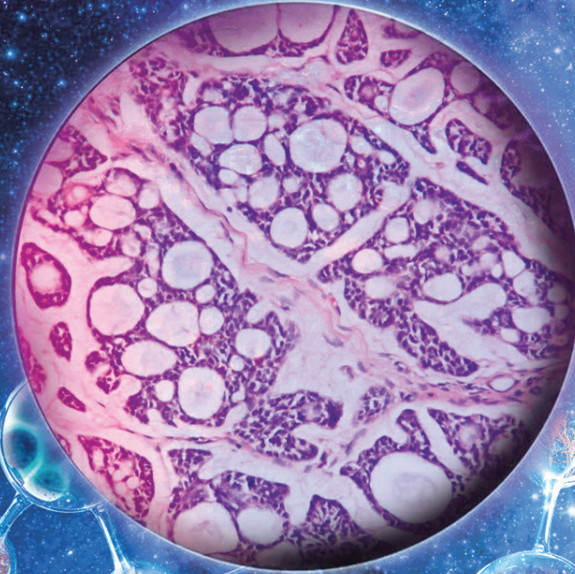




32. ULUSAL PATOLOJİ KONGRESİ



Platform

Sözlü Sunum

Bildirileri

25-29
EKİM 2023
ROYAL SEGİNUS
OTEL, ANTALYA

www.patoloji2023.org

100 YIL
BİLİM ve
CUMHURİYET

PSS-001 [Adli Patoloji] [Özet Metin]

COVID-19 MİYOKARDİTİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ, HİSTOPATOLOJİK VE MİKROBİYOLOJİK KORELASYON

Beyza Keskin Öztürk¹, Nihan Ziyade², Aytül Buğra¹, Arife Çiçek Malat³, Eylül Gün⁴, Muhammed Emin Gökşen⁵, Çağla Ergin⁵, Mehmet Ali Dağ⁵

¹T. C. Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu, Histopatoloji Şubesi, İstanbul

²T. C. Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu, Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

³T. C. Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu, Histopatoloji Şubesi, Erzurum

⁴Basildon University Hospital, Mid and South Essex NHS Foundation Trust, Basildon, İngiltere

⁵T. C. Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu, Otopsi Şubesi, İstanbul

ÖZET

Amaç: İlk kez 2019 yılında tespit edilen SARS-Cov-2 virüsünün COVID-19 hastalığına sebep olduğu bilinmektedir. COVID-19 dünya genelinde; günümüze kadar bir milyondan fazla kişinin ölümüne sebep olmuştur. Olguların çoğunda akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) yol açmakla birlikte az oranda kardiyovasküler patolojilere de neden olmaktadır. Çalışmamızda; merkezimizdeki COVID-19 nedenli miyokardit vakalarının histopatolojik, mikrobiyolojik ve demografik özelliklerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2020 yılından günümüze kadar İstanbul Adli Tıp Kurumu'nda histopatolojik incelemesi yapılan vakalar değerlendirilmiştir. Bu vakalardan miyokardit saptanan ve formalin fikse parafine gömülü kalp dokusu örneklerinde rt-PCR ile SARS-Cov-2 virüsü saptanan vakalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda kriterleri sağlayan toplam 6 vaka bulunmaktadır. Vakalardan 5'i erkek, 1'i kadındır. Vakaların yaşları sırasıyla; 33, 41, 41, 44, 53 olup bir vakanın kimliği tespit edilemediğinden yaş tahmini olarak 55-60 yaş aralığında olarak belirtilmiştir.

Vakalardan 2'si bilinç kaybı ile hastaneye kaldırılmış, 2'si ika-metinde ölü bulunmuş, 1'i dispne ile hastaneye kaldırılmış, 1 vakada ise 8 ay süreyle hastane yatışı olduğu bildirilmiştir. Hastane kayıtlarına ulaşamadığı için vakaların tetkik sonuçları bilinmemektedir.

Otopsi sırasında makroskopik olarak; 4 vakada akciğerde plevral yapışıklıklar tespit edilmiş, kalpte ise vakaların tümünde miyokard kesitlerinde alacalı görünüm tariflenmiştir. 5 vakada otopsi sırasında trakeal sürüntü örneği alınmış olup bu vakaların tümünde SARS-Cov-2 pozitif saptanmıştır.

Mikroskopik bulgulara bakıldığında; 5 vakada miyosit hasarının eşlik ettiği inflamasyon görülürken 1 vakada ise miyosit hasarı eşlik etmeksizin lenfositik infiltrasyon (Borderline miyokardit) izlenmiştir.

Mikroskopik inceleme sonrasında formalin fikse parafine gömülü kalp dokusu örneklerinde rt-PCR ile SARS-CoV-2 virüsü pozitif saptanmıştır. Otopsi raporlarında tüm vakaların ölüm nedeni COVID-19 miyokarditi olarak belirtilmiştir.

Sonuç: SARS-Cov-2 virüsü sistemik tutulum gösterebilmektedir. Akciğerde belirgin bir bulgu olmadan da kardiyak tutulumun olduğu vakalar mevcuttur. COVID-19 enfeksiyonunun kardiyak tutulumunda tanı koymak oldukça zordur ve yüksek mortaliteyle seyretmektedir. Sonuç olarak; miyokard biyopsilerinde inflamatuvar infiltrasyonun görüldüğü vakalarda miyosit hasarı eşlik etsin ya da etmesin COVID-19 açısından bu vakalar değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Miyokardit, SARS-Cov-2

PSS-002 [Covid]

COVID-19 AŞI VE/VEYA ENFEKSİYONU SONRASI CİLT BİYOPSİLERİNDE COVID-19 EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nur Gizem Bolat¹, Dicle Neva Yılmaz¹, Hatice Azra Arslantay¹, Ahmet Cem Çiftçi¹, Ayça Begüm Eser¹, Neslihan Deniz², Asena Ayça Özdemir³, Ümit Türsen², Yasemin Yuyucu Karabulut¹

¹Mersin Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, Mersin

²Mersin Üniversitesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Mersin

³Mersin Üniversitesi, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, Mersin

ÖZET

Amaç: Mart ayında, 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak bildirilen SARS-CoV-2 enfeksiyonu en sık damlacık ve temas yoluyla bulaşmakta ve ateş, kuru öksürük, boğaz ağrısı gibi semptomlarla prezente olmakla birlikte pnömoni, gastrointestinal semptomlar, multiorgan yetmezliği gibi ağır klinik tablolarla da seyredebilmektedir. Hastalık seyri sırasında gelişen cilt bulguları tanımlanmış olup, bu bulgular sıklıkla; ürtiker, morbiliform döküntü, veziküler erüpsiyon, akral lezyonlar ve livedoid erüpsiyonlar şeklindedir. SARS-CoV-2'nin organlarda yaptığı hasarın mekanizmaları karmaşıktır. Hedef dokular-daki hücrelerde eksprese edilen ACE2 (anjiyotensin converting enzim 2) ve TMPRSS2 (transmembran proteaz serin 2) reseptörleri SARS-CoV-2'nin hedefidir. Cilt tutulumu patofizyolojisinde ACE2 eksprese eden dermal endotelial hücrelerin rol oynadığı saptanmıştır. Ayrıca sitokin artışına bağlı ortaya çıkan inflamatuvar hücreler ürtikeryal lezyonların oluşumuna neden olabileceği gibi tromboz ve vaskülitte bağlı olarak da livedoid erüpsiyonların gelişebileceği bildirilmektedir. Çalışmamızda Covid-19 enfeksiyonu ve Covid-19 aşısı ile ilişkili olabilecek cilt lezyonlarına ait biyopsi materyallerinde viral antijenin immünohistokimyasal ekspresyonu araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Covid-19 PCR pozitifliği ve/veya aşı sonrası 2 aylık zaman diliminde merkezimizde farklı nedenlerle cilt biyopsisi alınan 79 hasta çalışmaya dahil edildi. 79 hastanın 63'ü aşı sonrası, 16'sı enfeksiyon sırasında ve sonrasında semptomları olan hastalardı.

Bulgular: Enfeksiyon sonrası cilt lezyonları nedeniyle biyopsi alınan hastaların yaş ortalaması 48 iken aşı sonrası biyopsi alınan hastaların yaş ortalaması 59 olarak saptandı. İmmünohistokimyasal değerlendirmede 79 hastanın 19'unda Covid-19 ekspresyonu saptandı. Ekspresyonun izlendiği 19 hastanın 14'ü aşı sonrası, 5'i enfeksiyon sonrası cilt lezyonu gelişen vakalardı. Ekspresyonun izlendiği 19 vakanın 4'ü psöriazis, 2'si vaskülit, 2'si ilaç erüpsiyonu; diğerleri ise pemfigus vulgaris, mukozis fungoides, kontakt dermatit, liken planus, eritema multiforme, granüloma annulare, fibrotizan dermatit, pruri gravidarum, pitriazis likenoides kronika, duhring ve büllöz pemfigoid tanıları verilen vakalardı.

Sonuç: Sonuç olarak vasküler endotelial hücrelerde belirgin antijen ekspresyonu ağırlıklı olarak psöriazis vakalarında değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aşı, cilt, covid-19, immünohistokimya

Giriş ve Amaç

Mart ayında, 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak bildirilen SARS-CoV-2 enfeksiyonu en sık damlacık ve temas yoluyla bulaşmakta ve ateş, kuru öksürük, boğaz ağrısı gibi semptomlarla prezente olmakla birlikte pnömoni, gastrointestinal semptomlar, multiorgan yetmezliği gibi ağır klinik tablolarla da seyredabilmektedir (1). Hastalık seyri sırasında gelişen cilt bulguları tanımlanmış olup, bu bulgular sıklıkla; ürtiker, morbiliform döküntü, veziküler erüpsiyon, akral lezyonlar ve livedoid erüpsiyonlar şeklindedir (2).

SARS-CoV-2'nin organlarda yaptığı hasarın mekanizmaları karmaşıktır. Hedef dokulardaki hücrelerde eksprese edilen ACE2 (anjiotensin converting enzim 2) ve TMPRSS2 (transmembran proteaz serin 2) reseptörleri SARS-CoV-2'nin hedefidir. ACE2 (anjiotensin converting enzim 2), SARS-CoV-2 için başlıca reseptör olup virüsün hücre içine girişine aracılık eder. TMPRSS2 (transmembran proteaz serin 2) ise SARS-CoV-2'nin spike (S) proteinini keserek, SARS-CoV-2 ve hücre zarlarının birleşmesini kolaylaştırır (3). ACE2 mRNA'sı hemen hemen tüm dokularda bulunmasına rağmen, protein ekspresyonu net bilinmemektedir. Yapılan çalışmalara göre ACE2 protein ekspresyonu en sık akciğer alveol epitelinde ve ince bağırsak enterositlerinde saptanmıştır. Ayrıca organların arteriyel ve venöz endotelinde ve arteriyel düz kas hücrelerinde sık olduğu gözlenmiştir (4). Cilt tutulumu patofizyolojisinde ACE2 eksprese eden dermal endotelial hücrelerin rol oynadığı saptanmıştır. Ayrıca sitokin artışına bağlı ortaya çıkan inflamatuvar hücreler ürtikeryal lezyonların oluşumuna neden olabileceği gibi tromboz ve vaskülitte bağlı olarak da livedoid erüpsiyonların gelişebileceği bildirilmektedir (5).

Virüsün yayılmasını önlemek için Comirnaty (BioNTech/Pfizer; BNT162b2) ve Spikevax (Moderna; mRNA-1273) gibi mRNA aşılarda, Covishield (AstraZeneca; AZD1222/ChAdOx1) gibi vektör aşılarda ve CoronaVac (Sinovac) gibi inaktive edilmiş viral protein aşılarda gibi çeşitli aşılarda geliştirilmiştir. Aşı sonrası da ciltte görülen olumsuz reaksiyonlar tespit edilmiştir. Bunlar; enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, morbiliform benzeri döküntü, ürtiker, pityriasis rosea, psöriazis ve büllöz pemfigoid gibi lezyonları içermektedir (6).

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Covid-19 enfeksiyonu ve Covid-19 aşısı ile ilişkili olabilecek cilt lezyonlarına ait biyopsi materyallerinde viral antijenin immünohistokimyasal ekspresyonu araştırıldı. Haziran 2020 ile Şubat 2021 tarihleri arasında 8 aylık zaman diliminde merkezimizde Covid-19 PCR pozitifliği ve/veya aşı sonrası farklı nedenlerle cilt biyopsisi alınan 79 hasta çalışmaya dahil edildi. 79 hastanın 63'ü aşı sonrası, 16'sı enfeksiyon sırasında ve sonrasında cilt semptomları olan hastalardı. Olgulara ait formalin tespitli parafin bloklardan hazırlanan 3 mikron kalınlığındaki kesitlerde immünohistokimyasal olarak SARS-CoV-1/2 Spike protein antikoruna çalışıldı.

Bulgular

Enfeksiyon sonrası cilt lezyonları nedeniyle biyopsi alınan hastaların yaş ortalaması 48 iken aşı sonrası biyopsi alınan hastaların yaş ortalaması 59 olarak saptandı. İmmünohistokimyasal değerlendirmede 79 hastanın 19'unda Covid-19 ekspresyonu saptandı. Ekspresyonun izlendiği 19 hastanın 14'ü aşı sonrası, 5'i enfeksiyon sonrası cilt lezyonu gelişen vakalardı. Ekspresyonun izlendiği 19 vakanın 4'ü psöriazis, 2'si vaskülit, 2'si ilaç erüpsiyonu; diğerleri ise pemfigus vulgaris, mukozis fungoides, kontakt dermatit, liken planus, eritema multiforme, granüloma annulare, fibrotizan dermatit, pruri gravidarum, pitriazis likenoides kronika, duhring ve büllöz pemfigoid tanıları verilen vakalardı (Tablo 1). Psöriazis tanılı hastaların semptomlarının aşı sonrası ortalama 4 hafta sonra ortaya çıktığı tespit edildi. Vaskülit tanısı alan 2 hastadan birinin aşı sonrası, diğerinin ise Covid-19 PCR pozitifliği sonrası semptom gösterdiği öğrenildi.

Tartışma ve Sonuç

Literatürde başlıca Moderna ve BioNTech/Pfizer olmak üzere mRNA aşılardaki Th1 ve Th17 yanıtlarını tetikleyerek, CD4+ T lenfositler tarafından TNF- α ve IFN-1 üretiminin artışı ile psöriazis aktivasyonunda rol oynadığı saptanmıştır (6). Ayrıca, COVID-19 hastalarında ACE2 hiperaktivitesinin, psöriatik lezyonları tetiklediği bilinmektedir (6). Bu veriler ışığında doku düzeyinde Covid-19 ekspresyonunu değerlendirdiğimiz vakaların büyük kısmının (4/19) psöriatik lezyonlar şeklinde tespit edilmesi literatür bilgisi ile uyum göstermektedir. Konu ile ilgili çalışmalarda vazookluzif lezyonlarda C5b9 ve C4d'nin birikiminden bahsedilmektedir. Bu kompleman sisteminin aktivasyonu sistemik mikrovasküler hasara yol açtığında ciddi Covid-19 enfeksiyonunun habercisi olabileceği vurgulanmak-

tadır (7). Çalışmamızda Covid-19 antijeninin doku bazında gösterildiği 2 vaskülit vakamızdan biri 51 yaşında kronik böbrek yetmezliği nedeniyle takipli kadın hastaydı. Aşıdan 4 hafta sonra genel durum bozukluğuyla hastanemize başvurduğunda PCR'nın da pozitif olduğu saptandı. Yoğunbakımda entübe şekilde takip edilen hasta kısa sürede arrest oldu.

Sonuç olarak çalışmamızda vasküler endotel hücrelerde belirgin antijen ekspresyonu ağırlıklı olarak psöriazis vakalarında olmakla birlikte vaskülit vakalarında da değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, W. C., Wang, C. B., & Bernardini, S. (2020). The COVID-19 pandemic. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 57 (6), 365-388.
2. Genovese, G., Moltrasio, C., Berti, E., & Marzano, A. V. (2021). Skin manifestations associated with COVID-19: current knowledge and future perspectives. Dermatology, 237 (1), 1-12.
3. Dong, M., Zhang, J., Ma, X., Tan, J., Chen, L., Liu, S., . . . & Zhuang, L. (2020). ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. Biomedicine & Pharmacotherapy, 131, 110678.
4. Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. V., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, 203 (2), 631-637.
5. González, F. G., Correa, C. C., & Contreras, E. P. (2021). Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: clinical characteristics and possible pathophysiologic mechanisms. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition), 112 (4), 314-323.
6. Wu, P. C., Huang, I. H., Wang, C. W., Tsai, C. C., Chung, W. H., & Chen, C. B. (2022). New onset and exacerbations of psoriasis following COVID-19 vaccines: a systematic review. American Journal of Clinical Dermatology, 23 (6), 775-799.
7. Magro, C., Mulvey, J. J., Berlin, D., Nuovo, G., Salvatore, S., Harp, J., Baxter-Stoltzfus, A., & Laurence, J. (2020). Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine, 220, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>

PSS-003 [Covid]

COVID-19 AŞI VE/VEYA ENFEKSİYONU SONRASI BÖBREK BİYOPSİLERİNDE COVID-19 EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gizem Aydın Demir¹, Ahmet Cem Çiftçi¹, Ayça Begüm Eser¹, Aşena Ayça Özdemir², Kenan Turgutalp³, Yasemin Yuyucu Karabulut¹

¹Mersin Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Mersin

²Mersin Üniversitesi, Tıp Eğitimi Ana Bilim Dalı, Mersin

³Mersin Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Mersin

ÖZET

Amaç: Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) Aralık 2019 tarihinden beri ağır solunum yolu hastalığına (SARS-CoV-2) neden olmakta ve multiorgan tutulumu ile seyredilmektedir. Sıklıkla etkilenen organlardan olan böbreklerin doğrudan veya dolaylı mekanizmalarla zarar görebileceği bilinmektedir. Böbrek tutulumu başlıca proteinüri ve akut böbrek hasarı şeklinde kendini gösterir. Virüs doğrudan podositleri ve proksimal tübül hücrelerini enfekte ederek ACE2 reseptörü aracılığıyla akut tübüler nekroz, Bowman kapsülünden protein kaçağı, kollapsing glomerulopati ve mitokondriyal bozukluklara yol açabilir. Patoloji direk viral etki nedeniyle olabileceği gibi, dolaylı olarak sitokin fırtınası, makrofaj aktivasyon sendromu, lenfopeni, iskemi gibi nedenlerle de akut böbrek hasarı görülebilir. Bunlara ek olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonunun gelişimi önceden var olan otoimmün ve alloimmün durumların alevlenmesine neden olabilir.

Çalışmamızda direk viral etki nedeniyle gelişebilecek patolojilerin tespiti amacıyla Covid-19 enfeksiyonu ve/veya Covid-19 aşısı sonrasında renal fonksiyon bozukluğu gelişen hastalara ait böbrek biyopsi materyallerinde viral antijenin immünohistokimyasal ekspresyonunun araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Mart 2020 ile Şubat 2023 tarihleri arasında COVID-19 enfeksiyonu veya COVID-19 aşısı sonrası 3 ay içerisinde böbrek biyopsisi yapılan 90 hastaya ait böbrek biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi yapıldıktan sonra immünohistokimyasal olarak COVID-19 antijen ekspresyonu değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 50 olarak saptandı. Aşı sonrası biyopsi yapılan 63 hastanın 52'si Biontech, 11'i Sinovac aşısı sonrası böbrek fonksiyon bozukluğu görülen hastalardı. 90 hastanın 16'sı Membranöz Nefropati (9'u Biontech, 2'si Sinovac, 5'i enfeksiyon sonrası), 12'si Diyabetik Nefropati (8'i Biontech, 3'ü Sinovac, 1'i enfeksiyon sonrası), 9'u IgA nefropatisi (6'sı Biontech, 2'si Sinovac, 1'i enfeksiyon sonrası) tanıları aldı.

Sonuç: COVID-19 enfeksiyonu sonrası biyopsi yapılan hastaların 2'si ve Biontech aşısı sonrası biyopsi yapılan hastaların 3'üne ait böbrek dokularında immünohistokimyasal olarak COVID-19 ekspresyonu tespit edildi. Aşı sonrası COVID-19 immünohistokimyasal ekspresyonu saptanan hastaların 2'si IgA Nefropatisi, 1'i Diyabetik Nefropati, AA dışı Amiloidoz tanısı verilen hastalar iken, COVID-19 enfeksiyonu sonrası COVID-19 immünohistokimyasal ekspresyonu görülen hastalar ise Fokal Segmental Glomeruloskleroz ve Tübülointerstisyel Nefrit tanılı hastalardı.

Anahtar Kelimeler: Aşı, böbrek, Covid-19, ekspresyon, immünohistokimya, PCR

Giriş ve Amaç

Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) Aralık 2019 tarihinden beri ağır solunum yolu hastalığına (SARS-CoV-2) neden olmakta ve multiorgan tutulumu ile seyredilmektedir. Sıklıkla etkilenen organlardan olan böbreklerin doğrudan veya dolaylı mekanizmalarla zarar görebileceği bilinmektedir. COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastalarda %0,5 ile

%80 arasında değişen oranlarda akut böbrek hasarı geliştiği rapor edilmiştir (1). COVID-19 hastalarında akut renal hasar gelişimi morbidite ve mortalite riski ile direkt ilişkili olduğu için tespit edilmesi oldukça önemlidir (2). Yapılan çalışmalarla çeşitli etiyolojik faktörler ortaya koyularak akut böbrek hasarının patofizyolojisi anlaşılmaya çalışılmıştır. Prerenal azotemi, proksimal tübül hasar, glomerülopati, trombotik mikroanjyopati ve COVID-19 tedavisinden kaynaklanan komplikasyonlar akut böbrek hastalığının nedenleri arasında gösterilmiştir (3).

SARS-COV-2 patojenitesini ilk olarak konak hücreye bağlanarak gösterir. Konak hücrede yer alan Tip 2 Transmembran Serin Proteaz (TMPRSS2), Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE)-2 reseptörünü uyararak ve virüsün yüzeyinde bulunan S (Spike) proteinini aktifleştirerek virüsün konak hücreye girişini sağlar (4). Virüs hücreye girdikten sonra, viral RNA replikasyonu ve viral proteinlerin sentezi sağlanır. Sonrasında olgunlaşan virüs konak hücreden salınır. Virüsün hücreye girmekte kullandığı ACE-2 reseptörlerinin ekspresyonu vücutta en fazla akciğerler, kalp, ileum, böbrek ve mesanede görülür (5). COVID-19 hastalarında kan ve idrar örneklerinde SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyon fragmanlarının saptanması ve üriner sistem organlarındaki (özellikle böbreklerde) ACE-2 ekspresyonunun solunum sistemi organlarından 100 kat daha fazla olduğunun bilinmesiyle virüsün direkt böbrek tutulumu yönündeki kanıtlar güçlenmiştir (6, 7).

Böbrek tutulumunda virüs direkt sitopatik etkisini viral S (Spike) proteini ve ACE-2 reseptörü aracılığıyla podositleri ve proksimal tübül hücrelerini enfekte ederek gösterir. Bunun sonucunda mitokondriyal disfonksiyon, akut tübül nekroz, protein reabsorbsiyon vakuollerinin gelişimi, kollapsing glomerülopati ve bowman kapsülünden protein kaçığına sebep olur (8). Virüsün hücrelere girebilmesi için ACE-2 ekspresyonunun artması gerekir. Yapılan çalışmalarda COVID-19 ile enfekte olan böbreklerde proksimal tübül hücreleri ve podositlerde ACE-2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (9). Konakçı hücreler olan proksimal tübül hücreleri ile podositlerin direkt hasarıyla bu hücrelerde makrofaj infiltrasyonu ve kompleman birikimi sonucunda proteinüri gelişir. SARS-CoV-2 virüsü membrana bağlı olan ACE-2'ye bağlanarak hücre içerisine girdiği için membrana bağlı haldeki ACE-2 miktarını azaltır. Membrandaki ACE-2 miktarının azalması ile ortamda Renin-Anjiyotensin-Aldosteron (RAA) aktivasyonundan sorumlu olan Anjiotensin 2 miktarı artarak ATR-1 üzerinden vazokonstriksiyon, fibrozis ve inflamasyonda artışa sebep olur. COVID-19 hastalarında akut böbrek hasarı gelişiminin bir sebebi de genellikle viral enfeksiyonlarla ilişkilendirilen kollapsing glomerulopatidir. Viral enfeksiyonlar sonrası en sık görülen glomerulopatiler fokal segmental glomeruloskleroz ve membranöz glomerulopatidir. Yapılan çalışmalarda COVID-19 ile enfekte olmuş hastalarda fokal segmental glomeruloskleroz geliştiği gösterilmiştir (10). Virüse karşı oluşan spesifik immünolojik cevap mekanizmalarının (spesifik T lenfositler veya immün aracılı antikorlar) veya

immün kompleks birikiminin de böbrekte direkt hasara yol açtığı düşünülmektedir.

Patoloji direkt viral etki nedenli olabildiği gibi, dolaylı olarak sitokin fırtınası, makrofaj aktivasyon sendromu, lenfopeni, iskemi gibi nedenlerle de akut böbrek hasarı görülebilir. TNFalfa, IL-6, IL-8, IL-10 gibi sitokinlerin salınımı endotel hasarıyla birlikte proteinüri ve renal iskemiye yol açar. Hastalarda meydana gelen sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, şok, kardiyak ve hepatik yetmezlik, hiperkoagulabilite ve çoklu organ yetmezliği gibi durumlar hipovolemi ve renal hipoperfüzyona sebep olarak renal oksidatif stresin artmasına ve böylelikle böbrek hasarının kolaylaşmasına neden olurlar (11). Bunlara ek olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonunun gelişimi önceden var olan otoimmün ve alloimmün durumların alevlenmesine neden olabilir.

Literatürde böbrek tutulumu ile ilişkili klinik verilere dayalı birçok çalışma yer almaktadır. Böbrekte SARS-CoV-2 varlığını göstermek için in situ hibridizasyon, RT-PCR, immünohistokimya, immünofloresan veya elektron mikroskobu gibi farklı yöntemler uygulanabilir. RT-PCR yöntemiyle yapılan çalışmalarda parankimal enfeksiyonun, kanda veya idrarda virüs varlığından ayırt edilemeyeceği için sonuçların aşırı yorumlanabileceği bildirilmiştir. SARS-CoV-2 nükleokapsid veya S proteinleri immünohistokimya veya immünofloresan ile tespit edilebilir.

SARS-CoV-2 aşılı COVID-19 salgınını durdurmanın en önemli stratejilerinden biri olmuştur. Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA, Moderna mRNA-1273 gibi mRNA aşılı, AstraZeneca AZD1222/ChAdOx gibi vektör aşılı ve Sinovac gibi inaktive edilmiş viral protein aşılı geliştirilmiştir. Çoğunlukla mRNA aşısı sonrası olmakla birlikte aşılarda böbrek hasarı meydana getirdiği bilinmektedir (12). İmmün sistemi harekete geçirme yeteneği göz önüne alındığında aşılarda glomerülonefritli hastalarda hastalığın tetiklenmesine yol açabilir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda direkt viral etki nedenli gelişebilecek patolojilerin tespiti amacıyla Covid-19 enfeksiyonu ve/veya Covid-19 aşısı sonrasında renal fonksiyon bozukluğu gelişen hastalara ait böbrek biyopsi materyallerinde viral antijenin immünohistokimyasal ekspresyonu araştırıldı. Mart 2020 ile Şubat 2023 tarihleri arasında COVID-19 enfeksiyonu veya COVID-19 aşısı sonrası 3 ay içerisinde çeşitli nedenlerle böbrek biyopsisi yapılan 90 hastaya ait böbrek biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi yapıldıktan sonra immünohistokimyasal olarak COVID-19 antijen ekspresyonu değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 50 olarak saptandı. Aşı sonrası biyopsi yapılan 63 hastanın 52'si Biontech, 11'i Sinovac aşısı sonrası böbrek fonksiyon bozukluğu görülen hastalardı. 90 hastanın 16'sı Membranöz Nefropati (9'u Biontech, 2'si Sinovac, 5'i enfeksiyon sonrası), 12'si Diyabetik Nefropati (8'i Biontech, 3'ü Sinovac, 1'i enfeksiyon sonrası), 9'u IgA nefropatisi (6'sı

Biontech, 2'si Sinovac, 1'i enfeksiyon sonrası) tanılarını aldı. COVID-19 enfeksiyonu sonrası biyopsi yapılan hastaların 2'si ve Biontech aşısı sonrası biyopsi yapılan hastaların 3'üne ait böbrek dokularında immünohistokimyasal olarak COVID-19 ekspresyonu tespit edildi. Aşı sonrası COVID-19 immünohistokimyasal ekspresyonu saptanan hastaların 2'si IgA Nefropatisi, 1'i Diyabetik Nefropati, AA dışı Amiloidoz tanısı verilen hastalar iken, COVID-19 enfeksiyonu sonrası COVID-19 immünohistokimyasal ekspresyonu görülen hastalar ise Fokal Segmental Glomerüloskleroz ve Tübülointerstisyel Nefrit tanılı hastalardı (Tablo 1).

Tartışma ve Sonuç

COVID-19 hastalığı etkeni olan SARS-CoV-2 virüsü değişik oranlarda ve farklı patofizyolojik mekanizmalarla renal tutulum gösterebilmektedir. COVID-19 ile ilişkili olarak çeşitli glomerüler hastalıklar rapor edilmiştir. Bunlardan bazılarının COVID-19 ile ilişkili olduğu saptanmışken çoğunun tesadüfi geliştiği düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonu sonrası Pauci-immün Kresentik Glomerülonefrit ve Trombotik Mikroanjyopati gelişebildiği rapor edilmiştir (13). Çalışmamızda COVID-19 PCR pozitifliği sonrası yapılan böbrek biyopsilerinde ise en sık Membranöz Nefropati saptanmıştır. Yapılan COVID-19 immünohistokimyasal çalışmada ise Fokal Segmental Glomerüloskleroz ve Tübülointerstisyel Nefrit tanısı alan 2 olguda ekspresyon saptanmıştır.

COVID-19 aşılı da akut böbrek hasarının potansiyel bir tetikleyicisi olarak tanımlanmıştır. COVID-19 aşılardan kısa bir süre sonra yeni gelişen glomerülonefritler veya nöksler ortaya çıkabilmektedir. Özellikle mRNA COVID-19 aşılama-sını takiben IgA nefropatisi alevlenmeleri yetişkin hastalarda rapor edilmiştir (14). Hastalarda aşılama sonrası yeni gelişen glomerülonefritlerin bildirildiği bir çalışmada ise en sık IgA Nefropatisi görülmekle birlikte daha az sıklıkta Fokal Segmental Glomerüloskleroz, NELL-1 ilişkili Membranöz Nefropati ve Atipik Anti-Glomerüler Bazal Membran Nefriti'nin görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda ise aşı sonrası en sık görülen patolojiler Membranöz Nefropati, Diyabetik Nefropati, IgA Nefropati olmakla birlikte IgA Nefropatisi görülen 2 olguda COVID-19 immünohistokimyasal ekspresyonu saptanmıştır.

Kaynaklar

- Robbins-Juarez, S. Y., Qian, L., King, K. L., Stevens, J. S., Husain, S. A., Radhakrishnan, J., & Mohan, S. (2020). Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int. reports*, 5 (8), 1149-1160.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97 (5) : 829-38.
- Ng, J. H., Bijol, V., Sparks, M. A., Sise, M. E., Izzedine, H., & Jhaveri, K. D. (2020). Pathophysiology and pathology of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 27 (5), 365-376.
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* 2020; 215:108427.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs. *Front Med* 2020; 14 (2) : 185-92.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
- Li Z, Wu M, Guo J, Liao X, Song S, Li J, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients 2020. *MedRxiv preprint*. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>. Accessed March 14, 2020.
- Su H, Yang M, Wan C et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020; 5 (6) : 935-9.
- Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med* 2020; 46 (6) : 1114-6.
- Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, Siddall E, Ahmad S, Kisselev S, et al. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. *Kidney Int Rep* 2020; 5 (6) : 940-5.
- Ronco C, Reis T, Faeq HS. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (7) : 738-42.
- Klomjit, N., Alexander, M. P., Fervenza, F. C., Zoghby, Z., Garg, A., Hogan, M. C., . . . & Zand, L. (2021). COVID-19 vaccination and glomerulonephritis. *Kidney international reports*, 6 (12), 2969-2978.
- Klomjit, N., Zand, L., Cornell, L. D., & Alexander, M. P. (2023). COVID-19 and Glomerular Diseases. *Kidney international reports*, 8 (6), 1137-1150. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.03.016>
- Rahim, S. E. G., Lin, J. T., & Wang, J. C. (2021). A case of gross hematuria and IgA nephropathy flare-up following SARS-CoV-2 vaccination. *Kidney international*, 100 (1), 238.

PSS-004 [Diğer Konular] [Özet Metin]

LİTERATÜR TARARKEN BİBLİYOMETRİK ANALİZ BİZE NASIL YARDIMCI OLABİLİR? ÖRNEK LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

Hazal İzol Özmen

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bibliyometrik analiz özellikle veri setinin geniş olduğu, farklı klinik ve temel branşların beraber katkı sağladığı multidisipliner alanlarda, tek başına literatür taramanın gözden kaçıracağı trendleri ve bağlantıları ortaya koyabilir. Bu çalışma, hepatosellüler karsinom (HCC) mikroçevresi üzerine yapılan bir literatür araştırması üzerinden bibliyometrik analizin neden ve nasıl yapıldığını, hangi sorulara cevap verebileceğini göstermeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Web of Science veritabanında, “micro-environment” ve “hepatocellular carcinoma” kelimeleri kullanılarak arama yapıldı. Arama sınırlamaları olarak, Science Citation Index Expanded (SCI-E) (Web of Science Index), İngilizce dilinde ve 2023 yılından önceki makale türündeki yayınlar seçildi. Elde edilen veriler, CiteSpace ve VOSviewer adlı bibliyometrik analiz araçlarıyla görselleştirildi ve analiz edildi. 3141 makaleye ulaşıldı. Veri setindeki toplam atıf sayısı 97760, özgün atıf sayısı ise 61143 olarak kaydedildi.

Bulgular: Hepatosellüler karsinomda mikroçevre son yıllarda oldukça popülerdir (Resim 1). Tablo 1, 1991-2022 yılları arasında en çok makale yayınlayan ilk 10 ülkeyi göstermektedir. En fazla makale yayınlayan ülke 2105 makale ile Çin Halk Cumhuriyeti olmuştur ve merkezilik skoru 0.31 olarak belirlenmiştir (Tablo 1, Resim 2). Benzer şekilde, yayın yapılan kurumlarda da Çin Üniversiteleri ön plandadır (Resim 3). Tablo 2, en çok atıf alan yazarları ve merkezilik değerlerini göstermektedir. En çok atıf alan yazar, 672 atıf ile Llovet, JM olarak belirlenmiştir ve santralite değeri 0.11 olarak hesaplanmıştır. Veri seti içinde en çok birbirine atıf yapan dergilerin yoğunluk haritası Resim 4’te gösterilmiştir. Ko-sitasyon analizi ile makaleler arasındaki atıf ilişkileri hesaplanarak ana kümeler belirlenmiştir. Bu analiz yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada, en büyük kümeyle ait anahtar terim olarak “tümör ilişkili makrofa” belirlenmiştir (Resim 5).

Sonuç: Bu çalışma örneği, hepatosellüler karsinom mikroçevresi üzerine yapılan bibliyometrik analizin nasıl gerçekleştirildiğini ve nasıl içgörüler sağladığını göstermektedir. Analiz sonuçları, araştırmacılara farklı perspektifler sunmakta ve literatürdeki önemli trendleri ve bağlantıları ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bibliyometrik analiz, hepatosellüler karsinom, mikroçevre

PSS-005 [Diğer Konular] [Özet Metin]

ÇEVRE DOSTU BİR PATOLOJİ LABORATUVARI İÇİN KARBON AYAK İZİMİZİ NASIL AZALTIRIZ?

Begüm Çalım Gürbüz¹, İrem Güvendir²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Karbon ayak izi (KAİ), insan faaliyetleri sonucu çevreye verilen zararın ölçüsüdür. İnsanlığı tehdit eden iklim krizi nedeniyle, KAİ’ni azaltma konusunda her alanda önlemler alınmaktadır. Sağlık sektörü de bu alanlardan biri olup, laboratuvarların atık üretimi, materyal ve enerji kullanımı açısından KAİ’ni arttırdığı bilinmektedir. Bu konuda patoloji laboratuvarlarında yapılabileceklerin literatür temelli derlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 04.07.2023 Tarihinde PubMed’de İngilizce olarak “karbon ayak izi” ve “laboratuvar” araması yapılmıştır. Çıkan sonuçlar ve onların referanslarından, laboratuvarlar ve KAİ ile ilgili en güncel bilgi veren toplam yedi adet çalışma bulunmuştur. Çalışmaların tarih aralığı 2017-2023’tür. Bu çalışmalardan özellikle üç tanesi patoloji ile ilgili bilgiler içermektedir. Ele alınan konular; enerji sarfiyatı, kimyasal, plastik, plastik dışı materyal kullanımı başlıkları altında toplanmıştır.

Bulgular: Tüm çalışmalarda ortak çözüm önerisi; cihazlarda ve günlük rutinde enerji tasarrufu, kimyasalların ve plastik/plastik dışı geri dönüştürülebilir materyallerin ayrıştırılmasıdır. Bütün başlıklara faydalı olacak çözümün, gereksiz biyopsi alınımının önlenmesi olduğu tüm çalışmalarda belirtilmiştir. Bir çalışmada altı ay süre ile gereksiz işlem uygulanmayarak KAİ 132 kg azaltılmıştır. Başka bir çalışmada, gastrointestinal biyopsilerde üç yerine bir kap kullanımının tüm basamakları etkileyerek KAİ’ni 2.8 kat azalttığı hesaplanmıştır. Tüm çalışmalarda, geri dönüşümün temelinde temiz-kirli materyal ayrımının doğru yapılması gerektiği belirtilmiştir. Bir çalışmada, kimyasalların ve plastiğin geri dönüşümünde minimal enerji harcayan patoloji laboratuvarına uygun cihazlar tanıtılmıştır.

Sonuç: Kaynakların gittikçe tükendiği dünyamızda; enerji, malzeme ve kimyasal tüketimi nedeniyle laboratuvarlarda çevreci çözümler bulunması gerekmektedir. Patoloji laboratuvarlarının hastalara sağladığı yarar aşikardır; ancak bu yarar oluşturulurken, bir yandan dünyamız zarar görmemelidir. Dünyaya zarar vermeme çabası, bilimsel bir temele oturtularak, literatürde önerilen şekilde “azalt, yeniden kullan, geri dönüştür” ilkesi doğrultusunda ilerlemelidir. Öte yandan, geri dönüşümle birlikte maddi giderler de azaltılıp sarfiyat tasarrufu yapılabilir. Patoloji laboratuvarlarında bu yönde yapılması gereken düzenlemeler konusunda konsensus oluşturulması elzemdir. Biyopsi alınımından raporlama kısmına kadar her aşamadaki ufak bir değişiklik bile KAİ’ni azaltmaya katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Çevre, karbon ayak izi, laboratuvar, patoloji

PSS-006 [Diğer Konular]

TIP İLE TANIŞIKLIĞIN İLK ADIMI NEDEN PATOLOJİ OLMASIN? EGE ÜNİVERSİTESİ “PATOLOJİ YAZ OKULU-LİSE” DENEYİMİ

Gürdeniz Serin, Başak Doğanavşargil

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Amaç: Tıbbın ilk dönemlerinden beri hekimler daha çok tedavi etme ile özdeşleştirilen kişiler olmuşlardır. Hastalıkların oluş mekanizmalarını araştıran veya hastalar ile birebir temas kurma-

yan branşların tanı ve tedavi süreçlerindeki rolü ise toplum tarafından çok bilinmemektedir.

Modern tıp hem tanı hem de tedavide multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir ve tıbbın tüm branşlarının ayrılmaz bir bütün olarak algılanması toplumun sağlık sistemine bakışını da şekillendirecek ve belki de potansiyel sorunların önüne geçecek önemli bir “farkındalık”tır.

Lise öğrencileri meslek seçme aşamasındaki kişiler olmaları yanısıra temel ortaöğretim kazanımlarının ve tıba ilişkin bilgilerinin erken yaşta doğru şekillenmesinin kritik öneme sahip olduğu kişilerdir. Bu yaş grubu aynı zamanda “deneyimleyerek öğrenmeye” de en açık yaş grubudur.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla 2022 ve 2023 yıllarında lise öğrencilerine tıp disiplininde patolojinin önemini anlatmaya yönelik tek günlük bir çalıştay kurgulanmış ve uygulanmıştır. Teorik bölümde; koruyucu hekimlik açısından da önemli olan hastalıklar başta olmak üzere neoplastik, enfeksiyöz ve dejeneratif hastalıkların oluş mekanizmaları, dokularda yarattıkları değişiklikler, patolojide incelenen materyaller ve inceleme yöntemleri anlatılmış; uygulama bölümünde ise makroskopi, kesit-döküm-boyama laboratuvar gözlemleri, yayma preparat hazırlama ve popülasyon düzeyinde sık görülen hastalıkları mikroskop altında incelemelerine olanak sağlayan istasyonlar hazırlanmıştır.

Bulgular: Çalıştaylara 2022 yılında 32; 2023 yılında 50 kişi olmak üzere toplam 82 öğrenci katılmıştır. Çalıştay öncesi öğrencilerin önemli bir kısmı biyopsi veya patoloji kelimelerini hiç duymadıklarını belirtmiş; çalıştay sonrasında ise hastalıklı dokular, patolojide laboratuvar işleyişi, patoloğların tanı koyma süreçlerine ilişkin bilgi sahibi oldukları ve patoloji laboratuvarında bulunmaktan keyif aldıkları görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamız çok geniş bir tıp vizyonuna sahip, tıbbın çok merkezinde yer alan; cerrahi ve dahili bilimler ile laboratuvar bilimleri ve temel tıp bilimlerinin kavşak noktasında bulunan “patoloji”nin liseli gençleri tıp ile tanıştırmak için çok doğru bir başlangıç noktası olduğunu göstermiştir. İki yılın sonrasındaki gözlemimiz, kurguladığımız programın sürdürülebilir, işlevsel ve geliştirilebilir olduğu; ilgili kurum ve kuruluşlarla iletişime geçilerek her sene yaz döneminde “Patoloji yaz okulu-etkinliği” kapsamında tekrarlanabilecek bir program olduğu yönündedir.

Anahtar Kelimeler: Patoloji yaz okulu, patoloji tanıtım, eğitim-öğretim

Giriş

Hastalıklar insanlık tarihi kadar eskidir ve tıbbın ilk dönemlerinden beri hekimler daha çok hastalık ve tedavi etme ile özdeşleştirilen kişiler olmuşlardır. Hastalıkların oluş mekanizmalarını araştıran veya hastalar ile birebir temas kurmayan branşların tanı ve tedavi süreçlerindeki rolü ise toplum tarafından çok bilinmemektedir. Bu bilinmezlik, zaman zaman işleyişin, zaman zaman da yapılan işin öneminin tam anlaşılmasına yol açmaktadır. Patoloji de tıp pratiği içerisindeki kritik konumuna rağmen toplum tarafından “tanınan” branşlardan biri değildir. Çalışma sisteminden kaynaklanan

bu doğal “görünmezlik”; kelime anlamıyla da bir “Hastalık bilimi” olan patolojinin ne yazık ki öneminin de gözden kaçmasına yol açmaktadır. Dahası patoloji asistanlık dönemi ve uzmanlık dönemi mesleki memnuniyetine yönelik olarak yapılan önceki çalışmalar, patolojinin bu “görünmezliğinin” zaman zaman patoloji uzmanlarının meslektaşları tarafından da görünmez kabul edilmelerine veya “algılanırlıklarının” azalmasına yol açtığını göstermektedir^{1, 2} Toplumsal açıdan değerlendirildiğinde de patolojinin bilinirliğinin artması dolaylı olarak hastalıkların oluşum mekanizmalarına yönelik ilginin ve bilgi birikiminin artmasına, patolojide kullanılan değerlendirme yöntemlerinin daha kolay anlaşılmasına hizmet edecektir.

Lise öğrencileri meslek seçme aşamasındaki kişiler olmaları yanısıra temel ortaöğretim kazanımlarının ve tıba ilişkin bilgilerinin erken yaşta doğru şekillenmesinin kritik öneme sahip olduğu kişilerdir. Bu yaş grubu aynı zamanda “deneyimleyerek öğrenmeye” de en açık yaş grubudur. Patoloji, hastalık oluş mekanizmalarını araştıran yapısı ile temel bilimlere, klinik karar verme süreçlerindeki rolü nedeniyle klinik bilimlere, makroskobik inceleme teknikleri nedeni ile cerrahi bilimlere, kendisine ait farklı laboratuvarları olması nedeniyle de laboratuvar disiplinlerine eşit uzaklıktadır. Bu çalışmada patolojinin bu kavşak noktası özelliğini kullanarak lise öğrencilerinde tıp pratiğine yönelik bir başka bakış açısı kazandırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu amaçla 2022 ve 2023 yıllarında lise öğrencilerine yönelik olarak tek günlük bir çalıştay kurgulanmış ve okulların kapanmasını takip eden ilk hafta sonunda uygulanmıştır. Programlama öncesi ortaöğretim müfredatı ile ilgili açık kaynaklardan araştırma yapılmış, biyoloji ve rehberlik öğretmenlerinden görüş alınmıştır. Çalışmaya öğrenci kabulü öncesi programın kapsamı ile ilgili velilere yönelik bir bilgilendirme metni hazırlanmış ve yazılı onam alınmıştır. Uygulama gününde bir öğretmen ve en az bir velinin bulunmasına özen gösterilmiştir. Proje Ege Üniversitesi Sosyal Sorumluluk projeleri kapsamında sunulmuş ve onaylanmıştır.

Program teorik ve uygulama olarak iki bölümde uygulanmıştır. Teorik eğitimler eğitim ekibi tarafından Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı toplantı salonunda verilmiş, uygulama eğitimleri mikroskopi salonu, makroskopi laboratuvarı ve kesit boya laboratuvarında yapılmıştır. Uygulama eğitimlerinde her eğitim istasyonunda içeriğine göre 1-2 “uygulama gözetmeni-eğitici” bulunmuştur

Teorik bölümde; kısaca tıp tarihi ve çağlar boyunca hekimlik pratiğinin gelişimi ile ilgili genel bir bilgi verilmiş, tıp disiplini içindeki bölümler tanıtılmıştır. Daha sonra koruyucu hekimlik açısından da önemli olan hastalıklar başta olmak üzere neoplastik, enfeksiyöz ve dejeneratif hastalıkların oluş mekanizmaları, dokularda yarattıkları değişiklikler ile patolojide incelenen materyaller ve inceleme yöntemleri anlatılmıştır. Uygulama eğitimleri öncesinde öğrencilere güvenli laboratu-

var uygulamaları, laboratuvar disiplini ve hijyenik kurallarla ilgili genel bilgiler verilmiş, öğrencilerin uygulama süresince ilgili istasyonda gerekebilecek laboratuvara özgü kıyafet, maske ve eldiven kullanmaları sağlanmıştır.

Uygulama bölümünde makroskopi pratiğinde orta öğretim müfredatında incelenen böbrek, kalp, beyin, kemik gibi organlar başta olmak üzere organlar ve organlardaki anlaşılabilir hastalık bulguları incelenmiştir. Kesit, döküm, boyama bölümleri ekip eğitmenleri tarafından anlatılmış ve gözlem yapmaları sağlanmıştır. Ayrıca laboratuvar dışı bir ortamda öğrencilerin kendi ağız içi epitellerinden bir yayma preparat hazırlayabilecekleri ve boyama setinde hematoksilen eozin ile boyayabilecekleri bir düzenek kurulmuş ve bu preparatları mikroskop başında inceleyebilmeleri sağlanmıştır. Mikroskopi pratiği beşli mikroskopta eğitmen eşliğinde preparatların tarandığı istasyonlar şeklinde kurgulanmış ve yine popülasyon düzeyinde sık görülen-koruyucu hekimlik açısından önemi olan “H. Pylori gastriti, tüberküloz, kist hidatik, kanser, çöliak hastalığı, osteoartrit, over kisti, multinodüler guatr, siroz, melanom” gibi hastalıklara öncelik verilmiştir. Çalıştay öncesinde ve sonrasında öğrencilere tıp disiplini içerisinde bildikleri dallar, meslek seçim tercihleri, ailede sağlıkçı olup olmadığı, patoloji bilimine ve patolojik kavramlara aşinalık düzeyleri ile ilgili; sonrasında ise geri bildirimlerini almaya yönelik anketler dağıtılmıştır.

Bulgular

Çalıştaylara 2022 yılında 32; 2023 yılında 50 kişi olmak üzere toplam 82 öğrenci katılmıştır. Çalıştay öncesi dağıtılan anketlerde öğrencilerin önemli bir kısmı biyopsi veya patoloji kelimelerini hiç duymadıklarını belirtmiş; çalıştay sonrasında dağıtılan anketlerde ise hastalıklı dokular, patolojide laboratuvar işleyişi, patoloğların tanı koyma süreçlerine ilişkin bilgi sahibi oldukları ve patoloji laboratuvarında bulunmaktan keyif aldıkları görülmüştür. Çalıştayın kazanımları olarak;

- 1- “Tıp Fakültesi” içinde bulunmak ve hastane içindeki bir bölümün işleyişini görmenin ileride hekim olmak isteyenler için teşvik edici, hekim olmayı tercih etmeyenler için ise bilgi ve görgü artırıcı bir deneyim olduğu görülmüştür.
- 2- Uygulamanın patolojinin modern tıp içerisindeki rolünü tanıttığı ve patoloji bilimine yönelik farkındalığı arttırdığı görülmüştür.
- 3- Öğrencilerin popülasyon düzeyinde sık görülen ve bir kısmı çocukluk döneminde de görülen hastalıklara yönelik farkındalığının arttığı görülmüştür.
- 4- Öğrencilerin tıbbın (onların doğrudan görmedikleri) her alanında nasıl bir emek ve özenle çalışıldığını bizzat deneyimlemesi sağlanmış ve tıba ve bilime olan saygılarının arttığı gözlenmiştir.
- 5- Laboratuvarda çalışmanın, boyama yapmanın, kendi hücrelerini görmenin ve mikroskopik incelemenin eğlenceli geldiği gözlenmiştir.

- 6- Farklı liselerden gelen öğrencilerin topluca “okul dışı farklı bir ortamda” bir arada olmasının, kahve araları ve öğle yemeğinde Patoloji Anabilim Dalı’nda bulunmalarının kaynaşma ve dayanışma duygusuna olumlu etkisi olduğu görülmüştür.

Sonuç

Modern Tıp hem tanı hem de tedavide multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir ve tıbbın tüm branşlarının ayrılmaz bir bütün olarak algılanması toplumun sağlık sistemine bakışını da şekillendirecek ve belki de potansiyel sorunların önüne geçecek önemli bir “farkındalık”tır.

Çalışmamız çok geniş bir tıp vizyonuna sahip, tıbbın çok merkezinde yer alan; cerrahi ve dahili bilimler ile laboratuvar bilimleri ve temel tıp bilimlerinin kavşak noktasında bulunan “patoloji”nin liseli gençleri tıp ile tanıştırmak için çok doğru bir başlangıç noktası olduğunu göstermiştir. Tıp disiplininde yaz okulu uygulamaları sınırlıdır³ ve bildiğimiz kadarıyla ülkemizde lise döneminde patolojiye yönelik olarak yapılan ilk etkinliktir. İki yılın sonrasındaki gözlemimiz, kurguladığımız programın sürdürülebilir, işlevsel ve geliştirilebilir olduğu; ilgili kurum ve kuruluşlarla iletişime geçilerek her sene yaz döneminde “Patoloji yaz okulu-etkinliği” kapsamında tekrarlanabilecek bir program olduğu yönündedir.

Kaynaklar

1. Pehlivanoglu B, Hassoy H, Calle C, Dendooven A, Nalbantoglu I, Reshchikova L, Gul G, Doganavsargil B. How does it feel to be a pathology resident? Results of a survey on experiences and job satisfaction during pathology residency. *Virchows Arch.* 2017 Sep; 471 (3) :413-422. doi: 10.1007/s00428-017-2167-2. Epub 2017 Jun 17. PMID: 28624995
2. Pehlivanoglu B, Hassoy H, Gul G, Aykutlu U, Doganavsargil B. How Does It Feel to Be a Pathologist in Turkey? Results of a Survey on Job Satisfaction and Perception of Pathology. *Turk Patoloji Derg.* 2021; 37 (1) :39-50. doi: 10. 5146/tjpath. 2020.01513. PMID: 33372264; PMCID: PMC10508924.
3. <https://www.oxfordscholastica.com/oxford-summer-courses/medicine-summer-school/>

PSS-007 [Üropatoloji] [Özet Metin]

MESANENİN ÜROTELYAL KARSİNOMUNDA VARYANT HİSTOLOJİNİN PROGNOSTİK HİSTOMORFOLOJİK VE KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Pelin Akbaş¹, Sibel Bektaş¹, Gökhan Yazıcı²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul

²Arnavutköy Devlet Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Amaç: Mesanenin ürotelyal karsinomunda prognoz tahmini ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde varyant histoloji varlığı, oranı ve tipi önem taşımaktadır. Bu çalışmada, 829 mesane ürotelyal karsinom olgusunda varyant histoloji ile klinik ve histopatolojik prognostik parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ürotelyal karsinom tanısı almış 744 transüretal rezeksiyon ve 85 radikal sistektomi materyalini içeren 829 olgu dahil edildi. Olguların lamları tanı, varyant histoloji varlığı ve yüzdesi, papiller ve nonpapiller konfigürasyon, histolojik grade, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, karsinoma in situ varlığı ve lenfositik yanıt parametreleri açısından retrospektif olarak yeniden değerlendirildi. Olgulara ait yaş, cinsiyet, hastaliksız sağkalım, genel sağkalım, sağkalım durumu ve tümör boyutu bilgileri patoloji raporları ve hastane elektronik bilgi sisteminden edinildi. Varyant histoloji ile klinik ve histopatolojik prognostik parametreler arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: 829 olgunun 69'u (%8,3) kadın, 760'ı (%91,7) erkek olup, ortalama yaş±standart sapma 6,40±11,08'dir. 829 olgudan 162'si (%19,5) varyant histoloji içeren ürotelyal karsinom (VHİÜK), 667'si (%80,5) konvansiyonel ürotelyal karsinom (KÜK) tanısı aldı. 162 VHİÜK'da 88 olgu (%54,3) ile skuamöz tipte varyant histoloji en yüksek oranda belirlendi. 162 olgunun 13'ünde (%8,02) birden fazla varyant histoloji saptandı. VHİÜK ve KÜK grupları karşılaştırıldığında papiller konfigürasyon, histolojik derece, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, karsinoma in situ ve genel sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Varyant histoloji içeren grupta papiller konfigürasyon, histolojik derece, invazyon derinliği ve karsinoma in situ varlığına göre varyant yüzdesi anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda mesanenin ürotelyal karsinomunda varyant histoloji ve oranı, daha agresif hastalıkla ilişkili olan klinik ve histopatolojik prognostik parametreler ile birliktelik göstermektedir. Varyant histoloji içeren ürotelyal karsinom olgularında tedavi seçeneğinin belirlenmesinde ve prognoz tahmininde varyant histoloji varlığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mesane, Ürotelyal Karsinom, Varyant Histoloji, Histopatoloji, Prognoz

PSS-008 [Üropatoloji] [Özet Metin]

MESANE KANSERLERİNDE MOLEKÜLER ALT TİPLERİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK SINIFLAMASI, TÜMÖR MİKRO ÇEVRESİNDEKİ T LENFOSİTLER VE M2 MAKROFAJLARIN DÜZEYİ İNFLAMAZOM YOLAĞINDA ROL ALAN NLRP3, IL1BETA VE IL18 EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN ANALİZİ

Kübra Çalışkan Güneş¹, İpek Işık Gönül²

¹Etilik Şehir Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, mesane ürotelyal karsinom (ük) ları immünohistokimyasal olarak belirlenebilecek luminal ve bazal olarak moleküler alt gruplarına ayrılarak, bu grupların klinik, demografik ve histopatolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Ayrıca bu olgu serisinde tümör mikroçevresindeki tümörü infiltre eden lenfosit (til) ve makrofajların (tim) yoğunluğu ile inflamazom yollarından biri olan nlrp3, il1β ve il18 ekspresyon düzeyleri belirlenerek karşılaştırma yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 1 Ocak 2008 – 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda mesane ürotelyal karsinomu (ük) nedeniyle biyopsi yapılan olgular dâhil edilmiştir. Hastaların demografik, klinik ve sağ kalım bilgilerine hastane otomasyon sisteminden ulaşılmıştır. Toplam 410 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastanemiz arşivindeki H&E boyalı preparatların, tümör tiplendirmesi ve derecelendirilmesi güncel dsö sınıflamasına göre ve histopatolojik parametreler yeniden değerlendirilmiştir. Tümör içeren preparatlardan tümör morfolojisini ve tümör mikroçevresini en iyi temsil eden alanlar belirlenerek işaretlenmiştir. Oluşturulan toplam 26 adet mikroarray bloğundan 7 adet farklı immünohistokimyasal boyama yapılmıştır. Bloktaki dokular haritalandırılarak 1 adet pozitif şarjlı lam üzerinde 32 adet olgunun immünohistokimyasal incelemesinin yapılabilmiştir. Araştırmaya verileri SPSS 21.0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda 410 adet mesane ürotelyal karsinom olgusunda immünohistokimyasal çalışmalar ile belirlenebilecek olası moleküler alt tipler (luminal ve bazal) tespit edilerek, bu alt tiplerin klinik, histopatolojik, özellikler ile ilişkisi araştırılmıştır. Olgu serimizin %78,7'si luminal %18'i bazal alt grup olarak sınıflandırılmıştır. Moleküler alt tiplere göre; cd3 ve cd163 ile tümör mikroçevresi (cd3+ til ve cd163+ tim), nlrp3, il1β ve il18 ekspresyonları, klinik ve histopatolojik özellikler karşılaştırılmıştır. Bazal alt grupta cd163 ile belirlenen tim, cd3 ile belirlenen til yoğunluğu ve nlrp3 ekspresyonu luminal alt gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Il1β ve il18 ekspresyon düzeyleri açısından moleküler gruplar arasında farklılıklar mevcut ancak anlamlı değildir.

Sonuç: Çalışmamız mesane ürotelyal karsinomlarını immünohistokimyasal olarak belirleyebildiğimiz moleküler alt gruplara ayrılarak tümör mikroçevresindeki cd3+ til ve cd163+ tim yoğunluğu, nlrp3, il1β ve il18 ekspresyonlarının karşılaştırıldığı ilk çalışma olması bakımından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İnflamazom yolağı (nlrp3, il1β, il18), moleküler sınıflandırma, tümör mikroçevresi.

PSS-009 [Endokrin Patoloji] [Özet Metin]

TİROİD LEZYONLARINDA İNTRAOPERATİF KONSÜLTASYON: ETKİNLİK VE YETKİNLİK ÜZERİNE BİR ARAŞTIRMA

İşıl Bağcı¹, Emel Tekin¹, Funda Canaz¹, Mehmet Kılıç²

¹Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir

²Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Amaç: Tiroid neoplazilerinde ultrasonografide TIRADS ve İİAB'lerinde Bethesda Raporlama Sistemine göre cerrahi müdahale kararı verilmektedir. Bazı olgularda operasyonun kapsayıcılığını belirlemek amacıyla intraoperatif konsültasyona (İK) başvurulabilmektedir. İK'nun klinik yönetime katkısıyla ilgili literatürde değişken veriler bulunmaktadır. Bu çalışmada İK'un, parafin tanı, TIRADS ve İİAB sonuçları ile uyumunu değerlendirmek, intraoperatif yönetim açısından kısıtlılık nedenlerini tartışmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2018-2023 yılları arasında bölümümüzde İK çalışılan 40 olgunun klinik ve demografik özellikleri, TIRADS ve Bethesda kategorileri, histopatolojik özellikleri kaydedildi. İntraoperatif frozen değerlendirme sonucu ile parafin değerlendirme sonucu karşılaştırıldı. İntraoperatif değerlendirmede kesin tanı verilemeyen (muğlak) vakalar korelasyon analizinden dışlandı.

Bulgular: Olguların %82, 5'i kadın olup ortalama yaş 47, 72'ydi (15-81). İK tanısı muğlak olan 12 vaka (%30) istatistiksel analiz öncesi dışlanmış olup olguların %67,9'u benign, %32,1'i malign olarak bildirildi. Nihai tanıda olguların %50'si benign, %50'si maligndi. Malign olguların çoğunluğu papiller karsinom (%80) olup %75'inde folliküler baskın patern izlendi. Olguların %17,9'unda yanlış negatiflik saptandı. Yanlış pozitiflik izlenmedi. Frozen tanısı verilebilen olgularda sensitivite %64, spesifite %100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer %73,68 ve tanısal doğruluk %82,14 olarak belirlendi. Parafin tanısı benign olan olgularda malign olanlara göre frozen tanı uyumu daha yüksek saptandı (p=0,014). Makroskobik olarak nodüllerin %77,5'i düzgün sınırlıydı. Frozen incelemede düzgün sınırlı nodüllerde, düzensiz kitlelere kıyasla daha yüksek oranda benign sonucu gözlemlendi (p=0,002).

Sonuç: Çalışmamızda muğlak ve uyumsuz vakaların çoğu folliküler baskın paternde ve/veya düzgün sınırlı görünümde izlenmiştir. Papiller nükleer özelliklerin belirgin olmadığı folliküler lezyonlarda malignite tanısı infiltratif patern ve lenfovasküler invazyon ile verilebilmektedir. Bu olgularda doğru tanı için çoklu kesitlere ihtiyaç duyulması İK sırasında doğru değerlendirme yapılamamasına neden olmaktadır. Bet-

hesda kategori 2, 5 ve 6 vakalarının analize dahil edilmesi ve muğlak olguların dışlanması tanısal doğruluğu yalancı yüksek göstermektedir. Tiroid lezyonlarında tanı algoritmik bir yaklaşım ve selektif İK önerilmektedir. Bethesda kategori 1, 3 ve 4 lezyonlarında operasyon kapsamının belirlenmesinde İK yardımcı olabilir ancak düzgün sınırlı folliküler paterndeki lezyonlarda literatürde hala fikir birliğine varılamamıştır.

Anahtar Kelimeler: İntraoperatif konsültasyon, Frozen tanı uyumu, Tiroid, Folliküler Patern

PSS-010 [Endokrin Patoloji]

MEDÜLLER TİROİD KARSİNOM OLGULARININ DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ 2022 DERECELENDİRME KRİTERLERİNE GÖRE RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Ayşen Gençoğlu, Aylin Ege Gül, Dilek Ece, Nagehan Özdemir Barışık, Sevinç Hallaç Keser
İstanbul, Kartal Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi,
Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Medüller tiroid karsinomu (MTK), kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden gelişen agresif bir nöroendokrin tümördür. Tüm tiroid malignitelerinin %1-2 sini oluşturmaktadır. Tümör boyutu, ileri yaş, erkek cinsiyet, TNM evresi, sporadik ve kalıtsal hastalık, uzak metastaz, nodal metastaz, serum kalsitonin ve CEA seviyeleri, somatik RET mutasyon durumu, ekstraintroidal uzanım prognozu etkileyen faktörlerdir. Diğer nöroendokrin tümörlerde uygulanan derecelendirme sisteminin aksine MTK da yaygın kabul görmüş derecelendirme sistemi mevcut değildir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2022 Sınıflamasında MTK için proliferatif aktivite (mitoz ve Ki 67) ve tümör nekrozuna dayanan derecelendirme sistemi kabul edildi. Buna göre mitoz sayısı 2 mm^2 de ≥ 5 , Ki67 proliferasyon indeksi $\geq 5\%$ ve/veya tümör nekrozundan birini taşıyan tümörler yüksek dereceli, taşımayanlar düşük dereceli olarak gruplandırıldı. Çalışmamızda MTK tanısı almış olgularımızı retrospektif olarak derecelendirdik. Derecelendirme sisteminin sağkalım ve diğer prognostik faktörlerle ilişkisini inceleyerek klinik seyri öngörmedeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2009 -2023 tarihleri arasında MTK tanısı alan 25 olgu dahil edildi. Kesitlerde tümör nekrozu, 2 mm^2 deki mitoz sayısı ve Ki67 proliferasyon indeksi incelendi. Tümör nekrozu, mitoz $\geq 5/2\text{mm}^2$ ve Ki67 indeksi $\geq 5\%$ kriterlerinden en az birini taşıyan olgular yüksek dereceli, diğerleri düşük dereceli olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların ortalama yaşı 55 (29-74)'ti. Hastaların 9 (%36)'u erkek, 16 (%64)'ü kadındı. Takip süresi 78 (4-156) aydı. Tümör boyutu 2.9 cm (1.3-6.5) idi. 21 (%84) olgu düşük dereceli, 4 (%16) olgu yüksek dereceli idi.

Tümör boyutu ile tümör derecesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu ($p<0.05$). Yaş, cinsiyet, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu, evre, lokal nüks, uzak metastaz ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda olguların büyük çoğunluğunun düşük dereceli olması literatür ile uyumludur. Yüksek derece ile artmış tümör boyutu gibi kötü prognostik parametrenin ilişkili olması, derecelendirme sisteminin rutin patoloji pratiğine dahil edilmesinin hastaların takip ve tedavisini öngörmeye klinisyene yardımcı olacağını düşünmekteyiz. Ancak olgu sayımızın azlığı nedeniyle çok merkezli çalışmalarla bulguların desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Medüller tiroid karsinomu, derece, prognoz

Giriş ve Amaç

Medüller tiroid karsinomu (MTK), kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden gelişen agresif bir nöroendokrin tümördür. Tüm tiroid malignitelerinin %1-2 sini oluşturmaktadır. Biyolojik olarak agresif davranış göstermektedir. 1 Palpabl tiroid nodülü ile başvuran hastalarda tanı anında servikal lenf nodu tutulum insidansı %75 olarak bildirilmiştir. Diğer tiroid karsinomlarına göre daha fazla ölüme sebep olur (1-2). MTK'lerin yaklaşık %25'i kalıtsaldır. RET geninde germline mutasyon mevcuttur. Bu hastalarda otozomal dominant kalıtsal kanser sendromu multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN2) nin komponenti olarak MTK görülür (3). Ancak biyokimyasal veya genetik tarama yoluyla tümörün erken tespit edilmesiyle prognozda önemli iyileşmeler sağlanmıştır (4). Sporadik MTK'nin etiyojisi hakkında ise çok az bilgi mevcuttur.

Tümör boyutu, ileri yaş, erkek cinsiyet, TNM evresi, sporadik ve kalıtsal hastalık, uzak metastaz, nodal metastaz, serum kalsitonin ve CEA seviyeleri, somatik RET mutasyon durumu, ekstratiroidal yayılım prognozu etkileyen faktörlerdir. Hastalığın tek tedavi yöntemi total tiroidektomi ile lenf nodu diseksiyonudur. Agresif cerrahi tedaviye rağmen hastalarda nüks ve metastaz insidansı oldukça yüksek olması nedeniyle günümüzde histolojik derecelendirme de prognostik parametreler arasına alınmıştır. Ki67 proliferasyon indeksi nöroendokrin tümörlerde prognozu öngörmeye uzun zamandır kullanılan önemli bir belirteç olmakla birlikte MTK için yakın zamana kadar bir eşik değer belirlenmemiştir. Çeşitli çalışmalar, Ki-67 proliferasyon indeksinin bağımsız olarak ve RET mutasyon testiyle kombinasyon halinde MTK'li hastalarda kanserin ilerlemesi ve sağ kalım ile ilişkisini göstermiştir (5). Son olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2022 sınıflamasında MTK için proliferatif aktivite (mitoz ve Ki 67) ve tümör nekrozuna dayanan derecelendirme sistemi kabul edilmiştir. Mitoz sayısı 2 mm^2 'de ≥ 5 , Ki67 proliferasyon indeksi $\geq 5\%$ ve tümör nekrozundan en az birini içeren tümörler yüksek dereceli, içermeyenler ise düşük dereceli olarak gruplandırılmıştır (6,7). Çalışmamızda MTK tanısı almış olgularımızı retrospektif olarak derecelendirdik. Derecelendirme sisteminin sağ kalım ve

diğer prognostik faktörlerle ilişkisini inceleyerek klinik seyri öngörmedeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza 2009 -2023 tarihleri arasında MTK tanısı alan, 24'ü tiroidektomi, 1'i tru-cut biyopsi materyali olan 25 olgu dahil edildi. TNM evresi, hasta demografik özellikleri, ek patoloji varlığı, sağ kalıma ilişkin veriler patoloji raporlarından, elektronik tıbbi kayıtlardan ve hastalara telefon ile ulaşılarak elde edildi.

Tümörde mitoz oranı, yüksek proliferatif aktivite gösteren kesitlerde 2 mm^2 ye denk gelen büyük büyütme alanında değerlendirildi. Spontan tümör nekrozu varlığı değerlendirildi. İnce iğne aspirasyonuna bağlı fibroblastik stromal reaksiyon, kanama veya reaktif değişikliklerin izlendiği nekrozlar spontan tümör nekrozu olarak kabul edilmedi. Ki67 indeksi özellikle 'hotspot' olarak tanımlanan proliferasyonun en yoğun olduğu bölgelerde değerlendirildi. Tümör nekrozu, mitoz $\geq 5/2\text{mm}^2$ ve Ki67 indeksi $\geq 5\%$ kriterlerinden en az birini taşıyan olgular yüksek dereceli, diğerleri düşük dereceli olarak kabul edildi. Hastaların evresi, AJCC evreleme sisteminin 8. baskısı kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 25 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerde Bağımsız Örneklem t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler değerlendirilirken Fisher's Exact test kullanıldı. $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Olguların ortalama yaşı 55 (29-74)'ti. Hastaların 9 (%36)'u erkek, 16 (%64)'sı kadındı. Takip süresi 78 (4-156) aydı. Hastaların genel sağkalım süre ortanca değeri 78 ay, ortalaması 73 ± 46 , 88 ay olarak hesaplandı. Ortalama tümör boyutu 2.9 cm (1.3-6.5) idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların histopatolojik özellikleri değerlendirildiğinde %12'sinde (n=3) tümör nekrozu, %68'sinde (n=17) amiloid, %28'inde (n=7) cerrahi sınırlarda tümör, %25'inde (n=6) perinöral invazyon, %62,50'sinde (n=15) kalsifikasyon, %20, 83'ünde (n=5) C hücre hiperplazisi, %4, 17'sinde (n=1) multisentrisite, %54, 17'sinde (n=13) lenfovasküler invazyon saptandı. Hastalardan lenf nodu tutulumu olanların oranı %59, 09 (n=13), uzak metastaz olanların oranı %8 (n=2) idi. Hastaların %41, 67'sinde (n=10) tümör kapsülü saptanırken %16'sında (n=4) ek patoloji mevcuttu. Çalışmada hastaların takip süresi içinde %24'ünde (n=6) exitus görüldü. Lokal rekürrens hastaların %8'inde (n=2) gözlemlendi. Hastaların %25'i (n=6) AJCC evre 1, %20, 83'ü (n=5) evre 2, %45,83'ü (n=11) evre 3, %8, 33'ü (n=2) evre 4'tü. Çalışmada 2 hastada tiroid papiller mikrokarsinom, 1 hastada invaziv duktal meme karsinomu ve 1 hastada ise tiroid papiller mikro karsinom + hurthle hücreli karsinom ek patoloji olarak saptandı.

WHO kriterlerine göre hastaların %16'sı (n=4) yüksek dereceli olarak değerlendirildi. Tümör boyutu ile tümör derecesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu ($p<0.05$). Yaş,

cinsiyet, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu, evre, lokal nüks, uzak metastaz ve sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç

MTK'nin klinik seyri; görüntüleme yöntemleri, serum kalsitonin ve CEA testi ile yakın takibine rağmen öngörmek zordur. Biyokimyasal parametrelerin pozitifliğinde ve uzak metastazların varlığında bile çok yavaş klinik seyir gösteren olgular olmakla birlikte aynı klinik ve laboratuvar özellikleri taşıyan olguların bir kısmı çok daha agresif biyolojik davranışa sahip olabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek dereceli MTK olgularında lenf nodu metastazı ve uzak metastazın daha sık olduğu tespit edilmiş, sağ kalıma olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak literatürde düşük dereceli MTK lerin daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Çalışmamızda olguların büyük çoğunluğunun düşük dereceli olması literatür ile uyumludur. Yüksek derece ile artmış tümör boyutu gibi kötü prognostik parametrenin ilişkili olması derecelendirme sisteminin rutin patoloji pratiğine dahil edilmesinin hastaların takip ve tedavisini öngörmede klinisyene yardımcı olacağını düşünmekteyiz. Ancak olgu sayımızın az olması nedeniyle çok merkezli çalışmalarla bulguların desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Reagh J, Bullock M, JulianaAndricizy, John Turchiniwz, Loretta Siosonwz, Clarkson A, et al. NRAS Q61R Mutation-specific Immunohistochemistry Also Identifies the HRAS Q61R Mutation in Medullary Thyroid Cancerand May Have a Role in Triaging Genetic Testing for MEN2. 2016.
2. Rowland KJ, Moley JF. Hereditary thyroid cancer syndromes and genetic testing. J SurgOncol. 2015 Jan 1 [cited 2022 Jan 4]; 111 (1):51–60.
3. LiVolsi V, DeLellis R, Komminoth P, et al. Lloyd RV, Osamura RY, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of Endocrine Organs, Vol 10, 4th edition Lyon, France: WHO, International AgencyforResearch on Cancer (IARC) Press; 2017:108–116.
4. Wells SA, Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015; 25:567–610.
5. Mian C, Pennelli G, Barollo S, et al. Combined RET and Ki-67 assessment in sporadic medullary thyroid carcinoma: a useful tool for patient risk stratification. Eur J Endocrinol. 2011; 164:971–976.
6. Alzumaili B, Xu B, Spanheimer PM, Tuttle RM, Sherman E, Kat-abi N, et al. Grading of medullary thyroid carcinoma on the basis of tumor necrosis and high mitotic rate is an independent predictor of poor outcome. ModPathol. 2020 Sep 1; 33 (9) :1690–701.
7. Fuchs TL, Nassour AJ, Glover A, Sywak MS, Sidhu SB, et al. A Proposed Grading 60 Scheme for Medullary Thyroid Carcinoma Based on Proliferative Activity (Ki-67 and MitoticCount) and Coagulative Necrosis. Am J SurgPathol. 2020;44 (10):1419–28.
8. Ronald A. Ghossein. Medullary thyroid carcinoma İn. WHO Classification of Tumours: Endocrine and Neuroendocrine Tumours (5th ed.) IARC :2022.

PSS-011 [Endokrin Patoloji]

PAPİLLER TİROİD KANSERİNDE NEXT GENERATION SEQUENCING MOLEKÜLER MULTIPLE VARYANT ANALİZİ, HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNHİSTOKİMYASAL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Haslet Hünler, İbrahim Halil Erdoğan,

Nesibe Kahraman Çetin

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi; Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; Aydın

ÖZET

Giriş: Papiller Tiroid Karsinomu (PTK) tiroid malignitelerinin %90'ından fazlasını oluşturan en yaygın saptanan tümörü tipidir. Tiroid karsinomunun insidansı son birkaç dekadedir hızla artarken, PTK'yi en yaygın malign endokrin tümör haline getirmiştir. Tiroid kanserinin son yıllarda moleküler patogenezinin anlaşılması daha etkili tanı, tedavi ve prognoz stratejilerinin geliştirilmesi için büyük umut vaat etmektedir. Çoğu PTK yavaş yayılım gösterse de, bazıları agresif bir klinik seyir ile ilişkilidir. Histopatolojik ve moleküler parametreler ile PTK'nın farklı alt tiplerini belirlemek için kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. Risk sınıflandırmasına yardımcı olmak için BRAF başta olmak üzere, çok sayıda moleküler belirteç önerilmiştir. PTK'yi yüksek riskli ve düşük riskli gruplara ayırma kavramı, prognozu tahmin etme ve PTK'lı hastaların pre-postcerrahi yönetimini optimize etme potansiyeli nedeniyle son zamanlarda ilgi odağı haline gelmiştir. Bu çalışmada PTK tanısı alan olgularda yeni nesil dizileme (Next Generation Sequencing, NGS) sistemiyle bölümümüzde tespit edilen somatik mutasyonların profilinin belirlenmesi ve moleküler belirteçlerin histopatolojik ve immunhistokimyasal parametrelerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2019-2021 yılları arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen PTK tanılı olgulardan, NGS ile moleküler patolojik çalışma yapılan olgular dahil edildi. Değerlendirilen toplam 74 olgunun hepsine NGS yanıra, immunhistokimyasal olarak Yüksek molekül ağırlıklı keratin (HMWK), Sitokeratin-19 (CK19) ve Galektin-3 boyaları uygulandı.

Bulgular: İstatistiksel analizler sonucunda BRAF mutasyonu ile immunhistokimyasal Galektin-3 ve CK19 ekspresyon değerleri arasında anlamlı ilişki izlenirken, uygulanan Galektin-3 ile lenf nodu metastazı ve lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. CK19 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir. CK19, HMWK ve Galektin-3 ekspresyonlarının birbiri ile anlamlı korelasyonu izlenmiştir. Tümör boyutu ile lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve kapsül invazyonu arasında anlamlı ilişki olduğu gözlenirken ayrıca lenf nodu metastazı ile psammom cisimcikleri ve kapsül invazyonu arasında anlamlı ilişki olduğu izlenmiştir.

Sonuç: Literatürde BRAF pozitifliğinin hem agresif gidiş, hem de spesifik tedaviler açısından önemi gösterilmiştir. Bu nedenle tiroid materyallerinde NGS yöntemi ile bu genlerdeki mutasyonların analiz edilmesi olguların takip ve tedavisinde yol gösterici olabilir. NGS sonuçları daha efektif olmakla birlikte NGS cihazlarının ya da immünohistokimyasal BRAF'ın olmadığı laboratuvar da immünohistokimyasal bir alternatife ihtiyaç duyulabilir. Mevcut bulgularımız birçok merkezde sıklıkla çalışılan Sitokeratin-19 ve Galektin-3 boyanma yüzdelerindeki oransal artışın moleküler BRAF pozitifliği ile ilişkili olduğu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Papiller tiroid kanseri, BRAF, NGS, immunhistokimya, Galektin3

Giriş

Tiroid, embriyolojik olarak ilk gelişen ve en büyük endokrin bezdir (1). Genel nüfusun yaklaşık %25'inde elle hissedilen tiroid nodülleri izlenebilirken, daha hassas görüntüleme teknikleri sayesinde bu oran %70'lere ulaşmıştır. Bu nodüllerin büyük bir kısmı benignitardir ve hiperplastik nodüller olarak adlandırılırken, malign nodüllerin çoğu folliküler epitelden köken alan papiller karsinomlardan oluşur (2). Tiroid kanseri, endokrin maligniteler içinde en sık görülenidir ve nüfusun yaklaşık %2'sinde görülür. Bu kanserin %90'ından fazlası papiller karsinomdan kaynaklanır ve tüm tiroid kanserlerinin %90'ını oluşturur (3). Histopatolojik tanımlar, hematoksilen ve eozin (H&E) ile boyanmış preparatların değerlendirilmesine dayanır ve bu yöntem, benign ve malign tiroid nodüllerini ayırt etmek için altın standart olarak kabul edilir. Ancak, bazı durumlarda tanı koymak zor olabilir ve bu karmaşıklık deneyimli patologlar için dahi geçerlidir (4). Bu nedenle; immünohistokimyasal ve moleküler belirteçler, tanısal doğruluk ve maligniteyi belirleme amacıyla kullanılır (5, 6).

Papiller Tiroid Karsinomu (PTK)'nun etiyolojisi çevresel, kalıtsal ve hormonal faktörlerle ilişkilidir. Radyasyon, PTK için genotoksik bir faktör olarak belgelenmiştir. Çernobil nükleer kazası gibi olaylar, PTK insidansında belirgin artışlara neden olmuştur (7). Çoğu PTK yavaş yayılım gösterse de bazıları agresif bir seyir gösterebilir. PTK'lar histopatolojik olarak farklı varyantlara ayrılır ve histopatolojik ve moleküler parametreler, PTK'nın alt tiplerini belirlemek ve prognozu tahmin etmek için önemlidir. Bu çalışmada PTK tanısı alan olgularda yeni nesil dizileme (Next Generation Sequencing, NGS) sistemiyle bölümümüzde tespit edilen somatik mutasyonların profilinin belirlenmesi ve moleküler belirteçlerin histopatolojik ve immünohistokimyasal parametrelerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Literatürde bu alanda ülkemiz popülasyonuna ait oldukça sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bu çalışma ile toplumumuza özgü verilen ortaya konması hem kişiye özgü tedavide hem de prognozun belirlenmesine önemli katkı sağlayacaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Etik Kurulundan 13 Sayılı onay kararı ve 2021/134 protokol no ile alınmıştır, çalışmamız Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından (TPF-22006) desteklenmiştir.

Olguların Seçilmesi

Çalışmamıza 2019-2022 yılları arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen PTK tanılı olguların tiroidektomi materyalleri içerisinde NGS sistemiyle analiz edilen olgular dahil edildi. Olgulara ait H&E kesitleri ve bloklar arşivden çıkarıldı. Olgulara ait tüm lamalar Olympus BX53 ışık mikroskopu ile tekrar değerlendirildi. İmmünohistokimyasal boyama için yeterli doku içeren uygun bloklar seçildi. Hastalara ait NGS sonuçlarına, klinik verilere (yaş, cinsiyet, tümör boyutu, moleküler varyant, patolojik varyant) hastanemizin dijital arşivleme sisteminden ulaşıldı. Toplam 74 olgunun hepsine immünohistokimyasal olarak Yüksek molekül ağırlıklı keratin (HMWK), Sitokeratin-19 (CK19) ve Galektin-3 boyaları uygulandı.

İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Olguların bloklarından hazırlanan 4 mikron kalınlıktaki kesitlere Yüksek molekül ağırlıklı keratin (HMWK), Sitokeratin-19 (CK19) ve Galektin-3 boyaları immünohistokimyasal olarak uygulandı. İmmünohistokimya Avidin-Biotin kompleks sistemleri kullanılarak yapıldı. İHK yöntem için bloklardan hazırlanan kesitler (+) yüklü (MicrSlides Snowcoat X-tra, Surgipath, Richmond, IL, USA) lamlara alındı.

İmmünohistokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi

İHK'sal olarak uygulanan HMWK, CK19 ve Galektin-3 boyalı kesitlerin değerlendirilmesi ışık mikroskopunda (Olympus-BX53, Tokyo, Japan) 10, 20 ve 40'luk büyütmelemlerde yapıldı. Değerlendirmede normal tiroid dokusu ve tümör alanları karşılaştırıldı. Değerlendirilen alanların nekroz içermemesine dikkat edildi. İmmünohistokimyasal olarak uygulanan CK19, HMWK ve Galektin-3 boyalarının sitoplazmik boyamaları kontrollü olarak çalışıldı. İmmünoreaktivite gösteren tümör hücreleri %0-100'lük skala kullanılarak değerlendirildi. Öncelikli olarak normal ve hiperplastik tiroid dokuları değerlendirilip, pozitif (artmış) ekspresyon \geq %10 immünoreaktif tiroisitlerin varlığı olarak tanımlandı ve yuzdesel olarak tiroisitlerin boyanma oranları belirlendi (8). Boyamalar tümöral alanlardaki immunreaktif tiroisitlerin yaygınlığına bakarak yuzdesel olarak değerlendirildi.

Yeni Nesil Dizileme Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan olguların yaşta illumina Platform NGS sistemi (Qiagen, Hilden, Almanya) test edildi. Olguların değişen durumları, NGS sistemine ait panel içerisinde yer alan toplam 17 kanserleştirilebilir gen (Tablo 1) ve patojenik kapasite analiz sonuçları kaydedildi.

Tümör satırları, ana tablo dahil etme kriterlerinden kantlanan ve NGS için kesme değeri %5'ti. Tümör alanlarında H-E lamalar üzerinde patoloğ tarafından işaretlendi ve üreticinin talimatlarına göre Qiagen FFPE (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded, FFPE) DNA doku ekstraksiyon kiti (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak 10 µm kesimlerden genomik Deoksiribonükleik asit (DNA) ekstraksiyonu yapıldı. ortalama 100-150 ng DNA elde edilen olgular, yeterli DNA bölgesine sahip numuneler olarak kabul edildi ve bu olgular ile iş analizine devam edildi. NGS iş dağılımında, FFPE dokulardan DNA izolasyonundan sonra, aşağıdaki adımlarla devam edildi: hedef bölge zenginleştirme, liste hazırlama, şablon hazırlığı, dizileme, görünüm dağılımı ve yorumlama. kısaca özetlenirse; Yeterli DNA birikimine sahip numuneler DNA fragmanı uç onarımına tabi tutuldu. Daha sonra barkodlama ve kütüphane hazırlığı yapıldı. Kütüphaneler PCR (PCR; Labcycler, Sensoquest GmbH, Göttinger, Almanya) ile çoğaltıldı ve hedef zenginleştirme için saflaştırıldı. Hedefle zenginleştirilmiş kitaplık daha sonra MiniSEQ NGS platformlarında (MiniSEQ, MN00676, Illumina, Singapur) bir MiniSEQ Yüksek Çıkışlı Reaktif Kartuşu (Illumina, Inc., San Diego, Calif, ABD) kullanılarak çalıştırıldı. Ayrıca veri analizi ile hastaların klinik yaşamları ile ilgili analizler ve kapasitelerin biyoinformatik olarak yorumlanması (QIAGEN Clinical Insight Interpret 9.0.0.20220826) etkinliğinde (14). Olgulardaki varyasyonlar Qiagen raportör ve Qiagen Clinical Insight Tarayıcı platformları ile belirlendi. Tanımlanan her değişken için örnek başına bilginin özetinden oluşan bir rapor oluşturulmuş, ardından veri kaynağına doğrudan tedavi ve önerilen tedaviyi listeleyen Qiagen Bilgi Tabanı tarafından takip edilmiştir. Bu panel için tespit sınırı %5 olarak belirlendi. NGS test süreci yaklaşık 5-7 gün sürdü.

Bulgular

Toplam 74 adet olmak üzere 36 adet konvansiyonel tip (%48,6), 22 adet mikrokarsinom (%29,7), 9 adet onkositik varyant (%12,2), 6 adet foliküler varyant (%8,1) ve 1 adet solid trabeküler varyant saptanmıştır.

Çalışmamıza alınan toplam 74 hastanın 20'sinde (%27) BRAF pozitifliği saptanırken, 1 hastada PTEN mutasyonu, 1 hastada HRAS mutasyonu, 1 hastada KRAS mutasyonu, 1 hastada NRAS mutasyonu, 1 hastada EIF1AX mutasyonu, 2 hastada PIK3CA mutasyonu ve 1 hastada TP53 mutasyonu saptandı. Toplam 20 BRAF mutasyonu saptanan olgunun 6 tanesi papiller mikrokarsinom, 11 tanesi konvansiyonel varyant ve 3 tanesinde onkositik varyant olduğu görüldü.

Tümör boyutu ve histopatolojik parametreler arasında yapılan Mann Whitney U sonucuna göre Lenf nodu metastazı ($p=0.002$), Lenfovasküler invazyon ($p=0.001$) ve Kapsül invazyonu ($p=0.001$) ile tümör boyutu arasındaki ilişki istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur. Lenf nodu metastazı ve diğer histopatolojik parametreler arasında yapılan Fisher sonucuna göre psammom cisimciği ($p=0.008$) ve kapsül invazyonu varlığı ($p=0.001$) ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur. İmmunhistokimyasal

CK-19, HMWK ve Galektin-3 boyanma yüzdelerinin kendi içlerinde orta derece korele olduğu görülmüştür. Tümör boyutu ve immunhistokimyasal boyalar arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Histopatolojik parametreler ve immünhistokimyasal parametreler arasında yapılan T testi sonucuna göre CK19 ile lenfovasküler invazyon arasında istatikselsel olarak anlamlı ilişki ($p=0,023$) bulunmuştur. Galektin-3 boyası ise hem lenfovasküler invazyon ($p=0,09$) hem de lenf nodu metastazı ($p=0,020$) ile istatikselsel olarak anlamlıdır. Vakaların %16,2'sinde lenf nodu metastazı bulunmaktaydı. En büyük tümör boyutu 7 cm iken en küçük tümör 0,1 cm boyuttadır. Ortalama tümör boyutu 1, 52 cm'di. BRAF pozitifliği ile tümör boyutu parametresinin ilişkisi incelendiğinde, BRAF negatif olan 54 hastanın tümör boyutu ortalaması 1, 55 cm ($\pm 1,42$ cm); BRAF pozitif olan 54 hastanın tümör boyutu ortalaması 1, 45 cm ($\pm 0,84$ cm) olarak bulundu. BRAF pozitif ve negatif gruplar arasında tümör boyutu ortalaması açısından istatikselsel olarak Student T testi ile anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,017$).

BRAF mutasyonu görülen 20 hastanın 17'sinde (%85) lenf nodu metastazı görülmezken, 3'ünde (%15) lenf nodu metastazı görüldü. BRAF mutasyonu görülmeyen 54 hastanın 45'inde (%83,3) lenf nodu metastazı görülmezken 9'unda (%16,7) lenf nodu metastazı saptandı. BRAF mutasyonu görülen 20 hastanın 12'sinde (%60) lenfovasküler invazyon görülmezken, 8'inde (%40) lenfovasküler invazyon görüldü. BRAF mutasyonu görülmeyen 54 hastanın 39'unda (%72,2) lenfovasküler invazyon görülmezken, 15'inde (%27,8) lenfovasküler invazyon görüldü. BRAF mutasyonu görülen 20 hastanın 12'inde (%60) kapsül invazyonu görülmezken, 8'inde (%40) kapsül invazyonu saptandı. BRAF mutasyonu görülmeyen 54 hastanın 33'ünde (%61,1) kapsül invazyonu görülmezken 21'inde (%38,9) kapsül invazyonu görüldü. BRAF mutasyonu görülen 20 hastanın tümünde (%100) cerrahi sınır salim görülmüş iken, BRAF mutasyonu görülmeyen 54 hastanın 49'unda (%90,7) cerrahi sınırlar salim, 5'inde (%8,3) cerrahi sınırdaki tümörün devam ettiği görüldü. BRAF mutasyonu görülen 20 hastanın 19'unda (%95) psammom body'ler görülmezken, 1'inde (%5) psammom body görüldü. BRAF mutasyonu görülmeyen 54 hastanın 45'inde (%83,3) psammom body görülmezken 9'unda (%16,7) psammom body'ler görüldü. BRAF pozitifliği ile histopatolojik parametreler arasında yapılan 2x2 Ki-kare testi sonucunda BRAF ile lenfositik tiroidit, lenfovasküler invazyon ve kapsül invazyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadı. BRAF pozitifliği ile histopatolojik parametreler arasında yapılan Fisher testi sonucunda BRAF ile psammom, perinöral invazyon, cerrahi sınır pozitifliği ve kapsül invazyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Tüm hastalar üzerinde yapılan İHK'sal CK-19 ile boyanma oranının yüzdesel olarak değerlendirilen medyan değeri 40'tı. Aynı boya için 25. persantil değeri 18. 75 iken 75. persantil değeri 80'dir. İHK'sal HMWK ile boyanma oranının medyan değeri 30'tı. Bu boya için 25. persantil değeri 10, 00 iken 75. persantil değeri 50'dir. Yine tüm hastalar üzerinde yapı-

lan İHK'sal Galektin-3 ile boyanma oranının medyan değeri 40'tu. Aynı boya için 25. persantil değeri 10, 00 iken 75. persantil değeri 70'di. İHK'sal olarak uygulanan Sitokeratin-19, HMWK ve Galektin-3 boyalarının yüzdesel değerleri BRAF pozitif ve BRAF negatif gruplar için ayrı ayrı değerlendirildi. BRAF pozitif grupta Sitokeratin-19 pozitiflik oranı 48, 50 olarak bulundu. BRAF negatif grupta ise bu değer 33,43 idi. BRAF pozitif grupta HMWK pozitiflik oranı 43,40 olarak bulundu. BRAF negatif grupta ise bu değer 35,31'di. BRAF pozitif grupta Galektin-3 pozitiflik oranı 45,48 olarak bulundu. BRAF negatif grupta ise bu değer 34,55'di. İHK'sal boyalar ile BRAF pozitifliği arasında yapılan T Testi sonucuna göre, Sitokeratin-19 (p=0,009) ve Galektin-3 (p=0,047) değerlerinin BRAF pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. HMWK ile BRAF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı p=0.187).

Tartışma

PTK tiroid malignitelerinin yaklaşık %90'ını oluşturan en yaygın malign tiroid tümörü tipidir (9, 10). Tiroid karsinomunun insidansı son birkaç dekaddır hızla artmakta ve bu da PTK'yi en yaygın malign endokrin tümör haline getirmektedir. Tiroid karsinomunun en yaygın histopatolojik alt tipi, vakaların yaklaşık %90'ını oluşturan PTK'dır (3). Çeşitli tiroid tümörlerinin tümör genozinde temel rolü olan çok sayıda moleküler değişiklik tanımlanmıştır. Bunlardan en popüler olanı BRAFV600E mutant proteinin ekspresyonu ile sonuçlanan ve serin/treonin kinazın yapısal aktivasyonuna neden olan BRAF'ın T1799A transvers nokta mutasyonudur. BRAFV600E mutasyonu PTK'ların yaklaşık %45'inde meydana gelir (11, 12). Bu alanda yapılan bir çalışmada; agresif patolojik özellikler, artan nüks, radyoyot tedaviye avidite kaybı ve tedavi başarısızlıkları dahil olmak üzere, PTK'nın kötü klinikopatolojik sonuçlarıyla BRAFV600E mutasyonu arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (11). Bu daha sonra birçok başka çalışma ile doğrulanmış, ancak bazı çalışmalarda olası çalışma tasarımındaki farklılıklar nedeniyle BRAFV600E mutasyonunun PTK'daki agresif rolü hakkında tutarsız sonuçlar görülmüştür (12). BRAF mutasyonunun saptanması, birçok olguda prognoz ve tedavinin belirlenmesi açısından belirleyicidir. BRAF hedefine yönelik tedaviler çoğunlukla Anaplastik Tiroid Karsinomu çevresinde yoğunlaşsa da, PTK'da BRAF mutasyonu varlığında kullanılmak üzere birçok hedefe yönelik yeni tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. BRAF mutasyonunun metastatik PTK vakalarında nüks tedavisinde kullanılan radyoaktif tedavisinde kısıtlayıcı bir faktör olduğunun bulunmasının ardından PTK üzerine de araştırmalar yapılmış olup, BRAF inhibitörlerinin bu hastalar üzerinde radyoaktif iyot tedavi etkinliğini arttırdığı bulunmuştur (13). Ayrıca Malign Melanom hastalarının tedavi protokollerinde yer alan BRAF inhibitörü Vemurafenib de PTK tedavisi üzerinde denmektedir (14).

Tiroidin malign ve benign lezyonlarında birçok immunhistokimyasal belirleyicinin ekspresyonu karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. HMWK, Galektin-3 ve CK19'un neoplastik ve

non-neoplastik tiroid lezyonlarının ayırımında faydalı olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (15, 16, 17, 18). Bu çalışmada immunhistokimyasal verilerin, klinik ve moleküler parametreler ile aralarında korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır. CK19, 40 kDa ağırlığında düşük moleküler ağırlıklı bir sitokeratin proteindir. CK19 boyanması normal tiroid dokusunda, kronik lenfositik tiroiditte, ince iğne aspirasyon alanlarında, hiperplastik nodüllerde ve foliküler adenomlarda da görülebilir (19). Ancak PTK'larda daha güçlü ve yaygın boyanma izlenmektedir (20). Barut ve ark. (21) PTK tanısında duyarlılığı en yüksek (%87.2) ve özgüllüğü en düşük (%97.7) immunhistokimyasal belirteç olarak CK19'u tespit etmişlerdir. Ayrıca benign lezyonlarda da CK19 pozitif iken malign lezyonlarda daha yaygın ve yoğun pozitif boyanma bulmuşlardır. Çalışmamızda CK19 ile lenfovasküler invazyon arasında literatürün aksine anlamlı istatistiksel ilişki tespit ettik (p=0.023). Liu ve ark. (22) yaptığı bir çalışmada, 168 PTK vakasında CK19 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve kapsül invazyonu arasındaki önemli bir sonuç bulunamamıştır. Çalışmamızda da uyguladığımız immunhistokimyasal CK19 ile lenf nodu metastazı ve kapsül invazyonu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur. Çalışmamızda ayrıca literatürden farklı olarak, daha önce İngilizce literatürde çalışılmamış olan BRAF pozitifliği ve CK19 korelasyonunu inceledik. İmmunhistokimyasal CK19 ile BRAF pozitifliği arasında yapılan T Testi sonucuna göre CK19 yüzdelerinin BRAF pozitifliği ile anlamlı ilişkisi olduğu görüldü (p=0.009). PTK'lı hastalar üzerinde yapılan güncel bir çalışmada (23) CK19 ile nüks oranları karşılaştırılmış ve anlamlı ilişki bulunmuştur. Buna paralel olarak bizim bulduğumuz BRAF pozitifliği ve CK19'un anlamlı ilişkisi bu anlamda literatür ile çelişmemektedir. Yine çalışmamızda bulduğumuz CK19 ve lenfovasküler invazyon arasındaki anlamlı istatistiksel ilişki bu durum ile örtüşmektedir.

Galektin-3, lektin bağlayıcı β -galaktosidaz ailesinin bir üyesidir ve 31 kDa ağırlığındadır. Hücre-hücre, hücre-matris ilişkileri, hücre büyümesi, tümör transformasyonu ve apoptozun düzenlenmesinde görev alır. Galektin-3 tiroid, kolon, meme ve pankreas gibi birçok organın epitelyal tümörlerinde sentezlenir. Galektin-3'ün tiroid stroması, fibroblastlar, endotelyal ve düz kas hücreleri, histiyositler ve pleomorfik lökositler tarafından eksprese edildiği bilinmektedir (24, 25, 26). Galektin-3, tiroidin benign ve malign nodüllerini ayırt etmede de değerli olup, özellikle PTK'nın belirleyicisidir (22). Ancak bazı çalışmalarda benign lezyonlarda da pozitif olduğu gösterilmiştir. Saleh ve ark. (27) HBME-1, CK19 ve Galektin-3 belirteçlerini benign ve malign lezyonları ayırt etmek için kombine kullandıklarında, tek başına kullanmaya kıyasla duyarlılıklarında veya özgüllüklerinde bir artış gözlemlenemediler. Çalışmamızda immunhistokimyasal Galektin-3 ile LVİ (p=0,009) ve lenf nodu metastazı (p=0,020) bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk. Galektin-3 üzerine yapılan bir çalışmada lenf nodu metastazı ve Galektin-3 boyası

değerlendirilmiş, çalışmamızda olduğu gibi aralarında anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür (28). Fakat yapılan daha güncel bir çalışmada bu iki parametre arasında anlamlı fark bulunmamıştır (29). Bu çalışmalarda farklı istatistiksel sonuçlar kullanılan immünohistokimyasal boyalar, antiserumlar veya boyama yapılan cihazlarla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda, yine daha önce literatürde çalışılmamış olan BRAF mutasyonu ile immünohistokimyasal Galektin-3 ilişkisini inceledik. BRAF pozitif grupta Galektin-3 pozitiflik oranının anlamlı derecede arttığını tespit ettik ($p=0,047$). Yapılan bazı çalışmalarda ise beklenenin aksine Galektin-3 ekspresyonunun sağkalım ile yakından ilişkili olmadığı gösterilmiştir (30). Bilindiği üzere birçok çalışmada BRAF mutasyonunun tiroid kanserlerinde prognostik açıdan değeri hala tartışmalı olsa da, BRAF mutasyonunu agresif gidiş ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (31). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda immünohistokimyasal Galektin-3 boyasının PTK'lı vakalarda prognoz ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (32). Çalışmamızda İHK'sal Galektin-3 boyası ile BRAF mutasyonunun anlamlı birlikteliği, Galektin-3 pozitifliğinin hastalık prognozu açısından önemli olduğunu düşündürmektedir.

Tüm hasta grubumuzdaki 74 adet hastanın 20'sinde BRAF mutasyonu izlenmiştir (%27). Literatürde bu oran %35 ile %70 arasında gözlemlenmiş olup, bizim yayınımıza göre daha yüksektir (33, 34, 35, 36). Çelik ve ark. (37) 2020 yılında Türk populasyonu ile yaptığı bir çalışmada BRAF mutasyonu oranı %25.4 olarak tespit etmişlerdir. Bu bulgu bizim çalışmamızdaki oran ile paralel olup, diğer çalışmalarla örtüşmemesi çalışmaya dahil edilen popülasyonlardaki genetik çeşitlilikle açıklanabilir.

Günümüzde moleküler çalışmalar ile geleneksel histopatolojik bulgular arasında bulunan ilişkiler oldukça popülerdir. Örneğin, psammom cisimciği ve PTK ilişkisi geçmişte birçok bilim insanı tarafından araştırılmış ve psammom oluşumu güncel olarak hala nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Günümüzde moleküler patolojinin değer kazanmasıyla birlikte bu alanda moleküler çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan güncel bir moleküler çalışmada psammom bulguları çeşitli moleküler varyantlar ve protein ekspresyonları (Runx-2, Osteoponin, Kemik siyaloproteini, ALP, SCARP) ile değerlendirilmiş, fakat anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (38). Biz çalışmamızda NGS ile tespit ettiğimiz moleküler varyantlar ile psammom bulgularını karşılaştırdık. BRAF dışında tespit ettiğimiz moleküler varyantların sayısı yetersiz olduğundan, bulguları BRAF ile karşılaştırdık. BRAF mutasyonu görülen 20 hastanın 1 tanesinde (%5) psammom bulgusu tespit ettik ve anlamlı bir sonuç bulamadık. Fakat BRAF dışı moleküler varyantların sayıca daha fazla dahil edilebilen çalışmada bulguların tekrar değerlendirilmesini önermekteyiz.

Tiroid neoplazilerinin %19.8-32.1'inin bir tür kalsifikasyona sahip olduğu ve kalsifikasyon prevalansının malign nodüllerde %40 ve benign nodüllerde %20 civarında olduğu bildirilmiştir

(39). Tiroid Görüntü Raporlama ve Veri Sistemi (TIRADS) skorlamasına dayalı olarak, mikrokalsifikasyonlar maligniteyi öngörürken, merkezi makrokalsifikasyonlar genellikle benign bir patolojiyi öngörür. Nodüler guatr veya Graves hastalığı gibi diğer hastalıklar kalsifikasyonlarla ilişkili olabilir ve konuyla ilgili çeşitli çalışmalardan bağımsız olarak, kalsifikasyonlar ile histopatolojik sınıflandırma arasında net bir ilişki gösterilmemiştir (40). Aksine, servikal lenf nodlarındaki mikrokalsifikasyonlar PTK metastazını öngörmektedir (41). Çalışmamızda 74 vakamızın 10 tanesinde yaygın psammom bulguları izlenmiş ve bu bulgular çeşitli parametreler ile değerlendirilmiştir. Psammom bulguları olan 10 hastanın 5'inde lenf nodu metastazı görülmüş ve istatistiksel anlamı bulunmuştur ($p=0.008$). Bulgularımıza paralel olarak Jung-Soo Pyo ve ark. (42) 258 PTK'lı hastayı dahil ettiği bir çalışmada lenf nodu metastazı ile tiroid dokusundaki psammom bulguları karşılaştırılmış ve anlamlı sonuç bulunmuştur. Çalışmamızda BRAF dışındaki gruplar çalışma grubu olarak değerlendirmek için sayıca yetersiz oldukları için histopatolojik parametreler ve immünohistokimyasal olarak karşılaştırılması yapılamamıştır. BRAF dışı moleküler varyantlar ile histopatolojik-immünohistokimyasal bulguların karşılaştırılabilmesi için daha geniş vaka sayısına sahip yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sitokeratin-19 ve Galektin-3 birçok merkezde PTK için rutin olarak kullanılan immünohistokimyasal panellerde kullanılmaktadır. Mevcut bulgularımız birçok merkezde sıklıkla çalışılan Sitokeratin-19 ve Galektin-3 boyanma yüzdelilerindeki oransal artışın moleküler BRAF pozitifliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir. NGS sonuçları daha efektif olmakla birlikte güncel olarak az sayıda merkezde çalışılmakta ve pahalı bir tetkiktir. Ek bir immünohistokimyasal boya, doku kaybı veya yöntem olmaksızın olguların moleküler BRAF açısından araştırılmasına hızlı bir yönlendirme potansiyeli sunabilir. Ya da NGS cihazlarının veya immünohistokimyasal BRAF'ın olmadığı laboratuvarında immünohistokimyasal bir alternatif olarak görülebilir. BRAF mutasyonu pozitifliğinin agresif gidiş ilişkili olması ve çalışmamızda bu mutasyonun immünohistokimyasal Sitokeratin-19 ve Galektin-3 oranları ile istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ilişkili olması; bu iki immünohistokimyasal boyanın boyanma oranlarındaki artışın prognozla ilişkili olduğuna dair fikir vermektedir. Bu teori daha geniş vaka grupları içeren yeni çalışmalar ile, olumsuz prognostik faktörler ve sağkalım verileri ile birlikte teyit edilmelidir.

Kaynaklar

1. Som PM, Smoker WR, Reidenberg JS, Bergemann AD, Hudgins PA, Laitman J. Embryology and anatomy of the neck. In: Som PM, Curtin HD, editors. Head and neck imaging. 5th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2011. pp. 2117-2163.
2. Hong HS, Lee EH, Jeong SH, Park J, Lee H. Ultrasonography of various thyroid diseases in children and adolescents: a pictorial essay. Korean J Radiol. 2015 Mar-Apr; 16 (2) :419-29. doi: 10.3348/kjr. 2015.16. 2. 419. Epub 2015 Feb 27.

3. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Mar 13; 11:102.
4. Vasef M, Auerbach A, Diagnostic Pathology: Molecular Oncology, Philadelphia: Elsevier, 2016; p. 527-543
5. Isic Dencic T, Cvejic D, Paunovic I, Tatic S, Havelka M, Savin S. Cytokeratin19 expression discriminates papillary thyroid carcinoma from other thyroid lesions and predicts its aggressive behavior. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2013; 30 (1) :362.
6. Dunderovic D, Lipkovski JM, Boricic I, Soldatovic I, Bozic V, Cvejic D, et al. Defining the value of CD56, CK19, Galectin 3 and HBME-1 in diagnosis of follicular cell derived lesions of thyroid with systematic review of literature. *Diagnostic pathology*. 2015; 10:196.
7. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol*. 2011 Mar; 5 (1) :51-6. doi: 10.1007/s12105-010-0236-9. Epub 2011 Jan 8. PMID: 21221869; PMCID: PMC3037461.
8. Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol*. 2005 Jan; 18 (1) :48-57. doi: 10.1038/modpathol.3800235. PMID: 15272279.
9. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. In: Kleihues P, Sobrin LH, series editors. World health organization. Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2004
10. Khan A, Nose V. In: Lloyd RV, editor. *Endocrine pathology: differential diagnosis and molecular advances*, 2nd ed. New York: Springer 2010; p.181–236.
11. Xing, M. et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 90, 6373–6379 (2005).
12. Xing, M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr. Rev*. 28, 742–762 (2007)
13. American Cancer Society. Cancer Statistics Center. <http://cancerstatisticscenter.cancer.org/09/09/2022>.
14. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, Wirth LJ, Riehl T, Yue H, Sherman SI, Sherman EJ. Vemurafenib in patients with BRAF (V600E) -positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Sep; 17 (9) :1272-82. doi: 10.1016/S1470-2045 (16) 30166-8. Epub 2016 Jul 23. PMID: 27460442; PMCID: PMC5532535.
15. Nasr MR, Mukhopadhyay S, Zhang S, Katzenstein AL. Immunohistochemical markers in diagnosis of papillary thyroid carcinoma: Utility of HBME1 combined with CK19 immunostaining. *Mod Pathol*. 2006 Dec; 19 (12) :1631-7. doi: 10.1038/modpathol.3800705. Epub 2006 Sep 22. PMID: 16998461.
16. Liberman E, Weidner N. Papillary and follicular neoplasms of the thyroid gland. Differential immunohistochemical staining with high-molecular-weight keratin and involucrin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2000 Mar; 8 (1) :42-8. doi: 10.1097/00129039-200003000-00007. PMID: 10937048.
17. Liu Y, Meng H, Xu S, Qi X. Galectins for Diagnosis and Prognostic Assessment of Human Diseases: An Overview of Meta-Analyses. *Med Sci Monit*. 2020 Aug 3; 26:e923901. doi: 10.12659/MSM.923901. PMID: 32744262; PMCID: PMC7425123.
18. El Demellawy D, Nasr A, Alowami S. Application of CD56, P63 and CK19 immunohistochemistry in the diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid. *Diagn Pathol*. 2008 Feb 6; 3:5. doi: 10.1186/1746-1596-3-5. PMID: 18254952; PMCID: PMC2267445.
19. Çekiç S. Tiroid Papiller Karsinomda CK 19, HBME İstanbul: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
20. Dabbs Dj. *Diagnostic Immunohistochemistry Theranostic And Genomic Applications*. Third ed. Ronald A. DeLellis SJS, D editor. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
21. Barut F, Onak Kandemir N, Bektas S, Bahadır B, Keser S, Ozdamar SO. Universal markers of thyroid malignancies: galectin3, HBME-1 and cytokeratin-19. *Endocrine pathology*. 2010; 21 (2) :80-9.
22. Liu Z, Li X, Shi L, Maimaiti Y, Chen T, Li Z, et al. Cytokeratin 19, thyroperoxidase, HBME1 and galectinand). 3 in evaluation of aggressive behavior of papillary thyroid carcinoma. *International journal clinical and experimental medicine*. 2014; 7 (8) :2304-8.
23. Viana AOR, Gonçalves Filho J, Francisco ALN, Pinto CAL, Kowalski LP. Ki-67 and CK-19 are predictors of locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2020 Jun; 40 (3) :190-197. doi: 10.14639/0392-100X-N0311. PMID: 32773780; PMCID: PMC7416367.
24. Park YJ, Kwak SH, Kim DC, Kim H, Choe G, Park DJ, et al. Diagnostic value of galectin-3, HMBE-1, cytokeratin 19, high molecular weight cytokeratin, cyclin D1 and p27 (kip1) in the differential diagnosis of thyroid nodules. *Journal of Korean medical science*. 2007; 22 (4) :6218.
25. Öksüz H. Tiroidin Papiller Karsinomlarında Galektin-3 ve Sitokeratin19 Ekspresyonlarının Tümör Progresyonu ile ilişkisi. İstanbul: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
26. Mataracı EA. Tiroidin Neoplastik ve Nonneoplastik Lezyonlarında Sitokeratin 19, HBME1 ve Galektin-3 Ekspresyonu. İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2007.
27. Saleh HA, Jin B, Barnwell J, Alzohaili O. Utility of immunohistochemical markers in differentiating benign from malignant follicular- derived thyroid nodules. *Diagnostic pathology*. 2010; 5:9.
28. Kim, E. S.; Lim, D. J.; Lee, K.; Jung, C. K.; Bae, J. S.; Jung, S. L.; Baek, K. H.; Lee, J. M.; Moon, S. D.; Kang, M. I.; et al. Absence of galectin-3 immunostaining in fine-needle aspiration cytology specimens from papillary thyroid carcinoma is associated with favorable pathological indices. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc*. 2012, 22, 1244–1250.
29. Lee, Y. M.; Lee, J. B. Prognostic value of epidermal growth factor receptor, p53 and galectin-3 expression in papillary thyroid carcinoma. *J. Int. Med. Res*. 2013, 41, 825–834.
30. Agrawal, N.; Akbani, R.; Aksoy, B. A.; Ally, A.; Arachchi, H.; Asa, S. L.; Auman, J. T.; Balasundaram, M.; Balu, S.; Baylin, S. B.; et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell* 2014, 159, 676–690.
31. Fraser S, Go C, Aniss A, Sidhu S, Delbridge L, Learoyd D, Clifton-Bligh R, Tacon L, Tsang V, Robinson B, Gill AJ, Sywak M. BRAF (V600E) Mutation is Associated with Decreased Disease-Free Survival in Papillary Thyroid Cancer. *World J Surg*. 2016 Jul; 40 (7) :1618-24. doi: 10.1007/s00268-016-3534-x. PMID: 27138882.
32. Tang W, Huang C, Tang C, Xu J, Wang H. Galectin-3 may serve as a potential marker for diagnosis and prognosis in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2016 Jan 22; 9:455-60. doi: 10.2147/OTT.S94514. PMID: 26858526;

33. Wei X, Wang X, Xiong J, Li C, Liao Y, Zhu Y, Mao J. Risk and Prognostic Factors for BRAFV600E Mutations in Papillary Thyroid Carcinoma. *Biomed Res Int.* 2022 May 18; 2022:9959649. doi: 10.1155/2022/9959649. PMID: 35647194; PMCID: PMC9132653.
34. Gan X. X., Shen F., Deng X. Y., et al. Prognostic implications of the BRAF-V600E mutation in papillary thyroid carcinoma based on a new cut-off age stratification. *Oncology Letters.* 2020; 19 (1) :631–640. doi: 10.3892/ol.2019.11132.
35. Fraser S., Go C., Aniss A., et al. BRAFV600E mutation is associated with decreased disease-free survival in papillary thyroid cancer. *World Journal of Surgery.* 2016; 40 (7) :1618–1624. doi: 10.1007/s00268-016-3534-x.
36. Kowalska A., Walczyk A., Kowalik A., et al. Response to therapy of papillary thyroid cancer of known BRAF status. *Clinical Endocrinology.* 2017; 87 (6) :815–824. doi: 10.1111/cen.13423.
37. Celik M., Bulbul B. Y., Ayturk S., et al. The relation between BRAFV600E mutation and clinicopathological characteristics of papillary thyroid cancer. *Med Glas (Zenica).* 2020; 17:1–6.
38. Ferreira LB, Gimba E, Vinagre J, Sobrinho-Simões M, Soares P. Molecular Aspects of Thyroid Calcification. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 19; 21 (20) :7718. doi: 10.3390/ijms21207718. PMID: 33086487; PMCID: PMC7589718.
39. Kim, D.; Choi, Y. S.; Kwon, H. J.; Lee, J. S.; Heo, J. J.; Han, Y. J.; Park, Y. -H.; Kim, J. H. Relationship between patterns of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings. *Endocr. J.* 2012, 60, 155–160.
40. Grant, E. G.; Tessler, F. N.; Hoang, J. K.; Langer, J. E.; Beland, M. D.; Berland, L. L.; Cronan, J. J.; Desser, T. S.; Frates, M. C.; Hamper, U. M.; et al. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J. Am. Coll. Radiol.* 2015, 12, 1272–1279.
41. Wahl, R.; Fuchs, R.; Kallee, E. Oxalate in the Human Thyroid Gland. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1993, 31, 559–565.
42. Pyo, JS., Kang, G., Kim, DH. et al. The Prognostic Relevance of Psammoma Bodies and Ultrasonographic Intratumoral Calcifications in Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg* 37, 2330–2335 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2107-5>

PSS-012 [Endokrin Patoloji] [Özet Metin]

GRAVES HASTALIĞI NEDENİYLE YAPILAN BİLATERAL TOTAL TİROİDEKTOMİ MATERYALLERİNDE PAPİLLER TİROİD KARSİNOM GÖRÜLME SIKLIĞI, HİSTOLOJİK ALT TİPLERLE İLİŞKİSİ VE ORTALAMA ÖRNEKLEME SAYISI

Serhat Kaymaz, Cansu Türker Sarıçoban, Tülin Öztürk
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Graves hastalığı (GH) tanısı almış olgularda papiller tiroid karsinom (PTK) gelişimi açısından anlamlı oranda risk bulunduğu bugüne kadar yapılmış birçok çalışmada gösteril-

miştir. Biz de kliniğimizde GH tanısı almış olgulara yapılan bilateral total tiroidektomi (BTT) materyallerinde hem PTK sıklığı ve histolojik alt tiplerini saptamayı, hem de örneklenen parça sayısı ile PTK sıklığı arasındaki ilişkiyi belirlemeyi ve bu vakaları tespit edebilmek için alınması gereken minimum örnek sayısını öngörmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bölümümüzde 2013-2022 yılları arasında klinik olarak GH tanısı almış ve BTT yapılmış olgular retrospektif olarak taranmış ve insidental olarak PTK tanısı alan olguların histomorfolojik özellikleri ve örneklenen parça sayısı patoloji raporlarından elde edilmiştir.

Bulgular: GH nedeniyle yapılan 204 BTT materyalinin 46'sında PTK saptanmış olup bunlardan 44'ünün çapı 1 cm'in altında, 2'sinin çapı ise 1 cm'in üzerindedir. Mikroskopik alt tipleri şu şekildedir: 20 (%43) foliküler, 11 (%24) klasik, 13 (%28) mikst (7 klasik-foliküler, 3 foliküler-onkositik, 1 klasik-Warthin benzeri, 1 klasik-onkositik, 1 foliküler-onkositik-tall cell), 1 (%2) Warthin benzeri ve 1 (%2) onkositik. Olguların 9'u (%20) multisentriktir, 2'sinde ekstratiroidal yayılım mevcuttur, 2 olguda cerrahi sınır pozitif bulunmuş, hiçbir vakada lenfovasküler invazyon saptanmamıştır.

GH tanılı hastaların yaş ortalaması 32, 56, yaş aralığı 15-80 iken, PTK'lı hastaların yaş ortalaması 38, 34, yaş aralığı 17-73'tür.

Örneklenen ortalama parça sayısının 3-5 adet olduğu 28 olgunun 2'sinde PTK saptanmış ve görülme sıklığı %7 olarak hesaplanmışken, parça sayısının 6 adet ve üzeri olduğu 176 olguda 44 adet PTK saptanmış ve insidental PTK sıklığı %25'e çıkmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda, GH nedeniyle BTT yapılmış olgularda çok küçük çaptaki papiller mikrokarsinom odaklarını saptayabilmek için dikkatli bir makroskopik inceleme eşliğinde en az 6 örnek alınması gerektiği sonucuna varılmıştır. Benzer çalışmalar arttıkça ve olgu sayısı çoğaldıkça bu oranlar değişiklik gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: Graves hastalığı, papiller tiroid karsinomu, papiller mikrokarsinom

PSS-013 [Hepatobiliyer Sistem ve Pankreas Patolojisi]
[Özet Metin]

SAFRA KESESİ ADENOMYOMATÖZ NODÜLLERİNİN HİSTOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE EPİTEL DEĞİŞİKLİKLERİ İLE İLİŞKİSİ

Özge Şahin¹, Gamze Dal¹, Asuman Argon²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka EAH, Tıbbi Patoloji Kliniği, İzmir

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Amaç: Safra kesesi adenomyomları (SKA), safra kesesi (SK) duvarında epitel proliferasyonu ve kas hipertrofiyle karakterize lezyondur. Literatürdeki baskın görüş, adenomyomatoz nodüllerin (adenomyom) nadiren neoplastik değişiklik gösterdiğidir. Son çalışmalar malignitelerin adenomyomlardan kaynaklandığını öne sürmektedir. Ancak safra kesesi kanseriyle ilişkisinin nedensel mi yoksa adenomyom epitelindeki neoplastik değişiklikler mi olduğu merak konusudur. Bu çalışmada, kolesistektomi materyallerinde adenomyom varlığının histopatolojik özelliklerle ilişkisinin ve adenomyom epitelindeki değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2018-2023 yılları arasında yapılan kolesistektomi materyalleri elektronik arşivden taranmış; malignite olguları dışlandıktan sonra 5708 olgu çalışmaya alınmıştır. Histopatolojik adenomyom tanısı alan olgulara ait tüm H&E preparatlar, kolesterolozis (KS), pylorik glandmetaplazi (PGM), intestinalmetaplazi (İM), mukozalpapillerhiperplazi (MPH), displazi, akut yangı (AY) ve lenf nodu (LN) varlığı açısından ışık mikroskopunda yeniden değerlendirilmiştir. Makroskopik (taş varlığı, SK boyutları) ve demografik veriler (yaş, cins) elektronik arşivden alınmıştır. İstatistiksel olarak SPSS25.0 programında, Pearson-Ki-Kare testleri ve Cox-regression analizleri uygulanmıştır.

Bulgular: 5708 adet olgunun 4042 (%69,3)'si kadın olup, ortalama yaş 50,46±13,79 (min:14, max:93)'dur. Olguların 133 (%2,3)'ünde adenomyom, 4910 (%86)'unda kolelithiazis, 1991 (%34,9)'inde KS, 975 (%17,1)'inde PGM, 118 (%2,1)'inde MPH, 68 (%1,2)'inde displazi, 539 (%9,4)'unda AY, 677 (%11,9)'sinde LN bulunmaktadır. Adenomyom vakalarının %75,9'unda kolelithiazis, %45, 1'inde KS, %42,1'inde PGM, %20,3'ünde MPH, %10, 5'inde displaziyle birliktelik mevcuttur. İstatistiksel analizlerde adenomyom varlığı; daha az kolelithiazis (p=0,001), daha sık KS (p=0,012), daha sık PGM (p<0,001), daha sık MPH (p<0,001) ve daha sık displazi (p<0,001) varlığı ile ilişkili bulundu. Adenomyom vakalarının %6'sında İM, %8, 3'ünde AY ve %8, 3'ünde LN ile birliktelik mevcut olup adenomyom olmayan vakalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel ilişki saptanamamıştır. (p>0,05)

Sonuç: SK'sinde adenomyom varlığının kesedeki diğer histopatolojik özelliklerle ilişkisini inceleyen çok az çalışma vardır ve nedensellik ilişkisi yeterince açıklanamamıştır. Çalışmamızda adenomyom varlığı safra kesesi epitelindeki prekanseröz olmadığı düşünülen epitel değişiklikleriyle (KS, PGM, MPH) ilişkili iken prekanseröz olarak bilinen İM ile ilişkili bulunmamıştır. Bu bulgu adenomyom gelişiminde non-neoplastik süreçlerin etkisinin baskın olması lehine yorumlanabilir. Ancak adenomyom içerisinde displazi izlenme sıklığı, çalışmamızdaki diğer olgulardan anlamlı derecede fazlaydı. Bu nedenle adenomyom gelişiminde non-neoplastik süreçler başlıca rol oynasa da adenomyom epitelinin SK yüzeyini döşeyen epitele göre daha fazla neoplastik gelişime yatkın olduğu düşünüldü. Bu nedenle kolelithiazis dışı endikasyonlarla yapılan kolesistektomi materyallerinde adenomyom yönünden

titiz değerlendirme yapılmasının ve adenomyomun tamamının incelenmesinin oldukça önemli olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Adenomyomatoz nodül, safra kesesi, displazi, epitel değişiklikleri

PSS-014 [Hepatobiliyer Sistem ve Pankreas Patolojisi]
[Özet Metin]

PANKREAS KANSERLERİNDE EGFR, GLUT-1, S100A4, MEZOTELİN VE MUC16 EKSPRESYONUNUN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ VE BULGULARIN KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Ceren Bilkan Öge¹, Özgür Ekinci², Osman Sütçüoğlu³, Nuriye Özdemir³, Gülen Akyol²

¹Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Gaziantep

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Pankreas kanseri, batıda kanser ilişkili ölümlerin en sık dördüncü nedeni olan agresif bir tümör olup 2030 yılında akciğer kanserinden sonra en sık 2. ölüm nedeni olacağı öngörülmektedir. Çalışmamızda pankreas kanseri tanısı almış hastaların tümör hücrelerinde, literatürde prognozla ilişkilendirilmiş belirteçlerden EGFR, GLUT-1, S100A4, Mezotelin ve MUC16 ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak incelenmesi ve prognostik faktörler ile korelasyonu olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Böylece pankreas kanserinde prognoza ve tedaviye etkisi olabilecek immünohistokimyasal belirteçlerin saptanması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2011-2021 yılları arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilmiş pankreas rezeksiyonlarında duktal karsinom tanısı alan 155 olgu dâhil edilmiştir. Olgulara ait tanı yaşı, cinsiyet, tümör yerleşim yeri, tümör çapı, tümör histolojik tipi, tümör derecesi, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu, cerrahi sınır durumu, öncül lezyon varlığı, neoadjuvan tedavi, izlem bilgileri ile immünobelirteç ekspresyonları değerlendirilmiştir. Çalışmamızla ilgili araştırma önerisi Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu'nun 16.02. 2021 tarih ve 03 sayılı toplantısında görüşülmüş ve 2021-184 kod numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır. Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından, TTU-2022-7288 proje numarası ile desteklenmiştir.

Bulgular: İstatistiksel analizler sonrasında, rezeksiyon cerrahi sınırında tümör saptanan olguların tamamında nüks geliştiği görülmüştür. Tümörlerde MUC16 ekspresyonu %78, S100A4

ekspresyonu %71, Mezotelin ekspresyonu %56, 1, GLUT-1 ekspresyonu %89 ve EGFR ekspresyonu %51,6 olarak saptanmıştır. Az diferansiye tümörlerde GLUT-1; lenfovasküler invazyon olan olgularda Mezotelin pozitifliği daha siktir. Patolojik lenf nodu evresi pN1 olanlarda MUC16 ve Mezotelin pozitifliği daha sık görülmüştür. Genel sağkalıma etkili risk faktörleri tek değişkenli analizde metastaz varlığı, pozitif rezeksiyon cerrahi sınırı, nüks gelişimi, MUC16 boyanma yaygınlığında azalma, tümör çapının artması ve ileri klinik evre olarak saptanmıştır. Çok değişkenli modelde metastaz varlığı, IPMN varlığı, GLUT-1 pozitifliği, tümör çapı artışı ve tanı yaşı artışının mortalite için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızın pankreas kanseri gelişim basamaklarında (epitelyal-mezenkimal geçiş, hücre proliferasyonu, hücre göçü) rol oynayan Mezotelin, MUC16, S100A4, GLUT-1 ve EGFR'yi hedef alan tedavilerin belirlenmesinde literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, prognoz, immünohistokimyasal belirteçler

PSS-015 [Hepatobiliyer Sistem ve Pankreas Patolojisi]
[Özet Metin]

PANKREAS DUKTAL ADENOKARSİNOMUNDA TÜRÖR MİKROÇEVRESİ İLE İLİŞKİLİ ÇEŞİTLİ ANTİKORLARIN PROGNOSTİK DEĞERLERİ

Duygu Akça¹, Atike Gökçen Demiray², Neşe Demirkan²

¹Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Tekirdağ

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli

ÖZET

Amaç: Pankreas Duktal Adenokarsinomu (PDAC) kötü prognozlu agresif bir neoplazidir. PDAC'de izlenen spesifik onkojenik sinyal yolları, desmoplastik stroma ve metabolik özelliklerin kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Desmoplastik stroma ve tümör hücrelerindeki aberran metabolizma, laktat başta olmak üzere metabolik yan ürünler oluşturur. Laktat, monokarboksilat taşıyıcılar (MCT) tarafından hücre dışı aralığa salınır. Çeşitli tümörlerde MCT1 ve MCT4 ekspresyonlarının prognozla ilişkisi gösterilmiştir. TGF- β başta olmak üzere tümör mikroçevresinden (TME) kaynaklanan sinyaller tümör hücrelerinde epitelyal mezenkimal geçişle (EMT) sonuçlanır. Tümörde vimentin ekspresyonu, EMT'yi göstermede önemli bir belirteçtir ve prognozu göstermede yardımcı olabilir. SMAD4 kaybı, PDAC'deki en karakteristik moleküler olaylardan ve TGF- β yolağı ile ilişkilidir. TME'nin önemli bileşenlerinden olan düz kas aktin pozitif kanser ilişkili fibroblastlar (CAF) ve CD10 pozitif tümör ilişkili makrofajların (TAM) artışının prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir. Ki67 ekspresyonu, tümör proliferasyonunu gösteren iyi bilinen bir belirteçtir ve birçok tümörün progresyonu ve prognozu ile ilişkilidir. Amacımız, bahsedilen antikörlerin ekspresyonlarının klinik sağkalım üzerine etkilerini araştırmak, gelecek tedavi seçeneklerine alternatif oluşturmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Aralık 2002- Ocak 2020 yılları arasında PDAC tanısı alan 88 olgu dahil edildi. Olgulara ait klinikopatolojik parametreler, sağkalım parametreleri ile immünohistokimyasal olarak Vimentin, CD10, Düz kas aktin, MCT1, MCT4, SMAD4, Ki67 ekspresyonları arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Tümör dokusunda yüksek MCT1 ekspresyonu genel sağkalım için bağımsız bir prognostik belirteçti ($p<0.01$). Tümör dokusunda yoğun MCT1 ekspresyonu daha büyük tümör boyutu ile ilişkiliydi ($p<0.05$). Vimentin pozitifliği ve Ki67 proliferasyon indeksi lenfovasküler invazyonu (LVI) olan hastalarda daha yüksekti (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.01$). SMAD4 kaybı metastazi olan hastalarda daha yüksekti ($p<0.05$). Ki67 proliferasyon indeksinin %50'den fazla olması durumunda genel sağkalım kısalmıştı ($p<0.01$).

Sonuç: MCT1 ve vimentinin aşırı ekspresyonu, yüksek Ki67 proliferasyon indeksi ve SMAD4 ekspresyon kaybı; PDAK'da kötü prognostik belirteçler olarak saptandı. Bu bulgular daha geniş serilerle desteklenerek hastaların tedavi protokollerini belirlemede kullanılan kriterler arasına alınabilir.

Anahtar Kelimeler: Epitelyal Mezenkimal Geçiş, MCT, Pankreas Duktal Adenokarsinomu

PSS-016 [Hepatobiliyer Sistem ve Pankreas Patolojisi]
[Özet Metin]

İNTRAHEPATİK KOLANJİOKARSİNOMLARIN MOLEKÜLER ALTERASYONLARI İLE KLİNİK, MORFOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ayşe Armutlu, Nuray Tezcan, Çiğdem Aydın Meriçöz,

İbrahim Kulaç, Burcu Saka, Volkan Adsay

Koç Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: İntrahepatik kolanjiokarsinomlar, hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin olduğu morfolojik farklılıklar gösteren heterojen bir tümör grubudur. DSÖ sınıflamasında küçük duktus tipi kolanjiokarsinomlarda %20-%50 arasında değişen oranlarda IDH1/2 mutasyonları ve FGFR alterasyonları bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, moleküler alterasyonların klinik, morfolojik ve immunhistokimyasal yansımalarını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Moleküler çalışma için merkezimize başvuran 20 intrahepatik kolanjiokarsinom olgusu ele alındı. 2 olguda kaliteli nükleik asit elde edilemediğinden 18'inde sekanslamaya devam edildi. Hiler ve distal kolanjiokarsinomlar ve metastazlar çalışma dışı bırakıldı. Yaş, cinsiyet, tümör çapı, odak sayısı (tek/multiple) ve CA19-9 düzeyi hastane bilgi sisteminden elde edildi. H&E kesitler morfolojik olarak tekrar değerlendirildi. Histolojik paternler (tübül formasyonu, solidleşme, anastamozlaşan kordonlar), nükleer (şeffaflanma, pleomorfizm) ve sitoplazmik detaylar (sitoplazma miktarı, eozinofili, bazofili) değerlendirilerek olgular 2 gruba ayrıldı. CRP, S100p ve CD56 immunhistokimyasaları ve PAS-AB histokimyası uygulandı. IDH1/2 ve FGFR2 alterasyonları izlenen 2 grup klinik, morfolojik ve immünhistokimyasal özellikleri yönüyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Olguların hepsi DSÖ'ye göre küçük duktus tipi kolanjiokarsinom ile uyumluydu. Hastaların ortalama yaşı 57 (38-80), K/E oranı 1.5 idi. Ortalama tümör çapı 9.7 cm³di. Yeni nesil dizileme sonuçlarına göre 18 kolanjiokarsinomun 6'sında (%33) yalnızca FGFR alterasyonları, 5'inde (%28) yalnızca IDH1/2 mutasyonları saptandı. 1 olguda (%5.5) FGFR2 ve IDH1 nokta mutasyonu birarada izlendi. 6 olguda (%33) herhangi bir alterasyon saptanmadı. IDH1/2 mutasyonları gösteren tümörler hepatoid morfolojide, geniş sitoplazmalı, belirgin sitoplazmik asidofili gösteren ve monoton nükleuslara, belirgin nükleollere sahipken; FGFR alterasyonları saptanan tümörler daha bazaloid morfolojide, N/S oranı artmış, iğsileşen ve nükleer şeffaflanma-groove gösteren tümörlerdi. Belirgin sitoplazmik asidofili gösteren tümörler Tip1, bazaloid-iğsileşen tümörler Tip2 olarak sınıflandığında; Tip1 tümörlerin %54'ünde IDH1/2 mutasyonları ve %18'inde FGFR2 nokta mutasyonu saptandı. Tip 2 tümörlerin %62'sinde FGFR alterasyonları saptandı. Tip1 ve Tip 2 tümörler arasında, münis varlığı, S-100, CD56 ve CRP boyanma özellikleri açısından fark görülmedi. 16 hastanın takip bilgilerine ulaşıldı (ort takip süresi 25.5 ay). Ex olan 3 hastadan ikisi Tip2 morfolojide olup, FGFR2 alterasyonu göstermekteydi.

Sonuç: FGFR ve IDH alterasyonları gösteren intrahepatik kolanjiokarsinomlar, morfolojik olarak da farklılıklar göstermektedir. Kesin yorum yapabilmek ve morfolojiden moleküler alterasyonları öngörebilmek için daha geniş serilerde validasyon çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İntrahepatik kolanjiokarsinom, Karaciğer, FGFR, IDH1/2

PSS-017 [Hepatobiliyer Sistem ve Pankreas Patolojisi]
[Özet Metin]

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA PORTAL-PERİPORTAL BİLİYER DEĞİŞİKLİKLER

Melek Büyük¹, Neslihan Berker¹, Sidar Bağbudar², Mine Güllüoğlu¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Amaç: Kronik karaciğer hastalığı nedenleri içinde non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve steatohepatit (NASH) insidansı giderek artmaktadır. NASH ve fibrozis değerlendirmesinde non-invaziv yöntemler yol gösterici olsa da biyopsi altın standarttır ve günlük pratiğimizin bir bölümünü oluşturmaktadır.

Bu çalışmada NAFLD/NASH tanılı karaciğer biyopsilerindeki interlobüler safra kanalı ve periportal biliyer epitel değişikliklerini irdelemek, histolojik aktivite derecesi, fibrozis, karaciğer enzim değerleriyle olan ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2018-2023 yılları arasında incelenen, steatoz ve steatohepatit tanılı 34 hastanın (E/K: 15/19, ort. yaş 43) H&E, Masson-trikrom boyalı preparatları retrospektif olarak incelendi. Keratin7, Keratin19, ve glutamin sentetaz boyaları uygulanarak safra kanal (SK) kaybı, periportal biliyer epitel değişiklikleri incelendi. Kontrol grubunda 10 karaciğer donör aday biyopsisi (ort. yaş 41) değerlendirildi.

Bulgular: 14 vakada grade 1, 11 vakada grade 2, 9 vakada grade 3 steatoz saptandı. NAFLD aktivite skoru (NAS) 2 vakada <3, 11 vakada 3-4, 21 vakada 5-8'di. Keratin7 ve Keratin19'la vakaların 18'inde (%53) duktuler reaksiyon (DR), 27'sinde (%79) periportal izole veya birkaç hücreden oluşan küboidal-oval hücre boyanmaları (periportal biliyer hücre (PPBH)) izlendi. SK içermeyen PB yüzdelerine bakıldığında <%10, %10-49, %50-75, >%75 PB'de kanal izlenmeyen sırasıyla 1, 25, 7, 1 vaka vardı. Kolestatik ve kolanjit izlenmedi. Evre 0:4, evre 1a:8, evre 1b:5, evre 1c:1, evre 2:11, evre 3:4, evre 4:1 vaka vardı. NAS ve evre artışıyla PPBH arasında (p=0.005, p=0.001); PPBH ve evreyle DR arasında (p=0.021, p=0.014) anlamlı ilişki saptandı. PPBH izlenenlerde AST normalin üzerindeydi (p=0.006). GGT, ALP, hiperbilirubinemi ile DR ve PPBH arasında ilişki saptanmadı.

Kontrol grubunda ortalama %94 PB'de SK'ı görüldü. 4 vakada keratinler ile fokal PPBH izlendi. DR görülmedi.

Sonuç: DR, kronik kolestatik hastalık ve sirozda görülen bir bulgu olsa da aktif steatohepatitte de görülebilir. NAS artışıyla ilişkili bulunan PPBH varlığının hızlı rejenerasyona bağlı progenitör hücre aktivasyonu olabileceği düşünülmüştür. Steatohepatitte DR ve PPBH görülebileceği bilinmeli, klinisyeni eşlik eden olası kolestatik hastalıklara yönlendirmeden önce dikkatli olunması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, NASH, keratin7, keratin19, duktuler reaksiyon

PSS-018 [Baş ve Boyun Patolojisi]

ORAL KAVİTE VE DIŞ DUDAK SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARININ EN KÖTÜ İNVAZYON PATERNİ, TÜMÖR TOMURCUKLANMASI VE HÜCRE GRUP BÜYÜKLÜĞÜ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Toros Taşkın¹, Ayça Tan², Mehmet Ali Aydın İşisağ², Peyker Temiz², Ömer Atmış², Seda Mavili², Görkem Eskiizmir³
¹Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Ağrı
²Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Manisa
³Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

ÖZET

Amaç: En kötü invazyon paterni (WPOI), tümör tomurcuklanması ve hücre grup büyüklüğü birçok tümör tipinde prognostik değeri kanıtlanmış histopatolojik parametrelerdir. Çalışmamızda oral kavite ve dış dudak skuamöz hücreli karsinomlarının (SHK) WPOI, tümör tomurcuklanması ve hücre grup büyüklüğü yanı sıra diğer histopatolojik parametreler, klinik veriler ve genel sağkalım açısından karşılaştırılması, bu verilerin literatür ile birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2005-2021 yılları arasında opere edilmiş toplam 122 oral kavite ve dış dudak SHK tanıli hasta çalışmaya alındı. Tüm histopatolojik parametreler hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde değerlendirildi. Çalışma sonucunda elde edilen tüm veriler SPSS 26. sürümü ile incelendi.

Bulgular: Dudak ve oral kavite SHK'ları arasında WPOI (p:0.017), tümör tomurcuklanması (p<0.001) ve hücre grup büyüklüğü (p<0.001) dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. 5 ve üzeri tümör tomurcuklanması (dudak p: 0.015, oral kavite p: 0.044) ve tek hücre invazyonu (dudak p: 0.021, oral kavite p: 0.043), her iki lokalizasyonda da düşük genel sağkalım ile ilişkili saptandı. WPOI güncel literatürün aksine prognozu öngörmede yararlı bulunmadı.

Sonuç: Tümör tomurcuklanması ve tek hücre invazyonunun oral kavite ve dış dudak SHK patoloji raporlarında belirtilmesi hastaların prognozunu öngörmede yardımcı olabilir. Ancak bu sonuçların daha geniş ve daha uzun izlem süreli çalışma grubu içeren yayınlar ve meta-analizler ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dış dudak, en kötü invazyon paterni, oral kavite, skuamöz hücreli karsinom, tek hücre invazyonu, tümör tomurcuklanması.

Giriş ve Amaç

Skuamöz hücreli karsinom (SHK) oral kavite kanserlerinin %90'ından fazlasını oluşturmakta olup, dil, ağız tabanı ve gingiva en sık görülen bölgelerdir (1, 2). Güncel literatürde dış dudak ve vermilyon yerleşimli tümörler oral kaviteye dahil edilmemekte ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8. baskı kanser evreleme kılavuzunda baş boyun kuta-

nöz karsinomları bölümünde evrenlenmektedir (3). Bu yaklaşım, dudak SHK'sının daha iyi prognoza sahip olması ve oral kavite SHK'sından farklı etiyolojik faktörlere sahip olması ile desteklenmektedir. Oral kavite SHK için sinerjik etkisi olan tütün ve alkol kullanımı, dış dudak SHK'ları için UV radyasyon maruziyeti en yaygın risk faktörleridir (4).

Kanserin prognozunu öngörmede en basit ve uygun maliyetli yöntem, hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde yapılan histolojik derecelendirme. Bununla birlikte, oral kavite skuamöz hücreli karsinomları için, histolojik derecelendirme ve prognoz arasındaki yetersiz ilişki, araştırmacıları yeni histopatolojik parametreler keşfetmeye yöneltmiştir.

