



Meme Karsinom Olgularında Retraksiyon Artefaktı Varlığı ile Lenfatik İnvazyon, Lenf Nodu Metastazı ve Diğer Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between the Presence of Retraction Artifact and Lymphatic Invasion, Lymph Node Metastasis and Other Prognostic Parameters in Patients with Breast Carcinoma

Esmâ Çınar¹, İsmail Saygın²

¹Giresun Üniversitesi Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Giresun; ²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Invasive breast cancers are the most common cause of death among women in our country as well as in all the world. The cause of death from breast cancer is usually metastasis. Determination of the metastatic potential of the tumor is the most important factor that guides treatment. The assessment of the lymphatic spread in the tumor is useful particularly in predicting the risk of metastasis. Since retraction artifact can be seen in the early stage of lymphatic spread, this phenomenon may have a prognostic value and predict the likelihood of metastasis. In our study, we investigated the relationship between retraction artifact and other clinicopathologic parameters especially lymphovascular invasion and nodal metastasis.

Material and Method: In our study, 191 patients with invasive ductal carcinoma who were diagnosed by modified radical mastectomy materials between 2010 and 2015 year were evaluated retrospectively. Retraction artifact was classified as 1+ to 4+ on the basis of the proportion of the tumor cell nests exhibiting this phenomenon in haematoxylin-eosin (HE) stained slides. 2+ and above was considered significant.

Results: Retraction artifact was not observed in 45 (%23.6) cases. Respectively retraction artifact was detected as +1 in 51 cases (26.7%), +2 in 57 cases (29.8%), +3 in 36 cases (18.8%) and +4 in 2 cases (1%). Lymphovascular invasion was observed in 76 (65%) of 95 cases with retraction artifact. 68 (60.2%) of the 113 cases with nodal metastasis had retraction artifact.

Conclusion: In our study, positive correlation was found between the presence of retraction artifact and histological grade, in situ carcinoma, tumor stage, lymphovascular invasion, lymph node metastasis. The relationship between retraction artifact and lymphangiogenesis is significant in breast cancer. However, our findings should be supported by molecular studies.

Key words: breast carcinoma; retraction artefact; lymphovascular invasion; lymph node metastasis

ÖZET

Amaç: İnvaziv meme karsinomları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kadınlarda en sık görülen ve ölüme neden olan malignitedir. Meme kanserinden ölümün nedeni, genellikle metastazdır. Tümörün metastaz potansiyelinin belirlenmesi, tedaviye yön veren en önemli faktördür. Tümörde lenfatik yayılımın değerlendirilmesi, özellikle metastaz riskini tahmin etmede yararlıdır. Retraksiyon artefaktı fenomeni lenfatik yayılımın erken aşamasında görülebileceğinden prognostik değeri olabilir, lenfatik yayılım ve metastaz ihtimalini ön görebilir. Biz de çalışmamızda retraksiyon artefaktı ile özellikle lenfovasküler invazyon ve nodal metastaz olmak üzere diğer klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda 2010-2015 yılları arasında modifiye radikal mastektomi materyallerinden invaziv duktal karsinom tanısı almış toplam 191 olgu retrospektif olarak incelendi. Hematoksilen Eozin (HE) boyalı kesitlerin tamamındaki tümör dokusu için retraksiyon artefaktı varlığını 4 puan üzerinden sınıflandırıldı. 2+ ve üzerini anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Vakaların 45'inde (%23,6) retraksiyon artefaktı izlenmemiştir. 51'inde (%26,7) +1, 57'inde (%29,8) +2, 36'sında (%18,8) +3 ve 2'sinde (%1) +4 oranında retraksiyon artefaktı tespit edilmiştir. Retraksiyon artefaktı saptanan 95 olgunun 76'sında (%65) lenfovasküler invazyon izlenmiştir. Nodal metastazı olan 113 olgunun 68'inde (%60,2) retraksiyon artefaktı mevcuttur.

