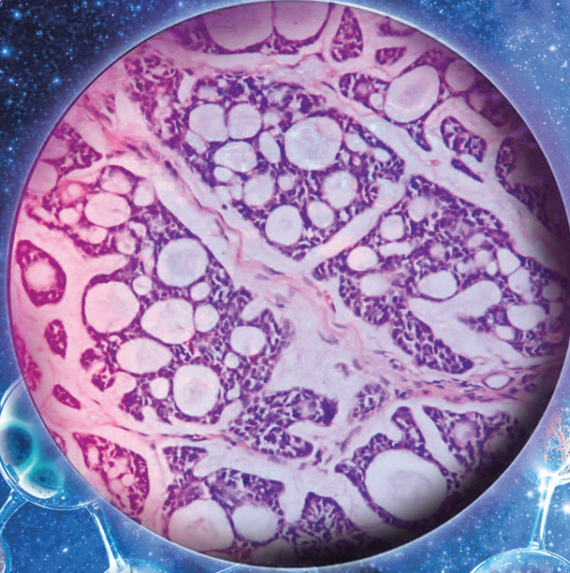




# 32. ULUSAL PATOLOJİ KONGRESİ



Poster Başı

Sözlü Sunum

Bildirileri

**25-29**  
**EKİM 2023**  
ROYAL SEGİNUS  
OTEL, ANTALYA

[www.patoloji2023.org](http://www.patoloji2023.org)

**100** YIL  
BİLİM ve  
CUMHURİYET





PBS-001 [Üropatoloji] [Özet Metin]

## ÜST ÜRİNER TOPLAYICI SİSTEM MALİGN TUMÖRLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK HİSTOPATOLOJİK VE PROGNOSTİK PARAMETRELERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Sedef Deniz Cevheroğlu Arıç<sup>1</sup>, Berna Aytaç Vuruşkan<sup>1</sup>,  
Güngör Arıç<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Bursa; Bursa  
Uludağ Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Bursa

<sup>2</sup>Bursa Şehir Hastanesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Bursa

### ÖZET

**Amaç:** Üst üriner toplayıcı sistem tümörleri nadir görülen tümörlerdir. Bu tümörlerde bir çok klinik, patolojik ve moleküler prognostik faktör tanımlanmıştır. Çalışmamızda, kısıtlı veri bulunan bu tümörlerden elde ettiğimiz histopatolojik verilerle, varolan çalışmalarını karşılaştırarak merkezimizin tecrübeleri ile literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmamızda 2006-2021 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan nefroüretrektomi ve üretrektomi materyalleri değerlendirildi. Noninvaziv papiller düşük/yüksek dereceli ürotelyal karsinomlar, invaziv düşük/yüksek dereceli ürotelyal karsinomlar, skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom tanısı almış, elektronik bilgi sistemi üzerinden patoloji kayıtları ve klinik takiplerine ulaşılabilen 131 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, lateralizasyon, multifokalite, tümör tipi, boyutu, büyüme paterni, evresi, varyant histolojik özellikleri, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz durumları, önceden mesane tümör varlığı, mesane nüksü ile birlikte sağ kalım süreleri birbiriyle karşılaştırılarak verilerin istatistiksel analizleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Tümör tipleri karşılaştırıldığında cinsiyet ve yaş bakımından gruplar homojen olup olgular en sık renal pelvis lokalizasyonundan tanı almıştır. Tümör tiplerinden noninvaziv papiller ürotelyal karsinomlar ile ürotelyal dışı karsinomlar arasında boyut farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. Tümör evreleri, multifokalite ve insitu varlığı değişkenlerinin sağkalmaya etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ürotelyal tümörlerin; lokalizasyona göre tümör evreleri farklılık göstermektedir. Büyüme paternine göre tümör boyutu ve evreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.

**Sonuç:** Çalışmamızda literatürle benzer ve farklı sonuçlarla karşılaşılmıştır. Nadir tümörler olmaları nedeniyle prognostik açıdan değerlendirme ve klinik yaklaşımların düzenlenmesi için daha fazla dataya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Renal pelvis, üreter, üst üriner toplayıcı sistem, prognoz, histopatolojik değerlendirme, sağkalm

PBS-002 [Üropatoloji] [Özet Metin]

## ALK REARAJMANI GÖSTEREN RENAL HÜCRELİ KARSİNOM: HİSTOMORFOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLER

Kutsal Doğan<sup>1</sup>, Evrim Önder<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zonguldak Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi, Zonguldak

<sup>2</sup>T. C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara

### ÖZET

**Amaç:** ALK rearanjmanı gösteren renal hücreli karsinom (ALK-RHK), Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 yılında yayınladığı "Üriner Sistem ve Erkek Genital Organları Tümörleri Sınıflandırması" kitabında provizyonel antite olarak yer almaktadır. 2022 yılında yayınlanan DSÖ "Üriner ve Erkek Genital Tümörleri" kitabında, ALK-RHK tanımlanmış bir antite olarak dahil edilmiştir. Son zamanlarda artan çalışmalarla birlikte ALK-RHK sayısında artış bildirilmiştir. ALK geni son zamanlarda geliştirilen hedefe yönelik tedavi yöntemleri için seçilen genlerden biridir. ALK inhibitörlerine klinik yanıt veren ALK rearanjmanı gösteren renal hücreli karsinomların bildirilmesi bu olgulara yönelik hedeflenebilir terapötik seçenek sunmaktadır. Bu çalışmada farklı histomorfolojik özellikler gösterebilen ALK-RHK olgularının belirgin ve yaygın morfolojik özelliklerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Renal hücreli karsinom tanısı almış 276 olgu retrospektif olarak bir deneyimli üropatolog ve bir genel patolog tarafından histomorfolojik, immünohistokimyasal ve prognostik özellikleri açısından yeniden değerlendirilmiştir. ALK rearanjmanı taraması amacıyla ALK immünohistokimyası kullanılmıştır. İmmünohistokimyasal olarak pozitif olan olgularda FISH yöntemiyle ALK rearanjmanı doğrulanmıştır.

**Bulgular:** 276 olgu arasından sekiz olguda immünohistokimyasal olarak ALK pozitifliği saptanmıştır. Bu olguların üçünde FISH ile %15'in üzerinde (%21, %20 ve %18 oranlarında) ayrılma (break-apart) saptanmıştır. Üç olgu farklı histomorfolojik ve immünohistokimyasal özellikler sergilemektedir. Olgular öncesinde berrak hücreli renal hücreli karsinom, papiller renal hücreli karsinom ve kromofob renal hücreli karsinom tanısı almıştır. Üç olguda ALK immünohistokimyası ile perinükleer, zayıf sitoplazmik ve membranöz olmak üzere farklı boyanma paternleri izlenmiştir. Olgulardan biri 6 ay sonra hastalıktan ölmüştür. Diğer 2 olgu çalışma sırasında 16 ve 24 aydır tümör bulgusu göstermeksizin sağdır.

**Sonuç:** Çalışmamızda 3 ALK-RHK olgusu tespit edilerek histomorfolojik, immünohistokimyasal özellikleri tanımlanmıştır. ALK-RHK'lar nadir tümörler olup değişken histopatolojik özellikler göstermektedir. ALK-RHK tanı sürecinde immünohistokimyasal ile taramanın yanında tanının FISH ve dizileme

yöntemleri ile doğrulanması gerekmektedir. ALK inhibitörleri ile tedavi edilen ALK-RHK'larda tedaviye olumlu yanıt alındığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu bulgular, ALK-RHK'larda hedefe yönelik tedavi kullanımının önünü açmaktadır. Olguların ALK rearanjmanının tanı anında belirlenmesinin sağ-kalıma katkısı olacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** ALK, üropatoloji, renal hücreli karsinom, böbrek

PBS-003 [Üropatoloji] [Özet Metin]

### MESANENİN NONİNVAZİV PAPİLLER ÜROTELYAL KARSİNOMLARINDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL PANELİN PROGNOSTİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Sumru Çağaptay<sup>1</sup>, Muhammed Selçuk Özer<sup>2</sup>, Hülya Ellidokuz<sup>3</sup>, Volkan Şen<sup>2</sup>, Kutsal Yörükoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD, İzmir

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Prevaltif Onkoloji AD, İzmir

#### ÖZET

**Amaç:** Mesane karsinomlarının biyolojik davranışını öngörmek için ortaya çıkan moleküler sınıflandırmanın maliyet etkin biçimde alternatifi olabilecek immünohistokimyasal panel arayışı pek çok çalışmanın konusunu oluşturmaktadır (1-3). Çalışmamızda, uzun dönemli sistoskopi takipleri nedeni ile sağlık sistemlerine ve hastalara yüksek maliyeti olan invaziv olmayan ürotelyal karsinomların klinik davranışının daha iyi anlaşılması ve elde edilen verilerin uygun maliyet etkin takip rejimlerinin oluşturulmasına katkı sunması hedeflenmektedir. Bu amaç doğrultusunda, invaziv olmayan ürotelyal karsinomların p53, Ki-67, sitokeratin 5/6, CD44, GATA-3 ve Sitokeratin 20 immünohistokimyasal belirleyicileri kullanılarak moleküler temelli olarak gruplandırılması ve gruplar arası prognostik farklılıkların ortaya konulması amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** 2017-2022 yılları arasında ürotelyal karsinom tanısı alan pTa evreli 184 hastanın immünohistokimyasal Ki-67 proliferatif aktivitesi (<%15 (negatif), > %15 (pozitif)), p53 (wild tip/mutant tip), sitokeratin 5/6, CD44, GATA-3 ve Sitokeratin 20 boyanma profili; yaş, cinsiyet, tümör derecesi, nüks durumu parametreleri ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Sitokeratin 20 pozitifliği ile nüks (p=.087) ve mutant tip p53 boyanması ile nüks (p=.488) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur. Yüksek Ki-67 proliferatif aktivitesi ile nüks arasında anlamlı ilişki vardır (p=.008). Sitokeratin 20 pozitifliği, yüksek Ki-67 proliferatif aktivitesi, mutant tip p53 boyanması ile yüksek tümör derecesi arasında anlamlı ilişki vardır (p=.000). Nükse kadar geçen ortalama süre 9, 9 ay olup

immünohistokimyasal belirleyicilerin boyanma durumları ile nükse kadar geçen süre arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

**Sonuç:** Moleküler sınıflandırmanın immünohistokimyasal belirleyiciler kullanılarak yapılmasını hedefleyen ve bu belirleyicilerin prognoz ilişkilerini ortaya koyan farklı çalışmalarda değişik paneller ile heterojen sonuçlar elde edilmiştir (2-5). Biz de çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ile literatürdeki immünohistokimyasal tabanlı moleküler sınıflandırmanın prognoz öngörüsündeki faydasının kısıtlı ve yetersiz olabileceğini; bununla birlikte sitokeratin 20, p53, Ki-67 belirleyicilerinin yüksek tümör derecesi ile ilişkili olduğu ve yüksek Ki-67 proliferatif aktivitesinin nüks öngörüsü için fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ürotelyal karsinom, immünohistokimya, moleküler

#### Kaynaklar

- Hong YM, Loughlin KR. Economic impact of tumor markers in bladder cancer surveillance. *Urology*.2008;71 (1) :131-135.
- Boustead GB, Fowler S, Swamy R, Kocklebergh R, Hounsoms L, Section of Oncology, BAUS. Stage, grade and pathological characteristics of bladder cancer in the UK: British Association of Urological Surgeons (BAUS) urological tumour registry. *BJU Int* 2014; 113:924-30.
- Rebola J, Aguiar P, Blanca A, et al. Predicting outcomes in non-muscle invasive (Ta/T1) bladder cancer: the role of molecular grade based on luminal/basal phenotype. *Virchows Arch*.2019;475 (4) :445-455.
- Bontoux C, Rialland T, Cussenot O, Compérat E. A four-antibody immunohistochemical panel can distinguish clinico-pathological clusters of urothelial carcinoma and reveals high concordance between primary tumor and lymph node metastases. *Virchows Arch*.2021;478 (4) :637-645.
- Rodriguez Pena MDC, Chaux A, Eich ML, et al. Immunohistochemical assessment of basal and luminal markers in non-muscle invasive urothelial carcinoma of bladder. *Virchows Arch*.2019;475 (3) :349-356.

PBS-004 [Üropatoloji] [Özet Metin]

### RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI TÜMÖRÜN DERECE ARTIŞI İLE İLİŞKİLİ KLİNİK VE TRANSREKTAL ULTRASON EŞLİĞİNDE (TRUS) YAPILAN BİYOPSİLERDEKİ HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER: DERECE GRUPLARIYLA BİR ANALİZ

Mustafa Özkaya<sup>1</sup>, Muhammed Fatih Şimşekoğlu<sup>1</sup>, Iclal Gurses<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**ÖZET**

**Amaç:** Günümüzde prostat kanseri (Pk) tanısı erken yaşlarda konulabilmektedir. Çoğu düşük-orta risk grubunda olan hastaların radikal prostatektomi (Rp) yapılanlarının yaklaşık yarısında tümörün histolojik derecesinin arttığı bilinmektedir. Bu durum aktif izlem ve/veya küratif tedavi seçeneklerinin zamanında değerlendirilmesi bakımından önemlidir. Amacımız transrektal ultrason eşliğinde biyopside (TRUS-Bx) asiner adenokarsinom tanısı konulup Rp yapılan olgularda tümörün histolojik derecesinin artışı ile ilişkili olabilecek klinik ve histopatolojik parametrelerin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** TRUS-Bx'de klasik asiner adenokarsinom tanısı konulan, metastazı olmayan ve Rp yapılan 205 hasta D'Amico risk sınıflamasına göre gruplandırıldı. Gruplar arasında hastaların klinik bilgileri, TRUS-Bx ve Rp spesmenlerinden elde edilen histopatolojik verileri karşılaştırıldı. Tümör derecesinin arttığı ve aynı kaldığı olgu grupları arasında klinik ve histopatolojik veriler multivariable analizle kıyaslanarak risk faktörleri belirlendi. Ayrıca TRUS-Bx'lerde görülen tümörsüz korlarda HGPN (tek ve  $\geq 2$  kor), perinöral invazyon (PNI) ve LVI'nun (lenfovasküler invazyon) bilinen prognostik faktörlerle ilişkileri incelendi.

**Bulgular:** Hastaların 72'si (%35.1) düşük, 95'i (%46.3) orta ve 38'i (%18.5) yüksek risk grubundaydı. Histolojik derece artışı olan olguların (n=38, %48) çoğu düşük risk grubundaydı (p<0.05). Multivariable regresyon analizinde ileri yaş, yüksek serum PSA,  $\geq 2$  tümörsüz korda HGPN ve PNI tümör derece yükselişine eden bağımsız risk faktörleriydi. Ayrıca düşük risk grubunda olmak diğerleriyle kıyaslandığında bağımsız risk faktörüydü. İleri yaş, yüksek PSA ve PSA dansitesi TRUS-Bx'de saptanan PNI'la, yüksek PSA ve PSA dansitesi ise LVI'la ilişkiliydi. TRUS-Bx'de PNI ve LVI görülen olgularda Rp sonrası pozitif cerrahi sınır ve tümör hacminin fazla olduğu görüldü. TRUS-Bx'de belirlenen  $\geq 2$  tümörsüz korda HGPN, PNI ve LVI'nun, daha fazla lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu bulundu.

**Sonuç:** TRUS-Bx'lerde tümörsüz korlarda HGPN'nin tek odakta dahi bulunması tümörün derece artışını göstermesi bakımından anlamlıdır. HGPN düşük ve orta risk grubunda fazladır. İleri yaş, yüksek serum PSA, düşük risk grubu olma ve PNI'nunda derece artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamız, biyopsilerde tümörsüz korlarda HGPN bulunmasının Rp'de tümörün derece artışı üzerine etkisini incelemesi bakımından özel ve önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Adenokarsinom, histolojik derece artışı, HGPN, prostat biyopsisi, radikal prostatektomi

PBS-005 [Üropatoloji]

## MESANE TRANSÜRETRAL REZEKSİYONU UYGULANMIŞ LARGE NESTED ÜROTELYAL KARSİNOM TANILI 31 OLGUNUN KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

*Ezgi Hacıhasanoğlu<sup>1</sup>, Yasemin Çakır<sup>2</sup>, Buket Bambul Sığırcı<sup>3</sup>, Yeşim Sağlıcan<sup>4</sup>, Kemal Behzatoğlu<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

<sup>3</sup>İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, İstanbul

<sup>4</sup>Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

**ÖZET**

**Amaç:** Large nested varyant ürotelyal karsinom (LNUK) oldukça nadir görülen, hemen daima invaziv, inverted büyüme paterni gösteren, bland/düşük dereceli sitolojiye sahip ve bu yüzden önemli ayırıcı tanı problemlerine yol açan bir ürotelyal karsinom varyantıdır. Bu çalışmada mesane transüretal rezeksiyon (TUR) materyalinde tanı almış 31 LNUK olgusunun klinik ve histopatolojik özelliklerini sunacağız. Bu olgu serisi dünyanın en geniş mesane TUR LNUK serisidir.

**Gereç ve Yöntem:** Bir merkezde 2008-2017 yılları arasındaki mesane TUR materyallerinde varyant araştırması için yapılan arşiv taramasında tespit edilen ve başka bir merkezde 2017-2023 yılları arasında mesane TUR'da tanı alan LNUK olguları çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait klinik bilgiler hasta dosyalarından elde edildi. Olgulara ait tüm parafin bloklar hematoksilen-eozin boyası ile boyandı ve değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplamda 31 LNUK çalışmaya dahil edildi, insidensi %0, 7 idi. Yaş ortalaması 69.12 idi, hastaların 24'ü erkekti. Ortalama tümör çapı 4.8 cm idi. İnvaziv olmayan ürotelyal karsinom komponenti tüm vakalarda mevcuttu; 8'i düşük dereceli, 1'i yüksek dereceli idi, 22'si hem düşük hem yüksek derece içeriyordu. Olguların 10'u pT1 ve 21'i pT2 idi. Histolojik olarak; inverted büyüme tüm olgularda en belirgin paterni ve invaziv komponent orta-büyük yuvalardan oluşuyordu. Az olguda küçük yuvalar ve konvansiyonel ürotelyal karsinom şeklinde invazyon eşlik ediyordu. Olguların çoğunda dikkat çeken bir özellik de invaziv olmayan komponent ile lamina propria stroması arasında düzensizlik ve lenfositik cevaptı. Çoğu olguda invaziv olmayan komponentin periferinde/stroma sınırında küçük hücreli tomurcuklar görüldü. İnvaziv komponentin en dikkat çeken özelliği nükleer özelliklerin bland/düşük dereceli olmasıydı. Dört olguda lenfovasküler invazyon izlendi. 18 olgu için klinik izlem mevcuttu ve ortalama izlem süresi 59 aydı. Dört olguda metastaz vardı, 1 olgu hastalıktan öldü.

**Sonuç:** LNUK özellikle mesane TUR materyallerinde tanılabilir zorluklara neden olmaktadır. Tümörün büyük boyutu, invaziv olmayan yuvaların periferindeki düzensizlik, tomurcuklanma ve invaziv komponent çevresinde stromal reaksiyon-iltihabi reaksiyon doğru tanı için yol gösterici olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane, ürotelyal karsinom, large nested, TUR



## Giriş ve Amaç

Ürotelyal karsinomanın (ÜK) morfolojik spektrumu büyükçeşitlilik göstermektedir. Bu morfolojik varyantların bazıları, prognoz ve tedavi üzerinde önemli etkilere sahiptir ve bazıları da yanıtıcı morfolojisi nedeniyle patolojik tanıda zorluklara yol açmaktadır. Bu zorlayıcı varyantlardan biri de, son yıllarda tanımlanmış olan 'large nested' varyanttır. Large nested varyant ürotelyal karsinom (LNÜK) oldukça nadir görülen, hemen daima invaziv, inverted büyüme paterni gösteren, düşük dereceli sitolojik özelliklere sahip bir ürotelyal karsinom varyantıdır (1). 'Large nested'ta biri ilk kez 2011 yılında Cox ve Epstein tarafından ortaya atılmıştır (2). Bu varyant Dünya Sağlık Örgütü Ürogenital Sistem Tümörleri Sınıflaması'na 2016 yılında dahiledilmiştir.

LNÜK, inverted büyüme paterni ve düşük dereceli sitolojik özellikleri nedeniyle özellikle transüretral rezeksiyon (TUR) materyallerinde ayırıcı tanı problemlerine yol açmaktadır. İleri evrede prezente olabilmesi ve metastaz kapasitesi, mesane TUR materyallerinde bu varyant açısından oldukça dikkatli olmayı gerektirmektedir (3).

Bu çalışmada mesane TUR materyalinde tanı almış 31 LNÜK olgusunun klinik ve histopatolojik özellikleri sunulmaktadır. Bu olgu serisi şu ana kadar bildirilmiş en geniş mesane TUR LNÜK serisidir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 2008-2017 yılları arasında bir merkezde ve 2017-2023 yılları arasında ikinci bir merkezde incelenen ve ürotelyal karsinom tanısı alan tüm mesane TUR materyalleri elektronik arşivden taranarak bulundu. Hastalara ait klinik bilgiler hasta dosyalarından elde edildi. Mesane TUR materyallerine ait Hematoksilin-Eozin boyalı kesitler LNÜK açısından değerlendirildi. Large nested patern gösteren tüm olgular, yaş, cinsiyet, tümör boyutu, ürotelyal karsinomanın yüzey bileşeni ve derecesi, invazyon, stromal lenfoid infiltrasyon, anjiolenfatik invazyon, nekroz açısından değerlendirildi. Olguların klinik takiplerini hasta dosyalarından elde edildi. Bulguların bir kısmı daha önce yazarlar tarafından yayınlanmıştır (4).

## Bulgular

### 1. Klinik bulgular

Çalışmada ürotelyal karsinom tanısı almış toplam 4428 mesane TUR materyali değerlendirildi. Toplamda 31 LNÜK saptandı. LNÜK insidansı %0,7 idi. Olguların yaşları 33 ile 84 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 69 idi. Olguların yedisini kadın, yirmidördü erkekti. Tümör boyutu 1 cm ile 9 cm arasında değişmekte olup ortalama tümör çapı 4.8 cm idi.

### 2. Histopatolojik bulgular

Olgular histopatolojik olarak değerlendirildiğinde; inverted büyüme tüm olgularda en belirgin paterni ve invaziv komponent orta-büyük yuvalardan oluşuyordu (Resim 1). İki olguda küçük yuvalar ve dört olguda konvansiyonel ürotelyal karsinom şeklinde invazyon eşlik ediyordu. İnvaziv kom-

ponentinen dikkat çeken özelliği nükleer özelliklerin bland/düşük dereceli olmasıydı. İnvaziv olmayan ürotelyal karsinom komponenti tüm vakalarda mevcuttu; 8'i düşük dereceli, 1'i yüksek dereceliydi, 22'si hem düşük hem yüksek derece içeriyordu. Patolojik evre olguların 10'unda pT1 ve 21'inde pT2 idi. Histolojik olarak olguların %94'ünde dikkat çeken bir özellik invaziv olmayan komponent ile laminapropriastroma sınırsız izlenen düzensizlik ve lenfositik infiltrasyon idi (Resim 2). Ayrıca bir diğer dikkat çeken bulgu, invaziv olmayan komponentin periferinde/stroma sınırında küçük hücre gruplarının oluşması, tomurcuk (budding) olarak adlandırdığımız grupların olması idi (Resim 3). Bu bulgu olguların %71'inde mevcuttu. Dört olguda lenfovasküler invazyon izlendi.

### 3. Klinik takip bulguları

Klinik takip 18 olgu için mevcuttu, ortalama takip süresi 59 aydı. Dört olguda metastaz saptandı, bir olgu ise hastalıktan öldü. Serimize ait genel bilgiler, olguların histopatolojik özellikleri ve klinik takip bulguları sırasıyla Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3 olarak gösterilmiştir.

## Sonuç ve Tartışma

Large nested ürotelyal karsinom, Dünya Sağlık Örgütü Ürogenital Sistem Tümörleri Sınıflaması'na 2016 yılında eklenen, ürotelyal karsinomun en yeni varyantlarından biridir. Inverted büyüme paterni gösteren ürotelyal karsinom olarak tanımlanır. Bu varyant, lamina propria/muskularis propria içinde büyük yuvarlak karsinom yuvaları ile karakterizedir ve yüzey bileşeni ile aynı sitolojik özelliklere sahiptir (1, 2). Özellikle invazyon paterni dışında, düşük dereceli sitolojik özelliklere sahiptir. Ancak buna rağmen, large nested ürotelyal karsinom vakalarında ileri evrede tanı alma ve metastazın nadir olmadığı gösterilmiştir (2, 3).

Bu çalışmada, mesane TUR materyallerinde tanı almış 31 olgulu LNÜK serisi sunulmuştur. Bu varyantın TUR materyallerinde doğru tanı alması için morfolojik ipuçlarını bulma amacıyla çalışmaya sadece TUR materyalleri dahil edildi. Bilgimize göre, bu çalışma şimdiye kadar TUR materyallerinde LNÜK üzerine yapılan en geniş olgu serisini içermektedir.

Çalışmamızda genel olarak histopatolojik bulgular, daha önce yayınlanan iki seriye benzer niteliktedir (2, 3). Bu çalışmada özellikle mesane TUR materyallerinde bu varyantın tanınmasını kolaylaştırmayı amaçladık ve LNÜK'a dair daha fazla morfolojik ipucu bulmaya odaklandık. Çalışmamızda, tümör-stroma arayüzünün düzensizliği olguların %87'inde görülen bir bulgu olarak karşımıza çıktı. Bir diğer önemli bulgu olan tomurcuklanmayı ise orta büyüklükteki yuvaların stromal arayüzünde görülen küçük yuvalar olarak tanımladık ve olguların %71'inde bu bulguya rastladık.

Daha önceki çalışmalarda LNÜK'da metastatik yayılma ve tümörle ilişkili ölüm rapor edilmiştir (2, 3). Çalışmamızın dikkat çeken bir sonucu, yüksek lokal invazyon ve metastaz kapasitesine sahip olmalarına rağmen, yalnızca bir hastanın hastalıktan öldüğüdür. Bu durum LNÜK'ların düşük dereceli

histolojik özelliklerinin konvansiyonel ÜK'lara göre daha iyi bir prognoz sağlayabileceği düşüncesini akla getirmektedir.

Özetle; LNUK özellikle mesane TUR materyallerinde tanısal zorluklara neden olmaktadır. Histolojik olarak invaziv olmayan yuvaların periferindeki düzensizlik, tomurcuklanma ve invaziv komponent çevresinde stromal reaksiyon-iltihabi reaksiyon doğru tanı için yol gösterici olabilir.

### Kaynaklar

1. Urothelial tumours-infiltrating urothelial carcinoma. In: Moch HHP, Ulbright TM, Reuter VE, editors. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC; 2016. p.88-9.
2. Cox R, Epstein JI. Large nested variant of urothelial carcinoma: 23 cases mimicking von Brunn nests and inverted growth pattern of noninvasive papillary urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1337-42. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318222a653>.
3. Comperat E, McKenney JK, Hartmann A, Hes O, Bertz S, Varinot J, et al. Large nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathological study of 36 cases. *Histopathology* 2017;71:703.
4. Hacıhasanoğlu E, Behzatoğlu K. Large nested urothelial carcinoma: A clinicopathological study of 22 cases on transurethral resection materials. *Ann Diagn Pathol*.2019 Oct;42:7- 11. doi: 10.1016/j. anndiagpath.2019.06.005. Epub 2019 Jun 15. PMID:31302372.

PBS-006 [Üropatoloji]

## MESANENİN BAZALOİD KARSİNOMU ÜÇ OLGULUK SERİ: MESANE VE DİĞER VİSSERAL ORGAN BAZAL HÜCRELİ NEOPLAZİLERİNDE İSİMLENDİRME VE KLİNİKOPATOLOJİK YAKLAŞIM NASIL OLMALI?

Yeşim Sağlıcan<sup>1</sup>, Yaşar Ünlü<sup>2</sup>, Kemal Behzatoğlu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Acıbadem Üniversitesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi Patoloji Bölümü, Konya

<sup>3</sup>Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi Patoloji Bölümü, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Bazal hücre, deri, meme, tükürük bezleri, mesane, prostat gibi birçok organda bulunan bazalde yerleşen hücrelerdir. Bazal hücreli karsinomlar/bazaloid karsinom (BHK/BK) bulunduğu organın histolojik çeşitliliklerine/embriyolojik gelişimine bağlı olarak farklı paternler, variantlar ve farklı isimlendirmeler göstermektedirler. Mesanede ürotelyal veya skuamöz karsinom içermeyen ve sadece bazal hücrelerden oluşan karsinomlar çok nadirdir. Bu çalışmadaki amacımız, transüretral rezeksiyon materyalinde, mesanede ürotelyal karsinom komponenti içermeyen, belirgin pilomatriksoma-benzeri keratinizasyon (matriksiyel), sebasöz diferansiyasyon gösteren üç BK olgularını sunmak ve visseral organlardaki BHK/BK konseptini irdelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Olgular, bir merkezde 17 yıl içinde yaklaşık 2000 mesane transüretral rezeksiyon olgusu arasında BK histolojisine uyan olgular arandı. Hastalara ait klinik bulgular dosya arşivlerinden alındı. Ayrıca diğer visseral organlarda geniş bir BHK/BK makalelerine ulaşıldı ve olgularımızla birlikte BHK/BK konsepti tartışıldı.

**Bulgular:** BK tanısı alan olgularımızın hepsi erkek ve yaşları 65, 72 ve 73 idi. Histolojilerinde ürotelyal ve skuamöz hücreli karsinom içermeyen, küçük ve büyük nodüller şeklinde, bir kısmının çevresinde palizatlanmış izlenen bazal hücrelerden oluşmaktaydı. Bazı alanlarda çekilme artefaktı görüldü. İki olguda geniş alanlarda pilomatriksoma-benzeri keratinizasyon, skuamöz metaplazi ve bir olguda berrak hücrelerden oluşan bombeleşme (sebasöz diferansiyasyon) alanları görüldü. Üç olguda mükülaris propriaya invazyedi. İmmunohistokimyasal bulgular; keratin-7 ve EMA tama yakın negatif idi, GATA3 negatif veya çok az hücrede pozitif idi. p63, keratin-5, 6 ve BCL2 her üç tümörde yaygın pozitif idi. Sebasöz diferansiyasyon alanlarında adipofilin pozitif idi. Her üç olguda BK tanısı aldı. Literatürde, visseral organlarda BHK çok farklı isimlerle tanımlanmaktadır. BHK, BK, bazal hücreli adenokarsinom ve adenoid bazal karsinom gibi.

**Sonuç:** BK mesanede nadir görülen tümördür ve serimiz dünyanın en geniş serisidir. Çok nadir görülmesi ve histolojik özelliklerinin iyi tanımlanmamasından dolayı gözden kaçabileceğine inanıyoruz. BK, çıktığı organa göre farklı histoloji ve klinik göstermesinin sebebi daha çok tümörün çıktığı organdaki bazal hücrelerin diferansiyasyonu olduğu yapılar (ürotelyum, prostat glandı gibi) yani embriyolojik gelişimine bağlıdır. Genelde derideki bazal hücreli karsinoma göre daha agresif seyirlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Bazaloid karsinom, bazal hücreli karsinom, mesane

### Giriş

Bazal hücre deyince aklımıza en sık derinin epidermisinde bazal membran üzerine yerleşmiş bazal hücreli hücre gelmekle beraber meme, tükürük bezleri, mesane, prostat gibi birçok visseral organın parankiminde benzer görevlerle bulunmaktadır. Bazal hücrelerin görevi, buldukları organın fonksiyonel ünitelerini oluşturan hücreleri üretmektir. Bazal hücreler deri, tükürük bezi ve memede ektoderm kökenli iken diğer organlarda endoderm kökenlidir. Bazal hücreler, dar bazofilik sitoplazma ve eliptik bir şekilde kromatinden zengin bir çekirdekten oluşur, bulunduğu organda bazal membran üzerinde yerleşmiştir ve bazal membranın oluşumuna da katkı sunmaktadır. Tükürük bezi, meme ve ter bezi gibi organlarda fonksiyonel hücreler ile bazal hücreler arasında daha çok myoid özellikte olan myoepitel hücreleri de bulunmaktadır.

Deride bazal hücrelerin asıl görevi yeni skuamöz hücrelerin üretilmesi ve ölen hücrelerin yerini yeni hücrelerin almasını sağlamaktır. Bazal hücre, üstte skuamöz hücreler ve altta bazal membran ile yakın ilişki içindedir. Deride ektoderm kaynaklı olan bazal hücreler, epidermiste nöral krest kaynaklı melanositler ve miyeloid kökenli Langerhans hücreleri ile yakın ilişki

birliği içindedir. Bazal hücreler, ultraviyole ışınlarına duyarlı olduklarından melanositlerin korunmasına ihtiyaç duymaktadırlar. Langerhans hücreleri, vücudun ve cildin mikroorganizmalar gibi dış etkenlere karşı immünolojik savunmasına katkıda bulunan hücreler olup myeloid kökenlidir.

Bazal hücreli neoplaziler bulunduğu organın histolojik çeşitliliklerine/özelliklerine göre farklı paternler ve variantlar gösterebilmektedir. Derinin bazal hücrelerine diferansiye tümörü olan bazal hücreli karsinom (BHK), vücudun en sık görülen kanseri olup histolojik özellikleri, paternleri ve özel varyantları iyi tanımlanmıştır. Deride BHK'da, ortak embriyolojik gelişimleri Nedeniyle foliküler, myoepitelyal, adneksiyel ve matriksiyel diferansiyasyon görülebilmektedir.

Ayrıca BHK, melanositik elementlerle de karışık şekilde izlenmektedir. Deri ve tükürük bezi dışındaki parankimatöz organlardaki BHK'lar bazoloid karsinom (BK) olarak da isimlendirilmektedir. Bazal hücrelerin kendisi de diferansiyasyon olarak özellikle deri ve solunum yolunun skuamöz hücreli karsinomlarında (SHK) bazal hücreli alt tip olarak karşımıza çıkabilmektedir. SHK'un bazal hücreli tipi, bazoloid SKH olarak da isimlendirilmekte ve konvansiyonel SHK'lara göre daha agresif davranış göstermektedir.

### Gereç ve Yöntem

Olgular, bir merkezde 17 yıl içinde yaklaşık 2000 mesane transüretal rezeksiyon olgusu arasında BK histolojisine uyan olgular arandı. Hastalara ait klinik bulgular dosya arşivlerinden alındı. Ayrıca diğer visseral organlarda geniş bir BHK/BK makalelerine ulaşıldı ve olgularımızla birlikte BHK/BK konsepti tartışıldı.

### Bulgular

BHK/BK tanısı alan olgularımızın hepsi erkek ve yaşları 65, 72 ve 73 idi. Histolojilerinde ürotelyal ve skuamöz hücreli karsinom içermeyen, küçük ve büyük nodüller şeklinde, bir kısmının çevresinde palizatlaşma izlenen bazal hücrelerden oluşmaktaydı. Bazı alanlarda çekilme artefaktı görüldü. İki olguda geniş alanlarda pilomartiksoma-benzeri keratinizasyon, skuamöz metaplazi ve bir olguda berrak hücrelerden oluşan bombeleşme (sebasöz diferansiyasyon) alanları görüldü. Üç olguda müskülaris propriaya invazyeydi. İmmunohistokimyasal bulgular; keratin-7 ve EMA tama yakın negatif idi, GATA3 negatif veya çok az hücrede pozitifdi, p63, keratin-5, 6 ve BCL2 her üç tümörde yaygın pozitifdi. Sebasöz diferansiyasyon alanlarında adipofilin pozitifdi. Her üç olguda BK olarak tanımlandı. Literatürde, visseral organlarda BHK çok farklı isimlerle tanımlanmaktadır; BHK, BK, bazal hücreli adenokarsinom ve adenoid bazal karsinom gibi. Prostat ve uterin serviks gibi organlardaki BHK'lar için adenoid kistik karsinom ismi beraber kullanılmaktadır.

### Tartışma

#### *Deri dışı organlarda bazal hücreli neoplaziler/karsinomlar*

Derinin benign (trikoepitelyoma vb) ve malign (BHK gibi) tümörleri sık görülmekte ve bu tümörlerin isimlendirme,

sınıflandırmaları yıllar içinde iyi tanımlanmıştır. Deri dışında benign bazal hücreli neoplaziler çok nadir görüldüğünden bu yazıda daha çok bazal hücrelerin pür veya başka hücrelerle mikst karsinomlarına odaklanılacaktır.

Deride bazal hücre neoplazilerinde, isimlendirme ve klasifikasyon yıllar içinde yerine oturmuşken diğer organ bazal hücreli neoplazilerde bu konuda bazı problemlerle karşılaşmaktadır. Bu durum bazal hücreli neoplazinin çıktığı organa spesifik diferansiyasyonların görülmesi ve farklı prognostik özellikler sahip olması gibi problemlerden kaynaklanmaktadır. Bu yazıda deri dışı yerleşimli bazal hücreli neoplazilerine odaklanılacak olup bu tümörlerin klinik, histolojik özellikleri vurgulanıp isimlendirme ve klasifikasyon gibi problemleri tartışılacaktır.

#### *Tükürük bezi*

Bazal hücre kökenli neoplaziler deri dışında bulunduğu meme, tükürük bezi ve prostat gibi deri dışındaki diğer tüm organlarda oldukça nadir görülmektedir. Tükürük bezlerinde ise bazal hücrelerin adını verdiği bazal hücreli adenom ve bazal hücreli adenokarsinom gibi tümörlerde dominant hücre olup her iki tümörde de duktal ve myoepitelyal diferansiyasyon sıklıkla gözükmektedir. Genellikle derideki muadilleriyle benzer prognoza sahiptirler. "Bazal hücreli adenokarsinom" tanımının bu tümörü tam olarak tanımladığını düşünmemektediriz. Çünkü bu tümöre adını veren duktal yapılar aslında bir diferansiyasyon, derinin BHK'daki foliküler, myoepitelyal ve adneksiyel diferansiyasyonun görülmesine benzer şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca düşük dereceli bir karsinom gibi de davranmaktadır. Doğru tanımlamanın bazal hücreli adenokarsinom yerine tükürük bezinin BHK veya BK tanımlamasının daha doğru olacağını önermekteyiz.

Bazal hücreler ayrıca tükürük bezlerinde adenoid kistik karsinom (AKK), polimorfik düşük-dereceli adenokarsinom, epitelial myoepitelyal karsinom ve selüler pleomorfik adenom gibi tümörlerde de bir komponent olarak görülebilmektedir. AKK'da, bazal hücreler genelde dominant komponent olup bazal membran materyalinden zengin ve myoepitelyal özelliklerde içermektedir. Bazal hücreli bir neoplazi görünümünde olmasına rağmen, periferik sinir invazyonunu sık görülmesi, lokal agresif ve metastaz yapma kapasitesinden dolayı farklı isimlendirilmesi gerektiğinden AKK tanımlaması, histopatolojik açıdan değil ama klinik davranış açısından daha doğru gibi gözükmektedir. Bununla birlikte prostat, serviks uteri ve meme gibi organlarda BHK ve AKK komponentler ayrı ayrı görülebildiği gibi birbirlerine geçişli bir histolojide de görülebilmektedir. Bu yüzden deri dışında parankimatöz tüm organ BHK'ları için BK teriminin kullanılmasının daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Bu tümörlerde bazen dominant komponent olarak da eşlik etmektedir ve bazal hücreli adenokarsinom da histolojik olarak ortak histolojik (overlapping) özellikler taşımaktadır. Bazal hücre, tükürük bezinin tüm hücrelerinin ana yaratıcısı olduğu birçok tümörüne eşlik edebilme kapasitesi mevcuttur.



**Prostat ve serviks uteri**

Prostatda BKH oldukça nadir görülen bir neoplazi olup sekretuar özelliği bulunmamaktadır. BKH histolojisinde olabildiği gibi bazı olgularda AKK histolojisinde olabilmektedir. Prostat BHK'da her olguda değişik olmak üzere AKK histolojisi ve klasik BKH histolojisi beraber görülmekte olup her iki patern iç içe geçmiştir. Bu tümörlere kafa karışıklığına yol açmamak için "bazaloid karsinom" ifadesi daha iyi olacaktır. Bu tümörler çoğunlukla lokal infiltratif davranışla birlikte yavaş bir klinik seyir gösterirler. Az sayıda olguda lokal nüks ve metastaz (%13 oranında) görülebilmektedir. Agresif davranışa sahip olanlar arasında en yaygın morfoloji, merkezinde nekrotik, yüksek Ki67%'li ve bazal hücre belirteçleriyle daha az boyanan büyük solid paterndir.

Serviks uteride de prostat lokalizasyonunda olduğu gibi BHK oldukça nadir görülmektedir. Yine Prostat bezindekine benzer şekilde BHK ve AKK histolojisinde tümörler görülmektedir ve ikisini de ifade edecek şekilde "adenoid BHK" tanımlaması sık kullanılmaktadır. İlginç bir şekilde bu tümörde prostatik diferansiyasyon da görülebilmektedir.

Prostat ve serviks uteride de tükürük bezi lokalizasyonlu bazal hücreli neoplazilerde olduğu gibi çok geçişli bir histoloji izlenmektedir. Benzer histolojide çok farklı isimlendirmeler mevcuttur. Bu farklı organ aynı histoloji için hepsini kapsıyacak isim olarak "bazaloid karsinom" isminin daha iyi olacağını düşünmekteyiz. Eğer AKK histolojisi baskınsa "BK-AKK histolojisi", BHK baskınsa "BK-BHK histolojisi" isimlendirmesi olabilir.

**Mesane**

Mesane de pür BHK isimlendirmesi bu güne kullanılmamıştır. Sadece bazaloid skuamöz hücreli karsinom (SHK) olarak değerlendirilen birkaç olgu sunumu literatürde mevcuttur. Bazaloid SHK üst solunum yolları başta olmak üzere birçok organda görülebilmektedir ve hepsinde in situ ve/veya invaziv skuamöz karsinom eşlik etmektedir. Bazaloid SHK, BHK'lerden oldukça farklı bir tümör olup konvansiyonel BHK'lara göre oldukça agresif seyirli bir neoplazidir. Bu tümörlerde bazaloid komponent bazal hücre diferansiyasyonunu ifade etmektedir. Parankimatöz organlarda ve deride de BHK ifadesi tümörün esas komponentinin bazal hücreleri olması gerekmektedir. İnvazif veya in situ komponentde başka bir tümör eşlik etmemelidir. Bunun mesanedeki karşılığı ise tümörün, in situ veya invazif ürotelyal karsinom ve SHK içermemesidir. Bizim burada sunduğumuz olguda da ne ürotelyal karsinom nede SHK komponenti bulunmamaktadır. Histolojik olarak tamamen derinin BHK'na benzemektedir. Ayrıca iki olguda pilometriksoma/matriksiyel diferansiyasyon-benzeri keratinizasyon ve bir olguda da sebasöz diferansiyasyon izendi. Bir olguda BHK'nun stromal reaksiyonuna benzer şekilde iğsi hücrelerden zengin miksoid stroma dikkat çekmektedir. Biz bu olgularımızda olduğu gibi bu tümörlere "bazaloid karsinom" isimlendirmesini önermekteyiz.

**Kaynaklar**

1. Seethala RR. Basaloid/blue salivary gland tumors. Mod Pathol.2017 Jan;30 (s1) :S84-S95. doi: 10.1038/modpathol.2016.190.
2. Marco V, Garcia F, Rubio IT, Soler T, Ferrazza L, Roig I, Mendez I, Andreu X, Mínguez CG, Tresserra F. Adenoid cystic carcinoma and basaloid carcinoma of the breast: A clinicopathological study. Rev Esp Patol.2021 Oct-Dec;54 (4) :242-249.
3. Stewart CJR, Moses J. NKX3.1 expression in cervical 'adenoid basal cell carcinoma': another gynaecological lesion with prostatic differentiation? Pathology.2021 Feb;53 (2) :193-198.
4. Santhosh Manikandan VJ, Krishna PS, Makesh Raj LS, Sekhar P. Basaloid squamous cell carcinoma. J Oral Maxillofac Pathol.2021 Sep-Dec;25 (3) :533-536.
5. Kerdraon O, Cornélius A, Farine MO, Boulanger L, Wacrenier A. Adenoid basal hyperplasia of the uterine cervix: a lesion of reserve cell type, distinct from adenoid basal carcinoma. Hum Pathol.2012 Dec;43 (12) :2255-65.
6. T. Nakamura, "Bladder carcinoma with shadow cell differentiation: a case report with immunohistochemical analyses," International Journal of Clinical and Experimental Pathology, vol.5, no.8, pp.840-844, 2012.
7. Ali TZ, Epstein JI. Basal cell carcinoma of the prostate: a clinicopathologic study of 29 cases. Am J Surg Pathol.2007 May;31 (5) :697-705.
8. Kim DJ, Kim KD, Shin DH, Ro JY, Chung KY. Basaloid carcinoma of the lung: a really dismal histologic variant? Ann Thorac Surg.2003 Dec;76 (6) :1833-7.
9. Russell MJ, Fadare O. Adenoid basal lesions of the uterine cervix: evolving terminology and clinicopathological concepts. Diagn Pathol.2006 Aug 15;1:18. doi: 10.1186/1746-1596-1-18.

PBS-007 [Üropatoloji] [Özet Metin]

### TERS POLARİTE GÖSTEREN PAPİLLER RENAL HÜCRELİ NEOPLAZİ: KRAS MUTASYONU GÖSTEREN YENİ BİR ANTİTE

*Erva Bengü Balaban<sup>1</sup>, Gülistan Gümrükçü<sup>1</sup>, Cansu Sönmez<sup>1</sup>, Ramazan Topaktaş<sup>2</sup>, Fügen Vardar Aker<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

**ÖZET**

**Giriş:** "Ters Polarite Gösteren Papiller Renal Hücreli Neoplazi" (PRNRP) ilk olarak Al-Obaidy ve ark. tarafından 2019 yılında tanımlanmış yeni bir antitedir. Retrospektif çalışmalar ile önceden tanı konmuş papiller renal hücreli karsinomların (PRCC) % 4'ünü oluşturduğu bildirilmiştir. Biz de bölümümüzde yakın zamanda tanı koyduğumuz bir PRNRP olgusunu ve retrospektif olarak taradığımız PRCC olgularından PRNRP morfolojik özellikleri gösterenleri, literatür verileri eşliğinde sunduk.

**Olgu:** 54 yaşında erkek hasta, hastanemize 6 aydır mevcut sol yan ağrısı ile başvurdu. Bilgisayarlı tomografide (BT) sol böbrek alt polde 1, 5 cm boyutlu, prekontrast serilerde böbrek ile eş dansitede, postkontrast serilerde periferik kontrastlanma gösteren santral kistik natürde heterojen lezyon izlendi. PET-BT’de artmış FDG tutulumu gösteren solid komponent varlığı görüldü. Bu bulgularla kompleks kist ön tanısı ile sol parsiyel nefrektomi yapıldı. Makroskopik incelemesinde, 1, 8x1, 7x1, 3 cm ölçülerinde kanamalı, yumuşak kıvamlı tümöral kitle izlendi. Kesitlerinde, ince dallanan papillaları döşeyen, eozinofilik sitoplazmalı, apikal yerleşimli grade 1 nükleer özellikler gösteren küboidal hücrelerden oluşan tümöral proliferasyon görüldü. Uygulanan immünohistokimyasal incelemede CK7 ile ekspresyon izlenirken; CD117, CAIX ve vimentin ile boyanma saptanmadı. GATA3 ile diffüz nükleer ekspresyon izlenmesi üzerine olgu öncelikle PRNRP olarak düşünüldü. Laboratuvarımızda uyguladığımız PCR analizinde ekzon 2’de kodon 12’de spesifik KRAS mutasyonu (Gly12Val) izlendi. Bunun üzerine 2014-2023 yılları arasında laboratuvarımızda PRCC tanısı almış 78 adet olgunun preparatlarını tekrar inceledik. Morfolojik özellikleri PRNRP için şüpheli 3 adet (% 3, 8) olgu saptadık. Ancak bu olgular immünohistokimyasal olarak GATA3 ekspresyonu göstermedi.

**Sonuç:** PRNRP, WHO 2022’de PRCC’ler içerisinde yeni bir patern olarak tanımlanmıştır. Morfolojik bulguları, immüno-fenotipi ve KRAS mutasyonu göstermesi diğer PRCC’lerden ayırt ettirici özelliklerindedir. Bu tümörler özellikle onkositik ve papiller morfoloji gösteren diğer renal hücreli karsinomlar ile ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. İndolan seyirlidirler ve literatürde rekürrens, metastaz bildirilmemiştir. Yine de bu nadir görülen tümörlerin patogenezi ve biyolojik davranışının anlaşılması için daha çok veriye ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Renal Hücreli Neoplazi, Papiller Renal Hücreli Karsinom, Ters Polarite

PBS-008 [Üropatoloji] [Özet Metin]

## MESANE TRANSÜRETRAL REZEKSİYON MATERYALLERİNDE YÜKSEK DERECELİ NON-İNVAZİV PAPİLLER ÜROTELYAL KARSİNOM (PTA) VE LAMİNA PROPRIA İNVAZİV PAPİLLER ÜROTELYAL KARSİNOM (PT1) SAPTANAN OLGULARDA SKUAMÖZ FARKLILAŞMANIN YAYGINLIĞI VE ÖNEMİ

*Fatma Yıldırım<sup>1</sup>, M. Hayri Kışla<sup>2</sup>, Aylin Yazgan<sup>2</sup>, Berrak Gümüşkaya Öcal<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Lokman Hekim Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Ankara

## ÖZET

**Amaç:** Ürotelyal karsinom, mesanede gelişen en yaygın tümör tipini oluşturur. Skuamöz farklılaşma (SkF), invaziv ürotelyal karsinomda görülen en yaygın farklılaşma çeşidi olmakla birlikte literatüre SkF’nin prognozla ilişkisi net değildir. Ayrıca yüksek dereceli non-invaziv (pTa) ve invaziv papiller ürotelyal karsinomlarda (pT1) izlenen SkF’nin yaygınlığının öneme dair yeterli çalışma bulunmamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemizde mesane TUR materyali incelenen pTa ve pT1 ürotelyal karsinom tanısı alan 827 vaka çalışmaya dahil edildi. Olgularda skuamöz farklılaşma varlığı ve yüzdesi, sarkomatöz farklılaşma varlığı ve yüzdesi, nekroz varlığı ve yüzdesi, lenfovasküler invazyon varlığı değerlendirilmeye alındı. SkF saptanmayan olguların yaygınlık oranı 0, SkF yüzdesi %1-29 arası olanlar 1, %30-59 arası 2, %60-100 arası 3 olarak sınıflandırıldı. SkF yüzdesi ile diğer parametreler arasındaki ilişki nonparametrik testler ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza alınan toplam 827 vakanın 549 tanesi pT1 ürotelyal karsinom, 278 tanesi yüksek dereceli pTa ürotelyal karsinom tanısı almıştır. Olguların %89, 8’i erkek olup ortalama yaş 69, 95 (Dağılım: 35-100 ± 10, 23)’dir. Olguların %29’unda SkF, %2, 1’inde sarkomatöz farklılaşma, %27, 9’unda nekroz, %10’unda lenfovasküler invazyon izlenmiştir. SkF izlenen vakaların %22, 6’sında 1, %4, 4’ünde 2, %2, 1’inde ise 3 yaygınlık oranında SkF izlenmiştir. SkF varlığı pT1 ürotelyal karsinom vakalarında anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p<0.0001). Öyle ki %60’dan fazla SkF oranı izlenen yani yaygınlık oranı 3 olan toplam 17 vakanın tamamı pT1 ürotelyal karsinomdan oluşmaktadır. Ayrıca SkF oranı %30’dan fazla olan vakaların %88, 9’unda (36 vakanın 32’sinde) lamina propria invazyonu izlenmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda yüksek dereceli pTa ve pT1 ürotelyal karsinomlarda SkF yaygınlığının pT1 tümörlerde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Mesane TUR materyallerinin doğası gereği örnekleme ve kesit nedeniyle lamina propria invazyonu doku derininde var olsa da kesit alanında izlenemeyebilir. Çalışmamız SkF oranının %30 ve üzerinde olduğu mesane TUR vakalarında lamina propria invazyon olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu, sadece üroloğun hastayı takipte göz önünde bulundurması açısından değil, patoloğun günlük pratiğinde yaygın SkF izlediği vakalarda lamina propria invazyonu açısından daha dikkatli bir gözlem yapması açısından da önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Yüksek Dereceli Non-İnvaziv Papiller Ürotelyal Karsinom, Lamina Propria İnvaziv Papiller Ürotelyal Karsinom, Skuamöz Farklılaşma, TUR-Mesane

PBS-009 [Üropatoloji] [Özet Metin]

**TESTİSİN GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERİNDE HİSTOPATOLOJİK TİP VE TÜMÖR ÇAPI VE İNVAZYON YERLERİ İLE İLİŞKİSİ VAR MI?***Neşe Yeldir, Aslı Çakır, Taha Cumhan Şavlı, Bahar Müezzinoğlu*

Medipol Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**ÖZET**

**Amaç:** Testis tümörlerinin çoğunluğu germ hücre kökenlidir. Germ hücreli tümörler morfolojik ve prognostik özelliklerine göre benigneden daha agresif seyire değişen biyolojik davranış gösterebilir. Testisin germ hücreli tümörlerinde evreleme ve prognoz için tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, spermatik kord invazyonu, epididim invazyonu, tunika vaginalis ve hilar yumuşak doku invazyonları önemli parametrelerdir. Bu çalışma testisin germ hücreli tümörlerinin tümör boyut ve tümör morfolojilerini prognostik parametreler ile karşılaştırmak amacıyla planlandı.

**Gereç ve Yöntem:** 2018 ve 2023 yılları arasında testisin germ hücreli tümör tanısı alan olgular retrospektif olarak incelendi. Olgulara ait yaş, tümör boyutu, invazyon özellikleri, lateraliteleri, tümör odak sayıları, tümör alttipleri ve içerdikleri tümör alttip komponent miktarları analiz edildi.

**Bulgular:** 40 olgu (%50) seminom, 32 olgu (%40) mikst germ hücreli tümör, 6 olgu (%7, 5) embriyonal karsinom ve 2 olgu (%2, 5) teratom tanısı alan toplam 80 olgu incelendi. Hastaların yaşı 19 ve 59 arasında değişmekte olup ortalama yaş değeri yaklaşık 34, 7'dir. Bilateral yerleşimli 4 olgunun tamamının tanısı seminomdu. 5 olguda aynı testiste 2 tümöral odak, 2 olguda aynı testiste 3 tümöral odak izlendi. Olguların 39'unda (%48, 75) rete testis invazyonu, 4'ünde (%5) epididim invazyonu, 15'inde (%18, 75) hilar yumuşak doku invazyonu, 8'inde (%10) spermatik kord invazyonu, 42'sinde (%52, 5) lenfovasküler invazyon, 3'ünde (%3, 75) tunika vaginalis invazyonu ve 2'sinde (%2, 5) spermatik kord cerrahi sınır invazyonu saptandı. İstatistiksel olarak tümör boyutu ve tüm invazyonlar arasında anlamlı ilişki bulundu. Mikst germ hücreli tümörleri içerdikleri tümör komponentlerine ve oranlarına göre analiz edildi. Yolk sak komponenti ile epididim, hilar yumuşak doku, spermatik kord ve lenfovasküler invazyonlar arasında anlamlı ilişki saptandı. Embriyonal karsinom komponenti ile epididim ve spermatik kord invazyonları arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı. Seminom komponent oranı arttıkça spermatik kord invazyonu anlamlı olarak artmakta iken, epididim invazyonu azalmakta idi. Bununla beraber teratom komponenti oranı arttıkça lenfovasküler invazyon varlığı anlamlı bir şekilde artış gösterirken, rete testis invazyonunda azalma tespit edilmiştir ( $p < .05$ ).

**Sonuç:** Testisin germ hücreli tümörleri sınıflandırmasında tümörlerin makroskopik ve mikroskopik özellikleri belirleyici

olmaktadır. Mikst germ hücreli tümörlerde embriyonal karsinom, vasküler invazyon ve rete testis invazyonunun varlığı artmış metastaz riski ile ilişkilidir. Buna karşın yolk sak tümör ve teratom komponentlerinin varlığı düşük metastaz riski ile ilişkilidir. Tümörde koryokarsinom oranının yüksek olması agresif klinik gidiş ile ilişkilidir. Tümör boyutu ve lenfovasküler invazyon varlığının da ileri klinik evre ile güçlü ilişkisi olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada da tümör boyutu arttıkça prognostik risk faktörü olarak değerlendirilen invazyonlarda artış olduğu görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Seminom, germ hücreli tümör, testis tümörü

**Kaynaklar**

- Berney, D. M., Cree, I., Rao, V., Moch, H., Srigley, J. R., Tsuzuki, T., Amin, M. B., Comperat, E. M., Hartmann, A., Menon, S., Netto, G. J., Rubin, M. A., Turajlic, S., Raspollini, M. R., & Tickoo, S. K. (2022). An introduction to the WHO 5th edition 2022 classification of testicular tumours. *Histopathology*, 81 (4), 459–466.
- Berney, D. M., Comperat, E., Feldman, D. R., Hamilton, R. J., Idrees, M. T., Samaratunga, H., Tickoo, S. K., Yilmaz, A., & Srigley, J. R. (2019). Datasets for the reporting of neoplasia of the testis: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Histopathology*, 74 (1), 171–183.
- Nair, L. M., Krishna, K. M. J., Kumar, A., Mathews, S., Joseph, J., & James, F. V. (2020). Prognostic factors and outcomes of nonseminomatous germ cell tumours of testis-experience from a tertiary cancer centre in India. *Ecanermedicallscience*, 14, 1145.
- Alvarado-Cabrero, I., Hernández-Toriz, N., & Paner, G. P. (2014). Clinicopathologic analysis of choriocarcinoma as a pure or predominant component of germ cell tumor of the testis. *The American journal of surgical pathology*, 38 (1), 111–118.

PBS-010 [Sitopatoloji] [Özet Metin]

**ULUSLARARASI SERÖZ SIVI SİTOPATOLOJİ SİSTEMİNE GÖRE ATİPİK EFÜZYON OLGULARININ YENİDEN KATEGORİZASYONU: KURUMSAL DENEYİM***Kutsal Doğan<sup>1</sup>, Olcay Kurtulan<sup>2</sup>, Sevgen Önder<sup>2</sup>*<sup>1</sup>Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü, Zonguldak<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara**ÖZET**

**Amaç:** 2020 yılında Uluslararası Seröz Sıvı Sitopatoloji Sistemi seröz efüzyon örneklerinin değerlendirmesinde 5 kategorili bir raporlama sistemi önermiştir. Bu sistem ile birlikte atipik olgular için 'Önemi Belirsiz Atipi' (AUS) ve 'Malignite Şüphesi' (MS) kategorileri, bu kategorilere ait sitolojik kriterler ve öngörülen malignite oranları tanımlanmıştır. Bu çalışmada kurumumuzda atipik sitoloji tanısı almış seröz effüzyonlar Uluslararası Sisteme göre tekrar kategorize edilmiş ve malignite



nite oranları belirlenmiş, sitolojik özellikler yanı sıra klinik öykü, hücre bloğu, ek yöntemler ve sitopatoloji deneyimi gibi parametrelerin etkisi araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2014-2023 yıllarında raporlanmış 3501 efüzyon örneğinden 'atipik sitoloji' tanısı almış 194 olgu Uluslararası Sisteme göre yeniden kategorize edilmiştir. 97 (%50) olguda hücre bloğu (HB) mevcut olup 82 (%42) olguda immünohistokimya yapılmıştır. Kategorizasyon, olguları daha önce raporlayan aynı patolog yanı sıra sitopatoloji deneyimi sınırlı ikinci bir patolog tarafından da değerlendirilmiş ve bulgular karşılaştırılmıştır. Klinik öykü, HB ve immünohistokimyasal (İHK) çalışma varlığının re-kategorizasyona etkisi değerlendirilmiştir. Anamlılık Fisher'in kesin olasılık testi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Önceki sınıflamada atipi oranı %5.6, malignite oranı %37'dir. 194 olgu 69 negatif, 73 AUS, 35 MŞ, 17 malign olarak re-kategorize edilmiştir. Deneyimli patoloğun malignite oranı AUS için %32, MŞ için %74, kombine %48'dir. Deneyimi sınırlı patoloğun malignite oranı ise AUS için %31, MŞ için %83, kombine %38'dir. Klinik malignite şüphesi ve İHK varlığı atipik olguların kategorizasyonunda anlamlı farklılık sağlamıştır.

**Sonuç:** Uluslararası Sistem kriterleri kullanılarak atipik efüzyon olguları AUS ve MŞ olarak artan malignite oranlarına göre etkin bir şekilde ayrılabilmiştir. Bu kategorizasyonda morfolojik kriterlere ek olarak klinik malignite şüphesi, hücre bloğu ve immünohistokimya varlığı etkili olmuştur. AUS ve MŞ olgularının malignite oranları deneyimli ve deneyimi sınırlı patolog için benzer iken, deneyimli patoloğun kombine malignite oranı negatif ve malign olguları daha yüksek oranda seçebilmesi nedeniyle daha yüksektir. Bu sonuçta deneyimli patoloğun klinik ve ek yöntemlere ait verileri değerlendirme pratiği etkili olmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Atipik, Seröz Efüzyon, Sitopatoloji, Uluslararası Sistem

PBS-011 [Sitopatoloji] [Özet Metin]

## TİROİD GLANDININ SEKONDER TÜMÖRLERİ: TEK MERKEZE AİT 16 İNCE İĞNE ASPİRASYON OLGUSUNUN ANALİZİ

*İrem Onur, Cansu Eda Yılmaz*

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Tiroid glandının sekonder tümörlerinin ince iğne aspirasyon bulgularının, klinikopatolojik özelliklerinin ve hastaların klinik seyrinin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı arşivinde 2008-2022 yılları arasındaki tüm tiroid ince iğne olguları taranarak aralarından sekonder tiroid tümörü olan toplam 16 olgu seçildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, nodül büyüklüğü ve yerleşim yeri, radyolojik bulguları, tanı anında başka bir organda metastaz varlığı, primer lezyonun ilk tanı tarihi, başvuru anındaki hasta şikayetleri, metastaz tanısı aldıktan sonraki tedavi ve yaşam süresi bilgileri araştırıldı. Olguların lamaları tekrar gözden geçirilerek tümörlerin sitomorfolojik özellikleri incelendi.