En kötü invazyon paterni (WPOI), tümör tomurcuklanması ve hücre grup büyüklüğü birçok tümör tipinde prognostik değeri kanıtlanmış histopatolojik parametrelerdir. WPOI 2018 yılında yayınlanan ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) oral kavite mukozal malignite raporlama kılavuzuna eklenmiş olup, College of American Pathologists (CAP) kılavuzunda ise opsiyonel rapor bileşeni olarak önerilmektedir (5, 6). Tümör tomurcuklanmasının prognostik önemi kolon kanserlerinde yaygın olarak kabul edilmiştir ve CAP kolon kanseri kılavuzlarında raporlanması önerilmektedir (7). Hücre grup büyüklüğünün ise başta SHK'lar olmak üzere birçok tümör tipi için kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (8, 9).

Güncel literatürde oral kavite SHK'ları için bu parametreleri içeren birçok yayın olmasına rağmen, dış dudak SHK'larını içeren çalışmalar nadirdir. Çalışmamızda oral kavite ve dış dudak SHK'larının WPOI, tümör tomurcuklanması ve hücre grup büyüklüğü yanı sıra rutin klinikopatolojik parametreler (DSÖ histolojik derecesi, tümör boyutu, invazyon derinliği, cerrahi sınır, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı), klinik veriler ve genel sağkalım açısından karşılaştırılması, bu verilerin literatür ile birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan, 2005-2021 yılları arasında opere edilmiş toplam 122 oral kavite ve dış dudak SHK tanıli hasta çalışmaya alındı.

En kötü invazyon paterni incelemesinde Brandwein-Gensler ve arkadaşlarının oluşturduğu 5 kategorili sınıflama kullanıldı (10). WPOI 1; geniş itici sınırlar, WPOI 2; infiltratif, solid kordonlar ve şeritler ya da parmakçı çıkıntılar, WPOI 3; 15 hücreden büyük hücre grupları ve kordonları, WPOI 4; 15 veya 15 hücreden küçük hücre grupları ve tek hücreler, WPOI 5 tümör/ konak ara yüzündeki normal dokuya (fibrozis değil) 1 mm veya daha uzaktaki satellit tümör nodülleri olarak tanımlandı.

Tümör stromasında 5 hücreden az kanser hücresi kümelerinin varlığı tümör tomurcuklanması olarak tanımlanmıştır. Tümör tomurcuklanması, Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensüs Konferansının yayınladığı kılavuza uygun

şekilde x20 büyütmede, invaziv sınırdaki en yoğun alanda düşük (0-4 tomurcuk) ve yüksek (≥ 5 tomurcuk) olarak sınıflandırılmıştır (11).

Hücre grup büyüklüğü değerlendirilirken stromadaki en küçük invaziv tümör adacığı dikkate alındı ve 15 hücreden fazla olanlar büyük küme, 5-15 hücre içerenler orta büyüklükte küme, 2-4 hücre içerenler küçük küme, 1 hücreden oluşan odaklar ise tek hücre invazyonu olarak değerlendirildi (12). Ayrıca rutin histopatolojik parametreler (DSÖ histolojik derecesi, invazyon derinliği, cerrahi sınır, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı) hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde değerlendirildi.

Çalışma sonucunda elde edilen tüm veriler kişisel bilgisayarda SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26. Sürümü ile incelendi. Tüm değerlendirmelerde istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 53 dış dudak SHK ve 69 oral kavite SHK olgusu dahil edilmiştir. Oral kavite SHK'larının 39'u dil, 25'i bukkal mukozaya, 4'ü ağız tabanı ve 1'i damak yerleşimlidir. Dudak SHK hastalarının yaşları 37 ile 84 arasında (ortalama: 63.94, ortanca: 66), oral kavite SHK hastalarının yaşları 28 ile 85 arasında (ortalama: 61, ortanca: 64) değişmektedir. Dudak SHK'larında erkek hastaların baskınlığı (E/K oranı: 4.3) gözlenirken, oral kavite SHK'larında cinsiyet dağılımı (E/K: 1.09) neredeyse eşitti. Ortalama ve ortanca takip süreleri dudak SHK'larında sırasıyla 71.43 ve 64 ay, oral kavite SHK'larında ise 46.36 ve 35 aydı. Dudak ve oral kavite SHK'ları arasında WPOI ($p:0.017$), tümör tomurcuklanması ($p < 0.001$) ve hücre grup büyüklüğü ($p < 0.001$) dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

3 yıllık genel sağkalım oranı oral kavite tümörlerinde %62,7 ve dudak tümörlerinde %91,2 olarak hesaplandı. Lenf nodu metastazı (dudak $p:0.017$, oral kavite $p:0.031$), evre (dudak $p:0.001$, oral kavite $p:0.032$), lokorejyonel nüks (dudak $p:0.009$, oral kavite $p:0.039$), uzak metastaz (dudak $p:0.001$, oral kavite $p:0.026$), tümör tomurcuklanması (dudak $p:0.015$, oral kavite $p:0.044$) ve tek hücre invazyonu (dudak $p:0.021$, oral kavite $p:0.043$) her iki lokalizasyonda da ortak prognostik faktörler olarak bulundu. DSÖ derecelendirmesine göre kötü diferansiyasyon ($p:0.015$) ve tümör boyutu ($p:0.020$) dudak SHK'larında; perinöral invazyon ise ($p:0.004$) oral kavite SHK'larında düşük genel sağkalım ile ilişkili saptandı. WPOI güncel literatürün aksine prognozu öngörmede yararlı bulunmamakla birlikte WPOI 5, WPOI 4'e kıyasla lenf nodu metastazı açısından daha yüksek riskle ($p:0.012$) ilişkiliydi.

Tartışma

Dudak, deri ve oral mukozanın kesişiminde yer alması nedeni ile, skuamöz hücreli karsinomlar arasında farklı bir yere sahiptir. 8. AJCC kanser evreleme kılavuzunda dış dudak tümörleri "baş boyun kutanöz karsinomları" bölümüne dahil edilmiştir (3). Bu değişikliğin nedeni oral kavite SHK'larının

dudak SHK'larına kıyasla daha agresif seyirli olması ve dudak SHK'larının deri SHK'ları ile benzer etiyojiye (UV hasarı) sahip olmasıdır. Bununla birlikte, dudak SHK'sı klasik kutanöz SHK'dan daha kötü prognoza sahiptir (4). Çalışmamız oral kavite ve dudak SHK'larında histopatolojik parametrelerin dağılımını karşılaştırarak iki lokalizasyon arasındaki benzerlik ve farklılıkları belirlemeyi amaçlamıştır. İnvazyonla ilişkili histopatolojik parametrelerin dağılımı iki lokalizasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterirken, DSÖ histolojik derecelendirmesinin dağılımında bir fark bulunmamıştır.

Oral kavite tümörlerinde WPOI'nin prognostik değeri birçok çalışmada gösterilmiş olup (10, 13, 14), WPOI, ICCR ve CAP kılavuzlarına eklenmiştir (5, 6). Ancak dudak tümörleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır ve kılavuzlarda herhangi bir öneri bulunmamaktadır. Çalışmamızda, her iki lokalizasyon için genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürle uyumlu tek bulgu, oral kavite SHK'larında WPOI 5'in daha yüksek lenf nodu metastaz riski ile ilişkili olmasıdır ($p:0.012$).

Almangush ve arkadaşları tarafından oral kavite tümörlerinde tümör tomurcuklanmasının prognostik önemi üzerine 16 çalışmayı içeren bir meta-analiz, yüksek tümör tomurcuklanmasının lenf nodu metastazı riski (OR: 7.08, %95 CI: 1.75-28.73), düşük hastalısız sağkalım (HR: 1.83, %95 CI: 1.34-2.50) ve düşük genel sağkalım (HR: 1.88, %95 CI: 1.25-2.82) ile ilişkili olduğunu göstermiştir (15). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da yüksek tümör tomurcuklanması düşük genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur (HR: 2.151, %95 GA: 1.02-4.539).

Hücre yuvası boyutu da tümör tomurcuklanmasına benzer şekilde tümörün invazyon kabiliyeti hakkında fikir vermektedir. Akciğer, larinks, oral kavite, özofagus ve serviks dahil olmak üzere çeşitli skuamöz hücreli karsinom (SCC) türleri üzerinde yapılan çalışmalar, hücre grubu büyüklüğünün hem tek başına hem de tümör tomurcuklanması ile birlikte geleneksel DSÖ histolojik derecelendirmesinden daha iyi bir prognostik belirteç olduğunu göstermiştir (12, 16-19). Boxberg ve arkadaşlarının 157 oral kavite SCC'si üzerinde yaptığı çalışmada, hücre yuvası boyutu genel sağkalım ($p:0.003$), hastalığa özgü sağkalım ($p:0.010$) ve hastalısız sağkalım ($p:0.023$) ile ilişkili bulunmuştur (17). Çalışmamızda tek hücre invazyon paterni istatistiksel olarak anlamlı bir prognostik faktör olarak bulunmasına rağmen (dudak: HR:4.669 %95CI: 1.266-17.220, oral kavite: HR:2.180 %95CI: 1.027-4.629), diğer 3 kategori arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç

Çalışmamızda değerlendirilen histopatolojik parametrelerin oral kavite ve dudak SHK'larında sağkalım ve dağılımındaki farklılıklar, 8. AJCC kanser evreleme kılavuzundaki değişiklikleri desteklemektedir. Tümör tomurcuklanması ve tek hücre invazyonunun oral kavite ve dış dudak SHK patolojisi

raporlarında belirtilmesi hastaların prognozunu öngörmede yardımcı olabilir. Ancak bu sonuçların daha geniş ve daha uzun izlem süreli çalışma grubu içeren yayınlar ve meta-analizler ile desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Troeltzsch M, Knösel T, Eichinger C, Probst F, Troeltzsch M, Woodlock T, et al. Clinicopathologic features of oral squamous cell carcinoma: do they vary in different age groups? J Oral Maxillofac Surg. 2014; 72 (7) :1291-300.
2. Larsen SR, Johansen J, Sørensen JA, Krogdahl A. The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med. 2009; 38 (8) :657-62.
3. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC Cancer Staging Manual: Springer International Publishing; 2018.
4. Bota JP, Lyons AB, Carroll BT. Squamous Cell Carcinoma of the Lip-A Review of Squamous Cell Carcinogenesis of the Mucosal and Cutaneous Junction. Dermatol Surg. 2017; 43 (4) :494-506.
5. Müller S, Boy SC, Day TA, Magliocca KR, Richardson MS, Sloan P, et al. Data Set for the Reporting of Oral Cavity Carcinomas: Explanations and Recommendations of the Guidelines From the International Collaboration of Cancer Reporting. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2018; 143 (4) :439-46.
6. Seethala R, Weinreb I, McHugh J, Calson D, Ferris R, Harrison L, et al. College of American Pathologist (CAP) protocol for the examination of specimens for patients with cancers of the lip and oral cavity 2017 [Available from: <https://documents.cap.org/protocols/cp-headandneck-lip-oralcavity-17protocol-4001.pdf>].
7. Kakar S, Shi C, Berho M, Driman D, Fitzgibbons P, Frankel W. College of American Pathologists Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. (Version: Colon Rectum 4.0.1.0, Protocol Posting Date: June 2017). 2017.
8. Jesinghaus M, Boxberg M, Konukiewitz B, Slotta-Huspenina J, Schlitter AM, Steiger K, et al. A Novel Grading System Based on Tumor Budding and Cell Nest Size Is a Strong Predictor of Patient Outcome in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2017; 41 (8) :1112-20.
9. Kadota K, Yeh YC, Villena-Vargas J, Cherkassky L, Drill EN, Sima CS, et al. Tumor Budding Correlates With the Protumor Immune Microenvironment and Is an Independent Prognostic Factor for Recurrence of Stage I Lung Adenocarcinoma. Chest. 2015; 148 (3) :711-21.
10. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. Am J Surg Pathol. 2005; 29 (2) :167-78.
11. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Mod Pathol. 2017; 30 (9) :1299-311.
12. Boxberg M, Bollwein C, Jöhrens K, Kuhn PH, Haller B, Steiger K, et al. Novel prognostic histopathological grading system in oral squamous cell carcinoma based on tumour budding and cell nest size shows high interobserver and intraobserver concordance. J Clin Pathol. 2019; 72 (4) :285-94.
13. Hori Y, Kubota A, Yokose T, Furukawa M, Matsushita T, Oridate N. Association between pathological invasion patterns and late lymph node metastases in patients with surgically treated clinical No early oral tongue carcinoma. Head Neck. 2020; 42 (2) :238-43.
14. Almagush A, Bello IO, Coletta RD, Mäkitie AA, Mäkinen LK, Kauppila JH, et al. For early-stage oral tongue cancer, depth of invasion and worst pattern of invasion are the strongest pathological predictors for locoregional recurrence and mortality. Virchows Arch. 2015; 467 (1) :39-46.
15. Almagush A, Pirinen M, Heikkinen I, Mäkitie AA, Salo T, Leivo I. Tumour budding in oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis. Br J Cancer. 2018; 118 (4) :577-86.
16. Zare SY, Aisagbonhi O, Hasteh F, Fadare O. Independent Validation of Tumor Budding Activity and Cell Nest Size as Determinants of Patient Outcome in Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix. Am J Surg Pathol. 2020; 44 (9) :1151-60.
17. Boxberg M, Kuhn PH, Reiser M, Erb A, Steiger K, Pickhard A, et al. Tumor Budding and Cell Nest Size Are Highly Prognostic in Laryngeal and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Further Evidence for a Unified Histopathologic Grading System for Squamous Cell Carcinomas of the Upper Aerodigestive Tract. Am J Surg Pathol. 2019; 43 (3) :303-13.
18. Boxberg M, Jesinghaus M, Dorfner C, Mogler C, Drecoll E, Warth A, et al. Tumour budding activity and cell nest size determine patient outcome in oral squamous cell carcinoma: proposal for an adjusted grading system. Histopathology. 2017; 70 (7) :1125-37.
19. Kadota K, Nitadori J, Woo KM, Sima CS, Finley DJ, Rusch VW, et al. Comprehensive pathological analyses in lung squamous cell carcinoma: single cell invasion, nuclear diameter, and tumor budding are independent prognostic factors for worse outcomes. J Thorac Oncol. 2014; 9 (8) :1126-39.

PSS-019 [Baş ve Boyun Patolojisi]

BAŞ - BOYUN LOKALİZASYONLU MAJÖR VE MİNÖR TÜKÜRÜK BEZİ KÖKENLİ ADENOİD KİSTİK KARSİNOM VAKALARININ HİSTOMORFOLOJİK PARAMETRELER VE KLİNİK SEYİR AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Seyhan Özakkoynlu Haşçiçek, *Merve Altuntaş*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Adenoid kistik karsinom (AKK), baş - boyun malignitelelerinin %1'ini oluşturmaktadır. Yavaş büyüme, yaygın lokal invazyon, perinöral yayılım ve geç uzak metastaz karakteristik seyridir. Parotis - submandibuler bez yerleşimlerinde komplet rezeksiyon ve negatif cerrahi sınırlar ile hastalısız sağ kalım uzarken, özellikle nazal kavite ve paranazal sinüs yerleşimliler geç tanı alır ve kötü prognozludur. Kliniğimizde değerlendirilmiş 18 baş boyun yerleşimli AKK olgusunu histomorfolojik prognostik parametreler, nüks ve metastaz açısından irdelendi.

Gereç ve Yöntem: 4 parotis, 2 submandibuler bez, 2 sublingual bez yerleşimli 8 majör tükrük bezi tümörü (MaTBT); 2 sert damak, 3 nazal kavite, 2 nazofarinks, 3 maksiller sinüs yerleşimli 10 minör tükrük bezi tümörü (MiTBT) değerlendirildi.

Bulgular: MaTBT' nin yaş ortalaması 50, MiTBT'nin 59.7 idi. MaTBT' lerin 3'ü düzgün sınırlı, MiTBT' lerin tümü infiltratif. MaTBT'ler maksimum 3 cm çaplı ve 7'si lokalize iken, MiTBT' ler 7,5 cm'ye ulaşan boyutlarda ve 5'inde lokal yaygın invazyon mevcuttu. Parotis yerleşimli 4 olguda solid, MiTBT'lerin 5'inde solid, 5'inde kribriiform patern baskındı. Perinöral invazyon tüm vakalarda mevcuttu. Lenfovasküler invazyon MiTBT'lerde 2, MaTBT'lerde 4 vakada görüldü. Tümör/stroma oranı MiTBT' lerde 7 vakada yüksek, MaTBT' lerde 6 vakada yüksekti. Nekroz yalnız MiTBT' lerde görüldü (N=4). Tümör tomurcuklanması 2 vakada saptandı (1'i nazal kavite, 1'i submandibuler bez). Temiz cerrahi sınır (TCS) a 4 MiTBT'de, 1 MaTBT'de ulaşılamadı. Minimum 3 yıl takipli vakalarda MiTBT'lerin 8'inde, MaTBT' lerin 3'ünde lokal nüks gelişti. Nazofarinks ve parotis yerleşimli 1'er hastada akciğer metastazı ortaya çıktı

Sonuç: TCS'nin ancak %40 sağlanabildiği MiTBT tümörlerde lokal nüks oranımız %80 iken MaTBT'lerde TCS=%87,5 , lokal nüks =%37,5 idi. Lokal nüksün infiltratif tümörlerde daha sık gelişmesi gibi solid patern baskın tümörlerde de arttığı gözlemlendi. Vaka sayılarının düşük olduğu farklı lokalizasyon AKK' larda çok merkezli yapılacak çalışmaların demografik-klinik-patolojik bulgular ışığında klinik seyir ve sağ kalıma ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Adenoid kistik karsinom, majör, minör, nüks

Giriş ve Amaç

Adenoid kistik karsinom (AKK), baş boyun malignitelerinin %1ini oluşturur. Tükrük bezi maligniteleri arasında insidansı %25' dir. %42-61 oranında minör tükrük bezlerinde, en sık da sert damakta yerleşir. Major tükrük bezlerinden parotis öncelikli görüldüğü yerdir. 6.-7. dekatta ve kadınlarda (K/E=3/2) daha sıktır. Yavaş büyüme, yaygın lokal ve perinöral yayılım, geç dönemde uzak metastaz karakteristik seyridir. Perinöral invazyon %50 görülürken lokal- sistemik yayılım ve tümör rekürrensinde rol oynamaktadır. Perinöral invazyon, histolojik patern, cerrahi sınırların durumu, anatomik lokalizasyon, klinik evre, uygulanan tedavi yönteminin survey üzerine direkt etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Tümör tomurcuklanması; tümörün invaziv sınırında tek ya da beş hücreden az hücre toplulukları olarak değerlendirilir. Tümör hücrelerinin ayrışması invazyon ve metastazda ilk basamaktır. Kolorektum, özefagus, akciğer ve endometriyum karsinomlarında çalışmalar tümör tomurcuklanmasının invazyon ve metastazın işareti olduğunu göstermiştir. Stroma; hücre proliferasyonu ve migrasyonu için bariyer görevi görürken, tümör stroması salgıladığı kemokin ve büyüme faktörleri ile invazyon, migrasyon ve anjiogenezde rol oynamaktadır.

Çalışmamızda olgular lokalizasyon, tümör boyutu, gelişim paterni, histolojik patern, perinöral invazyon, lenfovasküler

invazyon, tümör stroma oranı, nekroz mevcudiyeti, tümör tomurcuklanması, cerrahi sınırların durumu, lokal nüks ve uzak metastaz açısından değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza baş-boyun bölgesinde 4 parotis, 2 submandibular bez, 2 sublingual bez yerleşimli 8 major tükrük bezi tümörü (MaTBT), 2 sert damak, 3 nazal kavite, 2 nazofarinks, 3 maksiller sinüs yerleşimli 10 minör tükrük bezi tümörü (MiTBT) dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 54,16 iken MaTBT'nin 50, MiTBT'nin 59.7 idi. MaTBT'nin 3'ü düzgün sınırlı, 5'i infiltratif paternli iken MiTBT'nin tümü infiltratif gelişim göstermekteydi. MaTBT'ler maksimum 3 cm çaplı ve 7'si bez içerisinde lokalize iken MiTBT'ler 7,5 cm'e ulaşan boyutta ve 5 i yaygın lokal invazivdi. Parotis lokalizasyonlu tümörlerin tümünde solid patern (\geq %30) baskın, submandibular ve sublingual tümörler kribriiform tübüler morfolojili idi. MiTBT'lerde %50 olgu solid, %50 olgu kribriiform morfolojiliydi. Perinöral invazyon tüm vakalarda görüldü. Lenfovasküler invazyon MaTBT'lerinde 4, MiTBT'lerinde 2 vakada izlendi. Nekroz yalnızca MiTBT yerleşimli 4 vakada mevcuttu. Tümör tomurcuklanması değerlendirmek amacıyla 10'luk büyütmede tümör tomurcuklanmasının en yoğun olduğu invaziv sınır belirlendi. 20'lik büyütmede 10 alanda tomurcuk sayısı sayıldı.

- Tomurcuk görülmeyen
- 1-5 arası
- 5 ve 10 arası
- 10 ve üzeri

olmak üzere 4 grup belirlendi.

Tümör tomurcuklanması nazal kavite ve submandibular bez yerleşimli birer olguda orta grupta (5-10 arası) görüldü. Tümör stroma oranı (TSO) değerlendirme amacıyla 4'lük büyütmede tümör hücrelerinden en zengin olanlar belirlendi. Stromal hücre oranı \leq %50 düşük stroma oranını gösterirken TSO yüksek grubu, stromal hücre oranı $>$ %50 yüksek stroma oranını gösterirken TSO düşük grubu oluşturdu. MaTBT'lerde TSO 6 vakada, MiTBT'lerde 7 vakada yüksekti. Temiz cerrahi sınır (TCS)'a 4 MiTBT, 1 MaTBT'de ulaşılamadı. Vakalarımız minimum 3 yıl takipli olup bu olguların tümünde lokal nüks gelişti. TCS sağlanan 7 MaTBT olgusunun 3, 6, MiTBT olgusunun 5'inde lokal nüks ortaya çıktı. Nazofarinks ve parotis yerleşimli 1'er hastada akciğer metastazı gelişti.

Sonuç

MaTBT'ler palpable kitleler oluşturup erken tanı alırken komplet cerrahi rezeksiyonları mümkün olmaktadır. Özellikle farinks ve boyun lokalizasyonlu MiTBT'ler geç tanı almaları ile ilişkili surveyleri daha kötüdür. MiTBT'lerde tanı anında T3-T4 tümörlere %71,4 oranında rastlanılırken MaTBT'lerde bu oran %38'dir. Vücudumuzda farklı birçok sistemde gelişen AKK'lar farklı seyir gösterebilmektedir. Deri ve memede lokalize tümörler düşük dereceli, daha küçük boyutlu ve lokalize iken özellikle orbita, paranazal sinüsler, farinks, kadın genital sistem, akciğer tümörleri yüksek dereceli olup daha büyük boyutlarda ve lokal yayılıma meyilli tümörlerdir. MiT-

BT'lerin %50'si, MaTBT'lerin %12,5'i lokal invazivdir. Cerrahi sınırların durumu bağımsız prediktif faktördür. Pozitif cerrahi sınırlar lokal rekürrens ve uzak metastaz ile ilişkilidir. Komplet rezeksiyon tedavide altın standart iken temiz cerrahi sınırın sağlanamadığı veya güvenli cerrahi sınırın (5mm'den daha uzak) tartışmalı olduğu olgularda radyoterapi ve kemoterapinin tedavide rolü konusunda çalışmalar devam etmektedir. Temiz cerrahi sınır sağlanan 6 MiTBT olgusunun 5'inde (%83,3) MiTBT'de %44,4 oranında lokal nüks gelişmiştir. Güvenli cerrahi sınırın önemi ve adjuvan tedavilerin gerekliliği akla gelmektedir. Solid morfolojili tümörlerde hastaliksız sağ kalımın azaldığı, lokal nüksün arttığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda lokal nüks gelişen 8 vaka solid, 5 vaka kribriiform morfolojidedir. AKK morfolojij olarak solid kribriiform ve tübüler paternde gelişim gösterdiğinden olgularımızın yalnızca 2'sinde tümör tomurcuklanmasını saptadık. TSO açısından MiTBT'ler ile MaTBT'ler benzer dağılım göstermektedir.

Yüksek vaka sayılı, farklı lokalizasyon AKK'larının değerlendirildiği çok merkezli yapılacak çalışmaların demografik, klinik, patolojik bulguları ışığında klinik seyir ve sağ kalıma ışık tutacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. de Moraes, E. F., da Silva, L. P., Moreira, D. G. L. et al. Prognostic Factors and Survival in Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck: A Retrospective Clinical and Histopathological Analysis of Patients Seen at a Cancer Center. *Head and Neck Pathol* 15, 416–424 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01210-7>
2. Li N, Xu L, Zhao H, El-Naggar AK, Sturgis EM. A comparison of the demographics, clinical features, and survival of patients with adenoid cystic carcinoma of major and minor salivary glands versus less common sites within the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry. *Cancer*. 2012 Aug 15; 118 (16) :3945-53.
3. He S, Li P, Zhong Q, Hou L, Yu Z, Huang Z, Chen X, Fang J, Chen X. Clinicopathologic and prognostic factors in adenoid cystic carcinoma of head and neck minor salivary glands: A clinical analysis of 130 cases. *Am J Otolaryngol*. 2017 Mar-Apr; 38 (2) :157-162. doi: 10.1016/j. amjoto. 2016.11.014.
4. Cao C, Ge M, Chen X, Xu J, Chen C. Clinical outcomes and prognostic factors of salivary gland adenoid cystic carcinomas: a case control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017 May; 123 (5) :531-535. doi: 10.1016/j. ooooo. 2016.11.015.

PSS-020 [Baş ve Boyun Patolojisi]

NAZAL İNFLAMATUAR POLİPLERDE ÖSTROJEN RESEPTÖR -ALFA EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Büşra Altunay, Duygu Durna, Gülay Özbilim
Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Antalya

ÖZET

Amaç: Nazal inflamatuvar polip, stromanın mikst inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu ile karakterize sinonazal bölgenin en sık yer kaplayan lezyonudur. Nüfusun %2-10'unda görülür. Hava yolu inflamasyonunda seks hormonlarının potansiyel olarak önemli bir rolü olduğu belirtilmiştir. Seks hormonu reseptörleri, çok çeşitli bağışıklık hücrelerinde bulunur; bu nedenle, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde çok önemli rol oynadıkları ve otorinolojik hastalıklarının hastalık ilerlemesini etkiledikleri düşünülmektedir. Ancak bu konuda literatürde sınırlı sayıda veri mevcuttur. Bu çalışmanın amacı nazal inflamatuvar polip olgularında östrojen reseptör alfa (ER-alfa) ekspresyonunun değerlendirilmesi, bu reseptörler ile yaş, cinsiyet, yaşam yeri ve mukozal eozinofili arasında ilişki olup olmadığını saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi patoloji anabilim dalında tanı almış 25 kadın 25 erkekte oluşan nazal inflamatuvar polip hastalarına immünohistokimyasal olarak ER-alfa boyaları uygulandı. Olgular boyanma oranlarına göre 0, 1, 2, 3 olarak gruplandırıldı. Ayrıca olguların kandaki eozinofili varlığı ve dokudaki eozinofil varlığı arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 50 olguya immünohistokimyasal olarak uygulanan ER-alfa, olguların 33'ünde (%66) pozitif bulundu. Pozitif olguların %55'i kadın, %45'i erkekti. ER-alfa immunohistokimya boyası ile +2 veya +3 (yüksek) boyanan olguların %70'inin kadın, 0 veya +1 (düşük) boyanan olguların %60'ının erkek olduğu görüldü. Vakaların tamamına yakını Akdeniz bölgesinde ikamet etmekteydi. Dokuda histolojik incelemede saptanan eozinofil varlığı kanda biyokimyasal ölçülen eozinofili ile korele görüldü. Ancak dokuda izlenen eozinofil varlığı ile ER alfa ekspresyonu arasında ve cinsiyetler arasında belirgin ilişki izlenmedi.

Sonuç: Otorinolojik hastalıklar, cinsiyet hormonlarının seviyesinden önemli ölçüde etkilenebilir, bu da cinsiyet farklılıklarının bu hastalıkların patofizyolojisini ve sonuçlarını etkileyebileceğini gösterir. Bu çalışmada da ER pozitif hücrelerin sayısı cinsiyetten etkilenmiş görünmektedir. Seks hormonu reseptörleri, birçok inflamatuvar hücrede bulunur; bu nedenle, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde çok önemli rol oynadıkları ve dolayısıyla otorinolojik hastalıkların ilerlemesini etkiledikleri açıktır. ER-alfa reseptör varlığının değerlendirilmesi ve otorinolojik hastalıklarda etkisinin araştırılması, nazal polip tedavisinde yeni klinik yaklaşımlara ışık tutabilir kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: ER-alfa, İnflamasyon, Nazal polip

Amaç

Nazal inflamatuvar polip sinonazal bölgenin en sık yer kaplayan lezyonudur (1). Stromanın mast hücreleri, eozinofiller, makrofajlar ve aktif T lenfositlerden oluşan mikst inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu ile karakterizedir. Nüfusun %2-10'unda görülür (2). Nazal polipozis ve astım üst ve alt solunum yollarını etkileyen hastalıklardır. Nazal polipozis ve astımı birbirleriyle ilişkilendiren epidemiyolojik kanıtlar giderek artmaktadır, ancak patofizyolojileri henüz açıklığa kavuş-

turulmamıştır. Astımlı hastalarda nazal polipozis oranı, astımı olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (3).

Bazı çalışmalar seks hormonu salınım seviyeleriyle astımın klinik semptomlarının artması arasında ilişki olduğunu göstermiştir (4-9). Astım nedeniyle hastaneye başvuran tüm erişkinlerin %70' inden fazlasını kadınlar oluşturmaktadır (8, 9). Nazal polipozis ve astımın benzer patolojilerinin olması (3) ve birlikte bulunabiliyor olması nazal polipozislerde de astımda olduğu gibi seks hormon ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak literatürde bu konuyla ilişkili oldukça sınırlı veri mevcuttur. Bu çalışmanın amacı nazal inflamatuvar polip olgularında östrojen reseptör alfa (ER-alfa) ekspresyonunun değerlendirilmesi, bu reseptörler ile yaş, cinsiyet, yaşam yeri, astım öyküsü ve mukozal eozinofili arasında ilişki olup olmadığını saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış 25 kadın 25 erkekten oluşan nazal inflamatuvar polip hastalarına immünohistokimyasal olarak ER-alfa boyaları uygulandı. Olgular boyanma oranlarına göre 0, 1, 2, 3 olarak gruplandırıldı. Değerlendirme yapılırken tüm boyalı prepreatlar iki farklı patolog tarafından değerlendirildi. Pozitif vakalar ER-alfa boyası ile nükleer boyanma gösterdi. İmmünohistokimyasal boyamanın yoğunluğu ve pozitif hücrelerin yüzdesi değerlendirildi ve şu puanlama sistemi kullanılarak yorumlandı: 0: Hücrelerde boyanma yok veya %10'undan azında zayıf boyanma, 1: Hücrelerin %10-40'ında zayıf boyanma veya <%40'ında orta derecede boyanma, 2:Hücrelerin >%70'inde zayıf boyanma, %40-70'inde orta derecede boyanma veya %10-40'ında güçlü boyanma ve 3: Hücrelerin >%70'inde orta derecede boyanma veya %40'tan fazlasında güçlü boyanma. Skoru 0 olan vakalar negatif, 1, 2 veya 3 skoru olan vakalar ise pozitif kabul edildi (10). Ayrıca olguların kandaki eozinofili varlığı ve dokudaki eozinofil varlığı arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular

Toplam 50 olguya immünohistokimyasal olarak uygulanan ER-alfa, olguların 33'ünde (%66) pozitif bulundu. Pozitif olguların %55' i kadın, %45'i erkekti. ER-alfa ile mast hücreleri ve fibroblastlar nükleer pozitif boyandı. ER-alfa immunohistokimya boyası ile +2 veya +3 (yüksek) boyanan olguların %70' inin kadın, 0 veya +1 (düşük) boyanan olguların %60' ının erkek olduğu görüldü. Vakaların tamamına yakını Akdeniz bölgesinde ikamet etmekteydi. Dokuda histolojik incelemede saptanan eozinofil varlığı ile kanda biyokimyasal olarak ölçülen eozinofil düzeyi korele görüldü. Dokuda izlenen eozinofil varlığı ile ER-alfa ekspresyonu ve cinsiyetler arasında belirgin ilişki izlenmedi.

Sonuç

Seks hormonu reseptörleri, çeşitli bağışıklık hücrelerinde bulunur; bu nedenle, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynadıkları ve otorinolojik hastalıklarının progres-

yonunu etkiledikleri düşünülmektedir (11). Burun boşluğu, ağız boşluğu, deri ve göğüsteki epitel hücrelerinin ortak ekto-dermal kökenleri, bu dokularda östrojen varlığını açıklayabilir (12). Ayrıca östrojenin hücre büyümesi ve farklılaşmasında anahtar düzenleyici olarak görev yaptığı bilinmektedir (13). Otorinolojik hastalıklar, cinsiyet hormonlarının seviyesinden önemli ölçüde etkilenebilir, bu da cinsiyet farklılıklarının bu hastalıkların patofizyolojisini ve sonuçlarını etkileyebileceğini gösterir. Bir çalışmada ER-alfa eksprese eden eozinofillerde östrojen sinyal yolunun aktivasyonunun, eozinofillerin degranülasyonuna yol açtığı ve çeşitli proinflamatuvar faktörlerin salınmasına neden olduğu gösterilmiştir (14). Ayrıca kadınlarda adet döngüsü esnasında hormon seviyelerinin değişmesine bağlı burun mukozasında bulunan eozinofillerin arttığı bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda yoğun eozinofil varlığı dikkat çekmesine rağmen bu hücrelerde boyanma izlenmemiştir. Başka bir çalışmada da hamilelikte burun tıkanıklığının kadınların %30'unda görüldüğü ve hamileliğin ikinci yarısında anlamlı olarak daha fazla görüldüğü bulunmuştur (16). Çalışmamızdaki yoğun ER-alfa ekspresyonunun kadınlarda ön plana çıkmış olması literatürdeki bu çalışmalarla korele görülmektedir. Woo Ban ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ER-alfa ekspresyonunun nazal poliplerde sağlıklı mukozaya göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (17). Bizim çalışmamızda nazal polip dışı normal mukoza alanlarında ER ekspresyon izlenmemiştir. Hayvan astımı üzerine yapılan bir çalışmada östrojen reseptör antagonisti olan tamoksifen ile dokudaki eozinofilik infiltrasyonun azaldığı gözlenmiştir (11).

Östrojenin ER-alfa ve ER-beta'ya bağlanarak hücre proliferasyonunda, farklılaşmasıyla ilgili genlerin ekspresyonunu düzenlediği bilinmektedir (18). Bazı çalışmalarda ER-alfa ve ER-beta glandüler epitel hücrelerin, kan damarlarının ve nazal mukozanın inflamatuvar hücrelerinin sitoplazmasında ve/veya nükleusunda tespit edilmesine karşın (8, 19, 20) başka bir çalışmada üst solunum yollarında ER'nin mast hücrelerinde eksprese edildiği ve lenfositler, makrofajlar veya diğer bağışıklık hücrelerinde eksprese edilmediği izlenmiştir (21). Bizim çalışmamızda da östrojen ekspresyonu özellikle mast hücrelerinde ve fibroblastlarda izlenmiştir.

Olgu sayımız sınırlı sayıda olmakla birlikte ER-alfa reseptör varlığının değerlendirilmesi ve otorinolojik hastalıklarda etkisinin araştırılması, nazal polip tedavisinde yeni klinik yaklaşımlara ışık tutabilir kanısındayız.

Kaynaklar

1. Bahçeci S, Şimşek F, Eren E, Aladağ I. Akt and estrogen receptor expression in nasal polyps. Indian J Pathol Microbiol. 2019 Jul-Sep; 62 (3) :375-378. doi: 10. 4103/IJPM. IJPM_168_18.
2. Cho JS, Han IH, Lee HR, Lee HM. Prostaglandin E2 Induces IL-6 and IL-8 Production by the EP Receptors/Akt/NF-κB Pathways in Nasal Polyp-Derived Fibroblasts. Allergy Asthma Immunol Res 2014; 6:449-57.

3. Langdon C, Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *J Asthma Allergy*. 2016 Mar 14; 9:45-53. PMID: 27042129; PMCID: PMC4798207.
4. Gibbs CJ, Coutts II, Lock R, et al. Premenstrual exacerbation of asthma. *Thorax* 1984; 39:833-6.
5. Eliasson O, Scherzer HH, DeGraV AC. Morbidity in asthma in relation to the menstrual cycle. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:87-94.
6. Benyon HLC, Garbett ND, Barnes PJ. Severe premenstrual exacerbations of asthma: effect of intramuscular progesterone. *Lancet* 1988; ii:370-2.
7. Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, et al. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1183-8.
8. Skobelov EM, Spivey WH, St Clair SS, et al. The influence of age and sex on asthma admissions. *JAMA* 1992; 268: 3437-40.
9. Singh AK, Cydulka RK, Stahmer SA, et al. Sex differences among adults presenting to the emergency department with acute asthma. Multicenter Asthma Research Collaboration Investigators. *Arch Intern Med* 1999; 159:1237-43.
10. Goulioumis AK, Fuxe J, Varakis J, Repanti M, Goumas P, Papadaki H. Estrogen receptor-beta expression in human laryngeal carcinoma: correlation with the expression of epithelial-mesenchymal transition specific biomarkers. *Oncol Rep*. 2009 Nov; 22 (5) :1063-8. doi: 10. 3892/or_00000537. PMID: 19787222.
11. Luo, S. D., Chiu, T. J., Chen, W. C., & Wang, C. S. (2021). Sex differences in otolaryngology: Focus on the emerging role of estrogens in inflammatory and pro-resolving responses. *International journal of molecular sciences*, 22 (16), 8768.
12. Philpott CM, Wild DC, Wolstensholme CR, Murty GE. The presence of ovarian hormone receptors in the nasal mucosa and their relationship to nasal symptoms. *Rhinology*. 2008 Sep;46:221-5.
13. Campbell RA, Bhat-Nakshatri P, Patel NM, Constantinidou D, Ali S, Nakshatri H. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance. *J Biol Chem*. 2001 Mar 30;276(13):9817-24.
14. Cai, Y.; Zhou, J.; Webb, D. C. Estrogen Stimulates Th2 Cytokine Production and Regulates the Compartmentalisation of Eosinophils during Allergen Challenge in a Mouse Model of Asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2012, 158, 252-260. [CrossRef]
15. Gordon, J. L.; Peltier, A.; Grummisch, J. A.; Sykes Tottenham, L. Estradiol Fluctuation, Sensitivity to Stress, and Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Pilot Study. *Front. Psychol*. 2019, 10, 1319. [CrossRef]
16. Maby RL. Intranasal steroid injection during pregnancy. *South Med J* 1980; 73: 1176/9.
17. Ban, W. W., Lee, Y. J., Lee, S. H., Jung, J. Y., & Baek, B. J. (2020). Expression of estrogen receptor-alpha in nasal polyps and the effects of dexamethasone on estrogen receptor-alpha expression in RPMI 2650 cells. *Journal of Korean Medical Science*, 35 (50).
18. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Guerra G, Bifulco G, Testa D, Di Carlo C. Functional and morphologic evaluation of the nasal mucosa before and after hormone therapy in postmenopausal women with nasal symptoms. *Fertil Steril* 2003; 80 (3) :669-71.
19. Shirasaki H, Watanabe K, Kanaizumi E, Konno N, Sato J, Narita S, et al. Expression and localization of steroid receptors in human nasal mucosa. *Acta Otolaryngol* 2004; 124 (8) :958-63.
20. Philpott CM, Wild DC, Wolstensholme CR, Murty GE. The presence of ovarian hormone receptors in the nasal mucosa and their relationship to nasal symptoms. *Rhinology* 2008; 46 (3) :221-5.
21. Zhao, X. J., McKerr, G., Dong, Z., Higgins, C. A., Carson, J., Yang, Z. Q., & Hannigan, B. M. (2001). Expression of oestrogen and progesterone receptors by mast cells alone, but not lymphocytes, macrophages or other immune cells in human upper airways. *Thorax*, 56 (3), 205-211.

PSS-021 [Baş ve Boyun Patolojisi] [Özet Metin]

BAŞ BOYUN BÖLGESİNDE IGG4 İLİŞKİLİ HASTALIK AÇISINDAN KUŞKULANILAN HASTALARDA HİSTOPATOLOJİK SONUÇLAR VE KLİNİK BULGULAR

Elif Yumuk¹, İlhan Barış Çelik¹, Aydan Köken Avşar³, Fatoş Önen², Sülen Sarioğlu¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana bilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmunoloji ve Romatoloji Bilim Dalı, İzmir

³Kocaeli Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli

ÖZET

Amaç: IgG4 ilişkili hastalık (IgG4-İH) vücutta herhangi bir organı tutabilen sistemik fibroinflamatuvar bir hastalıktır. IgG4-İH sınıflamasında 4 fenotipten ikisi «baş boyuna sınırlı» ve «Mikulicz/sistemik» tir. Baş boyun bölgesi (BBB) tulumun sık olduğu bir alandır. Kesin tanısı etkilenen organın genişlemesi, yüksek serum IgG4 düzeyi, karakteristik histopatolojik bulgular ve dışlama ölçütleri ile konur. Bu çalışmada; IgG4-İH açısından kuşkulunup değerlendirilen BBB hastalarında histopatolojik bulgular, romatoloji başvuru ve tanı oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: IgG4 istemi yapılan orbita dışı BBB olguları geriye-dönük demografik, histopatolojik, klinik bulgular açısından değerlendirilmiştir.

2015-2023 yılları arasında BBB'de morfolojik olarak IgG4-İH'tan kuşkulunulan 79 olguya IgG4 ve IgG immunhistokimyası yapılmıştır. Bir büyük büyütme alanında (BBA) 10'dan fazla IgG4 pozitif plazma hücresi ya da IgG4/IgG oranı %40'ın üzerinde olan olgularda histopatolojik dışlama ölçütleri uygulanarak raporda IgG4-İH olasılığı bilgisi yazılmıştır. Bu hastalarda histopatolojik özellikler (yangı şiddeti, storiform fibrosis (SF), eozinofil, obliteratif flebit (OF)] ve klinik bulguları (yaş, cinsiyet, serum IgG4 düzeyi, romatoloji izlemi, yerleşim) geriye-dönük değerlendirildi.

Bulgular: 79 olgunun 35 (%44,3)'inde IgG4 pozitif plazma hücreleri 10'un üzerinde; bunların 6 (%17,1)'sında ise IgG4/

IgG oranı %40'ın üzerinde bulundu.16 (%45,7)'sı romatoloji kliniğine başvurmuş; 6'sı IgG4-İH tanısı almıştı. Hastaların 3'ü kadın, 3'ü erkekti ve biyopsiler submandibular bez (2), maksiller sinüs (2), kavernoöz sinüste (1) ve dudak (1) bölgesindedi. Olguların 3'ünde eozinofil infiltrasyonu, 2'sinde SF ve 2'sinde OF izlendi; 2'sinde serum IgG4 düzeyi yüksek, 3'ünde normal, 1'inde ise bakılmamıştı.

Sonuç: Yüksek sayıda IgG4 pozitif plazma hücresi tek başına özgün ve tanısal bir bulgu değildir; neoplastik ya da yanğısal durumlarda da görülebilir. IgG4-İH'de serum IgG4 düzeyi normal değerlerde izlenebilir ve tanı için ne gerekli ne de yeterlidir. BBB'ye sınırlı fenotipinde özellikle Asyalı veya kadın bireylerin lokalize hastalığa yatkın olduğu bilinmektedir. IgG4-İH klinisyenler ve patologlar tarafından yeterince bilinmemekte ve araştırılmamaktadır. Patologlar tarafından değerlendirilmediğinde kolayca gözden kaçabilir, değerlendirilmesi de tek başına yeterli değildir; kliniğin Romatoloji bölümüne yönlendirmesi gereklidir. Çalışmamızda görüldüğü gibi bu olasılık patoloji raporunda bildirildiği halde değerlendirilmesi ihmal edilebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Baş boyun, IgG4 ilişkili hastalık, plazma hücresi, IgG, storiform fibrozis, obliteratif flebit

Kaynaklar

1. Kubo, K. & Yamamoto, K. IgG4-related disease. (2015).
2. Wallace, Z. S. et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: An analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann. Rheum. Dis. 78, 406–412 (2019).
3. Karadeniz, H. & Vaglio, A. Igg4-related disease: A contemporary review. Turkish J. Med. Sci. 50, 1616–1631 (2020).
4. Legatowicz-Koprowska, M. IgG4-related disease: Why is it so important? Cent. Eur. J. Immunol. 43, 204–208 (2018).
5. Deshpande, V. et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod. Pathol. 25, 1181–1192 (2012).
6. Lanzillotta, M., Lanzillotta, M., Mancuso, G., Mancuso, G. & Della-Torre, E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. BMJ 369, (2020).

PSS-022 [Baş ve Boyun Patolojisi] [Özet Metin]

DERİ VE ORAL MUKOZADAKİ SEKONDER YARA İYİLEŞMESİ MODELİNDE OTOFAJİ BELİRTECİ LC3B'NİN İNCELENMESİ

Sevinç İnan¹, Emre Barış¹, Mürşide Ayşe Demirel²

¹Gazi Üniversitesi, Oral Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi, Temel Eczacılık Bilimleri, Ankara

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı; otofaji belirteci olan LC3B'nin sekonder yara iyileşmesinde, skar oluşumu ve miyofibroblast diferansiyasyonundaki rolünü ratların deri, keratinize palati-

nal (KPM) ve non-keratinize bukkal mukozasında (nKBM) incelemektir.

Gereç ve Yöntem: 54 adet Wistar-Albino Rat'ın deri, KPM ve nKBM'sinde yara modeli oluşturulmuş 3., 7. ve 14. günlerdeki sekonder yara iyileşmesi karşılaştırılmıştır. ELISA yöntemi ile yara bölgelerindeki LC3B, TGF- β ve α -SMA seviyeleri tespit edilmiştir. Elde edilen veriler Kruskal-Wallis testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Sekonder iyileşme modelinde otofaji belirteci açısından en anlamlı bulgular iyileşmenin 7. gününde saptandı. 7. günde LC3B en yüksek KPM'de ve en düşük nKBM'de bulundu.14. günde nKBM'deki LC3B düzeyinin deri ve KPM'ye göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). α -SMA düzeyleri 7. ve 14. günde en yüksek KPM'de ve en düşük nKBM'de saptandı. TGF- β düzeyi 7. günde en yüksek KPM'de ve en düşük deride tespit edildi ($p<0.05$). TGF- β seviyesi 14. günde en yüksek KPM'de, en düşük ise deride izlendi. Sekonder iyileşmenin 3. gününde deri, KPM ve nKBM'de LC3B, TGF- β ve α -SMA seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Sonuç: Otofajinin engellenmesi birçok dokuda fibroproliferatif olayların azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. nKBMde 3. günden 14. güne doğru gidildikçe LC3B ve α -SMA düzeylerinin azalma eğiliminde olduğu izlendi ve bu da, bu bölgede skarsız iyileşmede otofajinin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda LC3B 7. günde en yüksek KPM'de, 14. günde ise en yüksek deride; iyileşmenin her iki döneminde de en düşük nKBM'de saptanmıştır. Skar oluşumu ve keratinizasyonda otofajinin rolü olduğu aşikardır. Gerek skar formasyonunun engellenmesi gerekse oral cerrahi işlemler sonrası keratinize oral mukoza oluşumunun hedeflendiği durumlarda otofajinin düzenlenmesi klinik uygulamalara katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Otofaji, yara iyileşmesi, deri, oral mukoza

PSS-023 [Baş ve Boyun Patolojisi] [Özet Metin]

SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA MİNÖR TÜKRÜK BEZİ EPİTEL HÜCRELERİNDE VE LENFOSİTLERDE ÖSTROJEN RESEPTÖR (α VE β) EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ VAR MIDIR?

Nur Kıvrak¹, Aydan Kılıçarslan², Ahmet Kor³

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Ankara

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Ankara

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları, Romatoloji ABD, Ankara

ÖZET

Amaç: Sjögren sendromlu hastaların minör tükürük bezine ait epitel hücreleri ve lenfositlerde östrojen reseptör α ve β eks-

presyon düzeylerinin değerlendirilmesi ve patofizyolojisindeki rollerinin aydınlatılması.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2019, Nisan 2023 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Romatoloji kliniğine başvuru, Sjögren ön tanısı ile tükürük bezi biyopsisi alınmış hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmaya parafin bloklarına ulaşılabilen 89 vaka dahil edilmiştir. Bu vakaların 66'si Chisholm-Mason sınıflandırmasına göre grade 3-4 olarak yorumlanmış olup klinik olarak Sjögren tanısı almıştır. Chisholm-Mason sınıflandırmasına göre grade 0 olup klinik olarak da Sjögren kabul edilmeyen 23 vaka ise kontrol grubu olarak seçilmiştir. Parafine gömülü dokulardan 3 mm çapında, birer örnek manuel olarak alınmış ve 4 adet doku mikroyazma bloğu hazırlanmıştır. Bu bloklara immünohistokimyasal yöntemle Östrojen reseptör (ER) α ve β uygulanmıştır. Nükleer ekspresyonlar pozitif kabul edilmiş ve ekspresyonlar yüzde olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Vakaların hepsi kadındı ve Sjögren hastalarının yaş ortalaması 50.1 ± 13.4 , kontrol grubunun ise 48.2 ± 13.2 idi ($p:0.564$). Sjögren hastalarıyla kontrol grubu arasında tükürük bezi duktuslarında, asinilerinde ve duktus çevresi lenfositlerde ER β ekspresyonunda anlamlı farklar bulunmuştur ($p < 0.0001$). Sjögren hasta grubunda ER β ile tükürük bezi duktuslarında %90, asinilerinde %60 ve duktus çevresi lenfositlerde %80 oranında boyanma izlenirken, kontrol grubunda tükürük bezi duktuslarında %70, asinilerinde %30 oranında nükleer pozitif boyanma mevcuttur. ER α ile her iki grupta da tükürük bezi duktuslarında, asinilerinde ve lenfositlerde boyanma saptanmamıştır (Tablo 1). Ayrıca, binary lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, duktuslarda β reseptör ekspresyonunun Sjögren sendromuyla ilişkili olduğu ve hastalığın gelişiminde etkili olabileceği belirlenmiştir (OR: 1.17, %95 CI: 1.079-1.267, $p < 0.0001$) (Tablo 2).

Sonuç: Lenfositlerde ER α 'nın proinflamatuvar, ER β 'nin ise anti-inflamatuvar işlevlere sahip olduğu literatürde gösterilmiştir. Sjögren sendromunda ER α ve β 'nin hastalık patogenezindeki rolü henüz aydınlatılmamıştır. Bu çalışmanın göstermektedir ki, Sjögren hastalarının tükürük bezi epitel hücrelerinde ve çevresindeki inflamatuvar hücrelerde daha yüksek oranda ER β ekspresyonu varken ER α ile ekspresyon yoktur. Sjögren sendromunda ER β terapötik hedefdir. Gelecekte yapılacak daha geniş çalışmalar ile ER β rolü aydınlatılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sjögren sendromu, Östrojen reseptörleri, Chisholm-Mason sınıflandırması.

Ayça Tan¹, Görkem Eskiizmir², Uğur Kamiloğlu²,
Sülen Sarıoğlu³

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Manisa

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Amaç: Larinks skuamoz hücreli karsinomu baş boyun bölgesinin sık görülen ve rekürrens eğilimi olan malignitesidir. Bu çalışmada larinks skuamoz hücreli karsinomlarında mikrosatellit instabilite durumu ve bunun rekürrens, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım ile olan ilişkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Larenjektomisi olan ve sağkalımları bilinen 137 olguda MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 biyobelirteçleri %5 ve %10 kesme değerleri alınarak değerlendirildi. Histopatolojik parametreler ve immunohistokimyasal bulgular prognoz verileriyle karşılaştırılarak istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Olguların %93,4'ü erkek olup ortalama yaş 60,9 idi. Tümörlerin % 35,8'i tiroid kartilaj invazyonu, %12,4'ü krikoid kartilaj invazyonu, %7, 3'ü lenfovasküler invazyon ve %11,7'si perinöral invazyon göstermekteydi. Lenf nodu diseksiyonu yapılan 123 olgunun %42,2'sinde metastaz saptandı. ≤ 5 boyanma kayıp (grup 1) olarak değerlendirildiğinde 10 olgu MSI (mikrosatellit instabil) low ve 2 olgu MSI high; ≤ 10 boyanma kayıp (grup 2) olarak değerlendirildiğinde 11 olgu MSI low ve 6 olgu MSI high olarak değerlendirildi ve sırasıyla 12 (%8,75) ve 17 (%12,4) olgu MSI olarak kabul edildi. Grup 2'de instabil tümörlerde uzak metastaz oranı daha yüksek idi ($p=0,005$). Her iki grupta da MSI tümörlerde tiroid kartilaj invazyonu daha fazlaydı ($p=0,019$ ve $p=0,008$). Üç yıllık genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları grup 1'de stabil olanlarda sırasıyla %73,4 ve %78,7, instabillerde sırasıyla %81,8 ve %73,3 iken; grup 2'de stabil olanlarda sırasıyla %72,1 ve %80,8, instabillerde sırasıyla %87,5 ve %61,4 idi ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Larinks skuamoz hücreli karsinomlarının mikrosatellit instabilite prevalansı yaklaşık %10 olarak saptanmış olup prognozu öngörmeye anlamlı değildir. Bu tümörlerde immunoterapi tedavisi seçiminde bir biyobelirteç olarak kullanılması için PCR bazlı yöntemlerle konfirmasyonu gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Larinks, skuamoz, mikrosatellit, stabil, instabil

PSS-024 [Baş ve Boyun Patolojisi] [Özet Metin]

LARİNK SKUAMOZ HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA
MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE DURUMU VE
PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

PSS-025 [Baş ve Boyun Patolojisi]

SİNONAZAL İNVERTED PAPİLLOMLARDA
HUMAN PAPİLLOMAVİRÜS VE EPSTEİN
BARR VİRÜS PREVALANSI VE P16, Kİ67 VE P53
İMMÜNHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONLARI İLE
İLİŞKİSİ

Emel Kılıçarslan¹, Nursinem Alkan¹, Fazıl Necdet Ardic², Ferda Bir¹

¹Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Denizli

²Pamukkale Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Denizli

ÖZET

Amaç: Sinonazal inverted papillomlar (SIP), az görülen, lokal agresif benign tümörlerdir. SIP' lar nüks edebilir ve maligniteye progrese olabilirler. İnverted papillom (IP)' larda EBV ve HPV tiplerinin lezyonun gelişiminde ve progresyonunda rol aldığı düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 71 hastaya ait; bir kısmı aynı hastaya ait nüks materyali olmak üzere (skuamöz hücreli karsinom dahil) toplamda 79 adet biyopsi materyali incelenmiştir. Biyopsi materyallerinden hazırlanan mikroarray blokları in-situ hibridizasyon yöntemi ile EBER (Epstein-Barr encoding region), HPV-HR (Human Papilloma Virus- High Risk), HPV-LR (Human Papilloma Virus- Low Risk) ve immünohistokimya yöntemi ile p16, p53 ve Ki67 boyanarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olguların 63'ünde displazi izlenmemişken; 13 vakada displazi görülmüştür. Üç vaka ise IP zemininde gelişmiş skuamöz hücreli karsinom (scc) tanısı almıştı. EBER ile latent EBV enfeksiyonu pozitif saptanan 17 olgunun 5'inde displazi görülmemiş olup; 9'unda displazi mevcuttu. Üç adet scc vakasının tamamında EBER pozitifliği. Bu bulgularla, EBER pozitifliği ile displazi/karsinom gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak EBER pozitifliği ile nüks gelişimi arasında anlamlı ilişkili izlenmemiştir. HPV-HR toplamda 2 vakada pozitif saptanmıştır. Bu 2 vaka displazi içermeyen, olağan IP' lar idi. HPV-LR ise yalnızca 1 vakada pozitif saptanmış olup; bu vakada da displazi mevcut değildi. P53, p16, Ki-67 durumu ile HPV-HR, HPV-LR ya da EBER pozitifliği arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır. Ayrıca bu immünohistokimyasal belirteçlerin pozitiflik oranı ile nüks ya da scc gelişimi arasında da istatistiksel olarak anlamlılık yoktur. IP zemininde gelişmiş scc tanısı alan 3 olgunun 2'sinde p16 tamamen negatifken; 1 tanesinde %100 pozitif olarak izlenmiştir.

Sonuç: IP gelişiminde etiyojolojiye dair literatürde yer alan çalışmalar HPV ve EBV' e kuvvetle işaret etmekle birlikte, çeşitli çalışmalarda farklı pozitiflik oranları saptanması nedeniyle daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada %21 olguda saptadığımız EBV pozitifliğinin displazi/ scc gelişimi ile ilişkili olması literatür ile uyusmaktadır. Ancak HPV (HR-LR), bu çalışmada oldukça az vakada (sırasıyla %2,53 ve %1.26) pozitif tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: EBV, HPV, inverted papillom, sinonazal

Giriş

Sinonazal inverted papillomlar (SIP), az görülen, lokal agresif benign tümörlerdir. SIP' lar nüks edebilir ve maligniteye progrese olabilirler. İnverted papillomların olası etiyojolojik faktörlerinin araştırılması halen devam etmektedir. Geçmişten bu

yana sigara, alkol kullanımı, alerjik rinit, hipertansiyon gibi klasik risk faktörleri araştırılmış ancak kesin bir sonuca ulaşılamamıştır. Bu süreçte, Epstein Barr Virüs (EBV) ve Human Papillomavirüs (HPV) tipleri gibi bazı biyolojik etkenlerin lezyonun gelişiminde ve/veya progresyonunda rol aldığı düşünülmektedir.

Bilindiği üzere HPV, konak DNA' sına entegre olur ve iki viral onkoprotein olan E6 ve E7, bu virüsün tümörögenезinden sorumludur. E6, adenozin trifosfat (ATP) bağımlı bir yolak ile "wild type" p53'e bağlanarak, p53'ün degradasyonuna ve inaktivasyonuna yol açar. E7 onkoproteinini ise retinoblastom proteinine (pRb) bağlanır ve işlevsel olarak inaktive eder, böylece G1-S fazını kontrol eden p16INK4a'nın (p16) aşırı ekspresyonunu indükler.

HPV' nin servikal ve orofarengeal kanserlerin gelişimindeki rolü net olarak bilinmektedir. Düşük riskli HPV tipleri (LR-HPV) genellikle maligniteye yol açmazken, yüksek riskli HPV tiplerinde (HR-HPV) karsinogenez olasılığı artmaktadır. Servikal ve üst solunum yolu epiteli arasındaki benzerlikler, HPV' nin bu bölgede de papillom gelişiminde ve progresyonunda rolü olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte yapılan çalışmalara rağmen bu noktadaki rolü hala tartışmalıdır. HPV' nin SIP' larda pozitiflik oranları literatürde %0 ila %72 arasında değişmekte olup, ortalama %25 civarındadır.

Epstein-Barr virüs (EBV), çocukluk ve ergenlik döneminde tükürük yoluyla bulaşan ve latent enfeksiyona yol açan bir gamma herpes virüsüdür. EBV, bilindiği üzere enfeksiyöz mononükleoz, B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar ve bazı solid tümörlerle ilişkilidir. EBV' nin de SIP gelişiminde rol oynayabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. HPV ile benzer şekilde, EBV' nin de SIP gelişiminde etiyojolojik bir rolü olup olmadığı konusunda farklı sonuçlar mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı, sinonazal inverted papillomların halen tartışmalı olan potansiyel biyolojik risk faktörlerini (HPV ve EBV); karsinogenezde rol alan p53 ve p16 tümör supresör genlerinin ve malign transformasyon ile ilişkili genel proliferatif indeks olan Kİ67' nin immünohistokimyasal ekspresyonlarını belirleyip; IP' un gelişim, nüks ve maligniteye transformasyonu ile ilişkisini saptayabilmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 71 hastaya ait; bir kısmı aynı hastaya ait nüks materyali olmak üzere (skuamöz hücreli karsinom dahil) toplamda 79 adet biyopsi materyali incelenmiştir. Biyopsi materyallerinden mikroarray blokları hazırlanmıştır.

İnsitu Hibridizasyon

Çalışmamızda EBER, HPV-HR ve HPV-LR varlığı Kromojenik İn Situ Hibridizasyon (CISH) yöntemi ile araştırılmıştır. Bu işlem için öncelikle, hazırlanan mikroarray bloklarından 4 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. CISH yöntemi, tam otomatik immünohistokimya ve in situ hibridizasyon boyama cihazında (Ventana BenchMark® Ultra, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) üreticinin önerilerine göre

standart prosedür uygulanarak gerçekleştirildi. Hazırlanan pozitif kontrollü lamalar ışık mikroskobu altında incelendi. Mavi renkte nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi.

İmmünohistokimya

Hazırlanan mikroarray parafin bloklardan doku kesitleri hazırlandı. Bu kesitler ilk deparafinizasyon işlemi için 45 dk etüvde 75-80 °C sıcaklıkta bekletildi. Daha sonra kesitler, antijen retrieval işlemi de dahil olmak üzere tüm boyama aşamalarını sabit ısı ve koşullarda gerçekleştiren tam otomatik immünohistokimya cihazında (VENTANA, Benchmark Ultra, Ventana Medical Systems, USA), Ventana, Ultraview DAB IHC Detection Kit kullanılarak boyandı. Her bir mikroarray bloğuna primer antikor olarak Ki-67 tavşan monoklonal antikor (Kullanıma hazır, Klon 30-9, Katalog No: 05278384001, Roche, USA), p53 tavşan monoklonal antikor (Kullanıma hazır, Klon: DO-7, Katalog no: 05278775001, Roche, USA), p16 tavşan monoklonal antikor (Kullanıma hazır, Klon: E6H4, Katalog no: 06695248001, Roche, USA) damlatılarak hedeflenen proteinler görünür hale getirildi. Çalışmadaki tüm immünohistokimyasal incelemeler ışık mikroskobunda değerlendirildi. P16 immünohistokimyasal boyaması; 1) negatif, 2) %60'dan az boyanma ve 3) %60 ve fazla boyanması olan vakalar olarak 3 gruba ayrıldı. P53 immünohistokimyasal boyaması da; 1) negatif, 2) %50'dan az boyanma ve 3) %50 ve fazla boyanması olan vakalar olarak 3 gruba ayrıldı. Ki67 immünohistokimyasal boyaması ise 1) %50'den az ve 2) %50 ve fazla boyanma olarak iki gruba ayrıldı.

Bulgular

Olguların 63'ünde displazi izlenmemişken; 13 vakada displazi görülmüştür. Üç vaka ise IP zemininde gelişmiş skuamöz hücreli karsinom (scc) tanısı almıştı. EBER ile latent EBV enfeksiyonu pozitif saptanan 17 olgunun 5'inde displazi görülmemiş olup; 9'unda displazi mevcuttu. Üç adet scc vakasının tamamında EBER pozitifliği (resim 1). Bu bulgularla, EBER pozitifliği ile displazi/karsinom gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. HPV-HR toplamda 2 vakada pozitif saptanmıştır. Bu 2 vaka displazi içermeyen, olağan IP' lar idi. HPV-LR ise yalnızca 1 vakada pozitif saptanmış olup (resim 2); bu vakada da displazi mevcut değildi. P53, p16, Ki-67 durumu ile HPV-HR, HPV-LR ya da EBER pozitifliği arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır. Ayrıca bu immünohistokimyasal belirteçlerin pozitiflik oranı ile nüks ya da scc gelişimi arasında da istatistiksel olarak anlamlılık yoktur. IP zemininde gelişmiş scc tanısı alan 3 olgunun 2'sinde p16 tamamen negatifken; 1 tanesinde %100 pozitif olarak izlenmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada %21 olguda saptadığımız EBV pozitifliğinin displazi/ scc gelişimi ile ilişkili olması literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumaktadır. Örneğin Macdonald ve arkadaşları PCR kullanarak SIP örneklerinin %65'inde EBV tespit etmiştir. Doescher ve arkadaşları ise, sinonazal skuamöz hücreli

karsinomların %45'inin (20/44) EBV için pozitif olduğunu saptamışlardır. Ancak Sham ve arkadaşları ise EBV'nin SIP patogeneziindeki rolünün, SIP'de %0 ila %68 arasında değişen farklı EBV prevalansı gösteren raporlar nedeniyle tartışılabilir olarak kabul etmişlerdir.

Yalnızca iki olguda saptadığımız HPV-HR pozitifliği, displazi ya da malignite içermeyen olgulardır. Bu bulgu literatürdeki bazı çalışmalarda yer alan "hit and run" teorisini destekliyor olabilir. Bu teoriye göre HPV enfeksiyonu bağışıklık sistemi tarafından silinse bile bu papillomlar büyümeye devam eder ve HPV'nin SNIP'nin SCC'ye dönüşümünde rol oynamadığını gösteriyor olabilir.

Önemli bir nokta olarak, IP' larda tespit ettiğimiz p16 boyanmaları HPV ile ilişkili bir fenomen olmayabilir. Çünkü retinoblastom proteini anormallikleri veya p16 lokusunun delesyonu ve metilasyonu gibi diğer bazı faktörler de p16'nın aşırı ekspresyonuna yol açabilir. Bununla birlikte, IP zemininde gelişmiş scc tanısı alan 3 olgunun 2'sinde p16 tamamen negatifken; 1 tanesinde %100 pozitif olarak izlenmiş olmamız, önemli bir noktaya parmak basmaktadır. CDKN2A'nın inaktive edici mutasyonu ve kopya sayısı kaybı, immünohistokimya ile analiz edilebilen p16 ekspresyonunun azalmasına veya tamamen yok olmasına yol açar. Lin ve arkadaşları, 21 SIP (%36) ile karşılaştırıldığında 133 adet, IP'a eşlik eden SCC vakasında (%84) anlamlı derecede daha sık p16 ekspresyon kaybı bildirmiştir.

IP gelişiminde etiyojiye dair literatürde yer alan çalışmalar HPV ve EBV' e kuvvetle işaret etmekle birlikte, bizim çalışmamız da dahil olmak üzere, çeşitli çalışmalarda farklı pozitiflik oranları hatta negatiflikler saptanması nedeniyle daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Pähler Vor der Holte A, Fangk I, Glombitza S, Wilkens L, et al. Prognostic factors and risk factors for development and recurrence of sinonasal papillomas: potential role of different HPV subtypes. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020; 277:767-75.
2. Hwang CS, Yang HS, Hong MK (1998) Detection of human papillomavirus (HPV) in sinonasal inverted papillomas using polymerase chain reaction (PCR). Am J Rhinol 12:363-366
3. Roh HJ, Mun SJ, Cho KS, Hong SL (2016) Smoking, not human papilloma virus infection, is a risk factor for recurrence of sinonasal inverted papilloma. Am J Rhinol Allergy 30:79-82
4. ZhangY, SunP, ChenX, PeiF, ZhouE, XueX, ChenX, ZhuJ. The prevalence and distribution of HPV types in nasal inverted papilloma in Chinese Han population. Int J Clin Exp Med 2017;10:12447-12453
5. Lin GC, Scheel A, Akkina S, Chinn S, Graham M, Komarck C, Walline H, McHugh JB, Prince ME, Carey TE, Zacharek MA. Epidermal growth factor receptor, p16, cyclin D1, and p53 staining patterns for inverted papilloma. Int Forum Allergy Rhinol. 2013 Nov; 3 (11) :885-9. doi: 10.1002/alr. 21215.
6. Cairns P, Polascik TJ, Eby Y, et al. Frequency of homozygous deletion at p16/CDKN2 in primary human tumours. Nat Genet.1995; 11:210-212.

7. van der Riet P, Nawroz H, Hruban RH, et al. Frequent loss of chromosome 9p21-22 early in head and neck cancer progression. *Cancer Res.*1994; 54:1156–1158.
8. Mirza N, Montone K, Sato Y, Kroger H, Kennedy DW. Identification of p53 and human papilloma virus in Schneiderian papillomas. *Laryngoscope.*1998; 108 (4 Pt 1) :497–501.
9. Schindele A, Holm A, Nylander K, Allard A, Olofsson K. Low Epstein-Barr virus count in sinonasal inverted papilloma. *Acta Otolaryngol.* 2020 May; 140 (5) :413-417. doi: 10.1080/00016489.2020.1724330. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32068495.
10. Macdonald MR, Le KT, Freeman J, et al. A majority of inverted-sinonasal papillomas carries Epstein-Barr virus genomes. *Cancer.*1995; 75 (9) :2307–2312.
11. Sham CL, To KF, Chan PK, et al. Prevalence of human papilloma-mavirus, Epstein-Barr virus, p21, and p53 expression in sino-nasal inverted papilloma, nasal polyp, and hypertrophied-turbinate in Hong Kong patients. *Head Neck.* 2012; 34 (4) :520–533
12. Re M, Gioacchini FM, Bajraktari A, Tomasetti M, Kaleci S, Rubini C, Bertini A, Magliulo G, Pasquini E. Malignant transformation of sinonasal inverted papilloma and related genetic alterations: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Aug; 274 (8) :2991-3000. doi: 10.1007/s00405-017-4571-2. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28432463.
13. Choi JW, Kim SG, Kim YM et al (2012) Clinical and histologic features of inverted papilloma-associated malignancy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012 (269) :2349–2354
14. Scheel A, Lin GC, McHugh JB, Komarck CM, Walline HM, Prine ME, Zacharek MA, Carey TE (2015) Human papilloma-mavirus infection and biomarkers in sinonasal inverted papillomas: clinical significance and molecular mechanisms. *Int Forum Allergy Rhinol* 5 (8) :701–707
15. Menendez M, Cabal VN, Vivanco B, Suarez-Fernandez L, Lopez F, Llorente JL, Hermesen MA, Alvarez-Marcos C. Loss of p16 expression is a risk factor for recurrence in sinonasal inverted papilloma. *Rhinology.* 2022 Dec 1; 60 (6) :453-461. doi: 10.4193/Rhin22.143. PMID: 36173184.
16. Doescher J, Piontek G, Wirth M, et al. Epstein-Barr virus infection is strictly associated with the metastatic spread of sinonasal squamous-cell carcinomas. *Oral Oncol.* 2015; 51 (10) :929–934.

⁷Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Antalya

⁸Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Manisa

⁹Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

¹⁰Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara

¹¹Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, İzmir

¹²Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aydın

¹³İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul

¹⁴İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir

¹⁵Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

¹⁶Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir

ÖZET

Amaç: Adenoid kistik karsinom (AKK) sık görülen bir tükürük bezi malignitesi olup, bir bölümünde MYB yeniden düzenleniminin saptandığı bildirilmektedir. Çok merkezli çalışmamızda MYB yeniden düzenleniminin sıklığını ve klinik/patolojik parametrelerle ilişkisini incelemeyi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: 2008-2022 yılları arasında 13 kurumdan retrospektif olarak toplam 122 AKK olgusu çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait bildirilen yaş, cinsiyet, tümör boyutu, evre, derece, lenfovasküler/perinöral invazyon gibi klinik ve patolojik bilgileri orijinal patoloji raporlarından elde edildi. MYB gen yeniden düzenlenimi açısından FISH yöntemi ile break-apart probu kullanılarak >%10'dan fazla hücrede pozitiflik saptanan olgular pozitif kabul edildi.

Bulgular: Çalışma 22-86 yaş arası (medyan 55 yaş) olguları içermektedir ve olguların %66'sı kadındır. Olguların %36'sı major tükürük bezlerinde bulunurken, tümörlerin geri kalanı baş ve boynun diğer bölgelerinde, çoğunlukla minör tükürük bezleri yerleşimlidir. Tümör boyutu 5 ila 80 mm arasında değişmektedir. MYB geninin FISH analizi 77 vakada (%63,1) bulundu. MYB FISH sonucu ile cinsiyet, yaş, tümör evresi ve derecesi, lenfovasküler veya perinöral invazyon ve lenf nodu veya uzak metastaz gibi diğer parametrelerle anlamlı bir ilişkili saptanmamıştır. MYB sonucu ayrıca toplam sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili değildir (p=0.8).

Sonuç: Bulgularımız ile ülkemizde de MYB yeniden düzenlenimlerinin AKK'de sık görülen bir değişiklik olduğunu, sağkalım ve patolojik parametrelerle ilişkisi olmadığını göstermektedir. Bu önemli moleküler değişikliğin tanımlanması, rutin klinik pratikte ayırıcı tanı için tanısal amaçlı olarak kullanılabileceğini ve ayrıca gelecekteki klinik çalışmalarda moleküler olarak tanımlanmış hasta alt gruplarında spesifik tedavinin hedefi olabileceğini gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: Adenoid kistik karsinom, MYB, moleküler patoloji

Giriş

Adenoid kistik karsinom (AKK) sık görülen bir tükürük bezi malignitesidir. Sıklıkla yavaş ilerleyen bir tümör olmakla birlikte klinik seyir sırasında sağkalım düşük görülmektedir. Lokal rekürrens, lenf nodu metastazı veya uzak metastazlar görülebilir. Mevcut tedavi protokolleri hastalığı kontrol etme

PSS-026 [Baş ve Boyun Patolojisi]

ADENOİD KİSTİK KARSİNOMLARDA MYB GENİ YENİDEN DÜZENLENİMİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Muhammed Hasan Toper¹, Leyla Cine², Ferda Bir³, Kayhan Başak⁴, Özlem Saraydaroglu⁵, Aysun Uğuz⁶, İrem Hicran Özbudak⁷, Ayça Tan⁸, Serdar Q Altınay⁹, Ünsal Han¹⁰, Ülkü Küçük¹¹, Firuzan Döğer¹², Demet Etit¹³, Fulya Çakalağaoğlu¹⁴, Ayşe Nur İhvan¹⁵, Sülen Sarıoğlu¹⁶

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir

²Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul

³Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Denizli

⁴Kartal Dr. Lutfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul

⁵Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bursa

⁶Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adana

açısından sıklıkla yetersiz olabilmektedir. AKK histomorfolojik olarak epitelyal ve miyoepitelyal hücrelerden oluşan ve kribrifom, tübüler veya solid paternler oluşturabilen bir tümördür. Farklı çalışmalarda değişen oranlarda bildirilmekle birlikte AKK'lerin yaklaşık %30-86'sında *MYB-NFIB* yeniden düzenleniminin saptandığı bildirilmektedir [1, 2]. Olguların daha küçük bir bölümünde ise *MYBL1-NFIB* yeniden düzenleniminin saptandığı bildirilmektedir. Bu yeniden düzenlenimlerin yanısıra çeşitli hücre içi yolakları ve metabolik süreçleri ilgilendiren genlerde düşük frekanslarda nokta mutasyonları saptanabilmektedir [1]. Çok merkezli çalışmamızda ülkemizdeki *MYB* yeniden düzenleniminin sıklığını ve klinik/patolojik parametrelerle ilişkisini incelenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 13 farklı kurumda retrospektif olarak 2008-2022 yılları arasında AKK tanısı alan olgular çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri içerisinde olguya ait parafin bloğun mevcut olması, parafin blok üzerinde yeterli tümör alanının bulunması (50 hücre) ve tümör örneklerinin fiksasyon sorunu/mekanik artefakt içermemesi yer almaktadır. Yeterli tümör hücresi içermeyen veya artefakt izlenen tümör örnekleri bulunan olgular çalışma dışında bırakılmıştır. Bu kriterlere göre 13 farklı merkezden toplam 122 çalışmaya dahil edilmiştir. Olgulara ait orijinal patoloji raporlarında yaş, cinsiyet, tümör boyutu, evre, derece, lenfovasküler/perinöral invazyon gibi klinik ve patolojik veriler elde edilmiştir. Hazırlanan tümör kesitleri *MYB* gen yeniden düzenlenimi açısından ZYTOVISION MYB DUAL COLOR BREAK APART PROBE kullanılarak floresan mikroskop ile değerlendirilmiştir. FISH yöntemi ile >%10'dan fazla hücrede break-apart saptanan olgular pozitif kabul edilmiştir.

Çalışmamız, 2019/4-28 sayılı protokol ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik SUAM Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İstatistiksel analizler IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde çapraz tablolar oluşturularak Pearson ki-kare veya "Fisher's exact" testi yapılmıştır. Toplam sağkalım değerlendirmesi için Kaplan-Meier eğrileri oluşturulmuştur. Bağımsız faktörlerin toplam sağkalım ile ilişkisini değerlendirme için Log-rank testi uygulanmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışma 22-86 yaş arası (medyan 55 yaş) olguları içermektedir. Olguların %66'sı kadın, %34'ü erkek olgulardan oluşmaktadır. Olguların %36'sında tümör yerleşimi major tükürük bezleri iken olguların geri kalanında baş ve boynun diğer bölgelerinde, çoğunlukla minör tükürük bezleri yerleşimlidir. Tümör boyutu 5 ve 80 mm arasında değişmektedir.

FISH analizi ile *MYB* gen yeniden düzenlenimi olguların 77'sinde (%63,1) saptanmıştır. *MYB* FISH sonucu ile cinsiyet, yaş, tümör evresi, tümör derecesi, lenfovasküler veya perinöral invazyon ve lenf nodu veya uzak metastaz gibi diğer parametrelerle anlamlı bir ilişkili saptanmamıştır ($p > 0.05$). *MYB* sonucu ayrıca toplam sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili değildir ($p=0.8$).

Sonuç ve Tartışma

Adenoid kistik karsinom sık görülen tükürük bezi malignitelerinden birisidir. Çalışmamızda olgularda median yaş 55 olarak izlenmiş olup, literatürde de benzer şekilde en sık median yaş olarak 5 ve 6. dekatlarda görüldüğü bildirilmektedir. Yerleşim yeri olarak literatür ile benzer olarak major tükürük bezi ve minör tükürük bezlerinde izlenebilmektedir [2].

Bulgularımız, birçok çalışmada AKK'lerde sıklıkla olguların yarısından fazlasında gösterilen *MYB* yeniden düzenleniminin ülkemizdeki tümörlerde de sık görülen bir değişiklik olduğunu göstermektedir. AKK'lerde yüksek sıklıkta saptanan *MYB* füzyonunun gösterilmesinin, rutin patoloji pratiğinde tanısal amaçlı yardımcı bir test olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Özellikle *MYB*-FISH yönteminin tanısal güçlük yaşanabilen küçük biyopsilerde veya sitoloji örneklerinde ayırıcı tanı açısından yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Tanısal öneminin yanısıra günümüzde deneysel aşamada veya olgu düzeyinde araştırılan *MYB* hedefleyen tedavi seçeneklerinin, gelecekte randomize klinik çalışmalar ile olası etkinliklerinin gösterilmesi ile bu moleküler patolojik değişikliğin ileride prediktif açıdan da önemli olabileceği düşünülebilir [3-5]. Literatür ile benzer şekilde *MYB* geni yeniden düzenleniminin sağkalım ve patolojik parametrelerle ilişkisinin olmadığını göstermektedir [5, 6].

Kaynaklar

1. Toper, M. H. and S. Sarioglu, Molecular pathology of salivary gland neoplasms: diagnostic, prognostic, and predictive perspective. *Advances in Anatomic Pathology*, 2021. 28 (2) : p. 81-93.
2. Coca-Pelaz, A., et al., Adenoid cystic carcinoma of the head and neck – An update. *Oral Oncology*, 2015. 51 (7) : p. 652-661.
3. Ferrarotto, R., J. V. Heymach, and B. S. Glisson, MYB-fusions and other potential actionable targets in adenoid cystic carcinoma. *Current opinion in oncology*, 2016. 28 (3) : p.195-200.
4. Wagner, V. P., C. D. Bingle, and L. Bingle, MYB-NFIB fusion transcript in adenoid cystic carcinoma: Current state of knowledge and future directions. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2022.176: p.103745.
5. Liu, X., et al., The value of MYB as a prognostic marker for adenoid cystic carcinoma: Meta-analysis. *Head & Neck*, 2019. 41 (5) : p.1517-1524.
6. Persson, M., et al., Rearrangements, Expression, and Clinical Significance of MYB and MYBL1 in Adenoid Cystic Carcinoma: A Multi-Institutional Study. *Cancers*, 2022.14 (15) : p. 3691.

PSS-027 [Baş ve Boyun Patolojisi]

MUKOEPİDERMOİD KARSİNOMLARDA MAML2 GENİ YENİDEN DÜZENLENİMİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Muhammed Hasan Hasan Topar¹, Ferda Bir², Leyla Cinel³, Özlem Saraydaroğlu⁴, Kayhan Başak⁵, Aysun Uğuz⁶, İrem Hicran Özbudak⁷, Ayça Tan⁸, Serdar Altınay⁹, Ünsal Han¹⁰, Ülkü Küçük¹¹, Firuzan Döğer¹², Demet Etit¹³, Fulya Çakalağaoğlu¹⁴, Ayşe Nur İhvan¹⁵, Sülen Sarıoğlu¹⁶

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir

²Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Denizli

³Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul

⁴Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bursa

⁵Kartal Dr. Lutfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul

⁶Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adana

⁷Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Antalya

⁸Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Manisa

⁹Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

¹⁰Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara

¹¹Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, İzmir

¹²Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aydın

¹³İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul

¹⁴İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir

¹⁵Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

¹⁶Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir

ÖZET

Amaç: Mukoepidermoid karsinomlar (MEK) sık görülen bir tükürük bezi malignitesi olup, bir bölümünde *MAML2* yeniden düzenleniminin saptandığı bildirilmektedir. Çok merkezli çalışmamızda *MAML2* yeniden düzenleniminin sıklığını ve klinik/patolojik parametrelerle ilişkisini incelemeyi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: 2007-2022 yılları arasında 3 kurumdan retrospektif olarak toplam 119 MEK olgusu çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait bildirilen yaş, cinsiyet, tümör boyutu, evre, derece, lenfovasküler/perinöral invazyon gibi klinik ve patolojik bilgileri orijinal patoloji raporlarından elde edildi. *MAML2* gen yeniden düzenlenimi açısından FISH yöntemi ile break-apart probu kullanılarak >%10'dan fazla hücrede pozitiflik saptanan olgular pozitif kabul edildi.

Bulgular: Çalışma 8-92 yaş arası (medyan 48 yaş) olguları içermektedir ve olguların %55'i kadındır. Olguların %60'ı major tükürük bezlerinde ve geri kalan vakalar baş ve boyunun diğer bölgeleri yerleşimlidir. Tümör boyutu 5 ila 105 mm arasında değişmektedir. *MAML2* geninin FISH analizi ile 74 olguda pozitiflik (%62.2) bulunmuştur. *MAML2* pozitif sonucu, daha iyi toplam sağkalım, lenfovasküler invazyon olmaması ve uzak metastaz olmaması ile anlamlı şekilde ilişkilidir ($p<0.05$). *MAML2* FISH sonucu ile cinsiyet, yaş, tümör evresi ve derecesi, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı gibi diğer parametrelerle anlamlı ilişkili görülmemiştir.

Sonuç: Bulgularımız ile ülkemizde de *MAML2* yeniden düzenleniminin MEK'de sık görülen bir değişiklik olduğunu göstermektedir. Ayrıca tek değişkenli analizde, daha iyi klinik seyir ile lenfovasküler invazyon ve uzak metastaz olmaması ile ilişkili olduğu sonucunu vermektedir. Yüksek dereceli tümörlerde *MAML2* değişikliği yüksek oranda görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu önemli *MAML2* değişikliğinin tanımlanmasının, rutin uygulamada ayırıcı tanı için tanınal amaçlı kullanılabileceğini ve ayrıca MEK'lerde daha iyi toplam sağkalımı gösterebilecek için prognostik biyobelirteç olabileceğini gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: Mukoepidermoid karsinom, *MAML2*, moleküler patoloji

Giriş

Mukoepidermoid karsinomlar (MEK) sık görülen bir tükürük bezi malignitesidir. Tümör hücreleri histomorfolojik olarak skuamoid, müsin-üreten ve ara (intermediate) hücreler olmak üzere üç tip hücrelerden oluşabilmekte, solid ve/veya kistik paternler oluşturmaktadır. Çeşitli derecelendirme sistemleri ile düşük-orta-yüksek dereceli tümörler bulunmaktadır. MEK'lerin yaklaşık %30-88'inde *MAML2-CRTC1/CRTC3* yeniden düzenleniminin saptandığı bildirilmektedir (1, 2). Çok merkezli çalışmamızda *MAML2* yeniden düzenleniminin sıklığını ve klinik/patolojik parametrelerle ilişkisini incelemesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 13 farklı kurumda retrospektif olarak 2007-2022 yılları arasında MEK tanısı alan olgular çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri içerisinde olguya ait parafin bloğun mevcut olması, parafin blok üzerinde yeterli tümör alanının bulunması (50 hücre) ve tümör örneklerinin fiksasyon sorunu/mekanik artefakt içermemesi yer almaktadır. Yeterli tümör hücresi içermeyen veya artefakt izlenen tümör örnekleri bulunan olgular çalışma dışında bırakılmıştır. Bu kriterlere göre 13 farklı merkezden toplam 119 çalışmaya dahil edilmiştir. Olgulara ait orijinal patoloji raporlarında yaş, cinsiyet, tümör boyutu, evre, derece, lenfovasküler/perinöral invazyon gibi klinik ve patolojik veriler elde edilmiştir. Hazırlanan tümör kesitleri *MAML2* gen yeniden düzenlenimi açısından ZYTOVISION *MAML2* DUAL COLOR BREAK APART PROBE kullanılarak floresan mikroskop ile değerlendirilmiştir. FISH yöntemi ile >%10'dan fazla hücrede break-apart saptanan olgular pozitif kabul edilmiştir.

Çalışmamız, 2019/4-28 sayılı protokol ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik SUAM Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İstatistiksel analizler IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde çapraz tablolar oluşturularak Pearson ki-kare veya "Fisher's exact" testi yapılmıştır. Toplam

sağkalım değerlendirmesi için Kaplan-Meier eğrileri oluşturulmuştur. Bağımsız faktörlerin toplam sağkalım ile ilişkisini değerlendirme için Log-rank testi uygulanmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışma 8-92 yaş arası (medyan 48 yaş) olguları içermektedir. Olguların %55'i kadın, %45'ü erkek olgulardan oluşmaktadır. Olguların %60'sında tümör yerleşimi major tükürük bezleri iken olguların geri kalanında baş ve boynun diğer bölgelerinde yerleşimlidir. Tümör boyutu 5 ve 105 mm arasında değişmektedir. FISH analizi ile *MAML2* gen yeniden düzenlenimi olguların 74'sinde (%62,2) saptanmıştır. *MAML2* yeniden düzenlenimi saptanması, daha iyi toplam sağkalım, lenfovasküler invazyon olmaması ve uzak metastaz olmaması ile anlamlı şekilde ilişkilidir ($p < 0.05$). *MAML2* FISH sonucu ile cinsiyet, yaş, tümör evresi ve derecesi, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı gibi diğer parametrelerle anlamlı ilişkili görülmemiştir ($p > 0.05$).

Sonuç ve Tartışma

Mukoepidermoid karsinom en sık görülen tükürük bezi malignitelerinden birisidir. Çalışmamızda olgularda median yaş 48 olarak izlenmiş olup, literatürde de benzer şekilde median yaş 4. dekatlarda görüldüğü bildirilmektedir. Yerleşim yeri olarak major tükürük bezi literatür ile benzer olarak olguların çoğunluğunda görülmektedir (2).

Çalışmamızda, ülkemizde de *MAML2* yeniden düzenleniminin MEK'de sık görülen bir değişiklik olduğunu göstermektedir. Ayrıca tek değişkenli analizde, *MAML2* yeniden düzenleniminin daha iyi klinik seyir ile lenfovasküler invazyon ve uzak metastaz olmaması ile ilişkili olduğu sonucunu vermektedir. Yüksek dereceli tümörlerde *MAML2* değişikliği yüksek oranda görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda *MAML2* değişikliğinin tanımlanmasının, rutin uygulamada ayırıcı tanı için tanısal amaçlı kullanılabileceğini ve ayrıca MEK'lerde daha iyi toplam sağkalımı gösterebilecek prognostik bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Literatürde de *MAML2* füzyonunun MEK'lerde iyi prognostik önemi olabileceği bildirilmektedir, ancak bu konuda ileride yapılacak ek çalışmalar ile bu ilişkinin daha ayrıntılı araştırılması gerekmektedir (3, 4).

Kaynaklar

1. Toper, M. H. and S. Sarioglu, Molecular pathology of salivary gland neoplasms: diagnostic, prognostic, and predictive perspective. *Advances in Anatomic Pathology*, 2021. 28 (2) : p. 81-93.
2. Peraza, A., et al., Mucoepidermoid carcinoma. An update and review of the literature. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 2020.121 (6) : p. 713-720.
3. Pérez-de-Oliveira, M. E., et al., Prognostic value of CRT-C1-MAML2 translocation in salivary mucoepidermoid carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2020. 49 (5) : p. 386-394.

4. Okumura, Y., et al., Prognostic impact of CRT-C1/3-MAML2 fusions in salivary gland mucoepidermoid carcinoma: A multi-institutional retrospective study. *Cancer Science*, 2020.111 (11) : 4195-4204.

PSS-028 [Dermatopatoloji] [Özet Metin]

MERKEL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA MERKEL HÜCRELİ POLYOMAVİRUS, RETİNOBLASTOM-1 VE PD-L1 EKSPRESYONU İLE HASTALARIN PROGNOZLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Betül Ögüt, Elif Kolay Bayram, Mehmet Arda İnan, Selin Kestel, Özlem Erdem

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Merkel hücreli karsinom (MCC), derinin nadir görülen, agresif, primer nöroendokrin karsinomudur. İmmüno-süpresyon, UV radyasyona maruz kalma ve Merkel hücreli poliomavirüs ana risk faktörleridir. PD-1/PD-L1 bazlı immünoterapi şu anda metastatik MCC hastalarını tedavi etmek için ilk seçenek olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, MCC tanısı alan hastaların tümör dokularının MCPyV büyük T-antijeni (LTag), RB1 ve PD-L1 ekspresyonları incelenmiş ve immünohistokimyasal özellikler, tümörlerin morfolojik özellikleri ve hastaların sağkalımı ile karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: MCC tanısı alan 17 biyopsinin kesitleri, nükleus ve sitoplazma özellikleri, büyüme paternleri, tümör içi lenfositlerin varlığı, mitoz sayısı ve lenfovasküler invazyon açısından değerlendirildi. Bu biyopsilerin parafine gömülü doku örneklerine immünohistokimyasal olarak MCPyV LTag, RB1 ve PD-L1 çalışılarak sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: İmmünohistokimyasal olarak 17 tümörün 9'unda MCPyV LTag ekspresyonu mevcuttu ve bu vakaların tümü RB1 ile ekspresyon kaybı göstermemekteydi ($p < 0.000$). PD-L1 ekspresyonu, oldukça düşüktü. PD-L1 hem kombine pozitif skor (CPS) hem de tümör proporsiyon skoru (TPS) kullanılarak değerlendirildi. TPS, MCPyV LTag ekspresyonu ile korele id ($p = 0.016$). Hastaların sağkalımında istatistiksel olarak etkileyen tek faktör tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı idi ($p = 0.006$).

Sonuç: Özet olarak, MCC'de MCPyV ekspresyonu sadece primer tümörlerde değil metastatik tümörlerde de görülebilmektedir. Olgu serimizde MCPyV LTag ile negatif olan tüm tümörlerde nükleer RB1 kaybı gözlemlendiğimiz için, bu iki immünohistokimyasal belirtecin tümörlerin MCPyV durumunu tahmin etmede birlikte kullanılabileceği düşünülmüştür. PD-L1, MCC tümör hücrelerinde seyrek olarak eksprese edilse de çalışmamızda virüs pozitif tümörlerde PD-L1 eks-

presyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir. MCPyV LTag ile istatistiksel olarak korele olduğundan, TPS'nin, MCC'de PD-L1'i değerlendirirken CPS'den daha iyi bir puanlama sistemi olduğu düşünülmüştür. Tümör infiltrate eden lenfositler, sağkalım ile bir ilişki gösterebileceğimiz tek parametre olduğundan MCC tanısı verilen hastalarda değerlendirilmesi faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Merkel hücreli karsinom, Merkel hücreli polyomavirüs, PD-L1, RB1

PSS-029 [Dermatopatoloji]

MERKEL HÜCRELİ KARSİNOM TANISINDA İMMÜNHİSTOKİMYASAL PHOX2B KULLANIMININ INSM1 VE MCPYV İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Cem Leblebici, Beste Noyan Mod, Sena Ecin, Merve Cin
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Merkel hücreli karsinom (MHK), özellikle yaşlı ve immün yetmezliği olan hastalarda izlenen oldukça agresif gidişli nadir görülen primer kutanöz nöroendokrin karsinomdur. Güneş maruz kalan bölgelerde sık görülür. Patogenezinde Merkel hücreli polyoma virüs (MCPyV) veya ultraviyole ışığa maruziyeti suçlanmaktadır. Kuzey yarımkürede viral etyoloji ön plana çıkarken yüksek ultraviyoleye maruz kalan bölgelerde güneş maruziyeti ön plana çıkmaktadır. Geniş vaka serileri ile çalışılmadığı için Türkiye'deki Merkel hücreli karsinom olgularının etyolojisi belirsizdir. INSM1 tanıyı destekleyen oldukça spesifik bir nöroendokrin belirteçtir. PHOX2B sempatikoadrenal sistemde INSM1'in upstream düzenleyicisi olup nöroblastomda pozitifliği bilinen, ancak nöroendokrin karsinomlarda çok az araştırılmış bir belirteçtir.

Bu çalışmada, kliniğimizdeki Merkel hücreli karsinom tanısı alan olgulara INSM1, MCPyV, PHOX2B belirteçlerinin immünhistokimyasal olarak pozitiflik ve boyanma oranlarını literatür verileriyle karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2008-2023 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tanı almış Merkel hücreli karsinom vakaları retrospektif olarak incelenerek uygun parafin bloklara INSM1, MCPyV ve PHOX2B antikorları immünhistokimyasal olarak uygulanmıştır.

Bulgular: Toplam 14 adet vaka çalışmaya alındı. Vakaların 6'sı (%42,9) kadın, 8'i (%57,1) erkektir. Yaş aralığı 52 ile 90 arasında değişmekte olup ortalama yaş 71'dir. Lezyonların 6'sı (%42,9) ekstremitelerde, 3'ü (%21,4) yüz bölgesinde, 4'ü (%28,6) lumbosakral veya gluteal bölgede, 1'i (%7,1) batin bölgesinde yerleşim göstermekteydi. INSM1 ile 11 vakada %100 oranında, 1 vakada %90 oranında, 1 vakada %50 oranında ve 1 vakada %30 oranında

nükleer ekspresyon izlendi. MCPyV ile 3 vakada (%21,4) negatif boyanma, 11 vakada (%78,6) pozitif boyanma saptandı. Pozitif boyanan vakaların 6'sında (%54,5) hem nükleer hem sitoplazmik boyanma görüldü. Bu 6 vakanın 5'inde %100 oranında, 1'inde %90 oranında pozitiflik saptandı. Nükleer pozitiflik saptanan 5 vakanın ise 3'ünde %100 oranında, 1'inde %30 oranında, 1'inde %20 oranında boyanma saptandı. PHOX2B ile 1 vakada seyrek hücrede nükleer pozitiflik gözlemlendi, diğer vakalarda boyanma izlenmedi.

Sonuç: Bu çalışmadaki sonuçlar PHOX2B'nin Merkel hücreli karsinom tanısında kullanımının uygun olmadığını göstermektedir. MCPyV ile ilişkili vaka oranı çalışmamızda %78,6 olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Merkel hücreli karsinom, INSM1, polyomavirüs, PHOX2B

Giriş ve Amaç

Merkel hücreli karsinom (MHK), özellikle yaşlı ve immün yetmezliği olan hastalarda izlenen oldukça agresif gidişli, nadir görülen primer kutanöz nöroendokrin karsinomdur (1). Güneş maruz kalan bölgelerde sık görülür (2). Patogenezinde Merkel hücreli polyoma virüs (MCPyV) veya ultraviyole ışığa maruziyet suçlanmaktadır (3). Kuzey yarımkürede viral etyoloji ön plana çıkarken yüksek ultraviyoleye maruz kalan bölgelerde güneş maruziyeti ön plana çıkmaktadır (4). Geniş vaka serileri ile çalışılmadığı için Türkiye'deki Merkel hücreli karsinom olgularının etyolojisi belirsizdir. INSM1 tanıyı destekleyen oldukça spesifik bir nöroendokrin belirteçtir (5).

PHOX2B (paired mesoderm homeobox protein 2B) 4. kromozomda lokalize PHOX2B geni tarafından kodlanan transkripsiyon faktörüdür. Kromaffin hücrelerinin ve periferik sinir sistemi nöronlarının gelişiminde asıl regülatör görevi görür. Ayrıca sempatikoadrenal sistemde INSM1'in upstream düzenleyicisi olup nöroblastomda pozitifliği bilinen, ancak nöroendokrin karsinomlarda çok az araştırılmış bir belirteçtir (6).

Bu çalışmada, kliniğimizdeki Merkel hücreli karsinom tanısı alan olgulara INSM1, MCPyV, PHOX2B belirteçlerinin immünhistokimyasal olarak pozitiflik ve boyanma oranlarını literatür verileriyle karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem

2008-2023 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tanı almış Merkel hücreli karsinom vakaları retrospektif olarak incelenerek uygun parafin bloklar seçildi. Seçilen bu parafin bloklardan 4 mikronluk kesitler alınıp INSM1 (klon A-8, dilüsyon 1:50, inkübasyon süresi: 1 saat 40 dakika), MCPyV (klon: Ab3, dilüsyon 1:200, inkübasyon süresi: 60 dakika) ve PHOX2B (klon EP312, dilüsyon 1:100, inkübasyon süresi: 2 saat) antikorları immünhistokimyasal olarak uygulandı.

Bulgular

Toplam 14 adet vaka çalışmaya alındı. Vakaların 6'sı (%42,9) kadın, 8'i (%57,1) erkektir. Yaş aralığı 52 ile 90 arasında değişmekte olup ortalama yaş 71'dir. Lezyonların 6'sı (%42,8) ekstremitelerde, 3'ü (%21,4) yüz bölgesinde, 4'ü (%28,6) lumbosakral veya gluteal bölgede, 1'i (%7,1) batin bölgesinde yerleşim göstermekteydi. INSM1 ile 11 vakada %100 oranında, 1 vakada %90 oranında, 1 vakada %50 oranında ve 1 vakada %30 oranında nükleer ekspresyon izlendi. MCPyV ile 3 vakada (%21,4) negatif boyanma, 11 vakada (%78,6) pozitif boyanma saptandı. Pozitif boyanan vakaların 6'sında (%54,5) hem nükleer hem sitoplazmik boyanma görüldü. Bu 6 vakanın 5'inde %100 oranında, 1'inde %90 oranında pozitiflik saptandı. Nükleer pozitiflik saptanan 5 vakanın ise 3'ünde %100 oranında, 1'inde %30 oranında, 1'inde %20 oranında boyanma saptandı. PHOX2B ile 1 vakada seyrek hücrede nükleer pozitiflik gözlemlendi, diğer vakalarda boyanma izlenmedi.

Sonuç ve Tartışma

INSM1, Merkel hücreli karsinom tanısında oldukça sensitif bir belirteçtir. Vakalarımızın tümünde pozitiflik izlenmesi literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur (5,7). MCPyV ile ilişkili vaka oranı ise çalışmamızda %78,6 olarak bulunmuştur. Literatürde ilgili çalışmalara bakıldığında bu oran Amerika ve Avrupa gibi kuzey yarımküre ülkelerinde %70-80 arasındadır (8,9). PHOX2B'nin Merkel hücreli karsinom tanısında kullanımını ile ilgili literatürde sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Nonaka ve ark. yaptığı çalışmada 26 adet MCC vakasında PHOX2B negatif saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda ise 1 vakada seyrek hücrede nükleer pozitiflik mevcuttur. Bu bulgular PHOX2B'nin Merkel hücreli karsinom tanısında kullanımının uygun olmadığını göstermektedir.

Kaynaklar

1. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, Lachance K, Thomas H, Chapuis AG, et al. Merkel Cell Carcinoma: Current United States Incidence and Projected Increases based on Changing Demographics. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar; 78 (3) :457-463. e2.
2. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2010; 37 (1) :20-7.
3. Schadendorf D, Lebbé C, Zur Hausen A, Avril MF, Hariharan S, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer*. 2017;71:53-69.
4. KokDL, Wang A, Xu W, Chua MST, Guminski A, et al. The changing paradigm of managing Merkel cell carcinoma in Australia: An expert commentary. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020;16:312-9.
5. Leblebici C, Yeni B, Savli TC, Aydın Ö, Güneş P, Cinel L, et al. A new immunohistochemical marker, insulinoma-associated protein 1 (INSM1), for Merkel cell carcinoma: Evaluation of 24 cases. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2019 Jun 1; 40:53-8.
6. Structure, expression, and biological function of INSM1 transcription factor in neuroendocrine differentiation. [cited 2023 Sep 16]; Available from: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.08-125971>

7. Lilo MT, Chen Y, LeBlanc RE. INSM1 Is More Sensitive and Interpretable than Conventional Immunohistochemical Stains Used to Diagnose Merkel Cell Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2018 Nov; 42 (11) :1541.
8. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma. *Science*. 2008 Feb 22; 319 (5866) :1096-100.
9. Duncavage EJ, Zehnbauer BA, Pfeifer JD. Prevalence of Merkel cell polyomavirus in Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2009 Apr; 22 (4) :516-21.
10. Nonaka D, Wang BY, Edmondson D, Beckett E, Sun CCJ. A study of gata3 and phox2b expression in tumors of the autonomic nervous system. *Am J Surg Pathol*. 2013 Aug; 37 (8) :1236-41.

PSS-030 [Dermatopatoloji]

MELANOMLARDA PRAME EKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER VE İMMÜNOLOJİK BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ: İN-SİLİKO ANALİZ

Yasemin Çakır¹, Banu Lebe²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Amaç: PRAME kanserli ve normal dokular arasında farklı ekspresyon düzeylerine sahip bir kanser testis antijenidir. Ancak, immun hücre infiltrasyonu ve immunoterapideki rolü tartışmalıdır. Çalışmamızda, biyoinformatik araçları kullanarak, melanomlarda PRAME ekspresyonu ile klinikopatolojik ve immünojenik özellikler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: PRAME ekspresyonunun, klinikopatolojik özellikler, sağkalım ile ilişkisini, The cBio Cancer Genomics Portal (cBioPortal) ve The University of Alabama at Birmingham Cancer data analysis Portal (UALCAN); immun infiltrasyon ile ilişkisini Tumor Immune Estimation Resource (TIMER2.0); immun kontrol noktası gen ekspresyonları ile ilişkisini ise Gene Expression Profiling Interactive Analysis (GEPIA2) ve the Tumor-Immune System Interactions and Drug Bank (TISIDB) veri tabanlarını kullanarak inceledik. Kullanılan tüm veri tabanları, Kanser Genom Atlası (TCGA) verilerini kullanan, açık erişimli biyoinformatik servisleridir.

Bulgular: UALCAN ve cBioPortal üzerinden TCGA ve Metastatik Melanom (DFCI, UCLA) veri setleri kullanılarak yapılan incelemede, daha yüksek PRAME ekspresyonuna sahip melanomlarda, daha ileri T/N evresi, daha sık metastaz varlığı ve daha düşük oranda p53 mutasyonu gözlemlendi (p<0,001). PRAME ekspresyonu ile tümör mutasyon yükü, neoantijen miktarı ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı. TIMER2.0 üzerinden PRAME ekspresyonu ve immun hücre tiplerinin infiltrasyon-

ları arasındaki ilişki araştırıldı. PRAME ekspresyonu ile CD8+T hücreleri ve yardımcı T hücreleri infiltrasyonu arasında pozitif korelasyon mevcutken CD4+ T hücreleri, düzenleyici T hücreleri, nötrofil, monosit, CAF (kansere ilişkili fibroblastlar) ve endotelial hücre infiltrasyonu arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$). TISIDB ve GEPIA2 üzerinden yapılan incelemede ise PRAME ekspresyonu ile bazı immün nokta kontrol genlerinin ekspresyonları arasında negatif korelasyon izlendi (PDCD1, PDCD1LG2, TIGIT, CD274, CTLA4, HAVCR2, LAG3) ($p<0,05$).

Sonuç: Bulgularımız, PRAME geninin çeşitli immün hücre infiltrasyonları ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, immün nokta kontrol genlerinin ekspresyonu ile gösterdiği negatif korelasyon, immün düzenleyici olarak önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir. Bu sonuçlar, PRAME ekspresyonunun, immünojenik tabanlı tedavilerde bir belirteç olabileceğine dikkat çekmekte ve PRAME hedefli tedavileri gündeme getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: İmmün infiltrasyon, immün nokta kontrol genleri, melanom, PRAME

Giriş

PRAME (PReferentially expressed Antigen in Melanoma), 1997 yılında metastatik melanom hastalarında tümöre özgü reaktif T hücreler araştırılırken saptanmış bir kanser-testis antijendir (1). Kanseri dokularda artmış ekspresyon göstermesine rağmen sağlıklı dokularda ekspresyonu yalnızca testis, over, endometrium ve adrenal bezlerde sınırlıdır (2) which belongs to the cancer/testis antigen (CTA. İlk olarak melanomda saptanmasına rağmen ilerleyen çalışmalarda pek çok tümörde ekspresyon edildiği gösterilmiş, bazı çalışmalarda klinikopatolojik veriler ve sağkalım ile ilişkisi ortaya konmuştur (2, 3) which belongs to the cancer/testis antigen (CTA. Literatürde, artmış PRAME ekspresyonu, retinoik asit sinyal yolağı inhibisyonu ile hücre farklılaşması ve apoptozis inhibisyonu, epitelial-mezenkimal dönüşüm, tümör hücrelerinde artmış migrasyon ve invazyon yeteneği ile ilişkili bulunmuştur. İmmünojenitesi yüksek bir kanser-testis antijeni olması ve normal dokuda sınırlı ekspresyonu nedeniyle, son yıllarda hedefe yönelik immünojenik tedavi alternatiflerinde önemli bir seçenek olarak görülmüş ve buna yönelik çalışmalar yapılmıştır (3). Ancak halen, immün düzenlenme, immün hücre infiltrasyonu ve immünoterapideki rolü net değildir. Çalışmamızda, farklı biyoinformatik araçları kullanarak, melanomlarda PRAME ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler ve immünojenik özellikler/belirteçler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

PRAME ekspresyonunun, klinikopatolojik parametreler ve immünojenik özellikler/belirteçler üzerindeki etkisini ortaya koymak için; The cBio Cancer Genomics Portal (cBioPortal), The University of Alabama at Birmingham Cancer data analysis Portal (UALCAN), Tumor Immune Estimation Resource (TIMER2.0), Gene Expression Profiling Interactive Analy-

sis (GEPIA2), the Tumor-Immune System Interactions and Drug Bank (TISIDB) veri tabanlarını kullandık (4-8) currently providing access to data from more than 5,000 tumor samples from 20 cancer studies. The cBio Cancer Genomics Portal significantly lowers the barriers between complex genomic data and cancer researchers who want rapid, intuitive, and high-quality access to molecular profiles and clinical attributes from large-scale cancer genomics projects and empowers researchers to translate these rich data sets into biologic insights and clinical applications. Cancer Discov; 2 (5. Kullanılan tüm veri tabanları, Kansere Genom Atlası (TCGA) başta olmak üzere, çeşitli genomik kanser veri setlerine açık erişim sağlayan, bu veri setlerini kullanarak farklı kanser türleri için analiz yapmaya izin veren interaktif biyoinformatik servisleridir.

Bulgular

UALCAN üzerinden TCGA verileri kullanılarak, PRAME ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi incelenmiştir. Buna göre; daha yüksek PRAME ekspresyonuna sahip melanom olgularında, daha ileri nodal evre, daha düşük tümör evresi, daha düşük sıklıkta uzak metastaz varlığı ve daha düşük sıklıkta p53 mutasyonu varlığı saptanmıştır ($p<0,001$).

cBioPortal üzerinden, PRAME ekspresyonunun, tümör mutasyon yükü, toplam neoantijen miktarı ve sağkalım arasındaki ilişkisini araştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildi ($p>0,05$).

TIMER2.0 ile TCGA verileri üzerinden altı farklı algoritma (TIMER, QuanTIseq, CIBERSWORT, MCP-Counter, XCell) kullanılarak farklı immün hücre gruplarının ve tümör mikroçevresini yansıtan hücrelerin infiltrasyon miktarları ile PRAME ekspresyonu arasındaki ilişki incelendi. Buna göre, PRAME ekspresyonu ile CD8+T hücreleri ve yardımcı T hücreleri infiltrasyonu arasında pozitif korelasyon mevcutken CD4+ T hücreleri, düzenleyici T hücreleri, nötrofil, monosit, CAF (kansere ilişkili fibroblastlar) ve endotelial hücre infiltrasyonu arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$).

TISIDB ve GEPIA2 biyoinformatik servislerinin sağladığı TCGA verileri kullanılarak PRAME ekspresyonu ile immün kontrol nokta genlerinin ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyon araştırıldı. Buna göre, immün nokta kontrol mekanizmalarında görev alan pek çok genin (CTLA4, HAVCR2, LAG3, PDCD1, PDCD1LG2, LGALS9, PVRL2, TIGIT, BTLA, CD40, CD27, CD28, CD48, CD70, CD80, CD86, CD96, CD274, ICOSLG, TNFS4, TNFSF9) ekspresyonu ve PRAME ekspresyonu arasında negatif korelasyon izlendi ($p<0,05$).

Tartışma

Bulgularımız, PRAME ekspresyonunun, tümör evresi, nodal evre, metastatik hastalık ve p53 geninde mutasyon varlığı gibi klinikopatolojik parametreler yanısıra çeşitli immün hücre infiltrasyonları ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, immün nokta kontrol genlerinin ekspresyonu ile gösterdiği negatif korelasyon, immün düzenleyici olarak önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

Bu sonuçlar, PRAME ekspresyonunun, immünolojik tabanlı tedavilerde bir belirteç olabileceğine dikkat çekmekte ve PRAME hedefli tedavileri gündeme getirmektedir.

Kaynaklar

1. Ikeda H, Lethé B, Lehmann F, Van Baren N, Baurain JF, De Smet C, et al. Characterization of an Antigen That Is Recognized on a Melanoma Showing Partial HLA Loss by CTL Expressing an NK Inhibitory Receptor. *Immunity*. 1997 Feb; 6 (2) :199–208.
2. Xu Y, Zou R, Wang J, Wang Z, Zhu X. The role of the cancer testis antigen PRAME in tumorigenesis and immunotherapy in human cancer. *Cell Proliferation*. 2020 Mar; 53 (3) :e12770.
3. Al-Khadairi G, Decock J. Cancer Testis Antigens and Immunotherapy: Where Do We Stand in the Targeting of PRAME? *Cancers*. 2019 Jul 15; 11 (7) :984.
4. Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, et al. The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data. *Cancer Discovery*. 2012 May 1; 2 (5) :401–4.
5. Chandrashekar DS, Bashel B, Balasubramanya SAH, Creighton CJ, Ponce-Rodriguez I, Chakravarthi BVSK, et al. UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses. *Neoplasia*. 2017 Aug; 19 (8) :649–58.
6. Li T, Fu J, Zeng Z, Cohen D, Li J, Chen Q, et al. TIMER2.0 for analysis of tumor-infiltrating immune cells. *Nucleic Acids Research*. 2020 Jul 2; 48 (W1) :W509–14.
7. Tang Z, Kang B, Li C, Chen T, Zhang Z. GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis. *Nucleic Acids Research*. 2019 Jul 2; 47 (W1) :W556–60.
8. Ru B, Wong CN, Tong Y, Zhong JY, Zhong SSW, Wu WC, et al. TISIDB: an integrated repository portal for tumor-immune system interactions. Wren J, editor. *Bioinformatics*. 2019 Oct 15; 35 (20) :4200–2.

PSS-031 [Dermatopatoloji]

MALİGN MELANOM TANILI HASTALARDA TÜMÖR TOMURCUKLANMASI VE TÜMÖR İNFİLTRE LENFOSİTLERİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Ayşen Yavuz, Kübra Şimşek, Betül Ünal, Cumhuri İbrahim Başsorgun, Gülsüm Özlem Elpek
Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Antalya

ÖZET

Amaç: Malign melanomda (MM) tümör tomurcuklanması (TT) ve tümör infiltrate lenfositler (TİL) ve tümör mikroçevresi arasındaki ilişki kesin olarak bilinmemektedir, bu konuda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışma MM tanılı hastalarda TT ile TİL arasındaki ilişkiyi incelemeyi ve bu değişkenlerin klinikopatolojik parametreler ve prognoz üzerindeki etkisini belirlemeyi hedeflemektedir.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesinde 2014-2020 yılları arasında MM tanısı almış 80 adet hasta çalışma grubumuzu oluş-

turmaktadır. Bu hastalara ait TT "International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC)" kılavuzuna göre değerlendirildi. İntratümöral TİL (iTİL1) ve stromal TİL (sTİL) "International Immuno-Oncology Biomarker Working Group" kılavuzuna göre değerlendirilmiştir. Ayrıca iTİL semikantitatif olarak %5 eşik değer alınarak da değerlendirilmiştir (iTİL2). Elde edilen bulguların klinikopatolojik parametreler ve prognoz ile ilişkileri SPSS version 27 kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Ki-kare testi ile TT'nin invazyon derinliği (T evresi), Clark seviyesi, satellit nodül, Breslow kalınlığı, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve evre ile pozitif korelasyon gösterirken ($p<0.05$), iTİL1 arasında ters bir ilişki olduğu izlendi ($p<0.05$). Diğer lenfosit yanıtları ile böyle bir ilişki saptanmadı. Kaplan Meier analizinde lenf nodu metastazı, uzak metastaz, evre, TT, Breslow kalınlığı, Clark seviyesi, Lenfo-vasküler invazyon (LVİ) ve tümör alt tipinin (nodüler ve nodüler dışı) hastalığın seyri ile ilişkili olduğu görüldü ($p<0.05$).

Ayrıca sağkalım ile ilişkili parametreler çok değişkenli analizde incelendiğinde LVİ ve TT'nin bağımsız prognostik faktörler olduğu izlendi.

Sonuç: Bulgularımız içerisinde TT ile iTİL1 arasındaki ilişki tümör mikroçevresinin etkileşimini yansıttığının ötesinde MM'li hastalarda TT'nin tümör davranışı ve sağkalımı değerlendirmede önemli bir parametre olduğunu desteklemektedir. Ancak verilerimizin daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Malign melanom, Tümör infiltrate lenfosit, Tümör tomurcuklanması

Amaç

Kutanöz melanom, insidans oranları son dönemde hızla artmakta olan, melanositlerden köken alan bir malignitedir.

Etiyolojisi multifaktoriyeldir; aile hikayesi, açık ten rengi ve UV radyasyon maruziyeti risk faktörleri arasında gösterilebilir (1). Melanom, erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir.

Melanomlar diğer deri tümörlerine oranla daha az görülse de kötü prognozları nedeniyle çok sayıdaki çalışmaya konu olmuştur. Breslow kalınlığı, ülserasyon varlığı, mitoz sayısı ve lenfovasküler invazyon en önemli prognostik faktörleri arasında yer almaktadır (2).

Tümör tomurcuklanması (TT), tümörün invaziv kenarında izole tek tümör hücresi veya en fazla dört hücreden oluşan tümör hücre gruplarına verilen isimdir. Son dönemde birçok farklı tümör için umut vadeden bir prognostik belirteç olarak ortaya çıkmıştır. Tümör mikroçevresinin bir parçasıdır ve bununla ilişkilendirilir (3).

Kolorektal kanserlerde sıkça raporlanan ve çalışılan bu parametre cilt kanserlerinde büyük çoğunluğu yassı epitel hücreli karsinomlar olmak üzere çok az sayıdaki çalışmada incelenmiştir (4, 5). Malign melanomda (MM) tümör tomurcuklanması ve tümör infiltrate lenfositler (TİL) ve tümör mikroçevresi

arasındaki ilişki kesin olarak bilinmemektedir, bu konuda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (6). Bu çalışma MM tanımlı hastalarda TT ile iTİL arasındaki ilişkiyi incelemeyi ve bu değişkenlerin klinikopatolojik parametreler ve prognoz üzerindeki etkisini belirlemeyi hedeflemektedir.

Gereç ve Yöntem

Akdeniz Üniversitesi'nde 2014-2020 yılları arasında MM tanısı almış 80 adet hasta çalışma grubumuzu oluşturmaktadır. Çalışma grubumuz, 14-92 yaş aralığındaki 54 erkek ve 26 kadın hastadan oluşmaktadır. Hastaların TT, iTİL, Clark seviyesi, Breslow kalınlığı, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, ülser varlığı, mitoz sayısı, tümör patolojik evresi gibi histopatolojik özellikleri yanı sıra tümör lokalizasyonu (baş-boyun, akral ve gövde), yaş vb. klinik verileri ve sağkalım verileri dokümente edilip karşılaştırılmıştır.

Bu hastalara ait TT, "International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC)" kılavuzuna göre Hematoksilin & Eozin (H&E) boyalı preparatlarda değerlendirilmiştir (3). TT sayımı, 0.785 mm²'lik standardize bir alanda total 200x'lük büyütme alanında belirlenmiş ve üç dereceye ayrılmıştır: derece 1 (0-4 TT), derece 2 (5-9 TT) ve derece 3 (>10 TT).

İntratümöral iTİL (iTİL1) ve stromal iTİL (sTİL), "International Immuno-Oncology Biomarker Working Group" kılavuzuna göre değerlendirilmiştir. (7) İntratümöral lenfositler; yok (Absent), belirgin olmayan (Non-brisk) ve belirgin (Brisk) şeklinde 3 grupta; sTİL ise hafif (%0-%10), orta (%10-%40) ve yoğun (%50-%90) şeklinde 3 grupta sınıflandırılmıştır.

Ayrıca iTİL semikantitatif olarak %5 eşik değer alınarak değerlendirilmiştir (iTİL2) (8). Elde edilen bulguların klinikopatolojik parametreler ve prognoz ile ilişkileri SPSS version 27 kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular

Ki-kare testi ile TT'nin invazyon derinliği (T evresi), Clark seviyesi, satellit nodül, Breslow kalınlığı, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve evre ile pozitif korelasyon gösterirken (p<0.05), iTİL1 arasında ters bir ilişki olduğu izlenmiştir (p<0.05). Diğer lenfosit yanıtları ile böyle bir ilişki saptanmamıştır. Kaplan Meier analizinde lenf nodu metastazı, uzak metastaz, evre, TT, Breslow kalınlığı, Clark seviyesi, Lenfovasküler invazyon (LVİ) ve tümör alt tipinin (nodüler ve nodüler dışı) hastalığın seyri ile ilişkili olduğu görülmüştür (p<0.05). Ayrıca sağkalım ile ilişkili parametreler çok değişkenli analizde incelendiğinde LVİ ve TT'nin bağımsız prognostik faktörler olduğu izlendi.

Sonuç

TT tümörün yayılmasına ve metastaz yapmasına olanak sağlayan bir özellik olarak bilinmektedir. Kolon dışı malignitelere TT ile ilgili daha az çalışma bulunsu da "ne kadar çok tümör tomurcuğu, o kadar kötü klinik sonuçlar" mantığının tüm solid kanserler için geçerli olduğu öne sürülmektedir. Yapılan bu çalışmalar TT'yi invazyon derinliği, kötü diferansiyasyon ve lenf nodu metastazı gibi kötü prognostik parametreler ile

ilişkili bulmuştur. Çalışma sonuçlarımız, TT'nin invazyon derinliği (T evresi), Clark seviyesi, satellit nodül, Breslow kalınlığı, lenf nodu metastazı gibi parametrelerle pozitif korelasyon göstermesi sebebiyle literatür ile uyumludur. Ancak akral yerleşim, ileri yaş ve ülserasyon gibi değişkenler ile ilişkili bulunmamıştır. Bu durum hasta sayımızın sınırlı olması ve kullanılan kategorizasyon yönteminin farklı olması nedeniyle ilişkilendirilebilir. Bulgularımız içerisinde TT ile iTİL1 arasındaki ilişki tümör mikroçevresinin etkileşimini yansıttığının ötesinde MM'li hastalarda TT'nin tümör davranışı ve sağkalımı değerlendirmede önemli bir parametre olduğunu desteklemektedir. Ancak verilerimizin geniş hasta serileri ve ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Calonje JE, Brenn T, Lazar AJ, Billings S. McKee's Pathology of the Skin, 2 Volume Set E-Book: Elsevier Health Sciences, 2018
2. Long GV, Swetter SM, Menzies AM, Gershenwald JE, Scolyer RA. Cutaneous melanoma. Lancet 2023; 402 (10400) : 485-502 [PMID: 37499671 DOI: 10.1016/s0140-6736 (23) 00821-8]
3. Lugli A, Zlobec I, Berger MD, Kirsch R, Nagtegaal ID. Tumor budding in solid cancers. Nature Reviews Clinical Oncology 2021; 18 (2) : 101-115 [DOI: 10.1038/s41571-020-0422-y]
4. Fujimoto M, Yamamoto Y, Takai T, Fujimoto N, Ogawa K, Yoshikawa T, Matsuzaki I, Takahashi Y, Iwahashi Y, Warigaya K, Kojima F, Jinnin M, Murata SI. Tumor Budding Is an Objective High-risk Factor Associated With Metastasis and Poor Clinical Prognosis in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Sized <4 cm. Am J Surg Pathol 2019; 43 (7) : 975-983 [PMID: 31094931 DOI: 10.1097/pas.0000000000001284]
5. Gonzalez-Guerrero M, Martínez-Cambor P, Vivanco B, Fernández-Vega I, Munguía-Calzada P, Gonzalez-Gutierrez MP, Rodrigo JP, Galache C, Santos-Juanes J. The adverse prognostic effect of tumor budding on the evolution of cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2017; 76 (6) : 1139-1145 [PMID: 28314684 DOI: 10.1016/j.jaad.2017.01.015]
6. Lino-Silva LS, Zepeda-Najar C, Caro-Sánchez CH, Herrera-Gómez Á, Salcedo-Hernández RA. Prognostic significance of tumor budding in melanoma. Melanoma Research 2022; 32 (5) : 318-323
7. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, Christie M, van de Vijver K, Estrada MV, Gonzalez-Ericsson PI, Sanders M, Solomon B, Solinas C, Van den Eynden G, Allory Y, Preusser M, Hainfellner J, Pruneri G, Vingiani A, Demaria S, Symmans F, Nuciforo P, Comerma L, Thompson EA, Lakhani S, Kim SR, Schnitt S, Colpaert C, Sotiropoulos C, Scherer SJ, Ignatiadis M, Badve S, Pierce RH, Viale G, Sirtaine N, Penault-Llorca F, Sugié T, Fineberg S, Paik S, Srinivasan A, Richardson A, Wang Y, Chmielik E, Brock J, Johnson DB, Balko J, Wienert S, Bossuyt V, Michiels S, Ternes N, Burchardi N, Luen SJ, Savas P, Klauschen F, Watson PH, Nelson BH, Criscitiello C, O'Toole S, Larsimont D, de Wind R, Curigliano G, André F, Lacroix-Triki M, van de Vijver M, Rojo F, Floris G, Bedri S, Sparano J, Rimm D, Nielsen T, Kos Z, Hewitt S, Singh B, Farshid G, Loibl S, Allison KH, Tung N, Adams S, Willard-Gallo K, Horlings HM, Gandhi L, Moreira A, Hirsch F, Dieci MV, Urbanowicz M, Brcic I, Korski K, Gaire F, Koeppen H, Lo A, Giltane J, Rebelatto MC, Steele KE, Zha J,

- Emancipator K, Juco JW, Denkert C, Reis-Filho J, Loi S, Fox SB. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv Anat Pathol* 2017; 24 (5) : 235-251 [PMID: 28777142 PMID: PMC5564448 DOI: 10.1097/pap.000000000000162]
8. Liu JY, Yang GF, Chen FF, Peng CW. Evaluating the prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumor: practice of a standardized method from the International Immunooncology Biomarkers Working Group. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 6815-6827 [PMID: 31440080 PMID: PMC6664256 DOI: 10.2147/cmar.S201538]

PSS-032 [Dermatopatoloji] [Özet Metin]

COVID-19 ENFEKSİYONUNUN SKATRİSYEL ALOPESİ OLGULARINDA KLİNİK BULGULAR VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERE ETKİSİ: BİR RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI

Sergen Yağcı¹, Ecenur Yağcı², Nesibe Deren Özcan³, Özlem Özen¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Hastanemizde; liken planopilaris (LPP), patern tip fibrozan alopesi (PTFA) veya frontal fibrozan alopesi (FFA) tanısı almış skatrisyel alopesi hastalarında; COVID-19 öyküsünün klinikopatolojik özelliklere etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif kohort olan araştırmamızda, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, 01.01. 2020-01.05. 2023 tarihleri arasında LPP, PTFA veya FFA tanısı almış 256 hasta dahil edilmiştir. Hastane kayıtlarından klinik bilgiler, patoloji raporlarından histopatolojik bulgular elde edilmiştir. COVID-19 öyküsü olan ve olmayan hastaların klinikopatolojik verileri tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bağımsız değişkenlerin alopeside alevlenme ve tedaviye yanıt ile ilişkisi ayrı ayrı ikili lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda, 256 skatrisyel alopesi tanılı hastanın ortanca yaşı 32 (15-83) olarak bulunmuştur. Olguların 140'ı (%54,7) kadın, 116'sı (%45,3) erkektir. Olguların 124'ü (%48,8) LPP, 120'si (%46,9) PDFA ve 12'si (%4,7) FFA tanılarını almıştır. COVID-19 öyküsü bulunmayan hastaların ora-

nı %73,2 (131/179), COVID-19 öyküsü olan hastaların oranı %26,8'dir (48/179). COVID-19 geçiren hastalarda tedaviye yanıt, geçirmeyenlere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,013$). Ayrıca, COVID-19'lu hastalarda alopeside alevlenme anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). İkili lojistik regresyon analizi, tedaviye yanıtı için COVID-19 öyküsüne sahip olmanın tek başına ve bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir ($p=0,012$, OR: 2,92, %95 GA: 1, 26-6, 78). Ayrıca, alopesi alevlenmesi için, COVID-19 öyküsüne sahip olmak ve serum ferritin değerinin düşük olması sırasıyla 16, 3 ve 2, 67 kat daha fazla olarak bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,001$, OR: 16, 30, %95 CI: 6, 07-43, 77; $p=0,044$, OR: 2,67, %95 GA: 1, 02-6, 97). Klinik ve histopatolojik bulgular Tablo 1 ve 2'de, lojistik regresyon analizi bulguları ise Tablo 3'te gösterilmiştir.

Sonuç: Literatürde COVID-19 enfeksiyonu sonrasında hastaların yaklaşık %25'inde saç dökülmesi bildirilmiş olup COVID-19 enfeksiyonu sonrasında bildirilen en yaygın görülen alopesi türü telogen effluvium (TE), alopesi areata (AA) veya androgenetik alopesi (AGA) ile karakterli non-skatrisyel alopesilerdir. Bu çalışmada COVID-19'un skatrisyel alopesi tanısı alan hastaların şikayetlerini alevlendirdiği ve alopesi tedavisine yanıtı kötüleştirdiği bildiğimiz kadarıyla analitik olarak ilk kez ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Alopesi, alopeside alevlenme, COVID-19, skatrisyel alopesi, tedaviye yanıt

PSS-033 [Dermatopatoloji]

KUTANÖZ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ HASTALIKSIZ SAĞKALIM VE PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Selin Gökçenoğlu¹, Deniz Tunçel², Soysal Baş³, Fevziye Kabukcuoğlu²

¹Tokat Devlet Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Tokat

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal SUAM, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal SUAM, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Kutanöz skuamöz hücreli karsinomlar (KSHK), yeterli sınırlarla eksizyonla tedavi edilebilmesine rağmen, bazıları agresif bir seyir izleyerek lokal nüks ve metastazlara neden olur. KSHK'de güvenilir yüksek risk göstergelerinin tanımlanması, daha iyi risk sınıflandırması için gereklidir. Çalışmamızda, pek çok tümörde prognostik, prediktif değeri olan tümör tomurcuklanmasının KSHK'lerde prognostik parametreler ve hastaliksiz sağkalım ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: SBÜ Şişli Hamidiye Etfal SUAM, Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'nda 2014-2022 arasında deri yerleşimli, skuamöz hücreli karsinom tanısı almış 120 olgu çalışmaya alındı. Olgulardan 20'si eksizyonla kanıtlanmış, lenf nodu metastazı gözlenen olgulardı. Tümör kesitlerinden seçilen bloklara PAN-Sitokeratin immünohistokimyasal çalışması uygulandı. Vakalar, boyut, invazyon derinliği, histolojik derece, ülserasyon, stromal yanıt, perinöral ve lenfovasküler invazyon, tümör/stroma oranı, tümörü infiltre eden lenfositler, tümör tomurcuklanması ve tek hücre tomurcuklanması (TH) açısından incelendi.

Tümör tomurcuklanması (TT) için, 20X'lik objektifte, en fazla TT olan odak değerlendirildi. TT ve TH tümör tomurcuklarının sayısına göre derecelendirildi. Derece1: 0-4 tomurcuk, derece2: 5-9 tomurcuk ve derece3: ≥ 10 tomurcuk belirlendi.

Bulgular: Olguların %39,2'si TT1, %32,5'i TT2, %28,3'ü TT3 grubundaydı. Tümör tomurcuklanması gruplarının boyut, invazyon derinliği, perinöral ve lenfovasküler invazyon, stromal reaksiyon ve ülserasyon varlığı gibi risk faktörleri oranlarında, istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. TT1'de oranlar düşük TT2 ve TT3'te yüksekti. TT dereceleri arttıkça nodal metastaz ve nükste artış görülürken; hastaliksız sağkalım düşük bulundu. Tek hücre tomurcuklanması gruplarının nodal metastaz oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. TH2 ve TH3'te hastaliksız sağkalım oranları TH1'e göre düşük saptandı. İmmünohistokimyasal çalışma ve H&E boyalı lamlardan değerlendirme yöntemlerinde TT gruplamaları sonuçlarında iyi, TH sonuçlarında orta düzeyde uyum görüldü.

Sonuç: KSHK'lerde yüksek tümör tomurcuklanması skorlarının, yüksek risk faktörleriyle benzer klinik davranışı ön gördüğü, artmış nodal metastaz, nüks ve azalmış hastaliksız sağkalımla ilişkili olduğu görüldü. Tek hücre tomurcuklanmasının da TT gibi hastaliksız sağkalım ve nodal metastaz ile ilişkili olduğu ve çalışma sonuçlarımızla prognostik önemi olabileceği gösterildi. TT'de, İmmünohistokimya kullanımının zorluk yaratan durumlarda objektif değerlendirme için önemi vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: Deri, Skuamöz Hücreli Karsinom, Tümör Tomurcuklanması

Amaç

Kutanöz skuamöz hücreli karsinomlar (KSHK) genellikle yeterli sınırlarla cerrahi eksizyon ile tedavi edilebilmesine rağmen, bazıları agresif bir seyir izleyerek lokal nükslere ve metastazlara neden olur. Çoğu KSHK'nin prognozu mükemmel olsa da vakaların az bir kısmında metastaz bildirilmiştir ve bu, hastaların kötü prognozu ile yakından ilişkilidir. KSHK'de güvenilir yüksek risk göstergelerinin tanımlanması, daha iyi risk sınıflandırması için gereklidir. Tümör tomurcuklanması (TT) tümör invazyon sınırında izole tek veya 5'ten az tümör hücrelerinin oluşturduğu infiltrasyon şekli olup kolorektal karsinomlarda bağımsız negatif prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda, pek çok kanser türünde prognostik ve prediktif değeri olan tümör tomurcuklanmasının KSHK'lerde prognostik parametreler ve hastaliksız sağkalım ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2014- 2022 tarihleri arasında deri yerleşimli, skuamöz hücreli karsinom tanısı ile raporlanmış 120 olgu çalışmaya alındı. Bu olgulardan 20 tanesi lenf nodu örnekleme ile kanıtlanmış, lenf nodu metastazı gözlenen olgular idi. Olgulara ait Hematoksilen & Eozin boyalı kesitler, Olympus BX50 ışık mikroskopu ile tarandı. Tümör kesitleri içerisinden seçilen bloklara PAN-Sitokeratin immünohistokimyasal çalışması uygulandı. Vakalar, tümör boyutu, tümörün invazyon derinliği, subkutan yağlı doku invazyonu varlığı, histolojik derece, ülserasyon varlığı, stromal yanıt, perinöral ve lenfovasküler invazyon, tümör/stroma oranı, tümörü infiltre eden lenfosit oranı ve tümör tomurcuklanması ve tek hücre tomurcuklanması parametreleri açısından incelendi. Ayrıca cinsiyet, yaş, tümörün boyutu, derinliği, yerleşim yeri, nüks varlığı, hastaliksız sağkalım ve takip süreleri kaydedildi.

Tümör tomurcuklanması için, 20X'lik büyütme objektifinde, en fazla TT olan odak değerlendirilmiştir. TT, tümör tomurcuklarının sayısına göre 1'den 3'e kadar derecelendirildi; derece 1 (TT1) : 0 ile 4 tomurcuk, derece 2 (TT2) : 5 ile 9 tomurcuk ve derece 3 (TT3) : ≥ 10 tomurcuk olarak belirlendi. Tek hücre tomurcuklanması (TH) sınıflaması da TT ile aynı şekilde yapıldı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular

Olguların, %39,2'sinde TT1, %32,5'inde TT2, %28,3'ünde ise TT3 tümör tomurcuklanmasının mevcut olduğu belirlendi. Vakaların, %82,5'inde nüks görülmez iken, %17,5'inde vakada ilk eksizyon sonrası nüks mevcuttu. Tümör tomurcuklanması gruplarının boyut ortalamaları, tümör invazyon derinliği, subkutan yağlı doku invazyonu, perinöral ve lenfovasküler invazyon, stromal reaksiyon ve ülserasyon varlığı gibi risk faktörleri oranlarında, istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. TT1'de oranlar düşük TT2 ve TT3'te yüksekti. TT dereceleri arttıkça (TT2 ve TT3'te TT1'e göre) lenf nodu metastazı ve nüks oranında artış görülürken hastaliksız sağkalım oranları daha düşük bulundu. Tek hücre tomurcuklanması gruplarının lenf nodu metastaz oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. TH2 ve TH3 gruplarının hastaliksız sağkalım oranları TH1'e göre daha düşük saptandı. İmmünohistokimyasal çalışma ve H&E boyalı lamlardan değerlendirme yöntemlerinde TT gruplamaları sonuçları arasında iyi düzeyde, TH sonuçları arasında orta düzeyde uyum görüldü.

Sonuç

Kutanöz skuamöz hücreli karsinomlar, temiz cerrahi sınırlar ile eksize edildiklerinde genellikle klinik olarak iyi gidişli olmasına rağmen bazı risk faktörlerine sahip vakalarda nüks, yüksek morbidite ve mortalite oranları da görülebilmektedir. Az diferansiye tümörler bazı histolojik alt tipler, tümörün invazyon derinliği, Clark seviyesi, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı gibi patolojik olarak

belirlenen yüksek risk faktörüne sahip tümörler agresif klinik davranış gösteren tümör grubunu oluşturmaktadır. Bu yüksek risk faktörleri NCCN kılavuzlarında, hastanın fizik muayene bulguları ve patolojik parametreler olarak belirlenmiştir. Risk sınıflamaları doğrultusunda KSHK'lı hastalarda nüks ve metastaz açısından daha dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır. Oldukça iyi prognoz gösteren bu tümörlerde lokal nüksler ve agresif gidişat gösteren tümör grubunu ön görmek oldukça önemlidir. Bu doğrultuda belirlenen prognostik parametrelerin yanında tümör tomurcuklanması gibi güncel bir parametrenin KSHK'lerde ilişkisinin araştırılması önemlidir. Pek çok literatürde kolorektal tümörler başta olmak üzere pek çok solid tümörde TT, kötü prognoz ve kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda kutanöz skuamöz hücreli karsinomlarda tümör tomurcuklanmasının, tanımlanan yüksek risk faktörleriyle benzer klinik davranışı ön gördüğü, lenf nodu metastazı ve hastaliksız sağkalım üzerine anlamlı olduğu bulundu. Tek hücre tomurcuklanması parametresi de TT gibi hastaliksız sağkalım ve lenf nodu metastazı ile anlamlıydı. Bu parametre çalışmalarda henüz, ayrı bir parametre olarak pek fazla değerlendirilmemektedir. Çalışma sonuçlarımızla bu parametrenin de prognostik önemi olabileceği gösterildi. Sonuç olarak KSHK'lerde yüksek tümör tomurcuklanması skorları artmış lenf nodu metastazı ve nüks oranları ile birlikte azalmış hastaliksız sağkalım oranları ile ilişkilidir.

Tümör tomurcuklanması parametresi rutin pratiğimizde, H&E boyalı lamlarda tümör kesitleri üzerinden kolaylıkla değerlendirilebilir. İmmünohistokimyasal çalışma ise patoloğlar arası uyumu artırarak daha objektif sonuçlar elde edilmesini sağlar. Çalışmamızda her iki yöntem arasında iyi düzeyde uyum saptandı. Kolay değerlendirilebilir bu parametrenin patoloji raporlarında belirtilmesi KSHK'li vakalarda klinik seyri ön görmede önemlidir. Büyük vaka serilerinde, daha uzun takip süreleri ile geniş kapsamlı çalışmalarla, yüksek tümör tomurcuklanmasının ve tek hücre tomurcuklanmasının negatif prognostik belirteç olduğunun kanıtlanması gerekmektedir.

PSS-034 [Dermatopatoloji]

PSÖRIAZİSİ DİĞER PSÖRIAZİFORM DERMATİTLERDEN AYIRT ETMEDE Kİ-67 EKSPRESYONUNUN DİJİTAL ÖLÇÜMÜ: BİR QUPATH DENEYİMİ

Erdem Çomut, Hande Karabaş, Neşe Çallı Demirkan
Pamukkale Üniversitesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Denizli

ÖZET

Amaç: Psöriasis, deride eritematöz papüller ve beyaz skuamli plaklarla seyreden, tekrarlayıcı kronik hastalıktır. Epidermal hücre siklusu kısalmıştır ve bazal tabakadaki proliferatif hücre

sayısında artış vardır. Psöriazisin subakut-kronik ekzematöz dermatitler ve pitriazis rubra pilaris gibi diğer psöriaziform dermatitlerden ayrımı her zaman mümkün olmayabilir. Çalışmamızda hücre proliferasyon belirleyicisi olarak Ki-67 ekspresyonunun dijital ölçümünün psöriazis ayırıcı tanısındaki potansiyel rolünü araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Psöriazis (n=34), non-psöriazis psöriaziform dermatit (NPPD) (n=25) ve normal deri içeren kontrol grubu (n=26) olgularına ait biyopsilerin hematoksilen-eozin ve Ki-67 immünohistokimyası boyalı preparatları değerlendirildi. Preparatlar dijital slayt tarayıcı ile taranarak QuPath adlı açık kaynak dijital patoloji yazılımı ile Ki-67 pozitif nükleusların analizi gerçekleştirildi. Ölçümler iki farklı şekilde planlandı: birincisi (A); suprabazal ve total epidermal milimetrekareye düşen Ki-67 pozitif keratinosit sayıları belirlenerek birbirine oranlandı. İkinci yöntemde (B) Ki-67 pozitif keratinositlerin bazalden itibaren ulaştığı en yüksek noktaya olan uzaklık ile tam kat epidermis yüksekliğinin oranı hesaplandı. Gruplar arası değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis, Mann Whitney U testleri uygulandı. İstatistiksel analizde Stata 15.1 yazılımı kullanıldı.

Bulgular: 'A' ölçümü için üç grup arasında anlamlı fark mevcuttu. Kontrol (ort. :0, 80±0,2) ile psöriazis (ort. :1,04±0,1) ve kontrol ile NPPD (ort. :1,00±0,1) grupları karşılaştırıldığında oran psöriazis ve NPPD grupları lehine anlamlı şekilde yüksekti (sırasıyla p<0.0001 ve p=0.0003). Psöriazis ve NPPD grupları arasında anlamlı fark yoktu (p=0.29) (Resim 1). 'B' ölçümü psöriazis grubunda (ort. :0,42±0,2), kontrol (ort. :0,39±0,1) ve NPPD (ort. :0,32±0,1) gruplarına oranla daha yüksek olmakla birlikte üç grubun karşılaştırılmasında anlamlı fark yoktu (p=0.059). Üç grubun kendi içerisinde 'A' ve 'B' ölçümleri açısından korelasyonu analizinde ise psöriazis ve NPPD grupları için anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla p=0.0096 ve 0.0025).

