

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEME KARSİNOM OLGULARINDA RETRAKSİYON ARTEFAKTİ
VARLIĞI İLE LENFATİK İNVAZYON, LENF NODU METASTAZI VE
DİĞER PROGNOSTİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Esmâ ÇINAR

TRABZON - 2017

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEME KARSİNOM OLGULARINDA RETRAKSİYON ARTEFAKTİ
VARLIĞI İLE LENFATİK İNVAZYON, LENF NODU METASTAZI VE
DİĞER PROGNOSTİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Esmâ ÇINAR

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. İsmail SAYĞIN**

TRABZON - 2017

ÖZET

MEME KARSİNOM OLGULARINDA RETRAKSİYON ARTEFAKTI VARLIĞI İLE LENFATİK İNVAZYON, LENF NODU METASTAZI VE DİĞER PROGNOSTİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

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 fenomeninin lenfatik yayılımın erken aşamasında görülebileceğinden prognostik değeri olabilir ve metastaz ihtimali ön görülebilir.

Çalışmamızda 2010-2015 yılları arasında KTÜ Patoloji Anabilim Dalı'nda modifiye radikal mastektomi materyallerinden invaziv duktal karsinom tanısı almış toplam 191 olguda retraksiyon artefaktı ile lenfovasküler invazyon ve nodal metastaz başta olmak üzere diğer klinikopatolojik parametreler ile arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Tüm olgular retrospektif olarak taranarak yaş, cinsiyet, yerleşim, tümör çapı, multisentrisite, histolojik greyd, nükleer greyd, in situ karsinom varlığı, lenfovasküler invazyon, hormon reseptör durumu, uzak metastaz, patolojik tümör evresi ve lenf nodu metastazı açısından değerlendirdik. Ayrıca tüm olgulardan hazırlanan tümör bloklarında retraksiyon artefaktı varlığını 4 puan üzerinden sınıflandırdık. +2 ve üzerini anlamlı kabul ettik.

Çalışmamızda retraksiyon artefaktı varlığı ile histolojik greyd, in situ karsinom varlığı, tümör evresi, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamız, meme kanseri lenfanjiyogenez mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasında ipucu niteliği taşıyabilir. Ancak bulgularımız immünohistokimyasal ve moleküler çalışmalar ile desteklenmelidir.

SUMMARY

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.

We investigated the relationship between retraction artifact and other clinicopathologic parameters (especially lymphovascular invasion and nodal metastasis) in a total of 191 cases diagnosed with invasive ductal carcinoma based on the materials obtained by modified radical mastectomy in Department of Pathology, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University between 2010 and 2015.

All cases were retrospectively evaluated in terms of age, gender, tumor location, tumor diameter, multicentricity, histological grading, nuclear grading, presence of an in situ component, lymphovascular invasion, hormone receptor status, distant metastasis, pathological tumor stage, and lymph node metastasis. Moreover, we classified retraction artifact in the tumor blocks prepared from all cases by 4 points. We considered that 2 and above were significant.

In our study, there was a positive correlation between the presence of retraction artifact and histologic grade, presence of an in situ component, pathological tumor stage, lymphovascular invasion and lymph node metastasis. Our study may be a clue to a better understanding of the mechanisms of lymphangiogenesis in breast cancer. However, our findings should be supported by immunohistochemical and molecular studies.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
GRAFİKLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Meme Bezi	2
2.1.1. Memenin Anatomisi	2
2.1.2. Memenin Histolojisi	4
2.2. Karsinogenez ve Lenfanjiyogenez	6
2.2.1. Meme Karsinogenezi ve Tümör Progresyonu	6
2.2.2. Tümör Lenfanjiyogenezi ve Metastaz	7
2.3. Meme Kanseri	11
2.3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	11
2.3.2. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler	11
2.3.3. Moleküler Sınıflama ve Prognostik Önem	17
2.3.4. Meme Karsinomunda Retraksiyon Artefaktı	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Olgu seçimi	20
3.2. Klinik ve Histopatolojik Bulguların Belirlenmesi	20
3.2.1. Tümör Evresi	21
3.2.1. Lenfovasküler İnvazyon	21
3.2.2. Retraksiyon Artefaktı.....	22
3.3. İmmünohistokimyasal İnceleme	23
3.3.1. Antikorlar.....	23
3.3.2. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi	23
3.3.3. İmmünohistokimyasal İncelemenin Değerlendirilmesi	24

3.4.İstatiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
4.1. Yaş ve Cinsiyet	25
4.2. Lokalizasyon	26
4.3. Tümör Çapı	27
4.4. Histolojik Greyd	27
4.5. Nükleer Greyd.....	28
4.6. İn Situ Karsinom Varlığı.....	28
4.7. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	28
4.8. Moleküler Alt tipler.....	29
4.9. Lenf Nodu Metastazı	30
4.10. Lenfovasküler İnvazyon.....	30
4.11. Tümör Evresi	30
4.12. Uzak Metastaz Durumu	31
4.13. Sağ Kalım	31
4.14. Retraksiyon Artefaktı Varlığı	31
4.15. Klinikopatolojik Veriler ile Retraksiyon Artefaktı Varlığının İlişkisi.....	33
4.15.1. Retraksiyon Artefaktı -Yaş İlişkisi	33
4.15.2. Retraksiyon Artefaktı -Tümör Çapı İlişkisi	33
4.15.3. Retraksiyon Artefaktı -Nükleer Greyd İlişkisi.....	33
4.15.4. Retraksiyon Artefaktı -Histolojik Greyd İlişkisi	34
4.15.5. Retraksiyon Artefaktı -İn Situ Karsinom Varlığı İlişkisi.....	34
4.15.6. Retraksiyon Artefaktı-Hormon Reseptör Durumu İlişkisi.....	35
4.15.7. Retraksiyon Artefaktı-Moleküler Alt Tip İlişkisi	36
4.15.8. Retraksiyon Artefaktı-Patolojik Tümör Evre İlişkisi.....	36
4.15.9. Retraksiyon Artefaktı-Lenfovasküler İnvazyon İlişkisi	36
4.15.10. Retraksiyon Artefaktı-Lenf Nodu Metastazı İlişkisi	37
4.15.11. Retraksiyon Artefaktı-Uzak Metastaz İlişkisi	37
4.15.12. Retraksiyon-Genel Sağkalım İlişkisi	38
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (Joint Cancer Committe)
DAB	: Diaminobenzidin
ER	: Östrojen reseptörü
FGF	: Fibroblast growth factor (fibroblast büyüme faktörü)
H&E	: Hematoksilen & Eozin
HER-2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Human Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HGF	: Hepatocyte growth factor (hepatosit büyüme faktörü)
HT	: Hormon tedavisi
IGFs	: Insulin-like growth factors (insülin benzeri büyüme faktörleri)
İHK	: İmmünhistokimya
İTH	: İzole tümör hücresi
LDY	: Lenfatik damar yoğunluğu
LEH	: Lenfatik endotelyal hücreler
LN	: Lenf nodu
PBS	: Phospat Buffer Saline
PDGF	: Platelet-derived growth factor (trombosit kökenli büyüme faktörü)
PR	: Progesteron reseptörü
RA	: Retraksiyon artefaktı
TDLU	: Terminal Duktuler Lobüler Ünite
VEGF	: Vascular endothelial growth factor (vasküler endotelyal büyüme faktörü)
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Meme Kanseri Kök Hücrelerindeki Sinyal Yolakları	7
Tablo 2. AJCC, TNM sınıflamasında metastaz (M) durumu	12
Tablo 3. AJCC-TNM sınıflamasına göre lenf düğümü metastaz (N) durumu	13
Tablo 4. AJCC-TNM sınıflamasına göre tümör (T) evrelemesi	14
Tablo 5. Modifiye Bloom-Richardson sistemi Nottingham derecelendirme sistemi	16
Tablo 6. AJCC Evreleme Sistemi (2010).	21
Tablo 7. Histolojik greyd dağılımı	27
Tablo 8. Nükleer greyd dağılımı.....	28
Tablo 9. İn situ karsinom varlığı	28
Tablo 10. ER, PR ve HER2 durumu.....	29
Tablo 11. Moleküler alt tipler	29
Tablo 12. Bölgesel lenf nodu metastazı.....	30
Tablo 13. Lenfovasküler invazyon	30
Tablo 14. Tümör evresi	31
Tablo 15. Uzak metastaz	31
Tablo 16. Retraksiyon artefaktı	31
Tablo 17. Verilerin demografik dağılım tablosu	32
Tablo 18. Retraksiyon artefaktı ile olguların yaşının dağılım ve karşılaştırılma sonuçları	33
Tablo 19. Retraksiyon artefaktı ile olguların tümör çapının dağılım ve karşılaştırılma sonuçları	33
Tablo 20. Retraksiyon artefaktı ile olguların nükleer greydlerinin dağılım ve karşılaştırılma sonuçları	34
Tablo 21. Retraksiyon artefaktı ile olguların greydlerinin dağılım ve karşılaştırılma sonuçları	34
Tablo 22. Retraksiyon artefaktı ile olguların in situ karsinom komponenti dağılım ve karşılaştırılma sonuçları	35
Tablo 23. Retraksiyon artefaktı ile hormon reseptörü durumunun karşılaştırılması	35
Tablo 24. Retraksiyon artefaktı ile olguların moleküler alt tiplerin karşılaştırılması	37

Tablo 25. Retraksiyon artefaktı ile olguların tümör evrelerinin karşılaştırılması	36
Tablo 26. Retraksiyon artefaktı ile lenfovasküler invazyonun dağılım ve karşılaştırma sonuçları.....	37
Tablo 27. Retraksiyon artefaktı ile lenf nodu metastazının dağılım ve karşılaştırma sonuçları.....	37
Tablo 28. Retraksiyon artefaktı ile uzak metastazın dağılım ve karşılaştırma sonuçları.....	38



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Memenin bölgesel lenf düğümleri	3
Şekil 2. İnsan memesindeki lobulüsler ve TDLU görünümü.	5
Şekil 3. Tümör lenfanjiyogenezinin şematik gösterimi	8
Şekil 4. Tümör hücrelerinin lenfatik damar invazyonu ve sentinel LN metastazının gelişimi	10
Şekil 5. Lenfojen ve hematogen yolla uzak organ metastazı gelişimi	10
Şekil 6. Meme Tümörleri Klasifikasyonu (WHO 2012).....	15
Şekil 7. Meme stromasında lenfatik damara komşu kanser hücre kümeleri (illüstrasyon).....	22
Şekil 8. Gerçek lenfatik invazyon (illüstrasyon)	22
Şekil 9. LVI taklid eden retraksiyon artefaktı (illüstrasyon).....	23

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Grafik 1. Olguların cinsiyet ve yaş dağılımı.....	25
Grafik 2. Olguların lokalizasyon dağılımı	26
Grafik 3. Olguların tümör çapına göre dağılımı	27
Grafik 4. Retraksiyon artefaktının genel sağkalım üzerine etkisi.....	38



RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. Retraksiyon artefaktının izlendiği 2 farklı meme karsinom olgusu	39
Resim 2. Retraksiyon artefaktı izlenmeyen meme karsinomu olgusu	40
Resim 3. LVI pozitif meme karsinom olguları.....	41
Resim 4. LVI odağında CD31 ile endotelde boyanma.....	42
Resim 5. Retraksiyon artefaktı izlenen alanlarda CD 31 ile negatif boyanma	42
Resim 6. LVI odaklarında D2-40 ile endotelde boyanma.....	43
Resim 7. Retraksiyon artefaktlı meme karsinomunda D2-40 ile negatif boyanma (A,B).....	44
Resim 8. Retraksiyon artefaktı izlenen invaziv duktal karsinom (H&E) (A) ve EMA ile membranöz boyanma (B)	45
Resim 9. İnvaziv mikropapiller karsinom (A) ve EMA ile inside out paternde boyanma (B)	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen malignite olup, ülkemizde 2008 yılı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı verilerine göre bu oran % 40,7 olarak bildirilmiştir (1,2) Meme kanserlerin % 70-80' ini invaziv duktal karsinom oluşturur. Prognozunda yaş, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, evre, histolojik grade, lenf nodu tutulumu, hormon reseptör durumu, histolojik tip ve proliferasyon indeksi gibi faktörler rol oynar.

Meme kanserinin evrelemesinde tümör-lenf nodu- uzak metastaz (TNM) sistemi kullanılmakta olup, bu daha çok anatomik durumu yansıtır. Tümör biyolojisi TNM sisteminden çok daha karmaşıktır ve meme kanseri tedavi planlamasında çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Hem tanı aşamasında, hem tedavi ve izlem aşamasında yararlı yeni prognostik ve prediktif bilgilerin elde edilmesi amacı ile yeni çalışmalar yapılmaktadır.

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. Metastaz gelişimine neden olabilecek anjiyogenez ve özellikle lenfanjiyogenez mekanizmalarının araştırılması son yıllarda ilgi odağı olmuştur.

Retraksiyon artefaktı, formolle fikse, parafinle bloklanmış doku kesitlerinde tümöral bezleri ve tümör adalarını çevre stromadan ayıran, endotel ile döşeli olmayan şeffaf boşluklardır. Literatürde retraksiyon artefakt lenfanjiyogenezin erken aşamasındaki pre-lenfatik kanallar olarak nitelendirilerek lenfatik yayılım ve tümör progresyonunda önemli bir fenomen olduğu ve kötü prognostik tümör belirtici olabileceği iddia edilmiştir. Biz de bu çalışmamızda infiltratif meme kanserlerin %47-75 ini oluşturan (3) invaziv duktal karsinom olgularında retraksiyon artefaktının lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı başta olmak üzere diğer klinikopatolojik parametreler ile korelasyonunu inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Bezi

Meme bezi, hem doğumdan sonra oluşması hem de puberte, gebelik, laktasyon ve involüsyon dönemlerinde görülen değişiklikler nedeniyle anatomik yapılar arasında özel bir yere sahiptir.

2.1.1. Memenin Anatomisi

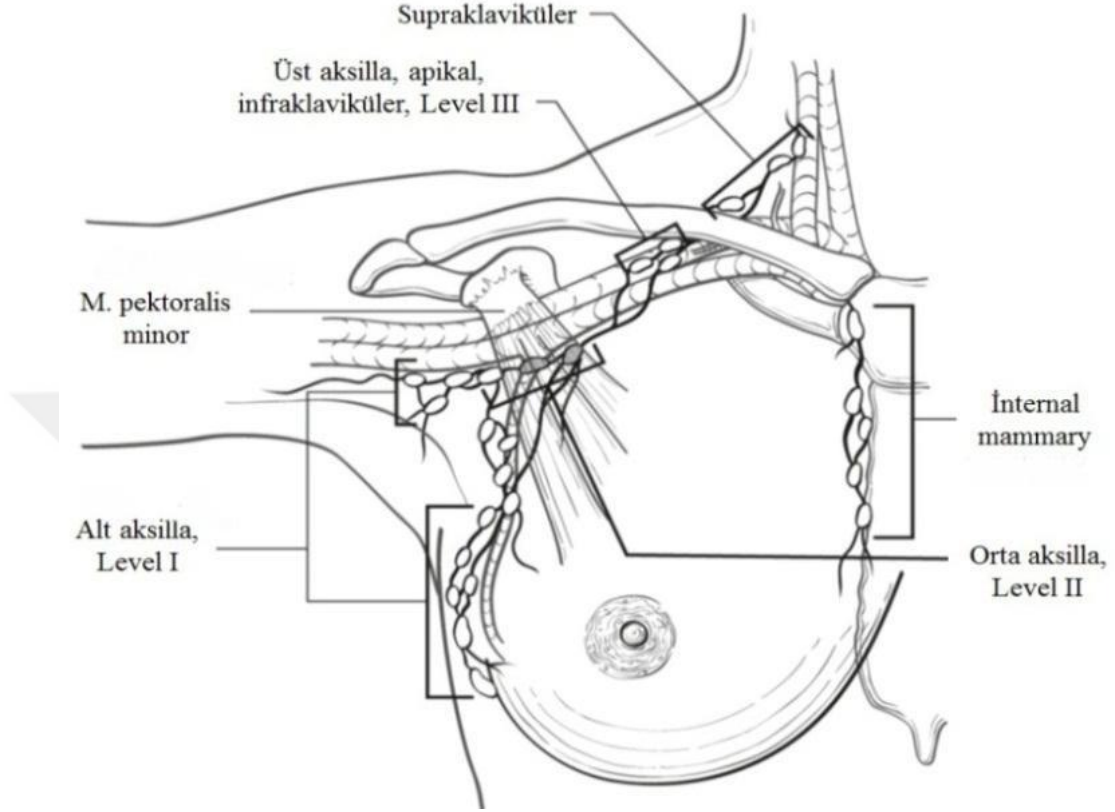
Meme anterior torasik duvarda superfisyal fascia içinde tubuloalveolar tipte bezlerin oluşturduğu 15-20 lobdan oluşan, esas fonksiyonu yenidoğana süt temini olan meme dokusu, modifiye aksesuar bir ter bezidir (3,4). Ağırlığı 30 gr' dan az, 500 gr' dan fazla olabilir. Ağırlığı ve şeklini, dokunun büyük kısmını oluşturan yağ dokusu belirler (5). Göğüs ön duvarında vertikal ekseninde ise 2. ve 6. kostalar arasında, transvers ekseninde sternumun lateral kenarı ile orta aksiller hat arasında yer alır (6). Santralinde 6. interkostal aralık hizasında meme başı ve çevresinde pigmente bir alan olan areola bulunur (3). Meme dokusunun yaklaşık 3/4 kadarı pektoralis major, kalan 1/4' lük kısmı ise lateralde serratus anterior kası üzerinde bulunur. Bazen küçük bir kısmı aksillaya doğru uzanarak Spence'in aksiller kuyruğu ismini alır. Meme dokusu, "Cooper'in asılcı bağları" ile üzerini örten deriye tutunur (6).

Meme dokusunun ana kitlesi genellikle üst yarıda ve daha çok dış kadranda yerleşmiştir. Bu nedenle, meme kanseri ve başlıca benign lezyonlar daha çok bu kadranda görülür.

Meme; arteria mammaria eksterna, arteria mammaria interna ve arteria interkostalisler ile beslenir. Venöz drenaj, vena mammaria interna ve vena interkostalisler ile aksillaya yönelir (6,7).

Meme parankiminin üç dominant lenfatik drenaj yolu tanımlanmıştır. Memenin lenfatik drenajının %75'i aksiller lenf düğümü (LN)'lerine, %3-25'i internal mammaryan LN'lerine ve az bir kısmı posterior interkostal LN'lerine drene olur (8) Aksiller lenfatik drenaj, meme kanserinin yayılımındaki major yoldur. Metastatik

ilerlemeyi belirlemek için, aksiller LN'leri memedeki aksiller lenfatik drenajın izlediği yola göre derecelendirilmiştir: (Şekil 1) (8,9,10).



Şekil 1. Memenin bölgesel lenf düğümleri (9).

a) Level I (alt aksilla): M. pectoralis minor'un lateral kenarı ve altındaki LN'leri.

b) Level II (orta aksilla): M. pectoralis minor'un lateral ve medial kenarlarının arasında ve arkasında bulunan LN'leridir. Bu bölgedeki Rotter's LN'leri interpektoral fasya içerisinde yer alır.