Sonuç: Retraksiyon artefaktı varlığı ile histolojik derece, in situ karsinom varlığı, tümör evresi, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Meme kanserinde retraksiyon artefaktı ile lenfanjiyogenez ilişkisi anlamlıdır. Ancak bulgularımız moleküler çalışmalar ile desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: meme karsinomu; retraksiyon artefaktı; lenfovasküler invazyon; lenf nodu metastazı

İletişim/Contact: İsmail Saygın, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye • **Tel:** 0530 274 57 82 • **E-mail:** ismailsaygin@ktu.edu.tr • **Geliş/Received:** 26.04.2019 • **Kabul/Accepted:** 26.11.2019

ORCID: Esmâ Çınar, 0000-0002-7993-1056 • İsmail Saygın, 0000-0002-6013-6378

Giriş

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen malignitedir¹. Kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırada yer almaktadır². Meme kanserlerin % 70-80' ini invaziv duktal karsinom oluşturur. Prognozunda yaş, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon (LVİ), evre, histolojik grade, lenf nodu (LN) tutulumu, hormon reseptör durumu, histolojik tip ve proliferasyon indeksi gibi faktörler rol oynar.

Meme kanserinden ölümün sebebi, genellikle metastazdır. Bu nedenle tümörün metastaz potansiyelinin saptanması, tedaviyi belirleyen en önemli faktördür. Tümörögenезis ve metastazların oluşması çok basamaklı bir olaydır ve tümör hücreleri ile vasküler endotel hücreleri arasındaki kompleks etkileşimleri de kapsamaktadır.

Lenfatik sistem, metastatik yayılım için mükemmel bir yoldur. Tümör lenfanjiyogenezi, başlıca öncül hücrelerden gelişerek oluşan lenfanjiyogeneze dayalıdır ve bu nedenle özellikle lenfatiklerden zengin dokuda büyüyen tümörlerde görülür. Lenfatik damarlar lenfanjiyogenik faktörlerin uyarısıyla öncül hücrelerden gelişmeye başlar. Tümör içinde ve tümör çevresinde lenfatik endotelial hücrelerin (LEH) proliferasyonu ile yeni lenfatik damarlar oluşur. Tümörlerde hipoksik koşullar ve büyümeyi teşvik eden ortam, tümör hücrelerini, tümör stroma hücrelerini ve tümörü infiltre eden inflamatuvar hücreleri, bir grup büyüme faktörü (VEGF, FGF, PDGF, Anjiopoetin, HGF, IGFs) ekspres etmeye teşvik eder ve böylece tümör içinde yeni damarların oluşumu uyarılır (anjiyogenik switch). Bu sırada klasik lenfanjiyogenik faktörler olan VEGF-C ve VEGF-D'nin VEGFR-3 reseptörlerine bağlanmasıyla, tümör lenfatik damar oluşumu tetiklenir. Yeni oluşan lenf damarları özellikle peritümöral bölgede yer alırlar^{3,4}.

Retraksiyon artefaktı, formolle fikse, parafinle bloklanmış doku kesitlerinde adalar veya bez yapıları halinde düzenlenmiş tümör dokusunu çevre stromadan ayıran, endotel ile döşeli olmayan şeffaf boşluklardır. "Periasiner halo", "ayrılma artefaktı" ve "retraksiyon klefti" olarak da isimlendirilebilir. Retraksiyon artefaktı tespit solüsyonu kullanılmadığı için frozen inceleme kesitlerinde gözlenmez. Ayrıca retraksiyon artefaktının doku veya lezyonun doğasından kaynaklanabileceği gibi fiksasyon sürecinden veya doku takibinden de kaynaklanabileceği akıldaki tutulmalıdır. Bu nedenle doku tespit ve takibi en uygun şartlarda

olmalıdır. İlk defa bu fenomen, 1960'da Halpert ve ark.⁵ tarafından otopsi materyallerinde prostat adenokarsinomunda tanımlanmıştır. Meme karsinomlarında retraksiyon artefaktı LVİ ile sıklıkla karışabilir. LVİ'da tümör embolisi endotelle döşeli boşluk içindedir. Retraksiyon artefaktı içindeki tümör dokusu çoğunlukla içinde bulunduğu boşluğun şeklini almaya meyillidir, LVİ'da ise genellikle boşluktan farklı şekildedir⁶. Bu ayırmada lenfatik endotel belirteci olan D2-40 ve endotel belirteçleri CD31 ve CD34 kullanılabilir^{7,8}.