Sonuç: 'A' ölçüm yöntemi ile Ki-67 ekspresyon analizi psöriazis tanısını desteklemek için yararlı olabilir ancak psöriazisin NPPD'lerden ayrımında yeterli görünmemektedir. 'B' ölçüm yöntemi daha geniş olgu serilerinde psöriazise spesifik sonuçlar ortaya koyabilir. Benzeri kantitatif çalışmalarda güvenilir ölçümleri sağlayan açık kaynak dijital patoloji yazılımlarının kullanılması teşvik edilmeli ve fırsat eşitliği sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Dermatopatoloji, Dijital patoloji, Ki-67, Psöriaziform dermatit, Psöriazis, QuPath

Amaç

Psöriasis, deride eritematöz papüller ve beyaz skuamli plaklarla seyreden, tekrarlayıcı kronik bir hastalıktır. Deri bulguları yanı sıra ilişkili komorbiditeler (artrit, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom vb.) ile de karşımıza çıkabilir (1,2). Patogenezinde dermal dendritik hücreler, T hücreleri ve çok sayıda pro-inflamatuar molekül rol alır (3). Sonuçta psöriaziste epidermal hücre siklusu kısılır ve bazal tabakadaki proliferatif hücre sayısında artış meydana gelir.

Histopatolojik incelemede konfluent parakeratoz, Munro mikroapseleri, hipogranülozis, retelerde düzenli uzama ve papiller dermiste kıvrımlı dilate kapiller damarlar ile kar-

şımıza çıkmaktadır. Psöriazisin subakut-kronik ekzematöz dermatitler (seboreik dermatit, kontakt dermatit, atopik dermatit vb.), liken simpleks kronikus, pitriazis rubra pilaris ve pitriazis rozea gibi diğer psöriaziform dermatitlerden ayrımı için bazı ipuçları veya karakteristik bulgular mevcut olmakla birlikte patoloğların rutin pratikte kesin tanıya ulaşmakta zorluk yaşadığı 'gri zon' olgular görülebilmektedir. Bu olgular genellikle 'psöriaziform dermatit' başlığı altında sınıflandırılmakta ancak spesifik tanıya gidilememektedir. Ki-67, hücre proliferasyonu ilişkili önemli bir nükleer proteindir ve hücre siklusunun aktif fazlarının hepsinde (G1, S, G2 ve mitoz) rol alır (4).

Çalışmamızda bir hücre proliferasyon belirleyicisi olarak Ki-67 ekspresyonunun dijital ölçümünün psöriazis tanısı ve diğer psöriaziform dermatitlerden ayırıcı tanısı için potansiyel rolünü araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız 2022 – 2023 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'nda psöriazis (n=34) ya da non-psöriazis psöriaziform dermatit (NPPD) (n=25) tanısı alan hastaları içermektedir. Ayrıca kontrol grubu olarak normal deri dokusu örnekleri kullanıldı (n=26). Normal deri örnekleri mastektomi uygulanan hastalara ait lezyonsuz deriyi içeriyordu. Hastalara ait klinik bilgilere üniversitenin hastane bilgi yöntemi sistemi yazılımı aracılığıyla ulaşıldı.

Olgulara ait formalinle fikse edilmiş parafine gömülü dokulardan 3 mikron kalınlığında kesitler alınmış olup başlangıç kesiti hematoksilin ve eozin (H&E) ile boyandı. İmmünohistokimyasal inceleme deri dokularının deparafinize edilmiş kesitlerinin antikorlarla inkübe edilmesi, ardından peroksidaz bloke edici reaktif, horseradish peroksidaz (HRP) ile konjuge sekonder antikor-polimer, substrat kromojen ve Hematoksilin kontrast boyası uygulanması ile gerçekleştirildi. Keratinositlerin proliferasyon indeksini belirleyebilmek için Ki-67 immünohistokimyasal boyası (SP6, predilüsyon-ready to use, Cell Marque) kullanıldı. Ki-67 immünohistokimyası için epidermiste izlenen nükleer boyanma değerlendirmeye alındı. H&E ve Ki-67 boyalı preparatlar ışık mikroskopik olarak değerlendirildi.

İmmünohistokimya preparatları dijital slayt tarayıcı (Leica Aperio AT2) ile taranarak bir harici belleğe kaydedildi. Elde edilen görüntüler QuPath adlı açık kaynak dijital patoloji yazılımı aracılığıyla açıldı ve 3 grup (psöriazis, NPPD, normal deri) şeklinde sınıflandırılıp bir proje oluşturuldu. Her olgu için epidermiste nükleer Ki-67 boyanmasının yüksek ve düşük olarak izlendiği farklı ikişer alan belirlendi (ve daha sonraki ölçümlerde bu iki alanın ortalama değerleri kullanıldı). Ölçümler iki farklı şekilde planlandı: birincisi (A); suprabazal Ki-67 (+) keratinosit (mm²'de) sayısı ile total epidermal Ki-67 (+) keratinosit (mm²'de) sayısının belirlenmesi (A1) ve birbirlerine oranlarının (A2) tespit edilmesiydi (5). Anotasyon işlemi önce tam kat epidermis için asa aracı ('wand tool') ve

ardından suprabazal epidermis için fırça aracı ('brush tool') kullanılarak gerçekleştirildi. 'A' ölçümü için 'analiz' menüsünden 'pozitif hücre tespiti' sekmesine ilerlenerek her bir seçili alan için standart olacak şekilde görüntü tipi, nükleus ve boyanma yoğunluğu parametreleri belirlendi ve Ki-67 pozitif nükleusların analizi gerçekleştirildi. İkinci ölçümde (B) Ki-67 pozitif keratinositlerin bazalden itibaren ulaştığı en yüksek noktaya olan mesafenin tam kat epidermis kalınlığına oranının belirlenmesi amaçlandı. 'B' ölçümü seçili her bir alan için anotasyon sekmesinde yer alan çizgi aracı kullanılarak gerçekleştirildi.

Gruplar arası değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis, Mann Whitney U testleri uygulandı. İstatistiksel analizde Stata 15.1 ve SPSS 29.0 yazılımı kullanıldı.

Bulgular

Psöriazis tanısı alan hastaların yaşları 8 ile 72 arasında değişiyordu (ortanca yaş 39,5). Hastaların 18'i (%53) kadın ve 16'sı (%47) erkekti. NPPD tanısı alan hastaların yaş aralığı 6-77 (ortanca yaş 45) olarak belirlendi ve %56'sı erkekti. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi. NPPD grubu içerisindeki hastaların 18'i (%72) subakut-kronik ekzematöz dermatit, 3'ü (%12) liken simpleks kronikus, 3'ü (%12) pitriazis rubra pilaris ve 1'i (%3) pitriazis rosea tanısı aldı.

'A1' ölçümü için üç grup arasında anlamlı fark mevcuttu (Figür 1 ve 2). Buna göre psöriazis olgularında hem suprabazal (ort. 2058,7± 684,8 hücre/mm²) hem de total epidermal (ort. 2202,8±607,7 hücre/mm²) Ki-67 pozitif hücre sayısı NPPD ve normal kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla ort. 1462,9±639,1 ve 1672,6±655,9; ort. 534,2±366,1 ve 818,6±363,4 hücre/mm²) (sırasıyla p=0.001 ve 0.004; <0.001 ve <0.001). 'A2' ölçümü için de üç grup arasında anlamlı fark mevcuttu (Figür 3). Suprabazal/total epidermal Ki-67 pozitiflik oranı kontrol (ort.:0,62±0,2) ile psöriazis (ort.:0,92±0,1) ve kontrol ile NPPD (ort.:0,86±0,1) grupları karşılaştırıldığında psöriazis ve NPPD grupları lehine anlamlı şekilde yüksekti (sırasıyla p<0.001 ve p<0.001). Psöriazis ve NPPD grupları arasında ise anlamlı fark yoktu (p=0.107). 'B' ölçümü psöriazis grubunda (ort.:0,42±0,2), kontrol (ort.:0,39±0,1) ve NPPD (ort.:0,32±0,1) gruplarına oranla daha yüksek olmakla birlikte üç grubun karşılaştırılmasında anlamlı fark yoktu (p=0.059) (Figür 4).

Üç grubun kendi içerisinde 'A' ve 'B' ölçümleri açısından korelasyon analizinde ise psöriazis ve NPPD grupları için anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla p=0.015 ve 0.002).

Sonuç

Ki-67 ekspresyonu açısından psöriazis ile normal deriyi karşılaştıran çalışmalarda ekspresyon oranının psöriazis lehine yüksek olduğunu gördük ve bu sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile uyumluydu (4,6-9). Psöriazis ile ekzematöz dermatitleri karşılaştıran çalışmaların büyük kısmında psöriazis lehine yüksek Ki-67 ekspresyonu görülürken (5,10,11), tek bir çalış-

mada (12) anlamlı fark bulunmamıştı. Diğer bir psöriaziform dermatit olan inflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs ile psöriazisi karşılaştırmasında anlamlı fark bulunmamıştı (6). Psöriazis ile NPPD'leri karşılaştırdığımız çalışmamızda psöriazis için hem suprabazal hem de total epidermal Ki-67 ekspresyonunu daha yüksek olarak izledik.

Çalışmamızı benzer nitelikteki diğer çalışmalardan ayıran iki özellikten ilki tamamen dijitalize slaytlar ve bir dijital patoloji yazılımı (QuPath) aracılığıyla gerçekleştirilmiş olması ve diğeri Ki-67 pozitif keratinositlerin ulaştığı en yüksek noktanın epidermis kalınlığına oranının belirlenerek hücre sayımının ötesine geçilmiş olmasıdır ('B' ölçüm yöntemi).

Sonuçta 'A1' ölçüm yöntemi ile Ki-67 ekspresyon analizi psöriazis tanısını destekleyip NPPD ile ayırıcı tanısında katkı sunabilir ancak 'A2' ölçüm yöntemi ayırıcı tanı için yararlı görünmemektedir. 'B' ölçüm yöntemi daha geniş olgu serilerinde psöriazis için spesifik sonuçlar ortaya koyma potansiyeline sahip olabilir. Psöriazis ayırıcı tanısının; ileride güvenilir ölçümleri sağlayan açık kaynak dijital patoloji yazılımları patologlarca daha sık kullanılabilir hale geldiğinde Ki-67 gibi kantitatif ölçüm yapılabilen belirleyiciler ile daha kolaylaşacağını umuyoruz.

Kaynaklar

- Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenhath M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. Arch Dermatol Res. 2007;298(7).
- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Vol. 370, Lancet. 2007.
- Woo YR, Cho DH, Park HJ. Molecular mechanisms and management of a cutaneous inflammatory disorder: Psoriasis. Vol. 18, International Journal of Molecular Sciences. 2017.
- Chang SL, Hu S, Hung SI, Huang YL, Hsiao WC, Chung WH. A comparison of Ki-67 antigen presentation in acute generalized exanthematous pustulosis and pustular psoriasis. Arch Dermatol Res. 2010 Sep;302(7):525-9.
- Sezer E, Böer-Auer A, Cetin E, Tokat F, Durmaz E, Sahin S, et al. Diagnostic utility of Ki-67 and Cyclin D1 immunostaining in differentiation of psoriasis vs. other psoriasiform dermatitis. Dermatol Pract Concept. 2015 Jul 31;5(3).
- Peng J, Yang PP, Sun S Bin, Fan YM. Is Ki-67, keratin 16, involucrin, and filaggrin immunostaining sufficient to diagnose inflammatory linear verrucous epidermal nevus? A report of eight cases and a comparison with psoriasis vulgaris. An Bras Dermatol. 2017 Sep 1;92(5):682-5.
- Batinac T, Zamolo G, Hadžisejdić I, Žauhar G, Brumini G, Ružić A, et al. Expression of Bcl-2 Family Proteins in Psoriasis Clinical Science Clinical Science [Internet]. Available from: www.cmj.hr
- Abdou AG, Maraee AH, Eltahmoudy M, El-Aziz RA. Immunohistochemical Expression of GLUT-1 and Ki-67 in Chronic Plaque Psoriasis [Internet]. 2013. Available from: www.amjdermatopathology.com
- Kim SA, Ryu YW, Kwon J Il, Choe MS, Jung JW, Cho JW. Differential expression of cyclin D1, Ki-67, pRb, and p53 in psoriatic skin lesions and normal skin. Mol Med Rep. 2018 Jan 1;17(1):735-42.
- Sweet WL, Smoller BR. Differential proliferation of endothelial cells and keratinocytes in psoriasis and spongiotic dermatitis. J Cutan Pathol. 1997;24(6):356-63.
- Ramezani M, Shamshiri A, Zavattaro E, Khazaei S, Rezaei M, Mahmoodi R, et al. Immunohistochemical expression of P53, Ki-67, and CD34 in psoriasis and psoriasiform dermatitis. Bio-Medicine (Taiwan). 2019 Dec 1;9(4):36-41.
- Park JH, Park YJ, Kim SK, Kwon JE, Kang HY, Lee ES, et al. Histopathological differential diagnosis of psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp. Ann Dermatol. 2016 Aug 1;28(4):427-32.

PSS-035 [Dermatopatoloji] [Özet Metin]

BÜLLÖZ PEMFİGOİDDE CİLT EOZİNOFİL SAYISININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

Özge Bülbül¹, Emel Tekin¹, Funda Canaz¹, Evrim Yılmaz¹, Belgin Öztürk², Hilal Kaya Erdogan²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Amaç: Büllöz pemfigoid en yaygın vezikülobüllöz otoimmün hastalıktır ve hastaların yarısında klinik olarak periferik eozinofili görülür. Doku eozinofil sayısı ile periferik eozinofili, mukozal tutulum, hastalık şiddeti ve tedaviye yanıt arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Yetmiş yedi büllöz pemfigoid hastasının cilt biyopsileri yeniden değerlendirildi. Doku eozinofil sayısına göre hastalar düşük (1-20 eozinofil/BBA) veya yüksek (>20 eozinofil/BBA) olarak sınıflandırıldı. Periferik kandaki eozinofili, mukozal tutulum, tedavi yanıtı, lezyon şiddeti ve demografi gibi diğer veriler de kaydedildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 75.08 (36-95 aralığında) olup, %51.9'u kadındı. Doku eozinofil sayısı 1 ile 167 arasındaydı ve ortalama sayı 28.79'du. Hastaların %39'unda periferik eozinofili gözlemlendi. Periferik eozinofili ile ortalama doku eozinofil sayısı arasında anlamlı korelasyon ($p < 0.001$) ve ortalama doku lenfositleri ile CRP arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ($p = 0.025$). Yüksek periferik eozinofili grubunda hastalık daha yaygınlığı daha fazlaydı ($p = 0.034$), periferik eozinofili olan olgularda tam remisyon oranı daha yüksekti ($p = 0.027$). Doku eozinofil sayısı ile ESH, CRP, mukozal tutulum, lezyonların şiddeti ve tedaviye yanıt arasında anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Doku eozinofil sayısı ve periferik eozinofili yakından ilişkilidir. Periferik eozinofili, hastalık şiddeti ve tedavi yanıtı ile ilişkilendirilirken, doku eozinofil sayısı klinik özellikler ile korele değildi. Periferik eozinofili varlığı tedavi yanıtı ile ters orantılı bulunurken, sonuçlar ayrıca doku eozinofil sayısı

ile mukozal tutulum ve tedavi yanıtı arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu hasta grubunda yüksek komorbidite ve ileri yaş, hastalık kontrolünü zorlaştırmıştır ve potansiyel olarak farklı çalışma sonuçlarına yol açmıştır.

Anahtar Kelimeler: Büllöz pemfigoid, eozinofil, vezikülobül-löz hastalık

PSS-036 [Dermatopatoloji] [Özet Metin]

ATİPİK FİBROKSANTOMDA İMMÜNHİSTOKİMYASAL İNCELEMEDE DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN NOKTALAR

Gözde Güngör Şahin¹, Elif Eroğlu¹, Nesimi Büyükbabani², Şule Öztürk Sarı¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Koç Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Atipik fibroksantom (AFX) nadir görülen bir kutanöz neoplazidir. Sıklıkla baş-boyun yerleşimli olarak görülür. İğsi veya epitelooid morfolojili, genellikle belirgin pleomorfizm içeren hücrel dermal bir proliferasyon olup tanı, benzer morfolojideki tümörlerin dışlanmasını gerektirir. Ayrıcı tanıda yer alan iğsi hücreli skuamöz hücreli karsinom, iğsi hücreli malign melanom, leiomyosarkom ve anjiyosarkomdan ayırt edilebilmesi amacıyla immünhistokimyasal incelemeler kullanılır. Ayrıca tümörün dermis ile sınırlı olması, nekroz ve vasküler invazyon içermemesi gerekir. Çalışmamızda AFX tanısında çeldirici olabilecek immünhistokimyasal belirteçlerin pozitifliklerini göstermek ve bunların üstesinden nasıl gelinebileceğinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında 20 yıllık bir zaman diliminde (2004-2023) AFX tanılı 13 hasta dahil edildi. Vakaların HE ve PSK, S100, Melan-A, HMB45, CD31, CD34, SMA ve CD10 immünhistokimya preparatları yeniden değerlendirildi. Tüm olgulara PRAME (Abcam-EPR20330) uygulandı. Eksik olgularda Desmin ve HMB45 incelemeleri tamamlandı.

Bulgular: Çalışmamızda AFX tanılı 13 hastanın %61,53'ü erkek, %38,47'si kadındı. Ortalama yaş 74,23 (62-88) idi. Hiçbir hastada hastalığa bağlı ölüm görülmedi. Tüm vakalar baş-boyun yerleşimliydi. Vakaların %61, 53'ünde ülserasyon saptandı. Lezyonların tamamı dermiste sınırlıydı. Belirgin pleomorfizm içeren iğsi hücreler en sık rastlanan paterndi. İmmünhistokimyasal incelemelerde ikisinde yaygın olmak üzere 3 vakada SMA pozitifliği görülmekle birlikte, tümünde desmin negatif olarak saptandı. CD10 1 vaka dışında tümünde pozitif. Vakaların hiçbirinde PSK ile reaksiyon görülmedi. Melanositik belirteçlerden HMB45 ile 1 vakada az sayıda

hücrede; 1 vakada ise S100 ile fokal reaksiyon saptandı. Hiçbir vakada PRAME pozitifliği görülmedi.

Sonuç: AFX ayrıcı tanısında çok sayıda antite yer aldığından, geniş bir immünhistokimyasal panelin uygulanması gereklidir. Literatürde bu panelde yer alan bazı belirteçlerin pozitiflikleri bildirilmiştir. Bunlardan bazıları oldukça çeldirici olabilir. SMA bunlar arasında en sık ve yaygın pozitif olarak saptanabilenidir. Çalışmamızda SMA pozitif olgularda ikinci bir düz kas belirteci olarak desmin kullanılmasının faydalı olacağı saptandı. Çalışmamızda literatürde olduğu gibi melanositik belirteçlerde de pozitifliklerin saptanabildiği görülmüş, bu nedenle malign melanomdan ayırıcı, yakın geçmişte kullanılmaya başlanan PRAME'in panele eklenmesinin yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Atipik fibroksantom, HMB45, PRAME, SMA

PSS-037 [Hematopatoloji] [Özet Metin]

MDS TANISINDA VE AML TRANSFORMASYONUNDA DETAYLI HİSTOMORFOLOJİNİN YERİ, MİKROÇEVRENİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

İrem Güvendir Bakkaloğlu¹, Ali Hakan Kaya², Emrah Kılıçaslan³, İtir Ebru Zemheri¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul

²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul

ÖZET

Amaç: MDS tanısı hem klinik hem de patolojik inceleme gerektiren, tanısı multidisipliner konulan bir hastalık olmakla birlikte bazen AML'ye transformasyonu görülebilmektedir. Kemik iliği yayma ve biyopsinin detaylı incelenmesi, tanı koymanın yanı sıra hastalığın gidişatı açısından da ipucu verebilir. Amacımız MDS ve MDS ilişkili AML vakalarında detaylı histomorfolojik özellikleri ortaya koymak, kemik iliği biyopsisiyle kemik iliği yaymanın, CD34 ve CD117 immünohistokimyasal (İHK) blastik belirteçlerinin birbirine olan üstünlüğünü araştırmak, MDS tanısında mikroçevrenin önemini göstermektir.

Gereç ve Yöntem: 1 Nisan 2016- 1 Ekim 2022 yılları arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümüne örnekleri ulaştırılmış, myelodisplastik sendrom (MDS), displazi ilişkili akut myeloid lösemi (AML) ve MDS ile takip edilirken AML tanısı alan toplamda 115 hastanın 139 adet tru-cut kemik iliği biyopsisi ve Wright-Giemsa boyalı aspirasyon yayması incelendi. Detaylı granülositer, eritroid ve megakaryositer seri hücrelerindeki displazi varlığı, displazilerin çeşit-

liliği, sitogenetik mutasyonlarla ilişkilerine bakıldı. MDS ile takip edilirken AML'ye transforme olan veya artmış blastlı MDS'ye progrese olan vakalarda da bu özellikler incelendi. Aspirasyondaki blast oranları, biyopsideki CD34 ve CD117 pozitifliği ile karşılaştırıldı. CD34 ile mikrodamar yoğunluğu (MDY)'na ve olgunlaşmamış progenitorlerin anormal lokalizasyonu (ALIP)'na bakıldı. Histomorfolojik bulgular ve klinik parametrelerin sağkalım üzerinden prognoza etkisi değerlendirildi.

Bulgular: 139 vakanın 130 (%93.5)'unun Wright-Geimsa boyalı K. İ. aspirasyon lamaları değerlendirilmiş olup detaylı displazi çeşitliliği irdelenmiştir. Displaziler arasında genel sağkalımla anlamlı olan özellikler, aralarında regresyon analiziyle bakıldığında megakaryositler seride hiperlobulasyon varlığı (p:0.014, odds oranı:3.485 (güven aralığı:1.289-9.424)) ve ALIP varlığı (p:0.010, odds oranı:2.206 (güven aralığı:1.210-4.020)) anlamlı olarak kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Sitogenetik mutasyonlarla displazi çeşitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmasa da, 7q31 delesyonunda en sık eritroid nükleer tomurcuklanma ve megakaryositlerde hipobulasyon izlenmiştir. K. İ. aspirasyon blast oranıyla CD34 ve CD117 pozitif blast oranları anlamlı olarak korele gitmektedir (sırasıyla p<0.001, <0.001). Aynı zamanda, Spearman's analizinde K. İ. blast oranıyla, CD34 ve CD117'nin korelasyon uyumluluğuna baktığımızda CD34, pozitif ilişkili %57; CD117 ise pozitif ilişkili %50 ile orta uyumlulukta bulunmuştur. Mikroçevre elemanlarından CD3 T lenfosit ve CD61 megakaryosit sayısı arttıkça sağkalım süresi anlamlı olarak kısalmaktadır (sırasıyla p: 0.003, 0.003). Ayrıca MDY'nin artışı da kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (p: <0.001). Bu parametreler, çoklu regresyon analiziyle bakıldığında aralarında en anlamlı MDY artışı bulunmuştur (p: <0.014).

Sonuç: Kemik iliğinde detaylı displazi çeşitliliği ve tipi, MDS tanısını koyarken alt tiplendirme aşamasında ipucu sağlayabilir. Patologların/ hematopatologların günlük pratikte kullandıkları CD34 İHK ile değerlendirilen ALIP ve MDY'na, hastaların raporlarında yer verilebilir. Çünkü bu parametreler MDS hastalarında tanıya katkısının yanı sıra hastalığın gidişatı ile ilgili önemli bilgiler verebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Myelodisplastik sendrom, CD34 blastik belirteci, Mikrodamar yoğunluğu, ALIP

PSS-038 [Jinekopatoloji] [Özet Metin]

BERRAK HÜCRELİ JİNEKOLOJİK KARSİNOMLARI BERRAK HÜCRELİ BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMLARDAN AYIRT EDİCİ BİR BİYOBELİRTEÇ: TLE-1

Orhan Semerci, Ayten Livaoğlu, Hatice Küçük

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Trabzon

ÖZET

Amaç: Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom (BHBHK), jinekolojik berrak hücreli karsinomlar (JBHK) [Berrak hücreli over karsinomu BHOK, berrak hücreli endometrium karsinomu BHEK ve berrak hücreli serviks karsinomu BHSK] ile benzer histomorfolojik ve immünohistokimyasal özellikler göstermekte ve ayırıcı tanı zorluklarına neden olabilmektedir. Her iki organ sistemine ait tümörlerde de PAX8, napsin A ve HNF-1 β ekspresyonu izlenebilmektedir. TLE gen ailesinin üyesi olan TLE-1, hematopoez, nöronal farklanma ve terminal epitelyal differansiasyonda görevli olup genellikle sinovyal sarkom (SS) tanısında kullanılmaktadır. Ancak artan sıklıkta SS dışı tümörde de pozitifliği bildirilmektedir. Çalışmamızda, JBHK'ların BHBHK'dan ayırımında TLE-1'in faydasını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz patoloji laboratuvarında 2013-2023 yılları arasında tanı almış JBHK olgularından parafin bloklarına ulaşabildiğimiz 28 olgu (5 BHOK, 21 BHEK ve 2 BHSK) ve 33 BHBHK olgusu çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait H&E boyalı kesitler yeniden değerlendirilerek tümörü en iyi temsil eden parafin bloklar seçilip pozitif yüklü lamalara 4 mikron kalınlığında tam kesitler alındı. Kesitler TLE-1 (Klon:1F5, Sigma Aldrich) primer antikoruyla üretici protokolüne uygun şekilde otomatik immünohistokimyasal boyama cihazında (Roche, Ventane, Benchmark Ultra) boyandı. Pozitif iç kontrol olarak vasküler endotel kullanıldı. Tümör hücrelerinde %10 ve üzeri yaygınlıkta orta-kuvvetli şiddette nükleer boyanma pozitif kabul edilerek histoskor (H-skor) hesaplaması yapıldı.

Bulgular: 28 JBHK olgusunun 27'si (%96) TLE-1 ile pozitiflik gösterirken, 33 BHBHK olgusundan yalnızca 2'sinde (%6) pozitiflik izlendi (Her iki olgu da WHO/ISUP grade 4 morfolojisindeydi). Bu iki organ sistemine ait tümörlerde TLE-1 ekspresyonu birbirinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıydı (p<0.001). TLE-1'in bu ayırmadaki sensitivitesi %96.4, spesifitesi %93.9 idi. JBHK'larda TLE-1 ekspresyonu heterojenite göstermekte olup H-skor ortalaması 181.11 (25-260, standart sapma: 85.94) olarak hesaplandı.

Sonuç: Her iki organ sistemine ait berrak morfolojili tümörleri birbirinden ayırt etmede klinik öykü, radyolojik veriler, histomorfolojik ipuçları ve özellikle CK7, CD10 gibi immünohistokimyasal belirteçlerden faydalanılmaktadır. TLE-1 immünohistokimyasal belirtecinin de bu ayırmada kullanılabilecek potansiyel ek bir seçenek olarak yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: TLE-1, berrak hücreli, renal hücreli, over, endometrium, jinekolojik

PSS-039 [Jinekopatoloji]

SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLERDE P16, Kİ67, MCM2, TOP2A VE CK7 İMMUNOEKSPRESYONUNUN HİSTOMORFOLOJİK TANIYA KATKIDAKİ ROLÜ

Beyza Keskin Öztürk¹, İpek Erbarut Seven², Şirin Funda Eren³

¹T. C. Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu, Histopatoloji Şubesi, İstanbul

²Marmara Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Kent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul

ÖZET

Amaç: Servikal intraepitelyal neoplazilerin (CIN) derecelendirilmesinde histomorfolojinin yanında literatürde CIN ile ilişkilendirilen immunohistokimyasal işaretleyicilerin kullanılmasının tanıyı belirlemedeki etkisini saptamak çalışmanın ana amacı olarak belirlenmiştir.

Gereç ve Yöntem Ocak 2014-Aralık 2020 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi patoloji arşivinde bulunan CIN tanısı almış biyopsi materyalleri ve olağan servikal biyopsi tanısı almış kontrol grubundan oluşan toplam 168 vakaya p16, Ki-67, MCM2, TOP2A ve CK7 immunohistokimyasal boyaları uygulanmıştır. P16, Ki-67, MCM2, TOP2A boyaları 0, 1+, 2+, 3+ olarak skorlanmış, CK7 ise negatif ya da pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 75 CIN1, 50 CIN2, 23 CIN3 ve 20 olağan servikal doku içeren kontrol grubu incelenmiştir. P16 boyası ile; CIN1 vakalarının %90.6'sının negatif ya da 1+, CIN2 vakalarının %88'inin 2+ ya da 3+, CIN3 vakalarının ise %95.6'sının 2+ ya da 3+ olduğu saptanmıştır. Ki-67 boyası ile; CIN1 vakalarının %62.7'sinin 1+, CIN2 vakalarının %94'ünün 2+ ya da 3+, CIN3 vakalarının ise %91.3'ünün 3+ olduğu saptanmıştır. MCM2 boyası ile; CIN1 vakalarının %62.7'sinin 1+, CIN2 vakalarının %96'sının 2+ ya da 3+, CIN3 vakalarının ise %95.6'sının 3+ olduğu saptanmıştır. TOP2A boyası ile; CIN1 vakalarının %84'ünün negatif ya da 1+, CIN2 vakalarının %84'ünün 2+ ya da 3+, CIN3 vakalarının ise %86.9'unun 2+ ya da 3+ olduğu saptanmıştır. CK7 boyası ile; CIN1 vakalarının %45, 3'ünün, CIN2 vakalarının %82'sinin, CIN3 vakalarının ise %86.9'unun pozitif olduğu görülmüştür. P16, Ki-67, MCM2, TOP2A ve CK7 skorları ile vakaların displazi derecesi arasında anlamlı istatistiksel korelasyon ($p<0.001$) saptanmıştır. Tanıda CIN1-CIN2 ayrımı için her bir boyanın anlamlı olarak etkin olduğu görülmüştür. CIN2-3 ayrımı için ise yalnızca P16 ($p<0.001$) ve TOP2A ($p=0.0027$) boyalarının anlamlı olarak etkin olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda vakalara uygulanan P16, Ki-67, MCM2, TOP2A ve CK7 boyalarının displazi derecesiyle anlamlı ilişkili olduğu görülmüştür. Sonuçlara göre; rutin pratikte en çok uygulanan boyalar olan p16 ve Ki-67 ile birlikte displazi derecesine karar verilemeyen durumlarda spesiviteyi ve sensitiviteyi arttırmak için öncelikle TOP2A olmak üzere MCM2 ve CK7'nin kullanılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: CK7, Ki67, MCM2, P16, Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN), TOP2A

Giriş

Servikal kanserler, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) verilerine göre kadınlarda en sık görülen 4. kanser türüdür. 45 yaş altı kadınlarda ise 3. sıklıkta görülmektedir. 2018 yılında dünya genelinde 500 binden fazla vaka tespit edilmiş olup bunların yarısından fazlası ölümle sonuçlanmıştır (1). Servikal skuamöz hücreli karsinomların büyük çoğunluğu HPV ile ilişkilidir. Servikal kanserlerin öncü lezyonları olan serviksin preneoplastik/displastik lezyonları tanımlanmıştır. Bu preneoplastik lezyonlar servikal intraepitelyal neoplazi 1, 2, 3 (CIN1, CIN2, CIN3) olarak derecelendirilir (2). Bu lezyonların çoğu HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir (3, 4). Morfolojik olarak CIN2 ve CIN3 arasındaki ayrım oldukça subjektiftir ve tedavi yaklaşımları benzerdir. Bu nedenle CIN2 ve CIN3 "HPV ile İlişkili Lezyonlar için Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji Standardizasyon Projesi (LAST) "ne göre yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) olarak birlikte gruplandırılmıştır. Bu terminolojide CIN1 düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL), CIN2 ve CIN3 olguları ise yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) olarak adlandırılmaktadır (2, 5).

HSIL vakalarının invaziv karsinoma dönüşme riski daha fazla oldupunda tedavi yaklaşımı LSIL'den farklıdır ve bu nedenle LSIL/HSIL ayrımı önemlidir. Bununla birlikte HSIL olarak tek grupta toplanan CIN2 ve CIN3 olgularının ayrımında önemli olan nokta ise; CIN2 tanısı alan vakaların bazılarında regresyon görülebilmesi ya da bu vakaların çok uzun sürede invaziv kansere transforme olabilmelerinden kaynaklanmaktadır (6, 7). Hasta çocuk sahibi olmak istiyorsa CIN2 vakalarına daha konservatif yaklaşılabilir (8). Bu nedenle mümkün olduğunca CIN2 ve CIN3'ün ayrılması prognoz ve tedavi yaklaşımı açısından önem kazanmaktadır. Ancak patoloğlar arasında CIN2 tanısının tekrarlanabilirliğinin düşük olması bu ayrımı zorlaştırmaktadır (9, 10). Bu nedenle servikal intraepitelyal neoplazinin derecelendirilmesinde histomorfolojiyi destekleyecek ve gözlemciler arası uyumu artıracak ek yöntemlerin belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

"CIN'lerin derecelendirilmesinde histomorfolojiye ek olarak immunohistokimyasal belirteçler kullanılarak tanıya katkı sağlanabilir mi?" sorusu çalışmamızda ana hipotez olarak belirlenmiştir. Bu nedenle immunohistokimyasal boyama için; hücre siklusunun çeşitli evrelerinde etkisi olan proteinler olan Ki67, mini kromozom onarım proteini 2 (MCM2) ve topoizomeraz 2a (TOP2A); bu lezyonların etyolojisinde önemi olan HPV'nin E7 proteini üzerinden etki gösteren p16, HPV'nin enfekte ettiği skuamokolumnar bileşke hücrelerini göstermeye yardımcı olan sitokeratin 7 (CK7) proteinlerinin işaretleyicisi olan immunohistokimyasal boyalar seçilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda değerlendirilen vakalar Ocak 2014 – Aralık 2020 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji arşivinde bulunan servikal intraepitelyal neoplazi tanısı almış biyopsi materyalleri ve olağan servikal biyopsi tanısı almış kontrol grubu vakalarından oluşmaktadır. Bu vakalar Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Bilgi Sistemi Origo programı kullanılarak tespit edilmiş ve vaka numaralarına ulaşılmıştır.

Vaka listesi elde edildikten sonra hastane arşivinden vakaların parafin blokları ve lamaları çıkartılmıştır. Bloklarına ve lamalarına ulaşamayan, dış merkezden ikinci görüş için gönderilen, lezyon alanı çok küçük olan, lezyon alanı immunohistokimyasal boya kesitlerinde kaybolan ya da epiteli tam kat olarak izlenemeyen vakalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

İmmunohistokimya Uygulanması

İmmunohistokimya uygulanması için formalin fikse parafine gömülü doku bloklarından 3 mikrometre kalınlığında kesitler hazırlandı. İmmunohistokimyasal boyama süreci Ventana Medical Systems, Tuscon, AZ tarafından üretilen tam otomatize Ventana Benchmark Ultra cihazında yapıldı. Deparafinasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri otomatize şekilde uygulandı. Cihazda biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat ve 3, 3'-diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) içeren hazır kit (ultraView™ Universal DAB Detection Kit, Catalog Number 760-500, Ventana Medical Systems, Tuscon, AZ) kullanıldı. P16 (Klon G175-1239, BD Pharmingen™, BD Biosciences, US), Ki-67 (Klon MIB-1, DAKO, Denmark), MCM2 (Klon EP40, Eptomics, USA), TOP2A (Klon EP93, Eptomics, USA), CK7 (Klon M7018, DAKO, Denmark) antikoları kullanıldı. Arka plan boyası için 16 dakika Hematoxylin, 4 dakika Bluing Reagent kullanıldı.

Histopatolojik Değerlendirme

Hematoksilen&Eozin boyalı preparatlar jinekopatoloji alanında uzman iki patolog tarafından vakaların tanıları bilinmeden ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Tanılar arasında uyumsuzluk olması durumunda vakalar iki patolog tarafından birlikte değerlendirilerek ortak tanıya varılmıştır.

Servikal intraepitelyal neoplazi 1 (CIN1) tanısı için kriterler; epitel yüzeyinde koilositik hücrelerin görülmesi, epitelde artmış mitozun izlenmesi ancak atipik mitozun izlenmemesi, servikal intraepitelyal neoplazi 2 (CIN2) ve 3 (CIN3) tanıları için ise; hiperkromazi, kaba kromatin, nükleer membran düzensizliği, artmış mitoz ve/veya atipik mitoz izlenmesi olarak belirlenmiştir. Bu bulgular epitelin 2/3'ünde varsa ve yüzeysel matürasyon gözlenmiş ise tanı CIN2, tüm epitelde varsa ve yüzeysel matürasyon gözlenmemiş ise tanı CIN3 olarak değerlendirilmiştir.

P16, Ki67, TOP2A ve MCM2 immunohistokimyasaları 0, +1, +2 ve +3 olarak skorlanmıştır (Şekil 1). CK7 ise negatif ya da pozitif olarak değerlendirilmiştir (Şekil 2).

Etik Kurul

09.2020.84 protokol numaralı projemiz, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03.01. 2020 tarihli yazı ile onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS versiyon 25.0 kullanılmıştır. Skorlar arasındaki korelasyonun analizi için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Ayrıca tanı ile P16, Ki67, MCM2, TOP2A ve CK7 skorları arasındaki anlamlılık kapp'a analizi ile değerlendirilmiştir. P-değerlerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Ocak 2014 – Aralık 2020 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji arşivinde bulunan servikal intraepitelyal neoplazi tanısı almış toplam 211 vaka bulunmaktadır. Bu vakalardan; bloklarına ve lamalarına ulaşamayan, dış merkezden ikinci görüş için gönderilen, lezyon alanı çok küçük olan, lezyon alanı immunohistokimyasal boya kesitlerinde kaybolan ya da epiteli tam kat olarak izlenemeyen 63 vaka dışlanarak çalışma 148 vaka ile sürdürülmüştür. Bu vakalarla birlikte olağan servikal doku içeren 20 vaka ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Servikal intraepitelyal neoplazi tanısı almış vakaların yaş ortalaması 42'dir (23-73). Tanıların dağılımına bakıldığında; 75 CIN1, 50 CIN2 ve 23 CIN3 tanısı almış vaka bulunmaktadır. Kontrol grubu ile birlikte toplam 168 vakaya P16, Ki67, MCM2, TOP2A ve CK7 immunohistokimyasaları uygulanmıştır.

P16 immünohistokimyası ile; kontrol grubu vakalarının %90'ı 0, CIN1 vakalarının %90,6'sı 0 veya 1+, CIN2 vakalarının %88'i 2+ veya 3+ ve CIN3 vakalarının ise %95,6'sı 2+ veya 3+ olarak skorlanmıştır.

P16 skorları ile tanılar arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (p<0.001). Kontrol grubu-CIN1, CIN1-CIN2, CIN2-CIN3 tanıları arasında da p16 sonuçları anlamlı istatistiksel fark göstermektedir (p<0.01). P16 immunohistokimyasının diğer belirteçlerle kıyaslanmasında da Ki-67, TOP2A, MCM2 ve CK7 ile anlamlı istatistiksel korelasyon (p<0.001) saptanmıştır.

P16 için sensitivitenin en yüksek oranda kontrol grubunda olduğu, spesifitenin ise tüm tanılar için oldukça yüksek olduğu görülmüştür (Sırasıyla; %87, %92, %91, %91). Pozitif prediktif değer en yüksek oranda CIN1 tanısında (%87), negatif prediktif değer en yüksek oranda kontrol grubunda (%98) olduğu görülmüştür.

Ki67 immünohistokimyası ile; tüm kontrol grubu vakaları 0 veya 1+, CIN1 vakalarının %62,7'si 1+, CIN2 vakalarının %94'ü 2+ veya 3+ ve CIN3 vakalarının ise %91,3'ü 3+ olarak skorlanmıştır.

Ki-67 skorları ile tanılar arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (p<0.001). Kontrol grubu-CIN1 ve CIN1-CIN2 tanıları

arasında Ki-67 sonuçları anlamlı istatistiksel fark göstermektedir ($p<0.001$). Ki-67 immunohistokimyasının diğer belirteçlerle kıyaslanmasında P16, TOP2A, MCM2 ve CK7 ile anlamlı istatistiksel korelasyon ($p<0.001$) saptanmıştır.

Ki-67 için sensitivitenin en yüksek oranda CIN3 grubunda olduğu, spesifitenin ise kontrol grubu, CIN1 ve CIN2 gruplarında oldukça yüksek olduğu görülmüştür (Sırasıyla; %94, %91, %89). Pozitif prediktif değer en yüksek oranda CIN1 grubunda (%85), negatif prediktif değer ise en yüksek oranda CIN3 grubunda (%98) olduğu görülmüştür.

MCM2 immünohistokimyası ile; kontrol grubu vakalarının %95'i 0 veya 1+, CIN1 vakalarının %62,7'si 1+, CIN2 vakalarının %96'sı 2+ veya 3+, CIN3 vakalarının ise %95, 6'sı 3+ olarak skorlanmıştır.

MCM2 skorları ile tanılar arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$). Kontrol grubu-CIN1 ve CIN1-CIN2 ayrımında MCM2 sonuçları anlamlı istatistiksel fark göstermektedir (sırasıyla; $p=0.008$, $p<0.01$). MCM2 immunohistokimyasının diğer belirteçlerle kıyaslanmasında P16, Ki-67, TOP2A ve CK7 ile anlamlı istatistiksel korelasyon ($p<0.001$) saptanmıştır.

MCM2 için sensitivitenin en yüksek oranda CIN3 grubunda olduğu, spesifitenin ise kontrol grubu, CIN1 ve CIN2 gruplarında oldukça yüksek olduğu görülmüştür (Sırasıyla; %98, %86, %83). Pozitif prediktif değer en yüksek oranda kontrol grubunda (%88), negatif prediktif değer ise en yüksek oranda CIN3 grubunda (%99) olduğu görülmüştür. TOP2A immünohistokimyası ile; tüm kontrol grubu vakaları 0 veya 1+, CIN1 vakalarının %84'ü 0 veya 1+, CIN2 vakalarının %84'ü 2+ veya 3+, CIN3 vakalarının ise %86,9'u 2+ veya 3+ olarak skorlanmıştır.

TOP2A skorları ile tanılar arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$). Kontrol grubu-CIN1, CIN1-CIN2, CIN2-CIN3 ayrımında da TOP2A sonuçları anlamlı istatistiksel fark göstermektedir ($p<0.001$). TOP2A immunohistokimyasının diğer belirteçlerle kıyaslanmasında P16, Ki-67, MCM2 ve CK7 ile anlamlı istatistiksel korelasyon ($p<0.001$) saptanmıştır.

TOP2A için sensitivitenin en yüksek oranda CIN3 grubunda olduğu, spesifitenin ise kontrol grubu, CIN1 ve CIN2 oldukça yüksek olduğu görülmüştür (Sırasıyla; %91, %82, %89). Pozitif prediktif değer en yüksek oranda CIN1 grubunda (%76), negatif prediktif değer ise en yüksek oranda CIN3 grubunda (%96) olduğu görülmüştür.

CK7 immunohistokimyası ile; kontrol grubu vakalarının %70'i negatif, CIN1 vakalarının %54,7'si negatif, CIN2 vakalarının %84'ü pozitif, CIN3 vakalarının ise %91,3'ü pozitif saptanmıştır.

CK7 sonuçları ile tanılar arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$). CIN1 \geq ve CIN2 \leq grupları arasında da CK7 için anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$).

CK7 için sensitivitenin en yüksek oranda CIN3 grubunda olduğu, spesifitenin ise kontrol grubu, CIN1 ve CIN2 oldukça

yüksek olduğu görülmüştür (Sırasıyla; %91, %82, %89). Pozitif prediktif değer en yüksek oranda CIN1 grubunda (%76), negatif prediktif değer ise en yüksek oranda CIN3 grubunda (%96) olduğu görülmüştür.

Tartışma

Servikal kanserler; Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) verilerine göre kadınlarda görülen en sık 4. kanser türüdür. 45 yaş altı kadınlarda ise 3. sıklıkta görülmektedir. 2018 yılında dünya genelinde 500 binden fazla vaka tespit edilmiş bunların ise yarısından fazlası ölümle sonuçlanmıştır (1). Servikal skuamöz hücreli karsinomların büyük çoğunluğunun HPV ilişkili olduğu bilinmektedir. Servikte, invaziv karsinom gelişiminden önce görülen preneoplastik/displastik lezyonlar tanımlanmıştır. Bunlar; servikal intraepitelial neoplazi 1, 2 ve 3 şeklinde derecelendirilmektedir. Bu lezyonların da büyük çoğunluğu HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir.

Yüksek riskli HPV onkoproteini olan E7, bir tümör supresör protein olan p16'nın overekspresyonuna neden olmaktadır. HPV ilişkili lezyonların tanımlanmasında ve derecelendirilmesinde p16 immunohistokimyası kullanılabilir. Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji Standardizasyon Projesi'ne (LAST) göre skuamöz intraepitelial neoplaziler için p16 immunohistokimyasal boyasının uygulanması 3 temel amaç için önerilmektedir. Bunlar; (1) yüksek dereceli lezyonların taklitçisi olan lezyonlardan ayrımı, (2) düşük dereceli lezyonlar ve displazi içermeyen dokuların ayrımı, (3) CIN1 ve CIN2 ayrımı yapılamayan vakaların ayrımıdır(2).

Çalışmamızda vakaların tümüne p16 immunohistokimyası uygulanmış olup; CIN1'den CIN3'e doğru pozitifliğin arttığı görülmüştür. Tanılar ve p16 skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.0001$). Kishore V. ve arkadaşlarının çalışmasında; normal servikal doku, CIN1, 2, 3 ve servikal skuamöz hücreli karsinoma p16 uygulanmış ve displazi derecesi arttıkça p16 ekspresyonunun da arttığı izlenmiştir (11). Lesnikova I. ve arkadaşlarının çalışmasında; normal servikal dokuda p16 ekspresyonu görülmezken lezyon derecesi ile ilişkili olarak ekspresyon oranının arttığı izlenmiştir (CIN1 için %72.3, CIN2 için %91.0, CIN3 için %98.3, invaziv karsinom için %98.5) (12). Özgül N. ve arkadaşlarının çalışmasında LSIL, HSIL, skuamöz hücreli karsinom ve normal doku örneklerine p16 immunohistokimyası uygulanmış. P16'nın boyanma paterninin, dağılımının ve yoğunluğunun servikal lezyonun derecesiyle anlamlı olarak korele olduğu gösterilmiştir (13). Vilorio, M. E. ve arkadaşlarının çalışmasında; CIN1 vakalarının %75'inde, CIN2-3 vakalarının ise tamamında p16 ile pozitiflik saptanmıştır (14). Vinyuvat S. ve arkadaşlarının çalışmasında ise vakalar normal servikal doku, LSIL ve HSIL olarak sınıflandırılmış olup p16 skorlaması; pozitif hücrelerin oranı, boyanma yoğunluğu ve paternine göre yapılmıştır. LSIL vakalarından 1'i hariç tüm vakalar p16 ile pozitif saptanmıştır. Normal servikal dokulardan ise p16 ile pozitif saptanan vaka bulunmamaktadır (15). Bu bulgular çalışmamız ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda; displazi derecesi

ile p16 boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki olduğu görülmüştür. Kontrol grubu için p16'nın sensitivitesi %90, negatif prediktif değeri ise %98 olarak bulunmuştur. Displazi görülen vakalarda ise p16'nın pozitif prediktif değeri oldukça yüksek olarak bulunmuştur. Normal servikal doku ile displazi arasında p16 boyanmasının bu kadar seçici olması nedeniyle p16, tanı zorluğu yaratan atrofik vakaların displastik vakalardan ayırımında da kullanılabilir. Bu sonuçların yanında; P16 skorları ile Ki-67, MCM2, TOP2A immunohistokimyasal işaretleyicilerinin sonuçları kıyaslandığında her biri ile anlamlı korelasyon gösterdiği görülmüştür ($p<0.0001$).

LAST projesinde bahsedilen yüksek dereceli lezyonların taklitçisi olan lezyonlardan ayırımı çalışmamızın ana amaçlarından biri olmamakla birlikte vaka grubumuz içerisinde atrofik morfolojili vakalar ayrıca not edilmiştir. Literatüre baktığımızda çeşitli yayınlarda P16'nın atrofik servikal epitel - displastik epitel ayırımında ya da atrofik servikal epitel - yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyon ayırıcı tanısında kullanılabilceğine dair anlamlı sonuçlar bulunmaktadır (16, 17). Düşük dereceli servikal intraepitelial neoplazi ve atrofik servikal epitel ayırımında ise P16'nın yeri tartışmalı olsa da Ki-67'deki %30'un üzerindeki boyanmanın ya da epitelin üst bölümlerine kadar ulaşan boyanmanın olmasının bu lezyonların ayırımında etkili olabileceği bazı yayınlarda belirtilmektedir (18). Bizim çalışmamızda ise atrofik görünümlü vakalarda; displastik olmayan ile düşük ve yüksek dereceli displazi izlenen vakaların P16 boyanması arasında korelasyon gösterdiği görülmüştür. P16'nın yanında bu vaka popülasyonunda; displastik olan ve displastik olmayan vakalar arasında ve displazi derecesinin artışıyla Ki-67, MCM2, TOP2A skorları ve CK7 pozitifliği arasında korelasyon izlenmiştir. Çalışmamızda atrofik morfolojili vaka sayısının oldukça az olması nedeniyle bu verilerin geniş vaka serilerinde sonuçlarının incelenmesi daha net yorum yapabilmek için faydalı olacaktır.

Ki-67 hücre proliferasyonunu gösteren bir markerdir. G1'den M fazına doğru düzeyleri artmakta ve en yüksek düzeye M fazı başında ulaşmaktadır. CDK4/6 ise G1 fazında Rb proteininin fosforilasyonunu başlatarak E2F gibi transkripsiyon faktörlerinin salınımına neden olur. E2F overekspresyonunun görüldüğü kanserlerde; Ki-67, E2F proteinine bağlı olduğundan Ki-67 akümüasyonu da görülmektedir. Mitoz sırasında nükleolusun parçalanması nedeniyle immunohistokimya da diffüz boyanma paterni oluşturmaktadır (19). Servikal intraepitelial neoplazilerde p16'yla birlikte en çok kullanılan ve en güvenilir ikincil marker olarak kabul edilmektedir.

Literatürde p16 ile Ki-67 boyanmasının CIN displazi derecesiyle anlamlı olarak ilişkili olduğu bildirilmektedir. Nam, E. J. ve arkadaşlarının çalışmasında; CIN vakalarına p16 ve Ki-67 uygulanmış ve displazi derecesiyle arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (20). Keating ve ark.nın çalışmasında; LSIL, HSIL vakaları ve displastik olmayan vakalara p16, Ki-67 ve Siklin E immunohistokimyası uygulanmış, displazi derecesi ve HPV durumu ile anlamlı korelasyon saptanmıştır (21).

Zhong, P. ve arkadaşlarının çalışmasında; CIN1, CIN2, CIN3, servikal karsinom ve displastik olmayan vakalara p16 ve Ki-67 immunohistokimyası uygulanmış. Displastik olmayan vakalardan skuamöz hücreli karsinoma kadar p16 ($P<0.001$) ve Ki-67 ($P<0.001$) ekspresyonlarının anlamlı olarak arttığı görülmüştür (50). Kim, T. H. ve arkadaşlarının çalışmasında; CIN1, CIN2, CIN3, servikal karsinom ve displastik olmayan vakalara p16, Ki-67 ve PCNA immunohistokimyası uygulanmış. Tüm boyaların ekspresyonlarının CIN derecesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (22). Çalışmamızda da vakaların tümüne Ki-67 immunohistokimyası uygulanmış olup; displazi derecesi ve Ki-67 skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.0001$).

Galgano MT ve ark.nın çalışmasında; CIN vakaları ve displazi izlenmeyen vakalara p16, Ki-67 ve HPV L1 immunohistokimyası uygulanmış. Her bir immunohistokimyasal işaretleyicinin sonucu birbiri ile korele bulunmuştur. P16 ile immunohistokimyasal boyanmanın CIN2 \leq ve CIN2 \geq gruplarını ayırt etmek için yararlı ve güvenilir bir marker olduğu tespit edilmiştir (23). Kanthiya K. ve ark.nın çalışmasında; CIN1, CIN2-3, servikal karsinom ve displastik olmayan vakalara p16 ve Ki-67 immunohistokimyası uygulanmış. CIN1 ve CIN2-3 vakaları arasında p16 ve Ki-67 için anlamlı fark izlenmiştir (p değeri <0.001). p16 ve Ki-67 ekspresyonu lezyon şiddetiyle direkt olarak ilişkili bulunmuştur. Bunun yanında; CIN2 \leq vakaların CIN1 vakalarından ayırımında özellikle etkili oldukları gösterilmiştir (24). Tüm bu bulgular çalışmamız ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda; kontrol grubu-CIN1 ve CIN1-CIN2 vakalarının ayırımında P16 ve Ki-67 immunohistokimyasalarının etkili olduğu görülmüştür ($p<0.001$). CIN2-CIN3 arasında ise yalnızca p16 ile anlamlı olarak ayırım yapılabilmıştır ($p<0.001$). P16, MCM2, TOP2A ve CK7 skorlarıyla Ki-67 skorları karşılaştırıldığında ise anlamlı pozitif korelasyon ($p<0.0001$) görülmüştür.

MCM2, replikatif enzimlerin aktivasyonunda rol oynamaktadır. MCM kompleksi G1-S geçişinde birçok noktadan fosforile olmaktadır. Bu fosforilasyon da MCM2 proteininin akitivasyonunu ve regülasyonunu sağlamaktadır. Fosforilasyonda meydana gelen bozulmalar hücre siklusunun kontrol noktası cevabını etkilemektedir (25). Bu durum da kanserlerin gelişimine zemin hazırlamaktadır. Servikal intraepitelial neoplazilerde de MCM2 proteininde ekspresyon artışı olduğu bilinmektedir. Kaur, G. ve ark.nın çalışmasında; normal servikal doku, LSIL, HSIL, SCC vakalarında MCM gen profili incelemesinin yanında MCM2 immunohistokimyası uygulanmıştır. Histolojik gruplar arasında MCM2 skorunun anlamlı derecede farklı olduğu görülmüştür (26). Bu sonuçlarla çalışmamızın sonuçları uyumluluk göstermektedir. MCM2 skorları ile tanılar arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$). Kontrol grubu-CIN1 ve CIN1-CIN2 vakalarının ayırımında MCM2 immunohistokimyasının etkili olduğu görülmüştür ($p<0.001$). CIN2-CIN3 arasında ise anlamlılığa yakın düzeyde ayırım yapılabilmıştır ($p=0.074$).

TOP2A; nükleer bir enzim olup, DNA süpersarmalının çözülmesini katalizlemektedir (27). TOP2 ilişkili süreçteki yanlış adımlar G2-M geçişinde hücre siklusunun durmasına neden olur; hücre siklusundaki bu kontrol noktasının kaybı tümörögenезis ile ilişkilidir (28). TOP2A'nın up-regüle olmasının da servikal kanserlerin patogenezinde etkisi olduğu gösterilmiştir (29). Branca, M. ve arkadaşlarının çalışmasında; skuamöz hücreli karsinom ve CIN vakalarına TOP2A immunohistokimyası uygulanmış. CIN derecesi arttıkça TOP2A ekspresyonunun anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir ($p=0.0001$) (30). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, TOP2A skorları ile tanılar arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p=0.0001$). Kontrol grubu-CIN1, CIN1-CIN2 ve CIN2-CIN3 vakalarının ayırımında TOP2A immunohistokimyasının etkili olduğu görülmüştür (p değerleri sırasıyla; <0.001 , <0.001 , 0.027).

Literatüre bakıldığında CIN vakalarının derecelendirilmesi için kullanılan ProExC isimli immunohistokimyasal marker da karşımıza çıkmaktadır. Bu marker MCM2 ve TOP2A'nın kombinasyonu ile oluşturulmuştur. Tek renk üzerinden iki proteini de işaretlemektedir. Conesa-Zamora P. ve ark.nın çalışmasında; normal servikal doku, LSIL, HSIL, SCC vakalarında ProExC immunohistokimyası uygulanmış. Displazi derecesi arttıkça pozitiflik oranının arttığı görülmüştür. Düşük dereceli ve yüksek dereceli lezyonların ayırımında kullanılabileceği belirtilmiştir (31). Çalışmamızda da CIN1-CIN2 ayırımı için hem TOP2A hem de MCM2'nin anlamlı olarak etkili olduğu görülmüştür. Bu bulgu literatür ile uyumludur. Pinto, A. P. ve arkadaşlarının çalışmasında; HSIL ve reaktif epitelyal değişiklik arasında ayırıcı tanı yapılan vakalara ProExC, P16 ve Ki-67 uygulanmış. Her bir immunohistokimyasal boyanın displaziyi saptamada etkin olduğu gösterilmiştir (32). Bu bulgu çalışmamız ile uyumluluk göstermektedir. Badr, R. E. ve arkadaşlarının çalışmasında; CIN vakalarına ProExC, P16 ve Ki-67 uygulanmış. CIN2 ve CIN3 için ProExC'nin p16 ve Ki67 ile benzer boyanma gösterdiği fakat CIN1 vakalarında diskordansın daha fazla olduğu saptanmıştır (33). Çalışmamızda ise hem MCM2'nin hem TOP2A'nın boyanmaları p16 ve Ki-67 ile kıyaslandığında tanılar ile arasında uyumluluk izlenmiştir. Shi, J. ve arkadaşlarının çalışmasında; benign skuamöz epitel, LSIL ve HSIL vakalarına p16, MCM2, TOP2A ve ProExC boyaları ile p16-ProExC kokteyli uygulanmıştır. HSIL'i tespit etmede P16'nın diğer markerlardan daha sensitif ve spesifik olduğu saptanmıştır (34). Bu bulgu çalışmamız ile uyumluluk göstermektedir. P16-ProExC kokteylinin LSIL ve HSIL'i belirlemede en yüksek diagnostik değere sahip olduğu tespit edilmiştir (34). Bizim çalışmamızda bu boyalar ayrı ayrı uygulanmış olup tüm tanılar için pozitif prediktif değer en yüksek olduğu boya p16 olarak tespit edilirken, diğer boyaların prediktif değerleri ise sırasıyla; CIN1 tanısı için Ki-67, MCM2 ve TOP2A, CIN2 tanısı için TOP2A, Ki-67 ve MCM2, CIN3 tanısı için ise TOP2A, MCM2 ve Ki-67 olarak bulunmuştur. Guo M. Ve arkadaşlarının çalışmasında; olağan servikal doku,

CIN1, CIN2, CIN3 ve SCC vakalarına p16 ve ProExC uygulanmış ve lezyonun derecesinin artmasıyla pozitifliğin anlamlı olarak arttığı görülmüştür. CIN2 ve CIN3 tanıları için p16'nın ProExC'den daha sensitif olduğu belirtilmektedir (35). Bizim çalışmamızda ise CIN2 spesifitesi en yüksek olan marker p16 iken, CIN3 için spesifitesi en yüksek olan ise MCM2 olarak bulunmuştur.

CK7; skuamokolumnar bileşke hücrelerine oldukça sensitif bir belirteçtir. Skuamokolumnar bileşke hücreleri neoplastik transformasyon açısından oldukça önemli rol oynamaktadır; çünkü bu hücrelerin yüksek riskli HPV ile enfekte olması servikal karsinogenезin ilk aşamasını oluşturmaktadır. Literatürde CK7'deki yüksek immunekspresyonun CIN1'den CIN2 ve CIN3'e transformasyonla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (10, 36-38). Literatürdeki bu ilişkiden yola çıkarak CIN1 vakalarına kıyasla CIN2 ve CIN3 vakalarında CK7 pozitifliğinin daha fazla görüleceği öngörülmüştür. Bu durumun tanısız açıdan bir anlamlılık oluşturup oluşturmadığı çalışmamızın amaçları arasında yer almaktadır. Çalışmamızda CIN1 vakalarına negatif/pozitif oranı arasında belirgin seçim görülmezken; CIN2 vakalarının %82'sinin pozitif olduğu, CIN3 vakalarının ise %86.9'unun pozitif olduğu görüldü. CIN1-CIN2 arasında CK7 pozitifliği bakımından anlamlı istatistiksel fark görülmesine karşın diğer tanılar arasında bu fark saptanamamıştır.

Sonuç

Çalışmamızda vakalara uygulanan P16, Ki-67, MCM2, TOP2A ve CK7 belirteçlerinin displazi derecesiyle anlamlı ilişkili olduğu görülmüştür. Sonuçlara göre; rutin pratikte en çok uygulanan ve literatürde en geniş yere sahip belirteçler olan p16 ve Ki-67 ile birlikte displazi derecesine karar verilemeyen durumlarda spesiviteyi ve sensitiviteyi arttırmak için öncelikle TOP2A olmak üzere MCM2 ve CK7'nin kullanılabileceği düşünülmektedir. Tüm bu belirteçlerin birlikte kullanıldığı ve karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Daha büyük vaka serilerinde bu immunohistokimyasal belirteçlerle çalışmalar yapıldığı takdirde hangi kombinasyonlarının daha sensitif ve spesifik olarak tanıya ulaştıracağı ile ilgili daha net yorumlamalar yapılabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Sargent A, Fletcher S, Bray K, Kitchener HC, Crosbie EJ: Cross-sectional study of HPV testing in self-sampled urine and comparison with matched vaginal and cervical samples in women attending colposcopy for the management of abnormal cervical screening. *BMJ Open* 2019, 9 (4) :e025388.
2. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH et al: The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis* 2012, 16 (3) :205-242.

3. Arbyn M, Benoy I, Simoens C, Bogers J, Beutels P, Depuydt C: Prevalence distribution of human papillomavirus types in women attending at cervical cancer screening in Belgium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009, 18 (1) :321-330.
4. Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Dillner J: Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J Cell Mol Med* 2009, 13 (4) :648-659.
5. Stoler MH: New Bethesda terminology and evidence-based management guidelines for cervical cytology findings. *JAMA* 2002, 287 (16) :2140-2141.
6. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, Miller S, Canjura-Clayton KL, Farhat S, Broering JM et al: Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004, 364 (9446) :1678-1683.
7. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cardenas J, Hernandes, Glazer-Livson S, Jakobsson M, Joronen K, Kiviharju M et al: Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018, 360:k499.
8. Chelmow D, Waxman A, Cain JM, Lawrence HC, 3rd: The evolution of cervical screening and the specialty of obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 2012, 119 (4) :695-699.
9. Galgano MT, Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M: Can HPV-16 genotyping provide a benchmark for cervical biopsy specimen interpretation? *Am J Clin Pathol* 2008, 130 (1):65-70.
10. Huang EC, Tomic MM, Hanamornroongruang S, Meserve EE, Herfs M, Crum CP: p16INK4 and cytokeratin 7 immunostaining in predicting HSIL outcome for low-grade squamous intraepithelial lesions: a case series, literature review and commentary. *Mod Pathol* 2016, 29 (12) :1501-1510.
11. Kishore V, Patil AG: Expression of p16INK4A Protein in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Carcinoma of Uterine Cervix. *J Clin Diagn Res* 2017, 11 (9) :EC17-EC20.
12. Lesnikova I, Lidang M, Hamilton-Dutoit S, Koch J: HER2/neu (c-erbB-2) gene amplification and protein expression are rare in uterine cervical neoplasia: a tissue microarray study of 814 archival specimens. *APMIS* 2009, 117 (10) :737-745.
13. Ozgul N, Cil AP, Bozdagi G, Usulutun A, Bulbul D, Rota S, Kose MF, Biri A, Haberal A: Staining characteristics of p16INK4a: is there a correlation with lesion grade or high-risk human papilloma virus positivity? *J Obstet Gynaecol Res* 2008, 34 (5) :865-871.
14. Vilorio ME, Bravo J, Carrero Y, Mosquera JA: In situ expressions of protein 16 (p16 (CDKN2A)) and transforming growth factor beta-1 in patients with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018, 228:303-307.
15. Vinyuvat S, Karalak A, Suthipintawong C, Tungsinmunkong K, Kleebkaow P, Trivijitsilp P, Siriaunkgul S, Triratanachai S, Khunamornpong S, Chuangsuwanich T et al: Interobserver reproducibility in determining p16 overexpression in cervical lesions: use of a combined scoring method. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008, 9 (4) :653-657.
16. Cremer ML, Alonzo TA, Alspach AE, Shulman IA, Cernosek S, Tsai S, Kalichanda N, Felix JC: Diagnostic reproducibility of cervical intraepithelial neoplasia 3 and atrophy in menopausal women on hematoxylin and eosin, Ki-67, and p16 stained slides. *J Low Genit Tract Dis* 2010, 14 (2) :108-112.
17. Selvi K, Badhe BA, Papa D, Ganesh RN: Role of p16, CK17, p63, and human papillomavirus in diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and distinction from its mimics. *Int J Surg Pathol* 2014, 22 (3) :221-230.
18. Crum CP, Nucci, M. R., Lee, K. R., & Boyd, T. K. : Diagnostic gynecologic and obstetric pathology. 2017:298-374.
19. Menon SS, Guruvayoorappan C, Sakthivel KM, Rasmi RR: Ki-67 protein as a tumour proliferation marker. *Clinica Chimica Acta* 2019, 491:39-45.
20. Nam EJ, Kim JW, Hong JW, Jang HS, Lee SY, Jang SY, Lee DW, Kim SW, Kim JH, Kim YT et al: Expression of the p16 and Ki-67 in relation to the grade of cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human papillomavirus infection. *J Gynecol Oncol* 2008, 19 (3) :162-168.
21. Keating JT, Cviko A, Riethdorf S, Riethdorf L, Quade BJ, Sun D, Duensing S, Sheets EE, Munger K, Crum CP: Ki-67, cyclin E, and p16INK4 are complimentary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2001, 25 (7) :884-891.
22. Kim WW, Ha TK, Bae SK: Clinical implications of the BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2018, 47 (1) :4.
23. Galgano MT, Castle PE, Atkins KA, Brix WK, Nassau SR, Stoler MH: Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. *Am J Surg Pathol* 2010, 34 (8) :1077-1087.
24. Kanthiya K, Khunnamrong J, Tangjitgamol S, Puripat N, Tanvanich S: Expression of the p16 and Ki67 in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016, 17 (7) :3201-3206.
25. Fei L, Xu H: Role of MCM2-7 protein phosphorylation in human cancer cells. *Cell Biosci* 2018, 8:43.
26. Kaur G, Balasubramaniam SD, Lee YJ, Balakrishnan V, Oon CE: Minichromosome Maintenance Complex (MCM) Genes Profiling and MCM2 Protein Expression in Cervical Cancer Development. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019, 20 (10) :3043-3049.
27. Fagerberg L, Hallstrom BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, Habuka M, Tahmasebpoor S, Danielsson A, Edlund K et al: Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics* 2014, 13 (2) :397-406.
28. Lee JH, Berger JM: Cell Cycle-Dependent Control and Roles of DNA Topoisomerase II. *Genes (Basel)* 2019, 10 (11).
29. Wu X, Peng L, Zhang Y, Chen S, Lei Q, Li G, Zhang C: Identification of Key Genes and Pathways in Cervical Cancer by Bioinformatics Analysis. *Int J Med Sci* 2019, 16 (6) :800-812.
30. Branca M, Giorgi C, Ciotti M, Santini D, Di Bonito L, Costa S, Benedetto A, Bonifacio D, Di Bonito P, Paba P et al: Over-expression of topoisomerase IIalpha is related to the grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and high-risk human papillomavirus (HPV), but does not predict prognosis in cervical cancer or HPV clearance after cone treatment. *Int J Gynecol Pathol* 2006, 25 (4) :383-392.
31. Conesa-Zamora P, Domenech-Peris A, Ortiz-Reina S, Orantes-Casado FJ, Acosta-Ortega J, Garcia-Solano J, Perez-Guillermo M: Immunohistochemical evaluation of ProEx C in human papillomavirus-induced lesions of the cervix. *J Clin Pathol* 2009, 62 (2) :159-162.

32. Pinto AP, Schlecht NF, Woo TY, Crum CP, Cibas ES: Biomarker (ProEx C, p16 (INK4A), and MiB-1) distinction of high-grade squamous intraepithelial lesion from its mimics. *Mod Pathol* 2008, 21 (9) :1067-1074.
33. Badr RE, Walts AE, Chung F, Bose S: BD ProEx C: A Sensitive and Specific Marker of HPV-associated Squamous Lesions of the Cervix. *The American Journal of Surgical Pathology* 2008, 32 (6) :899-906.
34. Shi J, Liu H, Wilkerson M, Huang Y, Meschter S, Dupree W, Schuerch C, Lin F: Evaluation of p16INK4a, minichromosome maintenance protein 2, DNA topoisomerase IIalpha, ProEX C, and p16INK4a/ProEX C in cervical squamous intraepithelial lesions. *Hum Pathol* 2007, 38 (9) :1335-1344.
35. Guo M, Baruch AC, Silva EG, Jan YJ, Lin E, Sneige N, Deavers MT: Efficacy of p16 and ProExC immunostaining in the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2011, 135 (2) :212-220.
36. Mills AM, Paquette C, Terzic T, Castle PE, Stoler MH: CK7 Immunohistochemistry as a Predictor of CIN1 Progression: A Retrospective Study of Patients From the Quadrivalent HPV Vaccine Trials. *Am J Surg Pathol* 2017, 41 (2) :143-152.
37. Paquette C, Mills AM, Stoler MH: Predictive Value of Cytokeratin 7 Immunohistochemistry in Cervical Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion as a Marker for Risk of Progression to a High-grade Lesion. *Am J Surg Pathol* 2016, 40 (2) :236-243.
38. Lee H, Lee H, Cho YK: Cytokeratin7 and cytokeratin19 expression in high grade cervical intraepithelial neoplasm and squamous cell carcinoma and their possible association in cervical carcinogenesis. *Diagn Pathol* 2017, 12 (1) :18.

PSS-040 BİLDİRİ YAZAR TARAFINDAN GERİ ÇEKİLMİŞTİR

PSS-041 [Jinekopatoloji] [Özet Metin]

ALT GENİTAL SİSTEMİN HPV İLİŞKİLİ VE İLİŞKİSİZ SKUAMÖZ PREKANSERÖZ LEZYONLARINDA HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN VE KLİNİK BULGULARIN İLİŞKİSİ

Sergen Yağcı¹, Özlem Özen¹, Hüseyin Örüm², Asuman Nihan Haberal Reyhan¹, Ali Ayhan³

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Jinekolojik Onkoloji alanında bir referans merkezi olan hastanemizde, HPV ilişkili ve ilişkisiz vulvar skuamöz prekanaseröz lezyon tanısı almış olgularda, yineleme ve kansere progresyon ile klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bir retrospektif kohort çalışması olan araştırmamıza, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, 2007-2023 yılları arasında yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL), vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN), vulvar karsinoma in situ ve diferansiye VIN (dVIN) tanısı almış 115 kadın hasta dahil edilmiştir. Vulvar kondilom ve eş zamanlı vulvar skuamöz hücreli karsinom olguları çalışmaya dahil edilmemiştir. Hasta dosyalarından sosyodemografik ve klinikopatolojik bulguların yanı sıra tedaviden sonra yineleme durumu, izlem süreleri ve kansere progresyon bilgileri elde edilmiştir. Bulguların, yineleme ve klinik kötüleşme (yineleme ve/veya progresyon) durumu ile ilişkisi ayrı ayrı ikili lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 40 (17-84) olup, 108'i (%93,9) HSIL, 7'si (%6,1) ise dVIN tanısı almıştır. Metasenkrone servikal HSIL sıklığı %24, 6 (%28/114) olarak tespit edilmiştir ve olguların %53'ü (61/115) multifokal olarak gözlemlenmiştir. Hastaların yarısından fazlası (%61, 7[78/115]) eksizyonel tedavi yöntemleriyle tedavi edilmiş olup, %43,6'sında cerrahi sınır pozitifdir. Hastaların 19'unda (%19[19/100]) yineleme, 6'sında (%6,2[6/97]) progresyon saptanmıştır. 5 hastada (%5,3[5/95]) regresyon bulguları mevcuttur (Tablo 1). dVIN hasta sayısı az olduğundan tüm bu parametreler açısından HSIL ve dVIN hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Yineleme için metasenkrone servikal HSIL varlığı olan olguların 3,7 kat, lezyonların multifokal olması durumunda 7,9 kat, sigara kullanım öyküsü olan olgularda ise 3,2 kat daha yüksek risk taşıdığı bulunmuştur (sırasıyla p=0,027; p=0,010 ve 0,048). Ayrıca, analize progresyon dahil edildiğinde, yani klinik kötüleşme için metasenkrone servikal HSIL varlığı olan olguların 3,6 kat, cerrahi sınırları pozitif olan olguların ise 3,2 kat daha yüksek risk taşıdığı tespit edilmiştir (sırasıyla p=0,020 ve 0,023) (Tablo 2).

Sonuç: Bu çalışma, HPV ilişkili HSIL olgularında risk faktörlerinin değerlendirilmesi gerektiğinin ve tedavi planlamasında dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır. Bulgularımız, yineleme ve klinik kötüleşmeyi öngörebilecek belirli risk faktörlerini tanımlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Vulva, vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN), yineleme, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL)

PSS-042 [Jinekopatoloji] [Özet Metin]

OVERİN SERÖZ TÜMÖRLERİNDE VE PRİMER PERİTONEAL SERÖZ KARSİNOMLARDA WNT5A, ROR-2 VE KİF26B EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

Fatma Hicret TEKİN¹, İsmail Harmankaya², Abdul Hamid Güler³, Muslu Kazım Körez⁴, Çetin Çelik⁵, Nevzat Serdar Uğraş²

¹Konya Şehir Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Konya

²Selçuk Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Konya

³Tokat Devlet Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi, Tokat

⁴Selçuk Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Konya

⁵Selçuk Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya

ÖZET

Amaç: Tüm dünyada, kadınlarda en sık görülen maligniteler arasında 8. sırada yer almasıyla oldukça önemli olan over kanserinde, son zamanlarda hedefe yönelik çok sayıda ilaç üretilmesine rağmen yeterince başarılı tedavi sonuçları elde edilebilmiş değildir. Bu sebeple çalışmamızda, over kanser patogenezinde görevli olup, prognostik önem taşıyabilecek ve tedavi hedefi haline getirilebileceğini düşündüğümüz wnt yolağı markerlarından Wnt5a, ROR-2 ve Kif26b'nin over ve peritonun seröz tümörlerindeki immunhistokimyasal ekspresyonlarını inceledik.

Gereç ve Yöntem: 07.04.2021 tarihli, 2021/07 sayılı Yerel Etik Kurul Toplantısı'nda görüşülen çalışmamız 2021/195 sayılı karar ile kabul edilmiş ve TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, 2010-2021 yılları arasında, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına incelenmek üzere gönderilen, 34 adet Seröz Kistadenom, 20 adet Seröz Borderline Tümör, 105 adet Yüksek Dereceli Seröz Karsinom ve 22 adet Primer Peritoneal Seröz Karsinom olmak üzere toplamda 181 vaka içermektedir. Seçilen vakalara ait kesitlere, Anti-Wnt5a, Anti-ROR-2 ve Anti-Kif26b antikoru uygulanmış, ayrıca vakaların yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, ektranodal yayılım varlığı, periton ve omentum tutulumu olup olmadığı, nüks varlığı, TNM kategorisi ve FIGO evresi, progresyonsuz sağkalım süresi, genel sağkalım süresi, parite, gravide ve menopoz durumu bilgileri elde edilerek değerlendirmeye alınmıştır.

Bulgular: Wnt5a ekspresyonu, tümör kitlesinin soliter olduğu durumda ($p=.031$), metastaz varlığında ($p=.049$) ve FIGO evre IV'te ($p=.013$) yüksektir. ROR-2 ekspresyonu, invazyonu ($p<0,001$), omentum tutulumu ($p=.045$) ve nüksü ($p<.001$) olan gruplarda, Kif26b ekspresyonu ise invazyonu olan ($p<0,001$), 50 yaş üstü ($p<.001$) ve nüksü olan ($p=.009$) gruplarda düşük saptanmış olup, progresyonsuz sağkalımın ROR-2 ($p<.001$) ve Kif26b ($p=.004$) düşüklüğünde anlamlı şekilde daha kısa olduğu görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre, Wnt5a'nın yüksek ekspresyonu, ROR-2 ve Kif26b'nin ise düşük ekspresyonları kötü prognostik parametrelerle ilişkili bulunmuştur ve bu sonuçlar wnt yolağını hedefleyen tedavileri planlamak açısından önemli bilgiler sağlamıştır. Ayrıca çalışmamız, ROR-2'nin PPSK'lerdeki stromal ekspresyonunu ve Kif26b'nin seröz over tümörleri ile PPSK'lerdeki ekspresyonunu değerlendirip klinikopatolojik verilerle ilişkilendiren ilk çalışma olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Over, Seröz, Wnt5a, ROR-2, Kif26b

PSS-043 [Jinekopatoloji] [Özet Metin]

TUBAOVARYAN YÜKSEK DERECELİ SERÖZ KARSİNOMLARDA, PD-L1 VE PD-L2 EKSPRESYONU İLE TÜMÖR İNFİLTRE EDEN LENFOSİT İNFİLTRASYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ VE PROGNOZA ETKİLERİ

Merve Aydemir¹, Alev Ok Atılğan¹, Özlem Özen¹, Asuman Nihan Haberal Reyhan¹, Ali Ayhan²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı, tubaovaryan yüksek dereceli seröz karsinomlarda PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonunu araştırmak ve tümörü infiltrate eden lenfosit (TİL) infiltrasyonu ile ilişkisini inceleyerek, tedavide immün kontrol nokta inhibitörlerinin tedavi seçeneği olarak ele alınma olasılığını değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya 2013-2017 yılları arasında tanı almış 141 adet tümör dahil edildi. Her tümörden 2 mm çapında üçlü mikrodizin temin edilerek hazırlanan yeni parafin bloklara, PD-L1 (22C3) ve PD-L2 (TY25) antikoru immünohistokimyasal yöntem ile çalışıldı. CD8 antikoru ile semikantitatif olarak intratümöral ve peritümöral alandaki TİL yoğunluğu değerlendirildi. PD-L1 ve PD-L2 için "tumor proportion score (TPS)" ve "combined positive score (CPS)" hesaplandı ve %1'in üstündeki değerler pozitif olarak kabul edildi. TİL yoğunluğu, PD-L1 ve PD-L2 pozitifliği ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Kaplan-Meier Log-Rank testi ile bu proteinlerin ve TİL yoğunluğunun hastaliksiz sağkalım (HS) ve genel sağkalım (GS) üzerine etkileri araştırıldı.

Bulgular: Ortalama hasta yaşı 58.65 ± 12.36 , ortalama tümör çapı 7.5 ± 4.34 bulundu. Yüz kırk bir tümörden 4 tanesinde PD-L2 CPS, 76 tanesinde PD-L1 CPS, 74 tanesinde PD-L1 TPS pozitifliği görüldü. Otuz tümörde yüksek intratümöral TİL infiltrasyonu, 34 tümörde yüksek peritümöral TİL infiltrasyonu saptandı. Yüksek TİL infiltrasyonu gösteren tümörlerde PD-L1 CPS ve PD-L1 TPS pozitifliğinin daha sık olduğu görüldü ($p < 0.01$). Kaplan-Meier sağkalım analizinde, PD-L1 TPS ve PD-L1 CPS negatifliği olan ve düşük peritümöral-inttratümöral TİL infiltrasyonu gösteren tümöre sahip hastaların daha kısa GS sürelerine sahip olduğu izlendi ($p < 0.05$). Düşük intratümöral TİL infiltrasyonu gösteren tümöre sahip hastaların daha kısa HS sürelerine sahip olduğu saptandı ($p < 0.05$). PD-L1 pozitifliğinin HS üzerine etkisi olmadığı bulundu ($p \geq 0.05$). PD-L2 TPS veya CPS pozitifliğinin HS ya da GS üzerine etkisi olmadığı görüldü ($p \geq 0.05$).

Sonuç: PD-L1, tubaovaryan yüksek dereceli seröz karsinomlarda immünoterapi için iyi bir hedef olabilir. Ayrıca PD-L1

durumu ve TİL yoğunluğu, bu hastalarda klinik davranışı öngörmek için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: PD-L1, PD-L2, seröz karsinom, tümör infiltrate eden lenfositler

PSS-044 [Jinekopatoloji] [Özet Metin]

NEREDEN NEREYE: ENDOSALPİNGİOZİS

Nermin Aras, Cevriye Cansız Ersöz, Duygu Enneli
Ankara Üniversitesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Endosalpingiozis (ES) patogenezi net olarak belirlenmemiş, tubal epitel benzeri, silyalı kolumnar epitelle döşeli kistik oluşumlardır. Prevalansı %7,6-%12,5 arasında değişmektedir. Sıklıkla asemptomatik seyreden, insidental saptanan bir bulgudur. Klinik önemi jinekolojik malignitelere eşlik edebilmesi, özellikle seröz neoplazi nedeniyle gelen rezeksiyonlarda, lenf nodlarında, peritonda veya komşu organlarda metastaz/tümör implantıyla karışabilmesidir. Bu çalışmada ES odaklarında morfolojik değişiklikleri, odak sayısı ve çapı, eşlik edebileceği durumları, klinik ve demografik özellikleriyle birlikte detaylandırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: AÜTF kayıtlarından 2005-2023 tarihlerinde ES tanısı almış 90 hastanın yaş, menopoz durumu, klinik, jinekolojik malignite birlikteliği gibi demografik verileri retrospektif olarak toplandı. ES odak sayısı, toplam çapları, epitelde stratifikasyon artışı, çevrede bağ doku artışı; benign, borderline, malign neoplaziler ve morfolojik subgruplar arasında karşılaştırıldı. İstatistikler SPSS version 26 ile yapıldı, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Vakaların %38,9'u (n=35) premenopozal, %61,1'i (n=55) postmenopozal dönemdedi. Ortalama yaş 49,53'tü (20-85, medyan 49). Ortalama takip süresi 49,4 aydı. Tutulum yerleri arasında lenf nodülleri (n=31), uterus serozası (n=23), periton (n=19), over (n=15), tuba serozası (n=7), derin myometriyum (n=2) ve appendiks (n=2) bulunuyordu. Vakaların %88,9'u (n=80) tek lokalizasyonda, tüm vakaların %34,4'ü (n=31) tek odakta gözlemlendi. Hastaların %37,8'i (n=34) postmenopozal kanama, %17,8'i (n=16) menoraji, %11'i (n=10) pelvik ağrı, %8,9'u (n=8) distansiyon, %25,6'sı (n=23) ise kitleyle başvurdu. %24'üne (n=17) adenomyozis, %18,9'una (n=17) endometriozis eksterna eşlik ediyordu. Vakaların %46,7'si (n=42) benign süreçlere, %12,2'si (n=11) borderline, %41,1'i (n=37) malign jinekolojik tümörlere eşlik ediyordu. Morfolojik kategorilere ayrıldığında %40'ı (n=36) seröz, %6,7'si (n=6) müsinöz, %12,2'si (n=11) endometrioid, %1'i (n=1) şeffah hücreli morfolojideydi ve seröz morfolojilere eşlik etmesi anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$). Seröz neoplazilerdeki ES'nin multifokalitesi ve epitelde stratifikasyon artışı, diğer gruplardan

anlamlı olarak yüksekti ($p=0,023$), ($p=0,02$). Benign/borderline/malign subgruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Toplam odak çapları seröz neoplazilerde yüksek olma eğilimindeyken istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Odaklar çevresindeki bağ doku artışında farklılık yoktu.

Sonuç: ES'nin seröz neoplazilerdeki sıklığı, seröz neoplazilere eşlik ettiğinde multifokal olabilmesi, stratifikasyon artışının gözlenebilmesi, büyük boyutlara ulaşabilme eğilimleri nedeniyle seröz neoplaziler spektrumunda yayılımı değerlendirirken akılda tutulması gereken önemli bir antitedir. Benzer nedenlerle benign süreçlerde insidental saptanan ES'lerde bu morfolojik değişiklikleri tanımlamak hasta takibi açısından önemli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Endosalpingiozis, Müllerianozis, Seröz borderline tümör,

PSS-045 [Meme Patolojisi]

ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERLERİNDE MİKROÇEVRENİN KLİNİKOPATOLOJİK ÖNEMİ

Özge Yaprak¹, Tugba Toyran², Semra Paydas³, Kubilay Dalcı⁴, Melek Ergin²

¹İskenderun Devlet Hastanesi, Hatay

²Çukurova Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana

³Çukurova Üniversitesi, Dahili Bilimler Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, Adana

⁴Çukurova Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Adana

ÖZET

Amaç: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup yine kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir. Prognosu diğer gruplardan daha kötü olduğu bilinen üçlü negatif meme kanserleri için tedavi seçenekleri kısıtlıdır ve tedavi seçeneklerini artırmaya yönelik çalışmalar önem kazanmaktadır. Bu çalışmaların büyük bir kısmı tümör mikroçevresi ve tümöre karşı gelişen immün yanıtı araştırmaya yöneliktir. Tümörün savunma mekanizmalarından olan PD-L1 reseptör ekspresyonunda artışa karşı kullanılan ajanlar sağkalım üzerindeki etkileri nedeniyle umut vadetmektedir. Tümör mikroçevresinde yer alan lenfositler ve makrofajların prognoz üzerinde etkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Çalışmamızda immünitinin klinikopatolojik faktörler üzerine etkisini araştırmak ve immünoterapide uygun hasta seçimine ışık tutmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Patoloji Bölümü'nde Ocak 2017- Aralık 2021 tarihleri arasında Üçlü negatif meme kanserini tanıyan ve sistemik tedavi almamış 52 olgunun materyali çalışmaya dahil edilmiştir. Her olguya immünohistokimyasal olarak CD8, FOXP3, CD163 ve PD-L1 uygulanmıştır. CD8, FOXP3, CD163 ekspresyonları stromal ve intratümöral alanlarda ayrı ayrı değerlendirilmiştir. PD-L1 ekspresyonu da immün hücrelerde ve tümör hücrelerinde ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda yüksek TIL seviyeleri olguların %30'unda görüldü ve yüksek PD-L1 pozitifliği ile ilişkili bulundu. PD-L1 pozitifliği saptanan olgularda daha az LVİ görüldü. İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonunun intratümöral ve stromal FOXP3 ve CD8 ile ve de intratümöral CD163 ekspresyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. intratümöral ve stromal CD8 (+) seviyeleri yaşayan olgularda daha yüksek medyan değere sahipti, yaşayan ve eksitus olan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Mikroçevrede; CD8 ekspresyonu artığında stromal FOXP3 ekspresyonu CD8 ve CD163 ekspresyonunda pozitif korelasyon izlendi.

Sonuç: Tümör mikroçevresi ÜNMK'lerin tedavisini yönlendirmede önem kazanmıştır. İmmün hücrelerin kompozisyonu, yoğunluğu ve lokalizasyonun ile kontrol noktası moleküllerinden PD-L1'in ÜNMK'lerinde önemli prognostik parametreler olduğunu düşünmekteyiz. Sonuçlarımız ÜNMK'lerinde TIL'lerin araştırılmasının faydalı prognostik ve terapötik bilgiler sağlayacağını desteklemektedir. Bununla birlikte immün hücre belirteçlerinin durumu ve buna yönelik tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi için daha geniş olgu serilerinde çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: PD-L1, ÜNMK, CD163, FOXP3, CD8

Giriş ve Amaç

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir.(1) Meme kanseri tedavisinde cerrahinin yanı sıra kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi ve HER2 durumuna göre hedefe yönelik ajanlar kullanılmaktadır. Ancak üçlü negatif meme kansinomları için tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Prognozu diğer gruplardan daha kötü olduğu bilinen bu grup için tedavi seçeneklerini artırmaya yönelik çalışmalar önem kazanmaktadır. Bu çalışmaların büyük bir kısmı tümör mikroçevresi ve tümöre karşı gelişen immün yanıtı araştırmaya yöneliktir. Tümörün savunma mekanizmalarından olan PD-L1 reseptör ekspresyonunda artışa karşı kullanılan ajanlar sağkalım üzerindeki etkileri nedeniyle umut vadetmektedir.

Tümör mikroçevresinde yer alan lenfositler (Treg ve CD8+ T lenfositler) ve makrofajların (M1 ve M2 makrofajlar) prognoz üzerinde etkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda tümör mikroçevresini oluşturan immün hücrelerin yoğunluğu ve lokalizasyonunun ve PD-L1 ekspresyonunun konvansiyonel prognostik parametreler ile ve birbirleriyle karşılaştırılması; immünitenin klinikopatolojik faktörler üzerine etkisini araştırmak ve immünoterapide uygun hasta seçimine ışık tutmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Patoloji Bölümü'nde Ocak 2017- Aralık 2021 tarihleri arasında Üçlü negatif meme kansinomu tanısı almış ve sistemik tedavi almamış 52 olgunun materyali çalışmaya dahil edilmiştir. Her olguya

immünohistokimyasal olarak CD8, FOXP3, CD163 ve PD-L1 uygulanmıştır. CD8, FOXP3, CD163 ekspresyonları stromal ve intratümöral alanlarda ayrı ayrı değerlendirilmiştir. PD-L1 ekspresyonu da immün hücrelerde ve tümör hücrelerinde ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Olguların seçilen parafin bloklarından 5 µ kalınlığında kesitler dokuların pozitif şarjlı camlara alındı. Kesitler 60°C'lik etüvde bir saat bekledikten sonra 15 dakika ksilol ile deparafinize edildi. Derecesi giderek azalan alkollerden geçirilerek hidrate edilip distile suda yıkandı. Hazırlanan kesitlerden CD8 (Tavşan Monoklonal, SP57; RTU, Roche-Ventana), CD163 (Fare Monoklonal; RTU; MRQ-26 cell morque) FOXP3 (Fare monoklonal, SC-53876, 1:500 dilüsyon, Santa Cruz) antikoları kullanıldı. PD-L1 immunhistokimyası için (Tavşan Monoklonal, SP142; RTU; Ventana) antikorunu uygulandı. PD-L1 için optiview dab detection kit; CD8,CD163 ve FOXP3 için ultraview dab detection kit kullanıldı.

Dış kontrol olarak, FOXP3 immünohistokimyası için Hodgkin lenfoma, CD8, CD163 ve PD-L1 İmmünohistokimyası için tonsil kesitleri kullanılmıştır.

Boyalı preparatlar klinik bilgileri bilinmeksizin 3 patolog (ÖY, TT, ME) tarafından ışık mikroskopta değerlendirildi.

Olgulara ait hematoksilen& eozin boyalı kesitler X200 büyük büyütmede tümör stroması (stromal TIL) ve invaziv tümör içerisinde yer alan lenfositler %0-%100 aralıkları içerisinde skorlandı. İmmün hücrelerin oranlarına göre < %10 düşük, %10- %50 arasında olanlar orta ve >%50 olarak belirlenenler yüksek TIL kabul edildi. (2)

PD-L1 SP142 immünohistokimya değerlendirmesi VENTANA kılavuzuna göre yapıldı.(3-5)

Bu kılavuza göre; PD-L1 (SP142) için immunhistokimyasal incelemede en az 50 tümör hücresi ve ilişkili olduğu stromanın varlığı değerlendirmeye alındı. Tümör ilişkili lenfositlerdeki herhangi bir yoğunlukta ve ≥%1 boyanma pozitif olarak kabul edildi. İmmün hücre Skoru (IHS) ; IHS 0, IHS1, IHS2 ve IHS3 olarak skorlandı.

T lenfositler; İnvaziv tümör sınırları belirlendikten sonra x200-400'lük büyütme alanında FOXP3 ile nükleer boyanan CD4 Treg ve CD8 ile sitoplazmik boyanan CD8 T lenfosit oranları değerlendirildi. Boyanma izlenen olgularda (%0-100) 0-100 arasında yüzde olarak T reg ve sitotoksik T lenfosit oranı belirlendi. Ayrıca tümör hücrelerinde FOXP3 boyanması %0 ile %100 arasında olmak üzere kaydedildi.(6)

M2 makrofajlar; invaziv tümör sınırları içerisindeki M2 makrofajlar CD163 ile tespit edildi. Tümör infiltre eden makrofajlar intratümöral ve stromal olarak ayrı ayrı değerlendirildi. CD163 ile membranöz boyanma gösteren hücreler seçildi. Büyük büyütme alanında (x400) beş alan sayılıp ortalaması alındı.(7)

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerde ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Gruplar arasındaki sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım ön şart varsayımı sağlanmadığında Student T testi; parametrik dağılım ön şartı sağlandığında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında da Ki-Kare testi kullanıldı. Sağkalım eğrisi için Kaplan-Meier yöntemi ve gruplar arasındaki sağkalım farklılıklarını hesaplamak için Long-rank testi uygulandı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 52 olgunun tamamı kadın hastalardan oluşmakta ve yaş ortalaması 48'dir. TNM evresine göre 11'i (% 21,2) evre 1, 18'i (%34,6) evre 2A, 8'i (%15,4) evre 2B, 4'ü (%7,7) evre 3A ve 1'i (%1,9) evre 3C şeklindedir. Olgularda tanı anında uzak metastaz saptanmazken, 5 olguda daha sonra uzak metastaz tespit edildi. Olguların 18'inde (%34,6) LVİ mevcut olup, 34'ünde (%65,4) LVİ görülmedi, LVİ olan olguların sağkalımı daha düşük bulundu. (p:0,031) LVİ olan olgularda lenf nodu metastazı varlığı istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,0001). Tümör boyutu ile lenf nodu metastazı, LVİ, perinöral invazyon, histolojik tip, histolojik derece, tümör yerleşim lateralitesi, patolojik T ve N evresi arasında ilişki saptanmadı. Olguların tahmini yaşam süreleri 55.2±2.9 ay; 1 yıllık sağkalım %90, 3 yıllık sağkalım %83.1, 5 yıllık sağkalım %79.5 olarak tespit edildi.

TIL yoğunluğu düşük, orta ve yüksek olarak gruplandırıldığında en geniş grubu orta seviyede TIL içeren olgular oluşturmaktaydı. Olguların 16'sında (%30) TIL yoğunluğu düşük, 19'unda (%36,5) orta, 17'sinde (%32,7) yüksekti. TIL yoğunluğu grupları ile prognostik parametreler karşılaştırıldığında tümör boyutu, LVİ, lenf nodu metastazı, klinik evre ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Yüksek oranda TIL içeren olgularda daha fazla PD-L1 pozitifliği görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,0001).

PD-L1 olguların 25'inde (%48,1) pozitif, 27'sinde (%51,9) negatif sonuç verdi. İmmün hücre skoruna göre; olguların 8'i (%15,4) İHS1, 5'i (%9,6) İHS2, 12'si (%23,1) İHS3 idi. Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu gösteren 6 (%11,5) olgu mevcuttu. PD-L1 pozitifliği saptanan olgularda daha az LVİ görülmüş olup bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,044). PD-L1 pozitifliği tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve klinik evre ile ilişkili değildi. Yaşayan 43 olgunun 23'ünde (%53,5), eksitus olan 9 olgunun 2'sinde (%22,2) PD-L1 pozitifliği saptandı. PD-L1 pozitifliği ile mortalite arasında ilişki saptanmadı (p:0,143). Sağkalım analizlerinde PD-L1 pozitifliği ile negatifliği karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,179). İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu ile diğer immün belirteç ekspresyonları karşılaştırıldığında stro-

mal ve intratümöral FOXP3 ve CD8 ve intratümöral CD163 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

TIL'lerden CD8(+) T lenfositler ile büyük tümör boyutu, LVİ, lenf nodu metastazı ve perinöral invazyon arasında ilişki bulunmadı. Yaşayan olgularda stromal ve intratümöral CD8(+) medyan değeri eksitus olan olgulardan daha yüksekti ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,003 ve p:0,002). İmmün hücrelerde stromal ve intratümöral CD8 ekspresyonu arttığında stromal FOXP3 ve PD-L1 ekspresyonunun arttığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla p:0,014, p:0,035, p:0,0001 ve p:0,03). TIL'leri oluşturan diğer immün hücre grubundan FOXP3(+) Treg'ler tümör boyutu büyük olan olgularda daha yoğun olmasına rağmen stromal ve intratümöral FOXP3 (+) Treg'ler ile tümör boyutu ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. FOXP3 (+) Treg'ler ile LVİ, lenf nodu metastazı ve perinöral invazyon arasında istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı. İntratümöral ve stromal Treg'lerindeki FOXP3 ekspresyonu stromal ve intratümöral CD163 ekspresyonu ile pozitif korelasyon gösteriyordu. Tümöre karşı immün yanıtın baskılanmasında rol alan bu iki hücre grubunun birlikte artması istatistiksel olarak da anlamlıydı (p:<0,05). Ayrıca intratümöral ve stromal FOXP3 ekspresyonu PD-L1 ekspresyonu ile de pozitif korelasyon gösteriyordu. Ayrıca intratümöral ve stromal FOXP3 ekspresyonu PD-L1 ekspresyonu ile de pozitif korelasyon gösteriyordu. Prognostik parametreler ile intratümöral CD163(+) M2 makrofajlar karşılaştırıldığında; tümör boyutu, LVİ, lenf nodu metastazı ve perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi. Yaşayan olgular ile eksitus olan olgular arasında da CD163 (+) M2 makrofaj infiltrasyon oranlarında arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Tartışma

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser türüdür.(8, 9) ÜNMK tüm karsinomların %15-20'sini oluşturmaktadır. Bu tümörler heterojen histolojik özelliklere sahiptirler ve diğer invaziv meme karsinomlarına göre daha agresif davranış gösterirler.(10) Bu tümörlerde radyoterapi ve kemoterapi ana tedavi seçenekleri olmasına rağmen daha sık rekürrens görülür. Olgularda genel sağkalım diğer luminal tip meme karsinomlarına göre daha kısadır(11) ve ÜNMK'leri daha yüksek dereceli olmaları, aksiller lenf nodu tutulumunun daha fazla görülmesi, daha genç yaşta tanı konulmaları nedeniyle diğer meme kanserlerinden ayrılırlar.(12) Meme tümörlerinde; hasta yaşı, evre, tümör derecesi, tümör tipi, cerrahi sınır, lenfovasküler durum ve hormon reseptör durumu gibi konvansiyonel prognostik faktörlerin yanı sıra tümördeki gen ekspresyon profili ve tümör çevresindeki immün hücrelerin de prognoz üzerine etkileri yakın zamanda dikkat çeken araştırma konularındandır.(13-17)

Prognostik parametre olabileceği öngörülen tümöre karşı gelişen immün yanıt ise ÜNMK için oldukça önemlidir. Bu

immün yanıt tümör mikroçevresini oluşturmaktadır. Tümör mikroçevresinin immün hücreleri lenfositler ve makrofajlardır, ancak lenfositler baskın grubu oluştururlar ve bunlar tümör infiltre eden lenfositler (TIL) olarak adlandırılırlar. Mikroçevre içinde immün hücreler birbirlerini sitokin ve/veya reseptörler aracılığı ile aktive ya da inhibe ederler. Tümör mikroçevresindeki immün hücrelerin yoğunluğu, alt popülasyonların oranları ve birbirleri ile ilişkileri prognoz ve sağkalım açısından önemlidir.(18, 19) TIL'ler tüm meme kanserlerinde görülür ancak ÜNMK'lerde prognoza etkisi daha fazladır.(20) Çeşitli çalışmalardan TIL'ler ve alt popülasyonlarının dağılımı hakkında elde edilen verilerin sonucunda ÜNMK'ler için yeni tedavi seçenekleri olabileceğine dair bilgiler ortaya çıkmıştır. Haschka ve ark. hücre proliferasyonu ve tümör mikroçevresi arasındaki ilişkinin, kanserde prognostik ve prediktif potansiyeli olduğunu ileri sürmüştür.(21)

Tümörlerde TIL skorlaması intratümöral ve stromal skor şeklinde yapılmaktadır. Ancak TIL çalışma grubu tümör hücre boyutunun küçük olduğu durumlarda intratümöral skorlamasının zor olabilmesi nedeniyle günlük pratikte sadece stromal TIL skorlamasının yapılmasını önermektedir.(6) Çalışmalarda meme karsinomlarında yoğun TIL varlığının uzun sağkalım ve kemoterapiye iyi yanıtla ilişkili olduğu bildirilmektedir.(22)

Çalışmamızda lenfositik yanıt TIL çalışma grubunun önerisi doğrultusunda değerlendirildi.(6) Olguların 16'sında (%30,8) düşük seviyede, 19'unda (%36,5) orta seviyede, 17'sinde (%32,7) yüksek seviyede TIL skoru saptandı. TIL seviyelerine göre gruplar prognostik parametreler ve PD-L1 ekspresyonu ile karşılaştırıldı. TIL seviyeleri ve klinik evre, tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı ($p>0,05$). Ancak TIL seviyesi yüksek olan grupta daha az oranda lenf nodu metastazı görüldü. Artmış PD-L1 ekspresyonu immün hücrelerde yüksek TIL seviyesi ile birlikteydi ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

ÜNMK'lerde yüksek TIL seviyeleri daha iyi klinik gidiş ve uzun sağkalım ile ilişkilidir.(23, 24) Bu sebeple TIL durumunun ÜNMK'ler için güçlü prognostik faktör olacağı sonucuna varılmıştır. Loi ve ark. oldukça yüksek sayıda hasta grubu ile yaptıkları çalışmalarında %10'luk intratümöral ve stromal TIL artışının ölüm riskinde sırasıyla %27 ve %17'lik bir azalmayla birlikte olduğunu saptamışlardır.(17, 25-27) Çalışmamızın sağkalım analizlerinde yüksek TIL seviyesine sahip olguların sağkalımları, düşük TIL seviyesine sahip olguların sağkalımlarından daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır.

Yüksek TIL seviyeleri ayrıca neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik tam yanıt (pCR) oranları ile de ilişkilidir.(22, 28) Loi ve ark. çalışmalarında yüksek TIL seviyesini büyük tümör boyutu ile ilişkili bulurken,(17) lenf nodu metastazı ile ters orantı tespit etmişlerdir.(29) Ancak bazı çalışmalar da ise bizim çalışmamız gibi yüksek TIL seviyesi ile tümör boyutu ve

lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.(23, 24, 30, 31)

İmmün sistemin tümöre karşı yanıtında önemli noktalardan biri immün yanıt kontrol basamağı olan PD-1/PD-L1 reseptör etkileşim yolağıdır. PD-1 immün efektör hücrelerin yüzeyinde bulunan ve tüm hücrelerde eksprese edilen transmembran bir proteindir. PD-1/ PD-L1 etkileşimi ile T hücre aktivasyonu, proliferasyonu, inflamatuvar sitokinlerin salınımının inhibisyonu, apoptozis ve Treg diferansiyasyonunda artış gerçekleşmektedir. PD-1/PD-L1 yolağı esas olarak periferik T lenfosit toleransında ve inflamasyonda görev alır. Tümörlerde ise PD-L1 varlığı tümör hücrelerinin immün sistemden kaçış mekanizmalarından birisidir. Tümör PD-L1 ekspresyonunu arttırarak sitotoksik T hücresi aktivitesini engellemekte ve kendi anti-tümör immünitesini düzenlemektedir. Bu da immün hücrelerin kanser hücrelerine saldırmasını ve öldürmesini engelleyen bir mekanizmadır.(5)

Aslında PD-L1 ekspresyonu ÜNMK'lerde tümör hücrelerinden çok tümörü infiltre eden immün hücrelerde görülür ve bu yolla kansere karşı immün yanıt baskılanır.(32) Bu sebeple son yıllarda meme kanserinde PD-L1 ekspresyonu sadece prognostik açıdan değil, immünoterapinin tedavi etkinliği için de araştırmaya değer görülmektedir.(33)

Klasik kemoterapi rejimi uygulanan ÜNMK'lerde ortalama yaşam süresi değişmekle birlikte yaklaşık olarak 18 ay ya da daha az olarak bildirilmektedir. ÜNMK'lerde birincil tedavide sistemik kemoterapi ajanları kullanılmakta olup, uluslararası kılavuzlar tekli ajanlardan taksanların ya da antrasiklinlerin birinci basamak tedavide kullanımını desteklemektedir. İmpassion130 çalışmasında nab-paclitaxel tedavisine PD-L1 SP142 monoklonal antikoru olan Atezolizumab eklenmesi ile metastatik ÜNMK'lerde hastalısız sağkalımın arttığı gösterilmiştir.(32) Atezolizumab ; PD-L1'in PD1 ve B7.1 reseptörleri ile bağlantısını inhibe etmek için tasarlanmış ve insansılaştırılmış bir monoklonal antikordur(5) ve benzeri çalışmalar üzerine önceki yıllarda Food And Drug Administration (FDA) PD-L1 (SP 142) pozitif metastatik ÜNMK olgularında Atezolizumab kullanımına onay vermiş ancak şu anda geçici bir süre ile onayı kaldırmıştır.(34)

PD-L1 ile 52 olgunun 25'inde (%48,1) immün hücrelerde, 6'sında (%13,5) tümör hücrelerinde pozitif boyanma saptadık. İmmün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ile tümör boyutu karşılaştırıldığında; hem tümör boyutu 2 cm'den küçük olan olguların hem de tümör boyutu 2 cm'den büyük olan olguların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmedik ($p:0,274$). Çalışmamızda LVİ olan olguların %27,8'inde PD-L1 pozitif iken LVİ olmayan olguların %58,8'inde pozitiflik dikkati çekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0,044$). LVİ ile PD-L1 ekspresyonunun karşılaştırılması literatür ile uyumlu olup PD-L1 pozitif olgularda LVİ daha az görülmekteydi ve PD-L1 ekspresyonu ile LVİ durumu arasında negatif yönde bir ilişki mevcuttu.

Al-jussani ve ark. ÜNМК olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında PD-L1 pozitifliğinin yüksek TIL ile birliktelik gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ancak PD-L1 pozitifliği diğer prognostik parametreler ile ilişkili bulunmamıştır.(35) Aynı şekilde bizim çalışmamızda da yüksek TIL oranına olgularda artmış PD-L1 ekspresyonu saptanmış ve yüksek TIL skoru ve PD-L1 pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Özkan ve ark.'larının 51 ÜNМК olgusundan oluşan çalışmalarında PD-L1 (SP142) ekspresyonu ile histopatolojik veriler karşılaştırıldığında immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu tümör boyutu, lenf nodu metastazı, ki-67 proliferasyon indeksi ve peritümöral lenfoid folikül varlığı ile arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak PD-L1 pozitifliği uzun sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.(31) Çalışmamızda sağkalım analizleri incelendiğinde PD-L1 pozitif olguların genel sağkalım oranı PD-L1 negatif olgulardan daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (p:0,179) Sonuç olarak PD-L1 ekspresyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda prognostik parametreler ile anlamlı sonuç elde edilememesi çalışmaların PD-L1'in prognostik bir parametre olmasından çok tedaviye yön verebilecek bir belirteç olduğu sonucunu doğrulamaktadır.

Meme tümörlerinde prognozu etkileyeceği düşünülen bir diğer önemli unsur tümör mikroçevresinde yer alan immün hücrelerdir. Tümör mikroçevresini oluşturan immün hücreler meme kansinomlarında heterojendir ve baskın grubu CD8 (+) sitotoksik T lenfositler oluşturmaktadır.(36) Sitotoksik T lenfositlerin uzun sağkalım, tedaviye iyi yanıt ve iyi prognoz ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.(37, 38)

Chen ve ark. inceledikleri 50 ÜNМК olgusunda saptadıkları yüksek CD8(+) TIL düzeyinin uzun sağkalım ve küçük tümör boyutu ile ilişkili olduğunu göstermişler, ancak hasta yaşı, histolojik derece, lenf nodu metastazı ve proliferasyon indeksi ile ilişki saptamamışlardır.(39) Mahmoud ve ark.'ları moleküler alt tip ayırmaksızın baktıkları meme kanserlerinde yüksek sitotoksik TIL düzeyinin genç yaş, yüksek histolojik derece, ER/PR negatifliği ve uzun sağkalım ile ilişkili bulmuştur. (37) Matsumoto ve ark.'ları 164 ÜNМК olgusunda TIL'lerde CD4 ve CD8(+) ekspresyonunun klinik önemini araştırdıkları çalışmalarında stromal ve/veya intratümöral CD8(+) TIL seviyelerinin tümör boyutu, LVİ, lenf nodu metastazı ve histolojik subtip ile ilişkili olmadığı sadece histolojik derece ile ilişkili olduğu sonucuna varmış, sağkalım analizlerine göre de bağımsız prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir.(40)

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak stromal CD8(+) TIL düzeyi intratümöral CD8(+) TIL düzeyinden yüksekti. CD8(+) TIL'ler (stromal ve intratümöral) ile tümör boyutu, LVİ, lenf nodu metastazı ve perinöral invazyon karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Ancak LVİ ve lenf nodu metastazı olmayan olgularda daha yüksek oranda CD8 (+) TIL varlığı dikkat çekti.

Çalışmamızda sitotoksik T lenfosit infiltrasyonu saptanmayan 2 invaziv karsinom-NST olgusu mevcuttu, bu olguların ikisinde TIL düzeyi orta yoğunlukta olup tümör ilişkili diğer immün hücrelerden FOXP3(+) Treg ve CD163(+) M2 makrofaj düzeyleri ortanca değerlerin üzerinde saptandı. Olguların biri hala hayatta olup diğer olgunun tanı aldıktan yaklaşık 10 ay sonra eksitus olduğu tespit edildi.

Yine çalışmamızda yaşayan ve eksitus olan olguların sitotoksik T lenfosit infiltrasyonlarında hem stromal komponentte hem de intratümöral komponentte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Yaşayan olguların CD8 T lenfosit infiltrasyonu eksitus olan olgulardan daha fazla idi (p <0,05). Tümör tiplerine göre CD8(+) TIL varlığına bakıldığında histolojik tipler ve CD8(+) TIL varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Farklı PD-L1 klonlarının kullanıldığı üç çalışmada artmış CD8(+) TIL varlığı ile PD-L1 ekspresyonu seçilen klonlardan bağımsız istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Artmış CD8(+) TIL görülen olgularda PD-L1 pozitifliği saptanması nedeniyle bu iki belirtecin birlikte kullanımının faydalı olacağı sonucuna varılmıştır.(31, 41, 42) Daha önce de belirttiği gibi çalışmamızda stromal ve intratümöral CD8(+) TIL ile PD-L1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon dikkat çekti. İntratümöral ve/veya stromal CD8(+) TIL oranı arttığında TIL'deki PD-L1 pozitiflik oranı artmaktaydı ve sonuçlarımız literatür ile uyumlu idi.

Tümör mikroçevresinde bir diğer önemli immün hücre grubu CD4(+) T lenfositlerdir. CD4(+) T lenfositlerin meme kanserinin progresyonundaki rolü hala netlik kazanmamıştır. Bu nedenle tümöre karşı immün yanıtta CD4(+) T lenfositlerin alt tipleri ve fonksiyonlarının anlaşılması ÜNМК'lerin immünoterapisi için önemlidir. CD4(+) T lenfositler yardımcı ve regülatuar olarak 2 ana gruba ayrılır. Regülatuar T lenfositler CD4(+) T ekspresyonu yanı sıra CD25 ve FOXP3 ekspresyonu da gösterirler. FOXP3 Treg'ler için oldukça önemli bir belirteçtir. FOXP3(+) Treg'ler otoimmün yanıtın inhibisyonunda görev aldığı ve tümöre karşı immün yanıtta görev alan CD8(+) ve diğer CD4(+) T lenfositlerin aktivitesini baskıladığı saptanmıştır.(20, 43)

Benzer şekilde Shimizu ve ark.'ları tarafından farelerle yapılan çalışmalarında Treg'lerin antitümör immün yanıtı inhibe ettiğini göstermişlerdir.(44) Suttmuller ve ark.'ları Treg'lerin azalmasının etkili bir antitümör cevaba neden olduğunu saptamışlardır.(45) Literatürde over,(46) akciğer,(47) hepatoselüler(48) ve pankreas(49) kanserlerinde yüksek FOXP3(+) TIL yoğunluğunun kötü gidişle ilişkili, özefagus(50) ve kolorektal(51) kanserlerinde ise iyi sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur. ÜNМК'lerinde ise tümör mikroçevresinde daha yoğun FOXP3 (+) Treg saptanmış ve bunun tümöre karşı immün yanıtı baskılayarak kötü prognoz göstergesi olduğu kabul edilmiştir.(52)

Mahmoud ve ark.'nın 1445 meme karsinomunu dahil ettikleri çalışmalarında FOXP3(+)/TIL artışı ile prognostik faktörlerden tümör boyutu, lenf nodu metastazı, LVİ ve tümör derecesi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.(53) Bates ve ark. invaziv meme karsinomu, DCİS ve normal meme dokusu alanlarında FOXP3(+) Treg'leri inceledikleri çalışmada, invaziv ve DCİS alanlarında normal meme dokusuna göre daha fazla Treg olduğunu tespit etmişlerdir. Yüksek FOXP3 seviyesi invaziv tümörde erken nüks ve lenf nodu metastazı ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(52) West ve ark.'larının 175 ER negatif meme kanseri olgusunu içeren çalışması ise yüksek FOXP3 seviyelerinin uzun dönemde rekürrensiz sağkalım (RFS) ile ilişkili olduğunu gösteren nadir çalışmalarındandır.(54)

Çalışmamızda tüm olgularda FOXP3 ekspresyonu gösteren immün hücreler görüldü. FOXP3 (+) TIL'ler stromal ve intratümöral alanda ayrı ayrı değerlendirilmiş ve prognostik parametrelerle ve diğer immün hücreler ile oranı karşılaştırıldı. Tümör boyutu 2cm'den büyük olan olgularda intratümöral ve stromal yerleşimli FOXP3(+) T reg ortanca değerleri daha yüksekti, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p:0,102) Benzer şekilde stromal FOXP3(+) Treg ortanca değerleri lenf nodu metastazı olan olgularda olmayanlara göre daha yüksekti ancak anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,269). Yine LVİ, perinöral invazyon ve mortalite ile FOXP3(+) Treg infiltrasyonu karşılaştırıldığında sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Literatürdeki çalışmaların bir kısmında FOXP3(+) Treg değerleri ile tümör boyutu ve LVİ arasında bir ilişki saptanmazken,(36, 38, 52, 55, 56) ÜNMK'leri ile yapılan çalışmaların bazılarında yüksek FOXP3(+) Treg yoğunluğu; yüksek histolojik derece, lenf nodu metastazı LVİ ve uzun genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.(56-58)

Stenström ve ark. Treg'lerin meme kanserine bağlı sağkalım için bağımsız prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir.(59) Liu ve ark. ise çalışmalarında yüksek FOXP3(+) TIL düzeyinin yüksek CD8 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. (38) Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak stromal FOXP3 (+) TIL'ler ile intratümöral ve stromal CD8+TIL'ler arasında pozitif korelasyon saptandı. Diğer immün hücrelerle de korelasyonlarına bakıldığında stromal FOXP3(+) Treg'lerin; stromal ve intratümöral CD163(+) TİM'ler ile ve PD-L1 ekspresyonu ile güçlü pozitif korelasyon gösterdiği dikkati çekti (p<0,01) Artmış intratümöral FOXP3(+) Treg; stromal FOXP3(+) Treg, stromal ve intratümöral CD163 (+) TİM ve PD-L1 ekspresyonunda artışı ile birlikteydi (p<0,01). Tümöre karşı immün yanıtta tümör stromasında aynı işlevlere sahip hücre gruplarının birlikte arttığı izlendi. Ancak artmış FOXP3(+) TIL'ler ile tümör boyutu, LVİ, lenf nodu metastazı, perinöral invazyon ve sağkalım arasında ilişkili saptanmadı (p>0,05).

Literatürde FOXP3 ekspresyonunun sadece Treg'lerde değil tümör hücrelerinde de saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Li ve ark. meme kanserlerinde FOXP3 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında FOXP3'ün meme karsinomlarında normal dokuya göre daha fazla eksprese edildiğini ve iyi prognoz ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir ve iyi prognozun FOXP3 ekspresyonunun *Toll-like* reseptör yolu, JAK/STAT yolu, hücre döngüsü ve apoptoz ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır.(60) Takenaka ve ark. tümörde FOXP3 ekspresyonunun lenf nodu metastazı ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.(57) Çalışmamızda tümör hücrelerinde gözlenen FOXP3 ekspresyonu ortalaması %25,9 olup medyan %5 idi. Tümörde FOXP3 boyanması ile stromal veya intratümöral FOXP3+TIL'ler arasında herhangi bir ilişki izlenmedi (p>0,05). Tümör hücrelerinde FOXP3 ekspresyonu ile tümör boyutu karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da 2 cm'den büyük tümör boyutu olan olgularda median değerler daha büyük olduğu dikkati çekti. Tümörde FOXP3 ekspresyonu; LVİ, lenf nodu metastazı, mortalite ve sağkalım ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak fark gözlenmedi ancak lenf nodu metastazı olan ve eksitus olan olguların medyan değeri olmayanlara göre daha yüksekti.

Tümör mikroçevresinde lenfositlerden sonra ikinci önemli hücre grubu tümör ilişkili makrofajlardır. Tümör ilişkili makrofajlar son zamanlarda tümör büyümesinde ve kanser progresyonunda önemli bir faktör olarak raporlanmaktadır. Makrofajların aktivasyonunda iki yolak rol oynar; klasik yoldan aktive edilenler M1 ve alternatif yoldan aktive edilenler M2 makrofajlardır. M1 makrofajlar CD68 ekspresyonuna sahip olup antitümör etki gösterirken, M2 makrofajlar da ise hem CD68 hem de CD163 ekspresyonu izlenir. M2 makrofajların büyüme faktörü ve kemokin salgılayarak tümör büyümesini ve metastazını kolaylaştırdığı düşünülmektedir.(61-63)

Çalışmamızda hem stromal hem de intratümöral CD163(+) TİM yoğunluğunu değerlendirdik. İntratümöral alanda CD163(+) TİM ortalaması 10, medyan 8 ve stromal alanda CD163(+) TİM ortalaması 27, medyan 24 idi. İntratümöral ve stromal CD163(+) TİM değerleri birbirleri ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Benzer şekilde stromal ve/veya intratümöral CD163(+) TİM artışı stromal ve/veya intratümöral FOXP3(+) TIL artışı ve PD-L1 ekspresyonu ile korelasyon gösterirken intratümöral ve/veya stromal CD8(+) TİL ile herhangi bir ilişki saptanmadı. Ayrıca CD163(+) M2 makrofaj değerleri ile tümör boyutu, LVİ, lenf nodu metastazı, perinöral invazyon ve sağkalım arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. Ancak tümör boyutu büyük olan olgularda stromal ve intratümöral CD163+ TİM oranı nispeten daha yüksekti. Aynı şekilde intratümöral ve stromal CD163 (+) TİM değerleri yaşayan olgularda eksitus olan olgulara göre daha fazlaydı. Yüksek CD163 (+) TİM varlığı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Jamiyan ve ark. çalışmalarında ÜNMK'lerde intratümoral ve stromal M2 makrofajların M1 makrofajlara göre kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.(64) Medrek ve ark. 121 meme karsinomunda M1 ve M2 makrofajları incelemişler, stromal M2 makrofajların; yüksek histolojik derece, büyük tümör boyutu, yüksek proliferasyon indeksi hormon reseptör negatifliği ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.(65) Ayrıca, Yang ve ark. artmış stromal CD163(+) TİM'lerin olumsuz klinikopatolojik faktörler ve daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.(66) Ancak bazı çalışmalarda ise TİM varlığı ile tümör boyutu, HER2 durumu arasında ilişki saptanmazken bazılarında yukarıda bahsedildiği gibi yüksek histolojik derece, lenf nodu metastazı ve yüksek Ki-67 oranı ile ilişkili bulunmuştur.(67, 68) Biz de çalışmamızda ki-67 proliferasyon indeksi ile stromal ve intratümoral CD163(+)TİM değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptadık. Yani artmış CD163(+) TİM varlığı yüksek ki-67 proliferasyon indeksi ile birlikteydi.

Adams ve ark. CD163 ekspresyonunu araştırdıkları 180 ÜNMK'inde CD163 ekspresyonu ile PD-L1 ve FOXP3 ekspresyonları arasında pozitif korelasyon saptanmışlar ve kısa sağkalımla ilişkili olduğunu göstermişlerdir.(69) Çalışmamızda benzer şekilde CD163 ekspresyonu ile PD-L1 ve FOXP3 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptadık, ancak yaşayan olgularda stromal ve intratümoral CD163(+) TİM median değerleri eksitus olanlara göre daha yüksek olsa da bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.(65)

ÜNMK'ler immün mikroçevre açısından oldukça zengin tümörlerdir. Çalışmamızda prognozu ve klinik gidişi kötü olan ÜNMK'lerden immün mikroçevresi zengin olanların sağkalımlarının daha fazla olduğu, yaşayan olgularda ise stromal ve intratümoral CD8(+) TIL oranlarının eksitus olan olgulara göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu tespit ettik. İmmünoterapide kullanılan PD-L1 pozitifliğinin yüksek TIL düzeyleri ile ve artmış CD8 ekspresyonu ile ilişkili olduğu sonucuna vardık. Bu bize PD-L1 ekspresyonu ile birlikte TIL yoğunluğunun ve CD8(+) TIL varlığının tespitinin immünoterapi için seçilecek hastalarda yol gösterecek yardımcı belirteçler arasında olabileceğini göstermektedir.

Ayrıca immünojenik mikroçevredeki hücrelerin natürü, yoğunluğu ve lokalizasyonu prognozu etkileyen faktörler arasında yer almaktadır. Bu tümörlerde immünojenik mikroçevreyi değerlendirmede CD8, FOXP3, PD-L1 ve CD163 oldukça yararlı belirteçlerdendir. Literatürde, çeşitli çalışmalarda bu belirteçlerin ekspresyonlarının farklı prognostik etkileri bildirilmiştir. Çalışmamızda, biz de bu biyobelirteçlerin sağkalım ve konvansiyonel prognostik parametreler ile ilişkisini ve ÜNMK'lerde mikroçevrenin önemini kendi verilerimizle vurgulamaya çalıştık. Ancak özellikle ÜNMK'lerde immünojenik mikroçevreyi daha iyi anlamak, prognozu tayin etmek ve immunoterapiyi yönlendirebilmek için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç

ÜNMK'ler immün mikroçevre açısından oldukça zengin tümörlerdir. Çalışmamızda prognozu ve klinik gidişi kötü olan ÜNMK'lerden immün mikroçevresi zengin olanların sağkalımlarının daha fazla olduğu, yaşayan olgularda ise stromal ve intratümoral CD8(+) TIL oranlarının eksitus olan olgulara göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu tespit ettik. İmmünoterapide kullanılan PD-L1 pozitifliğinin yüksek TIL düzeyleri ile ve artmış CD8 ekspresyonu ile ilişkili olduğu sonucuna vardık. Bu bize PD-L1 ekspresyonu ile birlikte TIL yoğunluğunun ve CD8(+) TIL varlığının tespitinin immünoterapi için seçilecek hastalarda yol gösterecek yardımcı belirteçler arasında olabileceğini göstermektedir.

Ayrıca immünojenik mikroçevredeki hücrelerin natürü, yoğunluğu ve lokalizasyonu prognozu etkileyen faktörler arasında yer almaktadır. Bu tümörlerde immünojenik mikroçevreyi değerlendirmede CD8, FOXP3, PD-L1 ve CD163 oldukça yararlı belirteçlerdendir. Literatürde, çeşitli çalışmalarda bu belirteçlerin ekspresyonlarının farklı prognostik etkileri bildirilmiştir. Çalışmamızda, biz de bu biyobelirteçlerin sağkalım ve konvansiyonel prognostik parametreler ile ilişkisini ve ÜNMK'lerde mikroçevrenin önemini kendi verilerimizle vurgulamaya çalıştık. Ancak özellikle ÜNMK'lerde immünojenik mikroçevreyi daha iyi anlamak, prognozu tayin etmek ve immunoterapiyi yönlendirebilmek için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Dipnot: Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonunun TTU-2022-14568 nolu Projesi ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2021;71(3):209-49.
2. Hida AI, Sagara Y, Yotsumoto D, Kanemitsu S, Kawano J, Baba S, et al. Prognostic and predictive impacts of tumor-infiltrating lymphocytes differ between Triple-negative and HER2-positive breast cancers treated with standard systemic therapies. 2016;158(1):1-9.
3. Erber R, Hartmann AJBc. Understanding PD-L1 testing in breast cancer: A practical approach. 2020;15(5):481-90.
4. PD V. Ventana PD-L1 (SP142) Assay.
5. Vennapusa B, Baker B, Kowanetz M, Boone J, Menzl I, Bruey J-M, et al. Development of a PD-L1 complementary diagnostic immunohistochemistry assay (SP142) for atezolizumab. 2019;27(2):92.
6. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol. 2015;26(2):259-71.
7. Tiainen S, Tumelius R, Rilla K, Hämmäläinen K, Tammi M, Tammi R, et al. High numbers of macrophages, especially M2-like (CD 163-positive), correlate with hyaluronan accumulation and poor outcome in breast cancer. 2015;66(6):873-83.

8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal AJCajfc. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2018;68(6):394-424.
9. T.C. Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri 2021 [Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>].
10. Anders C, Carey LAJO. Understanding and treating triple-negative breast cancer. 2008;22(11):1233.
11. Vikas P, Borcherdig N, Zhang WJcm, research. The clinical promise of immunotherapy in triple-negative breast cancer. 2018;10:6823.
12. Borri F, Granaglia A, editors. Pathology of triple negative breast cancer. Seminars in cancer biology; 2021: Elsevier.
13. Elston CW, Ellis IOJH. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. 1991;19(5):403-10.
14. Allison KH, Brogi E, ellis IO, FOX SB, Morris EA. WHO Classification of Tumours Breast Tumors. 2019;5 th
15. Van't Veer LJ, Dai H, Van De Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. 2002;415(6871):530-6.
16. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Hepner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. 2018;19(1):40-50.
17. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. 2014;25(8):1544-50.
18. Yu P, Fu Y-XJLi. Tumor-infiltrating T lymphocytes: friends or foes? 2006;86(3):231-45.
19. Li JJ, Tsang JY, Tse GMJC. Tumor Microenvironment in Breast Cancer—Updates on Therapeutic Implications and Pathologic Assessment. 2021;13(16):4233.
20. Stovgaard ES, Nielsen D, Hogdall E, Balslev EJAo. Triple negative breast cancer—prognostic role of immune-related factors: a systematic review. 2018;57(1):74-82.
21. Haschka M, Karbon G, Fava LL, Villunger AJEr. Perturbing mitosis for anti-cancer therapy: is cell death the only answer? 2018;19(3):e45440.
22. Dieci M, Criscitiello C, Goubar A, Viale G, Conte P, Guarneri V, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. 2014;25(3):611-8.
23. Yeong J, Lim JCT, Lee B, Li H, Ong CCH, Thike AA, et al. Prognostic value of CD8+ PD-1+ immune infiltrates and PDCD1 gene expression in triple negative breast cancer. 2019;7(1):1-13.
24. AiErken N, Shi H-j, Zhou Y, Shao N, Zhang J, Shi Y, et al. High PD-L1 expression is closely associated with tumor-infiltrating lymphocytes and leads to good clinical outcomes in Chinese triple negative breast cancer patients. 2017;13(9):1172.
25. Mao Y, Qu Q, Chen X, Huang O, Wu J, Shen KJPo. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. 2016;11(4):e0152500.
26. Schalper KA, Velcheti V, Carvajal D, Wimberly H, Brown J, Pusztai L, et al. In Situ Tumor PD-L1 mRNA Expression Is Associated with Increased TILs and Better Outcome in Breast CarcinomasPD-L1 mRNA Positivity and Outcome in Breast Cancer. 2014;20(10):2773-82.
27. Kitano A, Ono M, Yoshida M, Noguchi E, Shimomura A, Shimoi T, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes are correlated with higher expression levels of PD-1 and PD-L1 in early breast cancer. 2017;2(2):e000150.
28. Denkert C, Von Minckwitz G, Brase JC, Sinn BV, Gade S, Kronenwett R, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. 2015;33(9):983-91.
29. La Rocca G, Anzalone R, Corrao S, Magno F, Rappa F, Marasa S, et al. CD1a down-regulation in primary invasive ductal breast carcinoma may predict regional lymph node invasion and patient outcome. 2008;52(2):203-12.
30. Ren X, Wu H, Lu J, Zhang Y, Luo Y, Xu Q, et al. PD1 protein expression in tumor infiltrated lymphocytes rather than PDL1 in tumor cells predicts survival in triple-negative breast cancer. 2018;19(5):373-80.
31. Sahin Ozkan H, Ugurlu MU, Yumuk PF, Kaya HJP, Research O. Prognostic role of immune markers in triple negative breast carcinoma. 2020;26(4):2733-45.
32. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. 2018;379(22):2108-21.
33. Huang W, Ran R, Shao B, Li HJBCr, treatment. Prognostic and clinicopathological value of PD-L1 expression in primary breast cancer: a meta-analysis. 2019;178(1):17-33.
34. Soare GR, Soare CAJD. Immunotherapy for breast cancer: first FDA approved regimen. 2019;7(1).
35. Al-Jussani GN, Dabbagh TZ, Al-Rimawi D, Sughayer MAJA-oDP. Expression of PD-L1 using SP142 CDx in triple negative breast cancer. 2021;51:151703.
36. Liu F, Lang R, Zhao J, Zhang X, Pringle GA, Fan Y, et al. CD8+ cytotoxic T cell and FOXP3+ regulatory T cell infiltration in relation to breast cancer survival and molecular subtypes. 2011;130(2):645-55.
37. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, Macmillan RD, Grainge MJ, Lee AH, et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. 2011;29(15):1949-55.
38. Liu S, Foulkes WD, Leung S, Gao D, Lau S, Kos Z, et al. Prognostic significance of FOXP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell infiltration. 2014;16(5):1-12.
39. Chen Z, Chen X, Zhou E, Chen G, Qian K, Wu X, et al. Intratumoral CD8+ cytotoxic lymphocyte is a favorable prognostic marker in node-negative breast cancer. 2014;9(4):e95475.
40. Matsumoto H, Thike AA, Li H, Yeong J, Koo S-I, Dent RA, et al. Increased CD4 and CD8-positive T cell infiltrate signifies good prognosis in a subset of triple-negative breast cancer. 2016;156(2):237-47.
41. Salisbury T, Abozina A, Zhang C, Mao E, Bany N, Leo J, et al. Histological subtype is associated with PD-L1 expression and CD8+ T-cell infiltrates in triple-negative breast carcinoma. 2022;57:151901.

42. Gonzalez-Ericsson P, Stovgaard E, Sua L, Reisenbichler E, Kos Z, Carter J, et al. International Immuno-Oncology Biomarker Working Group The path to a better biomarker: application of a risk management framework for the implementation of PD-L1 and TILs as immuno-oncology biomarkers in breast cancer clinical trials and daily practice. 2020;250(5):667-84.
43. Sanchez K, Page D, McArthur HLJ. Immunotherapy in breast cancer: an overview of modern checkpoint blockade strategies and vaccines. 2016;40(2-4):151-62.
44. Shimizu J, Yamazaki S, Sakaguchi S. Induction of tumor immunity by removing CD25+ CD4+ T cells: a common basis between tumor immunity and autoimmunity. 1999;163(10):5211-8.
45. Suttmuller RP, Van Duivenvoorde LM, Van Elsas A, Schumacher TN, Wildenberg ME, Allison JP, et al. Synergism of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and depletion of CD25+ regulatory T cells in antitumor therapy reveals alternative pathways for suppression of autoreactive cytotoxic T lymphocyte responses. 2001;194(6):823-32.
46. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. 2004;10(9):942-9.
47. Petersen RP, Campa MJ, Sperlazza J, Conlon D, Joshi MB, Harpole Jr DH, et al. Tumor infiltrating Foxp3+ regulatory T cells are associated with recurrence in pathologic stage I NSCLC patients. 2006;107(12):2866-72.
48. Gao Q, Qiu S-J, Fan J, Zhou J, Wang X-Y, Xiao Y-S, et al. Intratumoral balance of regulatory and cytotoxic T cells is associated with prognosis of hepatocellular carcinoma after resection. 2007;25(18):2586-93.
49. Hiraoka K, Miyamoto M, Cho Y, Suzuoki M, Oshikiri T, Nakakubo Y, et al. Concurrent infiltration by CD8+ T cells and CD4+ T cells is a favourable prognostic factor in non-small-cell lung carcinoma. 2006;94(2):275-80.
50. Yoshioka T, Miyamoto M, Cho Y, Ishikawa K, Tsuchikawa T, Kadoya M, et al. Infiltrating regulatory T cell numbers is not a factor to predict patient's survival in oesophageal squamous cell carcinoma. 2008;98(7):1258-63.
51. Salama P, Phillips M, Grieff F, Morris M, Zeps N, Joseph D, et al. Tumor-infiltrating FOXP3+ T regulatory cells show strong prognostic significance in colorectal cancer. 2009;27(2):186-92.
52. Bates GJ, Fox SB, Han C, Leek RD, Garcia JF, Harris AL, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. 2006;24(34):5373-80.
53. Mahmoud S, Paish EC, Powe DG, Macmillan RD, Lee AH, Ellis IO, et al. An evaluation of the clinical significance of FOXP3+ infiltrating cells in human breast cancer. 2011;127(1):99-108.
54. West NR, Kost SE, Martin SD, Milne K, deLeeuw RJ, Nelson BH, et al. Tumour-infiltrating FOXP3+ lymphocytes are associated with cytotoxic immune responses and good clinical outcome in oestrogen receptor-negative breast cancer. British Journal of Cancer. 2013;108(1):155-62.
55. Shou J, Zhang Z, Lai Y, Chen Z, Huang J. Worse outcome in breast cancer with higher tumor-infiltrating FOXP3+ Tregs: a systematic review and meta-analysis. 2016;16(1):1-8.
56. Chung YR, Kim HJ, Jang MH, Park SY. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocyte subsets in breast cancer depends on hormone receptor status. 2017;161(3):409-20.
57. Takenaka M, Seki N, Toh U, Hattori S, Kawahara A, Yamaguchi T, et al. FOXP3 expression in tumor cells and tumor-infiltrating lymphocytes is associated with breast cancer prognosis. 2013;1(4):625-32.
58. Lee S, Cho EY, Park YH, Ahn JS, Im Y-H. Prognostic impact of FOXP3 expression in triple-negative breast cancer. 2013;52(1):73-81.
59. Stenström J, Hedenfalk I, Hagerling CB. Regulatory T lymphocyte infiltration in metastatic breast cancer—an independent prognostic factor that changes with tumor progression. 2021;23(1):1-12.
60. Li J, Zhang X, Liu B, Shi C, Ma X, Ren S, et al. The expression landscape of FOXP3 and its prognostic value in breast cancer. 2022;10(14).
61. Murray PJ, Wynn TA. Obstacles and opportunities for understanding macrophage polarization. 2011;89(4):557-63.
62. Gordon S. Alternative activation of macrophages. 2003;3(1):23-35.
63. Solinas G, Germano G, Mantovani A, Allavena P. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation. 2009;86(5):1065-73.
64. Jamiyan T, Kuroda H, Yamaguchi R, Abe A, Hayashi MJ. CD68- and CD163-positive tumor-associated macrophages in triple negative cancer of the breast. 2020;477(6):767-75.
65. Medrek C, Pontén F, Jirstrom K, Leandersson K. The presence of tumor associated macrophages in tumor stroma as a prognostic marker for breast cancer patients. 2012;12(1):1-9.
66. Yang M, Li Z, Ren M, Li S, Zhang L, Zhang X, et al. Stromal infiltration of tumor-associated macrophages conferring poor prognosis of patients with basal-like breast carcinoma. 2018;9(13):2308.
67. Klingen TA, Chen Y, Aas H, Wik E, Akslen LA. Tumor-associated macrophages are strongly related to vascular invasion, non-luminal subtypes, and interval breast cancer. 2017;69:72-80.
68. Yang M, Wu H, Zhao M, Chang C, Lu Q. The pathogenesis of bullous skin diseases. 2019;2:100014.
69. Adams TA, Vail PJ, Ruiz A, Mollaei M, McCue PA, Knudsen ES, et al. Composite analysis of immunological and metabolic markers defines novel subtypes of triple negative breast cancer. 2018;31(2):288-98.

PSS-046 [Meme Patolojisi] [Özet Metin]

MEME KARSİNOMLARINDA TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

İnci Usta¹, Tülin Yalta²

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Edirne; Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Adıyaman

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Edirne

ÖZET

Amaç: Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir, vakaların çoğunluğu özel tipte olmayan invaziv meme karsinomlarıdır (ÖTO, İMK). Farklı klinik davranışlar sergileyebilen meme kanserinde, meme dışına yayılım, prognozla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Tümör yayılımının ilk histolojik bulgusunun, tümör tomurcuklanması (TT) olduğu ileri sürülmektedir. Olumsuz prognostik bir belirteç olarak ortaya çıkan TT'nin, meme karsinomu için önemi ve değerlendirme kriterleri belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızda, ÖTO, İMK vakalarında TT'nin prognostik parametrelerle ilişkisi ve sağkalım üzerine etkisi araştırılarak, potansiyel öngörücü değerini ortaya çıkarmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onaylı, retrospektif çalışmamıza, 01.01. 2014-01.01. 2019 tarihleri arasında TÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda, ÖTO, İMK tanısı alan, 278 meme rezeksiyon vakası dahil edildi. Özel tip içeren, neoadjuvan tedavi alan, preparatlarına erişilemeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hematoksilin&eozen kesitlerde, x400'lük büyütmede, en yoğun 10 alanda TT sayıldı. Mortalite ve rekürrens riski için ROC analiziyle sınır değeri belirlenen TT, düşük ve yüksek dereceli olarak gruplandırıldı. TT'nin prognostik parametrelerle (Pearson, Yates, Fisher Ki-Kare testlerinden uygun olanlarıyla) ve tanı yaşıyla (Mann Whitney U testiyle) ilişkisi, sağkalım üzerine etkisi (Kaplan-Meier testiyle) araştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızdaki vakaların ortalama tanı yaşı 55,1, ortalama takip süresi 61,7 ay idi. TT ≤ 14 ise düşük; >14 ise yüksek dereceli olarak gruplandırıldı. Vakaların 139'u düşük, 139'u yüksek dereceli TT'na sahipti. Yüksek dereceli TT ile artmış tümör boyutu ($p=0,001$), ileri patolojik tümör evresi ($p=0,002$), lenf nodu metastazı ($p<0,001$), lenfatik invazyon ($p<0,001$), kan damarı invazyonu ($p=0,005$), rekürrens ($p=0,014$), mortalite ($p=0,013$), genel sağkalım ($p=0,036$), hastaliksız sağkalım ($p=0,017$) arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı. Tanı yaşı, tümör odak sayısı, histolojik tümör derecesi, perinöral invazyon, insitu duktal karsinom varlığı, biyobelirteçlerle tanımlanan alt tipler ve Ki-67 indeksi ile TT arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamız literatürle uyumlu olarak, meme karsinomlarında TT'nin kolaylıkla kullanılabilir, kötü prognostik histolojik bir parametre olduğunu göstermiştir ve azalmış sağkalım ile ilişkisini desteklemektedir. Meme karsinomlarında, TT değerlendirme kriterlerinin standardizasyonu için araştırma ihtiyacı devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epitelyal mezenkimal geçiş, İnvaziv meme karsinomu, Tümör tomurcuklanması

PSS-047 [Meme Patolojisi] [Özet Metin]

LUMİNAL B GRUBU MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI TİL SKORUNUN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER, TEDAVİ YANITI VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Eylül Altınbaş¹, Emel Ebru Pala¹, Murat Keser², Cem Karaali³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Amaç: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Meme kanserinin moleküler profili prognoz ve tedavi şemasının belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Luminal meme kanserleri, HER2-zengin ve Triple negatif meme kanserlerine (TNMK) göre daha az immünojenik olup neoadjuvan kemo-terapi (NAKT) yanıtları daha düşüktür. İmmünoterapötik tedavilerin yaygınlaşması ile meme kanserinde Tümör İnfiltr eden Lenfosit (TİL) değerlendirmesi immünolojik bir biyobelirteç olarak önem kazanmaktadır. Literatür verileri özellikle TNMK'larda ve HER2-zengin grupta TİL'lerin NAKT yanıtını öngördüğünü ve prognostik öneme sahip olduğunu göstermektedir. Luminal tip meme kanserlerinde ise TİL skoru ile NAKT yanıtı ve sağkalım ilişkisine dair farklı literatür verileri bildirilmektedir. Biz de bu çalışmada Luminal B (HER2+/-) meme kanserlerinde TİL skorunun klinikopatolojik parametreler, tedavi yanıtı ve sağkalım ilişkisini ortaya koyarak literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2013-2022 yılları arasında, meme trucut biyopsisi ile hastanemizde Luminal B tipi meme kanseri tanısı almış, NAKT uygulanmış, tedavi sonrasında opere olmuş ve klinik takiplerine tıbbi onkoloji hasta takip dosyaları üzerinden ulaşılabilen 85 olgu dahil edildi. Tedavi öncesi ve sonrası TİL skorları, klinikopatolojik parametreler ve NAKT yanıtları incelendi.

Bulgular: NAKT öncesi olguların TİL skoru ortalaması %10,6 idi. Tedavi öncesi olguların %11,8'i, tedavi sonrasında ise yalnızca %2,4'ü yüksek TİL skoruna sahipti. NAKT sonrası TİL skorundaki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). NAKT sonrası TİL değerindeki değişimin ER ekspresyonuna etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,04$).