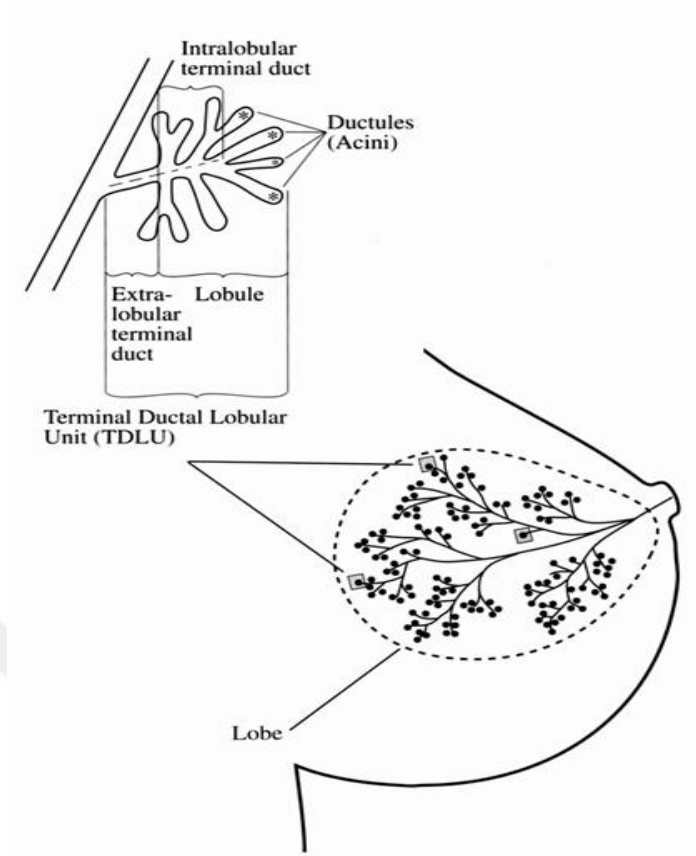
c) Level III (üst aksilla): M. pectoralis minor'un medial kenarında ve klavikulanın altında kalan apikal veya infraklaviküler (subklaviküler) LN'leri olarak da bilinen LN'leridir. Bu bölge LN'lerinin metastazları daha kötü bir prognozun işaretidir [g7].

İnternal mammaryan LN'leri (internal torasik mammaryan LN'leri), endotorasik fasya içinde sternumun kenarında II-VI. interkostal aralıklar boyunca yer alırlar ve daha çok memenin santral ve medial kesimlerinden drenaj alırlar. Bu

LN'lerinden gelen lenfatik akım aksillada, Level III LN grubunda sonlanır. Posterior interkostal LN'leri, kosta ve vertebraların eklem yaptığı göğüs alanında yerleşimlidir. Bu LN'lerine drenaj, posterior interkostal lenfatikler aracılığıyla gerçekleştirilir. İntramammaryan LN'leri, meme dokusu içerisinde, ancak evrelemede aksiller LN olarak belirtilirler. Supraklaviküler LN'leri, supraklaviküler fossadadır ve evreleme için bölgesel LN olarak kabul edilirler. Bu LN'leri dışında herhangi bir LN metastazı (alt servikal LN'leri, karşı taraf internal mammaryan veya aksiller LN'lerinin metastazı dahil), uzak metastaz (M1) olarak evrelendirilir (9).

2.1.2. Memenin Histolojisi

Meme; asini ve duktusları oluşturan epitelyal parankim ve onları destekleyen müsküler ve fasyal elemanlar, değişen oranlarda yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatikler içerir. Epitelyal parankimi, her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lob oluşturur. Her lob da 20-40 kadar lobülde meydana gelir..Yani her bir duktus bir meme lobunu ve 20-40 kadar lobülü drene eder. Lobül memedenin temel yapısıdır. Lobül içi stroma interlobüler stromadan daha hücresel ve gevşektir. Stroma ince bir tabaka halinde tüm kanal sistemini çevreler. Sayıları 10 ile 100 arasında değişen, her bir lobülde bir toplayıcı duktus çevresinde gruplanmış 'alveol' (asinüs duktuli) içerirler (Şekil 2).



Şekil 2. İnsan memesindeki lobülüsler ve TDLU görünümü

Bunların sayıları yaşa ve fizyolojik koşullara göre değişir. Genç kadınlarda sayıları en fazladır ve en büyük görünümündedirler. Menapozdan sonra ise lobül sayısı azalır ve her biri ancak birkaç asini içeren küçük ünitler şekline alır (11).

Kanallar asinüs grubundan ilk çıkışlarında ‘terminal duktus’ , birkaç terminal duktus birleşerek ‘subsegmental duktus’ , onlar da birleşerek ‘segmental (laktifer) duktus’ adını alır. Laktifer duktuslar meme başının hemen altında genişleyerek ‘laktifer sinüsü’ meydana getirir. Laktifer sinüsler laktasyonda süt depolarlar. Kanal son olarak ‘toplayıcı duktus’ adını alarak meme başına açılır. Her lobül asinüsler ve terminal duktusun bu asinüs grubu içindeki kısmını içerir, buna ‘Terminal Duktus-Lobuler Ünite (TDLU)’ denir. Memenin işlevsel bölümünü bu kanal sistemidir. Ancak kanal sistemini çevreleyen fibroadipöz doku meme hacminin büyük bir kısmını oluşturur (11,12).

2.2. Karsinogenez ve Lenfanjiyogenez

2.2.1. Meme Karsinogenezi ve Tümör Progresyonu

Meme tümörlerinin gelişiminde en erken aşama; çoğalmayı önleyen uyarıların kaybı, öncü çoğalma faktörlerinde artma veya apoptoziste azalma ile meydana gelen proliferatif değişikliklerdir. Atipik proliferatif lezyonlarda (atipik duktal hiperplazi (ADH) ve atipik lobüler hiperplazi (ALH) gibi) hormon reseptör ekspresyonunda artış ve bir kısmında heterozigosite kaybı görülmektedir. İn situ karsinomların tümünde heterozigosite kaybı mevcut olup yüksek dereceli olanlarında, morfolojik olarak nükleer irileşme, düzensizleşme ve hiperkromaziye neden olan, anöploidi formunda DNA instabilitesi saptanmaktadır. Karsinomların morfolojik ve biyolojik özellikleri genellikle in situ evresinde oluşmakta, bu yüzden çoğu vakada in situ lezyonu ile eşlik ettiği invaziv karsinom arasında benzerlik gösterilmiştir (13). Karsinogenez, in situ karsinomdan invaziv karsinoma geçisi tanımlayan progresyondaki son basamaktır (14).

İnvaziv karsinomlara neden olan spesifik genetik belirteçler günümüzde tam olarak tanımlanamamıştır (15). Heterojenite çeşitli hipotezler ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu konudaki en popüler iki kavram ‘Klonal değişim’ ve ‘kanser kök hücre hipotezi’dir (16). Klonal değişim modelinde, kanser hücrelerinin zamanla birçok farklı mutasyon kazandığı düşünülmektedir. Genetik geçişler ve doğal seleksiyon ile uygun hücreler tümöral progresyon göstermektedir. Bu hipotezde, tek hücreden birçok mutasyon sonucu olarak tümörün oluştuğu öne sürülmektedir. Tümör büyüdükçe kontrolsüz çoğalma ve genetik dengesizlik yeni mutasyonlara yol açmakta, tümör tarz değiştirmekte; bu da tümör heterojenitesine neden olmaktadır (17,18)

Kök hücre hipotezinde ise normal kök hücrelerin epigenetik yönden bir dizi değişime uğrayarak “kanser kök hücrelerini” oluşturduğu ve bu hücrelerin, tümörün başlangıç, ilerleme, tümör göçü, tedaviye direnç ve rekürrensinden sorumlu olduğu belirtilmiştir. Normal kök hücrelerdeki gibi Kanser kök hücrelerinde de kendi kendini yenileme ve farklılaşma yeteneği bulunmaktadır. Bu özellikler tümörde izlenen hücre çeşitliliğine ve tümör heterojenitesine neden olmaktadır. Çoğu tümör

hücresi kanser kök hücre yüzey belirteçlerini eksprese etmese ve kanser kök hücreleri tümör dokusundaki hücrelerin sadece küçük bir kısmını oluştursa da, tümör göçü ve tedaviye direnç bu hücreler vasıtasıyla olmaktadır. Klonal değişim modelinde ise herhangi bir tümör hücresinden mutasyon gelişebileceği ve tüm tümör hücrelerinin tümör ilerlemesinden sorumlu olabileceği savunulmaktadır (19).

Membrandaki yüzey işaretleyici proteinleri hücre tiplerini tanımlar. Benzer şekilde meme kanser kök hücreleri de yüzey işaretleyici olan CD44 proteini varlığı ile tanımlanmışlardır. Meme kanseri kök hücreleri; CD24 (20,21) LinG49 ve B38.1 (22) seviyelerinin miktarındaki azalma sırasında gösterilmişlerdir. Yapılan bir çalışmada B38.1 meme-over kanseri spesifik belirteci olarak belirtilmiştir (22).

Meme kök hücreleri, serumu uzaklaştırılmış nöral kök hücre agregatlarından oluşan ve mamosfer olarak adlandırılan kültürlerden elde edilmiştir (23, 24). Morrison ve ekibinin yaptığı epidemiyolojik bir çalışmada somatik meme kök hücrelerinin radyasyona maruziyetinde mutasyona uğrayarak tümöre dönüştükleri gösterilmiştir (25).

Kanser kök hücreleri Notch, Wnt/ β -katenin ve Hedgehog (Hh) yolları ile kendi kendini yenileme davranışı gösterir (**Tablo 1**). Tümörögenizde bu yollarındaki anormallikler önemli rol oynarlar (26,27,28)

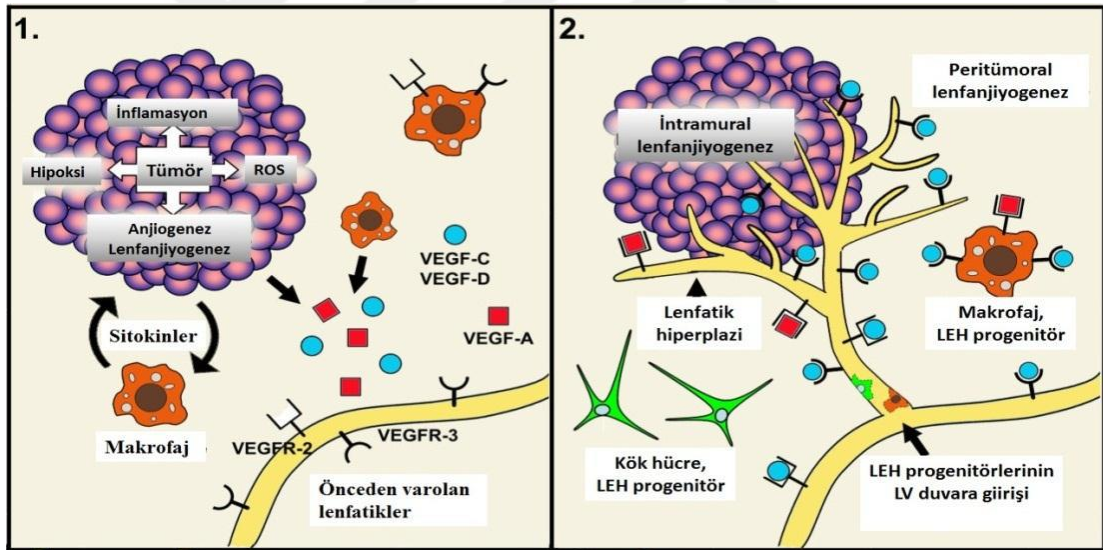
Tablo 1. Meme Kanseri Kök Hücrelerindeki Sinyal Yolları (28)

Notch	Notch Hücresinin akıbetinin düzenlenmesiyle ilişkili: kök hücreler ve erken progenitör hücrelerde eksprese edilir.
Wnt/ β -katenin	Kök hücrelerin kendi kendini yenilemesiyle ve hücre akıbetiyle ilişkili: epitelyal ve meme tümörlerinde, β -katenin, Wnt yolağında pro-onkogenik rol alır.
Hedgehog	Hem normal meme bezi gelişimi hem de meme kanserinde tümör oluşumu ve progresyonda görevlidir.

2.2.2.Tümör Lenfanjiyogenezi ve Metastaz

Tümör lenfanjiyogenezi, başlıca filizlenerek oluşan lenfanjiyogeneze dayalıdır ve bu nedenle özellikle lenfatiklerden zengin dokuda büyüyen tümörlerde görülür. Lenfatik damarlar lenfanjiyogenik faktörlerin uyarısıyla filizlenmeye başlar. Tümör içinde ve tümör çevresinde lenfatik endotelyal hücreler (LEH)'in

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) eksprese 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 indüklenir. Yeni oluşan lenf damarları özellikle peritümöral bölgede yer alırlar (Şekil 3). Birçok olayda lenfanjiyogenik etkisi olan diğer anjiyogenik faktörlerin, tümör lenfanjiyogeneze ne düzeyde katkıda bulundukları tartışmalıdır. Filizlenen lenfanjiyogeneze ek olarak prekürsör (progenitör) LEH ve kemik iliğinden köken alan hücreler de, kanser ve diğer durumlarda (özellikle inflamatuvar patolojik durumlar) doğrudan lenfatik damarların oluşumuna katkı sağlarlar (29,30) (şekil 3).



Şekil 3. Tümör lenfanjiyogenezinin şematik gösterimi (1.Hipoksi vb durumlarda eksprese edilen büyüme faktörlerinin lenfanjiyogenezi uyarması. 2. LEH proliferasyonu ve prekürsör LEH-kemik iliğinden köken alan hücrelerin katkısıyla oluşan lenfanjiyogeneze.) (30)

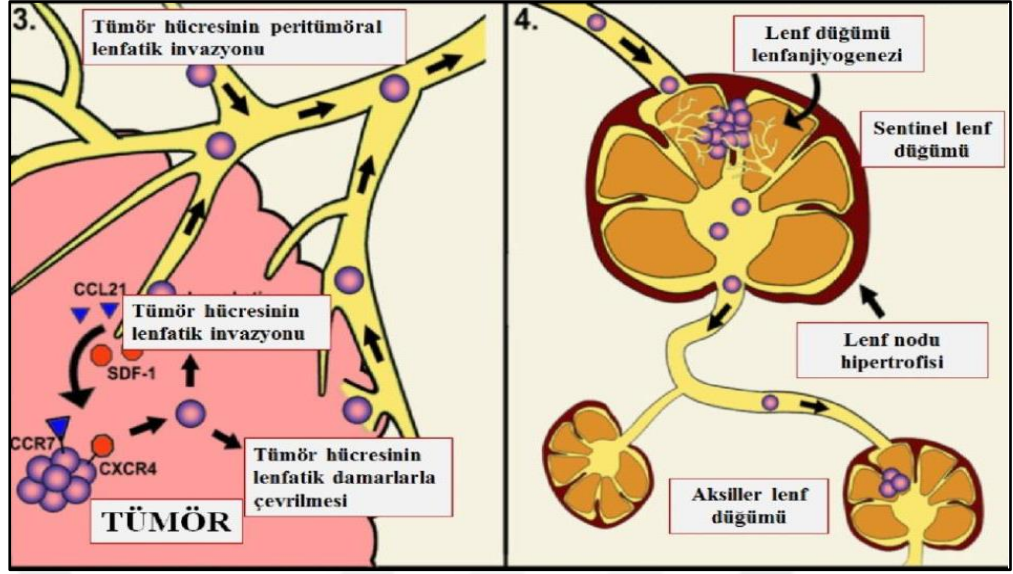
Malign tümörlerde metastatik yayılımın dört ana yolu vardır: 1) Hematojen yayılım, 2) lenfatik yayılım, 3) lokal invazyon ve 4) vücut boşluklarına direkt ekilme (31). Mezenkimal ve epitelyal malign neoplazmlar, bu yollardan herhangi birini kullanabilirler. Ancak mezenkimal tümörler genellikle hematojen yolla yayılım

izlerken, epitelyal tümörler daha çok bölgesel lenf nodlarına yayılımı tercih ederler (32).

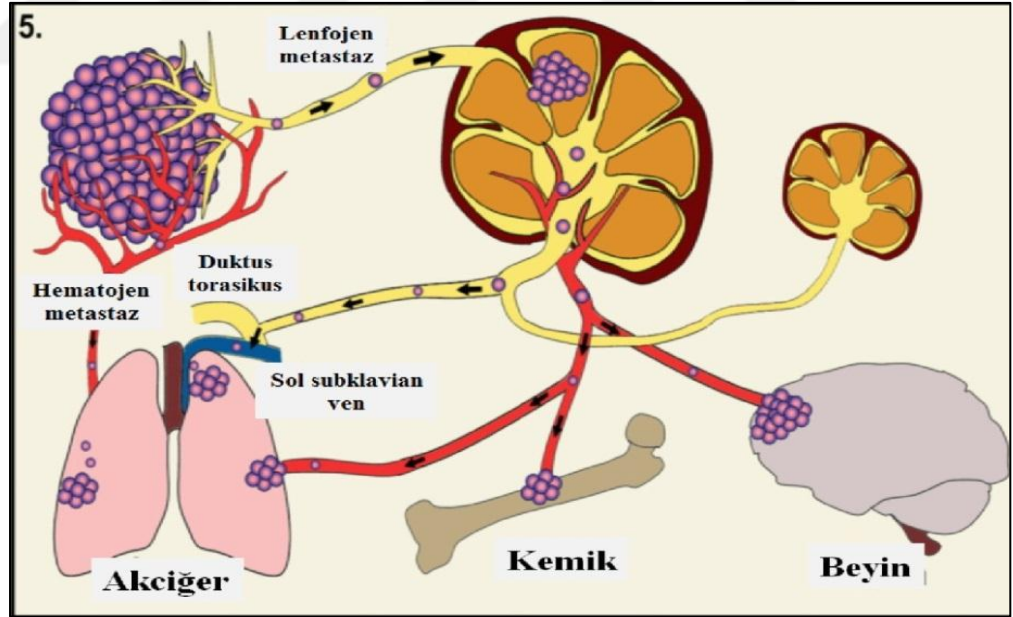
Lenfatik sistem, metastatik yayılım için mükemmel bir yoldur. Bunun başlıca üç nedeni vardır: 1) Başlangıç lenfatik damarları, kan kapillerlerinden daha büyüktür ve onlar gibi devamlılık gösteren bazal membranları yoktur. 2) Lenfatik sistemdeki akım hızı, kan dolaşımından daha yavaştır. 3) Lenf sıvısının içeriği, interstisyel sıvıya çok benzer ve tümör hücresinin canlılığını sağlayabilme özelliğine sahiptir. Kan dolaşımı ise hem içerisindeki antikorlar hücrede serum toksisitesi yapar, hem de yüksek akım hızı nedeniyle tümör hücresinde mekanik deformasyona neden olur (32)

Meme kanserlerinde, primer tümörün en fazla metastaz yaptığı yer bölgesel LN'larıdır. Lenfatik damarlara tümör infiltrasyonu, metastatik tümör hücrelerinin primer tümör alanını terk edebilmeleri için imkan sağlar. Bu sırada, tümör hücre büyümesi ve invazyonu için spesifik büyüme faktörleri ve kemokinlerin salınımı aracılığıyla parakrin sinyalizasyon yolağı oluşturulur (33,34).Yakın zamana kadar, bölgesel LN'larına yayılımın sadece afferent lenfatik kanallardan ve doğal lenfatik drenaj yolu ile pasif yolla (zaten mevcut olan lenfatik damarların içerisine interstisyel sıvı ve proteinlerle birlikte) olduğuna inanılırdı (35,36). Daha sonraki çalışmalarda, lenfatik yayılımda primer tümör hücresinin VEGF-C ve VEGF-D aracılığı ile lenfanjiyogenezi başlatarak direkt rol oynadığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda VEGF-C salınımının LDY ve LN metastazı ile uyumlu olduğu bulunmuştur (37,38). Aşırı derecedeki VEGF-A eksprese eden tümörlerde ise sentinel LN lenfanjiyogenezinin metastaz öncesi indüklendiği gösterilmiştir (39). Bu değişikliklerle primer tümörlerin yeni lenfatik damar oluşumlarını indükleyerek metastaz alanları hazırlamaya başladıkları söylenebilir.