Stromal etkileşimler, artmış vaskülariteye sahip stromal mikroçevrede tümör gelişimi, progresyonu ve değişiminde önemli rol oynamaktadır ve dengelenmemiş proteaz aktivitesi, inflamatuvar hücreler, modifiye edilmiş hücre dışı matriks bileşimi tümör büyümesi ve invazyonunda temel düzenleyici faktörlerdir. Veriler göstermiştir ki tümör hücreleri, stromal komponentteki büyüme faktör reseptörlerinin uyarılmasıyla ya da büyüme faktörlerini anormal ekspresyonu vasıtasıyla tümör stroması gelişimini düzenleyebilir⁹. Harveit¹⁰, meme stromasının, lenfatiklerle bağlantılı stromal kanalları oluşturabilecek zayıflatılmış hücrelerden oluşan 'gizli lenfatik sistem' içerdiğini iddia etmiştir. Damiani ve ark.^{11,12} 'pre-lenfatik kanallar' ile psödoanjiomatöz stromal hiperlazi arasında bir ilişki olabileceğini önermişler ve birçok araştırmacının aksine frozen kesitlerinde de görülen gerçek boşluklar olduğunu düşünmüşlerdir. Acs ve ark.¹³ lenfatik tümör yayılımı, VEGF-G ekspresyonu ve lenfatik damar yoğunluğu ile retraksiyon artefaktı varlığı ilişkisi göz önüne alındığında retraksiyon artefaktının Harveit' in pre-lenfatik kanallar olarak isimlendirdiği gerçek boşluklar olduğu ve LVİ'un erken aşaması olabileceği öne sürmüştür. Barsky ve ark.¹⁴ retraksiyon artefaktının esasında mezokimal hücrelerin endotel hücrelerine dönüşümünün henüz tamamlanmadığı, lenfatik invazyonun erken aşaması olduğuna dair kanıtlar gösteren çalışmalar yapmıştır.

Literatürde retraksiyon artefaktı lenfanjiyogenезin erken aşamasındaki pre-lenfatik kanallar olarak nitelendirilerek lenfatik yayılım ve tümör progresyonunda önemli bir fenomen olduğu ve kötü prognostik tümör belirteci olabileceği iddia edilmiştir¹³. Biz de bu çalışmamızda infiltratif meme kanserlerin büyük bir kısmını oluşturan invaziv duktal karsinom olgularında retraksiyon artefaktının LVİ ve LN metastazı başta olmak üzere diğer klinikopatolojik parametreler ile korelasyonunu inceledik.

Materyal ve Metot

Bu çalışmaya 2010-2015 yılları arasında, modifiye radikal mastektomi materyallerinde invaziv duktal karsinom tanısı almış 191 vaka dahil edildi. Vakalara ait Hematoksilin Eozin (HE) boyalı lamalar Olympus BX51 binoküler mikroskop ile iki patolog tarafından tekrar gözden geçirilerek retraksiyon artefaktı değerlendirildi. Kuvvetli LVİ şüphesi olan vakalara D2-40 ve CD 31 antikoru uygulandı. Uzak metastaz ve sağkalım bilgileri hastane işletim sisteminden diğer prognostik parametreler ise hastane sistemde kayıtlı patoloji raporlarından elde edildi.

Peritümöral retraksiyon artefaktı; tümöral bezleri ve tümör adalarını çevre stromadan ayıran, endotel ile döşeli olmayan şeffaf boşluklar olarak değerlendirildi. Tüm tümöral dokudaki retraksiyon artefaktı oranı % olarak hesaplandı. Irie ve arkadaşlarının çalışmasında ki gibi retraksiyon artefaktı görülmedi ise 0; retraksiyon artefakt oranı %1-%25 arasında ise +1, %26-%50 arasında ise +2, %51-%75 arasında ise +3 ve %76-%100 arasında ise +4 olarak sınıflandırıldı¹⁵. +2 ve üzeri anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10.0 programı kullanılarak yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında 'Ki-kare' testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı p<0.05 olarak belirlendi. Genel sağ kalım analizleri için Kaplan- Meier yöntemi kullanıldı.