NAKT sonrası aksilla durumuna baktığımızda TİL skoru düşük grupta daha yüksek oranda LNM saptandı ($p=0,03$). Tedavi öncesi ve sonrası TİL skoru ile NAKT sonrası TİL değerlerindeki değişim durumunun patolojik tam yanıt ve sağkalım üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda Luminal B fenotipindeki meme kanserlerinde NAKT sonrası biyobelirteçlerde ve TİL skorundaki değişimler ortaya kondu. TİL skoru ile tedavi yanıtı ve sağkalım arasında ilişki saptanmadı. Luminal B meme kanserlerinde TİL skorunun prognostik ve prediktif değerini gösterebilmek için daha geniş serilerinde araştırılması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Luminal B, meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi, TİL

PSS-048 [Meme Patolojisi] [Özet Metin]

MORFOLOJİK OLARAK “HER2-DÜŞÜK POZİTİF” MEME KANSERİNİN TANINMASI MÜMKÜN MÜDÜR?

Handan Eren¹, Tuçe Söylemez Akkurt¹, Sidar Bağbudar¹, Begüm Çalın Gürbüz¹, Pınar Engin Zerk²

¹Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

²Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

ÖZET

Amaç: Günümüze kadar meme kanserleri immünohistokimyasal olarak ve/veya gen amplifikasyonuna dayalı olarak HER2-pozitif veya HER2-negatif olarak sınıflandırılıp tedavi edilirken bazı HER2-negatif tümörlerin düşük seviyede HER2 ekspresyonu gösterdiği ve bu tümörlerin HER2 hedefli tedavilerden fayda gördüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada amacımız, “HER2-düşük pozitif” olan tümörlerin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya, meme koruyucu cerrahi veya radikal mastektomi uygulanan 150 kadın hasta dahil edildi. Yaş, tümör tipi, histolojik derece, tümör çapı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, pT ve pN evresi, östrojen reseptör durumu ve Ki67 proliferasyon indeksi gibi klinikopatolojik parametreler geriye dönük olarak hasta kayıtlarından elde edildi. HER2 durumu 3 alt gruba ayrıldı: HER2-negatif (Skor 0), HER2-düşük pozitif (immünohistokimya skoru 1 veya skor 2 ve in situ hibridizasyon negatif) ve HER2-pozitif (immünohistokimya skoru 3 veya skor 2 ve in situ hibridizasyon pozitif). Neoadjuvan tedavi almış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. HER2 durumu ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Hastaların medyan yaşı 55 (28-97 yaş aralığında) idi. Hastaların %35’i (n=53) HER2-negatif, %49’u (n=73) HER2-düşük pozitif, %16’sı (n=24) HER2-pozitif olarak gruplandırıldı. Yapılan tek değişkenli analizde HER2 durumu 3 alt gruba ayrılıp klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi incelendiğinde yüksek tümör derecesine sahip olan tümörlerin anlamlı olarak HER2-pozitif grupta olduğu saptandı (p=0.04). HER2 durumu HER2-negatif ve HER2-düşük pozitif olarak

2 alt gruba ayrılıp klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi incelendiğinde ise HER2-düşük pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sıklıkla invaziv lobüler karsinomların görüldüğü tespit edildi (p=0.03). HER2 durumu ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi (p>0.05).

Sonuç: HER2 hedefli tedavi kullanılarak yapılan klinik çalışmaların olumlu sonuçları “HER2-düşük pozitif” meme kanserine olan ilgiyi arttırmaktadır, fakat bu tümörlerin klinikopatolojik özellikleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamız sonucuna göre invaziv lobüler karsinomlarda daha sık olarak HER2-düşük pozitiflik görüldüğü ve bu tümörlerin “HER-düşük pozitif” meme kanserlerinin bir üyesi olabileceği düşünülmektedir, ancak bu hipotezi desteklemek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: her2-düşük pozitif, her2 negatif, meme kanseri

PSS-049 [Meme Patolojisi]

İNVAZİV LOBÜLER MEME KARSİNOM METASTAZINDA TRPS1 EKSPRESYONU

Elif Kuzucular, Aslı Çakır

İstanbul Medipol Üniversitesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Meme kanseri dünya çapında kadınlarda en sık teşhis edilen kanser tipi olup başvuru anında hastaların %10-20’si metastatiktir. Bu yüzden metastatik meme kanserini teşhis etmek büyük önem taşımaktadır. Mevcut klinik uygulamada, GATA3, GCDFP-15 ve mammaprotein, primeri bilinmeyen tümörlerin incelenmesinde yaygın olarak kullanılan memeye özgü immünohistokimyasal (İHK) belirteçlerdir. Yakın zamanda tanımlanan TRPS1, özellikle triple-negatif meme karsinomları için oldukça sensitif ve spesifiktir. Ancak, meme kanserinin özel morfolojik alt tiplerinde TRPS1 ekspresyonu belirsizdir. Bu çalışmada TRPS1 ekspresyonunun metastatik lobüler meme karsinomundaki tanılarda rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Bölümümüzde tanı almış aksilla lenf nodu (LN) metastazlı lobüler meme karsinom (LMK) tanılı 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait H&E boyalı kesitlerden LN metastazı içeren parafin bloklar seçildi, TRPS1 antikoru uygulandı. Nükleer boyanma varlığı pozitif kabul edildi. Boyanma yoğunluğu negatif-hafif-orta-güçlü (0-1-2-3) olarak derecelendirildi. Boyanma yaygınlığı yüzde verilerek değerlendirildi (%1’in altı; 0, %1-10; 1, %11-50; 2, %51-100; 3). Bu iki değer toplanarak İHK skor elde edildi. 0-1 negatif, 2 düşük pozitif, 3-4 orta pozitif, 5-6 yüksek pozitif olarak belirlendi.

Bulgular: Serimizde moleküler özelliklere göre 31 (%56,4) luminal A, 18 (%32,7) luminal B Her2 (-), 5 (% 9,1) luminal B Her2 (+), 1 (%1,8) triple negatif tümör vardı. Ortalama yaş 54,21±12,70

(34-82) idi. 24 vakada (%43,6) tümör hücrelerinde TRPS1 nükleer ekspresyonu saptandı. Luminal A tümörlerde 14 vaka (%25,4), luminal B Her2 (-) tümörlerde 6 vaka (%10,9), Her2 (+) tümörlerde 3 vakada (%5,4) oranında pozitiflik görüldü. 1 tane triple negatif tümörde güçlü pozitiflik saptandı. Çalışmaya sadece LN metastazlı LMK alındı, istatistiksel olarak moleküler gruplar ile metastazdaki TRPS1 ekspresyonu değerlendirildi. Moleküler gruplar arasında TRPS1 ekspresyonunda anlamlı fark saptanmadı. Ancak lobüler karsinomun LN metastazında %43,6 oranında TRPS1 pozitifliği görüldü.

Sonuç: TRPS1'in son zamanlarda meme karsinomları için oldukça sensitif ve spesifik bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda LN metastazlı bulunan LMK'larında TRPS1 ekspresyonunu yüksek oranda saptadık. TRPS1 lobüler meme karsinom metastazlı düşünülen vakalarda immünohistokimyasal panele eklenebilir.

Anahtar Kelimeler: Lobüler karsinom, moleküler gruplar, TRPS1

Giriş ve Amaç

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda en sık teşhis edilen kanser tipi olup başvuru anında hastaların %10-20'si metastatiktir (1). Bu yüzden metastatik meme kanserini teşhis etmek büyük önem taşımaktadır. Mevcut klinik uygulamada, GATA3, GCDFP-15 ve mammaglobin, primeri bilinmeyen tümörlerin incelenmesinde yaygın olarak kullanılan memeye özgü immünohistokimyasal belirteçlerdir. Bu belirteçler arasında, GATA3 nükleer boyanması ve sensitivitesinin yüksek olması nedeni ile en yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, her üç belirtecin de ekspresyonu triple negatif meme kanserinde (TNMK) ER veya HER2 pozitif meme kanserlerine göre daha düşüktür. TNMK'da GATA3 ekspresyonu %15 ila %60 arasında değişirken, ER-pozitif meme kanserinde bu oran %90'ın üzerinde; GCDFP-15 ve mammaglobin TNMK'da daha da düşük duyarlılığa sahiptir (%10-30). Yakın zamanda tanımlanan TRPS1, invaziv meme karsinomu, özellikle TNMK için oldukça sensitif ve spesifiktir (2, 3). Bununla birlikte, meme kanserinin özel morfolojik alt tiplerinde TRPS1 ekspresyonu belirsizdir. Bu çalışmada TRPS1 ekspresyonunun metastatik lobüler meme karsinomundaki tanısal rolünü ve moleküler alt tiplerdeki ekspresyon düzeyini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bölümümüzde tanı almış aksilla lenf nodu (LN) metastazlı lobüler meme karsinom tanı 55 hasta çalışmaya dahil edildi. İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (tarih: 13/07/2023, karar no: E-10840098-772.02-4345). Olgulara ait H&E boyalı kesitler ışık mikroskopunda tekrar incelendi ve tümörü en iyi yansıtan, immünohistokimyasal çalışma için uygun parafin bloklar seçildi ve TRPS1 anti-koru uygulandı. Nükleer boyanma varlığı pozitif kabul edildi.

Boyanma yoğunluğu negatif-hafif-orta-güçlü (0-1-2-3) olarak derecelendirildi. Boyanma yaygınlığı yüzde verilerek değerlendirildi (%1'in altı; 0, %1-10; 1, %11-50; 2, %51-100; 3). Bu iki değer toplanarak İHK skor elde edildi. 0-1 negatif, 2 düşük pozitif, 3-4 orta pozitif, 5-6 yüksek pozitif olarak belirlendi. Tüm istatistiksel hesaplamalarda SPSS (versiyon 21) istatistik programı kullanıldı.

Bulgular

Serimizde moleküler özelliklere göre 31 (%56,4) luminal A, 18 (%32,7) luminal B Her2 (-), 5 (%9, 1) luminal B Her2 (+), 1 (%1,8) triple negatif tümör vardı. Ortalama yaş 54,21±12,70 (34-82) idi. 24 vakada (%43,6) tümör hücrelerinde TRPS1 nükleer ekspresyonu saptandı. Luminal A tümörlerde 14 vaka (%25,4), luminal B Her2 (-) tümörlerde 6 vaka (%10,9), Her2 (+) tümörlerde 3 vakada (%5,4) pozitiflik görüldü. 1 tane triple negatif tümörde güçlü pozitiflik saptandı (Tablo 1). Çalışmaya sadece LN metastazlı lobüler meme karsinomu alındı, istatistiksel olarak moleküler gruplar ile metastazdaki TRPS1 ekspresyonu değerlendirildi. Moleküler gruplar arasında TRPS1 ekspresyonunda anlamlı fark saptanmadı. Ancak lobüler karsinomun LN metastazında %43,6 oranında TRPS1 pozitifliği görüldü.

Tartışma ve Sonuç

TRPS1 yeni bir GATA transkripsiyon ailesi üyesidir ve önemli bir tümör baskılayıcı gendir (4). Luminal meme epitel hücrelerinde ve dolayısıyla bu hücrelerden kaynaklanan kanserlerde spesifik olarak eksprese olduğu ancak myoepitelyal hücrelerde eksprese olmadığı gösterilmiş (5). TRPS1 özellikle triple negatif meme kanseri olmak üzere meme karsinomu için oldukça sensitif ve spesifik bir belirteçtir. Ai D. ve arkadaşları çeşitli meme kanseri türlerini içeren 479 vakaya immünohistokimyasal olarak TRPS1 ekspresyonunu analiz ettiklerinde, TRPS1 ve GATA3'ün ER-pozitif (%98'e karşı %95) ve HER2-pozitif (%87'ye karşı %88) meme karsinomlarında pozitif ekspresyona sahip olduğunu buldu. Bununla birlikte, TNMK'da yüksek düzeyde eksprese edilen TRPS1, metaplastik (%86'ya karşı %21) ve non-metaplastik (%86'ya karşı %51) TNMK'da GATA3 ekspresyonundan önemli ölçüde daha yüksek saptandı (6). Wang J. ve arkadaşları apokrin diferansiasyonu olan ER-/PR-/HER2+ meme karsinomlarının çoğunda TRPS1'i negatif buldu (7). Parkinson B. ve arkadaşları metaplastik meme karsinomlarında TRPS1 ekspresyonunu analiz ettiklerinde, 67 vakada TRPS1'in %91 ve GATA3'ün %55, 2 pozitif olduğunu gösterdi (8).

Biz de bu çalışmamızda aksilla LN metastazlı bulunan lobüler meme karsinomlarında TRPS1 ekspresyonunu yüksek oranda saptadık. Triple negatif 1 vakada güçlü pozitiflik saptanırken, Her2 pozitif grupta %34,5 oranında TRPS1 pozitifliği bulduk. Sonuç olarak TRPS1 lobüler meme karsinom metastazlı düşünülen vakalarda primer odağı belirlemek amacıyla immünohistokimyasal panele eklenebilir.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70 (1) :7-30.
2. Gown AM, Fulton RS, Kandalaft PL. Markers of metastatic carcinoma of breast origin. *Histopathology.* 2016; 68 (1) :86-95.
3. Kandalaft PL, Simon RA, Isacson C, Gown AM. Comparative Sensitivities and Specificities of Antibodies to Breast Markers GCDFP-15, Mammaglobin A, and Different Clones of Antibodies to GATA-3: A Study of 338 Tumors Using Whole Sections. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2016; 24 (9) :609-14.
4. Malik TH, Von Stechow D, Bronson RT, Shivdasani RA. Deletion of the GATA domain of TRPS1 causes an absence of facial hair and provides new insights into the bone disorder in inherited tricho-rhino-phalangeal syndromes. *Mol Cell Biol.* 2002; 22 (24) :8592-600.
5. Rammal R, Goel K, Elishaev E, Soong TR, Jones MW, Zhao C, et al. Utility of TRPS1 immunohistochemistry in confirming breast carcinoma: Emphasis on staining in triple-negative breast cancers and gynecologic tumors. *Am J Clin Pathol.* 2023; 160 (4) :425-34.
6. Ai D, Yao J, Yang F, Huo L, Chen H, Lu W, et al. TRPS1: a highly sensitive and specific marker for breast carcinoma, especially for triple-negative breast cancer. *Mod Pathol.* 2021; 34 (4) :710-9.
7. Wang J, Peng Y, Sun H, Aung PP, Resetkova E, Yam C, et al. TRPS1 and GATA3 Expression in Invasive Breast Carcinoma With Apocrine Differentiation. *Arch Pathol Lab Med.* 2023.
8. Parkinson B, Chen W, Shen T, Parwani AV, Li Z. TRPS1 Expression in Breast Carcinomas: Focusing on Metaplastic Breast Carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2022; 46 (3) :415-23.

PSS-050 [Meme Patolojisi] [Özet Metin]

NEOADJUVAN TEDAVİ UYGULANAN MEME KARSİNOMLARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI TÜMÖRÜ İNFİLTRE EDEN LENFOSİTLERDE CD8/FOXP3 ORANININ KARŞILAŞTIRILMASI, TEDAVİ YANITI VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE KORELASYONU

Hande Nur İnceman, İlkyay Tosun, İtir Ebru Zemheri, Melike Özçelik

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Meme kanserinde tümörü infiltrate eden lenfositler (TİL) son yıllarda prognostik bir belirteç olarak önem kazanmaktadır. Literatürde neoadjuvan tedavi (NAT) sonrası rezidü tümörde TİL'lere yönelik çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmada NAT uygulanan meme kanserinde olgularının NAT öncesi ve sonrası tümör dokularında TİL'leri morfolojik olarak hem de CD8 ve FOXP3 immunohistokimyasal boyaları ile değerlendirdikten sonra tedavi yanıtına etkisini, meme kanserinin bilinen prognostik faktörleri ile ilişkisini,

genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü arşivinden neoadjuvan tedavi uygulanan 105 meme kanseri vakasına ait tedavi öncesi biyopsi ve tedavi sonrası rezeksiyon materyalleri değerlendirmeye alınmıştır. Bu vakalara ait biyopsi ve rezeksiyon materyallerine CD8 ve FOXP3 immunohistokimyasal boyaları uygulanmış ve değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tedavi yanıtı patolojik komplet yanıt (pCR) olan olguların NAT öncesi TİL değeri, tedavi yanıtı non-pCR olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,004; p<0,05). pCR olgularının moleküler alt tiplerine bakıldığında; %68.4'ü Luminal B, %15.8'i HER2 pozitif, %15.8'i Triple negatif meme kanserine olduğu izlenmiştir. NAT öncesi TİL düzeyi şiddetli olan olguların Miller Payne skoru, TİL düzeyi hafif olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,022; p<0,05). Tedavi yanıtı pCR olan olguların NAT öncesi CD8 değeri, tedavi yanıtı non-pCR olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,019; p<0,05). Histolojik derecesi 2 olan olguların NAT öncesi TİL değeri, derecesi 3 olanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,022; p<0,05). Histolojik derecesi 2 olan olguların NAT öncesi CD8/FOXP3 değeri, derecesi 3 olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,018; p<0,05). Histolojik derecesi 1 olan olguların NAT sonrası CD8 değeri, 3 olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,023; p<0,05). ypT evresi Tis olan olguların NAT öncesi TİL ve CD8 değerleri, ypT evresi T2 ve T3+ T4 olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,017; p=0,001; p<0,05). ypT evresi T1 olan olguların NAT öncesi FOXP3 değeri, ypT evresi T3+ T4 olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,008; p<0,01). Genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım ile NAT öncesi ve sonrası TİL, CD8, FOXP3 ve CD8/FOXP3 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Sonuç: Bu çalışmada tedavi öncesi yüksek TİL ve CD8+TİL varlığının neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıtla ilişkili olduğu saptanmıştır. Literatürde bir çok çalışmada TİL'ler özellikle Triple negatif ve HER2-pozitif meme kanserinde tedaviye yanıtın öngörücüsü olarak değerlendirilmiş olup; tedaviye yanıtı tahmin etmenin en zor olduğu grup, en yaygın olan hormon pozitif grup olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızın önemli bir bulgusu; tedavi öncesi tru-cut biyopsilerde özellikle TİL ve CD8 değerlendirilmesinin hormon pozitif grupta da tedavi yanıtını öngörmeye önemli bir biyobelirteç olabileceği yönündedir. Çalışmamızda NAT öncesi ve sonrası TİL, CD8, FOXP3, CD8/FOXP3 oranı ve genel sağkalım ile hastaliksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamız özellikle rezidü tümörlerde tek başına TİL odaklı değerlendirmeler yerine nodal metastaz, lenfovasküler invazyon gibi diğer prognostik faktörlerle kombine değerlendirilecek risk sınıflandırma sistemlerine ihtiyaç olduğunu destekler özelliktedir.

Anahtar Kelimeler: Meme, neoadjuvan, TİL, CD8, FOXP3, sağkalım

PSS-051 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi]

MİKROSATELLİT İNSTABİL KOLOREKTAL KARSİNOM OLGULARINDA CDX2, SOX2, STAT1 VE BRAF V600E EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE KLİNİKOPATOLOJİK BELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ

Özgecan Demir¹, Semin Ayhan², Ömer Atmış², Hanife Seda Mavili², Ömer Acar³

¹Harakani Devlet Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kars

²Celal Bayar Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, Manisa

³Celal Bayar Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Onkoloji Bilim Dalı, Manisa

ÖZET

Amaç: Mikrosatellit instabil (MSI) kolon tümörleri, mikrosatellit stabil (MSS) olanlardan farklı klinikopatolojik özelliklere sahiptir ve kolorektal adenokarsinomlarda (KRK) mikrosatellit instabilite iyi prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada MSS tümörler ile MSI tümörler arasındaki farkları daha iyi tanımlayabilmek için bazıları prognostik olduğu bilinen, bazıları kanser onkogenezinde yeni araştırılmaya başlanmış CDX2, STAT1, BRAF ve SOX2 immünohistokimyasal (İHK) belirteçleri incelenerek bu iki tümör grubunda ekspresyon farklılıklarını, sağkalıma ve histopatolojik özelliklere etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2000-2018 yılları arasında hastanemizde rezeke edilen 593 KRK olgusu İHK yöntemiyle instabilite açısından değerlendirilmiş ve MSI/MSS tümörler belirlenmiştir. Her iki tümör grubunda histopatolojik ve klinik parametreler incelenmiş, CDX2, BRAF, SOX2 ve STAT1 immün belirteçleri, doku mikroarray yöntemi ile çalışılarak gruplar arasındaki farklılıklar belirlenmiştir. Ayrıca prognoz bilgilerine sahip olduğumuz 353 hastada bu immün belirteçlerin sağkalıma etkileri araştırılmıştır.

Bulgular: BRAF ekspresyonu; MSI, sağ kolon yerleşimi, artmış tümör boyutu ve kötü diferansiyasyon, CDX2 ekspresyonu; MSS, sol kolon yerleşimi, iyi diferansiyasyon ve azalmış perinöral invazyon, SOX2 ekspresyonu; kötü diferansiyasyon ve tümörü infiltre eden lenfositlerde (TİL) artış, STAT1 ekspresyonu; MSI, sağ kolon yerleşimi, kötü diferansiyasyon, erken invazyon seviyeleri, artmış TİL ve yüksek tümör tomurcuklanması ile ilişkili bulunmuştur. MSI grupta yüksek peritümöral lenfosit seviyesi, MSS grupta ise yüksek CDX2 ve STAT1 nükleer ekspresyonu, artmış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda CDX2 ekspresyonu MSS olgularda iyi prognozla ilişkili saptanmış olup ekspresyonunu değerlendirmede standardizasyon gerektiği düşünülmüştür. Prognoz ve tedavi yanıtını öngörmede ve etkin tedavi yönetiminde yardımcı olacağı için BRAF mutasyonunun araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır. SOX2 ekspresyonu TİL artışı ile ilişkili saptanmış

olup, immünoterapinin başarısını öngörmede kullanılabileceği düşünülmüş, prognoza etkisi ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini inceleyen çalışmalar yapılması gerektiği saptanmıştır. STAT1'in prognostik bir belirteç olduğu saptanmış, farklı yollarla prognoz üzerinde farklı etkiler oluşturduğu düşünülmüştür. STAT1 için İHK değerlendirmenin standardize edilmesi ve hücresel komponentlerdeki ekspresyon farkının vurgulanması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca artmış TİL oranları ile ilişkisi nedeniyle immünoterapiyi yönlendirebilecek bir belirteç olarak da araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mikrosatellit instabilite, CDX2, SOX2, BRAF V600E, STAT1

Amaç

Kolorektal kanserler (KRK) dünya genelinde en sık görülen dördüncü kanser olması ve kanser kaynaklı ölümler sıralamasında üçüncü sırada yer alması nedeniyle önemli bir sağlık problemidir (1). Kolorektal kanserlerin gelişimsel sürecine moleküler karsinogenez açısından bakıldığında %15- 20'sinde replikasyon hatalarından kaynaklanan Mikrosatellit instabilite (MSI) yolağının etkili olduğu görülmektedir. Replikasyon hataları normal şartlarda Mismatch Repair (MMR) sistemi tarafından tamir edilebilecek hatalardır (2). MSI, dört ana MMR genlerinden birinin (MLH1, MSH2, MSH6 veya PMS2) mutasyonla inaktivasyonundan kaynaklanır (3, 4). MSI kolon tümörleri, mikrosatellit stabil (MSS) olanlardan farklı klinikopatolojik özelliklere sahiptir ve kolon adenokarsinomlarında mikrosatellit instabilite iyi prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada MSS tümörler ile MSI tümörler arasındaki farkları daha iyi tanımlayabilmek için bazıları prognostik olduğu bilinen, bazıları ise kanser onkogenezinde yeni araştırılmaya başlanmış CDX2, STAT1, BRAF ve SOX2 immünohistokimyasal (İHK) belirteçleri incelenerek bu iki tümör grubunda ekspresyon farklılıklarını, sağkalıma ve histopatolojik özelliklere etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. CDX2, intestinal kanal epitelinin gelişimini ve farklılaşmasını düzenleyen, KRK'da progresyonu ve yayılmayı inhibe eden bir tümör supresördür (5). CDX2 ekspresyonunun kaybı, kötü diferansiyasyon, ileri hastalık evresi, proksimal yerleşim ve mikrosatellit instabilite ile ilişkilendirilmiştir (6). Yakın zamanda, geniş bir kolorektal karsinom grubunda, CDX2 ekspresyon kaybının daha kısa genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7, 8). BRAF onkogeni, 7q34 kromozom kolunda bulunan Raf kinaz ailesinin bir üyesidir ve mitojenle aktive olan protein kinaz sinyal yolağında önemli bir bileşendir. KRK'lı hastaların yaklaşık %10'unda BRAF mutasyonu bulunur ve bu mutasyon hücresel proliferasyon ve tümör büyümesi ile sonuçlanır (9). BRAF p. V600E mutasyonu, MLH1 promotör hipermetilasyonu sonucu MSI tümör oluşumuna yol açar ve bu yolda daha fazla izlenir (10). BRAF mutant kolon tümörleri kadın cinsiyet, ileri yaş, proksimal yerleşim, ileri TNM evresi, diferansiyasyon kaybı ve müsinoz histoloji ile ilişkilendirilmiştir (11-13). Bununla bir-

likte sonraki çalışmalarda BRAF mutasyonunun MSI ve MSS tümörlerde farklı prognostik etkiye sahip olduğu görülmüştür (14-16). STAT1'in (sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 1 aktivatörü) hücre proliferasyonunu baskılayarak ve immün yanıtı regüle ederek anti-onkojenik rol oynadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (17). Ancak IFN ilişkili hücre içi sinyal yolağında önemli bir transkripsiyon faktörü olup pro-onkojenik bir molekül olarak hareket edebilir. Ek olarak, tümör immün gözetimi üzerinde olumsuz etki yapabilir. STAT1, tümör hücrelerinde T hücresi ve NK hücre fonksiyonlarını inhibe eden PD-L1 ekspresyonunu indükler. STAT1 ve PD-1/PD-L1 ekspresyonu arasındaki pozitif korelasyona dayanarak, STAT1'in MSI kolorektal kanserlerde pro-onkojenik bir rol oynaması mümkündür (18). Bugüne kadar bildirilen kanserler için STAT1'in prognostik potansiyeli değişken ve hatta bazen tartışmalı olmuştur. SOX2, 3q26.3 – q27 kromozomunda yer alır ve cinsiyeti belirleyen Y bölgesi (SRY) benzeri kutu (SOX) gen ailesinin bir üyesidir. SOX2 proteini, transkripsiyonel bir faktör olarak, embriyonik kök hücrenin kendini yenilemesi ve pluripotensinin korunmasında önemli rol oynar. SOX2'nin ayrıca tümörjeniteye dahil olduğu bildirilmiştir. Çok sayıda çalışma, SOX2'nin meme kanseri, over kanseri, akciğer kanseri ve sindirim sistemi kanserleri gibi çeşitli tümörlerle ilişkili olduğunu göstermiştir (19). Yakın zamanda, SOX2'nin KRK'larda yüksek TNM evresi, lenf nodu metastazları ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (20-23). Bununla birlikte, SOX2'nin aşırı ekspresyonunun, mTOR yolağının inhibisyonu yoluyla KRK hücresi proliferasyonunu baskıladığını gösteren raporlar da vardır (24). SOX2, KRK'da olası bir prognostik belirteç olabilir. Bununla birlikte bu konuda kesin yargıya ulaştırılan yeterli çalışma yoktur. MSI kolorektal kansinogenezde önemli basamakları kontrol eden, prognostik ve tedavi ilişkili özellikleri olan bu belirteçlerin ekspresyonunu değerlendirmek, bu tümör grubunu daha iyi tanımanızı ve MSI yolaktaki moleküler süreçleri daha iyi anlamamızı sağlayacaktır. Aslında bu belirteçlerin özellikleri MSS tümörlerde de yeterince aydınlatılabilmemiş değildir. MSS ve MSI tümörler arasındaki farkı daha iyi anlamak, KRK hastalarında daha hızlı tanısal yaklaşımlar ve daha doğru tedavi protokolleri sonucunu beraberinde getirecektir.

Gereç ve Yöntem

2021-062 numaralı projemiz, 09.06.2021 tarihli toplantıda 20.478.486 karar no ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan, 2000-2018 yılları arasında kolon rezeksiyon materyalinde ya da konsültasyon olarak gönderilen rezeksiyon bloklarında tanı almış 603 kolorektal kansinoma olgusu ile çalışmaya başlandı. Olguların hematoksilen&eoizin (HE) boyalı preparatları ve parafin blokları arşivden çıkarıldıktan sonra tüm preparatlar incelendi ve histopatolojik tanı, derece ve tümör evresi yanı sıra histopatolojik prognostik verileri tekrar değerlendirildi. İncelenen

603 olgudan neoadjuvan tedavi almış ve tedaviye tam yanıt göstermiş 6 olgu, FAP'lı 3 olgu ve 1 mikst adenonöroendokrin kansinoma olgusu çalışma dışı bırakıldı ve geriye kalan 593 olgu çalışma grubuna alındı. Konsültasyon olgularından bazılarında rapordaki eksiklikler nedeniyle bir kısım veriye ulaşılamadı ancak bu olgular çalışmadan dışlanmadı. Her olgu için tüm preparatlar incelendikten sonra lezyonu temsil eden, en çok tümör dokusu içeren preparat ve parafin blok seçildi. Bu bloklardan doku mikroarray yöntemi kullanılarak çalışma blokları hazırlandı. Kolon rezeksiyon materyallerine ait tüm H&E boyalı kesitler histopatolojik tanı, histolojik derece, lenfovasküler invazyon (LVİ), venöz invazyon, perinöral invazyon (PNİ), tümör tomurcuklanması (TT), az diferansiyel kümeler (PDC), intratumöral ve peritümöral lenfositik yanıt, Crohn benzeri yangısal yanıt, fokal müsinöz diferansiyasyon, invazyon seviyesi, tümör depoziti (TT), lenf nodu metastazı, TNM evresi, cerrahi sınır durumu açısından yeniden incelendi. Histopatolojik tanı ve histolojik derece DSÖ (2019), tümör evresi AJCC (8. Baskı, 2017) kanser evreleme kılavuzu ve CAP (2021) kılavuzuna göre değerlendirildi. MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 için kontrol olarak normal kolon dokusu, SOX2 için testis germ hücreli tümörü, CDX2 için normal kolon mukozası, BRAF V600E için tiroid papiller kansinomu ve STAT1 için tonsil dokusu kullanıldı. Tümör hücrelerinde DNA onarım gen proteinlerinin retansiyonunu ya da kaybını değerlendirmek için %10 cutoff değeri kullanıldı. MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 antikolarının hepsi ile %10'un üzerinde tümör hücresinde nükleer ekspresyon saptanması MSS olarak değerlendirildi. Tümör hücrelerinde MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 antikolarından en az biri ile nükleer ekspresyon kaybı saptanması durumunda MSI olarak değerlendirildi. Normal kolon mukozası, inflamatuvar hücreler ve stromal hücreler pozitif internal kontrol olarak kabul edildi. CDX2 antikoru değerlendirmek için tümör hücrelerinde %10 cut-off değeri kullanıldı. Hiç nükleer boyanma olmaması durumunda negatif, %10'un altında tümör hücresinde nükleer boyanma zayıf pozitif, %10'un üzerinde tümör hücresinde nükleer boyanma ise güçlü pozitif olarak değerlendirildi. SOX2 antikoru tümör hücrelerinde değerlendirmek için %10 cut-off değeri kullanıldı. Hiç nükleer boyanma olmaması durumunda negatif, tümör hücrelerinde %10'u aşan herhangi bir oranda nükleer boyanma olması durumunda pozitif olarak değerlendirildi. BRAF V600E antikoru için sitoplazmik boyanmalar esas alındı. Tümör hücrelerinde reaksiyon saptanmaması: 0, zayıf derecede sitoplazmik reaksiyon: 1, orta derecede sitoplazmik reaksiyon: 2, kuvvetli derecede sitoplazmik reaksiyon: 3 olarak skorlandı. STAT1 antikoru için nükleer ve sitoplazmik boyanma ayrı ayrı değerlendirildi. Nükleer ekspresyon var ya da yok şeklinde skorlandı. Sitoplazmik ekspresyon ise boyanma yoğunluğuna göre 4 kategoride skorlandı: -Hiç sitoplazmik boyanma olmaması: Negatif, -Hafif boyanma: +1, -Orta derecede boyanma: +2, -Güçlü boyanma: +3. STAT1 değerlendirmesinde standart kurallar olmadığı için farklı varyasyonlarda STAT1'i analizleri yapılmıştır:

- STAT1 Nükleer: Nükleer boyanma varlığı ya da yokluğu
- STAT1-Sitoplazmik 1 (STAT1 – St1) : Negatif / +1 / +2 ve +3 olarak değerlendirildi.
- STAT1- Sitoplazmik 2 (STAT1 – St2) : Negatif ve +1 / +2 ve +3 olarak değerlendirildi.
- STAT1-Sitoplazmik 3 (STAT1 – St3) : Negatif, +1 ve +2 / +3 olarak değerlendirildi.
- STAT1 (+/-) : STAT1’de nükleer ya da sitoplazmik farketsiz herhangi bir boyanma olması pozitif, hiçbir boyanma olmaması negatif olarak değerlendirildi.

MSI ve MSS tümörlerde immünohistokimyasal olarak bu 4 belirtecin ekspresyonu araştırıldı ve yukarıda bahsedilen histopatolojik parametreler yanı sıra klinikopatolojik parametreler de incelenerek aralarındaki ilişkiler değerlendirildi. Son olarak da tüm çalışma grubu içinde, hastanemizdeki tedavi alan ve düzenli izlemi yapılan olgular prognostik değerlendirme için elde edilen verileri ile ayrı bir grup olarak ele alınıp bu belirteçlerin MSI ve MSS kolon tümörlerinde sağ kalıma etkisini belirlemek için sap kalım analizleri yapıldı. Çalışma sonucunda elde edilen tüm veriler kişisel bilgisayarda SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26. sürümü ile incelendi. Parametrelerin korelasyonunun araştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher’in Exact testleri kullanıldı. Tüm değerlendirmelerde istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi. p değeri 0,05 ile 0,10 arasında ise sınırda anlamlılık olarak değerlendirildi.

Bulgular

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan, 2000-2018 yılları arasında kolon rezeksiyon materyalinde ya da konsültasyon olarak gönderilen rezeksiyon bloklarında tanı almış 603 kolorektal karsinom olgusu ile çalışmaya başlandı. Bu olgular içinde yeterli dokümantasyonu sağlanamayan olgular dışlandıktan sonra toplam 593 olgunun verileri değerlendirildi. Tüm olgularda MMR proteinlerinin ekspresyonu immünohistokimyasal olarak incelendi ve histopatolojik ve klinik parametreler MSI ve MSS tümörlerde karşılaştırıldı. 593 olgunun 113’ü (%19,1) MSI gösterirken, 480’i (%80,9) MSS olarak belirlendi. MSS tümörler ile MSI tümörler, uygulanan dört İHK’sal belirteç açısından karşılaştırıldı;

MSS tümörler, MSI tümörlere kıyasla CDX2 ile anlamlı olarak daha fazla boyandı. ($p < 0,001$). MSI olgularda BRAF anlamlı olarak daha yüksek oranda ekspresyon gösterdi ($p < 0,001$). SOX2, STAT1 nükleer boyanma, herhangi bir STAT1 boyanması ve STAT1 sitoplazmik-3 boyanması ile gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. STAT1 sitoplazmik-1 ve STAT1 sitoplazmik-2 boyanmaları ise MSI grupta anlamlı olarak daha yüksekti (Sırasıyla $p = 0,09$ ve $0,011$).

Cinsiyet ile hiçbir immün belirteç arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

Tümörlerin yerleşim yerleri açısından değerlendirildiğinde; CDX2 sol kolon tümörlerinde ($p = 0,001$), BRAF ise sağ kolon

tümörlerinde anlamlı olarak daha fazla eksprese edilmekteydi ($p < 0,001$). SOX2 ile lokalizasyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. STAT1’de ise nükleer ya da sitoplazmik herhangi bir komponentteki boyanma sağ kolon lokalizasyonlu tümörlerde anlamlı olarak yüksek bulundu (STAT1 Nükleer; $p < 0,001$, STAT1 Sitoplazmik-1; $p = 0,013$, STAT1 Sitoplazmik-2; $p = 0,028$, STAT1 Sitoplazmik-3; $p = 0,005$, STAT1 (+/-); $p = 0,02$)

BRAF ekspresyonu ise tümör boyutu arttıkça anlamlı olarak artmaktaydı ($p = 0,014$). Diğer immün belirteçler ile tümör boyutu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

STAT1 sitoplazmik-2 boyanmasında yüksek ekspresyon oranlarıyla materyalde non-neoplastik kolon mukozasındaki adenomatöz polip varlığı arasında anlamlı ters ilişki bulundu ($0,041$). Diğer belirteçler ile adenomatöz polip varlığı, proksimal/distal ya da radyal cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı ilişki yoktu ($p > 0,05$).

Tümör hücrelerinde diferansiyasyon azaldıkça CDX2’de ekspresyon kaybı da anlamlı olarak azaldı ($p = 0,033$). BRAF da ise tümör diferansiyasyonu ile boyanma oranı arasında ters bir ilişki vardı; diferansiyasyon arttıkça boyanma oranları anlamlı olarak düşmekteydi ($p < 0,001$). SOX2 iyi diferansiye tümörlerde anlamlı olarak daha az eksprese edildi ($p = 0,002$). STAT1’de de nükleer ya da sitoplazmik herhangi bir komponentteki boyanma diferansiyasyon arttıkça anlamlı olarak azalma gösterdi (STAT1 Nükleer; $p = 0,001$, STAT1 Sitoplazmik-1; $p < 0,001$, STAT1 Sitoplazmik-2; $p < 0,001$, STAT1 Sitoplazmik-3; $p = 0,004$, STAT1 (+/-); $p = 0,005$).

BRAF ekspresyonu müsinöz adenokarsinomlarda artış gösterme eğiliminde olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi. Diğer immün belirteçler ile müsinöz morfoloji arasında ilişki saptanmadı. Fokal müsinöz diferansiyasyon varlığı ile de immün belirteçler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

LVİ ve venöz invazyon ile hiçbir immün belirteç arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

PNİ açısından bakıldığında, CDX2 ekspresyon oranı azaldıkça PNİ oranının anlamlı olarak arttığı saptandı ($0,018$). Diğer belirteçler ile PNİ arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

İntratümöral lenfosit sayısındaki artış ile STAT-1’de oluşan herhangi bir boyanma ve STAT1-St. -3 boyanması anlamlı olarak artış göstermekteydi (sırasıyla $p = 0,008$, $p = 0,002$). STAT-1’in varyasyon boyanmaları ile birlikte incelendiğinde, bu anlamlılığın daha çok sitoplazmik boyanma şiddetindeki artıştan kaynaklandığı görüldü.

Peritümöral lenfosit sayısındaki artış ile CDX2 dışındaki tüm belirteçlerde anlamlı bir ilişki saptandı. Ancak bu anlamlılığı daha iyi yorumlayabilmek için peritümöral lenfositler yok ve düşük / yüksek olacak şekilde iki gruba ayrıldığında sadece STAT1 sitoplazmik varyasyon boyanmaları ile anlamlı peritümöral lenfosit artışı görüldü (STAT1 Sitoplazmik-1; $p = 0,031$, STAT1 Sitoplazmik-2; $p = 0,029$, STAT1 Sitoplazmik-3; $p = 0,019$).

Crohn benzeri yanıt ile immün belirteçler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Az diferansiye kümeler ile immün belirteçler arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

TT derecesi ile sadece STAT1 nükleer, STAT1-St. -3 ve STAT1 (+/-) boyanması arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. STAT1 nükleer ($p=0,022$), STAT1-St. -3 ($p=0,029$) ve STAT1 (+/-) boyanması ($p=0,017$) TT derecesi arttıkça artmaktaydı. İmmün belirteçler ile tümör depoziti arasında anlamlı ilişki saptanmadı. CDX2 ve STAT1 sitoplazmik-2 boyanması ile LN metastazında sınırda anlamlılık gösteren ters korelasyon saptandı.

İnvazyon seviyesini T1, T2 (Erken evre) ve T3, T4a, T4b (İleri evre) şeklinde iki gruba ayırdığımızda STAT1-St. -1 ($p=0,007$) ve STAT1-St-2 ($p=0,002$) anlamlı olarak erken invazyon seviyelerinde, STAT1-St-3 ($p=0,057$) ise sınırda anlamlı olarak erken invazyon seviyelerinde daha çok boyandı. Diğer belirteçlerle invazyon seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sağkalım ile immün belirteçlerin ilişkisi incelendiğinde;

Çalışmada ele alınmış olan immün belirteçlerin uzak metastaz oluşumu ile ilişkilerini incelediğimizde; STAT1'de herhangi bir pozitiflik saptanması durumunda tanı anında uzak metastaz bulunma olasılığı sınırda anlamlı olarak daha az saptandı (STAT1 (+/-); $p=0,077$). Diğer belirteçler ile tanı anında uzak metastaz olması ya da tanı sonrasında uzak metastaz bulunması arasında anlamlı ilişki yoktu.

İmmün belirteçler ile klinik evre ve neoadjuvan tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmada ele alınmış olan immün belirteçlerin prognostik etkisini incelediğimizde; Genel grupta ve MSI grupta CDX2 boyanması ile anlamlı bir veri elde edilmedi. MSS grupta ise CDX2'nin boyanma oranı ve şiddetiyle orantılı olarak genel ve progresyonsuz sağkalımın arttığı saptandı (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,002$). BRAF ile boyanma oranı ve şiddeti arttıkça sağkalım düşme eğiliminde olsa da hiçbir grupta anlamlı farklılık saptanmadı. SOX2 negatif olgularda üç grupta da sağkalımın yüksek olduğu izlense de anlamlı ilişki saptanmadı. STAT1 nükleer pozitifliği ile yalnızca genel grupta GS ile anlamlı ($p=0,049$) sağkalım oranları izlendi. MSS ve MSI grupta ise anlamlı bir ilişki saptanmadı. STAT1 sitoplazmik-1, sitoplazmik-2 ve sitoplazmik-3 boyanmaları hiçbir grupta sağkalım ile anlamlı bir ilişki göstermedi. STAT1'de herhangi bir pozitiflik durumunda yalnızca genel grupta sağkalım anlamlı olarak artma göstermekteydi ($p=0,025$).

Sonuç

MSI kolon tümörleri ile MSS kolon tümörleri farklı klinikopatolojik özelliklere sahip olup, kolon adenokarsinomlarında mikrosatellit instabilite iyi prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. Kolon adenokarsinomlarında her iki grupta da prognozu öngörmek, tedavi yöntemini belirlemek ve yeni tedavi yöntemleri oluşturmak amacıyla çok sayıda immün belirteç araştırma konusu olmuştur. Biz de çalışmamızda MSS tümörleri ile MSI tümörleri arasındaki farkları daha iyi tanımlayabil-

mek için bazıları prognostik olduğu bilinen, bazıları ise kanser onkogenezinde yeni araştırılmaya başlanmış CDX2, STAT1, BRAF ve SOX2 immünohistokimyasal (İHK) belirteçleri inceleyerek bu iki tümör grubunda ekspresyon farklılıklarını, sağkalım ve histopatolojik özelliklere etkilerini araştırmayı hedefledik.

Gastrointestinal kanal maligniteleri için ayırıcı tanıda önemli bir belirteç olan CDX2 intestinal gelişim ve onkogeneze ana düzenleyici transkripsiyon faktörlerinden biri olup ekspresyonu intestinal epitele yüksek oranda spesifiktir (7). CDX2 ekspresyonunun kaybı, kötü diferansiyasyon, ileri hastalık evresi, proksimal yerleşim, vasküler invazyon ve mikrosatellit instabilite ile ilişkilendirilmiştir (6, 7). Literatürde yakın zamanda yapılan çalışmalarda, CDX2 ekspresyon kaybının daha kısa GS ve PS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7, 8).

Literatürde kötü prognostik faktörlerle CDX2 kaybı ilişkisi değişkenlik göstermektedir. Bu durum CDX2'nin prognoza etkisinin diğer faktörlerden bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Literatürde tümör hücrelerinde CDX2'nin iyi ve orta diferansiye tümörlerde daha yoğun boyandığı ve az diferansiye tümörlerde boyanma şiddetinin azaldığı belirtilmektedir (25). Bizim çalışmamızda hiç nükleer boyanma olmaması durumunda negatif, %10'un altında tümör hücresinde nükleer boyanma zayıf pozitif, %10'un üzerinde tümör hücresinde nükleer boyanma ise güçlü pozitif kabul edilmiş olup, CDX2, 9 olguda (%1,5) tamamen negatif, 43 olguda (%7,3) zayıf pozitif, 541 olguda (%91,2) ise güçlü pozitif izlenmiştir. Çalışmamızda MSS tümörler, MSI tümörlere kıyasla CDX2 ile anlamlı olarak daha fazla oranda boyanmıştır. Ayrıca CDX2 kaybı görülen ve zayıf boyanma gösteren olgularımız anlamlı olarak sağ kolon lokalizasyonlu olup, anlamlı olarak daha kötü diferansiyasyon göstermektedir. Ancak CDX2'nin prognostik belirteç olarak klinik kullanımı halen tartışmalıdır. Yakın tarihli bir çalışmada CDX2 kaybının yalnızca MSS grupta sağkalımı olumsuz etkilediği saptanmıştır (26). Çalışmamızda MSS olgularda CDX2 ekspresyon kaybıyla birlikte GS ve PS'nin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. MSI grupta CDX2 boyanması ile sağkalım arasında anlamlı bir veri elde edilememiştir. Çalışmamızda klinik evre, T evresi, sistemik nüks, LVİ, venöz invazyon, TIL, Crohn benzeri yangısal yanıt, tümör depoziti varlığı, fokal müsinoz diferansiyasyon, TT, PDC ile CDX2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak CDX2 ekspresyon kaybı ile LN metastaz oranı sınırda anlamlı, PNI ise anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmamızda CDX2 ekspresyon kaybı, MSI varlığıyla önemli ölçüde korele olup, yüksek tümör derecesi, sağ kolon lokalizasyonu ve PNI varlığı ile ilişkilidir, MSS tümörlerde kötü prognoz göstergesi iken, MSI tümörlerde prognoz ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak yukarıda ifade edildiği gibi söz konusu çalışmalarda CDX2 ekspresyonunu değerlendirmek için farklı kriterler kullanılmıştır. CDX2 ekspresyon kaybı önümüzdeki süreçte prognostik değerlendirme amacıyla kullanıma girecekse cut off değerinin belirlenmesi ve standardizasyon için çok sayıda çalışma gereklidir.

KRK'larda, MSI olgularda Lynch sendromunu dışlaması, prognoz ve tedaviye yön vermesi nedeniyle BRAF mutasyonu değerlendirilmesi önerilmektedir (27). Literatürde BRAF mutasyonunun, MSI tümörlerin %41- 53'ünde, MSS tümörlerin %5'inde bulunduğu bildirilmekte olup, MSI tümörlerde anlamlı olarak yüksek saptanmaktadır (27-30). BRAF mutant kolon tümörleri kadın cinsiyet, ileri yaş, proksimal yerleşim, ileri TNM evresi, kötü diferansiyasyon ve müsinöz histoloji ile ilişkilendirilmiştir (11-13). Bununla birlikte BRAF mutasyonunun MSI ve MSS tümörlerde farklı prognostik etkiye sahip olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (14-16). BRAF mutasyonunun MSS tümörlerde kötü prognostik faktör, MSI tümörlerde ise erken evre ile ilişkili olup iyi prognoz göstergesi olduğu ileri sürülmektedir (9). Seppala ve ark. çalışmalarında BRAF mutasyonu varlığının kötü prognoz ile ilişkilendirilmesine rağmen MSI/BRAF mutant olanların hastaliksız sağkalımının daha uzun olduğunu saptamışlardır. Bu durumu MSI'nın prognoz üzerindeki olumlu etkisi ile açıklamışlardır. MSS tümörlerde ise BRAF mutasyonu gösteren olguların daha kötü prognozlu olduğunu saptamışlar, ve bunu da BRAF mutasyonunun kötü prognostik etkisi ile açıklamışlardır (31). Lochhead ve ark. MSI ve BRAF mutasyon varlığı ile sağkalımı inceledikleri çalışmalarında 5 yıllık sağkalımı MSS/BRAF mutant olan grupta %46, MSS/BRAF wild tip olan grupta %65, MSI/BRAF mutant olan grupta %73, MSI/BRAF wild tip olan grupta %79 oranında bulmuştur. Bu çalışmada BRAF mutasyon varlığı mortaliteyi artırırken, MSI varlığının azalttığı sonucuna varılmıştır (30). Bu çalışmalarda BRAF mutasyonu immünohistokimyasal ve moleküler yöntem ile çalışılmış olup, immünohistokimyasal yöntem %93 duyarlılık, %96 özgüllük ile moleküler yöntem ile korele bulunmuştur (32). Bizim çalışmamızda da maliyet ve zamandan tasarruf amacı ile BRAF mutasyon analizi için immünohistokimyasal yöntemi kullanılmıştır. Klinik çalışmalarda Evre II ve III MSI tümörlerde 5-FU tedavisinin etkisiz olduğu, hatta kemoterapiye bağlı görülebilecek yan etkiler de ekleneceği için zararı olabileceği ileri sürülmektedir (33). Evre III KRK'larda MSI varlığında lökoverin ve 5-FU tedavisi yerine, oksaliptatin kullanılması hastaliksız sağkalımı arttırmaktadır (34). MSI KRK'larda onkolojik tedaviler immün kontrol inhibitörleri ve immünoterapi yönünde ilerlemektedir. FDA tarafından 2015 yılında anti PD-1 ilacı pembrolizumab tedavisinin metastatik ve dirençli MSI KRK'larda kullanılabileceği bildirilmiştir (35). PD-1/PD-L1 inhibitörleri, monoterapi olarak kullanıldığında tümör boyutunu küçülterek, uzun süreli etki ve daha az toksite sağlar. MSI varlığında, artan mutasyon ilişkili neoantijenler immün sistemi tümöre karşı uyararak anti-PD-1 yanıtını arttırmaları (36). MSI tümörlerde TIL varlığı, MSS tümörlere oranla daha yüksektir. Tümör çevresinde oluşan immün çevreye rağmen MSI KRK'larda tümör hücreleri, PD-1 gibi kansere özgü inhibitör kontrol noktaları nedeniyle tamamen elimine edilemezler. Bu aktif mikroçevre immün inhibitör sinyalleri ile dengelenir. Bu nedenle MSI KRK'lar immünoterapi için adaydır. Pembrolizumab tedavisi uygulanan MSI ve

MSS KRK olgularında, MSI olanların immün yanıt ve hastaliksız sağkalım süresi daha uzun bulunmuştur (35). KRK'larda PD-L1 ekspresyonu kötü diferansiyasyon, MSI varlığı, BRAF mutasyonu ve TIL varlığı ile ilişkilidir (37). PD-1 ekspresyonu gösteren TIL varlığı, MSI KRK'larda iyi prognoz ile ilişkili iken, tümörde PD-L1 ekspresyonu ise kısa sağkalım süresi ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (38). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde MSI varlığı ile BRAF mutasyonu arasında anlamlı ilişki belirlenmiştir. Tüm olgularımızın %8,3'ünde BRAF ekspresyonu saptanırken, MSI olgularımızda %15,9, MSS olgularımızda ise %6,5 oranında BRAF ekspresyonu saptanmıştır. BRAF ekspresyonu, sağ kolon tümörlerinde anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Ayrıca BRAF ekspresyon artışı ile birlikte önemli prognostik histopatolojik parametreler olan artmış tümör boyutu ve diferansiyasyon kaybı saptanmıştır. Ancak TIL, Crohn benzeri yangısal yanıt, fokal müsinöz diferansiyasyon ve kadın cinsiyet ile ilişki saptanmamıştır. BRAF ekspresyonu müsinöz adenokarsinomlarda artış gösterme eğiliminde olsa da anlamlı sonuç elde edilememiş, LVI, PNI, venöz invazyonla ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda erken T evrelerinde BRAF ekspresyonunun daha fazla olduğu, ileri klinik evrelerde BRAF ekspresyonunun artma eğiliminde olduğu saptanmakla birlikte, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. LN metastazı ile BRAF arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. MSS grupta BRAF ekspresyonu arttıkça GS ve PS azalmıştır ancak sonuçlar anlamlı değildir. MSI olgularda ise sağkalım ile BRAF ekspresyonu arasında bir ilişki elde edilememiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre KRK'larda MSI varlığı yanı sıra BRAF mutasyonunun da değerlendirilmesi, prognoz ve tedavi yanıtını öngörmede ve etkin tedavi yönetimi seçiminde yardımcı olacaktır. Tedavi algoritmalarının moleküler yolaklar öncülüğünde düzenlenmesi, tedavi başarısını arttıracığı için moleküler karsinogenez mekanizmalarının iyi tanımlanması ve tanınması gerekmektedir.

SOX2, kanser hücrelerinin çoğalması, invazyon, göç ve metastazında, tümör hücre ve kök hücre statüsünün devamında, hücre programlama, apoptoz ve kemodirenç gelişimi gibi pek çok karsinogenez aşamasında yer almaktadır (39). Son araştırmalar, küçük bir tümör hücresi alt grubunun, kök hücrelerle ilişkili özelliklere sahip olduğunu ortaya çıkarmış ve bu nedenle bu hücre grubuna kanser kök hücreleri (CSC'ler) denmiştir. Kanser kök hücreleri kendilerini yenileme kapasitesine ve çok yönlü diferansiyasyon yeteneğine sahiptir, bu nedenle hem tümör büyümesine hem de yeni tümöral klonların ortaya çıkmasına neden olurlar (40-42). Lundberg ve ark. SOX2 ekspresyon eden kanser hücrelerinin kanser kök hücresi özellikleri sergilediklerini saptamışlar, ayrıca SOX2 ekspresyonu yüksek olan tümörlerde CDX2 ekspresyonu kaybının olduğunu belirterek SOX2'nin olumsuz klinik etkisine CDX2 ekspresyon kaybının destek olabileceğini öne sürmüşlerdir (43). Miller ve ark. özellikle tümör merkezindeki yüksek SOX2 ekspresyonunun, kansere özgü sağkalımı azaltan bağımsız bir faktör olduğu belirtirken, başka bir çalışmada SOX2 ekspresyonu ile prognoz arasında bir ilişki buluna-

miştir (44, 45). Bir çalışmada tüm KRK'ların %11'inde SOX2 ekspresyonu saptanmıştır. Bu çalışmada SOX2 ekspresyonu ile BRAFV600E mutasyonu arasında pozitif ilişkili bulunmuştur. SOX2 ekspresyonunun kısmen BRAF sinyali tarafından düzenlendiği ve KRK'larda metastazla ilişkili olabileceği ve kötü prognozu gösterdiği öne sürülmüştür (20). Zhang ve ark. 2077 olgudan oluşan meta-analizde SOX2 ekspresyonunun KRK'larda lenf nodu metastazı, uzak metastaz, kötü diferansiasyon, ileri evre hastalık ile ilişkili olup, kötü prognostik olduğunu saptamışlardır (19). Zheng ve ark.'nın çalışmasında, SOX2 ekspresyonunu kötü klinik gidiş ve çoklu ilaca direnç genlerinin aktivasyonu ile önemli ölçüde korele bulmuştur. Ayrıca SOX2'nin hücre göçü, istila ve koloni oluşumuna yol açan Rho-ROCK sinyalinin aktivasyonuna sebep olduğunu saptamışlardır (21). Liu ve ark. ise SOX2 ekspresyonunun, mTOR yolağının inhibisyonu yoluyla kolorektal kanser hücresi proliferasyonunu baskıladığını savunmuştur (24). Önceki bir çalışmada SOX'nin KRK'larda hücresi proliferasyonunu indüklediği gösterilmiş, aradaki bu farkın reaksiyon sıcaklığı, süresi ya da kullanılan yöntemlerden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (24). SOX2, hücrede EGFR gibi pek çok sinyal yolağını etkilemekte ya da PI3K/Akt gibi sağkalım yollarından etkilenmektedir. Böylece katkı yaptığı KRK gibi çeşitli kanserlerin prognozunda bir belirteç olabileceği gibi tedavilerinde de moleküler hedef potansiyeli taşımaktadır (46). Çalışmalarda ayrıca SOX2 proteini varlığında T lenfosit yanıtının daha güçlü olduğu ve kök hücre benzeri tedaviyle olguların immünoterapi için aday olabileceği belirtilmektedir (47). Literatürde sınırlı sayıda çalışmada SOX2 pozitifliği ile CD8+ TIL oranında artış birlikteliği gösterilmiştir (48). Çalışmamızda tüm olguların %5,4'ünde, MSS olguların %5'inde, MSI olguların ise %7,1'inde SOX2 ekspresyonu saptanmıştır. SOX2 ekspresyonu gösteren tümörlerimiz anlamlı olarak daha kötü diferansiasyon göstermişlerdir. SOX2 ekspresyon varlığında peritümöral lenfosit oranında sınırdan anlamlı artış görülmüştür. MSS ve MSI olgularda SOX2 ekspresyonu GS ve PS'yi azaltmakla birlikte anlamlı sonuç elde edilmemiştir. SOX2 ekspresyonu ile LN metastazı ve uzak metastaz sıklığı artmış olsa da anlamlı sonuç saptanmamıştır. SOX2 ileri klinik evre ve ileri T evrelerinde daha sık eksprese olmakla birlikte anlamlı sonuç bulunmamıştır. Bu sonuçlara dayanarak çalışmamızda SOX2 ekspresyonunun diğer klinikopatolojik ve histopatolojik parametreler ile arasında anlamlı bir ilişki olmadığı söylenebilir. Ancak verilerimiz literatürde SOX2'nin kötü tümör diferansiasyonu sebebiyle kötü prognostik bir belirteç olduğunu belirten çalışmaları destekler niteliktedir. Ayrıca çalışmamızda yüksek TIL ile ilişkili bulunan SOX2'nin immünoterapi için potansiyel öngörücü ve tedavi adayı olduğu saptanmıştır. SOX2 ekspresyonunun KRK'larda prognoza etkisi ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

STAT1'in kanser biyolojisinde çok sayıda ve çeşitli rolleri vardır. STAT1, IFN ile ilgili hücre içi sinyalleşme için bir ana transkripsiyon faktörüdür (18). Çoğunlukla tümör suppre-

sör olsa da bazı kanser türlerinde pro-onkogen olarak görev aldığı bilinmektedir (49). Dolayısıyla STAT1'in kanserler için prognostik potansiyeli bugüne kadar bildirildiği gibi değişken ve hatta bazen tartışmalı olmuştur. STAT1'in tümör baskılayıcı rolü, olasılıkla bağışıklık sistemindeki işlevi ile ilişkilidir. İmmün sistem hücreleri, STAT1 aktivasyonuna yol açan IFN salgılar ve IFN ile uyarılan STAT1, CD8+ T hücrelerini aktive eden kemokinleri aktive edebilir (50). Ayrıca, bir transkripsiyon faktörü olarak STAT1, hücre döngüsü ile ilgili ve apoptoz ile ilgili genlerin ve ölüm reseptörü genlerinin ve bunların ligandlarının transkripsiyonunu indükler (51). STAT1, hepatoselüler karsinom ve KRK'larda ölüm reseptörü Fas'ın ve bunların ligandı FasL'nin ekspresyonunu indükler (52, 53). Ek olarak, STAT1'in anjiyogenezi inhibe ettiği bildirilmektedir (54). STAT1 ekspresyonunun iyi prognozla korelasyonu, KRK'lar için farklı çalışmalarda gösterilmiştir (55-58). Benzer şekilde özofagus kanseri, pankreas kanseri, hepatoselüler karsinom ve yumuşak doku sarkomları dahil olmak üzere birçok kanser için de iyi prognoz göstergesi olduğu rapor edilmiştir (59-62). Meme kanserlerinde ise STAT1 ekspresyonu için hem iyi hem kötü prognoz ile ilişkili korelasyonlar bildirilmiştir (63-65). Gordziel ve ark. 414 olguluk çalışmalarında STAT1'in KRK'larda GS'yi arttırdığını öne sürmüşlerdir (57). Shang ve ark.'nın yaptığı çalışmada KRK'lerde STAT1 ve buna bağımlı T lenfosit aktivasyonu engellendiğinde immünoterapi cevabının olmadığını, bu nedenle immün kontrol noktası blokaj tedavisinin faydalı olduğunu saptamışlardır (66). Tanaka ve ark. ise STAT1'in prognostik etkilerini inceledikleri çalışmalarında olguların %9'unun yüksek düzeyde STAT1 sitoplazmik ekspresyonu sergilerken, çoğunluğunun düşük düzeylerde sitoplazmik ekspresyon gösterdiğini ve olguların %15'inde de STAT1'in pozitif nükleer ekspresyon gösterdiğini saptamışlardır. Ayrıca STAT1'in MSI olgularda belirgin olarak daha fazla eksprese edildiğini bildirmişlerdir. Çalışmalarında STAT1 ekspresyonunun, kötü tümör farklılaşması, sağ taraf yerleşimi ve MSI ile pozitif ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Sitoplazmik veya nükleer STAT1 ekspresyonunun seviyesi ile LVİ veya PNI arasında ilişki saptamamışlardır. Bu çalışmada erken evre KRK'larda STAT1'in yüksek sitoplazmik ekspresyonunun, hem GS hem de PS sürelerini olumsuz etkilediğini saptamış olup bu nedenle, STAT1 ekspresyonunun, erken evrelerde neoadjuvan tedavi açısından potansiyel bir risk belirleyici prognostik faktör olarak kullanılabilirliğini ifade etmişlerdir. STAT1 nükleer ifadesini ise sağkalımla ilişkili bulmamışlardır (18). Biz de çalışmamızda STAT1 immün belirteci görece yeni ve tartışmalı bir belirteç olduğundan ve değerlendirmesinde ortak bir fikir birliği henüz oluşmadığından farklı boyanma paternlerini gözönüne alarak değerlendirdik. Çalışmamızda STAT1 sitoplazmik-1 ve STAT1 sitoplazmik-2 boyanmaları MSI grupta, MSS gruba göre anlamlı olarak daha yüksek izlenirken, STAT1 nükleer boyanması, herhangi bir lokalizasyondaki STAT1 pozitifliği ve STAT1 sitoplazmik-3 boyanması ile iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. STAT1'in nükleer ve sitoplazmik ekspresyonu, ya da herhangi bir loka-

lizasyondaki pozitifliği kötü diferansiasyon ve sağ taraf yerleşimi ile ilişkili bulunmuştur. STAT1'de herhangi bir pozitiflik durumunda tanı anında uzak metastaz saptanma olasılığı, STAT1 sitoplazmik-2 pozitifliğinde ise LN metastazı olasılığı sınırdan anlamlı olarak daha az saptanmıştır. STAT1-St. -1 ve STAT1-St-2 anlamlı olarak, STAT1-St-3 ise sınırdan anlamlı olarak erken invazyon seviyelerinde yüksek saptanmışlardır. Çalışmamızda ayrıca STAT1 nükleer, STAT1-St. -3 ve STAT1 (+/-) pozitifliğinin yüksek TT ile ilişkili olduğu görülmüştür. Daha önceki çalışmalarda saptanmamış olan bu bulgunun STAT1'in bazı çalışmalardaki kötü prognostik etkisine açıklık getiren bir özellik olduğunu düşünüyoruz. Elde ettiğimiz verilerle KRK'ların prognozunu öngörmeye TT ve STAT1 ilişkisinin gelecekteki prognostik çalışmalarda incelenmeye değer bir konu olduğu sonucuna vardık. Özellikle MSI KRK'larda STAT1 ekspresyonu ile PD-L1 veya PD-1 ekspresyonu arasında bir korelasyon olup olmadığını inceleyen çalışmalar STAT1 ve PD-L1'in ve PD-1'in mRNA seviyeleri arasında, önemli bir pozitif korelasyon ortaya çıkarmıştır (18, 67, 68). Bizim çalışmamızda da STAT1'de sitoplazmik ağırlıklı olmak üzere boyanma oranlarının intratümöral lenfosit sayısındaki artış ile korele olduğu saptanmıştır. Aynı durum peritümöral lenfosit oranı için de geçerlidir. Bu sonuçlar STAT1'in immünoterapi tedavisi seçiminde bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda ayrı ayrı değerlendirdiğimiz STAT1'in sitoplazmik ve nükleer ekspresyonları farklı anlamlar da taşımaktadır: Nükleer pozitifliğin özellikle yüksek sağkalım, kötü diferansiasyon ve sağ kolon yerleşimi ile ilişkili olduğu, sitoplazmik boyanmanın ise MSI, kötü diferansiasyon, artmış TIL ve erken invazyon seviyeleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu nedenle STAT1'in hücrel komponentlerdeki ekspresyon farkının vurgulanması gerektiği sonucuna varılmıştır. Herhangi bir komponentteki STAT1 pozitifliği, izlem grubundaki KRK'larda GS ile anlamlı, PS ile sınırdan anlamlı olarak saptanmıştır. Sonuç olarak STAT1'in MSI, yüksek TIL oranları, erken invazyon seviyesi ve azalmış metastaz oranları gibi iyi prognostik faktörler yanı sıra TT ve diferansiasyon kaybı gibi kötü prognostik faktörlerle ilişkili olduğu görülmektedir. Ancak literatürde STAT1'in ekspresyon farklılıklarının gözönüne alındığı ve belirlenmiş olan standart kurallarla yapılmış çalışmalar çok azdır. Çalışmamızda da saptandığı gibi STAT1'in nükleer ve sitoplazmik ekspresyonlarının farklı mekanizmalarla farklı sonuçlara yol açması yüksek bir olasılıktır. Ayrıca literatürde bildirildiği gibi STAT1, farklı tümörlerde farklı etkiler oluşturuyor gibi görünmektedir. STAT1'in kanser gelişiminde çok sayıda rol oynadığı su götürmez bir gerçek olmakla birlikte, bu karmaşık ilişkinin aydınlatılabilmesi için çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. <https://gco.iarc.fr/GLOBOCAN2022>.
2. Yaraş S, Akkız H. Kolorektal kanserli hastalarda tümör dokusunda mikrosatellit instabilite taranması ve klinik üzerine etkinliği. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.12 (3) :469-77.
3. De' Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, De' Angelis N, Leandro G, Di Mario F, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed*. 2018; 89 (9-s) :97-101.
4. Yamamoto H, Imai K. Microsatellite instability: an update. *Arch Toxicol*. 2015; 89 (6) :899-921.
5. Neumann J, Heinemann V, Engel J, Kirchner T, Stintzing S. The prognostic impact of CDX2 correlates with the underlying mismatch repair status and BRAF mutational status but not with distant metastasis in colorectal cancer. *Virchows Arch*. 2018; 473 (2):199-207.
6. Olsen J, Espersen ML, Jess P, Kirkeby LT, Troelsen JT. The clinical perspectives of CDX2 expression in colorectal cancer: a qualitative systematic review. *Surg Oncol*. 2014; 23 (3) :167-76.
7. Dalerba P, Sahoo D, Paik S, Guo X, Yothers G, Song N, et al. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 374 (3) :211-22.
8. Hong KD, Lee D, Lee Y, Lee SI, Moon HY. Reduced CDX2 expression predicts poor overall survival in patients with colorectal cancer. *Am Surg*. 2013; 79 (4) :353-60.
9. Wu M, Kim YS, Ryu HS, Choi SC, Kim KY, Park WC, et al. MSI status is associated with distinct clinicopathological features in BRAF mutation colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2020; 216 (1) :152791.
10. Fang M, Ou J, Hutchinson L, Green MR. The BRAF oncoprotein functions through the transcriptional repressor MAFK to mediate the CpG Island Methylator phenotype. *Mol Cell*. 2014; 55 (6):904-15.
11. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2010; 138 (6) :2088-100.
12. Wang J, Shen J, Huang C, Cao M, Shen L. Clinicopathological Significance of BRAF (V600E) Mutation in Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis. *J Cancer*. 2019; 10 (10) :2332-41.
13. Chen D, Huang JF, Liu K, Zhang LQ, Yang Z, Chuai ZR, et al. BRAFV600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9 (3) :e90607.
14. Sinicrpe FA, Shi Q, Smyrk TC, Thibodeau SN, Dienstmann R, Guinney J, et al. Molecular markers identify subtypes of stage III colon cancer associated with patient outcomes. *Gastroenterology*. 2015; 148 (1) :88-99.
15. Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, Burnett-Hartman AN, Weisenberger DJ, Laird PW, et al. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival. *Gastroenterology*. 2015; 148 (1) :77-87. e2.
16. Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, Penault-Llorca F, Bouché O, et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109 (5).
17. Leon-Cabrera S, Vázquez-Sandoval A, Molina-Guzman E, Delgado-Ramirez Y, Delgado-Buenrostro NL, Callejas BE, et al. Deficiency in STAT1 signaling predisposes gut inflammation and prompts colorectal cancer development. *Cancers*. 2018; 10 (9) :341.
18. Tanaka A, Zhou Y, Ogawa M, Shia J, Klimstra DS, Wang JY, et al. STAT1 as a potential prognosis marker for poor outcomes of early stage colorectal cancer with microsatellite instability. *PLoS One*. 2020; 15 (4) :e0229252.
19. Zhang XH, Wang W, Wang YQ, Zhu L, Ma L. The association of SOX2 with clinical features and prognosis in colorectal cancer: A meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2020; 216 (1) :152769.

20. Lundberg IV, Löfgren Burström A, Edin S, Eklöf V, Öberg Å, Stenling R, et al. SOX2 expression is regulated by BRAF and contributes to poor patient prognosis in colorectal cancer. *PLoS One*. 2014; 9 (7) :e101957.
21. Zheng J, Xu L, Pan Y, Yu S, Wang H, Kennedy D, et al. Sox2 modulates motility and enhances progression of colorectal cancer via the Rho-ROCK signaling pathway. *Oncotarget*. 2017; 8 (58) :98635-45.
22. Han X, Fang X, Lou X, Hua D, Ding W, Foltz G, et al. Silencing SOX2 induced mesenchymal-epithelial transition and its expression predicts liver and lymph node metastasis of CRC patients. *PLoS One*. 2012; 7 (8) :e41335.
23. Neumann J, Bahr F, Horst D, Kriegl L, Engel J, Luque RM, et al. SOX2 expression correlates with lymph-node metastases and distant spread in right-sided colon cancer. *BMC Cancer*. 2011; 11:518.
24. Liu H, Du L, Wen Z, Yang Y, Li J, Dong Z, et al. Sex determining region Y-box 2 inhibits the proliferation of colorectal adenocarcinoma cells through the mTOR signaling pathway. *Int J Mol Med*. 2013; 32 (1) :59-66.
25. Winn B, Tavares R, Matoso A, Noble L, Fanion J, Waldman SA, et al. Expression of the intestinal biomarkers Guanylyl cyclase C and CDX2 in poorly differentiated colorectal carcinomas. *Human pathology*. 2010; 41 (1) :123-8.
26. Slik KMT, Riku PhD§, Carpen, Olli MD, PhD; Kurki, Samu PhD; Korkeila, Eija MD, PhD; Sundström, Jari MD, PhD; Pellinen, Teijo PhD. CDX2 Loss With Microsatellite Stable Phenotype Predicts Poor Clinical Outcome in Stage II Colorectal Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2019.
27. Lin EI, Tseng LH, Gocke CD, Reil S, Le DT, Azad NS, et al. Mutational profiling of colorectal cancers with microsatellite instability. *Oncotarget*. 2015; 6 (39) :42334-44.
28. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, Albertsen H, Levin TR, Murtaugh MA, et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res*. 2005; 65 (14) :6063-9.
29. Bläker H, Alwers E, Arnold A, Herpel E, Tagscherer KE, Roth W, et al. The Association Between Mutations in BRAF and Colorectal Cancer-Specific Survival Depends on Microsatellite Status and Tumor Stage. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17 (3) :455-62. e6.
30. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, Liao X, Yamauchi M, Nishihara R, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105 (15) :1151-6.
31. Seppälä TT, Böhm JP, Friman M, Lahtinen L, Väyrynen VM, Liippo TK, et al. Combination of microsatellite instability and BRAF mutation status for subtyping colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015; 112 (12) :1966-75.
32. Dvorak K, Higgins A, Palting J, Cohen M, Brunhoeber P. Immunohistochemistry with Anti-BRAF V600E (VE1) Mouse Monoclonal Antibody is a Sensitive Method for Detection of the BRAF V600E Mutation in Colon Cancer: Evaluation of 120 Cases with and without KRAS Mutation and Literature Review. *Pathol Oncol Res*. 2019; 25 (1) :349-59.
33. Benatti P, Gafà R, Barana D, Marino M, Scarselli A, Pedroni M, et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res*. 2005; 11 (23) :8332-40.
34. Zaanani A, Cuilliere-Dartigues P, Guilloux A, Parc Y, Louvet C, de Gramont A, et al. Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin. *Ann Oncol*. 2010; 21 (4) :772-80.
35. Marginean EC, Melosky B. Is There a Role for Programmed Death Ligand-1 Testing and Immunotherapy in Colorectal Cancer With Microsatellite Instability? Part I-Colorectal Cancer: Microsatellite Instability, Testing, and Clinical Implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142 (1) :17-25.
36. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015; 372 (26) :2509-20.
37. Rosenbaum MW, Bledsoe JR, Morales-Oyarvide V, Huynh TG, Mino-Kenudson M. PD-L1 expression in colorectal cancer is associated with microsatellite instability, BRAF mutation, medullary morphology and cytotoxic tumor-infiltrating lymphocytes. *Mod Pathol*. 2016; 29 (9) :1104-12.
38. Lee LH, Cavalcanti MS, Segal NH, Hechtman JF, Weiser MR, Smith JJ, et al. Patterns and prognostic relevance of PD-1 and PD-L1 expression in colorectal carcinoma. *Mod Pathol*. 2016; 29 (11) :1433-42.
39. Vanner RJ, Remke M, Gallo M, Selvadurai HJ, Coutinho F, Lee L, et al. Quiescent sox2 (+) cells drive hierarchical growth and relapse in sonic hedgehog subgroup medulloblastoma. *Cancer Cell*. 2014; 26 (1) :33-47.
40. Dalerba P CR, Clarke MF. Cancer stem cells: models and concepts. *Annu Rev Med* 2007; 58:267-84. 2007.
41. Visvader JE LG. Cancer stem cells: current status and evolving complexities. *Cell Stem Cel*. 2012; 10 (6) :717-28.
42. O'Connor ML XD, Shigdar S, Macdonald J, Li Y, Wang T, et al. Cancer stem cells: A contentious hypothesis now moving forward. *Cancer Lett* 2014; 344 (2) :180-7.
43. Lundberg IV ES, Eklöf V, Öberg Å, Palmqvist R, Wikberg ML. . SOX2 expression is associated with a cancer stem cell state and downregulation of CDX2 in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2016; 16:471.
44. Miller T, McCoy M, Hemmings C, Bulsara M, Iacopetta B, Platell C. The prognostic value of cancer stem-like cell markers SOX2 and CD133 in stage III colon cancer is modified by expression of the immune-related markers FoxP3, PD-L1 and CD3. *Pathology*. 2017; 49 (7) :721-30.
45. Miller TJ, McCoy MJ, Lee-Pullen TF, Anyaegbu CC, Hemmings C, Bulsara MK, et al. The Prognostic and Predictive Value of SOX2 (+) Cell Densities in Patients Treated for Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (5).
46. Weina K, Utikal J. SOX2 and cancer: current research and its implications in the clinic. *Clin Transl Med*. 2014; 3:19.
47. Bhadurihauck A LL, Li Q, Wang J, Xiao Z. Transient exposure to proteins SOX2, Oct-4, and NANOG immortalizes exhausted tumor-infiltrating CTLs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016; 2016; 473 (4) :1255-60.
48. Lee JYY, Lee JH, Hong M, Hwang HW, Hong SA, et al. The Prognostic Value of Sex-Determining Region Y-Box 2 and CD8+ TumorInfiltrating Lymphocytes in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Oncology*. 2021; 2021; 99 (8) :528-38.
49. Zhang Y, Liu Z. STAT1 in cancer: friend or foe? *Discov Med*. 2017; 24 (130) :19-29.

50. Au KK LPC, Ren R, Meunier L, Clément I, Tyrishkin K, et al. STAT1-associated intratumoral T (H) 1 immunity predicts chemotherapy resistance in high-grade serous ovarian cancer. *J Pathol Clin Res.* 2016; 2016; 2 (4) :259-70.
51. Dimco G KR, Latchman DS, Stephanou A. . STAT1 interacts directly with cyclin D1/Cdk4 and mediates cell cycle arrest. *Cell Cycle.* 2010; 2010; 9 (23) :4638-49.
52. Shin EC AJ, Kim CH, Choi Y, Ahn YS, Kim H, et al. . IFN-gamma induces cell death in human hepatoma cells through a TRAIL/ death receptor-mediated apoptotic pathway. *Int J Cancer.* 2001; 2001; 93 (2) :262-8.
53. Xu X FX, Plate J, Chong AS. . IFN-gamma induces cell growth inhibition by Fas-mediated apoptosis: requirement of STAT1 protein for upregulation of Fas and FasL expression. *Cancer Res.* 1998; 1998; 58 (13) :2832-7.
54. Zhang Y JG, Zhang J, Mi R, Zhou Y, Fan W, et al. . Overexpression of STAT1 suppresses angiogenesis under hypoxia by regulating VEGF-A in human glioma cells. *Biomed Pharmacother.* 2018; 2018; 104:566-75.
55. Klampfer L. The role of signal transducers and activators of transcription in colon cancer. *Front Biosci.* 2008; 13:2888-99.
56. Simpson JA, Al-Attar A, Watson NF, Scholefield JH, Ilyas M, Durrant LG. Intratumoral T cell infiltration, MHC class I and STAT1 as biomarkers of good prognosis in colorectal cancer. *Gut.* 2010; 59 (7) :926-33.
57. Gordziel C, Bratsch J, Moriggl R, Knösel T, Friedrich K. Both STAT1 and STAT3 are favourable prognostic determinants in colorectal carcinoma. *Br J Cancer.* 2013; 109 (1) :138-46.
58. Slattery ML, Lundgreen A, Kadlubar SA, Bondurant KL, Wolff RK. JAK/STAT/SOCS-signaling pathway and colon and rectal cancer. *Mol Carcinog.* 2013; 52 (2) :155-66.
59. Zhang Y, Molavi O, Su M, Lai R. The clinical and biological significance of STAT1 in esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2014; 14:791.
60. Sun Y, Yang S, Sun N, Chen J. Differential expression of STAT1 and p21 proteins predicts pancreatic cancer progression and prognosis. *Pancreas.* 2014; 43 (4) :619-23.
61. Chen G, Wang H, Xie S, Ma J, Wang G. STAT1 negatively regulates hepatocellular carcinoma cell proliferation. *Oncol Rep.* 2013; 29 (6) :2303-10.
62. Takahashi A, Nakayama R, Ishibashi N, Doi A, Ichinohe R, Ikuyo Y, et al. Analysis of gene expression profiles of soft tissue sarcoma using a combination of knowledge-based filtering with integration of multiple statistics. *PLoS One.* 2014; 9 (9) :e106801.
63. Widschwendter A, Tonko-Geymayer S, Welte T, Daxenbichler G, Marth C, Doppler W. Prognostic significance of signal transducer and activator of transcription 1 activation in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2002; 8 (10) :3065-74.
64. Sheen-Chen SM, Huang CC, Tang RP, Yang CH, Chou FF, Eng HL. Signal transducer and activator of transcription 1 in breast cancer: analysis with tissue microarray. *Anticancer Res.* 2007; 27 (4b) :2481-6.
65. Tymozuk P, Charoentong P, Hackl H, Spilka R, Müller-Holzner E, Trajanoski Z, et al. High STAT1 mRNA levels but not its tyrosine phosphorylation are associated with macrophage infiltration and bad prognosis in breast cancer. *BMC Cancer.* 2014; 14:257.
66. Shang S YY, Chen F, Yu L, Shen SH, Li K, et al. . TRIB3 reduces CD8 (+) T cell infiltration and induces immune evasion by repressing the STAT1-CXCL10 axis in colorectal cancer. *Sci Transl Med.* 2022; 2022; 14 (626) :eabf0992.
67. Liang YH, Chen KH, Tsai JH, Cheng YM, Lee CC, Kao CH, et al. Proteasome inhibitors restore the STAT1 pathway and enhance the expression of MHC class I on human colon cancer cells. *J Biomed Sci.* 2021; 28 (1) :75.
68. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature.* 2012; 487 (7407) :330-7.

PSS-052 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

MİDE KARSİNOMLARINDA HBO1 EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

Begüm Başlı Ersoy¹, Aylin Ege Gül², Nagehan Ozdemir Barisik², Sibel Şensu³

¹Viranşehir Devlet Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Şanlıurfa

²S. B. Ü. Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul

³İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Mide karsinomlarında bireysel tedavilerin geliştirilmesinde ve prognoz tahmininde yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. HBO1 (Orijin Tanıma Kompleksi 1'e (ORC1) bağlanan histon asetiltransferaz) histon asetiltransferaz (HAT) ailesinin bir üyesi olup DNA replikasyonu, hücre proliferasyonu, tümörögeneziste replikasyon ve transkripsiyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. HBO1'in birçok kanser türündeki yüksek ekspresyonunun prognozu olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir. Bu çalışmada mide karsinomlarında HBO1 ekspresyonunun prevalansının, hastaların klinikopatolojik özellikleriyle ve sağkalım ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü'nde, 2014-2018 yılları arasında mide adenokarsinomu tanısı almış 283 olguya çalışmaya alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri ve histopatolojik verileri toplanmış ve olguların tamamına immünohistokimyasal (İHK) olarak HBO1 boyası uygulanmıştır. Tümör hücrelerinin ve çevre normal mukozanın HBO1 boyanma yüzdesi ve yoğunluğu değerlendirilmiştir. HBO1 ekspresyon durumu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların (n=283) %71,02'si erkek ve %28,98'i kadındır. Olguların %64,31'i az diferansiye, %26,15'i orta diferansiye, %9,54'ü iyi diferansiyedir. HBO1 ekspresyon durumu incelendiğinde, normal dokuların tamamı hiç ya da düşük düzeyde boyanırken, yüksek düzeyde boyananların tümü malign dokulara aittir. Kadın hastalarda erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek yoğunluk ve yaygınlıkta HBO1 ekspresyonu saptanmıştır. Az diferansiye tümörlerin boyanma yoğunluk ve yaygınlık düzeyi, orta ve

iyi diferansiyasyon olanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksektir. Histolojik tip bakıldığında taşlı yüzük hücreli olanların boyanma yaygınlık ve yoğunluk düzeyi tubuler alt tipte olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Sağkalım açısından incelediğimizde boyanma yoğunluk ve yaygınlık düzeyi yükseldikçe sağkalımın istatistiksel anlamlı düzeyde azalmıştır.

Sonuçlar: Yüksek HBO1 ekspresyonunun agresif tümör histolojisi ve düşük sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Mide karsinomu gelişimi çok basamaklı bir süreç olup patogeneizde birçok genetik değişiklik tanımlanmıştır. HBO1 aşırı ekspresyonun birçok tümörde kanser gelişimine katkı sağladığı açıktır. Çalışmamız mide karsinomu tanılı hastalarda HBO1 ekspresyonunun İHK'sal olarak değerlendirildiği ve klinikopatolojik parametreler ile ilişkisinin araştırıldığı az sayıdaki çalışmalardan biri olma özelliğini taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mide adenokarsinomu, HBO1, sağkalım

PSS-053 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA NANOG VE SOX2 İMMUNEKSPRESYONLARININ NEOADJUVAN TEDAVİ YANITINI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Ozgul Ozdemir¹, Sevinc Hallac Keser¹,

Nagehan Ozdemir Barisik¹, Sibel Şensu²

¹S. B. Ü. Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul

²İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Neoadjuvan tedavi almış kolorektal karsinomlarda NANOG ve SOX2 immünekspresyonunun neoadjuvan tedavi yanıtının öngörülebilirliğini araştırmak, sağkalımı etkileyen klinikopatolojik özellikleri gözden geçirmek ve hedefe yönelik tedavilerde yönlendirici olabilecek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2012- Eylül 2022 tarihleri arasında hastanemizin Tıbbi Patoloji Bölümü'nde neoadjuvan tedavi sonrası kolon rezeksiyonu yapılmış, tedavi öncesinde kolonoskopik biyopsisi merkezimizde olup, kolorektal karsinom tanısı almış hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri ile histopatolojik verileri kaydedildi. Olguların neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrasına ait dokularına NANOG ve SOX2 immünboyası uygulandı. NANOG ve SOX2 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 105 hasta dahil edildi. Neoadjuvan tedavi öncesi hastaların 68'inde düşük, 37'sinde yüksek NANOG ekspresyonu izlendi. Tedavi yanıtı olmayanlarda tam yanıt olanlara göre tedavi öncesi daha yüksek NANOG ekspresyonu izlendi (p= 0.029). İleri T evresi ve lenf nodu metastazı

varlığında yüksek NANOG ekspresyonu görüldü (p= 0.012/ 0.006). Neoadjuvan tedavi sonrası NANOG ekspresyonu tedavi öncesine göre daha yüksekti (p= 0.0001). Hem neoadjuvan tedavi öncesi hem de sonrası düşük NANOG ekspresyonu gösteren olgular, yüksek ekspresyon gösterenlere göre daha uzun hastaliksız sağ kalım süresine sahip olsa da fark anlamlılığa ulaşmadı. Tedavi sonrası SOX2 ekspresyonu tedavi öncesine göre daha yüksekti (p= 0.002). Tedavi öncesi NANOG ekspresyonları yüksek olanlarda SOX2 ekspresyonu izlendi ve aralarında orta derecede pozitif korelasyon saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası SOX2 ekspresyonu gösteren olgular, ekspresyon göstermeyenlere göre daha uzun sağkalıma sahipti (p= 0.027/ 0.036).

Sonuç: SOX2 ve yüksek NANOG ekspresyonu gösteren olguların tedaviye tam yanıt oranı daha az ve sağkalım süreleri daha kısa bulundu. Tedavi sonrası yüksek NANOG ekspresyonunu bağımsız prediktör faktör olarak görüldü. Tedavi öncesi ve sonrası NANOG ve SOX2 ekspresyonları birbiriyle korele olup tedavi sonrası her ikisinin de ekspresyonu artmıştı. Çalışmamız, tedavi öncesi ve sonrası olgularda NANOG ve SOX2 ekspresyonlarının birbiriyle ilişkisini, neoadjuvan tedavi yanıtı ve klinikopatolojik faktörlerle ilişkisini araştıran ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: İmmunhistokimya, kolorektal adenokarsinom, NANOG, neoadjuvan tedavi, prognoz, SOX2

PSS-054 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

KOLON ADENOKARSİNOMU TÜMÖR TOMURCUKLANMASINDA PROGRAMLANMIŞ HÜCRE ÖLÜMÜ LİGAND 1 (PD-L1) EKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Yılmaz Baş¹, Bayram Yılmaz², Güven Güney¹,

Havva Hande Keser Şahin¹, Tuğba Özçerezci², Kaan Helvacı³,

Ibrahim Tayfun Sahiner⁴

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Çorum

²Hitit Üniversite Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Çorum

³Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Kliniği, Çorum

⁴Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Çorum

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, konvansiyonel kolon adenokarsinomu (KA) tümör tomurcuklanmasında (TT) programlanmış hücre ölümü ligand 1 (PD-L1) ekspresyonunun klinikopatolojik bulgular ve prognoz arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız tek merkezli ve retrospektiftir. Evre 2, 3 ve 4 KA'lı 122 olgu içeriyordu. Hitit Üniversitesi Tıp

Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (395-2021). Analiz için formaldehit fikse parafine gömülü tümör dokusunun en büyük örneği seçildi. TT, the International Tumor Budding Consensus Conference/College of American Pathologists'in son önerileri dikkate alınarak, hematoksilin eozin boyalı preparatlarda skorlandı. İmmünohistokimyasal çalışma DAKO Omnis platformunda gerçekleştirildi. PD-L1 için sadece klon 22C3 kullanılmıştır. Membranöz PD-L1 ekspresyonu, peritümöral, intratümöral tümör hücrelerinin (%0, %1, %1-5, >%5) ve bağışıklık hücrelerinin yüzdelere göre derecelendirildi. TT'deki PD-L1 ekspresyon yüzdesi, tüm tümör hücrelerinin derecesi ile oranlandı ve prognoza etkisi analiz edildi. PD-L1 ekspresyonu ile klinik özellikler arasındaki ilişkiyi bir Pearson ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanarak değerlendirildi.

Bulgular: TT, daha yüksek patolojik T, daha yüksek pN evresi ve daha yüksek TNM evresi ve daha kötü genel sağkalımı içeren olumsuz klinikopatolojik özelliklerle ilişkilendirildi. Yaş, metastatik lenf düğümü sayısı, organ metastazı ve PD-L1 peritümöral TT (%1 / <%1) tek değişkenli modelde istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; p=0,033, p=0,003, p=0,002, p=0,004, p=0,004). PD-L1 pozitif boyanması çoğunlukla tümör çevresinde ve TT'de görüldü. PD-L1 pozitif peritümöral TT oranları ile hastaların yaşam süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklı idi (Long Rank=12.07, P=0.007).

Daha fazla tümör alanlarının analizde kullanılması maliyeti artırmaktadır.

Sonuç: Biyobelirteçleri değerlendirirken tümör tomurcuklanmasını dikkate almanın önemi gösterildi. Genel sağkalım, istatistiksel olarak sınırlı önem gösterse de, TT'de PD-L1 ekspresyonunun daha agresif kanser biyolojisi ve kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirdik. PD-L1 için uygun tümör alanı seçiminin muamma oluşu dikkate alınmalıdır. Literatürde, kolon kanserinde, farklı PD-L1 klonları içeren antikolar, farklı cutoff değerleri kullanıldığında farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolon adenokarsinomu, tümör tomurcuklanması, immünohistokimya, programlanmış hücre ölümlü ligand 1, patoloji, prognoz

PSS-055 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi]

ÖZOFAGUSUN SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA STROMAL REAKSİYONUN, TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ VE TÜMÖR İNFİLTRE LENFOSİTLERİN KLİNİKOPATOLOJİK FAKTÖRLER VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Büşra Altunay, Selin Didar Turgut, Gülsüm Özlem Elpek
Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Antalya

ÖZET

Amaç: Özofagusun yassı epitel hücreli karsinomu (YEHK), kötü seyirli bir tümör olduğundan, davranışının belirlenmesinde ve tedavide kullanılacak yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip yeni belirleyici faktörlerin araştırılmasını gerektirmektedir. Diğer organ tümörlerinde olduğu gibi YEHK'de de tümör tomurcuklanması (TT) ve tümör infiltrate lenfositlerin (TİL) histopatolojik değerlendirilmesinin tümör davranışının belirlenmesinde etkin olduğuna dair veriler mevcuttur. Son yıllarda bu iki değişkene ek olarak az sayıda çalışmada stromal reaksiyonun (SR) da önemli bir belirteç olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Ancak bu değişkenlerin YEHK'de patolojik raporlama protokollerindeki yerinin belirlenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı, özofagusun YEHK'de SR, TT ve TİL'in diğer klinikopatolojik faktörler ve tümör davranışı ile ilişkisini belirlemesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubu Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, YEHK tanılı 98 hastadan oluşmaktadır. TT ve SR sırasıyla Uluslararası Tümör Tomurcuklanma Konferansı (ITBCC) ve Ueno ve ark. tarafından tanımlanan sınıflandırmaya göre değerlendirildi. TİL ise %5 sınır alınarak olgular 2 gruba ayrıldı: TİL1 ve TİL2. TT ve SR ise sırasıyla TT1, TT2 ve TT3 ve SR1, SR2 ve SR3 olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Veriler SPSS. 23 kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: SR ile TT ve invazyon düzeyi arasında pozitif ilişki saptanırken (p<0.006), TT ile TİL arasında negatif ilişki görüldü (p<0.05). Ayrıca TT ile lenf nodu metastazı ve evrenin korele olduğu izlendi (p<0.05). Tek değişkenli yaşam analizinde invazyon düzeyi, lenf nodu metastazı, evre, TT, SR ve TİL'in hastalığın seyri ile ilişkili olduğu görüldü (p<0.05). Log-rank testi ile anlamlı bulunan değişkenlerin cox-regresyon analizi ile incelenmesinde TİL'in bağımsız prognostik faktör olmadığı saptanırken, SR, TT ve invazyon düzeyinin bağımsız prognostik faktörler olduğu izlendi.

Sonuç: Bu çalışmada EMT ilişkili parametrelerden SR, TT ve TİL'in birbirleriyle olan ilişkileri özofagusun YEHK'de EMT'nin tümör davranışı üzerindeki etkisini desteklemektedir. Çalışmamız özellikle SR ve TT'nin tümör davranışının ve hastalığın sağkalımının belirlenmesinde etkin rol alabileceğini göstermekle birlikte, bulgularımızın daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Özofagus, stromal reaksiyon, tümör infiltrate lenfositler, tümör tomurcuklanması

Amaç

Özofagus kanserleri, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin 6. en sık sebebi olan agresif davranışlı tümörlerdir (1). Bunlardan yassı epitel hücreli karsinom (YEHK) özellikle Doğu Asya ülkelerinde özofagus kanserlerin %90'ından fazlasını oluşturmakta ve kötü seyirli olması nedeniyle hastalığın seyri ve tedavinin belirlenmesinde kullanılacak geleneksel patolojik belirteçlere ek olarak yeni prognostik parametrelere gereksinim duyulmaktadır (2).

Yakın geçmişte diğer solid organ tümörlerinde olduğu gibi YEHK'de de tümör tomurcuklanması (TT) ve tümör mikroçevresinde (TMÇ) bulunan tümör infiltrate lenfositlerin (TİL) histopatolojik değerlendirilmesinin tümör davranışının belirlenmesinde etkin olduğuna dair bulgular mevcuttur (3-7). Öte yandan bu tümörlerde, TMÇ'nin davranışa etkisinin sadece TIL ile sınırlı olmadığı, stromal reaksiyonun (SR) da önemli bir rolü olduğuna dair veriler not edilmiştir. Ancak, diğer gastrointestinal sistem tümörlerinden farklı olarak, özofagusun YEHK'da SR'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu yönündeki bulgular, farklılıklar göstermektedir (8-11).

TMÇ ve TT arasında bulunan güçlü ilişkiye rağmen bu tümörlerde, SR'nin TT ile ilişkisini araştıran literatürde yalnızca 1 çalışma mevcuttur olup, SR ile TIL korelasyonuna ait herhangi bir bulgu mevcut değildir (9).

Bu çalışmanın amacı, özofagusun YEHK'de, SR'nin TT, TİL ve diğer klinikopatolojik faktörler arasındaki korelasyonu ve hastalığın seyrini belirlemedeki etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubu Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, YEHK tanılı 98 hastadan oluşmaktadır. TT ve SR sırasıyla Uluslararası Tümör Tomurcuklanma Konferansı (ITBCC) ve Ueno ve ark. tarafından tanımlanan sınıflandırmaya göre değerlendirilmiştir (12, 13). Bu sınıflandırmaya göre olgular: TT1 (0-4 tomurcuk), TT2 (5-9 tomurcuk), TT3 (³ 10) olarak ayrılmıştır. SR ise, matür, intermediyer ve immatür stroması olan olgular şeklinde sırasıyla SR-I, SR-II ve SR-III olarak gruplandırılmıştır. TİL ise %5 eşik değer alınarak olgular 2 grupta kategorize edilmiştir: TİL1 ve TİL2.

İstatistiksel analiz amacıyla olgular yaş ve çap ortalamaları eşik değer alınarak iki alt gruba ayrılmıştır. Tüm veriler, Ki-kare testi, Kaplan-Meier ve Çok değişkenli Cox regresyon analizi ile SPSS. 23 kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

SR ile cinsiyet ($p=0.023$) ve invazyon derinliği ($p=0.006$) arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. TT ve TIL ise invazyon ($p<0.001$ ve $p=0.002$), lenf düğümü metastazının varlığı ($p=0.006$ ve $p=0.018$), evre ($p<0.001$ ve $p=0.003$) ile ilişkili bulunmuştur.

SR ile TT ($p<0.001$) ile pozitif bir korelasyon gösterirken, TİL ile böyle bir ilişki saptanmamıştır. Ancak TİL ile TT ve TIL arasında negatif bir ilişki saptanmıştır ($p=0.04$).

Tek değişkenli yaşam analizinde invazyon düzeyi ($p<0.001$), lenf nodu metastazı ($p=0.002$), evre ($p<0.001$), TT ($p<0.001$), SR ($p<0.001$), ve TİL' in ($p=0.009$) hastalığın seyri ile ilişkili olduğu izlenmiştir. Log-rank testi ile anlamlı bulunan değişkenlerin Cox-regresyon analizi ile incelenmesinde TİL'in bağımsız prognostik faktör olmadığı saptanırken, SR ($p<0.001$), TT ($p<0.001$) ve invazyon düzeyinin ($p<0.001$) bağımsız prognostik faktörler olduğu görülmüştür.

Sonuç

Bilgilerimize göre çalışmamız özofagusun YEHK'da SR'nin klinikopatolojik faktörlere ek olarak, TT ve TİL ile ilişkisinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Serimizde, SR'nin TT ile pozitif bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Dolayısıyla, SR'nin, TİL kadar tümör mikroçevresinde etkin olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca bu değişkenin geleneksel klinikopatolojik faktörler ile ilişkisi tümör davranışının ve hastalığın seyrinin belirlenmesinde kullanılabileceği yönündeki verileri desteklemektedir (8-11). Daha da önemlisi SR'nin, TT ve tümör invazyonu ile bağımsız bir prognostik parametre olarak izlenmesi, bu değişkenin rutin raporlama kriterleri arasında yer alabileceği yönündeki bulguları güçlendirmektedir.

İlginc olarak çalışmamızda SR, TİL ile ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca her ne kadar TİL tek değişkenli yaşam analizinde anlamlı bir belirteç olsa da bağımsız bir faktör olarak izlenmemiştir. Bu bulgu geçmişte TİL'in önemli bir prognostik faktör olduğu yönündeki çok sayıda veriyi dışlayamaz. Çünkü TİL'i belirlemede kullandığımız yöntem sadece HE boyalı kesitleri içermekteydi. Oysa CD8+ gibi ileri immünohistokimyasal incelemenin yapıldığı yeni çalışmalara elde ettiğimiz sonuçların farklılık gösterebileceği göz ardı edilemez. Dolayısıyla, SR'nin TİL ile ilişkisinin belirlenmesi için geniş hasta serilerinde yapılacak ve TİL'in değerlendirilmesinde immünohistokimyasal ve moleküler patolojik testlerin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, özofagusun YEHK'de SR'nin değerlendirilmesi, TT'ye ek olarak tümör davranışı ve hastalığın seyrinin belirlenmesinde kolay ulaşılabılır prognostik bir öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:394-424.
2. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *The Lancet* 2017; 390; 2383-2396.
3. Berg KB, Schaeffer DF. Tumor budding as a standardized parameter in gastrointestinal carcinomas: more than just the colon. *Mod Pathol.* 2018; 31: 862e872.
4. Koelzer VH, Langer R, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in upper gastrointestinal carcinomas. *Front Oncol.* 2014; 4:216.
5. Almagush A, Karhunen M, Hautaniemi S, Salo T, Leivo I. Prognostic value of tumour budding in oesophageal cancer: a meta-analysis. *Histopathology.* 2016; 68:173e182.
6. Fuchinoue K, Nemoto T, Shimada H, et al. Immunohistochemical analysis of tumor budding as predictor of lymph node metastasis from superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus.* 2020; 17:168e174.
7. Lohneis P, Hieggelke L, Gebauer F, et al. Tumor budding assessed according to the criteria of the International Tumor Budding Consensus Conference determines prognosis in resected esophageal adenocarcinoma. *Virchows Arch.* 2021; 478:393e400.

8. Kouzu, K., Kajiwara, Y., Tsujimoto, H., Mochizuki, S., Okamoto, K., Shinto, E., . . . & Ueno, H. (2023). Prognostic impact of desmoplastic reaction in esophageal squamous cell carcinoma patients with neoadjuvant therapy. *Esophagus*, 20 (3), 474-483.
9. Li, Z. W., He, L., Zheng, Z., Zhang, Q., Xu, Y. T., Chen, J. Y., . . . & Fan, X. S. (2022). Combined assessment of tumour cell nest size and desmoplastic reaction as an excellent prognostic predictor in oesophageal squamous cell carcinoma. *Histopathology*, 80 (7), 1112-1120.
10. Sakai, A., Nakashima, Y., Miyashita, Y., Ao, T., Kimura, Y., Shinto, E., . . . & Mori, M. (2021). Histological categorisation of the desmoplastic reaction is a predictor of patient prognosis in oesophageal squamous cell carcinoma. *Histopathology*, 79 (2), 219-226.
11. Kouzu, K., Nearchou, I. P., Kajiwara, Y., Tsujimoto, H., Lillard, K., Kishi, Y., & Ueno, H. (2022). Deep-learning-based classification of desmoplastic reaction on H&E predicts poor prognosis in oesophageal squamous cell carcinoma. *Histopathology*, 81 (2), 255-263.
12. Ueno H, Jones A, Jass JR, Talbot IC. Clinicopathological significance of the 'keloid-like' collagen and myxoid stroma in advanced rectal cancer. *Histopathology* 2002; 40; 327-334.
13. Ueno H, Jones AM, Wilkinson KH, Jass JR, Talbot IC. Histological categorisation of fibrotic cancer stroma in advanced rectal cancer. *Gut* 2004; 53; 581-586.

PSS-056 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi]

ÇOK KISA ÇÖLYAK HASTALIĞI: DUODENUM BİYOPSİ DEĞERLENDİRMESİNDE A.Ü.T.F. DENEYİMİ

Ahmet Ramazan Akur¹, Eda Nur Kozan¹, Hande Yanar², Elif Özgür³, Elif Tuncel¹, Hazal Kardelen Kahraman¹, Fahriye Tecellioğlu⁴, Berna Savaş¹, Arzu Ensari¹

¹Ankara Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Adana

³Erzurum Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Erzurum

⁴Turgut Özal Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Malatya

ÖZET

Amaç: Çok kısa ('ultra-short') çölyak hastalığı (ÇKÇH), duodenumda mukozal patolojinin yalnızca bulbusta saptandığı, distal duodenumu normal olan olguları kapsayan, çölyak hastalığının (ÇH) yeni tanımlanmış bir formudur. ÇKÇH'nin sıklığı literatürde değişkenlik göstermekle birlikte %1-%26 arasında bildirilmektedir. Bu çalışmada ÇKÇH olgularının gluten sensitif enteropati spektrumu içerisindeki konumlarının belirlenmesi amacıyla, ÇKÇH'deki histopatolojik özelliklerle serolojik ve klinik verilerin ilişkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde 2010-2020 yılları arasında çölyak hastalığı şüphesi ile duodenum biyopsisi (bulbus-D1 ve distal duodenum-D2) yapılan ve D1 ve D2 arasında diskordan tutulum saptanan 40 pediatrik ve 19 erişkin hastanın biyopsileri histopatolojik olarak yeniden değerlendirilmiş, ÇKÇH olguları klinik ve

serolojik veriler eşliğinde incelenmiştir. İstatistiksel analizde Fischer's exact test ve t testi kullanılmış, p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Pediatrik kohortta ortalama yaş 10.75 (3-18) olup, %65'i kız çocuk; erişkinlerde ortalama yaş 37.38 (19-57) olup, %78.94'ü kadın hastadır. Olguların 40'ında (%67.8) yalnızca D1 tutulumlu ÇKÇH saptanmış, 6 (%10.16) olguda bulbusta daha şiddetli patolojiyle karakterli D1+D2 tutulumu izlenmiş, 13 (%22.03) olguda ise D2 tutulumu saptanmıştır. D1 tutulumuyla karakterli ÇKÇH, pediatrik grupta (%87.71) erişkinden (%55.55) anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.02). ÇKÇH hasta grubunda Tip3 mukozal patoloji ve TTg IgA düzeyleri de benzer şekilde pediatrik grupta (sırasıyla %66.66; %77.27) erişkinlere (sırasıyla %42.85; %71.42) göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.24; p=0.55). ÇKÇH olgularında CD3 İEL sayısı pediatrik (%38.4) ve erişkin (38.57) grupta benzer bulunmuştur; ortalama iel sayısı (%38.44), D2 diskordan tutulumlulardan (%44.37) düşük bulunmuştur (p=0.43). ÇKÇH olgularında TTg IgA pozitifliği (75.86), D2 tutulumlulardan (%33.33) yüksektir (p=0.06).

Sonuç: Serimizdeki diskordan tutulumlu olgular arasında yalnızca D1 (bulbus) tutulumuyla karakterli ÇKÇH oranının yüksekliği, rutin endoskopik inceleme sırasında duodenumun ekstensif örneklenmesinin ve özellikle D1-bulbus lokalizasyonundan rutin biyopsi alınmasının önemini ortaya koymaktadır. ÇKÇH'nin pediatrik grupta erişkinlere göre anlamlı yüksek bulunması özellikle çocuk hastalarda D1-bulbus örneklemesinin gerekliliğini göstermesi açısından önemlidir. Grubumuz tarafından daha önce yapılan bir çalışmada da benzer şekilde olguların %13'ünde D2 biyopsisi tümüyle normal olduğu için, D1-bulbus biyopsisi ile çölyak tanısının verilebildiği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bulbus, Çölyak, Duodenum, Erişkin, Pediatrik

Amaç

Çok kısa ('ultra-short') çölyak hastalığı (ÇKÇH), duodenumda mukozal patolojinin yalnızca bulbusta saptandığı, distal duodenumu normal olan olguları kapsayan, çölyak hastalığının (ÇH) yeni tanımlanmış bir formudur². ÇKÇH'nin sıklığı literatürde değişkenlik göstermekle birlikte %1-%26 arasında bildirilmektedir. Bu çalışmada ÇKÇH olgularının ÇH spektrumu içerisindeki konumlarının belirlenmesi amacıyla, ÇKÇH'deki histopatolojik özelliklerle serolojik ve klinik verilerin ilişkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastanemizde 2010-2020 yılları arasında çölyak hastalığı şüphesi ile ikili duodenum biyopsisi (bulbus-D1 ve distal duodenum-D2) yapılan ve ÇH tanısı konulan 795 vakadan D1 ve D2 arasında diskordan tutulum saptanan 47 pediatrik ve 21 erişkin hastanın biyopsileri histopatolojik olarak yeniden incelenmiş, ÇKÇH olguları klinik ve serolojik veriler eşliğinde değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak D1 ve D2 tutulumu gösteren (ekstensif tutulum) olgular arasından 22 pediatrik ve 21 erişkin hasta seçilerek ÇKÇH olguları ile semptomlar, TTG

pozitifliği, ÇH Marsh tiplendirmesi ve CD3 İEL sayısı gibi klinikopatolojik parametreler açısından karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizde Ki-kare testi, Fischer's exact test ve bağımsız grup t testi kullanılmıştır, $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Pediyatrik kohort için ortalama yaş 10.34 (3-18) olup, %66.6'si kız çocuk; erişkinler için ortalama yaş 37.00 (19-74) olup, %64.28'si kadındı. D1 ve D2 biyopsisi yapıp ÇH hastalığını tanıyan hastaların (795) 68'inde (%8.55) asimetric tutulum; 53'ünde (%6.66) ÇKÇH saptandı. Asimetric tutulumlu olguların 53'ünde (%77.9) yalnızca D1 tutulumlu ÇKÇH saptanmış, 15 (%22.1) olguda ise D2 tutulumu saptanmıştır. Asimetric tutulumlu olgularda D1 tutulumuyla karakterli ÇKÇH, pediyatrik grupta 41 (%87.23) erişkinden 12 (%57.14) anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.01$). Pediyatrik kohortu oluşturan olguların büyük çoğunluğu yaşlılarına göre boy kısalığı ve/veya kilo alamama (%35.48) ile başvururken; boy ve kilo durumunu; iştahsızlık, hazımsızlık, karın ağrısı gibi non-spesifik dispeptik yakınmalar (%25.80) ve yakın aile bireylerine konulan ÇH tanısı sonrası yapılan incelemeler (%22.58) izledi. Diare (%9.6), kabızlık (%6.45) ve kronik hastalık (diyabetes mellitus, dermatitis herpetiformis gibi) (%6.45) nadir olmayan diğer nedenlerdi. Erişkin kohortun en sık başvuru nedenleri ise dispepsi (%25), kilo kaybı (%25), anemi etyolojisi araştırma (%16.66), diare (%16.66) ve halsizlik (%8.3) olarak tespit edildi. Yaştan bağımsız olarak ÇKÇH grubu ve ekstensif grup semptomlar açısından karşılaştırıldığında; dispepsi ÇKÇH'de (%30.43) ekstensif gruba göre (%18.75) daha sık görülürken kilo kaybı ve/veya alamama ekstensif grupta (%42.85) ÇKÇH'ye (%17.39) göre yüksek saptandı ($p=0.32$).

ÇKÇH olgularında TTg IgA pozitifliği (%78.37), D2 tutulumlarına göre (%33.33) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.04$). Yaş gruplarına ayrılmadan ÇKÇH ve ekstensif tutulumlu gruplar karşılaştırıldığında; TTg IgA pozitifliği ekstensif grupta (%95.34) ÇKÇH grubuna (%78.37) göre anlamlı yüksekti ($p=0.03$). Yine ekstensif grupta Tip 3 ÇH oranı (%79.06), ÇKÇH'ye (%65.85) göre yüksek bulundu ($p=0.17$) (bkz. Resim 1). Aynı inceleme pediyatrik ve erişkin gruplara ayrı ayrı uygulandığında, pediyatrik grupta TTg IgA pozitifliği ÇKÇH'de (%82.14) ekstensif gruba (%95.45) göre düşük iken ($p=0.32$) Tip 3 ÇH ve CD3 pozitif İEL yüzdesi ekstensif grupta (sırasıyla, %81.81, %47), ÇKÇH'ye (sırasıyla, %71.87, %41) göre yüksek ($p=0.67$) bulundu ($p=0.16$) (bkz Resim 2, Tablo 1). Erişkin grupta ise, TTg IgA pozitifliği ve Tip 3 ÇH oranı (%76.19 ve %95.23) ÇKÇH grubuna (%66.6 ve %44.44) göre anlamlı yüksekti ($p=0.048$ ve $p=0.18$). Ortalama CD3 pozitif İEL yüzdeleri her iki grupta benzerdi (%41/%39.44) (bkz Resim 3, Tablo 1). Pediyatrik gruptaki ÇKÇH'de Tip 3 mukozal patoloji ve TTg IgA pozitifliği (sırasıyla %71.87; %82.14) erişkinlere (sırasıyla %44.44; %66.66) göre yüksek iken (sırasıyla $p=0.047$; $p=0.32$), CD3 İEL sayısı pediyatrik (%41) ve erişkin (%39.44) grupta

benzer bulundu. Ekstensif tutulumlu olgularda; Tip3 mukozal patoloji ve ortalama CD3 İEL yüzdesi, pediyatrik grupta (sırasıyla %81.81; %47.14) erişkin gruba (sırasıyla %76.19; %40.91) göre yüksekken (sırasıyla $p=0.23$; $p=0.12$), TTg IgA pozitiflik oranları (pediyatrik/erişkin sırasıyla %95.4; %95.2) benzerdi.

Sonuç

Duodenal bulbusta fizyolojik ya da patolojik süreçlerde görülebilecek morfolojik değişikliklerin (gastrik heterotopi, peptik duodenit, hiperplastik Brunner glandları. . .) tanı güçlüğü yaratması nedeniyle ince barsağı diffüz tuttuğu düşünülen çölyak hastalığının tanısında yalnızca distal duodenum (D2) biyopsisinin yeterli olduğu düşünülmekteydi. Ancak son yıllarda, bizim çalışmamızda da olduğu gibi Çölyak hastalığının duodenumda fokal/yamasal tutulumla seyrebileceği ve yalnızca bulbus tutulumlu olguların ÇKÇH olarak isimlendirilebileceği ileri sürülmüştür¹. Serimizdeki diskordan tutulumlu olgular arasında yalnızca D1 (bulbus) tutulumuyla karakterli ÇKÇH oranının yüksekliği, rutin endoskopik inceleme sırasında D1 ve D2 biyopsileriyle duodenumun ekstensif örneklenmesinin ve özellikle D1-bulbus lokalizasyonundan rutin biyopsi alınmasının önemini ortaya koymaktadır. ÇKÇH'nin pediyatrik grupta erişkinlere göre anlamlı yüksek bulunması özellikle çocuk hastalarda D1-bulbus örneklemesinin tanısal önemini göstermesi açısından önemlidir. Ekibimizce daha önce yapılan çalışmada (Özakıncı ve ark.) olguların %13'ünde ve benzer şekilde, bu çalışmada, ÇH olgularının %6.66'sında yalnızca D1 tutulumu saptanması D1-bulbus biyopsisinin çölyak tanısındaki önemini vurgulamaktadır². Ayrıca Mooney ve ark. çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ekstensif tutulumlu olgularda ÇKÇH'lere göre TTg IgA pozitifliği ve Tip3 ÇH gibi şiddetli hastalık ile ilişkili belirteçlerin daha yüksek oranda görülmesi, ÇKÇH'nin ÇH spektrumu içerisinde ayrı gruptan çok hastalığın erken prezentasyonu olabileceğini düşündürmektedir³. Bu olasılık da özellikle erken aşamalarda tanının konulabilmesi ve uzun süreli komplikasyonların (nutrisionel eksiklik, lenfoma. . .) erken tedavi ve takip protokolleriyle önlenmesi için bulbus biyopsisinin önemini pekiştirmektedir.

Kaynaklar

1. Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease) : controversies in diagnosis and classification. Arch Pathol Lab Med. 2010 Jun; 134 (6) :826-36. doi: 10. 5858/134. 6. 826. PMID: 20524861.
2. Özakıncı H, Kırmızı A, Tural M, Kiremitçi S, Savaş B, Kuloğlu Z, Kansu A, Ensari A. Duodenal bulb biopsy in the diagnostic work-up of coeliac disease. Virchows Arch. 2020 Oct; 477 (4) :507-515. doi: 10.1007/s00428-020-02832-6. Epub 2020 May 13.
3. Mooney PD, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Coeliac disease. BMJ. 2014 Mar 3; 348:g1561. doi: 10.1136/bmj. g1561. PMID: 24589518.

PSS-057 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi]

KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA SOMATİK MUTASYONLAR: MİKROPAPİLLER KOMPONENT İÇEREN VE İÇERMİYEN KARSİNOMLARDAKİ MUTASYON KARŞILAŞTIRMASI

Zeynep Sağnak Yılmaz¹, Sevdegül Aydın Mungan², Sülen Sarıoğlu³

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir; Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon

²Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon
³Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir; Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Amaç: Mikropapiller karsinom (MPK) birçok organda histolojik olarak tanımlanmış, klinik olarak lenf nodu metastazı ve kötü prognozla ilişkili bir tümördür. Gelişiminde hücre polaritesi, hücre iskeleti ve epitelyal-mezenkimal geçiş ile ilişkili proteinlerin etkisi düşünülmektedir. Somatik mutasyon açısından literatürde sınırlı veri bulunmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2019-2023 yılları arasında adenokarsinom tanısı almış yeni nesil dizileme yöntemi ile DNA mutasyonları incelenmiş 133 kolon rezeksiyon vakası retrospektif olarak incelendi. 9 vakada farklı oranlarda MPK saptandı. Olguların 37'si 33, 38'i 31, 40'ı 19, 16'sı 33, 2'si 12 gen içeren yeni nesil dizileme panelleri ile incelendi. MPK bileşeni gösteren ve göstermeyen olgulardaki somatik mutasyonlar istatistiksel olarak ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Dokuz MPK vakasının 4 (%44,4)'ünde *KRAS* mutasyonu saptandı. MPK göstermeyen vakalarda bu oran %45,4'tü. *TP53* mutasyonu MPK'ların 5'inde incelendi ve tümü mutanttı (%100). MPK saptanmayanlarda %64,3 oranında *TP53* mutasyonu bulundu. *PIK3CA* mutasyonu ise MPK'ların %22,2'sinde (2 vaka), diğer vakaların %21,8'inde (27 vaka) saptandı. MPK'larda *ERBB2*, *MAP2K1*, *BRCA2* genlerinde 1'er olguda somatik mutasyon saptandı. *BRAF*, *HRAS*, *NRAS*, *KIT*, *PTEN*, *EGFR*, *POLE*, *TERT*, *IDH1*, *IDH2*, *ROS1*, *BRCA1*, *ALK*, *MET*, *PDGFRA*, *CDKN2A* genlerinde mutasyon saptanmadı. MPK'lar ve mikropapiller özellik göstermeyen karsinomlarda saptanan somatik mutasyonlar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Literatürde farklı organlardaki MPK'larda sık saptanan somatik mutasyonlar *TP53* (%5,2-%75), *KRAS* (%5-%37,9), *PIK3CA* (%2-%28), *EGFR* (%13-%76), *BRAF* (%7-%15), *AKT1* (%6,2-%10), *HER2/ERBB2* (%8,3-%45), *CCND1* (%8,3-%20)'dir. Çalışmamızda hem MPK'larda hem de MPK bileşeni içermeyen vakalarda en sık *TP53*, *KRAS*, *PIK3CA* mutasyonları izlenmiştir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatür verilerine göre kolorektal MPK'larda en sık görülen mutasyonlar *TP53* ve *KRAS* olup çalışmamız bu sonuç ile koreledir. Literatürde MPK'ların somatik mutasyonları ile ilgili

sınırlı veri bulunmaktadır. Bu çalışma ve önceki çalışma sonuçları MPK'larda somatik mutasyonlardan çok epigenetik değişikliklerin etkisinin de önemini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: kolorektal karsinom, mikropapiller karsinom, somatik mutasyon, yeni nesil dizileme

Amaç

Mikropapiller karsinom (MPK) meme, mesane, akciğer, over, safra kesesi, mide ve kolon dahil olmak üzere birçok organda tanımlanan bir karsinom çeşididir. Klinik olarak lenf nodu metastazı ve kötü prognozla ilişkilidir (1-6). MPK histopatolojide lenfatik veya vasküler yapıları taklit eden berrak laküner boşluklar içerisinde yüzen küçük, yuvarlak veya oval, fibrokolajen stroma ile çevrili ve etrafında endotel hücre yer almayan, koheziv neoplastik hücre kümelerinin varlığı ile tanımlanır. Bu görünüm peritümoral doku retraksiyonundan ve tümör hücrelerinin içten dışa büyüme paterni diye tanımlanan ters polaritesinden kaynaklanmaktadır (5, 7-8). Kolonda MPK tanısı için karsinomun en az %5'inin mikropapiller komponent göstermesi gerekmektedir. Genelde mikropapiller alan tümörün %30'dan azını oluşturmaktadır (9). MPK'nin iyi bilinen histolojik özelliklerine rağmen, kendine özgü görünümüne ve agresif gidişine yol açan altta yatan mekanizmalar kesin ve net olarak anlaşılamamıştır. Gelişiminde hücre polaritesi, hücre iskeleti ve epitelyal-mezenkimal geçiş ile ilişkili proteinlerin etkisi düşünülmektedir. Daha yüksek oranda nüks ve lenfovasküler invazyona yol açan mekanizmaların anlaşılması, MPK hastaları için yeni terapötik fırsatlar doğurmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2019-2023 yılları arasında adenokarsinom tanısı almış yeni nesil dizileme yöntemi ile DNA mutasyonları incelenmiş 133 kolon rezeksiyon vakası retrospektif olarak incelendi. 9 vakada farklı oranlarda MPK saptandı. Olguların 37'si 33, 38'i 31, 40'ı 19, 16'sı 33, 2'si 12 gen içeren yeni nesil dizileme panelleri ile incelendi. MPK bileşeni gösteren ve göstermeyen olgulardaki somatik mutasyonlar istatistiksel olarak ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular

Somatik mutasyon oralarında bakıldığında 9 MPK vakasının 4 (%44,4)'ünde *KRAS* mutasyonu saptandı. Mikropapiller özellik göstermeyen vakalarda bu oran %45,4'tü. *TP53* mutasyonu MPK'ların 5'inde incelendi ve tümü mutanttı (%100). MPK saptanmayanlarda %64,3 oranında *TP53* mutasyonu bulundu. *PIK3CA* mutasyonu ise MPK'ların %22,2'sinde (2 vaka), diğer vakaların %21,8'inde (27 vaka) saptandı. MPK'larda *ERBB2*, *MAP2K1*, *BRCA2* genlerinde 1'er olguda somatik mutasyon saptandı. *BRAF*, *HRAS*, *NRAS*, *KIT*, *PTEN*, *EGFR*, *POLE*, *TERT*, *IDH1*, *IDH2*, *ROS1*, *BRCA1*, *ALK*, *MET*, *PDGFRA*, *CDKN2A* genlerinde mutasyon saptanmadı. MPK'lar ve mikropapiller özellik göstermeyen karsinomlarda saptanan somatik mutasyonlar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç

Literatürde farklı organlardaki MPK'larda sık saptanan somatik mutasyonlar *TP53* (%5.2-%75), *KRAS* (%5-%37.9), *PIK3CA* (%2-%28), *EGFR* (%13-%76), *BRAF* (%7-%15), *AKT1* (%6.2-%10), *HER2/ERBB2* (%8.3-%45), *CCND1* (%8.3-%20)'dir (10-21). Çalışmamızda hem MPK'larda hem de MPK bileşeni içermeyen vakalarda en sık *TP53*, *KRAS*, *PIK3CA* mutasyonları izlenmiştir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Kolorektal MPK vakalarının incelendiği literatür verilerine bakıldığında ise Gonzalez ve ark. %5' ten fazla mikropapiller varyant gösteren 31 KRK vakasında 11 vakada *KRAS* (%35), 4 vakada *BRAF* (%13), 1 vakada *NRAS* (%) ve 1 vakada *PIK3CA* (%) mutasyonu saptadığını bildirmiştir (10) 31 (74%). Çalışmamızda ise bu verilere göre *KRAS* ve *PIK3CA* mutasyonları daha yüksek oranda saptanmıştır (*KRAS* %44,4 ve *PIK3CA* %22,2). *BRAF* ve *NRAS* genlerinde çalışmamızdaki MPK vakalarında somatik mutasyon tespit edilmemiştir. Verdu ve ark. 379 KRK vakasının 60'ında en az %5 oranında mikropapiller varyant saptamıştır. MPK vakaları ile diğer vakalar *TP53*, *KRAS* ve *BRAF* mutasyonları açısından incelenmiştir. MPK vakalarında mikropapiller özellik göstermeyen vakalara göre bu somatik mutasyonlar daha yüksek oranda saptanmıştır (*TP53* mutasyonu %75 ve %60.5; *KRAS* mutasyonu %45 ve %37.9; *BRAF* mutasyonu %15 ve %8.2) (11). MPK'larda *TP53* ve *KRAS* somatik mutasyonlarının daha yüksek oranda saptanması çalışmamız ile koreledir.

Literatürde MPK'lar ile ilgili sıklıkla hücre polarite ve hücre iskeleti gen ve proteinleri düzeyinde çalışmalar mevcut olup somatik mutasyonları ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Bu çalışma ve önceki çalışma sonuçları da MPK'larda somatik mutasyonlardan çok epigenetik değişikliklerin etkisinin de önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

- Lee HJ, Eom DW, Kang GH, Han SH, Cheon GJ, Oh HS, et al. Colorectal micropapillary carcinomas are associated with poor prognosis and enriched in markers of stem cells. *Mod Pathol.* 2013; 26 (8).
- Sakamoto K, Watanabe M, De La Cruz C, Honda H, Ise H, Mitsui K, et al. Primary invasive micropapillary carcinoma of the colon. *Histopathology.* 2005; 47 (5).
- Kim MJ, Hong SM, Jang SJ, Yu E, Kim JS, Kim KR, et al. Invasive colorectal micropapillary carcinoma: an aggressive variant of adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 2006; 37 (7).
- Yang YL, Liu BB, Zhang X, Fu L. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: An update. In: *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* 2016.
- Amin MB, Ro JY, El-Sharkawy T, Lee KM, Troncoso P, Silva EG, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18 (12).
- Kuroda N, Hamaguchi N, Ohara M, Hirouchi T, Miyzaki E, Mizuno K. Intracytoplasmic lumina in invasive micropapillary carcinoma of the lung. *Diagn Cytopathol.* 2006; 34 (3).
- Marchiò C, Horlings H, Vincent-Salomon A. Invasive micropapillary carcinoma. In: Board W classification of tumors editorial, editor. WHO Classification of Tumours Breast Tumours. 5th ed. Lyon, France: IARC; 2019. p.128-30.
- Eom DW, Kang GH, Han SH, Cheon GJ, Han KH, Oh HS, et al. Gastric micropapillary carcinoma: A distinct subtype with a significantly worse prognosis in TNM stages I and II. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35 (1).
- Lei L, Zhang H, Zhang XB, Lonser R, Thompson K, Raza A. Consensus and conflict in invasive micropapillary carcinoma: A case report and review of the literature. *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7.
- Gonzalez RS, Huh WJ, Cates JMM, Washington K, Beauchamp RD, Coffey RJ, et al. Micropapillary colorectal carcinoma: clinical, pathological and molecular properties, including evidence of epithelial-mesenchymal transition. *Histopathology.* 2017 Jan; 70 (2):223-31.
- Verdú M, Román R, Calvo M, Rodón N, García B, González M, et al. Clinicopathological and molecular characterization of colorectal micropapillary carcinoma. *Mod Pathol.* 2011 May; 24 (5):729-38.
- Gruel N, Benhamo V, Bhalshankar J, Popova T, Fréneaux P, Arnould L, et al. Polarity gene alterations in pure invasive micropapillary carcinomas of the breast. *Breast Cancer Res.* 2014; 16 (3).
- Marchiò C, Irvani M, Natrajan R, Lambros MB, Savage K, Tambar N, et al. Genomic and immunophenotypic characterization of pure micropapillary carcinomas of the breast. *J Pathol.* 2008; 215 (4).
- Dieci MV, Smutná V, Scott V, Yin G, Xu R, Vielh P, et al. Whole exome sequencing of rare aggressive breast cancer histologies. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 156 (1).
- Natrajan R, Wilkerson PM, Marchiò C, Piscuoglio S, Ng CKY, Wai P, et al. Characterization of the genomic features and expressed fusion genes in micropapillary carcinomas of the breast. *J Pathol.* 2014; 232 (5).
- Flatley E, Ang D, Warrick A, Beadling C, Corless CL, Troxell ML. *PIK3CA*-*AKT* pathway mutations in micropapillary breast carcinoma. *Hum Pathol.* 2013; 44 (7).
- Zhang J, Sun J, Zhang Z, Wang A, Liang X, Lu J, et al. Driver mutation profiles and clinicopathological correlation in pulmonary adenocarcinoma with a micropapillary component. *Hum Pathol.* 2019; 85.
- Varga Z, Zhao J, Öhlschlegel C, Odermatt B, Heitz PU. Preferential *HER-2/neu* overexpression and/or amplification in aggressive histological subtypes of invasive breast cancer. *Histopathology.* 2004; 44 (4).
- Li H, Zhao L, Zhang Z, Zhang H, Ding C, Su Z. Roles of microRNA let-7b in papillary thyroid carcinoma by regulating *HMGA2*. *Tumor Biol.* 2017; 39 (10).
- Ross JS, Wang K, Gay LM, Al-Rohil RN, Nazeer T, Sheehan CE, et al. A high frequency of activating extracellular domain *ERBB2* (*HER2*) mutation in micropapillary urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014; 20 (1).
- Warth A, Penzel R, Lindenmaier H, Brandt R, Stenzinger A, Herpel E, et al. *EGFR*, *KRAS*, *BRAF* and *ALK* gene alterations in lung adenocarcinomas: Patient outcome, interplay with morphology and immunophenotype. *Eur Respir J.* 2014; 43 (3).

PSS-058 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

KOLON ADENOKARSİNOMUNDA KANSER GLAND RÜPTÜRÜ, CD163+ MAKROFAJLAR, PD-L1 EKSPRESYON ORANLARI İLE KLİNİKOPATOLOJİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Yılmaz Baş¹, Bayram Yılmaz², Serhat Furkan Acar¹, İbrahim Karadağ³

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Çorum

²Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Çorum

³Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkoloji Kliniği, Çorum

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kolon adenokarsinomunda kanser gland rüptürü ile CD163+ makrofajlarda PD-L1 ekspresyonu ve prognoz arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kolon adenokarsinomu tanısı alan ve onkoloji kliniğinde izlenen 122 hasta belirlendi. Formalin fikse parafine gömülü (FFPG) tümör örneklerinden Hematoksilin ve Eozin (H&E), PD-L1 ve CD163 için seri kesitler alındı. Klinikopatolojik veriler kaydedildi. Kanser bezi rüptürü ve makrofajların dağılım alanları H&E ile belirlendi. CD163+ makrofajlarda PD-L1 ekspresyon oranı ile prognoz arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildi. Olguların evre, pT3 ve pT4 durumları göz önünde bulundurularak, kanser gland rüptüründe PD-L1 pozitif makrofaj skorları ile lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, organ metastazı ve sağkalım süresi arasındaki karşılaştırmalar, hücre örnek büyüklüklerine bağlı olarak istatistiksel olarak analiz edildi. Etik Onayı Hitit Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan alındı.

Bulgular: Çalışmamızda CD163+ makrofajların tümör bezi rüptürü alanlarında ve tümör periferinde daha yoğun olduğu gözlemlendi. Tümör periferinde PD-L1 pozitif tümör hücreleri ve makrofajların belirgin olduğu belirlendi. PD-L1 makrofaj boyama yoğunluğu oranları arasında, hastaların hayatta kalma oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı (Long Rank=10.46, P=0.015). Klinik evre 2 düzeyinde PD-L1 makrofaj boyama yoğunluğu oranları ile hayatta kalma süresi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P=0.038). Patolojik evre 3 ve 4 olgularda PD-L1 makrofaj boyama yoğunluğu ve sağkalım süresi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (sırasıyla P=0.004, P=0.013). PD-L1 makrofaj boyama yoğunluğu oranı \geq %1 olan hastalarda mortalite riski $<$ %1 olanlara göre en az 4 kat daha fazlaydı.

Sonuç: Çalışmamız kanser gland rüptürünün tümör invaziv cephesinde daha belirgin olduğunu ve aynı zamanda invaziv sınırdaki CD163+ makrofajlarda daha yüksek PD-L1 ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterdi. Ek olarak, CD163+ makrofajlar-

da yüksek PD-L1 ekspresyonu, bu hastalarda daha kötü genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Makrofajlarda PD-L1'i bloke etmenin, tümör dokularında makrofaj proliferasyonunu, hayatta kalmasını, aktivasyonunu ve anti-tümör aktivitesini tetikleyebileceğine dair kanıt sağlıyoruz. Bu nedenle, makrofajla ifade edilen PDL1'in bu özelliği, immünoterapi için bir hedef olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kolon adenokarsinomu, kanser bezi rüptürü, CD163+ tümörle ilişkili makrofajlar, PD-L1, prognoz, patoloji

PSS-059 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİNİN MORFOLOJİK VARYANTLARI

Ebru Akay¹, Melike Ordu², Ganime Çoban³, Seher Daracı⁴, Nahit Topaloğlu⁵, Meral Filiz Taştekin⁶, Büşra Ekinci⁷, Nurhan Sahin³, Zuhale Gücin³, Hatice Karaman¹

¹Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Eğitim Kliniği, Kayseri

²Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Kliniği, Aksaray

³Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴Sivas Numune Hastanesi, Patoloji Kliniği, Sivas

⁵Yozgat Şehir Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Yozgat

⁶Osmaniye Devlet Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Osmaniye

⁷Aydın Devlet Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Aydın

ÖZET

Amaç: Nöroendokrin neoplaziler birçok organda görülen, insidansı ve prevalansı artış gösteren neoplazilerdir. Derecelendirme mitotik indeks, Ki67 indeksi ve histolojik farklılaşmalarına göre yapılmaktadır (1). Ancak benzer derecelere sahip olmalarına rağmen oldukça farklı davranışlar sergileyebilirler. Pankreatik nöroendokrin tümörlerde (PanNET'lerde) tanımlanmış bazı özel varyantların tümör davranışına etkileri olduğu öne sürülmektedir (2-5). Çok merkezli bu çalışmada amacımız farklı morfolojik varyantların pankreas dışı GIS organlarındaki yaygınlığını, dağılımını, derece ile ilişkisini ve prognozu öngörmede yol gösterici bir faktör olup olmayacağını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Yedi ayrı merkezde Ocak2018-Ocak2023 yılları arasında özofagus, mide, ince barsak, kalın barsak, apendiks kaynaklı NET/nöroendokrin karsinom (NEK) tanısı almış 256 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, biyopsi tipi, yerleşim yerleri kaydedildi. Slaytlar yeniden değerlendirilerek morfolojik varyantlar Xue ve arkadaşlarının çalışmasında açıklanan özelliklere göre belirlendi (2). Birden fazla varyantı olan tümörlerde en baskın bileşen esas alındı. Hepatoid ve paraganglioma benzeri varyantlar immünohistokimyasal çalışmalarla doğrulandı.

Bulgular: Hastaların 133'ü (%52) kadın, K/E oranı:1, 08. Ortalama yaş 47,1 (5-87). 243 (%94,9) olgu NET, 13 (%5,1) olgu NEK idi. Olgulara ait klinikopatolojik veriler Tablo1'de verildi. 90 (%35,1) olguda farklı morfolojik varyant tespit edildi. Literatürde belirtilen şekilde agresifliklerine göre gruplandırıldıklarında yerleştiği organ ve pT evresiyle istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Varyantlardan bağımsız olarak en fazla metastaz (%21) kolorektal NET'lerde, en az apendiks NET'lerinde (%1,06) idi. Literatürde tanımlanan varyantlardan pleomorfik, sklerotik, duktuloinsüler ve peliotik/anjioamatöz tiplere GİS-NET'lerde rastlanmadı. Varyantlar içerisinde en çok karşılaşılan pseudoglandüler/tübüler varyant olup apendikte daha sık olduğu, morfolojik varyantlardan zengin organın mide olduğu görüldü. Onkositik varyantın diğer agresif tiplere oranla derecesinden bağımsız olarak daha fazla metastaz yaptığı (%42,9) belirlendi. Karaciğer en yaygın metastaz bölgesi olup bunu periton ve lenf-bezleri takip etti. Çalışmamız sırasında NET'lerin derecesini belirlemede Ki67-indeksinin mitoz oranla daha etkili olduğu dikkati çekti.

Sonuç: NET'ler oldukça farklı morfolojik görünümlere ve farklı klinik davranışlara sahip özel tümörlerdir. Çalışmamızda onkositik varyant derecesinden bağımsız olarak daha fazla metastaz yapma kapasitesine sahip bulunmuştur. PanNET'lerden farklı olarak bazı morfolojik varyantlara GİS-NET'lerde rastlanmamıştır, bu varyantlar pankreasa özgü olabilir. Literatürde pankreas NET'lerin nadir morfolojik varyantlarına ait az sayıda çalışma bulunmakla birlikte GİS-NETlerle ilgili sadece olgu sunumlarına rastlanmıştır (2-11). Çalışmamızın literatüre katkı sağladığı inancındayız.

Anahtar Kelimeler: gastrointestinal sistem, morfolojik varyant, nöroendokrin tümör

PSS-060 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

KOLESİSTEKTOMİ VE SAFRA TAŞI VARLIĞININ GASTRİK ADENOKARSİNOMLAR İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gizem Kat Anıl¹, Sevinc Hallac Hallaç Keser¹, Didem Canoglu¹, Kadir Uluç Anıl², Aylin Ege Gul¹, Nagehan Ozdemir Barisik¹

¹Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Safra reflüsünün gastrik kanser ve prekanseröz mukoza lezyonları için bir risk faktörü olabileceğini ileri süren çalışmalar mevcuttur. Sağlıklı bireylerde hepatik safranin %75-80'i safra

kesesine, %20-25'i doğrudan duodenuma girer. Taş içeren safra keselerinde hepatik safranin, safra kesesi duvarındaki emilim oranının azalması nedeniyle, %30-40'ı safra kesesine, %60-7'i duodenuma geçer ve mideye safra reflü oranı artar. Kolesistektomiye takiben safranin %100'ü duodenuma girer. Safra taşı ve kolesistektomili hasta gruplarında yapılan bazı çalışmalarda mide kanseri insidansının daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda gastrik adenokarsinomu olan hastaların tümör verilerinin safra taşı varlığı ve kolesistektomiyle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Mart 2021 ve Mart 2023 tarihleri arasında kliniğimizde gastrektomi piyesinde adenokarsinom tanısı alan kolesistektomili ya da radyolojik olarak safra kesesi incelenmiş hastalar retrospektif olarak arşiv bilgileriyle birlikte değerlendirildi. Hastalar gastrektomi öncesi kolesistektomi yapılan (Grup 1) ve yapılmayanlar ile safra taşı olan (Grup 2) ve olmayanlar olarak kategorize edildi ve klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 131 hasta dahil edildi. Hastalardan 95'i (%72,5) erkek, 36'sı kadını (%27,5). Yaş aralığı 39-83'tü (ortalama 64,68). Ortalama tümör çapı 6,49 cm'di. 6 hasta gastrektomi öncesi kolesistektomiliydi (Grup 1). Bu hastalardan birinde safra taşı vardı. Safra taşı olan 21 hasta mevcuttu (Grup 2). Grup 1'de diğer hastalarla karşılaştırıldığında vasküler invazyon sıklığının anlamlı olarak arttığı ($p=0,020$) görüldü. Grup 2'de ortalama tümör çapı, vasküler invazyon ve lenf nodu metastazı taş bulunmayan hastalara göre daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,010$, $p=0,015$). Safra taşı olanlarda vasküler invazyona bağlı mortalite anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,021$). Safra taşı olan hastalarda ortalama survey daha kısadır. Tümör yayılımı, histolojik grade, perinöral invazyon, regresyon derecesiyle anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızdaki sonuçlarımız safra reflüsünün mide adenokarsinomlarında kötü prognozla ilişkili olabileceği konusundaki literatür bilgilerine benzerlik göstermektedir. Sonuçlarımızdan yola çıkarak safra taşı olan ya da kolesistektomili hastaların mide adenokarsinom riski ve mide adenokarsinomlu hastalarda da prognoz açısından daha sıkı takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Gastrik adenokarsinom, kolesistektomi, safra taşı

PSS-061 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

İDİOPATİK İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA CMV: HER ÜLSERLİ OLGUDA ARAYALIM MI?

Fahriye Seçil Tecellioglu¹, Elif Tuncel², Elif Özgür⁴, Hazal Kardelen Kahraman², Ahmet Ramazan Akur², Hande Yanar³, Berna Savaş², Arzu Ensari²

¹Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Malatya

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara
³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Adana

⁴Erzurum Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ünitesi, Erzurum

ÖZET

Amaç: İdiopatik inflamatuvar barsak hastalığı (İİBH) ve Sitomegalovirus (CMV) arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, infeksiyonun İİBH'lı hastalarda özellikle immünsüpresyon varlığında hastalığın şiddetlenmesine yol açtığı bilinmektedir. Deneysel çalışmalarda CMV'nin ülser tabanındaki granülasyon dokusu gibi hızlı proliferasyon olan hücrelere afinitesi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada İİBH olgularında CMV pozitifliğinin sıklığı, lokalizasyonu ve ülserle karakterli aktif inflamasyon varlığıyla ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: AÜTF'nde 2013-2023 yılları arasında İİBH ön tanısı ile total kolonoskopik inceleme yapılarak çoklu kolon biopsileriyle Patoloji ABD'nde İİBH tanısı almış ve CMV şüphesiyle biyopsilerinde immünohistokimyasal teknikle CMV çalışılmış 140 olgu (120 ülseratif kolit + 20 Crohn hastalığı) çalışmaya dahil edilmiştir. Bu olguların çoklu kolonoskopik biopsilerinde ülser varlığı, ülserin lokalizasyonu, CMV pozitifliği ve CMV pozitifliğinin ülserli dokudaki varlığı araştırılmıştır.

Bulgular: Crohn hastalığı (CH) olgularının %50'si kadın; %50'si erkek, yaş ortalaması 38,7 iken, ülseratif kolit olgularının yaş ortalaması 48, 49, %60,8'i erkek; %39,1'i kadın hastalardan oluşmaktaydı. Tüm İİBH olguları arasında ülser sıklığı %47,1 (66/140)'di. Ülseratif kolit (ÜK) olgularının %44,1 (53/120)'inde; CH olgularının ise %65 (13/20)'inde ülser mevcuttu. İİBH olgularının %9,3 (13/140)'ünde CMV pozitifliği saptandı. CMV pozitif olguların %92,3 (12/13)'ü ÜK, %7,6 (1/13)'sü CH tanılıydı. Tüm olgular arasında ülserli biyopsilerdeki CMV pozitifliği %12,1 (8/66); ülser dışı alanda ise %6,7 (5/74) bulundu. ÜK olgularında ülser alanda CMV pozitifliğinin sıklığı %13,2 (7/53); ülser dışı alanda %7,4 (5/67) izlendi. CH'nda CMV pozitif tek olguda pozitiflik inen kolonda ülser alanda izlendi. CMV pozitif ÜK olgularında ülserli alanlar dağılımı; 5 rektum, 1 çıkan kolundu. Kalan bir konsültasyon olgusunda lokalizasyon bilgisine ulaşamadı.

