, üçünde (%7) duktal/papiller hiperplazi, ikisinde (%4.7) atipik değişiklikler, birinde (%2.3) duktal ektazi saptanmıştır. Eksizyonel biyopsi ya da subareolar eksplorasyon sonucunda karsinom saptanan 28 olgudan radyolojik inceleme kaydına ulaşılabilen 24 olgunun ikisine sadece galaktografi yapılmış, birinde "oblitere duktus" diğerinde "kesintili irregüler dolum" saptanmıştır. Yirmi iki olgu ise mammografi ve ultrasonografi ile birlikte değerlendirilmiştir. Olguların dördü "normal", biri "retroareolar dilate kanal", ikisi "intraduktal papillom", bir olgu "BIRADS 2 lezyon", iki olgu "BIRADS 3 lezyon" olarak değerlendirilmiş ve bu 10 olgu (%45.5) radyodiagnostik olarak malignite kuşkusuna neden olmamıştır. Kalan 12 olgunun (%54.5) altısı BIRADS 4 lezyon, altısı BIRADS 5 lezyon tanılarını almıştır.

SONUÇ: Meme başı akıntısında sitolojik olarak malignite/ADE tanısı alan olguların; radyolojik incelemeler yanısıra, genişletilmiş eksizyon ya da subareolar eksizyonu gerektirdiğini, sitolojik incelemeleri benign ya da tanısal olmayan olgularda radyolojik inceleme, klinik izlem, subareolar eksplorasyonun önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: atipik duktal epitelyal hücre, meme başı akıntısı, sitoloji, radyoloji

ABSTRACT

Cytological Features, Clinico-Radiological Approach and The Ratio of Breast Carcinoma in Pathological Nipple Discharge

Hale KIZANOGLU MD

Dokuz Eylul University School of Medicine Department of Pathology

halekizanoglu@yahoo.com.tr

AIM: Nipple discharge represents 4-7% of all references to breast clinics. The most frequent reason of nipple discharge is benign etiology. Cancer frequency differs from 6% to 23% in different studies. Standart approach to the patients who refer to the hospital with the complaint of nipple discharge is detailed anamnesis, physical examining, cytological examination by taking patient's age into consideration and if necessary ultrasonography, mammography, ductulography. But none of these methods is sufficient and reliable enough to exclude an existing malignancy. The aim in this study is to compare the cytopathological results of the cases which had pathological nipple discharge with the results of pathological examination of their subareolar exploration and excisional biopsy specimens and to discuss what is the best approach to the patients whose lesions could not be determined by radiodiagnostic examination.

METHODS: Between September 1998- January 2010, 102 cytological specimens of pathological nipple discharge were sent to Pathology Department of Dokuz Eylul University, School of Medicine. 57 cases which had subareolar exploration, excisional biopsy or mastectomy after cytological examination were included to the study. The cytopathological and histopathological diagnosis of the cases that had nipple discharge were compared and cytological diagnostic value of nipple discharge and the ratio of malignancy were determined. The cases diagnosed histopathologically as malignant were compared to their radiological examination results.

RESULTS: 2 of 57 cases were male. Nipple discharge was the only presentation complaint. After examination of cytological specimens of these cases, atypical ductal epithelial cells were seen in 39 cases (68.5%) and malignant cells were determined in 4 cases (7.0%). 6 cases (10.5%) were diagnosed as benign and 8 cases (14.0%) were accepted as insufficient for diagnosis.

After histopathological examination, 28 cases (49.1%) had invasive or in situ carcinoma, 27 cases (47.4%) had benign changes including papilloma/papillomatosis in 19 cases, and 2 cases (3.5%) had atypical changes. In the histopathological examination of 43 cases which had atypical ductal epithelial cells or malignant cells in cytopathological specimens, in situ or invasive carcinoma were determined in 25 cases (58.1%), intraductal papilloma/papillomatosis were determined in 12 cases (27.9%), 3 cases (7%) showed ductal/papillary hyperplasia, 2 cases (4.7%) had atypical changes and 1 case (2.3%) showed ductal ectasia. Among 28 cases that were diagnosed as carcinoma after excisional biopsy or subareolar exploration, we could reach the radiological examination results of 24 cases. Only galactography was performed to 2 of these 24 cases and “obliterated ductus” was determined in 1 of 2, “irregular filling defect” was seen in the other case. Mammography and ultrasonography were performed to the last 22 cases. Radiologically, 10 of these 22 cases (45.5%) did not give rise to suspicion of malignancy. 4 of 10 cases were evaluated as normal, 1 showed “retroareolar dilated channel”, 2 showed “intraductal papilloma”, 1 case was evaluated as “BIRADS-2 lesion” and 2 cases were evaluated as “BIRADS-3 lesion”. Among 12 of 22 cases (54.5%), 6 were diagnosed as “BIRADS-4 lesion”, 6 were diagnosed as “BIRADS-5 lesion”.

CONCLUSION: We conclude that when nipple discharge is present, in addition to radiological examinations, excisional biopsy or subareolar exploration should be performed to the cases which were cytologically diagnosed as “malignancy/atypical ductal epithelial cells” and in cases having benign or nondiagnostic cytology, radiological examination, clinical follow up and subareolar exploration is very important.

Key Words: atypical ductal epithelial cell, nipple discharge, cytology, radiology

GİRİŞ VE AMAC

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup, Sağlık Bakanlığı verilerine göre, ülkemizde insidansı %37.6'dır. Yirmibeş yaş altında nadir görülmekte olan meme kanseri sıklığı, yaşla birlikte artış göstermektedir (1). Son yıllarda meme kanserinde erken tanı ve tedavi ile ölüm oranlarında azalma olduğu görülmüştür.

Meme kliniğine başvuran hastaların 3. sıklıktaki yakınması meme başı akıntısıdır, bu da kliniğe başvuruların %4-7'sini oluşturmaktadır (2-5). Kadınların %80'i reproduktif dönemde en az bir kez bu yakınmayı göstermektedir (6).

Meme başı akıntısı klinik yaklaşımda fizyolojik ve patolojik olarak ikiye ayrılmaktadır. Bilateral, multipl duktus kökenli, beyaz ya da yeşil renkli, spontan olmayan akıntılar "fizyolojik meme başı akıntısı" kabul edilirken, ünilateral, tek duktus kökenli, kanlı, seröz ya da serosanjinöz nitelikteki, spontan akıntılar "patolojik meme başı akıntısı" olarak değerlendirilmektedir (4,7-9). Çeşitli çalışmalarda patolojik meme başı akıntılarında kanser sıklığı % 6'dan %23'e kadar değişmektedir (9-13). Meme başı akıntısının en sık nedenleri papillom ve duktal ektazi gibi benign durumlardır, ancak olguların yaklaşık %15'inde eşlik eden bir malignite vardır (6,14,15).

Meme başı akıntısı yakınması ile meme kliniğine başvuran hastalara standart yaklaşım; ayrıntılı anamnez alınması, fizik bakı ve hastanın yaşı da dikkate alınarak sitolojik inceleme yanı sıra gerekli görüldüğünde ultrasonografi, mammografi, duktografi yapılmasıdır. Ancak bu yöntemlerin hiç biri var olabilen maligniteyi dışlamak için yeterli ve güvenilir değildir (6,8,16).

Bu çalışmadaki amaç, patolojik meme başı akıntısı olan olguların sitopatoloji sonuçlarını subareolar eksplorasyon, eksizyonel biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırmak ve radyodiagnostik inceleme sonucu lezyon saptanmayan olgulara en iyi klinik yaklaşımın ne olabileceğini irdelemektir.

GENEL BİLGİLER

I- Meme Dokusunun Histolojik Özellikleri

Meme dokusu; yüzeyinde deri, posteriorda pektoral faysa arasında yerleşmiş terminal duktal-lobüler birim (TDLB) ve büyük duktus sisteminden oluşan basit bir bezdir. TDLB sekretuar kısmı olup terminal duktus ve asinulardan oluşur. TDLB, subsegmental duktus ile bağlantılıdır. Subsegmental duktus, segmental duktus ve sonrasında toplayıcı (laktiferöz ya da galaktoferöz) duktus olarak devam ederek meme başına açılır. Meme başı altında kolektör ve segmental duktuslardaki fusiform genişleme "laktiferöz sinus" olarak adlandırılır. Lobüler yapı miksoid görümlü, hormona duyarlı, elastik fibril içermeyen özel bir bağ dokusuna sahiptir. Memenin gelişimi, epitelyal ve mezenkimal dokuların yakın etkileşimi ile meydana gelir. Büyük duktusların çevresinde özel bağ dokusu daha az miktarda olmasına karşın iyi gelişmiş elastik bir doku tabakası içerirler (17).

Memenin duktal-lobüler sistemi 2 tip hücre ile örtülüdür. İçte sekretuar ve absorbtif fonksiyonlu epitel hücreleri, dışta ise miyoepitelyal hücreler bulunur. Bu iki hücre tipi ultrastrüktürel ve immunhistokimyasal olarak birbirinden oldukça farklıdır. Epitel hücreleri için sitokeratin (CK8/18 ve CK19), epitelial membran antijen (EMA), alfa-laktalbumin güvenilir immunhistokimyasal belirteçlerdir. EMA aktif sekretuar hücrelerin apikal kısmında güçlü pozitifdir. Miyoepitelyal hücreler ise CK5, CK14, S-100, düz kas aktin, kalponin, kaldesmon ve P53 gen ailesinden P63 ile immunhistokimyasal olarak pozitif boyanma gösterir. Pankeratin epitelyal ve miyoepitelyal hücrelerin her ikisinde de olumlu boyanır. Normal meme dokusunda seyrek endokrin hücre toplulukları bulunabilir ve bu hücreler kromogranin ile immun boyanma gösterir. Tüm glandüler epitelyal sistemde hücrelerin dayanağı olan, devamlılık gösteren, retikülin histokimyasal boyası ile olumlu boyanan, immunhistokimyasal olarak da laminin ya da Tip 4 kollajen ile reaktivite gösteren bir bazal membran vardır. Tip 4 kollajenaz, miyoepitelyal hücrelerde güçlü, terminal duktus epitelyal hücrelerinde daha zayıf olarak eksprese edilir (17).

Meme başı karakteristik mikroskopik görünüme sahiptir. Yüzeye açılan büyük toplayıcı duktuslar, çok sayıda sebace bezler ve yoğun fibröz stroma, erektil düz kas dokusunu içermektedir (17).

Montgomery tüberkülleri, sayıları 10-20 arasında değişen, gebelikte laktasyon süresince belirginleşen areolar çıkıntılardır. Mikroskopik olarak sebace bezler ile ilişkili toplayıcı (laktiferöz) duktuslar izlenir (17,18). Meme başı ve areolanın epidermis tabakası, bazal tabakadaki artmış melanin içeriği ve berrak hücreler dışında derinin epidermis tabakasına benzer. Meme başında normal meme lobülü %17 oranında görülür (17). Meme başı ve areola embriyolojik gelişim sırasında pek çok normal varyasyonlardan etkilenebileceği gibi, meme gelişimi sırasındaki benign ya da malign özellikte anormal süreçlerden de etkilenebilir. Meme başı-areolar kompleksi etkileyen benign oluşumlar içinde; egzema, duktal ektazi, periduktal mastit, adenomlar, papillomlar, leiomyomlar ve abse; malign oluşumlar içinde Paget hastalığı, lenfoma, invaziv ve in situ meme kanserleri sayılabilir (19).

Yaşam boyunca hormonal ve diğer faktörlerden etkilendiğinden meme dokusunun normal tanımı oldukça geniş sınırlıdır. Puberte öncesi immatür meme dokusu, reproduktif dönemde menstrüel sıklusa bağlı değişiklikler gösteren gelişmiş meme dokusu, laktasyondaki meme dokusu, postmenopozal involüsyona uğrayan meme dokusu farklı görünümlere sahiptir. Puberte öncesi meme dokusundaki epitelyal hücre proliferasyonu oldukça sınırlı iken, gebelik ve laktasyon sürecinde yüksek derecede proliferatif aktivite gösterir. Laktasyon döneminde görülen nodülarite ve stroma içine süt kaçağının aşırı miktarda olması sırasıyla "laktasyon adenomu" ve "süt granülomu" olarak adlandırılır. Oral kontraseptif kullanımı sırasında ilk sıklusta memede ağrı görülebilir. Bu semptom genellikle orta şiddette ve geçicidir. Mikroskopik olarak sadece asinuslarda ilaca sekonder laktasyonel değişiklikler izlenmektedir (17).

Meme dokusunda yaşlanma belirtileri TDLB'te epitel hücrelerinde ve stromada oldukça belirgindir. Mikrokistik değişiklikler izlenebilmektedir ve bu durum fibrokistik değişiklikler ile karıştırılmamalıdır. 50 yaşın üstündeki kadınların yarısında stromada, damarlar ve duktuslar çevresinde elastosis görülmektedir (17).

Memede "berrak hücreli değişiklikleri" ve "gebelik benzeri değişiklikler" klinik olarak anlamı bulunmayan ancak bilinmesi gereken özelliklerdir. Berrak hücre değişiklikleri, duktal ya da lobüler epitelyal hücrelerin ince granüllü, ince vakuollü ya da tümüyle berrak sitoplazmalı görülmeleridir (17).

Gebelik benzeri değişiklikler ise hormon uygulaması ya da gebelik olmaksızın bir ya da birkaç lobülde, dilate lümeni bulunan, duktuslarda bol vakuollü sitoplazmalı, büyük apikal yerleşimli nükleusa sahip, "Arias stella reaksiyonu" benzeri değişiklikler içeren hücrelerin izlenmesidir. Bu iki durum birlikte de görülebilmekte, ancak mekanizması bilinmemektedir (17).