**Bulgular:** Tiroid glandına İİA ile metastaz tanısı almış 16 olgunun 10'u kadın, 6'sı ise erkek idi. Hastaların yaş aralığı arasında olup ortalama yaş 57 idi. Tümörlerin büyük kısmının (n=8) sağ lobda, daha az bir kısmının (n=6) sol lobda olduğu saptandı. Bir olguda tümör hem sağ hem de sol lob yerleşmişti. Bir olguda lezyonun taraf bilgisine ulaşılamadı. Tümör boyutları bilgisine ulaşılabilen 14 hastada 1.1-4, 5 cm (ortalama 2, 22 cm) arasında değişmekteydi. Tiroide metastazların 4'ünün memeden (3 invaziv duktal karsinom, 1 nöroendokrin karsinom), 3'ünün akciğerden (1 skuamöz hücreli karsinom, 1 küçük hücreli karsinom, 2 adenokarsinom), 1'inin dilden (skuamöz hücreli karsinom), 1'inin özofagusdan (skuamöz hücreli karsinom), 1'inin böbrekten (renal hücreli karsinom), 1'inin uyluktan (malign melanom), 1'inin kemikten (dizde osteosarkom), 1'inin mediastinal lenf nodundan (non-Hodgkin lenfoma) olduğu gözlemlendi. Bir olguda tiroidin KLL/SLL ile sekonder tutulumu mevcuttu.

**Sonuç:** Tiroidin sekonder tümörleri nadir fakat çeşitli olup İİA ile saptanan en sık metastaz meme ve akciğerdendir. İİA gibi minimal invaziv bir yöntem ile sekonder tiroid tümörlerine yüksek bir doğrulukla tanı konulabilmektedir. Hastanın klinik hikayesinin ve radyolojik bulgularının bilinmesi, yaymalarda olağan tiroid follikül epitel hücrelerinin yanı sıra malign hücrelerin de olduğu farklı hücre popülasyonlarının görülmesi, İİA esnasında hasta başında hızlı yeterlilik değerlendirmesi yapılması, hücre bloğu oluşturulması ve ek testler uygulanması sitopatolojik tanı için oldukça önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** İnce iğne aspirasyonu, metastaz, sekonder tümörler, tiroid

PBS-012 [Sitopatoloji]

## COVID-19 PANDEMİSİNİN SERVİKAL SMEAR TARAMASINA ETKİLERİ: 3. BASAMAK PANDEMİ HASTANESİ DENEYİMİ

*Mine İlayda Şengör Aygün<sup>1</sup>, Şenay Erdoğan Durmuş<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Sitopatoloji Bölümü, İstanbul

**ÖZET**

**Amaç:** Covid-19 pandemisi tüm dünyada sağlık sistemini etkilemiş olup hemen tüm tarama ve elektif prosedürler ertelendiğinden sitopatoloji laboratuvarında işlenen materyalde ciddi azalmalar olmuştur. Bu çalışmada ülkemizde ilk vakanın saptandığı Mart 2020 tarihi temel alınarak bir pandemi hastanesinde servikal smearlerde pandeminin etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Hastane bilgi işlem sistemi kullanılarak Haziran 2019-Ocak 2021 arasında bölümümüze gelen smear materyalleri, ülkemizde ilk Covid-19 vakasının görüldüğü Mart 2020 tarihinden önce ve sonra şeklinde olmak üzere 10'ar aylık periyotlara ayrıldı. Bu periyotlarda gelen vakalar 2014 Bethesda sınıflamasına göre gruplandırılarak pandeminin servikal smear taraması üzerindeki etkileri araştırıldı.

**Bulgular:** COVID öncesi grupta (Haziran 2019-Mart 2020) bölümümüzde 17765 adet smear materyali değerlendirilirken, COVID sonrası % 52 düşüşle 8543 vaka incelendi. COVID öncesi grupta epitelyal hücre anormallığı (EHA) tespit edilen vaka sayısı 1553 iken (%9) COVID sonrası grupta 989 vaka (%12) tespit edildi. EHA tespit etme oranı pandemi sonrası grupta artarken tüm EHA vakalarında sayısal olarak azalış (%36) izlendi. Subgruplar halinde incelendiğinde ise Atipik skuamöz hücreler, önemi belirsiz (ASCUS), Yüksek dereceli intraepitelyal lezyon (HSIL) ve Atipik glandüler hücreler (AGC) tanısı alan olgularda hem sayısal hem oransal olarak azalış izlendi (%5, 7, %0, 6, %0, 04, sırasıyla). Düşük dereceli intraepitelyal lezyon (LSIL) ve Atipik skuamöz hücreler-HSIL dışlanamayan gruplarında pandemi öncesi gruba göre sayıca azalış olmakla birlikte oransal olarak artış görüldü (%5, 8, %0, 05, sırasıyla). Olgular yüksek dereceli (ASC-H, ≥ HSIL, AGC) ve düşük dereceli sitolojiler (ASCUS, LSIL) olarak subgruplara ayrıldığında ise pandemi öncesi ve sonrası dönem için EHA tespit etme oranındaki farklar %0, 1 oranındadır.

**Sonuç:** Covid-19 pandemisi sürecinde tarama prosedürlerinin belirgin azaldığı görülmüştür. Total smear materyalinde %52 azalış izlenirken ve EHA tespit edilen vaka sayısındaki azalış göreceli daha az olmuştur (%36). Sayısal azalışa rağmen EHA tespit etme oranı pandemi sonrası dönemde artış göstermiştir. Bu artış riskli hastalar için daha belirgin olmak üzere tarama prosedürlerinin önemini yansıtmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Bethesda, COVID-19, EHA, Pandemi, Smear

**Giriş ve Amaç**

Covid-19 pandemisi tüm dünyada sağlık sistemini etkilemiş olup kapanmalar ve koruyucu prosedürler nedeniyle hastaların sağlık hizmetine tarama prosedürleri için ulaşmaları azalmıştır. Hemen tüm tarama ve elektif prosedürler ertelenmesi sitopatoloji laboratuvarında işlenen rutin materyalde ciddi azalmalara neden olmuştur. Bu çalışmada ülkemizde ilk vakanın saptandığı Mart 2020 tarihi temel alınarak bir pandemi hastanesinde servikal smear taramalarında pandeminin etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem**

Hastane bilgi işlem sistemi kullanılarak Haziran 2019-Ocak 2021 arasında Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Sitopatoloji Laboratuvarına gelen smear materyalleri, ülkemizde ilk Covid-19 vakasının görüldüğü Mart 2020 tarihinden önce ve sonra şeklinde olmak üzere 10'ar aylık periyotlara ayrıldı. Bu periyotlarda gelen vakalar 2014 Bethesda sınıflamasına göre gruplandırılarak pandeminin servikal smear taraması üzerindeki sayısal ve niteliksel etkileri araştırıldı.

**Bulgular**

COVID öncesi grupta (Haziran 2019-Mart 2020) bölümümüzde 17765 adet smear materyali değerlendirilirken, COVID sonrası % 52 düşüşle 8543 vaka incelendi. COVID öncesi grupta epitelyal hücre anormallığı (EHA) tespit edilen vaka sayısı 1553 iken (%9) COVID sonrası grupta 989 vakada EHA (%12) tespit edildi. EHA tespit etme oranı pandemi sonrası grupta artarken tüm EHA vakalarında sayısal olarak azalış (%36) izlendi (Tablo 1). Subgruplar halinde incelendiğinde ise Atipik skuamöz hücreler, önemi belirsiz (ASCUS), Yüksek dereceli intraepitelyal lezyon (HSIL) ve Atipik glandüler hücreler (AGC) tanısı alan olgularda hem sayısal hem oransal olarak azalış izlendi (%5, 7, %0, 6, %0, 04, sırasıyla). Düşük dereceli intraepitelyal lezyon (LSIL) ve Atipik skuamöz hücreler-HSIL dışlanamayan gruplarında pandemi öncesi gruba göre sayıca azalış olmakla birlikte oransal olarak artış görüldü (%5, 8, %0, 05, sırasıyla) (Tablo 2). Olgular yüksek dereceli displaziler (ASC-H, ≥ HSIL, AGC) ve düşük dereceli displaziler (ASCUS, LSIL) olarak subgruplara ayrıldığında ise pandemi öncesi ve sonrası dönem için EHA tespit etme oranındaki farklar %0, 1 oranında saptanmıştır (Tablo 3).

**Tartışma ve Sonuç**

Covid-19 pandemisi sürecinde tarama prosedürlerinin belirgin azaldığı görülmüştür. Sitoloji rutinin önemli bir bölümünü oluşturan servikal sitolojiler bu dönemde en çok etkilenen örnekler olmuştur. Literatürde bu yönde çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda total smear materyalinde %52 azalış izlenirken ve EHA tespit edilen vaka sayısındaki azalış göreceli daha az olmuştur (%36). Sayısal azalışa rağmen EHA tespit etme oranı pandemi sonrası dönemde artış göstermiştir. Bu artış riskli hastalar için daha belirgin olmak üzere tarama prosedürlerinin önemini yansıtmaktadır.

PBS-013 [Sitopatoloji] [Özet Metin]

## SİTOLOJİ İLE TANI ALAN PANKREATİK KARSİNOMLARDA P53 POZİTİFLİĞİ PROGNOSTİK BİR BELİRTEÇ OLARAK KULLANILABİLİR Mİ?

Burcu Özcan<sup>1</sup>, Şenay Erdoğan Durmuş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SBÜ, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Sitopatoloji Bölümü, İstanbul

<sup>2</sup>SBÜ, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Sitopatoloji Bölümü, İstanbul

**ÖZET**

**Amaç:** Pankreatik karsinomlar (PK) 5 yıllık sağkalım oranını %5'den düşük olan bir kanser tipidir. K-ras, p16, DPC4/Smad4, P53 mutasyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. PK'larda P53 vb. immunhistokimyasal (İHK) belirteçler tanıya yardımcı olarak kullanılmaktadır. Olguların çoğunluğu inoperabl evrede tanı aldığından sitolojik örneklerde prognostik belirteçlerin saptanması önem kazanmaktadır. Bu çalışmada PK vakalarında P53 boyanma yaygınlığı, şiddeti ve prognostik parametrelerle ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** İki merkezde tanı almış ve İHK'sal olarak P53 çalışılmış 63 PK vakası çalışmaya dahil edildi. Demografik data hastane sistemlerinden elde edildi. İHK'sal P53 yaygınlığı ve şiddeti iki sitopatolog tarafından değerlendirildi. P53 ile boyanma gösteren olgular yaygınlık olarak %1-25, 25-50, 50-100 şeklinde 3 gruba ayrıldı. Boyanma kuvveti ise zayıf-orta, orta, orta-şiddetli olarak gruplandırıldı.

**Bulgular:** Olguların yaş ortalaması 64 (34-84)'ü ve 20'si kadın 43'ü erkekti. Lezyonların çoğunluğu pankreas başı yerleşimliydi (n: 42). Olguların %76, 2'sinde (n: 48) P53 ile herhangi bir oranda pozitiflik izlendi. 15 olguda ise P53 negatifti. 23 olguda (%48, 0) %50-100 arasında, 15 olguda (%31, 2) %25-50 arasında, 10 olguda (%20, 8) %1-25 arasında boyanma izlendi. Olguların çoğunluğunda (29) orta-şiddetli boyanma izlendi. Yirmi dokuz olguda tanı anında uzak metastaz mevcuttu. Metastazların büyük çoğunluğu (20 olgu) karaciğer yerleşimliydi. Uzak metastaz yapan 29 olgunun 20'sinde P53 pozitifliği. Bu olguların 12'sinde p53 ile %50'nin üzerinde boyanma izlendi.

**Sonuç:** Literatürde sitolojik örneklerde P53'ün PK saptamadaki sensitiviteyi arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda da olguların çoğunluğunda (%76, 2) P53 ile boyanma izlendi. Uzak metastazlı hastaların %69'unda P53 pozitifliği ve bu olguların %60'ında >%50 yaygınlık izlendi. Bu gruptaki düşük yaygınlıkta (1-25) boyanma izlenen 4 olgunun ikisinin asiner karsinom olduğu dikkati çekti. Dokuz olguda ise P53 ile boyanma izlenmedi.

Olgularımızın çoğunluğu anrezektabl tümörler olması nedeniyle doku tanısı mevcut değildi. Tümör çapı, lenfovasküler invazyon, cerrahi sınır pozitifliği vb. prognostik parametreler ve P53 yaygınlığı ve şiddeti ile kıyaslama yapılamadı. Bununla birlikte uzak metastazlı vakalarda P53 ile boyanmanın sıklıkla yaygın ve şiddetli olduğunun saptanması, P53 pozitifliğinin ve yaygınlığının sadece tanı amaçlı değil tümörün agresif davranışı hakkında da bilgi verebileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Pankreatik karsinom, sitoloji, P53, immunhistokimya

PBS-014 [Sitopatoloji] [Özet Metin]

## OVER TÜMÖRLERİNDE CERRAHİ REZEKSİYON SPESİMENLERİNDE PERİTONEAL SİTOLOJİ POZİTİFLİĞİNİN (MALİGNİTE) ÇOKLU PARAMETRELER AÇISINDAN İNCELENMESİ

*Rümeysa Kankoç<sup>1</sup>, Ayşegül Aksoy Altınboğa<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Ankara

<sup>2</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Patoloji Kliniği

**ÖZET**

**Amaç:** Batın yıkama sıvılarında malignite sıklığının over tümörlerinin cerrahi spesimenlerinde yaygın olarak raporlanan çoklu parametreler açısından korelasyonunun değerlendirilmesi

**Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada 2019-2022 yıllarında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde opere olan ve patolojik değerlendirmeye tabi tutulan başlıca germ hücreli, granüloza hücreli, over yüzey epiteli kökenli tümörleri içerecek şekilde 40 adet over malign tümörlü vakanın verilerini inceledik. Periton sitolojisi ve over yüzey epitel tutulumu, periton tutulumu, tümör boyutu, kapsül infiltrasyonu arasındaki korelasyonu inceledik.

**Bulgular:** En sık görülen iki tümör tipi sırasıyla seröz karsinom 16 (40.0%) ve endometrioid karsinomdu 6 (15.0%). Diğer over yüzey epiteli kökenli tümörler de müsinöz (2), seromüsinöz (1) ve berrak hücreli (1) tip izlendi. Germ hücreli tümörler tüm olguların %20'sini oluşturuyordu. Yolk sac tümörlü bir vaka hariç bu grubun tamamını immatür teratomlar oluşturuyordu. %10 vaka granüloza hücreli tümördü. Bir vaka lenfoma tanısı almışken diğer bir vaka sınıflandırılmamıştı. 22 adet olguda (%57, 9) tümör boyutu 10 cm'ye eşit veya daha büyük çaptayken, bunlardan 6'sında (%27, 2) periton sitolojisi pozitifliği. Kapsül infiltrasyonu 15 (%48, 3) olguda izlendi ve bunlardan 6'sında (%40) periton sitolojisi pozitifliği. Over yüzey epitel tutulumu 13 (%37, 1) olguda izlendi ve bunlardan 6'sında (%46, 1) periton sitolojisi pozitifliği. Omentum tutulumu 10 (%25, 6) olguda izlendi ve bunlardan yarısında periton sitolojisi pozitifliği. Periton sitolojisi pozitif olan olguların %85, 7'sinde tümör çapı 10 cm veya daha büyüktü, %71, 4'ünde omentum tutulumu mevcuttu ve tamamında kapsül infiltrasyonu ve over yüzey tutulumu mevcuttu.

**Sonuç:** Periton sitolojisi omentum ve over yüzey epitel tutulumu, tümör boyutu ve kapsül infiltrasyonu ile korelasyon göstermektedir. Bu parametrelerin bir kısmını FIGO evrelemede kullansak da her parametreyi ayrı ayrı rutin raporlamada belirtmek daha kapsamlı değerlendirme imkanı sunabilir ve sitolojik tutulum yönünden prediktif değere sahip olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Over tümörü, periton, sitoloji



PBS-015 [Sitopatoloji] [Özet Metin]

**TÜKÜRÜK BEZİ İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ VE MİLAN SINIFLAMASI DENEYİMİMİZ***Dilek Yılmaz, Dilek Yavuzer*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

**ÖZET**

**Amaç:** Tükürük bezi ince iğne aspirasyon biyopsilerini (İİAB) Milan sistemine göre tekrar sınıflayarak bu konudaki deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 2019-2023 yılları arasında yapılan tükürük bezi İİAB'leri alındı. Sistem kayıtlarından olguların yaş, cinsiyet, biyopsi lokalizasyonu gibi klinik özellikleri, tanıları ve nasıl bir formatta raporlandığı not edildi. İİAB'ler ilk tanılarından bağımsız olarak Milan sınıflamasına göre tekrar değerlendirildi.

**Bulgular:** Yaşları 30-87 arasında değişen 44' ü kadın (% 58.7), 31' i erkek (% 41.3) toplam 75 hasta çalışmaya dahil edildi. İİAB'lerin 64'ü (% 85.3) parotis bezinden, 11'i (% 14.7) submandibuler tükürük bezinden alınmıştı. Raporlama; 58 hasta da (% 77.3) sitolojik bulguların bir yorum eşliğinde belirtildiği tanımlayıcı formatta yapılmıştı. 11 olguda (%14.7) benign sitoloji, malign sitoloji ve non-diagnostik şeklinde genel kategoriler kullanılmıştı. 6 olguda (% 8) ise Milan sınıflaması verilmişti. Olgular raporlarından bağımsız retrospektif olarak Milan sınıflamasına göre tekrar değerlendirildi. 16 olgu (% 21.3) non-diagnostik, 12 olgu (% 16) non-neoplastik, 6 olgu (% 8) önemi belirsiz atipi (AUS), 35 olgu (% 46.7) benign neoplazi, 4 olgu (% 5.3) malignite potansiyeli belirsiz tükürük bezi neoplazmi (SUMP), 1 olgu (% 1.3) malignite şüpheli, 1 olgu (% 1.3) malign olarak sınıflandırıldı.

Olguların raporları ile Milan sınıflaması karşılaştırıldı. Raporlarında non-diagnostik olduğu görülen 7 hasta mevcutken, Milan sınıflamasında 16 olgu bu kategoride yer aldı. Benign sitoloji olarak raporlanan 8 olgunun 2'si Milan sistemine göre non-diagnostik, 5'i benign neoplazi, 1'i non-neoplastik olarak sınıflandı. AUS olarak raporlanan ve/veya AUS ile örtüşen tanımlamaları içeren 4 olgu mevcutken, Milan sınıflamasında 6 olgu bu kategoride yer aldı. SUMP olarak raporlanan ve/veya SUMP kategorisi ile örtüşen tanımlamaları içeren 3 olgu mevcutken, Milan sınıflamasında 4 olgu bu kategoride yer aldı. Milan sistemine göre raporlanan 6 olgunun tümü aynı kategoride değerlendirildi.

**Sonuç:** Olgularımızın Milan sınıflarına göre dağılımı literatürde bildirilen oranlara benzerdi. Çalışmanın bir sonraki aşamasında bu sonuçların histopatolojik tanıları ile karşılaştırılması planlandı. Milan sınıflamasının hasta yönetimi ile ilgili klinisyene net mesajlar verdiği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Tükürük bezi, İİAB, Milan sınıflaması

PBS-016 [Sitopatoloji] [Özet Metin]

**PARİS RAPORLAMA SİSTEMİ (2022)'YE GÖRE ÜRİNER SİTOLOJİDE MALİGNİTE ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ***Pınar Uyar Gocun<sup>1</sup>, Berkay Şimşek<sup>1</sup>, Ece Öztürk<sup>2</sup>, Betül Ögüt<sup>1</sup>, İpek Işık Gönül<sup>1</sup>*<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara**ÖZET**

**Amaç:** Üriner sitoloji spesimenleri yüksek dereceli ürotelyal karsinomun taranmasında ve takibinde önemlidir. Raporlama sisteminde standart olmayan terminolojiler ve belirsiz tanı kategorileri kafa karıştırıcıdır. Paris Raporlama Sistemi (PRS), raporlamalar için standardizasyon getirmeyi hedeflemiştir.

Bölümümüze gelen üriner sitoloji materyallerinde PRS'ye göre yüksek dereceli malignite oranları ile duyarlılık ve özgüllüğünün araştırılmasını amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 2018-2019 yılları arasında bölümümüze gelen toplam 2315 üriner sitoloji materyalinden, 6 ay içinde biyopsisi de gönderilen toplam 371 vaka çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaşı, spesimen türü (spontan idrar/mesane yıkama sıvısı), hacimi verilerine hastane bilgi sisteminden ulaşılmıştır. Sitolojik tanıları Paris Raporlama Sistemine göre retrospektif olarak yeniden değerlendirilerek sınıflanmış ve yüksek dereceli ürotelyal karsinom için malignite oranları, özgüllük ve duyarlılığı hesaplanmıştır.

**Bulgular:** Histopatolojik olarak "düşük dereceli ürotelyal karsinom" tanısı alan 118, "yüksek dereceli ürotelyal karsinom" tanısı alan 94 vaka mevcut iken 159 vakada malign neoplastik lezyon saptanmamıştır. TPS 2022 raporlama sistemine göre 371 vakanın %4.9'u "yetersiz", %71.9'u "yüksek dereceli ürotelyal karsinom için negatif", %4.6'sı "atipik", %3.8'i "yüksek dereceli ürotelyal karsinom açısından kuşku" ve %14.8'i "yüksek dereceli ürotelyal karsinom için pozitif" olarak raporlanmıştır. Histopatolojik tanıları ile birlikte değerlendirildiğinde bu kategorilerin "yüksek dereceli karsinom" için malignite oranları sırasıyla %33.3, %4.1, %64.7, %86 ve %98 olarak bulunmuştur. Üriner sitolojinin "yüksek dereceli ürotelyal karsinom" için özgüllüğü %99.3 iken duyarlılığı %75'tir.

**Sonuç:** Üriner sitolojinin yüksek dereceli ürotelyal karsinom için özgüllüğü yüksektir. Duyarlılığı ise örneğin türüne (idrar/mesane yıkama sıvısı) göre değişkenlik gösterebilir. PRS 2022, malignite oranlarının belirlenmesinde ve hastaların triajı ve takibinde önemli katkılar sağlamıştır. Bulgularımız literatür eşliğinde tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** İdrar, Sitoloji, Paris Raporlama Sistemi

PBS-017 [Sitopatoloji] [Özet Metin]

## İDRAR SİTOLOJİLERİNİN PARİS SİSTEMİNE GÖRE YENİDEN SINIFLANDIRILMASI VE HİSTOLOJİK TANILARLA KORELASYONU

Gamze Kavas, Betül Çelik Erdoğan

Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği, Bitlis

### ÖZET

**Amaç:** Paris Sistemi, idrar sitolojisini değerlendirirken net tanı kriterleri sağlamak ve raporlamada kullanılan terminolojiyi standart hale getirmek amacıyla tasarlanmıştır. Bu çalışmada Paris Sistemi'nin idrar sitolojisine etkisini inceledik. İdrar sitolojilerini Paris Sistemine göre yeniden değerlendirdik ve sonuçlarımızı histopatolojik tanılarla korele ederek Paris Üriner Sitoloji Raporlama Sistemi'nin (TPS) idrar sitoloji tanı performansına etkisinin, hastalarda uygun risk sınıflandırması oluşturmada, hasta tanı ve takibinde etkinliğinin saptanmasını amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nde, 2015-2021 yılları arasında eş zamanlı veya 1 ay içinde histolojik tanısı mevcut 200 sıvı bazlı idrar sitolojisinin incelendiği retrospektif bir çalışmadır. Mevcut sitoloji camları klinik bilgi, orijinal sitolojik ve histolojik tanılarından habersiz olarak TPS'ye göre yeniden değerlendirildi. Tanılar orijinal sitoloji tanılarıyla karşılaştırıldı. Histolojik tanıların standart olarak kabul edilerek, orijinal raporlama ve Paris Sistemi'nin tanısal performanslarını belirlemek amacıyla eğri altında kalan alan, duyarlılık, özgüllük, tanısal doğruluk hesaplandı ve istatistiksel analiz yapıldı.

**Bulgular:** Paris Sistemine göre yeniden değerlendirilen 200 olgunun 3'ü yetersiz olarak sınıflandırıldığı için histopatolojik korelasyon 197 olgu ile yapıldı. Paris Sistemi'nin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif, negatif prediktif ve tanısal doğruluk değerleri sırasıyla %60, %99, 3, %97, 2, %85, 7 ve %87, 2'dir. Paris Sistemi'nde yüksek dereceli ürotelyal karsinom negatif (YDÜKN), atipik ürotelyal hücreler (AÜH), yüksek dereceli ürotelyal karsinom şüpheli (YDÜKS) ve yüksek dereceli ürotelyal karsinom (YDÜK) için malignite riski sırasıyla %3, 5, %20, 9, %60, 8 ve %97, 2'dir. Bu risk orijinal raporlamada sırasıyla %13, 4, %15, %52 ve %100'dü. Orijinal sitoloji tanıları ile Paris Sistemi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ( $p=0,001$ ). Orijinal raporlama ile Paris Sistemi karşılaştırıldığında; Paris Sistemi'nin YDÜK'ü ayırt ediciliğinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Düşük dereceli ürotelyal neoplazı (DDÜN) için ayırt edicilik her iki sistemde de düşük olup aralarında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,794$ ).

**Sonuç:** Paris Sistemi'nin kullanımı hastaların daha iyi bir risk grubunda sınıflandırılmasını sağladı. Tanısal doğruluk orijinal raporlamaya göre de daha yüksekti. Özellikle YDÜK için idrar sitolojisinin tanı performansında artış izlendi. Paris Sis-

temi, idrar sitolojisi değerlendirmesinde daha iyi bir sistemdir ve kullanımına geçilmesi uygun olur.

**Anahtar Kelimeler:** İdrar, mesane, Paris Sistemi, sitoloji, ürotelyal karsinom

PBS-018 [Dermatopatoloji]

## KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ İLE KUTANÖZ METASTAZLAR

Deniz Tunçel<sup>1</sup>, Hazal Pınar Perçinoğlu<sup>1</sup>, Seyhan Hasççek<sup>1</sup>, Aslı Aksu Çerman<sup>2</sup>, Fevziye Kabukcuoğlu<sup>1</sup><sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, İstanbul<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** İnsan vücudunun en büyük organı olan deri, birçok sistemik hastalığın kutanöz belirtileri nedeniyle önemlidir. Deri metastazları ise klinik uygulamada zorlu bir konudur ve klinik şüphe gerektirir.

Deri metastazları üç gruba ayrılabilir. İlk grup, primer deri kanserlerinden kaynaklanan kutanöz metastazları; ikinci grup, iç organlardaki malignitelerin deriye metastaz yapmasını; üçüncü grup deride görülen sistemik hematolojik neoplazmların belirtilerini temsil eder. Deri metastazları kötü prognozla ilişkilendirilir.

Kutanöz metastazlar nadir olup teşhis açısından zorluklar yaşanabilir. Mevcut literatürde, bu konuyla ilgili sınırlı sayıda kohort çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmada internal neoplazmaların kutanöz metastazlarının cinsiyet, yerleşim yeri ve histopatolojik tanı dağılımlarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Haziran 2014-Mayıs 2023 tarihleri arasında tanı alan internal karsinomlardan kaynaklanan deri metastaz olguları üzerine retrospektif bir çalışma yapılmıştır. Primer meme karsinomunun deri infiltrasyonları çalışma dışı bırakılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızda 27'si kadın (%55) 22'si erkek (%45) olmak üzere 49 hastada deri metastazı saptanmıştır.

14 hastada abdomende (%26.92), 13'ü torakal bölgede (%25), 7'si boyunda (%13.46), 4'ü saçlı deride (%7.69), 2'si üst ekstremitede (%3.85), 2'si sakral (3.85), 2'si gluteal (3.85), 1'i yüzde (%1.92), 1'i genital (%1.92), 1'i anal (%1.92), 1'i aksiller (%1.92), 1'i inguinal (%1.92), 1'i lomber bölgede (%1.92), 1'i insizyon bölgesinde (%1.92) ve 1'i cilt altında (%1.92) görülmüştür.

18 hasta adenokarsinom (%36.73), 6'sında meme karsinomu (%12.24), 4'ünde az diferansiye karsinom (%8.16), 3 hastada primeri belirsiz (%6.12), 2'sinde küçük hücre dışı akciğer karsinomu (%4.08), 2'sinde papiller tiroid karsinomu (%4.08), 2'sinde renal hücreli karsinom (%4.08), 2'sinde larinks skuamöz hücreli karsinom (%4.08), 1'inde ürotelyal karsinom (%2.04), 1'inde seröz

over karsinomu (%2.04), 1'inde müsinöz over karsinomu (%2.04), 1'inde nöroblastom (%2.04), 1'inde medüller tiroid karsinomu (%2.04), 1'inde malign mikst germ hücreli tümör (%2.04), 1'inde indifferansiye karsinom (%2.04), 1'inde seröz karsinom (%2.04), 1'inde epiteloid morfolojili malign tümör (%2.04) ve 1'inde akciğer büyük hücreli nöroendokrin tümör (%2.04) tanısı almıştır.

**Sonuç:** Meme, akciğer, gastrointestinal ve jinekolojik kanserler, cilt metastazı gelişiminde en sık görülen primer tümörlerdir. Nadiren, kutanöz metastazlar henüz teşhis edilmemiş bir iç malignitenin ilk klinik belirtisi olabilir. Bu nedenle, kesin teşhisi için yüksek bir farkındalık gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Deri, infiltrasyon, kutanöz, metastaz

## Giriş

İnsan vücudunun en büyük organı olan deri, birçok sistemik hastalığın kutanöz belirtileri nedeniyle önemlidir.

Deri metastazları klinik uygulamada zorlu bir konudur ve klinik şüphe gerektirir.

Deri metastazları üç gruba ayrılabilir. İlk grup, primer deri kanserlerinden kaynaklanan kutanöz metastazları; ikinci grup, iç organlardaki malignitelerin deriye metastaz yapmasını; üçüncü grup, deride görülen sistemik hematolojik neoplazmların belirtilerini temsil eder. Deri metastazları kötü prognozla ilişkilendirilir.

Kutanöz metastazlar nadir olup teşhis açısından zorluklar yaşanabilir. Mevcut literatürde, bu konuyla ilgili sınırlı sayıda kohort çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmada internal neoplazmaların kutanöz metastazlarının cinsiyet, yerleşim yeri ve histopatolojik tanı dağılımlarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

## Gereç ve Yöntem

Haziran 2014- Mayıs 2023 tarihleri arasında tanı alan internal kansinomlardan kaynaklanan deri metastaz olguları üzerine retrospektif bir çalışma yapıldı. Primer meme karsinomunun deri infiltrasyonları çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda 27'si kadın (%55) 22'si erkek (%45) olmak üzere 49 hastada deri metastazı saptandı.

14 hastada abdomende (%26.92), 13'ü torakal bölgede (%25), 7'si boyunda (%13.46), 4'ü saçlı deride (%7.69), 2'si üst ekstremitede (%3.85), 2'si sakral (3.85), 2'si gluteal (3.85), 1'i yüzde (%1.92), 1'i genital (%1.92), 1'i anal (%1.92), 1'i aksiller (%1.92), 1'i inguinal (%1.92), 1'i lomber bölgede (%1.92), 1'i insizyon bölgesinde (%1.92) ve 1'i cilt altında (%1.92) görüldü.

18 hasta adenokarsinom (%36.73), 6'sında meme karsinomu (%12.24), 4'ünde az diferansiye karsinom (%8.16), 3 hastada primeri belirsiz (%6.12), 2'sinde küçük hücre dışı akciğer karsinomu (%4.08), 2'sinde papiller tiroid karsinomu (%4.08), 2'sinde renal hücreli karsinom (%4.08), 2'sinde larinks skuamöz hücreli karsinom (%4.08), 1'inde ürotelyal karsinom (%2.04), 1'inde seröz over karsinomu (%2.04), 1'inde müsinöz over karsinomu (%2.04), 1'inde nöroblastom (%2.04), 1'inde

medüller tiroid karsinomu (%2.04), 1'inde malign mikst germ hücreli tümör (%2.04), 1'inde indifferansiye karsinom (%2.04), 1'inde seröz karsinom (%2.04), 1'inde epiteloid morfolojili malign tümör (%2.04) ve 1'inde akciğer büyük hücreli nöroendokrin tümör (%2.04) tanısı aldı.

Kadınlarda 8 hastada abdomen (29, 63%), 6 hastada torakal bölge (22, 22%), 5 hastada boyun (18, 52%), 1 hastada inguinal bölge (3, 70%), 1 hastada üst ekstremitede (3, 70%), 1 hastada lomber bölge (3, 70%), 1 hastada saçlı deri (3, 70%), 1 hastada sakrokoksigeal bölge (3, 70%), 1 hastada gluteal bölge (3, 70%), 1 hastada cilt altı (3, 70%) ve 1 hastada insizyon bölgesi (3, 70%) lokalizasyonlu deri metastazı görüldü.

Erkeklerde 7 hastada torakal bölge (28%), 6 hastada abdomen (24%), 3 hastada saçlı deri (12%), 2 hastada boyun (8%), 1 hastada aksilla (4%), 1 hastada yüz (4%), 1 hastada sakral bölge (4%), 1 hastada genital bölge (4%), 1 hastada üst ekstremitede (4%), 1 hastada anal bölge (4%) ve 1 hastada gluteal bölge (4%) lokalizasyonlu deri metastazı saptandı.

## Sonuç ve Tartışma

Deriye metastaz yapan internal maligniteler açısından literatür taraması yapıldığında parametreler; primer tümör, orijin aldığı organ, bu tümörlerin erkek ve kadın hastalardaki dağılımı, hangi organa metastaz yaptığıdır.

Çoğu yayında primer tümörün kadınlarda meme, erkeklerde ise akciğer kaynaklı malignitelerin deri infiltrasyonları olduğu dikkatimizi çekti.

En sık metastaz alan deri bölgesi abdomen olarak raporlanmıştır. Çalışmamızda da 14 olgu ile en sık abdomene metastaz saptadık.

Derinin primer adneksiyal karsinomları ile metastatik adenokarsinomu (özellikle meme ve tükürük bezi) morfolojik patern ve immünohistokimyasal profilleri ile benzerlik gösterebileceği için ayırım zorlanabilir.

Derin dermal komponent, tümör nekrozu, inflamasyon, lenfovasküler invazyon, subepidermal tümörün ulaşmadığı korunmuş bir alan varlığı, benign/ premalign bir öncül lezyonun olmaması, tümör hücrelerinin dermal kollajen lifler arasında ilerlemesi metastatik karsinom olasılığını arttırır.

Haziran 2014- Mayıs 2023 tarihleri arasında patoloji kliniğimizde değerlendirilen deri metastazları genel literatür bulguları ile kısmen uyum sağlamaktaydı.

Retrospektif çalışmamızda en sık kutanöz metastaz yapan tümör türü adenokarsinomdu.

Kadınlarda 2. sırada meme karsinomu, erkeklerde 2. sırada akciğer karsinomları yer almaktaydı.

Literatüre paralel olarak kadınlarda deri metastazının en sık görüldüğü yer abdomen, erkeklerde toraks bölgesiydi.

49 hastanın 33'ünde hastaların daha önceden tanımlı malignitesi olup metastatik tümörü morfoloji ve immünohistokimyasal çalışmalar ile değerlendirildiğinde primer tümör tanıları ile örtüşmekteydi.



Sonuç olarak; internal malignitelere ait kutanöz metastazlar nadir görülmele birlikte tanısıl açıdan zorluk oluşturmaktadır. Çalışmamızda adenokarsinom, meme ve akciğer maligniteleri kutanöz metastazların en sık nedenleriydi. Tanısal zorlukları aşmak ve internal malignitelerin metastaz yapma paternlerini araştırmak adına yeni çalışmalar ufuk açıcı olacaktır.

### Kaynaklar

1. Sittart JA, Senise M. Cutaneous metastasis from internal carcinoma: a review of 45 years. An Bras Dermatol.2013 Jul- Aug;88 (4) :541-4. doi: 10.1590/abd1806- 4841.20131165.
2. Hu SC, Chen GS, Lu YW, Wu CS, Lan CC. Cutaneous metastases from different internal malignancies: a clinical and prognostic appraisal. J Eur Acad Dermatol Venereol.2008 Jun;22 :735-40.
3. Vernemmen AIP, Li X, Roemen GMJM, Speel EM, Kubat B, Hausen AZ, Winnepenninckx VJL, Samarska IV. Cutaneous metastases of internal malignancies: a single-institution experience. Histopathology.2022 Sep;81 (3) :329-341.

PBS-019 [Dermatopatoloji] [Özet Metin]

### EPİDERMODİSLASİA VERRÜSİFORMİS (EDV) HASTALARINDA GELİŞEN SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA (SCC) P16 EKSPRESYONUNUN EDV İLİŞKİSİZ HASTALARDA GELİŞEN SCC'LER İLE KIYASLANMASI

Kerem Yılmaz, Deniz Ateş Özdemir, Özyay Gököz  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

### ÖZET

**Amaç:** EDV Beta-grubu HPV enfeksiyonu yatkınlığına neden olan bir genodermatozudur. Malignite hastaların %30'unda görülür. Genellikle düşük-riskli HPV tiplerine yatkınlık ile bilinen bu hastalıktaki SCC gelişim mekanizması bilinmemektedir. Bu çalışmada EDV'li SCC'lerde p16 ekspresyonunun EDV'siz SCC'ler ile farklılığı ve patogeneizde p16'nın rolünün bulunması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya klinik-patolojik korelasyonlu 36 SCC dahil edildi. Bu örneklerden 17'si EDV'li 19'u EDV tanımayan hastalarda gelişen SCC'lerdi. Biyopsilerin karsinom alanlarından 4mm'lik punch biyopsi ile doku mikrodizini oluşturuldu. Elde edilen doku mikrodizinlerinde p16 immünohistokimyası çalışıldı. p16 değerlendirmesi negatif, yamasal ve blok (yaygın-atlamadan nükleer ve sitoplazmik) boyanma olarak üç grupta sınıflandı.

**Bulgular:** EDV'li 17biyopsi; EDV'siz 19 hasta çalışmaya dahil edildi. EDV'li 17 biyopsinin 12'si orta ve az diferansiye; EDV'siz biyopsilerin hepsi iyi diferansiye tümörlerdi. EDV'li hastaların 6'sının tanı anındaki evresi pT3 ve pT4; EDV'sizlerin 10'u pT1 tümörlerdi. EDV hastalarının 4'ü skalp, 2'si

gövde, 5'i yüz ve 5'i ekstremiteye lokalizeyken EDV'sizlerin 4'ü ekstremita, 5'i skalp 5'i gövde 2'si yüz yerleşimli hastalardı. EDV'lilerin 6'sında perinöral, 7'sinde lenfovasküler invazyon varken EDV'sizlerin 2'sinde perinöral 1'inde lenfovasküler invazyon vardı. p16 ekspresyonuna bakıldığında 17 EDV'li biyopsinin 9'unda blok tipte 3'ünde yamasal, 5'inde fokal pozitif reaksiyon elde edildi. Sonuç elde edilen 18 EDV'siz hastanın 3'ünde blok, 10'unda yamasal, 5'inde negatif sonuç elde edildi. İki grupta p16 ekspresyon farklılığı istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0, 02).

**Sonuç:** EDV'li SCC'lerdeki p16 ekspresyonu ve EDV'siz SCC'lere oranla daha fazladır EDV'lilerde tümör daha kötü davranış göstermiştir. EDV'li hastalarda rastlanan beta tiplerindeki E7 gen ürününün Rb'a afinitesi daha azdır. Rb inaktivasyonuna daha az sebep olurlar. Rb gen mutasyonu gösteren kanserlerde ise p16 aşırı ekspresyonu mevcuttur. EDV'li hastalarda defektif bir Rb olduğu; bu durumun E7 bağlanması değil başka bir sebepten olabileceği ve defektif Rb bağlı olarak da bu EDV'li tümörlerin daha kötü klinik gidişe sahip oldukları söylenebilir. Çalışmamız nadir olan bu hastalık zemininde gelişen SCC'lerin patogenetik mekanizması ile ilgili yol gösterici olma niteliği taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** EDV, p16, Rb, SCC,

PBS-020 [Dermatopatoloji] [Özet Metin]

### MALİGN MELANOM HASTALARININ HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK KRİTERLERİNİN BRAF MUTASYONU İLE İLİŞKİSİ

Fatma Sena Gürevin, Betül Ögüt, Özgenur Arıcasoy,  
Mehmet Arda İnan

Gazi Üniversitesi, Patoloji Anabilim dalı

### ÖZET

**Amaç:** Malign melanom insidansı son yıllarda dünyanın her yerinde hızla artmıştır. Melanositik orijinli tümörlerin yüksek bir yüzdesinin BRAF'ın aktive edici mutasyonlarını barındırdığı gösterilmiştir. Çalışmanın amacı malign melanom tanımlı hastalarının histopatolojik prognostik kriterlerinin BRAF mutasyonu ile ilişkisinin gösterilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Ankara Gazi Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na Ocak 2010-Aralık 2022 yılları arasında gönderilen 19 adet kutanöz malign melanom tanımlı hastayı retrospektif olarak inceledik. Patoloji raporlarından hastanın yaşını, cinsiyetini, malign melanom alt tipini, radyal-vertikal büyüme fazını, lenfovasküler ve nöral invazyonu, ülserasyon ve regresyon varlığını kaydettik. BRAF pozitif ve negatif olarak hastaları 2'ye ayırdık. BRAF mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasındaki histopatolojik prognostik kriterleri karşılaştırdık.

**Bulgular:** İncelenen 19 olgunun 8 tanesinde BRAF mutasyonu saptandı.

BRAF mutasyonlu 8 olguda 3 adet akrall lentiginöz tip, 3 adet yüzeysel yayılan tip ve 2 adet de nodüler tip malign melanom tanısı mevcuttu. Bütün vakalarda vertikal büyüme fazı; bir vaka hariç bütün vakalarda radyal büyüme fazı mevcuttu. Lenfovasküler invazyon hiçbir vakada görülmemişti. 2 vakada nöral invazyon izlenmişti. 5 vakada ülserasyon izlenmiş olup 3 vakada ülserasyon mevcut değildi. 1 vakada fokal regresyon görülmüştü.

BRAF mutasyonu olmayan 11 olgunun 4 tanesi yüzeysel yayılan tip, 3 tanesi nodüler tip, 1 tanesi akrall lentiginöz tip, 1 tanesi polipoid tipti. 2 vakada histolojik alt tip belirtilmemişti. Diğer vakalarda radyal ve vertikal büyüme fazı mevcuttu. Clark evresi 3-5 arasında değişiyordu. 1 vakada lenfovasküler invazyon mevcuttu. Nöral invazyon hiçbir vakada izlenmedi. Ülserasyon 1 vakada belirtilmemiş olup 8 vakada mevcuttu. Berlitilmeyen 1 vaka dışında tüm vakalarda regresyona rastlanmamıştı.

BRAF pozitif ve BRAF negatif olgular karşılaştırıldığında radyal büyüme fazının varlığı (p=0, 016), Clark level (p=0-047), nöral invazyon (p=0, 00) ve regresyon varlığı (p=0, 005) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

**Sonuç:** Moleküler patoloji, malign melanomun teşhis ve tedavisinde kritik bir rol oynar. Çalışmamızda BRAF mutasyonu ile histopatolojik prognostik kriterler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** BRAF mutasyonu, Malign melanom, Prognostik kriterler

PBS-021 [Jinekopatoloji] [Özet Metin]

## ATİPİK MORFOLOJİLİ ENDOSERVİKAL POLİP

*Sevda Dalar, Özge Aydın*

Giresun Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği

### ÖZET

**Giriş:** Endoservikal polipler, fibrovasküler koru çevreleyen endoservikal epitel veya metaplastik skuamöz epitel ile örtülü ekzofitik lezyonlardır. Her yaşta görülebilir, sıkça karşılaşırlar. Genellikle asemptomatiklerdir. Bazen vajinal kanamaya neden olabilirler. Morfolojik olarak reaktif ve reparatif değişiklikler sıklıkla izlenmektedir. Skuamöz intraepitelyal lezyonlar veya invaziv karsinomları içerebilir. Filloid tümör benzeri yapraklı arkitektür ve periglandüler stromal kondensasyon bu lezyonlarda beklenen morfolojik bulgular değildir.

**Olgu:** 44 yaşında kadın hasta vajinal akıntı ve adet düzensizliği şikayeti ile hastanemize başvurdu. Ultrasonografik incelemede endoservikal polip saptandı ve bunun üzerine polipektomi

yapıldı. Gönderilen materyal, topluca 2, 5x2x1, 5 cm boyunda doku parçalarından oluşmaktaydı. Histolojik kesitlerin incelenmesi üzerine, kistik dilate endoservikal glandlar, kalın duvarlı vasküler yapılar, fibrotik stroma yanı sıra, filloid tümör benzeri yapraklı büyüme paterni ile benign reaktif atipik endoservikal epitel dōşeli glandlar ve bu glandlar çevresinde periglandüler stromal kondensasyon oluşturan düşük dereceli hipersellüler stromal komponent görüldü (Figür 1, 2, 3). Stromada 10 büyük büyütme alanında 4 adet mitoz sayıldı (Figür 4). Morfolojik ve immünohistokimyasal çalışmalar sonucunda olgu atipik morfolojili (fokal adenosarkomatöz alanlar içeren) endoservikal polip olarak raporlandı.

**Sonuç:** Endoservikal polipler benign lezyonlardır. Adenosarkomatöz kısım içerenler, atipik morfolojili endoservikal polip olarak tanımlanmaktadır. Bu lezyonların klinik seyirleri net olarak bilinmemektedir. Ayırıcı tanısında adenosarkom gibi malign bifazik tümörler yer alır. Hastanın prognozunu ve yönetimini belirleyeceği için ayırıcı tanının doğru şekilde yapılması elzemdir.

**Anahtar Kelimeler:** Adenosarkoma, atipik morfoloji, endoservikal polip

PBS-022 [Jinekopatoloji] [Özet Metin]

## LİTERATÜRDEKİ 17. VAKA: GEBELİKLE İLİŞKİLİ BÜYÜK SOLİTER LUTEİNİZE FOLİKÜL KİSTİ OLGUSU

*Osman Furkan Mülkem<sup>1</sup>, Balça Begüm Cengiz<sup>1</sup>, Tufan Oge<sup>2</sup>, Deniz Arık<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Eskişehir

### ÖZET

**Giriş:** Gebeliğin ve puerperiumun büyük soliter luteinize folikül kisti (GPBSLFK), nadir görülen bir over kisti tipidir. Şimdiye kadar literatürde 16 olgu tanımlanmıştır. Literatürdeki hastaların ortalama 26, 58 yaşında ve gebeliğinin 18, 91 haftasında olduğu görülmektedir. Klinik olarak çoğunlukla asemptomatik seyreden GPBSLFK; abdominal kitle, rahatsızlık veya ağrı ile karşımıza çıkabilir. Lezyonun önemi, kistik bir malign neoplazmla karıştırılabilmesinde yatmaktadır. Bu lezyonun patogenezi hCG sitümilasyonu ile ilişkilendirilmiştir.

**Olgu:** Olgumuz, 15 haftalık gebeliği bulunan, ultrasonografik incelemesinde sol overinde 10 cm büyük çaplı kist yapısı tarif edilen, gravidası 1 olan, yaşayan gebeliği olmayan 23 yaşında kadın hastadır. Kistektomi örneği intraoperatif konsültasyon ile incelendi. Makroskopik olarak 8, 5x8x4, 5 cm boyutlarındaydı ve dış yüzeyi düzgündü. İçerisinden seröz mayi drene oldu. Kesit yüzeyinde milimetrik kalınlaşma alanları görüldü

frozen inceleme ve formol takibi sonrası inceleme için örneklemeler yapıldı. Mikroskopik olarak kist epitelinin 3-4 sıralı, hafif nükleer atipisi olan, eozinofilik geniş sitoplazmalı luteinize hücrelerden oluştuğu izlendi. Kist duvarında solid hücre adaları ve yuvalanmaları gösteren luteinize hücreler dikkati çekti. Retikülün boyasında luteinize hücrelerin retikülün liflerle gruplar halinde sarıldığı görüldü. Olgu GPBSLFK olarak raporlandı.

**Sonuç:** GPBSLFK'ler gebeliğin ilk trimester muayenelerinde unilateral palpabl adneksial kitle şeklinde kendini gösterir. Ayırıcı tanısı kistik granüloza hücreli tümör, kistik seröz ve müsinöz tümörlerdir. Granüloza hücreli tümör nükleer özellikleri ile ayrılmaktadır. Call-Exner cisimcikleri tanıya yardımcıdır. Müsinöz tümörlerin stroması gebelikte luteinize olabilir de müsin içeren kolumnar hücreler ile ayrılırlar. Seröz tümör hücreleri hiperkromatik çekirdekli, geniş eozinofilik sitoplazmalıdır ancak GPBSLFK epitelini genellikle stratifiye poligonal hücrelerden oluşması ile seröz tümörlerden ayrılır. İmmünohistokimya da faydalıdır; GPBSLFK hücreleri inhibin ve kalretinin ile immünoekspresyon gösterir. Olgunun gebelikte ortaya çıkması ve büyük kistlerin varlığı klinik yönetimi zorlaştırmaktadır. Atipik hücrelerle döşeli olması patolojik olarak malignite ekartasyonu için önemlidir. Nadir görülse de yanlış tanı ihtimaline karşın akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Folikül kisti, gebelik, gebelikte ilişkili büyük soliter luteinize folikül kisti

PBS-023 [Jinekopatoloji]

## UTERİN KAPOŞİFORM HEMANJİOENDOTELYOMA: OLDUKÇA NADİR LOKALİZASYONLU BİR VAKA SUNUMU

Meltem Ayyıldız Mercan, Aynur İsaoglu, Canberk Topuz, Tülin Deniz Yalta, Ufuk Usta, Fulya Öz Puyan, Elif Mercan Demirtaş

Trakya Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Edirne

### ÖZET

**Giriş:** Kaposiform hemanjiyoendotelyoma (KHE) nadir görülen borderline vasküler bir neoplazi olup çoğu çocukluk çağında izlenmekle birlikte daha az sıklıkla ergenlik döneminde ve yetişkinlerde görülebilir. PubMed veritabanlarında 1997'den 2022'ye kadar "Erişkinlerde Kaposiform Hemanjiyoendotelyoma" terimini kullanarak yaptığımız kısa bir literatür taraması ile daha önce bildirilmemiş bir lokalizasyon olan uterus yerleşimli KHE olgusunu sunuyoruz.

**Olgu:** Miyometriyumda kitle ile başvuran 33 yaşında kadın hastaya yapılan cerrahi rezeksiyon sonrası makroskopik olarak 7 cm çapında, iyi sınırlı, kesit yüzünde kırmızı- kahverengi kistik boşluklar ve beyazımsı- sarımsı fibrotik alanlar

içeren kitle izlendi. Histopatolojik incelemede hiperkromatik iğsi hücrelerden oluşan, sıkıca paketlenmiş küçük yuvarlak ve yarı benzeri vasküler boşluklardan oluşan bir tümör ve tümör periferinde ince duvarlı ektazik damar yapıları saptandı. İğsi şekilli tümör hücreleri fasiküller halinde düzenlenmiş, storiform büyüme paterni gösteren glomerüloid alanlara sahip idi. Sitolojik atipi ve desmoplazi mevcut olup nekroz izlenmedi ve mitotik aktivite 7/2 mm<sup>2</sup> idi. İmmünohistokimyasal çalışmalarda, tümör hücreleri CD31, CD34, ERG, D2.40 ve FXIII pozitif idi. Ayırıcı tanıya vasküler tümörler alındı. Tümör hücrelerinde HHV-8 ile immünohistokimyasal olarak reaksiyon izlenmemesi sebebi ile Kaposi Sarkomu ekarte edildi. Mevcut histomorfolojik bulgular ve immünohistokimyasal çalışma sonuçları ile olguya "Kaposiform Hemanjiyoendotelyoma" tanısı verildi.

**Sonuç:** Literatür araştırmamıza göre, bugüne kadar 18-80 yaşları arasında 42 yetişkin (21 erkek, 19 kadın ve 2 tanesi belirtilmemiş) KHE vakası bildirilmiştir. Erişkinlerde bildirilen lokalizasyonlar baş ve boyun bölgesi (burun boşluğu, paranazal sinüs, dış kulak yolu, dil, konjonktiva), ekstremiteler, göğüs duvarı, meme, plevra, omurga, testis, pelvis, gastrointestinal sistem ve retroperitondur. KHE ayırıcı tanısında kaposi sarkomu, lobüler kapiller hemanjiom, anjiosarkom gibi diğer vasküler tümörler akılda tutulmalıdır. Bugüne kadar miyometriyumda KHE bildirilmediği için, olağandışı konumu nedeniyle olgumuz literatüre katkı sağlamaktadır.

### Kaynaklar

1. Mentzel T, Mazzoleni G, Dei Tos AP, Fletcher CD. Kaposiform hemangioendotelioma in adults. Clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases. Am J Clin Pathol.1997 Oct;108 (4) :450-5. doi: 10.1093/ajcp/108.4.450. PMID: 9322599.
2. Vashi P, Abboud E, Bier-Laning C, Gupta D. Adult-onset Kaposiform hemangioendotelioma of the tongue: case report and review of the literature. Curr Oncol.2016 Oct;23 (5) :e517-e520. doi: 10.3747/co.23.3239. Epub 2016 Oct 25.
3. Nakamura S, Uehara M, Kobayashi S, Hasegawa H, Tanaka A, Takahashi J. Composite hemangioendotelioma in the cervical spine with kaposiform hemangioendotelioma features in an elderly patient: a case report. BMC Geriatr.2022 Dec 9;22 (1) :952. doi: 10.1186/s12877-022-03677-1.
4. Chundriger Q, Tariq MU, Abdul-Ghafar J, Ahmed A, Din NU. Kaposiform Hemangioendotelioma: clinicopathological characteristics of 8 cases of a rare vascular tumor and review of literature. Diagn Pathol.2021 Mar 15;16 (1) :23. doi: 10.1186/s13000-021-01080-9. PMID: 33722245; PMCID: PMC7962213.
5. Der Sarkissian SA, Wong XL, Kossard S, Hong A, Sebaratnam DF. Kaposiform haemangioendotelioma in an adult: lack of response to topical sirolimus and response to radiotherapy. Clin Exp Dermatol.2022 Jan;47 (1) :192-193. doi: 10.1111/ced.14928. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34480811.
6. Chowdhary S, Sekar R, Saxena SK, Badhe B. Kaposiform Haemangioendotelioma of the Sublingual Gland in an Adult. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.2023 Jun;75 (2) :958-962. doi: 10.1007/s12070-022-03233-8. Epub 2022 Oct 25. PMID: 37275074; PMCID: PMC10235245.



PBS-024 [Jinekopatoloji] [Özet Metin]

### ENDOMETRİOİD KARSİNOMDA İNTRAOPERATİF KONSÜLTASYONUN LENF NODU DİSEKSİYONUNDAKİ YERİ: 4 YILLIK DENEYİM

Fadime Eda Gökalp Satıcı, Gözde Arslan, Esra Polat Yapıcı, Muhammed Ay, Mehmet Yaldız  
Mersin Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Mersin

#### ÖZET

**Amaç:** Endometrioid karsinom, kadınlarda 6. sıklıkta izlenen kanser tipidir. Bazı ülkelerde sosyoekonomik koşullar sebebiyle artış göstermektedir. <%50 myometrial invazyon, düşük dereceli, lenfovasküler invazyon izlenmeyen ve başka bir alana yayılım göstermeyen olgular indolen seyir göstermekte olup tedavide histerektomi yeterlidir. Histerektomi sırasında yapılan frozen işlemi lenf nodu diseksiyonu kararı vermede kullanılır. Frozen değerlendirmede derece 3 morfoloji, myometriyumun dış yarısının tutulumu ve serviks/adneks tutulumu ile lenfovasküler invazyon varlığı olguda lenf nodu diseksiyonuna yol açan prognostik faktörlerdir. Prognostik faktörlerin yanlış pozitif/negatif tanısı morbidite ve mortalitelere yol açabilmektedir. Biz de kendi deneyimimizi gözden geçirmek ve paylaşmak amacıyla frozen için histerektomi materyalleri laboratuvarımıza gönderilmiş olguları inceledik.

**Gereç ve Yöntem:** 2019-2022 yılları arasında bölümümüzde frozen gerçekleştirilen 157 endometrioid karsinom tanılı olguyu çalışmamıza dahil ettik. Olguların patoloji raporlarına otomasyon sistemi aracılığıyla ulaşarak histolojik derece, myometrial invazyon, serviks/adneks tutulumu, tümör boyutu ve lenf nodu diseksiyonu uygulanma durumlarını hem frozen hem de nihai tanı raporlarından elde ettik. Prognostik parametrelerin frozen ve nihai sonuç raporlarında korelasyon durumlarını ve frozen incelemenin lenf nodu diseksiyonuna nasıl yön verdiği istatistiksel testler ile araştırdık.

**Bulgular:** Olguların yaş ortalaması 60, 8'di. Tümör boyutu ortalaması 3, 61 cm'di.90 vakaya (%57, 3) lenf nodu diseksiyonu uygulanırken, 67 vakaya (% 42, 7) uygulanmadı. Diseksiyon yapılmayan 67 vakanın kalıcı kesitleri incelendiğinde frozen sonuçlarının aksine 5 vakada >%50 myometrial invazyon, 4 vakada ise servikal tutulum saptandı. Diseksiyon yapılan 90 vakanın ise bir tanesinde frozen esnasında > %50 myometrial invazyon bildirildiği halde kalıcı kesitlerde myometrial invazyonun < %50 olduğu görüldü. Myometrial invazyon, histolojik derece ve serviks tutulumu frozen raporları ve nihai raporlar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Ayrıca çalışmamızda metastatik lenf nodu varlığı ile tümör boyutu, histolojik derecesi, serviks tutulumu ve myometrial invazyon arasında pozitif korelasyon izlendi.

**Sonuç:** Endometrioid karsinomlarda, uygun şartlarda ve klinikopatolojik iletişimle yapılan frozen inceleme morbidite ve

mortaliteleri azaltmada önem taşımaktadır. Frozen inceleme sonuçları ile nihai raporların tutarlılıklarının karşılaştırılması ve analiz edilmesi ileride oluşabilecek uyumsuzlukların önüne geçilmesi açısından kıymetlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrioid karsinom, myometrial invazyon, lenfadenektomi

PBS-025 [Jinekopatoloji] [Özet Metin]

### GRANÜLOZA HÜCRELİ TÜMÖRLERDE NÜKSÜ ÖNGÖREBİLİR MİYİZ?

Aysel Bayram<sup>1</sup>, Sidar Bağbudar<sup>2</sup>, Hamdullah Sözen<sup>3</sup>, Ekrem Yavuz<sup>1</sup>, Semen Önder<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

**Giriş:** Granüloza hücreli tümör (GHT), nadir görülen overin seks kord stromal tümörüdür. Granüloza hücreli tümörler geleneksel olarak büyüme paternlerine göre iyi, orta ve az diferansiye olarak derecelendirilir. Bu tümörlerin prognozunun iyi olduğu kabul edilse de geç nüks eğilimi gösterirler. Bu nedenle nüks edecek vakaları öngören belirteçlerin tanımlanması önemlidir. CD73 upregülasyonu, adenozinin aşırı üretimi ile ilişkilidir. İmmün yanıtı baskılayarak tümör proliferasyonu ve metastaza yol açtığı gösterilmiştir. Ki67 proliferasyon indeksinin de primer ve nüks etmiş GHT vakalarında farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda primer ve nüks etmiş GHT vakalarında immünohistokimyasal olarak CD73 ve Ki67 farklılıklarını ve grade ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Anabilim dalımızda 2006-2013 yılları arasında GHT tanısı almış ve takiplerinde nüks saptanmamış 30 primer vaka ile nüks eden 20 vaka çalışmaya alındı. Vakalar grade açısından tekrar değerlendirildi ve CD73 ve Ki67 immünohistokimyasal incelemesi uygulandı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 30 primer vakanın yaş ortalaması 64, 6, nüks vakaların yaş ortalaması 53, 7 idi. Grade 1, grade 2, grade 3 vaka sayısı sırasıyla 1, 34, 15'ti. Grade ile vakaların nüks etmesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.674). Grade ile Ki67 oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.01). Grade arttıkça CD73 pozitifliği artmakla birlikte istatistiksel anlam saptanmadı (p=0.172). CD73 ile primer vakaların 4'ünde (%13, 3) ve nüks vakaların 4'ünde (%20) boyanma saptandı (p=0.538). Primer vakalarda ortalama Ki67 %13, 18 iken, nüks vakalarda ortalama %22, 5 olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001). Bunun yanı sıra CD73 pozitif vakalarda Ki67 indeksinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0.009).

**Tartışma:** Nispeten indolan seyir göstermesine rağmen, bazı GHT vakalarında gözlenen nüks ve öngörülemez hastalık seyri bu hastaların klinik yönetimini zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda grade ile nüks durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. Yapılan çalışmalarda, CD73, meme ve gastrointestinal sistem tümörleri başta olmak üzere pek çok tümörde değerlendirilmiş ve prognozla ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda ise primer ve nüks GHT vakalarında CD73 ile anlamlı fark saptamadık. Ancak Ki67 indeksinin nüks durumu, grade ve CD73 pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik.

**Anahtar Kelimeler:** CD73, grade, granüloza hücreli tümör, nüks

### Kaynaklar

1. Lee IH, Choi CH, Hong DG, Song JY, et al. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. J Gynecol Oncol.2011 Sep;22 (3) :188-95.
2. Whiteside, T. L. Targeting adenosine in cancer immunotherapy: A review of recent progress. Expert Rev. Anticancer Ther.2017, 17, 527–535.
3. Zhi X, Wang Y, Yu J, et al. Potential prognostic biomarker CD73 regulates epidermal growth factor receptor expression in human breast cancer. IUBMB Life.2012;64: 911-920.
4. Balan RA, Caruntu I-D, et al. Immunohistochemical significance of ER alpha, inhibin a, calretinin, and Ki67 expression in granulosa cell ovarian tumors. Romanian J Morphol Embryol.2017;58 (3) :753–60.

PBS-026 [Jinekopatoloji] [Özet Metin]

### UTERİN İĞSİ HÜCRELİ MEZENKİMAL NEOPLAZM, NTRK FÜZYON POZİTİF UTERİN SARKOM

*Bilge Konuk, Cumhuriyet Selçuk Topal*

Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

**Giriş:** Uterin sarkomlar, çok çeşitli morfolojik ve genetik özelliklere sahip nadir bir tümör türüdür. Bu tümörlerin genetik karakterizasyonundaki son gelişmeler, NTRK gen rearanjmanı içeren uterin sarkomları kapsayan yeni bir klinikopatolojik kategori yaratmıştır.

**Olgu:** Olgumuz 52 yaşında menoreji şikayeti olan kadın hastadır. Rahimdeki polipoid kitlenin eksizyon materyali kesitlerinde artmış selülarite, fuziform hücreler (Resim 1, 2), yaygın, orta şiddetli sitolojik atipi görüldü (Resim 3, 4). Düşük Ki67 indeksi, nekroz olmaması ve mitotik aktivitede anlamlı artış olmaması nedeniyle düşük malign potansiyele sahip mezenkimal neoplazm olarak teşhis edildi. Historektomi materyalinde 5 cm çapında solid tümöral lezyon saptandı. Histomorfolojik gözlemler immünohistokimyasal profil ile birleştirildiğinde

CD34, S100, Pan-Trk pozitif (Resim 5, 6, 7, 8) uterin iğsi hücreli neoplazm grubu; NTRK füzyon pozitif uterin sarkom olarak sınıflandırıldı. Yeni nesil dizileme (NGS) ile, NTRK1 geni ekzon 10 ile TPM3 geni ekzon 7 ve bağlantı bölgeleri arasında füzyon saptandı.