Meme kanseri, malign melanom, prostat kanseri, ve kolon kanserinde tümörün drene olduğu ilk LN'deki (sentinel LN) metastaz varlığı, kanser hücresi yayılımının birinci aşaması olarak kabul edilir. Bu anlayış kanser hücrelerinin yayıldıkları tümör alanından, önce lenfatik sistem aracılığıyla LN'lerine, sonra kan dolaşımına ve uzak organlara yayıldıkları gözlemine dayalıdır (30,40) (Şekil 4 ve 5).



Şekil 4. Tümör hücrelerinin lenfatik damar invazyonu (3) ve sentinel LN metastazının gelişimi (4). (Tümör hücreleri aktif olarak tümör içi ve tümör çevresindeki lenfatik damarların içine girebilirler veya pasif olarak lenfatik damarlar tarafından çevrenirler. Her iki etkileşim sonucu sentinel LN metastazı gelişir. Aktif metastaz, lokal lenfatik sistem tarafından eksprese edilen kemokinler (CCL21 ve SDF-1) tarafından, CCR7 veya CXCR4 reseptörleri eksprese eden tümör hücrelerinin kemotaktik hareketinin sağlanması sonucu gerçekleşir)



Şekil 5. Lenfojen ve hematogen yolla uzak organ metastazı gelişimi. Uzak organ metastazı, kan damarı ve lenfatik damarların her ikisi aracılığı ile de ortaya çıkabilir. Tümör hücreleri, lenfatik damarlar boyunca sentinel LN'a doğru yayılır, sonrasında LN'daki kan damarları aracılığıyla kan dolaşımına girebilir veya lenfatik dolaşımda ilerleyip torasik duktus yoluyla venöz dolaşıma girer. Her iki yol da uzak organ metastazı ile sonuçlanır (30).

2.3. Meme Kanseri

İnvaziv meme karsinomu uzak metastaz yapma eğilimli, çevre dokulara invazyon yapan malign epitelyal tümörler grubudur. Bu tümörlerin büyük bir kısmını terminal duktal lobüler ünitenin (TDLU) parankimal epitel hücrelerinden kaynaklanan adenokarsinomlar oluşturur. İnvaziv meme karsinomu farklı moleküler, morfolojik tiplere sahip, farklı klinik gidişleri olan heterojen bir tümörler grubudur.

2.3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir. Kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırada yer almaktadır. Tüm kadınlar risk altında olmakla beraber risk toplumlara göre farklılıklar göstermektedir. Yaşam boyu invaziv meme karsinomu gelişme riski, risk faktörü taşımayan kadınlarda %3 iken, yüksek penetrans gösteren germline mutasyonuna sahip kadınlarda %80'lere ulaşmaktadır.

Yaşam boyu risk ise ortalama yaklaşık %12'dir (her 8 kadından biri) Amerikan Kanser Birliği verilerine göre 2011 yılı içerisinde 232.620 (2140 erkek, 230.480 kadın) yeni tanı ve 39.970 (450 erkek, 35.520 kadın) kansere bağlı ölüm bildirilmiştir (41). Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre, Türkiye'de meme kanseri insidansının kadınlarda %35 oranında olduğu gözlenmektedir. Yine Sağlık Bakanlığı verilerine göre, ülkemizin batısında meme kanseri insidansının doğudakine oranla yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu görülmektedir. Meme kanserli hastalarda 5 yıllık sağ kalım, gelişmiş ülkelerde %73 iken, gelişmekte olan ülkelerde ise %53'tür (42).

2.3.2. Meme Kanseri Prognostik Faktörler

Tümörün invaziv veya insitu karsinom olması: İn situ karsinom memede sınırlıdır ve bu tip tümörlerde cerrahi ile kür sağlanır. İnvaziv karsinomların yaklaşık yarısında tanı anında lokal veya uzak metastaz eşlik etmektedir.

Uzak metastaz: Kötü prognozun göstergesidir. En sık akciğer, kemik, adrenal bez, beyin ve meninkslere metastaz yapmaktadır. TNM sınıflamasında uzak

metastaz ‘‘M’’ ile gösterilir (43) (**Tablo 2**). Uzak metastazın varlığı tam kürü olanaksız kılmaktadır (44).

Tablo 2. AJCC, TNM sınıflamasında metastaz (M) durumu

M DURUMU	METASTAZ VARLIĞI
MX	Uzak metastaz varlığı bilinmiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut

Lenf nodu metastazı: İnvaziv meme karsinomlarında uzak metastazın olmaması halinde aksiller lenf nodlarının tutulumu en önemli prognostik faktördür (44). Bir lenf nodunda metastaz bulunma ihtimali metastatik odağın çapı, lenf nodunun çapı ve makroskopide disseke edilen lenf nodu adediyle ilişkilidir (Tablo 3). Hematoksilen&Eozin (H&E) ile morfolojik olarak negatif olduğu düşünülen bir lenf nodunda, seri kesitlerle ve immunhistokimyasal yöntemle metastaz yakalanma olasılığı % 10–20 arasında değişmektedir (10).

Tüm lenf nodları negatif olan bir olguda 10 yıllık sağkalım %70-80 iken, 1-3 pozitif LN varlığında bu oran %35-40’a, 10’dan fazla pozitif LN varlığında ise %10-15’e gerilemektedir. Lenf nodlarına makrometastazların prognostik önemi kanıtlanmış olup, ancak mikrometastazların klinik önemi açık değildir. Aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastaların yaklaşık %10-20’sinde uzak metastaz vardır ve yaklaşık aynı oranda hasta meme kanseri nedeniyle ölmektedir. Bu hastalarda metastaz, internal mammaryan lenf nodları veya hematojen yolla ortaya çıkıyor olabilir (44).

Tablo 3. AJCC-TNM sınıflamasına göre lenf düğümü metastaz (N) durumu (10)

N durumu	Lenf Düğümü Metastaz Durumu (Patolojik Sınıflama)
pNx	Bölgesel LN'lerinin durumu bilinmiyor.
pN0	H&E ile bölgesel LN metastazı yok.
pN0 (i-)	H&E ya da İHK ile tespit edilebilen tümör hücresi yok.
pN0 (i+)*	H&E ya da İHK ile 0,2 mm'den küçük izole tümör hücreleri varlığı.
pN0(mol-)	Histolojik LN metastazı yok, moleküler teknikler (RT-PCR)** negatif.
pN0(mol+)	Histolojik LN metastazı yok, moleküler teknikler (RT-PCR) pozitif.
pN1mi***	Mikrometastaz (0,2 mm ve/veya 200 hücreden fazla, fakat 2 mm'den küçük.
pN1	1-3 ipsilateral aksiller metastatik LN varlığı ve/veya internal mammariyan LN'de sentinel LN diseksiyonu ile tespit edilebilen metastaz
pN2	4-9 ipsilateral aksiller metastatik LN varlığı veya aksillada tutulum olmaksızın internal mammariyan LN'lerinde "klinik olarak tespit edilebilen"**** metastaz.
pN3	>10 ipsilateral metastatik LN varlığı veya infraklaviküler LN metastazı veya >1 fazla aksiller LN metastazı durumunda klinik olarak tespit edilen internal mammariyan LN metastazı veya >3 aksiller LN metastazı durumunda internal mammariyan LN'lerinde mikrometastaz/sentinel LN diseksiyonu ile tespit edilebilen metastaz veya ipsilateral supraklaviküler LN metastazı

*İzole tümör hücreleri, histolojik kesitte H&E ve İHK olarak tespit edilebilen 200 hücreden az veya 0.2 mm'den küçük gruplardır. İTH içeren LN'leri pozitif LN olarak kabul edilmez, ama toplam LN sayısı içine dahil edilirler.

**RT-PCR (reverse transcriptase/polymerase chain reaction)

*** Mikrometastaz 2 mm (0,2 cm)'den küçük, makrometastaz (pozitif LN) 2 mm'den büyük metastazdır.

****Görüntüleme yöntemleri (lenfosintigrafi dışında) veya klinik muayene ile tespit edilen ve malignite lehine fazla şüpheli bulguları olan veya sitolojik olarak ince iğne aspirasyon biyopsisinde patolojik makrometastaz varlığı tahmin edilen.

Tümör boyutu: Tümör boyutu, LN tutulumundan sonra, en önemli ikinci parametre olup, tek başına kullanılabilen en önemli prognostik faktördür (10,44). TNM sınıflamasında tümör boyutları için patolojik ve klinik sınıflamada benzer ölçütler kullanılır (9) (Tablo 4). LN tutulumundan bağımsız bir faktör olmakla birlikte tümör boyutu arttıkça aksiller LN tutulumu olasılığı da artar. LN tutulumu olmayan bir olguda karsinom alanının çapı 1 cm'den az ise bu hastanın 10 yıllık sağkalım oranı %90'nın üzerindeyken 2 cm'in üstündeki tümörlerde bu oran %77'ye düşer (44).

Multipl invaziv odak görülen olgularda, odaklar aynı kadranda ise multifokalite, farklı kadrarlarda ise multisentrisiteden söz edilir. Multisentrik veya multifokal tümörlerde, AJCC evrelemesinde büyük boyutlu tümör odağı esas alınır (8)

Tablo 4. AJCC-TNM sınıflamasına göre tümör (T) evrelemesi (10)

T Durumu	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör yok
Tis	İn situ karsinom
Tis(DCIS)	İn situ duktal karsinom
Tis(LCIS)	İn situ lobüler karsinom
Tis (Paget)	İnvaziv tümör olmaksızın meme başının paget hastalığı
T1	2 cm veya daha küçük boyutlu tümör
T1mic	Mikroinvazyon $\leq 0,1$ cm
T1a	$>0,1 - \leq 0,5$ cm
T1b	$>0,5 - \leq 1$ cm
T1c	$>1 - \leq 2$ cm
T2	$>2 - <5$ cm çaplı tümör
T3	>5 cm
T4	Herhangi bir boyutta ancak aşağıdakilerden en az biriyle uyumlu tümör
T4a	Göğüs duvarı tutulumu
T4b	Aynı memede deride ödem veya ülserasyon veya satellit nodül varlığı
T4c	T4a ve t4b' nin birlikte olması
T4d	İnflamatuar karsinom

Histolojik tip: Histolojik tiplendirme için WHO 2012 (World Health Organization- Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması kullanılmaktadır. Güncel sınıflama **Şekil 6 'de** verilmiştir (15). İnvaziv meme karsinomlarının çoğu eski sınıflamaya göre invaziv duktal karsinom morfolojisindedir. Daha iyi prognozlu olan tübüler, müsinöz ve adenoid kistik karsinom gibi meme karsinomları düşük derecelidirler. Az diferansiye, taşlı yüzük hücreli ve inflammatuar karsinomlar ile karsinosarkomlar ise meme kanserinin agresif davranışlı tipleridir. İnflamatuar karsinomlarda 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık % 11'dir. Pür medüller karsinom derecesi yüksek olduğu halde nispeten iyi prognoza sahiptirler. Mikst tümörlerde prognoz, baskın olan tip gibidir.

Şekil 6. Meme Tümörleri Klasifikasyonu (WHO 2012) (15)

• Epiteyial Tümörler - Mikroinvaziv karsinom - İnvaziv karsinom NST(spesifik tip olmayan) (eski sınıflamada İnvaziv duktal karsinom, NOS) ✓ Mikst karsinom ✓ Pleomorfik karsinom ✓ Osteoklastik dev hücreli karsinom ✓ Koryokarsinomatöz özellikleri olan karsinom ✓ Melanotik özellikleri olan karsinom - İnvaziv lobüler karsinom (klasik, solid, alveolar, pleomorfik, tubulolobüler, mikst) - Tübüler karsinom - İnvaziv kribriform karsinom - Medüller karsinom - Müsinöz karsinom ve bol müsin içeren diğer tümörler ✓ Müsinöz karsinom ✓ Kistadenokarsinom ve prizmatik hücreli müsinöz karsinom ✓ Taşlı yüzük hücreli karsinom - Nöroendokrin tümörler ✓ Solid nöroendokrin hücreli karsinom ✓ Apikal karsinoid tümör ✓ Küçük hücreli / yulaf hücreli karsinom ✓ Büyük hücreli nöroendokrin karsinom - İnvaziv papiller karsinom - İnvaziv mikropapiller karsinom - Apokrin karsinom - Metaplastik karsinomlar ✓ Saf epiteyial metaplastik karsinomlar - o Skuamoz hücreli karsinom - o İğsi hücre metaplazili adenokarsinom - o Adenoskuamoz karsinom - o Mukoepidemoid karsinom ✓ Mikst epiteyial/mezenkimal metaplastik karsinomlar - Lipidden zengin karsinom - Sekretuar karsinom - Onkositik karsinom - Adenoid kistik karsinom - Asinik hücreli karsinom - Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom - Sebaseöz karsinom - İnflamatuar karsinom - Lobüler neoplazi ✓ Lobüler karsinoma in situ - Intraduktal proliferatif lezyonlar ✓ Olağan duktal hiperplazi (Usual ductal hyperplasia) ✓ Düz epiteyial atipi (Flat epithelial atypia) ✓ Atipik duktal hiperplazi ✓ Duktal karsinoma in situ - Mikroinvaziv karsinom - Intraduktal papiller neoplaziler ✓ Santral papillom ✓ Periferik papillom ✓ Atipik papillom ✓ İntraduktal papiller karsinom ✓ İntrakistik papiller karsinom - Benign epiteyial proliferasyonlar ✓ Adenozis (varyantlar dahil) - o Sklerozan adenozis - o Apokrin adenozis - o Blunt duktos adenozis	- o Mikroglandüler adenozis - o Adenomyopiteyial adenozis ✓ Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon ✓ Adenomlar - o Tübüler adenom - o Laktasyon adenomu - o Apokrin adenom - o Pleomorfik adenom - o Duktal adenom • Myopiteyial lezyonlar - Myopiteyiozis - Adenomyopiteyial adenozis - Adenomyopiteyoma - Malign myopiteyoma • Mezenkimal tümörler - Hemanjioma - Angiomatozis - Hemangioperisitom - Psödoangiomatoz stromal hiperplazi - Myofibroblastoma - Fibromatozis (agresif) - İnflamatuar myofibroblastik tümör - Lipom ✓ Anjiolipom - Granüler hücreli tümör - Nörofibrom - Schwannoma - Anjiyosarkom - Liposarkom - Rabdomiyosarkom - Osteosarkom - Leiomyom - Leiomyosarkom • Fibroepiteyial tümörler - Fibroadenom - Fillodes tümörü ✓ Benign ✓ Borderline ✓ Malign - Periduktal stromal sarkom, düşük dereceli - Meme hamartomu • Meme başı tümörleri - Meme başı adenomu - Siringomatöz adenom - Meme başının Paget hastalığı • Malign lenfoma - Diffüz büyük B-hücreli lenfoma - Burkitt lenfoma - MALT tipi ektranodal marjinal-zon-B-hücreli lenfoma - Foliküler lenfoma • Metastatik tümörler
--	--

Histolojik Derece (Greyd): İnvaziv duktal karsinomda, tübül ya da gland formasyonu oluşturmaları, nükleer pleomorfizm ve mitoz esas alınarak oluşturulan

modifiye Bloom-Richardson- Elston sistemi Nottingham derecelendirme sistemi kullanılır (44) (**Tablo 5**).

Yüksek histolojik derece, LN tutulumu ve tümör boyutundan bağımsız olarak, uzak metastaz ve kısa sağkalım süresi ile ilişkisi gösterilmiştir (45). Ayrıca histolojik derece kemoterapiye cevap için de yararlı bilgi verir, bu nedenle prognostik olduğu kadar prediktif bir faktördür. Yapılan pek çok çalışmanın sonuçlarına göre; yüksek dereceli tümörler kemoterapiye daha iyi yanıt verirken, düşük dereceli tümörlerin hem adjuvan hem de neoadjuvan tedaviye yanıtı daha kötüdür (46).

Tablo 5. Modifiye Bloom-Richardson sistemi Nottingham derecelendirme sistemi

Tübül yapma (%)	Skor
>75	1
10-75	2
<10	3
Mitoz (10 BBA)(0,55mm, 0,238 mm^{2*})	Skor
0-8	1
9-17	2
≥17	3
Nükleer Pleomorfizm	Skor
Minimal (kromatin düzenli)	1
Orta şiddette (açık kromatin, nükleol varlığı)	2
Belirgin (hücre çapı ve şeklinde belirgin varyasyon ± bizar nükleus ve belirgin nükleoller)	3
Skor Toplamı	Histolojik Greyd
3-5 puan	Greyd 1
6-7 puan	Greyd 2
8-9 puan	Greyd 3

*: Mitoz sayısı mikroskobun tipine göre değişmektedir.

Östrojen ve progesteron reseptörü (ER ve PR): Meme karsinomlarının %50–85'i ER eksprese eder ve genellikle postmenopozal dönemde daha sıktır. ER ve/veya PR ekspresyonu olgunun HT'den faydalanacağını gösterir. ER ve PR'nin birlikte pozitif olduğu tümörlerde HT'ye cevap verme şansı %80 iken, birinin pozitif olması halinde bu oran %40'tır. ER ve PR'nin birlikte negatif olduğu durumlarda HT'ye %10'dan daha az yanıt verme eğilimindedir (44).

HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2): HER2 (c-erb B2) hücre kontrolünde çeşitli büyüme faktörleri için koreseptör görevi üstlenen bir transmembran glikoproteinidir. Meme kansinonlarının %20–30’unda eksprese edilir. Çoğu çalışmanın sonucuna göre HER2 pozitifliği kötü prognozla ilişkili bulunmasına rağmen monoklonal antikor olan trastuzumab (Herceptin) tedavisine cevap şansı doğmaktadır (44).

Proliferasyon indeksi: Flow sitometri, timidin labeling indeks veya hücre siklusunda salınan proteinlerin (örn. siklinler, Ki67) İHK olarak tespit edilmesiyle ölçülebilir. Proliferasyon indeksinin yüksek oluşu kötü prognostik faktördür (44)

Lenfovasküler invazyon: Özellikle T1, LN negatif olgularda önemli bir bağımsız prognostik faktör olup tümör periferinde araştırılmalıdır. En önemli görevi aksiler LN tutulum riskini göstermesidir. (47)

DNA içeriği: Anöplöid tümörler diploid olanlara göre daha kötü prognozludur (44).

Diğer prognostik faktörler: Yapılan çalışmalarda; yaş, neoadjuvan tedavi cevabı, BRCA1 durumu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, tümör stromasındaki elastozis varlığı, cerrahi sınırların durumu, mikrodamar yoğunluğu, fibrotik odak varlığı ve p53 mutasyonu gibi faktörler ile de tümör prognozu arasında ilişki gösterilmiştir.

2.3.3. Moleküler Sınıflama ve Prognostik Önemi

Sporadik meme kanserleri arasında gen ekspresyon farklılıklarını belirleyen ilk kapsamlı ve çığır açan çalışma, 2000 yılında Perou ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilerek meme tümörleri dört ana gruba ayrılmıştır: 1) Lüminal hücre benzeri, 2) Bazal hücre benzeri, 3)Normal epitel benzeri, 4) HER2 pozitif grup (48)

Lüminal: En büyük grup olup ER pozitifdir ve normal lüminal hücrelerin özellikleri olduğu düşünülen genlerin artmış transkripsiyonunu gösterirler. Lüminal A’da ER ile ilişkili genlerin ekspresyonu daha fazla iken, lüminal B’de proliferatif genler daha fazla eksprese edilir ve genellikle HER2 ekspresyonu yüksektir.