II-Meme Başı akıntısı

Meme başı akıntısı kadınların sık görülen yakınmalarındandır, meme semptomlarının %5-10'nu oluşturur (3,5,9,11,20). Ayrıntılı öykü, dikkatli fizik bakı, meme başı akıntısının tipini belirlemede ve uygun tedaviyi seçmede yardımcı olarak bu hastaların tanı ve tedavisindeki zorlukları azaltmaktadır (3,4,21). Meme başı akıntısı, önemli meme hastalıklarının belirtisi olabilir (3,22-24). Meme ile ilişkili olarak cerrahi başvuruların %3-7'sinin öyküsünde meme başı akıntısı olduğu belirtilmektedir (5,25). Anormal meme başı akıntısı ise daha azdır (15). Meme başı akıntısının en sık nedenleri benign etyoloji iken meme karsinomu görülme oranı çeşitli çalışmalarda %6'dan %23'e kadar değişmektedir (9-13).

Meme başı akıntısı; sütsü, sulu (genellikle kolostrumun ya da sütün öncüsüdür), seröz (sarı renkli ya da berrak), pürülan (koyu kıvamlı, sarı renkli) ya da kanlı olmak üzere çeşitli görünümlere sahiptir (3,4,11,22,26).

Gebelik ve laktasyon dışı meme başı akıntıları patolojiktir. Gebelikte ve laktasyonda fizyolojik nedenlerle görülen akıntılar sekresyon özelliğindedir (26). Fizyolojik sekresyonlar bilateral, seröz, multipl duktus kaynaklıdır. Ekzojen östrojenler, seksüel uyarı ya da meme başının elle uyarılması neden olabilir (27). Mitchell ve ark., 2001 yılında yaptıkları çalışmada menstrüel siklus sırasında az sayıda benign duktus epitel hücresi içeren meme başı akıntılarının olabileceğini belirtmişlerdir (26).

Gebelikteki meme başı sekresyonu, genellikle gebeliğin ikinci trimestirinde görülür, ünilateral ya da bilateral olabilir. Gebelik ve laktasyon sonrası iki yıl devam edebilir (27). Duktus içinde gelişen duktus ve alveollere yayılan ince kapiller ağ küçük papillomlara benzer. Tek sıralı epitelyal hücrelerle çevrili olan bu yalancı papillomların kolaylıkla travmatize ve rüptüre olması ya da epitel hücrelerinin dökülmesi ile gebelik ve laktasyon sırasında kanlı meme başı akıntısına neden olabilirler. Bu olgularda dikkatli fizik bakı ile kitle varlığı dışlanmalı ve ayda bir kontrol edilmelidir (27).

Meme başı akıntısını değerlendirirken klinik olarak dikkat edilmesi gereken özellikler (3,28):

1. Ünilateral ya da bilateral oluşu
2. Menstrüel siklus ile ilişkisi
3. Spontan olup olmaması
4. Görünüm özelliği (berrak, seröz, sütsü, kanlı gibi)
5. Tek ya da birden çok duktus kaynaklı olması
6. Sekresyonun miktarı

Klinik olarak bilateral, multipl duktus kökenli, yeşil-beyaz renkli, spontan olmayan sekresyon “benign meme başı akıntısı” olarak değerlendirilir (3,8,9). Ancak spontan, ünilateral, tek duktus kaynaklı, kanlı, seröz ya da serosanjinöz özellikte olanlar “patolojik meme başı akıntısı” olarak adlandırılır (3,4,8,11).

Anormal meme başı akıntılarını nedenlerine göre neoplastik ve neoplastik olmayanlar olmak üzere başlıca iki gruba ayırabiliriz (Tablo 1) (27).

Tablo 1: Anormal meme başı akıntısı nedenleri (27)

Neoplastik olmayan nedenler	Neoplastik nedenler	
	Benign	Malign
Galaktore	İntraduktal papillom	İnvaziv karsinom İnsitu karsinom Paget hastalığı
Periduktal mastit		
Duktal ektazi		
Fibrokistik değişiklikler		
Enfeksiyon		

1. Anormal Meme Başı Akıntısının Neoplastik Olmayan Nedenleri

1.1. Galaktore: Bir çok duktustan kaynaklanan sütsü sekresyondur (3). Bilateral ve spontan özelliktedir (28). İdiopatik olabileceği gibi sekonder de olabilir. Sekonder nedenleri içinde göğüs duvarı travması, endokrin bozukluklar (prolaktinoma, hipotiroidizm, hipertiroidizm) ve kullanılan ilaçlar (ekzojen östrojen, trisiklik antidepressanlar, bazı antihipertansifler, esrar, fenotiyazinler, H2 antagonistleri, antipsikotik ajanlar, oral kontraseptifler) sayılabilir (27).

Bu ilaçlar hipotalamus-hipofiz aksını etkileyerek galaktoreye neden olurlar. En sık mekanizma dopaminin inhibe edilmesi ile anterior hipofiz bezinden prolaktin sekresyonunun artmasıdır (27).

1.2. Periduktal Mastit: Meme başı akıntısının diğer sık nedenidir. Burada sekresyon renkli ve yapışkan özelliktedir. Enfeksiyon kuşkusunda meme başı hijyenini sağlamak, meme başı manipulasyonlarını engellemek ve anti-stafilokokkal antibiyotikler, antiinflamatuvar ajanlar, bromokriptin gibi ilaçlar ile başarılı sonuçlar alınır. Emzirme dönemindeki kadınlarda olduğunda bebeğin süttten kesilmesi gerekebilir. Abse oluştuğunda drenaj ve cerrahi eksizyon yapılır (27).

1.3. Duktal Ektazi: Genellikle 40-70 yaş arası kadınlarda görülür, ancak 30 yaşından genç ve 80 yaşından sonraki kadınlarda da tanımlanmıştır. Erkeklerde nadiren görülür. En erken semptom; spontan, aralıklı, genellikle berrak, sarı, yeşil ya da kahverenkli meme başı akıntısıdır. Hastaların %50'sinde meme başı akıntısında kan testi pozitifdir. Ağrı genellikle erken semptomlardandır ve sıklıkla genç hastalarda görülür (29).

Hastalığın etyolojisi bilinmemektedir, ancak postmenopozal kadınlarda glandüler atrofi ve sekresyon stazı ile duktus boyunca lipid materyelin sızıntısı sonucunda periduktal yangısal infiltrasyon geliştiğini belirten araştırmacılar vardır. Duktal skleroz, obliterasyon ve abartılı yangısal yanıt sonucu duktal dilatasyonun oluştuğu ileri sürülmüştür. Duktal ektazi için gebelik ve emzirme hazırlayıcı etken değildir. Bazı olgularda terminal laktiferöz duktuslardaki skuamöz metaplazi sonucunda oluşan obstrüksiyon, duktal ektazi ve laktiferöz duktus fistülizasyonuna neden olur (29).

Duktal ektazi, östrojen ve progesteron düzeylerindeki değişiklikler nedeniyle laktiferöz duktus ve sinüslerin glandüler sekresyonlarının artması sonucu oluşur, sıklıkla kronik duktal yangısal yanıt (periduktal mastit) ile ilişkilidir. Genellikle multiple duktus kökenli ve bilateraldir (27). Duktus içeriği mikroskobik olarak sıklıkla değişkendir. Hafif vakalarda içerik eozinofilik, granüler ya da amorf, proteinöz özelliktedir (29).

Duktal ektazide meme başı akıntısı görülme oranı çeşitli çalışmalarda %10-%50 arasında değişmektedir. Kaynaklarda periduktal mastit, galaktoforit, obstruktif mastit, plazma hücreli mastit, varikozel benzeri tümör terminolojileri kullanılmış olmakla birlikte en iyi tanımlayan ve en sık kullanılan terim “duktal ektazi” ya da “periduktal mastit” tir. Duktal ektazi, epitelyal hiperplazi ve papillomatozis gibi benign meme lezyonlarına genellikle eşlik eder. Bazen de meme kanseri ile ilişkili olabilir (28).

Duktal ektazi, genellikle meme başı altındaki duktusu etkileyip, meme loblarında ve duktal sistem içerisinde yavaş yavaş gelişir. Klinik olarak meme başı altında sert, maligniteye benzeyen kitle vardır. Fibrozis nedeniyle meme başı inversiyonu görülebilir (28).

Akut yangı, epitelin ayrılmasına ve içeriğin duktus duvarına difüzyonuna neden olabilir. Duktal ektazide içerik nötral yağlar ve lipid kristallerinden oluşur. Yabancı cisim tipi dev hücreler ve çeşitli yangısal hücre infiltrasyonu içeren kronik granümatöz yangı gelişebilir. Bazen sekresyonda plazma hücreleri baskın olabilir. Bu bulgu nedeniyle bazı patologlar duktal ektazi için “plazma hücreli mastit” terimini kullanmışlardır. Seröz ya da yeşil beyaz renkli meme başı akıntısı %20 hastada görülür (28).

Sitolojik Bulgular: Oldukça büyük, vakuollü köpük hücreleri yanısıra az sayıda duktus epitel hücreleri izlenir. Köpük hücrelerinin nükleusları belirgin nükleollüdür. Duktus epitel hücreleri tek olduklarında küçük, sıklıkla oval ya da kolumnar şekilli iken papiller küme oluşturduklarında hücreler irregüler özellikte olabilir, sitoplazmik vakuoller içerebilir (26).

Değişik oranlarda ve yoğunlukta lökositler ile proteinöz materyel içerir. Nekrotik materyel varlığında duktal karsinomdan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Apokrin metaplazi bazen görülebilir (26).

1.4. Enfeksiyon: Meme başı akıntısına neden olabilmektedir. Akıntı örneklerinde Masukawa, fungal mikroorganizma; Lahiri, mikrofilarya gözlemlemiştir (26).

2. Anormal Meme Başı Akıntısının Neoplastik Nedenleri

Neoplastik meme başı akıntısı genellikle ünilateral, tek duktus kaynaklı, spontan, intermittan ve persistan özelliktedir. Kanlı, seröz, serosanjinöz, gri-yeşil renkli, sulu ya da bulanık olabilir. Bunlar benign ve malign neoplastik nedenler olmak üzere 2 gruba ayrılır (27).

2.1. Anormal Meme Başı Akıntısının Benign Neoplastik Nedenleri

Neoplastik meme başı akıntısının en sık nedeni intraduktal papillom ve papillomatozistir (26,27,30).

2.1.1. İntraduktal Papillom: Meme dokusundaki küçük ya da büyük duktuslardan gelişen benign neoplastik proliferasyondur. Olguların yaklaşık %90'ı soliterdir (17). Genellikle perimenopozal kadınlarda 35-55 yaş arası görülür (31). Ortalama görülme yaşı 48'dir (17). Boyutları sıklıkla 0.5 cm'den küçük olmakla birlikte kaynaklarda 10 cm büyüklüğünde papillom rapor edilmiştir (31). Görünür boyuttaki papillomlar subareolar lokalizasyonda olduklarında palpe edilebilir. Boyutları nadiren 3 cm'in üzerindedir, bu boyutlu papillomların papiller karsinomdan ayırımları önemlidir (17). Papillomlarda tek taraflı, kanamalı özellikte meme başı akıntısı görülür (30-32).

Benign ve malign papiller lezyonların histopatolojik ayırımında kullanılan özellikler şu şekilde sıralanabilir (33):

1. Benign papiller lezyonlar iyi gelişmiş fibrovasküler kora sahiptir. Klasik görünüm ağaç yaprakları şeklindeki, adenomatöz paternde papillalar geniştir ve çok sayıda glandüler komponent içerir (33).
2. Benign lezyonların temel özelliği fibrovasküler koru iki tip epitelyal hücre ile çevrilmesi ve geniş papillaların içinde glandüler komponentin bulunmasıdır. Miyoepitelyal hücreler farklı görünümde olabilir, ancak hemen her zaman bulunurlar. Miyoepitelyal hücrelerin H&E kesitlerde ayırt edilemediği olgularda immunhistokimyasal olarak miyoepitelyal hücreler gösterilebilir. Bu amaçla sıklıkla kullanılan immunhistokimyasal belirteçler düz kas aktini, S-100, P63, kalponin'dir (33). Birçok araştırmacı için P63 boyaması altın standart yöntemdir (34).
3. Benign papillomlarda luminal epitelyal hücrelerde; epitelyal hiperplazi, apokrin metaplazi, nadiren skuamöz metaplazi görülebilir (33).

Benign papillomlarda infarkt görülebilir ve bu durum kanlı meme başı akıntısına neden olabilir. İnfarkt ve kanama bulunması benign-malign ayrımında yardımcı değildir. Lezyonda yoğun periferal fibrozis ve arada kalmış epitelyal hücreler var ise infiltratif karsinom kuşkusu uyandırabilir. Bu durumda yine miyoepitelyal hücrelerin gösterilmesi tanıya yardımcı olur (33).

Sitolojik bulgular: Yaymalarda köpük hücrelerini içeren proteinöz ya da hemosiderin pigmentli kanamalı bir zemin vardır (35). Üç boyutlu izlenebilen kümeler vakuollü sitoplazmalı, küboidal ya da kolumnar duktus epitel hücrelerinden oluşur (26,35). Sitoplazmik vakuoller küçük boyutlu olabileceği gibi sitoplazmanın büyük kısmını kaplayacak kadar büyük boyutlu da olabilir (26). Kolumnar hücrelerde ince granüler eksantrik nükleus izlenebilir. Anizonükleozis ve kohezyon kaybı durumunda miyoepitelyal hücre varlığı papillom ve iyi diferansiye papiller karsinom ayrımında yardımcı olur (35). Apokrin hücre kümeleri de izlenebilir (26,35).

2.1.2. Intraduktal Papillomatozis: Multipl papillomlar küçük duktuslardan kaynaklanır ve olguların dörtte birinde bilateralidir. Genç hastalarda görülen bu lezyonlar genellikle periferal yerleşimli olup meme başı akıntısına neden olmazlar (17).