**Sonuç:** NTRK füzyon pozitif uterin sarkomlar, değişken hücresellikte olup, fibrosarkom benzeri bir görünüme sahiptir ve genellikle az sitoplazmalı homojen iğsi hücrelerle ayırt edilir. Atipi genellikle hafif ila orta derecededir. Mitotik aktivite değişkendir. Ayrıcı tanıda yüksek dereceli endometrial stromal sarkom, undiferansiye uterin sarkom, inflamatuvar miyofibroblastik tümör, COL1A1-PDGFB füzyon sarkomu, soliter fibröz tümör, adenosarkom ve malign melanom yer alır. Desmin ve h-kaldesmon negatif; ER ve PR ekspresyonu olmayan leiomyosarkom benzeri uterin sarkomlarda, S100 ve CD34 pozitif ise, NTRK füzyonunu taramak için pan-Trk immünohistokimyasal boyama uygulanması önerilir (Resim 9) ve eğer pozitif ise moleküler çalışmalarla gen rearanjmanı ortaya konularak ayırıcı tanı ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilir. NTRK mutasyonlarının birçok solid tümörün gelişimindeki önemi giderek daha çok tanınmaktadır. Bu nadir tümörlerin doğru bir şekilde tanımlanması, TRK inhibitörleri gibi tedavi seçenekleri için kritiktir. Bu vaka, uterin sarkomların histopatolojik değerlendirmesinde, tanı ve tedavi açısından yeni tanımlanan NTRK füzyon pozitif uterin sarkomların göz önünde bulundurulmasının önemini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Mezenkimal, moleküler, NTRK, sarkom, uterus

PBS-027 [Jinekopatoloji] [Özet Metin]

### TERATOMLARDAN GELİŞEN SOMATİK NEOPLAZİLERİN SIKLIĞI VE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN MATÜR TERATOMLARLA KARŞILAŞTIRILMASI

*Şenay Yıldırım, Döndü Nergiz, Hulya Tosun Yıldırım*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği

### ÖZET

**Amaç:** Matür teratomlar (MT) overlerin en sık görülen benign germ hücreli tümörleridir. Olguların %80'inden fazlası reproduktif çağ kadınlarda görülür. Teratomu oluşturan komponentlerin herhangi birinden gelişen benign ya da malign tümörler “teratomlardan gelişen somatik neoplaziler” kategorisinde değerlendirilir. Bu grup tümörlere ileri yaşlarda (ortalama 55 yaş) rastlanır. Teratomlardan gelişen en sık malign tümörler skuamöz hücreli karsinomlar (%80) ve adenokarsinomlardır (%7). Rapor edilen diğer benign ve malign

tümörler ise; düşük dereceli malign müsinöz neoplaziler, koroid pleksus papillomları, Paget hastalığı, glomus tümörü, benign yumuşak doku tümörleri ve lenfomalardır. Çalışmamız; teratomlardan gelişen somatik neoplazilerin sıklığının ve tanılarının ortaya konmasını, bu grubun klinikopatolojik özellikler yönünden matür teratomlarla karşılaştırılmasını amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Antalya EAH Patoloji kliniğimizde 2010-2022 yılları arasında teratom tanısı almış 385 kadın hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar yaş, teratomun yerleşim yönü, uni/bilateral oluşu, boyutu, ameliyat tipi, solid/kistik oluşu, kandaki tümör belirteçlerinin düzeyleri yönünden karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** 373 hasta (%96.8) matür teratom, 12 hasta (%3.1) teratomdan gelişen somatik neoplazi (SN-MT) tanısı aldı. Matür teratomlardan gelişen neoplaziler; skuamöz hücreli karsinom (4), paraganglioma (2), adult tipte granülosa hücreli tümör (1), glioblastom (1), anaplastik astrositom (1), koroid pleksus papillomu (1), benign deri eki tümörü (1) ve mikst karsinomdu (1) (SCC+adenokarsinom+seröz karsinom). Yaş ortalaması MT hastalarında 37.75 yaş iken SN-MT'lerde 43 yaştı (20-73 yaş). MT olgularının %48.2'si sağ overde, %45.5'i sol overde, % 6.3'ü bilateral yerleşimliydi. SN-MT'lerde ise kitle %75 sağ overde, %25 sol overde yerleşmişti. Neoplazi gelişen MT'lerin %88.3'ünde kitlenin kesit yüzü solid ve kistik alanlar taşıyordu. MT'lerin boyutu ortalama 6.67 cm iken neoplazi gelişen olgularda tümör çapı 9.45 cm ölçüldü.

**Sonuç:** Somatik neoplazi gelişen teratomlar, matür teratomlara göre ileri yaşlarda görülür (ort.43 yaş). Somatik neoplazi gelişen MT'ler daha çok sağ over yerleşimlidir, daha büyük çaplıdır ve kitlede solid alanlar artmış olarak izlenir. Ameliyat yöntemi olarak MT'lerde çoğunlukla kistektomi (%61.2) yapılırken; neoplazi gelişen olgularda salpingooferektomi (%41.7) ve TAH+BSO (%41.7) yöntemleri seçilir.

**Anahtar Kelimeler:** Benign, karsinom, matür teratom, neoplazi, papillom

PBS-028 [Jinekopatoloji] [Özet Metin]

## OVERİN PRİMER MÜSİNÖZ TÜMÖRLERİNDE P53 VE P16 İMMÜNEKSPRESYONUN SIKLIĞI VE PROGNOZİK ROLÜ

*Döndü Nergiz<sup>1</sup>, Hülya Tosun Yıldırım<sup>1</sup>, Dinç Süren<sup>1</sup>, Canan Sadullahoğlu<sup>1</sup>, Şenay Yıldırım<sup>1</sup>, Işın Üreyen<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Antalya

<sup>2</sup>Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Jinekoonkoloji Kliniği, Antalya

### ÖZET

**Amaç:** Overin primer müsinöz tümörleri oldukça nadirdir. Bu tümörlerde invaziv ilerlemeye ve metastatik hastalığa neden

olan faktörler net olarak tanımlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı primer müsinöz over tümörlerinde p53 ve p16 ekspresyon oranları ve klinikopatolojik faktörlerle ilişkisini değerlendirmektir. Bunun yanı sıra müsinöz tümörlerin borderline ve malign tümörlere ilerlemesinde p53 ve p16 mutasyonlarının rolü ve prognoza etkisi araştırılacaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ocak 2013-Ocak 2022 tarihleri arasında tanı alan overin primer 30 müsinöz kistadenomu, 30 müsinöz borderline tümörü ve 18 müsinöz karsinomu değerlendirildi. Klinik takip sırasında metastatik olduğuna karar verilen ve takip verilerine ulaşamayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Tüm olgularda immünohistokimyasal yöntemle p53 ve p16 boyanması değerlendirildi. Hasta yaşı, tümör boyutu, tümör yerleşimi, patolojik evre ve postoperatif takip bulguları analiz edildi. Tüm hastaların nüks/metastaz ve ölüm gelişimi açısından takip verileri incelendi.

**Bulgular:** Mutant tip p53 ekspresyonu benign, borderline ve malign tümörlerde sırasıyla %3, 3, %33, 3 ve %50 oranında saptandı. Benign grupta tüm olgular p16 negatifti. Borderline ve malign grupta sırasıyla %10 ve %25 oranında p16 pozitifliği mevcuttu. Tüm gruplar arasında p53 ve p16 ekspresyonu açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla, p=0, 001, p=0, 004). Borderline tümörlerde mikroinvazyon saptanması ile p53 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p= p=0, 026), ancak p16 ile anlamlı ilişki yoktu (p>0, 05). Benign ve borderline grupta birer hastada nüks saptandı. Bu hastalarda p53 ve p16 negatifti. Müsinöz karsinomlarda p53 ve p16 ekspresyonu, hayatta kalma veya nüks/metastaz ile ilişkili değildi (p>0, 05).

**Sonuç:** Primer over benign, borderline ve malign müsinöz tümörleri arasında p53 ve p16 ekspresyonu açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı. Ayrıca mikroinvaziv karsinom odağı saptanan borderline tümörlerde p53 ekspresyonu anlamlı daha yüksekti. TP53 mutasyonunun muhtemelen invaziv müsinöz karsinomların gelişimi sırasında meydana geldiği düşünülmektedir. Başta borderline müsinöz tümörler olmak üzere müsinöz over tümörlerde p53 ve p16 ekspresyonunun prognoz ve genel sağkalım üzerindeki etkisini araştırmak için geniş hasta kohortlarında çok merkezli çalışmalar gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Müsinöz, over, overin primer müsinöz tümörü, p16, p53,

PBS-029 [Jinekopatoloji]

## ENDOSERVİKAL ADENOKARSİNOMLAR VE FARKLI MOLEKÜLER PROFİL GÖSTEREN ENDOMETRİYAL KARSİNOMLARDA HER2 EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI

*Işık İkbal Barış, Taha Cumhan Şavlı, Aslı Çakır*

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul



**ÖZET**

**Amaç:** HER 2 amplifiye meme ve mide tümörlerinin tedavisinde yer alan Trastuzumab'ın farklı tümörlerde yararlanılabilirliğine odaklanan birçok çalışmada HER2 amplifikasyonu araştırılmaktadır. Endometrial seröz karsinomlardaki (SK) bariz overekspresyonun yanısıra bazı yeni yayınlarda p53-mutant endometrioid karsinomlar (EK) ve endoservikal adenokarsinomlarda (ESK) da HER2 amplifikasyonu varlığına dikkat çekilmiştir. Çalışmamızda başta p53-mutantlar olmak üzere farklı moleküler profildeki EK'ların ve ESK'ların HER2 ekspresyon durumunu ve bunun prognostik parametrelerle ilişkisini araştırarak kendi bölümümüzde elde ettiğimiz verilerle literatüre katkı sağlamak hedeflenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** 2015-2023 yılları arasında bölümümüzde tanı almış toplam 72 vaka (20 SK, 8 özel moleküler profil göstermeyen (NSMP), 2 p53-mutant, 23 Mismatch Repair (MMR) protein kayıplı EK, 19 ESK) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. MMR proteinleri ve HER2 immunhistokimyasal olarak çalışılmıştır. İmmunhistokimyasal olarak HER2 2 (+) olarak değerlendirilen toplam 16 vakada, in situ hibridizasyon (SISH) yardımıyla amplifikasyon aranmıştır. Bunlardan 4'ünde amplifikasyon saptanmış olup pozitif gruba dahil edilmişlerdir. HER2 boyanma sonuçları ASCO/ CAP 2018 Guideline'a, sonuçlar arasındaki ilişki Ki-kare testine göre değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmada SK'larda istatistiksel anlamlı HER2 pozitifliği saptanmış olup (%35, 7/20, p=0.006), EK subtiplerinde toplamda HER2 pozitifliği seyrek olarak izlenmiştir (% 6.06, 2/33). MMR protein kayıplı 23 EK'dan sadece birinde (%4.3, 1/23) HER2 pozitifliği saptanırken, 2 adet p53-mutant EK vakasının birinde pozitiflik izlenmiştir (%50, 1/2). ESK vakalarının hiçbirinde HER2 pozitifliği görülmemiştir (0/19). Çalışmamızda ayrıca p53 overekspresyonu ile HER 2 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (%65.2, 15/23, p=0.0007). Tümörün evresi, lenf nodu metastaz durumu ve myometrial invazyon derinliği ile HER2 pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

**Sonuç:** Pekçok çalışmada uterin SK'lar, HER2 overekspresyonu nedeniyle Trastuzumab tedavisi adayı olarak gösterilmektedir. Çalışmamızda bunu destekleyecek şekilde SK'larda istatistiksel anlamlı HER2 overekspresyonu saptanmıştır. ESK'larda HER2 overekspresyonunu gösteren çalışmaların aksine hiçbir ESK vakasında pozitiflik saptanmamıştır. P53-mutant tümörler için HER2 pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte izlenmiştir. HER2 ekspresyonunun MMR protein kaybı ve prognostik faktörler ile ilişkisiz olduğu görülmüştür. Güncel çalışmalarda, p53-mutant EK'ların da anlamlı olarak HER2 amplifikasyonu gösterdiği bulunmuştur. Çalışmamızdaki 2 p53-mutant EK vakasından birinde HER2 overekspresyonu görülmüştür (%50). Vaka sayısının azlığı objektif bir sonuca varmak için yeterli olmakla beraber daha geniş vaka sayıları ile yapılacak çalışmalarla, p53-mutant EK'ların Trastuzumab tedavi protokolüne alınmasını sağlayacak sonuçlar elde edilebileceğine dair beklenti oluşturmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrial karsinom, Endoservikal adenokarsinom, HER2, p53

**Giriş ve Amaç**

Endometrial karsinomlar özellikle sanayileşmiş toplumlarda en sık görülen jinekolojik malignitedir. Endometrioid tip ise toplam endometrial karsinomların yaklaşık %85 kadarını kapsamaktadır (Bell and Hedrick Ellenson 2018). Günümüzde endometrial karsinomların subtiplesinde genetik moleküler çalışmalar da histomorfolojik inceleme kadar önemli yer tutmaktadır. Endometrial seröz karsinomlarda (SK) p53 mutasyonu sıklıkla saptanırken, PTEN kaybı ise öncelikle endometrioid karsinomlarda (EK) beklenen bir genetik alterasyondur (2).2013 yılından sonra Kanser Genom Atlas (TCGA) projesinin önerisiyle endometrial karsinomlar kabaca i) - hipermutant ( Pole mutant), ii) - mikrosatellit instabil ( mismatch tamir defektli, MMRd), iii) - düşük kopya sayılı ve iv) - yüksek kopya sayılı ( seröz benzeri) olarak sınıflanmaktadır (2). Tüm bu gruplarda endometrioid karsinom en sık görülen tümör tipiyken yüksek kopya sayılı grupta özellikle seröz karsinomlar baskındır (1)

İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2) 17q12 kromozomunda yer alan ERBB2 tarafından kodlanan bir transmembran tirozin kinaz reseptördür (3). HER2 overekspresyonu başta meme (4), gastroözofageal (5) ve endometrial karsinomlar (6) olmak üzere birçok tümör çeşidinde prognoz ile ilişkilendirilmiştir. HER2 pozitif meme ve gastroözofageal karsinomların tedavisinde Trastuzumab monoklonal antikor tedavisi günümüzde hedefe yönelik tedavilerin en başta gelenlerindedir (7). Başta Fader A ve ark. çalışması olmak üzere yapılan birçok çalışmada HER2 amplifikasyonu gösteren endometrial seröz karsinom vakalarının tedavisine Trastuzumab eklenmesiyle progresyonsuz sağkalım oranlarının belirgin oranda arttığının saptanması üzerine (8) en son'National Comprehensive Cancer Network (NCCN)' kılavuzunda ileri evre, rekürren, HER2 (+) uterin seröz karsinomların tedavi protokollerine Trastuzumab da dahil edilmiştir (8, 9).

HER2 amplifikasyonunun özellikle p53 mutant seröz uterin karsinomlarda izlenmesi akıllara yüksek dereceli endometrioid karsinomlardan p53 mutant olanlarda da HER2 amplifikasyonunun görülebileceğini getirmiştir. Bu hipotezi doğrular biçimde yapılan bazı çalışmalarda p53 mutant endometrioid karsinomlarda da anlamlı HER2 amplifikasyon oranları saptanmıştır (10, 11). HER2 amplifikasyonu ve bunun olası prognostik ve terapötik önemi endoservikal adenokarsinomlarda (ESK) da araştırılmış ve farklı çalışmalarda farklı sonuçlar alınarak özellikle gastrik tip endoservikal adenokarsinomlarda amplifikasyon gösterilmiş ve sadece sınırlı sayıda endoservikal adenokarsinoma vakasının rutin HER2 amplifikasyon analizinden fayda sağlayabileceği görülmüştür (12, 13).

Çalışmamızda başta p53 mutantlar olmak üzere farklı moleküler profildeki endometrial karsinomlar ve endoservikal karsinomların immunhistokimyasal HER2 ekspresyon durumunu ve bunun prognostik parametrelerle ilişkisini araştırarak kendi bölümümüzde elde ettiğimiz verilerle literatüre katkı sağlamak hedeflenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

2015-2023 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversite-si Patoloji bölümünde tanı almış toplam 72 adet vaka (20 adet SK, 8 adet özel moleküler profil göstermeyen (NSMP), 2 adet p53-mutant, 23 adet Mismatch Repair (MMR) protein kayıplı EK, 19 adet ESK) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Vakaların histopatolojik olarak tanı doğrulanması yapıldıktan sonra seçilen bloklara MMR proteinleri ve HER2 immunhistokimyasal olarak çalışılmıştır. HER2 boyanma sonuçları; HER2 skor 0 (Tümör hücrelerinde membranöz boyanma yok ya da tümörün < %10'unda inkomplet belli belirsiz membranöz boyanma; negatif), HER2 1 (+) (Tümör hücrelerinin >%10 'unda inkomplet belli belirsiz membranöz boyanma; zayıf boyanma), HER2 2 (+) (Tümör hücrelerinin > %10'unda zayıf-orta şiddette komplet membranöz boyanma; şüpheli boyanma), HER2 3 (+) (Tümör hücrelerinin >%10 'unda komplet kuvvetli membranöz boyanma; pozitif) olarak ASCO/ CAP 2018 Guideline'a (14) göre değerlendirilmiştir. HER2 2 (+) şüpheli boyanma gösteren vakalarda silver in situ hibridizasyon (SISH) yardımıyla amplifikasyon aranmıştır.

Vakaların ayrıca hepsine MMR, p53, p16, östrojen (ER), progesteron (PR) immunhistokimyasal boyamaları yapılmıştır. Tüm vakalar histolojik subtip, evre, lenf nodu metastaz durumu, myometrial invazyon derinliği, MELF (mikrocystic-elongated anfragmented) invazyon patterni varlığı gibi prognostik belirteçler açısından değerlendirilmiş, bunların HER2 ve diğer immun belirteç ekspresyon sonuçlarıyla arasındaki ilişki Ki-kare testine göre değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Çalışmamızda toplamda 72 vakanın 9'unda HER2 ekspresyonu pozitif bulunmuştur. HER2 overekspresyonu saptanan 9 adet vakadan 8'inde p53 mutasyonu mevcuttur (%89). Tablo 1'de görüldüğü gibi endometrial seröz karsinomlarda istatistiksel olarak anlamlı HER2 ekspresyonu saptanmış olup (%35, 7/20, p=0.006), endometrioid karsinom subtiplerinde toplamda HER2 ekspresyonu seyrek olarak izlenmiştir (%6.06, 2/33). MMR protein kaybı gösteren 23 adet endometrioid karsinomdan sadece birinde (%4.3, 1/23) HER2 ekspresyonu saptanırken, 2 adet p53-mutant endometrial karsinom vakasının birinde ekspresyon izlenmiştir (%50, 1/2). Endoservikal karsinom vakalarının hiçbirinde HER2 ekspresyonu görülmemiştir (0/19). Çalışmamızda ayrıca p53 overekspresyonu ile HER2 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (%65.2, 15/23, p=0.0007). Tümörün evresi, lenf nodu metastaz durumu, MELF invazyon patterni varlığı ve myometrial invazyon derinliği ile HER2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

## Sonuç ve Tartışma

Çalışmamızda endoservikal adenokarsinom vakalarının hiçbirinde HER2 overekspresyonu saptanmamıştır. Literatürde birbirinden çok farklı HER2 ekspresyon sonuçları ortaya koyan birkaç çalışma mevcuttur (15, 16). Endoservikal adenokarsinomlardaki HER2 ekspresyonu ile ilgili daha sağlık-

lı yorum yapabilmek için çok daha geniş sayılarda vakalarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

HER2 ekspresyon oranlarının evre, lenf nodu metastaz durumu, myometrial invazyon derinliği, MELF (mikrocystic-elongated anfragmented) invazyon patterni varlığı gibi hiçbir prognostik parametre ile anlamlı korelasyonu saptanmamıştır.

Yapılan çok sayıda çalışma sonucunda meme ve mide karsinomlarında HER2 ekspresyonunun önemi ve prognostik değeri uzun yıllardır bilinmektedir (17, 18). Son zamanlarda giderek artan sayıda çalışma ile seröz uterin karsinomlarda da HER2 overekspresyonunun benzer olarak prognostik bir değeri olduğu ispatlanmıştır (19). Literatürde seröz karsinomlarda HER2 boyanma oranı kabaca 1/3 olarak verilmiştir (20). Çalışmamızda bunu destekleyecek şekilde seröz karsinomlarda %35 oranında HER2 overekspresyonu saptanmıştır. Serozal karsinomlarda p53 mutasyonu izlenmesi nedeniyle HER2 ekspresyonunun p53 mutant endometrioid karsinomlarda da benzer olarak yüksek olarak izlenebileceği düşünülmüştür. Keza HER2 overekspresyonunun p53 mutasyonu ile arasındaki korelasyon seröz morfoloji ile arasındaki korelasyondan çok daha kuvvetli olarak saptanmıştır (21). Ross DS ve ark. geniş bir hasta sayısı ile yaptıkları çalışmada toplamda tespit ettikleri 77 adet HER2 (+) vakadan 72 tanesinde (%94) p53 mutasyonu saptamışlar (22). Bu oran bizim çalışmamızda yakın olarak 8/9 vaka (%89) olarak izlenmiştir. Bazı araştırmacılar HER2 testinin, tümörün histomorfolojik özelliklerine değil de p53 mutasyonu varlığına bakılarak istenmesinin çok daha doğru olacağı fikrinde birleşmişlerdir (10, 19).

Bir başka önemli çalışmada Joehlin-Price A. arkadaşları toplamda 59 adet p53 mutant endometrioid karsinoma vakasından 4 tanesinde (%6.7) HER2 overekspresyonu ve amplifikasyonu saptamışlar (23). Bizim çalışmamızda bu oran %50 olarak saptanmıştır. Oranın yüksek çıkması toplamda 2 adet p53 mutant vakamızın olmasından kaynaklanmaktadır. Vaka sayısının azlığı nedeniyle p53 mutant endometrioid karsinomlarda HER2 overekspresyonunun anlamlı yüksek olduğunu söylemek objektif bir yaklaşım olmaz ancak HER2 ekspresyonu ile p53 mutasyonu arasında yakın bir ilişki olduğu aşikardır. Bizim sonuçlarımız da bu hipotezi desteklemektedir. Daha çok sayıda vakayla yapılacak daha geniş ölçekli çalışmalar ile histomorfolojik tipine bakılmaksızın p53-mutant EK'ların Trastuzumab tedavi protokolüne alınmasını sağlayacak sonuçlar elde edilebileceğine dair beklenti oluşturmuştur.

## Kaynaklar

1. Bell DW, Hedrick Ellenson L. Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma.2018; Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-annurev-pathol-020117>
2. Getz G, Gabriel SB, Cibulskis K, Lander E, Sivachenko A, Sougnez C, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature.2013;497 (7447) :67-73.

3. Moasser MM. The oncogene HER2: Its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. Vol.26, *Oncogene*.2007. p.6469–87.
4. Seshadri R, Fargaira FA, Horsfall DJ, Mccaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical Significance of HER-2/neu Oncogene Amplification in Primary Breast Cancer. Vol.11, *Journal of Clinical Oncology*.1993.
5. Hechtman JF, Polydorides AD. HER2/neu gene amplification and protein overexpression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: A review of histopathology, diagnostic testing, and clinical implications. Vol.136, *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*.2012. p.691–7.
6. Morrison C, Zanagnolo V, Ramirez N, Cohn DE, Kelbick N, Copeland L, et al. HER-2 is an independent prognostic factor in endometrial cancer: Association with outcome in a large cohort of surgically staged patients. *Journal of Clinical Oncology*.2006 May 20;24 (15) :2376–85.
7. Oh DY, Bang YJ. HER2-targeted therapies — a role beyond breast cancer. Vol.17, *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Research; 2020. p.33–48.
8. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol* [Internet].2018;36:2044–51. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017>.
9. Buza N. HER2 testing and reporting in endometrial serous carcinoma: Practical recommendations for HER2 immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization: Proceedings of the ISGyP companion society session at the 2020 USCAP annual meeting. Vol.40, *International Journal of Gynecological Pathology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p.17–23.
10. Ross DS, Devereaux KA, Jin C, Lin DY Te, Zhang Y, Marra A, et al. Histopathologic features and molecular genetic landscape of HER2-amplified endometrial carcinomas. *Modern Pathology*.2022 Jul 1;35 (7) :962–71.
11. Halle MK, Tangen IL, Berg HF, Hoivik EA, Mauland KK, Kusonmano K, et al. HER2 expression patterns in paired primary and metastatic endometrial cancer lesions. *Br J Cancer*.2018 Feb 6;118 (3) :378–87.
12. Talia KL, Banet N, Buza N. The role of HER2 as a therapeutic biomarker in gynaecological malignancy: potential for use beyond uterine serous carcinoma. Vol.55, *Pathology*. Elsevier B. V.; 2023. p.8–18.
13. Shi H, Shao Y, Lu W, Lu B. An analysis of HER2 amplification in cervical adenocarcinoma: correlation with clinical outcomes and the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification. *Journal of Pathology: Clinical Research*.2021 Jan 1;7 (1) :86–95.
14. Wolff AC, Elizabeth M, Hammond H, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. *J Clin Oncol* [Internet].2018;36:2105–22. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018>.
15. Ueda A, Takasawa A, Akimoto T, Takasawa K, Aoyama T, Ino Y, et al. Prognostic significance of the co-expression of EGFR and HER2 in adenocarcinoma of the uterine cervix. *PLoS One*.2017 Aug 1;12 (8).
16. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Chiriboga L, Terinte C, et al. Diagnostic algorithmic proposal based on comprehensive immunohistochemical evaluation of 297 invasive endocervical adenocarcinomas. *American Journal of Surgical Pathology*.2018 Aug 1;42 (8) :989–1000.
17. Kono K, Rongcun Y, Charo J, Ichihara F, Celis E, Sette A, et al. Identification of HER2/neu-derived peptide epitopes recognized by gastric cancer-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int J Cancer*.1998;78 (2) :202–8.
18. Nagy P, Jenei A, Damjanovich S, Jovin TM, Szöllösi J. Complexity of Signal Transduction Mediated by ErbB2: Clues to the Potential of Receptor-Targeted Cancer Therapy. *PATHOLOGY ONCOLOGY RESEARCH*.1999;5.
19. Quddus MR, Hansen K, Tantravahi U, Sung CJ. Human epidermal growth factor receptor 2 (Her2) testing for uterine serous carcinoma: Report of scenarios of unusual overexpression. *Gynecol Oncol Rep*.2020 May 1;32.
20. Buza N, English DP, Santin AD, Hui P. Toward standard HER2 testing of endometrial serous carcinoma: 4-year experience at a large academic center and recommendations for clinical practice. *Modern Pathology*.2013 Dec;26 (12) :1605–12.
21. Vermij L, Horeweg N, Leon-Castillo A, Rutten TA, Mileschkin LR, Mackay HJ, et al. Her2 status in high-risk endometrial cancers (Portec-3) : Relationship with histotype, molecular classification, and clinical outcomes. *Cancers (Basel)*.2021 Jan 1;13 (1) :1–14.
22. Ross DS, Devereaux KA, Jin C, Lin DY Te, Zhang Y, Marra A, et al. Histopathologic features and molecular genetic landscape of HER2-amplified endometrial carcinomas. *Modern Pathology*.2022 Jul 1;35 (7) :962–71.
23. Joehlin-Price AS, Komforti MK, Ladwig NR, Devine P, Hoyle C, Mccoy L, et al. HER2 IHC Expression and Gene Amplification in p53-aberrant High-grade Endometrial Endometrioid Carcinoma Suggests That This Population May Benefit From HER2 Testing and Targeted Therapy [Internet].2023. Available from: [www.ajsp.com](http://www.ajsp.com)

#### PBS-030 [Jinekopatoloji]

### SERÖZ OVER TÜMÖRLERİNİN P53'ÜN HÜCRE İÇİ LOKALİZASYONUNDA GÖREVLİ WWP1 VE PARC MOLEKÜLLERİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

*Elif Özsağır<sup>1</sup>, Mustafa Emre Ercin<sup>2</sup>,*

*Mehmet Armağan Osmanağaoğlu<sup>3</sup>, Figen Celep Eyüboğlu<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Bingöl Devlet Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Bingöl

<sup>2</sup>Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Ankara

<sup>3</sup>KTÜ Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon

<sup>4</sup>KTÜ Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Trabzon

#### ÖZET

**Amaç:** Seröz over karsinomları p53 mutasyon durumuna göre, yüksek ve düşük dereceli olarak ikiye ayrılmaktadır. Son yıllarda



aşırı ekspresyon ve komplet kayıp yanısıra, sitoplazmik ve wild p53 ekspresyonlarının da mutasyonla ilişkili olabildiği gösterilmiştir. WWP1 ve PARC, p53'ün hücrel lokalizasyonunu ve aktivasyonunu kontrol eden ubiquitin ligazlardır. Çalışmamızda, p53'ün hücrel lokalizasyonlarının, WWP1 ve PARC tarafından düzenlenebileceği düşünülmüştür.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya KTÜ Patoloji Anabilim Dalı'nda 2011-2019 yıllarında tanı almış 60 seröz over tümörü (38 yüksek ve 7 düşük dereceli seröz karsinom, 15 seröz kistadenom) dahil edilip, WWP1, PARC, p53 immünohistokimya uygulanmıştır. Boyanma şiddeti 0, 1, 2, 3 şeklinde skorlanmıştır. Her bir boyanma şiddeti için boyanma yüzdesi hesaplanmış ve boyanma şiddetleriyle boyanma yüzdeleri çarpımlarının toplanmasıyla H skoru hesaplanmıştır. Yüksek dereceli seröz karsinom olguları 2016 yılında Köbel tarafından tanımlanan p53 boyanma durumlarına göre; wild, sitoplazmik, komplet kayıp ve aşırı ekspresyon kategorilerine ayrılmıştır. PARC, WWP1 skorları, p53 kategorileri ve histopatolojik parametrelerle karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Seröz karsinomlar, istatistiksel anlamlı şekilde WWP1 ve PARC kaybı göstermiştir (Sırasıyla  $p < .0$ ,  $p < .0$ ). Morfolojik özellikleriyle yüksek dereceli karsinom tanısı almış; 17 aşırı ekspresyon, 11 komplet kayıp, 6 wild ve 4 sitoplazmik p53 pater-ninde olgu saptanmıştır. Medyan p53 yüzdeleri, wild paterndeki yüksek dereceli seröz karsinomlarda %40, düşük dereceli seröz karsinomlarda %10, kistadenomlarda %1'dir. Proliferasyon derecesi arttıkça, wild p53 yüzdesinin arttığı görülmüştür. PARC ve WWP1 ile p53 hücrel lokalizasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Sırasıyla  $p < .0$ ,  $p = .013$ ). PARC ve WWP1 skorları, p53 wild olgularda yüksek, aşırı ekspresyon ve komplet kayıp olgularda düşük bulunmuştur.

**Sonuç:** Seröz over karsinomlarında PARC ve WWP1 kaybı saptanmıştır. Bu kayıp malignite derecesi arttıkça artmakta, yüksek dereceli seröz karsinomlarda belirgin olmaktadır. PARC ve WWP1, p53 wild ve sitoplazmik olgularda yüksek, aşırı ekspresyon ve komplet kayıp olgularda ise düşük bulunmuştur. Çalışmamızda p53 yalnızca immünohistokimyasal olarak değerlendirilebilmiş olup p53 mutasyonunun moleküler yöntemlerle tespiti ve WWP1 ve PARC ile ilişkisi daha iyi aydınlatıldığında, seröz over kanserinin hedefe yönelik tedavisinde kullanılabilecek moleküllerden olabileceklerdir.

**Anahtar Kelimeler:** Over kanseri, seröz karsinom, p53, ubiquitinizasyon, WWP1, PARC

## Giriş ve Amaç

Yüksek dereceli seröz over karsinomu (YDSK), over kanseri nedeniyle ölümlerin büyük kısmından sorumludur (1). Yüksek dereceli seröz karsinomların tamamında p53 mutasyonu mevcuttur. P53'ün immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi, mutasyon varlığını saptamada uygun ve kolay ulaşılabilir bir yöntemdir (2). 2016 yılından önce, p53 immünohistokimyasal olarak incelenirken ya hep ya hiç kuralı uygulanarak, komplet boyanmanın olmayışı ve yaygın nükleer boyanma mutasyon olarak kabul edilmiştir. Artık, immünohistokimyasal olarak sitoplazmik ve wild tipte p53 boyanma-

sının izlendiği p53 mutasyonu gösteren yüksek dereceli seröz karsinomların varlığı bilinmektedir (3).

Martin Köbel tarafından 2016 yılında yayınlanan kılavuza göre, YDSK'ların %66'sında aşırı ekspresyon, %25'inde komplet kayıp, %5'inde wild tip ve %4'ünde sitoplazmik p53 immünohistokimyasal boyanma paternine rastlanılmaktadır. YDSK'larda p53 ile wild tipte boyanma gösteren vakalarda aslında güdük tipte (*truncated*) p53 mutasyonu mevcuttur. Sağlıklı işlev gören gerçek wild tipte p53 YDSK'larda bulunmamaktadır (3).

p53'ün aktivitesi ubiquitin proteazom sistemi ile düzenlenmektedir. p53, E3 ubiquitin ligazlarca ubiquitinle işaretlenir ve böylelikle hücrel lokalizasyonu ve aktivitesi kontrol edilir. Stressiz durumdaki bir hücrede p53'ün E3 ligazlar tarafından ubiquitinle işaretlenmesi sonucu yıkımı gerçekleşmektedir. Sağlıklı bir hücre stres altındayken, p53'e ubiquitin kazandıran E3 ubiquitin ligazların işlevi durmakta ve hücrede wild tipte p53 birikmeye başlayarak aktive olmaktadır (4). WWP1 ve PARC'ın, p53 ile ilişkili E3 ubiquitin ligazlardandır (5, 6).

WWP1 (WW Domain Containing E3 Ubiquitin Protein Ligase 1), p53'ün stabilitesini artırarak işlevini bozmaktadır. Bu stabilizasyon p53'ün sitoplazmada kalmasını sağlamakta ve p53'ün nükleer transkripsiyon aktivitesini baskılamaktadır (7). PARC (p53 ilişkili Parkin benzeri sitoplazmik protein) ya da diğer adıyla CUL9 (*Cullin 9*) baskın olarak sitoplazmada bulunmuştur. P53'ün nükleusa alımını engellemekte ve p53 için sitoplazmik çapa görevi görmektedir (6, 8).

Çalışmamızda seröz over karsinomlarında izlenen p53'ün farklı hücrel lokalizasyonlarının WWP1 ve PARC ile ilişkisi olabileceği düşünülmüştür.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız retrospektif olup Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda 2011-2019 yılları arasında tanı alan, 7'si düşük dereceli seröz kistadenokarsinom, 38'i yüksek dereceli kistadenokarsinom ve 15'i seröz kistadenom olmak üzere toplam 60 over tümörü olgusu incelenmiştir.

Olgulara ait seçilmiş parafin bloklar kromojen olarak DAB ultraview detection kit (Ventana Medical Systems, Inc.) kullanılarak Ventana BenchMark ULTRA otomatik boyama cihazında (Ventana Medical Systems, Inc.) immünohistokimyasal boyama gerçekleştirildi. WWP1 antikoru (FineTest, *Rabbit Polyclonal*) 1/400 dilüsyon, PARC antikoru (Abcam, *Rabbit Polyclonal*) 1/200 dilüe edilerek kullanıldı. WWP-1 için mide dokusu, PARC için testis dokusu pozitif kontrol olarak alındı. Kontrol dokusu pozitif iken, WWP1 ve PARC antikoru hücrel boyanma lokalizasyonuna (sitoplazmik ve nükleer) ve boyanma yüzdesine göre değerlendirildi. Boyanma şiddeti 0-3 arasında skorlandı. 4 adet 40'lık büyük büyütme alanındaki boyanan hücrelerin yüzdesi ve boyanma şiddeti skorları (3+ (Güçlü), 2+ (Orta), 1+ (Zayıf), 0 (Boyanma yok)) çarpımlarının toplanmasıyla H skoru hesaplandı (9).

P53 (Ventana, Bp53-11) boyalı preparatlar iç kontrol olarak zemin fibroblastları kullanılarak;

- **Wild:** Tümöral hücrelerde zayıf ve fokal nükleer boyanma
- **Sitoplazmik:** Tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma
- **Komplet kayıp:** Hiçbir tümör hücresinde boyanmanın olmaması
- **Aşırı ekspresyon:** Tümör hücrelerinde %80'in üzerinde nükleer kuvvetli boyanma olmak üzere 4 kategoriye ayrılarak değerlendirildi.

p53 yüzdesi dört büyük büyütme alanında boyanan hücreler sayılıp boyanmayan hücrelere oranlanarak elde edildi.

İstatiksel analiz için IBM SPSS Statistics 24.0 kullanılıp p değeri 0,05 ve altı anlamlı olarak kabul edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov analitik testleri ve görsel olarak histogram grafikleri kullanılarak incelenmiştir. Veriler normal dağılıma uymadığından gruplar arasındaki karşılaştırma nonparametrik testler olan Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney U testi ile Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi.

**Finansal Destek ve Etik Kurul Kararı:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınmıştır (12.07.2019 - Protokol no: 2019/195). Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2019-8381

### Bulgular

Çalışmaya 38 adet (%63, 3) yüksek dereceli seröz kistadenokarsinom (YDSK), 7 adet (%11, 7) düşük dereceli seröz kistadenokarsinom (DDSK), 15 adet (%25) seröz kistadenom (KA) dahil edilmiştir.

Morfolojik olarak YDSK tanısı almış; 17 aşırı ekspresyon, 11 komplet kayıp, 6 wild ve 4 sitoplazmik p53 paterninde olgu saptanmıştır. YDSK tanısı alan ve p53 ile %80'den az boyanan olgular wild kategorisinde değerlendirilmiştir. DDSK'lar ve KA'ların tamamında p53 ile wild tipte boyanma izlenmiştir. Medyan p53 yüzdeleri, wild paternindeki yüksek dereceli seröz karsinomlarda %40, düşük dereceli seröz karsinomlarda %10, kistadenomlarda %1'dir. Proliferasyon derecesi arttıkça, wild p53 boyanma yüzdesinin arttığı görülmüştür.

WWP1 ile sitoplazmik ve nükleer boyanma görülmüştür. Bu nükleer ve sitoplazmik boyanma benzer şiddette olduğundan tek H skoru verilmiştir. PARC ile değişen şiddette nükleer ve sitoplazmik boyanma paternleri dikkat çekmiştir. Nükleer ve sitoplazmik boyanmalar ayrı ayrı skorlanmıştır. Nükleer boyanma ile tanılar arasında daha anlamlı ilişki görüldüğünden istatistiksel incelemede PARC nükleer boyanması dikkate alınmıştır.

PARC ve WWP1, YDSK ve DDSK'larda kayıp göstermiştir. Bu kayıp YDSK'larda daha belirgin bulunmuştur. Malignite derecesi arttıkça, PARC ve WWP1 ekspresyonlarının azaldığı dikkati çekmiştir (Sırasıyla  $p < 0,00$  ve  $p < 0,039$ ).

Tüm vakalar p53 boyanma paternlerine göre incelendiğinde, PARC ve WWP1 ile p53 hücre lokalizasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Sırasıyla  $p < 0,00$ ,  $p < 0,013$ ). WWP1

ekspresyonu ile aşırı ekspresyon ve wild arasında ( $p < 0,013$ ); PARC ile aşırı ekspresyon ve wild arasında ( $p < 0,000$ ), komplet kayıp ve wild arasında ( $p < 0,003$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. PARC ve WWP1 skorları, p53 wild olgularda yüksek, aşırı ekspresyon ve komplet kayıp olgularda düşük bulunmuştur.

### Tartışma

Çalışmamızda proliferasyon derecesinin artışıyla, p53 boyanma yüzdesinin artışının paralel oluşu dikkati çekmiştir. Bu durum literatürde tanımlanan p53'ün wild tipte olsa dahi, proliferasyon olan hücrelerde daha yoğun şekilde izlendiği bilgisi ile uyumludur (3). P53 yüzdesinde izlenen değişkenlik, hücredeki p53 protein seviyelerinin, p53 mutasyonundan bağımsız şekilde, p53 düzenleyici moleküllerin etkisi altında olduğunu düşündürmektedir.

p53'ün nükleer fonksiyonlarının düzenlenmesinin iyi bilinmesine rağmen, sitoplazmadaki işlevlerinin düzenlenmesi hakkında daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (10). Genel olarak bakıldığında E3 ubiquitin ligazlar p53 yıkımına neden olarak p53'ü negatif yönde düzenleyicilerdir (11).

WWP1 ile kanser ilişkisini ortaya koyan araştırmalara bakıldığında, WWP1'in hem onkogenik hem de tümör baskılayıcı fonksiyonları olduğunu söyleyen çalışmalara rastlanılmaktadır (5). WWP1'in tümör baskılayıcı olduğunu söyleyen iki çalışma dikkati çekmiştir. Bu çalışmaların biri gliom, diğeri de meme kanseri hücreleri ile yapılmıştır. WWP1 inhibisyonunun meme kanserinde kemik metastazını arttırdığı, gliom dokusunda ise hücre çoğalmasını, hücre göçünü ve invazyonu arttırdığı bulunmuştur (12, 13). Yukarıda bahsedilen iki çalışma haricinde diğer birçok çalışmada WWP1'in onkogenik fonksiyon gördüğü gösterilmiştir (5). Meme, prostat, oral, hepatoselüler, kolorektal, gastrik kanserler ve lösemide WWP1 amplifikasyonuna rastlanılmıştır. Kanser hücrelerinde WWP1 artışının hücre büyümesini arttırdığı, WWP1 kaybının ise hücre çoğalmasını durdurup apoptoza neden olduğu saptanmıştır (14-17).

PARC ile ilgili bilimsel çalışmalar da sınırlı olup, WWP1'e benzer şekilde, PARC'ın da hem tümör baskılayıcı, hem de onkogen olabileceği yönünde bulgular mevcuttur. Bazı çalışmalar PARC'ın p53 aktivatörü olduğunu söylerken, bazıları p53'ün nükleer işlevini baskıladığını, bazıları da p53'ün sitoplazmik işlevlerini baskıladığını söylemektedir. Genel olarak PARC'ın, p53'ü sitoplazmada sekestre ettiği düşünülmektedir (6, 8, 10, 18, 19).

Literatür incelendiğinde, p53'ün farklı mutasyon türlerini yansıtan bir hastalıkla, WWP1 veya PARC ilişkisini ortaya koyan çalışmaya rastlanılmamıştır. Birer E3 ubiquitin ligaz olmalarına rağmen, PARC ve WWP1 hakkındaki literatür bilgilerimiz sınırlı ve yer yer çelişen niteliktedir.

Bizim çalışmamızda YDSK ve DDSK'da PARC ve WWP1 kaybı görülmüştür. Bu kayıp YDSK'da çok daha belirgindir. Lezyon malignleştikçe ve malignite derecesi arttıkça PARC

kaybı artmaktadır. Çalışmamızda izlenen benign durumlardaki WWP1 ve PARC yüksekliği, bu moleküllerin tümör baskılayıcı işleve sahip olduğunu düşündürmektedir.

PARC ve WWP1 skorları, p53 wild olgularda yüksek, aşırı ekspresyon ve komplet kayıp olgularda düşük bulunmuştur. Wild p53 paternine sahip YDSK'larda PARC ve WWP1 ekspresyonları nispeten yüksekçe seyretmektedir. Yanlış anlamlı p53 mutasyonu gösteren aşırı ekspresyon p53 paternindeki vakalarda, PARC ve WWP1 eksikliği nedeniyle p53 sitoplazmaya geçemediğinden nükleer birikim göstermiş olabilir. P53 wild paternindeki YDSK'larda izlenen p53 yüzdesindeki fazlalık yine PARC kaybı nedeniyle p53'ün sitoplazmaya geçişinin azalması sonucu olmuş olabilir.

Çalışmamız sonucunda WWP1 ve PARC'ın, p53'ün hücrel lokalizasyonu ve işleviyle yakından bağlantılı olduğu sonucuyla karşılaşılmıştır. Bulgularımız PARC ve WWP1'in, p53'ün sitoplazmaya geçişini sağlayan tümör baskılayıcı proteinler olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda bu moleküller yalnızca immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. WWP1 ve PARC'ın nükleer ve sitoplazmik düzeyde etkilerini ortaya çıkarmak, p53 ile ilişkisini hücrel lokalizasyona bağlı şekilde incelemek ve p53 mutasyon türlerine göre değişebilen etkilerini değerlendirmek gerekmektedir. Bunun için, p53, WWP1 ve PARC'ın hücrel lokalizasyonlarının, kantitatif mRNA düzeylerinin ve gen ekspresyon seviyelerinin değerlendirilebildiği moleküler yöntemlerle kurgulanmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu ilişki spesifik hücre tipleri için değişebileceği de göz önünde bulundurularak, hem p53 mutasyonu sergilediği bilinen yüksek dereceli seröz over kanserlerinde, hem de over dışı p53 mutasyonu gösteren tümörlerde çalışmalar kurgulanabilir.

PARC, MDM2 ve WWP1'in over kanserindeki rolleri ve p53 ile ilişkisi daha iyi aydınlatıldığında bu moleküller, özellikle yüksek dereceli seröz over kanserinde p53 aktive edici hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabileceklerdir.

### Sonuç

- YDSK'larda daha belirgin olmak üzere, YDSK ve DDSK'larda WWP1 ve PARC ekspresyonlarında kayıp mevcuttur.
- P53'ün hücrel lokalizasyonu ile WWP1 ve PARC ilişkisi içerisindedir.
- WWP1 ve PARC sitoplazmik p53 lokalizasyonundan sorumludur.

### Öneriler

- Seröz over tümörlerinde p53 mutasyonunun çeşitli olduğu hücrel koşullarda, WWP1 ile PARC'ın protein ve mRNA düzeyleri kantitatif ve moleküler yöntemlerle tespit edilebilir, hücre kültürü çalışmalarında WWP1 ve PARC'ın p53 ile ilişkisi incelenebilir.
- Bu moleküllerin seröz over karsinomunda tanılabilirlik olup olmayacağı geniş vaka serilerinde çalışılabilir.

- WWP1 ve PARC ile p53 ilişkisi spesifik hücre tipleri için de değişebileceğinden, over dışı p53 mutasyonu gösteren tümörlerde çalışmalar kurgulanabilir.
- WWP1 ve PARC özellikle yüksek dereceli seröz over kanseri tedavisinde p53'ün sağlıklı fonksiyonunun kazanımına yönelik geliştirilecek hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarından olabileceklerdir.

### Kaynaklar

1. Güzel D, Yıldırım N, Besler A, Akman L, Özdemir N, Zekioglu O, et al. Over kanserinin epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri Epidemiologic features and survival outcomes of ovarian cancer. Vol.58, Ege Journal of Medicine.2019.
2. Köbel M, Piskorz AM, Lee S, Lui S, LePage C, Marass F, et al. Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma. J Pathol Clin Res.2016;
3. Köbel M, McCluggage G, Gilks CB, Singh N. Guidance document: p53 IHC reporting in tubo-ovarian carcinoma version 1 Interpretation of p53 Immunohistochemistry In Tubo-Ovarian Carcinoma: Guidelines for Reporting.2016;
4. Sane S, Rezvani K. Essential Roles of E3 Ubiquitin Ligases in p53 Regulation. Int J Mol Sci.2017 Feb 17;18 (2).
5. Hu X, Yu J, Lin Z, Feng R, Wang Z, Chen G. The emerging role of WWP1 in cancer development and progression. Cell Death Discov 2021 71.2021 Jun 21;7 (1) :1-8.
6. Kastan MB, Zambetti GP. Parcing p53 in the cytoplasm. Cell.2003 Jan 10;112 (1) :1-2.
7. Laine A, Ronai Z. Regulation of p53 localization and transcription by the HECT domain E3 ligase WWP1. Oncogene.2007 Mar 1;26 (10) :1477-83
8. Nikolaev AY, Li M, Puskas N, Qin J, Gu W. Parcing: A cytoplasmic anchor for p53. Cell.2003 Jan 10;112 (1) :29-40.
9. Erçin M, Bozdoğan Ö. Hypoxic Gene Signature of Primary and Metastatic Melanoma Cell Lines: Focusing on HIF-1 $\beta$  and NDRG-1. Balkan Med J.2019;37 (1) :15-23.
10. Pei XH, Bai F, Li Z, Smith MD, Whitewolf G, Jin R, et al. Cytoplasmic CUL9/PARC ubiquitin ligase is a tumor suppressor and promotes p53-dependent apoptosis. Cancer Res.2011 Apr 15;71 (8) :2969-77.
11. Sane S, Rezvani K. Essential Roles of E3 Ubiquitin Ligases in p53 Regulation. Int J Mol Sci.2017 Feb 17;18 (2).
12. Zhao P, Wang M. A positive feedback loop of miR-30a-5p-WWP1-NF- $\kappa$ B in the regulation of glioma development. Int J Biochem Cell Biol.2019 Jul 1;112:39-49.
13. Subik K, Shu L. The ubiquitin E3 ligase WWP1 decreases CXCL12-mediated MDA231 breast cancer cell migration and bone metastasis. Bone.2012 Apr;50 (4) :813-23.
14. Zhang XF, Chao J, Pan QZ, Pan K, Weng DS, Wang QJ, et al. Overexpression of WWP1 promotes tumorigenesis and predicts unfavorable prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. Oncotarget.2015;6 (38) :40920-33.
15. Zhang L, Wu Z, Ma Z, Liu H, Wu Y, Zhang Q. WWP1 as a potential tumor oncogene regulates PTEN-Akt signaling pathway in human gastric carcinoma.
16. Chen J-J, Zhang W. High expression of WWP1 predict poor prognosis and associates with tumor progression in human colorectal cancer. Am J Cancer Res.2018;8 (2) :256-65.



17. Sanarico AG, Ronchini C, Croce A, Memmi EM, Cammarata UA, De Antoni A, et al. The E3 ubiquitin ligase WWP1 sustains the growth of acute myeloid leukaemia. *Leukemia*.2018 Apr 1;32 (4) :911-9.
18. Mulhall JP, Barnas J, Kobylarz K, Mueller A. p53-Associated Parkin-like cytoplasmic protein (Parc) short-interfering RNA (siRNA) alters p53 location and biology of Peyronie's disease fibroblasts. *BJU Int*.2010 Dec 1;106 (11) :1706-13.
19. Vitali R, Cesi V, Tanno B, Ferrari-Amorotti G, Dominici C, Calabretta B, et al. Activation of p53-dependent responses in tumor cells treated with a PARC-interacting peptide. *Biochem Biophys Res Commun*.2008 Apr 4;368 (2) :350-6.

PBS-031 [Jinekopatoloji] [Özet Metin]

### LİGNÖZ ENDOMETRİT: KONJENİTAL PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİNİN JİNEKOLOJİK BİR PREZANTASYONU

*Sergen Yağcı, Alev Ok Atılğan, Leyla Hasanaliyeva*  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

#### ÖZET

**Giriş:** Lignöz hastalık, nadir görülen kronik, non-enfeksiyöz bir psödomembranöz inflamasyondur. Yaygın subepitelyal fibrin birikimi ile karakterizedir. En sık olarak göz mukozası olmak üzere, oral kavite, gastrointestinal sistem, üst ve alt solunum yolları, kulaklar, kadın genital sistemi (lignöz servisit, vajinit ve endometrit) ve böbrek toplayıcı sistem gibi sistemik mukozal membranları etkileyebilir. Plazminojen eksikliği çoğu vakada bulunmaktadır. Tanı, laboratuvar bulgularının yanı sıra histopatolojik inceleme ile tanı konulur.

**Olgu:** Çocuk istemi sebebiyle takip edilen 28 yaşında kadın hasta akıntı şikayetiyle hastanemize başvurdu. Hastanın menstrüel periyotları düzenliydi. Pap-smear ve HPV testleri negatifti. Yapılan histerosalpingografik incelemede uterin korpus düzeyinde yapışıklıklara ait olabileceği düşünülen lineer dolma defektleri fark edildi. Daha sonrasında yapılan histeroskopide yapışıklar saptandı ve endometriyal biyopsi alındı. Histopatolojik incelemede yoğun polimorf nükleer lökosit zengin eksüda, endometriyum yüzey epiteli altında yoğun eozinofilik birikim saptandı. Trikrom histokimyası ile bu birikimin fibrin olduğu gösterildi. Bulgular lignöz endometrit olarak raporlandı ve hastada serum plazminojen seviyesi bakılması ve hastanın bu açıdan takibi önerildi. Hastaya endometrit için antibiyotik tedavisi verildi ve hematolojiye konsülte edildi. Hastanın serum plazminojen seviyesi düşük (%43) saptandı. Hastaya intrauterin alteplaz (trombolitik) ve taze donmuş plazma (TDP) tedavisi başlandı. Hastaya 1 yıl sonrasında in vitro fertilizasyon işlemi uygulanarak, hasta gebe kalmış ve 39. haftada sağlıklı doğum yapmıştır.

**Sonuç:** Literatürde kadın genital sisteminde 33 lignöz olgu bildirilmiştir. Bu olguların 24'ünde serum plazminojen eksikliği

(%72, 7) saptanmıştır. Diğer 9 olguda plazminojen düzeyine bakılmamıştır. Plazminojen eksikliği edinsel (karaciğer hastalıklarına sekonder) veya konjenital (otozomal resesif olarak kalıtılan) olabilen kronik ve nadir bir durumdur. Multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Kesin bir tedavisi bulunmamakla birlikte konsantrasyon plazminojen yerine koyma tedavisi gelecekte bu hastalar için umut verici bir seçenek olarak görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrit, infertilite, lignöz hastalık, plazminojen eksikliği, psödomembranöz inflamasyon

PBS-032 [Jinekopatoloji] [Özet Metin]

### MEME KARSİNOMU KEMİK İLİĞİ METASTAZLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

*Melih Çağlayan, Gürdeniz Serin, Derya Demir*  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

#### ÖZET

**Amaç:** Meme kansinimleri, prostat kansinimleri ile birlikte en sık kemik iliği (Kİ) metastazı yapan tümörlerdir. Otopsi serilerinde meme kansinomu nedeniyle eksitus olan hastaların %70'inde Kİ'nde tümör hücrelerine rastlanmıştır. Bu çalışmada Kİ'nde meme kansinomu metastazı tanısı alan hastaların immunohistokimyasal ve prognostik özelliklerinin tartışılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Merkezimizde Temmuz 2001-Ağustos 2022 tarihleri arasında Kİ'nde meme kansinomu metastazı tanısı alan 105 hasta; yaş, cinsiyet, primer tümör tanısı, genel-sağkalım süresi, immunohistokimyasal özellikleri ve Kİ dışı metastaz özellikleri ile yeniden değerlendirildi. Metastatik tümörlerdeki hormon reseptör pozitifliği ve HER2 amplifikasyonu durumuna göre hastaların genel-sağkalım süreleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Meme kanseri tanısı ile Kİ biyopsisi arasında ortalama süre 39, 3 aydır. Kİ biyopsisi sırasında hastaların ortalama yaşı 52, 3 olarak saptandı. Hastaların %12, 38'inde sadece Kİ metastazı mevcutken; %72, 38'inde kemik, %38, 1'inde karaciğer, %19, 1'inde beyin, % 16, 2'sinde akciğer metastazları mevcuttu. Kİ'ndeki metastatik tümörlerin %25, 8'inde ER ve PR pozitif, HER2 negatif (Hormon pozitif grup); 34, 3'ünde sadece ER pozitif, PR/HER2 negatif (ER pozitif grup); %9, 5'inde HER2 amplifikasyonu (HER2 pozitif grup); 24, 7'sinde ise ER/PR/HER2 negatif (Üçlü negatif grup) saptandı. Primer tümör ile metastatik tümör reseptör durumu karşılaştırıldığında ER reseptör için uyum %71, 4 (35/49), PR reseptör için uyum %66, 7 (32/48) ve HER2 için uyum ise %79, 5 (31/39) olarak saptandı. Kİ metastazı tanısı sonrasında ortanca genel sağkalım 7 (±1, 2) ay olarak izlenirken, Hormon pozitif grupta 13 (±5, 9); ER pozitif grupta 8 (±1, 4); HER2 pozitif 6 (±3, 9) ve

Üçlü negatif grupta ise 6 ( $\pm 1$ , 8) ay olarak bulundu ( $p=0,423$ ). Kümülatif genel sağkalım 1 yıllık %38, 9; 3 yıllık %15, 6 olup 5 yıllık ise %7, 3 olarak izlendi.

**Sonuç:** Kİ metastazlarında ER ve PR pozitif, HER2 negatif olan Hormon pozitif gruptaki olgularda genel-sağkalım süresi daha yüksek bulunmuş olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Anahtar Kelimeler:** ER, PR, HER2, KEMİK İLİĞİ

PBS-033 [Jinekopatoloji]

## ENDOMETRİAL POLİP ÜZERİNDEKİ “ANLAMI BELİRSİZ GLAND KALABALIKLAŞMASI” VE KÖTÜ GİDİŞİ GÖSTERECEK OLASI MORFOLOJİK BULGULAR

Nermin Koç<sup>1</sup>, Ayşe Deniz Ertürk<sup>2</sup>, Seçil Kılar Kösemen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**Amaç:** Endometrial poliplerin (EP) üzerinde gelişmiş değişikliklerin ve premalign lezyonların yorumlanması zor olabilmektedir. EP üzerinde tam olarak yorumlayamadığımız “fokal kalabalıklaşmış gland” ların, sonraki tekrar biyopsilerindeki sonuçları ile klinik gidişlerini değerlendirdik. İlk biyopsideki, premalign gidiş için yol gösterici olabilecek olası morfolojik bulguları araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Endometrial biyopsi materyallerinde “endometrial polip ve üzerinde anlamı belirsiz, fokal gland kalabalıklaşması” tanısı verilen ve 1 yıllık süreçte tekrar biyopsileri mevcut olan vakalar çalışmaya dahil edildi. Tekrar biyopsileri “prealign veya malign” olan grup (grup 1) ile “benign” olan grubun (grup 2) ilk biyopsilerindeki dikkat çeken morfolojik özellikler değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

**Bulgular:** 13810 endometrial biyopsi içinde 2781 (%20) adet endometrial polip tespit edildi. 115 (%4) tanesinde “endometrial polip ve üzerinde anlamı belirsiz, fokal gland kalabalıklaşması” tanısı mevcuttu. Takip ve küretaj tekrarı istenen ve ardından 1 yıllık bir süreçte tekrar biyopsileri olan ve tekrar biyopsilerine tanı verilebilen 38 vaka mevcuttu. Bunlardan 8 vaka grup 1, 30 vaka grup 2 olarak değerlendirildi. Grup-1 EP üzerindeki bu alanlarda pax2 kaybı; 6/8 (%75), değişmiş epitelyal sitolojik özellikler; 5/8 (%62), koyu intralüminal sekresyon; 5/8, intralüminal histiositler; 4/8 (%50), intralüminal proliferasyon; 2/8 (%25), kalabalıklaşmış gland alanlarının ortalama çapı; 715 mikron olarak bulunurken, Grup-2 de bu oranlar sırasıyla 7/30 (%23), 4/30 (%13), 7/30 (%23), 6/30 (%20), 5/30 (%16), 735 mikron olarak bulundu. P değeri pax2 için 0,020, değişmiş epitelyal sitoloji için 0,015, koyu intralüminal sekret için 0,091, intralüminal histiosit için 0,208, İntralüminal proliferasyon için 0,978, çap için

0,067 olarak bulundu.  $<0,05$  p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Sonuç:** EP üzerindeki “anlamı belirsiz, fokal gland kalabalıklaşması” sonraki biyopsilerde EIN riski taşımaktadır. EIN gelişen vakaların ilk biyopsilerindeki polip üzerindeki bu alanlarda pax2 kaybı/azalmasını, değişmiş epitelyal sitolojik özellikleri, premalign gidiş için yol gösterici olabilecek olası morfolojik bulgular olarak değerlendirdik.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrial polip, gland kalabalıklaşması, endometrial intraepitelyal neoplazi

### Giriş

Premalignant endometrial lezyonların/endometrioid intraepitelyal neoplasia (EIN) tanısı zordur. Endometrial polipler günlük pratiğimizde en çok karşılaştığımız lezyonlardır ve doğası gereği irregüler glandlar içerebilirler. Bu nedenle üzerinde gelişmiş değişikliklerin ve premalign lezyonların yorumlanması da zor olabilmektedir. Çalışmamızda endometrial polip üzerinde tam olarak yorumlayamadığımız “fokal kalabalıklaşmış gland” ların, sonraki tekrar biyopsilerindeki sonuçları ile klinik gidişlerini değerlendirdik. İlk biyopsideki, premalign gidiş için yol gösterici olabilecek olası morfolojik bulguları araştırdık.

### Gereç ve Yöntem

2018-2021 yılları arasındaki endometrial biyopsi materyallerinde “endometrial polip ve üzerinde anlamı belirsiz, fokal gland kalabalıklaşması” tanısı verilen ve 1 yıllık süreçte tekrar biyopsileri mevcut olan vakalar yeniden incelenerek çalışmaya dahil edildi. Vakaların yaşları, ilk biyopsilerindeki morfolojik bulgular, tekrar biyopsilerindeki tanıları kaydedildi. Tekrar biyopsileri “prealign veya malign” olan grup (grup 1) ile “benign” olan grubun (grup 2) ilk biyopsilerindeki dikkat çeken morfolojik özellikler değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

### Bulgular

Toplam 13810 endometrial biyopsi içinde 2781 (%20) adet endometrial polip tespit edildi. Bunlardan 115 (%4) tanesinde deskriptif olarak “endometrial polip ve üzerinde anlamı belirsiz, fokal gland kalabalıklaşması” tanısı mevcuttu. Takip ve küretaj tekrarı istenen ve ardından 1 yıllık bir süreçte tekrar biyopsileri olan ve tekrar biyopsilerine tanı verilebilen 38 vaka mevcuttu. Bunlardan 8 vaka, “endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN)” (grup 1), 30 vaka “benign” (grup 2) olarak değerlendirildi. Grup 1’de 8 vakada endometrial polip üzerindeki bu alanlarda PAX2 kaybı; 6/8 (%75), değişmiş epitelyal sitolojik özellikler; 5/8 (%62), koyu intralüminal sekresyon; 5/8, intralüminal histiositler; 4/8 (%50), intralüminal proliferasyon; 2/8 (%25), kalabalıklaşmış gland alanlarının ortalama çapı; 715 mikron olarak bulunurken, Grup 2 de 30 vakada bu oranlar sırasıyla 7/30 (%23), 4/30 (%13), 7/30 (%23), 6/30 (%20), 5/30 (%16), 735 mikron olarak bulundu. p değeri PAX2 için 0,020, değişmiş epitelyal sitoloji için 0,015, koyu intralüminal sekret için 0,091, intralüminal histiosit için 0,208, İntralümi-

nal proliferasyon için 0, 978 ve çap için 0, 067 olarak bulundu. <0, 05 p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Sonuç

Endometrial polip üzerindeki “anlamı belirsiz, fokal gland kalabalıklaşması” sonraki biyopsilerde EIN riski taşımaktadır. EIN gelişen vakaların ilk biyopsilerindeki polip üzerindeki bu alanlarda PAX2 kaybı/azalmasını, değişmiş epitelyal sitolojik özellikleri, premalign gidiş için yol gösterici olabilecek olası morfolojik bulgular olarak değerlendirdik.