Bazal benzeri: Üçlü negatif (ER/PR negatif, HER2 negatif) tümörler olup, myoepitelyal hücre ve kök (progenitör) hücre belirteçlerinin (ör: CK5/6, CK14, CK17, p-kaderin, p63, laminin) ekspresyonu fazladır (44). Genellikle yüksek proliferasyon hızı

ve yüksek histolojik dereceye sahip, sık visseral organ ve beyin metastazının görüldüğü kötü prognozlu tümörlerdir.

HER2 eksprese eden: HER2 onkogen ekspresyonu yüksek olup, ER negatif tümörlerdir. Genellikle kötü diferansiyedirler ve yüksek proliferasyon hızları vardır (44). Beyin metastazı sık görülür. Lüminal A tümörlerle kıyaslandığında anlamlı olarak daha fazla grade 3 tümör bu grupta yer alır ve daha sık aksiller LN metastazı izlenir (49). Ancak hedefe yönelik (anti-HER2) tedaviye iyi yanıt verirler.

Normal meme benzeri (null tip): Gen ekspresyon biçiminin normal dokuya benzerliği ile karakterizedir. Özgün bir tümör ekspresyon biçimi olup olmadığı henüz belli değildir (44).

2.3.4. Meme Karsinomunda Retraksiyon Artefaktı

Retraksiyon artefaktı, formolle fikse, parafinle bloklanmış doku kesitlerinde tümöral bezleri ve tümör adalarını çevre stromadan ayıran, endotel ile döşeli olmayan şeffaf boşluklardır. ‘Periasiner halo’, ‘ayrılma artefaktı’ ve ‘ retraksiyon klefi’ olarak da isimlendirilebilir. Retraksiyon artefaktı frozen inceleme kesitlerinde gözlenmez. Artefakt olarak adlandırılrsa da bazı karsinomlarda (bazal hücreli karsinom, prostat adenokarsinomu gibi) tanısal ipucu olabilir. İlk defa bu fenomen, 1960’da Halpert ve arkadaşları tarafından otopsi materyallerinde prostat adenokarsinomunda tanımlanmıştır (50). Meme karsinomlarında retraksiyon artefaktı lenfovasküler invazyonla sıklıkla karışabilir. Lenfovasküler invazyonda tümör embolisi endotelle döşeli boşluk içindedir. Tümör embolisi retraksiyon artefaktında çoğunlukla içinde bulunduğu boşluğun şeklini almaya meyillidir, lenfovasküler invazyonda ise genellikle boşluktan farklı şekildedir (51). Bu ayrım da lenfatik endotel belirteci olan D2-40 (52) ve endotel belirteçleri CD31 ve CD34 (53) kullanılabilir.

Meme karsinomları içerisinde %1-6 oranında görülen, en agresif formu olan pür invaziv mikropapiller karsinom (İMPK), fibrovasküler kor içermeyen mikropapiller veya tübüler- alveolar yapılanma gösteren , şeffaf boşluklar içinde hücre kümeleri ile karakterizedir (54,55). Tümör kümelerinde apikal yüzleri dışa stromaya doğru polarizedir. Bu özellik EMA ve MUC-1 immün boyaları ile daha iyi görünür. Peterson bu özelliği iç-dış paterni olarak tanımlamıştır (56). İMPK’ da tanı

anında %75 hastada LVI ve LN metastazı varlığı kötü prognozlu olmasının sebebidir (54). Retraksiyon artefaktı görülen olgularda ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Stromal etkileşimler, artmış vasküleriteye 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 düzenleyebilir (57). Harveit, meme stromasının, lenfatiklerle bağlantılı stromal kanalları oluşturabilecek zayıflatılmış hücrelerden oluşan ‘gizli lenfatik sistem’ içerdiğini iddia etmiştir (58). Damiani ve arkadaşları, ‘pre-lenfatik kanallar’ ile psödoanjiomatöz stromal hiperlazi arasında bir ilişki olabileceğini önermişler ve birçok araştırmacının aksine frozen kesitlerinde de görülen gerçek boşluklar olduğunu düşünmüşlerdir (59,60). Acs ve arkadaşları, 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 lenfovasküler invazyonun erken aşaması olabileceği öne sürmüştür (61).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu seçimi

Bu çalışmaya K.T.Ü Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’nda Ocak 2010 ile Aralık 2015 yılları arasında, modifiye radikal mastektomi materyallerinde invaziv duktal karsinom tanısı almış 191 vaka dahil edilmiştir. Arşiv taraması sonuçlarına göre, elde edilen olguların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, lokalizasyon, boyut, multisentrisite, diferansiasyon dereceleri, tümörün ER, PR ve HER2 pozitifliği, tümör T, N, M durumu bilgisayar kayıtları ve patoloji istem formlarından tespit edilerek kaydedilmiştir.

Bu tez çalışması KTÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 17/05/2016 tarih ve 12 karar numarası ile onaylanmıştır.

3.2. Klinik ve Histopatolojik Bulguların Belirlenmesi

191 adet invaziv duktal karsinom vakasına ait H&E boyalı lamalar patoloji raporlarıyla birlikte Olympus BX50 mikroskopta tekrar gözden geçirildi. Hastaların tanı anındaki yaşları, tümörün lokalizasyonu, tümör odağı sayısı, en büyük tümör çapı, histolojik tipi, in situ karsinom ve yaygın in situ karsinom varlığı, histolojik greydi, nükleer greydi, patolojik evreleri, toplam ve pozitif aksiller LN sayısı, lenfovasküler invazyon, hormon reseptör durumu kaydedildi. Hastaların histopatolojik değerlendirmesi WHO-2003 sınıflamasına göre yapıldı. Histolojik derecelendirme için “Modifiye Scarff-Bloom-Richardson Derecelendirme Sistemi” kullanıldı. Her olgunun “Hastane İşletim Sistemi” içindeki bilgileri taranarak uzak metastaz ve sağkalım belirlendi.

Ayrıca tüm olguların tümörü temsil eden preparatlarında retraksiyon artefaktı 2 patolog tarafından değerlendirildi.

3.2.1. Tümör Evresi

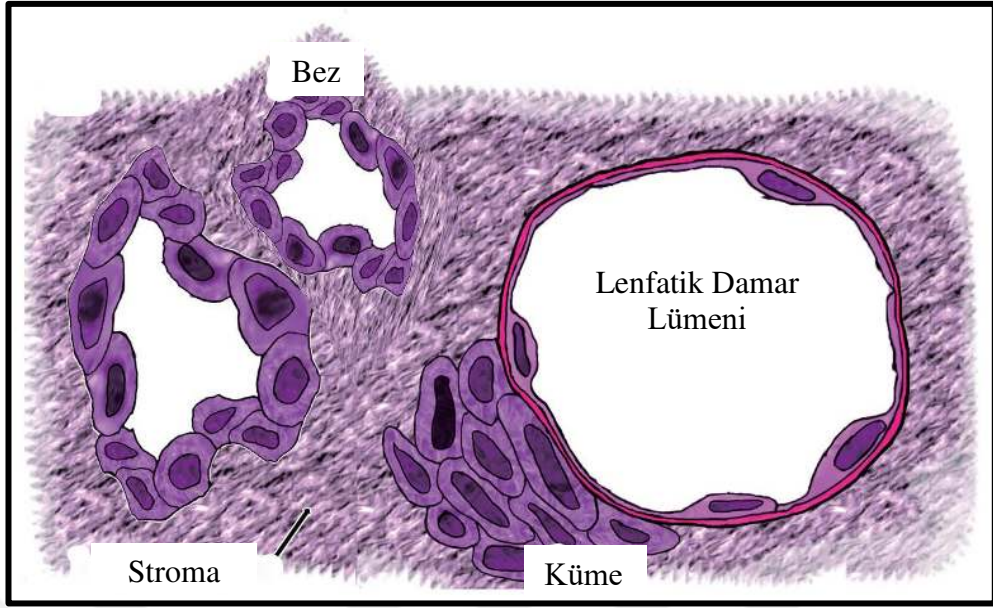
Meme kanseri evrelemesinde en son 2010 yılında güncellenen AJCC (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)'nin tümör, lenf düğümü, metastaz (TNM) sınıflaması kullanılmaktadır. T; tümör büyüklüğünü, N; bölgesel lenf düğümlerinin tutulumunu, M; ise uzak metastazları gösterir. (9)

Tablo 6. AJCC Evreleme Sistemi (2010).

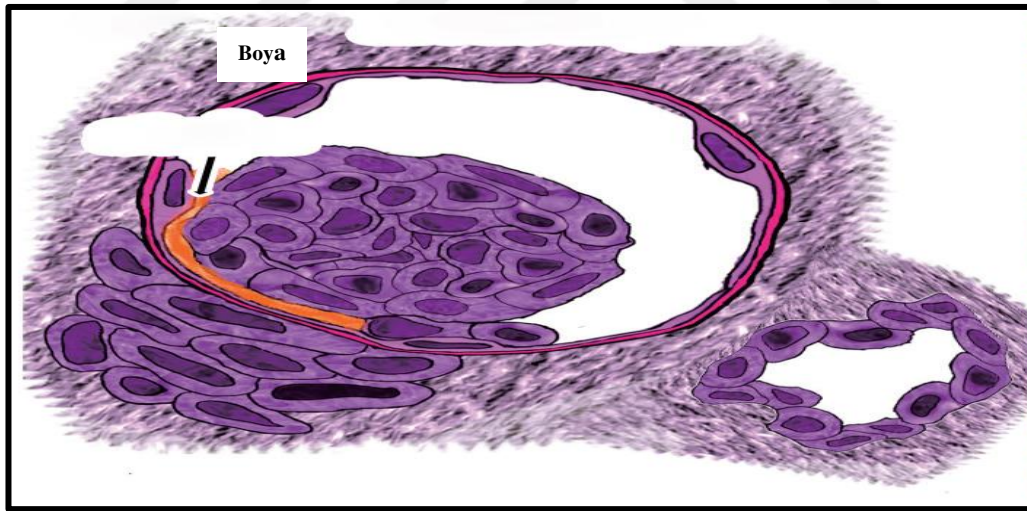
EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE I	T1	N0	M0
EVRE IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
EVRE IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
EVRE IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
EVRE IIIB	T4	N1,N2,N3	M0
EVRE IIIC	Herhangi T	N3	M0
EVRE IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

3.2.1. Lenfovasküler İnvazyon

Tümörü temsil eden preparatlarda lenfovasküler invazyon yeniden değerlendirilmiştir. Tümörün çevresinde, en az 1 mm. yakın uzaklıkta olacak şekilde endotel ile döşeli belirgin boşluklarda tümör embolisi aranmıştır.



Şekil 7. Meme stromasında lenfatik damara komşu kanser hücre kümeleri (illüstrasyon)

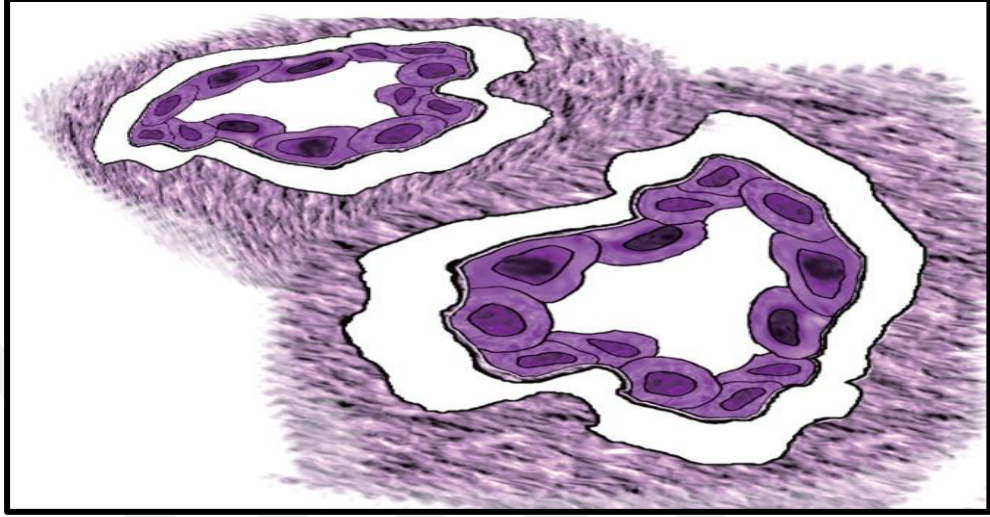


Şekil 8. Gerçek lenfatik invazyon (illüstrasyon)

3.2.2. Retraksiyon Artefaktı

Her bir vakada tümör içeren tüm H&E boyalı preparatlar incelenmiştir. Peritümöral retraksiyon artefaktı; tümöral bezleri ve tümör adalarını çevre stromadan ayıran, endotel ile döşeli olmayan şeffaf boşluklar olarak değerlendirilmiştir. Tüm

tümöral dokudaki retraksiyon artefaktı oranı % cinsinden hesaplanmıştır. Retraksiyon artefakt 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 sınıflandırılmıştır (62). +2 ve üzeri anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 9. LVI taklid eden retraksiyon artefaktı (illüstrasyon)

3.3. İmmünohistokimyasal İnceleme

3.3.1. Antikorlar

Bazı olgularda endotelial belirteç olan CD31 ve D2-40 antikorlar ile boyalı preparatlar ve yine bazı vakalarda invaziv mikropapiller karsinom ayırıcı tanı amacıyla uygulanan EMA (epithelial membrane antigen) boyalı preparatlar gözden geçirilmiştir. Yeniden değerlendirilme esnasında, kuvvetli lenfovasküler invazyon şüphesi olan vakalarda D2-40 antikoruna uygulanmıştır.

3.3.2. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Dokuların tümü, %10'luk tamponlanmış nötral formalin solüsyonunda 24 saat fikse edilmiş ve parafinde bloklanmıştır. İncelenen kesitlerden, tümörü en iyi temsil eden, kanama ve nekroz içermeyen birer blok seçilmiştir. Seçilen bloklardan 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak D2-40 (monoclonal mouse, clone D2-40,

DAKO, Carpinteria, USA) streptavidin biotin peroksidaz yöntemi kullanılarak immünohistokimyasal çalışma yapılmıştır. Deparafinize edilen kesitlerin endojen peroksidaz aktivitesi %3'lük hidrojen peroksit solüsyonunda 10 dakika inkübe edilerek giderilmiştir. Bundan sonra kesitler sitrat tamponu içerisinde 35 dakika kaynatılıp oda ısısında 20 dakika soğumaya bırakılmıştır. Kesitlere 5'er dakika blok antikor, 2 saat D2-40 antikor uygulanmıştır. Biotinli anti-immünglobulin ve streptavidin-peroksidaz konjugat ile 10'ar dakika inkübe edilmiştir. Renklendirici ajan olarak 3,3'-diamino benzidin (DAB) içeren kit (DAKO, Carpinteria, USA) kullanılmıştır. Son olarak kesitler Mayer hematoksilin ile 60 saniye boyanmıştır. Kesitler DAB uygulamasına kadar tüm aşamalarda pH 7,6 fosfat tamponu ile, DAB uygulamasından sonra ise distile su ile yıkandı. İşlemler oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

3.3.3. İmmünohistokimyasal İncelemenin Değerlendirilmesi

Değerlendirmeler Olympus BX50 mikroskopta X400 büyütmede preparatların tüm alanları incelenerek yapılmıştır. İç kontrol olarak D2-40 için tümör dışı dokudaki myoepitelyal hücreler ve lenfatikler, CD31 için damar endotelileri kullanılmıştır.

3.4. İstatistiksel analiz

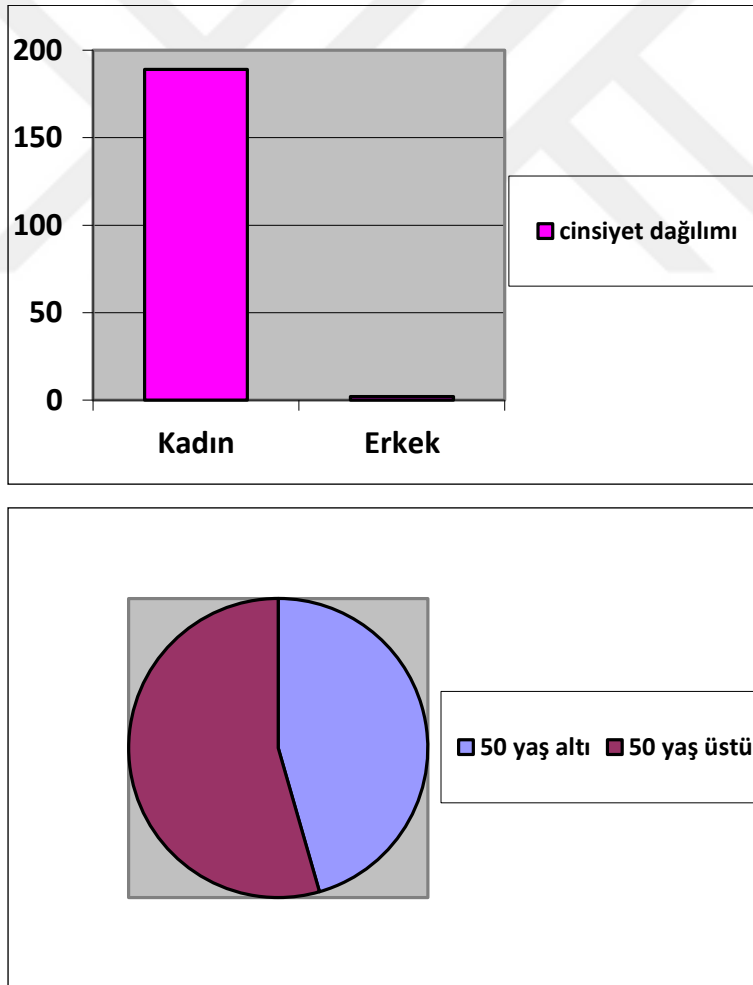
İstatistiksel analizler Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında 'Ki-kare' testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir. Genel sağ kalım analizleri için Kaplan- Meier yöntemi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

K.T.Ü Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı' nda Ocak 2010 ile Aralık 2015 yılları arasında modifiye radikal mastektomi materyallerinde invaziv duktal karsinom tanısı almış 191 vaka çalışmamıza dahil edilmiştir.

4.1. Yaş ve Cinsiyet

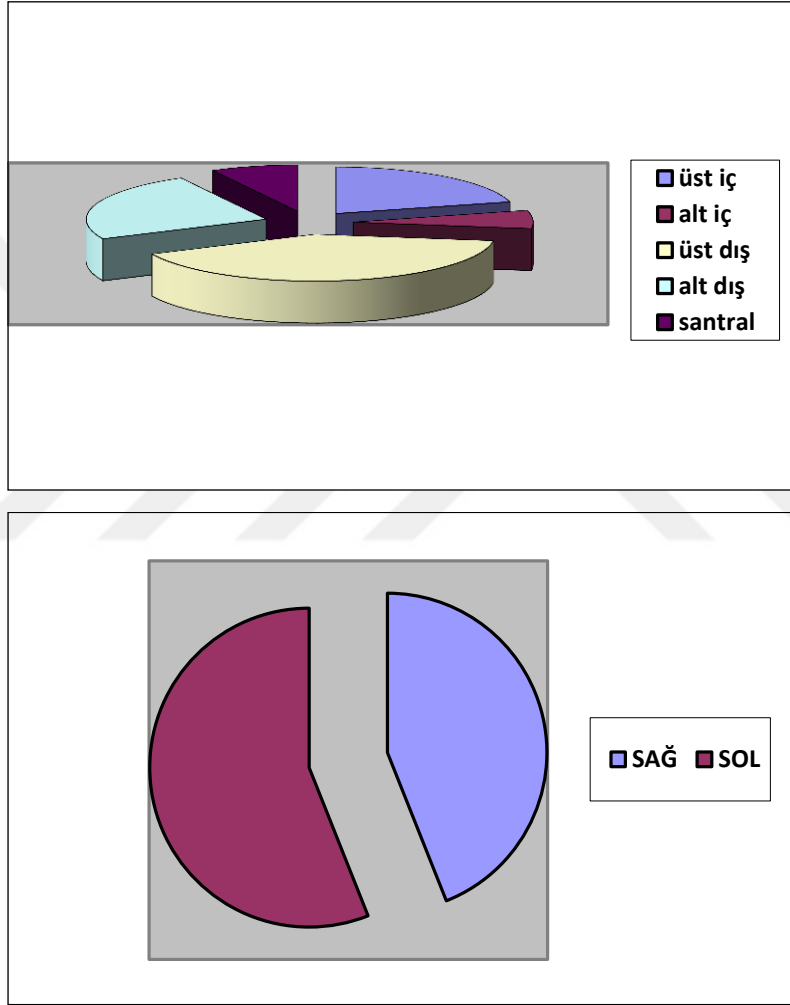
Olguların %99' u kadın(n=189), %1' i erkek (n=2) şekil Olguların yaş aralığı 17-87, ortalama yaş 52'dir. 87 (%45,5) olgu 50 yaş altında, 104 (%54,5) olgu ise 50 yaş üstündedir.