Periferal yerleşimli bu lezyonların memede eş zamanlı ya da sonradan karsinom gelişimi için yüksek risk oluşturduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir, ancak bu lezyonların malign ya da premalign potansiyeli hala tartışılmaktadır(36). Multipl papillom tanımı her zaman net değildir. Bu lezyonlarda patern tanımlaması soliter lezyonlara göre daha karışıktır ve bunlar epitelyal hiperplazi ile çok yakından ilişkilidir (33).

Papillomlarda üç boyutlu çalışmalar sonucu iki farklı patern tanımlanmıştır (33):

1. Segmental ve subsegmental duktuslardan gelişen ve çevredeki birkaç duktusu da tutabilen tek lezyonlar,
 2. Tek bir duktusun TDLB'inden gelişen ve gerçek multifokal olan multipl lezyonlar.
- İkinci grup raslantısal karsinom gelişimi ile daha yakından ilişkilidir. Periferal duktal sistemdeki multipl papillomlarda değişiklikler sıklıkla yaygındır. Belirgin epitelyal hiperplazi gösteren gerçek papiller lezyonlar görülebilir. Kimi zaman lezyonlar duktal adenom görünümünde olabilir (33).

Atipik hiperplazi odakları her iki paternde de görülebilir. Papiller lezyonlarla ilişkili karsinomlar; iyi sınırlı, düşük dereceli, kribriform ya da mikropapiller yapıdadır ve genellikle benign alanlar ile iç içedir. Az sayıda olguda infiltratif karsinom görülmüştür (33).

Sitolojik Bulgular: Yaymalarda hücresel debris, yangısal hücreler ve hemosiderin yüklü makrofajlardan oluşan zeminde tek tek dağılmış ya da papiller küme yapmış epitel hücreleri izlenir. Hücrelerde anisonükleoz ve hiperkromazi olabilir. Miyoepitelyal hücre varlığı malign lezyonlardan ayırımında yardımcıdır (35).

2.1.3. Atipik Papillom: Papiller oluşumun içinde düşük dereceli in situ duktal karsinom hücrelerine benzer monoton hücre proliferasyonunun görülmesidir. Miyoepitel hücre tabakası bulunabilir ya da bulunmayabilir. Papiller oluşumda uniform işi epitel hücre stratifikasyonu ve intakt miyoepitel hücre tabakası varlığında da atipik papillom tanımı kullanılır. Bu patern TDLB de multipl lezyon şeklinde görüldüğünde atipik papillomatozis olarak adlandırılır (35). Papiller lezyonların büyük kısmında atipik hücre varlığına karşın prognoz çok iyidir (26).

Olguların tümünde dokuların histolojik olarak değerlendirilmesi tanı için en uygundur (26). Çünkü intraduktal papillomların epitelial proliferasyon alanlarında, atipik duktal hiperplazi ve duktal karsinoma in situ (DKİS) ayrımı ancak dokuda yapılabilir. Genellikle atipik duktal hiperplazi ve DKİS ayrımı, papiller lezyondaki atipik proliferasyonun genişliğine göre yapılır. Tavassoli; atipik değişiklikler papillomun üçte birinden azında ise “atipik papillom”, atipik hücreler papillomun üçte birinden çok ve lezyonun %90’ından azında ise “papillomda karsinom gelişimi” tanımlamasını kullanır (33,35). Page ve arkadaşları ise papillom içinde 3 mm’den büyük non-komedo DKİS ile uyumlu bir alanın bulunmasını “papillom içinde DKİS” olarak nitelendirirken, 3 mm ve altındaki odakları “papillom içinde atipik duktal hiperplazi” olarak kabul etmiştir (33). Çeşitli araştırmacılar, memesinde parankimal atipik hiperplazi bulunan olgular ile atipik hiperplazi içeren papillom olgularının meme karsinomu gelişme riskini benzer bulmuşlardır (33).

Sitolojik Bulgular: Meme başı akıntısının sitolojik incelemesinde iri nükleuslu, belirgin nükleollü, sitoplazmik vakuollü, büyük duktus hücrelerinden oluşan papiller, sferik kümelerin izlenmesi papillomda atipinin göstergesi olabilmektedir. Hücre kümelerindeki nükleer atipinin derecesi meme kanseri tanısı için önemli bir uyarı olabilir (26).

2.1.4. Atipik Duktal Hiperplazi: Olgularda çok ender de olsa meme başı akıntısı olduğu ve meme başı akıntısının sitolojik incelemesinde büyük hiperkromatik nükleuslu ileri derecede atipik duktal epitel hücrelerinin bulunduğu kümeler izlenmiş, ancak bu olguların biyopsi materyallerinde duktal karsinoma rastlanmadığı belirtilmiştir (26).

2.2. Anormal Meme Başı Akıntısının Malign Neoplastik Nedenleri

Patolojik meme başı akıntılarının yaklaşık %6-23'ü meme karsinomuna sekonder olarak gelişir (9-13). Tüm meme karsinom olgularının beşte birinde meme başı akıntısı görülmektedir. Klinik değerlendirmede meme başı akıntısı ile birlikte kitle varlığı, akıntının kanlı oluşu ve hasta yaşının 55'in üstünde olması malignite olasılığını kuvvetlendirmektedir (27).

Meme başı akıntısı duktal karsinomun erken bir bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Palpabl kitlesi ya da diğer kanser bulguları izlenmeyen hastalarda sitolojik olarak meme başı akıntısının değerlendirilmesi bu nedenle oldukça önemlidir (26).

Spontan meme başı akıntısına neden olan meme kanserinin başlıca iki alt türü; solid ve papiller duktal karsinomdur. Bunlar in situ ya da invaziv olabileceği gibi "duktal karsinom ile ilişkili meme başının Paget hastalığı" da olabilir. Genellikle tanısız tümör hücreleri ana duktus içerisindedir (26).

Tüm kanser türleri (duktal, lobüler, tübüler ve medüller gibi) meme başı akıntısı yaptığında tanı alabilir. Papiller karsinom duktus içinde yerleşmiştir ve tek taraflı, bir duktus kökenli meme başı akıntısına neden olur. Nadiren görülmektedir (28).

2.2.1. Duktal Karsinom: Meme başı akıntısında dökülmüş tümör hücreleri tek tek ya da kümeler halinde izlenebilmektedir (26).

Hücre kümeleri gevşek yapıda ve bazen kalın tabakalı ya da yuvarlak olabilir. Tümör hücreleri yuvarlak, oval, kolumnar olabilir (26). Nükleus/sitoplazma oranı artmış, kaba granüler kromatin içeren hiperkromatik nükleuslu, belirgin nükleollü, pleomorfik hücreler izlenir (35). Büyük plazma hücrelerine benzer şekilde hücrenin periferine yerleşmiş nükleus sıklıkla duktal karsinomu temsil ediyor olabilir. Sitoplazma içinde mukus içeren vakuoller müskarmen ile güçlü pozitif boyanır (26). İyi diferansiyel tümörlerdeki düşük nükleer dereceli hücreler tanı zorluğu oluşturur. Bu durumda anormal nükleuslu ve belirgin nükleollü az sayıda atipik hücre ile birlikte mitotik aktivite görmek tanıya yardımcı olur. Yüksek dereceli, özellikle komedo tip DKİS' da, sıklıkla nekroz nedeniyle az sayıda dejeneren sitoplazmalı, büyük ve hiperkromatik nükleuslu yapısal özelliği korunmuş hücreler tanısaldır (26).

2.2.2. Meme Başının Paget Hastalığı: Bu hastalarda genellikle meme başında izlenen kızarıklık, kaşıntı, pullanma klinik olarak alerjik reaksiyon ya da inflamatuvar lezyonları düşündürülebilir. Ancak, benign deri hastalıkları genellikle her iki memeyi tutarken, Paget hastalığı tek taraflı izlenmektedir. Histolojik olarak meme başında epidermis tabakasında büyük berrak tümör hücreleri (Paget hücreleri) dikkati çeker. Olgularda sıklıkla meme başından uzakta in situ ya da invaziv duktal karsinom bulunmaktadır (26).

Bazen Paget hastalığına meme başı akıntısı eşlik edebilir. Bu olgularda meme başı akıntısının sitolojik incelemesinde duktal karsinomdakine benzer tümör hücreleri izlenir, ancak dokudaki gibi geniş berrak görünümlü Paget hücrelerine rastlanmamaktadır (26).

2.2.3. Papiller Duktal Karsinoma İn situ: Papiller DKİS'da duktus benzeri yapı içinde fibrovasküler kovu çevreleyen malign epitel hücreleri izlenmektedir (33). Karsinomun en önemli özelliği, miyoepitelyal hücre tabakasının olmamasıdır (33,34). Karsinomlarda fibrovasküler kovu kolay dağılılabılır yapıdadır. Kapillerleri destekleyen az miktarda fibröz stroma bulunması nedeniyle kapiller endotel hücrelerinin epitelial hücrelerle yakınlığı yanlışlıkla miyoepitelyal tabaka olarak değerlendirilebilir. Malign epitelial hücrelerin monomorfik görünümü dikkat çekicidir. Hücreler genellikle iyi diferansiyedir (33).

Nükleuslar uzun, oval biçimde olup, fibrovasküler kora dikey dizilim gösterirler. Epitelyal proliferasyonun derecesi olgudan olguya değişkenlik gösterir. Bazen papillalar tek ya da çift sıralı epitelyal hücreler ile çevrili olurken bazen de arada dar stroma bulunacak şekilde solid adalar yapar. Bu solid hücre kümeleri nöroendokrin (argirofilik) DKİS' nun özelliğini yansıtmış olabilir (33).

Papiller karsinoma in situ olgularının bazılarında duktal lümende kistik genişleme vardır. İntrakistik papiller karsinom olarak adlandırılan bu lezyonlar, genellikle yaşlı kadınlarda görülür ve hastalar kitle öyküsü ile başvururlar. Epitelyal solid adalar ve serpiştirilmiş stromal kor alanları içeren geniş lezyonlar, "solid paternli intrakistik papiller karsinom" olarak adlandırılır. İntrakistik papiller karsinom tek başına görülebileceği gibi kimi olgularda çevre meme dokusunda düşük dereceli, kribriiform ya da mikropapiller DKİS eşlik edebilir (33).

Soliter intraduktal papillomlarda DKİS ya da daha nadir olarak lobüler karsinoma in situ (LKİS) görülebilir. Benign papillomlarda olduğu gibi in situ karsinom içeren papillomların etrafındaki fibrozis içinde epitelyal hücreler kalabilir ve bu görünüm yanlışlıkla invazyon olarak değerlendirilmemelidir (33).

Sitolojik Bulgular: Monoton görünümlü epitel hücrelerinden oluşan üç boyutlu kümeler izlenir. Hücre nükleusları uzun, oval biçimde ve küçük nükleollüdür (35).

GEREC VE YÖNTEM

Eylül 1998-Ocak 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına 102 patolojik meme başı akıntısı yayma preparatları gönderilmiştir. Bu olgulardan sitoloji sonrası 57'sine subareolar eksplorasyon ya da eksizyonel biyopsi yapılmıştır. Bu 57 olgu çalışmaya alınmıştır.

Olguların hemotoksilen eozin (H&E) boyalı meme başı akıntısı yayma preparatları ile sonrasında gelen subareolar eksplorasyon ya da eksizyonel biyopsilerine ait parafin bloklardan hazırlanan H&E boyalı kesitler arşivden çıkartılıp, incelenerek değerlendirilmiştir.

Hastanemiz Genel Cerrahi Kliniği tarafından meme başı akıntısı örnekleri alkolde fiske edilerek laboratuvarımıza gönderilmiştir. Yayma preparatlar hemotoksilen eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelenmiştir. Elli yedi olgunun meme başı akıntısı sitopatolojik sonuçları; dört gruba ayrılarak rapor edilmiştir:

1. Tanısal açıdan yetersiz
2. Benign sitolojik bulgular
3. Atipik duktus epitel hücresi (ADE) içeren yaymalar
4. Malign sitolojik bulgular

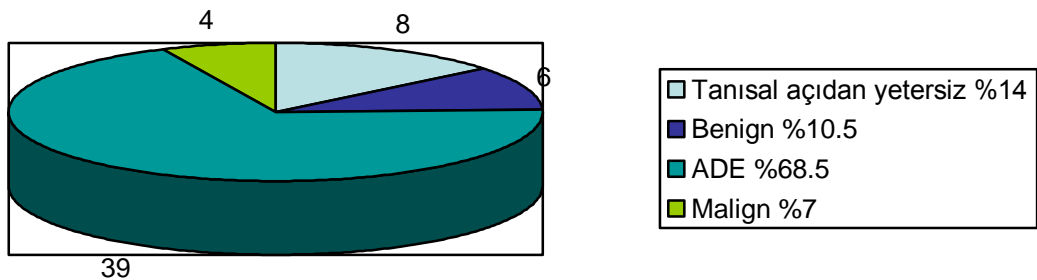
Benign sitoloji, atipik duktus epitel hücresi içermeyen yaymalar için verilmiş tanıdır. Sitolojik incelemede atipik hücre izlenen ve malignite yönünden kesin tanıya gidilemeyen olgularda "atipik duktus epiteli içeren yaymalar" tanısı yazıldıktan sonra, yorumda intraduktal papillom, papiller karsinom, düşük dereceli DKİS olabileceği, radyolojik inceleme yapılmadı ise yapılmasını, mammografide malignite bulgusu yok ise duktulografi ve subareolar eksplorasyon materyelinin incelenmesinin uygun olacağı belirtilmiştir. "Tanısal yönden yetersiz" ve "benign sitoloji" tanısı alan olgulara spontan akıntı devam ettiğinde yeniden sitolojik inceleme önerilmiştir.