### Tartışma

Endometrial prekanseröz lezyonları tanıma ve sınıflama çabası yıllardır devam etmektedir. Özellikle günlük pratiğimizde çok karşılaştığımız endometrial polipler doğası gereği irregüler glandlar içerdiklerinden değerlendirmenin daha da zorlaştığı vakalar olabilirler (1, 2). Bununla birlikte EIN kriterlerini doldurmayan kalabalıklaşmış endometrial glandların oluşturduğu lokalize gruplara rastlanabilmektedir. Bunlar “ambiguous” olarak tanımlanmıştır ve “fokal gland kalabalıklaşması” olarak raporlanabilir (3, 4).

Çalışmamızda endometrial polip üzerinde EIN kriterlerini doldurmayan; en az 1 mm veya artefaktı dışlayacak boyutta olan ancak epitelyal sitolojik değişikliğin anlaşamadığı/değerlendirilemediği veya epitelyal sitolojik değişiklik olan ancak, boyutun tatmin edici olmadığı vakalar, deskriptif olarak “anlamı belirsiz fokal gland kalabalıklaşması” olarak yorumlanmıştır. Daha önceki az sayıdaki çalışmadan birinde Joiner ve ark’ı 6 vakadan 1’inde (%16) endometrial polip üzerinde “fokal gland kalabalıklaşması” tesbit etmişlerdir (4) Huang ve ark. da polip ve polip dışı endometrial biyopsilerdeki oranı %0.3 bulmuşlardır (5).

Huang ve arkadaşları tüm endometrial biyopsileri içeren çalışmalarında (16 endometrial polip içermektedir) “skuamöz morül, musinöz farklılaşma, nükleer tabakalaşma, papiller yapılanma ve intraglandüler epitelyal tomurcuklanma/tafting” muhtemel kötü gidiş özellikleri olabileceğini söylemişlerdir, ancak data gösterilmemiştir. Ve bu özelliklerin hiçbirinin benign veya malign gidişi doğru tahmin etmede başarılı olmadığını vurgulamışlardır (3). Literatürde endometrial polipler için böyle bir çalışmaya rastlayamadık.

Grup 1 ile PAX2 kaybı/azalması arasında anlamlı birliktelik tesbit ederek, PAX2 kaybının kötü gidiş özelliği olduğunu düşündük. Bu değişiklikleri, PAX2 gen değişikliğinin tanısal histopatolojik değişikliklere yol açacak yeterli birikim ve ek genetik hasar olmadan önceki evrede (“latent precancers”) tesbit etmemizle ilişkilendirdik (5, 6).

Grup 1 ile kalabalıklaşmış gland alanlarında epitelyal farklılaşma ile anlamlı birliktelik tesbit ettik. Hem endometrial polip ve hemde EIN, hiperöstrojenizmle birlikte olabileceğinden birlikteliği sürpriz değildir. Dökülmeyen endometrium stroması neoplastik bezlerin kalıcılığı için sığınak oluşturabilir veya polip stroması bu klonların genişlemesini sağlayabilir (2, 7). Epitelyal farklılaşma, polip üzerinde EIN kriterleri tam oluşmadan, moleküler değişikliklerin erken habercisi olabilir.

### Kaynaklar

1. Vitale, Salvatore Giovanni, et al. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2021, 260: 70-77.
2. Kelly, P.; Dobbs, S. P.; McCluggage, W. G. Endometrial hyperplasia involving endometrial polyps: report of a series and discussion of the significance in an endometrial biopsy specimen. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2007, 114.8: 944-950.
3. Huang, Eric C., et al. Clinical outcome in diagnostically ambiguous foci of ‘gland crowding’ in the endometrium. *Modern Pathology*, 2010, 23.11: 1486-1491.
4. Joiner, Amy K.; Quick, Charles M.; Jeffus, Susanne K. Pax2 expression in simultaneously diagnosed WHO and EIN classification systems. *International Journal of Gynecological Pathology*, 2015, 34.1: 40-46.
5. Quick, Charles M., et al. Utility of PAX2 as a marker for diagnosis of endometrial intraepithelial neoplasia. *American journal of clinical pathology*, 2012, 138.5: 678-684.
6. Monte, Nicolas M., et al. Joint Loss of PAX2 and PTEN Expression in Endometrial Precancers and Cancer PAX2 and PTEN in Endometrial Neoplasia. *Cancer research*, 2010, 70.15: 6225-6232.
7. Carlson, Joseph W.; Mutter, George L. Endometrial intraepithelial neoplasia is associated with polyps and frequently has metaplastic change. *Histopathology*, 2008, 53.3: 325-332.

PBS-034 [Jinekopatoloji]

## OVERYEN SERÖZ KARSİNOMLARDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLE MTOR EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

*Ayşen Kılıçaslan, Hülya Tosun Yıldırım*

SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Antalya

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, yüksek dereceli seröz epitelyal over tümörlerinde mTOR ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntem kullanılarak değerlendirilmesi ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisinin incelenmesidir. Ayrıca, farklı klinikopatolojik özelliklere sahip gruplar arasında mTOR ekspresyonunun karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada, Ocak 2013 ile Haziran 2021 tarihleri arasındaki dönemde hastanemizde 80 primer yüksek dereceli seröz over karsinomu vakasının mTOR ekspresyonu immünohistokimyasal yöntem kullanılarak değerlendirildi. Farklı gruplar arasında mTOR ekspresyon seviyelerini karşılaştırmak için Mann-Whitney U ve ki-kare testleri de dahil olmak üzere istatistiksel analizler yapıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama tümör boyutu 6.8±4.6 cm idi, tümörlerin %72.5’inin bilateral ve %52.5’inin kapsül bütünlüğünü koruduğu görüldü. Lenfovasküler invazyon hastaların %85’inde,



perinöral invazyon ise %41.3'ünde gözlemlendi. mTOR boyama yüzdesi %26 ila %100 arasında değişirken, vakaların %50'sinin %76-100 arasında boyandığı, %27.5'inin %51-75 arasında boyandığı ve %10'unun %26-50 arasında boyandığı bulundu. Vakaların boyama yoğunluklarına göre dağılımı %32.5 şiddetli, %36.3 orta kuvvetli (n=29) ve %25 hafifti. Boyama yüzdesi ile boyama yoğunluğunu çarparak hesaplanan final mTOR skorunun ortalaması  $6.8 \pm 4$  idi ve medyan değeri 8 (0-12) idi. Cutt-off değeri 3 olarak belirlendiğinde, vakaların %30'unun mTOR skorunun  $\leq 3$  olduğu (mTOR negatif), %70'inin ise mTOR pozitif olarak kabul edildiği (final skor  $>3$ ) gözlemlendi. Mann-Whitney U ve ki-kare testleri sonuçlarına göre mTOR boyama seviyeleri ile yaş ( $p=0.113$ ), tümör boyutu ( $p=0.633$ ), kapsül bütünlüğü ( $p=0.143$ ), lateralite ( $p=0.576$ ), lenfovasküler invazyon ( $p=0.608$ ) ve perinöral invazyon ( $p=0.299$ ) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

**Sonuç:** Yüksek dereceli seröz over karsinomu kaynaklandığı yer ve farklı onkogenik mekanizmaları nedeniyle oldukça heterojen bir hastalık grubudur. PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun aktive olması over karsinomunun gelişiminde önemli bir faktördür ve bu durum yolu potansiyel bir terapötik hedef yapar. Bu yolun karmaşık yapısı, yüksek dereceli seröz over karsinomunun patogenezinin daha iyi anlaşılması, bileşenlerinin ilişkilerinin incelenmesi ve klinik implikasyonlarının belirlenmesi için daha fazla moleküler ve immünohistokimyasal çalışmaların önemini vurgular. mTOR inhibitörlerinin yüksek dereceli seröz over karsinomlarının tedavisinde alternatif seçenek olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Over karsinomu, yüksek dereceli seröz over karsinomu, mTOR, mTOR inhibisyonu

## Giriş

Over kanseri en yaygın sekizinci jinekolojik kanserdir ve en ölümcül jinekolojik malignite olarak görülmektedir (1). Erken evrelerde spesifik olmayan semptomlar ve ileri aşamalarda etkili tedavinin olmayışı kötü prognoz ve düşük beş yıllık sağ kalıma neden olmaktadır. Bu nedenle over karsinomunun moleküler patogenezi, epidemiyolojisi, histolojik alt tipleri, kalıtsal faktörleri, tanısal yaklaşımları ve tedavi yöntemlerinin kapsamlı bir şekilde ele alınması önemlidir (1).

Kanser Genom Atlası verilerine göre overyan karsinomlu vakaların yaklaşık %60'ında fosfoinositol 3 kinaz (PI3K) / protein kinaz B (AKT) / rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR)'nin aşırı aktivasyonu mevcuttur. Bu durum çoğunlukla ileri evre hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilidir (1). mTOR hücre büyümesi, hücre metabolizması için gerekli proteinlerin mRNA translasyonu, G1-S fazı geçişi ve anjiogenezin düzenlenmesinde önemli rol oynayan hücre içi bir serin/treonin protein kinazdır. mTOR, PI3K/AKT yolağında anahtar enzimlerden biridir ve inhibisyonu potansiyel olarak önemli bir terapötik hedefdir (2, 3).

Literatürde mTOR inhibitörlerinin ileri evre ve metastatik renal hücreli karsinomlarda (RCC) sağ kalımı arttırdığı bildirilmiştir. RCC'ye ilaveten nöroendokrin tümörler, meme karsinomu, diffüz büyük B hücreli lenfoma, hepatosellüler

karsinom, gastrik kanserler, pankreas karsinomları, sarkomlar, küçük hücreli dışı akciğer kanserleri ve endometrial kanserlerin tedavisinde kullanımıyla ilgili çalışmalar yapılmış ve devam etmektedir (4).

Bu çalışmanın amacı, yüksek dereceli seröz epitelyal over tümörlerinde mTOR ekspresyonunu immünohistokimyasal teknikleri kullanarak incelemek ve klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkiyi analiz etmektir. Ayrıca, bu çalışma, farklı klinikopatolojik gruplardaki mTOR ekspresyonunu karşılaştırmayı ve sonuçları mevcut literatür bağlamında tartışmayı amaçlamaktadır. Bu çalışmanın hipotezi, mTOR ekspresyonunun yüksek dereceli seröz over karsinomlarında artmış olacağı yönündedir.

## Gereç ve Yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, Ocak 2013 ile Haziran 2021 tarihleri arasında primer yüksek dereceli seröz over kanseri tanısı alan 123 hasta dosyası tarandı. Ancak budoşyaların yeterli tümör alanı içermemesi veya immünohistokimyasal boyama için uygun olmaması nedeniyle sadece 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30 Eylül 2021 tarihinde 2021-315 protokol numarası ve 15/5 karar numarası ile onay aldı. Olgulara ait yaş, kapsül bütünlüğü, lateralite, tümör boyutu, perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon bilgileri patoloji raporlarından elde edildi.

## İmmünohistokimyasal Uygulama Yönteminin Uygulanışı

İmmünohistokimyasal uygulamada, indirekt immunperoksidaz yöntemi kullanıldı. Doku örnekleri uygun kesitler halinde hazırlandı ve immünohistokimyasal boyama için işlemler Patoloji Kliniği laboratuvarında gerçekleştirildi. Doku kesitleri özel işlemlerden geçirilerek hazırlandı ve immünohistokimyasal boyama için mTOR monoklonal antikorunu kullanıldı. Boyanma sonucu, boyanma yaygınlığı ve şiddeti değerlendirilerek immünohistokimyasal final skoru oluşturuldu.

## Yöntemin Değerlendirilmesi

Pozitif kontrol olarak primer antikorun kullanım klavuzunda önerilen invaziv meme karsinomu, NST doku kesitleri arşivimizden çıkarılarak kullanıldı. Tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma pozitif boyanma olarak kabul edildi. Boyanan hücrelerin yüzde oranı ve boyanmanın şiddeti birbiri ile çarpılıp değerlendirilerek bir immünohistokimyasal final skoru oluşturuldu. (İHK final skoru = boyanma şiddeti X boyanma yaygınlığı). Işık mikroskopunda boyanmanın yaygınlığı için x40lık büyütmede immünreaktif hücreleri içeren en az 10 alan sayıldı. İmmünoreaktif hücrelerin sayısı, sayılan toplam hücrelerin sayısına bölünüp ekspresyon düzeyi yüzde olarak hesaplandı (<1: 0, %1-25: 1, %26-50: 2, %51-75: 3, %76-100: 4). Boyanmanın şiddeti 0: boyanma yok, 1: hafif kuvvette, 2: orta kuvvette, 3: şiddetli boyanma olarak değerlendirildi. Final İHK skoru 0-12 arasında değişmektedir ve skor  $>3$  pozitif boyanma olarak kabul edilmiştir (5).

Çalışmaya dâhil etme kriterleri, yüksek dereceli primer over seröz karsinom tanısı almış hastaları içeriyordu. Çalışmadan hariç tutma kriterleri ise diğer türdeki tümörler, eksik bilgilere sahip dosyalar ve yetersiz tümör alanına sahip vakaları içeriyordu.

Çalışmanın ana hedefi, yüksek dereceli seröz over tümörlerinde mTOR ekspresyon düzeyini immünohistokimyasal yöntemle belirlemektir. Ayrıca, mTOR ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini incelemeyi amaçladı.

Örneklem büyüklüğü ve istatistiksel güç

Bu çalışmanın örneklem hesabı G. Power.3.0.10 örneklem hesabı programı kullanılarak hesaplanmıştır. Li ve ark. çalışması referans alınarak hesaplanan effect size=0.2, referans çalışmadaki mTOR ekspresyon sıklığı %51, çalışmanın öngörülen gücü (1-β hata), α hata=0.05 kabul edilerek hesaplanan minimum ulaşılması gereken örneklem sayısı = 50'dir (6).

**Exact - Proportion:** Difference from constant (binomial test, one sample case)

**Options:** α balancing: α/2 on each side

**Analysis:** A priori: Compute required samplesize

**Input:** Tail (s) =Two

Effectsizge=0.2000000

aerr prob=0.05

Power (1-βerrprob) =0.8

Constantproportion=0.51

**Output:** LowercriticalN= 18.000000

UppercriticalN= 33.000000

Totalsamplesize=50

Actualpower= 0.825912

Actualα= 0.046573

### İstatistiksel Analiz

IBM SPSS Statistics for Windows, Version23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılarak yapılacaktır. Tanımlayıcı istatistikler; sayı, yüzde, ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum değer) olarak sunulacaktır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilecektir. Bağımsız iki grup (mTOR ekspresyonunu olan ve olmayanlar) arasında normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılması için bağımsız örneklem T testi (Independent sample t test) normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılacaktır. Bağımsız gruplardaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare testi kullanılacaktır. Normal dağılım gösteren değişkenler arasındaki ilişki analizleri için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler arasındaki ilişki analizleri için Spearman korelasyon testi kullanılacaktır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değeri <0,05belirlenmiştir.

### Bulgular

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde, 1 Ocak 2013 ile 1 Haziran 2021 tarihleri arasında ameliyat olan, yaş ortalaması 60.3 ± 1.7 olan (minimum=32, maksimum=80) 80 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastalarınortalama tümör boyutu 6.8 ± 4.6 cm olup, ortanca değeri 6 (0.4-25) olarak bulunmuştur. Tümörlerin yerleşimine bakıldığında, hastaların %72.5'inin (n=58) bilateral yerleşimli olduğu gözlemlenmiştir. Kapsül bütünlüğü açısından değerlendirildiğinde ise hastaların %52.5'inin (n=42) kapsül bütünlüğünün korunduğu belirlenmiştir. Ayrıca, hastaların %85'inde (n=68) lenfovasküler invazyonun, %41.3'ünde (n=33) ise perinöral invazyonun saptandığı görülmüştür. Boyama sonuçlarına göre, vakaların %50'si %76-100 arası boyanmış, %27.5'i (n=22) %51-75 arası boyanmışve%10'u (n=8) %26-50arasıboyanmıştır. Boyamaşiddetinegörevakalarındağılmiise %32.5'i (n=26) şiddetli, %36.3'ü (n=29) orta ve %25'i (n=20) hafif şiddettedir (Tablo 1). Hafif şiddetteboyanangrubun%20'si%1-25arasındaboyanırken, %15'i%26-50, %55'i%51-75ve %10'u %76-100 arasında boyanmıştır. Orta şiddette boyanan grubun %3, 4'ü %1-25 arasında boyanırken, %13, 8'i %26-50, %24, 1'i %51-75 ve %58, 6'sı %76-100 arasında boyanmıştır. Şiddetli boyanan grubun %3, 8'i %26-50, %15, 4'ü %51-75 ve %80, 8'i %76-100 arasında boyanmıştır (Tablo 2) (Şekil1-6).

Vakalara ait boyanma yüzdesi ve boyanma şiddetinin çarpımı ile oluşturulan final mTOR skoru ortalaması 6, 8±4 ortanca değeri ise 8 (0-12) bulunmuştur. Cutt-off değer 3 kabul edilerek vakalar gruplandırıldığında ≤3'da olanların (mTOR negatif) %30 olduğu gözlenmiştir. Vakaların %70'inin (n=56) ise mTOR pozitif (final skor >3) olduğu dikkat çekmiştir (Tablo 3).

Kapsül bütünlüğüne göre yapılan klinikopatolojik karşılaştırmalarda, kapsül bütünlüğü korunmuş ve korunmamış gruplar arasında yaş, lateralite, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak, kapsül bütünlüğü korunmamış gruptaki hastaların tümör boyutları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük bulundu (p=0, 001) Tablo 4). Kapsül bütünlüğü korunmuş ve korunmamış olan iki grupta mTOR boyanma durumu (p=1, 000), boyanma yüzdesi (p=0, 806 ve p=0, 647), boyanma şiddeti (p=0, 277 ve p=0, 103), ve boyanma final skor (p=0, 143 ve p=0, 157) açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (Tablo 5).

Ayrıca, lateraliteye göre yapılan klinikopatolojik karşılaştırmalarda, unilateral ve bilateral gruplar arasında yaş, tümör boyutu ve kapsül bütünlüğü açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak, bilateral gruptaki vakaların lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon sıklıkları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p=0, 025 ve p=0, 020). Unilateral ve bilateral olan iki grupta mTOR boyanma durumu (p=1, 000), boyanma yüzdesi sıklıkları (p=0, 055), boyanma şiddeti (p=0, 673 ve p=1, 000) ve boyanma final skoru (p=0, 576 ve p=0,

623) açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Bilateral grupta boyanma yüzdesi derecesi median değeri 4 (0-4), unilateral grupta ise 3 (0-4) olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,039$ ) (Tablo 6).

Çalışmaya dâhil edilen vakalar LVİ durumuna göre iki gruba ayrılarak klinikopatolojik özellikler açısından karşılaştırılmıştır. Buna göre LVİ olmayan ve olan iki grup arasında yaş ( $p=0,145$ ), tümör boyutu ( $p=0,074$ ) ve kapsül bütünlüğü ( $p=0,760$ ) açısından anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir. Bilateralite ve PNI sıklıkları LVİ olan grubun LVİ olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,025$  ve  $p=0,005$ ). Lenfovasküler invazyon durumuna göre yapılan karşılaştırmalarda, mTOR boyama sonuçları, boyama yüzdesi, boyama şiddeti ve boyama final skoru açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 7).

Perinöral invazyon durumuna göre yapılan karşılaştırmalarda da mTOR boyama sonuçları, boyama yüzdesi, boyama şiddeti ve boyama final skoru açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Perinöral invazyon durumuna göre iki grup arasında mTOR boyanma durumu ( $p=0,399$ ), boyanma yüzdesi ( $p=0,177$  ve  $p=0,376$ ), boyanma şiddeti ( $p=0,752$  ve  $p=0,691$ ) ve boyama final skor ( $p=0,299$  ve  $p=0,843$ ) açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (Tablo 8).

### Tartışma

Bu çalışmada, yüksek dereceli seröz over kanseri (YDSK) hastalarında mTOR ekspresyonunu incelenmiş ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini değerlendirmiştir. Bulgulara göre, vakaların %70'inin mTOR pozitif olduğu ve mTOR boyanma düzeyinin yaş ve tümör boyutu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, YDSK hastalarının yaşlarına veya tümör boyutlarına bağlı olarak mTOR ekspresyonunun değişmediğini göstermektedir. mTOR'un YDSK'da genel bir biyobelirteç olmadığını, daha spesifik faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, kapsül bütünlüğü, lateralite, lenfovasküler invazyon (LVİ) ve perinöral invazyon (PNI) gibi klinikopatolojik parametrelerle mTOR ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçlar, mTOR ekspresyonunun bu parametrelerle doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, bu parametrelerin ayrı ayrı veya bir arada değerlendirildiğinde hastalığın prognozunu etkileyebileceği unutulmamalıdır.

Bu çalışmaya dâhil olan hastaların tanı yaşı ortalama  $60,3 \pm 10,7$ , ortanca değeri 61 bulunmuştur. Literatürde primer yüksek dereceli over seröz karsinomunun değerlendirildiği benzer çalışmalar incelendiğinde örneklemimizin yaş değerlerinin literatürle uyumlu olduğu gösterilmiştir. Over kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturan yüksek dereceli seröz karsinomların görülme insidansı yaşla birlikte artar, literatürde bildirilen ortalama görülme yaşı 65'tir (7, 8, 9).

Çalışmamızda hastaların ortalama tümör boyutu  $6,8 \pm 4,6$  cm, ortanca değeri 6 cm bulunmuştur. Literatürde yüksek dereceli over seröz karsinomunun değerlendirildiği benzer çalışmalar

incelendiğinde ortalama tümör boyutunun 5, 8 cm- 9, 6 cm arasında olduğu görülmüştür (10, 11, 12). Çalışmalarda elde edilen ortalama tümör boyutlarının değişkenlik göstermesi ülkelerde sunulan sağlık hizmetlerinin farklılığına, klinik tanı ve takip yöntemlerinin çeşitliliğine veya YDSK'ların spesifik semptomlar göstermeyerek geç tanı almalarına bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda literatüre kıyasla tümör boyutunun tanı anında daha küçük olduğu dikkati çekmiştir.

Over karsinomlarında en önemli prognostik faktörlerden biri FİGO evrelemesidir. Tümörün lateralitesi ve kapsül bütünlüğünün durumu FİGO evresini değiştirir. Çalışmamızda vakaların %72, 5'i bilateral yerleşimlidir ve %52, 5'inin kapsül bütünlüğünün korunduğu bulunmuştur. Morency ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da vakaların %63'ü bilateral yerleşimli olup %50'sinde kapsül bütünlüğü korunmuştur (11). Her iki çalışmada da bulgularımız benzerdir.

Çalışmamıza dâhil olan vakaların %85'inde lenfovasküler invazyon, %41'inde ise perinöral invazyon saptanmıştır. Chen ve arkadaşları evre 1-4 tümörleri içeren çalışmalarında LVİ oranını %58, 5 bulmuştur (13). Matsuo ve arkadaşları ise ileri evre over karsinomlarında LVİ oranını %82, 7 olarak bulmuştur (14). Yüksek dereceli seröz karsinomlarda LVİ sıklığının yüksek olması beklenen bir durumdur ve bu değişkenin yüksek dereceli tümörlerde sağ kalım ile ilişkisi gösterilememiştir. Perinöral invazyon (PNI), metastatik yayılımın yeterince tanınmayan bir yoludur. Pankreas, kolon, rektum, prostat, baş ve boyun bölgesi, safra yolları ve mide dâhil olmak üzere birçok malignitenin önemli bir patolojik özelliğidir. Bu malignitelerin çoğu için, PNI kötü bir prognostik belirteç ve azalmış sağ kalımın habercisidir. PNI'nin arkasındaki moleküler mekanizmaların anlaşılmasında çok az ilerleme olmuştur ve bugüne kadar, bu patolojik antiteyi hedefleyen hedefe yönelik tedavi modaliteleri geliştirilememiştir (15). Literatürde yüksek dereceli seröz over karsinomunda PNI'nun prognostik önemi ile ilgili yapılmış çalışmayoktur.

Yüksek dereceli seröz karsinomlar, genetiği en çok değiştirilmiş kanserler arasındadır, birkaç driver mutasyon ve çok sayıda somatik kopya numarası ile karakterize edilir (16, 17). Driver gen mutasyonları, tümör süpresör genlerin inaktivasyonuna ve onkogen aktivitesinde artışa yol açarak kopya sayısı amplifikasyonlarına neden olur. TP53 mutasyonları YDSK'ların %96'sında tanımlanmıştır (18). YDSK'lardaki ek genetik değişiklikler, homolog rekombinasyon (HR) yolundaki değişiklikleri, Rb yolundaki değişiklikleri veya Rb aracılı DNA onarımı ve hücre döngüsü kontrolünde yer alan genlerdeki değişiklikleri içerir. BRCA1 / 2 işlev bozukluğu gibi HR yolu kusurları bu kanserlerin en az %50'sinde mevcut iken CCNE1 ve RB1 işlev bozukluğu gibi Rb hücre döngüsü düzenleme yolundaki değişiklikler yaklaşık %30'unda gözlenmektedir (18, 19). BRCA1/BRCA2 'nin disfonksiyonu ile CCNE1 amplifikasyonu / Rb1 inaktivasyonubirbirinin çalışmasını negatif olarak karşılıklı etkiler (19, 20). YDSK'ların yaklaşık yarısında TP53 dışında onkojenik mutasyon yoktur (21).



Tümör baskılayıcı p53'ü kodlayan gende TP53'ün somatik mutasyonu, YDSK'da driver mutasyondur. Yapılan çalışmalarda YDSK'larda izlenen en erken olay olduğu gözlenmiştir. (22). p53, birçok stres sinyaline yanıt vererek hücre/doku işlevlerini sürdürmek ve eski haline getirmek için çeşitli hücre yanıtlarını düzenler (23). DNA hasarı gibi hücrel streslere yanıt olarak hücre döngüsünü durdurur ve apoptozu indükleyerek uygunsuz hücrel proliferasyonu engeller. p53, çeşitli DNA onarım mekanizmalarını uyarır ve eksikliği birden fazla mutasyon sürecinin aynı anda gelişmesine neden olabilir (24). p53 yokluğu genellikle kötü farklılaşma ve genetik instabilite gibi daha malign özelliklerle karakterize edilir (24). Over kanserinde TP53 mutasyonu, karsinojenlerin doğrudan etkisinden ziyade DNA sentezi ve onarımındaki spontane hatalar nedeniyle ortaya çıkar (25). Tümör gelişimi sırasında, bir TP53 mutasyonu tipik olarak heterozigosite kaybına neden olarak anormal p53 ekspresyonuna sebep olur (24). Ancak p53 fonksiyonunun tek başına kaybı fenotip oluşturmaz ve BRCA1/2 inaktivasyonu gibi en az bir genotoksik olay daha gereklidir (24).

p53'ün fonksiyon kaybı bir yandan tümör oluşumunu desteklerken diğer yandan tümörögenezi teşvik eden onkomorfik p53 proteinlerinin gelişmesine de yol açabilir (26). Onkomorfik TP53 mutasyonlarının over kanserlerinin %21, 3'ünde mevcut olduğu bulunmuştur (26). TP53 mutasyonunu göstermek için p53 immünohistokimyasal boyamasının kullanımı Köbel ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (27, 28). İkili bir p53 İHK puanlama sistemi önermişlerdir ve İHK ile TP53 mutasyonu arasında çok iyi bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bu sisteme göre p53 immünohistokimya ekspresyonunda tamamen kayıp ya da hücrelerin en az %80'inde homojen ve kuvvetli nükleer boyanma ya da nükleer boyanma olmasada yaygın sitoplazmik boyanma p53 mutant tip anormal patern olarak adlandırılırken p53 immünohistokimya ekspresyonu fokal ya da heterojen olan grup wild tip normal patern olarak adlandırılır (27, 28).

BRCA1 ve BRCA2, homolog rekombinasyon onarım sisteminde (HR) yer alan tümör baskılayıcı genlerdir. HR onarım defekti durumunda, hasarlı hücre DNA onarımını homolog olmayan uç birleştirme yoluyla yapar, bu durum hataya daha açık bir DNA onarım yoludur ve genetik instabiliteye yol açar. YDSK'ların gelişiminde BRCA1/2'de germ line / somatik mutasyonlar olması sonucunda BRCA1/2 disfonksiyonu veya promotör hipermetilasyonu ile BRCA1'in epigenetik susturulması rol oynar. Germ line veya somatik mutasyonlar vakaların %20'sinde gözlemlenirken epigenetik susturma yoluyla BRCA1 ekspresyonunun kaybolması vakaların %11'inde mevcuttur. BRCA1 mutasyonları, YDSK'larda BRCA2 mutasyonlarından daha yaygındır. Patojenik germ line BRCA1 mutasyonları genç hastalarda daha sık görülür (29). 80 yaşına kadar over kanseri geliştirme kümülatif riski BRCA1 için %44 ve BRCA2 için %17'dir (30). BRCA1 mutasyonları neredeyse yalnızca kadın meme ve over kanseri ile ilişkilirken BRCA2

mutasyonları erkek meme kanseri, pankreas kanseri ve prostat kanseri ile de ilişkilidir (30). BRCA1/2 germline fonksiyon kaybı, kalıtsal meme ve over karsinomu sendromunun driver mutasyondur. YDSK'lar, kalıtsal meme ve over karsinomu sendromu hastalarında en sık görülen over tümörü histotipidir. Meisel ve arkadaşları BRCA mutasyonunu belirlemek için BRCA 1/2 immünohistokimyasal boyaması yaptıkları çalışmalarında her ne kadar yüksek sensitivite (%86.2) ve negatif prediktif değer (%95.4) bulmuş olsalar da zayıf spesifite (%78.3) ve pozitif prediktif değer (%52.1) nedeniyle sadece İHK testi yapılmasının BRCA genlerinin durumunun saptanması için yeterli olmadığını söylemektedirler (31, 32).

Siklin E1'i kodlayan CCNE1'in amplifikasyonu, YDSK'ların bir alt kümesinde driver mutasyondur. CCNE1 ve RB1, Rb hücre döngüsü düzenleme yolunun bileşenleridir. Siklin E1, siklin bağımlı kinaz 2'ye (CDK2) bağlanır, hücre döngüsü ilerlemesinde ve genetik stabilitenin korunmasında önemli rolü olan sentrozom duplikasyonunun düzenlenmesinde görev alır (33). CCNE1 kopya sayısının amplifikasyonu, tümör progresyonunda erken basamakta gerçekleşir ve sentrozom amplifikasyonundan önce meydana gelir (33). CCNE1 amplifikasyonu ve RB1 delesyonu hücre döngüsünü hızlandırarak hatalı S fazı ilerlemesine ve artan kromozom kırılmalarına neden olur (34). Bir hücrede ikiden fazla sentrozom olması anormal sentrozom duplikasyonuna neden olur ve sitokinezden sonra kromozomal instabilite ile sonuçlanır (33). YDSK'larda CCNE1 amplifikasyonu %20, RB1 disfonksiyonu ise %10 oranında gözlenir. CCNE1 amplifikasyonu yaşlı kadınlarda daha siktir ve kötü prognozla ilişkilidir (29).

Literatür ayrıntılı incelendiğinde over karsinomu patogenezinde PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağının rolünü anlamak amacıyla ratlarda ve hücre kültürlerinde moleküler düzeyde birçok çalışma yapıldığı görülmüştür. Grabiner ve arkadaşları tümör genom dizileme verilerini kullanan çalışmalarında çeşitli kanser türlerinde mTOR sinyallesinin hiperaktivasyonuna katkıda bulunan 33 mTOR mutasyonunun bulunduğunu bildirmiştir (35). Mabuchi ve arkadaşları ile Andorfer ve arkadaşları mTOR yolunun YDSK vakalarının %50'sinde aktive olduğunu söylemiştir (36, 37). mTOR inhibitörü olan everolimusun bir fare modelinde hem tümör hücresi proliferasyonunu hem de anjiyogenezi inhibe ederek overyan kanser oluşumunu engellediğini göstermiştir. Bu sonuçlar, mTOR'un OK gelişiminde rol oynadığını ima eder, bu nedenle mTOR inhibisyonu hastalık riski yüksek olan kadınlarda OK'nun başlamasını önlemek veya geciktirmek için yararlı bir strateji olabilir (38, 39).

Kazanılmış sisplatin direncine sahip hücre hatlarında yapılan bir çalışmada mTOR'un artan fosforilasyonu tarif edilmiştir, bu durum daha düşük bir hayatta kalma oranı ve birincil platin direnci ile ilişkilendirilmiştir (40). Guo ve arkadaşları SKOV-3 ve OVCAR-5 seröz karsinom hücre dizileri üzerinde yaptıkları çalışmalarında everolimusun apoptozu indüklediğini ve in-vivo anti- tümör etkilerini göstermişlerdir (41).

Bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar yapılan çalışmalarda yüksek dereceli seröz over karsinomlarında moleküler çalışmalar dışında immünohistokimyasal yöntemle mTOR ekspresyonu bakılmamıştır. Bizim çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışmadır. Yinede literatürde küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, mide karsinomu, kolorektal karsinom, meme karsinomu, böbrek karsinomları, mesane kanserleri, prostat kanserleri, baş-boyun bölgesi skuamöz hücreli karsinomu, medulloblastom, lenfoma ve glioblastom gibi birçok tümörde immünohistokimyasal yöntemle mTOR ekspresyonunu gösteren çalışma mevcuttur. Çoğu çalışmada artmış mTOR ekspresyonu azalmış sağ kalım, KT direnci, metastaz ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (42).

Bizim çalışmamız da vakalarımızın %50'si %76-100 arası, %27, 5'i %51-75 arası ve %10'u %26-50 arası immünohistokimyasal yöntemle mTOR boyanmıştır. Boyanma şiddetlerine göre vakalar 3 gruba ayrıldığında %32, 5'i şiddetli, %36, 3'ü orta ve %25'i hafif şiddette boyanmıştır. Geliştirdiğimiz final skorlama sistemine göre vakaların %70'inin mTOR pozitif olduğu dikkati çekmiştir. Literatürde daha önce immünohistokimyasal yöntemle over karsinomlarında mTOR ekspresyonu bakılmadığı için YDSK'da boyanma özelliklerinin dağılımını bilmiyoruz ancak küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında % 70 (42), kötü differansiye gastrik karsinomlarda %73 (43), kolorektal karsinomlarda %46 (44), yüksek gradeli meme karsinomlarında %55 (45), böbrek karsinomlarında %20 (46), mesane karsinomlarında %94 (47) oranında mTOR eksprese edildiğini biliyoruz. Bu çalışmalarında gösterdiği gibi mTOR ekspresyonu yüksek gradeli tümörlerde daha yüksektir ve bizim çalışmamızda bulunan değerler de literatürü destekler niteliktedir.

Çalışmamızda YDSK'da yaş ve tümör boyutunun mTOR boyanma düzeyi ile ilişkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde YDSK'da yaş ve tümör boyutunun mTOR boyanma özellikleri ile ilişkisini araştıran çalışma yoktur ancak Li ve arkadaşları erken ve geç evre gastrik kanserlerde yaptıkları çalışmalarında mTOR ekspresyonu ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (43).

Çalışmamızda kapsül bütünlüğü korunmuş ve korunmamış olanlarda mTOR boyanma özellikleri değerlendirildiğinde mTOR boyanma yüzdesi, boyanma şiddeti ve final skorunun kapsül bütünlüğü ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. mTOR boyanması kapsül bütünlüğü korunmuş grupta %92 iken kapsül bütünlüğü korunmamış grupta %94'tür. Daha önce YDSK'da mTOR immünohistokimyasal boyanma özellikleri ile kapsül bütünlüğü arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma yoktur. Ayrıca çalışmamızda mTOR boyanma yüzdesi, boyanma şiddeti ve final skoru ile lateralite, LVİ ve PNI arasında ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. mTOR'un moleküler ve immünohistokimyasal olarak incelendiği birçok çalışmada p-mTOR'un çalışıldığı dikkat çekmiştir. p-mTOR, mTOR'un aktive edilmiş halidir. mTOR'un fosforilasyonu, 4E-BP1 ve

P70S6K'nın fosforilasyonunu sağlayarak RNA translasyonunu ve protein sentezinin başlatılmasını indükler. Castellvi ve arkadaşları 129 over karsinomu üzerinde yaptıkları çalışmalarında YDSK'larda p-mTOR'un agresif fenotip ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (48). Yu ve arkadaşları mide karsinomlarında mTOR aşırı ekspresyonunun iyi ve orta differansiasyon, T1/T2 tümörler ve evre I/II hastalık ile ilişkiliyken; p-mTOR aşırı ekspresyonunun ise lenf nodu metastazı ve ileri evre hastalık ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir (49). Wen ve arkadaşları evre 3B kolon adenokarsinomlarında yaptıkları çalışmalarında aşırı p-mTOR ekspresyonu ile kötü sağ kalım ve metastaz arasında ilişki olduğunu vurgulamıştır (50). Tüm bu bulgular bizim vakalarımız gibi yüksek gradeli tümörlerde p-mTOR aşırı ekspresyonunun klinikopatolojik değişkenlerle mTOR'dan daha ilişkili olabileceğini ve p-mTOR'un hasta sağkalımını öngörmeye mTOR'dan daha duyarlı bir biyobelirteç olabileceğini gösterebilir.

Bu çalışmada YDSK'larda prognostik belirteçlerden sadece kapsül bütünlüğü, lateralite ve LVİ'nin mTOR ekspresyonu ile ilişkisi incelenmiş olup anlamlı bir ilişki saptanmamıştır fakat bu üç parametre tek başına mTOR'un YDSK'larda prognostik süreçte etkili bir belirteç olup olmadığını göstermeye yetmez. Daha büyük örnekleme sahip çalışmalar ile diğer prognostik faktörler ve sağ kalım açısından mTOR ilişkisinin incelenmesigereklidir.

Yüksek dereceli seröz over karsinomu kaynaklandığı yer ve farklı onkojenik mekanizmaları nedeniyle oldukça heterojen bir hastalık grubudur. PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun ana bileşenlerindeki düzensizlikler over karsinomu gelişiminde önemli rol oynar ve bu da bu bileşenleri önemli bir terapötik hedef haline getirir. Over karsinomunda sinyal yolunun anormal aktivasyonu esas olarak PTEN, AKT, PIK3CA, PIK3R1, mTOR, TSC1 ve TSC2 ile ilişkili sayısız genomik modifikasyonla olur. PI3K/AKT/mTOR yolundaki ana bileşenlerin mutasyonları yanı sıra dışardan gelen anormal aktivasyonlar ile de bu yolda düzensizlikler oluşur. Bu özel sinyalleşme yolundaki yüksek düzeydeki karmaşıklık mTOR bileşenlerinin doku ve hücreye özgü bir şekilde inhibisyonunu ve ekspresyonunu vurgulamaktadır. Bu nedenle YDSK'da patogenezi daha iyi anlayabilmek, bu proteinlerin birbiri ile ilişkisini ortaya koymak ve klinik yansımaları değerlendirebilmek için daha fazla moleküler ve immünohistokimyasal çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmaların sonuçları ışığında meme, akciğer, mide karsinomu ve sarkom gibi çeşitli solid tümörlerde etkinliği gösterilmiş olan mTOR inhibitörleri, overin seröz karsinomlarının tedavisi için alternatif seçeneke olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma YDSK hastalarında mTOR ekspresyonunu incelemiş ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini araştırmıştır. Bulgular, mTOR ekspresyonunun yaş, tümör boyutu, kapsül bütünlüğü, lateralite, LVİ ve PNI ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Ancak, daha fazla araştırma yapılması ve daha büyük hasta gruplarını içeren çalışmaların sonuçları beklenmelidir.

**Kaynaklar**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.*2019 Jan; 69 (1) :7-34.
2. Altomare DA, Wang HQ, Skele KL, De Rienzo A, Klein-Szanto AJ, Godwin AK, et al. AKT and mTOR phosphorylation is frequently detected in ovarian cancer and can be targeted to disrupt ovarian tumor cell growth. *Oncogene.*2004 Jul29;23 (34) :5853-7.
3. Bai H, Li H, Li W, Gui T, Yang J, Cao D, et al. The PI3K/AKT/mTOR pathway is a potential predictor of distinct invasive and migratory capacities in human ovarian cancer cell lines. *Onco-target.*2015 Sep22;6 (28) :25520-32.
4. Yuan R, Kay A, Berg WJ, Leibold D. Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy. *J Hematol Oncol.*2009 Oct 27;2:45.
5. Pourabdollah Toutkaboni M, Farahani M, Sadegh A, Kiani A, Sadr M, Taghavi K, et al. The incidence of mTOR marker in tracheal adenoid cystic carcinoma by immunohistochemical staining. *Adv Respir Med.*2020;88 (4) :305-312.
6. Li M, Sun H, Song L, Gao X, Chang W, Qin X. Immunohistochemical expression of mTOR negatively correlates with PTEN expression in gastric carcinoma. *Oncol Lett.*2012 Dec; 4 (6) :1213-1218.
7. Gockley A, Melamed A, Bregar AJ, Clemmer JT, Birrer M, Schorge JO, et al. Outcomes of Women With High-Grade and Low-Grade Advanced-Stage Serous Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol.*2017Mar;129 (3) :439-447.
8. Dao F, Schlappe BA, Tseng J, Lester J, Nick AM, Lutgendorf SK, et al. Characteristics of 10-year survivors of high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.*2016 May;141 (2) : 260-263.
9. Lontos M, Papatheodoridi A, Andrikopoulou A, Thomakos N, Haidopoulos D, Rodolakis A, et al. Management of the Elderly Patients with High-Grade Serous Ovarian Cancer in the REAL-WORLD Setting. *Curr Oncol.*2021 Mar7;28 (2) :1143-1152.
10. Shinagare AB, O'Neill AC, Cheng S, Somarouthu B, Tirumani SH, Nishino M, et al. Advanced High-Grade Serous Ovarian Cancer: Frequency and Timing of Thoracic Metastases and the Implications for Chest Imaging Follow-up. *Radiology.*2015;277:733-40.
11. Morency E, Leitao MM Jr, Soslow RA. Low-Stage High-Grade Serous Ovarian Carcinomas: Support for an Extraovarian Origin. *Int J Gynecol Pathol.*2016May;35 (3) :222-9.
12. Suh-Burgmann E, Brasic N, Jha P, Hung YY, Goldstein RB. Ultrasound characteristics of early-stage high-grade serous ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.*2021;225 (4) : 409. e1-409. e8.
13. Chen M, Jin Y, Bi Y, Li Y, Shan Y, Pan L. Prognostic significance of lymphovascular space invasion in epithelial ovarian cancer. *J Cancer.*2015 Feb27;6 (5) :412-9.
14. Matsuo K, Sheridan TB, Yoshino K, Miyake T, Hew KE, Im DD, et al. Significance of lymphovascular space invasion in epithelial ovarian cancer. *Cancer Med.*2012Oct;1 (2) :156-64.
15. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer.*2009 Aug1;115 (15) :3379-91.
16. Delaney JR, Patel CB, Bapat J, Jones CM, Ramos-Zapatero M, Ortell KK, et al. Autophagy gene haploinsufficiency drives chromosome instability, increases migration, and promotes early ovarian tumors. *PLoS Genet.*2020 Jan 10;16 (1) :e1008558.
17. Nesic K, Wakefield M, Kondrashova O, Scott CL, McNeish IA. Targeting DNA repair: the genome as a potential biomarker. *J Pathol.*2018Apr;244 (5) :586-597.
18. Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, Lynch AG, Riad M, Sharma R, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol.*2010; 221:49-56.
19. Etemadmoghadam D, Weir BA, Au-Yeung G, Alsop K, Mitchell G, George J, et al. Synthetic lethality between CCNE1 amplification and loss of BRCA1. *Proc Natl Acad Sci U S A.*2013 Nov26;110 (48) :19489-94.
20. Ciriello G, Cerami E, Sander C, Schultz N. Mutual exclusivity analysis identifies oncogenic network modules. *Genome Res.*2012Feb;22 (2) :398-406.
21. Delaney JR, Patel CB, Willis KM, Haghghiabyaneh M, Axelrod J, Tancioni I, et al. Haploinsufficiency networks identify targetable patterns of allelic deficiency in low mutation ovarian cancer. *Nat Commun.*2017 Feb 15;8:14423.
22. Bashashati A, Ha G, Tone A, Ding J, Prentice LM, Roth A, et al. Distinct evolutionary trajectories of primary high-grade serous ovarian cancers revealed through spatial mutational profiling. *J Pathol.*2013Sep;231 (1) :21-34.
23. Jorujiz SM, Bourdon JC. p53 Isoforms: Key Regulators of the Cell Fate Decision. *Cold Spring Harb Perspect Med.*2016;6 :a026039.
24. Biegging KT, Mello SS, Attardi LD. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. *Nat Rev Cancer.*2014May;14 (5) :359-70.
25. Silwal-Pandit L, Langerød A, Børresen-Dale AL. TP53 Mutations in Breast and Ovarian Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.*2017 Jan 3;7 (1) :a026252.
26. Brachova P, Mueting SR, Carlson MJ, Goodheart MJ, Button AM, Mott SL, et al. TP53 oncomorphic mutations predict resistance to platinum- and taxane-based standard chemotherapy in patients diagnosed with advanced serous ovarian carcinoma. *Int J Oncol.*2015Feb;46 (2) :607-18.
27. Köbel M, Piskorz AM, Lee S, Lui S, LePage C, Marass F, et al. Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma. *J Pathol Clin Res.*2016 Jul13;2 (4) :247-258.
28. Wing-Cheuk Wong, R, Palicelli A, Hoang L, Singh N. Interpretation of p16, p53 and mismatch repair protein immunohistochemistry in gynaecological neoplasia. *Diagn. Histopathol.*2020, 26, 257-277.
29. Filippova OT, Selenica P, Pareja F, Vahdatinia M, Zhu Y, Pei X, et al. Molecular characterization of high-grade serous ovarian cancers occurring in younger and olderwomen. *Gynecol Oncol.* 2021May;161 (2) :545-552.
30. Yang D, Khan S, Sun Y, Hess K, Shmulevich I, Sood AK, et al. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA.*2011 Oct12;306 (14) :1557-65.
31. Meisel JL, Hyman DM, Garg K, Zhou Q, Dao F, Bisogna M, et al. The performance of BRCA1 immunohistochemistry for detecting germline, somatic, and epigenetic BRCA1 loss in high-grade serous ovarian cancer. *Ann Oncol.*2014Dec;25 (12) :2372-2378.
32. Teixeira LA, Candido Dos Reis FJ. Immunohistochemistry for the detection of BRCA1 and BRCA2 proteins in patients with ovarian cancer: a systematic review. *J Clin Pathol.*2020; 73:191-196.
33. Kuhn E, Wang TL, Doberstein K, Bahadirli-Talbott A, Ayhan A, Sehdev AS, et al. CCNE1 amplification and centrosome number abnormality in serous tubal intraepithelial carcinoma: further evidence supporting its role as a precursor of ovarian high-grade serous carcinoma. *Mod Pathol.*2016Oct;29 (10) :1254-61.



34. Hwang HC, Clurman BE. Cyclin E in normal and neoplastic cell cycles. *Oncogene*.2005 Apr18;24 (17) :2776-86.
35. Grabiner BC, Nardi V, Birsoy K, Possemato R, Shen K, Sinha S, et al. A diverse array of cancer-associated MTOR mutations are hyperactivating and can predict rapamycin sensitivity. *Cancer Discov*.2014May;4 (5) :554-63.
36. Mabuchi S, Kuroda H, Takahashi R, Sasano T. The PI3K/AKT/mTOR pathway as a therapeutic target in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*.2015Apr;137 (1) :173-9.
37. Andorfer P, Heuwieser A, Heinzl A, Lukas A, Mayer B, Perco P. Vascular endothelial growth factor A as predictive marker for mTOR inhibition in relapsing high-grade serous ovarian cancer. *BMC Syst Biol*.2016 Apr 18;10:33.
38. Mabuchi S, Hisamatsu T, Kimura T. Targeting mTOR signaling pathway in ovarian cancer. *Curr Med Chem*.2011;18 (19) :2960-8.
39. TanwarPS, Zhang L, Kaneko-Tarui T, Curley MD, TaketoMM, Rani P, et al. Mammalian target of rapamycin is a therapeutic target for murine ovarian endometrioid adenocarcinomas with dysregulated Wnt/ $\beta$ -catenin and PTEN. *PLoS One*.2011;6 (6) :e20715.
40. Cheaib B, Auguste A, Leary A. The PI3K/Akt/mTOR pathway in ovarian cancer: therapeutic opportunities and challenges. *Chin J Cancer*.2015Jan;34 (1) :4-16.
41. Guo H, Zhong Y, Jackson AL, Clark LH, Kilgore J, Zhang L, et al. Everolimus exhibits anti-tumorigenic activity in obesity-induced ovarian cancer. *Oncotarget*.2016 Apr 12;7 (15) : 20338-56.
42. Gately K, Al-Alao B, T Dhillon, Mauri F, Cuffe S, Seckl M, et al. Overexpression of the mammalian target of rapamycin (mTOR) and angiogenesis are poor prognostic factors in early stage NSCLC: a verification study. *Lung Cancer*.2012Feb;75 :217-22.
43. Li M, Sun H, Song L, Gao X, Chang W, Qin X. Immunohistochemical expression of mTOR negatively correlates with PTEN expression in gastric carcinoma. *Oncol Lett*.2012 Dec; 4 (6) :1213-1218.
44. Wu S, Sun C, Tian D, Li Y, Gao X, He S, Li T. Expression and clinical significances of Beclin1, LC3 and mTOR in colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol*.2015 Apr1;8 (4) :3882-91.
45. Walsh S, Flanagan L, Quinn C, Evoy D, McDermott EW, Pierce A, et al. mTOR in breast cancer: differential expression in triple-negative and non-triple-negative tumors. *Breast*.2012 Apr; 21 (2) :178-82.
46. KruckS, BedkeJ, HennenlotterJ, OhneseitPA, KuehsU, SengerE, SievertKD, Stenzl
- A. Activation of mTOR in renal cell carcinoma is due to increased phosphorylation rather than protein overexpression. *Oncol Rep*.2010 Jan;23 (1) :159-63.
47. Park SJ, Lee TJ, Chang IH. Role of the mTOR Pathway in the Progression and Recurrence of Bladder Cancer: An Immunohistochemical Tissue Microarray Study. *Korean J Urol*.2011Jul;52 (7) :466-73.
48. Castellvi J, Garcia A, Rojo F, Ruiz-Marcellan C, Gil A, Baselga J, et al. Phosphorylated 4E binding protein 1: a hallmark of cell signaling that correlates with survival in ovarian cancer. *Cancer*.2006 Oct15;107 (8) :1801-11.
49. Yu G, Wang J, Chen Y, Wang X, Pan J, Li G, et al. Overexpression of phosphorylated mammalian target of rapamycin predicts lymph node metastasis and prognosis of chinese patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res*.2009 Mar1;15 (5) :1821-9.
50. Wen M, Li B, Cao X, Weng C, Wu Y, Fang X, et al. Clinical significance of aberrant mammalian target of rapamycin expression in stage IIIB colon cancer. *Oncol Lett*.2014 Sep;8 (3) : 1080-1086.

PBS-035 [Jinekopatoloji] [Özet Metin]

## UTERUSUN ATİPİK POLİPOİD ADENOMYOMASI, OLGU SERİSİNDE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

*Büşra Öztürk Temel<sup>1</sup>, Hilal Kandemir<sup>1</sup>, Mustafa Bağcı<sup>2</sup>, Canan Kelten Talu<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Jinekoloji Onkoloji ABD, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

### ÖZET

**Amaç:** Atipik polipoid adenomyoma (APA), genellikle premenopozal kadınlarda görülen ender bir intrauterin polipoid lezyondur. Benign myomatöz veya fibromyatöz bir stromada, yapısal kompleksite gösteren düzensiz glandüler yapıların arada skuamöz morül içeren dizaynından oluşur. Lezyonun kesin tanısı histopatolojik inceleme gerektirir. APA odaklarında izlenen immünohistokimyasal ve moleküler değişikliklerin atipili endometrial hiperplazi ve düşük dereceli endometrioid karsinoma benzerliği nedeniyle günümüzde endometrial karsinom gelişimi için öncül bir lezyon olarak düşünülmektedir. Bu çalışmada, merkezimizde APA tanısı almış olguların klinik-patolojik özelliklerini sunmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 2011-2023 yılları arasında APA tanısı almış olgular bilgisayar kayıt sisteminden tarandı. Lam ve bloklarına arşivden ulaşılabilen olgular çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait histopatolojik özellikler (polipoid yapılanma, fibromusküler stroma, düzensiz glandüler yapılanma, skuamöz morül) ile immünohistokimyasal boyanma bulguları (Östrojen, Progesteron, Ki-67, MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) mikroskopik olarak yeniden değerlendirildi. Klinik takip verileri elde edildi.

**Bulgular:** Toplam 12 APA tanılı olgudan, 10 olguya ait lam ve bloklara ulaşılabildi. Olgularda median yaş 35 (20-62) idi. Klinik belirtiler; 10 olguda menometroraji, 4 olguda anemi, 2 olguda infertilite idi. Soy geçmiş analizinde, bir olguda anneannede kolon, teyzede endometrioid karsinom bilgisi edinildi. 3 olguda APA'ya eşlik eden iyi diferansiye endometrioid karsinom saptandı. Olguların ortalama takip süresi 47, 4 ay (3-128) idi. İmmünohistokimyasal incelemede, lezyonun glandüler bileşeninde Östrojen ile ortalama %91.1, Progesteron ile %88, 9 oranında nükleer boyanma izlendi. Ki-67 indeksi ortalama %14.2 idi. Olguların tamamında DNA yanlış eşleşme tamir proteinlerinde (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) nükleer ekspresyon korunmuştu (MSI-stabil). Altı olguda tedavi histerektomi ile sağlanırken üç olguda klinik tedavi bilgisine erişilemedi.

**Sonuç:** APA tanılı olgularımız literatür verileriyle uyumlu olarak genellikle menometroraji şikayetiyle başvuran premenopozal dönemdeki kadınlardan oluşmaktaydı. Tipik histolojik bulgular dışında bazı olgularda lobüler yapılanma izlendi. APA'ya eşlik eden endometrioid karsinom alanlarında ER/PR/Ki-67 ekspresyon düzeylerinde ve MSI bakımından fark saptamadık. APA, olguların genellikle genç yaşta olması ve fertilitate koruma isteği nedeniyle endometrial karsinomdan ayırıcı tanısı önem gösteren bir lezyondur.

**Anahtar Kelimeler:** Atipik polipoid adenomyoma, klinikopatolojik özellikler, uterus

PBS-036 [Diğer Konular] [Özet Metin]

### MATERYALİN KLİNİKTE PATOLOJİ LABORATUVARINA YOLCULUĞU: KLİNİK BRANŞ ASİSTANLARI BU SÜRECİ NE KADAR BİLİYOR?

Gülşah Kolak Gözüküçük<sup>1</sup>, Begüm Çalın Gürbüz<sup>1</sup>, İrem Güvendir<sup>2</sup>, Tuçe Söylemez Akkurt<sup>1</sup>, Şenay Erdoğan Durmuş<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, İstanbul

<sup>2</sup>Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, İstanbul

<sup>3</sup>Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, İstanbul

#### ÖZET

**Amaç:** Patoloji laboratuvarlarının tasarımı üç aşamada gerçekleşir: preanalitik, analitik ve postanalitik süreçler (1). Materyalin patoloji laboratuvarına gönderilmesi preanalitik aşamanın en önemli adımlarından biridir. Bu noktada herhangi bir kusur meydana gelirse, sonraki aşamaları etkileyebilir ve hatalı tanıya yol açabilir. Bu süreç, uzmanlık eğitiminin bir parçası olmalıdır. Bu çalışmanın amacı, patoloji laboratuvarına materyal gönderen branşlardaki asistanların bilgi düzeyleri ve günlük uygulamalarının belirlenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Biyopsi/rezeksiyon ve sitoloji materyallerinin patoloji laboratuvarına gönderilmek üzere uygun şekilde hazırlanması ve taşınması hakkında Google Forms kullanılarak 34 soruluk anket hazırlanmıştır. Soruların hazırlanmasında kılavuzlar ve güncel yayınlardan derlenen bilgilerden faydalanılmıştır. Anket, günlük patoloji gönderim rutininde karşılaşılan temel sorunlara (solüsyon miktarı, biyopsi/rezeksiyon örneklerinin ve efüzyon sıvılarının mesai sonrası durumu vb.) dayalı olarak tasarlanmış ve patoloji bölümüne materyal gönderen branşlardan 154 asistan tarafından yanıtlanmıştır. Yanıtları değerlendirmek için Likert ölçekleme ve tek yanıtlı çoktan seçmeli sorular kullanılmıştır. Asistanların günlük rutinleri ve bilgi düzeyleri istatistiksel olarak analiz

edilmiştir. Örnek soru ve cevaplar Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

**Bulgular:** Ortalama yaş 29, 1 ± 3, 04 (24-42 yaş) iken, katılımcıların %63'ü erkekti. Katılımcıların %67'si cerrahi branş asistanı olup, %33'ü cerrahi dışı branşlardandı. Yanıt verenlerin çoğunluğunu (%66, n=103) deneyimli asistanlar (> 2 yıl) oluşturuyordu. Deneyimli asistanlar ve cerrahi bölüm asistanlarının patoloji laboratuvarına biyopsi/rezeksiyon gönderirken kendilerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde "yeterli" veya "çok yeterli" olarak değerlendirdikleri görüldü (sırasıyla P = 0.004 ve P = 0.008). Frozen inceleme öncesinde asistanların %66'sı (n = 60) "genellikle" veya "her zaman" patoloji bölümüne bilgi verildiğini belirtmiştir. Deneyimli asistanların (>2 yıl) biyopsi/rezeksiyon ile ilgili doğru cevapları istatistiksel olarak daha yüksek bulunurken, sitoloji materyalleri ile ilgili sorular için istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.005, p=0.24).

**Sonuç:** Klinik branş asistanlarının patoloji süreci ile ilgili bilgileri konusunda literatürde çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız ile literatüre bu konuda katkı sağlamış bulunmaktayız. Mesleki uygulamaların asistanlık eğitimindeki deneyimlere göre şekillendiği konusuna ilgi giderek artmaktadır (2). Bizim çalışmamızda da, deneyimli asistanların biyopsi/rezeksiyon materyali sürecinde kendilerini daha bilgili hissettikleri gözlemlenmiştir. Frozen inceleme, bir konsültasyon sürecidir ve hızlı patolojik tanı ile cerrahinin yönetiminde önemli rol oynar (3). Araştırmamız, cerrahi bölüm asistanlarının frozen inceleme ve bu süreçteki iyi iletişimin önemini farkında olduklarını göstermiştir. Çalışmamızda asistanların sitoloji materyalleri ile ilgili bilgilerinin yetersiz olduğu görülmüş, bu konuda daha fazla bilgi edinmeleri gerektiği ortaya konmuştur. Klinikopatolojik toplantılar süreçteki sorunları çözmek için umut vaat etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** asistan, biyopsi, eğitim, patoloji, rezeksiyon, sitoloji

#### Kaynaklar

1. Nakhleh RE. Designing a quality improvement plan. In: Nakhleh RE, Fitzgibbons PL, eds. Quality Management in Anatomic Pathology: Promoting Patient Safety Through Systems Improvement and Error Reduction. The College of American Pathologists; 2005:5-8.
2. Johnson CE. The transformative process of residency education. Acad Med.2000;75 (6) :666-669.
3. Taxy JB. Frozen section and the surgical pathologist: a point of view. Arch Pathol Lab Med.2009;133 (7) :1135-1138

PBS-037 [Baş ve Boyun Patolojisi] [Özet Metin]

### ÇOK NADİR BİR FÜZYON VAKASI: SİNONAZAL KAVİTEDE EWSR1- COLCA2 (POU2AF3) FÜZYONU TAŞIYAN SARKOM

Sırma Çetin<sup>1</sup>, İsmail Yılmaz<sup>3</sup>, Doğu Vuralı Bakkaloğlu<sup>1</sup>,  
Mehmet Çelik<sup>2</sup>, Bilge Bilgiç<sup>1</sup>, Yasemin Özlük<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, KBB Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>3</sup>İstanbul Sultan Abdülhamid Han Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

## ÖZET

**Giriş:** Literatürde 1/10000 ‘den az olguda bildirilmiş olan EWSR1- COLCA2 füzyonu gösteren sarkom ilk olarak sinonazal bölgede tanımlanmış olup, ekstrasnazal EWSR1 veya FUS geni ile COLCA2 füzyonu taşıyan vakalar da bildirilmiştir. Sinonazal bölgenin sarkomları nadir olup, adamantino- ma - benzeri Ewing sarkomu ve bifenotipik sinonazal sarkom bunlara örnektir.

**Olgu:** Olgumuz burun tıkanıklığı şikayetiyle 2016 yılında kliniğe başvuran 62 yaşında erkek hastadır. Nazal kavitesinde polipoid görünümde lezyon saptanmış, görüntülemelerinde vücutta ek odak bulunmaması üzerine lokal eksizeyon yapılmıştır. Lezyon dış merkezde “Glomanjiyoperistom” tanısı almış, 2020 yılında burun tıkanıklığı şikayetiyle yapılan klinik değerlendirmede nazal kavite sağ kanatta lokalize, büyük çapı 2.5 cm olan polipoid, parlak sarı renkte, yumuşak lezyon saptanarak nüks olarak düşünülerek eksize edildi. Hastaya ait her iki materyal birimizde tekrar değerlendirildi. Histopatolojik incelemede pleomorfizm ve belirgin nükleoller gösteren yuvarlak hücreli ve iğsi hücrelerden oluşan fasiküler alanlar içeren, kalın damarların bulunduğu tümöral infiltrasyon izlendi. Yapılan geniş immünohistokimyasal panelde PSK, NKX2.2, DUX4, ETV4, BCOR, CCNB3, WT-1, p40, SMA, S100, Melan A, STAT6, ERG, CD30, OCT3/4, Glipikan3, CDX2, Kalretinin ve İnhibin negatif; CD99 yaygın (+), C-KİT (+), EMA fokal (+) saptandı. EWSR1 “break-apart” prob ile yapılan FISH analizinde %57 hücrede sinyallerde ayrışma saptandı. RT-PCR analizinde EWSR1- FLI1 ve EWSR1- ERG füzyonları saptanmaması üzerine sarkom paneli uygulanan yeni nesil dizileme incelemesinde EWSR1- COLCA2 (POU2AF3) füzyonu saptandı.2020 yılında kemoterapi rejimi alan hasta, takibinde hastaliksız seyretti.