Bulgular

Olguların %99' u kadın (n=189), %1' i erkektir (n=2). Olguların yaş aralığı 17-87 arasında olup ortalama yaş 52'dir. 87 (%45,5) olgu 50 yaş altında, 104 (%54,5) olgu ise 50 yaş üstündedir. Tümör 176 (%82,1) olguda tek odaklı iken, 15 (%7,9) olguda multifokalite ya da multisentrisite saptanmıştır. En küçük tümör çapı 0,9 cm, en büyüğü ise 9 cm olup ortalama çap 2,5 cm'dir. 44 olgu (% 23,1) T1, 125 olgu (% 65,4) T2, 22 olgu (%11,5) T3' tür. Tümör yerleşim yeri bakımından bizim çalışmamızdaki hastalarda sol memede hafif derecede yüksek olup, tümörlerin yaklaşık % 41' i üst dış kadrant, yaklaşık % 8' i santral bölge yerleşimli bulunmuştur. Olguların prognostik parametrelere ve hormon durumuna göre değerlendirmesi Tablo 1' de verilmiştir.

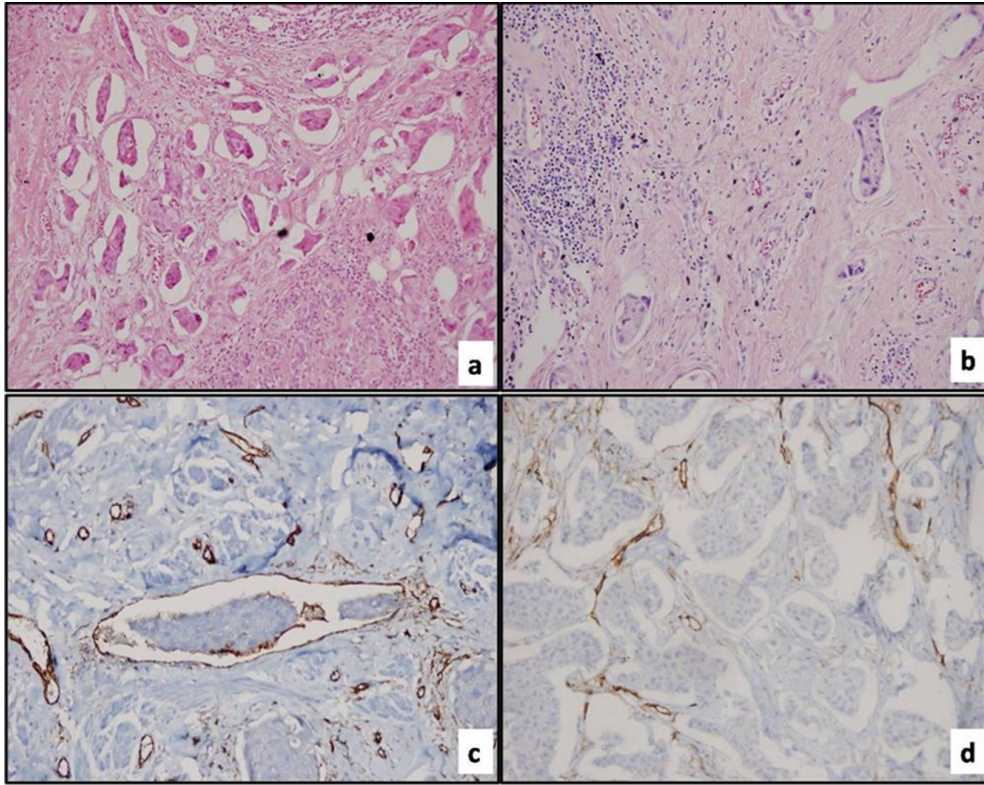
Olguların takip süreleri en az 10 ay, en çok 86 ay olup ortalama 44,66 aydır. Çalışmamızdaki 169 olgu (% 88,4) sağ olup, 22 olgumuz (% 11,6) eks olmuştur. Eks olan toplam 22 olgunun 10'u (%45,4) tanı anında metastatiktir.

Tablo 1. Olguların prognostik parametrelere ve hormon durumuna göre değerlendirilmesi

	n	%
Histolojik greyd		
Greyd 1	32	16,8
Greyd 2	102	54,3
Greyd 3	57	29,4
Nükleer greyd		
Greyd 1	15	7,9
Greyd 2	94	49,2
Greyd 3	82	42,9
İn situ karsinom varlığı		
Yok	72	37,7
Var	119	62,3
ER*		
Negatif	51	26,7
Pozitif	140	73,3
PR**		
Negatif	88	46,1
Pozitif	103	53,9
HER2***		
Negatif	124	64,9
Pozitif	67	35,1
Evre		
IA	18	9,4
IB	7	3,7
IIA	56	29,3
IIB	31	16,2
IIIA	37	19,4
IIIB	5	2,6
IIIC	16	8,4
IV	21	11
Uzak metastaz		
Var	21	11
Yok	170	89
Lenf nodu metastazi		
Var	113	59,2
Yok	78	40,8
Lenfovasküler invazyon		
Var	117	61,3
Yok	74	38,7
Retraksiyon artefaktı oranı		
0(yok)	45	23,6
+1	51	26,7
+2	57	29,8
+3	36	18,8