Sonuç: Çalışmamızda, çoklu kolon biyopsileriyle değerlendirilen İİBH olgularında ülserli lokalizasyonlarda ülser bulundurmayan alanlara göre iki kat yüksek oranda CMV pozitifliğinin saptanması dikkat çekicidir. Bu nedenle İİBH olgularında H&E ile CMV'un sitopatik etkilerinin saptanamadığı durumlarda, aktif ve yaygın ülserasyon varlığında İHK ile CMV araştırılmasının gerekli olduğunu ve CMV saptandığı takdirde antiviral tedavi ile tablonun düzeltilmesi yoluyla cerrahi tedavi oranının azalmasının sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: CMV, Crohn, İİBH, Ülseratif kolit

PSS-062 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

ÜLSERATİF KOLİTTE HİSTOLOJİK AKTİVİTE SKORLAMALARININ (GEOES VE NANCY) DEĞERLENDİRİCİLER ARASI UYUMU VE MAYO ENDOSKOPİK AKTİVİTE SKORU İLE KORELASYONU

Neslihan Berker, Melek Büyük, Mine Gulluoglu

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Ülseratif kolitte (ÜK) optimal tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve hastanın takibi için hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi önemlidir. Histolojik aktivitenin değerlendirilmesinde Geboes ve Nancy skorlamaları yaygın olarak kullanılmaktadır. Günlük pratikte uygulanması daha komplike olan Geboes skorlamasının pratik kullanımı amacıyla basitleştirilmiş Geboes (BG) skorlaması geliştirilmiştir. Çalışmamızda BG ve Nancy skorlamalarının değerlendiriciler arası uyumu ve Mayo endoskopik aktivite skoru ile korelasyonu araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: ÜK tanılı 20 hastaya ait farklı lokalizasyonlardan alınan toplam 62 kolonoskopik biyopsinin hematoksilin-eozin boyalı preparatları, deneyimli üç gastrointestinal sistem patoloğu tarafından retrospektif olarak değerlendirilerek BG ve Nancy skorlamaları yapıldı. Değerlendiriciler arası uyumlar Kappa istatistik yöntemiyle hesaplandı. Ayrıca her bir hastanın biyopsi setinde en deneyimli patoloğun en şiddetli aktivitenin görüldüğü alandaki skoru baz alınarak, her iki skorlama sisteminin Mayo endoskopik aktivite skoru ile korelasyonu araştırıldı ve Kendall korelasyon katsayısı hesaplandı.

Bulgular: BG skorlamasında, tüm alt kategoriler için bakıldığında değerlendiriciler arası uyum düşük (κ değeri: 0.317) iken, ana kategorilerde (Grade 0-1-2-3-4) uyum orta (κ değeri: 0.555, $p=0,000$) idi. İnaktif ve şiddetli aktif hastalığıdaki uyum, orta derecelere göre daha yüksekti (κ değeri: grade 0 için orta (0.570), grade 4 için çok yüksek (0.890)). Nancy skorlamasında değerlendiriciler arası uyum orta düzeydeydi (κ değeri: 0.505, $p=0,000$). Mayo skorlaması ile histolojik skorlamalar arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulundu (BG: Kendall's tau: 0.564, $p=0.006$; Nancy: Kendall's tau: 0.555, $p=0.006$).

Sonuç

Her iki histolojik skorlama sistemi Mayo endoskopik aktivite skoru ile korele sonuçlar verdi. Ancak BG skorlamasında değerlendiriciler arası uyum düşük düzeyde iken Nancy ile orta düzeyde uyum saptandı. Nancy skorlamasının pratik ve uygulanmasının daha kolay olduğu gözlemlendi. Bu bulgularla hastalık aktivitesinin histolojik değerlendirilmesinde Nancy skorlamasının daha tercih edilebilir olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Geboes, Mayo endoskopik aktivite skoru, Nancy skorlaması, Ülseratif kolit

PSS-063 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

KOLOREKTAL ADENOKARSİNOMLARINDA CDX2, CD44, CD24 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ PROGNOSTİK OLABİLİR Mİ?*Çiğdem Özdemir¹, Derya Aksu¹, Burcu Belen Aydoğmuş¹, Murat Akıcı², Tuba Yiğit¹, Çiğdem Tokyol¹*¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar**ÖZET**

Amaç: Dünyada her yıl neredeyse 2 milyon yeni kolorektal kanser (CRC) tanısı konulmakta ve bu oranın gittikçe artacağı öngörülmektedir. Kanserden ölümlerde de dünyada ikinci sıklıktadır. Genç yaşlarda ve daha ileri evrelerde görülmektedir. Sık görülen bu kanserde patofizyolojinin çözümlenmesi, prognostik belirteçlerin, tedaviye yönelik hedef proteinlerin belirlenmesi çalışmaların odak noktasıdır. Bu amaçla daha çok çalışmalar, normal gelişimi sağlayan gen belirteçlerine ve kanser kök hücrelerine ait belirteçlere yoğunlaşmaktadır. Çalışmamızda intestinal epitelin farklılaşmasını sağlayan ve tümör süpresör gen olan CDX2, hücre-ekstrasellüler matriksi adezyonunda, tümör büyümesinde, anjiogeneziste ve inflamasyonda patolojik ve fizyolojik rol alan kök hücre belirteci CD44 ve epitel-membran geçişini artırarak kanserin progresyonunu sağlayan kök hücre belirteci CD24'ün kolorektal adenokarsinomlarda prognostik olup olamayacağını araştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2010-2019 yılları arasında kolorektal adenokarsinom tanısı olan 170 vaka dahil edildi. İmmünohistokimyasal yöntem ile tüm vakalara CDX2, CD44 ve CD24 uygulandı. Cinsiyet, tümör çapı, diferansiyasyon, tümör evresi ve lenf nodu evresi, tümör yeri, lenfovasküler ve perinöral invazyon, metastaz varlığı, mortalite, sağ kalım ile CDX2, CD44, CD24 immünohistokimyasal çalışma sonuç skorları arasında ilişki ve dağılımlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Vakaların ortanca yaşı 66 (en yaşlı 88 ve en genç 29 yaşında), %54,1'inin erkekti, %57,6'sının tümör çapı 5,5 santimden küçük olduğu, %82,4'ünün tümörü evresinin 3, tümör lokalizasyonunun %47,1'ini sol kolon olduğu görüldü. Vakaların çoğunluğunda tümör en çok orta derecede diferansiyasyon idi. %41,6 vakada lenf nodu metastazı saptandı. Median sağ kalım 79,3 aydı. CD24'ün luminal boyanma paterninde metastaz daha az görülmekte olup, istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,036). CDX2 kaybı, tümör çapı 5,5cm büyük olan vakalarda <5,5 cm olan vakalara göre daha fazladır (p=0,011). CD44 kaybında hem metastaz hem de mortalite daha fazla tesbit edilmiş olup bu istatistiksel olarak anlamlıdır (sırası ile p=0,018, p=0,041).

Sonuç: Kolorektal adenokarsinomlarında CDX2 ve CD44 kaybı ile CD24'ün luminal ekspresyonu kötü prognostik olabilir. Bu bulgular, kolorektal kanser patogenezi anlayışımızı geliştirmekte ve bu belirteçlerin prognostik araçlar olarak potansiyelinin altını çizmektedir.

Anahtar Kelimeler: CD44, CDX2, Kolorektal adenokarsinom, CD24

PSS-064 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

PANKREATİK DUKTAL ADENOKARSİNOMLARDA PODOPLANİN EKSPRESYONU: TEK MERKEZ ÇALIŞMASI*Betül Ögüt, Meral Toker, Mehmet Arda İnan, Özgür Ekinci*
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara**ÖZET**

Amaç: Pankreatik kanserler, erken sistemik yayılım gösteren ve lokal agresif seyir gösteren kötü prognozlu kanserlerdir. Podoplanin çeşitli dokularda normal olarak eksprese edilen bir glikoproteindir. Eksprese edildiği dokula arasında lenfatik endotel, tip 1 alveolar epitel, podositler ve fibroblastlar vardır. Bazı kanser türlerinde podoplanin ekspresyonu artmış tümör invazyonu, metastaz ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada pankreatik karsinom tanısı konmuş hastalarda podoplanin ekspresyonunun morfolojik bulgularla, metastazla ve hastaların sağkalımları ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2011-2019 yılları arasında pankreatik adenokarsinom tanısı konulmuş 118 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Histolojik derece, pT, pN evrelemesi, perinöral ve lenfovasküler invazyon durumları histolojik parametrelere uygun olarak yeniden değerlendirilmiştir. Podoplanin immünohistokimyasal ekspresyonu ise ekspresyon gösteren alanın tümör stromasına oranlanması ile elde edilmiştir.

Bulgular: Pankreatik duktal adenokarsinom tanısı konmuş 118 adet hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tümör stromasında podoplanin ekspresyonunun meydan değeri %20'dir. 9 hastada (%7.6) ekspresyon izlenmemiştir. Podoplanin ekspresyonu tümörün lokalizasyonu (p=0.031) ve metastaz durumu (p=0.023) ile ilişkili bulunmuştur. Sağ kalım analizinde podoplanin ekspresyonunun sağ kalım (p=0.039) ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Sonuç: Pankreatik duktal adenokarsinomlarda podoplanin ekspresyonu sağ kalımla ilişkili olup gelecekte yeni tedavi yöntemlerinin kapısını açabilir.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, sağkalım, podoplanin

PSS-065 [Kemik ve Yumuşak Doku Patolojisi] [Özet Metin]

MATRİKS ÜRETEEN TENOSİNOVİAL DEV HÜCELİ TÜRÖR, TEMPOROMANDİBULER EKLEM TİPİ: ATİPİK VE MALİGN FORMLARI DA İÇEREN 18 OLGUNUN KLİNİKOPATOLOJİK ANALİZİ

Fisun Ardic Yüksük¹, Erica Kao², Andrew L. Folpe³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara

²Brooke Army Medical Center, San Antonio, United States

³Mayo Clinic, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Rochester, MN, USA

ÖZET

Amaç: Matriks üreten TSGCT, nedeni bilinmeyen bir sebeple büyük oranda temporomandibuler eklem tutulumu ile karakterize oldukça nadir bir tümördür. Klasik histolojik görünümünden sapan olgularda Keratin, Clusterin, Desmin, CD163, S100 içeren immunohistokimyasal panel ile FGF23 ve CSF-1 mRNA CISH moleküler yöntem olarak kullanılır. Nadir görülmeleri nedeniyle deneyimin az olduğu malign formlarının primer ve nükslerinde, malign sinoviositlerde ve sarkomatöz alanlarında CSF1 ekspresyonunun saptanması, bu yöntemi tanıda vazgeçilmez yaparken nüks eden ve cerrahi total rezeksiyonun mümkün olmadığı olgularda CSF1R inhibitörlerinin tedavide kullanılmasına imkan verir. Bu çalışmanın amacı, malign ve atipik formları da içerecek şekilde TSGCT olgularının klinik, histomorfolojik, immunohistokimyasal ve tanıda kullanılabilir ek yöntemleri ortaya koymak, tanısal problemleri vurgulamak ve tedaviye yön verebilecek özelliklerini göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya matriks üreten TSGCT tanısı almış 18 olgu dahil edildi. Olguların klinik, histopatolojik ve moleküler özellikleri değerlendirildi. Tanısal problem yaşanan olgularda ek yöntemlerin faydası araştırıldı.

Bulgular: Serinin ortalama yaşı 52,8 yıl olup kadın /erkek dağılımı birbirine eşitti.

TME ve kafa tabanı ile temporal kemik lokalize 10 olgu, kondroid matriks üreten TSGCT morfolojisindeydi; ayırıcı tanıda kondroblastom bulunmaktaydı. Clusterin ile sinoviosit kökeninin gösterilmesi yanısıra CSF1 CISH pozitifliği ile tanıya ulaşıldı (Tablo). 4 olguda sinoviositlerde izlenen atipi dejeneratif olarak değerlendirildi.

Malign progresyon gösterdiği düşünülen 2 olgudan L4 spinal yerleşimli hastada, tabakalar oluşturan sinoviositlerde belirgin hücrel irileşme, histosit ve köpüksü makrofajların izlenmesi dikkati çekerken belirgin malign sitoloji, artmış mitotik aktivite ve sarkomatöz görünüm yoktu. Tanıda CSF-1 m RNA CISH pozitifliği yol gösterici oldu.

Malign tanı diz bölgesi lokalize olgu, FMT benzeri maktrikse sahip atipik hücreler içeren TSGCT görünümünde olup CSF1 CISH pozitifliği.

Sonuç: Matriks üreten TGCT, atipik ve malign formları ile nadir görülen, deneyimin az olduğu tümörlerdendir. İyi morfolojik analiz yanısıra sinoviosit kökenini destekleyen immunohistokimyasal belirteç kullanımı, atipik ve malign formların tanısında ve hedefe yönelik tedavi seçeneği sunması açısından CISH yöntemi ile CSF-1 m RNA bakılması fayda sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: TSGCT, Temporomandibuler eklem, matriks, tanı ek yöntemler

PSS-066 [Kemik ve Yumuşak Doku Patolojisi]

PLEOMORFİK SARKOMLARDA MYELOİD DİFERANSİYASYON VE FÜZYON: FÜZYONUN PLEOMORFİZM VE AGRESİVİTE İLE İLİŞKİSİ OLABİLİR Mİ?

Buket Bambul Sığırcı¹, Ezgi Hacıhasanoğlu², Yasemin Çakır³, Cavit Kerem Kayhan⁴, Gülçin Başdemir⁵, Ümit İnce⁶, Kemal Behzatoğlu⁷

¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul

²Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Kliniği, İstanbul

³Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

⁴Nişantaşı Üniversitesi, Biyoteknoloji Departmanı, İstanbul

⁵Nişantaşı Patoloji Grup, İstanbul

⁶Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Kliniği, İstanbul

⁷Acıbadem Üniversitesi, Atakent Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul

ÖZET

Amaç: Hücre füzyonu, normal koşullarda döllenme, farklılaşma, hücre plastisitesi ve doku onarımında yer alan fizyolojik bir süreçtir. Tümörlerde hücre füzyonu, çoğunlukla bir kanser hücrelerinin, makrofajlar gibi göç ve bağışıklıktan kaçma yeteneklerine sahip bir hücre ile birleşmesini ifade eder. Füzyonun tümörlerde, agresif göç ve metastatik yayılma yetenekleri de dahil olmak üzere yeni fenotipik özelliklere sahip oldukça anöploid hücrelerin yaratılmasına yol açmaktadır. Ayrıca pleomorfik sarkom hücrelerinin spontan hücre füzyonuna meyilli olduğu gösterilmiştir. CD33 myeloid hücreler tarafından eksprese edilen, hücre adezyonunda da rolü olan bir transmembran proteindir. CD163 monositler/makrofajlar tarafından eksprese edilen, hemoglobin scavenger reseptör ailesine ait, anti-inflamatuar özellikleri olan bir proteindir. Bu çalışmada, düşük dereceli sarkomlar ile farklı diferansiyasyonlar gösteren pleomorfik sarkomlarda, neoplastik hücrelerde CD33 ve CD163 ekspresyonunu karşılaştırarak myeloid hücre-sarkom hücre füzyonunun pleomorfik sarkomların oluşmasına katkıda bulunup bulunmadığını irdeledik.

Gereç ve Yöntem: Bir merkezde, ardışık 14 düşük dereceli sarkom ile 33 farklı diferansiyasyonlar gösteren pleomorfik sarkom olguları çalışmaya dahil edildi. Tüm olgulara CD33 ve CD163

immünohistokimyasal çalışmaları uygulandı. Değerlendirme üç gruba ayrılarak yapıldı: düşük dereceli sarkomlar, yüksek dereceli sarkomların pleomorfik hücreler içermeyen alanları ve pleomorfik hücrelerden zengin alanlar. Her grup için hot-spot alanlar bulunarak 200 hücrede boyanan hücre sayımı yapıldı ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: CD33 ile boyanan hücre sayısı düşük dereceli sarkomlarda 0, 5 (0-2) /200, yüksek dereceli sarkomların pleomorfik hücreler içermeyen alanlarında 20 (9-40) /200, pleomorfik hücrelerden zengin alanlarda 41 (20-64) /200 idi. CD163 ile boyanan hücre sayısı düşük dereceli sarkomlarda 2, 1 (2-4) /200, yüksek dereceli sarkomların pleomorfik hücreler içermeyen alanlarında 40 (20-62) /200, pleomorfik hücrelerden zengin alanlarda 70 (46-116) /200 idi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

Sonuç: Çalışmanın bulguları, yüksek dereceli sarkomlarda pleomorfik hücrelerin oluşmasında sarkom hücreleri ile myeloid hücre füzyonunun yeri olabileceğini göstermektedir. Pleomorfik sarkomların agresif gidişi ve yüksek metastaz kapasitesi göz önüne alındığında hücre füzyonu temelli çalışmalar yakın gelecekte bu tümörlerde yeni prognostik, terapötik ve hatta bazı sarkomların isimlendirmesinde yeni yaklaşımlar sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Pleomorfik sarkom hücre füzyonu, sarkom-myeloid hücre diferansiyasyonu, hücre füzyonu-pleomorfizm ilişkisi

Giriş

Hücre füzyonu, normal koşullarda döllenme, farklılaşma, hücre plastisitesi ve doku onarımında yer alan fizyolojik bir süreçtir (1, 2, 3). Ayrıca monositlerin oluşturduğu dev hücreler (Langhans, yabancı cisim dev hücreleri vb.) ve preosteoklastların oluşturduğu osteoklastlar da füzyona güzel örneklerdir. Kanser hücrelerinin füzyonu ise ilk olarak Otto Aichel tarafından 1911 yılında öne sürülmüş ve sonrasında bu teoriyi destekleyen birçok çalışma yapılmıştır (4, 5). Kanser hücreleri, normal epitel hücreleri, monositler, mezenkimal hücreler, diğer kanser hücreleri ve endotel gibi birçok farklı hücre ile füzyon oluşturulabilir (6-8). Kanser hücrelerinin füzyonu sonucunda oluşan hibrid hücrelerde, anaploidi, erken ve yaygın metastaz kabiliyeti, ilaç direnci gibi kötü prognoz ile ilişkili yeni yeteneklerin ortaya çıktığı izlenmiştir. Myeloid hücreler, özellikle de makrofajlar ile füzyonu sonucunda, tümör hücreleri makrofaja ait özellikleri de kazanarak tümör agresivitesinde artışa neden olabilir.

Pleomorfik sarkomlar, tanı konulduğu anda yüksek dereceli kabul edilen ve genelde agresif davranış gösteren tümörlerdir. Pleomorfik sarkomlarda myeloid belirteçlerin pozitifliği yıllardır bilinen bir durumdur. "İndiferansiyel pleomorfik hücreli sarkom" daha önceden, pleomorfik hücrelerin histolojik özellikleri, elektron mikroskopik özellikleri ve immünohistokimyasal olarak bazı histiositik özellikler ve belirteçler içermesi nedeni ile "malign fibröz histiositom" olarak tanımlanıyordu. Biz, pleomorfik hücre içeren bazı karsinom ve sarkomlarda,

pleomorfik hücrelerin bir kısmında immünohistokimyasal olarak myeloid (histiositik/monositik/makrofaj) hücre belirteçlerinin pozitif olduğunu saptadık ve "pleomorfik sarkomlarda" immünohistokimyasal çalışma ile CD163 ve CD33 gibi iki myeloid seri belirteci kullanarak bunları analiz etmeyi amaçladık. Sonuçlarımız ile pleomorfik hücrelerde füzyon olasılığını tartıştık.

Gereç ve Yöntem

Tek merkezde raporlanmış, ardışık 14 düşük dereceli sarkom (12 olgu fibromiksoid sarkom ve 2 olgu düşük dereceli miksoid sarkom) ile farklı diferansiyasyon alanları içeren 33 pleomorfik sarkom (21 olgu indiferansiyel pleomorfik sarkom, 4 olgu dediferansiyel liposarkom, 3 olgu miksoid stromalı pleomorfik sarkom, 2 olgu pleomorfik leiomyosarkom, 1 olgu pleomorfik rabdomyosarkom, 1 olgu malign filloid tümör, 1 olgu yüksek dereceli miksofibrosarkom) olmak üzere toplam 47 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgular; düşük dereceli sarkomlar, yüksek dereceli sarkomların pleomorfik hücreler içermeyen alanları ve yüksek dereceli sarkomların pleomorfik hücrelerden zengin alanları olmak üzere üç ayrı gruba ayrıldı. Her gruba CD33 ve CD 163 immünohistokimyasal boya çalışması yapıldı. Her olguda hot-spot alanlar bulunarak, bu alanda 200 hücre sayıldı. İki yüz hücrede boyanan hücreler sayılarak, gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular

Otuz üç pleomorfik sarkom olgusunun 18'i erkek, 15'i kadın olup yaş ortalaması 64 idi. Düşük dereceli sarkomlar ise 6 erkek, 8 kadın hastadan oluşmakta olup yaş ortalaması 62 idi. Yapılan immünohistokimyasal çalışmada, CD33 ile boyanan hücre sayısı; düşük dereceli sarkomlarda ortalama 0, 5 (0-2) /200, yüksek dereceli sarkomların pleomorfik hücreler içermeyen alanlarında 20 (9-40) /200, yüksek dereceli sarkomların pleomorfik hücrelerden zengin alanlarında 41 (20-64) /200 idi. CD163 ile boyanan hücre sayısı; düşük dereceli sarkomlarda 2, 1 (2-4) /200, yüksek dereceli sarkomların pleomorfik hücreler içermeyen alanlarında 40 (20-62) /200, yüksek dereceli sarkomların pleomorfik hücrelerden zengin alanlarında 70 (46-116) /200 idi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

Sonuç

Hücre-hücre füzyonu, embriyolojik gelişim sırasında sıkça görülen fizyolojik bir olay iken erişkin dokularda ise genellikle doku onarımı ve kronik inflamasyon sırasında tespit edilebilir. Günümüzde ise tümör hücrelerinin de füzyon yaptığı bilinen bir durumdur. Kanser hücrelerinin füzyonunda, myeloid hücreler en ideal partnerdir. Bu sayede kanser hücreleri myeloid hücrelerin sahip olduğu motilite, marjinyasyon, transmigrasyon, kemotaksis, fagositozis, anjiyogenesis, matris degradasyonu ve kemoterapiye direnç gibi özellikler kazanabilir (1-10).

Pleomorfik sarkomlarda görülen dev (multinükleer) hücrelerin oluşumunda, hücre füzyonunun etkili olabileceği birkaç çalışmada vurgulanmıştır (9-11). Ayrıca bir çalışmada pleo-

morfik sarkom hücrelerinin spontan hücre füzyonuna meyilli olduğuna dair sonuçlar bildirilmiştir (11). Ayrıca bu füzyonların metastatik kapasiteyi artırarak kanserin progresyonuna neden olabileceği de savunulmuştur (11).

Çalışmamızda, CD163 ve CD33 myeloid belirteç boyalarının, pleomorfik sarkomlarda hem pleomorfik hücrelerden zengin alanlarda yaygın pozitif olduğunu, hem de pleomorfizm içermeyen alanlarda fokal pozitif olduğunu gözlemledik. Bununla birlikte düşük dereceli sarkomlarda, her iki belirteç de tümör hücrelerinde nadir olarak reaksiyon vermiştir. Myeloid belirteçlerin yüksek gradeli tümörlerde, düşük gradelilere oranla daha yüksek oranda reaksiyon vermesi, tümör hücresi myeloid hücre füzyonunun tümör hücrelerine daha agresif özellikler kattığını destekler niteliktedir. Ayrıca CD33 pozitifliği, bu tümörlerde hedefe yönelik tedavi için yol gösterici olabilir. Akut myeloid lösemi tedavisinde aktif olarak kullanılan anti-CD33 antagonisti, *gemtuzumab*, pleomorfik sarkomlarda da tedavi alternatifi olabilir. Çalışmamız daha ileri sonuçlara ulaşmak için sınırlıdır. Bu yöndeki prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Aguilar, P. S.; Baylies, M. K.; Fleissner, A.; Helming, L.; Inoue, N.; Podbilewicz, B.; Wang, H.; Wong, M. Genetic basis of cell-cell fusion mechanisms. *Trends Genet.* 2013, 29, 427–437.
2. Hernandez, J. M.; Podbilewicz, B. The hallmarks of cell-cell fusion. *Development* 2017, 144, 4481–4495.
3. Sieler, M.; Weiler, J.; Dittmar, T. Cell–Cell Fusion and the Roads to Novel Properties of Tumor Hybrid Cells. *Cells* 2021, 10, 1465.
4. Aichel, O. Über Zellverschmelzung mit quantitativ abnormer Chromosomenverteilung als Ursache der Geschwulstbildung. In *Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmechanik der Organismen*; Roux, W., Ed.; Wilhelm Engelmann: Leipzig, Germany, 1911; pp.1–115.
5. Miroshnychenko, D.; Baratchart, E.; Ferrall-Fairbanks, M. C.; Velde, R. V.; Laurie, M. A.; Bui, M. M.; Tan, A. C.; Altrock, P. M.; Basanta, D.; Marusyk, A. Spontaneous cell fusions as a mechanism of parasexual recombination in tumour cell populations. *Nat. Ecol. Evol.* 2021, 5, 379–391.
6. Helming, L.; Gordon, S. Molecular mediators of macrophage fusion. *Trends Cell Biol.* 2009, 19, 514–522.
7. Soe, K. Osteoclast Fusion: Physiological Regulation of Multinucleation through Heterogeneity-Potential Implications for Drug Sensitivity. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 7717.
8. Alvarez-Dolado, M.; Martinez-Losa, M. Cell fusion and tissue regeneration. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011, 713, 161–175.
9. Behzatoglu K. Osteoclasts in Tumor Biology: Metastasis and Epithelial-Mesenchymal-Myeloid Transition. *Pathol Oncol Res.* 2021 Apr 30; 27:609472. doi: 10.3389/pore.2021.609472.
10. Pawelek JM, Chakraborty AK. Fusion of tumour cells with bone marrow-derived cells: a unifying explanation for metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2008 May; 8 (5) :377-86. doi: 10.1038/nrc2371.
11. Lartigue L, Merle C, Lagarde P, Delespaul L, Lesluyes T, Le Guellec S, Pérot G, Leroy L, et al. Genome remodeling upon mesenchymal tumor cell fusion contributes to tumor progression and metastatic spread. *Oncogene.* 2020; 39(21):4198-4211.

PSS-067 [Kemik ve Yumuşak Doku Patolojisi]

SİNOVİYAL SARKOMLARDA SS18-SSX İMMÜNOHİSTOKİMYASININ TANIYA KATKISI

Ahmet Bahadır Göktaş, Cem Çomunoğlu

İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Amaç: Sinoviyal sarkom (SS), yumuşak doku sarkomlarının %5-10'unu oluşturan, t (X; 18) (p11; q11) translokasyonu ile karakterize görece nadir bir malign mezenkimal tümördür. SS18-SSX füzyon spesifik antikor (E9X9V), SS18-SSX proteini füzyon epitopunu spesifik olarak saptayabilen tavşan monoklonal antikordur. Bu çalışmada, SS18-SSX antikorunun SS ve SS taklitçilerindeki ekspresyonunu, TLE1 ekspresyonu ile ilişkisini ve tanıya olan katkısını göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Ocak 2016- Aralık 2022 tarihleri arasında SBÜ Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Patoloji Bölümü'nde değerlendirilmiş biyopsi materyallerinde, SS tanısı almış 24 ve SS taklitçisi 33 olgu olmak üzere toplam 57 olgu dahil edildi. Olgular 2 patoloğ tarafından yeniden değerlendirildi. İmmünohistokimyasal olarak SS18-SSX (E9X9V) ve TLE1 antikorunu uygulandı. SS18-SSX ve TLE1 antikorunun ekspresyonu, boyanma şiddeti ve boyanma yaygınlıkları skorlanarak hesaplandı. Her iki antikorun SS tespit etme gücü, birbirlerine üstünlükleri ve SS18 Floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile korelasyonu araştırıldı.

Bulgular: Olgular histomorfolojik ve immünohistokimyasal bulgular eşliğinde tekrar değerlendirildi ve SS 24 (12 olgu FISH ile konfirme), taklitçiler ise 33 olgudan oluşmaktaydı. SS olgularının tamamında SS18-SSX (E9X9V) pozitifliği. Büyük bir kısmı (%83,3) şiddetli derecede boyanma ve %75'in üzerinde boyanma yaygınlığı gösterdi. SS taklitçilerinde SS18-SSX ile boyanma görülmedi. SS18-SSX pozitifliği SS olgularında anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). SS18-SSX boyanma şiddeti orta ve şiddetli olma oranı SS olgularında anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). SS olgularında SS18-SSX skoru 4+ ve 5+ olma oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). SS18-SSX (E9X9V) antikorunun sensitivite ve spesifitesi %100 olarak hesaplandı. SS taklitçilerinden üç (%9,1) olguda TLE1 pozitifliği. TLE1'in sensitivitesi %95,8, spesifitesi %90,9 olarak hesaplandı. TLE1 ile SS18-SSX antikorunun kappa uyumluluğu % 85,8 ile çok yüksek düzeyde olduğu saptandı.

Sonuç: SS18-SSX (E9X9V) antikorunu, SS18 FISH ile yüksek uyum gösteren, SS tanısında oldukça sensitif ve spesifik bir belirteçtir. TLE1 ile yüksek uyum gösterse de SS18-SSX (E9X9V) antikorunu SS ayırıcı tanısında daha değerlidir. Özellikle moleküler testleri yapamayan merkezlerde altın standart test olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: İmmünohistokimya, SS18-SSX, sinoviyal sarkom, yumuşak doku

Amaç

Sinoviyal sarkom (SS) geniş anatomik dağılımı ve değişken morfolojik spektruma sahip olması nedeniyle hem malign hem de benign birçok lezyonla karışabilen ve bu nedenle tanısal güçlük yaşanabilen bir tümördür. Özellikle spesifik bir immün belirtecin olmaması, SS için karakteristik olan moleküler yöntemlerin pahalı ve uygulanabilirliğinin zor olması tanıyı oldukça zorlaştırmaktadır.

Sinoviyal sarkomların neredeyse tamamı SS18-SSX füzyon geni ile karakterize t (X:18) (p11; q11) translokasyonuna sahiptir. SS18-SSX füzyonu hem “real-time polymerase chain reaction” (RT-PCR) hem de flouresans in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile tespit edilebilmektedir. SS’de RT-PCR ve FISH arka arkaya kullanıldıklarında sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %96 ve %100 olan tamamlayıcı tekniklerdir.

Çeşitli çalışmalarda TLE1 antikorunun SS’de oldukça sensitif olduğu görülmüştür ancak spesifitesi görece düşüktür. Benign ve malign sinir kılıfı tümörleri, soliter fibröz tümör (SFT), mezotelyoma ve kötü diferansiye karsinomlar gibi SS taklitçilerinde TLE1 ekspresyonu görülebilmektedir.

Son zamanlarda, SS18-SSX füzyon proteinini tespit etmek için 2 yeni antikor geliştirildi. Bu antikorlar SS18-SSX füzyonuna özgü bir antikor olan E9X9V klonu ve SSX proteininin C terminal ucuna bağlanan SSX özgül antikor E5A2C klonudur.

Bu çalışmada SS18-SSX füzyon epitopunu spesifik olarak saptayabilen SS18-SSX (E9X9V) antikorunu moleküler yöntemler veya morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular (TLE1, EMA, BCL2 vb.) ile tanıya varılmış SS olgularında ve SS taklitçilerindeki boyanma durumunu göstermeyi amaçladık. Bu konu üzerine yapılmış çalışmalarda TLE1 antikorunu ile SS18-SSX (E9X9V) antikor ekspresyonunu karşılaştıran bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Bu nedenle SS18-SSX antikorunun tanısal katkısına ek olarak olguların TLE1 durumu ile de karşılaştırma yapmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için, Ocak 2016- Aralık 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Patoloji Bölümü’ne gönderilmiş biyopsi materyallerinde SS tanısı almış 24 olgu ve SS taklitçisi veya patoloji raporunda SS ayırıcı tanıya alınmış (1 yumuşak dokunun anjiofibromu, 2 indiferansiye pleomorfik sarkom, 4 SFT, 1 sklerozan iyi diferansiye liposarkom, 3 malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPNST), 4 leiomyosarkom, 1 Ewing benzeri sarkom, 4 gastrointestinal stromal tümör (GİST), 1 düşük dereceli fibromiksoid sarkom (LGFMS), 2 dermatofibrosarkom protuberans (DFSP), 1 dediferansiye liposarkom, 1 berak hücreli sarkom (CCS), 2 BCOR ilişkili sarkom) 33 olgu olmak üzere parafin blokları patoloji arşivinde bulunan ve yeterli tümör dokusu bulunan toplam 57 olgu çalışmaya dahil edildi. Arşivde parafin bloklarına ulaşılamayan veya immünohistokimyasal çalışma için yeterli tümör dokusu olmayan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Olgulara ait demografik veriler, tümör tipi, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, immünohistokimyasal ve moleküler çalışma sonuçları hastane bilgi işletim sistemi ve patoloji raporlarından elde edildi.

Toplamda 57 hastaya ait histopatolojik, immünohistokimyasal ve klinik veriler kaydedildi. Hastaya ait arşiv materyalini oluşturan tüm preparatlar yeniden değerlendirildi. Kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavisi almış olgularda, eğer mevcut ise tedavi öncesi var olan biyopsi materyaline ait parafin bloklar tercih edildi.

Her olguya ait operasyon materyalinden, tümörün tamamını temsil edebilen ve yeterli tümör dokusu içeren, %10'luk tamponlu formalin ile fikse parafine gömülü bir blok seçildi. Bu bloklardan pozitif yüklü lamlara 2 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler etüvde 70°C sıcaklıkta 30 dakika bekletilerek deparafinize edildi. Oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra Ventana Benchmark Ultra otomatik boyama cihazına yerleştirildi. İki saat sonra manuel olarak SS18-SSX (klon E9X9V, Cell Signaling, dilüsyon 1/1000) tavşan monoklonal antikorunu ve TLE1 (klon 1F5, Cell Marque, dilüsyon 1/100) fare monoklonal antikorunu uygulandı. Antikor için DAB detection kit (katalog no:05269806001) kullanıldı. Her iki antikor için pozitif kontrol olarak SS18-SSX antikorunu için SS18 rearanjmanı FISH ile saptanan SS olgusu kullanıldı.

Hazırlanan immünohistokimya boyalı preparatlar ışık mikroskopunda olguların klinikopatolojik verilerini bilmeyen iki patolog tarafından değerlendirildi.

SS18/SSX antikorunu için nükleer ekspresyon dikkate alındı. SS18 rearanjmanı FISH ile saptanan SS olgusu pozitif dış kontrol olarak kullanıldı. Tümör hücrelerinde, “Baranov ve ark. ” yapmış olduğu çalışmadaki değerlendirme ölçeği baz alındı. Buna göre SS18/SSX boyanma yoğunluğu zayıf, orta, şiddetli olarak, boyanma yaygınlığı ise 5 grupta değerlendirildi:

Tümör hücrelerinde boyanma yok: 0

Tümör hücrelerinin %5’inden azında boyanma var: 1+

Tümör hücrelerinin %5-25’inde boyanma var: 2+

Tümör hücrelerinin %26-50’inde boyanma var: 3+

Tümör hücrelerinin %51-75’inde boyanma var: 4+

Tümör hücrelerinin %76-100’ünde boyanma var: 5+

Tümör hücrelerinin %5’inden fazlasında (Skor 2+ veya daha büyük skor) nükleer boyanma varlığında olgu pozitif olarak değerlendirildi.

TLE1 antikorunu mevcut olgularda arşivdeki lamlar üzerinden, mevcut olmayan olgularda yeni çalışılan lamlar üzerinden ekspresyon yaygınlığı ve şiddeti değerlendirildi. TLE1 ekspresyonunu değerlendirmede “Beaiono ve ark. ” önerdiği skorlama sistemi kullanıldı. Nükleer boyanma yok (0), <%26 hücrede nükleer boyanma veya %26-50% hücrede şiddetli olmayan boyanma (1+), 40x büyütmede seçilebilen (şiddetli) 26-50% hücrede nükleer boyanma veya 100x büyütmede seçilebilen (zayıf-orta) >50% hücrede boyanma (2+), 40x

büyütmede seçilebilen (şiddetli) >50% hücrede boyanma (3+) olarak değerlendirildi. Sadece 2+ ve 3+ olgular pozitif olarak kabul edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırmalarında Ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde ikili grup analizlerinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Patoloji bulguları arasındaki uyumların incelenmesinde Cohen'in Kappa katsayısı kullanıldı. Çalışmada yer alan hastaların tanısal değerlendirme raporu pozitifliği baz alınarak TLE1 durumu ve SS18-SSX (E9X9V) skorunun sensitivite (duyarlılık) ve spesifisite (özgülük) değerleri hesaplandı, ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan incelenerek, cut off değeri belirlendi. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

Bulgular

Bu çalışmaya Ocak 2016- Aralık 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Patoloji Bölümü'nde SS tanısı almış 24 olgu ve SS taklitçisi veya patoloji raporunda SS ayırıcı tanısı yapılan 33 olgu olmak üzere 57 olgu dahil edildi.

Yirmi dört SS vakasından on dördü (%24,6) monofazik tip, yedisi (%12,3) bifazik tip, üçü (%5,3) kötü diferansiyedir. SS taklitçileri grubunu ise dört (%7) GİST, dört (%7), leiomyosarkom, dört (%7) MPNST, dört (%7) SFT, iki (%3,5) BCOR ilişkili sarkom, iki (%3,5) DFSP, iki (%3,5) indifferansiye işçi hücreli sarkom, iki (%3,5) küçük yuvarlak hücreli malign mezenkimal tümör, iki (%3,5) indifferansiye pleomorfik hücreli sarkom, bir (%1,8) CCS, bir (%1,8) dedifferansiye liposarkom, bir (%1,8) LGFMS, bir (%1,8) Ewing benzeri (Ewing ailesi dışı) sarkom, bir (%1,8) nodüler fasiit, bir (%1,8) sklerozan iyi diferansiye liposarkom, bir (%1,8) yumuşak dokunun anjiofibromu oluşturmaktadır.

Olguların yaş ortalamaları 47,6±18,1 (15-88) olup %54,4'ü (n=31) kadın, %45,6'sı (n=26) erkekti. Sinoviyal sarkom olgularının yaş ortalaması 35,5±13,3, SS taklitçileri olgularının yaş ortalaması 56,3±16,0 yaştır. SS olgularının SS taklitçilerine göre yaş ortalamaları anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,001).

Olguların yirmi beşi (% 43,86) alt ekstremitte, on yedisi (% 29,82) gövde, on üçü (% 22,81) üst ekstremitte, ikisi (% 3,51) ise baş-boyun yerleşimliydi.

Sinoviyal Sarkom olgularının tamamı SS18-SSX (E9X9V) antikoru ile pozitif saptandı. Yirmi (%83,3) olgu şiddetli, üç (%12,5) olgu orta, bir (%4,2) olgu da zayıf şiddette boyanma gösterdi. Şiddetli derecede boyanma gösteren 20 SS vakasının on sekizinin (%90) boyanma yaygınlığı %76-100 (Skor 5+) oranındadır. SS taklitçileri grubundaki 33 olgunun tamamının

da SS18-SSX (E9X9V) antikoru ile nükleer boyanma görülmedi ve negatif olarak değerlendirildi.

Sinoviyal sarkom olgularının yirmi üçü (%95,8) TLE1 antikoru ile pozitif, biri (%4,2) negatif saptandı. On sekiz (%75) olgu şiddetli, 6 (%25) olgu orta şiddette boyanma gösterdi. Şiddetli derecede boyanan 18 olgunun tamamının boyanma yaygınlığı >%50 oranındadır (Skor 3+). Orta şiddette boyanan 6 olgunun beşinin (%83,3) boyanma yaygınlığı >%50 oranında (Skor 2+), birinin (%16,7) boyanma yaygınlığı %26-50 oranındadır (Skor 1+).

Sinoviyal sarkom taklitçileri grubundaki olguların üçü (%9,1) TLE1 antikoru ile pozitif, otuzu (%90,9) negatif saptandı. 1 olgu (Küçük yuvarlak hücreli malign mezenkimal tümör) >%50 oranında boyanma yaygınlığı ve şiddetli derecede boyanma (Skor 3+) gösterdi. Orta şiddette boyanan 4 olgunun ikisi (BCOR ilişkili sarkom, Küçük yuvarlak hücreli malign mezenkimal tümör) >%50 oranında boyanma yaygınlığı (Skor 2+), ikisi (MPNST, Leiomyosarkom) <%26 oranında boyanma yaygınlığı (Skor 1+) gösterdi. Zayıf şiddette boyanan 4 olgunun (SFT, İndifferansiye işçi hücreli sarkom, Leiomyosarkom, BCOR ilişkili sarkom) tamamı <%26 oranında boyanma yaygınlığı (Skor 1+) gösterdi. 24 olguda TLE1 antikoru ile nükleer boyanma saptanmadı.

SS18-SSX (E9X9V) antikorumun pozitifliği, boyanma şiddeti orta - şiddetli olma oranı SS olgularında anlamlı derecede yüksek idi (p<0,001, p<0,001). Sinoviyal sarkom olgularında SS18-SSX (E9X9V) skoru +4 ve +5 olma oranı anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,001).

Sinoviyal sarkom olgularında TLE1 pozitifliğinin ve boyanma şiddetinin orta - şiddetli olma sıklığı anlamlı derecede yüksek idi (, p<0,001, p<0,001). TLE1 skoru +2 ve +3 oranı SS olgularında anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,001). SS olgularında TLE1 boyanma yaygınlığı (%) ile SS18-SSX (E9X9V) antikoru boyanma yaygınlığı (%) oranı anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p<0,001; p<0,001)

Sinoviyal sarkom olgularının 12'sinde, SS taklitçilerinin 11'inde SS18 FISH sonucu mevcuttu. FISH sonucu mevcut olan 12 SS vakasının tamamında FISH pozitifliği. SS taklitçileri grubundan 11 olguda SS18 gen rearanjmanı saptanmadı. FISH pozitif 12 olgunun sekizi (%66,7) SS monofazik tip, dördü (%33,3) SS bifazik tiptir. SS18-SSX (E9X9V) antikoru, SS18 gen rearanjmanı saptanan 12 olgunun tamamında pozitif, FISH sonucu negatif olan 11 olguda ise negatiftir. TLE1 antikoru, FISH pozitif 12 olgudan birinde (%8,3) negatif, FISH negatif 11 SS taklitçisi olgusundan üçünde (%27,3) pozitifdir. FISH ile pozitif olan olguların TLE1 ve SS18-SSX (E9X9V) antikoru pozitiflik oranları anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p=0,002; p<0,001). Sinoviyal Sarkom ve SS taklitçileri gruplarında TLE1 durumu ve SS18-SSX (E9X9V) antikoru durumunun tanısal test performansları Tablo 1'de incelendi. SS18-SSX (E9X9V) antikorumun sensitivitesi %100, spesifisitesi %100'dür. Pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri ise %100 olarak hesaplandı.

Sonuç

Sinoviyal sarkomların tanısında genellikle SS18 gen translokasyonu veya SS18-SSX gen füzyonunun varlığının tespiti gerekmektedir. Son zamanlarda, SS tanısında kullanılan SS18-SSX füzyonuna ve SSX C terminal ucuna özgü iki yeni antikor geliştirilmiştir. Bu çalışmada, immünohistokimyasal yöntem ile SS18-SSX füzyon spesifik (E9X9V) antikorunun SS ve SS taklitçilerindeki ekspresyon düzeyini, TLE1 antikoruyla olan ilişkisini ve olguların klinikopatolojik özelliklerini değerlendirdik.

Çalışmamızda 24 SS olgusunun tamamında SS18-SSX (E9X9V) antikoru pozitif. Bu olguların 12'sinde FISH ile SS18 gen rearanjmanı mevcuttu. SS olgularının büyük bir kısmı (%83,3) %75'in üzerinde boyanma yaygınlığı gösterdi. Bir olgu dışında tüm olgularda orta veya şiddetli derecede boyanma mevcuttu. Bu bulgulara dayanarak SS18-SSX (E9X9V) antikorunun, SS için %100 sensitif ve spesifik olduğunu tespit ettik.

Sinoviyal sarkom olgularının yaş ortalaması $35,5 \pm 13,3$ iken, SS taklitçilerinin yaş ortalaması $56, 3 \pm 16, 0$ olarak bulundu. SS olgularının yaş ortalaması literatürle uyumludur ve genellikle 50 yaşın altındadır. SS olgularının yaş ortalaması, SS taklitçilerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu nedenle, genç hastalarda özellikle 40 yaş altında görülen sarkomatöz tümörlerde SS'yi göz önünde bulundurmamak önemlidir.

Sinoviyal sarkom olgularının tümör boyutu ortalaması $7, 79 \pm 6, 0$ cm olarak bulunmuştur, bu da literatür ile uyumludur. KDSS olgularının tümör boyutu diğer SS tiplerine göre görece yüksek bulunmuştur.

Sinoviyal sarkom vakalarını yarısı (%50) alt ekstremitede, üçte biri (%33,3) üst ekstremitede, dördte biri (%16,7) ise gövdede yerleşim göstermektedir. Yaptığımız çalışmada da literatüre uygun olarak en sık yerleşim yeri alt ekstremitede olarak belirlenmiştir. Baş-boyun bölgesi, ekstremitede yerleşiminden sonra en sık görülen lokalizasyon olmasına rağmen, çalışmamızda baş-boyun yerleşimli bir SS olgusu mevcut değildir.

Baranov ve arkadaşları, genetik olarak onaylanmış 100 SS ve 300 SS taklitçisinden oluşan toplam 400 olguyla gerçekleştirdikleri bir çalışmada, SS18-SSX (E9X9V) antikorunun sensitivitesini %95, spesifitesini %100 olarak bulmuşlardır. Tüm SS olgularında, %75'ten fazla boyanma yaygınlığı ve güçlü nükleer boyanma tespit etmişlerdir. SS18-SSX füzyon spesifik antikorunun negatif olduğu 5 olguda, SSX (C terminal) antikoru ile pozitiflik saptamışlardır ve bu olguların, alternatif füzyonlara sahip olabileceğini düşünmüşlerdir. 609 olgudan oluşan bir çalışmada 94 SS vakasının seksen dokuzu (%94,6) SS18-SSX (E9X9V) antikoru ile pozitifdir. Pozitif vakaların %85'inde boyanma yaygınlığı ve şiddeti %75'in üzerinde ve şiddetlidir. 515 SS dışı olguda da SS18-SSX (E9X9V) antikoru ile boyanma görülmediği bildirilmiştir. Benzer şekilde, çalışmamızda da SS olgularının yirmisinde (%83,3) boyanma yaygınlığı %75'ten fazla ve boyanma şiddeti ise şiddetli olarak bulun-

muştur. Orta ve şiddetli derecede boyanma gösteren olgular ise SS olgularının %95,8'ini oluşturmaktadır. Sadece 1 olguda yaygınlık %26-50 (Skor 3) ve 1 olguda boyanma şiddeti zayıftı (Muhtemel fiksasyon yetersizliği veya blok yaşı nedeniyle). SS dışı olgularda ise herhangi bir boyanma görülmedi. Biz de literatürde olduğu gibi pozitif vakalarda genellikle boyanmanın yaygın ve şiddetli olduğunu negatif vakalarda ise hiç boyanma görülmediğini gözlemledik. Perret ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, SS18-SSX (E9X9V) antikorunun pozitiflik kriterini 1 hücrede herhangi şiddette boyanma olarak kabul etmişlerdir. Buna rağmen spesifiteyi %100 bulmuşlardır. Antikoru pozitif vakalarda genelde yaygın ve şiddetli boyanması, negatif vakalarda ise herhangi bir boyanma göstermemesi değerlendirilmedi büyük kolaylık sağlamaktadır. Ayrıca 5 gruptan oluşan skorlama sisteminin, genelde şiddetli ve yaygın boyanma nedeniyle, basitleştirilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Zabarowski ve arkadaşları, 25'i moleküler testler ile onaylanmış 39 SS ve 580 SS dışı olguda SS18-SSX (E9X9V) antikorunun sensitivitesini %87, spesifitesini ise %100 olarak tespit etmişlerdir. Raquib ve arkadaşları genetik olarak onaylanmış 70 SS vakasının 64'ünde füzyon spesifik antikoru pozitif olduğunu tespit etmişlerdir. Negatif sonuçlanan 6 olgunun 4'ünde RT-PCR ile SS18 (e10) -SSX (e4) füzyonu, 1 olguda ise SS18 (e10) -SSX (e7) füzyonu gösterilmiştir. Yoshida ve arkadaşları FISH ve RT-PCR ile doğrulanan 67 SS olgusunun 66'sında SS18-SSX (E9X9V) antikoru ile pozitiflik saptamıştır. 56 olgudan oluşan bir çalışmada ise, SS tanılı 36 vakada sensitivite %91, spesifite %100 bulunmuştur. Miuri ve arkadaşları, akciğere metastaz yapmış 10 SS, 93 SS dışı toplam 103 olguyu içeren bir çalışmada SS18-SSX antikorunun sensitivite ve spesifitesini %100 olarak belirlemişlerdir.

Literatürdeki araştırmalar SS18-SSX (E9X9V) antikorunun spesifitesini, çalışmamızda olduğu gibi %100 oranında bulmuşlardır. Bu sonuçlar daha önce spesifik bir immünohistokimyasal testi olmayan SS için oldukça sevindiricidir. Özellikle ekonomik koşulları iyi olmayan veya moleküler testleri gerçekleştirilemeyen merkezler için son derece değerlidir.

Sinoviyal sarkomda SS18-SSX füzyonu FISH, RT-PCR gibi çeşitli moleküler yöntemler ile gösterilebilmektedir. Birçok merkezde SS18 FISH SS tanısında altın standart olarak kullanılmaktadır. Ancak FISH tamamen sensitif bir yöntem değildir. Yapılan çalışmalarda SS18 FISH testinin sensitivitesi %82-97 olarak bildirilmiştir. Yoshida ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 158 SS olgusunun 4'ünde SS18 FISH ve SS18-SSX (E9X9V) antikoru negatif olarak bulunmuştur. RNA sekanslama sonucunda ise 3 olguda EWSR1-SSX1 ve 1 olguda MN1-SSX1 füzyonu olduğu tespit edilmiştir. Bu olgularda SSX (C terminal) antikoru diffüz ekspresyon göstermiştir. Bu nedenle, çalışmamızdaki SS18-SSX antikorunun sensitivitesinin literatüre kıyasla biraz daha yüksek olması, olgu sayısının görece az olmasından kaynaklanabileceğini düşündük. Olgu sayısı arttıkça SS18-SSX dışı nadir füzyonlara rastlanabilir ve füzyon spesifik antikor ile bu olgularda yanlış

negatiflik görülebilir. Ancak bu tür olguları SS18 FISH testi ile tespit etmek mümkün değildir ve ileri moleküler çalışmalara (RT-PCR, qRT-PCR, vb.) ihtiyaç vardır. SSX (C terminal) antikorunun bu olgularda tanısal açıdan oldukça yararlı olduğu bildirilmiştir. SSX (C terminal) antikorunun sensitivitesi oldukça yüksek olsa da yapılan çalışmalar spesifitesinin %93-96 olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmada SS18 FISH analizinde 4'ü negatif, 3'ü atipik paternde olan toplam 7 SS olgusunda SS18-SSX füzyon spesifik antikorunun pozitif bulunduğu belirtilmiştir. Bu olguların 3'ünde RNA sekanslama ile SS18 (e10) -SSx2 (e6), 1'inde ise SS18L1 (e10) -SSX1 (e6) füzyonu saptanmıştır. Çalışmamızda ise FISH ile negatif 11 olgunun tamamında füzyon spesifik antikorunu negatif olarak bulduk. FISH ile pozitif olan olgularda ise SS18-SSX (E9X9V) antikorunun pozitiflik oranının yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Amary ve arkadaşları, 101 SS vakasının seksen yedisinde (%86) FISH ile SS18 gen rearanjmanı tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada qRT-PCR'nin en sensitif yöntem olduğu ve sensitivitesinin %96 olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise FISH ile SS18-SSX antikorunu arasında uyumsuzluk saptamasak da yapılan çalışmalar ışığında SS18-SSX (E9X9V) antikorunun FISH'e göre daha sensitif olduğu söylenebilir.

TLE1 antikorunu, SS'nin tanısında hala önemini korumaktadır. Sensitivitesi oldukça yüksek olsa da spesifitesinin görece düşük olması, bazı durumlarda ek incelemelerin gerekliliğine yol açmaktadır. Çalışmamızda SS18-SSX antikorunun yanı sıra aynı olgularda TLE1 antikorunun boyanma yoğunluğunu, yaygınlığını ve SS18-SSX antikoruyla olan korelasyonunu değerlendirdik. Literatürde SS18-SSX ve TLE1 antikorunun birlikte değerlendirildiği veya aralarındaki korelasyonun gösterildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda, TLE1 antikorunu SS olgularının yirmi üçünde (%95,8), SS taklitçilerinin ise üçünde (%9, 1) pozitif tespit ettik. TLE1'in SS için sensitivitesi %95,8, spesifitesi ise %90,9'dur. Terry ve arkadaşları, TLE1 antikorunun SS için oldukça sensitif ve spesifik olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında genetik olarak onaylanmış 94 SS olgusunun %97'sinde TLE1 antikorunun pozitif olduğunu bulmuşlardır. SS dışı olgularda ise toplam 24 (%4) olguda TLE1 pozitifliği saptamışlardır. Jagdis ve arkadaşları 35 SS olgusunun tamamında TLE1 antikorunu pozitif olarak bulmuş, sensitivite ve spesifiteyi sırasıyla %100 ve %96 olarak hesaplamışlardır. Kösemehmetoğlu ve arkadaşları ise, literatürdeki çalışmaların aksine TLE1'in SS için spesifik olmadığını öne sürmüşlerdir. 143 SS dışı olguda, elli üçünde (%37) TLE1 ekspresyonu izlendiğini ve bu olguların otuz altısının (%25) skor 2-3+ pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Schwannomların tamamında, MPNST olgularının %30'unda, nörofibromların ise %33'ünde TLE1 antikorunun pozitif olduğunu gözlemlemişlerdir. Beaino ve arkadaşları, 2020 yılında yayınladıkları derlemede, 13 çalışmadan elde ettikleri verilere dayanarak TLE1'in ortalama sensitivitesini %94 (%91-97), spesifitesini ise %81 (%72-91) olarak hesaplamışlardır. TLE1 antikorunun sensitivitesi hakkında literatür-

de genel bir fikir birliği vardır, ancak spesifite konusunda aynı şeyi söylemek mümkün değildir. Çalışmamızda TLE1 antikorunun sensitivite ve spesifitesini literatürle benzer bulduk. Ancak TLE1 değerlendirmesinde skorlamanın önemli olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü SS taklitçilerinden 9 olgu TLE1 ile boyanma göstermesine rağmen olgulardan sadece 3'ünü pozitif (Skor 2-3+) olarak değerlendirdik. 9 olgunun pozitif olarak değerlendirildiği senaryoda spesifite %72'lere kadar düşmektedir. Ayrıca TLE1 antikorunu ile SS18-SSX antikorunun kappa uyumluluğu %85, 8 ile çok yüksek düzeyde iken, TLE1 skor 1 olguları da pozitif kabul edildiğinde bu oran %69, 2'ye düşmektedir. Bu nedenle, Beaino ve arkadaşlarının önerdiği, bizim de çalışmamızda baz aldığımız, boyanma yaygınlığı ve boyanma şiddetini içeren skorlama sisteminin, TLE1'in değerlendirilmesinde önemli olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca SS dışı vakaların sayısının literatürdeki çalışmalara oranla az olması ve Schwannoma, nörofibroma veya mezotelyoma gibi TLE1 ile pozitiflikleri bildirilen tümörlerin çalışmamızda yer almaması, TLE1 spesifitesinin yüksek olmasının nedeni olabilir.

SS dışı olgulardan TLE1 ile pozitiflik gösteren 3 olgudan biri BCOR ilişkili sarkom, diğer ikisi ise küçük yuvarlak hücreli malign mezenkimal tümör grubundadır. BCOR ilişkili sarkomların literatürde TLE1 ile pozitiflik gösterdiği ve KDSS ile karışabileceği belirtilmektedir (68, 69). Çalışmamızda, 2 BCOR ilişkili sarkom olgusundan biri %60 oranında orta şiddetli boyanma (Skor 2, pozitif) gösterirken diğer olgu %25 oranında zayıf boyanma (Skor 1, negatif) göstermekteydi. Küçük yuvarlak hücreli malign mezenkimal tümör olarak sınıflandırdığımız 2 olguda da TLE1 pozitifdir. Bu olgularda FISH ile SS18 gen rearanjmanı saptanmamıştır. Morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular bu iki olguda BCOR ilişkili sarkomu akla getirirse de olguların hem trucut biyopsi olması hem de tanısal moleküler testlere ulaşamamamız nedeniyle kesin tanı veremedik. Bu nedenle, SS18-SSX antikorunun özellikle küçük biyopsilerde, moleküler testlere ihtiyaç duyulmadan, SS'nin tanısında önemli olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca BCOR ilişkili sarkomların nadir olması nedeniyle bu alandaki çalışmaların çok merkezli çalışmalar ile değerli olacağını düşünmekteyiz.

SS olgularından sadece 1 vaka TLE1 negatif olarak tespit edildi. Bu olgu, monofazik tip olup TLE1 ile orta şiddette %35 yaygınlıkta (Skor 1) boyandı. FISH ile SS18 gen rearanjmanı mevcuttu. SS18-SSX (E9X9V) antikorunu bu olguda diffüz şiddetli derecede ekspresyon göstermekteydi.

SS18-SSX (E9X9V) antikorunu pozitif saptanan olgularda, TLE1 antikorunu pozitif (+2 ve +3) olan olgular anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$). Yapılan incelemeye göre, olguların tanısal sonuçlarının tespit edilmesinde SS18-SSX (E9X9V) antikorunun tanısal test performansının 1,000 (0,937-1,000) AUC, % 100 sensitivite, % 100 spesifite ile TLE1 durumuna göre en iyi tanısal test performansına sahip olduğu tespit edildi. Bu bulgularla, SS18-SSX antikorunun rutin uygulamada TLE1 antikorunun yerini alacağı açıktır.

Çalışmamızda SS18-SSX (E9X9V) antikörünün SS18 FISH ile yüksek uyum gösteren SS tanısında oldukça sensitif ve spesifik bir belirteç olduğunu tespit ettik. TLE1 ile yüksek uyum gösterse de SS18-SSX (E9X9V) antikörünün SS ayırıcı tanısında daha değerli olduğunu söyleyebiliriz. FISH ile yüksek uyumu hatta bazı çalışmalarda FISH'e göre daha sensitif olması, RT-PCR gibi ileri moleküler yöntemlere yakın sensitivite ve spesifite göstermesi nedeniyle özellikle de moleküler testleri yapamayan merkezlerde altın standart test olarak kullanılabilirliğini düşünüyoruz.

PSS-068 [Kemik ve Yumuşak Doku Patolojisi] [Özet Metin]

PRİMER KEMİK GELİŞİMLİ HİSTİYOSİTİK NEOPLAZİLERİN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ: 43 OLGULUK SERİ EŞLİĞİNDE LİTERATÜR DEĞERLENDİRMESİ

Havva Berber, Seher Yüksel, Gülşah Kaygusuz
Ankara Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Primer kemik gelişimli histiyositik neoplaziler başlıca Erdheim Chester Hastalığı (ECH), Rosai Dorfman Hastalığı (RDH) ve Langerhans Hücreli Histiositozis (LHH)'tir. LHH'lerin en sık formu unifokal kemik tutulumudur (%70-80). ECH'de ise uzun kemiklerde %90'dan fazla, RDH'lerde %10'dan az kemik tutulumu bildirilmiştir. Bu seri ile, nadir görülen bu antitelerin klinikopatolojik özellikleri güncel literatür bilgileri ışığında derlenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD'da 2005-2023 yılları arasında değerlendirilmiş 43 olguya ait klinikopatolojik özellikler retrospektif olarak kaydedilmiştir. İstatistik analiz için SPSS v26 kullanılırken; deskriptif analiz ve karşılaştırma analizleri için Ki-kare ve Mann-Whitney U testleri yapılmıştır.

Bulgular: Olguların 2'si ECH, 41'i LHH tanılıdır. ECH olgularının yaş ortalaması 39 (40-55 yaş), LHH olgularının yaş ortalaması 22 (1-52 yaş) bulundu. ECH olguları 2 kadın; LHH grubu 11 kadın ve 30 erkek hastadan oluşmaktaydı. ECH hastalarında tibia ve sakrum tutulumu görülürken en sık semptom ağrı idi. LHH olgularının tutulum bölgeleri sırasıyla ilium (%18), vertebra (%18), femur (%16) ve skapula (%14) iken; sırasıyla ağrı (%71), şişlik (%12) ve yürüyememe (%10) bulguları saptandı. Radyolojik görüntülemesi olan bir ECH olgusunda multipl litik-sklerotik-ekspansil lezyonlar izlenirken; LHH olgularında sıklıkla litik lezyon (%53) saptandı. LHH olgularının yarısında (8/16) BRAF immünohistokimyası pozitifken, vakaların % 57'sinde BRAF mutasyonu saptandı. ECH olgularının birinde PegINF2a ve vemurafenib, diğerinde siklofosfamid, steroid ve vemurafenib tedavisi uygulanırken; LHH

olgularında kemoterapi±steroid (%90), radyoterapi (%10) seçenekleri uygulandı. ECH olgularında remisyon izlenirken (takip süresi ortalama 27,5 ay), LHH olgularında 15 vakada (%55,6) remisyon saptandı (takip süresi ortalama 35,22 ay). Olgularımız arasında RDH vakası bulunmamaktaydı.

Sonuç: Serimizde literatürle uyumlu olarak LHH olgularının çoğu erkek olup (%73,2) femur en sık tutulan uzun kemikti. Kalvaryl kemikler LHH'de literatüre göre en sık tutulan kemik olmasına rağmen, bizim serimizde yalnızca 4 vakada (%9,1) saptandı. Skapula nadir bir lokalizasyon olarak değerlendirilmekle birlikte verilerimiz aksini düşündürmekteydi. Sonuç olarak histiyositik neoplaziler birçok organ ve sistemi etkileyebilmekle birlikte kemikler sıklıkla tutulur. Nadir görülmeleri bu olgulara ait farkındalığı azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Erdheim chester hastalığı, Kemik tutulumu, Langerhans hücreli histiositozis

PSS-069 [Kemik ve Yumuşak Doku Patolojisi] [Özet Metin]

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE MOLEKÜLER BULGULAR EŞLİĞİNDE ANDİFERANSİYE YUVARLAK HÜCRELİ SARKOMLAR: 58 OLGULUK TEK MERKEZ DENEYİMİ

Buse Bayazıt Gözüküçük, Servet Güreşci

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Laboratuvarı, Ankara

ÖZET

Amaç: Daha önce Ewing-Ewing benzeri sarkom grubunda tanı alan yuvarlak hücreli sarkomlar, Yumuşak Doku Tümörleri (YDT) DSÖ 2020 sınıflamasında moleküler özellikleri eşliğinde ayrı bir grup olarak ele alınmıştır. Andiferansiye yuvarlak hücreli sarkomlar (AYHS) olarak tanımlanan bu grupta Ewing sarkom, CIC yeniden düzenlenmesi, BCOR genetik değişikliği ve EWSR1-non ETS füzyonu gösteren tümörler yer almaktadır. Amacımız bölümümüzde tanı alan AYHS'leri DSÖ 2020 sınıflamasında geçen mutlak ve istenen kriterler eşliğinde gözden geçirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bölümümüzde 2019 şubat-2023 temmuz tarihleri arasında AYHS tanısı almış tüm olgular hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden tarandı. Klinik, immünohistokimyasal (İHK) ve moleküler veriler HBYS üzerinden kaydedildi. Olgular 'YDT DSÖ 2020' sınıflamasına göre yeniden kategorize edildi. Gerekli görülen durumlarda H&E boyalı lamalar ve İHK testler yeniden değerlendirildi. Elde edilen veriler ortalama ve yüzde olarak hesaplandı.

Bulgular: Belirtilen kriterlerde toplam 58 olgu saptandı. K/E oranı 1,2 (32/26) idi. Ortalama yaş 20 (7-52) olarak hesaplandı. Olguların 47'si (%81) klinik, İHK ve/veya moleküler yöntemler ile Ewing Sarkom, 2'si (%3,4) BCOR genetik değişikliği

gösteren AYHS (10-16 yaş, kemik), 2'si (%3,4) CIC yeniden düzenlenmesi gösteren AYHS (20-36 yaş, yumuşak doku), 7'si (%12) AYHS- NOS (ortalama yaş 28, kemik ve yumuşak doku) tanısı almıştı.

Ewing sarkom tanısı alan 43 olgunun tümünde İHK yöntemle yaygın, kuvvetli membranöz CD99 ekspresyonu yanı sıra, 21'inde FISH yöntemle EWSR1 gen bölgesinde yeniden düzenlenme saptanmıştı. Ayrıca İHK yöntemle 17 olguda Fli1, 4 olguda ERG ekspresyonu saptanmış ve translokasyon partneri olduğu düşünülmüştür.

AYHS, NOS tanısı verilen 7 olguda İHK yöntemle CD99 negatif ya da yamasal ekspresyon göstermekle birlikte 4 olguda EWSR1 yeniden düzenlenmesi saptanmamış 3 olguda ise FISH testi optimal olmamıştır.

Sonuç: Serimizde literatürle benzer şekilde en sık görülen AYHS Ewing Sarkom olup Ewing Sarkom dışı AYHS'lerin tanısı için olguların %12'sinde ileri moleküler çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Ewing, CIC, BCOR

PSS-070 [Kemik ve Yumuşak Doku Patolojisi] [Özet Metin]

KEMİĞİN DEV HÜCRELİ TÜMÖRLERİNDE PD-L1 EKSPRESYONUNUN KLİNİK, HİSTOPATOLOJİK VE PROGNOZİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tuğba Körpeoğlu Koçak¹, Güldal Esendağlı², Şefik Murat Arıkan³

¹Kilis Prof. Dr. Alaeddin Yavaşca Devlet Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Kilis

²Gazi Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Gazi Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Kemik dev hücreli tümörleri (KDHT) klinik seyri öngörülemeyen, lokal agresif ve nadiren metastatik tümörlerdir. Bu çalışmada bu tümörlerin klinik seyrini öngörmede kullanılacak klinik ve histopatolojik prognostik parametrelerin araştırılması, immünoterapi için bir tedavi hedefi olan immün kontrol noktası inhibitörlerinden PD-L1 ekspresyon durumunun yanı sıra ekspresyon gösteren tümörlerin klinik ve histopatolojik özelliklerinin belirlenmesi ve PD-L1 ekspresyonunun prognoz ile ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 1995-2022 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilen kemik rezeksiyon, küretaj ve insizyonel biyopsi materyallerinde KDHT tanısı alan, klinik izlemli 38 olguya ait 41 primer, 5 lokal nüks sonrası ve 2 malign dönüşüm sonrası tümör örneği retrospektif olarak incelenmiştir.

Anti-histon H3. 3 G34W ve PD-L1 antikorları immünohistokimyasal olarak çift boyama metoduyla birlikte boyanarak değerlendirilmiştir. Kromojen olarak anti-histon H3. 3 G34W antikoruna için AP RED, PD-L1 (SP263) antikoruna için DAB kullanılmıştır. Cerrahi yöntemle tedavi edilen 35 olguya ait 38 tümör örneğine yönelik hastaliksız sağkalım analizleri uygulanmıştır. Çalışmamız Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu'ndan 2022-395 araştırma kodu numarası ile yerel etik kurul onayı almıştır. Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2022-7832 proje numarası ile desteklenmiştir.

Bulgular: Kombine pozitif skora (KPS) göre %48,8, tümör proporsiyon skoruna (TPS) göre %4,9, immün hücre skoruna (İH) göre 36,6, dev hücre skoruna (DH) göre %36,6 oranında PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır. PD-L1 ekspresyonu ile lokal nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Tanı esnasında patolojik kırık varlığı, tanı esnasında kemik dışına tümör uzanımı varlığı ve lenfovasküler invazyon varlığı bağımsız prognostik faktör olarak saptanmış olup bu özellikleri taşıyan tümörlerin daha yüksek lokal nüks gösterdiği belirlenmiştir.

Sonuç: Kemik dev hücreli tümörlerinde PD-L1 ekspresyonunun araştırıldığı çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmamızda tümör hücrelerinden ziyade dev hücreler ve tümör ilişkili immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu saptanmış, ayrıca PD-L1 ekspresyonu ile hastaliksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Bazı klinik ve histopatolojik faktörlerin yüksek lokal nüks riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kemik dev hücreli tümörü, prognoz, PD-L1

PSS-071 [Moleküler Patoloji] [Özet Metin]

PAPİLLER TİROİD KARSİNOMLARINDA NGS İLE ÇALIŞILAN MUTASYON PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Merve Çırak Balta¹, Büşra Ekinci², İbrahim Halil Erdoğan³

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Van

²Aydın Devlet Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Aydın

³Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Aydın

ÖZET

Amaç: Papiller Tiroid Kanseri (PTK) tiroid kanserinin en sık tipi olup, dünya çapında tiroid kanser insidansında artışa neden olan malignitelerden en önemlisidir. Yeni Nesil Dizileme (Next Generation Sequencing-NGS) yöntemlerinin gelişmesiyle tanı ve prognozda önemli gelişmeler olmuştur. BRAF, RAS, TERT genlerinde somatik mutasyonlar Mitojen-

le Aktive Edilen Protein Kinaz (MAPK) sinyal yolağı üzerinden karsinogenezde önemli rol oynamaktadır. Örneğin BRAF mutasyonu kötü prognozla ilişkili olup spesifitesi %100'e yakındır ve tiroid kanserlerinde mutasyonun en sık saptandığı gendir. Bu çalışmada PTK olgularında saptanan somatik mutasyonların çeşitlerinin ve sıklığının belirlenmesi ve bunların klinikopatolojik parametreler ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Moleküler Patoloji Laboratuvarında 2019-2022 yılları arasında olguların parafin bloklarından DNA'ları izole edilerek, NGS sistemiyle çalışılan toplam 87 PTK vakası çalışmaya alınmıştır. Olguların yaş, cinsiyet, tümör alt tipleri, tümör boyutu, tümör yerleşimi, tümör fokalitesi, lenfovasküler invazyonu, cerrahi sınır durumu, lenf nodu metastazı ile NGS sistemine ait panel içerisinde yer alan toplam 17 adet kanser ilişkili gen kaydedilmiştir.

Bulgular: 87 olgunun 65'i (%74,7) kadın, 22'si (%25,3) erkek olup yaşları 18-82 arasında değişmekteydi (Ortalama yaş 47,86±14). Tümör tek odaklı olgularda 40 olguda (%46) sağ lob, 28 olguda (%32,2) sol lob, 1 olguda (%1,1) isthmus yerleşimliydi. 87 olgunun 32'si (%36,7) mikrokarsinom, 29'u (%33,3) klasik varyant, 13'ü (%14,9) foliküler varyant, 5'i (%5,7) mikrokarsinom+klasik varyant, 5'i (%5,7) onkositik varyant, 2'si (%2,2) klasik+foliküler varyant, 1'i (%1,1) solid varyant tanılıydı. En sık saptanan mutasyon BRAF (%44,8) olup sırasıyla NRAS (%9,2), PIK3CA (%8), PTEN (%4,6), Tp53 (%4,6), KRAS (%3,4), TSHR2 (%2 3) takip etmekteydi. BLM, TGFR2, FANCD2, PAX8, HRAS, TERT, EIF2AX, FLT3, SMAD4 ve KIT sadece 1'er olguda saptandı.

Sonuç: Tanımlanan somatik mutasyonlar hastalık progresyonunu ile ilişkili olabilir. Ayrıca MAPK yolağını hedef alan tirozin kinaz inhibitörleri ile lenf nodu metastazı tiroid kanserinin tedavisinde umut vericidir. Bu nedenlerle tiroidin en sık kanseri olan PTK olgularında mutasyon profilini değerlendirmek hastalığın progresyonunu ve olası hedef tedaviler açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: BRAF mutasyonu, Papiller Tiroid Kanseri, Yeni Nesil Dizileme

PSS-072 [Moleküler Patoloji] [Özet Metin]

EFFECT OF STAT3 STATUS ON RAS & RAF MUTATION IN PATIENTS WITH METASTATIC COLON CARCINOMA

Melin Ozgun Gecer, Seval Turna, Burcu Gul, Zuhal Guçin
Bezmialem Foundation University Faculty of Medicine Department of Pathology, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: Colon adenocarcinomas are the most common gastrointestinal tract malignancy and constitute one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide. STAT3 is a transcription factor activated by many cytokines and growth factors and plays a crucial role in cell survival, proliferation, and differentiation. In this study, we aimed to elucidate the molecular characteristics and STAT3 status of colon tumors.

Material and Methods: A total of 196 patients with metastatic colon tumors whose samples were analyzed for KRAS, NRAS, and BRAF between 2016 and 2022 have been investigated in this retrospective study. The samples were analyzed via polymerase chain reaction (PCR) at our institution. On the formalin-fixed, paraffin-embedded tissue blocks, immunohistochemistry was performed to determine STAT3 expression (Ventana-Roche Diagnostics). All the slides were examined by a pathologist.

Result: A total of 196 patients, 79 (40,3%) female and 117 (59,7%) male, were included in the evaluation within the scope of the study. There was no significant difference between STAT3 staining intensities in terms of demographic characteristics. On the contrary, there was a statistically significant relationship regarding tumor grades ($p<0.05$). KRAS mutation was found in 40,8% of the patients ($n=80$), NRAS mutation was found in 2% ($n=4$), and BRAF mutation was found in 4,1% ($n=8$). It was determined that there was a statistically significant relationship between KRAS and STAT3 grades of mutations ($p<0.05$). It is seen that KRAS positivity increases as the STAT3 staining intensity of the patients increases. There was no statistically significant correlation between other mutation results and STAT3 grades.

Conclusion: In light of the findings obtained from our study and previous literature, it has been determined that routine STAT3 screening is a necessity before the treatment is determined.

Keywords: STAT3, RAF, RAS, colon carcinoma, mutation

PSS-073 [Moleküler Patoloji] [Özet Metin]

SOLİD TÜMÖRLERDE MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE: 812 OLGUNUN MOLEKÜLER ANALİZİ

Yunus Baran Kök¹, Turna Demirci², Cavit Kerem Kayhan³, Fatma Tokat¹, Ayça Erşen Danyeli¹, Ümit İnce¹, Sibel Erdamar Çetin¹

¹Acıbadem Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Özel Acıbadem Patoloji Laboratuvarı, Moleküler Patoloji, İstanbul

³Acıbadem Maslak Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

ÖZET

Amaç: Mikrosatellit instabilite (MSİ), DNA yanlış eşleşme tamir sistemi hasarı sonucu görülmektedir. MSİ günümüzde immün kontrol blokaj tedavisi için tüm solid tümörlerde kullanılan agnostik bir biyobelirteçtir. En çok immünohistokimya (İHK) ve moleküler STR analizine dayalı yöntemler kullanılmaktadır. Ancak günlük pratikte bu iki yöntem arasında uyumsuzluklar izlenebilmekte ve MSİ statusunu belirlemede problemler yaşanabilmektedir. Bu çalışmada MSİ statusu hem İHK hem moleküler yöntemle çalışılmış solid tümörlerde, MSİ sonuçlarının tümör tipleri ve yorum karar mekanizmasına etkilerinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bölümümüzde 2019-2023 yılları arasında immünblokaj tedavisi açısından MSİ statusu belirlenmiş, hem İHK hem de moleküler test çalışılmış olan olgular çalışma grubumuzu oluşturdu. Bu olgulara ait tümörlü ve karşılık gelen normal dokulardan alınan kesitlerden DNA izolasyonu sonrası STR analizi yapıldı. BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27 için primerler kullanılarak pentapleks PCR ile amplifiye edildi. Beş quasimonomorfik mononükleotid STR amplikonuna kapiller elektroforez cihazında (Applied biosystems 3500 genetic analyzer) fragman analizi uygulandı. Beş STR bölgesinden birinde izlenen kayma MSİ-Low; 2 ve üzeri MSİ-High olarak değerlendirildi. İHK için dördü MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) antikor çalışıldı. İmmün boya değerlendirmeleri ışık mikroskopunda yapıldı. Tümör hücrelerinde nükleer boyanma kaybının varlığı dMMR; boyanmanın korunması pMMR olarak değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 812 (779 olguda İHK mevcuttu) solid tümör çalışma serimizi oluşturdu. Olguların primer lokasyona göre dağılımı: Kolorektal (n=377), üst gastrointestinal/pankreatobiliyer (n=227), jinekolojik/meme (n=100), pulmoner/mediastinal (n=28), erkek genital/üriner (n=14), diğer/belirsiz primer (n=66). Toplamda MSİ-H oranı 126 (%15) idi. MSİ-H statusunun dağılımı: Kolorektal (%20), üst gastrointestinal/pankreatobiliyer (%13), jinekolojik (%14). 41 olgu MSİ-Low olarak belirlendi. MSİ-H ve MSİ-L olguların eş zamanlı İHK sonuçları tabloda yer almaktadır. Olguların 68'inde İHK sonucu belirsiz/heterojen olarak izlendi. Bu olguların %35'i (n=24) MSİ-H olarak raporlandı.

Sonuç: Çalışma serimizde MSİ analizinde olguların %1'inde İHK ve moleküler uyumsuzluğu mevcuttu. Bu durum en çok preanalitik nedenlere ve tümör miktarının az olmasına bağlandı. Uyumsuz olgularda MSİ statusu kararı daha çok moleküler yöntemlere dayanarak verildi. Ancak MSİ-Low olgularda karar aşamasında İHK daha etkiliydi. Bu bulgularla immünblokaj tedavisi planlanan hastalarda MSİ durumunun İHK ve STR analizi kombine edilerek belirlenmesi doğruluk oranını artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İmmünohistokimya, mikrosatellit instabilite, moleküler, solid tümör, yanlış eşleşme tamiri

Amaç

Mikrosatellit instabilite (MSİ), DNA yanlış eşleşme tamir sistemi (MMR) hasarı sonucu ortaya çıkan ve günümüzde immünkontrol blokaj tedavisi için tüm solid tümörlerde kullanılan agnostik bir biyobelirteçtir. MSİ araştırılmasında en sık immünohistokimya (İHK) ve moleküler "kısa ardışık tekrar" (STR) analizine dayalı yöntemler kullanılmaktadır. Ancak günlük pratikte bu iki yöntem arasında zaman zaman meydana gelen uyumsuzluklar ve bulguların ifade edilmesindeki olası zorluklar MSİ statusunu belirlemede problemlere yol açabilmektedir. Bu çalışmada MSİ statusu hem İHK hem moleküler yöntemle çalışılmış solid tümörlerde, MSİ sonuçlarının tümör tipleri ve yorum karar mekanizmasına etkilerinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bölümümüzde 2019-2023 yılları arasında immünblokaj tedavisi açısından MSİ statusu belirlenmiş hem İHK hem de moleküler test birlikte çalışılmış olan olgular retrospektif olarak incelendi. Bu olgulara ait tümörlü ve karşılık gelen normal dokulardan alınan kesitlerden DNA izolasyonu ve sonrasında STR analizi yapıldı. BAT25, BAT26, NR21, NR24 ve NR27 için primerler kullanılarak pentapleks PCR ile amplifiye edildi. Beş quasimonomorfik mononükleotid STR amplikonuna kapiller elektroforez cihazında (Applied biosystems 3500 genetic analyzer) fragman analizi uygulandı. Beş STR bölgesinden birinde izlenen kayma MSİ-Low; 2 ve üzeri bölgede izlenen kayma ise MSİ-High olarak değerlendirildi. İHK için dördü MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) antikor çalışıldı. İmmünohistokimyasal değerlendirmeler ışık mikroskopunda yapıldı. Tümör hücrelerinde nükleer MMR proteini ekspresyon (MLH1/PMS2 birlikte kaybı; MSH2/MSH6 birlikte kaybı; sadece PMS2 kaybı ve sadece MSH6 kaybı) dMMR immünofenotip olarak kabul edildi. MMR protein ekspresyonunun korunması ise pMMR immünofenotip olarak değerlendirildi. Her türlü nükleer yamasal, heterojen, noktasal, granüler boyanma belirsiz (equivocal) olarak değerlendirildi.

Bulgular

Toplam 812 solid tümör çalışma serimizi oluşturdu. Tümörlerin immünohistokimyasal ve moleküler incelemelerine ait sonuçlar tabloda yer almaktadır. İnceleme sonucunda tümörlerin 126'sı (%15,5) mikrosatellit instabil-H (MSİ-H) olarak değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 59,5 (2-96) olup, 413'ü erkek ve 399'u kadındı. MSİ statusunun en sık araştırıldığı dokulardaki analiz sonuçları grafikte verilmiştir. 41 olgu STR analizinde MSİ-Low olarak belirlendi. 68'inde İHK sonucu belirsiz/equivocal olarak izlendi. Bu olguların %35'i (n=24) moleküler analiz sonrasında MSİ-H olarak raporlandı.

Sonuç

Çalışma serimizde MSİ analizinde olguların %1'ini oluşturmaktaydı. İHK ve moleküler uyumsuzluğu mevcuttu. Bu durum en çok preanalitik nedenlere ve tümör miktarının az olmasına bağlandı. En çok uyumsuzluk ve immünohistokim-

yasal equivocal boyanma paterni görülen tümörler, jinekolojik karsinomlardı. Uyumsuz olgularda MSİ statusu kararı daha çok moleküler yöntemlere dayanarak verildi. Ancak MSİ-Low olgularda karar aşamasında İHK daha etkiliydi. Bu bulgularla immünblokaj tedavisi planlanan hastalarda MSİ durumunun İHK ve STR analizi kombine edilerek belirlenmesi doğruluk oranını artıracığı söylenebilir. MSİ oranları kolorektal karsinomlarda %20, nonkolorektal gastrointestinal malignitelere %13, over&endometriyumda ise %18 idi. Serimizdeki akciğer ve meme olgularında ise MSİ saptanmadı.

PSS-074 [Moleküler Patoloji] [Özet Metin]

YENİ BİR BİYOBELİRTEÇ OLAN VİM3'ÜN ORAL EPİTELYAL DİSPLAZİ VE ORAL SKUAMÖZ HÜCRE KARSİNOMLU HASTALARIN SIVI BİYOPSİLERİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ

Leyla Bozdağ¹, Melanie Von Brendenstein², Halil Erhan Ersoy³, Ömer Bayır⁴, Nur Mollaoglu³, Sibel Elif Gultekin⁵

¹Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

²Köln Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Köln

³Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, Ankara

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Ankara

⁵Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Vimentin 3 (vim3), vimentin'e göre benzersiz C terminal ucuna sahip farklı bir protein olarak tanımlanmıştır. Bir grup böbrek tümörü ve genitouriner sistem hastalığında ayırıcı bir belirteç olarak önerilmiştir. Bu çalışma, oral epitelyal displazi (OED) ve oral skuamöz hücreli karsinomda yeni bir biyobelirteç olan Vimentin 3 (Vim3) geninin mRNA ve protein düzeyinde potansiyel rolünü araştırmayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak tasarladığımız çalışmamız OSHK (n=14), OED (n=14) ve sağlıklı (n=14) bireylerden alınan tükürük ve kan örnekleri üzerinde gerçekleştirildi. Vim3 ve Vimentin ifadesi, qRT-PCR ve Elisa testi kullanılarak araştırıldı. OSHK ve OED hastalarının klinik özellikleri ile Vim3 ve Vimentin ifadesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Kruskal Wallis ve hasta gruplarının korelasyonu için ise Rank Spearman testi yapılmıştır.

Bulgular: Toplamda 42 kan, 42 tükürük örneği üzerinde yürüttüğümüz çalışmamızda yaş aralığı 18-82 arasında değişiklik göstermektedir. Cinsiyet dağılımı eşit sayıdadır (kadın:21, erkek:21). OSHK grubunun kan örneklerinde Vim3 ve Vimentin mRNA'sı kontrol grubu ile kıyaslandığında, Vim

3 tüm hastalarda (14/14) yüksek ifade edilmiş, vimentin ise (14/14) tüm hastaların tamamında düşük ifade edilmiştir. Aynı hasta grubunun tükürük örneklerinde Vim3 (14/14) tüm hastalarda yüksek ifade edilirken, vimentin (1/14) sadece 1 hastada yüksek ifade edildiği bulunmuştur (p<0,001). OED grubunda ise kan ve tükürük örneklerinde Vim3'ün (14/14) yüksek ifade edildiği gözlenmiş, vimentin mRNA'sı ise kan örneklerinde (5/14), tükürük örneklerinde (7/14) yüksek ifade edildiği saptanmıştır (p<0,001). Vim3'ün protein ekspresyonu ise OSHK grubunda kan örneklerinde düşük ekspresyon olmuştur (p<0,001). Tükürük örneklerinde ve displazi grubunda herhangi bir istatistiksel farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Sonuç: Bu çalışma, sıvı biyopsilerdeki Vim3 ifade seviyelerinin OSHK ve OED'de prognostik bir biyobelirteç olma potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Oral skuamöz hücreli karsinom, oral epitelyal displazi, vim3, sıvı biyopsi

PSS-075 [Moleküler Patoloji] [Özet Metin]

YENİ NESİL DİZİLEME İLE BİYOBELİRTEÇ ANALİZİNDE PREANALİTİK SÜREÇLERİN NÜKLEİK ASİT KALİTESİNE ETKİSİ

Gülsüm Çaylak, Zeynep Seçil Satılmış, Najwa Doha, İbrahim Kulac, Cisel Aydın Mericoz

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Yeni nesil dizileme (YND), birçok laboratuvar tarafından rutin olarak kanserlerde genomik/transkriptomik biyobelirteçlerin belirlenmesi için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu süreç artık daha basit hale gelmiş olsa da laboratuvarların, standart kalite metriklerini dikkate alarak protokollerini ayarlamaları gerekmektedir. DNA veya RNA konsantrasyonu, kalite kontrol polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), dizileme okuma verimliliği gibi faktörler, bir NGS çalışmasının kalite metriklerini oluşturur. Bu çalışmada, preanalitik süreçlerin örnek kalitesine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Mayıs 2019 - Aralık 2022 arasında değerlendirilmiş DNA ve RNA tabanlı paneller kullanılarak yapılmış NGS çalışmaları dahil edilmiştir. DNA için yapılan kalite PCR'ında Ct değeri <11 olan örnekler kaliteli, RNA'dan elde edilen cDNA için Ct değeri <27 olan örnekler kaliteli kabul edilmiştir. Kalite kontrol PCR çalışmasında kaliteli DNA ve RNA elde edilme oranları kurum içi ve kurum dışı örnekler arasında, küçük biyopsi/sitolojik örnek ve rezeksiyon örnekleri arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Değerlendirilen 1155 çalışmanın 771'inde sitolojik materyal ya da küçük biyopsi, 365'inde rezeksiyon materyali kullanılmıştır; 19 örneğin niteliği hakkında bilgi edinilememiştir. 444 örnek akciğer, 190 örnek kolorektal, 125 örnek pankreatobiliyer, ve 396 örnek diğer organ tümörlerine aitti. RNA örneklerinin ise %28'inde (n=231), DNA örneklerinin %12,2'sinde (n=41) elde edilen nükleik asit kalitesiz nitelikteydi. Dış merkez ve kurum içi örneklerden kaliteli nükleik asit elde edilebilme oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Küçük biyopsi ve sitolojik örneklerden elde edilen nükleik asit ile rezeksiyon spesmenlerinden elde edilenler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuç: Bu çalışma, YND kullanılarak genomik ve transkriptomik biyobelirteçlerin belirlenmesinde preanalitik süreçlerin etkisini ayrıntılı olarak değerlendirmiştir. Özellikle RNA eldesinin zorluğu bu çalışma ile bir kere daha gösterilmiştir. Bunun yanında örnek türünün nükleik asit kalitesi üzerindeki etkisi çarpıcıdır. Küçük biyopsi ve sitolojik örnekler, rezeksiyon spesmenlerine göre daha yüksek oranda kaliteli nükleik asit sağlamıştır. Bu, örnek toplama ve işleme protokollerinin optimize edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Yeni nesil dizileme, YND, RNA, DNA, Akciğer Kanseri

PSS-076 [Moleküler Patoloji] [Özet Metin]

SIK GÖRÜLEN KANSER TİPLERİNDE YENİ NESİL DİZİLEME İLE TEDAVİ İLİŞKİLİ ALTERASYONLARIN SAPTANMA SIKLIKLARININ BELİRLENMESİ

Zeynep Seçil Satılmış, Gülsüm Çaylak, Cisel Aydın Mericoz, İbrahim Kulac

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Yeni nesil dizileme (YND) teknolojileri, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır ve geçmişte yapılan tek gen analizlerinin yerini alan efektif, hızlı bir metodoloji olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışmada sık izlenen tümör tiplerinde hedefli YND çalışmalarının etkinliği ve tedavi kararındaki belirleyiciliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Mayıs 2019-Aralık 2022 tarihleri arasında incelenmiş en sık izlenen organ tümörleri (akciğer, kolorektal, meme, pankreas, safra yolu) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Örneklerden izole edilen nükleik asitler ile ArcherDx VariantPlex Solid Tumor Paneli, FusionPlex Comprehensive Thyroid and Lung Paneli ve SOPHiA DDM Homologous Recombination Deficiency (HRD) Solution paneli kullanılarak YND kütüphaneleri oluşturulmuş ve bu

kütüphaneler Illumina MiSeq veya NextSeq 500 cihazlarında koşulmuştur.

Bulgular: Toplam 647 hastaya ait 796 çalışma değerlendirmeye alınmıştır. Beş yüz on hastada tek bir panel, 125 hastada iki farklı panel ve 12 hastada ise üç farklı panel çalışılmıştır. Dört yüz otuz bir hastada en az bir adet patojen alterasyon saptanmıştır. FDA tarafından belirlenmiş tedavi endikasyonu yaratan alterasyonların saptanma oranı %22,3'tür (n=144). Tümör bazlı değerlendirmede ise bu oranlar küçük hücreli dışı akciğer karsinomları (KHDAK) için %32,4; meme tümörleri için %40; kolanjiokarsinomlar için %50 ve pankreas tümörleri için %4,8'dir. Ayrıca kolon tümörleri özelinde tedavi direnci ile ilişkili alterasyon saptanma oranı %54,9 olup, olguların sadece %1,8'inde doğrudan hedeflenebilir bir alterasyon saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada özellikle KHDAK, kolanjiokarsinom ve meme tümörleri gibi tümör tiplerinde, YND sonuçlarının hastalara etkin ve kişiselleştirilmiş tedavi seçenekleri sunma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında kolorektal karsinomlarda YND ile RAS geni mutasyonları dışında tedavi ilişkili bir değişiklik saptanma olasılığı oldukça düşüktür ve RAS geni mutasyonları real-time PCR ya da diğer tek gen analizleri ile de kolayca belirlenebilmektedir. Laboratuvarlar, maliyet – etkinlik analizlerini yaparak hangi yöntemin kendileri için daha uygun olduğuna karar vermelidirler.

Anahtar Kelimeler: YND, Yeni nesil dizileme, akciğer kanseri, kolorektal karsinom, hedefe yönelik tedavi

PSS-077 [Moleküler Patoloji]

KOLOREKTAL SERRATED ADENOKARSİNOMLARDA SOMATİK MUTASYONLAR

Zeynep Sağnak Yılmaz¹, Sevdegül Aydın Mungan², Sülen Sarıoğlu³

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon; Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

²Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir; Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Amaç: Serrated adenokarsinom (SAK), epitelyal serrasyon, eozinofilik sitoplazma, veziküler çekirdek, rod yapıları, müsinoz veya trabeküler büyüme paterni ile karakterize morfolojik bir kolon adenokarsinom varyantıdır. SAK'lar kolorektal karsinomların %5.8-12'sini oluşturmaktadır. SAK'ların morfolojik görünümünden de sorumlu olan apoptoz inhibisyonu ile ilgili proteinler ve epigenetik değişiklikler SAK'lardaki moleküler değişiklikler olarak tanımlanmıştır. Kötü prognoza sahip bu varyantta etki-

li somatik mutasyonlarla ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Gereç ve Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2019-2023 yılları arasında adenokarsinom tanısı almış yeni nesil dizileme yöntemi ile DNA mutasyonları incelenmiş 133 kolon rezeksiyon vakası retrospektif olarak incelendi. 19 olgu SAK (%14,3) olarak sınıflandı. Olguların 37'si 33, 38'i 31, 40'ı 19, 16'sı 33, 2'si 12 gen içeren yeni nesil dizileme panelleri ile araştırıldı. Serrated özellik gösteren ve göstermeyen olgulardaki mutasyonlar istatistiksel olarak ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: *TP53* mutasyonu SAK'ların %50'sinde (7 vaka), serrated özellik göstermeyen vakaların %69,3'ünde (52 vaka) bulundu. 19 SAK vakasının 5'inde (%26,3) *KRAS* mutasyonu saptanırken diğer vakalarda bu oran %46,5'ti (53 vaka). *PIK3CA* mutasyonu ise SAK'ların %26,3'ünde (5 vaka), diğer vakaların %21,1'inde (24 vaka) saptandı. SAK'larda *BRAF*, *NRAS*, *KIT* genlerinde 1'er olguda mutasyon tespit edildi. *HRAS*, *PTEN*, *EGFR*, *POLE*, *TERT*, *IDH1*, *IDH2*, *ERBB2*, *ROS1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *ALK*, *MET*, *PDGFRA*, *CDKN2A*, *SMAD4* genlerinde somatik mutasyon saptanmadı. SAK'lar ve serrated özellik göstermeyen karsinomlarda saptanan somatik mutasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: *TP53* ve *KRAS* mutasyonlarının istatistiksel anlamlı olmasa da daha az sıklıkta saptanması, SAK'larda farklı yolların önem taşıyabileceğini düşündürmektedir. Hem SAK'larda hem de serrated özellik göstermeyen vakalarda en sık *TP53*, *KRAS*, *PIK3CA* somatik mutasyonları izlenmiştir ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde SAK'larda saptanan somatik mutasyonlarla ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve *KRAS* ile *BRAF* mutasyonlarının birbirine göre baskın olduğu çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları literatür eşliğinde değerlendirildiğinde SAK gelişiminde apoptoz ile ilgili proteinler ve epigenetik değişikliklerin somatik mutasyonlardan daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal karsinom, serrated adenokarsinom, somatik mutasyon, yeni nesil dizileme

Amaç

Serrated adenokarsinom (SAK), epitelyal serrasyon, eozinofilik sitoplazma, veziküler çekirdek, rod yapıları, müsinöz veya trabeküler büyüme paterni ile karakterize morfolojik bir kolon adenokarsinom varyantıdır (1-2). SAK'lar kolorektal karsinomların %5.8-12'sini oluşturmaktadır. Genelde 65-70 yaş aralığında izlenmektedir ve çoğunluğu sağ kolon ile rektum yerleşimlidir (3). SAK'ların morfolojik görünümünden de sorumlu olan apoptoz inhibisyonu ile ilgili proteinler ve epigenetik değişiklikler SAK'lardaki moleküler değişiklikler olarak tanımlanmıştır (4-5). Kötü prognoza sahip bu varyantta etkili somatik mutasyonlarla ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Gereç ve Yöntem

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2019-2023 yılları arasında adenokarsinom tanısı almış yeni nesil dizileme yöntemi ile DNA mutasyonları incelenmiş 133 kolon rezeksiyon vakası retrospektif olarak incelendi. Bu olgular SAK tanısında gerekli olan histopatolojik özellik olan epitelyal serrasyon, eozinofilik stoplazma, rod yapıları histopatolojik parametreleri açısından incelendi. 19 olgu bu özelliklerin hepsini karşılamakta olup SAK (%14,3) olarak sınıflandı. Olguların 37'si 33, 38'i 31, 40'ı 19, 16'sı 33, 2'si 12 gen içeren yeni nesil dizileme panelleri ile araştırıldı. Serrated özellik gösteren ve göstermeyen olgulardaki somatik mutasyonlar istatistiksel olarak ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular

TP53 mutasyonu SAK'ların %50'sinde (7 vaka), serrated özellik göstermeyen vakaların %69,3'ünde (52 vaka) bulundu. 19 SAK vakasının 5'inde (%26,3) *KRAS* mutasyonu saptanırken diğer vakalarda bu oran %46,5'ti (53 vaka). *PIK3CA* mutasyonu ise SAK'ların %26,3'ünde (5 vaka), diğer vakaların %21,1'inde (24 vaka) saptandı. SAK'larda *BRAF*, *NRAS*, *KIT* genlerinde 1'er olguda mutasyon tespit edildi. *HRAS*, *PTEN*, *EGFR*, *POLE*, *TERT*, *IDH1*, *IDH2*, *ERBB2*, *ROS1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *ALK*, *MET*, *PDGFRA*, *CDKN2A*, *SMAD4* genlerinde somatik mutasyon saptanmadı. SAK'lar ve serrated özellik göstermeyen karsinomlarda saptanan somatik mutasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç

Çalışmamızda SAK vakaları ile serrated özellik göstermeyen vakalar karşılaştırıldığında *TP53* ve *KRAS* mutasyonları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu mutasyonların SAK vakalarında az sıklıkta saptanması, SAK'larda farklı yolların önem taşıyabileceğini düşündürmektedir. Hem SAK'larda hem de serrated özellik göstermeyen vakalarda en sık *TP53*, *KRAS*, *PIK3CA* somatik mutasyonları izlenmiştir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Literatürde SAK'larda saptanan somatik mutasyonlarla ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve *KRAS* ile *BRAF* mutasyonlarının birbirine göre baskın olduğu çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Stefanius ve ark. sesil serrated lezyon (SSL), serrasyon göstermeyen adenom, SAK, serrasyon göstermeyen KKK vakalarını dahil ettiği çalışmasında *KRAS* ve *BRAF* mutasyonlarını incelemiştir. Bu çalışmada 42 SAK vakasının 19'unda (%45,2) *KRAS* mutasyonu, 14'ünde (%33,3) *BRAF* mutasyonu tespit edilmiştir. Serrasyon göstermeyen KKK'lerin hiçbirinde *BRAF* mutasyonu izlenmezken *KRAS* mutasyonu %27,1 (16/59 vaka) saptanmıştır. Bu çalışmaya göre hem *BRAF* hem de *KRAS* mutasyonu SAK'larda daha yüksek oranda saptanmıştır (6) microsatellite instability (MSI). Sugai ve ark. çalışmasında benign ve malign serrated neoplazmaları dahil ederek *BRAF* ve *KRAS* mutasyonlarını incelemiştir. Displazi gösteren SSL ve SAK'ların dahil olduğu 22 vakanın 20'sinde (%91) *BRAF* mutasyonu tespit edilirken *KRAS* mutasyonu sadece 1 vakada (%4,5) izlenmiştir (7) specifically *BRAF/KRAS* muta-

tion, methylation, and microsatellite statuses. We evaluated the molecular patterns of 163 serrated lesions, including 37 microvesicular hyperplastic polyps, 73 sessile serrated adenomas/polyps (SSA/Ps). Literatürde SAK'larda sık oranda saptanan *BRAF* somatik mutasyonun aksine bizim çalışmamızda ise SAK vakalarının yalnızca 1'inde (%5,3) *BRAF* mutasyonu görülmüştür.

Hirano ve ark. çalışmasında 24 erken evre SAK (Tis ve T1) vakalarının 18'inde *KRAS* (%58), 4'ünde *BRAF* mutasyonu (%17) tespit edilmiştir. Ayrıca 16 vakada *TP53* (%67), 13 vakada *ERBB2* (%54), 7 vakada *PDGFRA* (%29), 7 vakada *NRAS* (%29), 7 vakada *AKT1* (%29), 7 vakada *EGFR* (%29) ve 5 vakada *MET* (%21) mutasyonları saptanmıştır (8) the serrated pathway-associated subtype consistently exhibits unfavorable prognosis in genetic studies. Herein, we classified molecularly distinct subtypes of serrated adenocarcinomas and clarified their associated clinicopathological characteristics and genetic changes. We examined 38 early-stage colorectal SACs. Of these, 24 were classified into three molecularly distinct groups by colon cancer subtyping (CCS). Bizim çalışmamızda ise SAK'larda *KRAS*, *TP53* ve *BRAF* mutasyonları daha düşük oranda görülmüştür (Sırasıyla %26,3, %50, %26,3). Ayrıca 1 vakada *NRAS* mutasyonu saptanırken *EGFR*, *ERBB2*, *MET*, *PDGFRA*, *CDKN2A*, *SMAD4* genlerinde somatik mutasyon saptanmamıştır. *PIK3CA* mutasyonuna bakıldığında Hirano ve ark. çalışmasında saptanmazken bizim çalışmamızda %26,3 oranında tespit edilmiştir.

Çalışmamızın sonuçları literatür eşliğinde değerlendirildiğinde SAK gelişiminde apoptoz ile ilgili proteinler ve epigenetik değişikliklerin somatik mutasyonlardan daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

- Pai RK, Bettington M, Srivastava A, Rosty C. An update on the morphology and molecular pathology of serrated colorectal polyps and associated carcinomas. *Mod Pathol.* 2019 Oct; 32 (10) :1390–415.
- Nagtegaal ID, Arends MJ, Odze RD LA. Tumors of the colon and rectum. In: Lokuhetty D, White V, Watanabe R CI, editor. *WHO Classification of Tumors Digestive System Tumors.* 5th ed. Lyon, France: IARC; 2019. p.157–88.
- Remo A, Fassan M, Vanoli A, Bonetti LR, Barresi V, Tatangelo F, et al. Morphology and Molecular Features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes. *Cancers (Basel).* 2019 Jul; 11 (7) :1036.
- De Palma F, D'Argenio V, Pol J, Kroemer G, Maiuri M, Salvatore F. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel).* 2019 Jul; 11 (7) :1017.
- Conesa-Zamora, P.; García-Solano, J.; García-García., Expression profiling shows differential molecular pathways and provides potential new diagnostic biomarkers for colorectal serrated adenocarcinoma. *Int. J. Cancer* 2013, 132, 297–307
- Stefanius K, Ylitalo L, Tuomisto A, Kuivila R, Kantola T, Sirniö P, et al. Frequent mutations of *KRAS* in addition to *BRAF* in colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology.* 2011 Apr; 58 (5) :679–92.
- Sugai T, Eizuka M, Fujita Y, Kawasaki K, Yamamoto E, Ishida K, et al. Molecular Profiling Based on *KRAS/BRAF* Mutation, Methylation, and Microsatellite Statuses in Serrated Lesions. *Dig Dis Sci.* 2018 Oct; 63 (10) :2626–38.
- Hirano D, Urabe Y, Tanaka S, Nakamura K, Ninomiya Y, Yuge R, et al. Early-stage serrated adenocarcinomas are divided into several molecularly distinct subtypes. *Kato M, editor. PLoS One.* 2019 Feb; 14 (2) :e0211477.

PSS-078 [Moleküler Patoloji]

NTRK1, NTRK2, NTRK3 FISH PROB TASARIMI, OPTİMİZASYON VE VALİDASYON BASAMAKLARI

Hale Kıvrak¹, Nalan Akyürek², Işın Kuzu³

¹Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Günümüzde tümör agnostik ilaç hedefi olan NTRK1, NTRK2, NTRK3 genleri füzyonlarının saptanması ile ilgili testler arasında Floresan insitu hibridizasyon (FISH) yöntemi, patoloji pratiğinde sıklıkla kullanılan yöntemlerden biridir. Kullandığımız FISH problemlerinin çoğunluğu araştırma amaçlı tasarlanmış, neredeyse tamamı yurtdışı üretilmiş ürünlerdir. Bu çalışmanın amacı hedef NTRK genlerine yönelik FISH prob tasarımı, bunun formalin tesbitli parafine gömülü (FFPE) doku kesitlerinde optimizasyon ve validasyon basamaklarının değerlendirilmesi, duyarlılık ve özgünlüğünün belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: FISH problemlerinin tasarımında ilk olarak UCSC Genome Browser GRCh37/hg19 kullanılarak gen bölgelerinin genom üzerindeki yerleşimleri ve genin proksimal ve distaline oturacak şekilde prob dizileri belirlenmiştir. Prob dizilerini kapsayacak şekilde seçilen bakteri yapay kromozomları üretimde kullanılmış ve nick transasyonu ile florokrom işaretli dNTP'ler eklenerek problemler sentezlenmiştir. Problemler saflaştırma sonrası hibridizasyon tamponunda çözülerek kullanılabilir hale getirilmiştir. Problemler sentezlendikten sonra hem normal hem de diğer yöntemler (immünohistokimya, Targeted RNA sekanslama ve FISH) ile NTRK gen füzyonu pozitif olan 10, negatif olan 16 FFPE doku örneklerinde bu FISH problemleri ile NTRK füzyon varlığı, pozitif ve negatif prediktif değerleri incelenmiştir.

Bulgular: Metafaz plağı çalışmalarında problemlerin nonspesifik bağlanma yapmadığı görülmüştür. Normal kolon ve meme dokularında problemlerin normal sinyal paterni değerleri %86-98 arasında saptanmıştır. Diğer yöntemler ile NTRK füzyonu saptanan 10 örnekte (4 NTRK1, 6 NTRK3 füzyonu pozitif) problemlerin pozitif prediktif değeri %100 iken, negatif prediktif değer NTRK1, NTRK2 ve NTRK3 için sırası ile %100 (6/6), %100 (12/12) ve %66,6 (2/3) olarak saptanmıştır. Ayrıca Targeted RNA dizileme ile NTRK2 füzyonu tespit edilmiş 1 vakada diğer yöntemlere benzer şekilde yeni FISH probu ile de NTRK2 füzyonu negatif

saptanmıştır. Çalışmada NTRK2 füzyonu pozitif vaka bulunmadığından NTRK2'nin validasyonu tamamlanamamıştır.

Sonuç: Tasarladığımız NTRK1 ve NTRK3 FISH problemleri FFPE materyalinde güvenle kullanılabilir. Özellikle eski arşiv materyalinde yapılacak analizlerde FISH analizi yeni nesil dizilemeye göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir.

Çalışma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından (Proje no: 21B0230011 ve 14A0230003) desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: NTRK, Füzyon, FISH, Validasyon

Amaç

Floresan insitu hibridizasyon (FISH) problemleri metafaz hücrelerde olduğu kadar, interfaz nükleuslarda çok sayıda tümör hücresinin incelenmesinde de kullanılmaktadır. Patoloji pratiğinde interfaz nükleuslarında, spesifik bölgelerin sayımını yapmak (enumeration problemleri) veya füzyon tespiti için (break apart ve füzyon problemleri) FISH incelemeleri sıklıkla kullanılmaktadır. Son birkaç yıldır üzerine oldukça çok araştırma yapılmış ve tümör agnostik ilaç hedefi olan NTRK gen ailesi füzyonlarının saptanması ile ilgili testler arasında FISH analizi en sık kullanılan yöntemdir. Kullandığımız FISH problemlerinin çoğunluğu araştırma amaçlı tasarlanmış, neredeyse tamamı yurtdışı üretilmiş ürünlerdir. Bu çalışmanın amacı hedef NTRK genlerine yönelik FISH prob tasarımı, bunun formalin tespitli parafine gömülü (FFPE) doku kesitlerinde optimizasyon ve validasyon basamaklarının değerlendirilmesi, duyarlılık ve özgünlüğünün belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Tüm optimizasyon ve validasyon aşamalarında Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına uyulmuştur. FISH problemlerinin tasarımında ilk olarak UCSC Genome Browser GRCh37/hg19 kullanılarak gen bölgelerinin genom üzerindeki yerleşimleri ve genin proksimal ve distaline oturacak şekilde prob dizileri belirlenmiştir. Prob dizilerini kapsayacak şekilde seçilen bakteri yapay kromozomları üretimde kullanılmış ve nick translasyonu ile florokrom işaretli dNTP'ler eklenerek problemler sentezlenmiştir. Problemler saflaştırma sonrası hibridizasyon tamponunda çözülerek kullanılabilir hale getirilmiştir. FISH problemlerinin kromozom üzerindeki yereşim yerleri ve prob uzunlukları Şekil 1'de gösterilmiştir. Problemler sentezlendikten sonra hem normal hem de diğer yöntemler (immünohistokimya, Targeted RNA sekanslama ve ZytoVision dual color break apart FISH problemleri ile yapılan FISH analizi) ile NTRK gen füzyonu pozitif olan 10, negatif olan 16 FFPE doku örneklerinde bu FISH problemleri ile NTRK füzyon varlığı incelenmiştir.

FISH çalışmasından sonra kesitler 3D-Histech digital görüntüleme sistemi ile uygun filtrelerle taranmış ve değerlendirilmiştir. Değerlendirmede her normal doku için epitelyal ve stromal hücrelerden oluşan 100 normal hücre, her tümör için 100 tümör hücresi sayılmıştır.

Bulgular

Metafaz plağı çalışmalarında problemlerin nonspesifik bağlanma yapmadığı görülmüştür (Şekil 2). Normal kolon ve meme dokularında problemlerin normal sinyal paterni değerleri %86-98 arasında saptanmıştır. Füzyon için break sinyal cut-off değeri %15 olarak saptanmıştır. Diğer yöntemler ile NTRK füzyonu saptanan 10 örnekte (4 NTRK1, 6 NTRK3 füzyonu pozitif) problemlerin pozitif prediktif değeri %100 iken, negatif prediktif değeri NTRK1, NTRK2 ve NTRK3 için sırası ile %100, %100 ve %66, 6 olarak saptanmıştır. Ayrıca Targeted RNA dizileme ile NTRK2 füzyonu tespit edilmiş 1 vakada ZytoVision dual color break apart FISH problemleri ile alınan sonuca benzer şekilde yeni FISH probu ile de NTRK2 füzyonu negatif saptanmıştır (Tablo 1). Çalışmada NTRK2 füzyonu pozitif vaka bulunmadığından NTRK2'nin validasyonu tamamlanamamıştır.

Sonuç

Tasarladığımız NTRK1 ve NTRK3 FISH problemleri FFPE materyalinde güvenle kullanılabilir. Özellikle eski arşiv materyalinde yapılacak analizlerde FISH analizi yeni nesil dizilemeye göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir.

Çalışma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından (Proje no: 21B0230011 ve 14A0230003) desteklenmiştir.

PSS-079 [Nefropatoloji] [Özet Metin]

LUPUS NEFRİTİNDE PERİTÜBÜLER KAPİLLERİT: SIKLIK VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Balça Begüm Cengiz¹, Emel Tekin¹, Mustafa Fuat Açıkalmı¹, Nazife Şule Yaşar Bilge²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Amaç: Lupus nefriti (LN), sistemik lupus eritematozusta daha kısa yaşam süresi ile ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı peritübüler kapillerit (PTC) sıklığını ve LN'deki aktif ve kronik lezyonlarla ilişkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde 2015-2023 yılları arasında Lupus Nefrit (LN) tanısı almış 57 hastanın böbrek biyopsi preparatları yeniden incelendi. Patolojik lezyonlar, revize edilmiş 2018 ISN/RPS sınıflandırmasına ve modifiye NIH skorlama sistemine göre yeniden tanımlandı.

Her bir biyopsideki peritübüler kapillerler içerisindeki inflamasyon derecesi Banff Klasifikasyonuna göre değerlendirildi ve PTC skorlaması yapıldı. Hastaların aktivite indeksi (AI) (düşük, 0-5; yüksek, 6-24) ve kronisite indeksi (CI) (düşük, 0-2; yüksek, 2-12) gruplandırıldı.

Bulgular: Hastaların 45'i (%78,9) kadın, 12'si (%21,1) erkekti. Çalışmaya katılanların ortalama yaşı 27,43'tür (8-71 yaş). 45 (%78,9) hastada peritübüler kapillerit saptanırken PTC 1, 2 ve 3 skorları sırasıyla 20 (%35,08), 20 (%35,08) ve 5 (%8,7) hastada izlenmiştir. Serum kreatinin düzeyi yüksekliği saptanan olgularda daha yüksek şiddette peritübüler kapillerit saptandı ($p < 0.001$). Peritübüler kapillerit şiddeti class 4 hastalarında class 3 hastalarına göre daha yüksekti ($p = 0.005$). Aktivite indeksi 6 ve daha büyük olan hastalarda PTC skoru 2-3 saptanma oranı daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,032$). Ancak kronisite indeksi ile peritübüler kapillerit arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,442$).

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları, PTC'nin LN'li hastalarda sıklıkla gözlenen bir patolojik özellik olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, PTC'nin şiddeti, yüksek serum kreatinin düzeyleri ile pozitif ilişkili gibi görünürken, aktivite indeksi yüksek olan olgularda daha yüksek PTC skorları saptanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Aktivite indeksi, lupus nefriti, peritübüler kapillerit

PSS-080 [Nefropatoloji] [Özet Metin]

RENAL ALLOGRAFT BİYOPSİLERDE AKTİVİTE VE KRONİSİTE SKORLARININ KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Elif Özgür¹, Saba Kiremitci¹, Gizem Kumru², Derya Gökmen³, Sule Sengül², Kenan Keven², Arzu Ensari¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Renal allograft biyopsilerinin histopatolojik değerlendirmesi ve rejeksiyon tipinin belirlenmesinde Banff sınıflaması kullanılmaktadır. Güncel tartışmalar graft kaybının en sık nedeni olan antikör aracılı rejeksiyon (ABMR) olgularında klinik uygulamada farklılıkları ortaya koymaktadır. Banff klasifikasyonunun prognostik değerini artırmak ve tedavide standartizasyona yardımcı olması amacıyla lupus nefriti raporlamasına benzer aktivite ve kronisite skorlarının belirlenmesi önerisi gündemdedir. Çalışmamızda allograft endikasyon biyopsilerinde Banff histolojik lezyonlarının yaygınlığı ve şiddeti ile elde edilecek aktivite ve kronisite skorlarının graft prognozu ile ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2005-2021 yılları arasında AÜTF Tıbbi Patoloji AD'nda incelenmiş ve klinik takibi olan 225 yetişkin hastaya ait 341 allograft endikasyon biyopsisi dahil edilmiştir. Biyopsilere ait Hematoksilin&Eozin, PAS, PASM, Trikrom, C4d, CMV, SV40 boyalı preparatlar ışık mikroskopik olarak güncel Banff sınıflamasına göre tekrar değerlendirilmiştir.

Her biyopsi için M. Haas'ın önerdiği, Banff histolojik lezyonlarına göre uyarlanan aktivite skoru, kronisite skoru ve total biyopsi skoru ile S. Sethi'nin native böbrek biyopsilerinde kullanılması önerdiği kronisite skoru hesaplanmıştır. Elde edilen skorların duyarlılık ve seçicilik değerleri hesaplanmış; graft prognozu, graft kaybı ile ilişkisi araştırılmıştır. Verilerin analizi "SPSS for Windows 11,5" paket programında yapılmış, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda biyopsilerin 120'si ABMR, 132'si hücresel rejeksiyon, 104'ü borderline değişiklik ve 65'i diğer tanı kategorilerinde sınıflandırılmıştır. Rejeksiyon tipi ile graft kaybı ve graft sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktur; en yüksek graft kaybı mikst rejeksiyon grubunda görülmüştür. ABMR olgularında kronisite skoru arttıkça biyopsi sonrası 1. yıl Cr değerleri yükselmiş ($p=0,001$), graft sağkalım süresi kısalmıştır ($p < 0,001$). Kronisite skoru ≥ 4 olması multivariate analizde graft kaybını öngörmede bağımsız olumsuz parametre olarak anlamlıdır ($p=0,002$). Aktivite skoru; graft kaybı ve graft sağkalım süresi ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermemiştir. Aktivite ve kronisite skorlarının toplamı ile elde edilen total biyopsi skoru arttıkça biyopsi sonrası 1. yıl Cr değerleri yükselmiş ($p=0,004$), graft sağkalım süresi ($p < 0,001$) kısalmıştır. Total biyopsi skoru ≥ 6 olması çok değişkenli analizde graft sağkalım süresi açısından olumsuz prognostik parametredir ($p=0,001$).

Sonuç: Allograft endikasyon biyopsilerinde kronisite skoru ve total biyopsi skoru hesaplamasının graft sağkalım süresi ile ilişkili olduğu ve transplant biyopsilerinin raporlamasında tanı kategorilerine ek olarak bu skorların verilmesinin graft prognozunu öngörmede faydalı olacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Aktivite skoru, kronisite skoru, allograft renal biyopsi, Graft Sağkalımı, Renal Transplantasyon

PSS-081 [Nefropatoloji] [Özet Metin]

DİABETİK NEFROPATİ: 42 OLGUNUN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Beste Nurdan Nimetoğlu, Ayşe Aşım Özağarı, Kamile Gülçin Eken, Fevziye Kabukcuoğlu

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, İstanbul

ÖZET

Amaç: Diabetik nefropati (DN), son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenlerinden birisidir. DN böbreğin tüm kompartmanlarını etkiler ve bazıları DN için karakteristik olan bulgular ortaya çıkar. Bu çalışmada bölümümüzde tanı alan 42 DN olgusunun histomorfolojik bulguları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: 2014-2023 tarihleri arasında bölümümüzde DN tanısı alan olgular retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, proteinüri ve kreatinin seviyeleri, glomerül sayısı, global sklerotik glomerül oranı, nodül oluşumu, fibrin kep, kapsül damlası, mikroanevrizma, nonatropik tubuluslarda bazal membran kalınlaşması ve eşlik eden diğer bulgular kaydedildi. İnterstisyel fibrozis-tubuler atrofi (IFTA), interstisyel inflamasyon, arterioller hyalinozis ve arterioskleroz Renal Patoloji Derneği'nin DN sınıflandırmasına göre skorlandı.

Bulgular: Olguların 27'si (%64) erkek, 15'i (%36) kadın olup yaş ortalaması 49'dur (26-66). Ortalama proteinüri 8,5 gr/gün (0,44-20), kreatinin 3,06 mg/dL'dir (0,88-17). Değerlendirilen ortalama glomerül sayısı 18 (5-40) olup %50'den fazla global sklerotik glomerül içeren olgu sayısı 5'tir (%12). Olguların tamamında mezangial nodül oluşumu saptanmıştır. Fibrin kep 22 (%52) olguda, mikroanevrizma 5 (%12) olguda, kapsül damlası 5 (%12) olguda, nonatropik tubuluslarda bazal membran kalınlaşması 12 (%28) olguda görülmüştür. Arterioller hyalinozis tüm olgularda ve birden fazla arteriolde mevcut olup 18 (%43) olguda hem afferent hem de efferent arteriolde hyalinozis saptanmıştır. IFTA 15 (%36) olguda %25'in altında, 22 (%52) olguda %25-%50 arasında, 5 (%12) olguda %50'nin üzerindedir. İnterstisyel inflamasyon 39 (%93) olguda IFTA ile ilişkilidir. Arterioskleroz 31 (%74) olguda saptanmıştır. En sık eşlik eden bulgu 10 (%24) olgu ile akut tubuler hasardır.

Sonuç: Olgularımızda en sık fibrin kep saptanmakla birlikte bu bulgu DN'ye özgü değildir ve farklı hastalıklarda da görülebilir. Kapsül damlası ve mikroanevrizma karakteristik ancak spesifik bulgular değildir ve serimizde az sayıda olguda saptanmıştır. Olgularımızın yaklaşık yarısında saptadığımız afferent ve efferent arteriolde hyalinozis kuvvetle DN düşündürdüren ancak patognomonik olmayan bir bulgu olmakla birlikte DN'nin histolojik ayırıcı tanısında en çok yardımcı olacak bulgu olarak görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabetik nefropati, histopatoloji, arterioller hyalinozis

PSS-082 [Nefropatoloji] [Özet Metin]

RENAL ALLOGRAFTLARDA DSA POZİTİF VEYA NEGATİF ABMR'DA MAKROFAJ, NÖTROFİL VE HLA-DR POZİTİF İNFLAMATUAR İNFİLTRAT İLE MİKROVASKÜLER HASARIN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Eda Yılmaz Akçay¹, Alev Ok Atılğan¹,

Binnaz Handan Özdemir¹, Bilkay Baştürk², Mehmet Haberal³

¹Başkent Üniversitesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

²Başkent Üniversitesi, İmmünoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

³Başkent Üniversitesi, Transplant Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Antikor aracılı rejeksiyonun (ABMR) histolojik özellikleri (ABMRh), genellikle donör spesifik antikorlar (DSA) ile uyumlu olsa da, DSAsız ABMRh gelişebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada, peritübüler kapillerler (PTK), makrofaj (M), nötrofil ve HLA-DR pozitif hücre infiltrasyonunun değişken klinik ABMR sunumları ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Akut rejeksiyonlu 125 hasta dört gruba ayrıldı; Grup 1: DSA (+), Grup 2: DSA (-), Grup 3: DSA (+) mikst (ABMR+vasküler), ve Grup 4: DSA (-) mikst. Glomerüller ve PTK makrofaj (CD68+), nötrofil ve HLA-DR-pozitif hücrelerin derecesi belirlendi. PTK endotelinde HLA-DR kaybı PTK destrüksiyonu olarak kabul edildi. Takip biyopsileri, yaygın interstisyel fibrozis (IF) ve transplant glomerülopati (TG) açısından değerlendirildi.

Bulgular: ABMR tipi; PTK C4d ekspresyonu, TMA varlığı, PTK destrüksiyonu, mikrovasküler (PTK ve glomerüller) makrofaj, nötrofil ve DR+ hücre infiltrasyonu ile önemli bir ilişki gösterdi (tümü için p<0.01). Grup 3, en yüksek mikrovasküler inflamasyon, PTK destrüksiyonu, C4d ekspresyonu ve TMA gösterdi. Sırasıyla, Grup 4, 1 ve 2, Grup 3'ü takip etti ve Grup 2 en iyi sonucu gösterdi. Ayrıca, Grup 3'teki hastalar takip sürecinde en yüksek ve erken IF ve TG gelişimi yaşadı (p<0.01). Benzer şekilde, Grup 4, 1 ve 2, IF ve TG gelişimi açısından Grup 3'ü takip etti. PTK C4d boyama yoğunluğu, PTK destrüksiyonu ve DSA-pozitifliği ile anlamlı bir ilişki bulundu (p<0.001). Genel olarak, 5 yıllık greft sağkalım oranları sırasıyla Grup 2 için %86, Grup 1 için %51, Grup 4 için %45 ve Grup 3 için %26 idi (p<0.001). Ayrıca, PTK tahribatı derecesine göre 5 yıllık genel greft sağkalım oranları, Derece 1 için %87, Derece 2 için %54 ve Derece 3 için %20 idi (p<0.001). Ek olarak, PTK'lerde C4d birikimi derecesine göre 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %100, %81 ve %21 idi (p<0.001).

Sonuç: DSA-negatif ABMRh, DSA-pozitif ABMRh'ye göre daha iyi greft sağkalımı gösterir. PTK C4d birikimi ve PTK tahribatı, DSA bağımsız olarak greft başarısızlığı ve kötü prognozla ilişkilidir. Bu nedenle, DSA varlığı ve vasküler rejeksiyon dikkate alınarak ABMR farklı alt gruplara ayrılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antikor aracılı rejeksiyon, Renal transplant, Mikrovasküler hasar, HLA-DR, Donör spesifik antikor

PSS-083 [Nefropatoloji] [Özet Metin]

COVID-19 HASTALARINDA RENAL ALLOGRAFT BİYOPSİ BULGULARI

Alev Ok Atılğan¹, Eda Yılmaz Akçay¹, Merih Tepeoğlu¹, Handan Özdemir¹, Mehmet Haberal²

¹Başkent Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı

²Başkent Üniversitesi Genel Cerrahi -Transplantasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: COVID-19, solunum sistemi hedef almasına rağmen, birçok çalışma böbrek hasarının hafif proteinüriden ileri düzey akut böbrek hasarı'na (ABH) kadar değiştiğini bildirmektedir. Ancak renal allograft biyopsilerinin histopatolojik özellikleri hakkında sınırlı veri bulunmaktadır.

GEREÇ-YÖNTEM: Kliniğimizde Mart 2020-Kasım 2022 arasında COVID-19 geçiren 17 renal transplant alıcısının (RTA) allograft biyopsileri incelendi. Alıcıların klinik özellikleri ve patolojik bulguları değerlendirilerek, ABH insidansı ve glomerüler hastalıklar incelendi.

Bulgular: Toplam 17 RTA SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirdi. İlk belirtir ateş (%94,1), öksürük (%58,8), ishal (%35,3) ve nefes darlığı (%11,8) şeklindeydi. Komorbiditeler arasında hipertansiyon (%58,8) ve diyabet mellitus (%41,2) bulunuyordu. 17 RTA'nın 6'sı (%35,3) ABH geliştirdi ve %83,3'ü hemodiyaliz tedavisi gerektirdi. ABH gelişen RTA'lar, COVID-19 hastalığının şiddetiyle ilişkilendirildi. Bunlar pnömoni varlığı ($p=0,02$), hastaneye yatış ($p=0,002$) ve hemodiyaliz tedavisi gereksinimi ($p=0,005$) şeklinde tanımlandı. Ayrıca, 13 RTA'nın (%76,5) COVID-19 enfeksiyonundan önce ve sonra proteinüri arasında önemli farklılık olduğu gözlemlendi. Allograft biyopsi incelemesi, hastaların çoğunda (%82,4) değişen derecelerde akut tübüler nekroz özelliklerini gösterirken, 10 RTA'da (%58,8) tübüler hücrelerin çekirdeğinde viral inklüzyon benzeri değişiklikler saptandı. Hemen hemen tüm RTA'lar (%88,2), COVID-19'den ortalama $3,36\pm 0,6$ ay sonra T hücresi aracılı ve/veya antikor aracılı rejeksiyon geliştirdi. Ayrıca, 5 RTA'da kollaps-tip FSGS, 3 RTA'da non-kollaps-tip FSGS, 2 RTA'da FSGS nüksü, 3 RTA'da akut TİN, 1 RTA'da IgA nefropatisi ile kresentik GN ve 1 RTA'da MPGN, ortalama $4,3\pm 1,1$ ay sonra geliştiği görüldü. Toplam 8 RTA allograft kaybı yaşadı ve bunun ortalama zamanı COVID-19'dan sonraki $8,2\pm 2$ ay idi. COVID-19'dan sonra alıcının proteinüri gelişimi ve hastaneye yatışı, allograft kaybıyla anlamlı bir ilişki gösterdi ($p<0,05$).

Sonuç: COVID-19, proteinüri veya AKI olmadan gelişen glomerüler patolojilerin önde gelen bir belirtisidir. Ayrıca, ciddi solunum veya sistemik belirtileri olmayan şiddetli proteinürik böbrek hastalığı da COVID-19'da görülebilir. T hücresi ve antikor aracılı rejeksiyon vakaları da COVID-19'lu renal allograftlarda sık görülmektedir. Bu bulgular, COVID-19'un renal allograft üzerinde çeşitli etkilere neden olabileceğini düşündürmektedir. Ancak glomerülopatiler COVID-19 enfeksiyonuyla birlikte tesadüfi olarak da ortaya çıkabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, renal transplantasyon, glomerülopati

PSS-084 [Pediatrik ve Perinatal Patoloji] [Özet Metin]

SARS-COV-2 İLE ENFEKTE GEBELERDE PLASENTADA GÖRÜLEN VASKÜLER PATOLOJİLER VE HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN CD147 EKSPRESYON DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

Elif Doğan¹, Canan Kelten Talu¹, Ülkü Küçük¹, Azra Arıcı Yurtkul², Mehmet Özeren²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: COVID-19, başta solunum sistemi olmak üzere tüm organ ve sistemleri etkilemektedir. Enfeksiyon, tromboz dahil çeşitli klinik tablolara neden olmaktadır. Gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemdeki tromboz kliniğinden, virüsün hücreye CD147 reseptör aracılı girişinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında CD147'nin trombotik ve vasküler patolojilerle ilişkisine dair veriler sınırlıdır. Bilgimiz dahilinde plasental dokularda bu konuyla ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Amacımız, SARS-CoV-2 (+) gebe plasentalarında, Amsterdam konsensus kriterleri kapsamında vasküler patolojiler dahil histopatolojik özellikleri araştırarak CD147 ekspresyon düzeyi ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: 2020-2022 tarihleri arasında hastanemiz Patoloji Kliniği'nde COVID-19 nedeniyle incelenen 40 plaseenta çalışmaya dahil edildi. Bu grupla karşılaştırmak üzere; biri sağlıklı gebeliklere ($n=40$), diğeri gebeliğin hipertansif hastalığı (GHH) tanısı almış ve SARS-CoV-2 (-) olgulara ait plasentalardan ($n=40$) oluşan iki ayrı kontrol grubu oluşturuldu. Olgulara ait H&E boyalı preparatlar Amsterdam konsensus kriterleri dahilinde maternal vasküler malperfüzyon, fetal vasküler malperfüzyon ve inflamatuvar patolojiler ana başlıkları altında toplanan histopatolojik özellikler bakımından değerlendirildi. Her olguya CD147 immünohistokimyası uygulandı.

Bulgular: CD147 ekspresyon düzeyi, SARS-CoV-2 (+) grupta GHH grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,036$). SARS-CoV-2 (+) grupta CD147 ekspresyon düzeyi ile histopatolojik özellikler arasında anlamlı ilişki bulunmazken, GHH grubunda akut ateroskleroz ($p=0,014$) ve subkoryonik trombüs ($p=0,030$) ile anlamlı ilişki saptandı. SARS-CoV-2 (+) grupta, enfarkt, sağlıklı gebeliklere kıyasla anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p=0,036$). SARS-CoV-2 (+) olgular kendi içinde değerlendirildiğinde, enfarkt ($p=0,046$) ve villöz stromal vasküler karyoreksis ($p=0,004$), doğum sırasında SARS-CoV-2 (+) olan olgularda gebeliğinde geçirilmiş COVID-19 öyküsü olan olgulara kıyasla anlamlı olarak daha fazla görüldü

Sonuç: SARS-CoV-2 (+) grupta enfarkt, sağlıklı gebeliklere kıyasla daha sık saptandı. Bununla birlikte SARS-CoV-2 (+) grupta, CD147 ekspresyon düzeyi, histopatolojik bulgular ile ilişki göstermedi. Doğum sırasında SARS-CoV-2 (+) olgularında, villöz stromal vasküler karyoreksis ve enfarkt, gebeliğin de geçirilmiş COVID-19 öyküsü olanlara kıyasla daha fazla bulunurken, CD147 ekspresyon düzeyinde farklılık saptanmadı. Bu durum gebelerde doğuma yakın aktif SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, plasentada enfarkt ve villöz stromal vasküler karyoreksise yol açabileceğini ve bu süreçten CD147 ekspresyonunun sorumlu olmayabileceğini düşündürmektedir. Artmış CD147 ekspresyon düzeyi GHH grubunda subkoryonik trombüs ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: CD147, COVID-19, histopatolojik bulgular, plasenta, SARS-CoV-2,

PSS-085 [Pulmoner Patoloji] [Özet Metin]

PLEVRAL MALİGN MEZOTELYOMADA BAP1, MTAP VE 5-HMC İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLERİNİN TANI VE PROGNOZDAKİ YERİ VE ÖNEMİ

Büşra Nur Ateş¹, Emine Kılıç Bağır¹, İsmail Can Karacaoğlu², Derya Gümürdülü¹

¹Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi, Göğüs Cerrahi Ana Bilim Dalı, Adana

ÖZET

Amaç: Mezotelyomalar en sık primer plevral tümörlerdir. Nadir görülen ve oldukça kötü prognozlu olan bu tümörlerin en önemli ayırıcı tanılarından biri reaktif mezotelyal proliferasyonlar, fibröz plörit gibi benign lezyonlardır. Mezotelyoma lehine kesin bulgu olan çevre doku invazyonunu, küçük biyopsi materyallerinde saptamak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu amaçla önceden kullanılan çeşitli immünohistokimyasal belirteçlerin yeterince güvenilir olmaması nedeniyle, yeni belirteçler araştırılmaktadır. Bu çalışmanın amacı mezotelyomalarda güncel belirteçler olan BAP1, MTAP ve 5-hmC'nin, mezotelyoma tanı ve prognozundaki yeri ve önemini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2010-2017 yılları arasında tanı almış 65 mezotelyoma ile reaktif mezotel hücre hiperplazisi/kronik plörit/fibröz plörit tanılı 28 olgu çalışmaya alınmıştır. Olgulara ait formalinle fikse parafin bloğa BAP1, MTAP ve 5-hmC antikoları immünohistokimyasal olarak uygulanmış, belirteçlerde kayıp olup olmadığı değerlendirilmiştir. Çalışmada bu belirteçlerin mezotelyoma olgularında sağkalım üzerine etkisi de incelenmiştir.

Bulgular: BAP1, MTAP ve 5-hmC plevral mezotelyomaları benign gruptan ayırmada %100 spesifiktir; belirteçlerin sensitivitesi sırasıyla %67,7, %61,5, %52,3 olarak belirlenmiştir.

Her üç belirteç birlikte kullanıldığında sensitivite %95,4'e ulaşmaktadır. BAP1, MTAP ve 5-hmC'nin mezotelyomaların tümünde veya alt tiplerinde sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır.

Sonuç: Mezotelyoma olgularının çoğu, hastaneye başvuru anında cerrahi rezeksiyon için uygun şartları taşımamaktadır. Bu nedenle olguların histopatolojik tanısı, küçük biyopsi örnekleriyle verilmeye çalışılmaktadır. Özellikle çevre yağ dokunun izlenemediği örneklerde reaktif lezyon ile mezotelyoma ayırıcı tanısı yapmak oldukça zordur. Bu ayırmada, güncel immünohistokimyasal belirteçler olan BAP1, MTAP ve 5-hmC mezotelyoma için oldukça spesifiktir. Bu belirteçlerin birlikte kullanımları, tek başlarına kullanımlarına göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir. Bu nedenle mezotelyal orijini kanıtlanmış bir lezyonda, birinci sırada BAP1 kullanılmak üzere bu belirteçlerin algoritmik olarak uygulanması, mezotelyoma olgularının büyük bir kısmına tanı konulmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Plevra, mezotelyoma, BAP1, MTAP, 5-hmC

PSS-086 [Pulmoner Patoloji] [Özet Metin]

AKCİĞER T1 NONMÜSİNÖZ ADENOKARSİNOMDA SMARCA4 VE SMARCA2 KAYBININ HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİ

Halide Nur Ürer, Cansu Benl Işık, Esen Gül Uzuner

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Sultangazi Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: İnvaziv nonmüsinöz adenokarsinom, akciğerin en sık rastlanan malign tümörü olup paterne dayalı histolojik grade prognozda etkindir. DNA tamirinde önemli görevlere sahip BAF kompleksinin bir üyesi olan SMARCA4 ve SMARCA2 kaybı tümörler özgün klinik agresif seyir göstermekte olup bunlar akciğer adenokarsinomunda da bildirilmiştir. Çalışmamızda amacımız nonmüsinöz T1 akciğer adenokarsinomlarında SMARCA4 ile SMARCA2 kaybının varlığı ve başta histolojik grade olmak üzere histopatolojik ve immünohistokimyasal parametrelerle ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif 2015- 2020 yılında anatomik rezeksiyonlu, tümör çapı ≤ 3 cm akciğer nonmüsinöz adenokarsinom rezeksiyon patolojileri tarandı. Baskın patern, kötü patern varlığı ve %20 eşığı, lenfovasküler tutulum, hava yolu tümör yayılımı, histolojik grade, nükleer skor, mitoz skoru, nekroz, nodal metastaz histolojide tespit edildi. İmmüno-

histokimyasal yöntemle CAM5, 2, TTF-1, P40, E-kadherin, Ki-67, SMARCA4 ve SMARCA2 uygulandı. İstatistik analizinde $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Toplam 281 olgu saptandı. Olguların % 3,55'i T1a; %37,01 T1b; %59,43'ü T1c idi. Tüm histolojik özellikler değerlendirildi (resim 1). İmmün ekspresyon pozitifliği CAM5. 2'de %100; TTF-1'de %89,32; P40'da %2,49; E-kadherinde %93,59 idi. TTF-1 negatifliği toplam 30 (%10,67) olguda saptandı. Mikropapiller, kribriform, solid paternde, %20'nin üzerinde kötü paternde, yüksek histolojik grade, nekroz ve yüksek mitoz skorunda TTF-1 ekspresyon kaybı anlamlı düzeyde dikkati çekti (p değerleri sırayla 0,031; 0,032; 0,023; 0,014; 0,004) (resim 2). SMARCA4 kaybı 20 (%7,11), SMARCA2 kaybı 60 (%21,35) olguda saptandı. SMARCA kayıplarında nekroz, mitoz skoru, TTF-1 ve CAM 5. 2 arasında anlamlı ilişki saptandı (tablo 1).

Sonuç: Akciğer nonmüsinöz adenokarsinomda SMARCA4 ve SMARCA2 kaybı histolojik grade ve paternden bağımsız tespit edilebilir. Kayıp gösteren tümörlerde TTF-1 negatifliği önemlidir ve özellikle nekrozla birlikteliği kayıp için iyi bir histopatolojik uyarıcı bulgudur. Bunlar, kayıpların saptanmasını kolaylaştırabilir ve hastalığın seyrinde gelişen prognostik farklılıkları açıklayabilir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer adenokarsinomu, histopatoloji, TTF-1, SMARCA4, SMARCA2

PSS-087 [Pulmoner Patoloji] [Özet Metin]

TİMOMA VE TİMİK KARSİNOM VAKALARINDA PD-L1 VE SOX-2 EKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK BULGULARLA İLİŞKİSİ

Hakan Öztürkçü¹, Aylin Ege Gul², Nagehan Özdemir Barisik², Sibel Şensu³

¹Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Van

²Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, İstanbul

³İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, timoma ve timik karsinomlarda, tümörün immün yanıtta kaçışında ve tümör mikroçevresinin oluşumunda etkisi olan PD-L1 ve gelişim süreçlerinde embriyonik kök hücre pluripotensinin korunmasında yer alan bir transkripsiyon faktörü olan SOX-2 ekspresyon düzeylerinin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisinin belirlenmesi ve tedavi alabilecek uygun hasta popülasyonunu tayin etmedeki rollerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde 2013-2022 yılları arasında timoma ve timik karsinom tanısı almış 63 olguya ait seçilmiş parafin bloklardan hazırlanan kesitlere immünohistokimya-

sal yöntem ile SOX2 ve PD-L1 antikoru uygulanmıştır. SOX2 ve PD-L1 ekspresyonu ile sağ kalım, myastenia gravis varlığı, demografik özellikler (yaş, cinsiyet) ve histopatolojik bulgular (histolojik tip, kapsül ve kapsül dışı invazyon, enkapsülasyon varlığı, tümör boyutu, cerrahi sınır) arasındaki ilişki araştırılmıştır. Klinikopatolojik bulguların değerlendirilmesinde ki-kare veya fisher-2 doğruluk testi, survi analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır. P değeri $< 0,05$, istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: En sık saptanan tümör tipleri %26,98 (n=17) Tip B2, %25,40 (n=16) Tip B1, %22,22 (n=14) Tip B3'tür. Hastaların tümör tiplerine göre PD-L1 skorları değerlendirildiğinde; en yüksek skora sahip tümör tipleri Tip B3 (3,07±2,43) ve Tip B2 (2,90±2,08)'dir. Araştırmada 50 yaş altındakilerin ve Myastenia Gravis tanısı olanların PD-L1 skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Çok değişkenli analizde ise düşük evre ve MG tanısının sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olumlu etki ettiği gösterilmiştir. Hastaların sosyodemografik, klinik ve patolojik özellikleri ile SOX-2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Yüksek PD-L1 ekspresyonu agresif tümör histolojisi ile ilişkilidir. Anti-PD-L1 immünoterapileri Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre ileri histolojili vakalarda cerrahi ve neoadjuvan kemoradyoterapi yanında tedavi modalitelerine eklenebilir. Anti-PD-L1 tedaviye aday olabilecek hastaların seçiminde yaş ve myastenia gravis varlığı tedaviye yanıtı öngörmeye bir kriter olabilir. SOX-2'nin prognoz tayininde ve tümör agresifliğini göstermede uygun bir immünohistokimyasal belirteç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Timoma, Timik Epitelial Tümörler, PD-L1, SOX-2, Sağ Kalım

PSS-088 [Üropatoloji]

İNVAZİV VE YÜZEYEL MESANE KANSERİNDE SAĞKALIM BELİRLEYİCİSİ OLARAK STROMAL TÜMÖR İNFİLTRASYONLU LENFOSİTLER: RETROSPEKTİF ANALİZ VE PROGNOSTİK ÇIKARIMLAR

Neslihan Kaya Terzi, Özden Uçtu Yülek

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

ÖZET

Amaç: Tümör infiltrate eden lenfositler (TIL'ler), genitoüriner maligniteleri de kapsayan bir dizi kanser türünde gelişmiş genel sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir. Araştırma bulguları, radikal sistektomi uygulanan hastalar arasında TIL'lerin farklı paternlerinin prognostik sonuçlarla bağlantılı olduğunu orta-

ya koymuştur. Bununla birlikte, özellikle rutin klinik uygulama için TIL'lerin basit ve esnek bir şekilde ölçülmesini kolaylaştıran metodolojiler yetersizdir.