**Sonuç:** Sinonazal kavitede yuvarlak hücre morfolojili lezyonlarda NUT karsinomu, SMARCA4/ SMARCB1 kaybı gösteren karsinom yanı sıra sarkomlardan öncelikle Ewing sarkomu ve alveolar rabdomyosarkom ayırıcı tanıda akla gelmektedir. EWSR1- COLCA2 füzyonu gösteren sarkom gibi nadir ve yeni antiteler tanımlanmaktadır. EWSR1- COLCA2 füzyonu gösteren sarkomda görülen CD99 (Mic2) pozitifliği ve EWSR1 “break-apart” FISH pozitifliği Ewing sarkomu ile karışmasına neden olmakla birlikte Ewing sarkomunda iğsi morfoloji ve belirgin pleomorfik hücreler izlenmemektedir. Olgumuz sinonazal bölgede, yuvarlak/iğsi hücreli, pleomorfik morfolojili lezyonlarda ayırıcı tanıya giren bu nadir antiteye örnek oluşturmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** EWSR1- COLCA, sinonazal bölge, yuvarlak hücre/ iğsi hücre morfolojisi

## Kaynaklar

1. Recurrent EWSR1-COLCA2 Fusions Define a Novel Sarcoma With Spindle/Round Cell Morphology and Strong Predilection for the Sinonasal Tract PMID:36580038
2. POU2AF3-rearranged sarcomas: A novel tumor defined by fusions of EWSR1 or FUS to a gene formerly designated COLCA2 PMID: 36862145
3. Detection of salivary gland and sinonasal fusions by a next generation sequencing based, ligation-dependent, multiplex RT-PCR assay PMID:37350081

PBS-038 [Baş ve Boyun Patolojisi] [Özet Metin]

## LARİNGEAL EPİTELYAL DİSPLAZİLERDE NANOG VE SOX2 İMMÜNOHİSTOKİMYASININ TANIYA KATKISI

*Melisa Seray Melengiç Koç, Sena Ecin, Kenan Barış Bingül, Cem Leblebici*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

## ÖZET

**Amaç:** Laringeal epitelyal displazi larenks mukozanın skuamöz epitelinde, invaziv skuamöz hücreli karsinoma (SHK) ilerleme riskinin artmasıyla ilişkili, genetik değişikliklerin birikmesinin neden olduğu mimari ve sitolojik değişikliklerin bir spektrumu olarak tanımlanır. Laringeal SHK’larda morbidite ve mortalite yüksek olduğu için prekürsör lezyonlarını doğru tanımak hastanın prognozu açısından önemlidir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda laringeal epitelyal displazilerin tanısında, SOX2 ve NANOG immünbelirteçleri umut vaat edici görünmektedir. NANOG, bir transkripsiyon faktörüdür, pluripotent kök hücrelerin kendini yenileme yeteneğini ve farklılaşma potansiyelini sürdürmesinde önemli bir rol oynar. SOX2 ise başka bir transkripsiyon faktörüdür ve embriyonik kök hücrelerin kendini yenileme yeteneğini ve nöral farklılaşmayı düzenler.

Bu çalışmada H&E boyama ile değerlendirilen biyopsilerde NANOG ve SOX2 immünbelirteçlerinin kullanılmasının tanı ve eğitim sürecindeki katkılarının incelenmesi amaçlanmıştır

**Gereç ve Yöntem:** Merkezimizde 2023 yılı içerisinde, laringeal epitelyal displazi şüphesi ile örneklenen 51 adet laringeal punch biyopsi materyali incelendi. Değerlendirmede iki aşamalı derecelendirme sistemi kullanıldı (Dünya Sağlık Örgütü’nün 2022 yılı kitapçığı). Önce H&E boyalı preparatlar 2 asistan ve 1 uzman hekim tarafından değerlendirildi. Aynı vakalara daha sonra NANOG ve SOX2 immünohistokimyasal incelemeleri yapılarak değerlendirme tekrar edildi. Tanı uyumsuzluğu



olan vakalar üç araştırmacı ve daha deneyimli farklı bir uzman patolog ile birlikte yeniden değerlendirilerek uzlaşılı sonuçları mutlak tanı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmada H&E boyalı kesitlere verilen tanı ile NANOG ve SOX2 immünbelirteçlerinin kullanıldığı durumda verilen tanı mutlak kabul edilen tanı ile kıyaslandı. 1. asistan hekimin biyopsilerin %16'sinde doğru tanıya yaklaşırken %12'sinde doğru tanıdan uzaklaştığı görüldü, 2. asistan hekimin biyopsilerin %18'inde doğru tanıya yaklaşırken %16'sinde doğru tanıdan uzaklaştığı görüldü ve uzman hekimin biyopsilerin %14'inde doğru tanıya yaklaştırırken, doğru tanıdan uzaklaşmadığı izlendi.

**Sonuç:** Asistan doktor veya uzmanlık eğitimine yeni başlayan meslektaşlarımızın laringeal epitelyal displazilerin tanısında NANOG ve SOX2 immünbelirteçlerini kullanmasının eğitimi ve doğru tanı verme sürecinde faydalı bir enstürman olabileceği gibi aynı zamanda tecrübesiz gözlerde yanılığa yol açabileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Laringeal dsiplazi, nanog immünbelirteç, sox2 immünbelirteç

PBS-039 [Hematopatoloji] [Özet Metin]

## KLİNİK VE PATOLOJİK BULGULARIYLA CASTLEMAN HASTALIĞI: 43 OLGULUK İKİ MERKEZLİ ÇALIŞMA

*Elif Tuncel<sup>1</sup>, Büşra Özbek<sup>3</sup>, Seher Yüksel<sup>1</sup>, Merve Aydoğan<sup>2</sup>, Ahmet Tuğrul Eruyan<sup>3</sup>, Selami Kocak Toprak<sup>2</sup>, Gülşah Kaygusuz<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

<sup>3</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Kocaeli

### ÖZET

**Amaç:** Nadir bir lenfoproliferatif hastalık olan ve çeşitli klinik subtiplere sahip Castleman Hastalığı (CH); son Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına dahil edilen heterojen bir hastalıktır. İki merkezli yapılan bu çalışmada amacımız, CH tanılı olguların klinikopatolojik özelliklerini güncel literatür bilgileri eşliğinde sunmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Ankara Üniversitesi ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi hastaneleri Patoloji departmanında, 2006-2023 yılları arasında değerlendirilmiş 43 olgunun klinikopatolojik özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Olguların 31'i unisentrik 10'u multisentrik CH'dır. Unisentrik hastalarda yaş ortalaması 32, 1 (10-65 yaş) iken 14'ü kadın, 17'si erkek hastadır. Multisentrik hastaların yaş ortalaması 62 (40-84 yaş) iken 6'sı kadın, 4'ü erkek hastadır. En sık tutulum bölgesi unisentrik hastalarda servikal lenf nodu, multisentrik hastalarda aksiller lenf nodudur. Histopa-

tolojik olarak; unisentrik olguların tümü hyalin vasküler tip; multisentrik hastaların 6'sı HHV8 ilişkili, 1'i TAFRO ilişkili ve 3'ü sınıflandırılmayan gruptadır. HHV8 ilişkili hastaların yaş ortalaması 67, 1 (40-84 yaş) iken TAFRO tanılı tek olgu 44 yaşındaki erkek hastadır. Sınıflandırılmayan olguların yaş ortalaması 57, 6 (54-65 yaş) iken; 1 olguda eşlik eden sistemik lupus eritematozus ve skleroderma ve diğer olguda ise klasik tip Hodgkin lenfoma varlığı tespit edilmiştir. Laboratuvar verileri incelendiğinde; multisentrik olgularda sedimentasyon, CRP ve ferritin düzeylerinde yükseklik, anemi, trombositopeni, hipoalbuminemi ortak bulgulardandır. Unisentrik olguların laboratuvar verilerinde belirgin anormallik ya da klinik semptom mevcut değildir. Kemik iliği biyopsisinden tanı verilen iki hastanın takiplerinde nodal biyopsi alınmadığından tiplendirme yapılamamıştır.

**Sonuç:** Olgularımızın klinikopatolojik özellikleri literatür verilerine uygun olacak şekilde, çoğu hastanın unisentrik grupta yer aldığı ve yaş ortalamasının daha düşük olduğu saptanırken multisentrik grupta yer alanların ise laboratuvar ve klinik verileri ile değerlendirildiğinde sistemik inflamatuvar tablo izlenebilmektedir. Bu serinin, ülkemizdeki olguların karakteristiğini ortaya koyan detaylı bulgular eşliğinde literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Castleman, Hyalin vasküler, lenf nodu, multisentrik, TAFRO, unisentrik

PBS-040 [Hematopatoloji]

## İMMÜN-AYRICALIKLI BÖLGELERİN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALARINDA PD-L1 EKSPRESYONUNUN PROGNOZDA ÖNEMİ

*Tugba Toyran<sup>1</sup>, Melek Ergin<sup>1</sup>, Şeyda Erdoğan<sup>1</sup>, Kadir Oktay<sup>2</sup>, Suzan Zorludemir<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Adana

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Adana

### ÖZET

**Amaç:** Primer santral sinir sistemi diffüz büyük B hücreli lenfoma (PSSS-DBBHL), beyin, spinal kord, leptomeninkler ve orbitada ortaya çıkan, yüksek dereceli lenfomalardır. 2022 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında, benzer immünotipik ve moleküler özellikler nedeniyle, PSSS, vitreoretinal ve testis DBBHL'ları, artık immün-ayrıcılıklı bölgelerin Büyük B Hücreli Lenfoması (BBHL) başlığı altında tanımlanmaktadır. Tümör hücreleri, immün sistemden kaçmak için bazı fenotipik ve genetik özellikler kazanabilir. Örneğin primer testiküler lenfoma ve PSSS lenfomalı hastaların büyük bir yüzdesinde, 9p24.1 lokusunu içeren programlanmış ölüm ligandı (PD-L1, PD-L2) kopya sayısı değişiklikleri ve/veya translokasyonlar görülebilmektedir. Bu çalışmanın

amacı oldukça kötü prognoz gösteren immün ayrıcalıklı bölge tümörlerinde PD-L1 ekspresyon düzeylerini belirleyip bunun prognoz ve sağkalım üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2014-2022 yılları arasında, SSS ve testiste DBBHL tanısı almış 39 hasta dahil edilmiştir. Olgulara, PD-L1 belirteci immünohistokimyasal yöntem ile uygulanmıştır. Olgularda, yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, ki67 oranı hasta raporlarından retrospektif olarak elde edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın, 14'ü (%35, 9) kadın, 25'i (64, 1) erkektir. Yaş ortalaması 53 olarak belirlenmiştir. Lenfomaların 32'si (%82, 1) SSS, 7'si (%17, 9) testis yerleşimlidir. Olgularımızdan 8'inde (%20, 5) PD-L1 pozitif olarak saptanmıştır. PD-L1 pozitif olgularda ortalama yaşam süresi 53 ay iken PD-L1 negatif olgularda 42 aydır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. PD-L1 pozitif olguların %87, 5'i germinal merkez dışı fenotip göstermekte olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p: 0, 020)

**Sonuç:** Çalışmamızda PD-L1 negatif DBBHL tanılı hastalar, PD-L1 pozitif DBBHL tanılı hastalara kıyasla daha düşük genel sağkalıma sahiptir. Literatürde tümör ilişkili makrofajlar tarafından eksprese edilen yüksek PD-L1 oranlarının daha iyi prognoz ve daha düşük nüks oranı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Sistemik DBBHL tanılı hastalara göre daha kötü prognoza sahip olan bu bölge lenfomalarında, immünolojik olarak izlenen bu yolaklar, gelecekteki hedefe yönelik tedavi edilebilir alt grupların belirlenmesinde kullanılabilir. Bu nedenle büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** İmmün-Ayrıcalıklı Bölge, Santral sinir sistemi, Testis, Diffüz büyük B hücreli lenfoma, PD-L1

## Amaç

Primer santral sinir sistemi diffüz büyük B hücreli lenfoması (PSSS-DBBHL), beyin, spinal kord, leptomeninkler ve orbitada ortaya çıkan, yüksek dereceli lenfomalardır. Hem aktive B hücreleri hem de germinal merkez B hücreleri ile ortak genetik özellikler paylaşır. Vakaların çoğu (%67-96), Hans algoritmasına göre, aktive B hücresi/germinal merkez dışı B hücre alt tipindedir. 2022 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında, benzer immünofenotipik ve moleküler özellikler nedeniyle, PSSS, vitreoretinal ve testis DBBHL'ları, artık immün-ayrıcalıklı bölgelerin Büyük B Hücreli Lenfoması (BBHL) başlığı altında tanımlanmaktadır (1, 2).

Tümör hücreleri, immün sistemden kaçmak için bazı fenotipik ve genetik özellikler kazanabilir. Literatürde birçok çalışmada, tümör ile ilişkili lenfositler (TİL) ve makrofajlar (TİM) gibi tümör mikroçevresini oluşturan inflamatuvar hücrelerin ve immün kontrol noktası elemanlarının DBBHL'da sağkalım ve konak savunması ile yakından ilişkilendirilmiştir. TİL varlığı gösteren tümörlerde prognoz daha iyidir (3, 4).

Programlanmış hücre ölümü-1 (PD1) /programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) bağışıklık kontrol noktası genleri, immün

sistemden önemli bir kaçış mekanizması sağlar. PD-L1 (CD274 molekülü) geni, tümör hücreleri tarafından eksprese edilen bir immün inhibitör reseptör ligandını kodlar. Kodlanan protein reseptörünün PD1 ile etkileşimi, T hücre aktivasyonunu ve sitokin üretimini inhibe ederek, sitotoksik T hücre inaktivasyonu yoluyla tümör hücreleri için bir bağışıklık kaçış noktası sağlar. PD1 ve PD-L1 ekspresyonunun birçok kanserde sağkalım ve terapötik yanıtlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle PD1/PD-L1 yolu, kanser immünoterapisinde bağışıklık fonksiyonunu yeniden sağlamak için çekici bir hedef olarak ortaya çıkmıştır (3, 5, 6).

Örneğin primer testiküler lenfoma ve PSSS-DBBHL'nın büyük bir yüzdesinde 9p24.1 lokusunu içeren programlanmış ölüm ligandı (PDL-1, PDL-2) kopya sayısı değişiklikleri ve/veya translokasyonlar görülebilmektedir. PD-L1 bu vakaların yaklaşık %30'unda ekspresyon göstermektedir (1, 2, 5).

Bu çalışmanın amacı oldukça kötü prognoz gösteren immün ayrıcalıklı bölge tümörlerinde PD-L1 ekspresyon düzeylerini belirleyip, bunun prognoz ve sağkalım üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2014-2022 yılları arasında SSS ve testiste DBBHL tanısı almış 39 hasta dahil edilmiştir. Daha öncesinde veya eş zamanlı farklı lokalizasyonlarda DBBHL tanısı alan hastalar hariç tutulmuştur. Olgulara ait parafin bloklara, PD-L1 belirteci (SP142 Roche/Ventana, Rotkreuz, İsviçre) immünohistokimyasal yöntem ile uygulanmıştır. Pozitif kontrol dokusu olarak tonsil kullanılmıştır. Olgularda, yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, ki67 oranı ve Hans algoritmasında kullanılan CD10, MUM-1, BCL-6 belirteçlerin sonuçları hasta raporlarından retrospektif olarak elde edilmiştir. Tümör hücreleri tarafından PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesi için Olympus marka BX51 ışık mikroskobu kullanıldı. Değerlendirme aşamasında öncelikle preparatlar x50 objektifle tarandı. PD-L1 için hem hücre yüzeyinde membranöz hem de sitoplazmik granüler boyama kaydedildi. Pozitif hücrelerin yüzdesi %1 veya daha fazla ise pozitif kabul edildi (Resim 1).

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel olarak veriler SPSS 22 (Statistical Package for Social Science) paket programında analiz edilmiştir. Analizlerde frekans, yüzdeler, sayımla belirlenen verilerin analizinde Ki kare testleri kullanılmıştır. P değerleri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın, 14'ü (%35, 9) kadın, 25'i (64, 1) erkektir. Yaş ortalaması 53 (9-80) olarak belirlenmiştir. Lenfomaların 32'si (%82, 1) SSS, 7'si (%17, 9) testis yerleşimlidir. Ki67 ile proliferasyon indeksi ortalama %80'dir. Olgularımızdan 8'inde (%20, 5) PD-L1 pozitif olarak saptanmıştır. Bu olgularımızdan 3'ü testis yerleşimli iken 5'i SSS yerleşimlidir. Ortalama takip süresi 19 aydır (1-89). PD-L1 pozitif olgular-

da ortalama yaşam süresi 53 ay iken PD-L1 negatif olgularda 42 aydır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. PD-L1 pozitif olguların %87, 5'i germinal merkez dışı fenotip göstermekte olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p:0, 020)

### Sonuç

Tümör hücreleri, konak immün sisteminden, çeşitli kaçış stratejileri geliştirebilmektedir. Lenfomalarda immün kaçış mekanizmaları arasında özellikle TİL'ler veya TİM'lar ve T lenfositlerin yüzeyindeki PD1'in makrofajların yüzeyinde bulunan PD-L1 ligandı ile etkileşiminde yer alan immün kontrol noktalarının düzensizliği yer alır. Lenfoid malignitelere PD-L1 yeniden düzenlemelerinin, immün kaçışı destekleyen ve agresifliğin artmasına katkıda bulunan PD-L1'in anormal ekspresyonuna yol açtığı da rapor edilmiştir (7, 8).

Literatürde DBBHL'larda PD-L1 ekspresyonu yaklaşık %20-30 oranında saptanmıştır (5, 9). Çalışmamızda vaka sayımızın az olması limitasyon oluştursa da PD-L1 ekspresyon oranımız literatürle uyumlu olarak %20, 5'tir. Chapuy ve ark. PSSS-DBBHL'ların %6'sında (4/66) ve primer testis lenfomalarının %4'ünde (2/50) PDL1 veya PDL2 translokasyonunu saptamışlardır (10). Bizim çalışmamızda ise PSSS-DBBHL'ların %15'inde (5/32) ve primer testis lenfomalarının %42'sinde (3/7) PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır. Mevcut çalışmamızda kullandığımız PD-L1 klonu SP142 olup, bu klon birçok çalışmada meme, akciğer ve diğer lenfomalarda kullanılan diğer PD-L1 klonlarına göre (SP263, 22C3 ve E1L3N) daha az boyanma ve düşük sinyal gücü göstermektedir (11).

Çalışmamızda tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Literatürde, geniş serilerin analiz edildiği bazı çalışmalarda, PD-L1 pozitifliği kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (5, 12). Aynı zamanda bizim çalışmamızda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamayan çalışmalarda mevcuttur (1).

Sistemik DBBHL hastalarına göre daha kötü prognoza sahip olan bu bölge lenfomalarında, immünojenik olarak izlenen bu yolaklar, gelecekteki hedefe yönelik tedavi edilebilir alt grupların belirlenmesinde kullanılabilir. Bu nedenle büyük önem taşımaktadır.

### Kaynaklar

- Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., et al. : The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*, 1-29, 2022
- Swerdlow S., Campo E., Harris N., et al. : WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. (Revised 4th ed.) Lyon, France: IARC Press; 2017, p300-30
- Alame, M., Pirel, M., Costes-Martineau, V., Bauchet, L., Fabbro, M., Tournet, A.,... & Szablewski, V. (2020). Characterisation of tumour microenvironment and immune checkpoints in primary central nervous system diffuse large B cell lymphomas. *Virchows Archiv*, 476, 891-902.
- Keane C, Gill D, Vari F, Cross D, Griffiths L, Gandhi M (2013) CD4 (+) tumor infiltrating lymphocytes are prognostic and independent of R-IPi in patients with DLBCL receiving R-CHOP chemo-immunotherapy. *Am J Hematol* 88:273-276.
- Kiyasu J, Miyoshi H, Hirata A, Arakawa F, Ichikawa A, Niino D, Sugita Y, Yufu Y, Choi I, Abe Y, Uike N, Nagafuji K, Okamura T, Akashi K, Takayanagi R, Shiratsuchi M, Ohshima K (2015) Expression of programmed cell death ligand 1 is associated with poor overall survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 126:2193-2201.
- Wang Y, Wu L, Tian C, Zhang Y (2017) PD-1-PD-L1 immune-checkpoint blockade in malignant lymphomas. *Ann Hematol* 97:229-237.
- Kwon D, Kim S, Kim P-J, Go H, Nam SJ, Paik JH, Kim YA, Kim TM, Heo DS, Kim CW, Jeon YK (2016) Clinicopathological analysis of programmed cell death 1 and programmed cell death ligand 1 expression in the tumour microenvironments of diffuse large B cell lymphomas. *Histopathology* 68:1079-1089.
- Carey CD, Gusenleitner D, Lipschitz M, Roemer MGM, Stack EC, Gjini E, Hu X, Redd R, Freeman GJ, Neuberg D, Hodi FS, Liu XS, Shipp MA, Rodig SJ (2017) Topological analysis reveals a PD-L1-associated microenvironmental niche for Reed-Sternberg cells in Hodgkin lymphoma. *Blood* 130:2420-2430
- Laurent C, Charmpi K, Gravelle P, Tosolini M, Franchet C, Ysebaert L, Brousset P, Bidaut A, Ycart B, Fournié JJ (2015) Several immune escape patterns in non-Hodgkin's lymphomas. *Oncology* 4:e1026530.
- Chapuy B, Roemer MGM, Stewart C, Tan Y, Abo RP, Zhang L et al (2016) Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood* 127:869-881.
- Menter T, Bodmer-Haeckl A, Dirnhofer S, Tzankov A (2016) Evaluation of the diagnostic and prognostic value of PDL1-expression in Hodgkin and B-cell lymphomas. *Hum Pathol*.
- Qiu L, Zheng H, Zhao X (2019) The prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *BMC Cancer* 19:273.

PBS-041 [Endokrin Patoloji]

## TİROİDEKTOMİ SPESMENLERİNDE BEKLENMEDİK SIKLIKTA SAPTANAN BİR BULGU: MEDİAL KALSİFİK ARTERİYOSKLEROZ; 245 OLGUNUN KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

*Bahar Memiş*

İstanbul Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Medial kalsifik skleroz ("Mönckeberg" sklerozu, MKS), arterlerin media tabakasının noninflamatuar kalsifikasyonu ile karakterli vasküler bir hastalıktır. Etiyolojisi belirsizdir ancak fizyopatolojisinde diyabet, renal yetmezlik gibi metabolik disfonksiyona yol açan hastalıklar ile oksidan stres suçlanmaktadır. İleri yaş ise arteriyel kalsifikasyon için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Özellikle yaşlı erkek hastaların alt ekstremitelerinde



lerinde görülen MKS'nin boyun bölgesi damarlarında insidental olarak saptanabildiği bilinmekle birlikte tiroid dokusu içerisinde görülebileceğine dair literatür kanıtı mevcut değildir. Bu çalışmada MKS'nin tiroidektomi spesmenlerindeki sıklığını saptamak ve klinikopatolojik özelliklerini anlamak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** İstanbul Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji laboratuvarına 2022-2023 yılları boyunca kabul edilen 245 adet ardışık tiroidektomi spesmeni prospektif olarak değerlendirilmiştir. Olgularda MKS açısından risk faktörü olduğu bilinen diyabet ve renal yetmezlik gibi hastalıklar ile tüm klinik özellikler ve histopatolojik bulgular dokümanite edilmiştir. Tiroid dokusuyla ilişki gösteren arter duvarlarında media tabakasının kalsifikasyonu MKS olarak sınıflandırılmıştır (Resim).

**Bulgular:** 245 olgunun 117'sinde MKS saptanmıştır (%48). Olguların %42'sinde etkilenen arter sayısı 2 veya daha az iken %58'inde 2 veya daha fazladır. MKS'nin erkeklerde daha sık görüldüğü literatür bilgisinin aksine tiroidektomi spesmenlerinde MKS (+) olgularda kadın cinsiyet baskınlığı saptanmıştır ve bu oran MKS (-) olgulardan daha yüksektir (K/E: sırasıyla 4, 3). MKS (+) olguların yaş ortalaması, MKS (-) olgulardan hafifçe yüksektir (sırasıyla 53, 46). MKS (+) olgularda papiller tiroid karsinomu sıklığı (%35), MKS (-) popülasyon ile benzerdir (%38). MKS'nin kistik değişiklik, kalsifikasyon, fibrozis gibi dejenerasyon bulgularıyla birlikte görülme sıklığı MKS (-) popülasyona göre hafifçe artmıştır (sırasıyla %65, %58). MKS (+) olgularda renal yetmezlik saptanmamıştır ve MKS (-) olgulara kıyasla diyabet başta olmak üzere (sırasıyla %18, %21) klinik öykü ile MKS sıklığı arasında belirgin fark görülmemiştir (Tablo).

**Sonuç:** Bu çalışma tiroidektomi spesmenlerinde MKS sıklığının oldukça fazla olduğunu ortaya koymuştur. MKS (-) popülasyona oranla MKS (+) olguların klinikopatolojik özellikleri ile MKS sıklığı arasında büyük fark saptanmaması, MKS'nin insidental bir bulgu olabileceğini düşündürmekle birlikte tiroide sınırlı ya da sistemik bir hastalık bulgusu olup olmadığı henüz bilinmemektedir. MKS'nin etyolojisi ve klinik yansımaları anlamaya yönelik, olguların demografik özelliklerinin de değerlendirilebileceği, çok uluslu çalışmalar faydalı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Arteriyoskleroz, Mönckeberg, Tiroid, Tiroidektomi

### Amaç

Medial kalsifik skleroz ("Mönckeberg" sklerozu, MKS), arterlerin media tabakasının noninflamatuar kalsifikasyonu ile karakterli vasküler bir hastalıktır. Etiyolojisi belirsizdir ancak fizyopatolojisinde diyabet, renal yetmezlik gibi metabolik disfonksiyona yol açan hastalıklar ile oksidan stres suçlanmaktadır. İleri yaş ise arteriyel kalsifikasyon için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Özellikle yaşlı erkek hastaların alt ekstremitelerinde görülen MKS'nin boyun bölgesi damarlarında insidental olarak saptanabildiği bilinmekle birlikte tiroid dokusu içerisinde görülmesi beklenen bir bulgu değildir ve dokümantasyonu literatürdeki olgu sunumları ile sınırlıdır. Bu çalışmada MKS'nin tiroidektomi spesmenlerin-

deki sıklığını saptamak ve klinikopatolojik özelliklerini anlamak amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

İstanbul Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji laboratuvarına 2022-2023 yılları boyunca kabul edilen 245 adet ardışık tiroidektomi spesmeni prospektif olarak değerlendirilmiştir. Tiroid dokusuyla ilişki gösteren arter duvarlarında media tabakasının kalsifikasyonu medial kalsifik skleroz (MKS, Resim 1) olarak sınıflandırılmış olup yaygınlığını değerlendirilmeye yönelik MKS'nin görüldüğü damar sayısı ve lokalizasyonu ile eşlik eden histopatolojik bulgular dokümanite edilmiştir. Ayrıca MKS için risk faktörü olduğu bilinen diyabet ve renal yetmezlik gibi hastalıklar açısından olguların klinik öyküleri gözden geçirilmiştir.

### Bulgular

245 olguya ait 131 (%53) total tiroidektomi ve 114 (%47) lobektomi/hemitiroidektomi spesmeni değerlendirilmiş olup, total tiroidektomi spesmenlerinin %56'sında ve lobektomi/hemitiroidektomi spesmenlerinin %44'ünde olmak üzere toplam 117 olguda MKS saptanmıştır (%48). Olguların %42'sinde etkilenen arter sayısı 2 veya daha az iken %58'inde 2 veya daha fazladır. 117 olgunun 115'i Türkiye uyruklu olup, diğer iki olgu Asya ve Afrika kökenlidir.

MKS'nin erkeklerde daha sık görüldüğü literatür bilgisinin aksine tiroidektomi spesmenlerinde MKS görülen olgularda kadın cinsiyet baskınlığı saptanmıştır (K/E:4) ve bu oran MKS görülmeyen olgulardan daha yüksektir (K/E:3). MKS görülen olguların yaş ortalaması, görülmeyen olgulardan yüksek olarak değerlendirilmiştir (sırasıyla 53 ve 46).

MKS görülen olgular, görülmeyen popülasyona benzer şekilde multinodüler guatr, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve maligniteler ile birlikte prezente olmuştur. MKS'nin kistik değişiklik, kalsifikasyon, fibrozis gibi dejenerasyon bulgularıyla birlikte görülme sıklığı MKS görülmeyen popülasyona göre hafifçe artmış iken (sırasıyla %65, %58), MKS görülen olgularda papiller tiroid karsinomu sıklığı (%35), MKS görülmeyen popülasyon ile benzer saptanmıştır (%38).

MKS görülen olguların 15'i Hashimoto tiroiditi (%12) ve 5'i Graves hastalığı (%4) tanısı almış olup, kliniğinde ötiroid olan olguların 30'unda (26%) hipertiroidi ile ilişkili histopatolojik değişiklikler izlenmiştir.

Olgularda renal yetmezlik ile MKS birlikteliği saptanmamıştır. MKS açısından diğer bir önemli risk faktörü olan diyabet başta olmak üzere MKS izlenmeyen olgulara kıyasla MKS izlenen olgularda (sırasıyla %18, %21) klinik öykü ile MKS sıklığı arasında belirgin fark görülmemiştir (Tablo 1).

### Tartışma

Medial kalsifik skleroz (MKS), çoğunlukla alt ekstremitelerde arterlerini tutan, daha nadir olarak organ arterlerini etkileyen, damarların media tabakasının kalsifikasyonu ile karakterize bir durumdur. Orta büyüklükteki damar duvarlarının media tabakasında kalsiyum birikintileri oluşur ve bu damarlar ate-

rosklerden bağımsız olarak kalsifiye olur.50 yaş üstü kişilerde daha sık görülen bu durum genellikle son dönem böbrek hastalığı ve diyabet ile ilişkilidir.

Bu çalışma, nadir bir antite olarak bilinen, literatürde yalnızca olgu sunumu ve seriler ile tanımlanmış olan MKS'nin tiroidektomi spesmenlerindeki sıklığının mevcut dökümantasyonun aksine oldukça sık olduğunu ortaya koymuştur.

Yapılan çalışmalarda fizyolojik konsantrasyonda tiroid hormonunun vasküler kalsifikasyonu önlemede rol aldığı öne sürülmüştür. Çalışmamızda hipotiroidi kliniği mevcut olgularda MKS sıklığı hipertiroidili olgulara oranla daha yüksek saptanmıştır, ancak MKS görülen olguların büyük kısmı ötiroid klinik ile prezente olmuştur. Olguların tiroid hastalığı tanısı aldıktan sonra geçen süre ve tedavi durumu ile ilişkili ayrıntılı klinik öyküleri mevcut olmadığından daha ileri bir yorum yapılamamakla birlikte, MKS'nin tiroid hormon seviyeleri ile doğrudan bir ilişkisi de saptanamamıştır.

Bu çalışmada değerlendirilen MKS görülmeyen olgulara oranla MKS izlenen olguların klinikopatolojik özellikleri ile MKS sıklığı arasında büyük fark saptanmaması, MKS'nin insidental bir bulgu olabileceğini düşündürmekle birlikte, MKS'nin tiroide sınırlı ya da sistemik bir hastalık bulgusu olup olmadığı henüz bilinmemektedir. MKS'nin etyolojisi ve klinik yansımasını anlamaya yönelik, guatr gibi tiroid hastalıkları bakımından endemik bir bölge olan ülkemiz başta olmak üzere, olguların demografik özelliklerinin de değerlendirilebileceği, çok uluslu çalışmalar faydalı olacaktır.

#### Kaynaklar

1. Dastamani C, Kairi E, Arapoglou V, Vouza E, Karvouni E, Kandi-Pafiti A. Unusual presentation of Mönckeberg's sclerosis in the thyroid vessels of three female patients. *Int J Angiol.*2010 Spring;19 (1) :e45-7. doi: 10.1055/s-0031-1278359. PMID: 22477576; PMCID: PMC2949989.
2. Sato Y, Nakamura R, Satoh M, Fujishita K, Mori S, Ishida S, Yamaguchi T, Inoue K, Nagao T, Ohno Y. Thyroid hormone targets matrix Gla protein gene associated with vascular smooth muscle calcification. *Circ Res.*2005 Sep 16;97 (6) :550-7. Doi: 10.1161/01. RES.0000181431.04290. bd. Epub 2005 Aug 11. PMID: 16100044.
3. Micheletti RG, Fishbein GA, Currier JS, Fishbein MC. Mönckeberg sclerosis revisited: a clarification of the histologic definition of Mönckeberg sclerosis. *Arch Pathol Lab Med.*2008;132:43-7.
4. Couri CE, da Silva GA, Martinez JA, Pereira Fde A, de Paula FJ. Mönckeberg's sclerosis - is the artery the only target of calcification? *BMC Cardiovasc Disord.*2005 Dec 12;5:34.

PBS-042 [Endokrin Patoloji] [Özet Metin]

### ENKAPSÜLE FOLİKÜL EPİTEL HÜCRELİ TİROİD NEOPLAZİLERİNDE CD44 EKSPRESYONUNUN HİSTOMORFOLOJİK BULGULARLA İLİŞKİSİ

*Ayşe Başarır Gezer, Fatma Markoç, Sibel Yenidünya*

S. B. Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Ankara

#### ÖZET

**Amaç:** Enkapsüle/iyi sınırlı folikül epitel hücreli tiroid neoplazileri (EİFEHTN), benign, düşük malign veya malign davranabilir. Papiller benzeri nükleer özellik gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazisi (NIFTP), WHO-2022'de düşük riskli neoplaziler grubundadır.

Epitelyal-mezenkimal geçişte rol alan CD44'ün EİFEHTN'nde invazyon potansiyelini ön görmedeki rolünün ve bu tümörlerin histomorfolojik/immünohistokimyasal özelliklerinin, proliferatif aktivitesinin ayırıcı tanıdaki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 61 EİFEHTN, WHO-2022'ye göre sınıflandırıldı.14 Adenom, 12 NIFTP, 2 malign potansiyeli belirsiz tiroid tümörü (MPBT), 5 minimal invaziv/enkapsüle anjioinvaziv foliküler karsinom (MİFK), 2 non-invaziv enkapsüle yüksek proliferatif aktivite gösteren foliküler neoplazi (YPAGFN), 12 invaziv enkapsüle foliküler varyant PTK (İEFV-PTK), 9 invaziv enkapsüle PTK (İE-PTK), 5 non-invaziv enkapsüle PTK bulunmaktadır. İstatistiksel çalışma için tümörler noninvaziv (n: 33) ve invaziv (n: 28) olarak iki gruba, histopatolojik tanılarına göre ise beş gruba ayrılmıştır.2 MPBT, 5 MİFK, 2 YPAGFN olmak üzere 9 olgu, invazyon şüpheli tümör/minimal invaziv folliküler karsinom olarak aynı grupta değerlendirilmiştir. CD44, ekspresyon yüzdesi ve ekspresyon şiddetine göre derecelendirilmiştir. Tümörlerde; nükleer özellikler, proliferatif aktivite, CD44 ekspresyonu karşılaştırılmıştır. Verilerin analizinde ki-kare, Fisher-exact test, tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Çalışma Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulunun 2021-07/1298 numaralı onayıyla gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Tümörlerin %54, 1'i non-invaziv, %45, 9'u invazivdir. İnvaziv tümörlerde non-invaziv tümörlere göre CD44 ile güçlü-yaygın boyanma izlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0, 032). Nükleuslarda irileşme ve berraklaşma İEFV-PTK ve İE-PTK gruplarında NIFTP'ye göre daha yaygındır. İnvaziv ve non-invaziv tümörler arasında proliferatif aktivite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

**Sonuç:** İstatistiksel olarak anlamlı şekilde invaziv tümörlerde non-invaziv tümörlere göre daha güçlü-yaygın CD44 ekspresyonu izlenmiştir. Enkapsüle tümörlerde şiddetli CD44 ekspresyonu, kapsül ve/veya anjiyoinvazyon açısından uyarıcı olabilir. Çalışmamızda iki YPAGFN vardır. Yüksek proliferatif aktivite gösteren, non-invaziv enkapsüle foliküler tümörlerden oluşan daha geniş serilerle bu gruptaki tümörlerin biyolojik davranışları belirlenebilir. Bu bir ön çalışma olup vaka sayıları artırılarak yapılacak çalışmalara katkı sağlayacaktır.

Dipnot: Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Enkapsüle tiroid neoplazisi, CD44, NIFTP

PBS-043 [Endokrin Patoloji]

## TİROİDEKTOMİLERDE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELERİN GERİATRİK AÇIDAN ÖNEMİ: TEK MERKEZİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

*Sinan Can Taşan, Nesibe Kahraman Cetin*

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Aydın

### ÖZET

**Amaç:** Ülkemizde dahil birçok ülkede insan popülasyonu yaşlanmakta olup, hastalıkların önlenmesi ve tedavileri gelişmeye devam ettikçe, hekimlerin bakacakları hasta popülasyonu da giderek yaşlanmaktadır. Yaşlanan bir popülasyona geçişin etkisi, tiroid hastalıklarının tedavisini de etkileyecektir. Yaşlı hastalarda tiroid hastalıklarının tedavisinde, ileri yaş ve yandaş hastalıklar nedeniyle cerrahi tedavinin riskli olacağına dair genel bir kanı vardır. Medikal tedavinin uzun sürmesi nedeniyle cerrahinin gecikmesi, yaşlı hastaları istenmeyen risklere maruz bırakabilmektedir. Önceki çalışmalar tiroid hastalıklarının insidansını ve mortalitesini değerlendirmiş olup, yaş, cinsiyet ve özellikle histopatolojik sonuçları inceleyen çalışma oldukça sınırlıdır. Çalışmamızın amacı, geriatrik hastalardaki tiroidektomileri yaş, cinsiyet ve histopatolojik parametreler açısından değerlendirmek, sonuçları non-geriatrik grup ile karşılaştırarak, tiroidektominin geriatrik popülasyonda tedavi seçeneği olarak önemini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarında, 2017-2023 arasında tiroidektomileri raporlanan 910 olgu çalışmaya alındı. Olguların yaş, cinsiyet, ameliyat türleri, histopatolojik tipler, tümör boyutu, lokalizasyonu, multifokalite, lenfovasküler-perinöral invazyon, cerrahi sınır tutulumu, ekstrapiroidal yayılım, lenf nodu tutulumu ve pT kategorisine göre gruplandırılmaları yapıldı.

**Bulgular:** 65 yaş ve üzerinin bulunduğu geriatrik grupta erkek 144 (15.8), non-geriatrik gruptaysa kadın cinsiyet daha yüksekti ( $p=0,010$ ). Geriatrik grupta ortalama tümör boyutu ( $2,25\pm 2,15$ ), non-geriatrik gruba ( $1,38\pm 1,10$ ) göre daha büyüktü ( $p<0,001$ ). Geriatrik grupta olmak, daha ileri pT evresiyle ilişkiliydi ( $p=0,001$ ). Cerrahi sınır tutulumu ( $p=0,029$ ), Ekstrapiroidal yayılım ( $p<0,001$ ), lenf nodu tutulumu ( $p=0,005$ ), pT3-pT4 evre ( $p<0,001$ ) 75-84 yaş, ekstrapiroidal yayılım 45-54 yaş ( $p<0,001$ ), lenf nodu tutulumu ( $p=0,005$ ) ve pT3 evre ( $p<0,001$ ) 25 yaş altında daha sıktı. Geriatrik grupta en sık görülen benign tümör Tiroid folliküler nodüler hastalık iken ( $p=0,033$ ), malign tümörlerden Anaplastik karsinom ve Lenfomaydı ( $p=0,001$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız, ileri yaşta tiroidektominin, cerrahi sonuçları ve hasta takiplerini nasıl etkileyebileceğine dair mevcut anlayış gözden geçirmekte ve cerrahiye karar vermede önemli husus-

ları vurgulamaktır. Yaşlı popülasyonda tiroid hastalığı insidansı artarken, bu hastalarda kompleks cerrahi riskini göz önünde bulundurmamak, yaş mutlak değil, hastanın eşlik eden hastalıkları ve genel klinik durumuyla ilişkili bir risk faktörü olarak ele almak gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroidektomi, malignite, geriatri, histopatoloji, yaş, cinsiyet

### Giriş

Dünya üzerinde birçok ülkede insan popülasyonu yaşlanmakta olup, yaşlı nüfus yıllar içerisinde giderek artmaktadır. Dünya üzerinde 65 yaş ve üzerindeki geriatrik nüfusun 10 yıl içerisinde %15'ten %21'e çıkması beklenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde nüfusun yaklaşık 50 milyonu geriatrik yaş grubundadır ve yaşlı nüfusun 2030'a kadar neredeyse %50 oranında artacağı tahmin edilmektedir (1, 2). Ülkemizde de durum benzer şekilde olup, yapılan projeksiyonlarda, 2023 yılında geriatrik nüfusun %10, 2'ye, 2050 yılında ise %20, 8'e yükseleceği öngörülmektedir (3). Hem dünyada hem de ülkemizde nüfus yaşlandıkça, hastalıkların önlenmesi ve tedavileri gelişmeye devam ettikçe, hekimler giderek yaşlanan hasta popülasyonu ile karşı karşıya kalacak ve bu grup için tedavi kararları vermek zorunda olacaktır (4, 5). Geriatrik hasta sayısındaki artış göz önüne alındığında, bunun doğrudan bir sonucu olarak ortaya çıkabilecek zorlukları şimdiden dikkate almak ve öngörebilmek gerekmektedir. Bu nedenle tedavi politikaları ve cerrahi tedavi seçeneği hastanın yaşına göre revize edilmeli ve bu durum sık görülen hastalıklarda daha öncelikli olmalıdır (5).

İnsan popülasyonunun giderek yaşlanmasının etkisi, oldukça sık görülen tiroid hastalıklarının tedavisini de etkileyecek olup, yaşlı hastalardaki tedavi kararları, genç hastalardan farklı olacaktır (4, 5). Yaşa dayalı farklılıklar göz önüne alındığında, yaşlı erişkinlerde iyi huylu ve kötü huylu tiroid hastalığının tedavisi için en uygun yaklaşım henüz belirlenmemiştir. Yaşlı hastaların, tiroid cerrahisi ve genel anestezinin doğal risklerini arttırabilen kardiyovasküler, nörolojik ve metabolik komorbiditelerle başvurma olasılığı daha yüksektir (5, 6). Bu nedenle, popülasyon yaşlandıkça tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi ve yönetimini optimize etmek için, klinisyenlerin geriatrik hastalarda tiroid hastalıklarının yönetimine yönelik hususlara hakim olmaları gerekmektedir (5). Özellikle cerrahi tedavi düşünüldüğünde, yaşlı hastalar çok farklı sağlık profilleri gösterebileceğinden, risk değerlendirmesinin bireyselleştirilmesi özellikle önemlidir. Yaşlı hastalar için cerrahi sonuçları optimize etmek amacıyla, doğru risk değerlendirmesi ve sonuçları hafifletme stratejileri araştırılmaktadır. (5, 6).

Bugüne kadar, literatürde geriatrik popülasyonda tiroidektominin güvenli olup olmadığı konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır (4). Bazı çalışmalar tiroidektomi yapılan yaşlı popülasyonda daha yüksek komplikasyon oranları bildirirken (7, 8), bazıları ise komplikasyon riskinde artış olmadığı sonucuna varmışlardır (9, 10). Tiroidektomi yapılan hastalar-



da yaşın etkisini inceleyen çalışmalarda, kohortların ya küçük ya da çalışma kapsamının dar olduğu, büyük morbidite riski nedeniyle yaşlı hastalarda cerrahinin daha az tercih edildiği görülmüştür (4, 7-10). Buna karşılık, son çalışmalar, ameliyat ile tedavi edilen yaşlı hastalarda, kanserle ilişkili morbiditede önemli azalma ve genel sağkalımda artış olduğunu göstermiştir (11, 12). Ayrıca, yaşlı hastalarda komplikasyonların artmasının kronolojik yaştan çok, biyolojik yaşla ve komorbiditelerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (5, 9). Tanı tekniklerinin gelişmesi, hastane imkanlarına erişimin kolaylaşması, yeni cerrahi ve anesteziyolojik tekniklerin kullanılması, ameliyat süresini ve bazı komplikasyonların insidansını azaltmakta, geriatrik hastalarda tiroidektomiye daha uygun hale getirmektedir (6, 7). Bu nedenle, dünya çapında tiroid cerrahisi endikasyonları sürekli olarak genişletilmektedir (7). Şimdiye kadar, birçok çalışma tiroid kanserinin küresel insidansını ve mortalitesini değerlendirmiştir, ancak farklı ülkelerde yaş, cinsiyet ve özellikle histopatolojik sonuçları inceleyen çalışma sayısı oldukça sınırlıdır (13-15). Bu çalışmanın amacı, geriatrik hastalarda yapılan tiroidektomileri yaş, cinsiyet ve histopatolojik parametreler açısından değerlendirmek, toplumumuza özgü sonuçları ortaya koyarak, literatür ile karşılaştırmak ve tiroidektominin geriatrik popülasyonda bir tedavi seçeneği olarak önemini belirlemektir.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2023/130 protokol no ile onaylandı. Bu çalışmada Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarında, 1 Ocak 2017-1 Mayıs 2023 tarihleri arasında incelenen tiroidektomi materyallerine ait patoloji arşiv kayıtları tarandı, olgulara ait veriler arşivlenmiş patoloji raporları gözden geçirilerek elde edildi. Tiroidektomileri incelenerek raporlanan 910 olgu çalışmaya alındı. Olguların sayı ve oranları belirlenmiş olup, olguların yaş grupları, cinsiyete göre dağılımları, ameliyat türleri, histopatolojik gruplar, histopatolojik tipleri, tümör boyutu, tümör lokalizasyonu, multifokalite, lenfovasküler-perinöral invazyon, cerrahi sınır tutulumu, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu tutulumu ve pT kategorisi göre gruplandırılmaları yapıldı (16). Bu çalışmada kullanılan tiroid histopatolojik gruplandırılmaları ve neoplazi tipleri, Dünya Sağlık Örgütü'nün Tiroid tümörleri sınıflandırması, 5th Edisyona göre yeniden değerlendirilerek oluşturuldu (17).

### İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS versiyon 26.0 yazılımı (SPSS, Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelendi. Tanımlayıcı istatistikler; kesikli sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma biçiminde ifade edilirken, kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında yaş ortalamaları ve tümör boyutları yönünden farkların önemliliği Mann Whitney U ve Kruskal Wallis Varyans Analiz testleri ile incelen-

di. Sayım verilerinin analizinde 2x2 Ki-Kare ve Pearson Çok Gözlü Ki-Kare Testi uygulandı. Buna karşın 2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az  $\frac{1}{4}$ 'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirilirken, beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda Süreklilik düzeltmeli  $\chi^2$  testiyle inceleme yapıldı. Aksi belirtilmedikçe  $p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

### Bulgular

Yaklaşık 5.5 yıllık süreçte hastanemiz Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan toplam 910 olgu çalışmaya alındı. Olguların yaşları 11 ile 87 arasında değişmekteydi. Yaş değerlerinin dağılımı normal dağılıma uymamaktaydı (Kolmogorov-Smirnov,  $p < 0,001$ ). Genel ortalama yaş 49, 7 (SD.14, 4) olup, medyan değer 51 idi. Cinsiyete göre yaş ortalamalarına bakıldığında, erkeklerde 53.2 (SD.13.7), kadınlarda ise 48.6 (SD.14.5) olup, erkeklere göre kadınların yaş ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ( $p < 0.001$ ). Erkeklerde medyan değer 54, kadınlarda ise 50 idi. Erkeklerde yığılma görülen yaş aralığı 55-64, kadınlarda ise 45-54 ve 55-64 olup, cinsiyetler arasında yaş aralığı dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ( $p = 0,004$ ). Erkeklerin %21, 4'ü, kadınların %14, 1'i geriatrik gruptaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0,014$ ). Tümör boyutu değerlerinin dağılımı normal dağılıma uymamaktaydı (Kolmogorov-Smirnov,  $p < 0,001$ ). Erkeklerde ortalama tümör boyutu  $2,04 \pm 1,82$  cm; kadınlarda ise  $1,33 \pm 1,06$  cm'ydı. Malign neoplastik tümör tanı grubta erkek cinsiyete sahip olmak istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha ileri pT evresi ve daha büyük tümör boyutu ile ilişkiliydi ( $p < 0,001$ ). Malign neoplastik tümör tanı grubta, lenf nodu tutulumu oranı erkeklerde (%25), kadınlara göre (%13, 8) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazlaydı ( $p = 0,039$ ). Olguların demografik ve histopatolojik verileri Tablo I'de verildi.

Olgular 65 yaş ve üzeri geriatrik grup, 65 yaş altı non-geriatrik grup olarak iki alt gruba ayrıldığında ve 144 (15.8) olgu geriatrik grupta yer almaktaydı. Geriatrik grupta erkek cinsiyette, non-geriatrik grupta kadın cinsiyetteki vaka sayıları oransal anlamlı olarak daha yüksekti ( $p = 0,010$ ). Geriatrik grupta ortalama tümör boyutu  $2,25 \pm 2,15$  olup, bu değer  $1,38 \pm 1,10$  olan non-geriatrik grup ortalamasına göre istatistiksel anlamlı ölçüde daha büyüktü ( $p < 0,001$ ). En ileri evre olan pT4 tümörlerin %75'ini geriatrik grup oluşturmaktaydı ve geriatrik grupta olmak istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha ileri pT evrelemesi ile ilişkiliydi ( $p = 0,001$ , Tablo II).

Olgular yoğunluklarına göre 8 ayrı yaş grubuna ayrılmış olup, geriatrik grup genç yaşlı (65-74 yaş arası), orta yaşlı (75-84 yaş arası) ve ileri yaşlı (85 yaş ve üstü) olarak üç alt yaş grubunda değerlendirildi. Erkeklerin dağılım oranı 65-74, kadınların oranı 25-34 yaş gruplarında anlamlı olarak daha yüksekti ( $p = 0,004$ ). (Şekil 1)

144 kişilik geriatrik grubun 119'u 65-74 yaş arası, 23'ü 75-84 yaş arası, 2'si ise 85 yaş ve üzeri gruptaydı. Geriatrik yaş gruplarının kendi içlerindeki sınıflandırılması ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,303$ ). Ekstratiroidal yayılım, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır tutulumu ve pT evrelemesi ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde oransal dağılım farklılıkları mevcuttu. Ekstratiroidal yayılım 45-54 ve 75-84 yaş aralıklarında diğer yaş gruplarına göre daha sık görülürken ( $p<0,001$ ); lenf nodu tutulumu 25 yaş altında ve 75-84 yaş aralıklarında daha sıkı ( $p=0,005$ ). 25 yaş altı ve 75-84 yaş arası grupta pT3 evre tümör görülme sıklığı; 75-84 yaş aralığında ise pT4 evre tümör görülme sıklığı diğer gruplara göre daha fazlaydı. ( $p<0,001$ , Tablo III) Cerrahi sınır tutulumu 75-84 yaş aralıklarında diğer yaş gruplarına göre daha sıkı ( $p=0,029$ ).

Tiroidektomi materyallerinde histopatolojik değerlendirme üç ana kategori altında yapılmış olup, bu kategoriler de çeşitli histopatolojik tiplere ayrılmıştır (17). Olgularımız içinde en sık görülen histopatolojik tip 494 vaka ile Tiroid Folliküler Nodüler Hastalık (TFND) (%54, 3) olup, bunu 242 vaka ile Papiller Tiroid Karsinomu (PTK) (%26, 6) ve 93 vaka ile Folliküler Adenom (FA) (%10, 2) takip etmekteydi. Benign tümörler grubundaki olgular içinde geriatrik grupta TFND tanılıların oranı non-geriatrik gruba göre istatistiksel anlamlı ölçüde yüksekti; non-geriatrik grupta FA ve Onkositik Adenom (OA) tanılıların oranı daha yüksekti ( $p=0,033$ ). Malign histopatolojik tanılı olgular içinde non-geriatrik grupta PTK, geriatrik grupta Anaplastik Tiroid Karsinomu (ATK) oranı daha yüksekti. Lenfoma tanısı alan tüm olgular geriatrik gruptaydı ( $p=0,001$ ). (Şekil 2) Düşük riskli neoplazmlar grubunda yer alan histopatolojik tipler ile geriatrik gruplama arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,243$ ).

Malign histopatolojik tanılı olgularda total tiroidektomi oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Medüller Tiroid Karsinomu (MTK) ve ATK tanılı olgularda diğer histopatolojik tiplere göre, daha sık lenf nodu metastazı ( $p=0,016$ ) ve ekstratiroidal yayılım ( $p=0,001$ ), Folliküler Tiroid Karsinomu (FTK), MTK ve Az Diferansiye Tiroid Karsinomu (ADTK)'da daha sık lenfovasküler invazyon ( $p<0,001$ ), FTK ve ATK'larda daha sık perinöral invazyon ( $p<0,001$ ) mevcuttu. Evrelenebilen malign histopatolojik tanıya sahip olguların 210'u pT1, 37'si pT2, 21'i pT3 ve 4'ü pT4 evresindeydi. ATK tanılı hastalar diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha ileri pT evresi ve daha büyük tümör boyutuna sahipti. ( $p<0,001$ ) Histopatolojik tipler ile cinsiyet ( $p=0,055$ ), ve multifokalite ( $p=0,056$ ) arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

### Tartışma

Artan yaşla birlikte daha sık gördüğümüz tiroid hastalıklarında, malignite şüphesi, tedaviye direnç ya da kozmetik sebeplerle, lobektomi, subtotal/total tiroidektomi; ayrıca postoperatif radyoyot tedavisi, Tiroid uyarıcı hormon baskılayıcı tedavi ve yeni moleküler tedaviler uygulanır (18). Genel ola-

rak kadınlarda daha sık görülmekte olup, Kadın/Erkek oranı yaklaşık 3, 3/1 civarındadır (13). Çalışmamızda tiroidektomi uygulanan hastaların çoğunluğu kadın olup, K/E oranı yaklaşık 3.2 civarındaydı. Tiroidektomi yaş ortalaması kadınlarda anlamlı olarak daha düşüktü. Kadınlarda 4. ve 5. dekatta, erkeklerde ise 5. ve 6. dekatta yığılma fazlaydı ( $p=0,004$ ). Bu durum tiroid hastalıklarının potansiyel etyolojik bir faktör olarak kadınlarda daha sık görülmesi ve daha erken yaşlarda görüldüğünden daha sık ve kolay cerrahi tercih ediliyor olmasından kaynaklanabilir.

Tiroidektomilerin histopatolojik incelemesinde günümüze kadar değişik sınıflamalar, evreleme sistemleri ve raporlama protokolleri kullanılmıştır. Bunun amacı; öncelikle hastalar ve hasta grupları arasında ortak tanımlayıcılar kullanarak doktorlar ve kurumlar arası iletişimi kolaylaştırmak ve standartizasyon sağlamaktır. Bunun dışında hastanın tedavi ve takip planını yapmak ve prognozunu tahmin etmek için de oldukça faydalıdır. Ayrıca retrospektif klinik çalışmalar için de gerekli olan veri setinin oluşmasını sağlar (19). Günümüzde tiroidektomilerde en sık kullandığımız evreleme sistemi pTNM sınıflaması Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer; AJCC), 8. Edisyon olup, raporlamada tüm patoloji raporlarının hasta bakımını iyileştirmek için gerekli veri öğelerini içermesini sağlamak amacıyla sıklıkla College of American Pathologists Kanser protokolleri (College of American Pathologists Cancer Protocols; CAPCP) kullanılmaktadır (16, 20). TNM sınıflaması, günümüzde araştırma veya epidemiyolojik amaçlı çalışmalarda ve mortalite riskini belirlemede yaygın olarak kullanılmakta olup, European Thyroid Association (ETA) ve American Thyroid Association (ATA) tarafından önerilmektedir (20). CAPCP tiroid raporlama protokolü, tiroid karsinomlu hastalardan alınan materyallerin incelenmesi için en kapsamlı ve düzenli olarak güncellenen protokolü sağlar. Bu sayede klinisyenlere kanser evrelemesi, risk sınıflandırması ve tamamlayıcı tiroidektomi, radyoaktif iyot ablasyonu gerekliliği vb. tedavi kararları için gerekli bilgileri verir. CAPCP tiroid raporlama protokolüne göre patoloji raporunda bildirilmesi zorunlu özellikler; cerrahi prosedür, tümör fokalitesi, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, histolojik tip, cerrahi sınırlar, anjiyoinvazyon, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, ekstratiroidal yayılım; varsa incelenen ve tutulan lenf nodu sayısı, en büyük metastatik lenf nodu boyutu, ektranodal yayılım, pTNM sınıflaması (16).

İnsanlar yaşlandıkça, iyi huylu ve kötü huylu tiroid hastalıklarının sıklığı artmaktadır (4, 21). Geriatrik hastaların yaklaşık %50'sinde ultrasonda tiroid nodülleri gösterilebilir (21). TFNH 70 yaş üzerindeki kadınların yaklaşık %90'ında ve 80 yaş üzerindeki erkeklerin %60'ında mevcuttur (8). Tiroid kanseri en sık görülen endokrin malignitedir ve PTK en yaygın olanıdır ve genellikle 5. dekatta sık görülür (12, 13). Literatürde yaşlı hastalarda tiroid nodülü insidansı daha yüksek olmasına rağmen, tiroid kanseri insidansı genel olarak daha düşüktür (1, 5). Bununla birlikte, tiroid kanseri teşhis edilirse, bunların yüksek riskli histopatolojik tip olma ve kli-

nik seyirinin daha agresif olma eğiliminde olduğu literatürde birçok kez bildirilmiştir (1, 21). ATK ve Primer tiroid lenfoması gibi malign tiroid hastalıklarının bazı alt tipleri özellikle 60 yaş üzerinde ortaya çıkar (5, 21). Diferansiye karsinomlar ise genellikle pTNM'ye göre 55 yaşından sonra daha agresiftir (22). Bu sebeplerle yaşlı hastalarda tiroid nodülleri daha dikkatli bir inceleme gerektirir (21). Çalışmamızda geriatrik yaş grubunda histopatolojik tanıların dağılımına bakıldığında benign tümörler grubunda TFNH oranı ( $p=0,033$ ), malign tümörler grubunda ise ATK oranı daha yüksekti. Lenfoma tanısı alan tüm olgular geriatrik gruptaydı ( $p=0,001$ ). Özellikle ATK tanılı olgular daha sık lenf nodu metastazı ( $p=0,016$ ), ekstrapiroidal yayılım ( $p=0,001$ ), daha sık perinöral invazyon ( $p<0,001$ ), daha ileri pT evresi ve daha büyük tümör boyutuna sahipti ( $p<0,001$ ). Farklı yaş gruplarındaki hastalarda tiroid kanseri tipleri ve histopatolojik parametrelerini incelemek önemlidir, çünkü tiroid kanseri daha ileri yaşlarda ortaya çıkmakta ve kötü histopatolojik parametrelerle ilişkili olan ilerlemiş hastalık daha yüksek tiroid kanserine özgü ölümlere yol açabilmektedir (13).

Tanı anında hastanın yaşının prognostik önemi uzun zamandır bilinmektedir. Tüm kanserlerin %50'sinden fazlası 65 yaşın üzerindeki hastalarda meydana gelir ve bu da yaşı, kanser için kötü prognostik faktörlerden biri yapar (12). Bazı çalışmalarda tiroidektomi uygulanmış geriatrik hastalarda erkek cinsiyet, artmış tümör boyutu, pT3-4 tümör varlığı, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz insidansının daha fazla saptanmıştır (23, 24). Başka bir çalışmada ise multifokalite, tekrarlama oranı için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (25). Yine bir çalışma artmış tümör boyutu, ekstrapiroidal yayılım, lenf nodu metastazı ve BRAF V600E mutasyonunun kötü prognoza sebep olan majör risk faktörleri olduğunu bulmuştur (15). Çalışmamızdaki olguların yaklaşık %16'sı geriatrik yaş grubunda yer almaktaydı. Geriatrik grupta histopatolojik parametrelerin özelliklerine bakıldığında artmış tümör boyutu ( $p<0,001$ ), daha ileri pT evresi ( $p=0,001$ ) ile anlamlı ilişki saptandı. Geriatrik grupta yer alan olguların %68'i erkekti ( $p=0,014$ ). Cinsiyete göre histopatolojik parametrelere bakıldığında; erkeklerde malign tümör tanı oranı daha yüksekti ve buna bağlı olarak, daha ileri pT evresi ( $p<0,001$ ), daha büyük tümör boyutu ( $p<0,001$ ), artmış lenf nodu tutulumu oranı mevcuttu ( $p=0,039$ ). Bu durum geriatrik hastaların geç tanı almasına bağlı olabilir, çünkü geriatrik hastalarda tiroid hastalıklarının tedavisi söz konusu olduğunda, ileri yaş ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle cerrahi tedavinin riskli olacağına dair genel bir kanı vardır. Bu nedenle hastalar sıklıkla medikal tedavi veya radyoaktif iyot gibi konservatif tedavi yöntemleri ile takip edilmektedir. Ancak medikal tedavinin uzun sürmesi nedeniyle cerrahi tedavinin gecikmesi, yaşlı hastaları özellikle malign hastalıklarda metastaz ve agresif klinik seyir gibi istenmeyen risklere maruz bırakabilmektedir (21). Tiroid nodülü olan yaşlı hastaları değerlendiren klinisyenlerin, tedavide bir sonraki adıma karar verirken, klinik ve cerrahi tedavi strateji-

lerinin risklerini ve faydalarını tartması gerekmektedir (5). Bu hasta popülasyonunda tiroid cerrahisinin morbidite ve mortalitesini anlamak önemlidir (1). Geriatrik grupta yer alan erkek hastalar malignite oranı ve prognozu etkileyen histopatolojik parametreler açısından daha riskli olduğundan, bu bulgular özellikle erkeklerde prognozun daha kötü seyredeceği konusunda fikir verebilir ve bu hastalarda tiroidektominin daha öncelikli düşünülmesini gerektirir.