*ER: Östrojen, **PR: Progesteron

***İnsan epidermal büyüme faktör reseptör 2



Şekil 1. a: HE X 400: Tümöral alanların etrafındaki retraksiyon artefaktı. b: HE X 400: Lenfovasküler invazyon alanları. c: D2.40 X 400: D2.40 ile pozitif olan lenfovasküler invazyon. d: D2.40 X 400: D2.40 ile negatif olan retraksiyon artefaktı.

Vakaların 45'inde (23,6) retraksiyon artefaktı (Şekil 1) izlenmemiştir. 51'inde (%26,7) +1, 57'inde (29,8) +2, 36'sında (%18,8) +3 ve 2'sinde (%1) +4 oranında retraksiyon artefaktı tespit edilmiştir (Tablo 1).

İn situ karsinom içeren 119 olgunun 68'inde (%57,1) retraksiyon artefaktı izlenmiştir. Retraksiyon artefaktı varlığı ile in situ karsinom varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,009$) (Şekil 2).

Retraksiyon artefaktı; Evre I olguların 8'inde (% 32), Evre II olguların 40'ında (% 46), Evre III olguların 37'inde (% 63,8) ve Evre IV olguların 10'unda (% 47,6) saptanmıştır. Evre III ile Evre IV olguların retraksiyon artefaktı ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,041$) (Şekil 2). Evre I ile Evre II olgularda ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p=0,310$).

Çalışmamızda retraksiyon artefaktı saptanan 95 olgunun 76 tanesinde (%65) lenfovasküler invazyon izlenmiştir. Retraksiyon artefaktı varlığı ile lenfovasküler

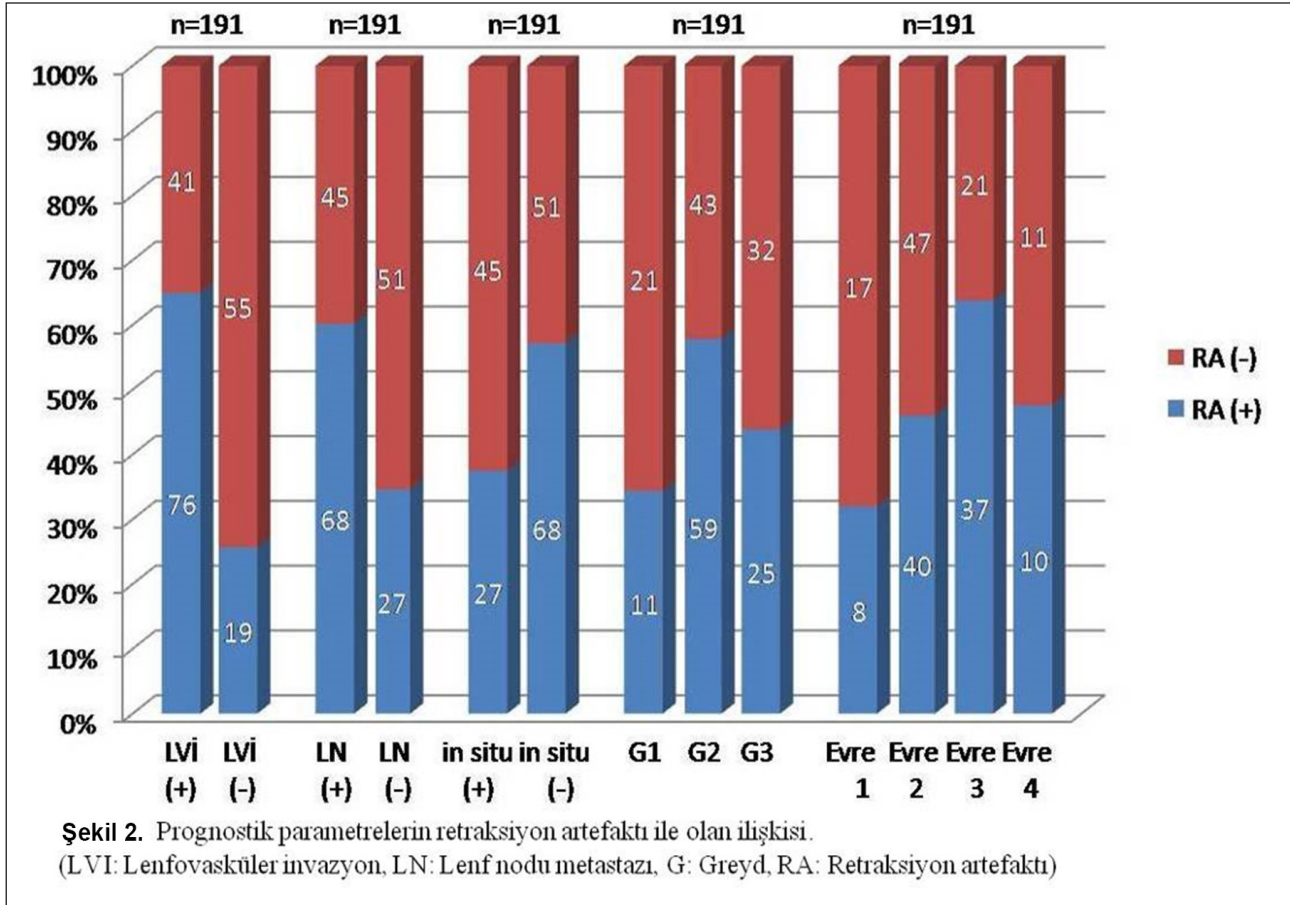
invazyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,000$) (Şekil 2).