Gereç ve Yöntem: 2016-2023 yılları arasında radikal sistektomi veya transüretal rezeksiyon uygulanan ürotelyal karsinom tanılı 200 hastanın tıbbi kayıtları ve histolojik örnekleri üzerinde retrospektif bir analiz yapılmıştır. Stromal tümör infiltre eden lenfosit (sTIL) skoru Uluslararası TIL Çalışma Grubu (ITWG) tarafından oluşturulan sistem kullanılarak belirlenmiş ve hastalar stromal lenfositik infiltrasyonun derecesine göre üç gruba ayrılmıştır: düşük (%0-10), orta (%10-55) ve yüksek (%55-100). Histolojik değerlendirmeye ek olarak, CD3/Pan-T-hücreleri, CD4/yardımcı T-hücreleri ve CD8/sitotoksik T-hücrelerini değerlendirmek için tümör dokularına immünohistokimya uygulandı. Çalışmada sTIL skoru, klinikopatolojik değişkenler, tümöre özgü sağkalım (TSS), genel sağkalım (OS) ve hastaliksız sağkalım (DFS) arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

Bulgular: Stromal lenfositik infiltrasyondaki önemli bir artış, düşük dereceli sTIL'ler içeren vakalarla karşılaştırıldığında, önemli ölçüde iyileştirilmiş OS, PFS ve DFS ile kayda değer bir korelasyon göstermiştir. Bu sağkalım avantajı çok değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlılığını korumuş ve sTIL'lerin kas invaziv mesane kanseri tanısı konan bireylerde sağlam bir bağımsız pozitif prognostik gösterge olarak hizmet ettiğini teyit etmiştir. Ayrıca, kas invazyonu olmadan transüretal rezeksiyon yapılan hastalarda da daha yüksek sTIL skorları sergileyenler daha olumlu bir prognoz sergilemiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, ITWG tarafından tanımlanan sTIL derecesi, invaziv mesane kanseri tanısı alan hastalarda sağkalım sonuçlarının sağlam bir öngörücüsü olarak hizmet etmektedir. Ayrıca, yüzeysel mesane kanseri olan bireylerde prognostik tahminler yapılmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte, sTIL'lerin evreleme kılavuzlarına dahil edilme potansiyelini ve terapötik karar vermeyi kolaylaştırmadaki faydalarını belirlemek için daha büyük kohortları içeren prospektif çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, tümör infiltre eden lenfositler, immünohistokimya, sağkalım

Giriş ve Amaç

Mesane kanseri dünya çapında en sık görülen onuncu kanserdir ve yaygınlığı özellikle sanayileşmiş ülkelerde olmak üzere küresel olarak giderek artmaktadır. Üriner sistemin en yaygın malignitesi olmaya devam etmektedir (1). Patolojik (p) T1 evrede bacillus Calmette-Guérin (BCG) tedavisi yaygın olarak kullanılmakta, pT2-4 evrede platin bazlı kemoterapi ile radikal sistektomi uygulanmaktadır. İleri evrelerdeki kanserler için immünoterapi seçeneği kullanılabilir hale geldikten sonra, tümörü infiltre eden lenfositlere (TIL) daha fazla önem verilmeye başlanmıştır (2). TIL'ler konakçı bağışıklık sistemine aittir ve tümöre karşı savaşmak amacıyla tümör bölgesine göç ederler. Tümör TIL pozitifliği ve skorlaması, immünoterapi adayının belirlenmesinde yol gösterici olarak kullanılabilir (3). Ürotelyal karsinom için, TIL yoğunluğu daha iyi klinik

sonuçlarla pozitif korelasyon göstermektedir ve TIL pozitifliği mesane karsinomunda önemli bir prognostik parametre olabilir (4). Çalışmamızın amacı invaziv mesane karsinomunda TIL pozitifliği ve immünohistokimyasal CD3 durumu ve CD4/CD8 oranının genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım arasındaki korelasyonu analiz etmektir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2016 ile Haziran 2023 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda mesane transüretal rezeksiyon (TUR-M) yapılan ya da radikal sistektomi ameliyatı sonucunda PT1 yüzeysel ya da PT2-PT4 invaziv ürotelyal mesane kanseri tanısı konan 200 hasta retrospektif olarak analiz edilmiştir. Tüm patolojik örnekler orijinal tanıyı doğrulamak için gözden geçirilmiş ve Tümörler 2022 WHO/ISUP sınıflandırmasına göre yeniden sınıflandırılmıştır (4). Patoloji arşivinden çıkarılan mesane tümörüne ait parafine gömülü bloklardan immünohistokimyasal anti-CD3 antikor (tavşan monoklonal antikor, 2GV6, Ventana), anti-CD4 (tavşan monoklonal antikor, SP35, Ventana) ve anti-CD8+ antikor (tavşan monoklonal antikor, SP57, Ventana) tümörü infiltre eden lenfositleri tespit etmek için kullanılmıştır. Mikrobik olarak düşük büyütme altında ($\times 100$) rastgele dört alan seçildi ve pozitif hücreler yüksek büyütmede ($\times 200$) sayıldı, bu alanların ortalaması alındı. İntratümoral ve stromal T lenfositlerin varlığı aşağıdaki şekilde puanlanmıştır: 0, negatif (T hücrelerinin $< 1\%$); 1+, zayıf (T hücrelerinin $1\%-25\%$); 2+, orta (T hücrelerinin $26\%-64\%$); ve 3+, güçlü (T hücrelerinin $\geq 65\%$) (5). Tüm veri analizleri SPSS versiyon 20.0 ile gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenler t student testi ile kategorik değişkenler ise ki-kare testleri ile analiz edilmiştir. Farklı lokasyonlardaki boyanmış hücre verileri ortalama ve aralık olarak ifade edildi ve Student t testleri ile test edildi. Korelasyon analizi Pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak yapıldı. Gruplar arasında klinik patolojik özellikleri karşılaştırırken ki-kare testini kullandık. Nüksüz sağkalım (DFS) ve genel sağkalımı (OS) karşılaştırmak için Kaplan-Meier testi ve log-rank testi kullanıldı. Çok değişkenli analiz, tek değişkenli analizden tutarlı bir şekilde anlamlı bulunan faktörlerle Cox orantılı tehlike modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Fark için $P < 0.05$ anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Hastaların takip süreleri 3ay-80 ay arasında değişmekte olup ortalama takip süresi 30,5 aydır. Yaş ortalaması 73, medyan yaş 74 olup 34-93 yaş aralığındaydı (Std ± 10 , 031). Hastaların 132'si (%66) 70 yaşından büyük, 68'i (%34) 70 yaşından küçüktü. Erkek/kadın oranı 159/41 olup %79,5'i erkekti. Histopatolojik incelemelerde 149 vakada (%74,5) yüksek derece saptanmış olup vakaların çoğunluğunu oluşturmaktadır. İnvazyon derinliğine göre vakaların 75'i (%37,5) pT1, 113'ü (%56,5) pT2,6'sı (%3) pT3 ve 6'sı (%3) pT4'tür. Patolojik evre değerlendirmesine göre hastaların 76'sı (%38) evre 1, 108'i (%54) evre 2,15'i (%7,5) evre 3 ve 1'i (%0,5) evre 4'tü. TİL

değerlendirmesi intratümoral ve stromal olarak yapılmış olup intratümoral TİL oranı %2, 5 olup %1-30 aralığındadır. TİL skoru olarak değerlendirilğinde vakaların sadece 1'inde skor 2+ saptanmış olup vakaların geri kalanında skor 1+'dır. Stromal TİL ortalaması %22 olarak saptandı (%3-30 aralığında). Stromal TİL skorunda vakaların 156'sı (%78) 1+ iken 44 tanesi (%22) skor 2+'ti. TİL skoru ile klinik veriler ve histopatolojik özellikler arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Cinsiyet ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,96$). 70 yaş üstü vakalarda stromal TİL oranı yüksek olduğundan 70 yaş altı vakalara kıyasla daha iyi bir OS ve DFS göstermektedir ($p=0,032$ ve $p=0,06$). Tümör boyutu ≤ 2 cm olan vakaların genel sağkalımı tümör boyutu >2 cm olan vakalardan daha uzundur, ancak istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,75$). Lenfovasküler invazyon görülen vakalarda daha kısa OS ve DFS saptanmıştır ($p=0,55$ ve $p=0,71$). Histolojik derecesi yüksek olan vakalarda OS ve DFS, derecesi düşük olan vakalara kıyasla daha kötüdür ($p=0,0012$ ve $p<0,001$). Tümör evresi ve Patolojik hastalık evresi yüksek olan vakaların genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları anlamlı bir şekilde kötüydü ($p<0,0001$). TİL skoru yüksek olan vakalarda düşük olan vakalara kıyasla OS ve DFS arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,006$). İstatistiksel anlamlılık saptanmamış olsa da, TİL skoru yüksek olan vakaların patolojik evresinin daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0,09$). CD4 ve CD8 TIL'ler hem stromal alanlarda hem de epitelyal tümör yuvaları içinde intratümoral olarak tespit edilmiştir. İntratümoral TİL grubunda anlamlı bir sonuç elde edilemeyeceği için, stromal TIL'ler dikkate alındı. CD4/CD8 oranına bakıldığında, vakaların 114'ünde (%57) 2/1 ve 38'inde (%19) 3/1 oran ile CD4 üstünlüklü olarak saptandı. 27 vakada (%13,5) CD8 oranı CD4'ün 2 katıyken, 21 vakada (%10,5) ise bu oran eşit olarak saptandı. CD8 üstünlüklü vakaların 16'sı (%59,2) patolojik evre I, 10'u (%37) evre II, 1'i (%3,7) evre III iken; CD4 üstünlüklü vakaların 54'ü (%35,2) patolojik evre I, 85'i (%55,5) evre II, 13'ü (%8,4) evre III ve 1'i (%0,6) evre IV idi. CD8 üstünlüklü vakaların genel sağkalım oranının CD4 üstünlüklü vakalara oranla daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,05$). Hastaliksız sağkalım değerlendirmesinde de CD8 üstünlüklü vakaların sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksekti ($p=0,06$).

Tartışma ve Sonuç

Demografik verilere göre hastalarda izlenen ortalama yaş (73) ve erkek hasta üstünlüğü (%79,5) literatür ile uyumluydu (6). Çalışmamızda TİL oranı %2,5 olup literatürle uyumlu şekilde %1-30 aralığındaydı (7). Stromal TİL ortalaması %22 olup Mathieu ve ark. yaptığı çalışma ile benzer şekilde %3-30 aralığındaydı (8). Stromal TİL skorunda vakaların 156'sı (%78) 1+ iken 44 tanesi (%22) skor 2+'ti. TİL yoğunluğu, pT1 tümörlerin en yüksek stromal TİL yoğunluğuna sahip olduğunu bildiren Mathieu ve ark. (8) ile Suk-Kim ve ark. (9) yaptığı çalışmalar ile uyumlu olarak T1 ve T2 tümörlerde daha yüksekti. Ancak

bizim çalışmamızda TİL yoğunluğu ve tümör invazyon derinliği istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,79$). Benzer şekilde lenfovasküler invazyon ($p=0,36$) ve perinöral invazyon ($p=0,79$) ile TİL yoğunluğu arasında istatistiksel anlam saptanamamıştır. Ancak Liakou ve arkadaşları, kas invaziv olmayan tümörlerin TİL yoğunluğu yüksekse olumsuz prognoza sahip olduğunu, ancak daha ileri evrelerde, TİL yoğunluğu daha yüksek olan hastaların daha yüksek sağkalım oranına sahip olduğunu bildirmiştir (10). Tümör histolojik derecesi yüksek olgularda TİL yoğunluğu da yüksek saptanmıştır, ancak anlamlı istatistiksel bir fark bulunmamıştır ($p=0,14$). Mesane kanserlerinde TİL yoğunluğu ve histolojik derece ilişkisi hakkında literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Wahbi ve ark. oral skuamöz hücreli karsinomları (SCC) ele aldıkları çalışmalarında CD8 yoğunluğu ile SCC derecesi arasındaki ilişkiyi incelemiş ancak anlamlı sonuç saptamamışlardır (11). Zhang ve ark da kas invazyonu göstermeyen mesane karsinomlarındaki CD4 yoğunluğu ile histolojik derece arasında ilişki saptanmadığını belirtmişlerdir. Mesane tümörleri için, histolojik derece ve TIL yoğunluğu ilişkisini görebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Biz çalışmamızda tümör fokalitesi ve TİL yoğunluğu ilişkisine baktığımızda, unifokal tümörlerde TİL yoğunluğunun, istatistiksel anlam ifade etmese de, daha yüksek olduğunu saptadık. Bu bağlamda, multifokal tümörlerde daha düşük TİL yoğunluğu, ve daha kötü prognoz beklentisi şaşırtıcı değildir. Ledderose ve ark. (12) sadece kas invazyonu gösteren tümörleri ele aldıkları çalışmalarındaki sonuçlara benzer şekilde çalışmamızda stromal TİL skoru yüksek olan olgularda düşük olanlara kıyasla genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,006$). Çalışmamızda, Ming-Jun Shi ve ark. (13) çalışmasının tersine olguların %76'sında CD4 hücre üstünlüğü gözlemlenmiş, ancak benzer şekilde CD8 üstünlüklü vakaların genel sağkalım oranının CD4 üstünlüklü vakalara oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. ($p=0,05$). Hastaliksız sağkalım değerlendirmesinde de CD8 üstünlüklü vakaların sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksekti ($p=0,06$). Sonuç olarak, ürotelyal karsinomda TİL yoğunluğunun prognostik belirteçlerle ilişkisi tümör invazyon derinliğine (özellikle de kas invazyonu durumu), tümörün luminal ya da bazal kaynaklı oluşuna, TİL'in stromal veya intratumoral oluşuna ve TİL'deki lenfosit subgruplarının dağılımına göre değişmektedir. TİL yoğunluğunun papiller ürotelyal karsinomlardaki prognostik değerini anlamak, PD-L1 tedavisine yanıt beklentisini sağlıklı predikte edebilmek için uzun süreli sağ kalım takibini kapsayan, geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. CA Cancer J Clin. 2021; 71:209–249.

2. Zhang Q, Hao C, Cheng G, Wang L, Wang X, Li C, Qiu J, Ding K. High CD4+ T cell density is associated with poor prognosis in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Sep 1; 8 (9) :11510-6. PMID: 26617883; PMCID: PMC4637699.
3. Kim HS, Ku JH. Prognostic impact of tumor infiltrating lymphocytes in bladder urothelial carcinoma. *Transl Androl Urol.* 2019 Jul; 8 (Suppl 3) :S291-S292. doi: 10. 21037/tau. 2019.04.02. PMID: 31392149; PMCID: PMC6642954.).
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. Lyon (France) : IARC Press; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8).
5. Aydın AM, Bunch BL, Beatty M, Hajiran A, Dhillon J, Sarnaik AA, Pilon-Thomas S, Poch MA. The Factors Affecting Expansion of Reactive Tumor Infiltrating Lymphocytes (TIL) From Bladder Cancer and Potential Therapeutic Applications. *Front Immunol.* 2021 Feb 25; 12:628063. doi: 10. 3389/fimmu. 2021. 628063. PMID: 33717150; PMCID: PMC7949015.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May; 71 (3) :209-249. doi: 10. 3322/caac. 21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
7. Zheng Q, Yang R, Ni X, Yang S, Jiao P, Wu J, Xiong L, Wang J, Jian J, Jiang Z, Wang L, Chen Z, Liu X. Quantitative Assessment of Tumor-Infiltrating Lymphocytes Using Machine Learning Predicts Survival in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Clin Med.* 2022 Nov 29; 11 (23) :7081. doi: 10. 3390/jcm11237081. PMID: 36498655; PMCID: PMC9739988.
8. Rouanne M, Betari R, Radulescu C, Goubar A, Signolle N, Neuzillet Y, Allory Y, Marabelle A, Adam J, Lebreton T. Stromal lymphocyte infiltration is associated with tumour invasion depth but is not prognostic in high-grade T1 bladder cancer. *Eur J Cancer.* 2019 Feb; 108:111-119. doi: 10.1016/j. ejca. 2018.12.010. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30654296.
9. Kim HS, Ku JH. Prognostic impact of tumor infiltrating lymphocytes in bladder urothelial carcinoma. *Transl Androl Urol.* 2019 Jul; 8 (Suppl 3) :S291-S292. doi: 10. 21037/tau. 2019.04.02. PMID: 31392149; PMCID: PMC6642954.
10. Liakou CI, Narayanan S, Ng Tang D, Logothetis CJ, Sharma P. Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human bladder cancer. *Cancer Immun.* 2007 Jun 26; 7:10. PMID: 17591743; PMCID: PMC2935746.
11. Wahbi HS, Manadili A. Immunoexpression of Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) CD4 + and CD8 + in Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) in Correlations with Clinicopathological Characteristics and Prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022 Dec 1; 23 (12) :4177-4183. doi: 10. 31557/APJCP. 2022. 23.12. 4177. PMID: 36580000; PMCID: PMC9971484.)
12. Ledderose S, Rodler S, Eismann L, Ledderose G, Ledderose C. Tumor-infiltrating lymphocytes predict survival in \geq pT2 urothelial bladder cancer. *Pathol Res Pract.* 2022 Sep; 237:154037. doi: 10.1016/j. prp. 2022.154037. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35908386.
13. Shi MJ, Meng XY, Wu QJ, Zhou XH. High CD3D/CD4 ratio predicts better survival in muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Manag Res.* 2019 Apr 12; 11:2987-2995. doi: 10. 2147/CMAR. S191105. PMID: 31114346; PMCID: PMC6489580

PSS-089 [Üropatoloji]

TİP 2 PAPİLLER RENAL HÜCRELİ KARSİNOM TANILI OLGULARDA FH VE 2SC EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE FH-DEFİSİYANT RENAL HÜCRELİ KARSİNOM TANISI ALMAYA ADAY OLGULARIN ARAŞTIRILMASI

Fadime Eda Gökalp Satıcı¹, Banu Sarsık Kumbaracı², Ayşegül İsal Arslan³, Nalan Neşe⁴, İclal Gürses⁵, Duygu Enneli⁶, Saba Kiremitçi⁶, Kutsal Yörükoğlu⁷, Sait Şen², Şeyda Erdoğan⁸, Yasemin Yuyucu Karabulut¹

¹Mersin Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Mersin

²Ege Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

³Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Tekirdağ

⁴Celal Bayar Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Manisa

⁵İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

⁶Ankara Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

⁷Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

⁸Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Adana

ÖZET

Amaç: Fumarat hidrataz-deficient renal hücreli karsinom (FH-RCC), yeni tanımlanan ve agresif gidişatı nedeniyle diğer histolojik alt tiplerden ayrımı zaruri olan bir böbrek tümörüdür. 2016 WHO sınıflamasında HLRCC olarak isimlendirilmiş, fakat HLRCC öyküsü olmayan hastalarda da FH'nin biallelik değişikliği izlenmesi nedeniyle 2022'de revize sınıflamada farklı bir alt tip şeklinde tanımlanmıştır. Hastaların çoğu tanı anında ileri evreindedir.

Günümüzde moleküler alandaki gelişmelerle belirgin eozinofilik nükleollere sahip geniş sitoplazmalı hücrelerce oluşturulan kompleks papiller yapıya sahip tip 2 papiller RCC antitesinin "çöp kutusu" gibi kullanıldığı ve farklı moleküler patogeneze sahip antitelere geçici olarak "ev sahipliği" yaptığı ortaya çıkmıştır. Bunlardan biri de sıklıkla papiller patern sergileyen ve eozinofilik makronükleollerle karakterli FH-RCC'dir. FH-RCC tanılı olgularda immünohistokimyasal olarak FH ekspresyonunda kayıp yanısıra 2SC ekspresyonu saptamak mümkündür.

Bu bilgilerden hareketle bu çalışmada, 8 farklı merkezde tip 2 papiller RCC tanısı almış 148 olgunun immünohistokimyasal yöntemle FH/2SC ekspresyonunu değerlendirerek FH-RCC tanısı almaya aday olguların araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 8 farklı merkezde 2010-2021 yılları arasında Tip 2 RCC tanısı almış toplam 148 vakadan immünohistokimyasal çalışma için elverişli bloklara FH ve 2SC çalışıldı. İmmünohistokimyasal değerlendirme 2 patolog tarafından yapıldı. FH boyanma kaybı gösteren ve 2SC ekspresyon eden olgular belirlendi.

Bulgular: Olguların %29.6'sı kadın, %70.4'ü erkek cinsiyetti. Yaş ortalaması 59.7 bulundu.148 olgu içerisinde 9 olguda 2SC ile yaygın sitoplazmik boyanma izlendi. Bu olguların 3'ünde FH ile boyanma kaybı görüldü.

Bu 3 olguya uygulanan mutasyon analizinde FH mutasyonu saptanmadı. Geri kalan 139 olguda FH ile yaygın, kuvvetli, sitoplazmik ve membranöz boyanma izlenirken, 2SC ile boyanma izlenmedi.

Sonuç: Günümüzde moleküler yöntemler, böbrek tümörleri sınıflamasında önemli değişikliklere yol açmıştır. Patologlara, bu değişiklikler ile morfolojik bulgular arasındaki korelasyonu sağlama konusunda önemli roller düşmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak FH deficient RCC vakalarının her zaman literatürde tanımlanan sitolojik özellikleri sergileyebileceği gerçeği göz önünde bulundurulduğunda eskinin Tip 2 papiller RCC morfolojisi sergileyen tümörlerde rutin pratikte FH immünohistokimyasal değerlendirilmesinin eklenmesi uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: FH deficient RCC, Fumarat hidrataz, Tip 2 papiller RCC

Amaç

Fumarat hidrataz-deficient renal hücreli karsinom (FH-RCC), yeni tanımlanan ve agresif gidişatı nedeniyle diğer histolojik alt tiplerden ayrımı zaruri olan bir böbrek tümörüdür. 2016 WHO sınıflamasında HLRCC olarak isimlendirilmiş, fakat HLRCC öyküsü olmayan hastalarda da FH'in biallelik değişikliği izlenmesi nedeniyle 2022'de revize sınıflamada farklı bir alt tip şeklinde tanımlanmıştır. Hastaların çoğu tanı anında ileri evdedir. FH eksikliği durumlarında krebs siklusunun ara ürünlerinden fumarat artışı izlenir. Biriken fumarat psödohipoksi, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres üzerinden tümörögenize katkı sağlar. Oksidatif fosforilasyon azalırken tümör hücrelerinin çoğalması için gerekli metabolitler ve ATP artmış glikoliz ile elde edilir. Warburg efekti olarak tanımlanan bu durum sayesinde tümörün hızlı büyümesi için gereken koşullar sağlanmış olur. Patogenezde izlenen bu özellikler FH-deficient RCC'nin metastaz yapma potansiyeli ve agresif gidişatını açıklamaktadır. Günümüzde moleküler alandaki gelişmelerle belirgin eozinofilik nükleollere sahip geniş sitoplazmalı hücrelerce oluşturulan kompleks papiller yapıya sahip tip 2 papiller RCC antitesinin "çöp kutusu" gibi kullanıldığı ve farklı moleküler patogeneze sahip antitelere geçici olarak "ev sahipliği" yaptığı ortaya çıkmıştır. Bunlardan biri de sıklıkla papiller patern sergileyen ve eozinofilik makronükleollerle karakterli FH-RCC'dir. FH-RCC tanılı olgularda immünohistokimyasal olarak FH ekspresyonunda kayıp yanısıra 2SC ekspresyonu saptamak mümkündür. Bu bilgilerden hareketle bu çalışmada, 8 farklı merkezde tip 2 papiller RCC tanısı almış 148 olgunun immünohistokimyasal yöntemle FH/2SC ekspresyonunu değerlendirerek FH-RCC tanısı almaya aday olguların araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

8 farklı merkezde 2010-2021 yılları arasında Tip 2 RCC tanısı almış toplam 148 vaka çalışmaya dahil edildi. İmmünohistokimyasal çalışma için elverişli bloklar belirlenerek bloklara FH ve 2SC çalışıldı. FH boyanması için klon J-13, 2SC boyanması için poliklonal 2SC antikoru kullanıldı. İmmünohistokimya-

sal değerlendirme 2 patolog tarafından yapıldı. FH boyanma kaybı gösteren ve 2SC eksprese eden olgular belirlendi.

Bulgular

Olguların %29.6'sı kadın, %70.4'ü erkek cinsiyetti. Yaş ortalaması 59.7 bulundu. 148 olgu içerisinde 9 olguda 2SC ile yaygın sitoplazmik boyanma izlendi. Bu olguların 3'ünde FH ile boyanma kaybı görüldü. Geri kalan 139 olguda FH ile yaygın, kuvvetli, sitoplazmik ve membranöz boyanma izlenirken, 2SC ile boyanma izlenmedi.

Sonuç

Günümüzde moleküler yöntemler, böbrek tümörleri sınıflamasında önemli değişikliklere yol açmıştır. Patologlara, bu değişiklikler ile morfolojik bulgular arasındaki korelasyonu sağlama konusunda önemli roller düşmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak FH deficient RCC vakalarının her zaman literatürde tanımlanan sitolojik özellikleri sergileyebileceği gerçeği göz önünde bulundurulduğunda eskinin Tip 2 papiller RCC morfolojisi sergileyen tümörlerde rutin pratikte FH immünohistokimyasal değerlendirilmesinin eklenmesi uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: FH deficient RCC, Fumarat hidrataz, Tip 2 papiller RCC

PSS-090 [Üropatoloji] [Özet Metin]

KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE ÜROTELYAL KARSİNOMLARINDA PFOXO1 EKSPRESYONU İLE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Müzeyyen Müge Savaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: FOXO1, mesane ürotelyal karsinomu da dahil olmak üzere çeşitli malignitelerde hücre döngüsünü durduran, apoptoza teşvik eden ve bu özellikleriyle tümör baskılayıcı olarak bilinen bir transkripsiyon faktörüdür. Bu çalışmada, mesane kanserli hastalarda FOXO1'in inaktive edilmiş bir formu olan fosforile-FOXO1 (pFOXO1) ekspresyonunun her bir olguda, ilk ve son biyopsi arasında gösterdiği değişimin saptanması ve pFOXO1 boyanmasının prognostik öneminin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 2008-2022 yılları arasında hastanemizde en az iki kez, tekrarlayan mesane biyopsisi olan 112 hasta çalışmaya dahil edildi. Nüks ve progresyon saptanan hastaların ilk ve son biyopsilerinde saptanan pFOXO1 ekspresyonundaki değişiklik, klinikopatolojik özellikler ve prognoz açısından değerlendirildi. Alman İmmünreaktivite Puanlama Sistemi, nükleer, sitoplazmik ve ortak pFOXO1 boyanmasını ayrı ayrı değerlendirmek için kullanıldı.

Bulgular: Ortalama 43 aylık takipte, 112 hastanın 49'unda (%43,7) tümör progresyonu görülürken, vakaların 63'ünde (%56,3) progresyonsuz nüks görüldü. Diğer yandan; son biyopsi histolojik derecesi 28 hastada (%25) artmış iken, 70 hastada (%62,5) değişmemiş, 14 hastada (%12,5) azalmış olarak bulundu. Olgulara ait son biyopsi ile ilk biyopsi karşılaştırıldığında, pFOXO1 nükleer ekspresyonundaki azalmanın progresyon ile ilişkili olduğu saptandı (p=0,039). Son biyopsilere bakıldığında, pFOXO1 nükleer pozitifliği ile pT evresi (p<0,001); histolojik derece (p=0,023); lenfovasküler invazyon (p=0,001); lenf nodu pozitifliği (p=0,002) ve uzak metastaz (p=0,002) arasında anlamlı ilişki bulundu. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde, ilk biyopsi tümör evresi pT2 olanların pTa olanlara göre sağkalımın 22. 755 kat (p<0,001), pT1 olanların pTa olanlara göre sağkalımın 2. 985 kat (p=0,009) azaldığı görüldü. İlk biyopside histolojik derecesi yüksek olan hastaların sağkalımı, histolojik derecesi düşük olanlara göre 3.105 kat azaldığı görüldü (p=0,019). İlk biyopsi pFOXO1 nükleer boyanması hafif olanların, ilk biyopsi pFOXO1 nükleer boyanması şiddetli olanlara göre sağkalımlarının 6, 101 kat azaldığı bulundu (p=0,002). Ayrıca yapılan Kaplan Meier analizinde ilk biyopsi pFOXO1 şiddetli nükleer boyanma gösterenler ile hafif, orta boyanma gösterenler arasında sağkalım eğrisi arasında anlamlı fark bulundu (p=0,005).

Sonuç: Sonuç olarak, pFOXO1 nükleer ekspresyon kaybı kötü gidişle ilişkilidir ve bağımsız bir prognostik belirteçtir.

Anahtar Kelimeler: Mesane, neoplazi, prognoz, pFOXO1, ürotelyal karsinom

PSS-091 [Üropatoloji]

PROSTAT KARSİNOM LENF NODU METASTAZLARINDA MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE DURUMU: KRİBRİFORM MORFOLOJİ TEDAVİ HEDEFİ OLABİLİR Mİ?

Zeynep Ruken Hakkoymaz¹, Arzu Hazal Aydın², Gülten Tikit³, İrem Nimet Öztürk³, Meltem Bulut³, Rümeysa Kankoç¹,

Berrak Gümüşkaya Öcal⁴, Aylin Yazgan¹

¹Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji, Ankara

²Aksaray Üniversitesi Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji, Aksaray

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

⁴Lokman Hekim Üniversitesi Tıp fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Prostat kanseri erkeklerde görülen en sık ikinci kanser türü olup, kansere bağlı ölümlerin %10'unu oluşturur. Lokal ileri hastalıkta tedavi cerrahi ve radyoterapi iken, çoğu hastada rekürrens ve progresyon görülür. Bu nedenle yeni tedavi seçenekleri ara-

tılmaktadır. Mikrosatellit instabilitesi (MSI) gösteren prostat karsinomlarında immunoterapi tedavi seçeneği olabilmektedir. MSI'nın yansıması olan "mismatch repair" (MMR) yetersizliği prostat kanserlerinde %2-5 oranında olup; ileri evre, yüksek histolojik derece, agresif gidiş ve kısa yaşam süresi ile ilişkilidir. Prostat karsinomlarında MSH2/MSH6 genlerinde ekspresyon kaybı daha sık olup, MSH2 kaybı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda agresif gidişi öngören kribriform paternin MMR yetersizliği ile ilişkisi ön çalışma olarak araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Ankara Şehir Hastanesi'nde, 2019-2022 yılları arası radikal prostatektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanan 63/283 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Uzak metastazı olmayan, neoadjuvan tedavi almamış, lenf nodu metastazlarında kribriform morfolojili 13 olgu çalışmaya alındı. İmmünohistokimyasal olarak tarama amaçlı metastatik lenf nodu kesitlerine MSH6/PMS2 uygulandı, panele MSH2 eklendi. Nükleer boyanma olmaması ekspresyon kaybı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olgular 47-82 (ortalama 66,5) yaşları arasında idi. 12/13 asiner, 1/13 duktal karsinom olgusunun; 8'i Gleason skor (GS):7,1'i GS:8,5' i GS:9 idi. Olguların 12' si evre 3,1'i evre 4 idi. 10 olguda MSH6'da, 6 olguda PMS2'de heterojen ekspresyon kaybı görüldü. 3 olguda MSH6,7 olguda PMS2 intakt izlendi. Heterojen MSH6 kaybı gösteren 1 olguda MSH2'de tam kayıp saptandı. MSH2 kaybı saptanan olgunun primer tümörü asiner ve foamy varyant, GS:7, grade grup 3, evre 3 olarak izlendi.

Sonuç: Prostat primer tümörlerinde MMR ile yüksek homojen ekspresyon kaybı çalışmalarla gösterilmiştir. Biz çalışmamızda, kribriform morfolojili lenf nodu metastazlarında heterojen boyanma paterni saptadık. Literatürde, kolorektal karsinomlarda MSH6'da heterojen kayıp gösteren olguların diğer MMR genlerinde anormallik gösterdiği bildirilmektedir. Bulgularımız kribriform morfoloji gibi agresif gidişi öngören özellikleri olan lokal ileri prostat karsinomu olgularında, MMR değerlendirmesinin metastatik lenf nodundan yapılmasının tedavi hedefi olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kribriform morfoloji, mikrosatellit instabilite, prostat karsinomu

Amaç

Prostat kanseri dünyada ve Türkiye'de, erkeklerde görülen en sık ikinci kanser türü olup kansere bağlı ölümlerin %10'unu oluşturur. Ülkemizdeki görülme sıklığı nedeniyle tanısı, evrelemesi ve tedavisi ile ilgili çalışmalar literatürde önemli bir yere sahiptir. Lokal ileri hastalığa sahip erkeklerde tedaviyi cerrahi ve radyoterapi oluştururken çoğu hastada rekürrens ve progresyon görülür. Bu nedenle prostat kanseri için yeni tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. Mikrosatellit instabilitesi (MSI) gösteren prostat karsinomlarında immunoterapi tedavi seçeneği olabilmektedir. MSI'nın yansıması olan "mismatch repair (MMR)" gen mutasyonu yapılan çalışmalarda en çok kolorektal kanserlerde (%15-20) bulunmakla birlikte, endometrial, ovaryan, servikal ve mide kanserlerinde de saptanmıştır. Prostat kanserinde ise bu oran %2-5 olarak bildiril-

miş olup; ileri evre, yüksek histolojik derece, agresif gidiş ve kısa yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur. Literatürde prostat karsinomlarında daha sık oranda MSH2/MSH6 genlerinde eksiklik görülmüş olup, MSH2 kaybı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Mevcut çalışmamızda prostat karsinomlarında saptanan ve agresif gidişle ilişkili bulunan kribriiform paternin MMR yetersizliği ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Ankara Şehir Hastanesi'nde, 2019-2022 yılları arasında prostat karsinomu tanılı radikal prostatektomi ve pelvik lenf nodu disseksiyonu uygulanan toplam 283 olgu retrospektif olarak değerlendirildi ve 63 olguda lenf nodlarında metastaz saptandı. Bu olgu grubundan metastazlarında kribriiform morfolojiyi içeren, uzak metastazı olmayan ve neoadjuvan tedavi almamış toplam 13 olgu çalışmaya dahil edildi. MMR durumu için immünohistokimyasal yöntemle ilk planda MSH6/PMS2 antikori uygulandı. Daha sonra panele MSH2 ve MLH1 antikori eklendi. Nükleer boyanma olmaması ekspresyon kaybı olarak değerlendirildi.

Bulgular

Olgular 47-82 (ortalama 66,5) yaşları arasında idi. 13 olgunun 12'sinde asiner patern, 1 olguda duktal paternde tümör izlendi. Olguların 8'i Gleason skor (GS) : 7,1'i GS:8,5' i GS:9 idi. Olguların 12'si patolojik evre 3,1'i evre 4 idi. 10 olguda MSH6 ile, 6 olguda PMS2 ile heterojen ekspresyon kaybı görüldü. 3 olguda MSH6,7 olguda PMS2 intakt izlendi. Olguların tamamında MLH1 intakt olarak izlendi. Heterojen MSH6 kaybı gösteren 1 olguda MSH2'de de tam kayıp saptandı. MSH2 kaybı saptanan olgunun primer tümörü asiner ve foamy varyant, GS:7, grade grup 3 ve evresi 3 olarak izlendi.

Sonuç

MMR defisitli tümörlerin tanınması tedavi ve hastalığın yönetimi açısından önem arz etmektedir. Prostat primer tümörlerinde MMR ile yüksek homojen ekspresyon kaybı çalışmaları gösterilmiştir. Ayrıca agresif histolojik subtiplerin immünoterapiye cevap verme ihtimali daha fazla olarak saptanmıştır. Biz de mevcut çalışmamızda, kribriiform morfolojili lenf nodu metastazlarında MMR antikori ile heterojen boyanma paterni olabileceğini gördük. Literatürde heterojen ekspresyon kaybının varlığı kolorektal karsinomlarda gösterilmiş ve MSH6' da heterojen kayıp gösteren olguların diğer MMR genlerinde anormallik olduğu bildirilmiştir. Biz de 1 olguda, MSH6 ile heterojen ekspresyon kaybı izlerken eş zamanlı olarak MSH2 ile tam kayıp saptadık. Bulgularımız, ileri ve kapsamlı çalışmalar gerektirmekle birlikte; MMR eksikliğinin, kribriiform morfoloji gibi agresif gidişi öngören özellikleri olan lokalize metastatik prostat karsinomu olgularında, MMR değerlendirilmesinin metastatik lenf nodundan yapılmasının tedavi hedefi olabileceğini düşündürmektedir.

PSS-092 [Üropatoloji]

MESANE İNVAZİV ÜROTELYAL KARSİNOMLARINDA TÜRÖR TOMURCUKLANMASININ HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Makbule Nur Dogruyol Akın¹, Ozlem Ton², Cemil Kutsal³, Fevziye Kabukcuoğlu²

¹Muş Devlet Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Muş

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal SUAM, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal SUAM, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Mesanenin ürotelyal tümörlerinde patolojik evre hastalık yönetiminde oldukça önemlidir, nüks ve progresyon tahmini için in situ ürotelyal karsinom (İSÜK) varlığı, tümör fokalitesi, histolojik subtip, diferansiyasyon ve lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığı parametreleriyle birlikte değerlendirilir. Tümör tomurcuklanması (TT) tümör invazyon sınırında izole tek veya 5'den az tümör hücrelerinin oluşturduğu infiltrasyon şekli olup kolorektal karsinomlarda bağımsız negatif prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda transüretal rezeksiyon (TUR) materyallerinde tanı alan ürotelyal karsinomlarda TT'nin morfolojik ve klinik parametrelerle ilişkisiyle nüks, progresyon ve sağkalım açısından önemi, hasta yönetiminde tekrarlanabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2015- 2021 tarihleri arasında SBÜ Şişli Hamidiye Etfal SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği'nde mesane TUR materyallerinde yüksek dereceli ürotelyal karsinom, patolojik evre-1 (pT1) tanılı 284 olgudan yüzeysel ve fokal lamina propria invazyonu olanlar, konsülte edilen takipsiz olgular, muskularis propria örneği bulunmayan ve çok ufak biyopsiler çıkarılarak 109'u dahil edilmiştir. Olgular TT, diferansiyasyon ve subtip varlığı, LVİ, İSÜK ve lamina propria invazyon derinliği açısından incelendi. En yoğun tomurcuklanma alanı x20'lik objektifte değerlendirildi ve TT1:1-4 tomurcuk, TT2: 5-9 tomurcuk, TT3: ≥ 10 tomurcuk olarak skorlandı.

Bulgular: TT olguların % 86,2 (n=94)'sinde mevcuttu, dağılımları % 44,7'sinde düşük skor, % 33,0'ünde orta skor ve % 22,3'ünde ise yüksek skor şeklindeydi. Hastaların progresyon ve nüks gelişimiyle TT grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmazken TT yüksek skor olguların düşük ve orta skor grubuna göre mortalite oranı daha yüksekti ve ortalama sağkalım süreleri düşüktü. Olguların % 46,8'inde derin lamina propria invazyonu izlenirken TT yüksek skor olanların düşük ve orta skor olanlara göre derin lamina propria invazyonu oranı daha yüksekti, ortalama sağkalım süreleri ise anlamlı şekilde daha düşüktü.

Sonuç: Mesane ürotelyal karsinomunda TT skoru arttıkça lamina propria invazyon derinliğinin ve mortalitenin arttığı, ortalama sağkalım sürelerinin azaldığı görüldü. Literatürde az çalışma olmasına rağmen TT'nin nüks, progresyon ve mortaliteyle benzer

şekilde anlamlı ilişkileri saptanmış olduğundan yüksek riskli olgu seçimi ve tedavi planlamasında kullanılabilir bir parametre olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Mesane, tümör tomurcuklanması, ürotelyal karsinom

Amaç

Mesanein ürotelyal tümörleri invaziv olmayan (non-invaziv) ve invaziv olmak üzere 2 ana gruba ayrılır ve mesane duvarındaki invazyon derinliği patolojik evreyi belirler. Evre ise hastalığın prognozu için oldukça önemli bir kriter olmakla birlikte hem hasta yönetimi hem prognoz tayini için diğer klinik ve patolojik prognostik parametreler ile birlikte değerlendirilmektedir. Takip süresince kas invazyonu göstermeyen ürotelyal karsinomların %30-50'sinde nüks, %10- %20'sinde progresyon izlenirken mesane kanserlerine bağlı ölümlerin büyük çoğunluğunu progrese olgular oluşturmaktadır. Tümör tomurcuklanması (TT) tümör invazyon sınırında izole tek veya 5'ten az tümör hücresinin oluşturduğu infiltrasyon şekli olup kolorektal karsinomlarda bağımsız negatif prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda ürotelyal karsinom olgularında tümör tomurcuklanması varlığını, lenfovasküler invazyon (LVİ), in situ ürotelyal karsinom (İSÜK) varlığı, tümör fokalitesi, tümör invazyon derinliği, histolojik subtip ve/veya diferansiyasyon varlığı ile birlikte ele alarak nüks, progresyon ve sağkalım ile ilişkisini ve hastaların klinik yönetiminde yeni bir parametre olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız retrospektif olup 2015- 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde mesane TUR materyallerinde tanı verilen yüksek dereceli ürotelyal karsinom, patolojik evre-1 (pT1) tanısı alan 284 olgudan, yüzeysel ve fokal lamina propria invazyonuna sahip olanlar, konsültasyon amacıyla klinik takibi olmaksızın değerlendirilenler, muskularis propria örneği bulunmayan biyopsiler ve çok ufak biyopsiler çıkarılarak 109'u dahil edildi. Olgulara ait hematoksilen ve eozin (H&E) boyalı lamalar Olympus BX51 ışık mikroskopu altında tümör tomurcuklanması, diferansiyasyon, subtip, LVİ, in situ ürotelyal karsinom (İSÜK) varlığı, tümör invazyon derinliği (muskularis mukoza üzerinde tümör infiltrasyonu pT1a, muskularis mukoza içinde veya aşmış infiltrasyon ise pT1b grubu) parametreleri açısından incelendi. Elde edilen TT sayıları ITBCC'ye göre x20'lik objektif skor 0: tomurcuklanma olmayanlar; TT düşük skor: 1-4 tomurcuk; TT orta skor: 5-9 tomurcuk ve TT yüksek skor: \geq 10 tomurcuk olarak sınıflandırıldı. Ayrıca cinsiyet, yaş, tümör fokalitesi, uygulanan tedavi, hastalısız ve genel sağkalım süreleri kaydedildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular

Tümör tomurcuklanması hastaların % 86,2'sinde tespit edildi. Tümör tomurcuklanması tespit edilen hastalardaki dağılım ise sırasıyla % 44,7'sinde düşük skor, %33, 0'ünde orta ve %22,3'ünde ise yüksek skor şeklindeydi. LVİ hastaların %3,7'sinde, % 29,4'ünde ise İSÜK tespit edildi. Olguların % 18,3'ünde farklı diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom izlenirken farklı subtip olguların % 11,9'unda gözlemlendi. Fokalitenin hastalardaki dağılımı % 44'ünde unifokal, % 56,0'sında ise multifokaldı. Patolojik evre; % 53,2'sinde yüzeysel lamina propria invazyonu (pT1a), % 46,8'inde ise derin lamina propria invazyonu (pT1b) şeklinde idi. Çalışmada yer alan hastaların % 21,1'inde progresyon, % 19, 3'ünde nüks tespit edilirken, % 40,4'ünün ise kaybedildiği belirlendi. Tümör tomurcuklanması yüksek olan hastalarda, tümör tomurcuklanması düşük ve orta grupta yer alanlara göre derin lamina propria invazyonu oranı anlamlı şekilde daha yüksek idi. Hastaların progresyon ve nüks gelişim sıklığı ile tümör tomurcuklanması grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmazken tümör tomurcuklanması yüksek skor olan hastalarda, düşük ve orta düzey olanlara göre mortalite daha yüksek bulundu, ortalama sağkalım sürelerinin de anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı.

Sonuç

Nüks ve progresyonları ile heterojen bir klinik davranış yapısına sahip olan mesanein kas invazyonu göstermeyen ürotelyal karsinom (KİGÜK) olgularının klinikopatolojik yönetim algoritması için çeşitli öneriler ve risk sınıflamaları güncelliğini korumaktadır. Klinik yönetim şemasında hastalar tümör invazyon derinliği, eşlik eden İSÜK varlığı, tümör derecesi gibi patolojik parametrelerin de yer aldığı sistemle skorlanarak bir nüks ve progresyon puanı oluşturulması, ona bağlı olarak takip ve/veya tedavi seçeneklerinin belirlenmesi önerilemektedir. Cerrahi tedavi seçeneği olan sistektominin geciktirilmesi ise sağkalımda azalmaya sebep olsa da kendisi de belirli oranlarda morbidite ve mortaliteyi artıran bir tedavi prosedürüdür. Bütün bu sebepler neticesinde hastaların tedavi seçiminin en uygun parametrelerle en doğru şekilde yapılması oldukça önemlidir ve yeni klinik ve patolojik parametrelere ihtiyaç mevcuttur. Literatürde TT'nin kolon başta olmak üzere meme, akciğer, pankreas gibi birçok organa ait tümörde kötü prognoz ve kısa sağkalım ilişkileri mevcuttur. Mesane ürotelyal karsinomlarında TT ile ilgili literatürde az sayıda çalışma olmasına rağmen hem diğer prognostik faktörlerle hem de nüks, progresyon ve mortalite ile anlamlı ilişkileri saptanmıştır. Çalışmamızda literatürle örtüşecek şekilde tümör tomurcuklanması yüksek skor olan hastalarda, düşük ve orta düzey olanlara göre mortalite daha yüksek, ortalama sağkalım sürelerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı. TUR materyallerini raporlamada önerilen bir diğer parametre olan lamina propria invazyon derinliği arttıkça da TT skoru anlamlı şekilde daha yüksek değerlendirildi. Bu nedenle kas invazyonu göstermeyen invaziv ürotelyal karsinomlarda

TT'nin yüksek riskli olguların seçiminde, uygun tedavinin planlanmasında ve takip periyotlarının belirlenmesinde yardımcı bir parametre olabileceği düşünüldü. Gelecekte özellikle ürotelyal karsinom olgularına ait TUR materyallerinde bu patolojik parametrelerin değerlendirilmesi KİGÜK'lerin tedavi ve takip algoritmasına katkı sunabilir fakat bunun için daha geniş serilere, klinik tedavi ve takip basamaklarını da kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

PSS-093 [Üropatoloji]

PROSTATİK ADENOKARSİNOMLARDA SİTOTOKSİK VE REGULATUAR T HÜCRELERİN MİKTARLARI İLE TÜMÖRÜN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İLİŞKİLERİ

Güneş Güner

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Prostatik adenokarsinomların (PA) içindeki immün-aktif ve immün-süpresan inflamatuvar hücre bileşenlerini rutin patoloji laboratuvarında uygulanabilecek şekilde sadeleştirerek tariflemek, bunları klinikopatolojik özelliklerle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: HÜTF Hastanesinde (2014-2017) raporlanmış radikal prostatektomiler etik onay (2021/13-03) sonrası retrospektif tarandı, FFPE dokulardan tümör başına bir 3 mm çaplı korla 3 doku mikrodizini hazırlandı (n=109). Kesitlere CD8/FOXP3 çift immün-boyası Leica Bond Max otoboyama makinasında uygulandı (FOXP3 – DAB – eBioscience, 14-4777-82, 1/100; CD8 – Fast Red - Leica, NCL-L-CD8 295, 1/50). Kesitler Olympus VS120 dijital slayt tarayıcısında x20 büyütmede tarandı. QuPath (v.0. 4. 3) programında örnek hücrelerin tanıtılmasıyla elde edilen obje sınıflayıcısı kullanılarak CD8 pozitif ve FOXP3 pozitif hücreler belirlendi. Stromal, tümöral, CD8+, FOXP3+ hücre sayıları, bunların birbirine oranları, ortanca değerler kesme noktası alınarak düşük/yüksek kategorileri, bunların temel klinikopatolojik parametreler ile ilişkileri SPSS (v. 26) kullanılarak (Pearson ki-kare testleri ile) değerlendirildi.

Bulgular: Yetmiş beş olgu değerlendirildi. Tümörlerin Gleason derece grubu (1-5) dağılımları sırasıyla 15, 25, 13, 8 ve 14 olup, korlardaki CD8+ hücre ortalaması 1369,107±1009,51 (68-4444, median: 1068), FOXP3+ hücre ortalaması 326,907±256,615 (0-1246, median: 253) idi. Gleason derece grubu, lenf nodu metastazı durumu, olguda duktal farklılaşma varlığı, multifokalite, seminal vezikül invazyonu, lenfovasküler invazyon varlığı, pT ile hücre sayı/oranları arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi. Tümörün prostat içi yaygınlığı (%) ile CD8+, FOXP3+ hücre sayıları, FOXP3/CD8 oranı, FOXP3/tümöral hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi (sırasıyla p=0,020697, 0,032714, 0,013667, 0,023815). Ekstraprostatik uzanım varlığı ile FOXP3+/tümöral hücre oranı arasında istatistiksel

olarak anlamlı ilişki gözlemlendi (p=0,020177). Tümöral hücre/stromal hücre oranı ile ekstraprostatik uzanım, mesane boynu invazyonu ilişkiliydi (sırasıyla p=0,046964, 0,048741). PSA rekürrensi durumuyla FOXP3+/toplam alan oranı ilişkili görünmekteydi (p=0,029299).

Sonuç: PA, organ içinde yayıldıkça FOXP3+ ve CD8+ hücrelerden oran olarak zenginleşmeye meyilli görünmektedir. FOXP3+ hücre yoğunluğunun fazla olması olasılığı, PSA rekürrensi olmayan hastalarda daha yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Prostatik adenokarsinom, regulatuar T hücre, sitotoksik T hücre

Amaç

Prostatik adenokarsinomların içindeki ve çevrelerindeki immün hücre popülasyonları ve bunların klinikopatolojik anlamları ile ilgili değişik yöntemler kullanan çok sayıda araştırma ve sonuç mevcuttur. Prostatik adenokarsinomların (PA) içindeki immün-aktif ve immün-süpresan inflamatuvar hücre bileşenlerini rutin patoloji laboratuvarında uygulanabilecek şekilde sadeleştirerek tariflemek, bunları klinikopatolojik özelliklerle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hacettepe Ü. Tıp Fak. Hastanesinde 2014-2017 yılları arasında raporlanmış radikal prostatektomi olguları etik onay (2021/13-03) sonrasında retrospektif tarandı, FFPE dokulardan tümör başına bir 3 mm çaplı korla 3 doku mikrodizini hazırlandı (n=109). Kesitlere CD8/FOXP3 çift immün-boyası Leica Bond Max otoboyama makinasında uygulandı (FOXP3 – DAB – eBioscience, 14-4777-82, 1/100; CD8 – Fast Red - Leica, NCL-L-CD8 295, 1/50). Kesitler Olympus VS120 dijital slayt tarayıcısında x20 büyütmede tarandı. QuPath (v.0. 4.3) programında örnek hücrelerin tanıtılmasıyla elde edilen obje sınıflayıcıları kullanılarak CD8 pozitif (CD8+) ve FOXP3 pozitif (FOXP3+) hücreler belirlendi. Stromal, epitelyal (tümöral/nontümöral), CD8+, FOXP3+ hücre sayıları, bunların birbirine oranları, bunların temel klinikopatolojik parametreler ile ilişkileri SPSS (v.26) kullanılarak (Mann-Whitney U testi ile) değerlendirildi.

Sonuçlar

Seksen olgu değerlendirildi. QuPath (v.0. 4.3) programında benign prostatik epitel ile adenokarsinoma ait hücrelerin ayrımının suboptimal olduğu görüldü. Tümörlerin Gleason derece grubu (1-5) dağılımları sırasıyla 15, 25, 13, 10 ve 16 olup, korlardaki CD8+ hücre ortalaması 577,21±694,998 (0-3488, median: 378,5), FOXP3+ hücre ortalaması 154,18±158,855 (0-677, median: 92) idi. Gleason derece grubu, pT, cM, duktal farklılaşma, ameliyat öncesi PSA değeri, cerrahi sınır pozitifliği, ekstraprostatik uzanım durumu, dominant tümörün bilateral olup olmaması, multifokalite, seminal vezikül invazyonu, lenfovasküler invazyon, NCCN risk grupları, radyolojik rekürrens ile CD8+, FOXP3+ hücre sayıları ve bunların oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi.

Kribriform patern varlığı/yokluğu ile FOXP3/CD8 arasında ($p=0,007$, Mann-Whitney U) ve CD8/ (CD8+FOXP3), FOXP3/ (CD8+FOXP3) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı ($p=0,013$, Mann-Whitney U). Lenf nodu metastazı varlığı/yokluğu ile FOXP3/CD8 arasında ($p=0,043$, Mann-Whitney U), CD8/ (CD8+FOXP3), FOXP3/ (CD8+FOXP3) arasında ($p=0,039$, Mann-Whitney U) istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı. Lenf nodu metastazı varlığı/yokluğu ile CD8/tümöral hücre sayısı, CD8/stromal hücre sayısı, CD8/total hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler (sırasıyla $p=0,013$, $0,034$, $0,032$; Mann-Whitney U) saptandı; CD8 oranı düşük olan olgular, lenf nodu metastazı içermemeye meyilli idi. Prostattaki tümör yaygınlığı yüzdesi (15% ve altı - 20% ve üstü) ile FOXP3/CD8 arasında ($p=0,017$, Mann-Whitney U), CD8/tm arasında ($p=0,029$, Mann-Whitney U), CD8/ (CD8+FOXP3), FOXP3/ (CD8+FOXP3) arasında ($p=0,012$, Mann-Whitney U) istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı. Tümör prostat içinde görece yaygın olduğunda CD8+ hücre oranı görece yüksek olmaya meyilli idi. PSA rekürrensi ile FOXP3/total hücre sayısı arasında ($p=0,037$, Mann-Whitney U) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. PSA rekürrensi olmayan grupta FOXP3/total hücre sayısı oranının görece düşük olmaya meyil ettiği gözlemlendi. CD8+ hücre yaygınlığı tümörün (prostat içinde, lenf nodlarında) yaygınlığı ile görece doğru, FOXP3+ hücre yaygınlığı ile ters orantılı olabilir. Olgu sayılarının artırılması ve multivariate analizler daha çok bilgi edinilebilir.

PSS-094 [Üropatoloji] [Özet Metin]

TÜMÖRLÜ PROSTAT İĞNE BİYOPSİLERİNDE OLGUNUN GLEASON SKORUNU TAYİNDE FARKLI YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Nuray Tezcan¹, Seçil Demirkol Canlı², Barış Esen³, Ayşe Armutlu¹, İbrahim Kulaç¹, Dilek Ertoyl Baydar¹

¹Koç Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Hacettepe Üniversitesi, Moleküler Patoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara

³Koç Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Gleason skorum (GS), prostat kansinomunun derecelendirmesinde en yaygın kabul gören sistemdir. Hastalık prognozunun ve sağkalımın bağımsız bir belirleyicisidir. Ancak çalışmalar, prostat biyopsisinden elde edilen GS'un her zaman radikal prostatektomideki tümör derecesi ile korele olmadığını göstermiştir. GS atamasındaki sapmalar, agresif tümörlerin uygun olmayan şekilde izlenmesine ya da yetersiz tedavi almasına, veya düşük riskli hastalıkta gereksiz aşırı tedaviye neden olabilir. Bu çalışmanın amacı, prostat iğne biyopsilerinde, olgu bazında GS hesaplamak için kullanılabilecek farklı yöntemlerin doğruluğunun karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, 2018-2023 yılları arasında hastanemizde iğne biyopsisi (İB) ile prostat kanseri tanısı almış ve radikal prostatektomi (RP) uygulanmış, biyopsi skoru >6 olan 124 hasta değerlendirildi. Hastaların 3'üne sistematik 12 kadran, 121'ine kombine MR/ultrason rehberli füzyon+sistematik prostat biyopsisi uygulanmıştır. İB raporlarındaki veriler kullanılarak olgu bazında GS tayini alttaki 4 yöntemle gerçekleştirildi:

- Kadranlar içindeki en yüksek GS'nu seçmek (konvansiyonel yöntem)
- Tümörlü tüm örnekleri alıp hepsini tek bir kor gibi düşünerek global GS hesaplamak
- Topoğrafyaya göre komşu lokasyonlarda tümör varsa, bunların aynı odak olduğunu düşünerek ortak GS vermek, en yüksek değeri olgunun skoru olarak belirlemek
- Sağ ve sol loblar için ayrı global skor hesaplamak, yüksek olanı olgunun skoru olarak belirlemek.

Bu yöntemlerle belirlenen skorlardan hangisinin, RP dominant nodül (DN) GS'nu en doğru öngörebildiği istatistiksel analiz ile değerlendirildi.

Bulgular: DN GS tahmininde tüm yöntemler arasında global GS en yüksek doğruluk oranına sahiptir (%70.2). Bunu konvansiyonel yöntem takip etmektedir (%69.4). Bu iki yöntem, diğerlerinden anlamlı olarak daha başarılıdır ($p<0.05$). İki teknik kıyaslandığında doğru GS saptama oranları arasında istatistiksel fark yoktur, aralarındaki korelasyon 0.77 olarak hesaplandı. Buna karşın yanıldıkları olgular ayrıca analiz edildiğinde, global skorlamanın DN skorunu daha düşük, konvansiyonel yöntemin ise daha yüksek tahmin ettiği görüldü ($p<0.001$).

Sonuç: İB'den RP dominant nodül GS'unu tahminde konvansiyonel yöntem ve global GS eşit derecede ve en başarılı iki yöntemdir. Buna karşın her ikisinde de yaklaşık %30'luk hata oranı vardır. Örnekleme optimizasyonu için çalışmaların devamına ihtiyaç sürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat adenokarsinomu, gleason skor, global skor, iğne biyopsi

PSS-095 [Üropatoloji]

RENAL AMİLOİDOZ TANILI HASTALARIN HİSTOPATOLOJİK BULGULARININ KLASİFİKASYONU, SKORLAMASI, EVRELEMESİ VE KLİNİK VERİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Beyza Betül Şenay¹, Gülistan Gümrükçü¹, Başak Boynueğri², Meryem Doğan¹, Yaşar Kaan Akgök¹

¹SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

²SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji, İstanbul

ÖZET

Amaç: Renal amiloidoz, farklı etyolojilere bağlı olarak sistemik amiloidozun bir parçası olarak veya tek başına lokal olarak görülebilmektedir. Bu çalışmada RAPS Gradeleme sistemiyle renal amiloidozda histopatolojik grade ve skorun, klinik bulgular ve sonuçlar ile ilişkisini incelemeyi ve RAPS'in amiloidoz tanılı hastalarda takip sürecine katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2011-2023 tarihleri arasında hastanemizde histopatolojik olarak tanı almış 78 hastaya ait 82 adet amiloidoz tanılı biyopsi ve bu hastalara ait klinik veriler birlikte incelenmiştir. Histopatolojik değerlendirme için RAPS (Renal Amyloid Prognostic Score) Sistemi kullanılmıştır. Buna göre glomerüller amiloid birikim paterni GAP (yok, hiler, minimal mezengial, fokal mezengial, mezengiokapiller, membranöz, global sklerotik) 0-6 olarak sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte renal parenkimde amiloid birikiminin dağılımı ve miktarı (glomerül, vasküler, interstisyel) ile diğer histopatolojik bulgular (interstisyel fibrozis/inflamasyon, tübül atrofisi, glomerüller skleroz) gradelenmiştir (RAPS Grade 1-3). Olguların biyopsi anındaki ve takiplerdeki hastane ve sağlık bakanlığı kişisel veri tabanına kayıtlı, ulaşılabilen klinik ve laboratuvar bulguları histopatolojik verilerle karşılaştırılıp yorumlanmıştır.

Bulgular: Yaşları 18-81 arasında değişen renal amiloidoz tanılı 78 hastanın (50 erkek, 28 kadın) 66'sı (%85) AA Amiloidoz, kalan 12'si (%15) AA dışı Amiloidoz olarak değerlendirilmiştir. 5 adet biyopsi skorlama için yetersizdir. Biyopsilerin histopatolojik incelemesinde, 2 biyopsi (1'i AA) erken renal amiloidoz (Grade 1), 30 biyopsi (26'si AA) geç renal amiloidoz (Grade 2), 45 biyopsi (39'u AA) ileri evre renal amiloidoz (Grade 3) olarak değerlendirilmiştir. GAP 2 ve GAP 3'ün RAPS Grade 2 ile (%80 ve %76), GAP 4 ve GAP 6'nın RAPS Grade 3 ile uyumlu olduğu (%74 ve %90) bulunmuştur. GAP 1 olan 3 adet vaka (tamamı AA) ve GAP 5 olan 1 adet AA dışı vaka mevcuttur. Olgularda altta yatan etyoloji (FMF, RA vb.), ilk tanı sonrası takip ve tedavi süreci değerlendirildi, histolojik verilerle karşılaştırıldı.

Sonuç: Renal amiloidozun histopatolojik skorlaması ve evrelemesi, hastaların tedavi sürecini ve klinik seyrini etkilemekle birlikte mortalite ve morbidite için prediktif bir değere sahip olabilir.

Anahtar Kelimeler: AA Amiloidoz, Amiloidoz, FMF, RAPS, Renal Amiloidoz

Giriş ve Amaç

Amiloidoz, yanlış katlanmış ve çözünmeyen ekstrasellüler fibriler protein birikimlerinin doku hasarına ve fonksiyonel bozulmaya neden olduğu çok sayıda kalıtsal ve inflamatuvar bozuklukla ilişkili bir durumdur. Bu progresif birikime neden olan amiloid tipleri ışık ve elektron mikroskopisi ile alt tiplerine ayrılabilir. Bunların başlıcaları hafif zincir (AL) amiloidozu, amiloid A (AA) amiloidozu ve herediter amiloidozdur.

Böbrekler sistemik amiloidozda amiloid birikimine en sık maruz kalan organlardır. Renal amiloidozun en önemli klinik bulguları proteinüri ve progresif renal yetmezliktir. Amiloidozun renal tutulumu mortalite ve morbiditede majör bir etken-

dir ancak renal biyopsi değerlendirmesinde standardize bir metodun olmaması nedeniyle amiloid birikim yükünün klinik prognozla net ilişkisi gösterilememiştir. Bu çalışmada bizim amacımız kurumumuzda biyopsi ile AA amiloidoz tanısı alan hastaların biyopsi anındaki klinik verilerinin ve prognozlarının Şen ve Sarsık'ın sunduğu yöntemle değerlendirilmesi ve yorumlanmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Ocak 2011 ve Haziran 2023 arasında kurumumuzda amiloidoz tanısı almış 82 adet biyopsi materyalinden oluşan retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Biyopsilerin 70'i (%85) AA Amiloidoz ve 12'si (%15) AA dışı amiloidoz tanısı almıştır. AA amiloidoz tanısı alan olgular çalışmaya dahil edilmiş olup, değerlendirme için yetersiz (<8 glomerül) olan 4 biyopsi ve aynı hastaya ait olan tekrar biyopsi niteliğindeki 2 biyopsi çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak 64 adet AA Amiloidoz biyopsi materyalinde histopatolojik bulgular, demografik ve klinik verilerle karşılaştırıldı.

Böbrek iğne biyopsileri, ultrason eşliğinde yapıldı. Işık mikroskopisinde inceleme için hematoksilen ve eozin, periyodik asit-schiff, Masson-Trikrom, Jones metamin silver ve Kongo red boyaları uygulandı. Direkt immunfloresan inceleme için ayrılan dokunun frozen kesitleri IgA, IgM, IgG, C3, C1q, fibrinojen, kappa ve lambda (1/20 dilüsyon, DAKO) poliklonal FITC-konjüge antikorları ile boyandı. Polarize ışık altında refle veren ve Kongo ile pozitif boyanan biyopsiler amiloidoz tanısı aldı. İmmünohistokimyasal incelemede (Leica, Ventana Medical Systems, ABD) Amiloid A antikorları ile pozitif boyanma AA amiloidoz ile uyumlu olarak değerlendirildi. Renal amiloidoz skorlama ve derecelendirmesi için daha önce Sen ve Sarsık tarafından tanımlanan sistem uygulandı. Her örnek; glomerüller, interstisyel ve damarlardaki amiloid birikiminin patterni ve yüzde miktarı ile birlikte tübülointerstisyel bulgulara göre puanlandı. Son olarak, renal amiloid prognostik skoru (RAPS), her bir alt gruba ait tüm skorların toplanmasıyla elde edildi ve toplam skorun bulunduğu aralığa göre RAPS evrelemesi yapıldı. (Evre 0: renal amiloidoz yok RAPS=0; Evre I: erken renal amiloidoz, RAPS 1-7; Evre II: geç renal amiloidoz, RAPS 8-15; Evre III: ileri renal amiloidoz, RAPS 16 veya daha yüksek) (Tablo 1).

Hastaların başvuru esnasındaki demografik bilgileri ve laboratuvar değerleri hastane veri sisteminden ve e-nabız üzerinden öğrenildi. Hastaların Glomerüller Filtrasyon Hızı (eGFR) CKD-EPI 2021 formülü ile hesaplandı. Son dönem böbrek yetmezliği, hastaların böbrek replasyon tedavilerine (dializ ve/veya transplantasyon) ihtiyaç duyması olarak kabul edildi. Üç hastanın başvuru anındaki laboratuvar bilgileri mevcut olmaması nedeniyle sadece demografik verileri değerlendirmeye alındı. Kalan 61 hastada tanı anında kreatinin, proteinüri ve albümin değerleri mevcuttu.

Hastaların 1, 3 ve 5. yıllarda renal sağ kalım oranları hesaplandı. Renal sağ kalım için hastaların biyopsi tarihinden renal replasman tarihine kadar geçen süre baz alındı. Hesaplandığı

yılda renal replasman tedavisi almadan ölen hastalar renal sağ kalımda değerlendirmeye alınmadı. Sürekli değişkenler için dağılımın normalliği testleri Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak yapıldı, bu değişkenlerin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı ve iki sürekli değişken arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyonu kullanılarak değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS uygulaması kullanıldı.

Sonuçlar

Değerlendirmeye alınan 64 hastanın 42'si (%65,6) erkek, 22'si (%34,4) kadındı. En yaygın altta yatan hastalık Ailevi Akdeniz Ateşi olarak tespit edildi (%45,3). Bunu takiben kronik bronşiektazi (%10,9) ve romatoid artrit (%9,4) diğer önemli hastalıklardı. Etiyolojik neden 14 hastada (%21,9) tespit edilemedi. Bilgiler Tablo 2'te mevcuttur.

Hastaların biyopsi anındaki kreatinin, eGFR, proteinüri ve albüminüri medyan değerleri sırasıyla 1,3 (0,4-7,72) mg/dL; 62 (7-143) ml/min/1,74 m²; 4,3 (0-29,32) g/gün ve 2,5 (0,9-5,3) g/dL şeklindedir. Histopatolojik incelemede en sık görülen glomerüler birikim patterni diffüz mezengiyokapillerdir (%39,1). Diğer paternler global sklerotik (%25), fokal mezengial (%21,9), minimal mezengial (%6,3) ve hiler (%4,7) birikim şeklindedir. İki hastada glomerüler birikim olmadığı görüldü (GAP 0). Biyopsilerin %96,9'unda vasküler birikim mevcuttu, en sık skor %45,3 oranıyla "Skor 4"tü. İnterstisyel amiloid birikimi %20,3 biyopside izlendi, en sık skor %9,4 oranıyla "Skor 4"tü. İnterstisyel inflamasyon biyopsilerin %84,4 ünde, fibrozis %93,7'sinde mevcuttu. RAPS Evre 1 (1 Biyopsi) %1,6; RAPS Evre 2 %39,1 ve RAPS Evre 3 %59,4 oranındadır. Biyopsi anı medyan eGFR değerleri RAPS Evre 1, 2 ve 3 için sırasıyla 117,61; 95,46 (11,52-212,14) ve 39,39 (7,51-141,13) mL/min/1,73 m² şeklindedir. Evre 3'teki hastaların eGFR değerleri belirgin olarak daha düşüktür (p=0,01 evre 2 vs evre 3 için). Biyopsi anı eGFR değerleri, vasküler amiloid birikimi (p = 0,003), interstisyel amiloid birikimi (p = 0,010), interstisyel fibrozis/tübüler atrofi (p <0,001), interstisyel inflamasyon (p <0,001) ve RAPS derecesi (p <0,001) ile negatif korelasyon göstermektedir (Figür 1). Proteinürinin glomerüler amiloid birikim yüzdesi ile korele olduğu görülmüştür (p=0,044).

Takip sürecinde son dönem böbrek yetmezliği gelişen 22 hasta ve son dönem böbrek yetmezliği gelişmeyen 40 hasta birbiri ile karşılaştırılmıştır. SDBY gelişme süresi medyan 9,5 ay (0,1-57 ay) olarak bulunmuştur. SDBY gelişen hastaların kreatinin ve proteinüri değerleri gelişmeyen hastalara göre daha yüksektir, eGFR değerleri daha düşüktür. Tüm hastaların, böbrek yetmezliği gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin detayları Tablo 3'te bulunabilir.

Yıllara göre renal sağ kalım incelendiğinde ilk 1 yılda renal sağ kalım oranı %79'dur. RAPS Evre 1 için %100, RAPS Evre 2 için %87 ve RAPS Evre 3 için %72'dir. Üçüncü yılda renal sağ kalım oranı %65'tir. RAPS Evre 1 için %100, RAPS Evre 2 için %75 ve RAPS Evre 3 için %58'dir. 5 yılda renal sağ kalım

oranı %56'dır. RAPS Evre 1 için %100, RAPS Evre 2 için %70 ve RAPS Evre 3 için %47'dir. Ailevi Akdeniz Ateşinin etken olarak saptandığı 28 hastanın 8'inde (%29; RAPS 2=%7; RAPS 3=%22) son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş olup, 20'sinde (%71; RAPS 1=%3; RAPS 2=%32; RAPS 3=%36) son dönem böbrek yetmezliği gelişmemiştir (Tablo 4).

Tartışma

Serimizde gelişmiş ülkelerin aksine amiloidoz olgularının %85'ini AA Amiloidoz oluşturmaktadır. Ülkemizde beklendiği üzere altta yatan en sık primer sebep Ailevi Akdeniz Ateşidir. Bu olguların takibinde renal tutulum varlığında renal sağ kalımın öngörülmesi önemlidir. Çalışmamızda laboratuvar ve histopatolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde, RAPS evresi yüksek olan hastalarda anlamlı eGFR düşüklüğü saptandı. eGFR değerleri RAPS skorunun alt başlıklarından özellikle "interstisyel fibrozis/tübüler atrofi" ve "interstisyel inflamasyon" ile (p<0,001) ve ayrıca vasküler (p=0,003) ve interstisyel (p=0,01) amiloid birikimi ile ilişkili bulundu. Proteinüri miktarı ise alt başlıklardan yalnızca "glomerüler amiloid birikim yüzdesi" ile ilişkilidir (p=0,044) ancak RAPS Evresi ve diğer alt başlıklar ile ilişkisi bulunamadı. Çeltik ve arkadaşlarının çalışmasında benzer sonuçlar paylaşmıştır. Aynı çalışmada 3 yıllık renal sağ kalım bizim verilerimizle uyumlu olarak %61.2 olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda RAPS Evre 2'deki hastalarda ortalama 35 ayda, RAPS Evre 3'teki hastalarda ise ortalama 14 ayda son dönem böbrek yetmezliği geliştiği göüldü. Ancak son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen hastaların %72,7'sini RAPS Evre 3 hastalar oluşturmakta birlikte, RAPS Evre 3 hastalarının %56'sında 5 yıl sonunda son dönem böbrek yetmezliği gelişmemiştir. Çeltik ve arkadaşlarının çalışmasının aksine bizim çalışmamızda RAPS evresi ile renal sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı.

Amiloid birikiminin paterni/miktarı, klinik ve laboratuvar verilerin birlikte değerlendirilmesi amiloidozlu hastaların renal sonuçlarının tahmin edilmesinde yararlı olabilir. Bununla birlikte renal sağ kalım üzerine çok sayıda faktör etkilidir. Çalışmamızın sınırlılıkları RAPS Evre 1 vakamızın yeterli sayıda olmaması ve hastaların klinik verilerinin (SAA, FMF gen analizi vb.) tümüyle mevcut olmamasıdır.

PSS-096 [Üropatoloji] [Özet Metin]

BÖBREK NAKLİ ALICILARININ NATİV BÖBREKLERİNDE GELİŞEN TÜMÖRLERİN SPEKTRUMU

Göktuğ Aydoğan¹, Banu Sarsık Kumbaracı¹, Kasım Emre Ergün², Berk Göktepe³, Aygul Celtik⁴, Sait Sen¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Amaç: Uzun süreli immüno-supresif tedavi alan organ nakli alıcılarında de novo malignite gelişme riski yüksektir. Deri ve hematopoietik neoplazmlar genel olarak yaygın olmakla birlikte, nativ böbreklerde de tümörler tanımlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde 1989-2019 yılları arasında böbrek nakli yapılan 14 hastanın 17 nativ nefrektomisi incelendi. 3 hastaya bilateral nefrektomi yapıldı. Bu hastaların nativ böbreklerinde saptanan 21 böbrek tümörü "Dünya Sağlık Örgütü (WHO) -2022" böbrek tümörleri sınıflandırma sistemine göre yeniden değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmada ikisi kadın (%14), on ikisi erkek (%86) olmak üzere 14 hasta yer aldı. Hastaların yaş ortalaması 51 (dağılım=14-75) idi. Transplantasyon ile tümör tanısı arasındaki ortalama süre 88 aydı (dağılım=1-312). Histolojik olarak bu tümörler şu şekilde sınıflandırıldı; beşi (5/21, %24) papiller renal hücreli karsinom (RCC), ikisi (2/21, %10) şeffaf hücreli RCC, ikisi (2/21, %10) edinilmiş kistik hastalıkla ilişkili RCC idi. Diğer altı tümör, TFE3 yeniden düzenlenmiş RCC, kromofob RCC, berrak hücreli papiller renal hücreli tümör, düşük dereceli onkositik tümör, ters polariteli papiller tümör (RP-PT) ve metanefrik adenomdu. Beş (5/21, %24) tümör renal papiller adenom morfolojisindeydi. Bir tümör sınıflandırılmadı.

Sonuç: Böbrek nakli alıcılarında malignite insidansı artmış olup nativ böbreklerde de tümör gelişme riski yüksektir. Bu nedenle nativ böbreklerin klinik takibi son derece önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek, neoplazm, transplantasyon

PSS-097 [Nöropatoloji] [Özet Metin]

KRANİYAL VE SPİNAL EPENDİMOMLARDA PROGNOZİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SPİNAL EPENDİMOMLARDA MYC-N EKSPRESYONUNUN NÜKS VE AGRESİF GİDİŞ İLE İLİŞKİSİ

Gözde Topel¹, Aslı Kahraman², İsmail Ertan Sevin³

¹Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahi Kliniği

ÖZET

Amaç: Ependimomlar nadir görülen, klinik ve histopatolojik olarak heterojenite sergileyen nöroepitelyal malignitelerdir. 2021'de DNA metilasyon profili çalışmalarıyla ependimomlar lokalizasyon spesifik 10 moleküler subgruba ayrılmıştır. Çalışmamızda ependimomları yeni sınıflamaya göre anatomik bölgelerine göre sınıflandırarak, eski sınıflandırma dereceleri,

yüksek derece histomorfolojik bulgular, Ki-67 ile kıyaslayarak ve spinal yerleşimlilerin MYC-N immunekspresyon durumunu değerlendirerek klinik gidişle uyumları, böylece moleküler çalışılmadığı durumlarda klinisyene yol göstericilik durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalında 2009-2020 yılları arasında tanı almış 51 olgu yaş, lokalizasyon, histolojik derece, histomorfoloji, rezeksiyon, nüks/metastaz ve sağkalım durumu açısından incelendi. İmmunhistokimyasal olarak Ki-67 ve spinal yerleşimlilerde MYC-N immunekspresyonuna bakıldı.

Bulgular: Çalışmamızda olguların %80,39'u spinal (SP), %11,76'sı posterior fossa (PF) ve %7,84'ü supratentoryal (ST) yerleşimliydi. Nüks/metastaz gelişimi olguların %15,69'unda mevcut olup %62,5'i SP, %25'i ST, %12,5'i PF yerleşimli olgularda izlendi. Olguların %88,24'ünün histolojik derecesi 2, %11,76'sının 3'tü. Nüks/metastaz gelişen derece 2 olguların hepsi SP yerleşimliydi. Klinik kötü gidişi değerlendirmede histolojik derece, mitoz sayısı ve nekrozun, sağkalımı öngörmekte histolojik derece, mikrovasküler proliferasyon, nekroz gibi histomorfolojik bulguların anlamlı olduğu saptandı (p<0,05). Literatür ile uyumlu olarak rezeksiyon durumu sağkalım açısından anlamlı bir parametreydi (p<0,001). İmmunhistokimyasal olarak Ki-67 ile nüks/metastaz arasında anlamlı ilişki saptanırken nüks/metastaz gelişen olgularda Ki-67 ortalama değeri %7, medyan değeri %6 bulundu. SP yerleşimli ependimomlarda MYC-N immunekspresyonu görülmedi. Total rezeksiyon edilmesine karşın mikropapiller ependimomların (MPE) %16,66'sında nüks/metastaz gelişimi gözlenmesi dikkat çekiciydi. Son sınıflamadaki gibi MPE'leri derece 2 olarak kabul ettiğimizde nüks/metastaz gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu (p=0,042).

Sonuç: Ependimomlarda prognozu belirlemede, son sınıflamada lokalizasyon bazlı tanımlanan moleküler testler giderek önem kazanmasına karşın derece, histomorfolojik bulgular ve Ki-67 proliferasyon indeksi klinik gidişte klinisyene hala yol gösterebilmektedir. Spinal bölge yerleşimli ependimomlarda MYC-N haricinde agresif klinik seyirle ilişkili henüz tanımlanmayan moleküler değişiklikler olabileceği düşünülmüştür. Moleküler testler ile korele daha kolay uygulanabilir immunhistokimyasal belirteçler ve Ki-67 sınır değerinin saptanması yönelik daha fazla çalışma gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Ependimom, kraniyal, spinal

PSS-098 [Nöropatoloji]

MEDULLOBLASTOMDA METİLASYON ANALİZİNİN VE ROR2, LEF1, SIKLİN D1 İŞARETLEYİCİLERİNİN MOLEKÜLER SINIFLAMA VE PROGNOZ AÇISINDAN ÖNEMİ

Mehmet Fatih Tekin¹, Suheyla Uyar Bozkurt¹, Beste Atasoy², Nursah Eker³, Gülnur Tokuç³, Adnan Dağçınar⁴, Fatih Bayraklı⁴, Yaşar Bayrı⁴, Dilek Gül²

¹Marmara Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Marmara Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı, İstanbul

³Marmara Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul

⁴Marmara Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Medulloblastom çocukluk çağıının 2. en sık malign beyin tümörüdür. Histolojik ve moleküler olarak gruplandırılır. Moleküler gruplar (MG); Wnt-aktif grup (Wnt-AG), SHH-aktif grup (SHH-AG), Non-Wnt/ Non-SHH'dir (Grup 3 ve Grup 4; (G3/4)). MG'yi ayırmada altın standart, metilasyon analizi (MA) veya tüm genom analizidir. Prognoz öngörmede en önemli bulgulardan olan MG'yi belirlemede B-Katenin, GAB1 ve YAP1 belirteçlerinden faydalanılır. Bu belirteçler değerlendirmede zaman zaman yetersiz kalmaktadır. MG'yi belirlemede alternatif olabilecek belirteçlerden ROR2, LEF1 ve siklin D1 çalışmamız kapsamında değerlendirilmiştir. Amacımız; ROR2 ve LEF1 belirteçlerinin Wnt-AG'yi belirlemedeki rolünü, prognoz ile ilişkisini, siklin D1'in MG ve prognoz ile ilişkisini saptamak ve MG'yi ayırmada alternatif bir metot bulmaktır.

Gereç ve Yöntem: ROR2, LEF1 ve siklin D1 belirteçleri, Marmara Üniversitesi'nde 2011- 2021 yılları arasında medulloblastom tanısı alan 98 olguya uygulandı. Bu sonuçlara göre belirlenen örneklemdeki 27 olgunun moleküler tiplendirmesi 'Epic array' MA ile yapıldı.

Bulgular: MA yapılan 27 olgunun 11'i G3/4,9'u SHH-AG, 7'si Wnt-AG tanısı aldı ve immünohistokimyaya göre MG'si belirlenen 9 olgunun grubu değişti. Son durumda 98 olgunun 9'u (%9,2) Wnt-AG, 65'i (%66,3) SHH-AG, 24'ü (%24,5) G3/4'tü. ROR2 ve siklin D1 ile MG arasında anlamlı ilişki yoktu. LEF1 ise Wnt-AG'de kuvvetli nükleer boyanırken, SHH-AG'de dağınık, noktasal nükleer ekspresyona sahipti. G3/4'te ise negatifti. Buna paralel olarak düşük LEF1 skoru ve G3/4'te olmak; yüksek nüks oranı, düşük sağkalım süresi ile ilişkili bulundu. Çalışmamızda, LEF1'in kuvvetli nükleer boyanmasının duyarlılığının (%100) Wnt-AG'yi belirlemede B-Katenine (%66,7) göre yüksek olduğu, özgüllüklerinin ise benzer olduğu gösterildi (Sırasıyla %94,3, %96,6).

Sonuç: Bulgularımıza göre LEF1, MG'yi ayırmada GAB1, YAP1, B-Katenin ile beraber kullanılabilir, MA ile uyumlu hassas bir belirteçtir. Prognoz öngörmede klinik veriler ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede başarılıdır. ROR2 ve siklin D1 belirteçlerinin ise tanı ve prognoz belirleme süreçlerine katkısı saptanmamıştır. Bu sonuçlar daha fazla çalışma ile desteklenirse ve MA ile tanı kesinleştirilmiş daha fazla olgu ile güçlendirilirse; LEF1 belirteci, tanı ve prognoz öngörme amacıyla günlük pratikte yerini alabilir.

Anahtar Kelimeler: LEF1, medulloblastom, prognoz, ROR2, siklin D1

Giriş ve Amaç

Medulloblastom çocukluk çağıının 2. en sık malign beyin tümörüdür. Histolojik ve moleküler olarak gruplandırılır. Moleküler gruplar (MG); Wnt-aktif grup (Wnt-AG), SHH-aktif grup (SHH-AG), Non-Wnt/ Non-SHH'dir (Grup 3 ve Grup 4; (G3/4)) (1). MG'yi ayırmada altın standart, metilasyon analizi veya tüm genom analizidir. Prognoz öngörmede en önemli bulgulardan olan MG'yi belirlemede B-Katenin, GAB1 ve YAP1 belirteçlerinden faydalanılır.

Literatürde çok iyi prognoza sahip olduğu belirtilen ve tedavi seçimi açısından çok önemli olduğu bilinen Wnt-AG medulloblastomları belirlemede kullanabildiğimiz tek immünohistokimyasal yöntem, nükleer B-Katenin pozitifliği; ancak sitoplazmik boyanmanın yoğun olduğu ve nükleer boyanmanın dağınık ve az sayıda hücrede olduğu durumlarda tanı zorluğu yaşanmaktadır. Aynı zamanda GAB1 ile B-Kateninin bazı olgularda birlikte boyanma gösteriyor olması da MG'nin belirlenmesinde zorluğa neden olmaktadır. Bu nedenle MG'yi belirlemede alternatif olabilecek belirteçlerden ROR2, LEF1 ve siklin D1 çalışmamız kapsamında değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada amacımız; moleküler grupları doğru bir şekilde ayırmak, prognoz ile ilişkili immünohistokimyasal yöntemlere destek olacak parametrelere yenilerini eklemek ve özellikle Wnt-AG'yi daha güvenilir bir metot ile belirlemektir. Bu doğrultuda, B-Katenin bağımsız Wnt sinyal yolağında bir transmembran reseptörü olarak görev yapan ROR2² ve Wnt/CTNNB1 yolağının son basamağında hücre proliferasyonunda görev alan LEF1² belirteçlerinin Wnt-AG'yi belirlemedeki rolü ve prognoz ile ilişkisi, siklin D1'in moleküler gruplar ve prognoz ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Daha sonra ise tüm moleküler grupların temsil edildiği örneklem grubunda "Epic Array" metilasyon analizi uygulanarak hem moleküler gruplara ayırmada günlük rutinde kullandığımız metotların metilasyon analizi ile korelasyonunu hem de yeni uyguladığımız belirteçlerin moleküler gruplarla ilişkisi değerlendirilmiştir.

Yöntem

ROR2, LEF1 ve siklin D1 belirteçleri, Marmara Üniversitesi bünyesinde 2011- 2021 yılları arasında medulloblastom tanısı alan 98 olguya uygulandı (Tablo 1). İmmünohistokimyasal belirteçler incelenirken, boyanma derecesi ve tümörde kapladığı alanın yüzdelik değeri çarpılarak elde edilen H-skoru (*Histoscore*) ile değerlendirildi.

Çalışmamızda toplam 27 olguya ise "Epic array" metilasyon analizi uygulandı. Bu yöntemin uygulanmasında, immünohistokimyasal olarak farklı moleküler gruplara ayrılan olgularını temsil eden örneklem seçildi. Amaçlarımız arasında Wnt sinyal yolağını daha iyi gösteren immünohistokimyasal antikor saptamak olduğundan, immünohistokimyasal olarak Wnt yolağını temsil ettiğini düşündüğümüz B katenin boyanan olgular, ROR2, siklin D1 ve LEF1'e ait farklı boyanma yüzdesi ve yoğunluğuna sahip olgular; hem B-Katenin ve LEF1 hem de GAB1 ile boyanan olgular öncelikli olarak seçildi.

Seçilen 27 adet olguya metilasyon analizi yapıldı ve elde edilen veriler Hiedelberg Üniversitesi'nin öncülüğünde oluşturulan veri bankasına (www.molecularneuropathology.org) yüklendi. Daha sonra burada bulunan çeşitli veri setlerinden "brain_classifier_v12.5_research_report" seçeneği ile ulaşılan versiyon 12.5 üzerinden değerlendirildi. 0,9 ve üzeri kalibrasyon skoruna sahip olan olgular sistemin belirttiği moleküler grup ve subgroup ile uyumlu kabul edildi. (Sistem tarafından verilen kalibrasyon skoru 0 ve 1 arasında değer almaktadır.)

Bulgular değerlendirilirken Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis varyans analizi, Spearman korelasyon testi, Pearson ki kare, Yates ki kare, Fischer's Exact test, Cox regresyon analizi ve Kaplan-Meier sağkalım analizi yöntemleri kullanıldı.

Bulgular

Medulloblastom tanısı alan 98 olgunun; 58'i (%59,2) erkek, 40'ı (%40,8) kadındı. Çalışmada erkek/kadın oranı 1,45'ti.

Klinik bulgular tablo 2'deki gibiydi.

Metilasyon analizi için seçilen 27 olgu, immünohistokimya (GAB1, YAP1, B-Katenin) ile moleküler gruplara ayrıldığında; bu olguların 8'i G3/4, 13'ü SHH-AG, 6'sı Wnt-AG tanısı almıştı. Metilasyon analizi sonucunda 11 olgu G3/4 (6 olgu grup 3, 5 olgu grup 4), 9 olgu SHH-AG, 7 olgu Wnt-AG tanısı aldı. Bu değişimin sebebi aşağıda belirtilmiştir:

- G3/4 tanısı alan 1 olgu metilasyon analizi ile SHH-AG tanısı aldı.
- SHH-AG tanısı alan 3 olgu metilasyon analizi ile G3/4 tanısı aldı.
- SHH-AG tanısı alan 3 olgu metilasyon analizi ile Wnt-AG tanısı aldı.
- Wnt-AG tanısı alan 1 olgu grup 4, 1 olgu ise SHH-AG tanısı aldı.

Metilasyon analizi verileri immünohistokimyasal verilerle birleştirildiğinde, 98 olgunun 9'u (%9,2) Wnt-AG, 65'i (%66,3) SHH-AG, 24'ü (%24,5) G3/4'tü. ROR2, siklin D1 ile MG arasında anlamlı ilişki yoktu. LEF1 ise Wnt-AG'de kuvvetli nükleer boyanırken (Bu boyanma skoru

D-LEF1 olarak isimlendirildi), SHH-AG'de dağınık, noktasal nükleer ekspresyona sahipti (Bu boyanma skoru genel LEF1 skorundan D-LEF1 skorunun çıkarılmasıyla elde edildi) (Şekil 1). G3/4'te ise negatifti. Buna paralel olarak düşük LEF1 skoru ve G3/4'te olmak; yüksek nüks oranı, düşük sağkalım süresi ile ilişkili bulundu.

Tanı anındaki BOS yayılım durumu LEF1 ile karşılaştırıldığında; BOS yayılımının mortalite riskini 2, 4 kat ($p=0,005$), LEF1 negatifliğinin 2, 3 kat ($p=0,017$) artırdığı saptandı. Chang evresi düşük ($evre=0$) ve yüksek ($evre>0$) olarak ayrılarak LEF1 ile karşılaştırıldığında Chang evresi yüksekliğinin mortalite riskini 2, 5 kat ($p=0,006$), LEF1 negatifliğinin 1, 9 ($p=0,03$) kat artırdığı saptandı. Klinik olarak belirlenen standart ve yüksek risk grupları LEF ile karşılaştırıldığında; mortalite riskini yüksek risk grubunda olmak 1, 8 kat ($p=0,018$), LEF1 negatifliği 1, 9 kat ($p=0,02$) artırıyordu.

Çalışmamızda, LEF1'in kuvvetli nükleer boyanmasının (D-LEF1 skoru) duyarlılığının (%100) Wnt-AG'yi belirlemede B-Katenine (%66,7) göre daha yüksek olduğu, özgüllüklerinin ise benzer değerde olduğu gösterildi (Sırasıyla %94,3, %96,6).

Sonuçlar

Çalışmamızdaki erkek/kadın oranı, 550 olgu içeren bir meta-analizdekiyle (3) uyumlu şekilde 1,45'ti. Tüm olguların ortanca yaşı (8), erişkin yaştaki olguların oranı (%23,5), yerleşim yeri dağılımı da literatürde yer alan meta-analizlerle uyumluydu (3, 4).

Wnt-AG, SHH-AG ve G3/4 için sıklık yüzdeleri sırasıyla; Kool ve arkadaşlarının (5) yaptığı 550 olgu içeren meta-analizde %11, %28, %61; Schwalbe ve arkadaşlarının (6) 428 olgu içeren kohortunda %8, %26, %67; Waszak ve arkadaşlarının (4) 1022 olgu içeren çalışmasında %6, %28, %65'tir. Bu çalışmalarla, çalışmamızdaki Wnt-AG oranı uyumluyken; SHH-AG ve G3/4 dağılımında ciddi bir fark mevcuttur. Bu farkın oluşmasındaki sebepler arasında, merkezimizde opere edilebilen olgular arasında, yerleşimi ve iyi sınırlı olması nedeniyle, desmoplastik nodüller ve yaygın nodülerite gösteren tiplerin fazla olmasıyla oluşan hasta popülasyonu, moleküler grupları belirlemede immünohistokimyasal yöntemin yetersiz kalmasıyla (GAB1'in fazla boyanma eğilimi, G3/4'ü gösterecek bir belirtecin olmaması) bazı G3/4 olguların tanısının koyulmaması olduğu düşünülmüştür.

Literatürde ROR2 reseptörünün medulloblastom ile ilişkisini inceleyen tek çalışma olan Lee ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada ROR2 ekspresyonunun iyi prognozu işaret ettiği ve Wnt-AG ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Çalışmamızda ise ROR2'nin tanı ve prognoz belirleme süreçlerine katkısı saptanmamıştır.

Siklin D1'in kötü prognozu işaret ettiğini gösteren ve tümör nekrozu gibi parametrelerle de korele olduğunu söyleyen çalışmalar (8, 9) mevcuttur. Ancak çalışmamızda siklin D1'in nüks, sağkalım ve MG ile korele olmadığı saptanmıştır.

Bulgularımıza göre LEF1, MG'yi ayırmada GAB1, YAP1, B-Katenin ile beraber kullanılacak hassas bir belirteçtir. Literatürde LEF1 nükleer boyanmasının B-Katenin ile korele gittiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan en önemlisi olan ve LEF1'i merkeze alan Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (10-13), tüm ekzom sekanslama ile 8 adet LEF1 pozitif olguda diffüz nükleer pozitif 3 olgunun Wnt-AG'de, fokal nükleer boyanma olan 5 olgunun SHH-AG'de olduğunun belirtilmesi çalışmamızı desteklemektedir.

LEF1, prognoz öngörmede BOS yayılımı, Chang evresi, klinik risk grubu ile karşılaştırıldığında bile anlamlı derecede başarılıdır. LEF1'i bu açıdan değerlendiren bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Bu sonuçlar daha fazla çalışma ile desteklenirse ve metilasyon analizi ile tanısı kesinleştirilmiş daha fazla olgu ile bulgular güçlendirilirse; LEF1 belirteci, tanı ve prognoz öngörme amacıyla günlük pratikte yerini alabilir.

Kaynaklar

1. Ellison, D. W. in WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Vol. 6 (International Agency for Research on Cancer, 2021).
2. Bengoa-Vergniory, N. & Kypta, R. M. Canonical and noncanonical Wnt signaling in neural stem/progenitor cells. *Cellular and Molecular Life Sciences* 72, 4157-4172 (2015).
3. Sharma, T. et al. Second-generation molecular subgrouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes. *Acta Neuropathol* 138, 309-326 (2019).
4. Waszak, S. M. et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol* 19, 785-798 (2018).
5. Kool, M. et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 123, 473-484 (2012).
6. Schwalbe, E. C. et al. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study. *Lancet Oncol* 18, 958-971 (2017).
7. Lee, S. E., Lim, S. D., Kang, S. Y., Suh, S. B. & Suh, Y. L. Prognostic significance of Ror2 and Wnt5a expression in medulloblastoma. *Brain Pathol* 23, 445-453 (2013).
8. Zhao, X., Song, T., He, Z., Tang, L. & Zhu, Y. A novel role of cyclinD1 and p16 in clinical pathology and prognosis of childhood medulloblastoma. *Med Oncol* 27, 985-991 (2010).
9. Rogers, H. A. et al. An investigation of WNT pathway activation and association with survival in central nervous system primitive neuroectodermal tumours (CNS PNET). *Br J Cancer* 100, 1292-1302 (2009).
10. Wang, D. et al. Immunohistochemical staining of LEF-1 is a useful marker for distinguishing WNT-activated medulloblastomas. *Diagn Pathol* 17, 69 (2022).
11. Yu, J. et al. RBM5 Acts as Tumor Suppressor in Medulloblastoma through Regulating Wnt/ β -Catenin Signaling. *Eur Neurol* 83, 242-250 (2020).
12. Yu, J. & Li, H. The expression of FAT1 is associated with overall survival in children with medulloblastoma. *Tumori* 103, 44-52 (2017).
13. Gan, D. D. et al. Involvement of Wnt signaling pathway in murine medulloblastoma induced by human neurotropic JC virus. *OncoGene* 20, 4864-4870 (2001).

PSS-099 [Nöropatoloji] [Özet Metin]

MOLECULAR DIVERSITY OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM MENINGIOMAS AND CONTRIBUTION OF COPY NUMBER VARIATION ANALYSIS TO PATHOLOGICAL DIAGNOSIS

Tarık Tihan, İlay Çalışkan, John Barnabei, Praveen Mummaneni
University of California San Francisco, USA

ABSTRACT

Objective: Recent studies have provided significant informative evidence on the molecular alterations in meningiomas and the spectrum of putative driver mutations in different subtypes of this common neoplasm. The goal of this study is to determine the relationship of major mutations and other molecular changes and the chromosomal copy number variations (CNV) in a large series of meningiomas.

Material and Methods: All cases (years 2018-2023) with the pathological diagnosis of meningioma with sufficient clinical information and available next generation sequencing data were included in the study. Next generation sequencing analysis was performed as previously described.

Result: We included 238 cases with a diagnosis of meningioma and available data in our study. There were 161 female and 77 males. Median age was 61 (range 7-87). Based on the WHO 2021, 157 tumors were considered Grade 1, 64 were Grade 2 and 17 were Grade 3. 100 tumors harbored alterations in the NF2 gene and 47 tumors had TRAF7 mutations. There were 9 tumors with mutations in the receptor tyrosine kinase (RTK) pathway, 8 tumors with AKT1 mutations, 6 tumors with POLR2A mutations, 2 tumors with BAP1 mutation, 2 tumors with TERT promoter mutations and 2 tumors with fusions (one JAK::YPIF1 and one LMNA::FOSB fusion). In addition, we identified 20 tumors with single alterations (see table). Finally, 42 tumors had no molecular changes and only CNVs. Twenty three of these 42 tumors had chr 22q losses. All of the TRAF7 mutant tumors were diploid and low grade. All anaplastic meningiomas occurred in tumors with NF2 alterations and all had multiple CNVs.

Conclusion: Meningiomas with NF2 alterations and numerous copy number variations should be monitored with greater caution. Meningiomas with TRAF7 mutations have diploid genomes and excellent prognoses and may not need aggressive treatment. This study demonstrates the remarkable genetic variability of meningiomas similar to their phenotypic diversity.

Keywords: Copy number variations, Meningioma, NF2, TRAF7

PSS-100 [Nöropatoloji]

GENOMİK ÇAĞDA DİJİTAL KAS PATOLOJİSİ

Cavit Kerem Kayhan¹, Piraye Oflazer², Ümit İnce³

¹Acıbadem Üniversitesi, Maslak Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İstanbul

²Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

³Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Nöromusküler hastalıkların tanısı amacı ile yapılan kas biyopsisinin tüm aşamaları (parçanın alınması, laboratuvara taşınması, laboratuvarında korunması ve işlenmesi), konvansiyonel patoloji çalışmalarından farklılık göstermektedir. Hiçbir fiksatif ortama konmadan ve -160°C 'de dondurularak korunan kas biyopsi örneğinden, -20°C iç ortamı bulunan kriyostatta 8µm kesitler alınmaktadır. Bu yöntemle yalnızca morfolojik görünümü değil, kasın enzimatik, immünojenik özellikleri, metabolizması, moleküler seviyede yapısı gibi çok sayıda özelliği görünür hale getirilebilmektedir. Yöntem, nöromusküler (başlıca kas) hastalıklarının tanısını koyma amacı ile tüm dünyada böyle kullanılmaktadır ve bu hastalıkların tanısı açısından altın standart olarak bilinmektedir.2 Ayrıca Türkiye'de sadece bu işi için üst düzey donanıma sahip laboratuvarlarda çalışılmaktadır.2 Halen genetik bulgularla örtüşmeyen birçok hasta mevcuttur. Bu bildiri de kurumumuzda dijital patoloji ile değerlendirilen kas biyopsilerine dair deneyimlerimizi paylaşmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2013-2023 yılları arasında Acıbadem Maslak Hastanesi'nde üretilip (n=354) dijital ortamda değerlendirilen, insan kas biyopsi materyaline ait sonuçlar irdelenmiştir. -180°C sıvı azot tankı, kriyostat ve -80°C derin dondurucu kullanılmıştır.1,2,3,4,6 Standart olarak uygulanan teknikler de bazı değişiklikler yapılmış, enzim-histokimya boyamalarında aliquot'lama yöntemine geçilmiştir. Sıçan kası (n=28) ve hasta kasında (n=20) konvansiyonel taze hazırlama yöntemi ve aliquot'lama karşılaştırılmıştır. Dijital patoloji standart inceleme yöntemi için, Hamamatsu - Nanozoomer S60 + Fluo; Leica - Aperio GT450 DX ve 3DHistech PDESK & PMIDI & P250 dijital tarama cihazı kullanılmıştır. Preparatlar 40X objektif ve gerektiğinde ZStack modülü ile taranmıştır. Taranan görüntüler yazılım aracılığıyla ViraSoft Yazılım A.Ş.'nin ViraCenter görüntüleme programında ve 3DHistech firmasının CaseViewer programında değerlendirilmiştir.

Bulgular: Karşılaştırılma yapılan kas biyopsisi kesitlerine uygulanan enzim-histokimya değerlendirilmelerinde minör dahil değişiklik olmamış, sadece 1 hasta kasında konvansiyonel yöntemde kullanılan kimyasal çözeltilerden birinin pH'sı ortam koşullarından etkilendiği için optimum değerlendirilememiş olup sonuçlar %95 oranında uyumlu bulunmuştur (n=48). Teknik çalışma süresi 36 saat kısalmıştır. Ayrıca maliyet açısından, %90 kazanım sağlanmış olup, toplam hasta sayısı üzerinden %85 maliyet kazanımı olmuştur. (n=334). Taze kas dokusu bulunmayan/bulunamayan hastalarda (n=39) patoloji laboratuvar teknik bilgisi kullanılarak bazı özel yöntemlerle materyallerden azami okuma yapılması sağlanmıştır.

Sonuç ve Yorum: 2013-2023 yılları arasında %85 teknik ve maliyet kazanımı, standardı yükselterek hızlı sonuca ulaşım sağlamıştır. Dijital patoloji - kas biyopsisi değerlendirmeleri bazı kritik hastalarda, direkt tanıya yönelik bulguları okumayı kolaylaştırması yanı sıra değerlendirme süresinin hızlanması da katkı sağlamıştır.

Yeni nesil dizilemenin önem kazanması ile birçok herediter miyopatının tanısı genetik olarak konabilmektedir. Ancak, genetik tetkiklerle tanı alamayan hastalarda veya edinsel miyopati düşünüldüğünde kas biyopsisi halen altın standart olma konumunu korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kas Biyopsisi, Nöromusküler, Musküler Distrofi, Miyopati, Miyozit, Dijital Kas Patolojisi.

Kaynaklar

1. Boyama Prosedürleri; www.neuromuscular.wustl.edu/lab/mbi-opsy.htm#stain. (2023)
2. Prof. Dr. Piraye OFLAZER., Ders notları ve olgu sunumları; (İstanbul Üniversitesi – Çapa Tıp Fakültesi – Nöroloji AD.) 2014
3. Meng H, Janssen PM, Grange RW, Yang L, Beggs, et al. Tissue triage and freezing for models of skeletal muscle disease. J. Vis. Exp. (89), e51586, doi:10.3791/51586 (2014)
4. Marieb NE, Skeletal muscle. Essentials of Human Anatomy and Physiology [electronic resource].7.Baskı. San Francisco, Benjamin Cummings, 2003.
5. Prof. Dr. Ümit İNCE. Resimler, Özel Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi – Maslak Hastanesi Patoloji AD dijital lam arşivi.
6. Lee SA, Hong JM, Lee JH, Choi YC, Park HJ. Transcriptome profiling of skeletal muscles from Korean patients with Bethlem myopathy. Medicine (Baltimore). 2023 Mar 3;102(9):e33122.

PSS-101 [Nöropatoloji] [Özet Metin]

ERİŞKİN TİP SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİNDE TEK MERKEZLİ YENİ NESİL SEKANSLAMA (NGS) GEN MUTASYON ANALİZ DENEYİMİ

Nesrin Reisli, Havva Berber, Cevriye Cansiz Ersöz, Aylin Okçu Heper

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 tümörleri sınıflaması ile santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinde morfolojik ve moleküler entegre tanı kullanılmaya başlanmıştır. Yeni veriler ışığında 2021'deki DSÖ sınıflamasında moleküler değişikliklerin ağırlığı daha da artmıştır. Çalışmamız tek merkezli olmakla birlikte, farklı bölgelerden yönlendirilen olguların varlığı nedeniyle, ülkemizdeki tümör profilinin bir kısmını yansıtabileceği düşünülerek, merkezimizde incelenen SSS tümörlerinin gen mutasyon özelliklerinin dökümü amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2018-Mayıs 2023 arasında merkezimizde yeni nesil sekanslamayla (NGS) erişkin yaş grubundaki 227 SSS tümörü olgusunun, 229 materyalinde NGS mutasyon analiz verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Demografik,

klirik verilere hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS) ulaşılmıştır. Verilerin analizi, SPSSv26 ile yapılmıştır.

Bulgular: SSS tümörlü 227 olgunun, 229 ameliyat materyalinin 5'i (%1.88'i), DNA kalitesindeki yetersizlik nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır.

Olguların %60'ı (135) erkek, %40'ı (90) kadındır (erkek/kadın: 1.5). Yaş ortalaması 48.44 (19-86)'tür. Olguların 141'i (%62.7) derece 1,26'sı (%11.6) derece 2,14'ü (%6.2) derece 3,4'ü (%1.8) derece 1'dir; 40 olguda derece belirlenememiştir. NGS yöntemiyle 58 gende farklı mutasyonlar saptanmıştır.

DSÖ 2021'e göre; olguların 124'ü (%55.1) glioblastom'dur; en sık TP53 (%34.7), 31'i (%23.7) astrositom'dur; en sık TP53 (%83.9), 15'i (%6.7) oligodendrogliom'dur; en sık IDH-1 (%80), 6'sı diffüz orta hat gliomu-H3K27 değişimli'dir; en sık H3F3A mutasyonu saptanmıştır. Diğer olguların 5'i (%2.2) diffüz gliom-IDH mutasyonsuz, 1'i (%0.4) adamantinomatöz kraniofaringiom, 1'i (%0.4) atipik meningiom, 1'i (%0.4) gençliğin polimorfik düşük dereceli nöroepitelyal tümörü, 1'i (%0.4) pilositik astrositom, 1'i (%0.4) diffüz hemisferik gliom-H3G34 mutasyonlu, 1'i (%0.4) gangliogliom, 1'i ependimom'dur. Olguların 28'i (%11.6) yüksek dereceli, 8'i (%3.6) düşük dereceli glial tümör, 1'i (%0.4) glionöronal tümör, 1'i (%0.4) nöroepitelyal tümör olarak raporlanmıştır. Olguların bütününde en sık TP53 (%60.3, n=134) mutasyonu saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda SSS tümörlerinde tanısal amaçla NGS mutasyon analizinin yapıldığı görülmüştür. Pahalı olmasına rağmen güncel DSÖ sınıflaması kriterleri nedeni ile giderek daha fazla olguda mutasyon analizi ihtiyacı olmaktadır. Saptanmış mutasyonların IDH1 ve IDH2 dışında ispatlanmış prognostik etkisi henüz bulunmamaktadır. Tümör tipinden bağımsız olarak en fazla TP53 geninde klinik anlamlı mutasyon saptanmıştır. Literatürde TP53 mutasyonlarının olası mikroçevre, tedavi ve prognoz etkisi/ilişki hakkında yayımlar bulunmaktadır. TP53 mutasyonlarının SSS tümörlerinde klinikopatolojik etkisi alanında çalışmaların kıymetli olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Mutasyon, NGS, SSS tümörleri

PSS-102 [Nöropatoloji] [Özet Metin]

IDH GEN STATÜSÜNÜ MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE BELİRLEMENİN GEREKLİLİĞİ NEDİR?

Berrin Babaoğlu¹, Güneş Güner¹, Ekim Gümeler², Aykut Koç³, Tolga Çukur³, Melike Mut Aşkun⁴, Kader Karlı Oğuz², Figen Söylemezoğlu¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Bilkent Üniversitesi, Ulusal Manyetik Rezonans Araştırma Merkezi, Ankara

⁴Hacettepe Üniversitesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Erişkin tip difüz gliomlarda DSÖ 2021 Sınıflamasına göre 55 yaş altı hastalarda IDH mutasyon durumunu belirlemek için IDH1 (R132H) immünnegatifliği yeterli değildir ve moleküler olarak IDH1/IDH2 genlerinde nokta mutasyonu araştırılmalıdır. Çalışmamızın amacı moleküler olarak IDH statüsünü belirlemenin, entegre tanı vermek konusunda pratikte ne kadar anlamlı olduğunu sorgulamaktır.

Gereç ve Yöntem: Radyolojik verileri istenilen kriterlerde, ilk kez tanı alan ve alt tip tanımlayıcı moleküler verileri çalışılmış 268 erişkin tip diffüz gliom olgusunun IDH1/IDH2 genlerindeki mutasyon durumu dökümanite edilmiştir.

Bulgular: Seride yer alan 268 erişkin tip diffüz gliomun görülme yaşları 18-88 arasında olup ortalama yaş 47,6'dır. 124 IDH mutant olmayan glioblastom olgusu dışında bırakıldığında 144 IDH mutant olgunun dağılımı aşağıdaki gibidir. IDH mutant olguların 138'i IDH1 mutasyonu; 6'sı IDH2 mutasyonu göstermektedir. IDH1 mutant olguların 129'u R132H nokta mutasyonu gösterirken 9'u IDH1 (R132H) -dışı mutasyon göstermektedir. Klasik IDH1 (R132H) mutant olguların %36.4'ü astrositom, %63.6'sı oligodendrogliomdur. 55 yaş üstü 16 hastanın 15'i grade 2/3 oligodendrogliom olarak tiplendirilmiştir. Öte yandan 9 olguda saptanan IDH1 (R132H) -dışı mutasyon genellikle astrositomlarda izlenmiş olup, 55 yaş üstü iki hasta oligodendrogliom olgusudur. IDH2 mutant 6 olgunun tümü 55 yaş altındadır ve oligodendrogliom olarak tiplendirilmiştir.

Sonuç: 268 vakalık serimizde IDH statüsünü immünhistokimyasal olarak belirlediğimizde toplam 15 hastanın (IDH2 mutant 6 ve IDH1 (R132H) -dışı mutant 9 hasta olmak üzere) IDH mutant olarak sınıflandırılması mümkün olmamıştır. Ancak DSÖ'nün eşik değeri olarak belirlediği 55 yaş kriteri esas alındığında moleküler olarak bu 15 hastanın 13'ü IDH mutant olarak sınıflandırılabilmiştir. Bununla birlikte 55 yaş üstünde olup IDH1 (R132H) -dışı mutasyona sahip ve oligodendrogliom tanısı almış 2 hasta yalnızca bu kriter esas alındığında IDH mutant olarak saptanamayabilirdi. Bu veriler belirlenen yaş kriterinin rutin pratikte olguların çoğunu yakalamak konusunda başarılı bir eşik değeri olduğunu kanıtlamakla birlikte doğru morfolojik incelemenin önemini vurgulamaktadır. Bulgularımız, yaşa bakılmaksızın oligodendrogliom morfolojisine sahip erişkin tip diffüz gliomlarda IDH1/2 statüsünün araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Bu çalışma TUBİTAK SBAG220S249 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: IDH mutasyonu, diffüz gliom, moleküler, immünohistokimya

PSS-103 [Nöropatoloji]

MENİNGİOMLARDA İMMÜN KONTROL NOKTASI MOLEKÜLLERİNİN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER VE MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE İLE İLİŞKİSİ

Müşerref Müge Ustaoglu, İsmail Saygın

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon

ÖZET

Amaç: Meningiomlar tüm beyin tümörlerinin %39,7'sini oluşturan, santral sinir sisteminin en sık görülen primer beyin tümörüdür. Cerrahi veya radyasyon tedavisine yanıt vermeyen progresif seyirli vakalarda etkili sistemik tedaviler bulunmamaktadır. Literatürde immün kontrol noktası moleküllerinin meningiomlardaki ekspresyonlarını araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Meningiomların immün kontrol noktası moleküllerini eksprese etmesi sayesinde hedefe yönelik tedavi açısından potansiyel aday olarak görülmektedir. Çalışmamızda meningiomlarda PD-1 ve PD-L1 moleküllerinin tümör ve immün hücrelerdeki ekspresyonlarının, klinikopatolojik veriler ve mikrosatellit instabilite ile ilişkisini incelemeyi amaçlamaktayız.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2007-2021 yılları arasında tanı alan 200 adet meningiom (derece 1 ve derece 2) olgusu yeniden değerlendirildi. Olgulardan 'tissue microarray' yöntemiyle (3mm²lik doku örnekleri) yeni bloklar hazırlandı. İmmün kontrol noktası moleküllerinden PD-1 ve PD-L1 ile immünohistokimyasal olarak MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 sonuçları arasındaki ilişkiye bakıldı, olguların klinikopatolojik özellikleri ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 anlamlı kabul edildi. Etik kurul onamı yerel kurumumuzdan alındı.

Bulgular: Çalışmamızda histopatolojik derece artışı, spontan nekroz varlığı, beyin invazyonu, boyut artışı ve 10 BBA'da değerlendirilen mitoz sayısı ile tümör PD-L1 ekspresyonu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. PD-L1 pozitif immün hücre görülme oranı tümör derecesinin artması ve spontan nekroz varlığıyla artmaktadır. PD-L1 pozitif immün hücre saptanan vakalarda sağkalım oranı düşmektedir. Beyin invazyonu bulunan vakalarda PD-1 pozitif immün hücre oranı/sayısı istatistiksel anlamlı artış göstermektedir. Mikrosatellit instabilite açısından en az 1 belirteç ile ekspresyon kaybı mevcuttur, bu oran meningiomlar için yüksektir. Mikrosatellit instabilite ile PD-L1/PD-1 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: PD-L1/PD-1 ekspresyonu meningiomlarda tümör agresifliğiyle yakından ilişkili, sağkalım açısından kötü prognostik faktör olarak yorumlanmıştır. İmmünkontrol noktası moleküllerinin meningiomlardaki durumunun rutinde araştırılması, klinik deneyimlerin artmasıyla immünoterapinin umut verici bir tedavi yöntemi olabileceği öngörülebilir. Halen devam eden birçok klinik faz deneyi mevcuttur. Ayrıca mikrosatellit instabilite riski yüksek rekürren meningiomlarda immünoterapiden alınan faydanın yüksek olması nedeniyle gelecekte daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu gündeme getirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Meningiom, PD-1/PD-L1, Mikrosatellit İnstabilite

Giriş ve Amaç

Meningiomlar tüm santral sinir sistemi tümörlerinin %39,7'sini oluşturan, santral sinir sisteminin en sık görülen primer beyin tümörleridir (1). Mevcut terapötik yaklaşımlarla, derece 1, 2 ve 3 tümörlerin 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %84, %53 ve %0'dır (2). Cerrahi veya radyasyon tedavisine yanıt vermeyen progresif seyirli vakalarda etkili sistemik tedaviler bulunmamaktadır (2). Literatürde meningiom immün mikroçevresi çalışmaları ve immün kontrol noktası moleküllerinin ekspresyonlarını araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu moleküllerin değişen oranlarda eksprese edildiği saptanmıştır (3). Meningiomların immün kontrol noktası moleküllerini eksprese etmesi sayesinde hedefe yönelik tedavi açısından potansiyel aday olarak görülmektedir (4). Farklı tümörlerde yapılan çalışmalarda mikrosatellit instabilite açısından yüksek riskli tümörlerin daha fazla immün kontrol noktası molekülü eksprese ettiği ve immünoterapiden daha fazla fayda sağladığı görülmüştür (5). Bu nedenle çalışmamızda meningiomlarda PD-1 ve PD-L1 moleküllerinin tümör ve immün hücrelerdeki ekspresyonlarının, klinikopatolojik veriler, mikrosatellit instabilite ve sağkalım ile ilişkisini incelemeyi amaçlamaktayız.

Yöntem

Çalışmamızda 2007-2021 yılları arasında tanı alan 200 adet meningiom (derece 1 ve derece 2) olgusu yeniden değerlendirildi. Olgulardan tissue microarray yöntemiyle (3mm²lik doku örnekleri) yeni bloklar hazırlandı. İmmün kontrol noktası moleküllerinden PD-L1 (Ventana SP263 klonu- hazır dilüe edilmiş) ve PD-1 (Cell Marque NAT105 klonu- hazır dilüe edilmiş) ile immünohistokimyasal olarak MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 sonuçları arasındaki ilişkiye bakıldı, olguların klinikopatolojik özellikleri ile karşılaştırıldı. PD-L1 için tümör hücrelerindeki boyanma paterni ve yüzdesi Fehrenbacher ve arkadaşlarının önerdiği şekilde yapıldı (İmmünohistokimyasal boyanma <%1 = skor 0; ≥%1 ve <%5 = skor 1; ≥%5 ve <%50 = skor 2; ≥%50 = skor 3) (6). İstatistiksel olarak p<0,05 anlamlı kabul edildi. Etik Kurulu onamı yerel kurumumuzdan alındı.

Bulgular

Çalışmamızda PD-L1 antikoru ile 58 vakada (%29) %1'den fazla sitoplazmik/membranöz ekspresyon saptanmıştır. 12 vakada (%6) %50'den fazla, 19 vakada (%9,5) %50'den az %5'ten fazla, 27 vakada (%13,5) %5'ten az %1'den fazla oranda PD-L1 ekspresyonu mevcuttur. PD-L1 membranöz ekspresyonu ise yalnızca 13 vakada (%6,5) görülmüştür. Tümörü infiltre eden lenfositlerde PD-L1 ekspresyonu 39 vakada (%19,5) izlenmiştir. Çalışmamızda derece artışı, spontan nekroz varlığı, beyin invazyonu, boyut artışı ve 10 BBA'da değerlendirilen mitoz sayısı ile tümör PD-L1 ekspresyonu arasındaki fark

istatistiksel olarak anlamlıdır. PD-L1 pozitif immün hücre görülme oranı tümör derecesinin artması ve spontan nekroz varlığıyla artmaktadır. PD-L1 pozitif immün hücre saptanan vakalarda sağkalım oranı düşmektedir. Ayrıca çalışmamızda 24 vakada (%12) en az 1 adet PD-1 pozitif immün hücre varlığı saptanmıştır. Beyin invazyonu bulunan vakalarda PD-1 pozitif immün hücre oranı/sayısı istatistiksel anlamlı artış göstermektedir. Çalışmamızda sağkalıma etki eden risk faktörleri tek değişkenli Cox regresyon analiziyle değerlendirilmiş olup baktığımız değişkenler içerisinde yalnızca PD-L1 pozitif immün hücre görülen vakalarda ölüm riski 2, 456 kat artmaktadır. PD-1 pozitif immün hücrelerin varlığının sağkalım üzerine etkisi görülmemektedir. Mikrosatellit instabilite açısından 36 vakada (%18) en az 1 belirteç ile ekspresyon kaybı mevcuttur. Mikrosatellit instabilite ile PD-L1/PD-1 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Tartışma ve Sonuç

Meningiomlarda immünkontrol noktası molekülleriyle ilgili yapılan sınırlı sayıda çalışmada yüksek dereceli vakaların yüksek oranda PD-L1 ekspresyonu ile ilişkili olduğu ve farklı ekspresyon oranlarının varlığı (%0-80) dikkati çekmiştir (7, 8, 9). Literatürdeki farklı çalışmalarda yüksek PD-L1 ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (10, 11). Çalışmamızda yüksek PD-L1 ekspresyonu meningiomlarda tümör agresifliğiyle yakından ilişkili, sağkalım açısından kötü prognostik faktör olarak yorumlanmıştır. Literatürde immünoterapi tedavisi verilen rekürren meningiom vakalarında sağkalımın uzadığı saptanmış, immünoterapinin cerrahi veya radyasyon tedavisi alamayacak hasta grubunda tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (12). Halen devam eden birçok klinik faz deneyi mevcuttur (13). İmmünkontrol noktası moleküllerinin meningiomlardaki durumunun rutinde araştırılması, klinik deneyimlerin artmasıyla immünoterapinin umut verici bir tedavi yöntemi olabileceği öngörülebilir.

Kaynaklar

- Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro Oncol.* 2022 Oct 5; 24 (Supplement_5) :v1–95.
- Terabe M, Wu J. Rethinking immunotherapy in meningiomas. *Neuro Oncol.* 2021 Nov 2; 23 (11) :1812–3.
- Garzon-Muvdi T, Bailey DD, Pernik MN, Pan E. Basis for Immunotherapy for Treatment of Meningiomas. *Front Neurol.* 2020 Aug 28; 11 (August) :1–11.
- Zhang Y, Wang X, Shi M, Song Y, Yu J, Han S. Programmed death ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are associated with the clinical features in meningioma. *BMC Cancer.* 2022 Nov 12; 22 (1) :1171.
- Bupathi M, Wu C. Biomarkers for immune therapy in colorectal cancer: mismatch-repair deficiency and others. *J Gastrointest Oncol.* 2016 Oct; 7 (5) :713–20.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Pawel J Von, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK) : a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. 2019; 389 (10066) :255–65.
- El Jabbour T, Ross JS, Sheehan CE, Affolter KE, Geiersbach KB, Boguniewicz A, et al. PD-L1 protein expression in tumour cells and immune cells in mismatch repair protein-deficient and -proficient colorectal cancer: the foundation study using the SP142 antibody and whole section immunohistochemistry. *J Clin Pathol.* 2018 Jan; 71 (1) :46–51.
- Du Z, Abedalthagafi M, Aizer AA, McHenry AR, Sun HH, Bray M-A, et al. Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meningioma. *Oncotarget.* 2015 Mar 10; 6 (7) :4704–16. 55.
- Gerson G, Silva PGB, Soares CEL, Chagas GCL, Rangel AR, Rodrigues AKA, et al. Meningiomas and the tumor microenvironment: expression of PD-L1 and expression of PD-L1 and interferon-gamma in the prognosis. *J Bras Patol e Med Lab.* 2020; 56:1–8.
- Han SJ, Reis G, Kohanbash G, Shrivastav S, Magill ST, Molinaro AM, et al. Expression and prognostic impact of immune modulatory molecule PD-L1 in meningioma. *J Neurooncol.* 2016 Dec 13; 130 (3) :543–52. 54.
- Du Z, Abedalthagafi M, Aizer AA, McHenry AR, Sun HH, Bray M-A, et al. Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meningioma. *Oncotarget.* 2015 Mar 10; 6 (7) :4704–16.
- Nidamanuri P, Drappatz J. Immune checkpoint inhibitor therapy for recurrent meningiomas: a retrospective chart review. *J Neurooncol.* 2022; 157 (2) :271–6.
- Terabe M, Wu J. Rethinking immunotherapy in meningiomas. *Neuro Oncol.* 2021 Nov 2; 23 (11) :1812–3.

PSS-104 [Nöropatoloji] [Özet Metin]

YÜKSEK DERECELİ PEDIATRİK GLİAL TÜMÖRLERDE MISMATCH REPAIR (MMR) DURUMU

Meral Toker, Mehmet Arda İnan, Betül Öğüt, Aylar Poyraz
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Gliyal tümörler pediatrik yaş grubu maligniteleri içerisinde oldukça önemli yer tutan tümörlerdir. Tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu; kemoterapiden faydanın görülemediği ve radyoterapinin gelişen beyne olan yan etkileri nedeniyle uygulanmadığı pediatrik hastalarda immünoterapi bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Yetişkin solid tümörlerinde, DNA tamir bozukluklarının, immünoterapiden fayda gördüğü bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Ancak tedavilerin uygulanabilirliği geriye dönük insidental çalışmalarla ortaya konabilir. Bu çalışmada arşivimizde yer alan pediatrik yüksek dereceli gliyal tümörlerin İHK ile DNA tamir mekanizma bozukluğu içerip içermediği ortaya konmaya çalışılacaktır.

Gereç ve Yöntem: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bilgi Yönetim sisteminden 2010-2022 yılları arasında tanı almış beyin tümörleri listelenmiş olup yüksek dereceli pediatrik glial tümör grubuna girebilecek vakalar ortaya konmuştur. Bu vakalara ait H&E kesitler yeniden değerlendirilmiştir. Tanısı doğrulanmış ve yeterli materyale sahip vakalardan olarak MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS2 boyaları çalışılacaktır.

Bulgular: Toplamda 25 vaka elde edilmiştir. Bu vakalar yeniden incelendiğinde 1 vaka infant tipte hemisferik gliom, 3 vaka diffüz orta hat gliomu, 2 vaka yüksek dereceli pleomorfik ksantoastrozitom, 13 vaka tiplendirilmemiş pediatrik yüksek dereceli gliom grubunda, 5 vaka tiplendirilmemiş yüksek dereceli gliom grubunda değerlendirilmiş olup 2 vakada ise atipik teratoid/rabdoid tümör ile pleomorfik ksantoastrozitom ayrımı yapılamamıştır. Vakalardan 13 tanesi erkek çocuk, 12 tanesi kız çocuktur. En küçük vaka 3 ay 16 günlük; en büyük vaka 17 yaş 6 aylıktır. Yaş ortalaması 10.9 yıldır. Vakalardan 4 tanesi sağ olup diğer 21 vaka eksistur.

Sonuç: Mikrosatellit instabilitesi (MSI) ve mismatch repair bozukluğu (MMR) farklı ancak birbiri ile ilişkili çalışmalardır. MSI mikrosatellit olarak adlandırılan tekrarlayan DNA dizilerindeki değişiklikleri ifade eder. MMR ise DNA tamirinde görev alan mismatch repair genlerindeki fonksiyon bozukluğunu gösterir. MSI moleküler bir yöntem iken MMR immünohistokimyasal olarak bu proteinlerin eksprese edilip edilmediğini gösterir. Bu çalışmada daha ulaşılabilir yöntem olarak MMR tercih edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik, yüksek dereceli, glial tümörler

PSS-105 [Nöropatoloji] [Özet Metin]

PİLOSİTİK ASTROSİTOM HASTALARINDA NÜKS VE NÜKSÜZ SAĞ KALIM SÜRESİNİ BELİRLEYEN FAKTÖRLER: 30 YILLIK DENEYİM

Ibrahim Kulac¹, Irem Yenidogan², Banu Oflaz Sozmen², Arzu Baygul³, Soonmee Cha⁴, Melike Pekmezci⁵, Tarik Tihan⁵

¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı

³Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı

⁴University of California, San Francisco Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

⁵University of California, San Francisco Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Pilositik astrozitomlar (PA) çocukluk çağıının en sık izlenen intrakranial tümörüdür. Genellikle oldukça iyi seyirli olsalar da bazı hastalarda nüks kaçınılmazdır. Günümüze kadar yaş, lokalizasyon, rezeksiyon genişliği ve hatta moleküler özellikler de dahil olmak üzere çok sayıda prognostik fak-

tör nüks ve/veya sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmada pilositik astrozitomlarda nüks ve rekürrensiz sağ kalım süresi üzerinde etkili parametreler değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için University of California, San Francisco Patoloji Bölümünde 1989-2019 yılları arasında incelenmiş PA veya pilomiksoid astrozitom tanı hastalarının demografik, klinik, patolojik ve moleküler genetik verileri değerlendirilmiştir. Tümörlerin tanıları DSÖ 2021 sınıflandırmasına uygun olarak teyit edilmiştir. Hastaların nüksüz sağ kalım süreleri ve nüks hızları ile çeşitli parametrelerin ilişkisi araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 499 olgu dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 15,5 yıl olup ortalama takip süresi 78,5 aydır. Tümörlerin %52,6'sı posterior fossa, %42,3'ü supratentorial ve %5,1'i spinal yerleşimlidir. 321 hastanın 109'unda en az bir kere nüks görülmüş, hastalığa bağlı ölüm izlenmemiştir. Nüksüz sağ kalım süresi ve nüks hızında en belirleyici etkenin rezeksiyon genişliği olduğu görülmüştür. Gross total çıkartılan tümörlerde ortalama nüksüz sağ kalım süresi 321,0 ay iken, subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda bu süre 160,9 aydır (log rank, p <0.001). Moleküler verisine ulaşılan 187 hastada, yürütücü moleküler alterasyon tipi ile nüks ve nüksüz sağ kalım süresi ile ilişki gösterilememiştir. Bunun yanında FGFR alterasyonlarının sıklıkla supratentorial tümörlerde görüldüğü dikkati çekmiştir.

Sonuç: Pilositik astrozitom çocukluk çağıının en sık intrakranial tümörü olup genellikle iyi seyirlidir; PA'ye bağlı ölüm nadirdir ve serimizde hiç saptanmamıştır. Çalışmada tümör seyrini belirleyen en önemli faktörün rezeksiyon genişliği olduğu görülmüştür ve gross total rezeksiyon yapılan hastaların nüksüz sağ kalım sürelerinin anlamlı derecede uzun olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pilositik astrozitom, MSS tümörleri, pilositik, piloid, iyi sınırlı astrozitik gliomlar

PSS-106 [Patolojide Bilişim]

ÖN EĞİTİMLİ GÖRÜNTÜ İŞLEME MODELLERİNİN YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINA YÖNELİK SINIFLANDIRMA BAŞARIMLARININ TCGA-SARC VERİ SETİ KULLANILARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Hakan Tomaç¹, Mine Önenerk¹, Ahmet Emre Usta², Ali Seydi Keçeli³, Aydın Kaya³, Nil Çomunoğlu¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Hacettepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Yapay Zekâ Mühendisliği, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği, Ankara

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, dört farklı alt tipteki yumuşak doku sarkomunun (YDS) sınıflandırılmasını sağlayacak derin öğrenme modelleri geliştirilmiştir. Derin öğrenme yöntemlerinde dört farklı ön eğitilmiş model kullanılmıştır. Kullanılan modellerin başarımları, doğruluk (accuracy) oranları kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu yaklaşımla birlikte dijital patoloji uygulamalarına en uygun ön eğitilmiş model mimarisinin belirlenmesi ve bu mimariye dayanarak daha büyük verilerle yeni modellerin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Veri Seti olarak TCGA-SARC çalışması dahilinde GDC data portalında depolanan hematoksilen eozin boyalı yüksek çözünürlüklü dijital lam görüntüleri kullanılmıştır. Çalışmaya iğsi morfolojiye sahip “dediferansiye liposarkom”, “leiomyosarkom”, “malign periferik sinir kılıfı tümörü” ve “sinovyal sarkom” içeren eksizyonel biyopsi örneklerinin lamaları dahil edilmiştir. Veri seti eğitim ve test seti olarak ikiye ayrılmıştır. Yüksek çözünürlüklü görüntüler tümör bölgeleri hedef alacak şekilde “QUPATH” programı aracılığıyla işaretlenmiştir. Çalışmada “RESNET”, “VGG”, “EFFICIENTNET” ve “INCEPTION” ön eğitilmiş modelleri kullanılmıştır. Bu modeller, görüntü işleme alanında en sık kullanılan ve en yüksek doğruluk oranına sahip modeller oldukları için çalışmaya dahil edilmişlerdir. Ön eğitilmiş modeller, oluşturulan eğitim seti üzerinde eğitilmiştir. Eğitilen modeller test seti üzerinde değerlendirilecek ve başarımları raporlanacaktır. İlk olarak 4 yüksek çözünürlüklü resimden alınmış 4 bin küçük resim ile geliştirdiğimiz modeller RESNET 0.9502, INCEPTION 0.9497, VGG 0.916, EFFICIENTNET 0.2501 doğruluk oranıyla sonuç vermiştir.

Bulgular: Eğitim sonucunda, “RESNET”, “VGG”, “EFFICIENTNET” ve “INCEPTION” modellerinin doğruluk oranı araştırılacaktır. En yüksek doğruluk oranına sahip olan model belirlenecektir.

Sonuç: Elde edilen bulgular, gelecekte daha yüksek veri boyutuna sahip çalışmalarda uygunluğu belirlenen modelin yüksek verimlilikte model geliştirilmesi için kullanılabilirliğini gösterecektir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı bünyesinde 250 adet iğsi morfolojiye sahip YDS lamı içeren yeni bir veri seti oluşturulmuştur. Uygun modelin mimarisi örnek alınarak yürütülecek olan bu çalışmada, daha geniş veri setiyle daha yüksek verimlilikte modellerin geliştirilmesi hedeflenmektedir. Çalışmanın ilerlemeleri kongrede paylaşılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Görüntü işleme, sağlıkta yapay zeka, yumuşak doku sarkomu

Giriş**Yumuşak Doku Sarkomları**

Yumuşak doku sarkomları (YDS), çok sayıda farklı alt tipe sahip oldukça heterojen bir grubu temsil eden mezenkimal kökenli malign tümörlerdir (1). YDS’ler nadir olmakla birlikte, insidansı son on yılda istikrarlı bir şekilde artmıştır. Ayrıca çeşitli morbiditeler ve yüksek düzeydeki mortalite ile ilişkilidirler (2, 3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Yumuşak Doku ve

Kemik Tümörleri Sınıflandırmasının beşinci baskısına göre, yumuşak doku tümörlerinin yüzden fazla farklı histolojik alt tipi vardır ve bu çeşitlilik histolojik tipler arasında ayırıcı tanıya gidilme aşamasında birçok zorluğa sebebiyet vermektedir (4).

Çalışmamız bünyesinde histopatolojik olarak birbirinin ayırıcı tanısına giren ve patoloğlar açısından ayırıcı tanı zorluğu oluşturabilecek iğsi karakterdeki Dediferansiye Liposarkom, Leiomyosarkom, Sinovyal Sarkom ve Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü üzerine çalışılmıştır. Histopatolojik incelemenin tanıya gidiş sürecinde tüm tümör tiplerinin değerlendirilmesinde ortak olması ve bu süreçte kişisel yorumun en yoğun olduğu basmağı oluşturması sebebi ile hedef noktası olarak seçilmiştir.

Dijital Patoloji ve Görüntü İşleme

Tıbbi görüntü işleme alanında yapay zekâ teknolojileri, hızla gelişmektedir (5). Ancak tıbbi patoloji alanındaki çalışmalar, örnek sayısının az olması, dijitalleştirilen verinin büyük boyutları ve bu veriler üzerinde çalışmak için gereken yüksek bilgisayar gücünün sınırlılığı gibi zorluklar nedeniyle daha yavaş ilerlemektedir.

Bu zorlukların üstesinden gelmek için güncel yapay zekâ modelleri, dijital patolojiye uyarlanırken aktarımlı öğrenme (transfer learning) yöntemleri kullanılmaktadır. Aktarımlı öğrenme, daha önce belirli problemler için eğitilmiş derin öğrenme modellerinin farklı problemlereçözüm bulmak için kullanılmasını sağlamaktadır. Bu yaklaşım, dijital patoloji gibi sınırlı ve karmaşık veri yapılarına sahip alanlarda sıklıkla kullanılmaktadır.

Ancak, hangi ön eğitilmiş derin öğrenme modelinin dijital patoloji alanında en verimli ve etkili olduğu konusunda kesin bir bilgi yoktur. Bu nedenle, çalışmamızda en yaygın kullanılan derin öğrenme modellerinin dijital patolojideki başarımları karşılaştırılarak bu konuya ışık tutmak amaçlanmıştır.

Yöntem**Veri Seti**

Çalışmada Dediferansiye Liposarkom, Leiomyosarkom, Sinovyal Sarkom ve Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü vakaları kullanılmıştır. Veri seti olarak TCGA-SARC çalışmasının örneklerinden yararlanılmıştır. GDC veri portalında bulunan hematoksilen ve eozin boyanmış yüksek çözünürlüklü tarama görüntüleri incelenmiş ve çalışma için uygun olan vakalar seçilmiştir. Seçilen alt tiplerden toplamda 20 rezeksiyon lamı toplanmıştır. Dört alt tipin her birinden beş farklı vakaya ait birer cam seçilmiştir. Tüm materyalin %60’ından daha azında tümörlü doku bulunan lamalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Veri seti, tümör bölgeleri tümör olmayan bölgelerden ayırt etmek için etiketlenmiştir. İşaretleme işlemi dijital ortamda QuPath (6) platformu kullanılarak tümörlü bölgenin işaretlenmesiyle gerçekleştirilmiştir. İşaretleme sırasında, rutin klinik uygulamaları simüle etmek için preparatların hazırlanma sürecinde oluşan artefaktlar (boyama hataları, doku kalıntıları

ve ayrışmaları, kalın kesitler) işaretlenen tümör alanına dahil edilmiştir.

Ön İşleme

İşaretlenen veri setindeki tümörlü alanlar kullanıma hazır hale getirilmiştir. Döşeme işlemi ile 384x384 piksel boyutlarında kareler elde edilmiştir. 20 lam görüntüsünden elde edilen kareler arasından her vakadan rastgele 2 bin örnek seçilmiştir. Sonuç olarak her alt gruptan ve her vakadan aynı sayıda olacak şekilde toplamda 40 bin örnek seçilmiş ve çalışmaya bu örnekler üzerinden devam edilmiştir.

Model Eğitimi ve ÇaprazDoğrulama

Model eğitimleri ve testler Google Colab Pro+ sistemi üzerinde çalışan Nvidia A100 40 GB ekran kartları kullanılarak yapılmıştır. Ön eğitilmiş modellerin uygun versiyonları seçilirken ve veri seti oluşturulurken sistemden kaynaklı limitlemeler göz önünde bulundurulmuştur.

Ön eğitilmiş modellerde; 25. 6M parametrelili ResNet50V2, 143M parametrelili VGG19, 24M parametrelili InceptionV3, 21. 6M parametrelili EfficientNetV2S seçilmiştir. Seçim aşamasında, en çok kullanılan ve üzerine geliştirme yapılan ön eğitilmiş model yapıları olmaları sebebi ile çalışmada bu ön eğitilmiş modeller kullanılmıştır.

Veri seti kullanılarak dört farklı model tipi, model karmaşıklığı arttırılmadan modellerin baz başarımlarını görebilmek için minimum gereklilikte katman eklemesi yapılarak çapraz doğrulama metoduyla eğitilmiştir. Modellerin oluşturulması süresince sınıflama doğruluğu ve model yapısının yalınlığı aynı anda gözetilmiştir. Eğitilebilir parametrelerin sayısı arttırılmamaya çalışılmıştır. Ön eğitilmiş modellerin mevcut parametreleri dondurulmuş ve sadece eklenen katmanlar ile eğitim yapılmıştır. Ön eğitilmiş modellerden çıkan özellikler bir örnekleme ve iki tam bağlantılı katmandan oluşan sınıflandırma kısmıyla probleme uyarlanmıştır. Eğitilmiş modellerin başarıları çapraz doğrulama metoduyla sınıflama doğruluğu, keskinlik ve geri-çağırma ile takip edilmiştir. Veri seti doğrulama için %80'e %20 şeklinde bölünmüş ve %20'lik kısmı doğrulama için ayrılmıştır. Çapraz doğrulama yapılırken vakalar arasında veri sızması olmamasına dikkat edilmiştir. Çapraz doğrulama sırasında her bir alt gruba ait bir vaka tamamen doğrulama setine dahil edilmiştir. 20 vakanın 4 tanesi doğrulama setinde 16 tanesi eğitim setinde olacak şekilde 5 farklı bölüm işlemi gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

Başlangıçta, 4 adet tam lam görüntüsü (Whole Slide Image) kullanılarak oluşturulan veri kümesi her bir alt tipten biner adet olacak şekilde toplamda 4 bin örnek seçilmiştir. Bu örnekler eğitim ve doğrulama seti şeklinde vakalar arasında ayırımı gözetilmeden her sınıftan aynı oranda olacak şekilde %80'e %20 oranlarında bölünmüştür. %20'lik kısmı doğrulama seti olarak ayrılmıştır. Eğitilmiş modeller üzerinde doğrulama setinde sırasıyla aşağıdaki sınıflama doğruluk oranlarına ulaşılmıştır: "ResNet50V2: 0.95", "VGG19: 0.94", "EfficientNetV2S: 0.25",

"InceptionV3: 0.91". Veri kümesinin daha büyük kesiminin kullanıldığı ikinci aşamada, 20 tam slayt görüntüsü (Whole Slide Image) kullanılarak oluşturulmuş 40 bin kareden oluşan yeni bir alt veri seti oluşturulmuştur. Yaptığımız 5 çapraz doğrulama sonucunda ön eğitilmiş modeller kullanılarak eğitilmiş modellerde doğrulama seti üzerinde belirtilen ortalama sınıflama doğruluk oranlarına ulaşılmıştır: "ResNet50V2: 0.49", "VGG19: 0.41", "EfficientNetV2S: 0.27", "InceptionV3: 0.39". Ortalama değerler hesaplanırken her bir modele ait 5 farklı testin ortalamaları alınmıştır.

Tartışma

Çalışmamızın sonuçlarına göre, dijital patoloji alanında derin öğrenme problemlerinde, en çok tercih edilen ön eğitilmiş modellerden olan ResNet50v2'in katman mimarisi, yüksek başarıma sahip modeller geliştirmek için daha uygun olduğu gözlenmiştir. İlerleyen çalışmalarda yardımcı tanı sistemlerinin daha da geliştirilmesi ve rutin pratiğe entegre edilmesi beklenmektedir. Bu sayede hastaların referans merkezlere bağımlılığı azalacak ve tanısal işlemlerini buldukları merkezlerde gerçekleştirebileceklerdir. Hızlı ve verimli sistemler, gereksiz tanısal işlemleri ve tedavi gecikmelerinden kaynaklanan ekonomik ve tıbbi sorunları minimuma indirebilecektir.