Tiroid kanserli hastaları yaş gruplarına göre ayırarak inceleyen çalışmalara bakıldığında bir çalışmada, geriatrik yaş arttıkça tiroidektomi oranı azalmakta olup, orta yaşlı hasta grubunda non-geriatrik grup ve genç yaşlı gruba göre daha büyük tümör boyutu ve daha yüksek multifokalite oranı, ileri evre tümör, metastaz ve ektrakapsüler invazyon oranı saptandı (26). Başka bir çalışmada ektrakapsüler yayılım orta yaşlı grupta daha sık olup, tümör boyutu, vasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz açısından fark bulunmadı (15). Çalışmamızda geriatrik yaş gruplarında erkeklerin dağılım oranı genç yaşlı grupta anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,004$ ). Geriatrik yaş gruplarına göre histopatolojik parametrelerin özelliklerine bakıldığında; ekstrapiroidal yayılım ( $p<0,001$ ), lenf nodu tutulumu ( $p=0,005$ ), cerrahi sınır tutulumu ( $p=0,029$ ) ve pT3-4 evre tümör görülme sıklığı ( $p<0,001$ ) özellikle orta yaşlı geriatrik yaş grubunda daha sıktı. Yaşlı hastalarda tiroidektominin güvenliği literatürde halen tartışmalı bir konudur. Bu konuda fikir birliği olmamasına rağmen, yaşlılarda artmış operatif riskler nedeniyle cerrahi daha az önerilmektedir (21). Çalışmamızda tiroidektomi oranının geriatrik yaş arttıkça azalması buna bağlı gibi görünmektedir. Yaşa bağlı görülen daha agresif histopatolojik özellikler, yaşlılarda tanı gecikmesiyle ilişkili olabilir (27). Geriatrik hastalarda tiroid hastalıklarının tedavisine ilişkin kararlar alınırken birden fazla faktörün dikkate alınması gerekir. Özellikle bu yaş aralığında erkek hastalarda malignite şüphesi varsa, hastanın diğer durumları, komorbiditeleri ve zindelik durumuna göre medikal tedaviden ziyade tiroidektomi öncelikli düşünülebilir. Bu durumda yaşı mutlak değil, hastanın eşlik eden hastalıkları ve genel klinik durumu ile ilişkili bir risk faktörü olarak ele almak gerekmektedir.

### Sonuç

Geriatrik popülasyonda tiroidektominin güvenliği literatürde hala tartışılmaktadır. Artan yaş tiroid hastalığı insidansındaki artışla ilişkili olduğundan, geriatrik hastalar için cerrahinin güvenliği önemli bir konudur. Geriatrik hastalarda benign tiroid hastalıkları daha sık görülmesine rağmen, malign tümörlerin özellikle agresif tipleri daha sık görülebilmektedir. Özellikle erkeklerde artan yaş ile birlikte malign tanı oranı ve daha kötü histopatolojik özellikler görüldüğünden bu hastalarda tiroidektomi tedavide ciddiyetle ele alınmalıdır. Geriatrik yaş ilerledikçe kötü histopatolojik parametrelerin görülme sıklığı arttığından, hastanın ileri yaşı sebebiyle cerrahi tedavi seçeneği ikinci plana bırakılmamalıdır. Hastanın eşlik eden hastalıkları ve zindelik durumu değerlendirilerek cerrahi tedavi öncelikli olarak düşünülmalıdır.



### Çalışmanın kısıtlılıkları

İleri geriatric yaş grubunda yetersiz örneklem büyüklüğü olup, değerlendirilen histopatolojik parametreler istatistiki olarak bu yaş aralığında sağlıklı değerlendirilememiştir. Çalışmamız bu sebeple ileri yaşlı grup için anlamlı sonuçlar sunmamaktadır. İleri geriatric yaşta hastanemizde tiroidektomi oldukça az tercih ediliyor gibi görünmektedir. Bu sebeple yaşlı popülasyonda en uygun tedavi yaklaşımına karar vermek için, ileri yaşlı grubun istatistiki açıdan daha yeterli sayıda olduğu daha geniş vaka gruplarına ihtiyaç vardır.

**Yazarlık Katkıları:** Konsept: NKÇ, SCT, Tasarım: NKÇ, Veri Toplama veya İşleme: SCT, Analiz veya Yorumlama: SCT, Literatür Arama: NKÇ, Yazan: NKÇ.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma herhangi bir finansman destek almamıştır.

### Kaynaklar

- Ospina N S, Papaleontiou M. Thyroid nodule evaluation and management in older adults: a review of practical considerations for clinical endocrinologists. *Endocrine Practice*, 2021; 27 (3), 261-268. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.02.003>.
- Roberts AW, Ogunwale Stella U, Blakeslee Laura, Rabe Megan A. The Population 65 Years and Older in the United States: 2016. Suitland, MD, USA: US Department of Commerce, Economics and Statistics Administration, US Census Bureau, 2018. [Internet]. Available from: <https://www.census.gov/content/dam/Census/library/publications/2018/acs/ACS-38.pdf> Accessed:29.07.2023.
- Republic of Turkey Ministry of Health, General Directorate of Public Health, Turkey Cancer statistics for 2018. (in Turkish) [Internet]. Available from: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser\\_Rapor\\_2018.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf) Accessed:29.07.2023.
- Echaniq K A, Govindan A, Mohamed O M, et al. Age-Related trends of patients undergoing thyroidectomy: analysis of US inpatient data from 2005 to 2013. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2019; 160 (3), 457-464. <https://doi.org/10.1177/0194599818825455>
- Kim J, Seib CD. Operative Management of Thyroid Disease in Older Adults. *J Endocr Soc*.2023;7 (7) :1-7. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad070>.
- Inversini D, Morlacchi A, Melita G, et al. Thyroidectomy in elderly patients aged  $\geq 70$  years. *Gland Surg*.2017;6 (5) :587-590. <https://doi.org/10.21037/g.2017.10.01>.
- Tolone S, Bondanese M, Ruggiero R, et al. Outcomes of suturless total thyroidectomy in elderly. *Int J Surg*.2016;33 Suppl 1:S16-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2016.05.056>.
- Calò PG, Medas F, Loi G, Erdas E, Pisano G, Nicolosi A. Differentiated thyroid cancer in the elderly: our experience. *Int J Surg*.2014;12 Suppl 2:140-143. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2014.08.362>.
- Tartaglia F, Russo G, Sgueglia M, et al. Total thyroidectomy in geriatric patients: a retrospective study. *Int J Surg*.2014;12 Suppl 2:33-36. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2014.08.386>.
- Cho JS, Yoon JH, Park MH, et al. Age and prognosis of papillary thyroid carcinoma: retrospective stratification into three groups. *J Korean Surg Soc*.2012 Nov;83 (5) :259-266. <https://doi.org/10.4174/jkss.2012.83.5.259>.
- Longheu A, Medas F, Pisano G, et al. Differentiated thyroid cancer in patients  $\geq 75$  years: Histopathological features and results of surgical treatment. *Int J Surg*.2016;33 Suppl 1:159-163. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2016.07.001>.
- Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD, et al. Thyroidectomy for thyroid cancer in the elderly: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*.2019;45 (3) :310-317. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.07.055>.
- Huang J, Ngai CH, Deng Y, et al. Incidence and mortality of thyroid cancer in 50 countries: a joinpoint regression analysis of global trends. *Endocrine*.2023;80 (2) :355-365. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03274-7>.
- Goodarzi E, Moslem A, Feizhadad H, et al. Epidemiology, incidence and mortality of thyroid cancer and their relationship with the human development index in the world: An ecology study in 2018. *Adv. Hum. Biol*.2019; 9:162-167. [https://doi.org/10.4103/AIHB.AIHB\\_2\\_19](https://doi.org/10.4103/AIHB.AIHB_2_19)
- Altay FP, Çiçek Ö, Demirkan E, et al. Evaluation of prognosis and risk factors of differentiated thyroid cancer in a geriatric population. *Turkish Journal of Geriatrics*, 2023;26 (2) :118-123 <https://doi.org/10.29400/tjgeri.2023.337>
- Mete O, Asa SL, Baloch ZW, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Thyroid Gland. College of American Pathologists Laboratory Accreditation Program Protocol Version: 4.4.0.0 [Internet]. Available from: [https://documents.cap.org/documents/Thyroid\\_4.4.0.0.REL\\_CAPCP.pdf](https://documents.cap.org/documents/Thyroid_4.4.0.0.REL_CAPCP.pdf) Accessed:29.07.2023.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumours* [Internet]. Lyon (France) : International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 Jan 17]. (WHO classification of tumour series, 5th ed.; vol.10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>.
- Pinchot SN, Sippel RS, Chen H. Multi-targeted approach in the treatment of thyroid cancer. *Ther Clin Risk Manag*.2008;4 (5) :935-947. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s3062>.
- Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer*.1998;83 (5) :1012-21. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19980901\)83:5<1012::aid-cncr28>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19980901)83:5<1012::aid-cncr28>3.0.co;2-9).
- Tuttle RM, Morris LF, Haugen BR, et al. Thyroid-differentiated and anaplastic carcinoma. In: Amin MB, ed. *AJCC Cancer Staging Manual*.8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
- Ataş H, İmga NN. Comparative outcomes of thyroid surgery in elderly patients: A retrospective cohort study. *J Surg Med*.2020;4 (10) :879-882. <https://doi.org/10.28982/josam.738466>
- Nixon, JJ, Kuk, D, Wreesmann V, et al. Defining a Valid Age Cutoff in Staging of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:410-415. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4762-2>
- Tang J, Liu HB, Yu L, Meng X, Leng SX, Zhang H. Clinical-pathological Characteristics and Prognostic Factors for Papillary Thyroid Microcarcinoma in the Elderly. *J Cancer*.2018;9 (2) :256-262. <https://doi.org/10.7150/jca.22700>.

24. Schwartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.*2012;97 (5) :1526-35.
25. Mantinan B, Rego-Iraeta A, Larrañaga A, Fluiters E, Sánchez-Sobrino P, Garcia-Mayor RV. Factors influencing the outcome of patients with incidental papillary thyroid microcarcinoma. *J Thyroid Res.*2012;2012:469397.
26. Chereau N, Trésallet C, Noulet S, Godiris-Petit G, Tissier F, Leenhardt L, Menegaux F. Prognosis of papillary thyroid carcinoma in elderly patients after thyroid resection: A retrospective cohort analysis. *Medicine (Baltimore).*2016;95 (47) :e5450.
27. Díez JJ, Cabrera L, Iglesias P, et al. Thyroid carcinoma in elderly people: Characterization using big data tools. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).*2023;70 (3) :179-188.

PBS-044 [Endokrin Patoloji] [Özet Metin]

## PEDİATRİK ADRENAL TÜMÖRLERDE (NÖROBLASTOM DIŞI) KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER: TEK MERKEZ DENEYİMİ

*Sidar Bağbudar<sup>1</sup>, Ali Yılmaz Altay<sup>2</sup>, Gökçen Gündoğdu Ünverengi<sup>3</sup>, Gulcin Yegen<sup>3</sup>, Semen Önder<sup>3</sup>*  
<sup>1</sup>Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul  
<sup>2</sup>Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul  
<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Pediatrik yaş grubunda nöroblastom dışında adrenal tümörler oldukça nadirdir. Bu tümörler feokromositoma, adrenokortikal adenom ve adrenokortikal karsinomdur. Feokromositoma kromafin hücre kökenli adrenal medulla tümörü olup pediatrik grupta erişkinden 9 kat daha az görülmektedir. Adrenokortikal adenom ve karsinom ise pediatrik popülasyonda daha da nadir görülen adrenal korteks kaynaklı tümörlerdir. Germ hücreli tümörler ve sarkomlar da adrenalde görülebilecek diğer nadir tümörlerdir. Çalışmamızda bölümümüzde tanı almış nöroblastik tümörler dışı pediatrik adrenal tümörlerin dağılımı ve klinikopatolojik özelliklerini retrospektif olarak ortaya koymayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Anabilim dalımızda 2006-2022 yılları arasında tanı koyulmuş 164 pediatrik ( $\leq 18$  yaş) adrenal tümör içerisinde nöroblastik tümör dışı 33 pediatrik adrenal tümör vakası, klinikopatolojik özellikleri açısından, patoloji raporları üzerinden retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Vakaların 9'u feokromositoma, 11'i adrenokortikal karsinom, 4'ü adrenokortikal adenom, 6'sı diğer tümörler (teratom, Ewing sarkom, schwannom, andiferansiye sarkom) idi. Nonneoplastik kitle olarak 1 hastaya bilateral diffüz korteks hiperplazisi (Cushing), 1 hastaya primer pigmente nodüller adrenokortikal hastalık (PPNAH) ve 1 hastaya adrenal kortekste sitomegali (Beckwith-Wiedemann) tanısı verildi.

Feokromositoma vakalarında kız:erkek oranı 4:5, ortalama yaş 15.6 (10-18), ortalama tümör çapı 5.7 cm (3-12) olarak saptandı. Kapsül+damar invazyonlu 1 vaka, sadece kapsül invazyonlu 1 vaka, nekroz içeren 1 vaka belirlendi. Adrenokortikal karsinom vakaları daha çok kız çocuklarda saptandı (kız:erkek oranı 9:2). Ortalama görülme yaşı 9.9 (0-18), ortalama tümör çapı 8.8 cm (3.5-15) idi. Kapsül+damar invazyonlu 5 vaka, sadece kapsül invazyonlu 2 vaka, nekroz içeren 6 vaka belirlendi. Mitoz 50 büyük büyütme alanında (BBA) değerlendirildi; proliferatif kapasite en düşük vakada 2/50 BBA, en yüksek vakada 52/50 BBA düzeyindeydi. Vakaların 4'ünde atipik mitoz, 3'ünde nükleer pleomorfizm mevcuttu. Adrenokortikal adenom her iki cinste eşit olarak izlenmekte (2:2) olup ortalama yaş 4.5 (0-14), ortalama tümör çapı 3.3 cm (2-5 cm) olarak saptandı. Adrenal medulla kaynaklı tümörler daha ileri yaş grubunda izlenirken korteks kaynaklı tümörler bebeklik dönemi de dahil olmak üzere daha küçük yaşlarda görülmekteydi.

**Sonuç:** Anabilim dalımızda pediatrik dönemde tanı alan adrenal tümörlerin %79.9'u nöroblastik tümörler olup nöroblastik tümör dışı adrenal kitleler pediatrik grupta son derece nadir görülmektedir. Farklı klinik özellikleriyle endokrin patolojide önem arz etmektedirler.

**Anahtar Kelimeler:** Adrenal, adrenokortikal adenom, adrenokortikal karsinom, feokromositoma, pediatrik

### Kaynaklar

1. Mete O, Erickson LA, Juhlin CC, de Krijger RR, Sasano H, Volante M, Papotti MG. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocr Pathol.*2022 Mar;33 (1) :155-196. doi: 10.1007/s12022-022-09710-8.
2. 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;33 (1) :90-114. doi: 10.1007/s12022-022-09704-6.
3. Pinto EM, Zambetti GP, Rodriguez-Galindo C. Pediatric adrenocortical tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*2020 May;34 (3) :101448. doi: 10.1016/j.beem.2020.101448.
4. Bholah R, Bunchman TE. Review of Pediatric Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Pediatr.*2017 Jul 13;5:155.

PBS-045 [Endokrin Patoloji]

## NADİR BİR OLGU; 2022 DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ SINIFLAMASINDA YENİ TANIMLANAN ANTİTE 'TİROBLASTOM'

*Pınar Ergen<sup>1</sup>, Selver Özekinci<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Diyarbakır

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Diyarbakır

**ÖZET**

**Giriş:** Tiroblastom, 2022 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında, immatür tiroid epitel, iğsi mezenkimal proliferasyonlar ve nöroepitelyal blastemal komponent içeren embriyonel yüksek dereceli tiroid neoplazmi olarak yeni tanımlanan nadir görülen malign tümördür. Amacımız oldukça nadir görülen tiroblastom olgusunu klinik, morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özelliklerine vurgu yapmak ve ayırıcı tanıları tartışmak amaçlandı.

**Olgu:** 29 yaşında kadın 3 ay önce boyunda hızlı büyüyen kitle nedeni ile genel cerrahi polikliniğine başvurdu. Ultrasonografik incelemede tiroid lojunda çevre dokulara bası yapan, invaziv kitleden ince iğne aspirasyon sitolojisi yapıldı. Yaymalarda kolloidden yoksun zeminde bazıları plasmositoid morfolojide oldukça pleomorfik, hiperkromatik, atipik hücreler görüldü. Total tiroidektomi amacı ile ameliyata alınan olguya operasyon esnasında çevre dokulara yapışıklık nedeni tümör yükü azaltma amaçlı lobektomi yapılabilirdi. Makroskopik incelemesinde normal tiroid yapısını tamamen ortadan kaldıran kanamalı, fibröz septalar, fokal alanlarda nispeten sert kıvamda mavimtrak alanlar görüldü. Histomorfolojik incelemede pleomorfik hiperkromatik hücre tabakaları, miksoid özellikler içeren iğsi hücreler ve iri vezikule nukleuslu, nukleolu belirgin, gland benzeri yapılar oluşturan hücreler yanı sıra fokal alanlarda nöroekdodermal immatür rozet yapıları ve matür kıkırdak dokusu çevresinde atrofik tiroid folikülleri görüldü. Spesmen çevresinden diseke edilen lenf nodunda metastaz izlendi. Histopatolojik ayırıcı tanıya tiroidin malign teratomu, mikst germ hücreli tümör ve tiroblastom alındı. Tümör yükü azaltma ameliyatı yapılan hastanın ameliyat sonrası serum AFP, B-HCG, LDH seviyeleri normaldi. İmmünohistokimya boyamada tümör hücrelerinde TTF1, Pax8 fokal alanlarda pozitif, CD30, AFP, D2-40, oct3-4, PLAP gibi germ hücre immün belirleyicilerin negatif olması SALL4'ün diffüz pozitif olması nedeni ile bulgular ön planda tiroblastom lehine yorumlandı. DICER 1 teknik nedenler ile çalışılmadı.

**Sonuç:** Mikroskopik bulgular malign tiroid teratomunu düşündürmekle birlikte tamamen uyumlu değildi. Diğer germ hücreli tümör tipleri ile kombinasyon halinde görülmemesi ve izokromozom 12p'den yoksun olması gerçek germ hücreli neoplazm olmama olasılığını arttırdı. Tiroblastom 2022 DSÖ sınıflamasında tekrarlayan DICER1 nokta mutasyonları ile ilişkilendirilen ayrı bir antite olarak kabul edilebileceği düşünüldü. Yeni tanımlanması, nadir görülmesi nedeni ile olgumuzu paylaşmak istedik.

**Anahtar Kelimeler:** DICER1, malign tiroid teratomu, tiroblastom

**Giriş**

2022 Dünya sağlık örgütü (DSÖ) kitabına önemli bir ekleme DICER 1 mutasyonu ile ilişkili nadir bir embriyonel tümör olan tiroblastomdur. İmmatür tiroid epitel, iğsi mezenkimal proliferasyonlar ve nöroepitelyal blastemal komponent içeren embriyonel yüksek dereceli tiroid neoplazmıdır. Temelde DICER1 mutasyonları sessiz olsa da, son çalışmalar DICER1 mutasyonu ile ilişkili, çocukluk ve ergenlik dönemindeki az

farklılaşmış tiroid karsinomu ve tiroblastomu da içeren bir tiroid tümörleri alt kümesini tanımlamıştır. (1, 2) Bu olgu ile tiroblastomun klinik, morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özelliklerine vurgu yapmak ve ayırıcı tanıları tartışmayı amaçladık.

**Olgu**

29 yaşında kadın hasta 3 ay önce boyunda hızlı büyüyen kitle nedeni ile genel cerrahi polikliniğine başvurdu. Ultrasonografik incelemede tiroid lojunda çevre dokulara bası yapan kitle saptandı ve kitleden ince iğne aspirasyon sitolojisi yapıldı. Yaymalar oldukça sellüler olup kolloidden yoksun nekrotik debrinin izlendiği zeminde bazıları plasmositoid morfolojide oldukça pleomorfik, hiperkromatik, atipik hücreler görüldü. Laboratuvar bulgularında serum T3, T4, TSH ve kalsitonin seviyesi normaldi. Total tiroidektomi amacı ile ameliyata alınan olguya operasyon esnasında çevre dokulara yapışıklık nedeni tümör yükü azaltma amaçlı lobektomi yapılabilirdi. Makroskopik incelemesinde normal tiroid yapısını tamamen ortadan kaldıran kanamalı, fibröz septalar, fokal alanlarda nispeten sert kıvamda mavimtrak alanlar görüldü. Histomorfolojik incelemede pleomorfik hiperkromatik hücre tabakaları, miksoid özellikler içeren iğsi hücreler ve iri vezikule nukleuslu nukleolu belirgin gland benzeri yapılar oluşturan hücreler yanı sıra fokal alanlarda nöroekdodermal immatür rozet yapıları ve matür kıkırdak dokusu çevresinde atrofik tiroid folikülleri görüldü. (Resim 1) Spesmen çevresinden diseke edilen lenf nodunda metastaz izlendi. Yaygın vasküler invazyon izlendi. Histopatolojik ayırıcı tanıya tiroidin malign teratomu, mikst germ hücreli tümör ve tiroblastom alındı. Klinik ile görüşülüp serum germ hücre belirteçlerinin (AFP, B-HCG, LDH) bakılmasını önerdik. Ameliyat sonrası bu belirteçlerin serum değerinin düşük çıkabileceği öngörülmüştü fakat klinik tarafından tümörü tamamen temizlememiş olma durumu nedeni ile yol göstereceği düşünüldü. Serum germ hücre belirteçleri normal sınırlarda izlendi. İmmünohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde fokal alanlarda TTF1, Pax8 pozitif, SALL4 diffüz kuvvetli pozitif izlendi. (Resim 2) Pankeratin ve CK7 ile fokal alanlarda sitoplazmik, TDT ile yaygın soluk-orta derecede nukleer boyanma izlendi. CD34, desmin, SMA, Kromogranin, sinaptofizin, CD56, LCA ve CD30, AFP, D2-40, oct3-4, PLAP gibi germ hücre immün belirleyicilerin negatif olması nedeni ile bulgular ön planda tiroblastom lehine yorumlandı. DICER 1 teknik nedenler ile çalışılmadı.

**Sonuç/Tartışma**

Tiroblastom tipik olarak boyunda ekstratiroidal yumuşak dokuya yayılım gösteren hızlı büyüyen kitle olarak kendini gösterir (3). Tiroblastom terminolojisi ile ilişkili malign tiroid teratomu, karsinosarkom, teratokarsinosarkom tanıları sayılabilir. (4, 5) Histomorfolojik olarak malign tiroid teratomuna benzemekle birlikte bazı özellikleri malign tiroid teratomu ile uyumlu değildi. Diğer germ hücreli tümör tipleri ile kombinasyon halinde görülmemesi ve izokromozom 12p'den yoksun olması gerçek germ hücreli neoplazm olmama olasılığını



arttırdı. (6) Bu nedenlerden tiroblastom 2022 DSÖ sınıflamasında tekrarlayan DICER1 nokta mutasyonları ile ilişkilendirilen ayrı bir antite olarak kabul edilebileceği düşünülmüş.

Teratomlar daha çok bebekler ve küçük çocuklarda görülürken tiroblastomalar bizim olgumuzda da olduğu gibi ergenlerde veya yetişkinlerde ortaya çıkar. (7, 8,) Histolojik olarak, benign ve immatür teratomlar tüm germ hücre katmanlarını temsil eden dokuları içerir. Benign ve immatür teratomlar, adneksiyal yapılara sahip kutanöz tip skuamöz epitel, olgun glial doku, koroid pleksus, retinal pigment epiteli, solunum epiteli, gastrointestinal epitel dahil olmak üzere tiroblastomadan daha geniş bir yelpazedeki doku elemanlarını içermeye eğilimindedir. 5 Bu tür bileşenler fetal özelliklere sahip olabilir de çoğu histolojik olarak tanımlanabilecek kadar farklılaşmıştır. Somatik DICER1 mutasyonu tüm tiroblastom olgularında saptanmış olup bu moleküler özellik malign tiroid teratomundan ayırıcıdır. (3, 4, 9) Tiroblastom ayrıca morfolojik ve moleküler düzeyde diğer tiroid neoplazmlarıyla benzerlikler gösterebilir. Bazı histolojik özellikleri ile tiroblastoma benzeyen az diferansiye tiroid karsinomu, DICER1 mutasyonları da gösterebilir. Az diferansiye tiroid karsinomu görülen adacık, trabeküller ve mikrofoliküler mimari, tiroblastomun olgunlaşmamış birleşik folikülleri ile örtüşmekle kalmaz, aynı zamanda tercihen çocuklarda veya ergenlerde ortaya çıkan, az diferansiye tiroid karsinomlarının bir alt kümesiyle de örtüşür ve DICER1 mutasyonlarına sahip olduğu gösterilmiştir. (10) Az diferansiye tiroid karsinomu, tiroblastomun çoklu soy bileşenlerinden yoksundur. Histolojik olarak, anaplastik tiroid karsinomu nadiren rabdomyoblastik veya kıkırdak elemanları içeren tiroblastoma ile örtüşen heterolog farklılaşma gösterebilir. (11, 12) Bununla birlikte, anaplastik tiroid karsinomu genellikle tiroblastomadan daha fazla sitolojik pleomorfizm gösterir ve nadiren DICER1 mutasyonlarını barındırır. (13) DICER1 mutasyonları hem sendromik hem de sendromik olmayan hastalarda papiller karsinom, foliküler karsinom ve multinodüler hiperplazi dahil olmak üzere çok çeşitli diğer tiroid hastalıklarında da görülebilir. (13, 14) Önemli olan genetik olarak benzer olan bu iyi diferansiye tiroid lezyonlarının histomorfolojik özelliklerinin tiroblastoma ile örtüşmemesidir.

Organlar arasında, DICER1 mutasyonlu neoplazmalar sıklıkla değişken derecede rabdomyoblastik farklılaşma gösteren hücresel mezenkimal proliferasyonlar, primitif nöroepitelial blastoma, olgunlaşmamış kıkırdak veya kemik adacıkları ve orijin organına ait epitel farklılaşma ile karakterize morfoloji sergilemektedirler. Bu örtüşme ile akla farklı anatomik bölgelerde DICER1 ile ilişkili maligniteler için tek tip bir terminolojinin geliştirilmesinin gerekip gerekmediği gibi soruları getirmektedir. (15) Bu nedenle, tiroblastoma terminolojisinin gelecekte daha da gelişmesi mümkündür.

## Kaynaklar

1. Samaniego F, Rodriguez E, Houldsworth J, et al. Cytogenetic and molecular analysis of human male germ cell tumors: chromosome 12 abnormalities and gene amplification. *Genes Chromosome Cancer*.1990;1:289-300.
2. Starling CE, Sabra J, Brady B, et al. Malignant teratoma of the thyroid: A difficult diagnosis by fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol*.2019;47:930-934.
3. Agaimy A, Witkowski L, Stoehr R, et al. Malignant teratoid tumor of the thyroid gland: an aggressive multiphenotypic malignancy showing organotypical elements and frequent DICER1 alterations-is the term "thyroblastoma" more appropriate? *Virchows Arch*.2020; 477 (6) :787-798. doi:10.1007/s00428-020-02853-1
4. Rabinowits G, Barletta J, Sholl LM, Reche E, Lorch J, Goguen L. Successful management of a patient with malignant thyroid teratoma. *Thyroid*.2017;27 (1) :125-128. doi:10.1089/thy.2016.0201
5. Vilallonga R, Zafon C, Ruiz-Marcellan C, et al. Malignant thyroid teratoma: report of an aggressive tumor in a 64-year-old man. *Endocr Pathol*.2013;24 (3) :132-135. doi:10.1007/s12022-013-9250-2
6. Poulos C, Cheng L, Zhang S, et al. Analysis of ovarian teratomas for isochromosome 12p: evidence supporting a dual histogenetic pathway for teratomatous elements. *Mod Pathol*.2006;19:766-771.
7. Thompson LD, Rosai J, Heffess CS. Primary thyroid teratomas: a clinicopathologic study of 30 cases. *Cancer*.2000;88:1149-1158.
8. Riedlinger WF, Lack EE, Robson CD, et al. Primary thyroid teratomas in children: a report of 11 cases with a proposal of criteria for their diagnosis. *Am J Surg Pathol*.2005;29:700-706.
9. Rooper LM, Bynum JP, Miller KP, et al. Recurrent DICER1 hotspot mutations in malignant thyroid gland teratomas: molecular characterization and proposal for a separate classification. *Am J Surg Pathol*.2020;44 (6) :826-833. doi:10.1097/PAS.0000000000001430
10. Chernock RD, Rivera B, Borrelli N, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma of childhood and adolescence: a distinct entity characterized by DICER1 mutations. *Mod Pathol*.2020; 33:1264-1274.
11. Deeken-Draisey A, Yang GY, Gao J, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: an epidemiologic, histologic, immunohistochemical, and molecular single-institution study. *Hum Pathol*.2018;82: 140-148.
12. Xu B, Fuchs T, Dogan S, et al. Dissecting anaplastic thyroid carcinoma: a comprehensive clinical, histologic, immunophenotypic, and molecular study of 360 cases. *Thyroid*.2020;30: 1505-1517.
13. Ghossein CA, Dogan S, Farhat N, et al. Expanding the spectrum of thyroid carcinoma with somatic DICER1 mutation: a survey of 829 thyroid carcinomas using MSK-IMPACT next-generation sequencing platform. *Virchows Arch*.2022;480: 293-302.
14. Sauer M, Barletta JA. Proceedings of the North American society of head and neck pathology, Los Angeles, CA, March 20, 2022: DICER1-related thyroid tumors. *Head Neck Pathol*.2022;16:190-199.
15. McCluggage WG, Foulkes WD. DICER1-associated sarcomas at different sites exhibit morphological overlap arguing for a unified nomenclature. *Virchows Arch*.2021;479:431-433.

PBS-046 [Endokrin Patoloji] [Özet Metin]

**DİFFÜZ SKLEROZAN VE UZUN HÜCRELİ VARYANTI İÇEREN PAPİLLER KARSİNOM OLGU SUNUMU***Tuğçem Bıçak, Fatma Şule Kutlar Dursun*  
SBÜ Gazi Yaşargil EAH, Tıbbi Patoloji, Diyarbakır**ÖZET**

**Giriş:** Papiller karsinom, tiroid gland karsinomlarının en sık görülen tipi olup, infiltratif folliküler, enkapsüle klasik, kolumnar, uzun hücreli ve diffüz sklerozan varyant gibi pek çok alt grubu tanımlanmıştır.1 Uzun hücreli varyant (Tall cell), papiller tiroid karsinomun (PTKTCV) tipik morfolojik özelliklerini gösteren, boyu eninin 2-3 katı, papiller, trabeküler, folliküler paternde görülebilen hücrelerden oluşur.1 Papiller tiroid karsinomunun diffüz sklerozan varyantı ise (PTKDSV) çok nadirdir ve kötü prognoz gösterir. Histopatolojik olarak yoğun skleroz, skuamoid adalar, dağınık solid yuvalar ve çok sayıda psammomatöz kalsifikasyon izlenir. Genellikle lenfositik tiroidit bulguları eşlik eder.1 Oldukça nadir görülen PTKTCV ve PTK-DSV birlikteliği gösteren bu olguyu morfolojik ve immünohistokimyasal özellikleri ile birlikte sunmayı amaçladık.

**Olgu:** Boynunda şişlik yakınması ile başvuran 69 yaşındaki kadın hastaya total tiroidektomi uygulandı. Materyelin makroskopik incelemesinde, sol lobda 0.7x0.5cm ölçülerinde, kesit yüzü krem/beyaz renkte fibrotik görünümde, düzensiz sınırlı nodül görüldü. Sağ lobda tiroid kapsülüne dayanan, kahve-beyaz renkte, heterojen görünümünde, nispeten düzgün sınırlı, 2x1.2cm ölçülerinde 2. lezyon izlendi. Kesit yapıldığında kesit yüzü, kahve renkte, kistik, kanamalı, yer yer kalsifik izlendi.1. nodülde mikroskopik incelemede tüm lobu diffüz tutan lenfositik infiltrasyon, skuamoid odaklar ve psammomatöz kalsifikasyon gösteren tümöral lezyon dikkati çekti. Hafif derecede bağ doku artışı görüldü. Lenfatik invazyon izlendi.2. nodülde ise papiller konfigürasyonda dizelenen, yer yer psödoinklüzyon, groove yapıları içeren, nükleer kontür düzensizliği mevcut, boyu eninin 2-3 katı tümör hücreleri izlendi. İmmünohistokimyasal çalışmada CK19, HMBE-1 ve Galektin-3 ile tümörlerde boyanma görüldü. Skuamoid odaklar CK5/6, p63 pozitif, tiroglobulin negatif izlendi. Yaygın psammomatöz kalsifikasyon izlenmesi, fibröz doku artışı ve zemindeki lenfositik infiltrasyon ile 1. nodül PTK-DSV ve boyu eninin 2-3 katı tümör hücreleri ile 2. nodül PTK-TCV tanısı aldı.

**Sonuç:** PTK-DSV ve PTK-TCV nadir görülen, papiller karsinomun agresif alt tiplerindedir. Lenfovasküler invazyon, ekstratiroidal yayılım, erken ve sık metastaz gibi kötü prognozla ilişkili parametrelerin daha yüksek oranda görüldüğünden tanınması ve raporlanması önemlidir.2

**Anahtar Kelimeler:** Diffüz, sklerozan, papiller, tiroid, uzun

**Kaynaklar**

1. Gonzalez-Gonzalez, R., et al., Papillary thyroid carcinoma: differential diagnosis and prognostic values of its different variants: review of the literature. ISRN Oncol, 2011.2011: p.915925.2-Pillai, S., et al., Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma—an update of its clinicopathological features and molecular biology. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2015.94 (1) : p.64-73.

PBS-047 [Endokrin Patoloji]

**NADİR GÖRÜLEN BİR TİROİD TÜMÖRÜ: TİMUS BENZERİ DİFFERANSİYON GÖSTEREN İĞSİ HÜCRELİ TÜMÖR (SETTLE) OLGU SUNUMU***Melis Ladin Yamaç, Kıvılcım Eren Erdoğan,*  
*Aysun Hatice Uğuz*

Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Adana

**ÖZET**

**Giriş:** Timus Benzeri Differansiyon Gösteren İğsi Hücreli Tümör (SETTLE) intratiroidal timik dokudan köken alan tiroidin nadir görülen malign tümördür. Daha çok çocukları, adolesanları ve genç yetişkinleri etkiler. Erkeklerde daha sık görülür. Geç metastazlarını akciğer, lenf nodu ve diğer organlara yapabilir. Histopatolojik olarak fibröz septayla ayrıştırılan belli belirsiz löbüle paternli bifazik sellüler kompozisyona sahip morfolojidedir. Tiroide nadir görülmesi nedeniyle histopatolojik, immünohistokimyasal bulguları ile SETTLE tanısı alan olguyu tartışmayı amaçladık.

**Olgu:** Suriyede tiroid sağ lobundan opere olarak Sinovyal Sarkom tanısı alan 9 yaşında erkek hasta konsültasyon amacıyla hastanemize başvurdu. Histomorfolojik ve immünohistokimyasal bulgular eşliğinde olguda “Tiroidin Timus Benzeri Differansiyon Gösteren Spindle hücreli tümörü (SETTLE) “ düşünülürdü. Bu amaçla uygulanan immünohistokimyasal belirteçler; iğsi hücrelerde ve glandlarda Pankeratin ve CK7 pozitif, Bcl2 pozitif, CD99 pozitif, EMA glandlarda pozitif, TLE-1 fokal pozitif, FLI-1 fokal pozitif, SMA fokal pozitif; HBME-1 negatif, TTF-1 negatif, Kalsitonin negatif, STAT-6 negatif, S100 negatif sonuç vermiştir. FISH ile uygulanan SS18-SSX füzyonu negatif olarak saptanmıştır ve olgu SETTLE olarak değerlendirilmiştir. Sinovyal Sarkom ekarte edildi.

**Sonuç:** SETTLE tanısı koyarken ayırıcı tanıda yer alan Sinovyal Sarkom, Sarkomatoid anaplastik tiroid karsinomu, İntratiroidal Timoma ve İğsi hücreli Medüller Tiroid Karsinomu antitelerinin ekarte edilmesi önemlidir. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal bulgularla SETTLE düşünülen olguların moleküler yöntemlerle de desteklenmesi önerilmektedir. Biz de olgumuzda SETTLE tanısını literatür bilgileri ışığında ayırıcı tanılarıyla birlikte değerlendirdik.

**Anahtar Kelimeler:** SETTLE, tiroid, nadir

## Giriş

Timus Benzeri Differansiyasyon Gösteren İğsi Hücreli Tümör (SETTLE) intratiroidal timik dokudan köken alan tiroidin nadir görülen malign tümördür. Daha çok çocukları, adolesanları ve genç yetişkinleri etkiler. Erkeklerde daha sık görülür. Geç metastazlarını akciğer, lenf nodu ve diğer organlara yapabilir. Histopatolojik olarak fibröz septayla ayrıştırılan belli belirsiz löbüle paternli bifazik sellüler kompozisyona sahip morfolojidedir. Vakaların çoğu bifazik olsa da, ara sıra vakalar (monofazik varyant olarak adlandırılan) neredeyse tamamen iğsi hücrelerden veya glandüler yapılardan oluşur Tiroide nadir görülmesi nedeniyle histopatolojik, immunohistokimyasal bulguları ile SETTLE tanısı alan olguyu tartışmayı amaçladık.

## Olgu

Suriyede tiroid sağ lobundan opere olarak Sinovyal Sarkom tanısı alan 9 yaşında erkek hasta konsültasyon amacıyla hastanemize başvurdu.. Yapılan mikroskopik incelemede tiroid parankimi içerisinde tiroidden yer yer iyi sınırla ayrılan, oval yuvarlak veziküle nükleuslu, küçük nükleoluslu, sınırları seçilemeyen iğsi sitoplazmalı hücrelerden oluşan yer yer matür glandüler yapılar içeren yarık şeklinde glomerüoid alanlar gösteren küçük rozet benzeri dizilim ve ortasında soluk eozinofilik / bazofilik materyal bulunan tümör izlendi. Histomorfolojik ve immünohistokimyasal bulgular eşliğinde olguda "Tiroidin Timus Benzeri Differansiyasyon Gösteren Spindle hücreli tümörü (SETTLE) « düşünülüyor. Bu amaçla uygulanan immünohistokimyasal belirteçler; iğsi hücrelerde ve glandülerde Pankeratin ve CK7 pozitif, Bcl2 pozitif, CD99 pozitif, EMA glandülerde pozitif, TLE-1 fokal pozitif, FLI-1 fokal pozitif, SMA fokal pozitif; HBME-1 negatif, TTF-1 negatif, Kalsitonin negatif, STAT-6 negatif, S100 negatif sonuç vermiştir. FISH ile uygulanan SS18-SSX füzyonu negatif olarak saptanmıştır ve olgu SETTLE olarak değerlendirilmiştir. Sinovyal Sarkom ekarte edildi.

## Sonuç

SETTLE tanısı koyarken ayırıcı tanıda yer alan Sinovyal Sarkom, Sarkomatoid anaplastik tiroid karsinomu, İntratiroidal Timoma ve İğsi hücreli Medüller Tiroid Karsinomu antitelesinin ekarte edilmesi önemlidir. Sinovyal sarkom, nadir fakat farklı bir yumuşak doku neoplazmadır; en sık olarak genç yetişkinlerin ekstremitelerinin para-artiküler bölgelerinde ve ayrıca baş ve boyun bölgesinde de meydana gelir. Tanı anında ortalama yaş 30 civarındadır.

Sinovyal sarkomda iğsi hücreler genellikle monomorfik, hiperkromatiktir ve SETTLE'dakinden daha yüksek bir mitotik indekse sahiptir. SETTLE, lobüle büyüme paterni, daha düşük genel nükleer derece, glomeruloid glandüler yapılar, intraglandüler nekrotik debrislerin olmaması, stromal hyalinizasyon, mast hücrelerinin azlığı, yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin ekspresyonu ile sinovyal sarkomdan ayırt edilebilir. SETTLE, SS18::SSX1, SS18::SSX2 veya SS18::SSX4 gen füzyonundan yoksundur. Anaplastik karsinom genellikle gençler-

de görülmez, nekrozlu, infiltratif, yüksek dereceli pleomorfik bir tümördür. Yüksek mitotik Timoma, daha yapboz benzeri lobülasyona sahiptir ve buna değişken sayıda olgunlaşmamış TdT pozitif lenfositler eşlik eder. Medüller karsinomun iğsi hücreli varyantı daha ileri yaş grubunu etkiler, stromada amiloid görülebilir ve hücre çekirdeği daha kaba bir kromatin içerir; immün boyalar kalsitonin ve CEA için de pozitifdir. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal bulgularla SETTLE düşünülen olguların moleküler yöntemlerle de desteklenmesi önerilmektedir. Biz de olgumuzda SETTLE tanısını literatür bilgileri ışığında ayırıcı tanılarıyla birlikte değerlendirdik.

PBS-048 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

## HÜCRESEL YAMYAMLĞIN KOLOREKTAL TÜMÖRLERDEKİ PROGNOSTİK ÖNEMİ

Sülen Sarıoğlu<sup>1</sup>, Sumru Çağaptay<sup>1</sup>, Anıl Aysal<sup>1</sup>, Özgül Sağol<sup>1</sup>, İlknur Görken<sup>2</sup>, İlkay Tuğba Ünek<sup>3</sup>, Hülya Ellidokuz<sup>4</sup>, Funda Barlık<sup>5</sup>, Selman Sökmen<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Ana Bilim Dalı

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Prevanatif Onkoloji Ana Bilim Dalı

<sup>5</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Ana Bilim Dalı

<sup>6</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

## ÖZET

**Amaç:** Hücresel yamyamlık (HY), bir hücrenin diğerini yutma yeteneği olarak tanımlanan ışık mikroskopunda kolayca tanımlanabilir morfolojik bir özelliktir. Bazı tümörlerde gözlenebilen bu histolojik özelliğin tümörün agresif seyri ile ilişki olabileceği düşünülmektedir<sup>(1-4)</sup>. Literatürde kolorektal karsinomlarda da gözlenebilen HY ile prognoz arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur<sup>(5)</sup>.

Çalışmamızda, metastatik kolorektal karsinomlarda izlenen HY'nın, tümörün agresifliğini belirlemeye yönelik olası bir ek parametre olarak rutin raporlamada kullanılmasının faydalı olup olmayacağı sorusuna cevap aranmakta ve HY ile ilişkili olabilecek potansiyel moleküler ilişkilerin tanımlanması hedeflenmektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu amaçla, bölümümüzde 2014-2019 yılları arasında metastatik rezeksiyon materyalleri değerlendirilerek kolorektal karsinom tanısı almış 128 olgunun hematoksilin-eozin boyalı doku kesitleri HY varlığı/yokluğu ve HY derecesi açısından değerlendirilerek klinikopatolojik prognostik parametreler ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Ayrıca HY derecesi ile mikrosatellit instabilite (MSI) durumu KRAS, NRAS ve BRAF moleküler durumları arasındaki ilişki istatistiksel olarak araştırılmıştır.



**Bulgular:** Tüm hastalarda HY saptandı. Derecelendirme ele alındığında: HY ile pT evresi (p=0, 599), pN evresi (p=0, 993), tümör diferansiyasyonu (p=0, 887), tümör lokalizasyonu (p=0, 703), perinöral invazyon (p=0, 542), lenfovasküler aralık invazyonu (p=0, 561), tümör tomurcuklanması (p=0, 561) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. HY ile mutasyon durumu (p=0, 173) ve MSI (p=0, 235) durumu arasında anlamlı ilişki yoktur. HY ile sağ kalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0, 183).

**Sonuç:** Literatürde meme karsinomu, malign melanom, mide adenokarsinomu, oral skuamöz hücreli karsinom gibi farklı malignitelerde tanımlanan HY'nin tümörün agresifliği ilişkili olabileceğine yönünde veriler bulunmakla birlikte çalışmamızın sonuçlarına göre kolorektal karsinomlarda görülen bu özelliğin sağ kalım ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır<sup>(1-4)</sup>. Pankreasın duktal adenokarsinomları ile HY arasındaki prognostik ilişkiyi ve HY'nin genetik özelliklerini araştıran bir çalışmada, HY'nin KRAS mutasyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmiş olmakla birlikte, çalışmamızda bu yönde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır<sup>(6)</sup>. Serimizde moleküler patolojik bulgularla ilişkili veri sağlamak için seçtiğimiz olguların tümü mutasyon açısından değerlendirilmiş metastatik olgulardır. Bu bulgularla metastatik olgularda HY derecesinin KRAS, NRAS, BRAF mutasyonu ve MSI ile ilişkili olmadığı, prognoz ile ilgili öngörü sağlamadığı düşünülmüştür.

#### Kaynaklar

1. Fernandez-Flores A. Cannibalism in a benign soft tissue tumor (giant-cell tumor of the tendon sheath, localized type) : a study of 66 cases. Rom J Morphol Embryol 2012; 53: 15–22.
2. Sarode GS, Sarode SC, Karmarkar S. Complex cannibalism: an unusual finding in oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol 2012; 48: e4–6.
3. Alok M, Singh S, Swarn K, et al. Cell cannibalism as an indicator of anaplasia and tumor aggressiveness in carcinoma breast. J Adv Res Biol Sci 2013; 5: 286–9.
4. Caruso RA, Muda AO, Bersiga A, et al. Morphological evidence of neutrophil-tumor cell phagocytosis (cannibalism) in human gastric adenocarcinomas. Ultrastruct Pathol 2002;26: 315–21.
5. Bozkurt E, Düsselmann H, Salvucci M, Cavanagh BL, Van Schaeybroeck S, Longley DB, Martin SJ, Prehn JHM. TRAIL signaling promotes entosis in colorectal cancer. J Cell Biol.2021;220 (11).
6. Hayashi A, Yavas A, McIntyre CA, Ho YJ, Erakky A, Wong W, Varghese AM, Melchor JP, Overholtzer M, O'Reilly EM, Klimstra DS, Basturk O, Iacobuzio-Donahue CA. Genetic and clinical correlates of entosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. Mod Pathol.2020 Sep;33 (9) :1822-1831.

PBS-049 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

#### PD-L1 VE PD-L2 İFADELERİNİN KOLOREKTAL KARSİNOMUN PROGNOTİK DEĞİŞKENLERİ İLE İLİŞKİSİ

*Shabnam Mustafayeva, Gonca Özgün, Fazilet Kayaselçuk, Binnaz Handan Özdemir*

Başkent Üniversitesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

#### ÖZET

**Amaç:** Programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) ve 2 (PD-L2), programlanmış hücre ölümü proteini 1 için ligandlardır. Bu çalışmanın amacı, kolorektal kanser (KRK) üzerinde bu proteinlerin ifadesini araştırmak ve prognoz üzerindeki önemini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** 2020-2022 yılları arasında teşhis edilen KRK vakaları yeniden değerlendirildi ve PD-L1 ve PD-L2 antikoları kullanılarak 113 örnek içeren doku mikroarray üzerinde immünohistokimya yapıldı. Tümör PD-L1 ve PD-L2 ifadesini incelendi ve tümör boyutu, lenfovasküler ve perinöral invazyonun varlığı, lenf nodu metastazı ve tümör tomurcuklanması gibi histopatolojik özelliklerle ilişkisi ve sağkalım değerlendirildi.

**Bulgular:** En sık tutulan yer rektum ve sigmoid kolon idi (%33, 6). Tanı anındaki ortalama yaş 68, 2±12, 8 (34-100 yaş aralığında) olup erkek/kadın oranı 62/51 idi. Tümörlerin ortalama boyutu 4, 9±2, 3 cm idi. Tümör tomurcuklanması 84 (%74, 3) vakada görüldü. Cerrahi rezeksiyondan ortalama 9, 94 ± 8, 2 ay sonra 14 hasta hastalık nedeni ile kaybedildi.113 hastadan 36'ında (%31, 9) PD-L1 ve 68'inde (%60, 2) PD-L2 pozitif iken, 77'inde (%68, 1) PD-L1 ve 45'inde (%39, 8) PD-L2 negatif idi. Tümör PD-L1 ifadesi ile KRK mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi ancak tümör hücrelerinde PD-L2 ifadesi olan hastalarda sağkalım daha düşük bulundu.

**Sonuç:** KRK ileri evrelerinde kötü bir prognoza sahiptir ve nüks sık görülür. Bu nedenle, klinik karar verme sürecini ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için yeni biyobelirteçlerin tanımlanması önemlidir. Mevcut tedavilere karşı direnç mekanizmalarının daha iyi bilinmesiyle yeni etkili immünoterapötik stratejilerin geliştirilmesi planlanabilmektedir. Çalışmamız, KRK hastalarında PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonunun prognoz ile ilgili bilgi verebilmesi açısından önemlidir. Terapötik amaçlı kullanımları açısından belirteçlerin potansiyelinin belirlenmesi için daha fazla klinik ve patolojik çalışma yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal kanser, PD-L1, PD-L2

PBS-050 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

## BATI ANADOLU BÖLGESİNDE METASTATİK KOLOREKTAL ADENOKARSİNOMLARDA KRAS, NRAS VE BRAF MUTASYON PROFİLİ

*Gamze Mercan Yiğitaslan<sup>1</sup>, İ. Ebru Çakır<sup>1</sup>,*

*Duygu Ünal Kocabey<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>Ankara Etlik şehir Hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

### ÖZET

**Giriş:** RAS ve BRAF kolorektal adenokarsinomlarda (KRA) önemli role sahip RAS/RAF/MAPK sinyal yolağında yer alan onkogenlerdir. KRA' larda, KRAS ve NRAS mutasyonlarının prediktif, BRAF mutasyonunun ise prognostik rolü vardır. Anti-EGFR monoklonal antikorlarının RAS-mutant KRA hastalarında klinik yarar sağlamadığı gösterilmiş ve son kılavuzlar, bu tedavinin kullanımını RAS-wild tip KRA' lı hastalarla sınırlandırmıştır. Bu mutasyonların görülme sıklığı popülasyonlar arasında değişkenlik göstermektedir. Bu çalışmada, Batı Anadolu bölgesinde yer alan üçüncü basamak sağlık kuruluşu olan hastanemizin patoloji laboratuvarında metastatik KRA olgularında, Real-Time PCR ile analiz ettiğimiz KRAS, NRAS ve BRAF mutasyon test sonuçları incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** 2016-2023 yılları arasında, metastatik KRA olgularına ait rezeksiyon ve biyopsi materyallerinde, uygun tümör bloğundan DNA izolasyonu gerçekleştirilmiş ve bu olgularda Real-Time PCR ile KRAS ve NRAS için 2.3.4. Ekzonlardaki kodon12, 13, 59, 61, 117, 146 mutasyonu, BRAF için V600E mutasyonu analiz edilmiştir. Olgulara ait moleküler patoloji raporları incelenerek sonuçlar kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Mutasyon analizi uygulanan toplam 669 KRA hastası mevcut olup 14 (%2.08) olguda tümör DNA'sının yetersiz olması nedeniyle sonuç verilememiştir. Sonuç verilen 411 (%62.8) erkek, Literatürde 244 (%37.2) kadın toplam 655 KRA hastasında yaş ortalaması 63.8'dir (24y- 90y). Mutasyon analizleri 602 (%92) hastada primer tümör bölgesi olan kolondan (sağ kolon 150, sol kolon 209, rektum/anal 243), 53 (%8) hastada metastazdan uygulanmıştır.286 (%43.6) olguda biyopsiden, 369 (%56.4) olguda rezeksiyon materyalinden çalışılmıştır. KRAS mutasyon durumu olguların 642'sinde, NRAS 423'ünde, BRAF 521'inde analiz edilmiştir. KRAS, NRAS ve BRAF olguların sırasıyla %35.5 (228/642), %7, 1 (30/423), %6.3 (33/521)'ünde mutant tiptir. KRAS mutasyon bölgesi kodon12, 13, 59, 61, 117 ve 146 için sırasıyla %71.9, %14.9, %1.8, %3.5, %0.4, %7, 5'tir. NRAS mutasyon bölgesi ise kodon12, 13, 59ve61 için sırasıyla %40, %13, 4, %6, 6, %40 olarak izlenmiştir. NRAS kodon117 ve 146 mutasyonları görülmemiştir.

**Tartışma:** KRAS mutasyon sıklığı Batı toplumlarında %40-55 iken Asya popülasyonunda daha düşük düzeylerde bildirilmektedir. NRAS mutasyon sıklığı %3-5 olup BRAF mutasyonu ise %5- 10 olarak bildirilmektedir. Bu çalışmalarda kullanılan analiz yöntemlerindeki farklılıklar da dikkati çekmektedir. Laboratuvarımıza ait mutasyon analiz sonuçlarımıza bakıldığında KRAS mutasyon oranlarımızın Avrupa verilerinden ziyade Asya verilerine yakın olduğu görülmektedir. NRAS ve BRAF mutasyon oranlarımız ise literatür ile uyum göstermektedir. Bu mutasyonların sıklığı popülasyonlar arasında değişkenlik göstermekle birlikte kullanılan analiz yöntemi de insidansı etkileyebilir.

**Sonuç:** Kolorektal karsinomlarda RAS mutasyon sıklığının popülasyonlar arasında değişkenlik gösterdiği dikkati çekmektedir. Bu moleküler belirteçlerin prediktif önemi nedeniyle metastatik KRA'nın moleküler profilinin bilinmesi, hastalarda kullanılması gereken doğru ilacı daha iyi belirlemeyi sağlar.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal adenokarsinom, KRAS, NRAS, BRAF, mutasyon analizi

### Kaynaklar

1. Biller LH, Schrag Deborah. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. JAMA 2021 Feb 16;325 (7):669-685. doi:10.1001/jama.2021.0106.
2. Afrăsânie VA, Marinca MV. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and Microsatellite Instability in Metastatic Colorectal Cancer-Practical Implications for the Clinician. Radiol Oncol.2019 Sep;53 (3):265-27. doi:10.2478/raon-2019-0033
3. Bożyk A, Krawczyk P. Correlation between KRAS, NRAS and BRAF mutations and tumor localizations in patients with primary and metastatic colorectal cancer. Arch Med Sci.2021 Mar 24;18 (5):1221-1230. doi: 10.5114/aoms/109170. eCollection2022
4. Siraj AK, Bu R. A very low incidence of BRAF mutations in Middle Eastern colorectal carcinoma. Mol Cancer.2014 Jul 8;13:168. doi:10.1186/1476-4598-13-168
5. Christenson ES, Tsai HL. Colorectal cancer in patients of advanced age associated with increased incidence of BRAF p. V600E mutation and mismatch repair deficiency. Front Oncol.2023 Jun 7;13:1193259. doi: 10.3389/fonc.2023.1193259. eCollection2023
6. Christensen TD. Systematic review: brain metastases from colorectal cancer--Incidence and patient characteristics. BMC Cancer.2016 Apr 1;16:260. doi:10.1186/s12885-016-2290-5.

PBS-051 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

## DÜŞÜK DERECELİ KOLOREKTAL ADENOKARSİNOMLARDA STROMAL REAKSİYONUN TÜMÖR TOMURCUKLANMASI, KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

*Saltuk Bugra Yolburun, Mennan Yiğitcan Çelik, Gülsüm Özlem Elpek*

Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Antalya

**ÖZET**

**Amaç:** Günümüzde kolorektal kanserin (KRK) davranışının belirlenmesinde, epitelyal-mezenkimal transizyonun (EMT) bir yansıması olarak kabul edilen tümör tomurcuklanmasının (TT) değerlendirilmesi patoloji raporlama protokollerinde yer almaktadır. Bu sürecin diğer bir komponenti olan stromal reaksiyonun (SR) KRK’da tümör davranışının belirlenmesinde rolü olduğu gösterilse de, bu değişkenin güncel bir parametre olarak değerinin belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Dahası SR’nin, dünya sağlık örgütüne göre düşük dereceli adenokarsinomların davranışı üzerine etkisi tam olarak belirlenmemiştir. Dolayısıyla, bu çalışmanın amacı, yüksek dereceli olanlara göre daha heterojen bir grup oluşturan bu tümörlerde SR’nin, TT ve diğer klinikopatolojik faktörler ve tümör davranışı ile ilişkisinin belirlenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, düşük dereceli adenokarsinom tanılı 170 hasta dahil edilmiştir. TT ve SR sırasıyla Uluslararası Tümör Tomurcuklanma Konferansı (ITBCC) ve Ueno ve ark. tarafından tanımlanan sınıflandırmaya göre değerlendirildi. Buna göre TT (TT1, TT2 ve TT3) ve SR (SR1, SR2 ve SR3) 3 gruba ayrıldı. Ayrıca SR’nin 2 alt gruba ayrılarak değerlendirildiği literatür bulguları da dikkate alınarak, SR, SRK1: SR1 ve SRK2: SR2+SR3 olarak da gruplandı. Veriler SPSS.23 kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** SR ve SRK ile lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve TT arasında pozitif bir ilişki izlendi ( $p<0.05$ ). Ayrıca SR evre ile ilişkiliydi ( $p<0.04$ ). Tek değişkenli yaşam analizinde invazyon düzeyi, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, evre, TT, SR, SRK’nın hastalığın seyri ile ilişkili olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Log-rank testi ile anlamlı bulunan değişkenlerin cox-regresyon analizi ile incelenmesinde, SRK’nın bağımsız bir prognostik faktör olmadığı saptanırken, SR, TT ve invazyon düzeyinin bağımsız prognostik faktörler olduğu izlendi.

**Sonuç:** Bulgularımız düşük dereceli KRK’da, EMT’nin bir komponenti olan SR’nin de tümör davranışını belirlemede değerli bir prognostik belirteç olduğunu desteklemekte ve histopatolojik olarak üç grup altında değerlendirilmesinin daha etkin olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamız bu parametrenin de TT ile birlikte bu tümörlerin raporlama protokollerinde yer alabileceğini gösterse de, bulgularımızın daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal Kanser, Stromal Reaksiyon, Tümör Tomurcuklanması

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

## METASTATİK KOLOREKTAL KARSİNOMDA HMGA2 EKSPRESYONUN KLİNİKOPATOLOJİK BULGULARLA İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRMESİ

*Funda Canaz, Evrim Yılmaz, Nazlı Sena Şeker*

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir

**ÖZET**

**Amaç:** İnsan yüksek mobilité grubu A2 (HMGA2), adenozin-timin kancaları aracılığıyla DNA’nın küçük oluğuna bağlanarak gen ekspresyonunu, DNA replikasyonunu ve kromozom onarımını düzenleyen yapısal bir transkripsiyon faktörüdür. HMGA2, hücre döngüsü, apoptoz, DNA hasar onarım süreci ve epitelyal-mezenkimal transformasyon gibi çeşitli biyolojik süreçleri etkiler. Burada metastatik kolorektal kanserde (KRK) HMGA2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya metastatik KRK tanısı alan 25 olgu dahil edildi. Olguların yaşı, cinsiyeti, tümörün boyutu, lokalizasyonu, tipi, diferansiyasyonu, invazyon derinliği, tomurcuklanma skoru, lenfovasküler, perinöral invazyon varlığı, lenf nodu tutulumu, tümör depoziti ve desmoplazi varlığı belirlendi. HMGA2 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak tümör ve tümör çevresi fibroblastik hücrelerde değerlendirildi. Pozitif kontrol olarak uterin leiomyoma kullanılmıştır. Tümöral hücrelerde boyanma yoğunluğu ve yaygınlığına göre skorlama yapılmıştır. Her iki skorun çarpımından elde edilen skor değer aralığı: 0-12’dir. Skor değeri 2 ve altı ise negatif, 2’nin üzerinde ise pozitif olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Olguların ortanca yaşı 63 olup, 20’si (%80) erkek, 5’i (%20) kadındı. 2 olguda taşlı yüzük, 7 olguda müsinöz karsinom morfolojisi mevcuttu. Olguların 12’sinde (%48) tümörde, 6’sında (%24) fibroblastik hücrelerde HMGA2 pozitif saptandı. 16 klasik adenokarsinom olgusunun 1’inde, buna karşılık 7 müsinöz karsinomun 5’inde HMGA2 pozitif fibroblastik hücre saptandı ( $p=0.002$ ). Diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi.

**Sonuç:** HMGA2, KRK’daki MDM2/p53, IL11/STAT3 ve Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yollarında önemli bir faktör olarak görünmektedir. Literatürde KRK’ da HMGA2 aşırı ekspresyonu kötü prognoz, lenf nodu metastazı ve ileri evre ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda metastatik KRK olgularımızın %48’inde HMGA2 pozitifliği saptanmıştır. Tümör ve çevresi, infiltre ve yerleşik hücreler tarafından salgılanan çok sayıda parakrin ve otokrin faktörün baskısı nedeniyle değişir. HMGA2 proteinini eksprese eden yerleşik fibroblastlar, tümörün erken bir aşamasında “aktive edilmiş fibroblastlar” olarak kabul edilebilir. Çalışmamızda HMGA2 eksprese eden fibroblastik hücreler çoğunlukla müsinöz adenokarsinomda gözlenmiştir ( $p=0.002$ ). HMGA2’nin KRK ve tümör çevresindeki rolünü gösterecek prognozunda dahil edildiği geniş seri çalışmalar değerli olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal kanser, HMGA2, Fibroblast



PBS-053 [Nöropatoloji]

**ERİŞKİN TİP GLİOMALARDA 1P/19Q KODELESYONU***Cihat Akşahin, Selver Özekinci*

Dicle Üniversitesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Diyarbakır

**ÖZET**

**Amaç:** Diffüz gliomalar, merkezi sinir sisteminin en sık görülen malign tümörleridir. DSÖ 2016'da, merkezi sinir sistemi glial tümörlerini morfolojiye ek IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyon durumuna göre yeniden sınıflandırdı[1], 2021'de güncelledi. Çalışmada 1p/19q delesyonu incelenmeden glioma tanısı almış 20 olguda FISH ile 1p/19q kodelesyonu değerlendirildi. Önceki tanımlar ile yeni tanımlar arasındaki uyumu araştırmak amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında oligodendroglioma, astrositoma ve glioblastoma multiforme (GBM) tanısı almış olgular arşivinden tarandı. Olguların H&E ve İHK boyalı lamalarını iki patoloğ yeniden inceledi. IDH, ATRX, P53 için boyanma paternleri ve yüzdeleri literatüre göre incelendi. FISH testinde ZytoLight®SPEC 1p36/1q25-19q13/19p13 Dual Color Probe kullanıldı.