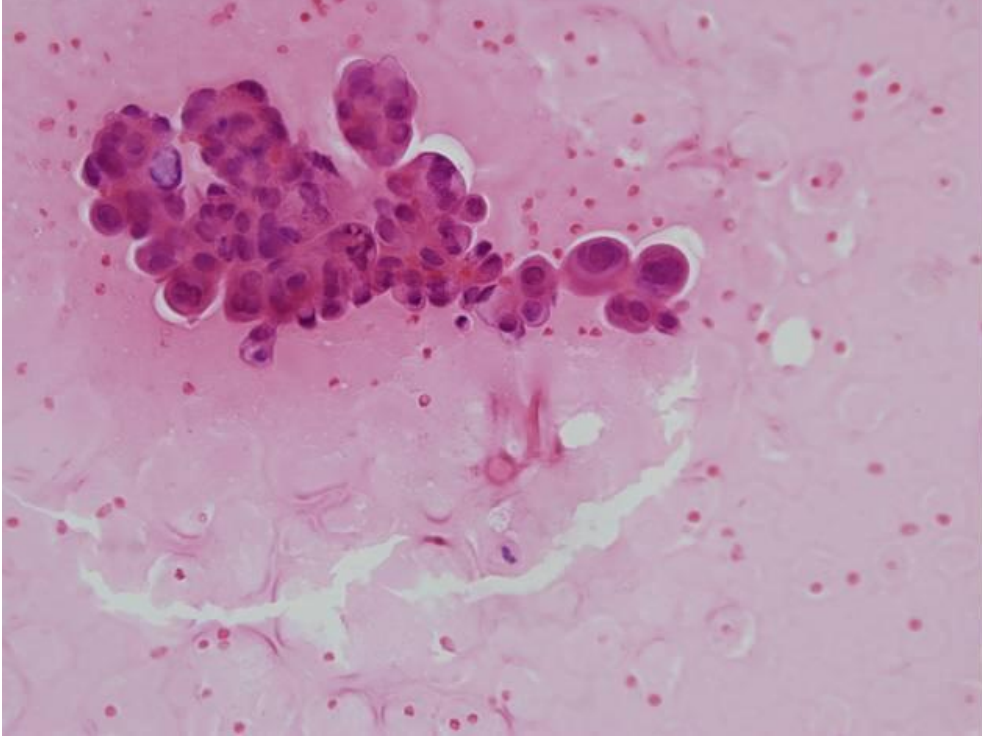
Meme başı akıntılı olguların sitopatolojik tanıları, histopatolojik sonuçları ile karşılaştırılmış ve meme başı akıntısının sitolojik tanısal değeri, malignite görülme oranı saptanmıştır. Histopatolojik olarak malignite saptanan olguların ulaşabildiğimiz radyodiagnostik inceleme sonuçları ile karşılaştırma yapılmıştır.

BULGULAR

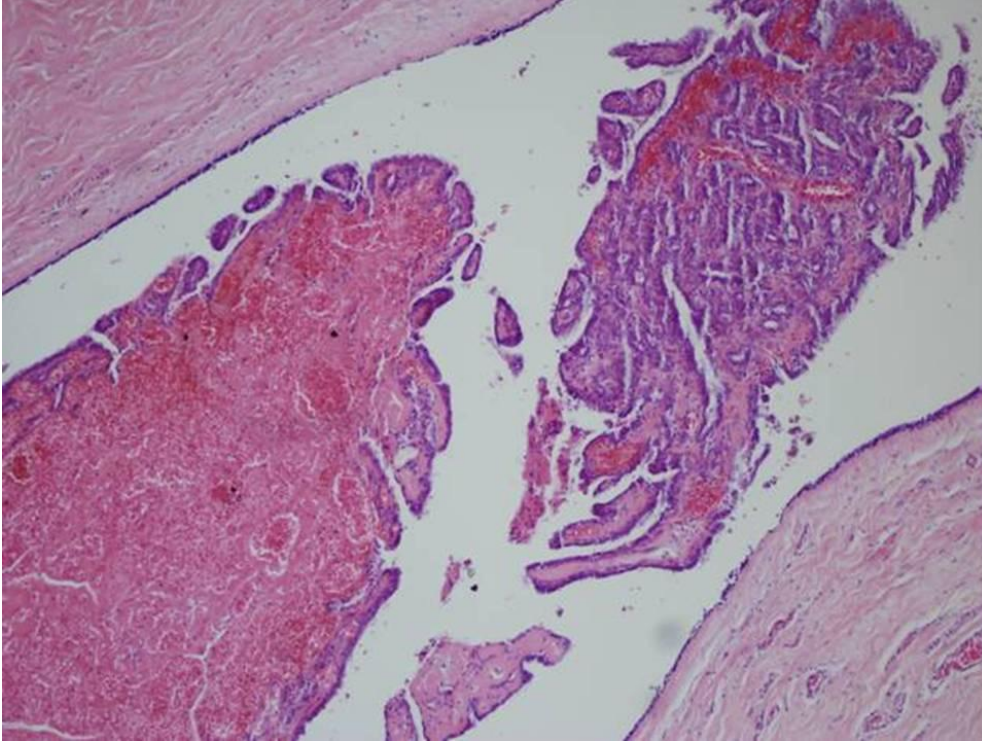
Çalışmamıza alınan 57 olgunun 55'i kadın, ikisi erkektir. Hastaların yaş aralığı 16-78 arasındadır, yaş ortalaması 52.2'dir. Elli yedi olguya ait patolojik meme başı akıntısı yayma preparatları incelendiğinde 39 olguda (%68.5) atipik duktal epitelyal hücre (ADE) (Resim 1a,2a,2b,3a), dört olguda (%7.0) malign hücre (Resim 4a) görülmüştür (Tablo 2). ADE izlenen yaymalarda yorum olarak intraduktal papillom (Resim 1b), papiller karsinom, düşük dereceli in situ duktal karsinom olabileceği, kesin tanı için histopatolojik inceleme önerilmiştir. Üç olguda benign duktal epitelyal hücreler ve histiositlerin görülmesi, iki olguda çok sayıda polimorfnükleer lökositleri içeren eksüda niteliğinde olması ve bir olguda yabancı cisim türü dev hücreler ile histiositleri içermesi nedeniyle toplam altı olgu (%10.5) benign olarak kabul edilmiştir. 57 olgunun sekizinde (%14.0) yayma preparatlar tanısal açıdan yetersiz kabul edilmiştir. Bu olguların ikisi hiposellüler, biri dejenere nitelikte olup beşinde duktal epitelyal hücre izlenmemiştir.

Tablo 2: Olguların (n=57) sitolojik değerlendirme sonuçları

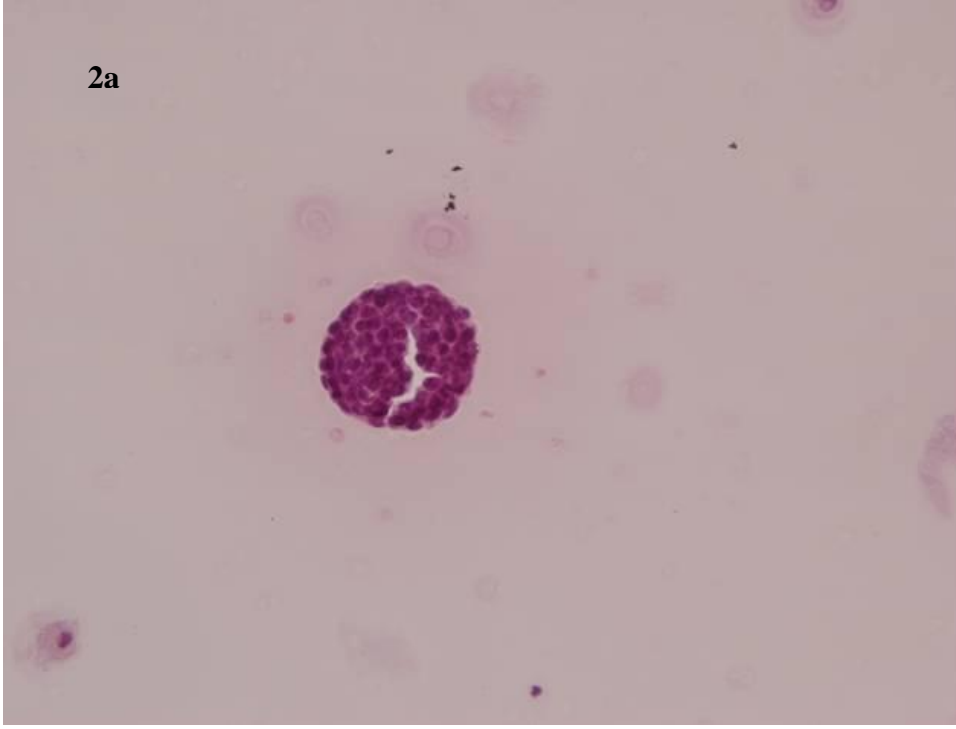




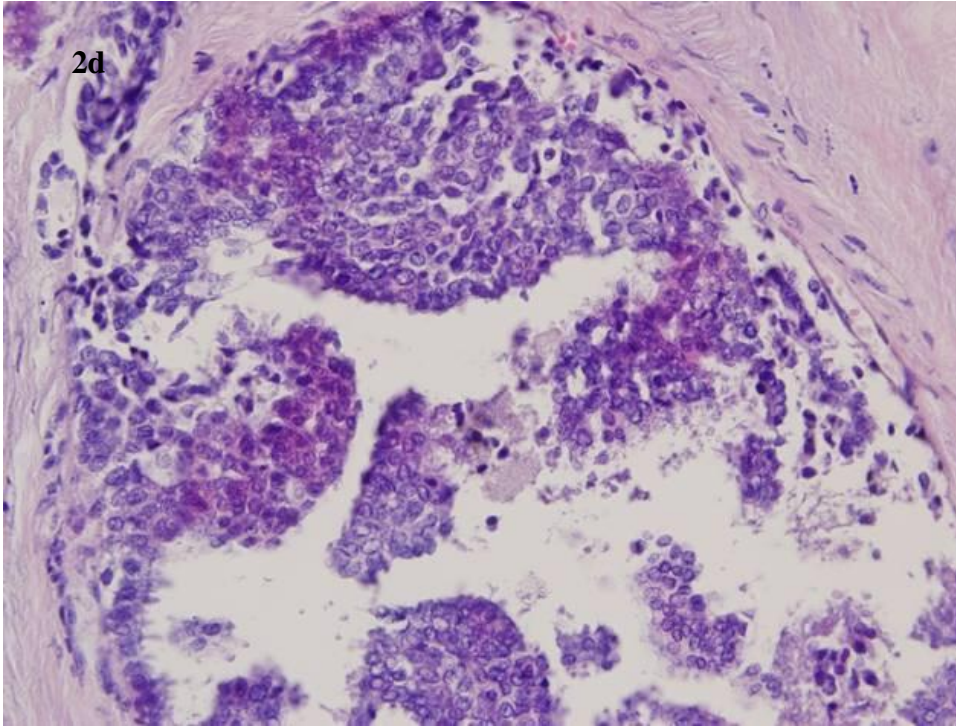
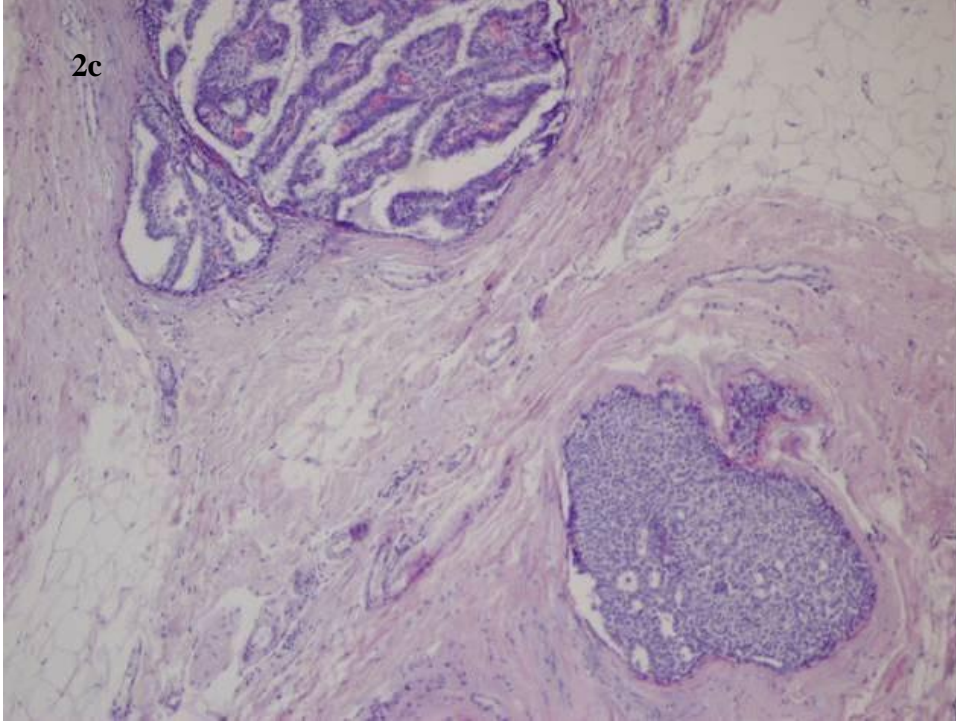
Resim 1a: Meme başı akıntısında ADE (4 nolu olgu). Yayma preparatında vakuollü sitoplazmalı, büyük irregüler nükleuslu, N/S oranı artmış atipik duktal epitel hücre kümesi (H&E, x40).