İlk çalışmamızın sonuçlarına dayanarak, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 250 adet işçi morfolojili YDS lamı içeren yeni bir veri seti hazırlanmış ve çalışma planı oluşturulmuştur. Bu çalışmada, ResNet50V2 modelinin mimarisi temel alınarak daha geniş bir veri setiyle daha yüksek verimlilikte modeller geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Kaynaklar

1. van der Graaf, W. T. A., Orbach, D., Judson, I. R., & Ferrari, A. (2017). Soft tissue sarcomas in adolescents and young adults: a comparison with their paediatric and adult counterparts. *The Lancet. Oncology*, 18 (3), e166-e175. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30099-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30099-2)
2. Foersch, S., Eckstein, M., Wagner, D. C., Gach, F., Woerl, A. C., Geiger, J., Glasner, C., Schelbert, S., Schulz, S., Porubsky, S., Kreft, A., Hartmann, A., Agaimy, A., & Roth, W. (2021). Deep learning for diagnosis and survival prediction in soft tissue sarcoma. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*
3. Toro J. R., Travis L. B., Wu H. J., Zhu K., Fletcher C. D. M., Devessa S. S. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26, 758 cases. *Int. J. Cancer*. 2006; 119:2922-2930. doi:10.1002/ijc. 22239.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours [Internet]. Lyon (France) : International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 3). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/33>.
5. Pesapane, F., Codari, M., & Sardanelli, F. (2018). Artificial intelligence in medical imaging: threat or opportunity? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine. *European Radiology Experimental*, 2 (1), 35.

- Bankhead, P., Loughrey, M. B., Fernández, J. A., Dombrowski, Y., McArt, D. G., Dunne, P. D., McQuaid, S., Gray, R. T., Murray, L. J., Coleman, H. G., James, J. A., Salto-Tellez, M., & Hamilton, P. W. (2017). QuPath: Open-source software for digital pathology image analysis. *Scientific reports*, 7 (1), 16878. [DOI: 10.1038/s41598-017- 17204-5]
- Cai, L., Gao, J., & Zhao, D. (2020). A review of the application of deep learning in medical image classification and segmentation. *Annals of translational medicine*, 8 (11), 713.

PSS-107 [Patolojide Bilişim]

YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ DİJİTAL GÖRÜNTÜ ANALİZİ İLE SIVI BAZLI PAP SMEAR TESTLERİNİN OTOMATİK TANILANMASI İÇİN SÜREKLİ ÖĞRENEN SİSTEM GELİŞTİRİLMESİ

Gökhan Akgün¹, Gülfize Coşkun², Fikret Dirilenoğlu³,

Cavit Kerem Kayhan⁴, Dionysis Goularas⁵

¹Technomind Dijital Sistemler A. Ş., BÜDOTEK Teknopark Dudullu Org. Sanayi DES-2 Cad. No:8/4 Ümraniye, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Mekatronik Mühendisliği, İstanbul, Türkiye

³Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kıbrıs

⁴Acıbadem Üniversitesi, Maslak Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

⁵Yeditepe Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı, Mühendislik Fakültesi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Yapay zeka destekli pap smear tanısı alanında yapılan birçok çalışmada Herlev ya da SIPakMed isimli iki veri setinden biri kullanılmıştır. Bu çalışmalarda, tek merkezden gelen veri setlerinde kullanılan modeller yüksek tanı doğruluk oranı sağlarken, farklı merkezlerden gelen veriler ile bir karışık veri seti oluşturulduğunda geliştirilmiş olan yapay zeka yazılımlarının doğruluk oranı oldukça düşmektedir. Amacımız, sürekli öğrenme (continual learning) yöntemini kullanarak karışık veri setlerinde yüksek bir tanı doğruluğuna ulaşacak bir yapay zeka modeli geliştirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda açık erişime sahip Herlev ve SIPakMed veri setleri kullanılmıştır. Bu kaynaklardan Herlev'de patologlarca belirlenen yedi tanı kategorisi ve 256x256 kare görüntüde toplam 917 hücre; SIPakMed'de ise beş tanı kategorisi ve 4049 hücre görüntüsü bulunmaktadır. Bu veri setlerini kullanan çalışmalar, model geliştirme aşamasında ResNet, VGGNet gibi modelleri kullanmışlardır. Bu çalışmada, iki veri setini karıştırarak 3980 hücrede continual learning modeli geliştirilip sonuçlar elde edilmiştir.

Bulgular: Herlev ve SIPakMed veri setlerini geliştiren ekibin gerçekleştirdiği çalışmalardan Herlev veri seti ile eğitimde, test veri setinin aynı olması durumunda yedi tanı kategorisinde doğruluk oranı %95.11, sensitivite %91 ve F1 skoru %93'tür. SIPakMed

veri seti ile eğitimde ve test veri setinin aynı olması durumunda beş tanı kategorisinde modelin doğruluk oranı %98.77, sensitivite %99 ve F1 skoru %99 bulunmuştur. Veri setleri birleştirilerek Herlev modeli ile eğitim ve teste tabi tutulduğunda yedi tanı kategorisinde modelin doğruluk oranı %72.76, sensitivite %79 ve F1 skoru %71'e düşmüştür. Aynı karışık veri setinde continual learning modeli uyguladığımızda doğruluk oranı %95.11, sensitivite %94 ve F1 skoru %95 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda kullanılan continual learning modeli ile farklı merkezlerden gelen pap smear dijital verilerinde yedi tanı kategorisi içeren sınıflamada başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bir sonraki aşamada kendi veri setimizi oluşturmak üzere çok sayıda merkezden 5.000 adet sıvı bazlı pap smear preparatı ve klinikopatolojik veriler talep edilmiş olup, continual learning çalışmasına dahil edilecektir.

Anahtar Kelimeler: Derin Öğrenme, Dijital Patoloji, Sıvı Bazlı Pap Smear, Yapay Zeka

Amaç

Serviks kanseri dünya çapında kadınlar arasında en ölümcül ve yaygın görülen hastalıklardan biridir. Erken bir aşamada tespit edilirse tamamen tedavi edilebilir, ancak uzun ve maliyetli teşhis uygulamaları, toplum bazında tarama yapılmasını zorlaştırmaktadır. Yeni teknolojilerin sunduğu imkanlar ile dijital patoloji ve yapay zeka çalışmaları, modern ve dijital laboratuvar ortamında giderek önem kazanmaktadır (1). Pap smear tanısı için yapay zeka kullanılan çok sayıda çalışmada Herlev ya da SIPakMed isimli iki veri setinden biri kullanılmıştır. Bu çalışmalarda, tek merkezden gelen veri setlerinde kullanılan modeller yüksek tanı doğruluk oranı sağlarken, farklı merkezlerden gelen veriler ile bir karışık veri seti oluşturulduğunda geliştirilmiş olan yapay zeka yazılımlarının doğruluk oranı oldukça düşmektedir. Amacımız, continual learning (sürekli öğrenme) yöntemini kullanarak karışık veri setlerinde yüksek bir tanı doğruluğuna ulaşacak bir yapay zeka modeli geliştirmektir.

Gereç ve Yöntem

Smear görüntülerinin analizinde hücre çekirdeği özellikleri büyük önem taşır. Bu nedenle, smear görüntülerinin analizi, görüntüden hücreleri ve çekirdek bölgelerini tespit etme (segmentasyon) (2) ve bu hücrelerin özelliklerine göre sınıflandırılması olmak üzere birbirini izleyen iki kısım şeklinde planlanmıştır. Bu iki kısım için de kullanıma açık olan veri setleri kullanılarak ön çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada hem klasik görüntü işleme yöntemleri hem de evrimsel sinir ağı bazlı derin öğrenme yöntemleri kullanılmıştır. Derin öğrenmenin doğası gereği veri miktarı arttıkça sonuçların daha iyiye gideceği de göz önünde bulundurularak ön çalışma çıktılarının oldukça iyi sonuçlar vadettiği gözlemlenmiştir.

Bu çalışmada açık erişime sahip Herlev ve SIPakMed veri setleri kullanılmıştır. Bu kaynaklardan Herlev'de patologlarca belirlenen yedi tanı kategorisi ve 256x256 kare görüntüde toplam 917 hücre görüntüsü bulunmaktadır.

Yedi tanı kategorisi şu şekilde sınıflandırılmıştır: Normal: süperfisyel skuamöz epitel, intermediate skuamöz epitel, kolumnar epitel; anormal: hafif skuamöz non-keratinize displazi, orta derecede displazi, şiddetli displazi ve karsinoma in situ (3). SIPakMed’de ise beş tanı kategorisi ve toplam 966 preparattan oluşan 4049 hücre görüntüsü bulunmaktadır. Beş tanı kategorisi şu şekilde sınıflandırılmıştır: süperfisyel-intermediate hücreler, parabazal hücreler, koilositik hücreler, metaplastik ve diskeratotik (4). Her iki veri setini kullanan çalışmalar, model geliştirme aşamasında ResNet, VGGNet gibi modelleri kullanmışlardır. Bu tek merkezli veri setinde çalışmalar yürüterek %95,11 ve %98,77 gibi doğruluk oranları elde edilmiştir (5). Bu çalışmada, iki veri setini karıştırarak toplam 3980 hücreden oluşan bir karışık veri seti elde ederek continual learning modeli geliştirilip sonuçlar elde edilmiştir.

Bulgular

Herlev ve SIPakMed veri setlerini geliştiren ekibin gerçekleştirdiği çalışmalardan Herlev veri seti ile eğitimde, test veri setinin aynı olması durumunda yedi tanı kategorisinde doğruluk oranı %95,11, sensitivite %91 ve F1 skoru %93’tür. SIPakMed veri seti ile eğitimde ve test veri setinin aynı olması durumunda beş tanı kategorisinde modelin doğruluk oranı %98,77, sensitivite %99 ve F1 skoru %99 bulunmuştur. Veri setleri birleştirilerek Herlev modeli ile eğitim ve teste tabi tutulduğunda yedi tanı kategorisinde modelin doğruluk oranı %72,76, sensitivite %79 ve F1 skoru %71’e düşmüştür. Aynı veri setlerinde karışık halde continual learning modeli uyguladığımızda doğruluk oranı %95,11, sensitivite %94 ve F1 skoru %95 olarak bulunmuştur.

Sonuç

Bu çalışmada, karışık veri setlerinde yüksek bir tanı doğruluğuna ulaşmak için continual learning yöntemi kullanan bir yapay zeka modeli geliştirmeyi amaçladık. Bu amaçla, açık erişime sahip Herlev ve SIPakMed veri setlerini birleştirerek toplam 3980 hücreden oluşan bir veri seti oluşturduk ve bu veri setinde continual learning modelimizi test ettik. Bu model ile farklı merkezlerden gelen dijital Pap smear verilerinde yedi tanı kategorisi içeren sınıflamada başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bir sonraki aşamada kendi veri setimizi oluşturmak üzere çok sayıda merkezden 5.000 adet sıvı bazlı pap smear preparatı ve klinikopatolojik veriler talep edilmiş olup, continual learning çalışmasına dahil edilecektir.

Kaynaklar

- Şensu, Sibel, Nusret Erdoğan, and Yeşim Saliha Gürbüz. Patolojide Dijital Çağ ve Yapay Zekâ: Temel Bilgiler. Türkiye Klinikleri. Tıp Bilimleri Dergisi 40.1 (2020) : 104-112.
- ZHOU, Yanning, et al. IRNet: Instance relation network for overlapping cervical cell segmentation. Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention–MICCAI 2019: 22nd International Conference, Shenzhen, China, October 13–17, Proceedings, Part I 22. Springer International Publishing, (2019) : 640-648.

- Jantzen, Jan, et al. Pap-smear benchmark data for pattern classification. Nature inspired smart information systems (NiSIS 2005) (2005) : 1-9.
- Plissiti, Marina E., et al. SIPAKMED: A new dataset for feature and image based classification of normal and pathological cervical cells in Pap smear images. 25th IEEE International Conference on Image Processing (ICIP). IEEE, 2018.
- Ke, Jing, et al. Quantitative analysis of abnormalities in gynecologic cytopathology with deep learning. Laboratory Investigation 101. 4 (2021) : 513-524.

PSS-108 [Patolojide Bilişim] [Özet Metin]

DİJİTAL PATOLOJİ VERİ BOYUTLARININ DÜŞÜRÜLMESİNDE YAZILIMSAL ÇÖZÜM

Veysel Olgun, Gülfiye Coşkun

Technomind Dijital Sistemler A. Ş., BÜDOTTEK Teknopark, Dudullu Organize Sanayi DES 2 Cad. No:8/4, 34775 Ümraniye/İstanbul

ÖZET

Amaç: Dijital patoloji cihazlarının patoloji laboratuvarlarına entegrasyonu yüksek depolama alanları ve yüksek maliyet gibi zorlukları beraberinde getirmektedir. Bu cihazlar, 15x15mm2 bir alan için 450MB ile 10GB seviyelerinde bir veri boyutu üretir (z-stack dahil). Kişisel Verilerin Korunması Kanunu’na göre hasta verilerinin en az 5 yıl saklanması gerekmektedir. Bu nedenlerle dijital veri boyutlarının küçük olması hastanelerin dijital patoloji adaptasyonunda ve maliyet açısından büyük kolaylıklar sağlayacaktır. Bu amaçla patoloğların tanı sürecini etkilemeyecek şekilde dijital patoloji tarayıcı cihazlar tarafından üretilen büyük verilerin daha küçük ve kolay saklanabilir boyutlara dönüştürülmesi için OptiSize yazılımı geliştirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Beş farklı tarayıcı cihazdan birçok dijital görüntü elde edilmiştir. Görüntülerin dosya boyutları, pixel boyutları, gürültü sinyalleri, formatları ve resim kalite değerleri incelenmiştir. Dosyaların yeniden boyutlandırılması için, kayıplı algoritma kullanıldı. OptiSize ile Boyutlandırılan dosyalardaki görüntülerin, orijinal görüntü ile değerlendirilmesinde Peak Signal to Noise Ratio (PSNR) ve Structural Similarity Index Measure (SSIM) yöntemleri kullanıldı. 24 bit bir RGB (Her kanal 8 bit) resim için iyi kabul edilen PSNR aralığı 30-50dB arası ve SSIM içinse ortalama olarak 0.95-1 değerleridir. Tarayıcı cihaz tarafından oluşturulan görüntü ile yeniden boyutlandırılmış dosyalardaki görüntü arasındaki yapısal ve pixel bazlı benzerlik oranının yüksek çıkması neticesinde OptiSize yazılımı geliştirildi. Yeni görüntüler 5 patoloji, 1 biyolog ve 2 mühendis tarafından değerlendirildi.

Bulgular: Farklı cihazlardan üretilmiş olan dijital Whole Slide Image (WSI) görüntülerde OptiSize yazılımı hem matematiksel olarak hem de uzman değerlendiricilerin

incelemesi sonucunda başarılı sonuçlar sergilemiştir. Dosya boyutları kaliteden taviz vermeden %45 ile %60 oranında küçültülebilmektedir. PSNR analizinde >35dB ve SSIM benzerlik oranında ise >0.94 değerleri gözlemlenmiş olup, başarı oranı ideal sınırlar içindedir.

Sonuç: OptiSize yazılımı, büyük boyutlara sahip dijital görüntüleri %45-60 oranında küçültülebilmektedir. Teknik incelemelerde görüntü kalitesinin ideal sınırlar içinde olduğu saptanmıştır. Yeni görüntüler uzmanlarca orijinal görüntü ile kıyaslanmış ve arada gözle görülebilir bir farklılık olmadığı bildirilmiştir. Yazılımımız, oldukça maliyetli olan dijital görüntü depolama alanında hastanelere önemli maliyet tasarrufları sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Dijital patoloji, dosya boyutunu düşürme, görüntü işleme, dijital patoloji dosya boyutu

PSS-109 [Patolojide Bilişim]

TÜRKİYE'DE PATOLOGLAR ARASI SOSYAL MEDYA KULLANIMININ YAYGINLIĞI VE ÖNEMİ

Semra Uzun Erkal, Büşra Özbek, Seda Duman Öztürk
Kocaeli Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Kocaeli

ÖZET

Amaç: Globalleşen dünyayla birlikte tüm dünyadaki insanlarla iletişim kurmak kaçınılmaz bir hal almıştır (1). Günümüzde sosyal medya hesaplarımız sadece özel hayatlarımızı paylaştığımız platformlar olmanın dışında profesyonel ilişkiler kurduğumuz, akademik gelişmeleri takip ettiğimiz, profesyonel anlamda kendimizi eğittiğimiz, akademik bilgi alışverişinde bulunduğumuz eğitim platformlarına dönüşmüştür (1, 2). Biz de patoloğlar arasında, patoloji açısından sosyal medya kullanımının yaygınlığını, etkinliğini ve önemini araştırmak amacıyla bir anket çalışması yapmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Google Forms aracılığıyla anket oluşturup, sosyal medya üzerinden patoloğlara ulaştırdığımız anketimize, gönüllü olarak katılan kişiler dahil edildi.

Bulgular: Anketimize şu ana kadar, bir aylık süreçte, 115 kişi katılmış bulunmaktadır. Yanıt verenlerin çoğunluğunu 5 yıldan fazla deneyimi olan (%54,2) uzman hekimler (%41,7) oluşturmaktadır. Anketimize katılan kişilerin %80'i sosyal medyayı patoloji ile ilgili kullandığını belirtmiştir. Bu amaçla sosyal medya platformlarından en çok WhatsApp'ı (%43,5), en az LinkedIn'i (%2,2) kullandıkları saptanmıştır. Ancak ankete katılan kişiler, sosyal medya platformlarından Twitter'ın (%35,9) patoloji pratiği açısından daha kullanışlı olduğunu belirtmiştir. Anketimize katılan patoloğlar arasında sosyal medya platformları patoloji açısından daha çok eğitici-öğretici (%79,3), bilimsel toplantıların takibi/duyurusu (%78,3) amacıyla kullanılmaktadır. En çok "ipuçları/püf noktaları" tarzındaki paylaşımlar (%39,1) dikkat çekerken, bunu vaka paylaşımları (%29,3) takip etmektedir.

Sonuç: Patolog olarak sosyal medya aracılığıyla bilgi paylaşımının patoloji kariyerindeki öneminden literatürde bahsedilmiştir (3). İlk 2015 yılındaki United States and Canadian Academy of Pathology (USCAP) yıllık toplantısı, 24 gönüllü katılımcı tarafından Twitter üzerinden canlı olarak aktarılmış ve 5 milyondan fazla etkileşim almıştır (4). Ulusal ya da uluslararası patoloji kuruluşları tarafından bu şekilde, sosyal medyadaki aktarımlar güncel gelişmeleri, kurs programlarını, literatürdeki değişiklikleri takip edebilmeyi kolaylaştıracaktır. Verilerimize göre Türkiye'de patoloğlar arasında da sosyal medyanın patoloji pratiğinde kullanılması yönünde bir farkındalık mevcuttur. Sonuçlarımız; çeşitli kurumlardan anketimize katılan patoloğlar arasında, patoloji bağlamında en çok kullanılan sosyal medya platformunun WhatsApp olduğunu ve sosyal medyanın Türkiye'deki patoloğlar için eğitimden konsültasyona farklı kullanım alanları olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Patolog, sosyal medya, Twitter, WhatsApp

Amaç

İnternetin gelişmesi ve kullanımının hızla yaygınlaşması dünyanın dört bir yanından insanlarla iletişim kurmayı kolaylaştırmıştır. Globalleşen dünyayla birlikte tüm dünyadaki insanlarla iletişim kurmak kaçınılmaz bir hal almıştır (1). Günümüzde sosyal medya hesaplarımız sadece özel hayatlarımızı paylaştığımız platformlar olmanın dışında profesyonel ilişkiler kurduğumuz, akademik gelişmeleri takip ettiğimiz, profesyonel anlamda kendimizi eğittiğimiz, akademik bilgi alışverişinde bulunduğumuz eğitim platformlarına dönüşmüştür (1). Biz de patoloğlar arasında, patoloji açısından sosyal medya kullanımının yaygınlığını, etkinliğini ve önemini araştırmak amacıyla bir anket çalışması yapmayı planladık.

Yöntem

Google Forms aracılığıyla oluşturup, süre kısıtlaması olmadan, dijital platformlar üzerinden patoloğlara ulaştırdığımız anketimize gönüllü olarak katılan kişiler; yaş, cinsiyet, şu anda çalışmakta oldukları pozisyon, çalıştıkları kurum, ne kadar süredir patolog olarak çalıştıkları, akademik ünvanlarını belirtmeleri istendi. Bunun dışında gönüllülerin sosyal medya kullanıcısı olup olmadıkları, sosyal medyayı patoloji ile ilgili kullanıp kullanmadıkları, sosyal medyayı patoloji ile ilgili olarak hangi amaçla kullandıkları, sosyal medya üzerinden yapılan patoloji ile ilgili ne tür paylaşımların daha çok ilgi çekici olduğu, hangi sosyal medya platformunu patoloji ile ilgili olarak daha aktif kullandıkları, hangi sosyal medya platformunun patoloji açısından daha kullanışlı olduğu ve sosyal medyanın patoloji eğitimine katkısının olup olmayacağı sorularına yanıt verilmeleri sağlandı.

Bulgular

Anketimize katılanların sayısı 124'tür. Yanıt verenlerin 101 (%81,5)'i kadın, 22 (%17,7)'si erkektir. 20-30 yaş aralığında bulunan kişilerin sayısı 18 (%14,5), 31-40 yaş aralığında bulu-

nan kişilerin sayısı 48 (%38,7), 41-50 yaş aralığında bulunan kişilerin sayısı 27 (%21,8), 50 yaş üzerinde olanların sayısı 31 (%25)'dir. Çalıştıkları pozisyonlara göre ankete katılanların 54 (%43,5)'ü uzman, 46 (%37,1)'si akademisyen, 19 (%15,3)'ü tıpta uzmanlık öğrencisi, 3 (%2,4)'ü emekli, 1 (%0,8)'i özel bir laboratuvarında mesul müdür, 1 (%0,8)'i yandal asistanıdır. Akademisyenlerin 23 (%50)'ü profesör, 13 (%28,3)'ü doçent, 10 (%21,7)'ü doktor öğretim üyesidir. 5 yıl ve 5 yıldan az uzman olarak çalışanların sayısı 29 (%53,7), 5 yıldan fazla uzman olarak çalışanların sayısı 25 (%46,3)'dir. 91 (%73,4) kişi üçüncü basamak sağlık hizmetleri veren bir devlet kuruluşunda (üniversite hastanesi/egitim araştırma hastanesi), 16 (%12,9)'sı devlet hastanesinde, 1 (%0,8)'i özel bir projede çalışmakta olup 1 (%0,8) kişi ise online serbest meslek yapmaktadır. Ankete katılan 124 katılımcının 101 (%81,5)'i sosyal medyayı patoloji alanı ile ilgili olarak kullanmaktadır. Kullanılan sosyal medyalardan en çok tercih edileni 42 (%41,6) ile Whatsapp'tır. Whatsapp'ı sırasıyla 19 (%18,8) kişi ile Instagram, 18 (%17,8) kişi ile Twitter, 10 (%9,9) kişi ile Youtube, 8 (%7,9) kişi ile Facebook, 2 (%2) kişi ile LinkedIn ve 2 (%2) kişi ile Telegram izlemektedir. Ankete katılanlar sırasıyla Twitter (%35,6), Youtube (%20,8), Whatsapp (%18,8), Facebook (%11,9), Instagram (%7,9), Telegram (%4) ve Pubmed (%1)'in patoloji pratiği açısından daha kullanışlı olduğunu belirtmiştir. Sosyal medyayı patoloji alanında kullanan katılımcıların 82 (%81,2)'si eğitici öğretici, 79 (%78,2)'ü bilimsel toplantıların takibi, 56 (%55,4)'sı vaka danışma/konsültasyon 51 (%50,5)'i literatürdeki güncel gelişmelerin takibi, 12 (%11,9)'si patolojinin tanıtılması, 12 (%11,9)'si bilimsel çalışma yapmak amacıyla kullanmaktadır. Sosyal medyada patoloji ile ilgili yapılan paylaşımlardan ilgiyi en çok ipuçları ve püf noktaları (%39,6) paylaşımları çekmektedir. Bu paylaşımların yanı sıra sırasıyla vaka paylaşımları (%30,7), bilimsel toplantı/kurs ilanları (%20,8), patolojide yeni teknolojilerin takibi (%5,9) ve makale paylaşımları (%3) da ilgi çekmektedir. Ankete katılanların %98'i sosyal medyanın patoloji eğitimi açısından faydalı olabileceğini düşünmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Kısıtlı sayıda kişiye ulaşılmış olsak da Türkiye'de patoloğlar arasında sosyal medyanın patoloji pratiğiyle ilgili olarak kullanılması ile ilgili bir farkındalık mevcuttur. Elde ettiğimiz sonuçlar; çeşitli kurumlardan anketimize katılan, farklı yaş ve tecrübeye sahip patoloğlar arasında, patoloji bağlamında en çok kullanılan sosyal medya platformunun WhatsApp olduğunu ve sosyal medyanın Türkiye'deki patoloğlar için eğitimden konsültasyona pek çok kullanım alanı bulduğunu ortaya koymuştur.

Sonuç olarak; sosyal medya hesaplarının yerinde ve doğru kullanılması bilimsel iletişim ve iş birliğinde devrim yaratabilir. Sosyal medya aracılığıyla bilgi paylaşımı geleneksel yöntemlerin aksine oldukça hızlı olmakta, eş zamanlı olarak birbirinden çok farklı yerlerdeki patoloğlar arasında konsültasyon, vaka üzerinde beyin fırtınası yapabilmek ve kariyer

danışmanlığı gibi olanaklar sağlamaktadır (2). Patolog olarak sosyal medya aracılığıyla bilgi paylaşımında bulunmak kariyerimizi ve bilgi dağarcığımızı zenginleştirerek büyütecektir (1). İlk olarak 2015 yılında United States and Canadian Academy of Pathology (USCAP) yıllık toplantısı, 24 gönüllü katılımcı tarafından Twitter üzerinden canlı olarak aktarılmış ve >5 milyondan fazla etkileşim almıştır (3). Sosyal medyanın etkisi akademik kurumlar tarafından da giderek kabul edilmekte olup Mayo Clinic (Rochester, Minnesota) gibi bazı kurumlar sosyal medya faaliyetlerini akademik terfi ölçütlerine dahil etmişlerdir (4). Ulusal ya da uluslararası patoloji kuruluşları tarafından sosyal medya üzerinden yapılan aktarımlar güncel gelişmeleri, kurs programlarını, literatürdeki değişiklikleri takip edebilmeyi kolaylaştıracaktır.

Kaynaklar

1. Oltulu, P., Mannan, A. S. R., & Gardner, J. M. (2018). Effective use of Twitter and Facebook in pathology practice. *Human pathology*, 73, 128–143. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.12.017>
2. Eric F. Glassy; The Rise of the Social Pathologist: The Importance of Social Media to Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 1 October 2010; 134 (10) : 1421–1423. doi: <https://doi.org/10.5858/2010-0255-ED.1>
3. Cohen, D., Allen, T., Balci, S. et al. #InSituPathologists: how the #USCAP2015 meeting went viral on Twitter and founded the social media movement for the United States and Canadian Academy of Pathology. *Mod Pathol* 30, 160–168 (2017). <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.223>
4. Freitag, C. E., Arnold, M. A., Gardner, J. M., & Arnold, C. A. (2017). If you are not on social media, here's what you're missing! #DoTheThing. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 141 (11), 1567-1576.

PSS-110 [Patolojide Bilişim] [Özet Metin]

BİR ŞEHİR HASTANESİ PATOLOJİ BÖLÜMÜNDE ALTI SİGMA METODOLOJİSİ İLE HATA AZALTMA STRATEJİSİ

Hazal İzol Özmen, Başak Özcan, Zeynep Tosuner
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Amaç: Patoloji laboratuvarında kalite yönetiminin en önemli unsurlarından biri yaşanabilecek aksaklıkların önlenmesi için gerekli düzenlemelerin yapılması ve buna rağmen hata meydana geldiyse bunların kayıt altına alınmasıdır. Altı Sigma, 1986 yılında Motorola tarafından geliştirilen, birçok iş sektöründe uygulanan bir yönetim stratejisidir. Altı Sigma, hataların nedenlerini belirleyip ortadan kaldırarak ve süreçlerdeki çeşitliliği azaltarak iş kalitesini artırmaya çalışır. Altı

sigma süreci, tüm ürünlerin %99.99966'sının kusursuz olduğu bir süreçtir (milyonda 3.4 hata). Patoloji laboratuvarlarında Altı Sigma yaklaşımıyla yapılan iyileştirmeler ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda Altı Sigma yaklaşımını kullanarak hata azaltma stratejisi planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Tanımlama, Ölçme, Analiz, İyileştirme ve Kontrol aşamalarından oluşmaktadır. Patoloji bölüm performansını düşürebilecek veya sonuçlarda sapmalara neden olabilecek her türlü durum "hata" olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda prospektif olarak 4 ay boyunca preanalitik, analitik ve postanalitik dönemde meydana gelen hatalar ele alındı, bu hatalar 4M metoduna göre sınıflandırıldı (insan (man), makine, materyal, metod).

Öncelikle sistemdeki sorunlar tanımlandı. İlk iki ay boyunca bölümümüzde fark edilen hataların ölçümü yapıldı. Bu amaçla tüm kullanıcılar tarafından erişilebilen bir "iç kalite" dosyası oluşturuldu. Bu dosyada patoloji içi süreçte fark edilen hata, fark edilme şekli, fark edildiği aşama, hata düzeltici ve önleyici faaliyetler kaydedildi. Analiz aşamasında hataların istatistiksel analizi ve detaylı incelemesi gerçekleştirildikten sonra iyileştirme adımları planlandı. Çalışma sürecinde her hafta meydana gelen problemler ile ilgili toplantılar düzenlendi; kök neden analizleri yapılarak hatalar majör/minör, geri dönüşümlü/geri dönüşümsüz olarak kategorize edildi; bölüm içi ve dışı eğitim toplantıları düzenlendi. İyileştirmelerin sonraki iki aydaki sürece etkisini görebilmek için çalışmanın ilk iki ayı ile sonraki iki ayı arasındaki ölçümler ile hata oranları hesaplandı.

Bulgular: İlk iki ayda hazırlanan kesit, immünohistokimya, sitolojik yayma, özel boya ve moleküler çalışmalardan oluşan toplam 118800 işlemde 194 hata saptandı. Çalışma sonucunda %0,16 olan hata oranının %0,06'ya gerilediği (4-5 sigma düzeyi) tespit edildi.

Sonuç: Altı Sigma yaklaşımı ile dört aylık sürede bölümümüzdeki süreçlerde %62 oranında iyileşme sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Patoloji laboratuvarı, kalite, altı sigma

PSS-111 [Patolojide Bilişim] [Özet Metin]

PATOLOJİ MAKROSKOPİ ODASININ İYİLEŞTİRİLMESİ: BİR YALIN ÜRETİM PROJESİ

Nur Büyükpınarbaşılı¹, Zeynep Tosuner¹, Fatmagül Kuşku Çabuk¹, Cem Öcal², Filiz Yüksel Ulu¹, Büşra Bayar¹, Mert Can Erdil¹, Gönül Demir², İpek İnce², Erdener Tepeli², Cemil Bügelek², Suad Mahanoğlu³, Nurettin Yiyit¹

¹Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul

²Roche Diagnostics Turkey

³Rönesans Holding

ÖZET

Amaç: Makroskopi alanında kabinlerinin, barkod okuyucuların, bilgisayar sistemlerinin, otomatik kaset yazıcıların kullanımının artması ile manuel işlemler sınırlı olarak yapılmaktadır. Yoğun hasta kapasitesine sahip, özellikli cerrahi ameliyatlara yapıldığı hastanelerde cerrahi örneklemelerinin yapıldığı makroskopi odalarının iş yükünü kompanze edecek şekilde organize edilmesi iş verimliliğinin artmasını sağlar. Yalın üretim ilk defa John Krafcik tarafından Taiichi Ohno öncülüğünde Toyota'da geliştirilen üretim tekniğidir. Yalın üretimde amaç istenilen hizmete anında ulaşılabilmesi ve üretimdeki gereksiz basamakların mümkün olduğunca ortadan kaldırılmasıdır. Patoloji bölümlerinde bu konu ile ilgili literatürde ulaşılabilen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Pandemi döneminde açılan Şehir hastanemizin patoloji bölümünde makroskopi odamızın kullanımının daha etkin kullanımı için yalın ilkeleri doğrultusunda bu projeyi gerçekleştirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: İlk durumda makroskopi ve frozen incelemenin yapıldığı toplam 98m2 lik alanın orta kısmına kurulu 6 adet makroskopi kabini mevcuttu. Proje sponsoru, finansörler, ekip üyeleri, kalite sorumlusu ve ekip sorumluları belirlendi. Proje süresi 8 hafta olarak planlandı. Projenin ilk aşamasında ekip oluşturulduktan sonra yapılan ilk toplantıda beyin fırtınası ile makroskopi odasının iç müşterileri olan makroskopi teknikerleri ve örnekleme yapan hekimler ile makroskopi odasının daha etkin kullanılabilmesi için gerekli kriterler (CTQ) belirlendi. Genişlik, kaset yazıcıların yeri ve düzeni, sarf malzemelerinin erişilebilir olması, her kabin için kaset yazıcı olması, havalandırmanın yeterliliği, ve bu kriterler için önem katsayıları belirlendi. Gemba walk ile iş akışı yerinde analiz edildi. Önceki ve sonraki durum spagetti haritaları oluşturuldu. Ekip üyeleri tarafından dört ayrı proje tasarlandı. Daha sonrasında en iyi iki öneri seçilerek bu iki projenin simülasyonu tasarlanarak karşılaştırılarak onaylanan proje seçildi. Proje çizimi yapılarak proje beş gün içerisinde tamamlandı.

Bulgular: Makroskopi alanında kabin sayısı arttırıldı. Sürecin lineer akışı sağlandı. Makroskopi odasında personelleri tarafından katedilen mesafe günlük 0,8 km'den 0,4 km'ye inerek %50 oranında azaltılmış ve bu alanın kullanımı verimli hale getirilmiştir.

Sonuç: Çalışmamız makroskopi alanının daha etkin kullanımının sağlanması sürecinin hızlı bir şekilde planlanarak hayata geçirilmesinde yalın prensiplerinin uygulanmasının faydalı olabildiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Patoloji, makroskopi, yalın, yalın üretim

PSS-112 [Patolojide Bilişim]

8 LAM TARAYABİLEN DİJİTAL PATOLOJİ TARAYICI CİHAZI

Gülfize Coşkun¹, Veysel Olgun², Hasan Şahin²

¹Technomind Dijital Sistemler A. Ş., BÜDOTEK Teknopark İstanbul, Türkiye; Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Mekatronik Mühendisliği, İstanbul, Türkiye

²Technomind Dijital Sistemler A. Ş., BÜDOTEK Teknopark, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Dijital patolojinin uygulanabilmesi için yüksek çözünürlüklü görüntü eldesi en önemli konulardan biridir. Tarayıcı cihaza yüklenen preparatların hazırlanışı ve boyama kalitesi, ekrandaki görüntünün kalitesini etkilemektedir. Günümüzde kullanılan tarayıcılarda preparat hazırlama sürecindeki hataların (örneğin çift lamel ile kapama) tarama kalitesini doğrudan etkilediği ve tarama sürecinde lam kırılması oluşabileceği görülmüştür. Geliştirdiğimiz PANORA X-8 tarayıcı cihazı bu hataları ortadan kaldırarak numunelerin yüksek çözünürlüklü olarak dijitalleştirilmesini, arşivlenmesini ve paylaşılmasını sağlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Yüksek çözünürlüklü dijital tüm slayt görüntü eldesi için beş mühendis (mekatronik, bilgisayar, biyomedikal, elektrik ve elektronik ve yazılım) tarafından geliştirilen tarayıcı cihaz, özgün tasarımı (Z ekseni patentlenmiş EDF yöntemi) optik sistem (kamera/lens), gömülü yazılıma sahip elektronik devre, mekanik sistem ve kontrol yazılımı bileşenlerinden oluşturulmuştur. Tarayıcı cihazımız sekiz normal (76x26mm²), ve dört mega (76x52mm²) preparat yuvası ve brightfield ışık kaynağı özelliklerine sahiptir. Patoloğun yalnızca preparatı tarayıcıya yerleştirilmesi ve bir web kontrol arayüz üzerinden taramayı başlatması ile kullanım kolaylığı sağlanmıştır.

Bulgular: Geliştirdiğimiz tarayıcı, patoloji preparatlarından tam otomatik panoramik ve yüksek çözünürlüklü görüntü elde etme, üç eksenle otomatik hareket için motorlu kontrol, 40x objektife sahip, LED kullanımı, sekiz normal ve dört mega lam tarayabilme, CMOS kamera kullanımı, preparatları web arayüzünden inceleme ve konsültasyon amaçlı diğer patologlar veya araştırmacılarla paylaşma özellikleri ile yeni teknolojik donanımlara ve kolay kullanıma sahiptir.

Sonuç: Yeni geliştirdiğimiz sekiz adet lamı 40x objektif kullanarak tarama özelliğine sahip dijital patoloji tarayıcı cihazımız, özgün ve modern tasarımıyla patoloji laboratuvarlarında ve ilgili branşlarda tanı, arşivleme, araştırma, eğitim ve konsültasyon amacıyla maliyet etkin bir ürün olarak hizmete sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Dijital Patoloji, Dijital Görüntü, Otomatik Tarama, Whole Slide Scanner, 8 Lam Cihaz

Amaç

Dijital patolojinin uygulanabilmesi için yüksek çözünürlüklü görüntü eldesi en önemli konulardan biridir. Tarayıcı

cihaza yüklenen preparatların hazırlanışı ve boyama kalitesi, ekrandaki görüntünün kalitesini etkilemektedir. Günümüzde kullanılan tarayıcılarda preparat hazırlama sürecindeki hataların (örneğin çift lamel ile kapama) tarama kalitesini doğrudan etkilediği ve tarama sürecinde lam kırılması oluşabileceği görülmüştür. Geliştirilen 8 Lam Tarayabilen Dijital Patoloji Tarayıcı Cihazı PANORA X-8, bu hataları ortadan kaldırarak numunelerin yüksek çözünürlüklü olarak dijitalleştirilmesini, arşivlenmesini ve paylaşılmasını sağlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

Yüksek çözünürlüklü dijital tüm slayt görüntü eldesi için beş mühendis (Mekatronik, Bilgisayar, Biyomedikal, Elektrik ve Elektronik ve Yazılım) tarafından geliştirilen tarayıcı cihazı, özgün tasarımı (Z ekseni patentlenmiş EDF yöntemi) optik sistem (kamera/lens), gömülü yazılıma sahip elektronik devre, mekanik sistem ve kontrol yazılımı bileşenlerinden oluşmaktadır. PANORA X-8 patoloji tarayıcı cihazı, sekiz normal (76x26mm²), dört mega (76x52mm²) preparat yuvası ve brightfield ışık kaynağı özelliklerine sahiptir. Patoloğun yalnızca preparatı tarayıcıya yerleştirilmesi ve bir web kontrol arayüz üzerinden taramayı başlatması ile kullanım kolaylığı sağlanmıştır. PANORA X-8'de birden fazla ofotofokus seçeneği bulunmaktadır. Bu opsiyonların her biri özel durumlar için geliştirilmiştir. Araştırma ve geliştirmelere dayanarak Real-time Autofocus (Gerçek Zamanlı Ofotofokus) yöntemi daha doğru ve daha net görüntüyü verecek şekilde her bir bölge için odaklama işlemi otomatik olarak gerçekleştirilmektedir. Bu yöntem preparatın iyi hazırlanmadığı, kesitin yüksekliğinin değişkenlik gösterdiği durumlarda iyi bir sonuç sergileyecektir. Bazı preparatlarda, örneğin sitoloji preparatlarında ise z-stack tarama yapmak gerekebilir.

Z-stack yönteminde merkez noktanın netlemesi yapıldıktan sonra objektif yukarı ve aşağı yönde belirli bir adımda hareket ettirilir ve bu durum tüm bölgelere uygulanarak tarama gerçekleştirilir. Oluşan yüksek çözünürlüklü görüntü üzerinde istenilen görüntünün farklı yüksekliklerdeki görüntüsü incelenebilir. Z-stack yönteminin en büyük dezavantajlarından birisi dosya boyutlarını z-stack içerisindeki katman sayısı ile doğru orantılı bir biçimde artırmasıdır. Örneğin, tek katman (single layer) ile taranan bir görüntünün boyutu 1 GB ise 10 katmanlı z-stack yöntemiyle taranan bir görüntünün boyutu 10 GB olacaktır. Bir diğer durum ise görüntüyü incelerken farklı katmanlar arasında geçişin patoloğu yormasıdır. Bu duruma çözüm olarak PANORA X-8 cihazında EDF (Genişletilmiş Alan Derinliği) yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntem tarama esnasında z-stack görüntüleri alır ve sonrasında her bir bölge için farklı yüksekliklerdeki görüntülerin en net piksellerini alarak bunları tek bir görüntüde birleştirir. Bu yöntemin en büyük avantajı dosya boyutunu etkilememesi ve görüntüyü incelerken farklı katmanlardaki görüntüyü tek bir görüntüde gösterebilmesidir. Böylelikle patoloğun farklı katmanlar arasında dolaşmadan tek bir katmanda z-stack özelliğini kullanabilmesi kullanım kolaylığı ile birlikte zamandan tasarruf sağlar.

Konsültasyon, hem geleneksel hem de dijital patolojide önemli bir unsur olarak karşımıza çıkar. Patoloğun bir başka patoloğun görüşüne ihtiyaç duyduğu durumlarda, preparatın ilgili patoloğa ulaştırılması ve bu patoloğun preparatı inceleyerek teşhis koyması gerekir. PANORA X-8; dijital hale gelen slaytlarla istediğiniz uzmanlarla daha hızlı, etkin ve kaliteli uzaktan konsültasyon yapmanızı sağlar.

Tarayıcı cihazın bileşenlerini ve özellikleri şu şekildedir:

- Özgün tasarımı optik sistem (Z eksenini patentlenmiş EDF yöntemi),
- Gömülü yazılıma sahip elektronik devre, mekanik sistem ve kontrol yazılımı içerir,
- Sekiz normal (76x26mm²) ve dört mega (76x52mm²) preparat yuvasına sahiptir,
- Brightfield LED ışık kaynağı kullanılmaktadır,
- 20x veya 40x objektif desteklidir,
- CMOS kamera ile yüksek çözünürlüklü görüntü elde edilir,
- Web arayüzü ile kolay kullanım ve konsültasyon imkanı sunulur,
- PANORA X-8, farklı preparat tiplerine uygun olarak üç otomatik seçeneği sunar: Real-time Autofocus, Focus Map ve EDF.

Bulgular

Geliştirdiğimiz patoloji tarayıcı cihazı, patoloji preparatlarından tam otomatik panoramik ve yüksek çözünürlüklü görüntü elde etme, üç eksenli otomatik hareket için motorlu kontrol, 20x veya 40x objektife sahip, LED kullanımı, sekiz normal ve dört mega lam tarayabilme, CMOS kamera kullanımı, preparatları web arayüzünden inceleme ve konsültasyon amaçlı diğer patoloğlar veya araştırmacılarla paylaşma özellikleri ile yeni teknolojik donanımlara ve kolay kullanıma sahiptir.

Sonuç

Yeni geliştirdiğimiz dijital patoloji tarayıcı cihazı PANORA X-8, sekiz adet lamı 20x veya 40x objektif kullanarak tarama özelliğine sahip dijital patoloji tarayıcı cihazımız, özgün ve modern tasarımıyla patoloji laboratuvarlarında ve ilgili branşlarda tanı, arşivleme, araştırma, eğitim ve konsültasyon amacıyla maliyet etkin bir ürün olarak hizmete sunulacaktır.

PSS-113 [Patolojide Bilişim]

PİLOT ÇALIŞMA: ENDOSKOPİK SUBMUKOZAL DİSEKSİYON (ESD) SPESMENLERİNDE MİKRO-BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ KULLANILARAK TÜM DOKU GÖRÜNTÜLEME (TDG-WTI)

Hirotsugu Sagamoto¹, Makato Nishimura², Alexei Teplov³, Galen Leung², Peter Ntiamoah³, Emine Çeşmecioglu⁴,

Noboru Kawata⁵, Takashi Ohnishi³, Kareem İbrahim³, Jinru Shia³, Yukako Yagi³

¹Jichi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bölümü, Tochigi 329-0498, Japonya

²Memorial Sloan Kettering, Gastroenteroloji Bölümü, New York, NY 10065, ABD

³Memorial Sloan Kettering, Patoloji Departmanı, New York, NY 10065, ABD

⁴Marmara Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, İstanbul 34899, Türkiye

⁵Memorial Sloan Kettering, Patoloji Departmanı, New York, NY 10065, Amerika; Shizuoka Kanser Merkezi, Endoskopi Bölümü, Shizuoka 411-8777, Japonya

ÖZET

Amaç: ESD, yüzeysel gastrointestinal lezyonların en-blok çıkarılmasını sağlayan bir yöntemdir. Çıkarılan dokunun tamamının seri kesitlerle incelenmesi, tedavi seçenekleri ve risk belirlenmesi için elzemdir. Mikro-bilgisayarlı tomografi (mikro-BT) parafin blok dahil çeşitli dokulardan non-invaziv bir şekilde detaylı üç boyutlu (3B) görüntü elde edilmesini sağlayan bir yöntemdir. Taze ESD spesmenlerinin mikro-BT ile taranmasıyla elde edilen tüm doku görüntülemesiyle (TDG-WTI) ESD materyalinin 3B patolojik incelemesi yapılabilir.

Gereç ve Yöntem: 2020 yılında ekim ve aralık ayları arasında Memorial Sloan Kettering'te en-blok rezeke edilmiş 9 ESD vakası incelemeye alınmıştır. Etik kurul onayı (20-076). Çıkarılan taze ESD dokuları %10'luk Lugol iyot solüsyonunda 60-180 saniye bekletildi. Köpük tabakalara sabitlenen dokular hızlıca Mikro-BT (Nikon XTH 160 MedX Alpha) ile 10-15 dakika taranarak 3 boyutlu görüntü elde edildi. Dokular formaline konularak patoloji rutin takibinde seri kesitlerle bloklandı. Tüm blokların da ayrıca 3 boyutlu taramaları ve hazırlanan lamaların dijital slaydları elde edildi.

Bulgular: 1 gastrik intramukozal karsinom, 3 kolorektal (1 intramukozal, 2 submukozal) kanser, 5 kolorektal adenoma vakası mikro-BT ile tarandı. Tüm lezyonlarda, TDG ile neoplazm normal doku ayırımı, lezyon sınırlarının belirlenmesi ve cerrahi sınır değerlendirilmesi eksiksiz olarak yapılabildiği görülmüştür. Normal mukozal ve adenoma dışı lehine yorumlanabilecek irregüler duktal yapı seçilimi yapılabilmekle birlikte, yüksek dereceli displazi veya adenokarsinom ayırımına izin verecek yeterli detay seçilimi yapılamamıştır. Submukozal invazyon TDG ile bir vakada net seçilmekle birlikte, kontrast az olan vakada belirlenmemiştir. Tüm vakalar tüm blok inceleme (TBG-WBI) ile değerlendirilmiştir.

Sonuç: ESD spesmenlerinde mikro-BT kullanılarak değerlendirme hedefleyen çalışmamız, alanında öncülü olmayan bir pilot çalışmadır. Konvansiyonel patolojik değerlendirmeye kıyasla eksik morfolojik ve nükleer veri sağlanmış olmakla birlikte, yapısal özelliklerin net görülebildiği, cerrahi sınır değerlendirmesinin üç boyutlu yapılabildiği gözlemlenmiştir. Mikro-BT yapısı gereği halihazırda büyük ölçekli dokularda kullanım sıklığı yarattığından, ESD gibi küçük boyutlu dokuların tamamının, taze olarak taranmasında değerli olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: ESD, mikroCT, dijital patoloji

Amaç

ESD, yüzeysel gastrointestinal lezyonların en-blok çıkarılmasını sağlayan bir yöntemdir. Çıkarılan dokunun tamamının seri kesitlerle incelenmesi, tedavi seçenekleri ve risk belirlenmesi için elzemdir. Mikro-bilgisayarlı tomografi (mikro-BT) parafin blok dahil çeşitli dokulardan non-invaziv bir şekilde detaylı üç boyutlu (3B) görüntü elde edilmesini sağlayan bir yöntemdir. Taze ESD spesmenlerinin mikro-BT ile taranmasıyla elde edilen tüm doku görüntülemesiyle (TDG-WTI) ESD materyalinin 3B patolojik incelemesi yapılabilir.

Gereç ve Yöntem

2020 yılında ekim ve aralık ayları arasında Memorial Sloan Kettering'te en-blok rezeke edilmiş 9 ESD vakası incelemeye alınmıştır. Etik kurul onayı (20-076). Çıkarılan taze ESD dokuları %10'luk Lugol iyot solüsyonunda 60-180 saniye bekletildi. Köpük tabakalara sabitlenen dokular hızlıca Mikro-BT (Nikon XTH 160 MedX Alpha) ile 10-15 dakika taranarak 3 boyutlu görüntü elde edildi. Dokular formaline konularak patoloji rutin takibinde seri kesitlerle bloklandı. Tüm blokların da ayrıca 3 boyutlu taramaları ve hazırlanan lamaların dijital slaytları elde edildi.

Bulgular

1 gastrik intramukozal karsinom, 3 kolorektal (1 intramukozal, 2 submukozal) kanser, 5 kolorektal adenoma vakası mikro-BT ile tarandı. Tüm lezyonlarda, TDG ile neoplasm normal doku ayırımı, lezyon sınırlarının belirlenmesi ve cerrahi sınır değerlendirilmesi eksiksiz olarak yapılabilmektedir. Normal mukoza ve adenoma dışı lehine yorumlanabilecek irregüler ductal yapı seçilimi yapılabilmekle birlikte, yüksek dereceli displazi veya adenokarsinom ayırımına izin verecek yeterli detay seçilimi yapılamamıştır. Submukozal invazyon TDG ile bir vakada net seçilmekle birlikte, contrast az olan vakada belirlenememiştir. Tüm vakalar tüm blok inceleme (TBG-W-BI) ile de değerlendirilmiştir.

Tartışma

ESD spesmenlerinde mikro-BT kullanılarak değerlendirme hedefleyen çalışmamız, alanında öncülü olmayan bir pilot çalışmadır. ESD ile yüzeysel gastrointestinal lezyonların en-blok incelenerek detaylı patolojik değerlendirme yapmak, bu lezyonlarda rekürrens riskini belirlemede esastır. Özellikle hastada rezidü lezyon varlığı, bir diğer deyişle cerrahi sınır durumu önemli bir parametre kabul edilir. Konvansiyonel patoloji preparat hazırlama sürecinde bir kaç milimetre kalınlıkta bloklaşma sağlansa bile pozitif cerrahi sınır ihtimalini, incelenemeyen kalınlık alanı nedeniyle tamamiyle ekarte etmek mümkün değildir.

Çalışmamızda tüm blok görüntüleme ile cerrahi sınırlar tamamiyle incelenmiştir. Ancak konvansiyonel yöntemden farklı bir cerrahi sınır bilgisi elde edilmemiştir.

Submukozal invazyonun mesafesi de risk değerlendirmesinde önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir. Gastrik kanserlerde 500 µm, kolorektal kanserlerde 1000 µm ve daha

derine inen invazyon, lenf nodu metastaz riskini arttırmakta, bu nedenle ek cerrahi gereksinimi doğmaktadır. Literatürde en-blok rezeksiyon patolojik incelemesinde invazyon içermediği halde lenf nodu metastazı ile rekürrens yapan olgulardan çıkarım yaptığımızda, konvansiyonel patolojik incelemede yüzey altında kalan ve belirlenemeyen invaziv odaklar bulunabildiğini görmekteyiz. Tüm blok inceleme ile lezyonun tamamının detaylı incelenmesi ve blok içinde kalan dokunun aydınlatılması mümkündür. Submukozal invazyon saptadığımız iki vakamızın ikisinin de tüm blok incelemelerinde invaziv alan saptanmıştır. Ancak taze dokudan hazırlanan tüm doku görüntülemesinde yalnızca birinin invaziv alanı saptanabilmiştir. İnvaziv alanın görülemediği örnekte taze dokunun derininde boyanma azaldığı, bu nedenle üç boyutlu görüntünün netliğinin azaldığı görülmüştür.

Lugol solüsyonu yanı sıra, taze dokuyu Mikro-CT görüntülemesi öncesi boyamak için, farklı yayınlarda kimyasal önerileri mevcuttur. Ancak 10 güne yaklaşan boyama süreleri gereksinimi nedeniyle klinik spesmenlerde kullanımları söz konusu değildir.

Çalışmamızda Lugol solüsyonu ile 60-180 saniye gibi kısa süreler sonrası konvansiyonel patolojik değerlendirmeye kıyasla eksik morfolojik ve nükleer veri sağlanmış olmakla birlikte, yapısal özelliklerin net görülebildiği, cerrahi sınır değerlendirmesinin üç boyutlu yapılabildiği gözlemlenmiştir. Mikro-BT yapısı gereği halihazırda büyük ölçekli dokularda kullanım sıkıntısı yarattığından, ESD gibi küçük boyutlu dokuların tamamının, taze olarak taranmasında değerli olabileceği gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Yamamoto, H. et al. Successfulembolobresectionofalargesuperficialgastriccancerbyusingsodiumhyaluronateandelectrocauteryincision forceps. *Gastrointest. Endosc.* 54, 629–632. <https://doi.org/10.1067/mge.2001.118643> (2001).
2. Draganov, P. V. et al. EndoscopicsubmucosaldissectioninNorthAmerica:Alargeprospectivemulticenterstudy. *Gastroenterology* <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.036> (2021).
3. Nishimura, M. et al. Pathologydefinitionsandresectionstrategiesforearlycolorectalneoplasia:EasternversusWesternapproaches in the post-Vienna era. *Gastrointest. Endosc.* 91, 983–988.
4. Rex, D. K., Shaukat, A. & Wallace, M. B. Optimal management of malignant polyps, from endoscopic assessment and resection to decisions about surgery. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 17, 1428–1437. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.040> (2019).
5. Tang, R. et al. Micro-computed tomography (Micro-CT) : A novel approach for intraoperative breast cancer specimen imaging. *Breast Cancer Res. Treat.* 139, 311–316.
6. Merrill, A. L. et al. Astudyofthegrowthpatternsofbreastcarcinomausing3Dreconstruction:Apilotstudy. *BreastJ.* 23, 83–89. <https://doi.org/10.1111/tbj.12688> (2017).
7. Teplov, A. et al. DevelopmentofStandardOperatingProcedure (SOP) ofMicro-computedtomography (micro-CT) inPathology. *Diagn. Pathol.* 5, 273. <https://doi.org/10.17629/www.diagnostiopathology.eu-2019-5:273> (2019).

8. Xu, B. et al. Detection and assessment of capsular invasion, vascular invasion and lymph node metastasis volume in thyroid carcinoma using microCT scanning of paraffin tissue blocks (3D whole block imaging) : A proof of concept. *Mod. Pathol.* 33, 2449–2457. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0605-1> (2020).
9. Sakamoto, H. et al. Pathological evaluation of a rectal endoscopic submucosal dissection specimen using micro-computed tomography. *Endoscopy* <https://doi.org/10.1055/a-1506-2683> (2021).
10. Ritman, E. L. Current status of developments and applications of micro-CT. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 13, 531–552.
11. Pimentel Nunes, P. et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 47, 829–854. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392882> (2015).
12. Ono, H. et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Digestive Endosc.* 28, 3–15. <https://doi.org/10.1111/den.12518> (2016).
13. Tanaka, S. et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Digestive Endosc.* 32, 219–239. <https://doi.org/10.1111/den.13545> (2020).
14. Iwai, T. et al. Endoscopic prediction of advanced histology in diminutive and small colorectal polyps. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 34, 397–403. <https://doi.org/10.1111/jgh.14409> (2019).
15. Rashid, M. U. et al. Colon mucosal neoplasia referred for endoscopic mucosal resection: Recurrence of adenomas and prediction of submucosal invasion. *World J. Gastrointestinal Endosc.* 12, 198–211. <https://doi.org/10.4253/wjge.v12.i7.198> (2020).
16. Kamiya, A. et al. Recurrence after ESD curative resection for early gastric cancer. *Surg. Case Rep.* 7, 5. <https://doi.org/10.1186/s40792-020-01089-0> (2021).
17. Ushigome, H. et al. A case of lymph node metastasis of rectal laterally spreading tumor with mucosal cancer after endoscopic submucosal dissection. *Gan To Kagaku Ryoho* 44, 1562–1564 (2017).
18. de Bournonville, S., Vangrunderbeeck, S. & Kerckhofs, G. Contrast-enhanced microCT for virtual 3D anatomical pathology of biological tissues: A literature review. *Contrast Media Mol. Imaging* 2019, 8617406. <https://doi.org/10.1155/2019/8617406> (2019).
19. Müller, M. et al. Nucleus specific X-ray stain for 3D virtual histology. *Sci. Rep.* 8, 17855. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36067-y> (2018).
20. Xia, C. W. et al. Lugol's iodine-enhanced micro-CT: A potential 3-D imaging method for detecting tongue squamous cell carcinoma specimens in surgery. *Front. Oncol.* 10, 550171. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.550171> (2020).
21. Hopkins, T. M. et al. Combining micro-computed tomography with histology to analyze biomedical implants for peripheral nerve repair. *J. Neurosci. Methods* 255, 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.08.016> (2015).
22. Ohnishi, T. et al. Three-dimensional vessel segmentation in whole-tissue and whole-block imaging using a deep neural network: Proof-of-concept study. *Am. J. Pathol.* 191, 463–474. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.12.008> (2021).
23. Kiechle, M., Storath, M., Weinmann, A. & Kleinstueber, M. Model-based learning of local image features for unsupervised texture segmentation. *IEEE Trans. Image Process.* 27, 1994–2007. <https://doi.org/10.1109/tip.2018.2792904> (2018).

24. Borovec, J. et al. ANHIR: Automatic non-rigid histological image registration challenge. *IEEE Trans. Med. Imaging* 39, 3042–3052. <https://doi.org/10.1109/TMI.2020.2986331> (2020).
25. Gignac, P. M. & Kley, N. J. Iodine-enhanced micro-CT imaging: Methodological refinements for the study of the soft-tissue anatomy of post-embryonic vertebrates. *J. Exp. Zool. B Mol. Dev. Evol.* 322, 166–176. <https://doi.org/10.1002/jez.b.22561> (2014).
26. AJCC Cancer Staging Manual, 8Edn. (Springer International Publishing, 2017).

PSS-114 BİLDİRİ YAZAR TARAFINDAN GERİ ÇEKİLMİŞTİR

PSS-115 [Patolojide Bilişim]

SANAL BOYAMA: YAPAY ZEKÂ İLE HEMATOKSİLEN-EOZİNDEN SANAL OLARAK HİSTOKİMYASAL BOYALARA DÖNÜŞÜM

*Derya Demir*¹, *Fatma Nur Kınalı*², *Kutsev Bengisu Özyörük*³, *Yasin Almalıoğlu*⁴, *Gürdeniz Serin*¹, *Evren Keleş*⁵, *Emre Çağatay Köse*⁶, *Drew F. K. Williamson*⁷, *Banu Sarsık Kumbaracı*¹, *Ceren Utku*¹, *Uğuray Payam Hacısalihoğlu*⁸, *Figen Öztürk*⁹, *Yavuz Nuri Ertaş*¹⁰, *İlknur Türkmen*¹¹, *Kayhan Başak*¹², *Mehmet Turan*²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

²Boğaziçi Üniversitesi, Bilgisayar-Biyomedikal Mühendisliği, İzmir

³National Cancer Institute, Bethesda, ABD

⁴Oxford Üniversitesi, Bilgisayar Bilimi, Oxford, İngiltere

⁵Virasoft, New York, ABD

⁶The Institute of Cancer Research, London, İngiltere

⁷Harvard Medical School, Pathology Department, Boston, ABD

⁸İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

⁹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

¹⁰Erciyes Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği, Kayseri

¹¹Memorial Hastanesi; Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

¹²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Rutin hematoksilen-eozin (H&E) doku kesitlerinden Masson-trikrom (MT), Periyodik asit-Schiff (PAS), Jones metenamin-silver (JMS) ve Toluidin-blue (TB) gibi farklı histokimyasal boyamalar üretebilen AI-XStainer adlı yapay zekâ tabanlı bir sanal boyama algoritmasının geliştirilmesi ve böylece hız, optimizasyon, tanısal süreçlere destek ve maliyet etkinliği hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, 2002-2020 yıllarında beş merkezden 389 hasta biyopsisine ait 1646 tüm preparat görüntüsü (TPG) kullanıldı. Veri seti; böbrek nakli, tümörsüz böbrek, kara-

ciğer ve Helikobakter-pilori gastrit biyopsileri gibi farklı nedenler ile alınmış biyopsilerden oluşmaktaydı. H&E preparatlar yanı sıra MT, PAS, JMS, TB boyalı TPG'leri içermekte olup eğitim ve test seti olarak ikiye ayrıldı. Model eğitim setindeki 512x512 piksel yama (patch) üzerinde eğitildi ve test setinde de değerlendirildi. AI-XStainer, çeşitli yöntemlerle nicel ve nitel olarak değerlendirildi. Bunlar arasında patoloğlarla gerçekleştirilen yama düzeyinde görsel Turing testi (VTT), patoloğların gerçek ve sanal yamaları ayırt edemediğini değerlendirmek için yapıldı.

Bulgular: Derin öğrenme modelimiz AI-XStainer, H&E kesiti farklı HK boyamalara dönüştürdü. Bağ doku, fibrozis, bazal membran gibi morfolojik doku çatısını ortaya çıkardı. Farklı merkez veri setleri üzerinde de çalıştı. MT ve PAS için, sanal görüntülerin gerçek olarak yanlış sınıflandırılma oranı sırasıyla %27,50 ve %26,50 dolayında olup gerçek görüntülerin doğru olarak sınıflandırılma oranından (%22,50 ve %23,50) daha yüksek bulundu. Benzer şekilde, JMS için yanlış sınıflandırılan sanal görüntülerin oranı %23,50 olup gerçek görüntülerin doğru sınıflandırılma oranından (%24,60) daha yüksekti. TPG düzeyinde yapılan VTT sonuçlarına göre, AI-XStainer tarafından üretilen sanal boyama, nükleer detay, sitoplazmik detay, ekstraselüler fibrozis ve genel boyama performansı açısından dörde ayrıldı; ortalama 2,80-3,30 dolayında ve "çok iyi" grupta değerlendirildi. Algoritmamızın gerçek boyama yöntemleriyle karşılaştırılabilir olduğunu ve bazı durumlarda daha iyi performans gösterdiğini ortaya koydu. Turing test analizlerine göre, patoloğların sanal görüntüleri gerçeklerden ayırt etmekte zorlandığı gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışmada geliştirilen derin öğrenme modeli, rutin H&E boyalı TPG'leri çeşitli histokimyasal boyalara dönüştürme konusunda etkili, güvenilir, yüksek performans göstermiştir. Klinik uygulamada geleneksel boyama yöntemlerine kıyasla benzer ve bazı durumlarda üstün performans göstermektedir. Ayrıca, AI-XStainer modelinin genel stil transfer modellerine kıyasla daha düşük FID (Frechet-Inception-Distance) skorlarına sahip olduğu doğrulanmıştır. Sonuçlar, patoloğların sanal boyamaları gerçeklerden ayırt etmekte zorlandığını göstermiş ve sanal boyamanın gelecek vadettiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Derin öğrenme, hematoksilen-eozin, histokimya, yapay zekâ.

Giriş ve Amaç

Doku kesitlerinin histolojik değerlendirmesi hastalıkların tanısında temel bir yöntemdir ve hematoksilen-eozin (H&E) boyama bu değerlendirme için altın standarttır. Rutin histopatoloji; büyük ölçüde tümörlerin, dokuların ve hücrelerin şekil, model ve yapısı hakkında önemli bilgiler sağlayan histolojik boyama tekniklerine dayanır. Doku örnekleri lamlara alınır ve H&E ile boyanır. Hematoksilin, nükleusa mavi bir renk tonu verirken, eozin hücre dışı matrikse ve sitoplazmaya pembe bir renk verir (1, 2). Basitliği, maliyet etkinliği ve yaygın kabul görmesi nedeniyle H&E boyama dünya çapında rutin histopatolojik incelemelerde tercih edilen boya olmaya devam etmektedir (3-5). H&E boyamanın tek başına kullanılması, rutin patolojik uygulamada çeşitli doku bileşenlerini

ve hücresel yapıları ayırt etmesi yanı sıra farklı kimyasalların dağılımlarını göstermek için her zaman yeterli olmayabilir (6). Özel boyalar içerisinde bilinen histokimyasal teknikler, dokunun arşitektürünü ve hastalıkları tanımak için önemli olan belirli özellikleri ve varlıkları tanımlamak veya geliştirmek için kullanılır. Ek bilgi sağlayarak veya ilk değerlendirmeyi doğrulayarak nihai tanıda tamamlayıcı bir rol oynar (7-9). Örneğin, yaygın olarak kullanılan Masson trikrom (MT) boyası, mavi veya yeşil tonlarında boyanan kollajenin etkili bir şekilde görüntülenmesini sağlarken, kas lifleri kırmızıya boyanır ve sitoplazma pembe renkte görünür. Bu farklı renklenme, nükleer detayın, kas liflerinin, sitoplazmanın ve kollajenin kesin olarak tanımlanmasına ve incelenmesine olanak sağlar; ayrıca, fibrozisin tanınmasını kolaylaştırır. Ayrıca MT, bağ dokusunu, böbrek tübül epitel hücrelerini, bağırsak fırçası kenarlarını, glikokaliks, mukus, bazal laminaları ve bağ dokusunun retiküler liflerini vurgulamak için kullanılır (10, 11). Periyodik Asit-Schiff (PAS) boyama, önemli miktarlarda karbonhidrat makromolekülleri içeren doku yapılarını incelemek için kullanılır (12). Bağ dokusu, renal tübüller, bağırsak fırçası kenarı, glikokaliks, mukus, bazal lamina ve retiküler lifler dahil olmak üzere spesifik bileşenlerin vurgulanmasında özellikle yararlıdır (10). Jones Metenamin Gümüş (JMS) boyası, karbohidrat bileşenlerini aldehitlere oksitleyerek siyah boyama ile sonuçlanan bazal membranların saptanmasını sağlar (13). Nefropatoloğlar, glomerüller ve tübüller bazal membranları görselleştirmek için böbrek biyopsilerinde rutin olarak JMS'yi kullanırlar (14, 15). Histokimyasal boyamanın başka bir örneği, asidik doku bileşenlerini boyayan ve yüksek DNA ve RNA içeriğine sahip doku yapılarının görselleştirilmesinde yararlı olduğu kanıtlanan Toluidin Mavisidir (TB). TB boyaması, mast hücre granüllerini, münisleri ve kırıkdağı tanımlamak için kullanılır ve özellikle displazi, *Helicobacter pylori* ve alerjik inflamasyonun tanısında değerlidir (17, 18, 19, 20).

Bununla birlikte, özel boyama prosedürleri H&E boyamadan daha kapsamlıdır; güvenlik, kalite kontrol ve doku adımlarının doğrulanması konusunda titiz bir dikkat gerektirir ve bunların tümü histoteknoloğlar tarafından gerçekleştirilir (21). Ayrıca, patoloğların H&E ile boyanmış doku incelemesinin ardından özel boyamaya ihtiyaç duyması durumunda, doku fiksasyonu, gömme ve kesit dahil tüm doku hazırlama prosedürünün tekrarlanması gerekir; bu da ek masraflara ve tanı koyma zamanının da uzamaya neden olur. Ek olarak, boyama işlemlerinin farklı merkezlerdeki farklı uygulamaları histopatolojik tanı sürecinin standardizasyonunda zorluklara yol açmaktadır.

Bu endişeleri gidermek için derin öğrenme modelimiz, histopatolojide H&E ile boyanmış doku kesitlerinin görüntülerini özel boya versiyonlarına dönüştüren, normalde birkaç iş gününe uzayan ek doku kesitlerine ve boyama işlemlerine olan ihtiyacı ortadan kaldıran umut verici bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Bu yöntem, kalan doku örneğini daha ileri inceleme için korur ve gereksiz veya ek biyopsi ihtiyacını ortadan kaldırır. H&E'nin MT, JMS, PAS, PHH3 ve FAP-CK (22-24) gibi

boyalara yapay zekâ tabanlı dönüşümleri literatürde gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalar sınırlı doku ve boyalar üzerinde yürütülmüş ve bazıları TPG'nin tamamını kapsamak yerine yama düzeyinde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, bu yaklaşımlar önceden oluşturulmuş Döngü Tutarlı Çekişmeli Ağa (Cycle-Consistent Adversarial Network) (25-27) dayanmaktadır. Tanıyla ilgili bilgileri koruma ve özel boyaların benzersiz özelliklerini birleştirme ihtiyacından hareketle, çalışmamızda bu hedeflere ulaşmak için mekansal dikkat tabanlı GAN modelimiz (28, 29) temelinde geliştirilen son teknoloji bir çözüm olan AI-XStainer aracını tanıtmayı hedefliyoruz. AI-XStainer aracı, dönüştürme süreci boyunca tanı açısından önemli bilgilerin korunmasını sağlarken, ayırt edici boyama özelliklerini sorunsuz bir şekilde entegre etme amacına hizmet eder. Geliştirilmiş mekansal dikkat tabanlı GAN modelimize dayanan bu yenilikçi yaklaşım, sanal boyama tekniklerinin geliştirilmesinde büyük umut vaat etmektedir. Bildiğimiz kadarıyla, mevcut histopatoloji veri kümelerinin genellikle sınırlı sayıda preparat veya yalnızca H&E ile boyanmış görüntülere dayalı olması gibi sınırlamaları vardır. Kapsamlı veri setimiz, AI-XStainer aracının farklı doku ve boyama tipleri genelinde kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca çalışmamızda AI-XStainer aracının klinik ortamda etkinliğini değerlendirmek için böbrek reddi tanısına odaklanan bir okuyucu çalışması (reader study) yürütüldü. Deneyimli nefropatologları dahil ederek yaklaşımımızın tanısal yetenekleri titizlikle değerlendirilmeye çalışıldı. Bu çalışmanın sonuçları AI-XStainer'ın klinik potansiyelini göstermekle birlikte aynı zamanda dijital patoloji alanındaki ilgi düzeyini ve uygulanabilirliğini de vurgulamaktadır.

Gereç ve Yöntem

Veri Seti

OmniST Veri Seti Toplama; Türkiye'deki beş farklı merkezden Ege Üniversitesi Hastanesi, Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa (GOP) Hastanesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Erciyes Üniversitesi Hastanesi ve Memorial Hastaneler Grubu olmak üzere veriler toplandı. Veri seti, 2002 ile 2022 yılları arasında 389 biyopsiden elde edilen toplam 1646 TPG'yi içermektedir. OmniST veri seti, farklı doku tiplerinin sanal olarak boyanması için kullanılan, böbrek, karaciğer ve mide dokularından elde edilen biyopsi örneklerini içermektedir. Böbrek ve karaciğer vakaları, rutin klinik uygulamayı yansıtabilecek şekilde H&E, MT, PAS ve JMS (karaciğer hariç) ile boyandı. Sanal TB boyama için Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi ve Ege Üniversitesi Hastanesi'nde *Helicobacter pylori* pozitif mide dokusu örneklerinden toplam 80 örnek H&E ve TB ile boyandı.

OmniST veri seti, Ege Üniversitesi Hastanesi'nden 738 TPG ve 2.752.564 yama, Yeni Yüz Üniversitesi GOP Hastanesi'nden 475 TPG ve 1.989.079 yama, Yeni Yüz Üniversitesi GOP Hastanesi'nden 214 TPG ve 792.736 yamadan oluşmaktadır. Erciyes Üniversitesi Hastanesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nden 40 TPG ve 282.880 yama, Memorial Hastane-

ler Grubu'ndan 179 TPG ve 2.827.360 yama mevcuttu (Tablo 1). Bu veri setinde hastaların yaşı, cinsiyeti, tüm böbrek vakaları için biyopsi tarihi, Banff skoru ve nakil vakaları için ek nakil tarihleri gibi bilgileri içeriyordu.

Yöntem

Ağ Mimarisi eşlenmemiş görüntüler arasında boya dönüşümü amacıyla, önceki çalışmamızda (28) açıklandığı gibi GAN tabanlı bir stil aktarım mimarisi kullanıldı. GAN'ı etkili bir şekilde eğitmek için karşılaştırmalı ve kendi kendini düzenleme kayıplarının bir kombinasyonunu kullanıldı. Formül 1:

$$\mathcal{L}_{GAN}(G, D, \mathbb{X}, Y) = \mathbb{E}_{y \sim Y} \log D(y) + \mathbb{E}_{x \sim \mathbb{X}} \log (1 - D(G(x))),$$

$G(x)$ oluşturucu, gerçek H&E boyalı yamalardan sanal boyalı görüntü yamaları oluşturur. Ayırtıcı $D(y)$, girdi yamasının $G(x)$ tarafından oluşturulan sanal olarak boyalı bir yama mı, yoksa gerçek bir boyalı yama, y mi olduğunu ayırt etmeye çalışır.

Histopatoloji görüntülerinin dönüşümü, karmaşık hücre morfoloji ve doku yapısı nedeniyle önemli zorluklar doğurur. Belirgin kayıp, gerçek boyalı yamalar ile sanal olarak boyalı yamalar arasındaki farkların en aza indirilmesinde çok önemli bir rol oynasa da dönüşüm süreci sırasında tanı ile ilgili bilgilerin korunmasını sağlamak önemlidir. Formül 2:

$$\mathcal{L}(v, v^+, v^-) = -\log \left[\frac{\exp(v \cdot v^+ / \tau)}{\exp(v \cdot v^+ / \tau) + \sum_{n=1}^N \exp(v \cdot v_n^- / \tau)} \right].$$

Bulgular

Hiperparametreler: Geleneksel görüntüden görüntüye çeviri modellerinin aksine, ağ mimarimiz kaynak (gerçek H&E görüntüleri) ve hedef alanlar (sanal olarak boyanmış görüntüler) arasında tek bir yönde çalışarak daha hızlı eğitim ve daha düşük bellek gereksinimi sağlar. Modelimiz her bir doku-boya kombinasyonu için ayrı ayrı eğitildi: MT (böbrek), PAS (böbrek), JMS (böbrek), MT (karaciğer), PAS (karaciğer) ve TB (mide). Eğitimde, *Adam* optimizer'ı 0, 0002 başlangıç öğrenme oranı ve sekiz epok için $\beta_1 = 0,5$ ve $\beta_2 = 0,999$ momentum ile gerçekleştirildi. Bir batch boyutu için, *Xavier* ağırlık başlatma (32) ve örnek normalleştirme (33) kullanıldı. Ayrıca, *λNCE* parametresi kimlik kaybı için ikiye eşit ve sıcaklık değeri (τ) 0, 07'ye eşit olarak ayarlandı.

Hesaplama Donanım ve Yazılım: TPG işleme (yama ve dikiş) *Xeon* çok çekirdekli CPU'larda, *Nvidia V100 GPU*'larda Python'da CLAM framework 30 (sürüm 3.6.13) kullanılarak gerçekleştirildi. Derin sanal boyama ağları *Pytorch* (sürüm 1.9.0) kullanılarak her doku-boya kombinasyonu için *Nvidia V100 GPU* üzerinde eğitildi ve test edildi.

Sonuçlar, AI-XStainer modelinin, en düşük *FID* puanlarıyla sanal boyamada diğer modellerden daha iyi performans gösterdiğini ve tüm sanal boyama görevlerinde yüksek derecede benzerliğe işaret ettiğini göstermektedir. Bu bulgular, AI-XStainer modelinin, genel stil aktarım modellerinin

performansını aşarak yüksek doğrulukta sanal boyama elde etmedeki etkinliğini vurgulamaktadır (Şekil 1). AI-XStainer modeli, çeşitli klinik uygulamalarda sanal boyama tekniklerinin kalitesini ve verimliliğini artırma konusunda büyük umut vaat etmektedir. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, patoloğların incelenen böbrek dokusu örneklerinde gerçek ve sanal görüntüler arasında tutarlı bir şekilde ayırım yapma konusunda sınırlı olduklarını göstermektedir. Sanal görüntülerin gerçek olarak değerlendirilmesi daha yüksek oranda bulundu, patoloğların üç boyanın tamamındaki sanal boyaları doğru bir şekilde tanımlamada karşılaştığı zorlukları vurgulamaktadır. Anket sonuçları, geleneksel boyaların görsel özelliklerini göstermekte olup sanal boyamanın etkinliğine dair önemli bilgiler sağlamaktadır. Genel olarak, bu çalışmanın sonuçları sanal boyamanın TPG düzeyinde böbrek doku reddi tanısına etkili bir şekilde yardımcı olabileceğini göstermektedir. Patoloğlar tanısal karar verme süreçlerinde diğer önemli faktörleri göz önünde bulundururken sanal olarak boyanmış görüntülere güvenebilirler. Gerçek ve sanal boyalı yamalar arasındaki benzerliği değerlendirmek için *FID* ölçütü kullanıldı ve AI-XStainer modelimizin performansını iki genel stil aktarım modeliyle karşılaştırıldı: *CUT* ve *FastCUT* (29). AI-XStainer, *FastCUT* ve *CUT* dahil olmak üzere tüm modeller, her boyama görevi için aynı eğitim verileri kullanılarak eğitildi. Daha sonra, aynı gerçek boyalı yamalar kullanılarak test edildi. *FID* skorları, her modelin test sonuçları karşılaştırılarak hesaplandı (13). *FID* hesaplaması için kullanılan klasörler her bir boya için MT (böbrek) için 24.086 gerçek yama ve 73.011 sanal yama; PAS (böbrek) için 1.592 gerçek yama ve 3.666 sanal yama; JMS (böbrek) için 16.944 gerçek yama ve 79.379 sanal yama; MT (karaciğer) için 15.236 gerçek yama ve 19.187 sanal yama; PAS (karaciğer) için 19.187 gerçek yama ve 117.361 sanal yama ve TB (mide) için 66 gerçek yama ve 41.240 sanal yama içeriyordu. Sonuçlar, AI-XStainer modelinin en düşük *FID* puanlarıyla sanal boyama konusunda diğer modellerden daha iyi performans gösterdiğini ve tüm sanal boyama görevlerinde yüksek derecede benzerliğe işaret ettiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, AI-XStainer modelinin, genel stil aktarım modellerinin performansını aşarak, yüksek doğrulukta sanal boyama elde etmedeki etkinliğini vurgulamaktadır (Şekil 2). AI-XStainer modeli, çeşitli klinik uygulamalarda sanal boyama tekniklerinin kalitesini ve verimliliğini artırma konusunda büyük umut vaat etmektedir.

Gerçek TPG'lere kıyasla yalnızca sanal olarak boyanmış TPG'ler kullanılarak elde edilen doğruluğu değerlendirmek için *Wilcoxon-signed rank* testi yapıldı. Analiz sonucunda *p*-değeri 0,58 olan 3,5 test istatistiği elde edildi; bu da iki grup arasında rejeksiyon tanısının doğruluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gösterdi. Bu bulgu, sanal olarak boyanmış görüntülerin rejeksiyon varlığını belirlemek için yeterli klinik bilgi sağladığı fikrini desteklemektedir. Genel olarak, bu çalışmanın sonuçları sanal boyamanın TPG düzeyinde böbrek reddinin tanısı için etkili bir şekilde yardımcı olabileceğini göstermektedir. Patoloğlar, tanısal karar

verme süreçlerinde diğer önemli faktörleri göz önünde bulundururken sanal olarak boyanmış görüntülere güvenebilirler.

Tartışma

Bu çalışmada H&E ile boyanmış böbrek, karaciğer ve mide biyopsilerinin sanal olarak boyanmasını sağlayan AI-XStainer aracı sunuldu. AI-XStainer aracının klinik etkinliğini göstermek için çeşitli boyama tekniklerinden ve farklı merkezlerden eşleştirilmiş TPG'lerden oluşan benzersiz OmniST veri setinden yararlanıldı.

Bu aracın klinik etkinliği, beş deneyimli nefropatoloğa yürütülen kapsamlı bir okuyucu çalışmasıyla titizlikle değerlendirildi. Okuyucu çalışması, oluşturulan sanal görüntülerin klinik kullanılabilirliğinin ve geçerliliğinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynayarak AI-XStainer'ın performansını ve tanısal doğruluğu hakkında değerli bilgiler sağladı. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, AI-XStainer'ın, patoloğların tanısal doğruluğundan ödün vermeden, geleneksel olarak boyanmış benzerlerine çok benzeyen, neredeyse boyanmış görüntüler üretebildiğini göstermektedir. Bu bulgular, sanal boyamanın klinik etkililiğini doğrulamak ve patoloji pratiğinde değerli bir araç olarak potansiyelini doğrulamak açısından okuyucu çalışmasının önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamız, hızla genişleyen sanal boyama alanına önemli ölçüde katkıda bulunarak geleneksel boyama yöntemlerine daha hızlı, uygun maliyetli ve etkileyici bir alternatif sunuyor. Sanal boyama, biyopsi gereksinimlerinin azalması, doku bütünlüğünün korunması, zaman ve kaynak tasarrufu, gelişmiş görüntü kontrastı ve çözünürlüğü ve aynı anda birden fazla biyobelirteçin görselleştirilmesi yeteneği gibi çeşitli avantajlar sağlar (35-37). Aynı zamanda değişkenlik, tekrarlanabilirlik, standardizasyon, kalite kontrol ve yorumlama gibi geleneksel boyamayla ilgili sınırlamalara ve zorluklara da değinmektedir (38, 39).

Önceki çalışmalardan farklı olarak, altı farklı merkezden alınan TPG'leri ve çok çeşitli boya kombinasyonlarını kullanarak AI-Stainer aracının uyarlanabilirliğini gösterdik. Ek olarak, geleneksel patoloji laboratuvarı iş akışlarına entegrasyonu kolaylaştırarak, dakikalar içinde sanal olarak boyanmış TPG'ler oluşturmak için AI-XStainer iş akışına son bir birleştirme adımı ekledik. Ayrıca, H&E, MT, PAS, JMS veya TB ile boyanmış 1646 TPG'den oluşan, veri hazırlama adımlarını hızlandıracak ve başta sanal boyama olmak üzere dijital patolojide yeni yöntemlerin geliştirilmesini teşvik edecek hasta bazlı OmniST veri seti hazırlandı.

AI-XStainer modelinin sanal boyama görevlerindeki performansını değerlendirmek için dört ayrı değerlendirme gerçekleştirildi. Niceliksel bir ölçüm olan *FID*, gerçek ve oluşturulan görüntülerin özellik dağılımları arasındaki benzerliği ölçüldü. Modelimiz, gerçek ve sanal görüntüler arasında yüksek bir benzerliğe işaret ederek en düşük *FID* puanlarına ulaştı (42, 43). Yama düzeyinde VTT, (44-46) ve slayt düzeyinde VTT analizi, patoloğların MT, PAS ve JMS'nin sanal boyamasını genel boyama performansı ve nükleer ayrıntıların, sitoplaz-

mik ayrıntıların ve hücre dışı fibrozisin başarılı bir şekilde görselleştirilmesi açısından “çok iyi” olarak derecelendirdiğini gösterdi. Ayrıca, beş deneyimli nefropatologun yer aldığı okuyucu çalışması, gerçek ve sanal görüntülerin tanısal değerlendirmelerinde yüksek bir uyum oranı ortaya koydu ve sanal boyama yaklaşımımızın klinik geçerliliğini doğruladı.

Çalışmamız ikna edici kanıtlar sunsa da bazı sınırlamaları kabul etmek önemlidir. Değerlendirmeye katılan patoloğların görüşleri tüm patoloji camiasını temsil etmeyebilir. Bu nedenle, farklı geçmişlere ve deneyimlere sahip patoloğları içeren daha geniş ve daha çeşitli bir okuyucu çalışması yürütmek, ek geri bildirim toplamak ve daha geniş uygulanabilirlik sağlamak açısından değerli olacaktır.

Sonuç olarak AI-XStainer aracımız, H&E ile boyanmış biyopsilerden yüksek kaliteli, gerçekçi ve klinik olarak geçerli sanal boyalı görüntüler oluşturma yeteneğini göstermektedir. Niceliksel ölçümleri, niteliksel değerlendirmeleri ve tanı doğruluğunu kapsayan performans değerlendirmesi, sanal boyamanın geleneksel boyama yöntemleriyle ilişkili sınırlamaların üstesinden gelme potansiyelini vurgulamaktadır. Sanal boyama, histopatolojik tanının verimliliğini ve doğruluğunu artırmak için umut verici bir yol sunarak çeşitli klinik ortamlarda araştırmacılara ve patoloğlara fayda sağlar. Gelecekteki araştırmalar, aracı geliştirmeye, daha geniş bir patolog grubundan gelen geri bildirimleri ele almaya ve daha geniş klinik uygulanabilirliğini keşfetmeye odaklanacaktır.

Kaynaklar

1. Titford, M. The long history of hematoxylin. *Biotechnic & Histochemistry* 80, 73–78 (2005).
2. Bancroft, J. & Layton, C. The hematoxylin and eosin. *Bancroft's theory and practice of histological techniques*. Elsevier 173, 186 (2013).
3. King, D. F. & King, L. A. A brief historical note on staining by hematoxylin and eosin. *The American Journal of Dermatopathology* 8, 168 (1986).
4. Dapson, R. & Horobin, R. Dyes from a twenty-first century perspective. *Biotechnic & Histochemistry* 84, 135–137 (2009).
5. Wittekind, D. Traditional staining for routine diagnostic pathology including the role of tannic acid. I. value and limitations of the hematoxylin-eosin stain. *Biotechnic & Histochemistry* 78, 261–270 (2003).
6. Larson, K., Ho, H. H., Anumolu, P. L. & Chen, T. M. Hematoxylin and eosin tissue stain in mohs micrographic surgery: a review. *Dermatologic Surgery* 37, 1089–1099 (2011).
7. Cathro, H. P., Shen, S. S. & Truong, L. D. Diagnostic histochemistry in medical diseases of the kidney. In *Seminars in Diagnostic Pathology*, vol. 35, 360–369 (Elsevier, 2018).
8. Iezzoni, J. C. Diagnostic histochemistry in hepatic pathology. In *Seminars in Diagnostic Pathology*, vol. 35, 381–389 (Elsevier, 2018).
9. Orah, N., Rotimi, O. & Abdulkareem, F. The use of special stains in liver biopsy interpretation: Implications for the management of liver disease in nigeria. *Nigerian Journal of Clinical Practice* 19, 523–529 (2016).
10. Gurina, T. S. & Simms, L. *Histology, staining* (2020).
11. Al Drees, A., Khalil, M. S. & Soliman, M. Histological and immunohistochemical basis of the effect of aminoguanidine on renal changes associated with hemorrhagic shock in a rat model. *Acta Histochemica et Cytochemica* 16025 (2017).
12. Baum, S. The pas reaction for staining cell walls. *Cold Spring Harbor Protocols* 2008, pdb–prot4956 (2008).
13. Sağlam a. jones methenamine silver. *pathologyoutlines.com website*. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsJMS.html>. Accessed: August 21st, 2022.
14. Walker, P. D., Cavallo, T. & Bonsib, S. M. Practice guidelines for the renal biopsy. *Modern Pathology* 17, 1555–1563 (2004).
15. Walker, P. D. The renal biopsy. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 133, 181–188 (2009).
16. Epstein, J. B., Scully, C. & Spinelli, J. Toluidine blue and lugol's iodine application in the assessment of oral malignant disease and lesions at risk of malignancy. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 21, 160–163 (1992).
17. Gandolfo, S. et al. Toluidine blue uptake in potentially malignant oral lesions in vivo: clinical and histological assessment. *Oral Oncology* 42, 88–94 (2006).
18. Miller, R., Simms, B. & Gould, A. Toluidine blue staining for detection of oral premalignant lesions and carcinomas. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 17, 73–78 (1988).
19. Tajalli, R. et al. The immunohistochemistry and toluidine blue roles for helicobacter pylori detection in patients with gastritis. *Iranian biomedical journal* 17, 36 (2013).
20. Adyanthaya, S. & Jose, M. Quality and safety aspects in histopathology laboratory. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP* 17, 402 (2013).
21. de Haan, K. et al. Deep learning-based transformation of h&e stained tissues into special stains. *Nat Commun* 12, 1–13 (2021).
22. Mercan, C. et al. Virtual staining for mitosis detection in breast histopathology. In *2020 IEEE 17th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, 1770–1774 (IEEE, 2020).
23. Lahiani, A., Klamani, I., Navab, N., Albarqouni, S. & Klaiman, E. Seamless virtual whole slide image synthesis and validation using perceptual embedding consistency. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 25, 403–411 (2020).
24. Zhu, J. -Y., Park, T., Isola, P. & Efros, A. A. Unpaired image-to-image translation using cycle-consistent adversarial networks. In *Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision*, 2223–2232 (2017).
25. Zhao, Y., Wu, R. & Dong, H. Unpaired image-to-image translation using adversarial consistency loss. In *Computer Vision–ECCV 2020: 16th European Conference, Glasgow, UK, August 23–28, 2020, Proceedings, Part IX* 16, 800–815 (Springer, 2020).
26. Yang, C., Kim, T., Wang, R., Peng, H. & Kuo, C. -C. J. Show, attend, and translate: Unsupervised image translation with self-regularization and attention. *IEEE Transactions on Image Processing* 28, 4845–4856 (2019).
27. Ozyoruk, K. B., Can, S., et al. A deep-learning model for transforming the style of tissue images from cryosectioned to formalin-fixed and paraffin-embedded. *Nat Biomed Eng* 1–13 (2022).
28. Park, T., Efros, A. A., Zhang, R. & Zhu, J. -Y. Contrastive learning for unpaired image-to-image translation. In *Computer Vision–ECCV 2020: 16th European Conference, Glasgow, UK, August 23–28, 2020, Proceedings, Part IX* 16, 319–345 (Springer, 2020).

35. Jose L, Liu S, Russo C, Nadort A, Di Ieva A. Generative Adversarial Networks in Digital Pathology and Histopathological Image Processing: A Review. J Pathol Inform. 2021 Nov 3;12:43.
36. Janowczyk, A., Basavanthally, A. & Madabhushi, A. Stain normalization using sparse autoencoders (stanosa) : application to digital pathology. Computerized Medical Imaging and Graphics 57, 50–61 (2017).
37. Macenko, M. et al. A method for normalizing histology slides for quantitative analysis. In 2009 IEEE international symposium on biomedical imaging: from nano to macro, 1107–1110 (IEEE, 2009).
38. Tizhoosh, H. R. & Pantanowitz, L. Artificial intelligence and digital pathology: challenges and opportunities. Journal of pathology informatics 9, 38 (2018).
39. Janowczyk, A. & Madabhushi, A. Deep learning for digital pathology image analysis: A comprehensive tutorial with selected use cases. Journal of pathology informatics 7, 29 (2016).
42. Obukhov, A. & Krasnyanskiy, M. Quality assessment method for gan based on modified metrics inception score and fr'echet inception distance. In Software Engineering Perspectives in Intelligent Systems: Proceedings of 4th Computational Methods in Systems and Software 2020, Vol.1 4, 102–114 (Springer, 2020).
43. Borji, A. Pros and cons of gan evaluation measures. Computer Vision and Image Understanding 179, 41–65 (2019).
44. Geman, D., Geman, S., Hallonquist, N. & Younes, L. Visual turing test for computer vision systems. Proceedings of the National Academy of Sciences 112, 3618–3623 (2015).
45. Chuquicuma, M. J., Hussein, S., Burt, J. & Bagci, U. How to fool radiologists with generative adversarial networks? a visual turing test for lung cancer diagnosis. In 2018 IEEE 15th international symposium on biomedical imaging (ISBI 2018), 240–244 (IEEE, 2018).
46. Malinowski, M. & Fritz, M. Towards a visual turing challenge. arXiv preprint arXiv:1410. 8027 (2014).

PSS-116 [Patolojide Bilişim]

HİRSCHSPRUNG HASTALIĞININ İNTRAOPERATİF TANISINDA YAPAY ZEKÂ DESTEĞİ

Derya Demir¹, Feras Alaqaq², Yasin Durusoy², Ezgi Çınar⁴, Gürdeniz Serin¹, Kayhan Başak⁵, Emre Çağatay Köse⁶, Malik Ergin⁷, Murat Sezak¹, Evren Keleş⁸, Sergülen Dervişoğlu⁹, Başak Doğanavşargil Yakut¹, Kutsev Bengisu Özyörük³, Mehmet Turan²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

²Boğaziçi Üniversitesi, Bilgisayar-Biyomedikal Mühendisliği, İzmir

³National Cancer Institute, Bethesda, ABD

⁴Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul

⁶The Institute of Cancer Research, London, İngiltere; F. Hoffmann-La Roche Ltd

⁷Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İzmir

⁸Virasoft, New York, ABD

⁹Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Hirschsprung hastalığı (HH), çoğunlukla pediatrik hastalarda görülen nadir doğumsal hastalıktır. Ganglion hücrelerinin yokluğuyla karakterizedir. Hastalığın tanısı rektal biyopsi ile konulurken, intraoperatif proksimal rezeksiyon sınırının incelenmesi önerilmektedir. Ancak, frozen-kesit tekniğinden kaynaklanan artefaktlar yanlış tanı riskini artırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, ganglion hücrelerini intraoperatif olarak derin öğrenme algoritmaları kullanarak tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: Algoritmamız, Ege Üniversitesi Hastanesi veri seti üzerinde retrospektif olarak eğitildi ve performansı Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Hastanesi ve Medipol Üniversitesi Hastanesi veri setleri üzerinde retrospektif olarak test edildi. Bunun için 2010-2022 yılları arasında kolon biyopsisinde HH tanısı almış pediatrik 190 hastaya ait toplam 690 preparat dijital tarama cihazında taranarak, değerlendirildi ve hastanın tanı yaşı, cinsiyeti, biyopsi tarihi ve ganglion varlığı/yokluğu excel dosyasına kaydedildi. Kesitler, önce 2000x2000 piksel yamalara bölünerek 512x512 piksele yeniden boyutlandırıldı. Derin öğrenme için ResNet-50 mimarisi kullanıldı ve yorumlanabilirlik için GradCAM katmanı dahil edildi. Ganglion hücrelerini içermeye olasılığı en yüksek olan en üst yamalar, patologlar tarafından gözden geçirilmek üzere ısı haritaları oluşturularak sunuldu.

Bulgular: Geliştirilen derin öğrenme modeli, frozen-kesitlerde ganglion hücrelerini tespit etmede yüksek doğruluk ve özgüllük gösterdi. Test veri setinde, modelin hassasiyeti %93,26 ve doğruluk oranı %92,8 olarak elde edildi. Bağımsız kohortlarda da benzer performans gözlemlendi ve doğruluk oranları sırasıyla %92,8 ve %90,1 dolayındaydı. Modelin yorumlanabilirliği, GRAD-CAM algoritması tarafından oluşturulan ısı haritalarının görselleştirilmesiyle artırıldı ve ganglion hücreleri tespiti için önemli bölgeler vurgulandı. Sonuçlar, modelin ganglion hücrelerini güvenilir bir şekilde tespit edebildiğini ve HH tanı ve tedavisinde değerli bir araç olarak hizmet edebileceğini gösterdi.

Sonuç: HH ameliyatı sırasında frozen-kesitlerde ganglion hücrelerinin tespitinde patoloğlara yardımcı olabilecek yeni bir derin öğrenme modeli sunuyoruz. Modelimiz, hem iç hem de dış doğrulama veri setlerinde umut verici sonuçlar göstermiş ve tanıya katkıda bulunabilecek yorumlanabilir ısı haritaları sunmuştur. Çalışmamız, HH gibi nadir hastalıklar için intraoperatif karar destek sistemi olarak derin öğrenme modellerinin doğruluğu ve verimliliği artırma potansiyelini göstererek patolojide yapay zeka uygulamalarının ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Derin öğrenme yöntemi, ganglion, Hirschsprung hastalığı, intraoperatif

Giriş ve Amaç

Hirschsprung hastalığı, çoğunlukla yenidoğan ve pediatrik hastalarda görülen nadir, konjenital bir hastalıktır (1). En önemli tanısal özelliği, distal kolondaki Meissner ve Auerbach pleksuslarında ganglion hücrelerinin yokluğudur. Bu durum normal bağırsak innervasyonu ve hareketliliğinin kaybına dolayısıyla megakolon, kronik kabızlık, tekrarlayan kolit veya yaşamı tehdit eden perforasyon riskine yol açabilen fonksiyonel bir bağırsak tıkanıklığına neden olur (2).

Hirschsprung hastalığı tedavisi cerrahidir. Ameliyat öncesi tanı ve etkilenen kolon segmentini belirlemek için biyopsi ile doğrulamak gerekir (3). Ameliyat sırasında da sağlam ganglionik ve hastalıklı aganglionik segmentlerin tespiti, cerrah tarafından transanal *pull-through* işleminin yapılabilmesi, rezeke edilecek “aganglionik bağırsak segmentinin” proksimal ucunu belirlemek ve anastomozun veya ostominin yerleştirilmesi gereken seviyeye karar vermek için genellikle intraoperatif frozen kesit değerlendirmesi yapılır (1). Sürecin zaman açısından kritik olması yanı sıra, dokunun tam kat yatırılışı veya kesit alma işlemindeki zorluklar, geçiş zonunda ganglion hücre sayısının azlığı, immatür ganglion hücrelerinin varlığı ve frozen kesitin parafin kesite göre daha düşük kalitede olması intraoperatif tanıyı daha da karmaşık hale getirmektedir. Preoperatif tanısal biyopsilerde doğruluğu artırmak için ek immünohistokimyasal yöntemler, hatta altyapısı uygun merkezlerde enzim histokimyadan yararlanılabilse de frozen incelemeler sırasında bu imkanlar bulunmamaktadır (1). Sonuçta intraoperatif frozen kesit inceleme hasta için gerekli, cerrah için kritik karar aldırır ancak patolog için çok sayıda kesit gerektirebilen, zamana karşı yarışılan, frozen tekniğinden veya deneyim eksikliğinden kaynaklanan hatalar ile yanlış tanı riski içeren oldukça stresli bir uygulamadır.

Bu çalışmanın amacı derin öğrenme algoritmaları kullanarak hematoksilen-eozin (H&E) boyalı frozen kesitlerin taranmış tüm preparat görüntülerinde (WSI-TPG) ganglion hücrelerini tespit edebilmektir.

Gereç ve Yöntem

2010-2022 yılları arasında tanı almış 173 pediatrik hastaya ait 366'sı frozen ve 302 parafin kesit olmak üzere toplam 668 preparat dijital olarak taranarak değerlendirildi. Demografik verilerle birlikte ganglion hücresi varlığı kaydedildi. Taranan preparatların 432'si Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (EUH), 39'u Medipol Üniversitesi Hastanesi (MUH) ve 197'si Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (BUH) merkezine aitti (Tablo 1). Model EUH verileri “eğitim seti” olarak kullanılarak geliştirildi. Toplamda EUH veri setinin %70'i eğitim, %15'i doğrulama ve %15'i test olmak üzere üç gruba ayrıldı. Eğitim setinde 186 frozen kesit ve 180 parafin kesit olmak üzere toplam 366 TPG kullanıldı (Tablo 1). Modelin performansını test etmek ve modelin farklı hastanelerde mevcut olan yüksek veri değişkenliğine uyumluluğunu değerlendirmek için eğitim setinde kullanılmayan frozen kesitlerden oluşan ayrı bir test seti oluşturuldu. Tüm

veri setlerinde modelin rutin kullanımdaki performansını optimize etmek için oluşturulan setlerde “orijinal preparatlar” kullanıldı. Çalışma amacıyla ek bir kesit veya boyama işlemi yapılmadı.

Test kohortu BUH (TPG=99) ve MUH (TPG=39) ve EUH'ye ait eğitim setinde kullanılmayan 42 TPG olmak toplam 180 TPG'yi içermektedir (Tablo 1). Test kohortunda BUH ve MUH'den alınan bağımsız veri setleri farklı marka tarama cihazında tarandı. Eğitim seti ve test kohortların frozen kesit ve parafin kesit dağılımı Tablo 1'de verildi.

Hem eğitim hem de test veri setlerindeki ganglion hücrelerini içeren bölgeler deneyimli üç patolog tarafından sınırlayıcı kutular kullanılarak etiketlendi. Her iki veri setine de dahil edilen TPG'lerin bütünlüğünü, kalitesini ve güvenilirliğini değerlendirmek için kapsamlı ve titiz bir kalite kontrol süreci uygulandı; boyama prosedürleri veya tarayıcı artefaktlarıyla ilgili sorunlar belirlendi ve uygunsuz TPG'ler veri setinden çıkarıldı.

Çalışmamızda ganglion tespitinde kullanılan derin öğrenme yönteminde kesitler, önce “Clustering-constrained Attention Multiple Instance Learning (CLAM)” yöntemi ile 2000x2000 piksel yamalara bölünerek 512x512 piksele yeniden boyutlandırıldı⁵. Bu yamalar daha sonra herhangi bir enterpolasyon yöntemi kullanılmayan *numpy*⁶ yeniden boyutlandırma işlevi kullanılarak 512x512 piksele yeniden boyutlandırıldı. Eğitim veri setimiz ganglion pozitif (4.000 yama) ve ganglion negatif (20.000 yama) sınıflardan oluşmaktaydı. Sınıfları dengelemek için, ganglion hücrelerinin yamalar içindeki konumunu rastgele değiştiren ve böylece pozitif yama sayısını 20.000'e çıkaran bir veri büyütme yöntemi uygulandı. Bu strateji, çeşitli arka plan dokuları arasında ganglion hücrelerini gösteren sağlam yama görüntüleriyle sonuçlandı.

Özellik çıkarımı (“feature extraction”) için *ImageNet* veri kümesi⁸ üzerinde önceden eğitilmiş *ResNet-50*⁷ mimarisini kullanıldı. *ResNet* gibi rezidüel ağlar özellikle tükenen gradyan problemini ele almadaki etkinlikleri ile tanınmaktadır ve literatürde özellik çıkarımı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Mimari yapı, karmaşık görüntü temsillerinin öğrenilmesini kolaylaştıran çoklu konvolüsyonel katmanlar, toplu normalizasyon (*batch normalization*), aktivasyon fonksiyonları ve atlama bağlantılarından (*skip connections*) oluşan rezidüel blokları içerir. Veri setimiz için ganglion hücresi varlığı ve yokluğunu tespit etmekte işlem süresi ve doğruluk açısından en uygun modeli belirlemek amacıyla *MobileNetV2*¹⁰, *MobileNetV3*¹¹, *ResNet101*⁷, *ResNet18*⁷, *ResNet50*⁷, *Swin Transformer*¹², *Deep ViT*¹³, *EfficientViT*¹⁴ ve *CrossViT*¹⁵ dahil olmak üzere aynı eğitim seti üzerinde *state of art* (SOTA) derin öğrenme modellerinin kapsamlı bir karşılaştırması yapıldı.

Karşılaştırmamız *ResNet50*'nin karşılaştırmamızdaki görüntü dönüştürücülere ve diğer modellere göre üstün performans gösterdiğini ortaya koydu. *Swin Transformer* gibi bazı modellerin aynı zamanda eğitim kohortu da olan EUH Veri Kümesi üzerinde daha yüksek doğruluk sergilemesine rağmen, bağım-

sız kohort (BUH ve MUH) üzerindeki performanslarının nispeten daha düşük olduğu dikkati çekti. Sonuçta süre ve doğruluk arasındaki denge göz önüne alındığında, *ResNet50* mimarisinin Hirschsprung hastalığında ganglion hücre tespiti için diğer derin öğrenme modellerine kıyasla üstünlük sergilediği sonucuna varıldı.

Modelimizdeki tüm ağ, Hirschsprung hastalığı kuşku doku-larda oransal olarak çok az miktarda olabilecek ganglion hücre tespiti görevine özel olarak uyarlandı. Modelin öğrenme sürecini optimize etmek için 0,001 öğrenme oranı ve 0,85 momentum ile Stokastik gradyan inişi (SGD) optimizasyonu kullanıldı. Eğitim için iki *Nvidia Tesla A100 GPU* kullanıldı. Ayrıca, modelimizin kullanılabilirliğini artırmak ve ganglion hücrelerinin bulunduğu bölgeleri daha kolay gösterebilmek için modeldeki son katmanın özellik haritalarına göre tahmin edilen sınıf puanının gradyanını hesaplayarak bir ısı haritası oluşturan *GRAD-CAM* (Gradyan ağırlıklı Sınıf Aktivasyon Haritalaması) ⁹ algoritması kullanıldı. Ganglion içeren bölgelerin ısı haritaları patoloji uzmanları tarafından doğrulandı. Bu şekilde, ganglion hücrelerinin hedefli bir şekilde incelenmesi ve model tahminlerinin bilinçli bir şekilde yorumlanması sağlandı. Modelin ganglion hücresi bulunan alanlara daha yüksek dikkat puanları atayacak şekilde işlemesi sağlandı.

Okuyucu çalışması (“Reader Study”): Yapay zekâ modelimizin frozen kesitlerdeki ganglion hücrelerini tespit etme etkinliğini değerlendirmek için ayrıca farklı deneyim seviyelerine sahip 10 patologun modeli test edebileceği bir “okuyucu çalışması (*reader study*)” tasarlandı. Okuyucu çalışması patoloğlara her aşamada 50 frozen kesite ait TPG’lerinin sunulduğu iki aşama ve ikinci aşamaya geçmeden ilk görüntülerin “unutulmasını” sağlayacak 2 haftalık bir unutma süresini (“washout period”) içermekteydi. Sunulan TPG’lerin 25’i ganglion hücresi içerirken, diğer 25’i TPG ganglion hücresi içermiyordu. İlk aşamada, patoloğlardan frozen kesitleri herhangi bir yapay zekâ yardımı olmadan teker teker incelemeleri istendi. Karar sonucu olarak rutin pratikteki uygulamaya benzer şekilde “pozitif (ganglion hücresi mevcut)”, “negatif” ve “parafin (tanı için parafin kesit ihtiyacı vardır)” olacak şekilde üç seçenek sunuldu. İkinci aşamada ise aynı frozen kesit TPG’si yanı sıra yapay zekâ modelinin ganglion hücreleri yönünde en yüksek olasılık verdiği iki yama görüntüsü ve bunlara karşılık gelen ısı haritaları sunuldu. Sonuçlar ve karar verme süreleri kaydedildi (Şekil 1).

Test kohortu için “tanısal doğruluk” ganglion hücresinin varlığı veya yokluğunun parafin kesit sonuçları ile karşılaştırıldığında “doğru” olarak bilinmesi (var iken “var”; yok iken “yok” demek) olarak tanımlandı. Okuyucunun çalışması bulguları istatistiksel olarak visual Turing test (VTT) ile karşılaştırıldı. Geleneksel yöntemlere (Faz 1) kıyasla tanı destek aracı kullanılarak elde edilen doğruluk (Faz 2) oranlarını değerlendirmek için *Wilcoxon sign rank* testi kullanıldı.

Bulgular

Model performansı

Çalışmamızda uyguladığımız derin öğrenme modeli, çeşitli veri kümeleri üzerinde dikkate değer bir performans sergiledi. Model, 660 pozitif ve 640 negatif yamadan oluşan EUH veri kümesinde %91,3 doğruluk ve negatif sınıf için %91,3 F1 kesinlik puanı elde ederken pozitif sınıf için %91,2 F1 puanı aldı. Model, 1523 pozitif yama ve 1285 negatif yamadan oluşan BUH veri kümesinde, negatif sınıf için %92,8 doğruluk ve %92,3 F1 puanı gösterirken, pozitif sınıf için %93,2 F1 puanı aldı. Benzer şekilde, 810 pozitif yama ve 1140 negatif yamadan oluşan MUH veri kümesinde model, negatif sınıf için %90,1 doğruluk ve %91,6 F1 skoru, pozitif sınıf için ise %87,7 F1 skoru sergiledi. Yama düzeyinde elde edilen bu sonuçlar, modelin ganglion hücrelerini doğru bir şekilde tespit etme ve farklı sınıflar arasında oldukça etkili ve verimli ayırma yeteneğini göstermektedir. Isı haritalarının da yüksek doğrulukla ganglion hücresini işaret ettiği görüldü. Süre analizi istatistiksel olarak modelimizin 100 TPG’yi işleme süresinin ortalaması alınarak belirlendi ve ortalama iki dakikalık bir süre içinde tüm bir preparatı analiz etme kapasitesini sergilediği görüldü.

Tarayıcı veya test merkezi değişikliğinin model performansını etkilediği yönünde bir bulguya rastlanmadı. Ganglion hücrelerinin bulunduğu pozitif yamalar analiz edildiğinde modelimizin yalnızca ganglion hücrelerinin bulunduğu bölgelere yüksek dikkat puanları atadığı gözlemlenirken ganglion hücresi bulunmayan negatif bölgelerde ısı haritalarının dağınık olduğu görüldü. Bu sonuçlar, modelimizin tahmin için yalnızca ganglion hücrelerine odaklanmayı etkili bir şekilde öğrendiğini gösterdi. Okuyucu çalışması sonuçları da patoloğlara ısı haritaları sağlamanın tanı doğruluğunu artırdığı yönündeydi.

Okuyucu çalışması

Okuyucu çalışması yapay zekâ modeli kullanıldığında hem tanısal doğrulukta hem de tanı süresinde kayda değer iyileşmeler olduğunu ortaya koymaktadır. Ortalama olarak, patoloğların tanısal doğruluğu Faz 1’de %77 iken Faz 2’de anlamlı olarak %85,8’e yükseldiği görüldü ($p=0,007$; *Wilcoxon-sign rank test*). Bu gelişme, yapay zekâ modelinin tahminlerinin, sağlanan yamalar ve ısı haritaları ile birlikte, patoloğlara doğru tanı koymada etkili bir şekilde yardımcı olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bu okuyucuların verdiği yanıtlarda “parafin” deme oranlarının daha düşük olduğu (tanı için parafin kesitlerine daha az ihtiyaç duyduğu) görüldü. (Faz1’de 34 yanıt karşılık Faz 2’de 17 yanıt). Süre açısından değerlendirildiğinde yapay zekâ modelinin dahil edilmesinin, tanı süresinde önemli bir azalmaya da neden olduğu görüldü. Okuyucu çalışmasına katılanlar arasında 1 patoloğ dışında ortalama tanı süresi Faz 1’de 139,7 saniyeden Faz 2’de 70,5 saniyeye düşmüştü ($p=0,005$; *Wilcoxon-sign rank test*). Bu önemli zaman kazanımı, yapay zekâ modelinin tanı sürecini hızlandırmadaki verimliliğini ve etkinliğini de vurguladı (Şekil 1).

Okuyucu çalışmasına katılan patologlar Hirschsprung hastalığı açısından deneyimlerine göre (3. basamak merkez veya > 10 yıl patoloji deneyimi) sınıflandıklarında 5 kişinin Hirschsprung hastalığı açısından deneyimli 5 kişinin görece daha az deneyimli olarak kabul edilebileceği görüldü ve bu iki grup için modelin etki performansının da farklılık gösterdiği dikkati çekti. Buna göre model görece deneyimsiz grupta doğruluk oranını artırmakta, deneyimli grupta ise değerlendirme süresini kısaltmaktaydı. Ancak çalışmaya katılan okuyucu sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel bir anlamlılığa ulaşılamadı ($p = >0,05$) (Şekil 1). Bu bulgu, geliştirilen modelin ganglion hücrelerinin varlığını belirlemek için yeterli klinik destek sağladığı fikrini desteklemektedir.

Tartışma

Frozen kesit inceleme, hastaları etkin olmayan bir cerrahi girişim, daha ileri bir işlem veya komplikasyondan koruyan, cerrah için operasyon planını değiştirebilen, kritik karar vermeyi kolaylaştıran ancak patolog için ek inceleme ve özel boyama yapma şansı olmadan, suboptimal kesit kalitesi ile mikroskop başında çoğu kez yalnız ve hızlı karar vermesini gerektiren riskli ve zor bir değerlendirme yöntemidir. Hirschsprung hastalığı, prevalansı dünyanın çeşitli bölgelerinde farklılık göstermekle birlikte ortalama görülme sıklığı 1,3:10000 ile 1:5.000 arasında değişen bir hastalıktır (16). Hirschsprung hastalığında frozen inceleme ise ganglion hücrelerinin aranacağı kas tabakasının doku çıkarılır çıkarılmaz katlanmasına bağlı olarak doku oryantasyonunun özel manipülasyona ihtiyaç duyması, çok sayıda kesit gerektirebilmesi nedeniyle hazırlık ve değerlendirme süresinin uzayabileceği özellikli bir alandır. Hirschsprung hastalığının intraoperatif inceleme gerektiren diğer hastalıklar arasında nadir bir hastalık olması da öğrenme eğrisinin uzun olmasına yol açmakta ve potansiyel tanı hatalarına yol açabilmektedir.

Literatürde Hirschsprung hastalığında frozen ve parafin kesit uyum oranı oldukça düşük olup %3-33 gibi geniş bir aralıkta verilmektedir (17-18). Uyumsuzluk gösteren olgularda başlıca nedenler; geçiş zonundan alınan örneklerde ganglion hücre sayısının azlığı, yetersiz cerrahi örnekleme, yetersiz veya suboptimal doku yatışı nedeniyle tüm tabakaların tamamen görülememesi, frozen kesitten kaynaklanan teknik zorluklar, artefaktlar, immatür ganglion hücrelerinin varlığı ve bu konuda deneyim eksikliği olarak sayılabilir. Hirschsprung hastalığında yanlış ve yetersiz tanı, hastaya yetersiz veya gereksiz geniş bir cerrahi tedavi uygulanmasına ve ömür boyu hastalık riski taşımasına yol açabilmektedir (18).

Bu çalışmada, Hirschsprung hastalığı ameliyatı sırasında öncelikli hedef olarak ganglion hücresi bulmaya çalışan patoloğlara yardımcı olabilecek bir intraoperatif karar destek sistemi geliştirilmeye çalışılmıştır. Çalışmamızda, frozen kesitlerinin TPG'sinde ganglion hücresi için en iyi aday yamaların ve genel kararın (değerlendirme sonucunun) gösterilmesi amaçlanmış ve algoritma ile TPG'lerde ganglion hücreleri içermesi muhtemel ilgi alanlarını ısı haritaları yoluyla vurgulayarak

patoloğun odağını etkili bir şekilde yönlendirebilmeyi başarmıştır. Okuyucu çalışmasında, çalışmaya katılan toplam on patologdan biri hariç hepsi, tanısal doğruluk açısından önemli bir karar verme süresi iyileştirmesi elde etmiştir. Karar doğruluk oranı da %77'den %85,8'e çıkmıştır. Ayrıca, okuyucuların tanı için "parafin kesit gerekir" yanıtını verme ihtiyacını daha az duyduğu gözlenmiştir (34 karşılık 17). Bu durum, derin öğrenme modelimizin özellikle Hirschsprung hastalığı konusunda deneyimli bir uzmana danışmanın mümkün olmadığı az patolog çalışan merkezlerde veya ganglion hücresinin sayıca az olması nedeniyle preparatın taramasının uzun zaman alacağı durumlarda zaman açısından kritik olan bu süreci ve tanıyı hızlandırabileceğini göstermektedir. Bu sonuç cerrahın karar verme süresini hızlandıracak, hasta açısından da anestezi kalma süresini azaltacaktır.

Uyguladığımız modelin kararsızlığı (kesin tanıyı parafine bırakma ihtiyacını) azaltması da benzer şekilde aynı seviyeden başka bir biyopsi alınması ihtiyacını veya yanlış/eksikli tanıyı azaltacak ve hastayı hem uzamış ameliyat riskinden hem de potansiyel olarak ikincil cerrahi müdahalelerden ve komplikasyonlardan koruyabilecektir.

Modelin uygulama aşaması teknik açıdan değerlendirildiğinde bazı zorluklar bulunmaktadır. Kesit hazırlama, boyama tekniği, TPG tarayıcı tipi ve frozen kesit artefaktları gibi farklılıklar, çok merkezli yapay zekâ performansını elde etmeyi zorlaştırmaktadır (19). Bu sorun, bir yapay zekâ modelinin veri kümesinin bir laboratuvarında eğitildiği ve başka bir laboratuvarında değerlendirildiği durumlarda daha da karmaşık hale gelir. Rutin pratikte aynı laboratuvarında bile zaman içerisinde kesit ve boya kalitesinde farklılıklar, teknisyenin el becerisinden kaynaklanan değişiklikler olabilmektedir. Yapay zekâ modelimizin başlıca güçlüklerinden biri, modelin eğitildiği veri setine dahil edilen olguların geniş uzun bir zaman aralığında tanı almış olması ve çalışma kapsamında ek bir kesit ve boyamanın yapılmamış olmasıdır. Ancak kesit ve boya kalitesinden kaynaklanan teknik sorunlara da yol açan bu durum aynı zamanda modelin gücünü de artırmış ve modelimizin çok merkezli veri kümesini içeren bağımsız test setlerinde başarılı bir performans sergilemesini sağlamıştır. Bu nedenle eğitim, doğrulama ve test veri setlerinin birden fazla merkezin tüm veri kümesini içerdiği göz önüne alındığında, modelimizin görünmeyen verilere genelleme yapabilme yeteneğine ve farklılıklara dayanıklı olduğu sonucuna varabiliriz. Modelin genelleme yeteneğini daha da artırmak için yapay zekâ eğitim sürecinde frozen ve parafin kesitlerinin tüm preparat görüntülerinin kullanılması da bu performansı artırmıştır ancak modelimizin bir parafin kesit test seti üzerinde denenmemiş olması bu konuda daha sağlıklı bir değerlendirme yapmamızı kısıtlamaktadır. Bu alanın gelecek çalışmalarımızda geliştirilmesi planlanmaktadır.

Yapay zekâ destekli model uygulamasında "yorumlanabilirlik", insanlarla birlikte çalışmayı amaçlayan bir yapay zeka algoritmasının kritik bir yönüdür. Bu nedenle, dijital patolojide

yaygın olarak kullanılan bir *Convolutional Neural Network* mimarisi olan *ResNet-50*'yi kullandık ve modelimize patolojiler için arayacakları özelliği (çalışmamızda ganglion hücrelerini) vurgulayan yorumlanabilir ısı haritaları sunan bir *GradCAM* katmanını ekledik.

Okuyucu çalışması sonuçlarımız bunun patolojlara hem karar verme süresinde hem de tanı doğruluğunda yardımcı olduğunu doğrulamaktadır. *GradCAM* katmanından gelen ısı haritaları, yapay zekâ modelinin yaptığı gösterimlerin patolojilerin arama bölgeleriyle aynı olup olmadığını anlamasına da yardımcı oldu. ısı haritaları, modelin genel olarak sinir ağlarının bulunduğu alanlara yüksek önem verdiğini, diğer tüm alanlara ise çok düşük önem verdiğini ve ganglion hücreleri bulunan alanları doğrulukla işaret ettiğini gösterdi. ısı yoğunlukları hipertrofik muskularis mukoza veya hipertrofik sinir pleksusları gibi hastalık ile ilişkili morfolojik bulguların olduğu bölgelerde de düşüktü. Bu sonuçlar, modelimizin gerçekten de klinik olarak anlamlı sonuçlar verebileceğini göstermektedir.

Bağırsaktaki ganglion hücreleri yoğunluğu yaşa ve bağırsak bölgesine göre değişmekle birlikte Hirschsprung hastalığı tanısı ile yapılan incelemelerde hastalıklı segment-normal segment geçişlerinde ganglion hücreleri sayısı çoğu zaman birkaç hücreyi geçmemektedir. Bu özellik, veri kümemizdeki önemli ölçüde seyrek bir pozitif etiket bulunması anlamına geliyordu ve bunu telafi etmek için veri artırma tekniklerini kullandık. Bu yöntem hem modeli daha sağlam hale getirdi hem de veri setimizdeki (ganglion) pozitif alan- (ganglion) negatif alan "etiket"lerini dengeledi.

Oldukça uzun bir tarama yılı aralığına sahip ve çalışma kapsamında tek elden yeni kesit-boya yapılmak yerine orijinal preparatların kullanıldığı, dolayısıyla farklı kesit boya kalitesi spektrumuna sahip olan eğitim veri setimiz modelin çalışması aşamasında bazı sorunlar yaşamamıza yol açsa da bu sorunları aşmakta kullandığımız çözümlerin veya tercih ettiğimiz mimarilerin birden fazla merkeze ait preparatlardan oluşan (bağımsız) test kohortlarında ve okuyucu çalışmalarında yüksek verimliliğe ulaşması, yine geliştirilen çözümlerin ve yapılan seçimlerin isabetliliği konusunda bize cesaret verdi.

Bu cesaretlendirici sonuçlara rağmen çalışmamızın gelecekteki çalışmalarda ele alınması gereken çeşitli sınırlamaları vardır. Birincisi, Hirschsprung hastalığı nadir görülen bir durum olduğundan veri setimiz (hastalık oranına göre geniş ancak yapay zekâ algoritması geliştirmek için) nispeten küçük ve dengesizdi. Bu nedenle, veri setimizde mümkün olan en yüksek çeşitlilik ve kalitenin sağlanması için büyük özen gösterilmesine rağmen modelimizin ganglion hücre morfolojisi ve dağılımının tüm olası varyasyonlarını yakalayamayabileceğini öngörmekteyiz. Bu bize modelimizin performansını ve güvenilirliğini artırmak için ileriki çalışmalarımızda daha farklı kaynaklardan daha fazla veri toplamamız ve eğitim örneklerimizin çeşitliliğini artırmak için veri artırma tekniklerini uygulamamız gerektiğini gösteriyor. İkincisi, modelimiz yalnızca

intraoperatif konsültasyon için kullanılan frozen kesit TPG'lerde değerlendirildi. Modelin eğitim kohortuna eklediğimiz veriler nedeniyle parafin kesitlerde de çalışacağını öngörmekle birlikte bu deneyimimizi daha geniş bir seri ile tekrarlamamız gerekiyor.

Üçüncüsü, modelimiz yalnızca ganglion hücrelerinin varlığını tespit etmek için tasarlandı. Bu nedenle diğer bağırsak dismotilitelerinde görülebilecek hipoganglionozis, immatür ganglionlar, mega ganglionlar gibi çeşitli sinir anormalliklerini içeren karmaşık bir dizi ayırıcı tanıya sahip bir hastalıkla klinik ayırma yetersiz kalma riski taşıyacağı öngörülebilir². Bu sınırlamanın üstesinden gelmek için modelimizi, farklı tiplerdeki sinir anormalliklerini tanımlayabilen çok sınıflı veya çok etiketli sınıflandırma görevlerini gerçekleştirecek şekilde genişletmemiz gerekiyor. Dördüncüsü, modelimiz tanı ipuçları ve ayırıcı tanı spektrumu ile başlı başına geniş bir alan olan Hirschsprung hastalığının tanısı için tasarlanmadı bu nedenle ganglion hücreleri yokluğunda deneyimli patolojilerca kullanılan pleksus hipertrofisi, muskularis mukoza hipertrofisi gibi diğer histolojik ipuçlarını yakalamak konusunda eğitilmedi ancak daha ileri bir çalışma ile bu eksiklerin de giderilmesi planlanmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada Hirschsprung ameliyatı sırasında frozen-kesitlerde ganglion hücrelerinin tespitinde patolojlara yardımcı olabilecek bir derin öğrenme modeli sunulmuştur. Modelimiz hem iç hem de dış doğrulama veri setlerinde umut verici sonuçlar göstermiş ve tanıya katkıda bulunabilecek kolay yorumlanabilir ısı haritaları sunmuştur. Çalışmamız, yalnızca ganglion hücrelerinin tespiti veya Hirschsprung hastalığı cerrahisine yardım açısından değil aynı zamanda diğer nadir hastalıklar için de derin öğrenme modellerinin intraoperatif değerlendirmede bir karar destek sistemi olarak verimliliği gösteren bir çalışma olarak kabul edilebilir niteliktedir. Bulgularımız patolojide yapay zekâ uygulamalarının ilerlemesine katkıda bulunması amacıyla sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Smith, C., Ambartsumyan, L. & Kapur, R. P. Surgery, surgical pathology, and postoperative management of patients with hirschsprung disease. *Pediatric and Developmental Pathology* 23, 23–39 (2020).
2. Lotfollahzadeh, S., Taherian, M. & Anand, S. Hirschsprung disease. In *StatPearls* [Internet] (StatPearls Publishing, 2022).
3. Martucciello, G. Hirschsprung's disease, one of the most difficult diagnoses in pediatric surgery: a review of the problems from clinical practice to the bench. *European journal of pediatric surgery* 18, 140–149 (2008).
4. Beltman, L. et al. Diagnostic accuracy of calretinin and acetylcholinesterase staining of rectal suction biopsies in hirschsprung disease examined by unexperienced pathologists. *Virchows Arch.* 481, 245–252 (2022).
5. Lu, M. Y. et al. Data-efficient and weakly supervised computational pathology on whole-slide images. *Nature biomedical engineering* 5, 555–570 (2021).

6. Harris, C. R. et al. Array programming with NumPy. Nature 585, 357–362 (2020). URL <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2649-2>.
7. He, K., Zhang, X., Ren, S. & Sun, J. Deep residual learning for image recognition. In Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, 770–778 (2016).
8. Deng, J. et al. Imagenet: A large-scale hierarchical image database. In 2009 IEEE conference on computer vision and pattern recognition, 248–255 (Ieee, 2009).
9. Selvaraju, R. R. et al. Grad-cam: Visual explanations from deep networks via gradient-based localization. In Proceedings of the IEEE international conference on computer vision, 618–626 (2017).
10. Sandler, M., Howard, A., Zhu, M., Zhmoginov, A. & Chen, L. -C. Mobilenetv2: Inverted residuals and linear bottlenecks. In Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, 4510–4520 (2018).
11. Howard, A. et al. Searching for mobilenetv3. In Proceedings of the IEEE/CVF international conference on computer vision, 1314–1324 (2019).
12. Liu, Z. et al. Swin transformer: Hierarchical vision transformer using shifted windows. In Proceedings of the IEEE/CVF international conference on computer vision, 10012–10022 (2021).
13. Zhou, D. et al. Deepvit: Towards deeper vision transformer. arXiv preprint arXiv:2103.11886 (2021).
14. Liu, X. et al. Efficientvit: Memory efficient vision transformer with cascaded group attention. In Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, 14420–14430 (2023).
15. Chen, C. -F. R., Fan, Q. & Panda, R. Crossvit: Cross-attention multi-scale vision transformer for image classification. In Proceedings of the IEEE/CVF international conference on computer vision, 357–366 (2021).
16. Tjaden, N. E. B. & Trainor, P. A. The developmental etiology and pathogenesis of hirschsprung disease. Translational research 162, 1–15 (2013).
17. Shayan, K., Smith, C. & Langer, J. C. Reliability of intraoperative frozen sections in the management of hirschsprung's disease. Journal of pediatric surgery 39, 1345–1348 (2004).
18. Maia, D. M. The reliability of frozen-section diagnosis in the pathologic evaluation of hirschsprung's disease. The American journal of surgical pathology 24, 1675–1677 (2000).
19. Jaafar, H. Intra-operative frozen section consultation: Concepts, applications and limitations. The Malaysian journal of medical sciences : MJMS 13, 4–12 (2006).

PSS-117 [Pulmoner Patoloji]

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL CMTM6 VE PD-L1'İN KLİNİKOPATOLOJİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Seda Tas Ayçiçek¹, Sıdıka Fındık²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Konya; Aksaray Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Aksaray

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Konya

ÖZET

Amaç: Akciğer kanseri dünya çapında en sık görülen 2. kanserdir ve kanser nedenli ölümlerin en sık nedenidir. İmmünoterapinin geliştirilmesiyle birlikte akciğer kanseri tedavisinde umut verici gelişmeler meydana gelmiştir. Programlanmış ölüm 1 (PD-1) / Programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) yolu, tümör mikroçevresi içinde immün toleransın sürdürülmesini kontrol eder. CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing 6 (CMTM6) tip 3 transmembran proteini olup PD-L1 düzenleyicisi olarak rol alır. Bu durum CMTM6'nın PD-L1 ile kombine veya bağımsız bir terapötik hedef olarak kullanılabilirliğini düşündürmüştür. Çalışmamızda PD-L1 ve CMTM6 belirteçlerini immunhistokimyasal yöntemle değerlendirerek sonuçları prognostik verilerle karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 2015-2021 yılları arasında tanı almış 100 adet küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) vakası değerlendirildi. Vakalara immünohistokimyasal CMTM6 ve PD-L1 boyaları uygulanarak veriler klinikopatolojik parametrelerle istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların H- PD-L1 skoru ortancası 10,00 (1. çeyrek:0,00- 3. Çeyrek:70,00), H-CMTM-6 skoru ortancası ise 40,00 (1. çeyrek:10,00- 3. Çeyrek:100,00) olarak tespit edildi. Tümör çapı ≥ 5 cm olan hastaların H-PD-L1 ve H-CMTM6 skorları tümör çapı < 5 cm olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,014$, $p=0,013$). Histolojik tipi adenokarsinom olan hastaların hem H-PD-L1 hem de H-CMTM6 skorları skuamöz hücreli karsinom ve diğer karsinom tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,004$, $p=0,001$). Tüm KHDAK vakaları için Grade 1 hastaların H-PD-L1 ve H-CMTM6 skorlarının, Grade 2 ve Grade 3 hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu bulundu ($p=0,011$, $p=0,043$). H-PD-L1 ve H-CMTM6 skorları arasında pozitif yönde iyi derecede korelasyon saptandı ($r=0,636$, $p<0,001$). Visseral plevra invazyonu olan hastaların visseral plevra invazyonu olmayan hastalara göre 2, 478 kat (%95 GA=1,086-5,658, $p=0,031$), uzak metastazı olan hastaların ise uzak metastazı olmayan hastalara göre 2, 202 kat (%95 GA=1,026-4,727, $p=0,043$) daha fazla ölüm riski olduğu belirlendi.

Sonuç: Akciğer kanserinde CMTM6'yı prognostik bir belirteç ya da terapötik bir ajan olarak kullanabilmek için daha kapsamlı çalışmalar yapılması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer, CMTM6, Karsinom, PD-L1

Giriş ve Amaç

The International Agency for Research on Cancer (IARC)'ın bir parçası olan The Global Cancer Observatory (GCO)'nin GLOBOCAN 2020 veritabanına göre akciğer kanseri dünya çapında tahmini 2,2 milyon yeni kanser vakası ile en çok tanı alan ikinci kanser ve yaklaşık 1, 8 milyon ölümlerle de kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (1).

Akciğer kanserlerinde tedavi hastalığın evresi ve hastanın performans durumuna göre değişkenlik göstermektedir. Küçük

hücreli dışı akciğer karsinomlarının (KHDAK) % 40'ı, küçük hücreli karsinomların (KHK) ise % 62'si tanı anında metastatik olup radikal tedavi yöntemi olan cerrahi seçeneklerini kaybetmiş hastalardır (2). Günümüzde bu hastalar için umut verici gelişmeler yaşanmıştır. Bu gelişmeler arasında immünoterapi de yer almaktadır. Programmed cell death (Programlanmış hücre ölümü) -1 (PD-1), aktive T ve B lenfositlerde bulunan inhibitör reseptör olup Programmed cell death ligand (Programlanmış hücre ölümü ligandı) -1 (PD-L1) ve Programmed cell death ligand (Programlanmış hücre ölümü ligandı) -2 (PD-L2) olmak üzere iki adet ligandı vardır. PD-1 ve ligandları PD-L1 / PD-L2 inflamatuvar yanıtlar sırasında periferik dokulardaki T hücrelerinin efektör işlevini sınırlamak için birincil olarak görev alan bağışıklık kontrol noktası proteindir ve otoimmüniteyi sınırlarlar. Bu proteinler tümör mikro çevresinden eksprese edildiğinde tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışını sağlar. Anti-PD-L1 ilaçlar, immün hücreler üzerinde oluşan inaktiviteyi ortadan kaldırıp tümör hücrelerinin yok edilmesini sağlar (3).

CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing 6 (CMTM6) ilk olarak 2003 yılında tanımlanmış bir protein olup biyolojik işlevi 2017 yıllarına kadar bilinmiyordu (4). CMTM6'nın PD-L1'e bağlandığı PD-L1'i stabilize ettiği ve bunun sonucunda ise bağışıklık sistemi üzerindeki inhibitör etkisini artırdığı anlaşılmıştır. Ayrıca PD-L1'in lizozom aracılı bozulma için hedeflenmesini engeller (5, 6). Bu durum CMTM6'nın PD-L1 ile kombine veya bağımsız bir terapötik hedef olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. CMTM6'nın biyolojik işlevi hayvan deneylerinde araştırılırsa da klinik önemi hakkında halen yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Çalışmamızda Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında 2015-2021 yılları arasında tanı almış 100 adet KHDAK vakasında PD-L1 ve CMTM6 belirteçlerini immunhistokimyasal yöntemle değerlendirerek birbirleriyle ve prognostik verilerle ilişkisini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında incelenerek tanı almış 2015-2021 yıllarına ait 100 adet KHDAK vakası dahil edilmiştir. Hastalara ait klinik bilgiler ve arşiv preparatlarının incelenmesi sonucu yaş, cinsiyet, tümör lateralitesi, tümör yerleşim yeri, tümör çapı, histolojik tip, histolojik alt tip, grade, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, hava yolu yayılımı, uzak metastaz, sigara, pTNM evreleri, klinik evreleri, sağ kalım süreleri kaydedildi.

Klinik ve patolojik veriler kaydedildikten sonra immunhistokimyasal boyama için tümörü en iyi temsil eden, histolojik derecenin yüksek, nekrozun en az olduğu optimal boyutta materyal içeren blok seçildi. Seçilen bloklara immunhistokimyasal PD-L1 ve CMTM6 antikorları uygulandı.

PD-L1'in tümör içerisinde heterojen boyanması ve literatürdeki bazı çalışmalar göz önüne alınarak immünreaktivite H skorlaması üzerinden değerlendirildi (7). Buna göre tümör

hücrelerinin boyanma yoğunluğu alveolar makrofajların boyanma yoğunluğuna göre 4 seviyeye ayrılmıştır.

0: Boyanma yok

1+: Alveolar makrofajdan daha az yoğunlukta membranöz boyanma

2+: Alveolar makrofajla aynı seviyede membranöz boyanma

3+ Alveolar makrofajdan daha fazla membranöz boyanma

Rastgele seçilen 3 alanın 200X büyütmede taranmasıyla PD-L1 boyanma yüzdesi elde edildi. Bu değerlendirmeler sonrasında H skor aşağıdaki gibi belirlendi.

H-skor = (0 x boyanma yoğunluğu 0 olan alanların yüzdesi) + (1 x boyanma yoğunluğu 1+ olan alanların yüzdesi) + (2 x boyanma yoğunluğu 2+ olan alanların yüzdesi) + (3 x boyanma yoğunluğu 3+ olan alanların yüzdesi)

H-PD-L1 skor 0-300 arasında bir değer olup her bir olgunun H-skoru hesaplanmıştır. İstatiksel değerlendirme için H-PD-L1 skoru <75 ve ≥75 olarak 2 gruba ayrılmıştır (8).

CMTM6 için de H skorlaması yapılmış olup sitoplazmik veya membranöz boyanma pozitif olarak değerlendirilmiştir. Boyanma yoğunlukları 4 kategoride sınıflandırılmıştır (8).

0: Boyanma yok

1: Soluk boyama /açık sarı boyama

2: orta düzeyde boyama /sarı-kahverengi boyama

3: güçlü boyama / kahverengi boyama

H-CMTM6 skor = (0 x boyanma yoğunluğu 0 olan alanların yüzdesi) + (1 x boyanma yoğunluğu 1+ olan alanların yüzdesi) + (2 x boyanma yoğunluğu 2+ olan alanların yüzdesi) + (3 x boyanma yoğunluğu 3+ olan alanların yüzdesi)

H-CMTM6 skor 0-300 arasında bir değer olup istatiksel değerlendirme için H-CMTM6 skoru <70 ve ≥70 olarak 2 gruba ayrılmıştır (Koh et al., 2019).

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 27.0 paket programı ile analiz edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların H- PDL1 skoru ortancası 10,00 (1. çeyrek:0,00- 3. Çeyrek:70,00), H-CMTM-6 skoru ortancası ise 40,00 (1. çeyrek:10,00- 3. Çeyrek:100,00) olarak tespit edildi.

Tümör çapı ≥5 cm olan hastaların H- PDL1 ve H-CMTM6 skorları tümör çapı <5 cm olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p değerleri sırasıyla; p=0,014, p=0,013).

Histolojik tipi adenokarsinom olan hastaların hem H-PDL1 hem de H-CMTM6 skorları skuamöz karsinom ve diğer karsinom tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,004, p=0,001).

Tüm KHDAK vakaları için Grade 1 hastaların H-PDL1 ve H-CMTM6 skorlarının, Grade 2 ve Grade 3 hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu bulundu (p değerleri sırasıyla; p=0,011, p=0,043).

Grade 3 adenokarsinomlu hastaların H-CMTM6 skoru, Grade 1 ve Grade 2 adenokarsinomlu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,008$). Klinik evre 1 hastaların H-PDL1 skoru diğer evrelerdeki (evre 2-3-4) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,020$).

Non-müsinöz adenokarsinomlarda baskın paterne göre WHO 2021 sınıflaması IASCL non-müsinöz adenokarsinom gradelemesi referans alınarak 3 farklı grup oluşturulmuştur. 1. Grup lepidik patern, 2. Grup asiner ve papiller patern, 3. Grup ise solid, mikropapiller ve kompleks glandüler/kribriform paternden oluşmaktadır. 3. Grubun H-PD-L1 ve H-CMTM6 skorlarının diğer 2 gruba göre istatistiksel daha yüksek olduğu saptanmıştır (p değerleri sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$)

Boya skorları ile sosyodemografik ve tümöral özellikler arasındaki ilişki karşılaştırılmış olup H-PDL1 ve H-CMTM6 skorları arasında pozitif yönde iyi derecede korelasyon saptandı ($r=0,636$, $p<0,001$). Tümör çapı ve grade (tüm KHDAK vakaları için) ile H-PDL1 skoru arasında pozitif yönde düşük-önemsiz korelasyon bulundu (r değerleri sırasıyla; $r=0,254$, $r=0,241$, p değerleri sırasıyla; $p=0,011$, $p=0,016$). Tümör çapı ve grade (tüm KHDAK vakaları için) ile H-CMTM6 skoru arasında pozitif yönde düşük-önemsiz korelasyon bulundu (r değerleri sırasıyla; $r=0,241$, $r=0,218$, p değerleri sırasıyla; $p=0,016$, $p=0,029$).

H-CMTM6 skoru ile adenokarsinom vakalarındaki grade arasında pozitif yönde orta derecede, diğer karsinom gradeleri arasında pozitif yönde mükemmel derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (r değerleri sırasıyla; $r=0,594$, $r=0,906$, p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,013$).

Sonuç

Çalışmamızda immünohistokimyasal PD-L1 ve CMTM6 antikorlarının birbirleriyle ve prognostik verilerle ilişkisi araştırılmıştır. KHDAK'inde prognoz ve tedavi yanıtını öngörmek için kullanılan PD-L1 moleküler belirteci ile ilgili çok sayıda çalışma mevcut olup PD-L1'in düzenleyici mekanizmalarıyla ilgili sınırlı sayıda bilgi mevcuttur. Çalışmamızda PD-L1 ile CMTM6 ekspresyonları arasında pozitif yönde korelasyon gösterilmiş olup hem PD-L1 hem de CMTM6; ≥ 5 tümör boyutu, yüksek grade, ileri evre gibi kötü prognostik faktörlerle ilişkili bulunmuştur. Hem PD-L1 hem de CMTM6'nın sağ kalım üzerine etkisi çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olup büyük örneklerde daha farklı sonuçlar çıkabileceğini düşünmekteyiz.

CMTM6 negatif PD-L1 pozitif olgunun bulunmaması nedeniyle PD-L1 ifadesi için CMTM6 ifadesi zorunlu mu sorusu akla gelmektedir. Bu sorunun yanıtı için daha büyük vaka serilerinde araştırma yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda PD-L1 ve CMTM6 arasındaki korelasyonu göstermiş olup CMTM6'nın KHDAK tedavisinde PD-L1 inhibitörleri ile kombine ya da tek başına terapötik bir ajan olarak kullanılabilceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71 (3) :209–49.
2. Goksel T, Akkoçlu A. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. *Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Respiration.* 2002; 69:207–10.
3. Shukuya T, Carbone DP. Predictive markers for the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 antibodies in lung cancer. *Journal of thoracic oncology.* 2016; 11 (7) :976–88.
4. Han W, Ding P, Xu M, Wang L, Rui M, Shi S, et al. Identification of eight genes encoding chemokine-like factor superfamily members 1–8 (CKLFSF1–8) by in silico cloning and experimental validation. *Genomics.* 2003; 81 (6) :609–17.
5. Burr ML, Sparbier CE, Chan YC, Williamson JC, Woods K, Beavis PA, et al. CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity. *Nature.* 2017; 549 (7670) :101–5.
6. Mezzadra R, Sun C, Jae LT, Gomez-Eerland R, De Vries E, Wu W, et al. Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators. *Nature.* 2017; 549 (7670) :106–10.
7. Igarashi T, Teramoto K, Ishida M, Hanaoka J, Daigo Y. Scoring of PD-L1 expression intensity on pulmonary adenocarcinomas and the correlations with clinicopathological factors. *ESMO Open.* 2016; 1 (4) :e000083.
8. Koh YW, Han JH, Haam S, Jung J, Lee HW. Increased CMTM6 can predict the clinical response to PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients. *Oncoimmunology.* 2019; 8 (10) :e1629261.