**Bulgular:** Olguların 17'si (%85) IDH mutant, 3'ü (%15) IDH negatifti. Oligodendrogliomların 7'si (%77) IDH pozitif, 5'i (%55) ATRX pozitif, 2'si (%22) P53 pozitif iken bu oran Astrositomda sırasıyla 3 (%100), 2 (%66), 1 (%33), GBM'de 7 (%87), 4 (%50), 7 (%87) idi. Ki-67 proliferasyon indeksi olguların 11'inde %1-10, 8'inde %11-50, 1'inde >%50 izlendi. GBM'de ortalama %33, Oligodendrogliom ve Astrositomda sırasıyla %4 ve %7 izlendi. (Resim 1-2)

17. Olgudan sinyal alınmadığı için 1p/19q kodelesyon durumu değerlendirilemedi. 16 olguda %20 eşik değeri, 3 olguda ≤0, 8-≤0, 9 hedef-kontrol sinyal oranı kullanıldı. Bu 3 olguda hedef-kontrol sinyal oranı 1'in üzerinde görüldü. İlk tanısı oligodendrogliom olan olguların 7'sinde (%77), GBM olgularının 2'sinde (%25), Astrositomların 2'sinde (%66) 1p/19q ko-delesyonu izlendi

**Sonuç:** Çalışmada morfolojik ve İHK bulgulara ek belirtilen sinyal aralığı ve eşik değerlere göre yapılan FISH testinde GBM tanısı alan 8 olgunun 5'i Astrositom IDH-mutant, 2'si Oligodendroglioma, IDH-mutant 1p/19q kodel, 1'i Glioblastoma IDH-wild tip tanısı aldı. Oligodendroglioma tanılı 9 olgunun 7'si Oligodendroglioma, IDH-mutant 1p/19q kodel, 1'i Astrositom IDH-mutant, 1'i Oligodendroglioma NOS tanısı aldı. Astrositoma tanılı 3 olgunun 2'si Oligodendroglioma, IDH-mutant 1p/19q kodel, 1'i Astrositom IDH-mutant olarak tanıları değişti. (Tablo 1)

Erişkin tip glial tümörlerde ilk adımda İHK boyama mutlaka yapılmalı sadece morfoloji ile yetinilmemeli. Çoğu morfolojik ve İHK boyamalarına göre doğru tanı alabilir. Ancak Morfolojik bulgular ve İHK'nın net ve/veya yeterli olmadığı durumlarda mutlaka sitogenetik inceleme yapılmalı.

**Anahtar Kelimeler:** 1p/19q kodelesyon, Astrositom IDH mutant, Erişkin tip gliomalar, FISH, Glioblastom IDH wild tip, Oligodendrogliom IDH mutant 1p/19q kodel

**Amaç**

Diffüz gliomalar, merkezi sinir sisteminin en sık görülen malign tümörleridir. Hem 1. kromozomun kısa kolunun (1p) hem de 19. kromozomun uzun kolunun (19q) tamamen silinmesi ile oluşan 1p/19q kodelesyonu gliomalarda görülür (1). DSÖ 2016'da, merkezi sinir sistemi glial tümörlerini morfolojiye ek IDH mutasyonu ve 1p / 19q kodelesyon durumuna göre yeniden sınıflandırdı (2), 2021'de güncelledi. Erişkin tip diffüz gliomaları Astrositom, IDH-mutant; Oligodendroglioma, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu ve Glioblastoma, IDH-wild tip) olmak üzere 3 gruba ayırdı. Ayrıca IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu için moleküler testin başarısız olduğu durumlarda klasik oligodendroglioma histolojisine sahip vakalar Oligodendroglioma NOS, oligodendrogliyal ve astrositik morfolojiye sahip iki farklı neoplastik hücre tipinin belirgin bir karışımından oluşan, IDH mutasyonu, nükleer ATRX ekspresyonu ve 1p/19q kodelesyon testlerinin başarısız olduğu veya tamamlanamadığı durumlarda Oligoastrositom NOS, ATRX kaybı ve TP53 mutasyonu gibi astrositomla ilişkili ve 1p/19q kodelesyonu gibi oligodendroglioma ile ilişkili değişiklikleri gösteren nadir vakaları çift genotip Oligoastrositom NEC olarak sınıflandırılabilceğini bildirilmiştir (3).

Çalışmamızda DSÖ 2016 sınıflamasına göre glioma tanısı alan 20 olgumuzda morfoloji ve immünohistokimyasal bulgulara ek olarak FISH yöntemi ile 1p/19q kodelesyonunu değerlendirerek moleküler çalışmanın sunacağı katkıları saptayabilmek için tekrar sınıflandırdık ve moleküler bulgularının kendi içinde dağılımını değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 2018-2022 arasında oligodendroglioma, astrositoma ve glioblastoma multiforme (GBM) tanısı almış olgular rapor arşivinden tarandı. Olgulara ait lamalar ve parafin bloklar çıkarıldı. Lamaları, parafin blokları, IDH, Alfa-talasemi/mental retardasyon sendromu X'e bağlı (ATRX), P53, KI67 immünohistokimya (İHK) boyaları tam olan ve parafin blokta yeterli tümör dokusu bulunan 18-80 yaş arası kadın ve erkek olgular çalışmaya dahil edilirken, 18 yaş altı, 80 yaş üstü, bloğu, lamı, immünboyası eksik, tümör dokusu yeterli olmayan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Aynı olguya ait birden fazla materyel mevcut ise en yeni ve/veya en fazla tümör dokusu olan materyel çalışmaya alındı.

Olguların Hematoksilen Eozin (H&E) ve İHK boyalı tüm lamalarını 2 patoloğ yeniden inceledi. DSÖ 2021 santral sinir sistemi tümörleri sınıflandırılması kitabında tanımlandığı gibi H&E ve İHK bulguları ile olgulara tanı verildi ve derecelendirildi. Bulgular kaydedildi. FISH inceleme için tümörden zengin, nekrozsuz uygun alanlar işaretlendi, bu alanlardan yeni parafin blok hazırlandı. FISH ile 1p/19q kodelesyonunu değerlendirmek için her olgudan pozitif yüklü üç lama 3 µm'luk kesitle alındı. Birine FISH çalışıldı, birine H&E boyandı, biri de yedek olarak saklandı. FISH testinde ZytoLight® SPEC 1p36/1q25 Dual Color Probe ( Z-2075-200)· ZytoLight

\* SPEC 19q13/19p13 Dual Color Probe ( Z-2076-200) kullanıldı. Prob kullanım klavuzuna göre FISH lamları hazırlandı. Lamalar karanlıkta 2-8°C'de saklandı. Floresan mikroskopik incelemeden önce H&E boyalı kesitler ışık mikroskopunda incelendi. Tümör saptandı. Floresan mikroskopik inceleme Axio Imager. M2 model Zeiss marka mikroskopta 1000x büyütmede immersiyonda ZyBlue, ZyGreen, ZyRed floresan filtreleri ile Argenit Marka easyFISH Model yazılım programı ile iki patoloğ tarafından yapıldı. Mikroskopik incelemede uygun sinyal elde edilemeyen örneklerin (3-9-10 ve 20. Olgu) yedek kesitlerinden 1'ine 2. defa FISH çalışma prosedürü tekrarlandı.

1p/19q değerlendirmesinde normal hücrede 2 yeşil ve 2 kırmızı sinyal görülmesi beklenir. Delesyonlu hücrede, tek kırmızı sinyal görülür veya kırmızı sinyal hiç görülmez. FISH analizinde 1p ve 19q kromozomu için ayrı ayrı hücre sınırları ve sinyalleri net ayırtedilen, üstüste gelmemiş 200 hücre sayıldı. Değerlendirmede literatürde bildirildiği gibi sinyalini kaybetmiş tümör hücrelerinin yüzdesine ve hedef-kontrol sinyallerinin oranına dayanan iki sistem kullanıldı (4). Birinci sisteme göre yapılan analizde eşik değer %20, ikinci sistemde ise  $\leq 0$ , 8- $\leq 0$ , 9 hedef-kontrol sinyal oranı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya alınan olguların ilk tanıları ve derecelendirilmeleri DSÖ 2016'ya göre yapılmıştı. Olgulardan 9'u Oligodendroglioma derece 2, 8'i GBM derece 4, 3'ü Astrositoma derece 3 idi. Olguların 18-79 yaş arasında ve yaş ortalaması 46, 8 idi. Olguların 13'ü (% 65) erkek, 7'si (% 35) kadındı. Biyopsilerin tamamı rezeksiyon materyali olup, 12'si frontal, 6'sı temporal, 2'si paryetal bölge yerleşimliydi.

**İHK Bulgular:** Oligodendrogliomların 7'si (%77) IDH pozitif, 5'i (%55) ATRX pozitif, 2'si (%22) P53 pozitif iken bu oran GBM'de sırasıyla 7 (%87), 4 (%50), 7 (%87), Astrositomda 3 (%100), 2 (%66), 1 (%33) idi. Ki-67 proliferasyon indeksi olguların 11'inde 0-10%, 8'inde %10-50, 1'inde >%50 izlendi. GBM'de ortalama %33, Oligodendrogliom ve Astrositomda sırasıyla %4 ve %7 izlendi (Resim 1-2) .

**FISH Çalışma Bulguları:** 3, 9, 10 ve 17. Olgular için yeterli sinyal izlenemediğinden FISH prosedüründe enzim süresinde değişiklik yapılarak çalışma tekrar edildi.1 olgudan (17. Olgu) ikinci tekrarda sinyal alınamadığı için çalışma dışı bırakıldı ve çalışma 19 olgu ile tamamlandı.16 olguda %20 eşik değeri, 3 olguda  $\leq 0$ , 8- $\leq 0$ , 9 hedef-kontrol sinyal oranı kullanıldı. Bu 3 olguda hedef-kontrol sinyal oranı 1'in üzerinde görüldü. Oligodendrogliomların 7'sinde (%77), GBM olgularının 2'sinde (%25), Astrositomların 2'sinde (%66) 1p/19q ko-delesyonu izlendi.

### Sonuç

Bu çalışmanın olgu sayısının az olması ve Astrositom IDH-mutant derece 4 ile Glioblastoma IDH-wild ayrıcı tanısını yapmak için FISH ile *CDKN2A* ve/veya *CDKN2B* homozigot delesyonunun değerlendirilmemesi gibi bazı dezavantajları vardı.

Literatürde 1p/19q kodelesyonu için net eşik değer veya referans aralığı bildirilmemiş, çalışmanın yapıldığı merkeze göre %15-50 aralığında eşik değerler ve  $\leq 0$ , 8 -  $\leq 0$ , 9 hedef-kontrol sinyal oranları bildirilmiştir (4). Çalışmada güncel DSÖ sınıflandırmasına göre morfolojik ve İHK bulgulara ek olarak belirtilen sinyal aralığı ve eşik değerlere göre yapılan FISH değerlendirmesi sonucunda daha önce GBM tanısı almış 8 olgunun 5'i Astrositom IDH-mutant, 2'si Oligodendroglioma, IDH-mutant 1p/19q kodel, 1'i Glioblastoma IDH-wild tip olarak, Oligodendroglioma tanısı almış 9 olgunun 7'si Oligodendroglioma, IDH-mutant 1p/19q kodel, 1'i Astrositom IDH-mutant, 1'i Oligodendroglioma NOS olarak, Astrositoma tanısı almış 3 olgunun 2'si Oligodendroglioma, IDH-mutant 1p/19q kodel, 1'i Astrositom IDH-mutant olarak kabul edildi (Tablo 1).

Sonuç olarak erişkin tip glial tümörlerin çoğu morfolojik ve İHK boyamalara göre sınıflandırılabilir, ancak bu bulguların yeterli olmadığı durumlarda moleküler tekniklere başvurmak gerekir.

### Kaynaklar

1. McAleenan A, Jones HE, Kernohan A, Robinson T, Schmidt L, Dawson S, Kelly C, Spencer Leal E, Faulkner CL, Palmer A, Wragg C, Jefferies S, Brandner S, Vale L, Higgins JP, Kurian KM. Diagnostic test accuracy and cost-effectiveness of tests for codeletion of chromosomal arms 1p and 19q in people with glioma. *Cochrane Database Syst Rev.*2022 Mar 2;3 (3) :CD013387.
2. Massaad E, Tabbarah A, Barmada M, Rbeiz J, Nasser S, Farra C. FISH analyses for 1p and 19q status on gliomas: Reporting an 8 years' experience from a tertiary care center in the Middle East. *Ann Diagn Pathol.* 2022 Apr;57:151899.
3. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffiatti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.*2021 Aug 2;23 (8) :1231-1251.
4. Kong PL, Cheah PL, Mun KS, Chiew SF, Lau TP, Koh CC, Teoh KH, Nazarina AR, Looi LM. FISHing for 1p19q codeletion in oligodendroglioma. *Malays J Pathol.*2020 Dec;42 (3) :369-376.

PBS-054 [Nöropatoloji]

### MENİNGİOMLARDA H3K27ME3 KAYBI

*Cansu Sönmez<sup>1</sup>, Ayça Erşen Danyeli<sup>2</sup>, Şenay Çetin<sup>3</sup>, İbrahim Kulaç<sup>4</sup>, Fügen Vardar Aker<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

<sup>2</sup>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

<sup>4</sup>Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**ÖZET**

**Amaç:** Meningiomlarda H3K27me3 kaybı histopatolojik derecelendirilmenin yanı sıra rekürrens ve kötü gidiş ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada meningiomlarda konvansiyonel histopatolojik derecelendirme kriterleri ile H3K27me3 kaybı arasındaki korelasyonu ortaya koymak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nden 36 adet derece 1 meningiom, 37 adet derece 2 meningiom ve 4 adet derece 3 meningiom; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümünden 37 adet derece 2 ve 3 adet derece 3 meningiom ve Özel Nişantaşı Patoloji Laboratuvarı'ndan 19 adet derece 3 meningiom çalışmaya dahil edildi. Toplam 36 adet derece 1, 74 adet derece 2 ve 26 adet derece 3 meningioma ait H&E boyalı kesitler tekrar incelendi. İmmünohistokimyasal olarak H3K27me3 antikoruyla boyanma kaybı değerlendirildi. Olgulara ait veriler (yaş, cinsiyet, histolojik derece, hiperselülerite, nükleol belirginliği, küçük hücre formasyonu, nekroz, paternsiz patern, mitoz sayısı, Ki-67 proliferasyon indeksi, beyin invazyonu varlığı) ile H3K27me3 kaybı arasındaki ilişki değerlendirildi.

**Bulgular:** 43 olguda H3K27me3 antikoru ile internal kontrolde boyanma saptanmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirilen derece 1 olguların 2 (%6, 5)'sinde, derece 2 olguların 10 (%24, 4)'unda ve derece 3 olguların 11 (%52, 4)'inde H3K27me3 ile internal ve eksternal kontrol pozitif iken tümör hücrelerinde boyanma kaybı izlendi. Histolojik derece, hiperselülerite, nekroz, paternsiz patern, mitoz sayısı ve Ki-67 proliferasyon indeksi ile H3K27me3 kaybı arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi (sırasıyla p: 0, 001, p: 0, 032, p: 0, 001, p: 0, 004, p<0, 001, p<0, 001).

**Sonuç:** H3K27me3 kaybının DSÖ derecelendirmesi ile korelasyonu güçlü gözükmemektedir. Bu bulgu nüks veya sağ kalımı öngörmede şimdiye kadar kullandığımız histopatolojik verilere ek katkı sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Meningiom, derecelendirme, H3K7me3 kaybı

**Giriş**

Meningiomlar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) SSS tümörleri sınıflandırmasına göre histopatolojik olarak üçlü derecelendirme sistemi kullanılarak gruplandırılmaktadır. DSÖ sınıflandırılmasına göre derecelendirme, rekürrensi belirlemede en yararlı histopatolojik göstergedir. Rekürrens oranları benign (Derece I) meningiomlar için yaklaşık %7-25, atipik (Derece II) meningiomlar için %29-52, anaplastik (Derece III) meningiomlar için %50-94'tür. Bununla birlikte DSÖ derece 1 meningiomlar arasında bile, bazı atipik özelliklerin varlığı, progresyon ve nüks riskini arttırmaktadır (1)

Meningiomlarda da H3K27me3 kaybı histopatolojik derecelendirilmenin yanı sıra rekürrens ve kötü gidiş ile ilişkilendirilmiştir (2-6). Biz de çalışmamızda meningiomlarda konvansiyonel histopatolojik derecelendirme kriterleri ile H3K27me3 kaybı korelasyonunu ortaya koymayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nden 36 adet derece 1 meningiom, 37 adet derece 2 meningiom ve 4 adet derece 3 meningiom; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümünden 37 adet derece 2 ve 3 adet derece 3 meningiom ve Özel Nişantaşı Patoloji Laboratuvarı'ndan 19 adet derece 3 meningiom çalışmaya dahil edildi. Toplam 36 adet derece 1, 74 adet derece 2 ve 26 adet derece 3 meningioma ait H&E boyalı kesitler tekrar incelendi. İmmünohistokimyasal olarak H3K27me3 antikoruyla boyanma kaybı değerlendirildi. Olgulara ait veriler (yaş, cinsiyet, histolojik derece, hiperselülerite, nükleol belirginliği, küçük hücre formasyonu, nekroz, paternsiz patern, mitoz sayısı, Ki-67 proliferasyon indeksi, beyin invazyonu varlığı) ile H3K27me3 kaybı arasındaki ilişki değerlendirildi.

**Bulgular**

Çalışmaya dahil edilen toplam 136 vakanın 84 (%61, 7)'ü kadın, 52 (%38, 3)'si erkektir. Olguların yaşları 22 ile 84 arasında değişmekte olup ortalama yaş 58, 73'tür. Medyan yaş 59, 25'tir. Tümörlerin, 122 (%89, 7)'si supratentorial, 10 (%7, 4)'ü spinal, 4 (%2, 9)'ü infratentorial yerleşimlidir.

Olguların 36 tanesi derece 1, 74 tanesi derece 2, 26 tanesi derece 3 olarak raporlanmıştır. Ancak lamlar tekrar incelendiğinde DSÖ 2016'ya göre rabdoid ve papiller özelliklerinden dolayı derece 3 olarak değerlendirilen 2 olgu DSÖ 2021'e göre derece 2 olarak revize edildi. Böylece çalışmada 36 olgu (%26, 47) derece 1, 76 olgu (%55, 88) derece 2, 24 olgu (%17, 65) derece 3 meningiom grubunda yer aldı.

43 olguda H3K27me3 antikoru ile internal kontrolde boyanma saptanmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirilen derece 1 olguların 2 (%6, 5)'sinde, derece 2 olguların 10 (%24, 4)'unda ve derece 3 olguların 11 (%52, 4)'inde H3K27me3 ile internal ve eksternal kontrol pozitif iken tümör hücrelerinde boyanma kaybı izlendi. Histolojik derece, hiperselülerite, nekroz, paternsiz patern, mitoz sayısı ve Ki-67 proliferasyon indeksi ile H3K27me3 kaybı arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi (sırasıyla p:0, 001, p:0, 032, p:0, 001, p:0, 004, p<0, 001, p<0, 001).

**Sonuç**

Çalışmamızda 31 adet derece 1, 41 adet derece 2, 21 adet derece 3 meningiom yer almaktaydı. 31 adet derece 1 meningioma 2 tanesinde (%6, 5) kayıp saptadık. Nassiri ve ark. (2) çalışmasında bu oran %4, 2, Behling ve ark. (3) çalışmasında %3, 1 ve Katz ve ark. (4) çalışmasında %2'di. 41 adet derece 2 meningioma 10 (%24, 4) tanesinde kayıp saptadık. Nassiri ve ark. (2) derece 2 meningiomlarda %12, 2, Katz ve ark. (4) %11, 6, Behling ve ark. (3) %10, 4, Jung ve ark. (5) ise %29, 6 oranında kayıp bildirmişlerdir. 21 adet derece 3 meningioma 11'inde (%52, 4) kayıp saptadık. Nassiri ve ark. (2) çalışmalarında bu oranı %27, 6, Katz ve ark. (4) çalışmalarında %21, 4, Gauchotte ve ark. (6) çalışmalarında %21, 3 ve Jung ve ark.



(5) çalışmalarında %53, 8 olarak bulmuşlardır. Bizim verimize bakılacak olursa; literatürün bir kısmından daha fazla oranda kayıp olduğu görülmektedir. Bu durum daha çok Jung'un serisi (5) ile benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak; her ne kadar H3K27me3 kaybının immünohistokimyasal olarak değerlendirmesinde genel kabul edilmiş standardize teknik ve değerlendirme kriterleri olmasa da DSÖ derecelendirmesi ile korelasyonu güçlü gözükmektedir. Bu bulgu, nüks veya sağ kalımı öngörmede şimdiye kadar kullandığımız histopatolojik verilere ek katkı sağlayabilir.

### Kaynaklar

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France) : International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol.2). <https://publications.iarc.fr/581>. n. d.
2. Nassiri F, Wang JZ, Singh O, Karimi S, Dalcourt T, Ijad N, Pirouzmand N, Ng HK, Saladino A, Pollo B, Dimeco F, Yip S, Gao A, Aldape KD, Zadeh G; International Consortium on Meningiomas. Loss of H3K27me3 in meningiomas. *Neuro Oncol.*2021 Aug 2;23 (8) :1282-1291. doi: 10.1093/neuonc/noab036. PMID: 33970242; PMCID: PMC8328029.
3. Behling F, Fodi C, Gepfner-Tuma I, Kaltenbach K, Renovanz M, Paulsen F, Skardelly M, Honegger J, Tatagiba M; International Consortium on Meningiomas; Schittenhelm J, Tabatabai G. H3K27me3 loss indicates an increased risk of recurrence in the Tübingen meningioma cohort. *Neuro Oncol.*2021 Aug 2;23 (8) :1273-1281. doi: 10.1093/neuonc/noaa303. PMID: 33367841; PMCID: PMC8328015.
4. Katz LM, Hielscher T, Liechty B, Silverman J, Zagzag D, Sen R, Wu P, Golfinos JG, Reuss D, Neidert MC, Wirsching HG, Baumgarten P, Herold-Mende C, Wick W, Harter PN, Weller M, von Deimling A, Snuderl M, Sen C, Sahm F. Loss of histone H3K27me3 identifies a subset of meningiomas with increased risk of recurrence. *Acta Neuropathol.*2018 Jun;135 (6) :955-963. doi: 10.1007/s00401-018-1844-9. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29627952.
5. Jung M, Kim SI, Lim KY, Bae J, Park CK, Choi SH, Park SH, Won JK. The substantial loss of H3K27me3 can stratify risk in grade 2, but not in grade 3 meningioma. *Hum Pathol.*2021 Sep;115:96-103. doi: 10.1016/j.humpath.2021.06.005. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34186055.
6. Gauchotte G, Peyre M, Pouget C, Cazals-Hatem D, Polivka M, Rech F, Varlet P, Loiseau H, Lacomme S, Mokhtari K, Kalamirides M, Bielle F. Prognostic Value of Histopathological Features and Loss of H3K27me3 Immunolabeling in Anaplastic Meningioma: A Multicenter Retrospective Study. *J Neuropathol Exp Neurol.*2020 Jul 1;79 (7) :754-762. doi: 10.1093/jnen/nlaa038. PMID: 32447376.

PBS-055 [Nöropatoloji]

### MENİNGEAL SOLİTER FİBRÖZ TÜMÖRLERDE NTRK GEN FÜZYONU

*Hale Kıvrak<sup>1</sup>, Işın Kuzu<sup>2</sup>, Aylin Okçu Heper<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZET

**Amaç:** Soliter fibröz tümörler (SFT) değişken morfolojiye sahip, birçok organda gelişebilen fibroblastik tümörlerdir. Sürücü mutasyon NAB2-STAT6 füzyonudur. Literatürde çok sınırlı çalışmada meningeal SFT (mSFT)'lerin PanTRK immünohistokimyası (IHK) ile yüksek oranda pozitiflik gösterdiğine dair yayın bulunmakta, bu pozitifliğin bir kısmı BCOR füzyonu ile ilişkilendirilirken, bir kısmının ise NAB2'nin ERG bağlanma domaininin NTRK1 ile füzyonuna bağlanmaktadır. Ayrıca hemanjioperistomatöz vasküler yapılara sahip tümörlerde NTRK1 füzyonu saptanan çalışmalar da bu bulguyu desteklemektedir. Çalışmamızın amacı, mSFT'lerde NTRK gen füzyonlarının insidansının belirlenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız retrospektif bir vaka kontrol çalışmasıdır. AÜTF Patoloji AD'nda 2010-2022 yılı arasında tanısı konmuş mSFT'ler hastane kayıt sistemi üzerinden taranmıştır. Toplam 9 olgunun formalin fikse parafine gömülü dokularından alınan kesitler, PanTRK ve TRKA IHK'sı, dizaynı tarafımızca yapılmış olan NTRK break apart FISH probu ve "targeted" RNA dizileme ile incelenmiştir. Tanımlayıcı bulgular kısmında kategori değişkenler sayı ve yüzde ile; sayısal değişkenler ise ortalama, en küçük ve büyük şeklinde sunulmuştur.

**Bulgular:** Dokuz olgunun 5'i (%55, 5) kadın, 4'ü (%44, 5) erkek; yaş ortalaması 46, 5 (29-74)'tür. Dört olguda (%44, 5) TRKA ve PanTRK IHK'sı ile sitoplazmik ifade tespit edilmiştir. Her iki antikorun da pozitif saptandığı olgu sayısı 2'dir. Bu 2 olgunun derece 3 olan 1'inde ve her iki antikor ile de negatif saptanan ve derece 2 olan 1 olguda NTRK1 füzyonu ile uyumlu FISH sinyalleri (%22, 2) elde edilmiştir. Tüm olgularda RNA dizileme negatif sonuçlanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmada 3 farklı yöntem ile NTRK gen füzyonu değerlendirilmiş, her üç yöntem kombine edildiğinde oran mSFT'ler için %22, 2 olarak saptanmıştır. "Targeted" RNA dizileme negatif olan 2 olguda FISH ile pozitiflik saptanması en ideal yöntemin FISH analizi olduğunu düşündürmektedir. Meninks-dışı SFT'ler ile kıyaslandığında, mSFT'lerin daha yüksek oranda NTRK füzyonu bulundurduğu tespit edilmiştir. Literatürde NTRK3 mRNA yüksekliğinin bildirildiği 1 mSFT olgusu bulunmaktadır. NTRK1 füzyonu ile uyumlu FISH pozitif olgu henüz bildirilmemiştir. Ancak olgu sayımız düşük olduğu için daha geniş serilerde araştırılması uygun olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Meningeal soliter fibröz tümör, NTRK füzyonu, RNA Dizileme, FISH

### Amaç

Soliter fibröz tümörler (SFT) değişken morfolojiye sahip, birçok organda gelişebilen fibroblastik neoplazilerdir. Sürücü mutasyon NAB2-STAT6 füzyonudur (1). Literatürde

çok sınırlı çalışmada meningeal SFT (mSFT)'lerin PanTRK immünohistokimyası (IHK) ile yüksek oranda pozitiflik gösterdiğine dair yayın bulunmakta, bu pozitifliğin bir kısmı *BCOR* füzyonu ile ilişkilendirilirken, bir kısmının ise *NAB2*'nin *ERG* bağlanma domaininin *NTRK1*mRNA seviyesini arttırmasına bağlanmıştır. Ayrıca hemanjioperistomatöz vasküler yapıları sahip tümörlerde *NTRK1* füzyonu saptanan çalışmalar da bu bulguyu desteklemektedir. Çalışmamızın amacı, mSFT'lerde *NTRK* gen füzyonlarının insidansının belirlenmesidir.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmamız retrospektif bir vaka kontrol çalışmasıdır. AÜTF Patoloji AD'nda 2010-2022 yılı arasında tanısı konmuş mSFT'ler hastane kayıt sistemi üzerinden taranmıştır. Toplam 8 olgunun formalin tespitli parafine gömülü dokularından alınan kesitler, PanTRK (Abcam EPR17341) ve TRKA (Abcam EP1058Y) IHK'sı, hem ZytoVision NTRK break apart probu hem de dizaynı ve optimizasyonu tarafımızca yapılmış olan *NTRK 1* ve 2 "break apart" FISH problemleri ve ayrıca "targeted" RNA dizileme ile incelenmiştir. Kendi dizaynımız olan FISH problemlerinin dizayn bilgileri Resim 1'de verilmiştir.

Resim 1'de de görüldüğü üzere sırası ile 1 ve 9. kromozomları hedefleyen problemler, *NTRK* genlerinin proksimal ve distalini kapsamakta olup, uzunlukları 500-808 kb arasında değişmektedir. Problemler daha önce az sayıda çalışmada kullanılmış olduğu için, tüm vakalar aynı zamanda daha sık kullanılmış olan başka bir *NTRK1* ve *NTRK2* "break apart" FISH probu ile de analiz edilmiştir. Yüzde 15'in üzerinde ayrılma sinyali olan vakalar füzyon pozitif olarak kabul edilmiştir. "Targeted" RNA dizilemede "custom" dizayn edilmiş bir panel kullanılmıştır. Bu panel *RET*, *ALK*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *BRAF*, *EMLA*, *PPARG*, *IGF2BP3* genlerini kapsamakta ve bu genlerin en sık kırılma bölgelerine göre 3' ve 5' yönünde problemler içerir. Panelde "primer"lerden biri universal özellikte olup NGS barkoduna "komplementer" olduğu için, panel "novel" füzyonları da saptayabilme özelliğindedir.

### Bulgular

Sekiz olgunun 4'ü (%50) kadın, 4'ü (%50) erkek; yaş ortalaması 43, 12 (29-56)'dır. Altı olguda (%75) TRKA ve/veya PanTRK IHK'sı ile tümör hücrelerinin %1'inden fazlasında sitoplazmik pozitiflik tespit edilmiştir. Her iki antikorun da pozitif saptandığı olgu sayısı 2'dir (%25). Vakaların tümünde non-spesifik golgi zon boyanması mevcuttur. Her iki belirtecin de pozitif olduğu 2 olgudan 1'inde (derece 3) ve her iki antikor ile de negatif saptanan 1 olguda (derece 2) FISH ile *NTRK1* füzyonu ile uyumlu %15'in üzerinde ayrılma sinyalleri (%25) tespit edilmiştir (Resim 2 ve 3). Tüm olgularda RNA dizileme negatif sonuçlanmıştır. Vakaların klinik, immünohistokimyasal, FISH ve "Targeted" RNA Dizileme sonuçları Tablo 1'de bulunmaktadır.

**SONUÇ:** Çalışmada 3 farklı yöntem ile *NTRK* gen füzyonu değerlendirilmiş, her üç yöntem kombine edildiğinde oran mSFT'ler için %25 olarak saptanmıştır. SFT'ler *BCOR* ilişkili tümörler grubuna dahil olmasalarda, IHK'sal olarak

*BCOR* eksprese ettikleri bilinen tümörlerdir. Yapılan çalışmalarda *BCOR* eksprese eden tümörlerin yaklaşık yarısında *NTRK3* geninde artmış ekspresyon ve buna bağlı olarak da IHK'sal olarak artan PanTRK ekspresyonu bildirilmiş, ancak bu boyanmanın *NTRK1* ve/veya *NTRK2* ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (2). Literatürde SFT'lerin PanTRK ekspresyon oranları %70'lere, mSFT'lerde ise %88'lere kadar çıkmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmında bu yüksek protein ifadesinin sebebi olarak, SFT'lerde "driver" mekanizma olan *NAB2/STST6* füzyonunu gösterilmektedir ve bu füzyonun aktive ettiği *ERG1* aktivasyonunun *ERG1*'in hedef geni olan *NTRK1* ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır (3). Bizim çalışmamızda da IHK'sal pozitiflik oranları literatür ile uyumlu şekilde (%75) yüksek saptanmıştır. Vakalarımızdaki STAT6 IHK'sı sonuçları göz önünde bulundurulduğunda (%100 pozitif) füzyon saptanmamış vakalardaki artmış TRK protein ekspresyonunun benzer bir mekanizmaya bağlı olduğu speküle edilebilir.

Literatür verilerinden farklı olarak; *NTRK* protein ekspresyonunun/pozitifliğinin saptandığı 6 vakanın 1'inde ve protein ekspresyonu saptanmamış olan 1 vakada *NTRK1* dual color break apart prob ile ayrılma sinyallerinin tespit edilmiş olması, bu vakalardaki IHK'sal ekspresyonun tek sebebinin artmış *NTRK1* ve/veya *NTRK3* mRNA seviyesi olmadığını göstermiştir. Bu vakaların bir kısmında *NTRK1* gen füzyonunun tespit edilebildiği (bizim çalışmamız için oran %25'tir) görülmüştür.

Ek olarak FISH ile füzyon tespit edilmiş olan 2 olguda, "Targeted" RNA dizilemenin negatif olması, eski arşiv materyalinde en ideal yöntemin FISH analizi olduğunu düşündürmüştür.

Literatür verisi de göz önünde bulundurulduğunda mSFT'lerin, meninks-dışı SFT'lere göre daha yüksek oranda *NTRK* füzyonu bulundurduğu tespit edilmiştir. Ancak olgu sayımız az olduğu için daha geniş serilerde araştırılması uygun olacaktır.

Çalışma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından (Proje no: 21B0230011 ve 14A0230003) desteklenmiştir.

### Kaynaklar

1. Yamashita D, Suehiro S, Kohno S, Ohue S, Nakamura Y, Kouno D, et al. Intracranial anaplastic solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma: immunohistochemical markers for definitive diagnosis. *Neurosurg Rev.*2021;44 (3) :1591-600.
2. Kao YC, Owosho AA, Sung YS, Zhang L, Fujisawa Y, Lee JC, et al. *BCOR-CCNB3* Fusion Positive Sarcomas: A Clinicopathologic and Molecular Analysis of 36 Cases With Comparison to Morphologic Spectrum and Clinical Behavior of Other Round Cell Sarcomas. *Am J Surg Pathol.*2018;42 (5) :604-15.
3. Salguero-Aranda C, Martinez-Reguera P, Marcilla D, de Alava E, Diaz-Martin J. Evaluation of *NAB2-STAT6* Fusion Variants and Other Molecular Alterations as Prognostic Biomarkers in a Case Series of 83 Solitary Fibrous Tumors. *Cancers (Basel).*2021;13 (20). Epub 2021/10/24.

PBS-056 [Nöropatoloji]

**SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN NONNEOPLASTİK KİSTİK LEZYONLARI; KLİNİKOPATOLOJİK ÇALIŞMA***Pınar Karabaglı<sup>1</sup>, Eren Gencel<sup>1</sup>, Burak Gezer<sup>1</sup>, Hakan Karabaglı<sup>2</sup>*<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Konya<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Konya**ÖZET**

**Amaç:** Santral sinir sisteminin (SSS) nonneoplastik kistleri farklı histogenez ve lokalizasyonları nedeniyle geniş bir klinikopatolojik spektruma sahiptir. Merkezimizde değerlendirilen SSS kistlerini histopatolojik, klinik ve radyolojik özellikleri ile birlikte literatür eşliğinde değerlendirerek tanısal özelliklerini karşılaştırmalı olarak tartışmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Selçuk Üniversitesi Tıp fakültesi Beyin Cerrahisi bölümünden Patoloji ABD'na kist ön tanısı ile gönderilen olgular taranmıştır. Toplam 62 olguya ait preparatlar patoloji arşivinden çıkarılarak, radyolojik ve klinik bulguları ile birlikte yeniden değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** 19 epidermoid kist, 16 kolloid kist, 10 araknoid kist, 5 Rathke yarık kisti, 3 nöroenterik kist, 3 dermoid kist ve 6 kist hidatik enfektif kist olgusu seriye dahil edilmiştir. Epidermoid kistler en sık serebellopontin köşede, kolloid kistler 3. ventrikülde ve araknoid kistler temporal bölgede yerleşim göstermektedir. Olguların 34'ü kadın ve 28'i erkektir. Tüm olguların klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri karşılaştırılmıştır.

**Sonuç:** Nonneoplastik kistler SSS'nin diğer kitleleri ile benzer klinik özelliklere sahiptir. Bu olguların radyolojik bulgular eşliğinde histopatolojik özellikleri tanısaldir. Literatür ile uyumlu olarak serimizde en sık epidermoid kistler ve takiben araknoid kistler izlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Santral sinir sistemi, epitelyal kistler, non neoplastik

Santral sinir sisteminin (SSS) nonneoplastik kistleri farklı histogenez ve lokalizasyonları nedeniyle geniş bir klinikopatolojik spektruma sahiptir. Bu kistler sık görülmeyen, genellikle benign lezyonlardır. Nöroradyolojideki ilerlemeler bu lezyonların tanısını kolaylaştırmış olsa da neoplastik ve nonneoplastik kistler arasındaki örtüşen özellikler nedeniyle kistin natürünün tanınması zor olabilir. Non-neoplastik kistler arasında inflamatuvar kistler ile infarkt ve travma gibi beyin yapısının kaybı ile sonuçlanan kist formasyonları da vardır. Patologlar, beyin cerrahları ve radyologlar tarafından kullanılan sınıflama ve terminolojiler tutarsızlık göstermektedir. Bu nedenle merkezimizde tanı alan SSS kistlerini histopatolojik, klinik ve radyolojik özellikleri ile birlikte literatür eşliğinde değerlendirerek tanısal özelliklerini tartışmayı amaçladık.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji ABD'na 2010-2023 yılları arasında gelen toplam 67 vaka radyoloji ve kliniği eşliğinde histopatolojik olarak yeniden değerlendirilmiştir. Olgulardan 60'ı kranial, 7'si spinal yerleşimlidir. 36 olgu kadın, 31'i erkektir.

**Epidermoid ve Dermoid Kistler**

Sıklıkla ekstraaksiyel, leptomeningeal yerleşimli benign kistlerdir. Yavaş progresif lezyonlardır.

Epidermoid kistler dermoid kistlerden daha sık izlenir. Genellikle erişkinlerde görülür. Matür epidermis ve keratinöz materyalden oluşur. Dermoid kistlerden farklı olarak deri adneksleri yoktur. En sık serebellopontin köşede lokalize olurlar. Kranial sinir disfonksiyonu gelişebilir. Skuamöz hücreli karsinoma progresyon nadirdir. MR'da difüzyon kısıtlaması vardır. Merkezimizde toplam 19 epidermoid kist olgusu saptadık. Bu olgulardan 2'sinde nüks gelişirken, 1 olguda skuamöz hücreli karsinom geliştiği görülmüştür (Resim 1). Hastalar 7Erkek/12Kadın olup, ortalama yaş 36'dır (2-72yaş). Olguların büyük bir kısmı (14 olgu) serebellopontin köşede lokalizedir. Klinik bulgular sıklıkla başağrısı ve trigeminal nevralji, işitme kaybı gibi kranial sinir disfonksiyonlarıdır. Kist epiteli EMA (+), CK (+) tir.

Dermoid kistler genellikle çocuklarda görülür. Matür epidermis ve keratinöz materyal ve deri adnekslerinden oluşur. En sık orta hat ve posterior fossada lokalize olurlar. Yağlı içerik, kıl ve kalsifikasyon görülebilir. Merkezimizde toplam 3 dermoid kist olgusu saptadık. Bu olguların tamamı kız olup, ortalama yaş 3, 7ay'dır. 2 kranial ve 1 spinal olgu orta hat yerleşimlidir.

**Araknoid Kistler**

Büyük kısmı konjenitaldir. Sıklıkla çocuk ve genç erişkinlerde görülür. Erkeklerde daha sıktır.. En sık supratentorial ve temporal lobda bildirilmekle birlikte hem spinal hem de kranial meninklerden kaynaklanabilir. Tek sıra EMA (+) matür araknoid hücrelerle döşeli BOS içeriği bulunan, translusent kist duvarı ince fibröz bağ dokudan oluşur (Resim 2). Genellikle asemptomatiklerdir. Sıklıkla başağrısı olmak üzere kitle etkisi, kraniomegali, hidrosefali görülebilir. MR'da difüzyon kısıtlaması yoktur. BOS içeriği izointensitir. T2 de hiperintensitirler. Kontrast tutmazlar. Merkezimizde toplam 10 araknoid kist olgusu saptadık. Hastalar 9 Erkek/1 Kadın olup, ortalama yaş 15, 8'dir (0-51yaş). Olguların 6'sı temporal lob yerleşimlidir. En sık bulgu başağrısıdır.

**Kolloid Kistler**

Foramen monro yakınında ve genellikle 3. ventrikül'de yerleşim gösteren benign kistlerdir. Düzgün yüzeyledir. Amorf proteinöz içeriği Actinomyces benzeri filamantöz yapılar içerebilir (Resim 3) ve zamanla jelatinöz/katı hale gelebilir. Silialı ve goblet h si içerebilen psödostratifiyeye ya da basıklaşmış / kuboidal epitelle döşelidir. MRG'de orta hatta, iyi sınırlı T1 de hiperintens ve T2 de hiper veya izointens, kontrast tutmayan kist şeklinde izlenir. Kist epiteli EMA (+), CK (+/-). Klinik ola-



rak obstruktif hidrosefali, baş ağrısı, düşme atakları, ani ölüm görülebilir. Merkezimizde toplam 16 kolloid kist olgusu saptadık. Hastalar 8 Erkek/8 Kadın olup, ortalama yaş 40, 5'tur (20-63 yaş). Olguların 14'ü 3. ventrikül yerleşimlidir. En sık bulgu baş ağrısıdır.

#### Rathke Yarık Kistleri

Supra veya intrasellar yerleşimli, silialı ve goblet h içerebilen epitelle sahip kuboidal veya basit skuamöz epitelle döşeli kistlerdir (Resim 4). Skuamöz metaplazi gelişebilir. Kist içeriği mukoid olabilir. Kist epiteli EMA (+), CK (+). Klinik baş ağrısı, galaktore, hipopituitarizm, görme alanı kaybı şeklinde bildirilmektedir. Merkezimizde toplam 5 olgu saptadık. Hastalar 1 Erkek/4 Kadın olup, ortalama yaş 48'dir. (21-76yaş). Olguların tamamı sella yerleşimlidir. En sık bulgu baş ağrısıdır.

#### Nöroenterik Kist (Endodermal Kist)

Her yaşta görülebilen intraspinal veya kranial yerleşimli düzgün yüzeyle ve gri-beyaz, akıcı veya visköz kıvamlı sıvı içeren kistlerdir. Spinal olgular sıklıkla intradural ekstrameduller yerleşim gösterirken intrakranial kistlerin büyük bir kısmı posterior fossa yerleşimlidir. Sıklıkla psödostratifye kolumnar epitelle döşelidirler. Silia veya goblet hücreleri içerebilirler. Bası ile kuboidal epitel ve nadiren skuamöz metaplazi görülebilir. Bazı olgular bronkojenik veya intestinal/gastrik diferansiyasyon sergileyebilir. EMA (+), CK (+). Bazı olgularda CEA (+) ob. MR'da içeriği T2 de hiperintens T1 de izo-hiperintensdir. Kontrast tutulumu yoktur. Klinik; spinal olgularda ağrı, sensorimotor defisitler; kranial olgularda ise baş ağrısı, kranial sinir defisitleri ve serebellar bulgular şeklindedir.

Merkezimizde toplam 6 olgu saptadık. Hastalar 4 Erkek/2 Kadın olup, ortalama yaş 40, 2'dir. (32-53yaş). Olguların 3'ü spinal yerleşimlidir. En sık bulgu baş ağrısıdır.

#### Pineal Kist

Pineal yerleşimli, epiteli bulunmayan, sıklıkla kalsifiye kistik lezyonlardır. Sinaptofisin (+) pineal ve GFAP (+) glial komponente sahiptirler (Resim 6). Genellikle genç kadınlarda ve insidental olarak saptanır. Merkezimizde toplam 2 olgu saptadık. Hastalar 1Erkek/1 Kadın olup, ortalama yaş 33, 5'tur. (25-42yaş). Olgular pineal yerleşimlidir. En sık bulgu baş ağrısıdır.

#### Kist Hidatik

Ülkemizde santral sinir sisteminin en sık infeksiyöz kistleridir. Özellikle tarımsal endemik bölgelerde sık görülür. Etkenleri ensik Ekinokokkus granulosus ve Ekinokokkus multilocularis'tir. Literatürde olguların %60'ı erkek ve çocuk veya genç erişkindir.. SSS'de sıklıkla tek lezyon bazen çok sayıda görülebilir. En sık parietal bölgede bildirilmektedir. Kafa içi basınç artışı ile ilgili baş ağrısı, bulantı, kusma ve papil ödemi gibi bulgular siktir. Komplikasyon olarak kist rüptürü, bazı olgularda çoklu nüksler görülebilir. Histopatolojik tanısı kutikuler membran ve/veya skolekslerin varlığı ile konur (Resim 7). Merkezimizde toplam 6 olgu saptadık. Hastalar 1 Erkek/5 Kadın olup, ortalama yaş 38, 8'dir. (7-65yaş).1 nüks saptandı. En sık bulgu baş ağrısı ve kuvvet kaybıdır.

#### Ependimal Kist (Gliopendimal Kist)

Sıklıkla supratentorial ve paraventriküler yerleşimli, glial doku komşuluğunda kapsül ya da bazal membran olmaksızın basit epitel ile döşeli kistlerdir. Kist epiteli GFAP (+), S-100 (+), EMA (+/-), CK (+/-). Ayırıcı tanısında; normal ependim, endodermal kist, epidermoid kist, dermoid kist ve kistik ependimom bulunur. Merkezimizde bu tanıya sahip olgumuz bulunmamaktadır.

Sonuç olarak santral sinir sisteminde izlenen kistik lezyonlar örtüşen klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgulara sahiptir. Bu kistlerin klinik, radyolojik ve histolojik özellikleri ile birlikte değerlendirilerek kesin tanısının verilmesi gerekmektedir. Literatür ile uyumlu olarak serimizde en sık epidermoid kistler ve takiben araknoid kistler izlenmiştir.

PBS-057 [Nöropatoloji] [Özet Metin]

#### WT1'İN GLİAL TÜMÖRLER VE REAKTİF GLİOZİSTE EKSPRESYONU VE AYIRICI TANIDAKİ YERİ

*Rafet Güneş Öztürk, Ersel Türkoğlu, İrem Gönen*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Bozyaka Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İzmir; Dokuz Eylül Üniversitesi Moleküler Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada hedefimiz hedefimiz WT1 ekspresyonunun reaktif gliosis ve farklı derecelerdeki glial tümör ayırıcı tanısındaki önemi, WT1'in tümör derecesi ve morfolojik prognostik parametreler ile ilişkisini ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde tanı alan glial tümörler ve reaktif gliosis olgularıyla retrospektif olarak yapılan çalışmada prognostik parametreler (sellülarite, mitoz oranı, nekroz, vasküler proliferasyon..) WT1, IDH1, ATRX, p53, Ki67 ile değerlendirilip Ki kare ve Kruskal Wallis testleri ile analiz edildi. Morfolojik parametreler ve WT1 ekspresyonu semikantitatif olarak boyanma şiddetine göre (fokal-zayıf: skor1, orta-yaygın: skor2, güçlü-difüz: skor3, boyanma yok: skor0) skorlandı. Tümör derecesi ve tümör tipleri ile ilişkilendirildi, tümöral ve non-tümöral glial dokuda boyanma farklılıkları ortaya kondu.

**Bulgular:** Toplam 107 glial tümörün 3'ü derece1, 16'sı derece 2, 15'i derece3, 73'ü derece 4 olup 10 gliosis olgusu mevcuttu.105 olguda immunohistokimyasal değerlendirme yapılabildi. WT1 boyanma skoru ile tümör alanlarında sellularite, vaskularite, mitoz, nekroz, tümör derecesi, Ki 67 ve p53 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p<0, 001). Gliosis olgularında negatif, tümörde pozitif olacak şekilde WT1 ile tanının gliosis ve tümör olması arasında anlamlı ilişki bulundu. WT1 ile p53 (p=0, 001) ve Ki67 (<0, 001) yoğunluğu arasında anlamlı fark saptanmıştır. Tümör derecesi yükseldikçe WT1 boyanma skorunun arttığı belirlenmiştir.

Derece 4 tümörlerin çoğu (39/72, %54, 1) skor3 şiddetinde boyanmıştır. WT1 skor0 ve 1 olgular çoğunlukla oligodendrogliyal (5/6, %83, 3) ve endipimal tümörler (8/8, %100) ile reaktif gliosis (10/10, %100) alanlarıydı. IDH wild tip derece 4 tümörlerde (9/10) skor 0 ve 1 boyanma izlendi. IDH mutasyonu olan yüksek dereceli (derece3/4) tümörlerin çoğu (8/10, %80) WT ile skor1-2 şiddetinde boyanmıştı.

**Sonuç:** WT1'in tümör derecesi, prognostik parametreler, p53 ve Ki67 boyanma yoğunluğu ile anlamlı ilişkisi, yüksek dereceli glial tümörlerde WT1 skorlarıyla IDH1 mutasyonu arasındaki zıt ilişki ile oligodendrogliyal ve endipimal tümörlerdeki zayıf WT1 boyanması literatürle uyumludur. Gliozite tümörün tersine WT1 negatifliği literatürdeki çalışmaları desteklemektedir. Bu sonuçlarla WT1'in glial tümörlerde özellikle gliosis ayırıcı tanısında değerli olduğu düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Wt1, glial tümör, gliosis

PBS-058 [Nöropatoloji]

## GLİOMLARDA RİBOZOMAL PROTEİN S6 (RPS6) EKSPRESYONU

Ayşegül Görmez<sup>1</sup>, Gülsün Gülten<sup>2</sup>, Nagihan Yalçın<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Osmaniye Devlet Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Osmaniye

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Denizli

### ÖZET

**Amaç:** Düşük ve yüksek dereceli gliomlarda tümörögeneziste rol aldığı bilinen Fosfatidilinositol-4, 5-Bisfosfat 3-Kinaz (PI3K) /mammalian target of Rapamycin (mTOR) yolağı, hücrenin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve apoptozu kontrol etmektedir. Gliomlarda PI3K/Akt/mTORC1 yolağının aktivasyonu; PI3K, Akt ve mTOR'un fosforilasyonu yanısıra ribozomal protein S6 (rpS6) gibi downstream elemanlarının fosforilasyonu ile gerçekleşmektedir. Çalışmamızda yetişkin tip gliom subtiplerinde rpS6 ekspresyonunu karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 2016-2020 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2021 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre yetişkin tip gliom tanısı almış 129 yetişkin hasta dahil edildi. Olgulara ait bloklardan hazırlanan tüm doku kesitlerine rpS6 immünohistokimyası (klon 5G10; 1: 200 dilüsyon) uygulandı ve sitoplazmik boyanma anlamlı kabul edilerek boyanma var ya da yok olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Olguların 7'si (%5, 4) Astrositom, IDH-mutant, Grade 2; 7'si (%5, 4) Astrositom, IDH-mutant, Grade 3; 15'i (%11, 6) Astrositom, IDH-mutant, Grade 4; 8'i (%6, 2) Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonu gösteren, Grade 2; 5'i (%3, 9) Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonu gösteren, Grade 3; 87'si (%67, 4) ise glioblastom ile uyumluydu. rpS6 immünohistokimyasal incelemesi, pozitif kontrolünün doğru şekilde çalıştığı ve zemin boyama yapmadığı doğrulanarak değerlendirildiğinde, bütün vakalarda aynı alanlarda, aynı yaygınlıkta

ve aynı yoğunlukta pozitif boyanma izlenmiştir. Ayrıca tüm vakalarda tümör çevresi nöronlarda da güçlü boyanma gözlenmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonucu, Machado ve ark.'larının\* çalışmasının sonucu ile korele şekilde, yetişkin tip gliomlarda rpS6 immünohistokimyasal incelemesinin gliomlarda gradeleme ve sonuç olarak tanı amaçlı kullanılamayacağını göstermektedir. Ancak çalışmamızla aynı antikor klonunu kullanan Machado ve ark.'larının çalışmasında, olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, boyanma çeşitliliği görülmektedir; bunun nedeni olarak farklı dilüsyon (1/50) ve doku mikroarray yöntemi kullanılması gösterilebilir, ancak bu net değildir. Aynı zamanda rpS6 5G10 klonu ile hastalardan alınan parafinize glioma dokuları üzerinde yapılan literatürdeki ikinci çalışma olması sebebiyle çalışmamızı sunmaya değer gördük.

**Anahtar Kelimeler:** Gliom, immünohistokimya, mTOR, rpS6

### Giriş ve Amaç

Düşük ve yüksek dereceli gliomlarda tümörögeneziste rol aldığı bilinen Fosfatidilinositol-4, 5-Bisfosfat 3-Kinaz (PI3K) /mammalian target of Rapamycin (mTOR) yolağı, hücrenin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve apoptozu kontrol etmektedir (1). Gliomlarda PI3K/Akt/mTORC1 yolağının aktivasyonu; PI3K, Akt ve mTOR'un fosforilasyonu yanısıra ribozomal protein S6 (rpS6) gibi downstream elemanlarının fosforilasyonu ile gerçekleşmektedir (1). mTOR yolağının başka bir önemli yönü, hedefe yönelik tedavilerde hedeflenebilecek molekülleri içermesidir ve mTOR yolağını hedefleyen spesifik inhibitörlerin ileri evre renal hücreli karsinom, pankreas kökenli ileri evre nöroendokrin tümörler gibi çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanımı Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (2). Total protein düzeyine yönelik rpS6 ve fosforillenen farklı bölgelerine (Ser 235/236, Ser 240/244 gibi) yönelik antikorlar, gliomlardaki mTORC1'in hedeflendiği tedavilere yanıtı öngörmesi muhtemel biyobelirteçler olması açısından, genelde hücre serileri kullanılarak araştırılmaktadır (3). Biz de çalışmamızda yetişkin tip gliom hastalarından alınan doku örneklerinde rpS6 ekspresyonlarını karşılaştırmayı amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya laboratuvarımızda 2016-2020 yılları arasında tanı almış 129 yetişkin tip gliom olgusu dahil edildi. Olgulara ait preparatlar arşivden çıkarıldı ve 2021 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre nöropatologlar tarafından tekrar değerlendirildi. Rutin pratikte mutasyonel analiz yapılmadığından IDH1/2 mutasyon durumuna olgunun klinikopatolojik özellikleri ve IDH1 R132H mutasyonuna spesifik antikor kullanılarak immünohistokimyasal inceleme ile karar verildi. Oligodendrogliom olgularında kromozom 1p ve 19q kodelesyonu varlığı Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH) yöntemi ile belirlendi. Olgulara ait formalin ile fikse edilmiş parafine gömülmüş (FFPE) tümör dokularından hazırlanan tüm doku kesitlerine rpS6 immünohistokimyası (klon 5G10; 1:200

dilüsyon) tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında uygulandı ve sitoplazmik boyanma anlamlı kabul edilerek boyanma var ya da yok olarak değerlendirildi.

### Bulgular

Tüm olguların 49'u kadın (%38) 80'i erkek (%62) idi ve medyan yaş değeri 58 (19-89) olarak tespit edildi. Olguların 7'si (%5, 4) Astrositom, IDH-mutant, Grade 2; 7'si (%5, 4) Astrositom, IDH-mutant, Grade 3; 15'i (%11, 6) Astrositom, IDH-mutant, Grade 4; 8'i (%6, 2) Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonu gösteren, Grade 2; 5'i (%3, 9) Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonu gösteren, Grade 3; 87'si (%67, 4) ise glioblastom ile uyumluydu. rpS6 immünohistokimyasal incelemesi, pozitif kontrolünün doğru şekilde çalıştığı ve zemin boyama yapmadığı doğrulanarak değerlendirildiğinde, bütün vakalarda aynı alanlarda, aynı yaygınlıkta ve aynı yoğunlukta pozitif boyanma izlenmiştir (Şekil 1). Ayrıca tüm vakalarda tümör çevresi nöronlarda da güçlü boyanma gözlenmiştir (Şekil 1F).

### Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızın sonucunda, Machado ve ark.'larının (4) çalışmasının sonucu ile korele şekilde, yetişkin tip gliomlarda rpS6 immünohistokimyasal incelemesinin gliomlarda gradeleme ve sonuç olarak tanı amaçlı kullanılamayacağını göstermektedir. Ancak çalışmamızla aynı antikör klonunu kullanan Machado ve ark.'larının (4) çalışmasında, olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, boyanma çeşitliliği görülmesinin nedeni olarak farklı dilüsyon (1/50) ve doku mikroarray yöntemi kullanılması gösterilebilir; ancak bu net değildir. Sonuç olarak çalışmamızın, rpS6 5G10 klonu ile hastadan alınan parafinize glioma dokuları üzerinde yapılan literatürdeki ikinci çalışma olması sebebiyle sunmaya değer gördük.

### Kaynaklar

1. Laplante, M. and D. M. Sabatini, mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 2012.149 (2) : p.274-93.
2. Wang, D. and H. J. Eisen, Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*, 2022.272: p.53-72.
3. Harter, P. N., et al., Immunohistochemical Assessment of Phosphorylated mTORC1-Pathway Proteins in Human Brain Tumors. *PLoS One*, 2015.10 (5) : p. e0127123.
4. Machado, L. E., et al., Overexpression of mTOR and p (240-244) S6 in IDH1 Wild-Type Human Glioblastomas Is Predictive of Low Survival. *J Histochem Cytochem*, 2018.66 (6) : p.403-414.

PBS-059 [Nöropatoloji] [Özet Metin]

## HEMANJİOBLASTOM: 30 OLGUDA KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

*Aleyna Oruç, Berrin Babaoğlu, Figen Söylemezoğlu*  
Hacettepe Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

### ÖZET

**Amaç:** Hemanjioblastom sporadik veya von Hippel-Lindau Sendromu ile ilişkili olarak da görülebilen benign ve nadir bir santral sinir sistemi tümörüdür. Hemanjioblastomun histopatolojik olarak ayırıcı tanısında başta böbreğin berrak hücreli karsinomu olmak üzere diğer berrak hücreli tümörler yer almaktadır. Bu çalışma Hacettepe Patoloji Anabilim Dalında hemanjioblastom tanısı alan olguların histopatolojik özelliklerini ve klinik profillerini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda son 10 yıllık bir süreçte 27 hastaya ait 30 hemanjioblastom tanısı almış preparat tekrar incelenmiştir. Ayrıca sağlık sistemi veri tabanlarından yaş, cinsiyet, lokalizasyon ve von Hippel-Lindau Sendromu açısından önemli olabilecek eşlik eden tümör veya genetik çalışma bilgilerine ulaşılmıştır.

**Bulgular:** Ortalama yaş 42, 1'dir (12-79). Yalnızca iki hasta çocuk yaşta. Erkek/kadın oranı 2.4'tür. Tümörlerin çoğunluğu serebellum (22 olgu, %73) ve spinal (6 olgu, %17) yerleşimli olup birer olgu oküler, serebral ve hem spinal hem serebellar yerleşimlidir. 27 hastanın 11'inde görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen multipl hemanjioblastom, renal hücreli karsinom, feokromositoma, pankreasta nöroendokrin tümör ve retinal hemanjioblastom gibi eşlik eden lezyonlar saptanmıştır. Morfolojik olarak tüm tümörler, kapiller nitelikte damardan zengin, berrak veya vakuollü sitoplazmalı, nadiren hiperkromatik çekirdekli, inhibin ve NSE ekspresyonu gösteren neoplastik stromal hücrelerden oluşmaktadır. Bazı olgularda vasküler yapılar baskın iken bir kısmında stromal hücrelerin baskın olduğu dikkati çekmiştir. Mitoz nadirdir. Seçilebildiği durumlarda tümörlerin reaktif değişiklikler içeren çevre parankimden iyi sınırla ayrıldığı gözlenmiştir.

**Sonuç:** Hemanjioblastomun en sık yerleşim yeri serebellum olup (%73) bunun dışında spinal kord, serebrum, retina ve periferik sinirlerde de görülebilmektedir. Serimizde değerlendirilen 11 olgunun 8'inde von Hippel Lindau sendromu olduğu öğrenilmiştir. Bu nedenle genç hasta, multipl santral sinir sistemi hemanjioblastomu ve/veya serebellum dışı atipik yerleşim (spinal, serebral veya oküler gibi) gösteren olgularda patoloğlar kliniği uyarmalı ve von Hippel-Lindau Sendromu açısından hastalara genetik danışmanlık önerisinde bulunulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Berrak hücreli neoplazi, hemanjioblastom, VHL

PBS-060 BİLDİRİ YAZAR TARAFINDAN GERİ ÇEKİLMİŞTİR



PBS-061 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi]

**GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR OLGU SERİSİ VE PROGNOSTİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ***Evin Kuşsever<sup>1</sup>, Tuğba Toyran<sup>1</sup>, Kıvılcım Eren Erdoğan<sup>1</sup>, Emine Kılıç Bağır<sup>1</sup>, İsmail Cem Eray<sup>2</sup>, Arbil Açıklı<sup>1</sup>*<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Adana<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Adana**ÖZET**

**Amaç:** Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir. İnterstisyel Cajal hücrelerinden köken alırlar. Gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesinde görülebilmekle birlikte, tüm GİST'lerin yaklaşık %54'ü midede, %30'u ince bağırsakta, %5'i kolon ve rektumda ve yaklaşık %1'i özofagusta ortaya çıkmaktadır. Ayrıca omentum, mezenter ve retroperitonda da görülebilir. Bu çalışmada GİST tanısı almış hasta grubumuzda, klinikopatolojik özellikleri karşılaştırmayı ve hastalarda sağkalım oranları ve prognostik parametreleri değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2012-2022 yılları arasında retrospektif olarak GİST tanısı almış 174 hasta dahil edildi. Tümörün boyutu, lokalizasyonu, Ki67 ile proliferasyon indeksi, histolojik tipi ve 50 büyük büyütmeye alanında mitotik indeksi gibi prognostik faktörleri değerlendirildi. Bu çalışmada istatistiksel veriler için lojistik regresyon analizi (ileri yöntem) ve ki-kare testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 174 hastanın yaş ortalaması 59, 34'tür. Erkek/kadın oranı 1 olarak belirlenmiştir. Histolojik alt tiplerine göre olguların 154'ü iğsi hücreli, 10'u epiteloit ve 10'u mikst tiptedir. Risk değerlendirme rehberine göre; olguların 15'i risksiz, 15'i, çok düşük riskli, 34'ü düşük riskli, 22'si orta riskli ve 88'i yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizde, gastrointestinal sistemde lokalize GİST'lerin, diğer bölgelerde görülen GİST'lerine göre daha iyi prognozlu olduğu saptanmıştır. 'Risksiz' ve 'yüksek riskli' gruplarda prognoz daha kötü olarak belirlenmiştir. 'Risksiz' gruptaki yüksek ölüm oranının hastanın diğer komorbiditelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda, Ki67 ile proliferasyon indeksi, prognozla doğru orantı göstermektedir. Ki67'de 0, 07 birimlik bir artış ölüm riskini % 2, 8 artırmaktadır.