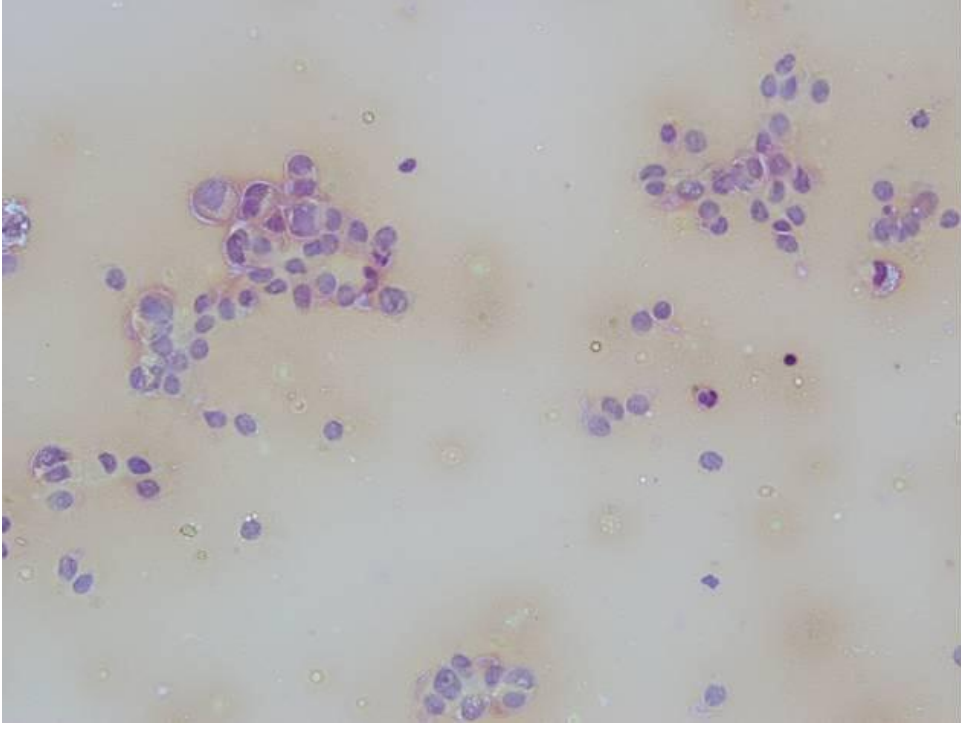
Resim 1b: ADE içeren yaymanın (4 nolu olgu) histopatolojik kesiti “intraduktal papillom” (H&E, x10).



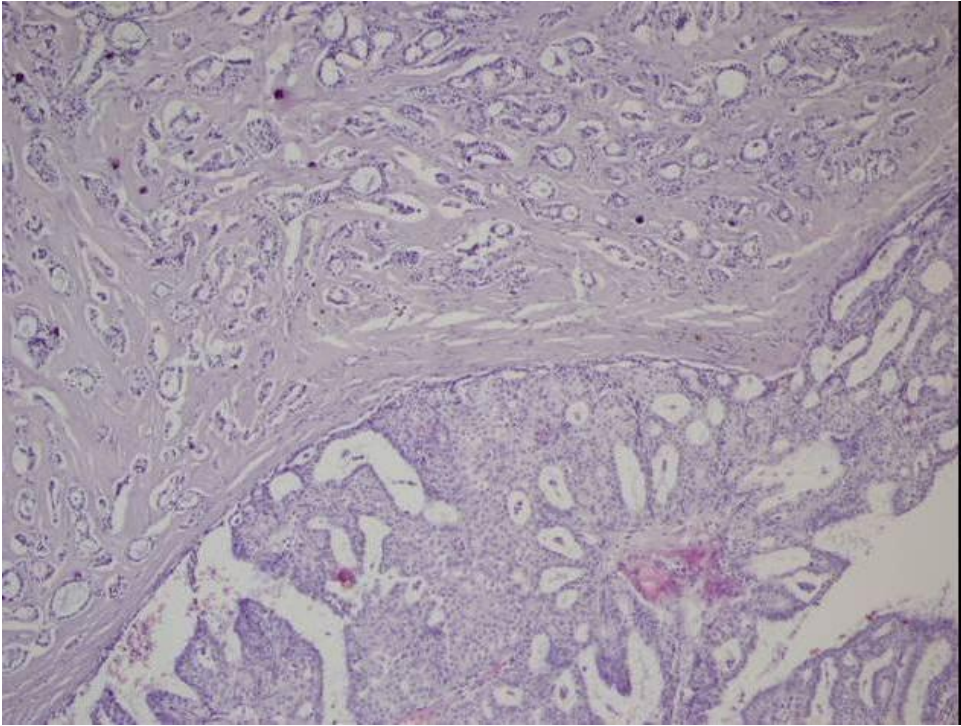
Resim 2a,2b: Meme başı akıntısında ADE (3 nolu olgu). Yayma preparatında oldukça iyi sınırlı, hiperkromatik nükleuslu, atipik duktal epitelyal hücre kümeleri (H&E, x10).



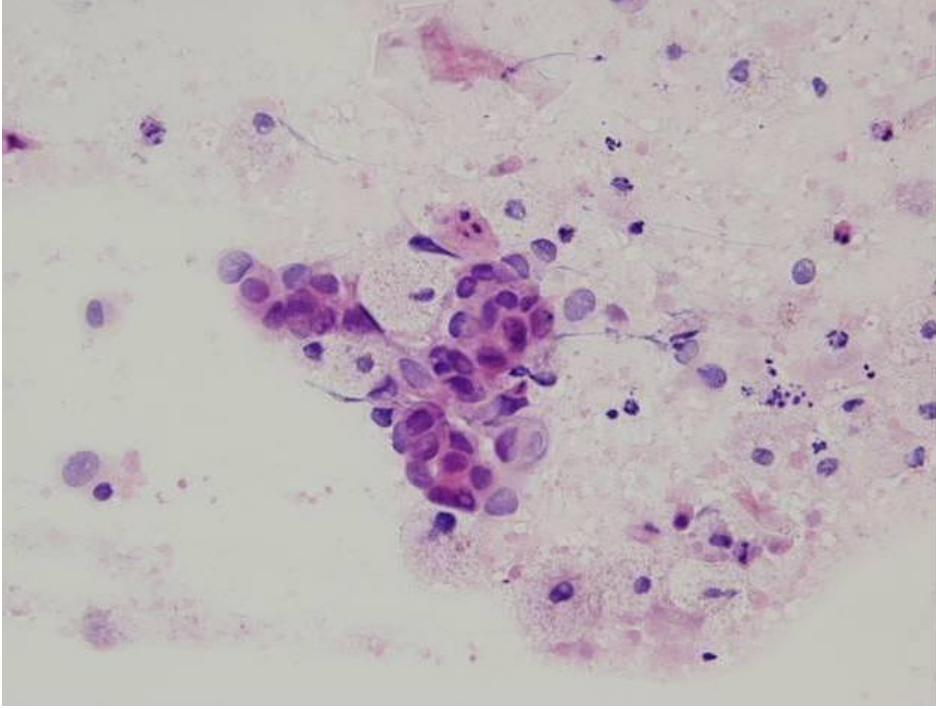
Resim 2c,2d: ADE içeren yaymanın (3 nolu olgu) histopatolojik kesitleri "Mikroinvaziv DKİS" (H&E, x10, x40).



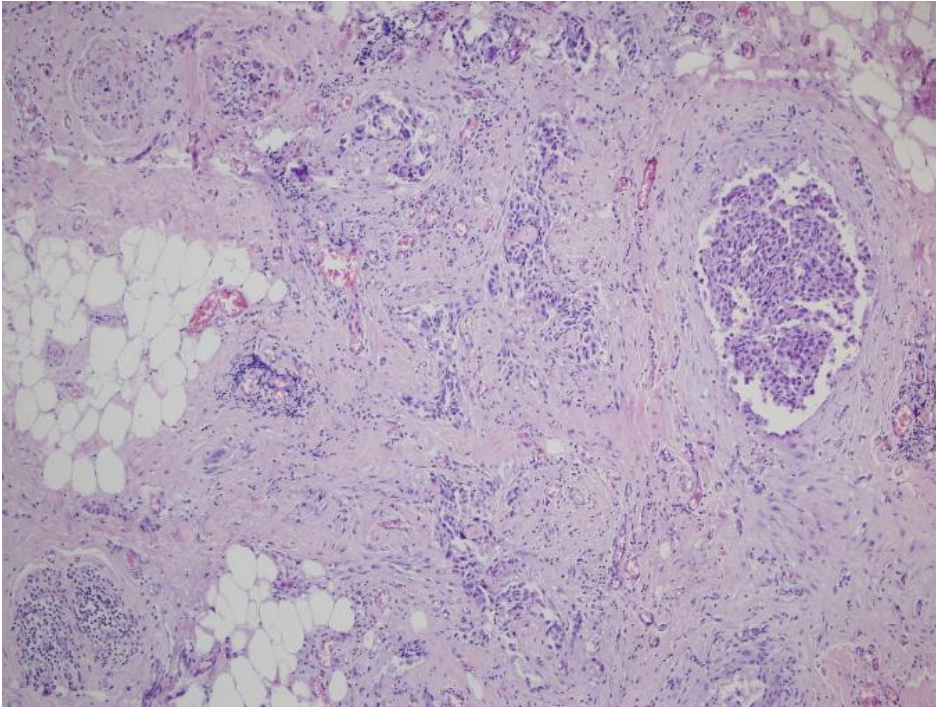
Resim 3a: ADE içeren meme başı akıntısı(26 nolu olgu). Yayma preparatında nükleus/sitoplazma oranı artmış atipik duktal epitelyal hücrelerin görünümü (H&E, x40).



Resim 3b: ADE içeren yaymanın (26 nolu olgu) histopatolojik kesitinde "Tübüler karsinom+ DKİS" görünümü (H&E, x20).



Resim 4a: Malign sitoloji tanısı alan (12 nolu olgu) meme başı akıntısı yayma preparatında izlenen nükleus/sitoplazma oranı artmış, sınırları düzensiz hiperkromatik nükleuslu, belirgin nükleollü malign epitelyal hücre topluluğu (H&E, x40).



Resim 4b: Malign sitoloji tanısı alan (12 nolu) olgunun histopatolojik kesitinde “İnvaziv duktal karsinom+ DKİS” görünümü (H&E, x10).

Olguların 45'ine (%78.9) subareolar eksplorasyon, 11'ine (%19.3) genişletilmiş eksizyon ve bir olguya (%1.8) da simple mastektomi yapılmıştır. Çalışmaya alınan 57 olgunun yaş ve cins dağılımı, meme başı akıntısının özelliği, sitolojik, radyolojik tanıları, uygulanan cerrahi girişim ve histopatolojik tanıları Tablo 3'de, histopatolojik tanıların dağılımı dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir. Olguların 28'inde (%49.1) invaziv ya da in situ karsinom, 19 olgu intraduktal papillom/papillomatozis olmak üzere 27 olguda (%47.4) benign değişiklikler, kalan iki olguda (%3.5) ise atipik değişiklikler (bir olgu atipili solid papillom, bir olgu atipik duktal hiperplazi) saptanmıştır (Tablo 3,4).

Malignite saptanan 28 (%49.1) olgunun 13'ü (%22.8) DKİS, dokuzu (%15.8) invaziv karsinom+ DKİS (Resim 3b, 4b), beşi (%8.8) mikroyinvaziv karsinom, biri (%1.7) ise papillomun eşlik ettiği lobüler karsinoma in situ (LKİS) olarak tanı almıştır (Tablo 3).

Benign değişiklikler gösteren 27 olgunun (%47.4); 19'u (%33.3) intraduktal papillom/papillomatozis (Resim 1b), dördü (%7.0) duktal ve/veya papiller hiperplazi, üçü (%5.3) duktal ektazi, biri (%1.7) ise abse tanısı almıştır.

Atipik değişiklikler gözlenen iki (%3.5) olgu "atipili solid papillom" ve "atipik duktal hiperplazi" tanımlarını almıştır.

Tablo 3: Olguların sitolojik ve histopatolojik tanıları, klinik bilgileri, uygulanan cerrahi girişim

Olgu No	Yaş	Cinsiyet	Akıntı	Sitolojik Tanı	Radyolojik Tanı (MG-US)	Cerrahi Girişim	Patolojik Tanı
1	24	K	-	ADE	-	SAE	İDP
2	50	K	kanlı	ADE	-	SAE	DKİS
3	63	K	-	ADE	retroarelar dilate kanal	SAE	Mikroinvaziv DKİS
4	42	K	sarı	ADE	-	SAE	İDP
5	53	K	kanlı	TD	-	SAE	Papillom + LKİS
6	68	K	kanlı	ADE	BIRADS 2 lezyon	SAE	DKİS
7	51	K	sarı	ADE	normal	SAE	Duktal hiperplazi
8	70	K	seröz	TD	*FKD	SAE	İDP
9	46	K	-	ADE	İDP	GE	DKİS
10	60	K	kanlı	ADE	*İDP	SAE	İDP
11	30	K	seröz	benign	İDP	SAE	DKİS
12	38	K	kanlı	malign	BIRADS 5 lezyon	GE	İnvaziv duktal karsinom + DKİS
13	39	K	sarı	benign	normal	GE	Abse
14	42	K	-	ADE	BIRADS 5 lezyon	GE	İnvaziv duktal karsinom + İnvaziv lobüler karsinom + DKİS
15	72	K	-	ADE	*irreguler dolum	SAE	İnvaziv duktal karsinom + DKİS
16	48	K	sarı-kahve	ADE	BIRADS 2 lezyon	SAE	Atipili solid papillom
17	35	K	seröz	ADE	Duktal ektazi	SAE	İDP
18	71	K	kanlı	ADE	BIRADS 4C lezyon	GE	Müsinöz karsinom + DKİS
19	45	K	kanlı	ADE	BIRADS 5 lezyon	GE	İnvaziv duktal karsinom + DKİS
20	73	K	kanlı	TD	Duktal ektazi	SAE	İDP
21	41	K	sarı-yeşil	ADE	normal	SAE	Papiller hiperplazi
22	55	K	kanlı	TD	normal	SAE	Duktal hiperplazi
23	50	K	kanlı	ADE	BIRADS 2 lezyon	SAE	Duktal hiperplazi + Papiller hiperplazi
24	49	K	-	ADE	FKD	SAE	İDP
25	76	K	kanlı	ADE	retroareolar genişleme	SAE	İDP
26	78	K	kanlı	ADE	BIRADS 5 lezyon	GE	Tübüler karsinom + DKİS
27	49	K	kanlı	ADE	*oblitere duktus	SAE	DKİS
28	54	K	kanlı	ADE	BIRADS 3 lezyon	SAE	İDP
29	70	K	sarı	benign	BIRADS 2 lezyon	SAE	Duktal ektazi
30	70	K	kanlı	TD	BIRADS 4 lezyon	SAE	İDP
31	48	K	kanlı	ADE	BIRADS 4 lezyon + mikrokalsifikasyon	SAE	DKİS
32	69	K	-	ADE	-	SAE	İDP
33	40	K	kanlı	ADE	BIRADS 2 lezyon	SAE	İDP
34	37	E	kanlı	ADE	normal	SAE	DKİS
35	48	K	kanlı	malign	BIRADS 4 lezyon	GE	İnvaziv duktal karsinom + DKİS