Nodal metastazı olan toplam 113 olgunun 68'inde (% 60,2) retraksiyon artefaktı mevcuttur. Lenf nodu metastazı ile retraksiyon artefaktı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,001$) (Şekil 2).

Kaplan-Meier analizi sonucunda retraksiyon artefaktı toplam sağ kalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür ($p=0,410$). Retraksiyon artefaktı var olan olgularımız 78,4 ay yaşarken, retraksiyon artefaktı görülmeyen olgularımız 75,3 ay yaşam süresine sahiptir.

Tartışma

Türkiye Meme Kanseri Hasta Kayıt Programının istatistiksel analizlerine göre, ülkemizde meme kanseri ortalama yaşı 50 civarındadır¹⁶. Bizim çalışmamızda da tanı sırasındaki yaş ortalaması Türkiye ortalamaları ile benzer değerlerdedir.



Tümör hücrelerinin yayılım mekanizmaları; lokal invazyon, lenfatik ve hematojen yayılım ve vücut boşluk ya da yüzeylerine direk ekilme yolunu içerir. Birçok solid tümörde olduğu gibi meme kanserlerinde lenfatik damarlara kanser hücrelerinin infiltrasyonu, bölgesel lenf noduna yayılımda önemli ve erken bir aşamadır. Lenf nodu metastazı meme kanseri evrelemesinde anahtar rol oynar¹⁷.

Mammografinin 1980'li yıllardan itibaren yaygın olarak kullanılması ile küçük, LN negatif meme kanserlerinin görülme sıklığı artarken, büyük, ileri evre meme kanserlerinin (Evre II-IV) sıklığı hafif derecede azalmıştır¹⁸. Bizim çalışmamızda hastaların tanısında hem evresinin, hem de tümör büyüklüğünün Türkiye ortalamasından fazla olduğu görüldü. Tanısında Evre I ve Evre II aşamasındaki hasta oranları Türkiye ortalamasının altında iken, Evre III ve Evre IV aşamasındaki hasta oranları Türkiye ortalamasının üstündedir.

Literatürde meme kanserlerinde retraksiyon artefaktının klinikopatolojik parametreler ile değerlendirildiği çalışma sayısı fazla değildir.

Çalışmamızda retraksiyon artefaktı oranı %76,4 olarak belirlenmiştir. Acs ve ark.¹¹ 304 invaziv karsinomlu olguyu içeren literatürde en geniş seri olan çalışmalarında; invaziv duktal karsinomlu 256 olguda %75,3 oranında retraksiyon artefaktı bulunmuştur. Irie ve ark.¹³ 199 invaziv duktal karsinomlu olguyu içeren çalışmalarında %84,4 oranında retraksiyon artefaktı saptanmıştır. Bizim de bulgularımız literatür ile uyumludur.