Grafik 1. Olguların cinsiyet ve yaş dağılımı

4.2. Lokalizasyon

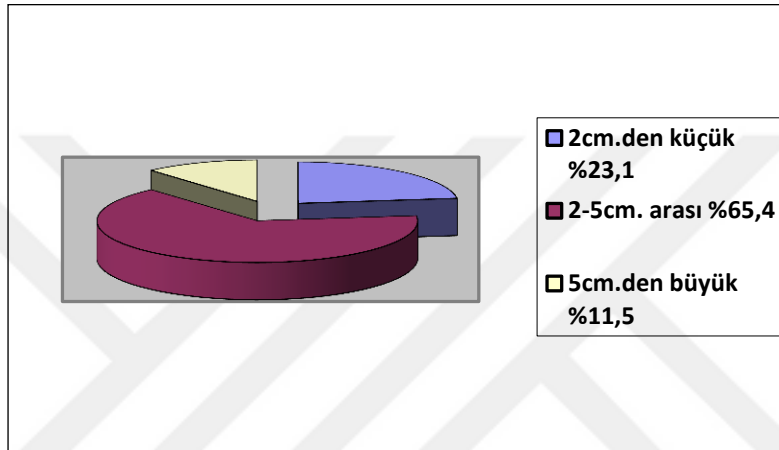
Tümör, hastaların 84'ünde sağ meme, 107'sinde sol memede olup, bunların 40'i (%20,9) üst iç kadran, 12'si (%6,3) alt iç kadran, 78'i (40.8) üst dış kadran, 46'sı (%24,1) alt dış kadran, 15'i (7,9) santral bölge yerleşimlidir. Tümör 176 (%) olguda tek odaklı iken, 15 (%7,9) olguda multifokalite ya da multisentrisite saptanmıştır.



Grafik 2. Olguların lokalizasyon dağılımı

4.3. Tümör Çapı

En küçük tümör çapı 0,9 cm, en büyüğü ise 9 cm olup ortalama çap 2,5 cm'dir. Hastaların 44 olgu (% 23,1) T1, 125 olgu (% 65,4) T2, 22 olgu (% 11,5) T3' tür. Multipl tümörü olan olgularda tümör çapı olarak en büyük odağın çapı esas alınmıştır ve histolojik derece, histolojik tip gibi parametreler de bu odağa göre belirtilmiştir. Hastaların 15' inde (%7,9) multipl tümör mevcuttur.



Grafik 3. Olguların tümör çapına göre dağılımı

4.4. Histolojik Greyd

191 vakanın 32 adedi (%16,8) greyd 1, 102 adedi (%54,3) greyd 2 ve 57 adedi (%29,8) greyd 3' tür. Histolojik greyd dağılımı Tablo 7 ' de gösterilmiştir.

Tablo 7. Histolojik greyd dağılımı

Histolojik greyd	n	%
Greyd 1	32	16,8
Greyd 2	102	54,3
Greyd 3	57	29,8

4.5. Nükleer Greyd

Vakaların 15 adedi (%7,9) greyd 1, 94 adedi (%49,2) greyd 2 ve 82 adedi (%42,9) greyd 3' tür. Histolojik greyd dağılımı Tablo 8 ' de gösterilmiştir.

Tablo 8. Nükleer greyd dağılımı

Nükleer greyd	n	%
Greyd 1	15	7,9
Greyd 2	94	49,2
Greyd 3	82	42,9

4.6. İn Situ Karsinom Varlığı

Tüm hastaların 119'inde (%62,3) tümör içinde veya çevresinde in situ karsinom izlenirken, 72'inde (%37,7) in situ karsinom saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. İn situ karsinom varlığı

İn situ karsinom varlığı	n	%
Yok	72	37,7
Var	119	62,3

4.7. İmmünohistokimyasal Bulgular

ER pozitif hasta sayısı 140 (%73,3), ER negatif hasta sayısı 51 (%26,7) bulunmuştur. PR pozitif hasta sayısı 103 (%53,9), PR negatif hasta sayısı 88 (%46,1) mevcuttur. HER2 pozitif olan toplam 67 (%35,1) hasta, HR negatifken HER2 pozitif hasta saptanmıştır. Hem hormon reseptörlerinin (ER ve PR) hem de HER2'nin negatif olduğu, üçlü negatif immünofenotip gösteren 22 hasta mevcuttur.

Tablo 10. ER, PR ve HER2 durumu

	n	%
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

4.8. Moleküler Alt Tipler

Tüm hastalar immünohistokimyasal boyanma özelliklerine göre moleküler alt tiplere ayrıldığında; 99 (%51,8) hasta lüminal A, 47 (%24,6) hasta lüminal B, 23 (%12,1) hasta HER2 eksprese eden tip, 22(%11,5) hasta bazal benzeri tip ile uyumlu bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11 :Moleküler alt tipler

Moleküler alt tipler	n	%
Luminal A	99	51,8
Luminal B	47	24,6
HER2	23	12,1
Bazal benzeri	22	11,5

4.9. Lenf Nodu Metastazı

Hastaların 113'sında (%59,2) bölgesel lenf nodu metastazı mevcut iken, 78'unda (%40,8) lenf nodu metastazı saptanmamıştır.

Tablo 12. Bölgesel lenf nodu metastazı

Lenf nodu metastazı	n	%
Var	113	59,2
Yok	78	40,8

4.10. Lenfovasküler İnvazyon

Hastaların 117'sinde (%61,3) LVİ mevcut iken, 74'unda (%38,7) LVİ saptanmamıştır. LVİ saptanan 22 hastada (%11,51) henüz LN metastazının olmadığı görülmüştür.

Tablo 13. Lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler invazyon	n	%
Var	117	61,3
Yok	74	38,7

4.11. Tümör Evresi

Çalışmamızda TNM evreleme sistemi kullanılmış, buna göre 18 olgu (% 9,4) Evre IA, 7 olgu (% 3,7) Evre IB, 56 olgu (% 29,3) Evre IIA, 31 olgu (% 16,2) Evre IIB, 37 olgu (% 19,4) Evre IIIA, 5 olgu (% 2,6) Evre IIIB, 16 olgu (% 8,4) Evre IIIC, 21 olgu (% 11) Evre IV olarak belirlenmiştir.

Tablo 14. Tümör evresi

Evre	n	%
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

4.12. Uzak Metastaz Durumu

Hastaların 21'inde (%11) uzak metastaz mevcut iken, 170' inde (%89) uzak metastaz saptanmamıştır.

Tablo 15. Uzak metastaz

Uzak metastaz	n	%
Var	21	11
Yok	170	89

4.13. Sağ Kalım

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.

4.14. Retraksiyon Artefaktı Varlığı

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.

Tablo 16. Retraksiyon artefaktı

Retraksiyon Artefaktı	n	%
0(YOK)	45	23,6
+1 (%0-%25)	51	26,7
+2 (%26-%50)	57	29,8
+3(%51-%75)	36	18,8
+4 (%76-%100)	2	1,0

Tablo 17. Verilerin demografik dağılım tablosu

	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 Metastazı		
Var	113	59,2
Yok	78	40,8
Lenfovasküler İnvazyon		
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
+4	2	1

4.15. Klinikopatolojik Veriler ile Retraksiyon Artefaktı Varlığının İlişkisi

4.15.1. Retraksiyon Artefaktı- Yaş İlişkisi

Retraksiyon artefaktı varlığı, ≤ 50 yaş olguların 40'ında (% 46) pozitif, 47'sinde (% 54) negatif saptanmıştır. >50 yaş olguların 55'inde (% 52,9) retraksiyon artefaktı görülmüştür. Yaş ile retraksiyon artefaktı varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,342$) (Tablo 18).

Tablo 18. Retraksiyon artefaktı ile olguların yaşının dağılım ve karşılaştırılma sonuçları

Yaş	RA (-)		RA(+)		p
	n	%	n	%	
≤ 50	47	54	40	46	0,342
>50	49	47,1	55	52,9	

4.15.2. Retraksiyon Artefaktı -Tümör Çapı İlişkisi

Retraksiyon artefaktı varlığı, ≤ 2 cm olguların 21'ünde (% 47,7) görülmüş olup, 23'ünde (%52,3) izlenmemiştir. Tümör çapı ile retraksiyon artefaktı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,174$) (Tablo 19).

Tablo 19. Retraksiyon artefaktı ile olguların tümör çapının dağılım ve karşılaştırılma sonuçları

Tümör çapı	RA (-)		RA(+)		p
	n	%	n	%	
≤ 2 cm	23	52,3	21	47,7	0,174
>2 cm	73	49,7	74	50,3	

4.15.3. Retraksiyon Artefaktı- Nükleer Greyd İlişkisi

Retraksiyon artefaktı varlığı, 15 greyd 1 olgunun 4'ünde (%26,7), 94 greyd 2 olgunun 48'inde (%51,1) ve 82 greyd 3 olgunun 43'ünde (%52,4) saptanmış ancak olguların nükleer greydleri ile retraksiyon artefaktı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,174$) (Tablo 20).

Tablo 20. Retraksiyon artefaktı ile olguların nükleer greydlerinin dağılım ve karşılaştırılma sonuçları

	RA (-)		RA(+)		p
	n	%	n	%	
Nükleer greyd					
G1	11	73,3	4	26,7	0,174
G2	46	48,9	48	51,1	
G3	39	47,6	43	52,4	

4.15.4. Retraksiyon Artefaktı- Histolojik Greyd İlişkisi

Retraksiyon artefaktı varlığı, 32 greyd 1 olgunun 11'inde (%34,4), 102 greyd 2 olgunun 59'unda (%57,8) ve 57 greyd 3 olgunun 25'inde (%43,9) saptanmış ancak olguların histolojik greydleri ile retraksiyon artefaktı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (**p=0,039**) (Tablo 21).

Tablo 21. Retraksiyon artefaktı ile olguların greydlerinin dağılım ve karşılaştırılma sonuçları

	RA (-)		RA(+)		p
	n	%	n	%	
Histolojik greyd					
G1	21	65,6	11	34,4	0,039
G2	43	42,2	59	57,8	
G3	32	56,1	25	43,9	

4.15.5. Retraksiyon Artefaktı- İn Situ Karsinom Varlığı İlişkisi

Çalışmamızda in situ karsinom odağı saptanan 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**) (Tablo 22).

Tablo 22. Retraksiyon artefaktı ile olguların in situ karsinom komponenti dağılım ve karşılaştırılma sonuçları

	RA (-)		RA(+)		p
	n	%	n	%	
İn situ karsinom varlığı					
Yok	45	62,5	27	37,5	0,009
Var	51	42,9	68	57,1	

4.15.6. Retraksiyon Artefaktı-Hormon Reseptör Durumu İlişkisi

Olguların ER, PR, Cerb B2 hormon reseptör durumları ile retraksiyon artefaktı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir. (sırasıyla p=0,541, p=0,517, p=0,265) (Tablo 23).

Tablo 23. Retraksiyon artefaktı ile hormon reseptörü durumunun karşılaştırılması

	RA (-)		RA(+)		p
	n	%	n	%	
ER					
Negatif	28	54,9	23	45,1	0,541
Pozitif	68	48,6	72	51,4	
PR					
Negatif	42	47,7	46	52,3	0,517
Pozitif	54	52,4	49	47,6	
c-erbB2					
Negatif	66	53,2	58	46,8	0,265
Pozitif	30	44,8	37	55,2	

4.15.7. Retraksiyon Artefaktı-Moleküler Alt Tip İlişkisi

Retraksiyon artefaktı; Luminal A tipin 51'inde (% 53,7), Luminal B tipin 24'ünde (% 51,1), HER2 eksprese eden tipin 13'ünde (%56,5) ve Bazal benzeri tipin 7'sinde (%31,8) saptanmış, olgularda moleküler alt tip ile retraksiyon artefaktı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır (p=0,333) (Tablo 24).

Tablo 24. Retraksiyon artefaktı ile olguların moleküler alt tiplerin karşılaştırılması

Moleküler tip	RA (-)		RA(+)		p
	n	%	n	%	
Luminal A	48	48,5	51	51,5	0,333
Luminal B	23	48,9	24	51,1	
HER2	10	43,5	13	56,5	
Bazal benzeri	15	68,2	7	31,8	

4.15.8. Retraksiyon Artefaktı-Patolojik Tümör Evre İlişkisi

Retraksiyon artefaktı; Evre I olguların 8'inde (% 32), Evre II olguların 40'ında (% 46), Evre III olguların 37' sinde (% 63,8) ve Evre IV olguların 10' unda (% 47,6) saptanmış, olguların patolojik tümör evreleri ile retraksiyon artefaktı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (**p=0,041**) (Tablo 25).

Retraksiyon artefaktı; Evre I ile Evre II grupları arasında karşılaştırılmıştır, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir (p=0,310).

Tablo 25. Retraksiyon artefaktı ile olguların tümör evrelerinin karşılaştırılması

EVRE	RA (-)		RA(+)		p
	n	%	n	%	
Evre I	17	68	8	32	0,041
Evre II	47	54	40	46	
Evre III	21	36,2	37	63,8	
Evre IV	11	54,4	10	47,6	

4.15.9. Retraksiyon Artefaktı-Lenfovasküler İnvazyon İlişkisi

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**) (Tablo 26).

Tablo 26. Retraksiyon artefaktı ile lenfovasküler invazyonun dağılım ve karşılaştırma sonuçları

	RA (-)		RA(+)		p
LVI	n	%	n	%	
Yok	55	74,3	19	25,7	0,000
Var	41	35	76	65	

4.15.10. Retraksiyon Artefaktı-Lenf Nodu Metastazı İlişkisi

Nodal metastazı olan toplam 113 olgunun 68'sinde (% 60.2) retraksiyon artefaktı mevcuttur. Lenf nodu metastazı ile retraksiyon artefaktı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**p=0,001**) (Tablo 27). Lenf nodu metastazı görülmeyip lenfovasküler invazyon izlenen 22 olgunun 14'ünde (%63,6) retraksiyon artefaktı mevcut olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,246).

Tablo 27. Retraksiyon artefaktı ile lenf nodu metastazının dağılım ve karşılaştırma sonuçları

	RA (-)		RA(+)		p
Lenf nodu metastazı	n	%	n	%	
Yok	51	65,4	27	34,6	0,001
Var	45	39,8	68	60,2	

4.15.11. Retraksiyon Artefaktı-Uzak Metastaz İlişkisi

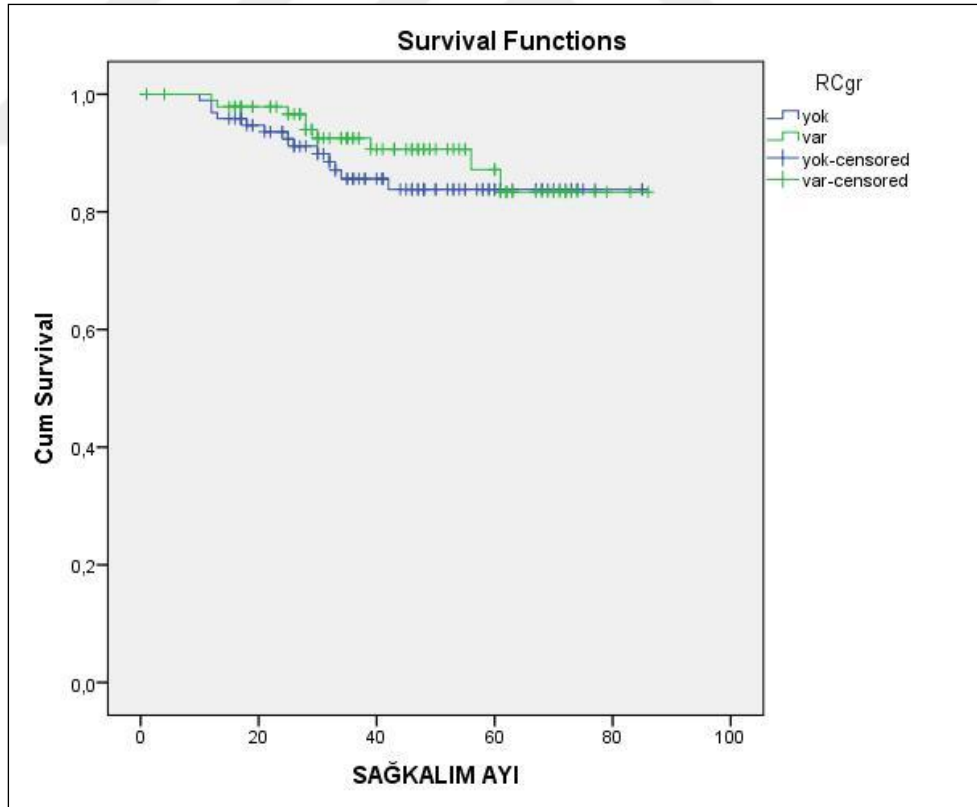
Uzak metastazı olan toplam 21 olgunun 10'unda (% 47,2) retraksiyon artefaktı izlenmiştir. Uzak metastaz ile retraksiyon artefaktı istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir (p=1,000) (**Tablo 26**)

Tablo 28. Retraksiyon artefaktı ile uzak metastazın dağılım ve karşılaştırma sonuçları