Olgu No	Yaş	Cinsiyet	Akıntı	Sitolojik Tanı	Radyolojik Tanı (MG-US)	Cerrahi Girişim	Patolojik Tanı
36	52	K	kahve	TD	-	SAE	İDP
37	43	K	-	benign	Duktal ektazi, İDP	SAE	İDP
38	59	K	kanlı	ADE	BIRADS 5 lezyon	GE	İnvaziv duktal karsinom
39	65	K	-	ADE		SAE	İDP
40	51	K	kanlı	TD	BIRADS 4 lezyon	GE	DKİS
41	51	K	kanlı	benign	normal	SAE	İDP
42	73	K	kanlı	ADE	normal	SAE	DKİS
43	51	K	kanlı	ADE	normal	SAE	Duktal ektazi
44	39	K	sarı	ADE	BIRADS 4 lezyon	SAE	DKİS
45	70	K	-	malign	BIRADS 4 lezyon	Simple mastektomi	Mikroinvaziv DKİS
46	53	K	kanlı	ADE	retroareolar kitle	SAE	İDP
47	48	K	kanlı	ADE	BIRADS 3 lezyon	SAE	DKİS
48	57	K	-	ADE	normal	SAE	DKİS
49	16	K	kanlı	TD	normal	SAE	İDP
50	63	K	-	ADE	BIRADS 3 lezyon	SAE	Mikroinvaziv papiller karsinom
51	52	K	-	malign	BIRADS 5 lezyon	GE	Mikroinvaziv DKİS
52	61	K	kanlı	ADE	normal	SAE	Atipik duktal, lobüler hiperplazi
53	41	K	sarı	benign	-	SAE	Duktal ektazi
54	50	K	kanlı	ADE	normal	SAE	Mikroinvaziv DKİS
55	53	K	kanlı	ADE	-	SAE	İnvaziv lobüler karsinom
56	33	E	kanlı	ADE	-	SAE	DKİS
57	43	K	kanlı	ADE	BIRADS 2 lezyon	SAE	İDP

MG: Mammografi, US: Ultrasonografi

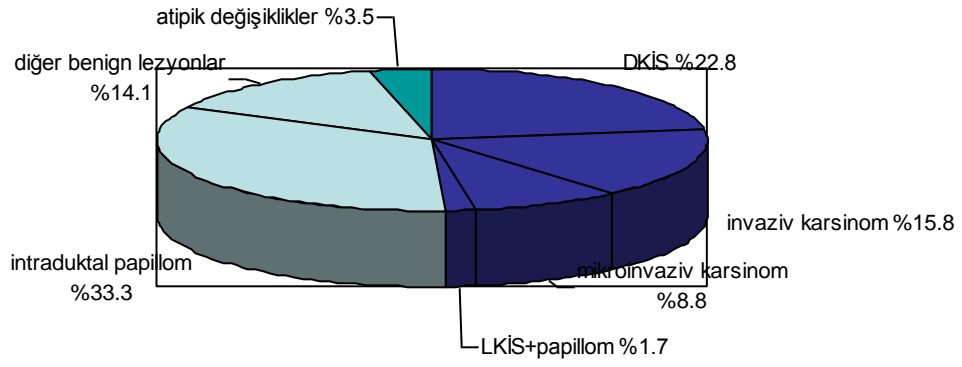
SAE: Subareolar eksplorasyon, GE: Genişletilmiş eksizyon

ADE: Atipik duktus epitel hücresi, TD: Tanısal değil

İDP: İntraduktal papillom/papillomatosis, DKİS: Duktal karsinoma in situ, FKD: Fibrokistik değişiklikler

* Galaktografi ile değerlendirilen olgular.

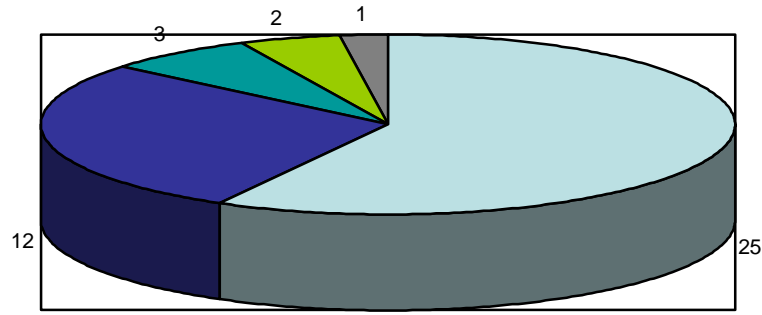
Tablo 4: Olguların (n=57) histopatolojik sonuçları



■ DKİS %22.8	■ invaziv karsinom %15.8	■ mikroinvaziv karsinom %8.8
■ LKİS+papillom %1.7	■ intraduktal papillom %33.3	■ diğer benign lezyonlar %14.1
■ atipik değişiklikler %3.5		

Sitolojik incelemede ADE (Resim 2a,2b) izlenen ya da malign sitoloji tanısı alan 43 olgunun histopatolojisinde 25'inde (%58.1) in situ ya da invaziv karsinom (Resim 2c,2d), 12'sinde (%27.9) intraduktal papillom/papillomatozis, üçünde (%7) duktal/papiller hiperplazi, ikisinde (%4.7) atipik değişiklikler, birinde (%2.3) duktal ektazi saptanmıştır (Tablo 5).

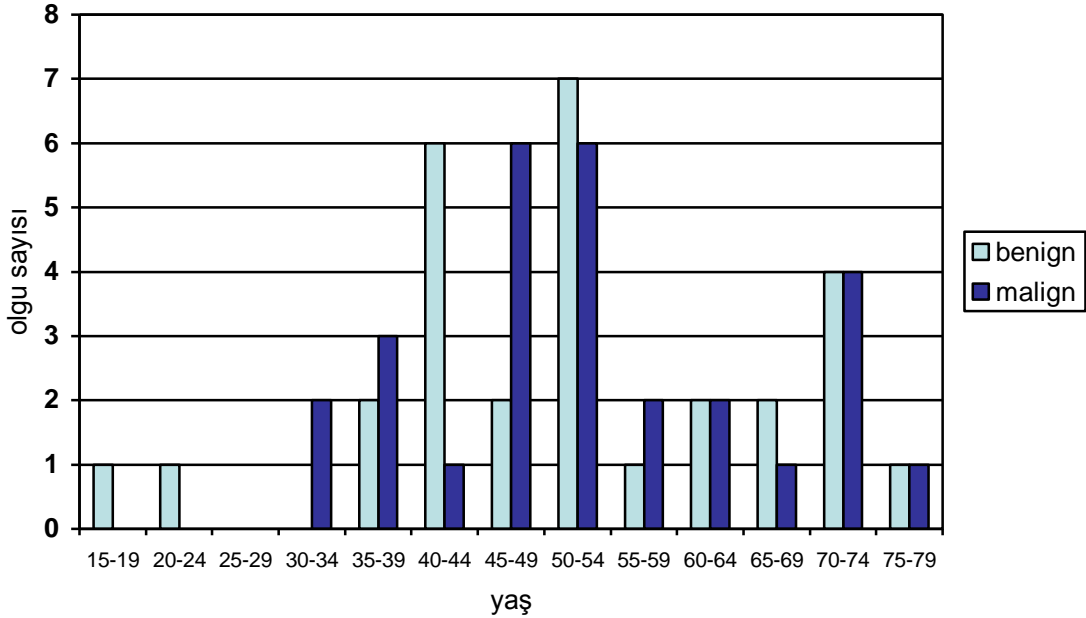
Tablo 5: Yaymalarında ADE ya da malign hücre saptanan olguların (n=43) histopatolojik sonuçları



İn situ/invaziv karsinom %58.1	İntraduktal papillom/papillomatozis %27.9
Duktal/Papiller hiperplazi %7	Atipik değişiklikler %4.7
Duktal ektazi %2.3	

Biyopsi sonuçları yaş dağılımına göre değerlendirildiğinde 30 yaşından önce izlenen meme başı akıntılarının benign nedenlerle olduğu, malignite saptanan olguların ise daha çok 45-55 yaş arasında ve 70-75 yaş arasında yoğunlaştığı görülmüştür (Tablo 6).

Tablo 6: Olguların histopatolojik sonucuna göre yaş dağılımı



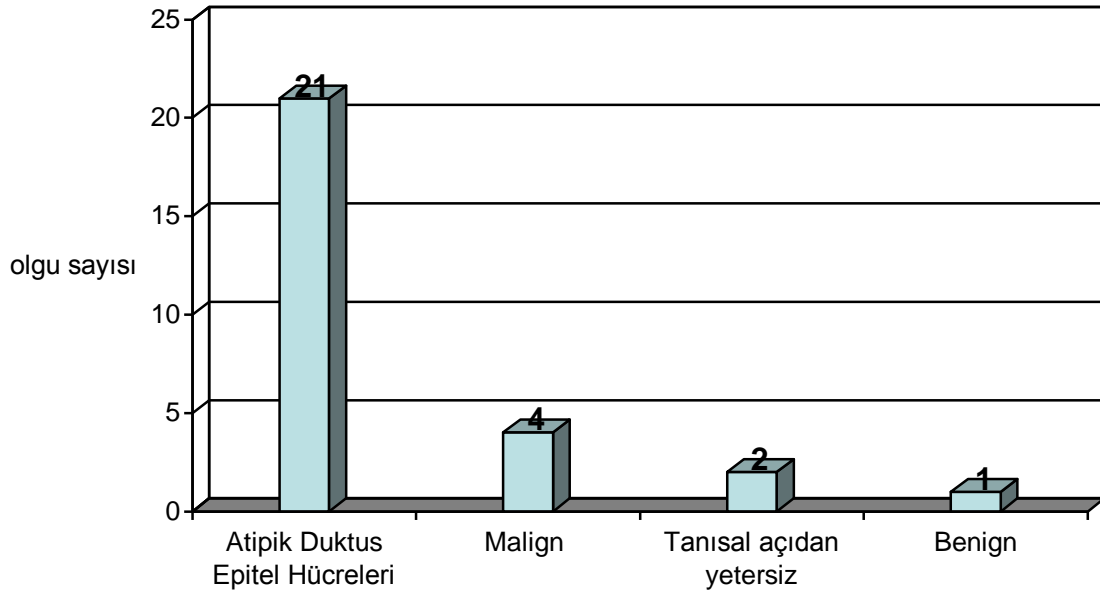
Çalışmada yer alan iki erkek olgunun yaşları 34 ve 37'dir. Her iki olgu da kanlı meme başı akıntısı yakınması ile kliniğe başvurmuş ve sitolojik inceleme sonucu ADE saptanmıştır. Radyolojik inceleme bir olguda yapılmış ve normal olarak değerlendirilmiştir. Her iki olguya da subareolar eksplorasyon yapılmış ve histopatolojik olarak her ikisinde "DKİS" tanısını almıştır (Tablo 3).

Olgulara ait klinik dosyalar incelenmiş ve 57 olgunun 44'ünün meme başı akıntıları özelliklerine ulaşılmıştır. Olguların 32'sinin meme başı akıntısı kanlı olup histopatolojik inceleme sonucu 18'inde (%72.7) malignite saptanmıştır (Tablo 3).

Sitolojik olarak meme başı akıntısı yaymalarında "atipik duktal epitelyal hücre" (Resim 3a) görülen 39 olgunun histopatolojisinde, 21'i (%54) malign (Resim 3b), 16'sı (%41) benign, ikisi (%5) ise atipik değişiklikler (atipili solid papillom, atipik duktal hiperplazi) şeklinde değerlendirilmiştir.

Eksizyonel biyopsi sonucunda malignite saptanan 28 olgunun 21'inin (%75) sitolojik incelemesinde atipik duktal epitelyal hücreler, dördünde (%14.2) malign hücreler, ikisi (%7.1) tanısal açıdan yetersiz ve birinde (%3.5) ise benign özellikte duktal epitelyal hücreler ve histiositler izlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Histopatolojik olarak malignite saptanan olguların sitolojik inceleme sonuçları



Meme başı akıntısı yayma preparatı “malign” (Resim 4a) olarak değerlendirilen dört olgunun tamamında eksizyonel biyopsi materyallerinde malignite saptanmış olup olguların ikisi “mikroinvaziv DKİS”, diğerleri ise “invaziv karsinom+ DKİS” (Resim 4b) tanıları almıştır.