PSS-118 [Pulmoner Patoloji]

KIRK YAŞ ALTI GENÇ HASTALARDA KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNE AİT KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER VE MOLEKÜLER PROFİL

Doğu Vuralı Bakkaloğlu, Yasemin Özlük

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK), 40 yaş altı bireylerde nadir görülüp sıklıkla ileri evrede saptanır. Daha ileri yaşa kıyasla, genetik değişiklikler ile ilişkisi sıktır. Çalışmamızda, 40 yaş altı bireylerde KHDAK tanısında, klinikopatolojik parametreler ile moleküler değişikliklerin ve bunların sağkalımla ilişkilerinin araştırılması hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: Anabilim dalımızda 2011-2022 yılları arasında incelenmiş, akciğer sitoloji, biyopsi ve rezeksiyon materyalleri, sistem üzerinden taranarak 40 yaş altı KHDAK tanılı 63 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet gibi demografik veriler, sigara öyküsü, tanı konulan materyal türü, histolojik alt tip, detaylı

morfolojik özellikler, tanı anındaki hastalık evresi, varsa moleküler test sonuçları ve moleküler incelemelerde kullanılan materyal, tümör yüzdesi gibi veriler patoloji raporları üzerinden retrospektif olarak dökümanite edildi. Sağkalım verileri elde edildi. Biyoistatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22 programı kullanıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $35,65 \pm 4,47$ olup, 35'i (%55,6) erkekti. Tanı, 35'inde (%55,6) küçük biyopsi, 21'inde (%33,3) sitoloji, 7'sinde (%11,1) hem doku hem sitoloji ile konulmuştu. Kırk beş (%71,4) adenokarsinom, 12 (%19,1) skuamöz hücreli karsinom, 4 (%6,3) KHDAK tiplendirilemeyen ve 2 (%3,2) büyük hücreli nöroendokrin karsinom mevcuttu. 11 (%17,5) hasta Evre 3, 38 (%60,3) hasta Evre 4 idi. Moleküler testlerin çalışıldığı 36 (%57,1) hastanın %50'sinde genetik değişiklik (5 [%13,9] EGFR mutasyonu; 9 [%25] ALK, 3 [%8,3] ROS1 ve 1 [%2,8] NTRK1 gen translokasyonu) saptandı. ROS1 gen yeniden düzenlenmesi olan bir hastada eş zamanlı BRAFV600E mutasyonu, diğer bir hastada ise RET gen yeniden düzenlenmesi birlikteliği bulundu. ALK gen yeniden düzenlenmesi izlenen hastaların %66, 7'sinde taşlı yüzük hücreli morfoloji hakimdi. Evre 3-4 hastalardan genetik değişiklik saptanan ve tedaviye ulaşabilenlerin sağkalımı, mutasyon saptanmayan gruba göre daha uzun bulundu ($p < 0,001$)

Sonuç: Kırk yaş altı yaş grubunda akciğer kanseri nadir de olsa görülebilmektedir. Bu hastalar genellikle ileri evrelerde başvurmaktadır. Moleküler test pozitiflik oranı ve bununla ilişkili olarak hedefe yönelik tedaviye erişme imkanı bu grup hastada yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, moleküler, EGFR, ALK, ROS1

Giriş

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK), 40 yaş ve altı bireylerde nadir görülür ve sıklıkla ileri evrede saptanır. Daha ileri yaşa kıyasla, genetik değişiklikler ile ilişkisi sıktır. Çalışmamızda, 40 yaş ve altı bireylerde KHDAK tanısında, klinikopatolojik parametreler ile moleküler değişiklikler ve bunların sağ kalımla ilişkilerinin araştırılması hedeflendi.

Gereç ve Yöntem

Anabilim dalımızda 2011-2022 yılları arasında incelenmiş, akciğer sitoloji, biyopsi ve rezeksiyon materyalleri, sistem üzerinden taranarak 40 yaş ve altı KHDAK tanılı 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet gibi demografik veriler, sigara öyküsü, tanı konulan materyal türü, histolojik alt tip, detaylı morfolojik özellikler, tanı anındaki hastalık evresi, varsa moleküler test sonuçları ve moleküler incelemelerde kullanılan materyal, tümör yüzdesi gibi veriler patoloji raporları üzerinden retrospektif olarak dökümanite edildi. Sağ kalım verileri elde edildi. Biyoistatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22 programı kullanılarak ortalama-medyan değerler, sıklık oranları, Pearson ki kare testi, Student T testi ve Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulandı.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı $35,7 \pm 4,5$ olup, 32'si (%53,3) erkek, 28'i (%46,7) kadın idi. Tanı, 26'sında (%43,3) küçük doku biyopsisi (bronş biyopsisi ve trucut biyopsi), 22'sinde (%36,7) sitoloji (balgam, lavaj, transbronşiyal ince iğne biyopsisi ve transtorasik ince iğne biyopsisi), 6'sında (%10) hem doku hem sitoloji, 6'sında (%10) ise rezeksiyon (3'ü metastatik lenf nodu eksizyonu, 1'i parsiyel plevra rezeksiyonu, 1'i frozen eşliğinde wedge rezeksiyon, 1'i interstisyel akciğer hastalığı nedeniyle yapılan wedge rezeksiyon) ile konulmuştu.

Histolojik alt tip olarak 45 (%75) adenokarsinom, 10 (%16,7) skuamöz hücreli karsinom, 2 (%3,3) KHDAK tiplendirilemeyen, 2 (%3,3) büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve 1 (%1,7) adenoid kistik karsinom mevcuttu. Tanı için alınan ilk biyopsilerin 46'sı (%76,7) akciğerdeki primer odaktan, 14'ü (%23,3) ise plevra, lenf nodu, kemik ve beyin gibi metastatik odaklardan alınmıştı.

Tanı anında hastaların 43'ü (%71,7) Evre 4, 10'u (%16,7) Evre 3, 5'i (%8,3) Evre 2 ve 2'si (%3,3) Evre 1 idi. Moleküler testlerin çalışıldığı 43 (%71,7) hastanın 21'inde (%55,8) genetik değişiklik saptandı. Genetik analizleri yapılan hastalarda klinik ve morfolojik parametrelerin karşılaştırması Tablo 1'de verilmiştir. Genetik değişiklik saptanan hastaların tümünde histolojik tip adenokarsinom idi. Üç (%14,3) hasta Evre 3, 18'i (%85,7) Evre 4'de idi. Bu hastaların 9'unda (%42,9) ALK gen yeniden düzenlenmesi, 7'sinde (%33,3) EGFR mutasyonu, 4'ünde (%19,0) ROS1, 1'inde (%4,8) NTRK1 gen yeniden düzenlenmesi görüldü. ROS1 gen yeniden düzenlenmesi izlenen 3 hastadan 1'inde eşlik eden BRAF V600E mutasyonu, bir diğerinde ise RET gen yeniden düzenlenmesi birlikteliği bulundu. EGFR mutasyonu saptanan 7 hastanın tamamında ekzon 19 delesyonu görüldü. Bu hastalardan birinde eş zamanlı T790M direnç mutasyonu gösterildi. Genetik değişiklik bulunan hastaların 5'i (%23,8) hedefe yönelik tedavi alamadı. ALK gen yeniden düzenlenmesi izlenen hastaların 7'sinde (%77,8) taşlı yüzük hücreli morfoloji hakimdi.

Hastaların ortalama takip süresi $36,04 \pm 17,50$ (1-147) ay idi (sağ kalım oranı %30). Klinik ve patolojik parametrelerin sağ kalımla ilişkisi Tablo 2'de verilmiştir. Sağ kalım analizlerinde, yaş, cinsiyet ve histolojik alt tipin sağ kalımla ilişkisi saptanmazken, erken evredeki hastaların sağ kalım süresi daha uzun bulundu ($p=0,006$). Genetik değişiklik saptanan hastaların tamamı adenokarsinom morfolojisinde olduğundan, daha ileri sağ kalım analizlerinde, genetik değişiklik saptanan, ancak hedefe yönelik tedavi alamamış 5 hasta ve 6 SCC, 2 BHNEK hastası kohorttan çıkarılarak, adenokarsinom ve KHDAK tanısı alan hastalarla yeni bir kohort oluşturuldu ($n=30$). Bu grup içinde 28 (%93,3) adenokarsinom, 2 (%6,7) KHDAK tanılı hasta mevcuttu. Bu kohortta hedefe yönelik tedavi alan hastaların sağ kalımının daha uzun olduğu saptandı ($34,79 \pm 11,20$, $71,54 \pm 15,02$; $p=0,019$) (Şekil 1).

Tartışma ve Sonuç

Kırk yaş ve altı yaş grubunda akciğer kanseri nadir olarak görülebilmektedir. Bu hastalar genellikle ileri evrelerde başvurmaktadır. Hedef gen bölgeleri ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri arttıkça hastaların sağkalım süreleri artmaktadır. Moleküler test pozitiflik oranı ve bununla ilişkili olarak hedefe yönelik tedaviye erişim imkanı bu grup hastada yüksektir. Bu nedenle, bu yaş grubu hastalara, tümör morfolojisinden bağımsız olarak moleküler testlerin uygulanması önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Suidan AM, Roisman L, Belilovski Rozenblum A, Ilouze M, Dudnik E, Zer A and Peled N. Lung Cancer in Young Patients: Higher Rate of Driver Mutations and Brain Involvement, but Better Survival. Journal of Global Oncology 2019 :5, 1-8.
2. Liu, Y., Zeng, H. et al. Unique molecular features and clinical outcomes in young patients with non-small cell lung cancer harboring ALK fusion genes. J Cancer Res Clin Oncol 146, 935–944 (2020).
3. Viñal D, Martínez D, Higuera O and Castro J. Genomic profiling in non-small-cell lung cancer in young patients. A systematic review. ESMO Open. 2021 Feb; 6 (1) :100045.
4. Yang B, Li j, Li F, Zhou H, Shi W, Shi H et al. Comprehensive analysis of age-related somatic mutation profiles in Chinese young lung adenocarcinoma patients. Cancer Medicine. 2019; 8: 1350–1358.

PSS-119 [Pulmoner Patoloji] [Özet Metin]

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMLARININ YENİ NESİL DİZİLEME VE FLORESAN İN SİTU HİBRİDİZASYON YÖNTEMİ İLE SÜRÜCÜ GEN MUTASYON PROFİLİNİN ANALİZİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Cansu Benli Işık, Esen Gül Uzuner, Halide Nur Ürer
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Amaç: Akciğer kanseri ülkemizde ve dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Kanser hücrelerinin moleküler profilinin aydınlatılmasıyla; tedavide hedefe yönelik stratejilere odaklanılmıştır. Uluslararası rehberlerde küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında (KHDAK) ilk basamakta epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonları, anaplastik lenfoma kinaz (ALK) ve ROS1 yeniden düzenlemeleri ve BRAF mutasyonlarına bakılması önerilir. Bu mutasyonların insidans verileri çoğunlukla Avrupa ve Amerika çalışmalarına dayanmaktadır. Biz de bölümümüzde gerçekleştirdiğimiz moleküler incelemeleri analiz ederek Türkiye verisinin oluşumuna destek olmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2022 yılında bölümümüzde DNA temelli yeni nesil dizileme (NGS) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile moleküler analizleri yapılan KHDAK olgularının moleküler verileri incelendi. KHDAK sürücü mutasyonlardan EGFR, KRAS, BRAF, ALK, ROS-1, ERBB2, MET ekzon 14 arandı. Ortalama derinlik eşiği 500 kabul edildi. Hastaların demografik verileri, moleküler test yapılan örnek tipi, saptanan mutasyon çeşitleri belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 191 olgunun 156'sı erkek, 35'i kadın; yaş aralığı 32-86'dır. 96'sı sitoloji/hücre bloğu; diğerleri biyopsi/ rezeksiyon materyalidir. Yeni nesil dizileme yöntemi ile 24 olguda (% 12,5) KRAS G12C missense mutasyonu saptandı (K/E: 6/18, yaş ortalaması: 60, 9). 2 olguda KRAS G12V missense mutasyonu görüldü. 12 (%6,5) olguda EGFR pozitifliği görüldü (K/E: 4/8, yaş ortalaması: 59). Olgulardan 7'sinde ekzon 19 delesyonu; 4'ünde ekzon 21 L858R missense mutasyonu; 1'inde ekzon 18 G719A missense mutasyonu gözlemlendi. 4 olguda ERBB2 ekzon 7 ve ekzon 8'de nokta mutasyonlar; 2 olguda BRAF V600E mutasyonu; 2 olguda PIK3CA'da missense mutasyon; 1 olguda MAP2K1'de delesyon; 1 olguda MET ekzon 14 atlama mutasyonu saptandı. Floresan in situ hibridizasyon yöntemiyle ALK yeniden düzenlenmesi 1 olguda saptandı. ROS1 yeniden düzenlenmesi görülmedi.

Sonuç: Çalışmamızda literatüre göre mutasyon görülme oranlarımız daha düşüktü. Bunun nedeni ırksal-bölgesel farklılıklar olabileceği gibi, vaka sayımızın sınırlı oluşu gerçek insidansları temsil etmiyor olabilir. Kanser insidanslarında ülke verisinin oluşturulması ulusal sağlık politikalarının şekillendirilmesinde önem taşır ve KHDAK'ların genetik mutasyon profilinin belirlenmesi için daha geniş vaka serileri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, yeni nesil dizileme (NGS), moleküler test, EGFR, KRAS, ALK

PSS-120 [Pulmoner Patoloji]

AKCİĞER KANSERİNDE KRAS MUTASYON ANALİZİ: DİĞER “DRİVER” MUTASYONLARDAN FARKLI BİR HASTA PROFİLİ Mİ?

Selin Tokat¹, Emine Bozkurtlar², Handan Kaya²

¹Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Patoloji Anabilim Dalı

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: KRAS mutasyonu akciğer adenokarsinomlarının %35'inde bulunur. KRAS G12C ise akciğer adenokarsinomlu tüm hastaların yaklaşık %13'ünde gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı KRAS incelemesi yapılan akciğer kanseri olgularında KRAS sıklığını saptamak ve KRAS ile klinikopatolojik özellikleri ve PD-L1 durumunun ilişkisini sorgulamaktır.

Gereç ve Yöntem: KRAS mutasyon analizi yapılan 616 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaşı, cinsiyeti, tanısı, KRAS mutasyon analizi ve PD-L1 immünoekspresyonu değerlendirmeye alındı. PD-L1 için TPS \geq %50 yüksek pozitif, TPS \geq %1-49 düşük pozitif ve TPS $<$ %1 negatif olarak değerlendirildi.

Bulgular: KRAS analizi yapılan 616 olgunun; 507'si erkek (%82,3), 109'u kadın (%17,7) olup yaş ortalaması 65'ti.

KRAS çalışılan olguların 320'si (%51,9) adenokarsinom, 168'i (%27,3) skuamöz hücreli karsinom, 128'i (%20,8) küçük hücreli dışı karsinomdu. Adenokarsinomların 114'ünde (%35,6) KRAS pozitif, 206'sında (%64,4) KRAS negatif görüldü. Skuamöz hücreli karsinomların 14'ünde (%8,3) KRAS pozitif, 154'ünde (%91,7) KRAS negatif görüldü. KRAS adenokarsinomlarda daha sık saptandı (p $<$ 0,001).

KRAS negatif saptanan (453) olguların; 383'ü (%84,5) erkek, 70'i (%15,5) kadın ve KRAS pozitif saptanan (163) olguların; 124'ü (%76) erkek, 39'u (%24) kadın olup, istatistiksel analiz sonucunda KRAS kadınlarda daha sık saptandı (p=0,015). KRAS erkeklerle karşılaştırıldığında daha genç kadınlarda görüldü (p $<$ 0,001).

KRAS G12C 73 (%44,7) olguyla en sık saptanan mutasyon tipi olup 53'ü (%72,6), erkek 19'u (%27,4) kadın, KRAS G12C dışı mutasyonların saptandığı 90 (%65,3) olgunun ise 71'i (%78,9) erkek, 19'u (%21,1) kadın olup istatistiksel olarak cinsiyet ve tanı açısından bu iki grup olgu arasında anlamlı fark izlenmedi. Ancak KRAS G12C ile karşılaştırıldığında KRAS G12C dışı mutasyonlar daha yaşlı olgularda saptandı (p=0,038).

Olguların 552'sine (%89,6) PD-L1 belirteci uygulandı. KRAS negatif saptanan 408 olguda PD-L1 59'unda (%14,5) yüksek pozitif, 98'inde (%24) düşük pozitif ve 251'inde (%61,5) negatif olarak saptandı. KRAS pozitif saptanan 144 olguda 27 (%18,7) yüksek pozitif, 40 (%27,8) düşük pozitif ve 77 (%53,5) negatif PD-L1 skorları izlendi. KRAS izlenen olgularda PD-L1 immünoekspresyonu daha sık gözlenmekle birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0,091).

Sonuç: Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak KRAS kadınlarda ve adenokarsinom olgularında daha sık saptanmış, KRAS mutasyon tiplerinden en sık KRAS G12C mutasyonu görülmüştür. KRAS G12C hastaları KRASG12C dışı mutasyonlardan daha genç hastalardır. KRAS mutasyonu varlığında PD-L1 immünoekspresyon pozitifliği de beklenebilir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, adenokarsinom, KRAS, PD-L1

Giriş

Akciğer kanseri, dünyada kansere bağlı ölümlerin bir numaralı sebebidir (1). KRAS mutasyonu akciğer adenokarsinomlarının %35'inde bulunur. KRAS glisin-sistein mutasyonu (G12C), küçük hücreli dışı akciğer kanser (KHDAK)'lerindeki KRAS mutasyonlarının yaklaşık %44'ünü oluşturur ve KRAS G12C akciğer adenokarsinomlu tüm hastaların yaklaşık %13'ünde gösterilmiştir (2, 3).

PD1/PD-L1 (programmed cell death 1/programmed death-ligand 1) yolağı tümör hücrelerinin immün sistem tarafın-

dan tanınmasını engelleyerek tümörün gelişimine neden olan mekanizmalardan biridir (4). KHDAK'lerinin yaklaşık %60'ında PD-L1 ekspresyonu vardır (5)

Anti-PD1/PD-L1 immünoterapisi, son on yılda evre III-IV KHDAK için hedefe yönelik tedavi seçeneklerinden biri olarak ortaya çıkmıştır (6). Çalışmamızın amacı KRAS incelemesi yapılan akciğer kanseri olgularında KRAS sıklığını saptamak ve KRAS ile klinikopatolojik özellikleri yanı sıra ve PD-L1 durumununun ilişkisini sorgulamaktır.

Gereç ve Yöntem

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarında, 2021-2023 tarihleri arasında akciğer kanseri olgularında uygulanan moleküler panelde, KRAS mutasyon analizi yapılan 616 olgu çalışmaya dahil edildi.

Olguların yaşı, cinsiyeti, tanısı, KRAS mutasyon analizi ve PD-L1 immünoekspresyonu değerlendirildi. PD-L1 için Tumor Proportion Score (TPS) kullanılarak değerlendirme yapıldı; TPS \geq %50 yüksek pozitif, TPS \geq %1-49 düşük pozitif ve TPS $<$ %1 negatif olarak skorlandı.

Olgulara ait parafin bloklardaki tümör dokusundan izole edilen DNA örneği; kodon 12, 13, 59, 61, 117 ve 146'daki 19 somatik mutasyonu (G12D, G12A, G12V, G12S, G12R, G12C, G13D, G13C, A59T/Q61K, Q61L/Q61R/Q61H 183A>C/Q61 183A>T, K117N 351A>C/K117N 351A>T/A146T/A146V/A146P) tespit eden AmoyDx KRAS mutasyon kiti ile BioRad CFX96 real time PCR cihazında çalışıldı. PD-L1 (Ventana-C-lone SP263) immünohistokimya yöntemi ile Bench Mark Ultra Ventana IHC/ISH cihazında boyanarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz ki-kare testi ile yapıldı.

Bulgular

KRAS analizi yapılan 616 olgunun; 507'si erkek (%82,3), 109'u kadın (%17,7) olup, yaş ortalaması 65'ti. KRAS çalışılan olguların 320'si (%51,9) adenokarsinom, 168'i (%27,3) skuamöz hücreli karsinom, 128'i (%20,8) KHDAK'du.

Adenokarsinomların 114'ünde (%35,6) KRAS pozitif, 206'sında (%64,4) KRAS negatif görüldü. KRAS mutasyonu pozitif adenokarsinom olgulardan; 52'sinde (%45,6) KRAS G12C mutasyonu, 62'sinde (%54,4) KRAS G12C dışı mutasyonlar saptandı. Skuamöz hücreli karsinomların 14'ünde (%8,3) KRAS pozitif, 154'ünde (%91,7) KRAS negatif görüldü. KRAS mutasyonu pozitif skuamöz karsinom olgulardan; 3'ünde (%21,4) KRAS G12C mutasyonu, 11'inde (%78,6) KRAS G12C dışı mutasyonlar saptandı. KRAS adenokarsinomlarda daha sık izlendi (p $<$ 0,001) (Şekil 1).

KRAS negatif saptanan (453) olguların; 383'ü (%84,5) erkek, 70'i (%15,5) kadın ve KRAS pozitif saptanan (163) olguların; 124'ü (%76) erkek, 39'u (%24) kadın olup, istatistiksel analiz sonucunda KRAS kadınlarda daha sık saptandı (p=0,015). KRAS pozitif vakalarda yaş ortalaması erkeklerde 65, kadınlarda 62 saptandı ve istatistiksel analiz sonucunda KRAS erkeklerle karşılaştırıldığında daha çok genç kadınlarda görüldü (p $<$ 0,001).

KRAS G12C 73 (%44,7) olguyla en sık saptanan mutasyon tipi olup 53'ü (%72,6) erkek, 19'u (%27,4) kadındı. KRAS G12C dışı mutasyonların saptandığı 90 (%65,3) olgunun ise 71'i (%78,9) erkek, 19'u (%21,1) kadındı. İstatiksel olarak cinsiyet ve tanı açısından bu iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Ancak KRAS G12C dışı mutasyonu olan olguların KRAS G12C mutasyonu saptanan olgular ile karşılaştırıldığında daha ileri yaşta olduğu saptandı ($p=0,038$) (Şekil 2). Olguların 552'sine (%89,6) PD-L1 belirteci uygulandı. KRAS negatif saptanan 408 olguda PD-L1; 59'unda (%14,5) yüksek pozitif, 98'inde (%24) düşük pozitif ve 251'inde (%61,5) negatif olarak saptandı. KRAS pozitif saptanan 144 olguda; 27 (%18,7) yüksek pozitif, 40 (%27,8) düşük pozitif ve 77 (%53,5) negatif PD-L1 skorları izlendi. KRAS G12C mutasyonu pozitif saptanan 63 olguda PD-L1; 12'sinde yüksek pozitif (%19), 17'sinde düşük pozitif (%27) ve 34'ünde negatif (%54) saptandı. KRAS mutasyonu G12C dışı pozitif saptanan 81 olguda PD-L1; 15'inde yüksek pozitif (%18,5), 23'ünde düşük pozitif (%28,4) ve 43'ünde negatif (%53,1) izlendi. KRAS izlenen olgularda PD-L1 immünespresyonu daha sık gözlenmekle birlikte, istatistiksel anlamlılık saptanamadı ($p=0,091$) (Şekil 3). KRAS G12C mutasyonları; diğer driver mutasyonlar ile büyük ölçüde birbirini dışlıyordu. Sadece 8 olguda ilgili ko-mutasyonlar vardı. KRAS G12C ile birlikte görülen bu mutasyonlardan 2'si G12D, 6'sı ise G12V mutasyonu. KRAS G12V ve Q61X ko-mutasyonu ise bir olguda, KRAS G12D mutasyonu ile EGFR L858R mutasyonu bir arada bir olguda saptandı.

Tartışma

KRAS mutasyonu KHDAK'lerinde en sık mutasyona uğrayan onkogendir ve en sık adenokarsinomlarda görülür (2, 3, 7). KHDAK' de KRAS mutasyonu kadınlarda erkeklerden daha sık izlenmektedir (3). Çalışmamızda da KRAS mutasyonu; adenokarsinomlarda ve kadınlarda daha sık saptandı.

KRAS pozitif vakalarda yaş ortalaması erkeklerde; 65, kadınlarda; 62 olarak saptandı ve istatistiksel analiz sonucunda da KRAS erkeklerle karşılaştırıldığında daha genç kadınlarda görüldü ($p<0,001$). Ancak KRAS G12C ile karşılaştırıldığında KRAS G12C dışı mutasyonlar daha yaşlı olgularda saptandı ($p=0,038$).

KRAS G12C mutasyonu, KHDAK'lerindeki KRAS mutasyonlarının yaklaşık %44'ünü oluşturur ve KRAS G12C; akciğer adenokarsinomu tüm hastaların yaklaşık %13'ünde bulunur (2). Çalışmamızda en sık saptadığımız KRAS mutasyonu; G12C mutasyonuydu. Diğer çalışmalarda da KRAS G12C mutasyonu, KHDAK' de en sık görülen KRAS mutasyonu olarak gösterilmiştir (3, 8, 9, 10).

KRAS mutasyonları klasik driver mutasyonlardır ve nadiren diğer hedeflenebilir mutasyonlarla birlikte ortaya çıkar (8). KRAS G12C, KHDAK' de diğer aktive edici KRAS mutasyonlarıyla birlikte ortaya çıkabilir (10). Çalışmamızda 8 olguda KRAS G12C ile ko-mutasyon saptandı. KRAS G12C mutasyonunun G12V ile ko-mutasyonu; KHDAK' de KRAS G12C'ye özgü inhibitör olan AZ'8037'nin duyarlılığını etkilediği göz-

terilmiştir (7). Diğer bir çalışmada ise; KRAS G12C inhibitör direncini G12V ve G13D mutasyonları ile ilişkilendirmişti (11). Bizim olgularımızdan KRAS G12C ve G12V mutasyonunun birlikte izlendiği 6 olgu saptandı.

Anti-PD1/PD-L1 immünoterapisi, son on yılda evre III-IV KHDAK için hedefe yönelik tedavi seçeneklerinden biri olarak ortaya çıkmıştır (6). KHDAK'lerinin yaklaşık %60'ında PD-L1 ekspresyonu vardır (5). KRAS mutasyonuna eşlik eden düşük PD-L1 pozitifliği ($TPS \geq 1-49$) ve sonrasında yüksek PD-L1 pozitifliği ($TPS \geq 50$); KRAS G12C mutasyonunda, KRAS G12C dışı mutasyonlardan daha sıklıkla ilişkilendirilmiştir (3, 9, 12). Çalışmamızda PD-L1 ve KRAS ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamakla birlikte, KRAS mutasyonu izlenen olgularda PD-L1 immünespresyonunun (düşük/yüksek pozitifliği) daha sık olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızın başlıca sınırlılıkları; referans merkezi olmamız ve hastaların klinik takiplerinin hastanemizde yapılmaması nedeniyle; sigara öyküsü ve klinik evrenin bilinmemesidir.

Çalışmamızda KRAS kadınlarda ve adenokarsinom olgularında daha sık saptanmış, KRAS mutasyon tiplerinden en sık KRAS G12C mutasyonu görülmüştür. KRAS G12C mutasyonlu hastalar, KRAS G12C dışı mutasyonlulardan daha genç hastalardır. KRAS mutasyonu varlığında PD-L1 immünespresyon pozitifliği de beklenebilir. 28 Mayıs 2021'de Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (U. S. Food and Drug Administration-FDA), KRAS G12C mutasyonuna sahip olan ve önceden en az bir sistemik tedavi almış olan KHDAK'lu hastalarda ilk tedavi olarak sotorasibe onay vermiştir (13). KRAS G12C mutasyonunu etkili bir şekilde hedef alan tedavi ajanlarının keşfi sadece bir başlangıçtır. Hastaların KRAS mutasyonu açısından mutasyon alt tipinin de değerlendirilmesi her geçen gün daha da önem kazanmaktadır.

Kaynaklar

1. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung cancer. Med Clin North Am. 2019 May; 103 (3) :463-473.
2. Veluswamy R, Mack PC, Houldsworth J, Elkhoully E, Hirsch FR. KRAS G12C-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Biology, Developmental Therapeutics and Molecular Testing. J Mol Diagn. 2021 May; 23 (5) :507-520.
3. Judd J, Karim A, Khan H, et al. Characterization of KRAS Mutation Subtypes in Non-small Cell Lung Cancer. Mol Cancer Ther. 2021 Dec; 20 (12) :2577-2584.
4. Bozkurtlar E, Kaya H. Akciğer Kanseri Molaküler Patoloji. Nucl Med Semin 2018; 4:26-31. DOI:10. 4274/nts. 2018.004
5. Rafei H, El-Bahesh E, Finianos A, Nassereddine S, Tabbara I. Immune-based Therapies for Non-small Cell Lung Cancer Anticancer Res. 2017 Feb; 37 (2) :377-387.
6. Dantoing E, Piton N, Salaün M, Thiberville L, Guisier F. Anti-PD1/PD-L1 Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Actionable Oncogenic Driver Mutations. Int J Mol Sci. 2021 Jun 11; 22 (12) :6288.
7. Reck M, Carbone DP, Garassino M, Barlesi F. Targeting KRAS in non-small cell lung cancer: recent progress and new approaches. Ann Oncol. 2021 Sep; 32 (9) :1001-1110.

8. Araujo LH, Mendes Souza B, Leite LR, Parma SAF, Malta FSV, Freire MCM. Molecular profile of KRAS G12C-mutant colorectal and non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2021 Feb 25; 21 (1) :193.
9. Aredo JV, Padda SK, Kunder CA, Han SS, Neal JW, Shrager JB, Wakelee HA. Impact of KRAS mutation subtype and concurrent pathogenic mutations on non-small cell lung cancer outcomes. *Lung Cancer*. 2019 Jul; 133:144-150.
10. Vavlova T, Chakraborty A, Sherwood J, Ross S, Carroll D, Barrett JC, Downward J, Bruin EC. Concomitant KRAS mutations attenuate sensitivity of non-small cell lung cancer cells to KRAS G12C inhibition. *Sci Rep*. 2022 Feb 17; 12 (1) : 2699.
11. Zhao Y, Murciano-Goroff YR, Xue JY, Ang A, Lucas J, Mai TT at all. Diverse alterations associated with resistance to KRAS (G12C) inhibition. *Nature*. 2021 November; 599 (7886) : 679-683.
12. Cefali M, Epistolio S, Ramelli G, Mangan D, Molinari F, Martin V, Freguia S, Mazzuchelli L, Froesh P, Frattini M and Wannesson L. Correlation of KRAS G12C Mutation and High PD-L1 Expression with Clinical Outcome in NSCLC Patients Treated with Anti-PD1 Immunotherapy. *J Clin Med*. 2022 Mar; 11 (6) : 1627.
13. FDA Approves First Targeted Therapy for Lung Cancer Mutation Previously Considered Resistant to Drug Therapy. *fda.gov* 28 May. 2021

PSS-121 [Pulmoner Patoloji]

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE MOLEKÜLER YÖNTEM İLE NTRK FÜZYONU ARAŞTIRILMASI

Ubeydullah Öztürk¹, Sevin Başer Öncel², Emel Kılıçarslan¹, Burcu Taşköylü³, Ferda Bir¹

¹Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Denizli

²Pamukkale Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Denizli

³Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Ana Bilim Dalı, Denizli

ÖZET

Amaç: Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri akciğer kanserlerinin en sık rastlanan tipidir. Erken evre tümörlerde rezeksiyon önerilirken, ileri evre tümörlerde kemoradyoterapiye ek olarak immünoterapi ve sürücü onkogenin hedeflendiği tedaviler geliştirilmiştir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde EGFR, ALK, ROS1, RET, BRAF V600E, MET Ekson 14 ve NTRK genetik değişikliklerini hedefleyen tirozin kinaz inhibitörleri tedavide önemli rol oynamaktadır. NTRK genleri Trk proteinlerini kodlayan NTRK1, NTRK2 ve NTRK3' den oluşan bir gen ailesidir. Bazı tümörlerde temel genetik değişiklik olarak NTRK füzyonları tespit edilmiştir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde nadiren NTRK füzyonları bildirilmiştir. NTRK füzyonu saptanan hastalarda tirozin kinaz inhibitörleri belirgin klinik yanıt sağlamıştır. NTRK füzyon tespiti için immünohistokimyasal yöntemler yanı sıra FISH, RT-PCR ve NGS testleri kullanılmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya kurumumuzda tanı almış 295 küçük hücreli dışı akciğer kansinom olgusu alındı. Olguların tümü Pan-TRK immünohistokimyasal ekspresyonu, klinikopatolojik parametreler ve prognoz açısından incelendi. İmmünohistokimyasal Pan-TRK pozitifliği RT-PCR yöntemi ile doğrulandı. RT-PCR ile NTRK füzyonu saptanan olgularda NTRK füzyonu FISH yöntemi ile tekrar doğrulandı.

Bulgular: İmmünohistokimyasal olarak Pan-TRK (EPR17341 klonu) ekspresyonu 24 (%8,1) olguda izlendi. Bu 24 olguya RT-PCR testi uygulandı. Bu moleküler doğrulama testi sonucunda 24 olgudan 3 (%12,5)'ünde NTRK3 füzyonu tespit edildi. NTRK füzyon pozitif 2 (%67) olgu skuamöz hücreli kansinom, bir (%33) olgu ise adenokarsinomdu. FISH ile bu 3 füzyon doğrulandı.

Sonuç: Popülasyonumuzda literatür ile uyumlu şekilde tümör çapının büyümesi, lenf nodu metastazı, uzak metastaz varlığı ve sonuç olarak ileri evre prognozu olumsuz yönde etkilemekteydi. Çalışma grubumuza ait yaş verileri literatür ile tutarlılık göstermekte olup ileri yaşı daha kısa yaşam süresi ile ilişkili bulduk. Küçük hücreli dışı akciğer kansinomlarının %8, 1'inde literatüre benzer şekilde immünohistokimyasal olarak Pan-TRK ekspresyonu saptadık. İmmünohistokimyasal olarak pozitif olgularımızın %12, 5'unda ise RT-PCR ile NTRK3 füzyonu saptadık ve FISH ile bulgularımızı konfirme ettik. Skuamöz hücreli kansinomlarda NTRK3 füzyonu bulgumuz, bu genin sürücü fonksiyonu daha etkili olabileceğini düşündürmüştür. Daha geniş seriler ile bulgumuzun desteklenebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akciğer, Küçük Hücreli Dışı Karsinom, NTRK

Giriş

Küçük hücreli dışı akciğer kansinomları (KHDAK) akciğer kanserlerinin en sık rastlanan tipidir. Erken evre tümörlerde cerrahi rezeksiyon, ileri evre tümörlerde ise kemoradyoterapi ile son yıllarda immünoterapi ve sürücü onkogenin hedeflendiği tedaviler öne çıkmaktadır.

KHDAK'larının terapötik stratejisi, sürücü onkogenleri hedefleyen moleküler hedefli tedavinin ortaya çıkmasıyla önemli ölçüde değişmiştir. KHDAK vakalarının yaklaşık üçte birinde terapötik olarak hedeflenebilir sürücü onkogenler tespit edilmektedir. Şimdiye kadar, epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR), anaplastik lenfoma kinazı (ALK), ROS1 protoonkogen reseptör tirozin kinaz (ROS1) ve serin / treonin protein kinaz BRAF (BRAF)'ı hedefleyen kinaz inhibitör tedavisi standart tedavidir.

Nörotrofik tropomyozin reseptör kinaz (NTRK) 1, NTRK2 ve NTRK3 genleri tarafından kodlanan Tropomyozin reseptör kinaz (Trk) ailesi reseptörleri TrkA, TrkB ve TrkC'nin kontrolsüz aktivasyonu ile sonuçlanan NTRK genlerindeki değişiklikler, birçok tümör tipinde kanser gelişiminin temel bir özelliği olarak giderek daha fazla kabul görmektedir. NTRK gen füzyonları, son zamanlarda birçok solid tümörde kanser tedavisinin yeni hedefleri olarak tanımlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı NTRK gen füzyonlarının laboratuvarımızda tanı konan KHDAK'larının tümörögenezinde ne oranda rol oynadığını saptamak, NTRK gen füzyonlarının klinikopatolojik parametreler ve prognoz ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Olgu Seçimi ve Doku Mikroarray Blokların Hazırlanması

Bu çalışmaya hastanemizde 2012-2023 yılları arasında KHDAK tanısı alan; 147'si rezeksiyon ve 148'i biyopsi materyali olmak üzere rastgele seçilmiş 295 hasta dahil edildi.

Olguların patoloji raporlarında bulunan histopatolojik özelliklerin doğrulanması ve Dünya Sağlık Örgütü 2021 kriterlerine göre olguların güncel histopatolojik tiplendirilmesi yapıldı. Uygun alanlar blokta çıkartılarak 24 adet doku yuvası bulunan mikroarray bloğuna haritalandırılarak yerleştirildi.

İmmünohistokimya (İHK)

Mikroarray yöntemi ile oluşturulmuş yeni bloklardan, yüklü lamlara 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitlere standart protokolle VENTANA, Benchmark Ultra (Ventana Medical Systems, USA) tam otomatik İHK boyama cihazı ile VENTANA Pan-TRK (EPR17341 klonu) primer antikoru kullanılarak boyama yapıldı. Tümör hücrelerindeki %1 ve daha fazla nükleer, sitoplazmik ve membranöz boyanma pozitif kabul edildi.

Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

İHK'sal olarak pozitif saptanan 25 olguya 'RNeasy® FFPE Handbook RNA izolasyon kiti kullanılarak tümörlere ait RNA'lar ekstrakte edildi.

NTRK1, NTRK2, NTRK3 onkogen analizi PCR geneMAP™ NTRK Fusion Transcript Detection Kiti kullanılarak COBAS z480 cihazı ile yapıldı. NTRK 1-2-3 füzyon bölgelerinde ct değeri veren amplifiye olmuş örnekler NTRK füzyonu açısından pozitif olarak değerlendirildi.

Floresan in-situ hibridizasyon (FİSH)

RT-PCR sonucunda NTRK3 füzyon saptanan olgular Zytolight SPEC NTRK3 çift renk breakapart probu kullanılarak, FISH yöntemi ile füzyon durumu değerlendirildi. NTRK füzyonu olan anormal bir hücrede bir çift yan yana iken diğer kırmızı ve yeşil sinyal çiftinde ayrılma izlendi. Füzyon pozitif kabul etmek için %20'lik eşik değer belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Veriler, IBM SPSS Statistics 22 paket programı kullanılarak analiz edildi. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya kurumumuzda tanı almış 295 küçük hücreli dışı akciğer karsinom olgusu alındı. Olguların 148 (%50,2)'sinin biyopsi, 147 (%49,8)'sinin ise rezeksiyon materyali mevcuttu. Tüm olguların 188 (%63,7)'i skuamöz hücreli karsinom, 85 (%28,8)'i adenokarsinom, 9 (%3,1)'u küçük hücreli dışı karsinom, 10 (%3,4)'u sarkomatoid karsinom, 3 (%1,0)'ü ise büyük

hücreli karsinom tanılıydı. Olguların tümü Pan-TRK immünohistokimyasal ekspresyonu, klinikopatolojik parametreler ve prognoz açısından incelendi. İmmünohistokimyasal Pan-TRK pozitifliği reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile doğrulandı. Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ile NTRK füzyonu saptanan olgularda NTRK füzyonu floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile tekrar doğrulandı. Klinikopatolojik verilerden tümör çapı, tümör evresi, lenf nodu metastazı evresi ve uzak metastaz evresi ile olguların total sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Tümör çapı arttıkça, tümör evresi artmakta, lenf nodu metastazı evresi ve uzak metastaz evresi ilerledikçe total sağkalım süresi azalmaktaydı.

İmmünohistokimyasal olarak Pan-TRK (EPR17341 klonu) ekspresyonu 24 (%8,1) olguda izlendi. Dört (%1,4) olguda sitoplazmik, 10 (%3,4) olguda fokal sitoplazmik, 10 (%3,4) olguda fokal nükleer ekspresyon saptandı. Skuamöz hücreli karsinom tanılı 18 (%9, 6), adenokarsinom tanılı 3 (%3,5), küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, NOS tanılı 2 (%22,2), sarkomatoid karsinom tanılı 1 (%10, 0) olguda Pan-TRK ekspresyonu saptanırken, büyük hücreli karsinom olgularının 3 (%100)'ünde de Pan-TRK ile herhangi bir ekspresyon görülmedi. Pan-TRK'nın pozitif olduğu örneklerin bir kısmı Resim 1'de gösterilmiştir.

Pan-TRK ekspresyonu açısından cinsiyet, yaş, tümör odak sayısı, tümör çapı, tümör tipleri, tümör alt tipleri, anjiolenfatik invazyon durumu, perinöral invazyon durumu, tümör stroması, tümör evresi, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve nüks durumuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p > 0,05$). Pan-TRK pozitif ve negatif olgular arasında hastalıksız yaşam süresi ve total yaşam süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

İmmünohistokimyasal olarak pozitif saptanan 24 olguya reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu testi uygulandı. Yirmi dört olgudan 3 (%12,5)'ünde NTRK3 füzyonu tespit edildi. RT-PCR yöntemi ile NTRK3 füzyonu tespit edilen 3 olguya NTRK3 probu kullanılarak yapılan FİSH inceleme sonucunda bu 3 olguda da NTRK3 füzyonu doğrulandı (Resim 2). NTRK füzyon pozitif olan iki (%67) olgu skuamöz hücreli karsinom, bir (%33) olgu ise adenokarsinomdu.

Sonuç

Sonuç olarak biz bu çalışmada küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının %8,1'inde literatüre benzer şekilde immünohistokimyasal olarak Pan-TRK ekspresyonu saptadık. İmmünohistokimyasal olarak pozitif olgularımızın %12,5'ünde ise revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ve floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile NTRK3 füzyonunu konfirme ettik. Bulgularımız deneyimli patologlar tarafından titiz bir inceleme yapılırsa, moleküler testlerin bulunmadığı ortamlarda immünohistokimyanın tarama testi olarak kullanılabileceğini ancak mutlaka moleküler doğrulama gerektiğini göstermektedir. Pozitif olgularımızın çoğunluğunu

kısıtlı tedavi seçeneklerine sahip skuamöz hücreli karsinomlar oluşturmaktadır. Bu bulgu, bu genin sürücü fonksiyonun bu grupta daha etkili olabileceğini düşündürmüştür. Daha geniş seriler ile bulgumuzun desteklenebileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Kris, M. G., et al., Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *Jama*, 2014. 311 (19) : p.1998-2006.
2. Tan, A. C. and D. S. W. Tan, Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Molecular Alterations. *J Clin Oncol*, 2022. 40 (6) : p. 611-625.
3. Amatu, A., A. Sartore-Bianchi, and S. Siena, NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open*, 2016.1 (2) : p. e000023.
4. Al-Salama, Z. T. and S. J. Keam, Entrectinib: First Global Approval. *Drugs*, 2019. 79 (13) : p.1477-1483.
5. Duma, N., R. Santana-Davila, and J. R. Molina, Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*, 2019. 94 (8) : p.1623-1640.
6. Alexander, M., S. Y. Kim, and H. Cheng, Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung*, 2020.198 (6) : p. 897-907.
7. Drilon, A., et al., Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*, 2018. 378 (8) : p. 731-739.
8. Cunningham, M. E. and L. A. Greene, A function-structure model for NGF-activated TRK. *Embo j*, 1998.17 (24) : p. 7282-93.
9. Okamura, R., et al., Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol*, 2018. 2018.
10. Knezevich, S. R., et al., A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat Genet*, 1998.18 (2) : p.184-7.
11. Brčić, I., et al., Broadening the spectrum of NTRK rearranged mesenchymal tumors and usefulness of pan-TRK immunohistochemistry for identification of NTRK fusions. *Mod Pathol*, 2021. 34 (2) : p. 396-407.
12. Solomon, J. P., et al., NTRK fusion detection across multiple assays and 33, 997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol*, 2020. 33 (1) : p. 38-46.
13. Paver, E., et al., Updates in the molecular pathology of non-small cell lung cancer. *Semin Diagn Pathol*, 2021. 38 (5) : p. 54-61.
14. Hechtman, J. F., et al., Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *Am J Surg Pathol*, 2017. 41 (11) : p.1547-1551.
15. Silvertown, J. D., et al., Prevalence of NTRK Fusions in Canadian Solid Tumour Cancer Patients. *Mol Diagn Ther*, 2023. 27 (1) : p. 87-103.
16. Strohmeier, S., et al., Applicability of pan-TRK immunohistochemistry for identification of NTRK fusions in lung carcinoma. *Sci Rep*, 2021.11 (1) : p. 9785.
17. Zhao, R., et al., Identification of NTRK gene fusions in lung adenocarcinomas in the Chinese population. *J Pathol Clin Res*, 2021. 7 (4) : p. 375-384.

PSS-122 [Pulmoner Patoloji]

KRAS G12C MUTANT KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNİN KLİNİKOPATOLOJİK BULGULARI, PD-L1 VE HIF-1α EKSPRESYONU

Seda Özilhan¹, Safa Can Efil², Hayriye Tatlı Doğan³

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Ankara

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara

³Ankara Bilkent Şehir Hastanesi; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Patoloji AD

ÖZET

Amaç: Programlanmış ölüm ligandı-1 (PDL-1) antikanser immunitisini baskılayan bir proteindir. Hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) 1 alfa aktivasyonu ve ekspresyonu malign hücre proliferasyonunda önemlidir. Hipoksinin PD-L1 ekspresyonunu indüklediği ve PD-L1 ve HIF1α koekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olabileceği bildirilmektedir. KRAS mutasyonu olan küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) kemoterapi ile ya da KRAS G12C inhibitör tedavi ile birlikte immunoterapi seçeneği önem kazanmaktadır. Çalışmada amacımız KRAS G12C spesifik mutasyonunu olan hastaların klinikopatolojik özelliklerini ortaya koymak, bu tümörlerdeki PD-L1 ve HIF-1α ekspresyon durumunu belirlemektedir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2022-Haziran 2023 arası KHDAK tanısı alan 285 hastadan EGFR mutasyonu saptanmayan 211 olguda KRAS somatik mutasyonu gerçek zamanlı PCR yöntemi ile araştırıldı. KRAS G12C mutasyonu saptanan akciğer ya da metastatik odağa ait tümörde PD-L1 (Dako 22C3) ve HIF-1α 'ya yönelik immunohistokimyasal boyanma değerlendirildi. Her iki protein için $\geq 1\%$ değeri pozitif olarak kabul edildi.

Bulgular: KRAS mutasyonu saptanan 72 hastanın 28'inde (%39) KRAS G12C mutasyonu tespit edildi. Bu hastaların 24'ü erkek, 4'ü kadın, yaş aralığı 49-83 olup ortanca 68.5 idi. Olguların 23'ü adenokarsinom, 4'ü küçük hücreli dışı karsinom (NOS) ve 1'i adenoskuamöz karsinom olup 2'si lokalize, 3'ü lokal ileri, 25'i metastatikti. Kemik metastazı 10, beyin metastazı 7, sürrenal metastazı 5, karaciğer metastazı 4, plevra metastazı 3, baş boyun metastazı 1 hastada saptandı. PD-L1 pozitifliği ($>1\%$) 23 olguda (%82,1) saptanmış olup 12'sinde (%42,9) güçlü, 11'inde (%39,3) düşük ekspresyon izlendi. PD-L1 pozitifliği erkeklerde (%87,5), kadınlara oranla (%50) daha sık olarak saptandı. HIF-1α pozitifliği 9 (%36) olguda, PD-L1 ve HIF-1α koekspresyonu 8 (%32) olguda saptandı. Ancak PD-L1 ve HIF-1α ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadı. 5 hasta KT ile kombine immunoterapi alıp, 2'sinde progresyon izlenirken, Sotorasib ile kombine immunoterapi alan 2 hastada tedaviye yanıt gözlemlendi.

Sonuç: PD-L1 pozitifliği KRAS G12C mutant tümörlerde yüksek oranda saptanabilmektedir. PD-L1 ve HIF-1α'yı hedefleyen kombine tedaviler daha olumlu sonuçlar verebilir. HIF/PD-L1 ilişkisini inceleyen daha geniş çalışmalar prognoz ve tedavi açısından yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: KRAS G12C, PD-L1, HIF

Giriş

Akciğer kanseri dünyada kanser ilişkili ölümlerin başlıca nedenleri arasında yer almakta olup küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'nini oluşturmaktadır (1). Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) mutasyonu KHDAK'de %15-50 oranında saptanabilen sürücü mutasyon olup tanı ve tedavide oldukça önemli değişimleri beraberinde getirmiştir². KRAS mutasyonu akciğer adenokarsinomu olan hastaların %16-40'ında görülmekte olup %40'ını KRAS G12C mutasyonu oluşturmaktadır (3-6).

Onkojenik RAS immun kontrol noktası (İKN) molekül ekspresyonu ile ilişkili bulunmuş olup KAS mutant tümörlerin immun kontrol blokajından fayda görebileceği bildirilmektedir. KRAS G12C varyantı yüksek tümör mutasyon yükü ve İKN inhibisyonuna yüksek yanıt ve progresyonsuz sağ kalım ile ilişkilidir (7).

Programlanmış ölüm ligandı-1 (PDL-1) antikanser immunitesini baskılayan bir protein olup antijen presente eden hücreler ve tümör hücrelerinde eksprese edilir. PD-1 ile etkileşimi sonucu T hücre apoptozuna neden olarak antikanser immunitesi baskılanır (8). Hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) 1 alfa aktivasyonu ve ekspresyonu hipoksik ortamda anjiogenezis ve malign hücre proliferasyonunda önemli bir transkripsiyon faktörüdür (9). Hipoksinin PD-L1 ekspresyonunu transkripsiyonel düzeyde indüklediği ve PD-L1 ve HIF1α koekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (10,11). KRAS mutasyonu olan küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) kemoterapi ile ya da KRAS G12C inhibitör tedavi ile birlikte immunoterapi seçeneği önem kazanmaktadır (12).

Çalışmada amacımız KRAS G12C spesifik mutasyonunu olan hastaların klinikopatolojik özelliklerini ortaya koymak, bu tümörlerdeki PD-L1 ve HIF-1α ekspresyon durumunu belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2022-Haziran 2023 arası KHDAK tanısı alan 285 hastadan EGFR mutasyonu saptanmayan 211 olguda KRAS somatik mutasyonu gerçek zamanlı PCR yöntemi ile araştırıldı. KRAS G12C mutasyonu saptanan akciğer ya da metastatik odağa ait tümörde PD-L1 (Dako 22C3) ve HIF-1α 'ya yönelik immunohistokimyasal boyanma değerlendirildi. Her iki protein için $\geq 1\%$ değeri pozitif olarak kabul edildi. Kategorik değişkenler için Ki kare testi, sağ kalım analizi için Kaplan Mayer metodu uygulandı.

Bulgular

KRAS mutasyonu saptanan 72 hastanın 28'inde (%39) KRAS G12C mutasyonu tespit edildi. Bu hastaların 24'ü erkek, 4'ü kadın, yaş aralığı 49-83 olup ortanca 68.5 idi. Olguların 23'ü adenokarsinom, 4'ü küçük hücreli dışı karsinom (NOS) ve 1'i adenoskuamöz karsinom olup 2'si lokalize, 3'ü lokal ileri, 25'i metastatikti. Kemik metastazı 10, beyin metastazı 7, sürrenal metastazı 5, karaciğer metastazı 4, plevra metastazı 3, baş

boyun metastazı 1 hastada saptandı. PD-L1 pozitifliği ($>1\%$) 23 olguda (%82,1) saptanmış olup 12'sinde (%42,9) güçlü, 11'inde (%39, 3) düşük ekspresyon izlendi. PD-L1 pozitifliği erkeklerde (%87,5), kadınlara oranla (%50) daha sık olarak saptandı. Median takip süresi 7, 5 ay ve median sağ kalım 12,5 ay idi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da PD-L1 ekspresyonu yüksek hastalarda genel sağ kalım PD-L1 düşük olan hastalara göre yaklaşık 4 ay fazla idi. HIF-1α ekspresyonu ile sağ kalım süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

HIF-1α pozitifliği 9 (%36) olguda, PD-L1 ve HIF-1α koekspresyonu 8 (%32) olguda saptandı. Ancak PD-L1 ve HIF-1α ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

5 hasta KT ile kombine immunoterapi alıp, 2'sinde progresyon izlenirken, Sotorasib ile kombine immunoterapi alan 2 hastada tedaviye yanıt gözlemlendi. İmmunoterapi alan 7 hastanın 5'inde PD-L1 ekspresyonu yüksekti.

Sonuç

PD-L1 pozitifliği KRAS G12C mutant tümörlerde, çalışmamızda da olduğu gibi yüksek oranda saptanabilmektedir. PD-L1 yüksek eksprese olan KRAS G12C mutant KHDAK'de immunoterapiye olumlu yanıt elde edildiği bildirilmiştir (13). PD-L1 ve HIF-1α koekspresyonunun KHDAK'de kötü prognoz ile ilişkili olduğuna dair oldukça kısıtlı çalışma bulunmaktadır (11). Çalışmamızda PD-L1 ekspresyonu yüksek olan hastalarda genel sağ kalım düşük olanlara göre biraz daha fazla olup immunoterapi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamız bildiğimiz kadarı ile KHDAK'de KRAS G12C, HIF-1α ve PD-L1 ilişkisini araştıran ilk çalışma olmakla birlikte vaka sayısının az olması kısıtlayıcı yönüdür. KRAS, HIF/PD-L1 ilişkisini inceleyen daha geniş çalışmalar prognoz ve kombine tedavi seçenekleri açısından yol gösterici olabilir.

Kaynaklar

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25 (1) :16-27.
2. Cooper WA, Lam DCL, O'Toole SA, Minna JD. Molecular biology of lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013; 5 (SUPPL. 5).
3. Garassino MC, Marabese M, Rusconi P, et al. Different types of K-Ras mutations could affect drug sensitivity and tumour behaviour in non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology.* 2011; 22 (1).
4. Suzuki Y, Orita M, Shiraishi M, Hayashi K, Sekiya T. Detection of ras gene mutations in human lung cancers by single-strand conformation polymorphism analysis of polymerase chain reaction products. *Oncogene.* 1990; 5 (7).
5. Jänne P. IBS05.01 KRAS Mutant Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2019; 14 (10). doi:10.1016/j.jtho. 2019.08. 208
6. Forbes SA, Bindal N, Bamford S, et al. COSMIC: Mining complete cancer genomes in the catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic Acids Res.* 2011; 39 (SUPPL.1).
7. Watterson A, Coelho MA. Cancer immune evasion through KRAS and PD-L1 and potential therapeutic interventions. *Cell Communication and Signaling.* 2023; 21 (1).

8. Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature*. 2006; 443 (7109). doi:10.1038/nature05115
9. Semenza GL. Oxygen Sensing, Homeostasis, and Disease. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365 (6). doi:10.1056/nejm-ra1011165
10. Yang S li, Ren Q guang, Wen L, Hu J li. Clinicopathological and prognostic significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha in lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Huazhong University of Science and Technology - Medical Science*. 2016; 36 (3). doi:10.1007/s11596-016-1586-7
11. Zheng H, Ning Y, Zhan Y, et al. Co-expression of PD-L1 and HIF-1 α predicts poor prognosis in Patients with Non-small Cell Lung Cancer after surgery. *J Cancer*. 2021; 12 (7). doi:10.7150/jca.53119
12. Reck M, Carbone DP, Garassino M, Barlesi F. Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: recent progress and new approaches. *Annals of Oncology*. 2021; 32 (9). doi:10.1016/j.annonc.2021.06.001
13. Cefali M, Epistolio S, Ramelli G, et al. Correlation of KRAS G12C Mutation and High PD-L1 Expression with Clinical Outcome in NSCLC Patients Treated with Anti-PD1 Immunotherapy. *J Clin Med*. 2022; 11 (6). doi:10.3390/jcm11061627

PSS-123 [Sitopatoloji] [Özet Metin]

TÜKÜRÜK BEZİ SİTOPATOLOJİ RAPORLAMASINDA MİLAN SİSTEMİ: KURUMSAL DENEYİM

Olca Kurtulan, Sevgen Önder, Yeşim Gaye Güler
Hacettepe Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Tükürük Bezi Sitopatoloji Raporlamasında Milan Sistemi ile standart bir terminoloji oluşturulmuştur. Bu çalışmada bölümümüzdeki tükürük bezi aspirasyonlarının Milan Sistemi'ne göre sınıflandırılarak her bir kategori için malignite oranlarının hesaplanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2014-2022 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi'nde tükürük bezi ince iğne aspirasyonu yapılmış olan hastalar veritabanından taranmıştır. 2014-2018 yılları arasındaki vakaların sınıflandırması retrospektif olarak sitoloji raporları üzerinden yapılmıştır. 2018 yılından sonraki vaka raporları Milan Sistemi'ne göredir. Doku biyopsisi olan vakalarda sito-histopatolojik korelasyon yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 330 hasta dahil edilmiştir. Ortalama yaş 52, K/E=169/161'dir. 184 vakanın sito-histopatolojik korelasyonu mevcuttur. Kategorilere göre vaka dağılımı/malignite oranı (ROM) non-diagnostik (NX) : 81 / %26, non-neoplastik: 14 / 0, önemi belirsiz atipi (AUS) : 41 / %52, neoplazm-benign: 123 / 0, malignite potansiyeli belirsiz tükürük bezi neoplazmı (SUMP) : 27 / %17, malignite şüphesi: 9 / %78, malign: 35 /

%96. ROM, AUS için beklenenin (%20) üstünde, SUMP için beklenenin (%35) altında bulunmuştur. Biyopsisi olan 21 AUS vakasından 11'i lenfoid popülasyon olup bunların 6'si lenfoma tanısı almıştır. 12 SUMP vakasından yalnızca 2'si malign olup 7'sinin biyopsi tanısı Warthin tümörüdür.

Sonuç: Milan Sistemi vakaları malignite risklerine göre sınıflandırmada başarılı bir şemadır. Buradaki zorlayıcı noktalardan biri Warthin tümöründeki mukus benzeri kist içeriği ve skuamöz metaplazidir. Sitolojideki lenfoid popülasyonların %54, 5'inin lenfoma çıkması, bu tip vakaların akım sitometri veya hücre bloğunun olmadığı durumlarda, Milan Sistemi'nde de önerildiği gibi AUS kategorisine konması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Milan, tükürük bezi, sito-histolojik korelasyon

PSS-124 [Sitopatoloji] [Özet Metin]

MEME KANSERİ HASTALARINDA AKSİLLER LENF NODU TUTULUMUNUN SAPTANMASINDA PREOPERATİF ULTRASON EŞLİĞİNDE İNCE İĞNE ASPİRASYONUNUN VE HASTA BAŞI SPESİMEN YETERLİLİĞİNİN DEĞERLENDİRMESİNİN ÖNEMİ

Deniz Dilan Çelik, İrem Onur

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada yeni meme kanseri tanısı almış hastalarda aksiller lenf nodlarında preoperatif ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonunun (İİA) tanısal değerinin ve hasta başında spesimen yeterliliğinin hızlı değerlendirilmesinin önemini gösterilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 1 Ekim 2019 ile 1 Ekim 2022 tarihleri arasında aksiller lenf nodlarına 201 İİA uygulanan ve histopatolojik tanıları mevcut olan toplam 188 meme kanseri hastası dahil edildi. Olgular sitopatolojik tanısına göre yetersiz, malignite yönünden negatif, malignite yönünden kuşkulu ve malign olarak sınıflandırıldı. Histopatolojik tanıları sitopatolojik sonuçlar ile korele edildi. Yanlış negatif ve yanlış pozitif olguların lamları tekrar incelendi ve tanısal hata nedenleri analiz edildi. Olgulara uygulanan İİA girişim sayıları spesimen yeterliliği ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Tüm hastalara hasta başında yeterlilik değerlendirilmesi yapılmış olup toplam 201 İİA olgusunun 10'unun (%4.98) sitopatolojik tanısı yetersiz (non-diagnostik), 79'unun (%39.30) malignite yönünden negatif, 4'ünün (%1.99) malignite yönünden kuşkulu, 108'inin (%53.73) maligndi. Non-diagnostik olgular istatistiksel analize dahil edilmedi. Geri kalan 191 olguda, İİA'nın tanısal doğruluğu %86.39, duyarlılığı %81.16, özgüllüğü %100.00, pozitif prediktif değeri %100.00,

negatif prediktif değeri % 67.09 bulundu. Yanlış pozitif olgu saptanmadı. Yanlış negatiflik oranı %13.61 saptandı. Yanlış negatif olguların lamları tekrar incelendiğinde, biri hariç tüm olgularda nedenin örnekleme hatası olduğu görüldü. İİA girişim sayısı 138 olguda (%68.66) 1, 53 olguda (%26.37) 2 ve 10 olguda (%4.98) 3 idi. İİA olgularının %67.16'sında, aspiratlar ilk iğne geçişinde yeterli hücrelilikteydi.

Sonuç: Metastatik meme karsinomlu hastalarda, aksiller lenf nodlarına ultrason eşliğinde yapılan İİA doğruluğu, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir tanı metodudur. İİA'nın tanısal doğruluğu patoloğun hasta başında sitolojik spesimen yeterliliğinin hızlı değerlendirmesi ile artmaktadır. Hasta başında patoloğun bulunması ekstra girişim gerekliliğinin belirtilebilmesi, spesimenin yeterli preparasyonu ve doğru tanı için yardımcı olabilecek klinik ve radyolojik bilgilere ulaşmak için yararlıdır. Özellikle radyolojik olarak kuşkulu lenf nodu sayısı ≥ 3 olan hastalarda pozitif İİA sonucu hastaların güvenli bir şekilde neoadjuvan tedaviye ve/veya aksiller lenf nodu disseksiyonuna yönlendirilmesini sağlar.

Anahtar Kelimeler: Aksiller lenf nodu, ince iğne aspirasyonu, hasta başı hızlı yeterlilik değerlendirmesi, meme kanseri, ROSE, metastaz

PSS-125 [Sitopatoloji] [Özet Metin]

TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON SİTOLOJİSİNDE MİKRONÜKLEOL VE NÜKLEER TOMURCUKLANMA VARLIĞININ AYIRICI TANIYA KATKISI

Nur Gizem Kocaoglu Çelik¹, Aysegül Aksoy Altınboğa², Tuba Dilay Kökenek Ünal²

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Ankara; Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Adıyaman

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Ankara; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Tiroid nodüllerinde benign-malign ayrımının yapılabilmesi önemlidir. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) tanı sınıflaması Bethesda Sistemine göre yapılmaktadır. Son yıllarda mikronükleol (MN) ve nükleer tomurcuklanma (NT), kromozomal hasarı, genom instabilitesini ve kanser riskini ortaya koymada nükleer atipi açısından önemli bir uyarıcı olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmayla MN ve NT varlığının TİİAB'de sitomorfolojik parametre olarak değerlendirilmesi ve ayırıcı tanıya katkısının araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız için SBÜ Ankara Şehir Hastanesi (AŞH) Etik Kurulu'ndan 23/02/2022 tarih ve E1-22-2419 sayılı kurul onayı alınmıştır. Arşiv taraması sonucunda Şubat 2019-Ocak 2020 arasında AŞH Tıbbi Patoloji Bölümün-

de tanı almış gerekli kriterleri taşıyan 350 olguya ait TİİAB değerlendirilmiştir. Olgular klinikopatolojik, histopatolojik ve sitopatolojik parametreler açısından incelenip biyoistatistiksel analizler yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 350 olgunun ortalama yaşı $47, 64 \pm 13$, 22 olup yaş dağılımı 15-83 aralığındadır. Olguların 94'ü (%26,86) erkek, 256'sı (%73,14) kadındır. Sitopatolojik tanı gruplarına göre olguların 55'i (%15,71) benign, 159'u (%45,43) ÖBA/ÖBFL, 20'si (%5,71) FN/FNŞ, 48'i (%13,71) MŞ ve 68'i (%19,43) malign kategorilerindedir. Rezeksiyon sonrası verilen histopatolojik tanılarına göre olguların 173'ü (%49,43) benign, 156'sı (%44,57) malign ve 21'i (%6) ise diğer grubundadır. Çalışmaya özgü parametreler olarak MN varlığı, NT varlığı, MN+NT değerleri Bethesda kategorilerini içeren sitopatolojik tanı ve rezeksiyon sonrası histopatolojik tanıya göre karşılaştırılmıştır. Bethesda gruplarında benignden malign kategoriye ilerledikçe MN, NT ve MN+NT değerleri artmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Histopatolojik olarak malign tanılı grupta bu üç parametre benign olanlara göre daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Sitopatolojik olarak ÖBA/ÖBFL tanılı grup içerisinde MN, NT ve MN+NT değerleri rezeksiyon sonrası histopatolojik olarak malign tanılı olanlarda benign tanılara göre yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).

Sonuç: MN ve NT literatürdeki çalışmalarda kromozomal hasarı göstermede nükleer atipi parametresi olarak kullanılmıştır. Bu çalışmamızla Bethesda kategorilerine göre benignden maligne ilerledikçe MN, NT ve MN+NT skorlarının arttığı ve ayırıcı tanıya katkı sağlayacağı gösterilmiştir. TİİAB olgularını incelerken MN ve NT varlığı patologlar için malignite açısından uyarıcı olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mikronükleol, Nükleer Tomurcuklanma, Tiroid, Bethesda Sınıflaması

PSS-126 [Sitopatoloji]

HORMON RESEPTÖRLERİ VE HER-2 SKORUNUN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLMESİNDE HÜCRE BLOKLARININ GÜVENİLİRLİĞİ: İNCE İĞNE ASPİRASYONU VE KALIN İĞNE BİYOPSİSİ KORELASYONU

Sakine Çati, Dilek Ece

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Giriş: Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve "human epidermal growth factor receptor 2" (HER2) immünohistokimyasal özellikleri meme kanseri tedavisinde ve prognozunu belirlemede rehber rolü olan komponentlerdir.

Sitolojik örnekler, özellikle metastatik hastalıkta sık tercih edilen tanısal yöntemlerdendir. Dolayısıyla, tedavi planını yönlendirmede etkili olan bu örneklerde hormon reseptör ve HER2 gen durumunun değerlendirilmesi ve güvenilirliği kritik hale gelmiştir.

Bu çalışmada meme karsinomu metastazı saptanan aksiller lenf nodu ince iğne aspirasyonlarına (İİA) ait hücre bloklarında (HB) gözlenen ER, PR ve HER-2 genine ait immünohistokimyasal özelliklerin kalın iğne biyopsileri (KB) ile karşılaştırılması ve sitolojik materyalin tedaviyi yönlendirmedeki güvenilirliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Merkezimiz arşiv kayıtlarından 01.01.2021-31.03.2023 tarihleri arasında eş zamanlı aksiller lenf nodu İİA ve KB yapılan hastalar tarandı. Çalışmaya her iki örneğinde metastaz gözlenen ve HB en az 50 tümör hücresi içeren 98 örnek (49 HB ve 49 KB) dahil edildi.

Hormon reseptörleri; pozitif reaksiyon gösteren hücre miktarı (%) ve boyanma şiddeti (zayıf, orta, kuvvetli) dikkate alınarak değerlendirildi. Örnekler immünreaktif hücre miktarına göre 6 (0-5) oran grubuna ayrıldı. HER2 geni; negatif (skor 0-1), fokal pozitif (skor 2), pozitif (skor 3) şeklinde yorumlandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 49 (48 kadın, 1 erkek) hastanın yaşları 29-88 (56. 6±13. 6) arasında değişmekte idi.

Hormon reseptörlerine ait değerlendirmede; ER: HB'larının 14 (%28.6)'ünde negatif, 35 (%71.4)'ünde pozitif, KB'lerin sırasıyla 9 (%18.4)'unda negatif, 40 (%81.6)'ında pozitif; PR: HB'larının 15 (%30.6)'ünde negatif, 34 (%69.4)'ünde pozitif, KB'lerin sırasıyla 20 (%40.8)'sinde negatif, 29 (%59.2)'ünde pozitif saptandı.

HER2 genine ait (c-erb-B2) değerlendirmede; HB'larının 39 (%79.6)'u (Skor 0:30, skor 1:9) negatif, 4 (%8.2)'ü fokal pozitif, 6 (%12.2)'sı pozitif, KB'lerin sırasıyla 24 (%49)'ü (skor 0:1, skor 1:23) negatif, 17 (%34.7)'si fokal pozitif, 8 (%16.3)'i pozitif belirlendi.

Tartışma-Sonuç: Çalışmada HB'larında immünohistokimyasal ER ve PR ekspresyonlarının (oran gruplarından bağımsız olarak) KB'leri ile anlamlı ilişki gösterdiği belirlenmiştir. Bununla birlikte HB'larında gözlenen HER2 genine ait immünohistokimyasal skorum, özellikle in-situ hibridizasyon ile değerlendirilmesi gereken örnekler için, KB'lerindeki skor ile uyumunun sınırlı olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: ER, PR, HER-2, Aksiller İİA, sitoloji, Meme Karsinomu

Giriş

Meme kanseri ülkemizde ve tüm dünyada kadınlarda en sık gözlenen kanser türlerinden biridir. Heterojen morfolojik ve genetik özelliklere sahiptir. Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve "human epidermal growth factor receptor 2" (HER2) belirteçlerinin varlığı ile ilişkili olarak üç ana moleküler alt tipte gruplandırılır.

Hastaların büyük bölümünü (yaklaşık %70) hormon reseptör pozitif/HER2 negatif grup; %15-20 kadarını HER2 poziti-

tif grup; %15 kadarını ise "triple" negatif grup oluşturur. Bu alt gruplar farklı prognostik özellikler ve tedavi seçeneklerine sahiptir.

Dolayısıyla tümörde ER ve PR ekspresyonu ile HER2 gen amplifikasyon durumu, tedavi modalitesinin belirlenmesinde ve tedavi yanıtının öngörülmesinde önemli faktörlerdir.

İnce iğne aspirasyonu, yüzeysel veya derin yerleşimli kitle-lezyonların değerlendirilmesinde kullanılan, güvenilir, minimal invaziv bir yöntemdir. Primer meme karsinomlarının tanısında çok fazla tercih edilmemekle birlikte, rekürren ve metastatik hastalık tanısında önemli rol oynamaktadır.

Primer meme karsinomlarında HB'larında gözlenen ER, PR ve HER2 ekspresyonlarının güvenilir olduğu, önemli prognostik ve prediktif bilgi sağladığı bildirilmektedir. Diğer taraftan kemoterapi sonrası değerlendirilen cerrahi örneklerde ve rekürrens ya da metastazlarda ekspresyonların değişkenlik gösterebildiği belirtilmektedir. Bu nedenle kemoterapi sonrası primer tümörde ve her rekürrens veya metastazda ER, PR ve HER2 ekspresyon durumunun tekrar değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Literatürde sitolojik örneklerde saptanan moleküler belirteçlerin doku ile uyumunun karşılaştırıldığı farklı çalışmalar bulunmaktadır.

Bu çalışmada aksiller lenf nodu metastazı bulunan meme karsinomlu hastalarda, aynı tümörü örnekleyen İİA ve kalın iğne biyopsilerinde (KB) gözlenen ER, PR ve HER2 genine ait immünohistokimyasal özellikler karşılaştırılmıştır. Özellikle metastatik lezyonlarda hücre bloklarının tedaviyi yönlendirmedeki güvenilirliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Merkezimiz arşiv kayıtlarından 01.01.2021-31.03.2023 tarihleri arasında aksiller lenf nodu İİA ve KB yapılan hastalar tarandı. Kayıtlardan 754 İİA, 407 KB yapılan hastaya ulaşıldı. Eş ya da yakın zamanlı (en fazla 4 hafta ara ile) İİA ve KB yapılan 177 hasta saptandı. Hem İİA hem de KB'de metastaz bulunan 87 hasta belirlendi. Çalışmaya HB kesitlerinde en az 50 tümör hücresi içeren örnekler dahil edildi. Bu örneklerde (HB ve KB) gözlenen hormon reseptörleri ve HER2 genine ait immünohistokimyasal (c-erbB-2) özellikler tekrar değerlendirildi. Ayrıca eksik (rutin işleyiş sırasında yapılmamış) immünohistokimyasal belirteçler çalışıldı.

Sitolojik örnekler için sıvı bazlı sitoloji tekniği (ThinPrep) kullanıldı. Fiksatif solüsyon içerisinde gönderilen aspirattan bir adet sıvı bazlı yayma preparat, kalan çökelti ya da partiküllü kısımdan hücre bloğu hazırlandı. Hücre bloğundan formalin fiksasyonu ve parafin gömme yöntemi sonrası kesitler hazırlandı.

Kalın iğne biyopsiler için de formol fiksasyonu ve parafine gömme yöntemi kullanıldı.

Hormon reseptörlerinin değerlendirilmesinde ASCO/CAP rehber önerileri kullanıldı. Tümör hücrelerinde \geq %1 nükleer boyanma pozitif, $<$ %1 negatif kabul edildi. Örnekler ayrıca Allred skorlama dikkate alınarak pozitif reaksiyon gösteren

hücre miktarı (%) ve boyanma şiddeti (zayıf, orta, kuvvetli) ne göre 6 (0-5) gruba ayrıldı.

HER2 genine ait immünohistokimyasal özellikler ASCO/CAP rehberlerine göre değerlendirildi. Tümör hücrelerinin %10 dan fazlasını çevreleyen homojen koyu membranöz boyanma pozitif (skor 3); tümör hücrelerinin %10 dan fazlasında tam olmayan ve/veya orta-zayıf membranöz boyanma ya da tümör hücrelerinin %10 dan azını çevreleyen yoğun boyanma şüpheli (skor 2); tümör hücrelerinin %10 dan fazlasında soluk, belirsiz tam olmayan membranöz boyanma negatif (skor 1); tümör hücrelerinin %10 dan azında soluk, belirsiz tam olmayan membranöz boyanma veya hiç boyanma gözlenmemesi negatif (skor 0) kabul edildi.

Mikroskopik değerlendirme Olympus BX53F model mikroskop (Olympus Corporation Tokyo, Japan) ile iki gözlemci tarafından tanılardan bağımsız olarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya 49 (48 kadın, 1 erkek) hastaya ait 98 örnek (49 HB ve 49 KB) dahil edildi. Hasta yaşları 29-88 (56.6±13.6) arasında değişmekte idi.

Hormon reseptörlerine ait değerlendirmede; ER: HB'larının 14 (%28.6)'ünde negatif, 35 (%71.4)'ünde pozitif, KB'lerin sırasıyla 9 (%18.4)'unda negatif, 40 (%81.6)'ında pozitif; PR: HB'larının 15 (%30.6)'ünde negatif, 34 (%69.4)'ünde pozitif, KB'lerin sırasıyla 20 (%40.8)'inde negatif, 29 (%59.2)'unda pozitif saptandı.

Hücre bloğunda; ER negatifliği gözlenen 14 tümörden 5 (%35.7)'inin KB'de pozitif reaksiyon gösterdiği belirlendi. Pozitif tümörlerin tümünün KB'de de pozitif olduğu saptandı.

Hücre bloğunda PR negatifliği saptanan 15 tümörden 2 (%13.3)'sinin KB'de pozitif; pozitiflik saptanan 34 tümörden 7 (%20.6)'sinin ise negatif immünreaktivite gösterdiği dikkati çekti.

HER2 genine ait (c-erb-B2) değerlendirmede; HB'larının 39 (%79.6)'u (Skor 0:30, skor 1:9) negatif, 4 (%8.2)'ü şüpheli pozitif, 6 (%12.2)'si pozitif, KB'lerin sırasıyla 24 (%49)'ü (skor 0:1, skor 1:23) negatif, 17 (%34.7)'si şüpheli pozitif (skor 2), 8 (%16.3)'i pozitif (skor 3) olarak belirlendi.

Hücre bloğunda negatif kategoride yer alan 39 tümörden 16 (%41)'sının KB'de şüpheli pozitif (skor 2) kategoride; şüpheli pozitif (skor 2) kategoride yer alan 4 tümörden 2 (%50)'sinin pozitif (skor 3) kategoride değerlendirildiği gözlemlendi. Hücre bloğu ile negatif; KB şüpheli pozitif yorumlanan 16 tümörden 12'si in-situ hibridizasyon yöntemi ile tekrar değerlendirildi. Tümörlerin 2'sinde HER2 gen amplifikasyonu izlenirken, diğer 10'unda amplifikasyon saptanmadı.

Tartışma-Sonuç

Rekürren ya da metastatik meme kansinömlerinin büyük bölümü sadece İİA ile örneklenir. Dolayısıyla ER, PR ve HER2 ekspresyonları sitolojik materyallere ait HB'ları ile belirlenir. Güncel ASCO/CAP rehberlerinde moleküler testler için sitoloji örnekleri kabul edilmektedir.

Bu çalışmada HB'larında immünohistokimyasal ER ve PR ekspresyonlarının (oran gruplarından bağımsız olarak) KB'leri ile göreceli olarak anlamlı ilişki gösterdiği belirlenmiştir. Bununla birlikte HB'larında gözlenen HER2 genine ait immünohistokimyasal skorun (özellikle in-situ hibridizasyon ile değerlendirilmesi gereken örnekler için) KB'lerdeki skor ile uyumunun sınırlı olduğu gözlenmiştir.

Hücre bloğu hazırlanması sürecindeki analitik ve özellikle preanalitik değişkenlerin bu sonuçlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Kaynaklar

1. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, Mc Shane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31:3997–4013.
2. Francis IM, Altemaimi RA, Al-Ayadhy B, Preeta Alath P, Jaragh M, Mothafar FJ, et al. Hormone Receptors and Human Epidermal Growth Factor (HER2) Expression in Fine-Needle Aspirates from Metastatic Breast Carcinoma – Role in Patient Management. *J Cytol.* 2019 Apr-Jun; 36 (2) : 94–100.
3. Shabaik A, Lin G, Peterson M, Hasteh F, Tipps A, Datnow B, et al. Reliability of Her2/neu, estrogen receptor, and progesterone receptor testing by immunohistochemistry on cell block of FNA and serous effusions from patients with primary and metastatic breast carcinoma. *Diagn Cytopathol.* 2011; 39:328–32.
4. Zhang Z, Yuan P, Guo H, Zhao L, Ying J, Wang M, et al. Assessment of hormone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status in breast carcinoma using Thin-prep cytology fine needle aspiration cytology FISH Experience from China. *Medicine.* 2015; 94:1–8.
5. Vohra P, Buelow B, Chen Y, Serrano M, Vohra MS, Berry A, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 expression in breast cancer FNA cell blocks and paired histologic specimens: A large retrospective study. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2016; 124:828–35.

PSS-127 BİLDİRİ YAZAR TARAFINDAN GERİ ÇEKİLMİŞTİR

PSS-128 [Sitopatoloji] [Özet Metin]

ULUSLARARASI SERÖZ SIVI SİTOPATOLOJİSİ RAPORLAMA SİSTEMİ (TIS) İLE PLEVRAL EFÜZYONLARDA SİTOHİSTOLOJİK KORELASYONU TEK MERKEZ SONUÇLARI

Nisa Begüm Öztürk, Sümevra Kartal, Tülay Koç
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Sivas

ÖZET

Amaç: Plevral efüzyon sıvılarının sitopatolojik değerlendirilmesi ucuz, etkili ve kısmen non invaziv bir yöntem olması sebebiyle tanı için oldukça sık kullanılmaktadır. Bu yöntem malignite varlığını her zaman ekarte etmese bile malign efüzyonlara tanı konulabilmesi ve olguların uygun şekilde klinik yönlendirilmesi açısından oldukça değerlidir.

Plevral efüzyon sitolojisi açısından mevcut sınıflandırma sisteminin geçerliliği, sito-histolojik korelasyonu ve gözlemciler arası uyum konusunda son yıllarda yapılmış az sayıda çalışma vardır. Biz de literatüre katkıda bulunmak ve kullandığımız yöntem ile değerlendirdiğimiz biyopsi tanısı mevcut olan arşiv vakalarımızı yeniden TIS sınıflandırmasına göre sınıflayarak, sitopatolojik korelasyonunu gözden geçirmek ve sınıflandırmanın pratik kullanımındaki yararını değerlendirmek için bu çalışmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 2011-2023 tarihleri arasında laboratuvarımızda plevra sitolojisi ve biyopsisi bulunan 167 hastadan oluşmaktadır. Hastalara ait olan plevral sıvı sitolojik materyallerine ait preparatlar TIS sistemine (yetersiz, benign, AUS (Önemi Belirsiz Atipi), şüpheli, malign) göre yeniden sınıflandırıldı. Daha önce kliniğimizde kullandığımız sınıflama sistemi (yetersiz, benign, şüpheli, malign) ile raporlanan sonuçlar, TIS'a göre değerlendirme sonuçları ve biyopsi sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların kliniğimizde kullanılan raporlama sistemine göre tanısal dağılımı 102'si (%61,1) benign, 34'ü (%20,4) malign, 27'si (%16,2) şüpheli ve 4'ü (%2,4) yetersiz şeklindedir. TIS sistemine göre değerlendirme de tanısal dağılım 100'ü (%59,9) benign, 36'sı (%21,6) malign, 19'u (%11,4) şüpheli, 8'i (%4,8) AUS, 4'ü (%2,4) yetersiz şeklindedir. Biyopsi sonuçlarının ise 85'i (%50,9) benign, 82'si (%49,1) malign idi.

Eski değerlendirme yöntemimiz ve yeni TIS raporlama sistemi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı ($p<0.001$). Kliniğimizde kullanılan eski raporlama sistemi ve TIS sistemi biyopsi sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sitopatolojik korelasyon bulundu ($p<0.001$).

Sonuç: Efüzyon materyallerinde yeterli sitolojik örnekleme tanısal olarak değerlidir. TIS sistemi eski sistemlere göre değerlendirmesi kolay, daha standardize bir sistemdir. Bu çalışmada da TIS sisteminin malignite tanısındaki rolü gösterilmiştir. Her kurumun kendine göre bir sistemi olması yerine uluslararası kabul edilmiş sınıflamaların kullanılması hasta yönetiminde daha faydalıdır.

Anahtar Kelimeler: Plevral efüzyon, TIS, malignite

PSS-129 [Sitopatoloji]

TÜKÜRÜK BEZİ SİTOPATOLOJİSİNDE MİLAN RAPORLAMA SİSTEMİ KATEGORİLERİNİN MALİGNİTE ORANLARI NEDİR?

Pınar Uyar Göçün, İlayda Kılıç, Mehmet Arda İnan
Gazi Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Tükürük bezi tümörleri preoperatif olarak ince iğne aspirasyon sitolojisi ile değerlendirilmektedir. Milan Tükürük Bezi Sitopatolojisini Raporlama Sistemi (MTBSRS)'nin I-VI kategorisi vardır ve ince iğne aspirasyonu ile örneklenen tükürük bezi lezyonlarının raporlanmasını standardize etmek için kullanılması önerilmektedir. Çalışmamızda bölümümüze gönderilen tükürük bezi biyopsilerini MTBSRS'ye göre sınıflayarak malignite oranlarını hesaplamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2009-2022 yılları arasında GÜTF Patoloji Ana Bilim Dalı'na gönderilen ve aynı zamanda histopatolojik tanıları da olan toplam 282 vaka çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların sitoloji raporları MTBSRS'ye göre retrospektif olarak yeniden sınıflanmış ve histopatolojik tanıları ile karşılaştırarak malignite oranları hesaplanmıştır.

Bulgular: Toplam 282 vakanın %15.6'sı "tanısal olmayan", %12.8'i "non-neoplastik", %8.2'si "önemi belirsiz atipi" (AUS), %41.8'i benign, %7.4'ü "malignite potansiyeli belirsiz tükürük bezi tümörü" (MPBTBT), %5.7'si "malignite açısından kuşku" (MAK), %8.5'i ise "malign" olarak raporlanmıştır. Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre 158 vaka (%56) benign, 82 vaka (%29.1) malign, 42 vaka ise (%14.9) non-neoplastik tanısı almıştır. Bu sonuçlara göre tanı kategorilerinin malignite oranları "tanısal olmayan" için %27.3, "nonneoplastik" için %19.4, "AUS" için %34.8, "benign" için %6.8, "MPBTBT" için %66.7, "MAK" için %56.3, "malign" için ise %100 olarak bulunmuştur.

Sonuç: MTBSRS sitoloji raporlarının standardizasyonuna katkı sağlar ve ayrıca tükürük bezi lezyonu olan hastaların tanı, takip ve tedavilerinde yol göstericidir. Sonuçlarımız literatür eşliğinde tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Milan raporlama sistemi, sitopatoloji, tükürük bezi

Giriş ve Amaç

Tükürük bezi tümörleri preoperatif olarak sıklıkla ince iğne aspirasyon sitolojisi ile değerlendirilmektedir. Tükürük bezinin 40'tan fazla benign ve malign tümörü olması nedeniyle tanı vermek zorlayıcı olabilmektedir. Milan Tükürük Bezi Sitopatolojisini Raporlama Sistemi (MTBSRS)'nin I-VI kategorisi vardır ve ince iğne aspirasyonu ile örneklenen tükürük bezi lezyonlarının raporlanmasını standardize etmek için kullanılması önerilmektedir. Bölümümüze gönderilen tükürük

bezi ince iğne aspirasyon sitolojilerini MTBSRS'ye göre sınıflayarak malignite riskini hesaplamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

2008-2022 yılları arasında GÜTF Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilen ve aynı zamanda histopatolojik tanıları da olan 281 hastaya ait toplam 316 sitoloji çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların sitoloji preparatları nihai histopatolojik tanısı bilinmeden yeniden değerlendirilerek MTBSRS'ye göre yeniden sınıflanmış ve daha sonra histopatolojik tanıları ile karşılaştırarak malignite oranları hesaplanmıştır.

Bulgular

Toplam 316 vakanın %15.8'i "tanısal olmayan", %7.3'ü "non-neoplastik", %17'si "önemi belirsiz atipi" (AUS), %38'i benign, %8.5'i "malignite potansiyeli belirsiz tükürük bezi tümörü" (MPBTBT), %4.4'ü "malignite açısından kuşkulu" (MAK), %8.9'u ise "malign" olarak raporlanmıştır.

Tanısal olmayan (I) kategorisindeki 50 sitolojinin çoğunluğu kan elemanlarından ibaret olup tanısal hücresel eleman içermemekteydi. Histopatolojik tanısı non-neoplastik olan lezyonlar bu grubun %22'sini, benign lezyonlar %48'ini ve malign lezyonlar %30'unu oluşturmaktaydı. Bu grubun malignite riski %30 olarak hesaplandı.

Non-neoplastik (II) tanısı alan 23 sitolojinin 20'si histopatolojik olarak da çoğunlukla siyaladenit, non spesifik inflamasyonlar ve kistik lezyonlar olmak üzere olmak non-neoplastik tanısı almıştır. 3 tanesi ise benign kategorisindeki Warthin tümörü, pleomorfik adenom ve onkositom şeklinde raporlanmıştır. Nihai patolojik tanısı malign olan sitoloji bulunmadığından bu grubun malignite riski %0 bulunmuştur.

AUS (III) kategorisindeki 54 sitolojinin 13'ü biyopsi tanısında başta siyaladenit (6 vaka) olmak üzere non-neoplastik tanısı almıştır. Vakaların 20'si benign, 21'i malign şeklinde raporlanmıştır. Malignite riski bu grup için %39'dur.

Benign (IVa) olarak raporlanan 120 sitolojinin 119 tanesinin histopatolojik tanısı başta pleomorfik adenom olmak üzere yine benigndir. Selüler pleomorfik adenom düşünülen 1 tane benign kategorisindeki sitoloji, histopatolojik olarak malign kategorisinde olan adenoid kistik karsinom tanısı almıştır. Bu grupta malignite riski %0.8'dir.

MPBTBT (IVb) kategorisinde değerlendirilen 27 sitolojinin nihai patolojilerinin 13 tanesi benign, 13 tanesi malign olarak raporlanmış olup 1 tanesi non-neoplastik kategorisine giren nodüler onkositik hiperplazi olarak raporlanmıştır. Bu kategorinin malignite riski %48.1 olarak hesaplandı.

MAK (V) kategorisindeki 14 sitolojinin 12'si rezeksiyonunda malign tanısı alırken 2 tanesi bazal hücreli adenom ve pleomorfik adenom olmak üzere benign kategorisinde tanı almıştır. Malignite riski %85.7'dir. Malign (VI) olarak kategorize edilen 28 sitolojinin tamamının histopatolojik tanısı da başta skuamöz hücreli karsinom infiltrasyon/metastazı (8 vaka) olmak üzere malign olarak raporlanmıştır. Bu grubun malignite riski %100'dür.

Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre 181 vaka (%57.3) benign, 90 vaka (%28.5) malign, 45 vaka ise (%14.2) non-neoplastik tanısı almıştır. Malign rezeksiyonları başta skuamöz hücreli karsinom infiltrasyonu/metastazı (16 vaka) olmak üzere 2. sıklıkla mukoepidermoid karsinom (10 vaka), 3. sıklıkla adenoid kistik karsinom (6 vaka) ve asinik hücreli karsinom (6 vaka) oluşturmaktadır. Nihai patolojisi benign kategorisinde olan biyopsileri 1. sıklıkla pleomorfik adenom (87 vaka), 2. sıklıkla Warthin tümörü (64 vaka), 3. sıklıkla bazal hücreli adenom (5 vaka) oluşturmaktadır.

Sonuç

2023 yılında güncellenen MTBSRS'nin malignite riskleri kategorilere göre sırasıyla %15, %11, %30, %<3, %35, %83 ve %98'dir. Bizim çalışmamızda III (%39), IVa (%0.8), V (%85.7) ve VI (%100) kategorilerindeki malignite riskleri MTBSRS ile uyumlu bulunmuş olup I (%30) ve IVb (%48.1) kategorisinde daha yüksek; II (%0) kategorisinde ise daha düşük hesaplanmıştır. Bu yüzdeler 2018 MTBSRS malignite riskine oranla (kategori sırasıyla %25, %10, %20, %<5, %35, %60, %90) yeni risk yüzdeleriyle daha uyumludur. MTBSRS, tükürük bezi lezyonlarında klinisyen için değerli bilgiler sağlayan ince iğne aspirasyon sitolojilerinin raporlarının standardizasyonuna katkı sağlar ve hastaların tanı, takip ve tedavilerinde yol göstericidir.

Kaynaklar

1. Reerds STH, Van Engen-Van Grunsven ACH, van den Hoogen FJA, Takes RP, Marres HAM, Honings J. Accuracy of parotid gland FNA cytology and reliability of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology in clinical practice. *Cancer Cytopathol.* 2021 Sep; 129 (9) :719-728.
2. Jha S, Mitra S, Purkait S, Adhya AK. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: Assessment of Cyto-histological Concordance and Risk of Malignancy. *Acta Cytol.* 2021; 65 (1) :27-39.

PSS-130 [Sitopatoloji]

BETHESDA KATEGORİ III OLARAK SINIFLANDIRILAN TİROİD NODÜLLERİNİN HİSTOPATOLOJİK KARŞILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

İbrahim Açoğlu, Meryem Doğan, Cansu Sönmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bethesda Tiroid Sitopatolojisi Raporlama Sistemi (TBSRTC), tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinde (İİAB) standardize bir raporlama sistemi ile patoloğlar ve klinisyenler arasında benzer tanısal terminolojik iletişimi sağlar. Bethesda sisteminin

de Kategori III (Önemi belirsiz atipi (AUS) veya önemi belirsiz folliküler lezyon (FLUS)) nükleer/arkitektürel atipi gösteren ancak bu özellikleri ile diğer kategorilere dahil edilemeyen olguları tanımlamaktadır. Çalışmamızda; kliniğimizde 5 yıllık süreçte değerlendirilen tiroid İİAB olgularını tarayarak, Kategori III sıklığını ve rezeksiyon karşılığı olan Kategori III olgularının histopatolojik karşılığını göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümünde 2018-2022 yılları arasındaki tiroid İİAB sonuçları retrospektif olarak tarandı. Rezeksiyonu bulunan Kategori III (AUS/ FLUS) olgularının histopatolojik sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: 4448 adet tiroid İİAB'si değerlendirildi. 1189 olgu (%26,7) kategori I, 2505 olgu (%56,3) kategori II, 419 olgu (%9,4) kategori III, 132 olgu (%3) kategori IV, 57 olgu (%1,3) kategori V, 146 olgu (%3,3) kategori VI olarak sınıflandırıldı. Kategori III olarak sınıflandırılan 419 olgunun 90'ı, 75 hastaya ait olup bu hastalara cerrahi operasyon uygulandı. 90 olgunun, histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırılmasında 29 olgu (%32,2) benign non-neoplastik, 5 Papiller benzeri nükleer özellikler sergileyen noninvaziv folliküler tiroid neoplazmi (NIFTP) olgusu benign neoplazilere dahil edildiğinde 18 olgu (%20) benign neoplastik, 43 olgu (%47,8) malign neoplazi olarak saptandı. Benign non-neoplastik olguların 1 (%3,4)'i adenomatoid nodül, 24 (%82,6)'ü foliküler nodüler hastalık, 4 (%13,8)'ü lenfositik tiroidit olarak tanı almıştır. Benign neoplastik olguların 5 (%27,8)'i NIFTP, 13 (%72,2)'ü foliküler adenom (3 olgu onkositik adenom) olarak tanı almıştır. Malign olguların 41 (%95,3)'i papiller tiroid karsinomu, 1 (%2,3)'i foliküler karsinom, 1 (%2,3)'i medüller karsinom tanısı almıştır.

Sonuç: Çalışmamızda 4448 İİAB olgusunun 419 (%9,4)'ü Kategori III (AUS/FLUS) olarak raporlanmıştır. Sonuçlarımız son Bethesda Sınıflamasında, Kategori III (AUS) sıklığı için belirtilen %10'un altındadır. Literatürde, sitolojik olarak Kategori III (AUS/FLUS) tanısı alan nodüllerde, malignite oranı %17-83 arasında değişiklik göstermektedir. Çalışmamızda bu oran %47,8 olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: AUS/FLUS, Bethesda, İİAB, Malignite Riski

Giriş ve Amaç

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yüksek pozitif ve negatif öngörü değeriyle tanılmal açıdan güvenilir, maliyet etkin bir tanı yöntemidir. Bu sebeple tiroid nodüllerinde ilk basamak tarama testi olarak kullanılmaktadır. Bethesda Tiroid Sitopatolojisi Raporlama Sistemi (TBSRTC), tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinde 6 katmanlı standardize bir raporlama sistemi sunar (1). Bu sayede patoloğlar ve klinisyenler arasında benzer tanılmal terminolojik iletişimi sağlayarak gereksiz tiroidektomilerin önüne geçer (2,3).

Bethesda sisteminde Kategori III (Önemi belirsiz atipi (AUS) veya önemi belirsiz folliküler lezyon (FLUS)), yapısal ve/veya nükleer atipi içeren, ancak folliküler neoplazi açısından kuşku, malignite açısından kuşku ya da malign olarak sınıf-

landırılmayan hücreleri içeren örnekler için kullanılır (1). Çalışmamızda; kliniğimizde 2018-2022 yıllarını kapsayan 5 yıllık süreçte 3 farklı uzman patoloğ tarafından değerlendirilen tiroid İİAB olgularını retrospektif olarak tarayarak tiroid İİAB'lerin kategorik olarak tanı sıklığını ve rezeksiyonları bulunan olan Kategori III olgularının histopatolojik karşılığı ve malignite risk göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

2018-2022 yılları arasında SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde radyoloğlar ve endokrinoloğlar tarafından yapılan ve kliniğimizde değerlendirilen tiroid İİAB'leri bilgisayar sistemi üzerinden tarandı. Tüm İİAB'lerin Bethesda sistemine göre tanı kategorilerinin sıklıkları ve rezeksiyonu bulunan Kategori III (AUS/ FLUS) olgularının histopatolojik sonuçları değerlendirildi. Nihai malignite risk oranı, Ho ve ark. (4) nın tanımladığı gibi bir üst sınır tahmini (upper limit estimate-ULE) ve bir alt sınır tahmini (lower limit estimate-LLE) olarak hesaplandı.

Bulgular

5 yıllık sürece ait toplam 4448 adet tiroid İİAB'si mevcut olup,

- 1189 olgu (%26,7) kategori I (non-diagnostik),
- 2505 olgu (%56,3) kategori II (benign),
- 419 olgu (%9,4) kategori III,
- 132 olgu (%3) kategori IV (folliküler neoplazi şüphesi),
- 57 olgu (%1,3) kategori V (malignite için şüpheli),
- 146 olgu (%3,3) kategori VI (malign) olarak sınıflandırıldı.

Kategori III (AUS/FLUS) olarak raporlanan ve rezeksiyon karşılığı 74 olgudan 41'i direkt rezeksiyona giderken, 33 olguya tekrar İİAB uygulandı. Tekrarlanan 33 İİAB'den 16'sı yeniden Kategori III (AUS/FLUS) tanısı aldı. Geri kalan 17'sinin 3'ü kategori I, 2'si kategori II, 5'i kategori IV, 4'ü kategori V ve 3'ü kategori VI olarak yeniden sınıflandırıldı.

Direkt rezeksiyona giden 41 olgunun 20'si benign non-neoplastik (%48,8), 3'ü benign neoplastik (%7,3), 1'i papiller benzeri nükleer özellikler sergileyen noninvaziv folliküler tiroid neoplazmi (NIFTP) (%2,4), 1'i malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümör (FTUMP) (%2,4), 16'sı malign (%39) olarak raporlandı.

Tekrar İİAB'leri;

- Kategori I olan 3 olgunun 2'si benign non-neoplastik, 1'i malign;
- Kategori II olan 2 olgunun 2'si de benign non-neoplastik;
- Kategori IV olan 6 olgunun 2'si benign non-neoplastik, 1'i benign neoplastik, 1'i FTUMP, 2'si malign;
- Kategori V olan 4 olgunun 4'ü de malign;
- Kategori VI olan 3 olgunun 3'ü de malign tanısı almış olarak saptandı.

Toplamda rezeksiyonları bulunan 74 olgunun 30'u (%40,5) benign non-neoplastik, 9'u (%12,2) benign neoplastik, 3'ü (%4,1) papiller benzeri nükleer özellikler sergileyen noninvaziv folliküler tiroid neoplazmi (NIFTP), 2'si (%2,7) malignite

te potansiyeli belirsiz folliküler tümör, 30 'u (%40.5) malign neoplazi olarak raporlandı. Rezeksiyona giden olguların 7'sinde İİAB yapılan nodüle karşılık gelmeyen insidental papiller mikrokarsinom görüldü, bu olgular İİAB'nin yapıldığı nodülün histopatolojik karşılığına göre sınıflandırıldı.

Tartışma ve Sonuç

Bethesda Tiroid Sitopatolojisi Raporlama Sistemi tiroid FNA sonuçlarının kategorizasyonunu etkili bir şekilde standardize etmiştir. Bununla birlikte, AUS/FLUS sitopatolojisinin belirsiz doğası, bu kategori için malignite oranlarına ilişkin heterojen sonuçlara yol açmıştır. Kholova ve ark. (5), Bethesda Kategori III tiroid nodüllerinin genel malignite oranının %5 ile %96.7 arasında değiştiği bildirilmiştir (5) (6). Ayrıca TBSRTC 3. baskı (6), AUS/FLUS tanısı alan tiroid nodüllerinin malignite riskinin (%13-30) 1. baskıya (%5-15) (2) kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koyarak bu nodüllerin heterojen doğasını ve sonuçlarını göstermiştir. Çalışmamızda kliniğimizde tanı alan 4448 İİAB olgusunun 419 (%9,4)'u Kategori III (AUS/FLUS) olarak raporlanmıştır. Sonuçlarımız son Bethesda Sınıflamasında (6), Kategori III sıklığı için belirtilen %10'un altındadır.

Çalışmamızda Kategori III tanısı alan olguların malignite riskini %7.7 (LLE) - %40.5 (ULE) olarak bulduk. Sitolojide AUS/FLUS tanısı alan tiroid nodüllerinin yaklaşık %25'inin histopatolojik karşılığının olması çalışmamızın en önemli kısıtlılığıydı. İİA'nın tekrarlanması, biyopsi yapılan nodüllerin yaklaşık %45'inin yeniden sınıflandırılmasında yardımcı olmuştur ve bu nodüllerin yönetiminde yararlı bir teknik olmaya devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017 Nov; 27 (11) :1341-1346.
2. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009 Nov; 19 (11) :1159-65
3. Crowe A, Linder A, Hameed O, Salih C, Roberson J, Gidley J, Eltoun IA. The impact of implementation of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology on the quality of reporting, "risk" of malignancy, surgical rate, and rate of frozen sections requested for thyroid lesions. *Cancer Cytopathol*. 2011 Oct 25; 119 (5) :315-21.
4. Ho AS, Sarti EE, Jain KS, Wang H, Nixon JJ, Saha AR, Shah JP, Kraus DH, Ghossein R, Fish SA, Wong RJ, Lin O, Morris LG. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS). *Thyroid*. 2014 May; 24 (5) :832-9
5. Kholová I, Ludvíková M. Thyroid atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance: an indispensable Bethesda 2010 diagnostic category or waste garbage? *Acta Cytol*. 2014; 58 (4) :319-29
6. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023 Sep; 33 (9) :1039-1044

PSS-131 [Sitopatoloji]

ATİPİK MEZOTELYAL PROLİFERASYON TANILI PLEVRAL SIVI ÖRNEKLERİNDE BAP1 İMMÜNOHİSTOKİMYASI VE FISH YÖNTEMİ İLE P16 DELESYON ANALİZİNİN KESİN TANIYA KATKISI

Gulay Aydogdu, Selver Özekinci

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Diyarbakır

ÖZET

Amaç: Geç dönemde tanı alan, tedavi yanıtı düşük ve kötü prognozlu bir tümör olan mezotelyoma bölgemizde endemik olarak görülmektedir. Plevral mezotelyomanın genellikle ilk bulgusu plevral efüzyondur, sensitivitesi %30-75 'dir. Bap1 kaybının İHK ile gösterilmesi ve FISH yöntemi ile p16 (CDKN2A) homozigot delesyonunun (HD) araştırılması çelişkili olgularda tanıda kullanılmaktadır. Bu çalışmada biyopsi ile tanı almış olgularda efüzyon örneklerinde FISH yöntemi ile p16 delesyonunun araştırılması ve erken dönemde sitopatoloji pratiğine ne oranda katkı sunabileceği araştırıldı

Gereç ve Yöntem: DÜTF Patoloji AD'da atipik mezotelyal proliferasyon tanısı verilen 21 plevral ve peritoneal sıvı çalışmaya alındı. Olgulara cerrahi rezeksiyon uygulanmış ve mezotelyoma tanısı konmuştur. Olguların demografik verileri, mezotelyoma tipi ve Bap-1 ekspresyonu patoloji raporlarından elde edildi. Hücre bloklarına FISH yöntemi uygulandı, homozigot p16 (CDKN2A) delesyonu araştırıldı. Her olguda en az 100 mezotel hücresi sayıldı ve HD eşik değeri >%10 alındı.

Bulgular: Ortalama yaş 63, K/E: 3/1'dir. Plevral tümörlerin 16'sı epitelioid, 2'si bifazik, 1'i sarkomatoid mezotelyoma, iki olgu peritoneal iyi diferansiyel papiller mezotelyoma tanılıdır. On altı olguda Bap1 ekspresyonu araştırılmış, 11 olguda (%58) ekspresyon kaybı izlenmiştir. FISH ile 11 olguda (%69) homozigot p16 delesyonu görüldü. HD değeri olguların 6'sında %10-%20, 3'ünde %30-%50, 2'sinde %90'ın üzerindeydi. Bifazik ve sarkomatoid olgularda (n=3) delesyon izlenirken, peritoneal iyi diferansiyel papiller mezotelyomada (n=2) delesyon izlenmedi. Hem Bap1 İHK, hem de FISH uygulanan 14 plevral mezotelyomanın 12'sinde (%86) en az bir yöntem ile pozitiflik gözlemlendi. İki hücre bloğunda FISH sinyali elde edilemedi.

Sonuç: Tekrarlayan plevral efüzyonla seyreden ve tanısı genellikle invaziv girişimlerle alınan doku biyopsileri ile verilen mezotelyomanın erken tanısı tedavinin etkinliği açısından oldukça önemlidir. Mezotelyomanın endemik olduğu bölgelerde asbest maruziyeti veya bilinen asbest maruziyeti olmasa dahi, tekrarlayan plevral efüzyonda sitolojide proliferatif mezotel hücrelerinin varlığı tanı için önemli ipuçlarıdır. Bu olgularda öncelikle Bap1 İHK'sı kullanılmalıdır. Hücre bloklarına uygulanan FISH yönteminin de sitolojiye özgü sınırlamaları ve zorlukları olmakla birlikte seçili olgularda FISH ile p16 delesyonunun araştırılması tanıya katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Mezotelyoma, FISH, p16, Bap1

Giriş

Seröz yüzeylerden köken alan, sıklıkla plevrayı tutan ve tedavi yanıtı düşük bir tümör olan mezotelyoma bölgemizde endemik olarak görülmektedir. Benign reaktif mezotelyal hücrelerin malign mezotelyal hücreler ile örtüşen sitolojik özellikleri ve teknik olarak stromal invazyonun gösterilemeyeşi sitolojik tanıda sensitiviteyi düşürmektedir. Çalışmamızda doku biyopsisi ile tanı alan olgulara ait atipik mezotelyal proliferasyon tanıli efüzyon örneklerde, Bap1 kaybı ve p16 (CDKN2A) delesyonunun araştırılması ve erken dönemde sitopatoloji pratiğine ne oranda katkı sunabileceği araştırıldı.

Yöntem

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi AD'da 2019-2022 yılları arasında atipik mezotelyal proliferasyon tanısı alan histopatolojik olarak mezotelyoma tanıli 21 plevral ve peritoneal sıvı çalışmaya alındı. Bap1 İHK lamları arşivden çıkarılarak tekrar incelendi, mezotel hücrelerinin %50'sinden fazlasında nükleer ekspresyon kaybı varsa pozitif kabul edildi. Hücre bloklarına FISH uygulandı. H&E boyalı kesitler üzerinden atipik mezotel hücrelerinin yoğunlaştığı alanlar seçildi. Parafin bloklarda seçilen alana uyan bölgeden deri punç biyopsi aparatı ile 0, 4 mm'lik korlar alınıp yeni bloklar hazırlandı. ZytoLight SPEC CDKN2A/CEN9 Dual Color DNA FISH Probu ve ZytoLight Doku FISH deparafinizasyon ve hazırlık kiti kullanılarak FISH prosedürü tamamlandı. Lamlar floresan mikroskop ile analiz edildi. Her iki CEN9 sinyali (kırmızı renkli) gözlenirken, CDKN2A sinyallerinin (yeşil renkli) bulunmayışı p16 (CDKN2A) homozigot delesyon (HD) kabul edildi. Her olguda sınırları net seçilebilen en az 100 atipik mezotel hücresi sayıldı, >%10 p16 (CDKN2A) HD varlığı pozitif olarak değerlendirildi.

Bulgular

Yirmi bir efüzyon örneğinin 19'u plevral, 2'si peritoneal bölgeden alınmıştır. Histopatolojik tanılar; epitelioid tip mezotelyoma (n=16), bifazik tip mezotelyoma (n=2), iyi diferansiye papiller mezotelyoma (İDPM) (n=2) ve sarkomatoid tip mezotelyoma (n=1)'dir. On altı efüzyon örneğinin 11'inde Bap1 ile (%69) ekspresyon kaybı izlendi. Bap1 pozitifliği epitelioid tipte %73 (8/11), bifazik ve sarkomatoid tipte %100'dür. Peritoneal İDMP tanıli 1 olguda Bap1 negatiftir. FISH analizinde olguların %58'inde (11/19) p16 (CDKN2A) HD görüldü. Bifazik ve sarkomatoid tip mezotelyomaların tümünde (n=3) delesyon izlenirken, peritoneal İDMP olgularında (n=2) izlenmedi. p16 (CDKN2A) HD oranı olguların 6'sında %10-%20, 3'ünde %30-%50, 2'sinde %90'ın üzerindedir. Bap1 İHK ve FISH uygulanan 14 plevral mezotelyomanın 12'si en az bir yöntem ile pozitif. Yedi olguda Bap1 pozitifliği ve p16 (CDKN2A) HD birlikte izlenirken, 3'ünde sadece Bap1 pozitifliği, 2'sinde sadece p16 (CDKN2A) HD saptandı. İki olgu da her iki yöntem ile negatif sonuç verdi. İki hücre bloğunda teknik nedenlere bağlı olarak sonuç alınamadı.

Tartışma ve Sonuç

p16 (CDKN2A) HD'nin FISH analizi, Bap1 İHK'sına oranla daha spesifik ancak pahalı, komplike ve laboratuvar altyapısı gerektirmektedir. FISH analizinde önemli iki noktaya dikkat çekmek istedik. Mikroskopik değerlendirmede en zorlayıcı taraf inflamatuvar hücreler ve hücre debrisleri arasında mezotel hücrelerinin tespiti oldu. Güvenilir sonuçlar için atipik mezotel hücrelerinin yoğun olduğu alanlardan tekrar küçük hücre bloklarının hazırlanması ve skorlamada iri nükleuslu, nükleer sınırları net izole hücreler veya yapısal paternin seçilebildiği grupların dikkate alınması gerektiği düşünüldü. Diğer bir nokta, düşük hücresellik nedeniyle yanlış negatif sonuçlar ile karşılaşmamak ve reaktif mezotel hücre kontaminasyonunun etkisini azaltabilmek için en az 100 hücre sayılması gerektiğidir.

Çalışmamız, mezotelyomanın endemik olduğu bölgemizde Bap1 kaybı ve p16 (CDKN2A) HD oranlarının araştırıldığı ilk seridir. Atipik mezotelyal proliferasyon tanıli efüzyon örneklerine bu testler yapıldığı taktirde olguların %86'sının mezotelyoma yönünde yorumlanabileceği görüldü. Klinik ve radyolojik olarak şüpheli olgularda ilk aşamada Bap1 İHK'sı kullanılmalıdır. Sitolojiye özgü sınırlamaları ve zorlukları olmakla birlikte, seçili olgularda hücre bloklarına uygulanan p16 (CDKN2A) FISH analizinin tanıya katkı sağlayacağı görüldü.

PSS-132 [Sitopatoloji] [Özet Metin]

TİROİD SİTOLOJİSİNDE ARAF: ARA FOLLİKÜLER LEZYONLAR

Mervenur Şahin, Dilek İlgici Ece

SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Folliküler paternli lezyonlar tiroid nodüllerinin büyük bölümünü oluşturur. Bu nodüller non-neoplastik lezyonlar yanı sıra neoplastik (benign veya malign) lezyonları kapsar. Mikrofolliküler paternli lezyonlar, sitolojik örneklerde Bethesda sınıflamasına göre, hücresellikleri ile ilişkili olarak Önemi Belirsiz Atipi (ÖBA) veya Folliküler Neoplazi/kuşkulu (FN) kategoride tanımlanır. Farklı antiteleri içermekle birlikte benzer morfolojik özellikleri gösteren ve bazen gereksiz cerrahi ile sonuçlanabilen bu grup tiroid sitolojisinin ara (gri zon) folliküler lezyonlar kategorisini oluşturur. Bu çalışmada, mikrofolliküler paternli lezyonlarda detaylı sitomorfolojik değerlendirme ile neoplastik ve non-neoplastik nodül ayırımında yardımcı kriterlerin belirlenmesi, dolayısıyla doğru hastanın cerrahiye yönlendirilmesi ve gereksiz cerrahinin önlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Merkezimiz arşiv kayıtlarından Ocak 2015-Aralık 2022 tarihleri arasında Bethesda Sınıflamasına göre; mikrofolliküler patern baskınlığı nedeniyle ÖBA ve FN tanısı almış hastalar tarandı. Çalışmaya cerrahi rezeksiyonu da bulunan 59 ince iğne aspirasyonu (İİA) dahil edildi. Sitolojik örnekler sellülarite, yapısal ve hücresele (nükleus, sitoplazma) özellikleri yanı sıra eşlik eden komponentler (kolloid, makrofaj vb.) açısından tekrar gözden geçirildi. Sitomorfolojik kriterler hem sıvı bazlı yayma (SBY) hem de hücre bloğu (HB) örneklerinde ayrı ayrı değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma kapsamına alınan 59 (44 kadın, 15 erkek) hastanın yaşları 22-74 (48,5 ±14,3) arasında değişmekte idi. Hastaların 15 (%25,4)'inde sadece SBY, 17 (%28,9)'sinde hem HB hem SBY, 27 (%45,7)'sinde ise sadece HB değerlendirildi. Rezeksiyon materyallerinde gözlenen nodüllerin 32 (%54)'si nonneoplastik, 27(%46)'si neoplastikti. Sıvı bazlı yaymalar genel olarak hiposellüler nitelikte [non-neoplastik nodül: 11(%64,7), neoplastik nodül: 8(% 53,3)] idi. Nükleusun; non-neoplastik nodüllerin 11(%64,7)'inde küçük (≤ 2 eritrosit), neoplastik nodüllerin 11(%73,3)'inde büyük (> 2 eritrosit) boyutta olduğu belirlendi (p=0,031). Neoplastik nodüllerin 11(%73,3)'inde nükleer hipokromazi dikkati çekti (p=0,067). Nükleer kalabalıklaşma nodüllerin büyük bölümünde (non-neoplastik: 14(%82,4), neoplastik 14(%93,3) izlendi. Diğer kriterlerde de neoplastik ve non-neoplastik nodüller arasında belirgin fark gözlenmedi.

Sonuç: Çalışmada; SBY'larda; büyük ve hipokromatik nükleus varlığının neoplastik nodül yönünde anlamlı kriterler olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte nükleer kalabalıklaşmanın neoplastik nodül açısından yönlendirici olmadığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gri zon lezyon, foliküler patern baskın, sıvı bazlı sitoloji, tiroid sitolojisi

PSS-133 [Sitopatoloji] [Özet Metin]

PEDİATRİK HASTA GRUBUNDA TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tuğba Taşkın Türkmenoğlu, Tolga Bağlan
Etilik Şehir Hastanesi, Ankara

ÖZET

Amaç: Tiroid nodüllerin sitolojik değerlendirilmesinde Bethesda sistemi yaygın olarak kullanılmakla birlikte pediatrik yaş grubunda tiroid ince iğne aspirasyonu oldukça az olarak yapılmaktadır. Bu çalışmamızdaki amaç pediatrik hastalarda tiroid nodüllerinin ince iğne aspirasyon sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında Ankara Etilik Şehir Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'n-

da tiroid ince iğne aspirasyonu değerlendirilen 13 hastaya ait toplam 17 adet olgu çalışma kapsamında alındı. Hastaların demografik bilgileri, sitoloji ve patoloji tanıları ile radyolojik bulguları değerlendirildi.

Bulgular: 11 olgu kadın, 2 olgu erkekti. Olguların yaş ortalaması 13.5 (aralık, 6-17 yaş) olarak saptandı. Nodüllerin ortalama boyutu 17 mm (aralık, 8-33 mm) olarak bulundu. Benign tanı kategorisinde değerlendirilen 1 olgu McCune Albright sendromu, önemi belirsiz atipi kategorisinde değerlendirilen 1 olgu konjenital hipotiroidi ile takip edilmekteydi. Olguların sitolojik tanıları Tablo 1'de paylaşıldı. 2 olguda İİA tanıları takiben operasyon yapıldı. Folliküler neoplazi kuşkusu tanısı verilen bir olgunun operasyon sonucu papiller tiroid karsinomu, folliküler subtip ve papiller tiroid karsinomu tanısı verilen bir olgunun patoloji tanısı papiller tiroid karsinomu, klasik subtip olarak raporlandı.

Sonuç: Çalışmamızda 13 pediatrik hastaya ait toplam 17 adet tiroid ince aspirasyonu sonucu paylaşılmıştır. Cerrahiye gönderilen 2 olgumuzun doku tanılarının malign olduğu dikkati çekti.

Anahtar Kelimeler: İnce iğne aspirasyonu, pediatrik, tiroid

PSS-134 [Endokrin Patoloji]

ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ ADRENAL NEOPLAZİ TANILI OLGULARIMIZ-11 YILLIK SERİ

Rabia Dolek, Özlem Saraydaroğlu

Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

Giriş: Adrenal tümörler, adrenal medulla veya korteks kaynaklı olmalarına göre sınıflandırılmaktadır. Çocukluk çağında, adrenal tümörlerin insidansı diğer tümörlere göre daha düşüktür. Adrenal kortikal tümörler (AKT), tüm çocukluk çağı tümörlerinin %0,2'sini, adrenal tümörlerin %5-6'sını oluşturmaktadır. Bu grupta en sık adrenokortikal karsinom görülmektedir. Adrenal medulla tümörleri (AMT) ise adrenal tümörlerin büyük çoğunluğunu oluşturur ve tüm çocukluk çağı tümörlerinin %7-10'udur. Bu grupta en sık görülen tümör nöroblastomdur.

Adrenal yerleşimli bir kitle saptanması durumunda, hastanın klinik öyküsü, kitlenin boyutu, radyolojik ve histopatolojik özellikler tedavi seçimini belirleyebilmektedir. Çalışmamızda, çocukluk çağında gördüğümüz adrenal neoplazilerin klinikopatolojik özelliklerin ortaya konması ve bu özelliklerin literatürdeki bilgilerle uyumluluğunun karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Olgular: Çalışmamızda, 2011-2022 yılları arasında adrenalectomi materyalinden adrenal korteks veya medulla kaynaklı neoplazi tanısı almış, 0-18 yaş aralığındaki 64 olgu klinik ve histopatolojik özellikleri açısından incelenmiştir. Olgularda en sık başvuru şikayeti karın ağrısıyken (n=15, %23,4) 10 olguda (%15,6) kitle

insidental olarak saptanmıştır. Ortalama tanı yaşı 4,2' dir. Tümör çapı 1-18 cm aralığında olup ortalama 5,3 cm'dir. Olguların takip süresi 0-12 yıl arasında değişmektedir ve ortalama takip süresi 3,9 yıldır.

Adrenal medulla kaynaklı 53 olgu (%82,8), adrenal korteks kaynaklı 11 olgu (%17,2) saptanmıştır. AKT'si olan olgulardan 6'sı (%54,5) adrenokortikal karsinom, 2'si (%18,2) malignite potansiyeli belirsiz adrenokortikal neoplazi, 3'ü (%27,3) adrenokortikal adenom tanısı almıştır. AMT tanısı olan; nöroblastom tanılı 38 (%71,7), ganglionöroblastom tanılı 7 (%13,2), ganglionörom tanılı 6 (%11,3), feokromasitom tanılı 2 (%3,8) olgu bulunmaktadır.

Sonuç: Patolojik inceleme, adrenal medulla veya korteks kaynaklı neoplazilerin tanısında, tedavisinin ve prognozunun belirlenmesinde temel bileşendir. Çocukluk çağındaki adrenal tümörler yetişkinlerdeki göre farklı klinik, histopatolojik ve prognostik özellikler göstermektedir. Çocukluk çağındaki bu tümörlerin tanısının, tedavisinin ve prognozunun belirlenmesinde; hasta yaşı, tümör boyutu, tümör ağırlığı, neoadjuvan tedavi bilgisi gibi klinik özellikler de oldukça önemlidir. Olgular klinik, radyolojik ve patolojik bilgileriyle birlikte değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı adrenal neoplazileri, adrenokortikal karsinom, nöroblastom

Giriş

Çocukluk çağında, adrenal tümörlerin insidansı diğer tümörlere göre daha düşüktür (1, 2). Adrenal kortikal tümörler (AKT), tüm çocukluk çağı tümörlerinin %0,2'sini, adrenal tümörlerin %5-6'sını oluşturmaktadır (3, 4). Bu grupta en sık adrenokortikal karsinom görülmektedir. Adrenal medulla tümörleri (AMT) ise adrenal tümörlerin büyük çoğunluğunu oluşturur ve tüm çocukluk çağı tümörlerinin %7-10'udur. Bu grupta en sık görülen tümör nöroblastomdur (2, 5, 6).

Adrenal yerleşimli bir kitle saptanması durumunda, hastanın klinik öyküsü, kitlenin boyutu, radyolojik ve histopatolojik özellikler tedavi seçimini belirleyebilmektedir (7). Çalışmamızda, çocukluk çağında gördüğümüz adrenal neoplazilerin klinikopatolojik özelliklerin ortaya konması ve bu özelliklerin literatürdeki bilgilerle uyumluluğunun karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 2011-2022 yılları arasında, fakültemiz Patoloji Ana Bilim Dalı'nda, adrenalektomi materyalinden adrenal korteks veya medulla kaynaklı neoplazi tanısı almış, 0-18 yaş aralığındaki 64 olgu ele alınmıştır. Klinik özellikler, histopatolojik bulgular, nüks, metastaz, sağ kalım bilgileri literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Bulgular

Adrenal medulla kaynaklı neoplazi tanısı olan 53 (%82,8), korteks kaynaklı neoplazi tanısı alan 11 (%17,2) olgumuz mevcuttur. Olgularımızın yarısı (n=32) kadın, yarısı (n=32) erkektir. Yaş aralığı 0-18 olup ortalama tanı yaşı 4, 2'dir. Tümör çapı

1-18 cm aralığında olup ortalama 5,3 cm'dir. Olguların takip süresi 0-12 yıl arasında değişmektedir ve ortalama takip süresi 3,9 yıldır.

AKT'si olan olgulardan 6'sı (%54,5) adrenokortikal karsinom, 2'si (%18,2) malignite potansiyeli belirsiz adrenokortikal neoplazi, 3'ü (%27,3) adrenokortikal adenom tanısı almıştır. En sık başvuru şikayeti puberte prekoks bulgularıdır (n=4, %36,3). Karın ağrısı 3 olguda (27,3), baş ağrısı 2 olguda (%18,2), bacaklarda şişlik 1 olguda (%9,1) ilk başvuru şikayettir. 1 olguda (%9,1) ise kitle insidental olarak saptanmıştır. AKT'si olan olguların 4'ü (36,4) kadın, 7'si (%63,6) erkektir. AKT'lerde ortalama tanı yaşı 6, 4, ortalama tümör çapı 6 cm'dir. Tümör boyutu 10, 5 cm üzerinde olan 1 olgu mevcuttur. 11 olgudan, adrenokortikal karsinom tanılı 1 olguda metastaz mevcuttur. Adrenokortikal karsinom tanılı 1 olgu hayatını kaybetmiştir.

Malignite potansiyeli belirsiz adrenokortikal neoplazi tanılı 2 olgu mevcuttur. Her iki olgu da tarafımıza konsültasyon amacıyla gönderilmiş olduğundan tümör boyutu ve ağırlığı hakkında bilgiye ulaşamamıştır. İlk olguda korteksten düzensiz bir sınırla ayrılan, kapsülsüz tümöral doku izlenmiştir. Tümör hücreleri bazı alanlarda belirgin nükleer pleomorfizm göstermekle birlikte belirgin mitotik aktivite izlenmemiştir. Ki67 proliferatif aktivite indeksi düşük olarak bulunmuştur. Vasküler invazyon, nekroz, atipik mitoz saptanmamıştır. Diğer olguda çevre korteksten düzgün bir sınırla ayrılan kapsüllü tümöral doku izlenmiştir. Kapsül invazyonu, vasküler invazyon, nekroz, atipik mitoz izlenmeyen tümörde 20 büyük büyütme alanında (BBA) 4-5 adet mitoz tespit edilmiştir. Ki67 proliferatif aktivite indeksi %12-15 olarak bulunmuştur. Pediatrik AKT'lerin sınıflandırılması için kullanılan Wieneke kriterleri dikkate alındığında olgular benign kategoride yer alabilir. Ancak ilk olguda nükleer pleomorfizmin belirgin olması; diğer olguda ise Ki67 proliferasyon indeksinin yüksek olması nedeniyle olgular malignite potansiyeli belirsiz adrenokortikal neoplazi olarak değerlendirilmiştir.

Adrenokortikal adenom tanısı alan 3 olgumuz mevcuttur. Her üç olguda da çevre korteksten düzgün bir kapsül yapısı ile ayrılan tümöral lezyon izlenmiştir. Tümör boyutları 1,3-6,5 cm arasında değişmektedir. Üç olguda da kapsüler invazyon, vasküler invazyon, tümör nekrozu, artmış mitotik aktivite, atipik mitoz bulgularına rastlanmamıştır.

AMT tanısı olan; nöroblastom tanılı 38 (%71,7), ganglionöroblastom tanılı 7 (%13,2), ganglionörom tanılı 6 (%11,3), feokromasitom tanılı 2 (%3,8) olgu bulunmaktadır. Olguların en sık başvuru şikayetleri karın ağrısı (n=12, %22,6) ile ateş ve kusmadır (n=12, %22,6). Karın, göz, bacak gibi vücut bölgelerinde şişlik 10 olguda (%18,9); eklem ağrısı 6 olguda (%11,3); baş ağrısı 1 olguda (%1,9); puberte prekoks izlenen semptomlar 2 olguda (%3,8); idrar miktarında azalma 1 olguda (%1,9) ilk başvuru şikayettir. 9 olguda (%17) kitle insidental olarak saptanmıştır. Olguların 28'i (%52,9) kadın, 25'i (%47,1) erkektir. Bu olgularda ortalama tanı yaşı 3,7 iken

ortalama tümör çapı 5,2 cm'dir. Nöroblastom tanılı olguların 9'unda, ganglionöroblastom tanılı 1 olguda tedaviye sekonder matürasyon bulguları bulunmaktadır. Nöroblastom ve ganglionöroblastom tanılı 32 olguda metastaz mevcuttur. 14 olgu hastalığa bağlı sebeplerle hayatı kaybetmiştir.

Tartışma ve Sonuç

AKT'ler pediatrik popülasyonda oldukça nadirdir ve bu grubun büyük çoğunluğunu adrenokortikal karsinomlar oluşturmaktadır (8). Kadınlarda daha sık olarak görülmektedir. Pediatrik popülasyonda endokrin disfonksiyona bağlı semptomlar erişkin yaş grubundakilere göre daha yaygındır (9, 10). Hastaların büyük çoğunluğu virilizasyon semptomları ile başvurur (11). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak AKT'lerin çoğunluğu (%54,5) adrenokortikal karsinomdur ve en sık başvuru şikayeti penis büyümesi, pubik kıllanma, akne gibi puberte prekoks bulgularıdır. Literatürden farklı olarak erkek cinsiyet ağırlıktadır (K/E=4/7). AKT'ler birinci ve dördüncü dekatlarda olmak üzere iki yaş grubunda pik yapmaktadır. Çocuklarda tipik olarak ilk 5 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır ve ortalama tanı yaşı 4'tür (11). Olgularımızın tanı anındaki yaşları 0-17 arasında değişmekte olup ortalama tanı yaşı 6,4 olarak bulunmuştur.

AKT'lerin sınıflandırılması için yapılan çeşitli çalışmalarda spesifik kriterler tanımlanmıştır. 2002 yılında revize edilen Modifiye Weiss kriterleri en yaygın kullanılan skorlama sistemlerinden biridir (12, 13). Çocukluk çağındaki adrenal tümörler yetişkinlerdekinden farklı klinik, histopatolojik ve prognostik özellikler göstermektedir (8). Wieneke ve ark. (8) pediatrik AKT'ler için, prognostik anlamlılığı bulunan bir skorlama sistemi önermişlerdir. Bu skorlama sisteminde tümörün histopatolojik özelliklerine ek olarak, ağırlık ve boyut gibi makroskobik özellikleri de yer almaktadır.

AKT tanısı olan 11 olgumuzdan, Wieneke kriterlerine göre 6'sı adrenokortikal karsinom, 2'si malignite potansiyeli belirsiz adrenokortikal neoplazi, 3'ü adrenokortikal adenom tanısı almıştır. Malignite potansiyeli belirsiz adrenokortikal neoplazi tanısı alan olgularımız Wieneke kriterlerini karşılamamaktadır. Ancak Wieneke kriterlerinin güvenilirliğinin araştırıldığı çalışmalar, bu risk sınıflandırmasının güvenilirlikten yoksun olduğunu belirtmiştir (14, 15). Bazı çalışmalarda, daha başarılı bir sınıflandırma için hasta yaşı, Ki67 proliferasyon indeksi, Fuhrmann nükleer derecelendirmesi gibi ek kriterlerin gerekliliği vurgulanmıştır (14-16). Çalışmamızdaki olgularda tümör boyutu ve ağırlığı hakkında bilgimiz olmamasının yanı sıra nükleer pleomorfizmin belirgin olması ve Ki67 proliferatif aktivite indeksinin yüksek olması nedeniyle bu yönde tanı verilmiştir.

Tümör boyutu AKT'lerin prognozunu belirlemede en önemli prognostik faktörlerden birisidir (17, 18). Bağımsız bir prognostik faktör olmamasına rağmen tümör boyutunun >10,5 cm olması kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (8). Bu tümörlerde cerrahi, sağkalımı uzattığı gösterilmiş temel tedavi yöntemidir. Tümör boyutu ile de ilişkili olarak inkomplet rezeksiyon

kötü prognozla ilişkilidir. Kemoterapinin etkinliği ise adrenokortikal karsinomların nadir görülen tümörler olmaları nedeniyle tam olarak aydınlatılamamıştır (11). Çalışmamızda adrenokortikal karsinom tanılı 2 olgumuz cerrahiye ek olarak kemoterapi tedavisi almıştır. Bu olgulardan biri, 7 yaşında iken tanı aldıktan 8 ay sonra, kemoterapi tedavisi gördüğü sırada hayatını kaybetmiştir. Diğer adrenokortikal karsinom tanılı olgularımız hayatta olup takip süreleri 2-10 yıl arasında değişmektedir. Hayatını kaybeden olgumuzda tümör boyutu 14 cm olup diğer adrenokortikal karsinom olgularımızın tamamında tümör boyutunun <10, 5 cm olması sağkalım ile ilişkilendirilebilir.

Nöroblastik tümörler, primordial nöral krest hücrelerinden gelişen, sempatik sinir sisteminin embriyonel tümörleridir (19). Yaklaşık %40-47'si adrenal medulladan; diğerleri abdominal, torasik, pelvik ve servikal sempatik ganglialardan kaynaklanmaktadır (20, 21). Nöroblastik tümörler, schwannian stromanın ve nöroblastik hücrelerin varlığı ve yaygınlığına göre nöroblastom, ganglionöroblastom ve ganglionörom olarak sınıflandırılmaktadır (22). Bu sınıflandırma tümör davranışını ve hasta prognozunu belirlemeye yardımcıdır (23). Nöroblastom, çocukluk çağında en sık görülen ekstrakraniyal solid tümördür ve en sık görülen adrenal tümördür (5,24). Genellikle 5 yaş altındaki çocukları etkilemektedir (19). Çalışmamızda adrenal tümör tanılı olgularımızın %59,4'ü; AMT tanılı olgularımızın %71,7'si nöroblastomdan oluşmaktadır. Nöroblastom tanılı olgularımızda 2 olgu dışında tamamı 5 yaş altındadır. 5 yaş üzerindeki olguların yaşları 12 ve 18'dir.

Histolojik sınıflandırmaya ek olarak hasta yaşı, tümör evresi, tümör farklılaşma derecesi ve tümörün moleküler patogenezi, risk grubu sınıflandırması ve hastaların tedavisinin belirlenmesi için önemlidir (23). Tanı anında yaşın >18 ay olması, MYCN amplifikasyonu ve metastaz varlığı kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (25, 26). Yüksek risk grubunda yer alan hastalarda, hastalıktan bağımsız sağkalım %50'nin altına düşmektedir (27). AMT tanısı alan, klinik bilgisine ulaşılabilen 53 olgumuzdan 14'ü hastalığa bağlı sebeplerle hayatı kaybetmiştir. Hayatını kaybeden nöroblastik tümör tanılı olgularımızın tamamının tanı anındaki yaşları 18 ayın üzerindedir. Bu olgulardan 2'si hariç tamamında metastaz mevcuttur. Olgularımızda gözlenen bulgular literatür ile uyumlu görünmektedir. Ancak MYCN amplifikasyonu için genetik incelemenin yapılamıyor olmasının hastaların uygun tedavi almasını engellediği yönünde düşünülmüştür.

Paragangliomlar, nöroendokrin tümörler olup sempatik veya parasempatik ganglialardan kaynaklanmaktadır. Feokromasitom terimi ise adrenal medulla kökenli paragangliomlar için kullanılmaktadır (22). Pediatrik yaş grubunda feokromasitom nadir olarak izlenmektedir. Ancak fark edilmezse önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidirler (28). Feokromasitomların yaklaşık %15-25'inde metastaz gelişmektedir ve metastaz varlığında 5 yıllık sağkalım %43-69'dur. Tanı anından 20 yıl sonra bile metastaz görülebildiği belirtilmiştir.

Bu nedenle feokromositom tanıli olguların ömür boyu takibi önerilmektedir. Ayrıca feokromasitom tanısı ailesel sendromlar açısından ileri araştırma yapılmasını gerektirmektedir (29). Çalışmamızda feokromasitom tanıli 2 olgumuz mevcuttur. Olgularımız baş ağrısı ve karın ağrısı şikayetleriyle başvurmuştur. Her iki olguda da metastaz saptanmamıştır. Tanı aldıktan 1 yıl sonra takip dışı kalan olgularda genetik inceleme yapıp yapılmadığı bilinmemektedir.

Sonuç olarak, patolojik inceleme adrenal medulla veya korteks kaynaklı neoplazilerin tanısında, tedavisinin ve prognozunun belirlenmesinde temel bileşendir. Çocukluk çağında gördüğümüz adrenal neoplaziler birbirinden oldukça farklı prognozlara sahiptir. Tümör boyutu, tümör ağırlığı, çevre organlara yayılım, vena kava invazyonu, venöz invazyon, kapsüler invazyon, tümör nekrozu varlığı, mitoz sayısı, diferansiyasyon derecesi, metastaz varlığı gibi bulgular tümörün histolojik alt tipini belirlediği gibi bize prognoz hakkında da fikir vermektedir. Histolojik tanının makroskopik incelemeden başladığı bu tümörlerde patoloğlara büyük rol düşmektedir.

Kaynaklar

- Lin X, Wu D, Chen C, Zheng N. Clinical characteristics of adrenal tumors in children: a retrospective review of a 15-year single-center experience. *Int Urol Nephrol*. 2017 Mar 17; 49 (3) :381–5.
- Hubertus J, Pohl A, Schmid I, Von Schweinitz D. Laparoscopic Adrenalectomy is Feasible for Suspected Adrenal Tumors in Children Younger than 24 Months of Age - But is it Always Justified? *Klin Padiatr*. 2016 Feb 29; 228 (3) :135–8.
- Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP, Rodriguez-Galindo C. The International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry initiative: Contributions to clinical, biological, and treatment advances in pediatric adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Mar; 351 (1) :37–43.
- Picard C, Orbach D, Carton M, Brugieres L, Renaudin K, Aubert S, et al. Revisiting the role of the pathological grading in pediatric adrenal cortical tumors: results from a national cohort study with pathological review. *Modern Pathology*. 2019 Apr 1; 32 (4) :546–59.
- Rees MA, Morin CE, Behr GG, Davis JC, Lai H, Morani AC, et al. Imaging of pediatric adrenal tumors: A COG Diagnostic Imaging Committee/SPR Oncology Committee White Paper. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Jun 4; 70 (S4).
- Chen S, Yang R, Hu X, Li Z. Pediatric Patients with Adrenal Neuroblastoma: A SEER Analysis, 2004-2013.
- Emre Ş, Özcan R, Bakır AC, Kuruoğlu S, Çomunoğlu N, Şen HS, et al. Adrenal masses in children: Imaging, surgical treatment and outcome. *Asian J Surg*. 2020 Jan 1; 43 (1) :207–12.
- Wieneke JA, Thompson LDR, Heffess CS. Adrenal Cortical Neoplasms in the Pediatric Population A Clinicopathologic and Immunophenotypic Analysis of 83 Patients [Internet]. 2003. Available from: <http://journals.lww.com/ajsp>
- Erickson LA. Challenges in surgical pathology of adrenocortical tumours. *Histopathology*. 2018 Jan; 72 (1) :82–96.
- Martins-Filho SN, Almeida MQ, Soares I, Wakamatsu A, Alves VAF, Fragoso MCB V., et al. Clinical Impact of Pathological Features Including the Ki-67 Labeling Index on Diagnosis and Prognosis of Adult and Pediatric Adrenocortical Tumors. *Endocr Pathol*. 2021 Jun 14; 32 (2) :288–300.
- Pinto EM, Zambetti GP, Rodriguez-Galindo C. Pediatric adrenocortical tumours. Vol. 34, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. Bailliere Tindall Ltd; 2020.
- Lloyd R V. Adrenal cortical tumors, pheochromocytomas and paragangliomas. *Modern Pathology*. 2011 Apr; 24 (SUPPL. 2).
- Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Proye C, et al. Weiss System Revisited. *Am J Surg Pathol*. 2002 Dec; 26 (12) :1612–9.
- Riedmeier M, Thompson LDR, Molina CAF, Decarolis B, Härtel C, Schlegel PG, et al. Prognostic value of the Weiss and Wieneke (AFIP) scoring systems in pediatric ACC – a mini review. *Endocr Relat Cancer*. 2023 Feb 8; 30 (4).
- Picard C, Orbach D, Carton M, Brugieres L, Renaudin K, Aubert S, et al. Revisiting the role of the pathological grading in pediatric adrenal cortical tumors: results from a national cohort study with pathological review. *Modern Pathology*. 2019 Apr; 32 (4) :546–59.
- Jangir H, Ahuja I, Agarwal S, Jain V, Meena JP, Agarwala S, et al. Pediatric Adrenocortical Neoplasms: A Study Comparing Three Histopathological Scoring Systems. *Endocr Pathol*. 2023 Jun 9; 34 (2) :213–23.
- Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda ECM, Caran E, Oliveira-Filho AG, et al. Clinical and Outcome Characteristics of Children With Adrenocortical Tumors: A Report From the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *Journal of Clinical Oncology*. 2004 Mar 1; 22 (5) :838–45.
- Chudler RM, Kay R. Adrenocortical Carcinoma in Children. *Urologic Clinics of North America*. 1989 Aug; 16 (3) :469–79.
- Ponzoni M, Bachetti T, Corrias MV, Brignole C, Pastorino F, Calarco E, et al. Recent advances in the developmental origin of neuroblastoma: an overview. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2022 Mar 11; 41 (1) :92.
- Choi JH, Ro JY. Mediastinal neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: Pathology review and diagnostic approach. *Semin Diagn Pathol*. 2022 Mar; 39 (2) :120–30.
- Tsubota S, Kadomatsu K. Origin and initiation mechanisms of neuroblastoma. *Cell Tissue Res*. 2018 May 14; 372 (2) :211–21.
- Mete O, Asa SL, Gill AJ, Kimura N, de Krijger RR, Tischler A. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas. *Endocr Pathol*. 2022 Mar 13; 33 (1) :90–114.
- Jarzemowski JA. New Prognostic Indicators in Pediatric Adrenal Tumors: Neuroblastoma and Adrenal Cortical Tumors, Can We Predict When These Will Behave Badly? Vol.13, Surgical Pathology Clinics. W. B. Saunders; 2020. p. 625–41.
- Dong R, Yang R, Zhan Y, Lai HD, Ye CJ, Yao XY, et al. Single-Cell Characterization of Malignant Phenotypes and Developmental Trajectories of Adrenal Neuroblastoma. *Cancer Cell*. 2020 Nov; 38 (5) :716–733. e6.
- Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF, Cohn SL, London WB, Gastier-Foster JM, et al. Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Oct 10; 39 (29) :3229–41.

26. Moroz V, Machin D, Faldum A, Hero B, Iehara T, Mosseri V, et al. Changes over three decades in outcome and the prognostic influence of age-at-diagnosis in young patients with neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Eur J Cancer*. 2011 Mar; 47 (4) :561–71.
27. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Jan 10; 27 (2) :289–97.
28. Nazari MA, Jha A, Kuo MJM, Patel M, Prodanov T, Rosenblum JS, et al. Paediatric pheochromocytoma and paraganglioma: A clinical update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023 Jul 28;
29. Turin CG, Crenshaw MM, Fishbein L. Pheochromocytoma and paraganglioma: germline genetics and hereditary syndromes. *Endocrine Oncology*. 2022 Jul 1; 2 (1) :R65–77.