Retraksiyon artefaktı varlığı ve çeşitli prognostik klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırıldığında, Acs ve ark.^{13,14,19} çalışmalarında tümör çapı artarken retraksiyon artefaktı varlığının da arttığını saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise tümör çapı ile retraksiyon artefaktı arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir (p=0,174).

Acs ve ark.^{13,19,20} çalışmalarında histolojik derece ile retraksiyon artefaktı arasındaki ilişkiyi anlamlı

saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da derece 1 olgularda düşük olan retraksiyon artefaktı derece 2 ve 3 olgularda artmıştır. Buna göre olguların histolojik dereceleri ile retraksiyon artefaktı arasında literatür ile uyumlu olarak anlamlı ilişki izlenmiştir ($p=0,039$).

Irie ve ark.¹⁵ çalışmalarında yalnızca in situ duktal karsinom olgularında retraksiyon artefaktı varlığı düşük saptamışlardır. Bizim çalışmamızda yalnızca in situ duktal karsinom içeren olgular olmadığı için retraksiyon artefaktı ile in situ karsinom arasındaki ilişki açısından yorum yapılamamıştır. Ancak invaziv karsinoma ek olarak in situ karsinom odağı içeren olgularda retraksiyon artefaktı yüksek oranda izlenmiştir ($p=0,009$).

Çalışmamızda Acs ve ark.¹³ çalışması ile uyumlu olarak hormon reseptörleri (ER ve PR) ile retraksiyon artefaktı arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir (sırasıyla $p=0,541$, $p=0,517$). Ayrıca HER2 pozitifliği gösteren ve kötü prognostik faktörlerden biri olan üçlü negatif olgular değerlendirilmiştir ancak retraksiyon artefaktı ile anlamlı ilişki görülmemiştir ($p=0,265$).

Acs ve ark.^{13,20} çalışmalarına sadece erken evreli (evre IA, IB, IC, II) hastaları dahil etmişlerdir ve klinik evre ile retraksiyon artefaktının ilişkili olduğu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda Evre I-IV olgular mevcuttur. Evre I ile Evre II olguları kendi aralarında karşılaştırdığımızda retraksiyon artefaktı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak evre III-IV olgularda retraksiyon artefaktı arasındaki ilişki saptanmıştır ($p=0,041$).

Lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı varlığı kötü prognoz açısından oldukça önemli faktörlerdir. Acs ve ark.^{13,19,20} yaptıkları çok sayıda çalışmada, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumu ile retraksiyon artefaktı arasında korelasyon bildirmişlerdir. Retraksiyon artefaktının gerçek boşluklar olduğu ve lenfovasküler invazyonun erken aşaması olabileceği iddia etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da retraksiyon artefaktı ile lenfovasküler invazyon ($p<0,001$) ve lenf nodu tutulumu ($p=0,001$) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bulgularımız literatür ile uyumlu olup, retraksiyon artefaktının lenfanjiyogenez ile bağlantılı olduğunu ve kötü prognostik parametreler ile ilişkisini desteklemektedir. Bujas ve ark.²¹ çalışmasında da meme olgularına benzer şekilde özofagus skuamöz hücreli karsinom olgularında da peritümöral retraksiyon artefaktının lenf nodu metastazı ve lokal invazyon gibi agresif davranış özellikleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Acs ve ark.¹³ yapmış oldukları çalışmada, retraksiyon artefaktı ile bir başka önemli prognostik faktör olan uzak metastaz riskinin arttığından söz edilmektedir. Ancak bizim çalışmamızda retraksiyon artefaktı ile uzak metastaz arasında korelasyon saptanmamıştır ($p=1,000$).

Acs ve ark.¹³ bir çalışmasında retraksiyon artefaktı varlığının genel sağ kalım süresini kısaltmakta olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise genel sağ kalım ile retraksiyon artefaktı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,410$).