Eksizyonel biyopsi ya da subareolar eksplorasyon sonucunda karsinom saptanan 28 olgudan dördünün radyolojik inceleme kaydı bulanmamıştır. Geri kalan 24 olgunun ikisine sadece galaktografi yapılmış, birinde “oblitere duktus” diğerinde “kesintili irregüler dolum” tespit edilmiştir. Yirmi iki olgu ise mammografi ve ultrasonografi ile birlikte değerlendirilmiştir. Olguların dördü “normal”, biri “retroareolar dilate kanal”, ikisi “intraduktal papillom”, bir olgu “BIRADS 2 lezyon”, iki olgu “BIRADS 3 lezyon” olarak değerlendirilmiş ve bu 10 olgu (%45.5) radyodiagnostik olarak malignite kuşkusuna neden olmamıştır. Kalan 12 olgunun (%54.5), altısı BIRADS 4 lezyon, altısı BIRADS 5 lezyon tanıları almıştır.

Histopatolojik olarak DKİS tanısı alan 13 olgunun, 10’u mammografi+ultrasonografi (MG-US), 1’i galaktografi ile toplam 11 olgu radyolojik olarak incelenmiştir. Galaktografi ile incelenen olgu “oblitere duktus” tanısını almıştır. DKİS tanısı alan, kalan 10 olgudan, üçü “normal”, ikisi “intraduktal papillom”, birer tanesi “BIRADS 2 lezyon” ve “BIRADS 3 lezyon” tanıları olarak radyolojik olarak malignite kuşkusunu vermemiştir. Sadece üç olgu “BIRADS 4 lezyon” tanısı olarak malignite olasılığı yüksek lezyon olarak değerlendirilmiştir. Dokuz invaziv karsinom olgusunun sekizinin radyolojik inceleme sonuçlarına ulaşılmış ve birinin galaktografi ile “irregüler dolum” tanısı aldığı ve MG-US ile değerlendirilen yedi olgudan beşinin “BIRADS 5 lezyon”, ikisinin “BIRADS 4 lezyon” tanıları aldığı dikkati çekmiştir. Mikroinvaziv karsinom tanılı beş olgu, MG-US ile “normal”, “retroareolar dilate kanal”, “BIRADS 3 lezyon”, “BIRADS 4 lezyon” ve “BIRADS 5 lezyon” olarak değerlendirilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8: Histopatolojik olarak karsinom tanısı alan olguların klinik, sitolojik ve radyolojik özellikleri

Olgu No	Yaş	Cinsiyet	Akıntının Özelliği	Sitolojik Tanı	Radyolojik Tanı (MG-US)	Cerrahi Girişim	Patolojik Tanı
3	63	K	-	ADE	Retroareolar dilate kanal	SAE	Mikroinvaziv DKİS
6	68	K	kanlı	ADE	BIRADS 2 lezyon	SAE	DKİS
9	46	K	-	ADE	İntraduktal papillom	GE	DKİS
11	30	K	seröz	benign	İntraduktal papillom	SAE	DKİS
12	38	K	kanlı	malign	BIRADS 5 lezyon	GE	İnvaziv duktal karsinom + DKİS
14	42	K	-	ADE	BIRADS 5 lezyon	GE	İnvaziv duktal karsinom + İnvaziv lobüler kar. + DKİS
15	72	K	-	ADE	*irreguler dolum	-	İnvaziv duktal karsinom + DKİS
18	71	K	kanlı	ADE	BIRADS 4C lezyon	GE	Müsinöz karsinom + DKİS
19	45	K	kanlı	ADE	BIRADS 5 lezyon	GE	İnvaziv duktal karsinom + DKİS
26	78	K	kanlı	ADE	BIRADS 5 lezyon	GE	Tübüler karsinom + DKİS
27	49	K	kanlı	ADE	*oblitere duktus	SAE	DKİS
31	48	K	kanlı	ADE	BIRADS 4 lezyon + mikrokalsifikasyon	SAE	DKİS
34	37	E	kanlı	ADE	Normal	SAE	DKİS
35	48	K	kanlı	malign	BIRADS 4 lezyon + mikrokalsifikasyon	GE	İnvaziv duktal karsinom + DKİS
38	59	K	kanlı	ADE	BIRADS 5	GE	İnvaziv duktal karsinom
40	51	K	kanlı	TD	BIRADS 4 lezyon + mikrokalsifikasyon	GE	DKİS
42	73	K	kanlı	ADE	Normal	SAE	DKİS
44	39	K	sarı	ADE	BIRADS 4 lezyon	SAE	DKİS
45	70	K	-	malign	BIRADS 4 lezyon + mikrokalsifikasyon	Simple mastektomi	Mikroinvaziv DKİS
47	48	K	kanlı	ADE	BIRADS 3	SAE	DKİS
48	57	K	-	ADE	Normal	SAE	DKİS
50	63	K	-	ADE	BIRADS 3	SAE	Mikroinvaziv papiller karsinom
51	52	K	-	malign	BIRADS 5	GE	Mikroinvaziv DKİS
54	50	K	kanlı	ADE	Normal	SAE	Mikroinvaziv DKİS

MG: Mammografi, US: Ultrasonografi

ADE: Atipik duktus epitel hücresi, DKİS: Duktal karsinoma in situ, TD: Tanısal değil

SAE: Subareolar eksplorasyon, GE: Genişletilmiş eksizyon

* Galaktografi ile değerlendirilen olgular.

TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde insidansı % 37.6'dır (1). Meme kanserinde son yıllarda mammografinin tarama yöntemi olarak uygulanması ile birlikte erken tanı ve tedavi ile ölüm oranlarında azalma olduğu görülmüştür.

Meme kliniğine başvuran hastaların yaklaşık %4-7'sinin yakınması meme başı akıntısıdır (2-5). Meme başı akıntısı, ağrı ve kitleden sonra üçüncü sırada yer alan bir yakınmadır (4). Laktasyon döneminde olmayan kadınlarda spontan meme başı akıntısı görüldüğünde mutlaka akıntının kaynaklandığı duktus ve nedeni tam olarak aydınlatılmalıdır (15,28). Bu hastaların büyük kısmında akıntının nedeni benign etyoloji olmasına karşın bu durum bir maligniteye eşlik edebileceği için klinisyen tarafından dikkatlice değerlendirme yapılmalıdır (4,16,28). Meme başı akıntısı olan olgulardan dikkatli bir anamnez alındıktan sonra tam bir fizik bakı yapılması gerekir (4). Bu hastalara yaklaşımda ilk basamak, meme başı akıntısının "fizyolojik" ve "patolojik" ayrımının yapılmasıdır (4,7-9). Çeşitli çalışmalarda patolojik meme başı akıntısı olan hastaların %6-23'ünde meme karsinomu gelişimi saptanmıştır (9-13).

Meme başı akıntısının nedenine yönelik klinik incelemeler dışındaki rutin değerlendirme yöntemleri içerisinde, radyolojik görüntüleme ve akıntının sitolojik incelemesi yer almaktadır (16). Mammografi ile karsinom, fibrokistik değişiklikler, yağ nekrozu ve kalsifikasyon gibi lezyonlar görüntülenebilir. Ancak mammografinin negatif olduğu durumlarda meme kanseri tanısını hiçbir zaman dışlamadığı unutulmamalıdır (27). Meme ultrasonografisi ise meme patolojilerinin araştırılmasında vazgeçilmez, mammografiyi tamamlayan bir yöntemdir (27,37). Günümüzde yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi cihazları ile intraduktal değişiklikler yüksek sensitivitede görüntülenebilmektedir (37).

Akıntının sitolojik incelenmesi öncelikli olarak duktus içinde gelişmiş proliferasyonu belirlemede oldukça tanısal olan noninvaziv, uygulaması basit, hızlı sonuç veren, ucuz bir yöntemdir (38,39). Bununla birlikte olguların büyük kısmında histopatolojik doku incelemesi, kesin tanı için gereklidir (28).

Meme başı akıntısının incelenmesi çok eski yıllara dayanmaktadır. İlk olarak 1914 yılında meme başı akıntısının sitolojik incelemesinde malign hücreler görülerek meme kanseri tanısı konulmuştur (27). Meme başı akıntısının kanseri haber vermedeki değeri dikkati çekmiş ve çeşitli çalışmalara konu olmuştur.

Cabioğlu ve ark.(9) 146 meme başı akıntılı olguyu içeren çalışmalarında, asellüler yaymaları çalışma dışı bırakmışlardır. Patolojik meme başı akıntısı sitolojik incelemesinin meme kanserini ortaya çıkarmada düşük sensitivite (%26.7) ve yüksek spesifite (%81.1) gösterdiğini saptamışlar ve bu olgularda sitolojik incelemenin kanser varlığını söyleyebilmek için yeterli olamayacağını, ancak diğer bulgularla birlikte değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir.

Gupta ve ark.(40) 1530 olguluk serilerinde 1948 meme başı akıntısı örneği incelenmesi sonucu duktus epitel hücresi içermeyen 492 preparatı yetersiz bulmuşlar ve bu olguların klinik izlemi ile ilgili bilgi vermemişlerdir. Meme başı akıntısının sıklıkla fizyolojik olaylar, fibrokistik değişiklikler ve papillomlarda görüldüğünü belirtmişler, ancak meme başı akıntısı yayma preparatları kuşkulu ya da malign olarak değerlendirilen olguları, sonraki biyopsi materyelleri ile karşılaştırdıklarında %91'inde sitolojik inceleme ile histopatolojik tanıların korelasyon gösterdiğini bulmuşlar ve kalan %9'unun kuşkulu sitolojik bulgular taşımaya karşın histopatolojik olarak benign lezyonlar saptamışlardır. Bugünkü koşullarda patolojik meme başı akıntısı olan olgulara en iyi klinik yaklaşımı sitolojik değerlendirmenin sağladığını ileri sürmüşlerdir.

Richards ve ark.(23) 1997-2000 yılları arasında klinik ve radyolojik olarak malignite kuşkulu kitlesel lezyonu olmayan patolojik meme başı akıntılı, 81'ine subareolar eksplorasyon, beşine mikroduktectomi yapılmış toplam 86 olguyu içeren retrospektif çalışmalarında, olguların %97.7'sinde benign hastalık (intraduktal papillom ve duktal ektazi), %2.3'ünde in situ kanser bulmuşlardır. Olguların hiçbirinde invaziv kanser saptamamışlardır. Bu bulgular ışığında yazarlar izole meme başı akıntısının meme kanseri için belirleyici olamayacağını savunmuşlardır.

Dolan ve ark.(12) meme başı akıntısı yakınmalı 313 hastayı içeren çalışmalarında invaziv meme karsinomu görülme oranını %5 bulmuşlardır. Bu 16 olgunun 10'una genişletilmiş eksizyon kalan altısına mastektomi yapıldığı belirtilmiştir.

Çalışmalarında meme başı akıntısı ile ilişkili malign tümör insidansının düşük olduğunu, ancak hasta yaşının 50'nin üzerinde olması, kanlı meme başı akıntısı, memede kitle varlığı, akıntının tek duktus kaynaklı olması gibi dört faktörün artmış kanser riski ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Meme başı akıntısının sitolojik değerlendirilmesinin maligniteyi belirlemede yetersiz olduğunu, meme başı akıntılı hastalara altın standart yöntem olarak; üçlü yaklaşımın gerekliliğini (klinik, radyolojik ve sitolojik inceleme) vurgulamışlardır.

Bu çalışmamızda meme başı akıntısı sitolojisi ve histopatolojisi bulunan 57 olgu değişik özellikleri ile incelenmiştir. Bu olguların tümünde meme başı akıntısı spontan ve patolojiktir. Sitolojik incelemede dikkat edilen ve aranan özellik yaymalarda duktus epitel hücrelerinin varlığıdır. Duktus epitel hücresi bulunmayan yaymalarda proteinöz bir zeminde köpük hücreleri varsa, ya da bunlara yangısal hücreler eşlik etmiş ise benign sitoloji olarak kabul edilmiştir. Duktus epitel hücresi içeren yaymalarda intraduktal proliferatif patoloji düşünülmüştür. Hücrelerin iyi sınırlı kümeler oluşturmasında N/S oranları, nükleer membran kalınlığı ve düzensizliği, nükleol belirginliklerine göre intraduktal papillom, düşük dereceli DKİS yönünde ayırıcı tanıya gidilmiş ve bu yapılamadığında ADE içeren yaymalar olarak raporlandırılmış, histopatolojik tanının gerekliliği belirtilmiştir. Yaymalarda duktus epitel hücrelerinde sitolojik atipi belirgin olduğunda malign sitoloji olarak rapor edilmiştir. Benign sitoloji düşünülen ve duktus epitel hücresi içermeyen yaymalarda akıntı spontan olarak devam ederse yeniden sitolojik inceleme önerilmiştir.

Meme başı akıntısının sitolojik incelemesi sonucu 57 olgunun %68.5 ADE, %7 malign, %10.5 benign, %14 tanısal açıdan yetersiz olarak değerlendirilmiştir (Tablo 2). Biyopsi materyallerinde histopatolojik olarak %49.1 gibi yüksek bir oranda invaziv ve/veya in situ karsinom bulunmuştur (Tablo 4) ve bu oran benzer çalışmalardan daha yüksek bir sonuçtur. Sitopatolojik olarak malign kabul edilen tüm olguların subareolar ya da eksizyonel biyopsileri de sitolojik tanıyı doğrulamıştır (Tablo 3,7,8). Meme başı akıntısı yayma preparatında ADE saptanan 39 olgunun %54'ünde doku incelemesi sonucu karsinom bulunmuştur.

Atipik duktal epitel hücreleri başta intraduktal papillom olmak üzere memenin benign lezyonlarında da görülmektedir ve lezyonun malign/benign ayrımının kesin tanısı için biyopsi önerilmektedir.

Sitolojik incelemede ADE saptadığımız 39 olgunun histopatolojisinde 21'inde in situ ya da in situ karsinoma eşlik etmiş invaziv karsinom, 12'sinde intraduktal papillom/papillomatozis, üçünde hiperplazi, ikisinde atipik değişiklikler izlenmiştir. Olgulardan yalnız birinde duktal ektazi bulguları görülmüştür. Bu olguların altısına genişletilmiş eksizyon, diğerlerine subareolar eksizyon uygulanmıştır. Genişletilmiş eksizyon uygulanan tüm olgularda DKİS ya da DKİS'ya eşlik eden invaziv karsinom görülmüştür.