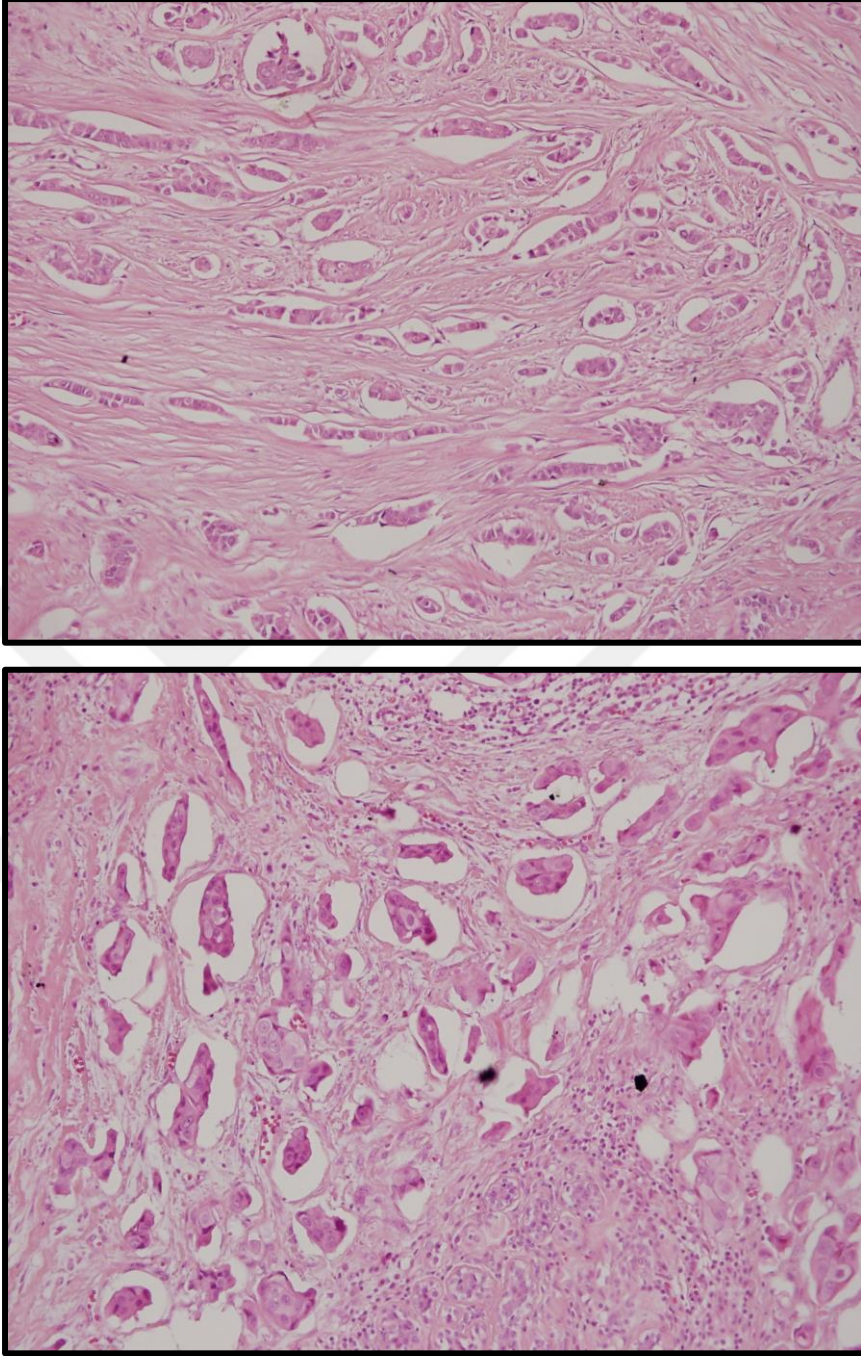
	RA (-)		RA(+)		
Uzak metastaz	n	%	n	%	p
M0	85	50	85	50	1,000
M1	11	52,4	10	47,2	

4.15.12. Retraksiyon Artefaktı -Genel Sağkalım İlişkisi

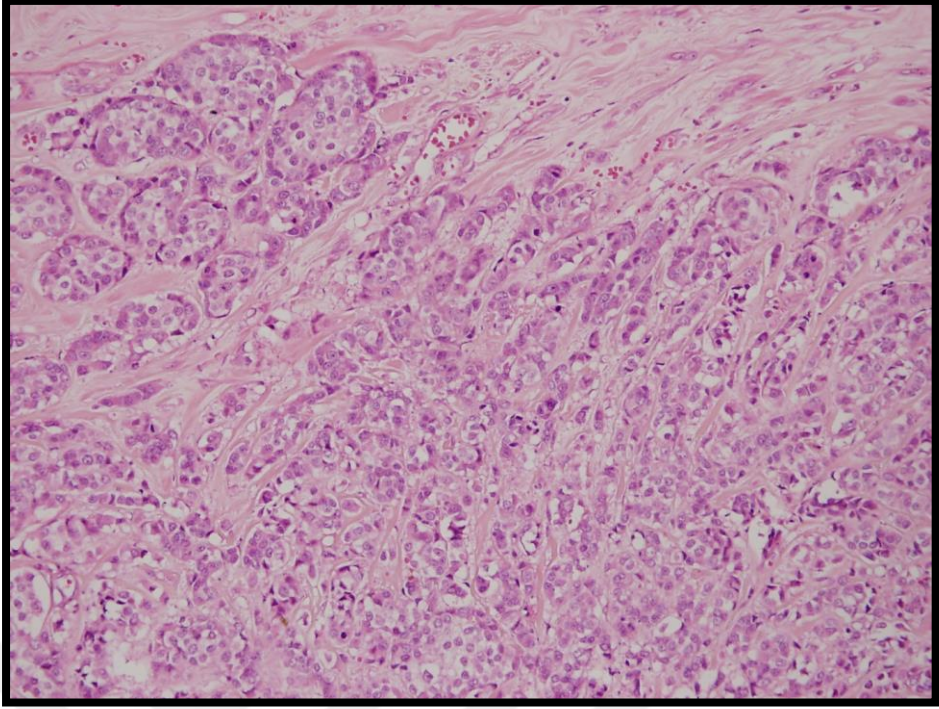
Kaplan Mayer analizi sonucunda retraksiyon artefaktı toplam sağ kalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür ($p=0,410$). Retraksiyon artefaktı var olan olgularımız 78,4 ay yaşarken, retraksiyon artefaktı görülmeyen olgularımız 75,3 ay yaşam süresine sahiptir (**Grafik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



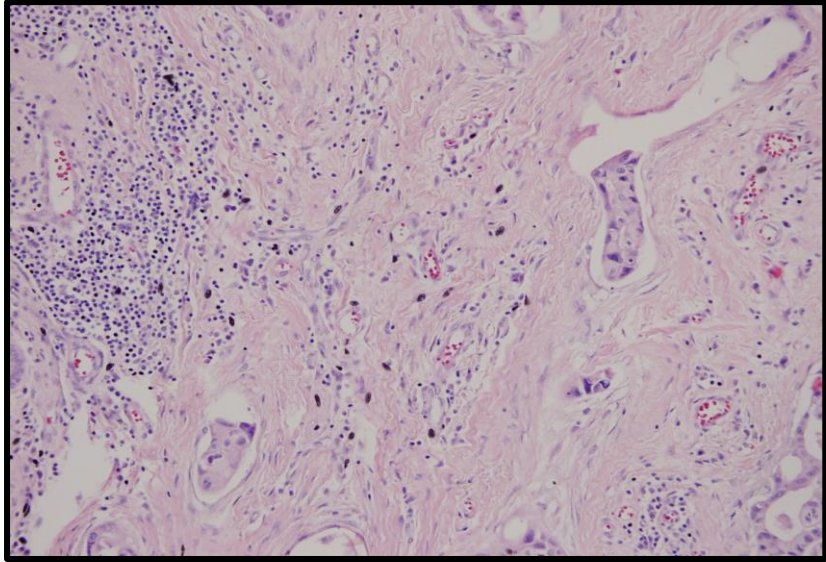
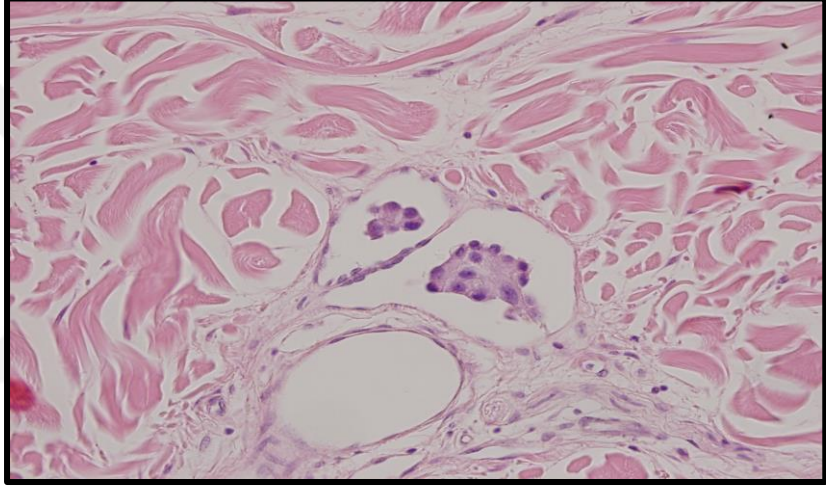
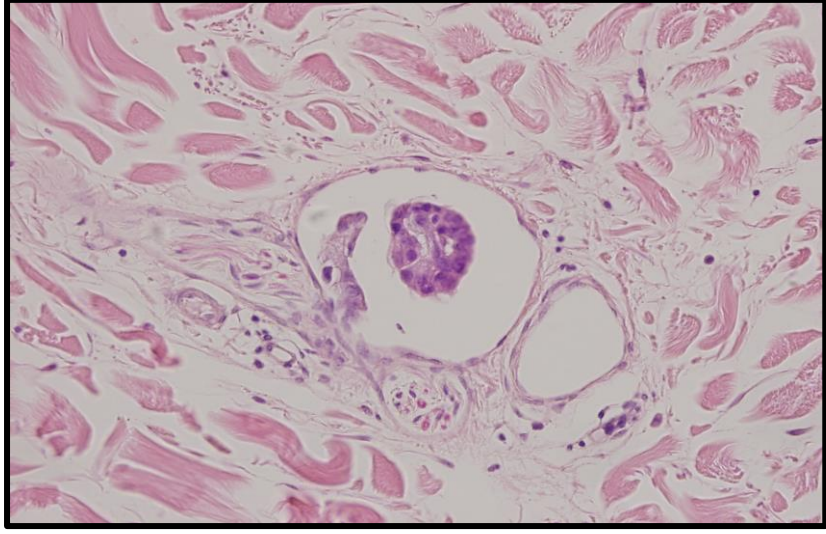
Grafik 4. Retraksiyon artefaktının genel sağkalım üzerine etkisi



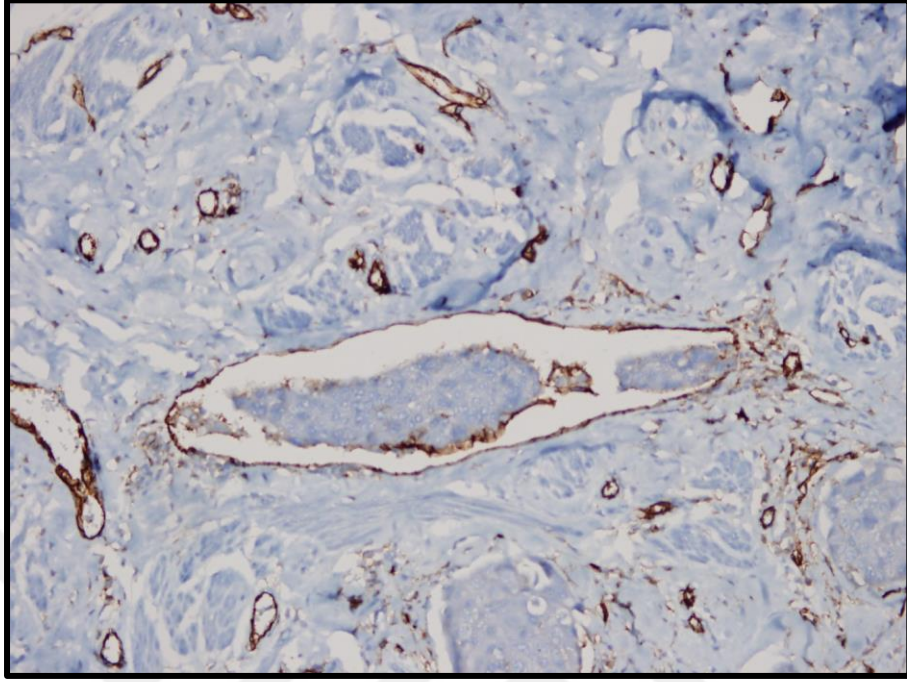
Resim 1. Retraksiyon artefaktının izlendiği 2 farklı meme karsinom olgusu



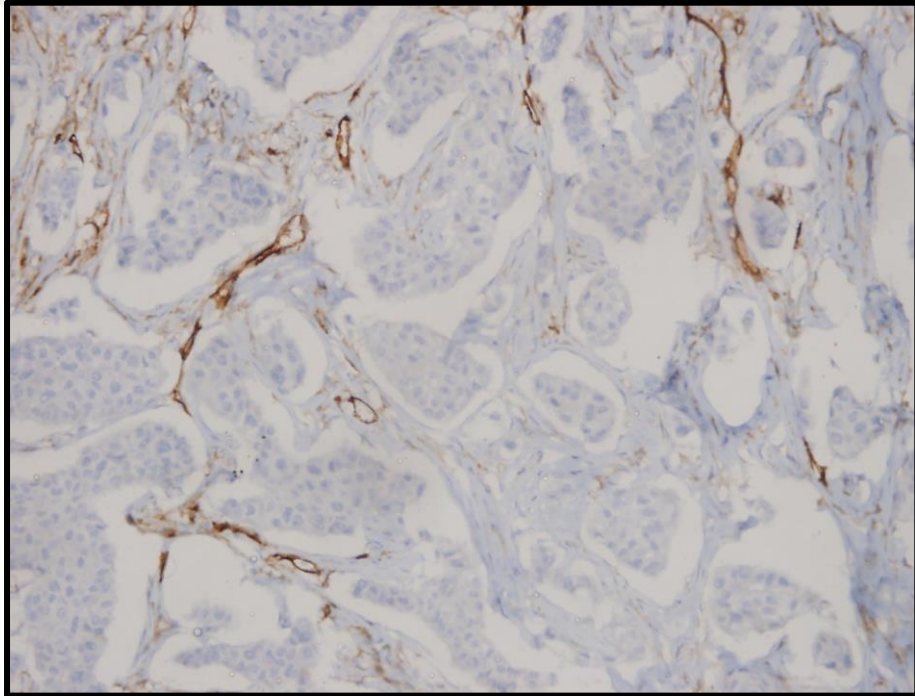
Resim 2. Retraksiyon artefaktı izlenmeyen meme karsinomu olgusu



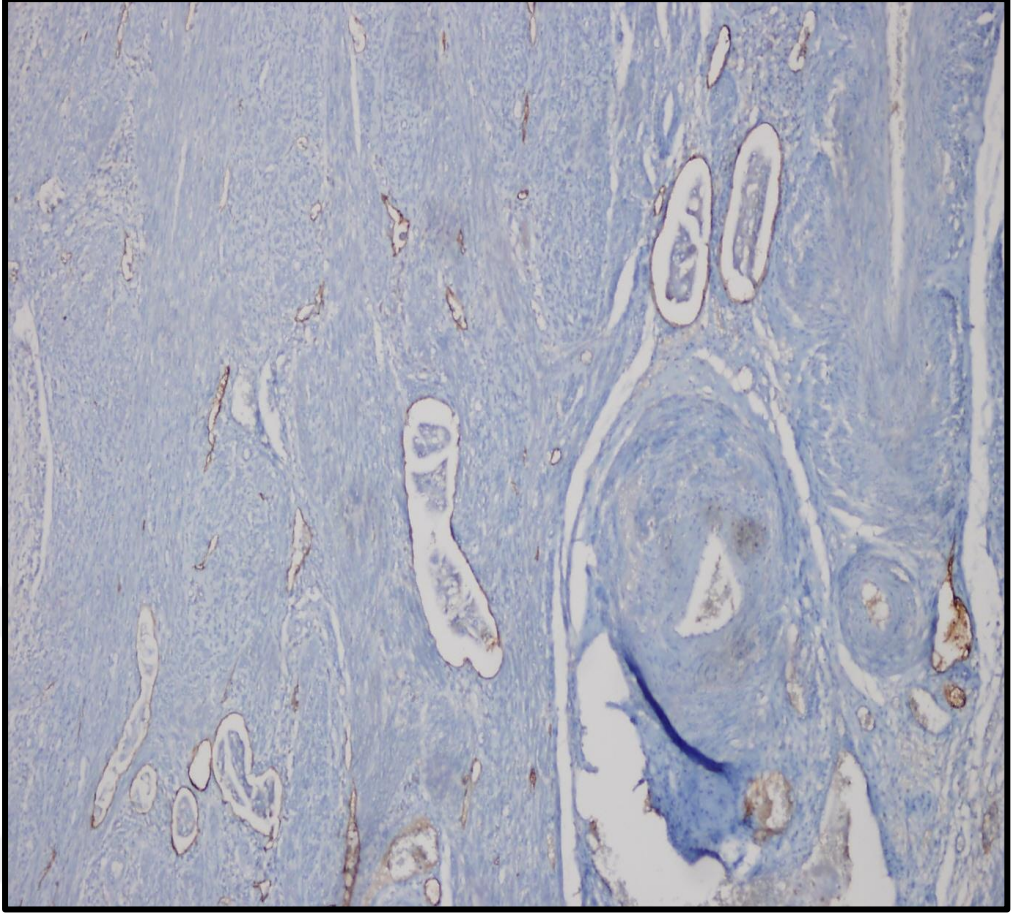
Resim 3. LVI pozitif meme karsinom olguları



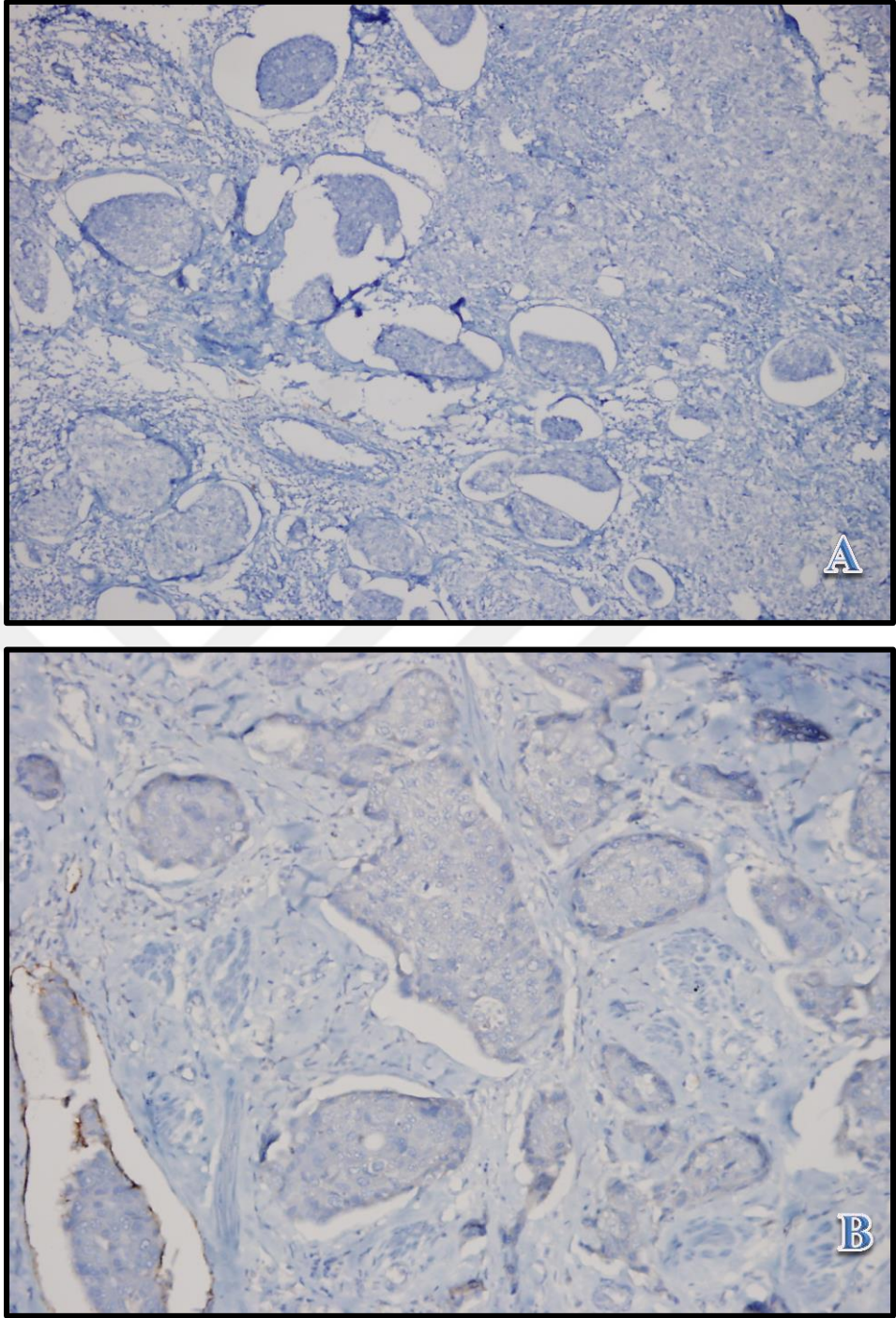
Resim 4. LVI odağında CD31 ile endotelde boyanma