Sonuç

Sonuç olarak retraksiyon artefaktı varlığı ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ilişkisi anlamlı bulunmuş olup retraksiyon artefaktının lenfanjiogenez ile bağlantılı olduğu ve pre-lenfatik kanal olabileceği görüşünü destekleyebilir. Ayrıca tümör evresi, histolojik derece ve in situ karsinom varlığı ile de anlamlı ilişkisi bulunmaktadır. Ancak retraksiyon artefaktı varlığının, tümör çapı, yaş, nükleer derece, hormon reseptör durumu, moleküler alt tip ve uzak metastaz gibi diğer prognostik faktörler ile ilişkili bulunamamıştır. Retraksiyon artefaktının prognostik rolü olup olmadığına dair daha geniş serilere ve moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Lakhani S. R., Ellis I. O., Schnitt S. J., Tan P. H., Van de Vijver M. J. (Eds.): WHO Classification of Tumours of the Breast. IARC. Lyon 2012.
2. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Dizbay Sak S, Tükün A, Yalçın B. Journal Breast Health 2011;7(2):47-67.
3. Albrecht I, Christofori G. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in development and cancer. Int J Dev Biol 2011;55(4-5):483-94.
4. Ran S, Volk L, Hall K, Flister MJ. Lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in breast cancer. Pathophysiology 2010;17(4):229-51.
5. Halpert B, Sheehan EE, Schmalhorst WR, Scott R Jr. Carcinoma of the prostate. A study of 5, 000 autopsies. Cancer 1963;16:737-42.
6. Elston CW, Ellis IO. The Breast. Edinburgh, United Kingdom: Churchill Livingstone; 1998;13.
7. Ren S, Abuel-Hajja M, Khurana JS, Zhang X. D2-40: an additional marker for myoepithelial cells of breast and the precaution in interpreting tumor lymphovascular invasion. Int J Clin Exp Pathol 2011;4:175-82.

8. Saigo PE, Rosen PP. The application of immunohistochemical stains to identify endothelial-lined channels in mammary carcinoma. *Cancer* 1987;59:51–4.
9. Ingber DE. Cancer as a disease of epithelial-mesenchymal interactions and extracellular matrix regulation. *Differentiation* 2002;70:547–60.
10. Hartveit E. Attenuated cells in breast stroma: the missing lymphatic system of the breast. *Histopathology* 1990;16:533–43.
11. Damiani S, Eusebi V, Peterse JL. Malignant neoplasms infiltrating pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast: an unrecognized pathway of tumour spread. *Histopathology* 2002;41:208–15.
12. Vuitch MF, Rosen PP, Erlandson RA. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Hum Pathol* 1986;17:185–91.
13. Acs G, Dumoff KL, Solin LJ, Pasha T, Xu X, Zhang PJ. Extensive retraction artifact correlates with lymphatic invasion and nodal metastasis and predicts poor outcome in early stage breast carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:129–40.
14. Barsky SH, Ye Y, Karlin NJ. ‘Separation Artefact’ V lymphovascular invasion: are mimics only mimics? *Mod Pathol* 2006;86(Suppl 1):289A.
15. Irie J, Manucha V, Ioffe OB, Silverberg SG. Artefact as the pathologist’s friend: peritumoral retraction in in situ and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Int J Surg Pathol* 2007;15:53–9.
16. Özmen V. Türkiye’de Meme Kanseri. *Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics* 2013;6(2):1–6.
17. Pepper MS. Lymphangiogenesis and tumor metastasis: myth or reality? *Clin Cancer Res* 2001;7:462–68.
18. Lester SC. The Breast. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, eds. *Robins and Cotran Pathologic Basis of Disease* 8 ed. Philadelphia: Elsevier 2010:1065–95.
19. Acs G, Paragh G, Chuang ST, Laronga C, Zhang PJ. The presence of micropapillary features and retraction artifact in core needle biopsy material predicts lymph node metastasis in breast carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:202–10.
20. Acs G, Paragh G, Rakosy Z, Laronga C, Zhang PJ. The extent of retraction clefts correlates with lymphatic vessel density and VEGF-C expression and predicts nodal metastasis and poor prognosis in early-stage breast carcinoma. *Mod Pathol* 2012;25:163–77.
21. Bujas T, Pavić I, Lenicek T, Mijić A, Kruslin B, Tomas D. Peritumoral retraction clefting correlates with advanced stage squamous cell carcinoma of the esophagus. *Pathol Oncol Res* 2008;14:443–7.