Diğer bir önemli nokta yayma preparatların benign ya da tanısız olmayan, yetersiz olduğunda klinik yaklaşımın nasıl olması gerekliliğidir. Bu tür tanımlama içinde yer alan 14 olgumuz vardır, histopatolojik olarak bunların sekizinde intraduktal papillom, ikisinde DKİS, diğerlerinde duktal ektazi, duktal hiperplazi, abse tanısı vardır (Tablo 3). DKİS tanısı alan iki olgunun birinde meme başı akıntısı kanlıdır, sitoloji tanısız değildir, radyolojik olarak BIRADS 4 tanısı nedeniyle genişletilmiş eksizyon yapılmıştır. Diğer olguda akıntı serözdür, sitoloji benign rapor edilmiş, radyolojik incelemede papillom olabileceği belirtilmiştir. İntraduktal papillom tanısı alan sekiz olgunun birinde radyolojik incelemeye ulaşılammış, dördü normal, biri papillom, biri duktal ektazi, biri fibrokistik değişiklikler olarak rapor edilmiştir.

Histopatolojik olarak malign tanısı alan 28 olgunun 24'ünün radyolojik inceleme sonuçlarına ulaşılmış, 22 olguya mammografi-ultrasonografi yapıldığı ve ancak 12 olgunun (%54.5) BIRADS 4 ve üzeri değerlendirildiği görülmüştür. Diğer 10 olgunun (%45.5) radyolojik görüntülemeye maligniteyi saptayamadığı dikkati çekmiştir. Radyolojisinde malignite tanısına ulaşılammayan ve histopatolojik karsinom tanısı alan bu 10 olgunun sitolojisinde birinde benign, diğerlerinde ADE tanısı verilmiştir. Bu da radyoloji ve sitolojinin benign olduğu olgularda klinik yaklaşımın ne denli önemli olduğunu göstermektedir.

Malign sitoloji olarak tanı alan dört olguda da histopatolojik olarak DKİS yanı sıra invaziv karsinom eşlik etmiştir. Bu olgulardan üçünün radyolojik incelemelerine ulaşılmış, bunlardan ikisinde BIRADS 4 lezyon + mikrokalsifikasyon, birinde BIRADS 5 lezyon rapor edilmiştir. Bu üç olgu meme başı akıntısı bulgusu, radyoloji, sitoloji ile birlikte üçlü test olarak tam uyum göstermiştir. Sitolojik tanısında ADE saptadığımız 39 olgunun histopatolojisinde 21'inde in situ ya da invaziv karsinom, birinde atipili solid papillom, 12'sinde intraduktal papillom/papillomatozis tanısı almıştır.

Radyolojisine ulaşılan olgularımızdan meme başı akıntısı yakınması dışında klinik ve radyolojik olarak normal ya da malignite olasılığı yüksek (BIRADS 4, BIRADS 5) olmayan on olgudan dokuzunun sitolojisinde ADE saptanmış ve bu olguların tümü in situ ya da invaziv karsinom tanısı almıştır. Sitolojik incelemenin bu olgulardaki önemi kanserin erken dönemde tanınmasına yardımcı olmasıdır. Benign sitoloji olarak rapor edilen altı olgudan birinde DKİS, ikisinde intraduktal papillom, ikisinde duktal ektazi, birinde de abse histopatolojik tanısına ulaşılmıştır.

Tanısal olmayan sekiz meme başı akıntısı olgusunun birinde DKİS, altısında intraduktal papillom/papillomatozis birinde duktal hiperplazi histopatolojik incelemede saptanmıştır. Kaynaklarda benzer çalışmalar incelendiğinde tanısal olmayan olguların çalışma dışı bırakıldığı ya da bu olguların klinik izlem sonucu, uygulanan işlemler hakkında bilgi verilmediği görülmüştür. Çalışmamızda tanısal açıdan yetersiz kabul ettiğimiz sekiz olgunun klinik bilgileri, radyolojik ve histopatolojik sonuçları verilmiş ve bu bilgilerin yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada histopatolojik değerlendirme de yapılan meme başı akıntılarında, sitolojik olarak malign tanı alanların %100' karsinom, ADE saptananların %89.7'si neoplastik proliferasyon, benign tanı alanların %16.6'sı karsinom tanısı almıştır.

Patolojik meme başı akıntısı olan olgulara öncelikli işlemler içinde sitolojik inceleme yapılmalıdır. Sitolojik incelemede yetersiz ya da benign sonuç alındığında, klinik ve radyolojik incelemede malignite kuşkusu yok ise spontan akıntı devam ettiğinde yeniden sitolojik incelemeler yapılmalıdır. Özellikle seröz ya da kanlı akıntılarda, spontan akıntının sürekli olmasında akıntının kaynaklandığı duktusu içeren subareolar eksplorasyon ile doku eksize edilerek histopatolojik inceleme yapılmalıdır. Malign sitoloji ve ADE içeren yaymalarda radyolojik görüntülemede malignite bulgusunun olmaması durumunda intraduktal patolojinin olabileceği dşnlmeli, duktulografi ve subareolar eksplorasyon yapılmalıdır. Malign sitoloji ve ADE içeren yaymalarda radyolojik olarak malignite düşünülüyorsa bu olgularda DKİS'nun eşlik ettiği bir patoloji olabileceği varsayılmalıdır. Olgularımızdan ikisi erkektir ve histopatolojik olarak DKİS tanısını almışlardır.

Özellikle erkek olgularda spontan, patolojik meme başı akıntısı olduğunda sitolojik incelemenin öncelikle yapılması gerekmektedir. Radyolojik ve klinik olarak malignite bulgusu olmayan olgularda kanserin erken tanısı için meme başı akıntısının sitolojik incelemesinin de çok önemli olduğunu göstermiştir.

SONUCLAR

1. Patolojik meme başı akıntısı ile başvuran olgularda yaklaşık 2/3 oranında ADE ve %7 oranında malign hücre saptanmıştır.
2. Patolojik meme başı akıntılı olguların yaklaşık yarısında, biyopsi örneklerinde invaziv ya da in situ karsinom bulunmuştur.
3. Sitopatolojik olarak malign kabul edilen tüm olguların histopatolojik incelemesi sitolojik tanıyı doğrulamıştır.
4. Sitoloji preparatında ADE saptanan olguların histopatolojik inceleme sonucu yarısından fazlasında karsinom, %89.7'sinde neoplastik proliferasyon bulunmuştur.
5. Sitopatolojik olarak benign kabul edilen olguların %16.6'sı histopatolojik incelemesinde karsinom tanısı almıştır.
6. Patolojik meme başı akıntılı olgulara yaklaşımda, öncelikli işlemler içinde sitolojik inceleme yer almalıdır.
7. Klinik ve radyolojik olarak normal ya da malignite kuşkusu olmayan patolojik meme başı akıntılı olgularda çok yüksek oranda ADE saptanmış ve bu olguların tümü histolojik olarak in situ ya da invaziv karsinom tanısı almıştır. Bu nedenle bu olgularda kanserin erken tanısı için meme başı akıntısının sitolojik incelemesi çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Mollahaliloğlu S, Başara B, Eryılmaz Z. T.C. Sağlık Bakanlığı İstatistikleri Yıllığı 2009, Hıfzısıhha Mektebi M¼d¼rl¼đ¼, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Sağlık Bakanlığı, Ankara 2011, 27
2. Kooistra BW, Wauters C, van de Ven S, Strobbe L. The diagnostic value of nipple discharge cytology in 618 consecutive patients. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(6): 573-7.
3. Lang JE, Kuerer HM. Breast ductal secretions: clinical features, potential uses, and possible applications. *Cancer Control* 2007; 14(4): 350-9.
4. Hussain AN, Policarpio C, Vincent MT. Evaluating nipple discharge. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61(4): 278-83.
5. Johnson TL, Kini SR. Cytologic and clinicopathologic features of abnormal nipple secretions: 225 cases. *Diagn Cytopathol* 1991; 7(1): 17-22.
6. Morrogh M, Park A, Elkin EB, King TA. Lessons learned from 416 cases of nipple discharge of the breast. *Am J Surg* 2010; 200(1): 73-80.
7. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, Borgen PI ve ark. The predictive value of ductography and magnetic resonance imaging in the management of nipple discharge. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(12): 3369-77.
8. Kocdor MA, Sevinc AI, Canda T, Balci P ve ark. Pathologic nipple discharge in patients with radiologically invisible mass: review of 28 consecutive sub-areolar explorations. *Breast J* 2009; 15(3): 230-5.
9. Cabioglu N, Hunt KK, Singletary SE, Stephens TW ve ark. Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. *J Am Coll Surg* 2003; 196(3): 354-64.

10. Louie LD, Crowe JP, Dawson AE, Lee KB ve ark. Identification of breast cancer in patients with pathologic nipple discharge: does ductoscopy predict malignancy? *Am J Surg* 2006; 192(4): 530-3.
11. Alcock C, Layer GT, ANZ J. Predicting occult malignancy in nipple discharge. *Surg* 2010; 80(9): 646-9.
12. Dolan RT, Butler JS, Kell MR, Gorey TF ve ark. Nipple discharge and the efficacy of duct cytology in evaluating breast cancer risk. *Surgeon* 2010; 8(5): 252-8.
13. Gulay H, Bora S, Kiliçturgay S, Hamaloglu S ve ark. Management of nipple discharge. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 471-4.
14. Falkenberry SS. Nipple discharge. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29: 21-9.
15. Murad TM, Contesso G, Mouriesse H. Nipple discharge from the breast. *Ann Surg* 1982; 195(3): 259-64.
16. Kamali S, Bender O, Aydin MT, Yuney E ve ark. Ductoscopy in the evaluation and management of nipple discharge. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(3): 778-83.
17. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Mosby 2004, ninth edition, volume two, 1764-1802.
18. Sakai T, Makita M, Akiyama F, Uehara K ve ark. Intraductal papilloma with bloody discharge from Montgomery's areolar tubercle examined by ductoscopy from the areola. *Breast Cancer* 2006; 13(1): 104-6.
19. Nicholson BT, Harvey JA, Cohen MA. Nipple-areolar complex: normal anatomy and benign and malignant processes. *Radiographics* 2009; 29(2): 509-23.
20. Peña KS, Rosenfeld JA. Evaluation and treatment of galactorrhea. *Am Fam Physician* 2001; 63(9): 1763-70.
21. Fiorica JV. Nipple discharge. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21(3): 453-60.

22. Nelson RS, Hoehn JL. Twenty-year outcome following central duct resection for bloody nipple discharge. *Ann Surg* 2006; 243(4): 522-4.
23. Richards T, Hunt A, Courtney S, Umeh H. Nipple discharge: a sign of breast cancer? *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89(2): 124-6.
24. Chaudary MA, Millis RR, Davies GC, Hayward JL. The diagnostic value of testing for occult blood. *Ann Surg* 1982; 196(6): 651-5.
25. Vargas HI, Vargas MP, Eldrageely K, Gonzalez KD ve ark. Outcomes of clinical and surgical assessment of women with pathological nipple discharge. *Am Surg* 2006; 72(2): 124-8.
26. Koss GL, Melamed RM. Koss' Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases, Lippincott Williams & Wilkins 2006, fifth edition, volume two, 1132-1141.
27. Sakorafas GH. Nipple discharge: current diagnostic and therapeutic approaches. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(5): 275-82.
28. Zervoudis S, Iatrakis G, Economides P, Polyzos D ve ark. Nipple discharge screening. *Womens Health (Lond Engl)* 2010; 6(1): 135-51.
29. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology, Wolters Kluwer - Lippincott Williams & Wilkins 2009, third edition, 30-40.
30. Yeh ED, Keel SB, Slanetz PJ. Intraductal papilloma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173(4): 936.
31. Soran A, Balkan M, Harlak A, Evrensel T ve ark. Complicated solitary intraductal papilloma of the breast. *Int J Clin Pract* 2008; 62(1): 160-1.
32. Johnson TL, Kini SR. Cytologic and clinicopathologic features of abnormal nipple secretions: 225 cases. *Diagn Cytopathol* 1991; 7(1): 17-22.
33. Mills SE. Stenberg's Diagnostik Surgical Pathology, Lippincott Williams & Wilkins 2004, fourth edition, volume 1, 348-352.

34. Tse GM, Tan PH, Lui PC, Gilks CB ve ark. The role of immunohistochemistry for smooth-muscle actin, p63, CD10 and cytokeratin 14 in the differential diagnosis of papillary lesions of the breast. *J Clin Pathol* 2007; 60(3): 315-20.
35. Tavasoli FA, Pathology of the Breast, Appleton & Lange 1999, second edition, 82-84, 327-363.
36. Yamaguchi R, Horii R, Maki K, Maeda I ve ark. Carcinoma in a solitary intraductal papilloma of the breast. *Pathol Int* 2009; 59(3): 185-7.
37. Hamed ST, Abdo MH, Ahmed HH. Breast discharge: ultrasound and Doppler evaluation. *J Egypt Natl Canc Inst* 2008; 20(3): 262-70.
38. Sauter ER, Klein-Szanto A, Macgibbon B, Ehya H. Nipple aspirate fluid and ductoscopy to detect breast cancer. *Diagn Cytopathol* 2010; 38(4): 244-51.
39. Wahner-Roedler DL, Reynolds C, Morton MJ. Spontaneous unilateral nipple discharge: when screening tests are negative a case report and review of current diagnostic management of a pathologic nipple discharge. *Breast J* 2003; 9(1): 49-52.
40. Gupta RK, Gaskell D, Dowle CS, Simpson JS ve ark. The role of nipple discharge cytology in the diagnosis of breast disease: a study of 1948 nipple discharge smears from 1530 patients. *Cytopathology* 2004; 15(6): 326-30.