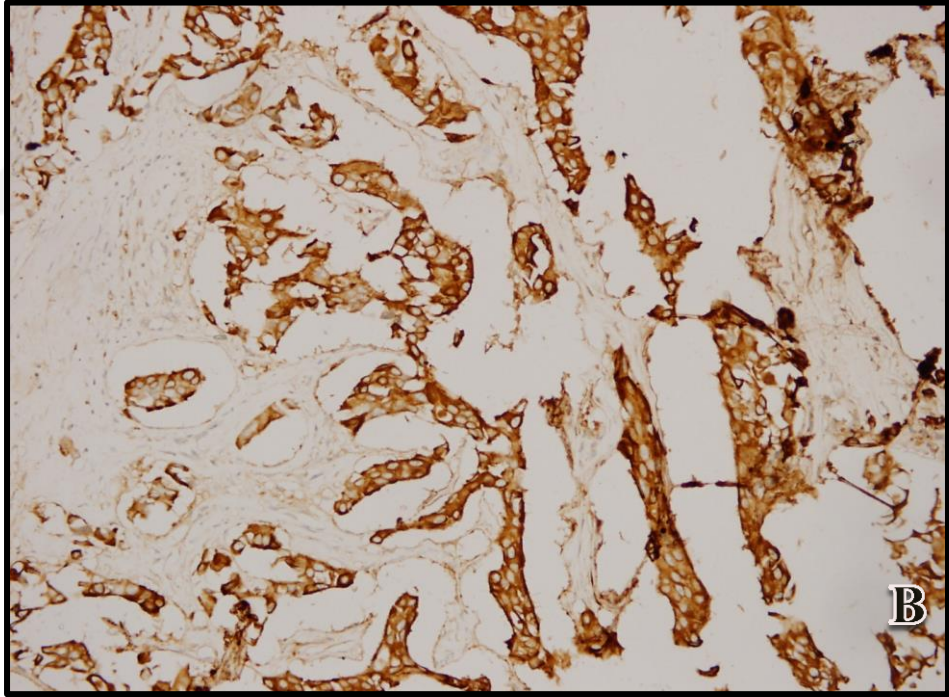
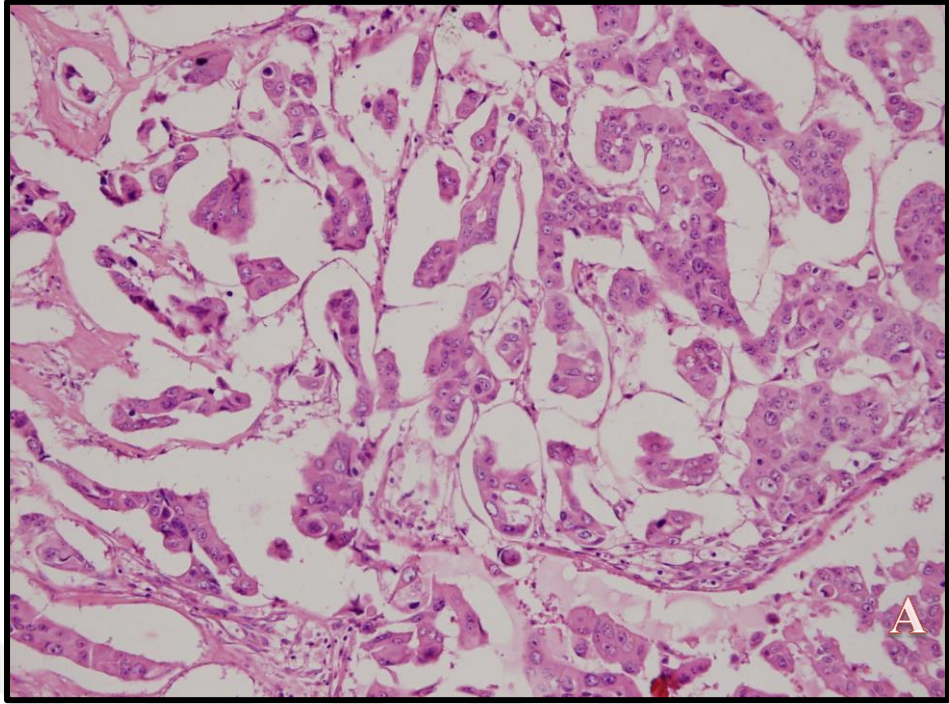
Resim 5. Retraksiyon artefaktı izlenen alanlarda CD 31 ile negatif boyanma



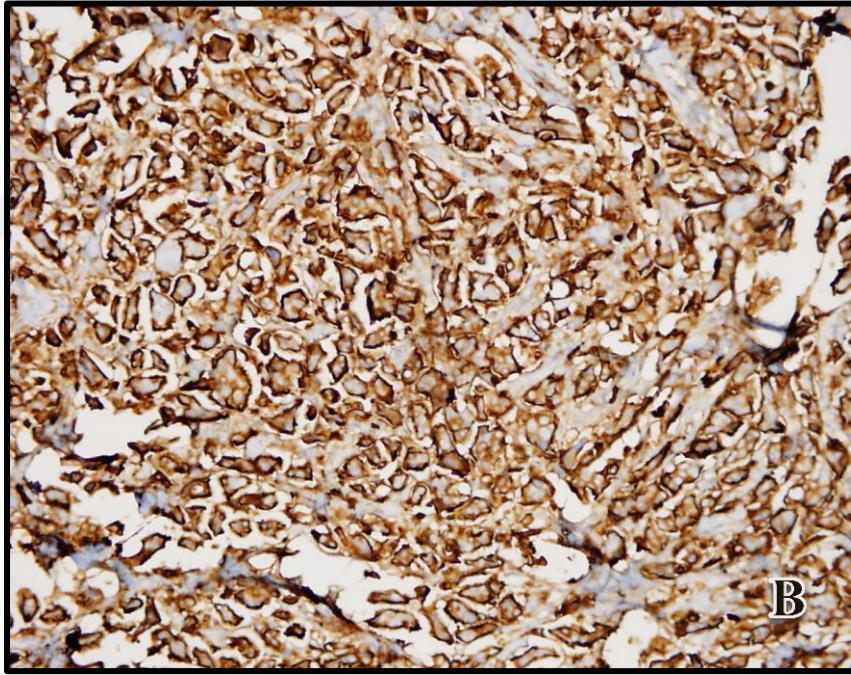
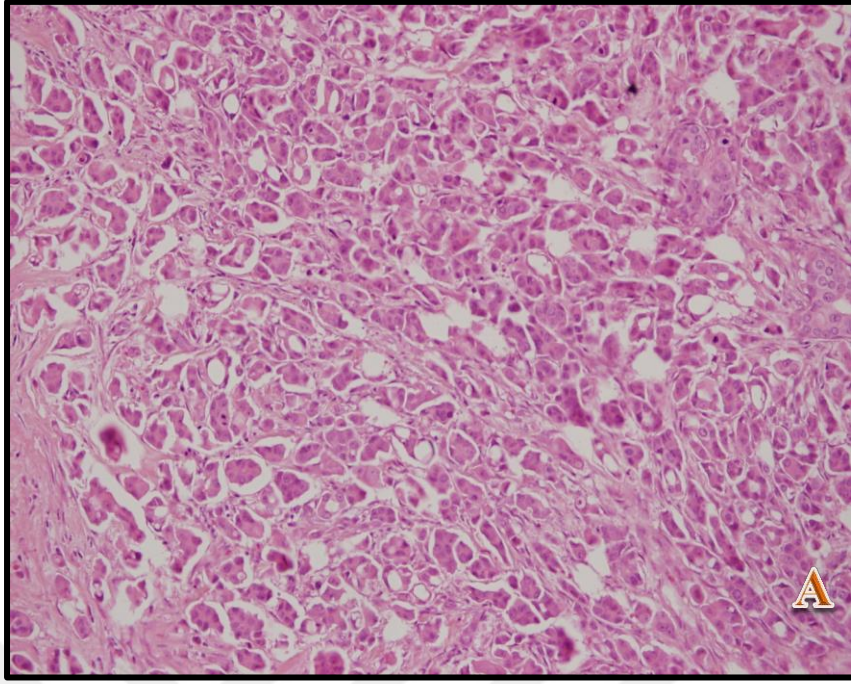
Resim 6. LVI odaklarında D2-40 ile endotelde boyanma



**Resim 7. Retraksiyon artefaklı meme karsinomunda D2-40 ile negatif boyanma (A,B)
(B: sol altta LVI mevcut)**



Resim 8. Retraksiyon artefaktı izlenen invaziv duktal karsinom (H&E) (A) ve EMA ile membranöz boyanma (B)



Resim 9. İnvaziv mikropapiller karsinom (A) ve EMA ile inside out paternde boyanma (B)

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %17'sinden sorumludur. Bu nedenle meme kanserleri ile ilgili etyolojik ve prognostik çalışmalar önem taşımaktadır. Prognozu belirleyen pek çok etken vardır. Bunların içinde en önemli olanlarından biri, hastalığın yakalanma dönemindeki evresi, yani vücuttaki yayılım derecesidir (63). Meme kanserinde çok sayıda klinik, patolojik özellikleri temel alan, hastanın tedavi ve biyolojik davranışını etkileyen prognostik faktörlerden en önemlileri; tümör çapı, tümör tipi, aksiller lenf nodu metastazı, greyd, östrojen ve progesteron reseptör varlığı ve c-erbB2 onkoproteininin aşırı ekspresyonudur (64,65).

Tümör hücrelerinin yayılım mekanizmaları; lokal invazyon, lenfatik ve hematojen yayılım ve vücut boşluk ya da yüzeylerine direk ekilme yolunu içerir. Anjiyogenez, tümör hücrelerinden veya konakçı hücrelerden salgılanan anjiyogenik faktörler ve vücutta buna karsıt olarak bulunan endojen anti-anjiyogenik faktörlerle kontrol edilir. Lenfanjiyogenez olarak adlandırılan süreç, anjiyogeneze göre daha az bilinen bir konudur. Birçok solid tümörde olduğu gibi meme kanserlerinde lenfatik damarlara kanser hücrelerinin infiltrasyonu, bölgesel lenf noduna yayılımda önemli ve erken bir aşamadır ve lenf nodu metastazı meme kanseri evrelemesinde anahtar rol oynar (66). Bununla birlikte, gerek tümör hücrelerinin lenfatik sisteme girişi ve etkileşimi, gerekse lenfatik yayılımın aktif ya da pasif bir süreç olduğu ve tümörün indüklediği lenfanjiyogenez ya da varolan lenfatik damarlara invazyona bağlı olduğuna dair mekanizmalar literatürde tartışmalıdır (59) .

Retraksiyon artefaktı, formolle fikse, parafinle bloklanmış doku kesitlerinde tümöral bezleri ve tümör adalarını çevre stromadan ayıran, endotel ile döşeli olmayan şeffaf boşluklardır. 'Artefakt' olarak adlandırılrsa da bazı karsinomlarda (bazal hücreli karsinom, prostat adenokarsinomu gibi.) tanısal ipucu olabilir. İlk defa bu fenomen, 1960'da Halpert ve arkadaşları tarafından otopsi materyallerinde prostat adenokarsinomunda tanımlanmıştır (50).

Kruslin ve ark. iğne biyopsisinden tanı alan 137 prostatik adenokarsinom olgusunda retraksiyon artefaktı varlığını ve yaygınlığını araştırmışlardır. Kuşku

prostat bezlerinin %50' den fazlasını çevreleyen retraksiyon artefaktının, prostatik adenokarsinom tanısında güvenilir bir kriter olduğunu göstermişlerdir (67). Bujas ve ark. rezeksiyon materyalinden tanı alan 54 ilerlemiş (adventisya ve muscularis propriaya invaze) özofagus skuamöz hücreli karsinom olgusunda peritümöral retraksiyon artefaktının lenf nodu metastazı ve lokal invazyon gibi agresif davranış özellikleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (68). McKenney ve ark. mesanenin ürotelyal karsinoma in situ tanısı almış 77 olguda retraksiyon artefaktının mikrovazyonla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (69).

Meme karsinomlarında retraksiyon artefaktı lenfovasküler invazyonla sıklıkla karışır. Acs ve ark. lenfatik tümör yayılımı, VEGF-G ekspresyonu ve lenfatik damar yoğunluğu ile retraksiyon artefaktı varlığı ilişkisi göz önüne alındığında retraksiyon artefaktının Harveit' in pre-lenfatik kanalları olarak isimlendirdiği gerçek boşluklar olduğu ve lenfovasküler invazyonun erken aşaması olabileceği öne sürmüştür (70). Barsky ve ark. retraksiyon artefaktı esasında mezenkimal hücrelerin endotel hücrelerine dönüşümünün henüz tamamlanmadığı, lenfatik invazyonun erken aşaması olduğu saptamışlardır (71).

Literatürde meme kanserlerinde retraksiyon artefaktının klinikpatolojik parametreler ile değerlendirildiği çalışma sayısı fazla değildir. Irie ve ark. çalışmasında; 199 infiltratif duktal karsinomlu olgunun 168' inde %25' den fazla retraksiyon artefaktı tespit edilirken, 188 duktal karsinoma in situ olgusunun 6'sında tespit etmişler ve retraksiyonun gerçek prelenfatik boşluklar olduğunu ileri sürmüşlerdir (62). Acs ve ark. bir çalışmasında, pT1 ve pT2 evresinde 304 invaziv meme karsinomu olgusunda tümör boyutu, tümör tipi, histolojik greyd, lenfatik yayılım ve hastalık progresyonu ile retraksiyon artefaktı varlığı arasındaki ilişkiyi anlamlı olarak saptamışlardır (61). Acs ve ark. bir başka çalışmada; meme kor iğne biyopsi örneklerinde invaziv duktal karsinomda retraksiyon artefaktı görülen olgularda lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazının ön görülebileceğini göstermişlerdir (72). Acs ve ark. diğer bir çalışmada erken evredeki 256 invaziv meme karsinom olgusunda peritümöral lenfatik damar yoğunluğu, VEGF-C ekspresyonu ve retraksiyon artefaktı varlığını değerlendirmişlerdir. Retraksiyon artefaktı varlığı gösteren olgularda peritümöral lenfatik damar yoğunluğu, VEGF-C ekspresyonu seviyelerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Peritümöral lenfatik

damar yoğunluğu, VEGF-C ekspresyonu ve retraksiyon artefaktı varlığı ile tümör boyutu, histolojik greyd, lenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamışlardır (70).

Çalışmamızda invaziv duktal karsinom olgularında retraksiyon artefaktının prognostik önemini araştırabilmek için, önce tüm hastaların klinik, histopatolojik bulguları ayrıntılı olarak araştırılmıştır ve retraksiyon artefaktı varlığı ilişkisi değerlendirilmiştir. Buna göre çalışmamıza dahil edilen 191 hastanın meme kanseri görülme yaş aralığı 17-87' dir. Tanı sırasındaki yaş ortalaması yaklaşık 52' dir. Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu tarafından yürütülen Meme Kanseri Hasta Kayıt Programının istatistiksel analizlerine göre, ülkemizde meme kanseri ortalama yaşı 51,5'tir (12-97 yaş aralığı). Değerlerimiz Türkiye ortalamaları ile benzer değerlerdedir (73).

Meme kanserlerinde tümörün yerleşim yeri oranı, sağ ve sol meme için çok yakın olup; sol memede sağa göre hafif derecede yüksektir. Meme tümörlerinin yaklaşık %40-50'si üst dış kadranda, % 17'si santral bölgede görülürken tümörün diğer yerleşim yerleri sıklık sırasına göre üst-iç kadranda, alt-dış kadranda ve alt-iç kadranda şeklinde devam etmektedir (10). Çalışmamızda tümörün yerleşim yeri genel literatür bilgileriyle uyumludur. Hastalarda sol memede hafif derecede yüksek olup, tümörlerin yaklaşık % 41'ı üst dış kadranda, yaklaşık % 8'i santral bölge yerleşimli bulunmuştur.

Mammografinin 1980'li yıllardan itibaren yaygın olarak kullanılması ile küçük, LN negatif meme karsinomlarının görülme sıklığı artarken, büyük, ileri evre meme karsinomlarının (Evre II-IV) sıklığı hafif derecede azalmıştır (44). Türkiye'de Meme Kanseri Hasta Kayıt Programı istatistiksel analizlerine göre meme kanserlerinde tanı sırasında Evre I olan hastalar %26,86, Evre II olanlar %52,82, Evre III olanlar %15,5 ve Evre IV olanlar %4,7 oranındadır. Aynı çalışmada tümör boyutlarının, hastaların %9,5'ünde < 1 cm, %34,7'sinde 1-2 cm, %49,4'ünde 2-5 cm olarak tespit edildiği, 5 cm'in üzerindeki tümörlerin oranının sadece % 6,4 olduğu bulunmuştur (74) Bizim çalışmamızda hastaların tanı anında hem evresinin, hem de tümör büyüklüğünün Türkiye ortalamasından fazla olduğu görüldü. Tanı anında Evre I ve Evre II aşamasındaki hasta oranları Türkiye ortalamasının altında iken, Evre III ve Evre IV aşamasındaki hasta oranları Türkiye ortalamasının üstündedir.

Multisentrisite lobüler karsinomlarda duktal karsinoma oranla daha sık görülür. Yapılan bir çalışmada multisentrisite oranı %13,4 olarak bildirilmektedir (75). Çalışmamızda multisentrisite tespit edilen hastaların oranı %7,9' dur. Bu oranın düşüklüğünün, tüm vakalarımızın invaziv duktal karsinom morfolojisinde olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda, histolojik greyd 3 (az diferansiye) oranı %29,8, histolojik greyd 2 (orta derecede diferansiye) oranı %54,3 ve histolojik derece 1 (iyi diferansiye) oranı yaklaşık %16,8 bulundu (Tablo 7). İngiltere'de 2000-2005 yılları arasında yapılan ulusal bir epidemiyolojik analize göre semptomatik meme kanserlerinde histolojik derecelerin oranının sırasıyla 2:3:5 (%20, %30, %50) şeklinde dağılım göstermesi ve toplam vakaların yarısının histolojik greyd 3 (az diferansiye) olması gerektiği söylenmektedir (76). Aksi halde bunun bir tespit veya değerlendirme sorunundan kaynaklanabileceği uyarısında bulunmaktadır.

Çalışmamızda retraksiyon artefaktı oranı %76.4 olarak belirlenmiştir. Acs ve ark. 304 invaziv karsinomlu olguyu içeren literatürde en geniş seri olan çalışmalarında; invaziv duktal karsinomlu 256 olguda %75,3 oranında retraksiyon artefaktı bulunmuştur (61). Irie ve ark. 199 invaziv duktal karsinomlu olguyu içeren çalışmalarında %84,4 oranında retraksiyon artefaktı saptanmıştır (62). Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Retraksiyon artefaktı varlığı ve çeşitli prognostik klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırıldığında, Acs ve ark. çalışmalarında tümör çapı artarken retraksiyon artefaktı varlığının da arttığını saptamıştır (61,71,72). Bizim çalışmamızda tümör çapı ile retraksiyon artefaktı arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. Tümör çapını; genetik alt yapı, olgunun ilk tanıya kadar geçen süre gibi pek çok parametre değiştirebilmektedir.

Acs ve ark. çalışmalarında histolojik greyd ile retraksiyon artefaktı arasındaki ilişkiyi anlamlı saptamışlardır (61,70,72). Çalışmamızda yer alan 32 greyd 1 olgunun 11'inde (%34,4), 102 greyd 2 olgunun 59'unda (%57,8) ve 57 greyd 3 olgunun 25'inde (%43,9) saptanmış olup olguların histolojik greydleri ile retraksiyon artefaktı arasında anlamlı ilişki izlenmiştir ($p=0,039$). Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Irie ve ark. çalışmalarında in situ duktal karsinom ile retraksiyon artefaktı arasındaki ilişkiyi anlamlı saptamışlardır (62). Çalışmamızda in situ karsinom odağı saptanan 119 olgunun 68'inde (%57,1) retraksiyon artefaktı izlenmiştir. Retraksiyon artefaktı varlığı ile in situ karsinom varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Acs ve ark. ER ve PR hormon reseptörleri ile retraksiyon artefaktı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda da bununla uyumlu olarak, ER ve PR hormon reseptörleri ile retraksiyon artefaktı arasında ilişki gösterilmemiştir. HER2 pozitifliği gösteren ve kötü prognostik faktörlerden biri olan üçlü negatif olgular değerlendirilmiştir ancak retraksiyon artefaktı ile anlamlı ilişki görülmemiştir.

Acs ve ark. çalışmalarına sadece erken evreli (evre IA,IB,IC,II) hastaları dahil etmişlerdir ve klinik evre ile retraksiyon artefaktının ilişkili olduğu göstermişlerdir (61,70). Bu çalışmamızda Evre I olguların 8'inde (% 32), Evre II olguların 40'ında (% 46), Evre III olguların 37' sinde (% 63,8) ve Evre IV olguların 10' unda (% 47,6) saptanmış, olguların klinik evreleri ile retraksiyon artefaktı arasındaki ilişki saptanmıştır. Ayrıca Evre I ile Evre II olguları kendi aralarında karşılaştırdığımızda retraksiyon artefaktı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı varlığı kötü prognoz açısından oldukça önemli faktörlerdir. Acs ve ark. yaptıkları çok sayıda çalışmada, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumu ile retraksiyon artefaktı arasında korelasyon bildirmişlerdir (61,70,72). Retraksiyon artefaktının gerçek boşluklar olduğu ve lenfovasküler invazyonun erken aşaması olabileceği iddia etmişlerdir. Çalışmamızda da retraksiyon artefaktı ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bulgularımız literatür ile uyumlu olup, retraksiyon artefaktının lenfanjiyogenezis ile bağlantılı kötü prognostik parametreler ile ilişkisini desteklemektedir.

Acs ve ark. yapmış oldukları çalışmada, retraksiyon artefaktı ile bir başka önemli prognostik faktör olan uzak metastaz riskinin arttığından söz edilmektedir (61). Çalışmamızda retraksiyon artefaktı ile uzak metastaz arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda uzak metastaz varlığını yaşam süresini kısaltan bir bağımsız risk faktörü olarak değerlendirildiğinde eks olan 22 hastanın 10'u (%45,6)

metastatiktir. Olgu sayısı artırılarak yapılan bir çalışmada farklı sonuçlar elde edilebilir.

Acs ve ark. bir çalışmasında retraksiyon artefaktı varlığı sayısal olarak genel sağ kalım süresini kısaltmakta olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda genel sağ kalım ile retraksiyon artefaktı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Meme kanseri tedavisinde önemli aşamalar katedilmiştir. Hedefe yönelik tedaviler hasta yaşam sürelerini anlamlı olarak uzatmıştır. Bu açıdan daha uzun takip sürelerini içeren bir çalışma planlanabilir.

Çalışmamızda retraksiyon artefaktı varlığı ile histolojik greyd, in situ karsinom varlığı, tümör evresi, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamız, meme kanseri lenfanjiyogenez mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasında ipucu niteliği taşıyabilir. Bu konuda daha geniş popülasyonlarda immünohistokimyasal ve moleküler yöntemlerle desteklenerek yapılacak yeni çalışmalar daha yol gösterici olabilir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamız 191 olgudan oluşmaktadır.
2. Olguların 189' u kadın olup, ortalama yaş 52'dir (17-87).
3. Olguların tümü invaziv duktal karsinom tanısı almıştır.
4. Tümör, hastaların 84'ünde sağ meme, 107'sinde sol memede olup, bunların 40'i (%20,9) üst iç kadran, 12'si (%6,3) alt iç kadran, 78'i (40.8) üst dış kadran, 46'sı (%24,1) alt dış kadran, 15'i (7,9) santral bölge yerleşimlidir. Bu değerler literatür verileri ile örtüşmektedir.
5. Olguların 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 varlığı oranı %76,4 olup bu oran literatür ile uyumludur.
6. Retraksiyon artefaktı değerlendirilmesinde +2 ve üzeri anlamlı kabul edilmiştir. İstatiksel analizler bu değerlere göre yapılmıştır.
7. Retraksiyon artefaktı varlığı, ≤ 50 yaş olguların 40'ında (% 46) pozitif, 47'sinde (% 54) negatif saptanmıştır. >50 yaş olguların 55'inde (% 52,9) retraksiyon artefaktı görülmüştür. Yaş ile retraksiyon artefaktı varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
8. En küçük tümör çapı 0,9 cm, en büyüğü ise 9 cm olup ortalama çap 2,5 cm'dir. Bizim çalışmamızda tümör çapı ile retraksiyon artefaktı arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir.
9. Retraksiyon artefaktı varlığı, ≤ 2 cm olguların 21'ünde (% 47,7) görülmüş olup, 23'ünde (%52,3) izlenmemiştir. Tümör çapı ile retraksiyon artefaktı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

10. Retraksiyon artefaktı varlığı, 15 nükleer greyd 1 olgunun 4'ünde (%26,7), 94 nükleer greyd 2 olgunun 48'inde (%51,1) ve 82 nükleer greyd 3 olgunun 43'ünde (%52,4) saptanmış ancak olguların nükleer greydleri ile retraksiyon artefaktı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.
11. Retraksiyon artefaktı varlığı, 32 histolojik greyd 1 olgunun 11'inde (%34,4), 102 histolojik greyd 2 olgunun 59'unda (%57,8) ve 57 histolojik greyd 3 olgunun 25'inde (%43,9) saptanmış ancak olguların histolojik greydleri ile retraksiyon artefaktı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (**p=0,039**).
12. Çalışmamızda in situ karsinom odağı saptanan 119 olgunun 68'inde (%57,1) retraksiyon artefaktı izlenmiştir. Retraksiyon artefaktı varlığı ile in situ karsinom varlığı artefaktı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (**p=0,009**).
13. Olguların ER, PR, Cerb B2 hormon reseptör durumları ile retraksiyon artefaktı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir.
14. Retraksiyon artefaktı; Luminal A tipin 51'inde (% 53,7), Luminal B tipin 24' ünde (% 51,1), HER2 eksprese eden tipin 13'ünde (%56,5) ve Bazal benzeri tipin 7' sinde (%31,8) saptanmış, olgularda moleküler alt tip ile retraksiyon artefaktı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır.
15. Retraksiyon artefaktı; Evre I olguların 8'inde (% 32), Evre II olguların 40'ında (% 46), Evre III olguların 37' sinde (% 63,8) ve Evre IV olguların 10' unda (% 47,6) saptanmış, olguların patolojik tümör evreleri ile retraksiyon artefaktı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (**p=0,041**).

16. Retraksiyon artefaktı; Evre I ile Evre II grupları arasında karşılaştırılmıştır, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir.
17. 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**).
18. Nodal metastazı olan toplam 113 olgunun 68'sinde (% 60.2) retraksiyon artefaktı mevcuttur. Lenf nodu metastazı ile retraksiyon artefaktı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**p=0,001**)
19. Uzak metastazı olan toplam 21 olgunun 10'unda (% 47,2) retraksiyon artefaktı izlenmiştir. Uzak metastaz ile retraksiyon artefaktı istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir
20. Kaplan Mayer analizi sonucunda retraksiyon artefaktı toplam sağ kalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Retraksiyon artefaktı var olan olgularımız 78,4 ay yaşarken, retraksiyon artefaktı görülmeyen olgularımız 75,3 ay yaşam süresine sahiptir.
21. 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.
22. Retraksiyon artefaktı, tümör çapı, yaş, nükleer greyd, hormon reseptör durumu, moleküler alt tip ve uzak metastaz gibi diğer prognostik faktörler ile ilişkili bulunmamıştır. Prognostik rolü olup olmadığına dair daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

23. Meme karsinomlarında retraksiyon artefaktı ile klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırıldığı çalışmalar az sayıdadır. Sonuçlarımız literatürdeki verileri genişletecek ve bu konudaki araştırmalara ışık tutacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62:10-29.
2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı-Türkiye kanser istatistikleri, belgeler 2008.
3. Tavassoli FA. Normal development and anomalies. In: Tavassoli FA ed. Pathology of the Breast 1st ed. Appleton&Lange. 1992; 1-24.
4. Silverberg SG, Masood S. The Breast. In: Silverberg SG, De Lellis RA, Frable W.J ed. Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology 3.ed.Churchill Livingstone:New york.1997;575-673.
5. Lester SC, Cotran RS, The Breast In: Cotran RS, Kumar V, Collins T ed. Pathologic Basis of Disease. 6th ed. WB Saunders Company: Philadelphia 1999; 1093-119.
6. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins R, Dyson M. In: Gray's Anatomy. 8th ed. Great Britain. 1995: 4217-40.
7. Rosai J. Breast. In: Ackerman's Surgical Pathology. 8th ed. New York. 1996;1565- 1639.
8. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. 3 ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2009.
9. AJCC Cancer Staging Manual. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. Breast. 7 ed. Chicago: American Joint Committee of Cancer, Springer Co, 2010:345-76.
10. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2003. (ay.)er).

11. Barbareschi M, Pecciarini L, Cangi G.M, Macri E. P63, a p53 Homologue, Is a Selective Nuclear Marker of Myoepithelial Cells of The Human Breast. The American Journal of Surgical Pathology 25(8): 1054-1060, 2001.
12. Jungueria L.C, Carneiro J. Basic histology. 4th edition.
13. Allred DC, Wu Y, Mao S, Nagtegaal ID, Lee S, Perou CM, et al. Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. Clin Cancer Res. 2008 Jan 15;14(2):370-8.
14. Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006; 7:96.
15. Tavassoli A, Devilee P. World Health Organisation Classification of Tumours, Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC pres; 2012.
16. Vermeulen L, Sprick MR, Kemper K, et al. Cancer stem cells— old concepts, new insights. *Cell Death Differ* 2008; 15:947-58.
17. Campbell LL, Polyak K. Breast tumor heterogeneity: cancer stem cells or clonal evolution? *Cell Cycle* 2007; 6:2332-8.
18. Lu J, Steeg P.S., Price J.E., Krishnamurthy S., Mani S.A., Reuben J., Cristofanilli M., Dontu G., Bidaut L., Valero V., Hortobagyi G.N.Yu D. Breast cancer metastasis: challenges and opportunities. *Cancer Res.* 2009; 69, 4951-4953.
19. Yager JD, Davidson NE. Carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jan 19;354(3):270-82.
20. Gupta PB, Onder TT, Jiang G, et al. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening. *Cell* 2009; 138:645-59.
21. Kai K, Arima Y, Kamiya T, et al. Breast cancer stem cells. *Breast Cancer* 2010; 17:80-5.

22. Cobaleda C, Cruz JJ, González-Sarmiento R, et al. The emerging picture of human breast cancer as a stem cell-based disease. *Stem. Cell Res* 2008; 4:67-79.
23. Dontu G, Abdallah WM, Foley JM, et al. In vitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. *Genes* 2003; 17:1253-70.
24. Dontu G, Wicha MS. Survival of mammary stem cells in suspension culture: implications for stem cell biology and neoplasia. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10:75-86.
25. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414:105-11.
26. Vorechovský I, Benediktsson KP, Toftgård R. The patched/hedgehog/smoothed signalling pathway in human breast cancer: no evidence for H133Y SHH, PTCH and SMO mutations. *Eur J Cancer* 1999; 35:711-3.
27. Soriano JV, Uyttendaele H, Kitajewski J, et al. Expression of an activated Notch4 (int-3) oncoprotein disrupts morphogenesis and induces an invasive phenotype in mammary epithelial cells in vitro. *Int J Cancer* 2000; 86:652-9.
28. Gangopadhyay, S., Nandy, A., Hor, P., & Mukhopadhyay, A. (2013). Breast Cancer Stem Cells: A Novel Therapeutic Target. *Clinical Breast Cancer*.
29. Albrecht I, Christofori G. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in development and cancer. *Int J Dev Biol* 2011;55(4-5):483-94.
30. Ran S, Volk L, Hall K, Flister MJ. Lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in breast cancer. *Pathophysiology* 2010 Sep;17(4):229-51.
31. Pepper MS. Lymphangiogenesis and tumor metastasis: myth or reality? *Clin Cancer Res* 2001 Mar;7(3):462-8.

32. Reis-Filho JS, Schmitt FC. Lymphangiogenesis in tumors: what do we know? *Microsc Res Tech* 2003 Feb 1;60(2):171-80.
33. Cassella M, Skobe M. Lymphatic vessel activation in cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2002 Dec;979:120-30.
34. Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med* 2001 Feb;7(2):192-8.
35. Karpanen T, Egeblad M, Karkkainen MJ, et al. Vascular endothelial growth factor C promotes tumor lymphangiogenesis and intralymphatic tumor growth. *Cancer Res* 2001 Mar 1;61(5):1786-90.
36. Oliver G, Detmar M. The rediscovery of the lymphatic system: old and new insights into the development and biological function of the lymphatic vasculature. *Genes Dev* 2002 Apr 1;16(7):773-83.
37. Salven P, Lymboussaki A, Heikkila P, et al. Vascular endothelial growth factors VEGF-B and VEGF-C are expressed in human tumors. *Am J Pathol* 1998 Jul;153(1):103-8.
38. George ML, Tutton MG, Janssen F, et al. VEGF-A, VEGF-C, and VEGF-D in colorectal cancer progression. *Neoplasia* 2001 Sep-Oct;3(5):420-7.
39. Hirakawa S, Kodama S, Kunstfeld R, Kajiya K, Brown LF, Detmar M. VEGF-A induces tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. *J Exp Med* 2005 Apr 4;201(7):1089-99.
40. Christiansen A, Detmar M. Lymphangiogenesis and cancer. *Genes Cancer* 2011 Dec;2(12):1146-58.

41. Cancer Facts And Figures, American Cancer Society, 2012, Atlanta.107
42. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Dizbay Sak S, Tükün A, Yalçın B. Meme kanserlerinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. The Journal of Breast Health 2011; 7: 47-67.
43. American Joint Committee On Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual 7th. Ed. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti III H. Eds. New York: Springer.2009.
44. 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 Saunders, 2010:1065-95.
45. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Gerau X, Bussolati G, Tavassoli FA, Eusebi V et al. Invasive Breast Carcinoma. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds). Tumours of the Breast and Female Genital Organs, WHO Classification. Lyon: IARC Pres, 2003;11–59.
46. Pinder SE, Murray S, Ellis IO, et al. The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. Cancer. 1998;83(8):1529-1539.
47. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008 Feb; 107(3): 309-30.
48. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000 Aug 17;406(6797):747-52.

49. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 Sep 11;98(19):10869-74.
50. Halpert B, Sheehan EE, Schmalhorst WR, Scott R Jr. Carcinoma of the prostate. A study of 5,000 autopsies. *Cancer*. 1963;16:737-742.
51. Elston CW, Ellis IO. *The Breast*. Edinburgh, United Kingdom: Churchill Livingstone; 1998.
52. Ren S, Abuel-Haija 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.
53. Saigo PE, Rosen PP. The application of immunohistochemical stains to identify endothelial-lined channels in mammary carcinoma. *Cancer* 1987;59:51-4.
54. Luna-More S, Gonzalez B, Acedo C, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A new special type of invasive mammary carcinoma. *Pathol Res Pract*. 1994;190:668–674.
55. Nassar H, Wallis T, Andea A, et al. Clinicopathologic analysis of invasive micropapillary differentiation in breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2001;14:836–841.
56. Petersen JL. Breast carcinomas with an unexpected inside out growth pattern. Rotation of polarization associated with angioinvasion [abstract]. *Pathol Res Pract*. 1993;189:780.
57. Ingber DE. Cancer as a disease of epithelial–mesenchymal interactions and extracellular matrix regulation. *Differentiation* 2002;70:547–560.
58. Hartveit E. Attenuated cells in breast stroma: the missing lymphatic system of the breast. *Histopathology* 1990;16:533–543.

59. Damiani S, Eusebi V, Peterse JL. Malignant neoplasms infiltrating pseudoangiomatous' stromal hyperplasia of the breast: an unrecognized pathway of tumour spread. *Histopathology* 2002;41:208–215.
60. Vuitch MF, Rosen PP, Erlandson RA. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Hum Pathol* 1986;17:185–191.
61. Acs G, Dumoff KL, Solin LJ, et al. Extensive retraction artifact correlates with lymphatic invasion and nodal metastasis and predicts poor outcome in early stage breast carcinoma. *Am J Surg Pathol*.2007;31:129–140.
62. 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.
63. Özdamar SO, Zergeroglu S. Temel patoloji.içinde: Kuzey GM, editör. Meme kanseri. Ankara-Istanbul: Günes kitabevi; 2007: 723–742.
64. Rosen PP: Rosen's Breast Pathology, Chapter 1, 12, 14, 34, Lippincott Williams and Wilkins, 2nd ed; 2001,1–22, 253–256, 325–364, 627–652.
65. Tavassoli FA. Pathology of the Breast. 2nd edition Stanford: Appleton&Lange, 1999: 1–25, 401–480.
66. Pepper MS. Lymphangiogenesis and tumor metastasis: myth or reality? *Clin Cancer Res* 2001;7:462–468.
67. Kruslin B, Tomas D, Rogatsch H, et al. Periacinar retraction clefting in the prostatic needle core biopsies:an important diagnostic criterion or a simple artifact. *Virchows Arch*. 2003;443:524-527.
68. Bujas T, Pavić I, Lenicek T et al (2008) Peritumoral retraction clefting correlates with advanced stage squamous cell carcinoma of the esophagus. *Pathol Oncol Res* 14:443–7.

69. McKenney, J.K., Gomez, J.A., Desai, S. et al, Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ (A detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion). *Am J Surg Pathol*. 2001;25:356.
70. Acs G, Paragh G, Rakosy Z, Laronga C, Zhang PJ (2012) 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* 25:163–177.
71. Barsky SH, Ye Y, Karlin NJ. ‘Separation artifact’ v lymphatic invasion: Are mimics only mimics? (abstract). *Mod Pathol* 2006;19 (Suppl. 1):289A.
72. Acs G, Paragh G, Chuang ST, et al. 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;33:202-210
73. <http://www.mdkk.org./memekanseri>.
74. Özmen V. Dünyada ve Türkiye’de Meme Kanseri. *Meme Sağ Derg* 2008;4(2):2-973.
75. Breast. In: Rosai J, ed. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 10 ed. Edinburgh: Elsevier Co, 2011:1659-770.
76. Pathology reporting of breast disease, A Joint Document Incorporating the Third Edition of the NHS Breast Screening Programme’s Guidelines for Pathology Reporting in Breast Cancer Screening and the Second Edition of The Royal College of Pathologists’ Minimum Dataset for Breast Cancer Histopathology: NHSBSP Publication No 58, 2005.