**Sonuç:** Çalışmamızda, GİST'lerde, risk değerlendirmesi, tümör boyutu, lokalizasyon ve proliferasyon indeksi gibi prognostik parametrelerin önemini vurgulamak istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Gastrointestinal stromal tümör, Ki67, prognoz

**Giriş**

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir. İnterstisyel

Cajal hücrelerinden kaynaklanırlar. En sık midede görülürler, bunu ince bağırsak, kolon ve rektum takip eder. Ayrıca omentum, mezenter ve retroperitonda da görülebilir. Risk sınıflandırmasına bağlı olarak, hastalar ameliyattan sonra adjuvan kemoterapi alabilirler. Bu tedavi imatinib ve çeşitli tirozin kinaz inhibitörlerini içerir. Son kılavuzlara göre mitotik indeks, tümör boyutu, yerleşimi ve tümör rüptürü risk sınıflandırmasında çok önemli dört parametredir. Elbette, prognozu ve nüksü etkileyen başka birçok parametre vardır. Bu çalışmada, GİST'in patolojik bulgularına ve prognostik parametrelerine odaklanmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem**

Çalışmaya 2012-2022 yılları arasında bölümümüze gelen 174 GİST hastası retrospektif olarak dahil edilmiştir. Tümör boyutu, lokalizasyonu, immünohistokimyasal belirteçler, cinsiyet, histolojik tip ve risk değerlendirmesi ile mitotik hızın prognoz üzerindeki etkileri incelenmiştir. Risk hesaplaması için Miettinen ve Lasota'nın risk stratifikasyon tablosu (Tablo 1) kullanıldı. Bu çalışmada lojistik regresyon analizi (ileri yöntem) ve ki-kare testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Sonuçlar**

Hastaların ortalama yaşı 59, 34 (18-87) ve erkek/kadın oranı 1 olarak belirlendi. Morfolojik olarak %88, 5'i (n:154) iğsi hücreli, %5, 7'si (n:10) epiteloit ve %5, 7'si (n:10) mikst tipte idi (Resim 1-3). Risk değerlendirme kılavuzuna göre; vakaların %8, 6'sı (n:15) risk yok, %8, 6'sı (n:15) çok düşük risk, %19, 5'i (n:34) düşük risk, %12, 6'sı (n:22) orta risk ve %50, 5'i (n:88) yüksek risk olarak değerlendirilmiştir. Tümör yerleşimlerinin %76, 4'ü (n:133) Gİ kanalında ve %23, 6'sı (n:41) Gİ kanal dışı idi. Ortalama tümör boyutu 8, 25 cm idi. İmmünohistokimyasal olarak CD117 vakaların %92'sinde (n:160), DOG1 vakaların %98, 3'ünde (n:171) pozitif. SMA %71, 8 (n:125) oranında fokal pozitif ve pozitif boyanma göstermiştir. Ortalama takip süresi 86 aydır (min:3 maks:120 ay). Bu süre içinde 56 (%32, 2) hasta ölmüştür. Cinsiyet, histolojik alt tip, tümör boyutu ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, grade ve lokalizasyon ile prognoz arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 2). Risk sınıflamasında 'risk yok' ve 'yüksek risk' grubu olguların prognozu daha düşük idi. Ki67 ile mitotik aktivite ve prognoz arasında ters orantılı bir ilişki saptandı. Gastrointestinal sistem yerleşimli GİST'in diğer bölgelere göre daha iyi prognoza sahip olduğu gözlemlendi.

**Tartışma**

Çalışmamızda CD117 negatif olgularda %78.6 oranında DOG1 pozitifliği saptadık ve bu bize Dog1'in CD117'den daha duyarlı olduğunu gösterdi. Prognoz cinsiyet (p:0.1) ve tümör boyutu (p:0.07) ile ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Prognoz literatüre benzer şekilde Gİ sistemde diğer lokalizasyonlara göre daha iyi bulunmuştur. 'Risksiz' ve 'yüksek riskli' gruplar daha kötü prognoza sahiptir. 'Risksiz' gruptaki yüksek mortalite oranının hastanın komorbiditeleri

ne bağlı olduğunu düşünüyoruz. 'Risksiz' grubun çoğunluğu, hastada başka agresif tümörler (özellikle de gastrik adenokarsinom) varlığında insidental olarak saptanmıştır. Bu çalışma Ki67 proliferasyon indeksinin prognozla doğru orantılı olduğunu göstermiştir. Ki67'deki 0, 07 birimlik bir artış ölüm riskini %2, 8 oranında artırmıştır.

Prognostik parametreler günümüzde hala tartışılmakla birlikte, biz bu çalışmada boyut, mitotik indeks, yerleşim yeri, yaş ve cinsiyet gibi parametreleri değerlendirmek ve önemini vurgulamak istedik. Çalıştığımız immünohistokimyasal boyaları değerlendirdik. Tedaviyi etkileyecek bu parametrelere raporumuzda ayrıntılı olarak yer vermemiz gerektiğini düşünüyoruz.

### Kaynaklar

1. M. von Mehren, R. L. Randall, R. S. Benjamin, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology J. Natl. Compr. Cancer Netw., 16 (2018), pp.536-563.
2. Rammohan, J. Sathyanesan, K. Rajendran, et al. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review World J. Gastrointest. Oncol., 5 (2013), pp.102-112.
3. Sabah, M. (2011). Gastrointestinal Stromal Tumours: A Contemporary Review on Pathogenesis, Morphology and Prognosis.

PBS-062 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi]

## KOLOREKTAL ADENOKARSİNOM OLGULARINDA MİKROSATELLİT İNSTABİLİTENİN KLİNİKOPATOLOJİK VERİLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

*Emine Çeşmecioğlu<sup>1</sup>, Zeynep Sağnak Yılmaz<sup>2</sup>, Sevdegül Mungan<sup>2</sup>, Şafak Ersöz<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, İstanbul

<sup>2</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Trabzon

### ÖZET

**Amaç:** Kolorektal kanserlerin %12-15'i mikrosatellit instabilite (MSI) yolağından gelişir ve %2-5'i herediter geçişli tümörlerdir. Bu yol MLH-1, PMS-2 ve MSH-6, MSH-2 gibi DNA hatalı eşleşme tamir genlerinin üretimini kapsar ve daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamız birimizde tanı alan kolorektal kanserler arasında MSI yolağına sıklığını araştırmayı, immünohistokimyasal (İHK) belirteçlerle ve histomorfolojik bulgularla bu vakaların seçimini sağlamayı, iki yöntemi birbiriyle kıyaslamayı ve MSI'nin sağkalım ile ilişkisini değerlendirmeyi hedeflemektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Birimizde 2014-2016 yılları arasında tanı alan 116 adet kolorektal karsinom olgusu retrospektif olarak değerlendirilmiştir (2015/183). Her tümörden en az üç H&E boyalı preparat ve MLH-1, PMS-2 ve MSH-6, MSH-2 İHK lamları yeniden incelenerek tümör sınırları, kirli nekroz varlığı, tümöral tomurcuklanma, tümör infiltrat lenfositler (TIL) ve Crohn

benzeri lenfositik yanıt değerlendirilmiştir. Yaklaşık 6 yıllık sağ kalım verileri hastane sisteminden elde edilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

**Bulgular:** 31 adet MSI-H tümör saptanmış olup, MSI-H tümörlerde büyük boyut (p= 0, 002), ekspansif sınır (p= 0, 002), yüksek grade (greyd 3) (p= 0, 008), TIL (p< 0, 0001), sağ kolon yerleşimi (p< 0, 0001), genç hasta yaşı (p= 0, 006) ile korelasyon saptanmıştır. Yaş, invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu, tanı anında uzak metastaz, infiltratif sınır ve evrenin sağ kalım üzerine anlamı (p<0, 05) negatif etkileri gözlenmekle birlikte, MSI durumunun sağkalım üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir.

**Sonuç:** 116 vakadan oluşan çalışmamızda MMR immüno belirteçleri ile 31 adet MSI-H tümör tespit edilmiştir. %26'lık bu insidans: literatürdeki %10 ile %28 aralığında yerleşmektedir. MSI'nin morfolojik belirteçlerine nazaran 4'lü İHK paneli çalışmamızda hastaların seçimini açısından faydalı bulunmuş, MSI-H tümörlerde sağ kalımda anlamlı fark saptanmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal kanser, MSI, mikrosatellit instabilite

### Amaç

Kolorektal karsinom, endüstriyel toplumlarda en sık görülen malignitelerden biridir. Dünyada görülme sıklığı açısından üçüncü sırada olup, akciğer ve meme kanserinden sonraki ölüm nedenlerinde ise üçüncü sıradadır (1).

Kolorektal kanserlerin %12-15'i mikrosatellit instabilite (MSI) yolağından gelişir ve %2-5'i herediter geçişli tümörlerdir. Bu yol MLH-1, PMS-2 ve MSH-6, MSH-2 gibi DNA hatalı eşleşme tamir genlerinin üretimini kapsar. MSI yoluyla gelişen kolorektal karsinomların belirlenmesi klinik açıdan önem kazanmaktadır. Bunun başlıca nedeni, MSI gösteren kolorektal karsinom olgularının daha iyi bir prognoza sahip olduklarının saptanmasıdır. Ayrıca bu olguların 5-flourourasil uygulanarak yapılan kemoterapiye daha duyarlı oldukları bildirilmektedir (2). Bu olgular, metakron kolorektal karsinom gelişimi açısından da artmış riske sahiptirler ve uzun süreli kolonoskopik takip gerektirirler.

MSI'nin belirlenmesi moleküler analize dayalıdır. Buna göre, üç fenotip tanımlanmıştır: Mikrosatellit stabil (MSS), düşük frekans MSI (MSI-L), yüksek frekans MSI (MSI-H). Herediter non-polipozis kolorektal kanser sendromunda (HNPCC) MSI-H'nin nedeni hatalı eşleşme tamir genlerinden birinin (sıklıkla MLH-1 veya MSH-2) kalıtsal mutasyonudur. Sporadik MSI-H kolorektal karsinomlarda, mutator fenotipin gelişimindeki asıl mekanizma promotör hipermetilasyonu MLH-1 geninin inaktivasyonudur. Moleküler analiz; zaman alıcı, pahalı ve özel ekipman gerektiren bir yöntemdir. Bu nedenle laboratuvarlarda rutin olarak uygulanması zor olup seçilmiş merkezlerde yapılabilmektedir. MLH-1, PMS-2 ve MSH-2, MSH-6'nın immunhistokimyasal analizi ise hızlı ve daha kolaydır; laboratuvarlarda rutin bir test olarak kullanılmaktadır.

MSI ilişkili kolorektal karsinomlarda izlenmesi beklenen bazı klinik ve histopatolojik özellikler vardır. Bunlar; kadın cinsiyet, sağ kolon yerleşimi, multiple odak olma eğilimi, lenfositik yanıt, müsinöz ve medüller diferansiyasyon ve yüksek greyd morfolojisidir (3-7).

Bu nedenlerden ötürü, klinikopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerin, genetik analiz yapılması gereken hastaların seçimi için kullanılması konusu gündeme gelmektedir.

Çalışmamızda amaçlarımızdan biri, 2014-2016 yılları arasında KTÜ Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış, takip ve tedavi protokolleri bilinen, karsinom nedeniyle kalın bağırsak rezeksiyonu yapılan toplam 116 olguda klinikopatolojik özellikleri (yaş, cinsiyet, tümör çapı, histolojik greyd, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, uzak metastaz, lokalizasyon, tümör sınırları, kirli nekroz, tümör infiltre eden lenfositler, Crohn-benzeri lenfositik yanıt, müsinöz ve medüller diferansiyasyon, tümöral tomurcuklanma, klinik evre) belirlemektir.

Diğer bir amacımız ise, kolorektal karsinogenezde mikrosatellit instabilite yolağında yer alan DNA tamir genlerinden MLH-1, PMS-2, MSH-2 ve MSH-6'nın immünohistokimyasal olarak boyanmasının klinikopatolojik parametreler ile ilişkisini araştırmaktır.

#### Gereç ve Yöntem

K. T. Ü Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı'nda 2014-2016 yılları arasında kolorektal karsinom tanısı almış rezeksiyon spesmenleri çalışmaya dahil edilmiştir (Etik kurul 2015-183). Arşiv taraması sonuçlarına göre, elde edilen adenokarsinom olgularının yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, tümör tipi, lokalizasyonu, boyutu, lenfovasküler invazyon durumu, diferansiyasyon dereceleri ve tümör T, N, M durumu bilgisayar kayıtları ve patoloji istem formlarından tespit edilerek kaydedilmiştir.

Her tümörden en az üç H&E boyalı preparat Nikon Eclipse E200 mikroskopta yeniden incelenerek tümör sınırları, kirli nekroz varlığı, tümöral tomurcuklanma, tümör infiltre lenfositler ve Crohn benzeri lenfositik yanıt değerlendirilmiştir. H&E boyalı preparatta tipik olarak çevrelerinde halo bulunan küçük mavi mononükleer hücreler TIL olarak sayılmıştır. Yalnızca tümör hücreleri arasındaki hücreler sayılmış, tümör stroma arasındaki hücreler sayıma dahil edilmemiştir. Apoptotik hücreler sayım dışında bırakılmıştır. Tümör küçük büyütmede taranmış ve en yoğun TIL alanı tespit edilmiştir (8). Bu bölgede, Nikon Eclipse E200 mikroskopta, 10 ardışık büyük büyütme alanında (x40) sayım yapılmıştır. Toplam TIL sayısı 10'a bölünerek ortalama sayı hesaplanmıştır. Cut-off olarak 2 alınmıştır. Lenfosit izlenmedi ise TIL yok, 0-2 arası lenfosit TIL hafif-orta, 3 ve daha fazla lenfosit ise TIL belirgin kabul edilmiştir (9). Tümörün en invaziv alanını temsil eden preparatta Crohn-benzeri lenfositik yanıt aranmıştır. Tespit edilen en büyük lenfoid agregat çapı ölçülmüştür. 1mm'den küçük çaplı ise yanıt yok, 1 mm'ye eşit ve büyük ise yanıt var kabul edilmiştir (10).

MSH2, MLH1, MSH6 ve PMS2 antikorları Ventana BenchMark ULTRA otomatik boyama cihazında (Ventana Medical Systems, Inc.) çalışılmıştır. Literatür eşliğinde kullanılan antikorların pozitiflik şiddetinin değerlendirilmesinde aşağıdaki yöntem kullanılmıştır:

- Suboptimal örnek: İç kontrol negatif
- İntakt: %30'dan fazla neoplastik hücrede nükleer boyanma, iç kontrol pozitif
- Fokal boyanma: %5-30 arasındaki neoplastik hücrede nükleer boyanma, iç kontrol pozitif
- Kayıp: %5'ten az neoplastik hücrede nükleer boyanma, iç kontrol pozitif

İntakt boyanma ve fokal boyanma kategorileri ekspresyon korunması olarak, kayıp kategorisi ise ekspresyon kaybı olarak kabul edilmiştir (Resim 1) (11).

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem T testi, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare testi, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer testi kullanıldı. Sağ kalım analizinde Cox-regresyon (tek değişkenli-çok değişkenli) ve Kaplan Meier kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır. P değeri için  $\leq 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### Bulgular ve Sonuç

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 2014-2016 yılları arasında rezeksiyon materyalinden tanı alan kolon adenokarsinomlarından toplam 116 vaka çalışmamıza dahil edilmiştir. Olguların %38, 8'i kadın (n=45), %61, 2'si erkekti (n=71). Olguların yaş aralığı 23-90, ortalama yaş 63'tür. Olgulara ait klinikopatolojik parametrelerin dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışmamızda kolorektal kanser olgularının immünohistokimyasal değerlendirmesinde 14 vakada MLH-1 ile anlamlı sonuç elde edilemezken (iç kontrol negatif) aynı vakalarda PMS-2 çalışmamıştır. Diğer işaretleyicilerin çalışıldığı bir olguda ise MLH-1 ile anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Dörtlü panelin çalışılabilirdiği 101 vakadan 70 olguda (%69, 3) 4 işaretleyicideki ekspresyonlar korunmuştur. 31 olguda (%30, 7) en az 1 immün işaretleyicide ekspresyon kaybı saptanmıştır.

Çalışmamızda immünohistokimyasal yöntemle 31 adet MSI-H tümör saptanmıştır. MMR protein ekspresyonları korunan vakaları bir grup (MSS), en az bir belirtte kayıp saptananları bir grup (MSI-H) olarak değerlendirdiğimizde, bu iki grubun klinikopatolojik parametrelerinin dağılımlarını karşılaştırma imkanı bulduk. Sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

MSI-H olan vakalar MSS olanlara kıyasla daha çok 5 cm'den büyük çaplı olma eğilimindedirler (p= 0,002).



MMR protein ekspresyonları korunmuş 70 vakanın tümü (%100) greyd 1-2 tümörlerdir. MSI-H olan 31 vakanın 27'si (%87, 1) greyd 1-2 tümörler iken, 4'ü (%12, 9) greyd 3 tümörlerdir. Yüksek greyd tümörlerde MSI-H sıklığı fazladır ( $p=0,008$ ).

MSI-H olan vakalarda MSS olanlara nazaran ekspansif sınırlar görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,002$ ).

MMR protein ekspresyonları korunmuş 70 vakanın 44'ünde (%62, 9) TIL yok iken, 24'ünde (%34, 3) hafif TIL, 2'sinde (%2, 9) belirgin TIL gözlenmiştir. MSI-H olan 31 vakanın 11'inde (%35, 5) TIL yok iken, 9'unda (%29) hafif TIL, 11'inde (%35, 5) belirgin TIL saptanmıştır. TIL görülmesi MSI-H vakalarda anlamlı olarak daha fazladır ( $p<0,0001$ ). MSI-H tümörler, ekspresyonu korunmuş olanlara göre daha sıklıkla sağ kolon ve transvers kolon yerleşimi göstermektedirler ( $p<0,0001$ ).

Dört immün belirleyicinin tek başlarına da klinikopatolojik veriler ile ilişkileri değerlendirilmiştir (Tablo 3 ve 4).

On dört vakada (%13, 8) MLH-1 ve PMS-2 ekspresyonlarında beraber kayıp izlenmiştir. MLH-1 ekspresyonu ile PMS-2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,001$ ). 3 vakada (%3) MSH-2 ve MSH-6 ekspresyonlarında beraber kayıp saptanmıştır. MSH-2 ekspresyonu ile MSH-6 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,002$ ). 2 vakada (%2) MLH-1 ve MSH-6'da beraber kayıp gözlenmiştir. MLH-1 ekspresyonu ile MSH-6 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,013$ ).

Elli yaş altı ile MLH-1 ve PMS-2 ekspresyonlarında kayıp saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p=0,006$ ,  $p=0,011$ ). Sağ ve transvers kolon yerleşimli tümörlerde MLH-1, PMS-2 ve MSH-6 ekspresyonunda kayıba daha sık rastlanıldığı görülmüştür ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ). 5 cm'den büyük tümörlerde MLH-1 ve PMS-2 ile kayıba daha çok rastlanmıştır ( $p=0,032$ ,  $p=0,001$ ). MLH-1 ve MSH-6 ekspresyon kaybı gösteren tümörlerde daha çok lenfovasküler invazyon saptanmıştır ( $p=0,013$ ,  $p=0,008$ ). Çalışmamızda MLH-1, PMS-2 ve MSH-6 ekspresyonu kaybı ile yüksek greyd tümör histolojisi arasında ilişki bulunmaktadır ( $p=0,001$ ,  $p=0,039$ ,  $p=0,002$ ). Ekspansif büyüme paterni gösteren tümörlerde MLH-1, PMS-2 ve MSH-6 ekspresyonlarında kayıp saptanmasında artış izlenmektedir ( $p=0,022$ ,  $p=0,033$ ,  $p=0,04$ ). Müsinöz differansiasyon ile PMS-2 ekspresyon kaybı ile ilişki anlamlı bulunmuştur ( $p=0,043$ ). Tümöral tomurcuklanma ile MLH-1 ekspresyon kaybı arasında ilişki izlenmektedir ( $p=0,041$ ).

MLH-1 ekspresyonunda kayıp saptanan 17 vakanın 6'sı (%35, 3) ekspansif sınırlı, 11'i (%64, 7) infiltratif sınırlıdır. MLH-1 ekspresyonları korunmuş olan 81 vakanın 9'u (%11, 1) ekspansif sınırlı, 72'si (%88, 9) infiltratif sınırlıdır. MLH-1 ekspresyonu ile tümör sınırları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,022$ ).

Tek değişkenli regresyon analizinde yaşın, invazyon derinliğinin, lenf nodunun, tanı anında uzaklığın, tümör sınırlarının, evrenin, cerrahi öncesi tedavi alma oranının sağ kalım süresi üzerine anlamlı ( $p<0,05$ ) etkisi gözlenmiştir. Tümör çapının, histolojik derecenin, lenfovasküler invazyonun, perinöral invazyonun, kirli nekrozun, tümör infiltre lenfosit oranının, crohn-benzeri lenfositik yanıtın, MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 ekspresyon varlığının, MSI pozitifliğinin, müsinöz diferansiasyonun, medüller diferansiasyonun, tümör lokalizasyonunun, tümöral tomurcuk varlığının sağ kalım süresi üzerine anlamlı ( $p>0,05$ ) etkisi gözlenmemiştir (Tablo 5). Çok değişkenli regresyon analizinde yaşın, evrenin sağ kalım süresi üzerine anlamlı-bağımsız ( $p<0,05$ ) etkisi gözlenmiştir (Tablo 5).

İnfiltratif tümör sınırı olan (9 ay) grupta öngörülen sağ kalım süresi ekspansif tümör sınırlı olan (17 ay) gruptan anlamlı ( $p<0,05$ ) olarak daha düşüktü (Resim 2). Cerrahi öncesi tedavi almayan (9.1 ay) grupta öngörülen sağ kalım süresi cerrahi öncesi tedavi alan (17.6 ay) gruptan anlamlı ( $p<0,05$ ) olarak daha düşüktü (Resim 2).

### Tartışma

Kolorektal karsinomlar erkeklerde akciğer, prostat ve mide-den sonra, kadınlarda ise meme ve serviks kanserinden sonra en sık görülen maligniteler olup kansere bağlı ölümlerde de akciğer ve memeden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (12).

MSI gösteren kolorektal karsinomların daha iyi bir prognoza sahip oldukları, bu olguların 5-florourasil uygulanarak yapılan kemoterapiye daha duyarlı oldukları bilindiğinden, saptanmaları klinik olarak önemlidir (2).

MSI-H tümörlerin kesin tanısı için kullanılan moleküler analiz; zaman alıcı, pahalı bir yöntemdir. Ekipman ve teknik destek sağlayabilen merkezlerde uygulanabilir. MLH-1, PMS-2 ve MSH-2, MSH-6'nın immunhistokimyasal analizi ise hızlı ve daha kolaydır. Laboratuvarında rutin bir test olarak kullanılabilir (2, 13-15).

116 vakadan oluşan çalışmamızda MMR immün belirteçleri ile 31 adet MSI-H tümör tespit edilmiştir. %26'lık bu insidans: Kim ve ark. (%13), Lanza ve ark. (%18.4), Halvarsson ve ark. (%20), Malik ve arkadaşları (%11, 3) tarafından yapılmış benzer çalışmalardaki insidanslardan yüksek, Alexander ve ark. (%28), Nayak ve ark. (%22.9) tarafından yapılmış çalışmalar ile benzer niteliktedir (9, 16-20). İnsidans, çalışmalarda %10-28 aralığında yer almaktadır.

Kim ve ark.'nın çalışmasında, bizim sonuçlarımızla benzer şekilde daha genç yaş grubunda (50 ve altı) MSI saptanması mevcuttur. Cinsiyetler arasında MSI görülmesi bakımından biz çalışmamızda anlamlı bir fark saptamazken, Kim ve ark., Lanza ve ark., Halvasson ve ark. tarafından yapılan çalışmalar anlamlı kadın cinsiyet baskınlığı, Alexander ve ark., Nayak ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda ise erkek baskınlığı mevcuttur (9, 16-20).

Çalışmamızda sağ ve transvers kolon yerleşimli tümörlerde MLH-1, PMS-2 ve MSH-6 ekspresyonunda kayıba daha sık

rastlanıldığı görülmüştür ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,002$ ). Bu bulgular Kim ve ark. ve Halvasson ve ark. tarafından yapılan ve proksimal kolon lokalizasyonu ile MMR ekspresyon kaybı ile ilişki gösteren çalışmalar ile benzerdir.

Çalışmamızda 5 cm'den büyük tümörlerde MLH-1 ve PMS-2 ile kayıba daha çok rastlanmıştır ( $p = 0,032$ ,  $p = 0,001$ ). Kim ve ark., Lanza ve ark. ve Malik ve ark. da büyük tümör çapı ile MSI ilişkisi çalışmalarında saptamışlardır (16, 17, 19).

MSI bulduğumuz 31 tümörden 27'si (%87, 1) düşük greyd (1-2), 4'ü yüksek greyd (3) morfolojidedir. Bu bulgular iyi ve orta derece diferansiye tümör toplamının kötü diferansiyelere oranla anlamlı olarak baskın bulunduğu Kim ve ark. ve Malik ve ark. sonuçları ile benzer doğrultudadır (16, 19). Ancak Lanza ve arkadaşlarının bulgularında MSI tümörlerde kötü diferansiye oranı anlamlı olarak baskın çıkmıştır (17).

Mevcut sonuçlarımıza göre, MMR proteinlerinden an az birinde kayıp saptanan tümörler, ekspresyonu korunmuş olanlara göre daha sıklıkla TIL içerirler ( $p < 0,001$ ). 63 adet (%54, 3) vakada tümör infiltrate eden lenfosit izlenmemiştir. 37 vakada (%31, 9) büyük büyütme başına 0-2 adet tümör infiltrate lenfosit (hafif-orta) görülmüştür. 16 vakada (%13, 8) büyük büyütme başına 3 ve daha fazla tümör infiltrate lenfosit (belirgin) saptanmıştır. MSI-H olan 31 vakanın 11'inde (%35, 5) TIL yok iken, 9'unda (%29) hafif TIL, 11'inde (%35, 5) belirgin TIL saptanmıştır. MSI ile TIL arasında yüksek korelasyon saptayan Alexander ve ark. yanısıra Smyrk ve ark. 10 büyük büyütme alanında 5 ve daha fazla TIL saptanmasını MSI statüsünü belirlemede %93 sensitif, %62 spesifik bulduklarını bildirmiştir (9, 21). Çalışmamızda eşik değeri Alexander ve arkadaşları gibi 3 lenfosit olarak kabul etmekle beraber, istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Ancak büyük büyütme başına 0 TIL izlenen vakalarla, sayıdan bağımsız herhangi bir derecede TIL izlenen vakaları kıyasladığımızda anlamlı fark izlenmiştir.

MSI tümörlerde MSS tümörlere kıyasla anlamlı ölçüde fazla Crohn benzeri yanıt saptayan çalışmalar literatürde mevcuttur (16, 18, 19, 20). Crohn benzeri yanıt ile MSI görülmesi arasında çalışmamızda bağ saptanmamıştır. Alexander ve arkadaşlarının geniş serisinde, sonuçlarımızla benzer şekilde TIL, Crohn benzeri yanıtı göre daha anlamlı bir parametre olarak gösterilmektedir (9).

MMR proteinlerinden an az birinde kayıp saptanan tümörlerin, ekspresyonu korunmuş olanlardan daha sıklıkla ekspansif olarak görüldüğü saptanmıştır ( $p = 0,002$ ). Çalışmamızda ekspansif büyüme paterni gösteren tümörlerde tek tek değerlendirildiğinde MLH-1, PMS2 ve MSH-6 ekspresyonlarında kayıp izlenmektedir ( $p = 0,022$ ,  $p = 0,033$ ,  $p = 0,04$ ). Gafa ve arkadaşları MLH-1 ve MSH-2 ile çalıştıkları serilerinde boyanma göstermeyen olgularda ekspansif büyüme paterninin görülmesini anlamlı bulmuşlardır (22). Greenson ve arkadaşlarının serilerinde de ekspansif büyüme paterni MMR protein ekspresyon kaybıyla ve moleküler çalışmalar sonucunda da MSI-H ile ilişkilendirmişlerdir (8).

Çalışmamızda kirli nekroz varlığı ile MMR protein ekspresyonları arasında bir ilişki bulunamamıştır. Greenson ve arkadaşları 365 vakalık serilerinde kirli nekroz yokluğunu MSI-H tümörlerle ilişkilendirmişlerdir (8). Alexander ve arkadaşları, Zumstein ve arkadaşları ise serilerinde MMR ekspresyonları ile kirli nekroz arasında anlamlı ilişki belirleyememişlerdir (9, 25). Kirli nekroz yokluğunun mikrosatellit instabilite üzerinden gelişen tümörlerin bir özelliği olduğu bilinse de, bu fenotipi tek başına göstermede yetersiz kalmaktadır. Ancak diğer mikrosatellit instabilite göstergeleri ile birlikte değerlendirildiğinde yararlı olabilir.

Çalışmamız sonucunda MLH-1 ve MSH-6 ekspresyon kaybı gösteren tümörlerde daha çok lenfovasküler invazyon olduğu görülmüştür ( $p = 0,013$ ,  $p = 0,008$ ). Perinöral invazyon ile MMR protein ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Kruschewski ve arkadaşlarının çalışmasında da MLH-1 negatif olguların lenfovasküler invazyonla ilişkisi bulunmuşken aynı çalışmada MSH-2 ile bu ilişki saptanamamıştır (23). Wright ve arkadaşları ise farklı olarak MMR protein kaybı saptanan olgularda perinöral ve lenfovasküler invazyonu daha düşük oranda izlemişlerdir (24).

Çalışmamızda medüller diferansiyasyon ile MMR protein ekspresyonları arasında ilişki bulunmamaktadır. Literatürde Gafa ve arkadaşlarının serisinde MLH-1 ve MSH-2 ile boyanma göstermeyen olguların medüller morfoloji ile ilişkisi gösterilmiştir (22). Medüller tümör histolojisi kabul görmüş bir mikrosatellit instabilite göstergesidir (3-7). Literatür ile bu uyumsuzluğun nedeninin çalışmamızda yalnızca bir tümörde medüller differansiyasyona rastlanması olduğu düşünülmüştür.

Tümöral tomurcuklanma ile kötü prognoz ilişkisi, sporadik MSS tümörlerde iyi bilinmekle birlikte, MSI sporadik ya da sendromik tümörlerdeki etkisi henüz anlaşılmış değildir. Literatürdeki az sayıda çalışmada MSS ve MSI-L tümörlerde tümöral tomurcuklanma görülme oranı (yaklaşık %50), Lynch Sendromu ilişkili tümörlerde görülme oranından (yaklaşık %20) daha fazladır. Sporadik MSI-H tümörlerde ise neredeyse hiç görülmemiştir (26). Bizim çalışmamızda tümöral tomurcuklanma ile MLH-1 ekspresyon kaybı arasında ilişki izlenmektedir ( $p = 0,041$ ). MLH-1 ekspresyon kaybı hem sporadik hem de sendromik MSI tümörlerde izlenebilir. Çalışmamızda tümöral tomurcuklanma ve aynı zamanda MLH-1 kaybı gösteren tümörlerin sendromik olup olmadıklarını bilmemekteyiz. Ancak mevcut literatür bilgilerine göre bu olguların sendromik olma ihtimalinin, tomurcuk içermeyenlere göre daha çok olduğunu düşünebiliriz. Tümöral tomurcuklanma ve mikrosatellit instabilite ilişkisinin moleküler tetkikler içeren daha geniş serilerle araştırılması gerekmektedir.

Tek değişkenli analizde ileri yaşın, patolojik invazyon derinliğinin, lenf nodu metastazının, tanı anında uzak metastazın, infiltratif tümör sınırının, evrenin, cerrahi öncesi tedavi alma oranının sağ kalım süresi üzerine anlamlı ( $p < 0,05$ ) etkisi gözlenmiştir. Diğer parametrelerin ve MSI durumunun sağ kalım

süresi üzerine anlamlı ( $p>0.05$ ) etkisi çalışmamızda gözlenmemiştir. Çok değişkenli analizde yalnızca yaşın ve klinik evrenin sağ kalım süresi üzerine anlamlı-bağımsız ( $p<0.05$ ) etkisi gözlenmiştir (Tablo 5). MSI kolon tümörlerinin MSS olanlara nazaran daha iyi prognozlu olduğu bilinmekten (3, 5, 6) çalışmamızda anlamlı sonuç elde edilmemesi, bir bölge hastanesinin az sayıda vakalarından oluşması ile açıklanabilir. Popülasyon genelini temsil etmemektedir.

Sonuç olarak, MSI'nin kolorektal kanserlerde 4'lü MMR protein paneli kullanılarak saptanması, terapötik ve cerrahi sonrası klinik yaklaşımı farklı kolon kanserleri seçiminde etkili bir ön test olarak işlevsel bir görev yapmaktadır. Kesin tanı moleküler yöntemlerle konulması gereken hasta popülasyonunun seçiminde etkili bir ön basamak olarak işlevsel bir görev almaktadır. MMR protein ekspresyonları ile histopatolojik verilerin karşılaştırılması ile literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamız dahil edilen vaka sayısının düşüklüğü, randomize kontrollü çalışma olmaması ve MSI sonuçlarının moleküler testler ile teyit edilmemiş olması nedenleriyle sınırlıdır.

#### Kaynaklar

- Liu C, Crawford JM. The Gastrointestinal Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia PA: Elsevier Saunders, 2005. p.797-875.
- Park JJ, Kim HC, Kim JS, Yu ES, Yu CS, Kim JC. Correlation Between h MLH1/h MSH-2 and p53 Protein Expression in Sporadic Colorectal Cancer. Hepato Gastroenterology 2005; 52: 450-454.
- Kumar V, Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. Philadelphia PA: Elsevier Saunders; 2005. p.269-342.
- Bosman T, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System. 4th Edition. Lyon, France: IARC Press; 2010. p.131-181.
- Michailidi C, Papavassiliou AG, Troungos C. DNA repair mechanisms in colorectal carcinogenesis. Curr Mol Med 2012; 12: 237-246.
- Whitehall V, Leggett B. Microsatellite instability: detection and management in sporadic colorectal cancer. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26: 1697-1699.
- Musulén E, Sanz C, Muñoz-Mármol AM, Ariza A. Mismatch repair protein immunohistochemistry: a useful population screening strategy for Lynch syndrome. Hum Pathol 2014; 45: 1388-1396.
- Greenon J. K, Huang S. C, Herron C. Pathologic Predictors of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. Am J Surg Pathol.2009; 33 (1) : 126-133.
- Alexander J, Watanabe T, Wu T. T. Histopathological Identification of Colon Cancer with Microsatellite Instability. Am J Pathol.2001; 158 (2) : 527-535.
- Hideki U, Yojiro H, Hideyuki S. Objective Criteria for Crohn-like Lymphoid Reaction in Colorectal Cancer. Am J Clin Pathol 2013;139:434-441
- Shia J., Stadler, Z., Weiser, M.R. et al, Immunohistochemical staining for DNA mismatch repair proteins in intestinal tract carcinoma: how reliable are biopsy samples?. Am J Surg Pathol.2011; 35: 447-454
- International Agency for Research on Cancer, Ocak 2019, [www.iarc.org/cancerstats](http://www.iarc.org/cancerstats)
- Lamberti C, Kruse R, Ruelfs C, Caspari R, Wang Y, Jungck M, Mathiak M, Malayeri HRH, Friedl W, Sauerbruch T, Propping P. Microsatellite instability-a useful diagnostic tool to select patients at high risk for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study in different groups of patients with colorectal cancer. Gut 1999; 44: 839-843.
- Hendriks Y, Franken P, Dierssen JW, Leeuw W, Wijnen J, Dreef E, Tops C, Breuning M, Bröcker-Vriends A, Vasen H, Fodde R, Morreau H. Conventional and Tissue Microarray Immunohistochemical Expression Analysis of Mismatch Repair in Colorectal Tumors. Am J Pathol 2003; 162: 469-477.
- Hampel H, Frankel W. L, Martin E. Feasibility of Screening for Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer. Journal of Clinical Oncology.2008; 26 (35) : 5783-5788.
- Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. Am J Pathol.1994;145:148e156.
- Lanza G, Gafa R, Maestri I, Santini A, Matteuzzi M, Cavazzini L. Immunohistochemical pattern of MLH1/MSH2 expression is related to clinical and pathological features in colorectal adenocarcinomas with microsatellite instability. Mod Pathol.2002;15 (7) :741e749.
- Halvarsson B, Anderson H, Domanska K, Lindmark G, Nilbert M. Clinicopathologic factors identify sporadic mismatch repaired-defective colon cancers. Am J Clin Pathol.2008;13 (2):238e244.
- Malik A, Bhatia JK, Sahai K, Boruah D, Sharma A. Evaluating morphological features for predicting microsatellite instability status in colorectal cancer. Med J Armed Forces India.2022 Sep;78 (Suppl 1) :S96-S104. doi: 10.1016/j. mjaifi.2021.03.024.
- Nayak SS, Roy P, Arora N, et al. Prevalence estimation of microsatellite instability in colorectal carcinoma using tissue microarray based methods-a tertiary care center experience. Indian J Pathol Microbiol.2018;61:520e525.
- Smyrk TC, Watson P, Kaul K, Lynch. Tumour-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma. Cancer.2001;91:2417e2422.
- Gafa R, Maestri I, Matteuzzi M, Santini A, Ferretti S, Cavazzini L, Lanza G. Sporadic Colorectal Adenocarcinomas with High-Frequency Microsatellite Instability. Cancer 2000; 89: 2025-2037.
- Kruschewski M, Noske A, Haier J, Runkle N, Anagnostopoulos Y, Buhr HJ. Is reduced expression of mismatch repair genes MLH-1 and MSH-2 in patients with sporadic colorectal cancer related to their prognosis? Clin Exp Metastasis 2002; 19: 71-77.
- Wright CL, Stewart ID. Histopathology and Mismatch Repair Status of 458 Consecutive Colorectal Carcinomas. Am J Surg Pathol 2003; 27:1393-1406.
- Zumstein V, Vinzens F. Systematic immunohistochemical screening for Lynch syndrome in colorectal cancer: a single centre experience of 486 patients. Swiss Medical Weekly 2016;146: 14315-14321.
- Mitrovic B, Schaeffer D. F. Tumor budding in colorectal carcinoma: time to take notice. Modern Pathology.2012; 25: 1315-1325.



PBS-063 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi]

**GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TÜMÖRLERİNDE PD-L1 EKSPRESYONU VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ***Gizem Menetlioğlu, Emine Bozkurtlar*

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

**ÖZET**

**Amaç:** “Programmed death ligand-1” (PD-L1) immün kontrol proteinlerindedir ve kanser hastalarının tedavisinde hedef moleküllerden biridir. Çalışmamızdaki amacımız başta kolon ve mide adenokarsinomları olmak üzere çeşitli gastrointestinal sistem (GİS) tümörlerinde PD-L1 ekspresyonunu ve klinikopatolojik parametrelerle korelasyonunu değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Yüzdokuz GİS tümör olgusu çalışmaya dahil edildi. PD-L1 ekspresyonu için kombine pozitif skor (CPS) değerlendirmeye alındı. CPS pozitiflik eşik değeri için  $\geq 1$ ,  $\geq 5$  ve  $\geq 10$  sırasıyla kullanıldı.

**Bulgular:** Olguların 64’ü (%58) erkek, 45’i (%42) kadın; yaş ortalaması 64’tü.14 (%12) olgu küçük biyopsiyle, 95 (%87) olgu rezeksiyon spesmeniyle değerlendirilmeye alındı.

Kolon yerleşimli 61 olgunun 58’inde lokalizasyon biliniyordu. Bu olgulardan sol kolon yerleşimli 41 (%70, 7) olguda PD-L1 için  $\geq 1$  eşik değeri alınırsa 19’u (%46, 3),  $\geq 5$  alınırsa 17’si (%41, 4),  $\geq 10$  alınırsa 13’ü (31, 7) pozitif olarak değerlendirildi. Sol kolon tümörlerinden sadece birinde MSI kaybı saptandı ve bu olguda da CPS değeri %50’ydi. Sağ kolon yerleşimli 17 (%29, 3) olguda PD-L1 için  $\geq 1$  eşik değeri alınırsa 10’u (%58, 8),  $\geq 5$  alınırsa 9’u (%52, 9),  $\geq 10$  alınırsa 5’i (%29, 4) pozitif olarak değerlendirildi. Sağ kolon tümörlerinden ikisinde MSI kaybı saptandı, CPS değerleri %1 ve %10’du.

Mide yerleşimli 18 olguda PD-L1 için  $\geq 1$  eşik değeri alınırsa 13’ü (%72, 2),  $\geq 5$  alınırsa 11 (%61, 1),  $\geq 10$  alınırsa 6’sı (33, 3) pozitif olarak değerlendirildi. MSI kaybı dört olguda izlenirken, bu olgulardan ikisinde CPS %50, birinde %90 diğerinde ise %25 olarak saptandı.

Oniki pankreas tümöründen 5’inde (%41, 6) tüm eşik değerler için PD-L1 pozitif görüldü. Beş özefagus tümöründen oluşan grupta  $\geq 1$  ve  $\geq 5$  eşik değerler için 4 olguda pozitiflik saptanırken,  $\geq 10$  için 3 olgu pozitif. Üç safra kesesi tümöründen birinde CPS %5’ti, diğerleri negatifti. Metastatik adenokarsinomlu 10 karaciğerden bir olguda %1 diğerinden %5 CPS saptandı.

Mide ve kolon dışındaki GİS tümörlerinde MSI kaybı görülmedi. PD-L1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, lenf nodu metastazı, lenfovasküler veya perinöral invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Literatürle uyumlu olarak sağ kolon tümörlerinde PD-L1 pozitifliği ve MSI kaybı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sol kolondan daha sık saptanmıştır. En sık MSI kaybı mide tümörlerinde saptanırken, bu olgularda PD-L1 pozitifliği  $\geq 10$  olarak görülmüştür. PD-L1’in GİS tümörlerindeki yeri gelecekteki çalışmalarla daha iyi açıklanacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Gastrointestinal sistem, MSI, PD-L1, tümör**Amaç**

Son yıllarda, kanser tedavisinde immünolojik yaklaşımların önemi giderek artmaktadır. Bu bağlamda, “Programmed death ligand-1” (PD-L1) immün kontrol proteinleri, kanserin vücut tarafından tanınmasını ve yok edilmesini engelleyen mekanizmalara müdahale ederek önemli bir rol oynamaktadır (1). PD-L1’in ekspresyonunun, tümörün bağışıklık sistemine karşı direncinde kritik bir faktör olduğu bilinmektedir. Özellikle gastrointestinal sistem (GİS) tümörleri, yaygın görülme sıklığı ve tedaviye yanıtın değişkenliği ile bilinir. Bu tümörlerde PD-L1 ekspresyonunun derecesi ve dağılımı, prognostik bir gösterge olarak önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, özellikle kolon ve mide adenokarsinomları başta olmak üzere çeşitli GİS tümörlerinde PD-L1 ekspresyonunun prevalansını, dağılımını ve bu ekspresyonun klinikopatolojik parametrelerle olan korelasyonunu derinlemesine incelemektir.

**Gereç ve Yöntem**

Çalışmaya toplamda yüz dokuz gastrointestinal sistem (GİS) tümör olgusu dahil edildi. Olguların seçimi, hastaların klinik ve patolojik bilgileri doğrultusunda, özellikle hastalığın evresi, hastanın genel sağlık durumu ve biyopsi öncesi ve sonrası tedavilere yanıt durumları dikkate alınarak gerçekleştirildi. PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesi için kombine pozitif skor (CPS) yöntemi kullanıldı. Bu yöntem, hem tümör hücrelerinde hem de tümör ilişkili immün hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunu kapsayan bir değerlendirme sağlar. PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesi için belirlenen CPS pozitiflik eşik değeri, sırasıyla  $\geq 1$ ,  $\geq 5$  ve  $\geq 10$  olarak kullanıldı. Bu eşik değerler, literatürde yer alan önceki çalışmalarda PD-L1 ekspresyonunun prognoz üzerindeki etkisini değerlendirmek için sıkça kullanılmaktadır (2). Elde edilen veriler, CPS eşik değerlerine göre gruplandırılarak analiz edildi. İstatistiksel analizde chi-kare testi kullanıldı. Sonuçların istatistiksel olarak anlamlılığı için  $p < 0.05$  değeri kabul edildi.

**Bulgular**

Olguların 64’ü (%58) erkek, 45’i (%42) kadın; yaş ortalaması 64’tü.14 (%12) olgu küçük biyopsiyle, 95 (%87) olgu rezeksiyon spesmeniyle değerlendirilmeye alındı.

Kolon yerleşimli 61 olgunun 58’inde lokalizasyon biliniyordu. Bu olgulardan sol kolon yerleşimli 41 (%70, 7) olguda PD-L1 için  $\geq 1$  eşik değeri alınırsa 19’u (%46, 3),  $\geq 5$  alınırsa 17’si (%41, 4),  $\geq 10$  alınırsa 13’ü (31, 7) pozitif olarak değerlendirildi. Sol kolon tümörlerinden sadece birinde MSI kaybı saptandı ve bu olguda da CPS değeri %50’ydi. Sağ kolon yerleşimli 17 (%29, 3) olguda PD-L1 için  $\geq 1$  eşik değeri alınırsa 10’u (%58, 8),  $\geq 5$  alınırsa 9’u (%52, 9),  $\geq 10$  alınırsa 5’i (%29, 4) pozitif olarak değerlendirildi. Sağ kolon tümörlerinden ikisinde MSI kaybı saptandı, CPS değerleri %1 ve %10’du (Resim 1).

Mide yerleşimli 18 olguda PD-L1 için  $\geq 1\%$  eşik değeri alınırsa 13'ü (%72, 2),  $\geq 5\%$  alınırsa 11 (%61, 1),  $\geq 10\%$  alınırsa 6'sı (33, 3) pozitif olarak değerlendirildi. Mide yerleşimli karsinomlarda tümör hücrelerinde PD-L1 boyanması literatürde %5-63 arasında bulundu. MSI kaybı dört olguda izlenirken, bu olgulardan ikisinde CPS %50, birinde %90 diğerinde ise %25 olarak saptandı.

On iki pankreas tümöründen 5'inde (%41, 6) tüm eşik değerler için PD-L1 pozitif görüldü. Beş özefagus tümöründen oluşan grupta  $\geq 1\%$  ve  $\geq 5\%$  eşik değerler için 4 olguda pozitiflik saptanırken,  $\geq 10\%$  için 3 olgu pozitif. Üç safra kesesi tümöründen birinde CPS %5'ti, diğerleri negatifti. Metastatik adenokarsinomlu 10 karaciğerden bir olguda %1 diğerinden %5 CPS saptandı. Mide ve kolon dışındaki GİS tümörlerinde MSI kaybı görülmedi.

### Sonuç

Literatürde yapılan birçok çalışmada tümör hücrelerinin PD-L1 ekspresyon oranları (%5-89) değişkenlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda hem sol hem de sağ kolon yerleşimli tümörlerde her üç PD-L1 değeri içinde literatür ile uyumlu bulundu (3, 4, 5).

Mide yerleşimli karsinomlarda tümör hücrelerinde PD-L1 boyanması literatürde %5-63 arasında bulundu. Çalışmamızda bu oran PD-L1 için her üç eşik değeri göz önüne alındığında pek çok diğer çalışmayla uyumludur.

Yapılan araştırmalarda tümör hücrelerindeki PD-L1 pozitif boyanma oranının yaşla birlikte arttığına dair bulgular bulunmaktadır (6). Cinsiyetle ilgili olarak, Choi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tümör hücrelerinde PD-L1 boyanmasının erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu saptanmıştır. Ancak, kadınlarda erkeklerden daha yüksek PD-L1 boyanma oranı olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (7, 8, 9). Bizim gerçekleştirdiğimiz çalışmada ise geri kalan çoğu çalışmadaki gibi cinsiyetler arasında PD-L1 boyanma oranı bakımından anlamlı bir farklılık tespit etmedik (10).

Vasküler invazyon ile PD-L1 boyanması arasındaki ilişkiye dair farklı sonuçlar elde edilmiştir. Lihu G. ve arkadaşları, venöz invazyon ile PD-L1 boyanması arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bulmuş; ancak lenfatik invazyon ile bu boyanma arasında bir ilişki bulamamışlardır (11). Kwon ve arkadaşlarına göre ise, lenfatik invazyon ile PD-L1 ekspresyonu arasında negatif bir korelasyon vardır (12). Biz ise çalışmamızda, vasküler invazyon ile PD-L1 boyanma oranı arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptamadık.

Perinöral invazyon ve PD-L1 boyanma oranı arasında literatürde farklı sonuçlara rastlanmaktadır. Farklı çalışmalar perinöral invazyon ile PD-L1 boyanmasının pozitif [13] veya negatif korelasyon gösterdiğini bildirirken [14], genelde bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Çalışmamızda da benzer bir şekilde, PD-L1 pozitif ve negatif olgular arasında perinöral invazyon bakımından bir fark izlenmedi.

Sonuç olarak, çalışmamızda PD-L1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, lenf nodu metastazı, lenfovasküler veya perinöral invazyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Literatürle uyumlu olarak sağ kolon tümörlerinde PD-L1 pozitifliği ve MSI kaybı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sol kolondan daha sık saptandı (15).

En sık MSI kaybı mide tümörlerinde saptanırken, bu olgularda PD-L1 pozitifliği  $\geq 10\%$  olarak görüldü. Bu sonuçlar PD-L1'in tümör mikroçevresi ve immün yanıtla olan karmaşık ilişkisini vurgulayabilir (16).

MSI ve PD-L1 ekspresyonunun GİS tümörlerindeki potansiyel etkileşimleri, tedavi yaklaşımlarının daha kişiselleştirilmesi ve hastalar için en uygun tedavi yöntemlerinin belirlenmesi açısından kritik öneme sahip olabilir. Ancak, PD-L1'in GİS tümörlerindeki kesin rolü ve klinik yararı üzerindeki etkisi konusunda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Kaynaklar

- Pereira, M. A., Ramos, M. F. K. P., Dias, A. R., Ribeiro, R., Cardili, L., Zilberstein, B., Ceconello, I., Ribeiro, U. Jr, de Mello, E. S., & de Castria, T. B. (2021). Scoring systems for PD-L1 expression and their prognostic impact in patients with resectable gastric cancer. *Virchows Archiv*, 478, 1039-1048.
- Zhang, M. et al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in gastric cancer: A meta-analysis of 10 studies with 1, 901 patients. *Scientific Reports* 6, (2016)
- Droeser R A, Hirt C T, Viehl C T, Frey D M, Nebiker C, Huber X, et al. Clinical impact of programmed cell death ligand 1 expression in colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 2013; 49 (9) : p.2233-42.
- Lee L H, Cavalcanti M S, Segal N H, Hechtman J F, Weiser M R, Smith J J, et al. Patterns and prognostic relevance of PD-1 and PD-L1 expression in colorectal carcinoma. *Mod Pathol*, 2016; 29 (11) : p.1433-1442.
- Inaguma S, Lasota J, Wang Z, Felisiak-Golabek A, Ikeda H, and Miettinen M. Clinicopathologic profile, immunophenotype, and genotype of CD274 (PD-L1) -positive colorectal carcinomas. *Mod Pathol*, 2017; 30 (2) : p.278-285.
- Thompson, E. D., et al., Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma. *Gut*, 2017.66 (5) : p.794-801.
- Böger, C., et al., PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget*, 2016.7 (17) : p.24269.
- Choi, Y. Y., et al., Microsatellite instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage II/III gastric cancer: post hoc analysis of the CLASSIC randomized controlled study. *Annals of surgery*, 2019.270 (2) : p.309-316
- Rosenbaum M W, Bledsoe J R, Morales-Oyarvide V, Huynh T G, and 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) : p.1104-12.
- Li Y, Liang L, Dai W, Cai G, Xu Y, Li X, et al. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer. *Mol Cancer*, 2016; 15 (1) : p.55.

11. Gu, L., et al., PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. PloS one, 2017.12 (8) : p. e0182692.
12. Kwon, M. J., et al., Programmed death ligand-1 and MET co-expression is a poor prognostic factor in gastric cancers after resection. Oncotarget, 2017.8 (47) : p.82399.
13. Chang, H., et al., Programmed death-ligand 1 expression in gastric adenocarcinoma is a poor prognostic factor in a high CD8+ tumor infiltrating lymphocytes group. Oncotarget, 2016.7 (49) : p.80426
14. Dai, C., et al., Concordance of immune checkpoints within tumor immune contexture and their prognostic significance in gastric cancer. Molecular oncology, 2016.10 (10) : p.1551-1558.
15. Lee L H, Cavalcanti M S, Segal N H, Hechtman J F, Weiser M R, Smith J J, et al. Patterns and prognostic relevance of PD-1 and PD-L1 expression in colorectal carcinoma. Mod Pathol, 2016; 29 (11) : p.1433-1442.
16. Payandeh, Z., Khalili, S., Somi, M. H., Mard-Soltani, M., Baghbazadeh, A., Hajiasgharzadeh, K., Samadi, N., & Baradaran, B. (Tarih bilgisi yok). PD-1/PD-L1-dependent immune response in colorectal cancer. Journal of Cellular Physiology. <https://doi.org/10.1002/jcp.29494>

PBS-064 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

### KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA CROHN BENZERİ LENFOSİTİK YANIT VE MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE ARASINDA KORELASYON, CROHN BENZERİ LENFOSİTİK YANIT VE MİKROSATELLİT İNSTABİLİTENİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

*Aynura Zeynalova, Fazilet Kayaselçuk*

Başkent Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

#### ÖZET

**Amaç:** Çalışmanın amacı, kolorektal karsinom (KRK) tanısı almış olgularda Crohn benzeri lenfositik yanıt (CLY) ile mikrosatellit instabilite (MSI) arasında korelasyon, ayrıca CLY ve MSI'nin cerrahi tedavi sonrası sağkalım üzerine etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 2014-2017 yılları arasında kolektomi ameliyatı yapılmış, 108 kolon adenokarsinomu olgusu dahil edildi. Olgulara ait H&E preparatlar dijital patoloji sisteminden taranarak Ueno ve Väyrynen-Mäkinen yöntemleri ile CLY değerlendirildi. Ueno yöntemine göre en büyük lenfoid agregatların (LA) çapları baz alınarak 1 mm'den büyük ve 1 mm'den küçük LA içeren tümörler sırası ile aktif ve inaktif olarak gruplandırıldı. Väyrynen-Mäkinen yönteminde ise LA'ların en sık olduğu alanlarda 1mm<sup>2</sup> alanda bulunan LA sayısı değerlendirildi. LA'ların sıklığı dikkate alınarak olgular düşük sıklıklı ve yüksek sıklıklı olarak gruplandırıldı. Olgulara ait uygun olan tümürlü parafin bloklar seçilerek MSH2, MSH6, PMS2, MLH1 antikolları immünohistokimyasal yöntem ile çalışıldı. DNA "Mismatch repair" (MMR) prote-

inlerinden en az birinde kayıp görülmesi durumunda "mikrosatellit instabil" tümör olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait H&E tümör preparatlarının tümü yeniden değerlendirilerek tümöre ilişkin histopatolojik özellikler değerlendirildi. Ayrıca CLY ve MSI sağkalım üzerine etkileri Kaplan Meier Log Rank testi ile araştırıldı.

**Bulgular:** 108 olgudan 13'ünde MMR protein ekspresyonunda kayıp saptanmış olup bu olgular mikrosatellit instabil (%12) kabul edildi. Ueno yöntemi ile 59 vakada (%54, 6) inaktif, 14 vakada (%13) aktif CLY görüldü. CLY ile MSI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p <0.05). Väyrynen-Mäkinen yöntemi ile 35 vakada (%32, 4) düşük sıklıkta, 38 vakada (%35, 2) yüksek sıklıkta CLY görüldü. CLY ile MSI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0.05). Kaplan-Meier Log Rank sağkalım analizinde, CLY ve MSI'nin genel sağkalım üzerine etkisi olmadığı görüldü (p ≥ 0.05).

**Sonuç:** Bu çalışmada, CLY'nin Ueno yöntemi ile aktif olarak değerlendirildiği tümörlerde MMR protein ekspresyonunda daha sık kayıp saptanmış olup, CLY ve MSI'nin sağkalım üzerine etkisi bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Crohn benzeri lenfositik yanıt, mikrosatellit instabilite, kolorektal karsinom

PBS-065 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi]

### NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİN KARACİĞER METASTAZLARINDA MORFOLOJİK VARYANTLAR

*Merve Doğan, Ebru Akay, Hatice Karaman*

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

#### ÖZET

**Amaç:** Nöroendokrin tümörler (NET) nadir görülen ve kökenleri, nöroendokrin belirteç ekspresyonuyla ortak fenotipte; ancak kaynaklandığı organ, morfoloji, moleküler profil açısından farklılık gösteren heterojen tümörlerdir. Klinik açıdan geniş davranış spektrumuna sahiptirler; bu nedenle yeni prognostik faktörlerin saptanmasına ihtiyaç vardır. Biz de çalışmamızda, karaciğer metastazı olan NET'lerde prognostik öneme sahip olduğunu düşündüğümüz primer odak ve morfolojik varyant parametrelerini klinik seyir açısından diğer değişkenlerle karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya kliniğimizde Ocak/2016-Eylül/2023 tarihleri arasında karaciğere metastaz tanısı almış 21 NET dahil edildi. Görüntülemeleri ve immünohistokimyasal boyamaları değerlendirilerek primerleri belirlendi. H&E kesitleri değerlendirildi ve morfolojik varyantlar saptandı. Birden fazla morfolojik varyantlara sahip vakalarda baskın varyant kaydedildi. Klasik morfoloji (resim3a ve 3b) dışındaki morfolojik varyantlar; 1-agresif grup; hepatoid (resim1a), onkositik (resim1b), plazması-



toit/diskoheziv (resim1c); 2- agresif olmayan grup; çalışmamızda bulunmamaktadır; 3- prognostik önemi belirsiz grup; psödoglandüler (resim2), olarak 3 grupta kategorize edildi. Nekroz kaydedildi. Mitoz; 1: <2/2mm<sup>2</sup>, 2: 2-20/2mm<sup>2</sup>, 3: >20/2mm<sup>2</sup>; Ki67; 1: <%3, 2: %3-20, 3: >%20 cut-off değerlerine göre değerlendirildi; Ki67 ile mitoz değerlerine göre grade belirlendi. Hastaların genel sağkalımları, yaş, cinsiyet gibi demografik bilgiler kaydedildi. Tümörün primeri ve morfolojik varyantlar; Ki67, mitoz, grade, nekroz ve genel sağkalım değişkenleriyle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** NET'lerin primerlerinin dağılımı ve değişkenlerle karşılaştırılması Tablo2'de verilmiştir. Primeri pankreas olanlarda morfolojik varyantlar daha fazla çeşitlilik göstermektedir. NET'lerin morfolojik gruplarına göre diğer değişkenlerle karşılaştırılması Tablo3'de verilmiştir. Agresif morfoloji grubundaki vakalar Ki67, mitoz, grade, nekroz, genel sağkalım süresi açısından diğerleriyle karşılaştırıldığında kötü prognozla ilişkilendirilebileceğini gösteren farklılıklar saptandı. Karaciğer metastazı yapmış Grade1 NET'lerin tamamı pankreas primerine sahipken; üçü prognostik önemi bilinmeyen psödoglandüler, ikisi klasik morfolojidedir.

**Sonuç:** Çalışmamızda NET'lerin belirgin farklılıklar gösteren geniş morfolojik spektruma sahip tümör grubu olduğunu ve %33'ünün klasik morfoloji dışında morfolojik patern sergilediğini saptadık. Farklı morfolojik varyantlara sahip olan metastatik tümörlerin primerinin anlamlı şekilde pankreas olduğunu gördük. Vaka sayımızın kısıtlılığına rağmen primer odak lokalizasyonu ve morfolojik varyantın klinik seyir üzerine etkili olduğuna dair veriler elde ettik.

**Anahtar Kelimeler:** Nöroendokrin Tümör, Karaciğer metastazı. Morfolojik varyant, Primer orijin

## Amaç

Nöroendokrin tümörler (NET), nadir görülürler. Nöroendokrin hücrelerden köken almaları ve nöroendokrin belirteçleri eksprese etmeleri ile ortak fenotipe sahip; ancak kaynaklandığı organ, morfoloji, moleküler profil açısından farklılık gösteren heterojen tümörlerdir. Klinik seyir ve tedavi yanıtı açısından geniş bir davranış spektrumuna sahiptirler. Bu durum, prognostik önemi kabul gören grade, evre, tümör boyutu parametrelerine ek olarak orijin ve morfolojik özellikler gibi yeni prognostik faktörlerin arayışını gerektirmiştir (1, 2).

Biz de çalışmamızda, kliniğimizde tanı alan ve karaciğer metastazı olan nöroendokrin tümörleri (NET) inceledik. Prognostik öneme sahip olduğunu düşündüğümüz primer lokalizasyonu ve morfolojik varyant parametrelerini belirleyerek bunları klinik seyir açısından diğer değişkenlerle karşılaştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya kliniğimizde Ocak 2016-Eylül 2023 tarihleri arasında tanı almış karaciğer metastazı bulunan 21 NET vakası dahil edildi. PET, BT görüntülemeleri ve TTF1, CDX2 gibi immünohistokimyasal boyanma sonuçları ile birlikte değerlendirilerek primerleri belirlenmeye çalışıldı. 21 NET vakasına ait H&E ve Ki67 boyalı camlar arşivden çıkarılarak yeniden

değerlendirildi ve morfolojik varyantlar saptandı. Birden fazla morfolojik varyantlara sahip vakalarda baskın olan varyant kaydedildi. Klasik morfoloji dışındaki morfolojik varyantlar; 1- agresif grup; hepatoid, onkositik, plazmasitoid/diskoheziv; 2- agresif olmayan grup; çalışmamızda bulunmamaktadır; 3- prognostik önemi belirsiz grup; psödoglandüler, olarak 3 grupta kategorize edildi. Nekroz olup/olmadığı kaydedildi. Mitoz; 1: <2/2mm<sup>2</sup>, 2: 2-20/2mm<sup>2</sup>, 3: >20/2mm<sup>2</sup>; Ki67 proliferasyon indeksi; 1: <%3, 2: %3-20, 3: >%20 cut-off değerlerine göre değerlendirildi ve Ki67 ile mitoz değerlerine göre grade belirlendi. Hastaların klinik verilerine ulaşarak genel sağkalımları, yaş, cinsiyet gibi demografik bilgiler kaydedildi. Tümörün primer lokalizasyonu ve morfolojik varyantlar; Ki67, mitoz, grade ve genel sağkalım değişkenleri ile karşılaştırıldı.

## Bulgular

NET vakalarının 14'ü erkek, 7'si kadın olup, yaş ortalamaları 56'dır. Primer lokalizasyonları; 11 pankreas, 5 akciğer, 2 rektum, 1 ince bağırsak, 2 bilinmeyen şeklindedir. Primer lokalizasyonlarının diğer değişkenlerle karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir. Primer lokalizasyonu akciğer ve ince bağırsak olanların tamamı, rektum olanların ise yarısı klasik morfolojiye sahip iken; pankreas olan vakalarda morfolojik varyantlar daha fazla çeşitlilik göstermektedir. Primer lokalizasyonuna göre grade, Ki67, mitoz ve nekroz değişkenleri arasında fark bulunmaktadır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

NET vakalarının 14'ü klasik (resim 1); 3'ü psödoglandüler (resim 2), 2'si diskohezif/plazmasitoid (resim 3a), 1'i onkositik (resim 3b), 1'i hepatoid (resim 3c) varyanttır. Morfolojik gruplara ayrıldığında 4 agresif, 3 prognostik önemi bilinmeyen vaka mevcuttur. Diğer değişkenlerle karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Agresif morfolojiye sahip vakalar ile prognostik önemi bilinmeyen ve klasik morfolojideki vakalar arasında; Ki67, mitoz, grade, nekroz ve genel sağkalım değişkenleri açısından farklılıklar saptandı. Ki67 ve grade değişkenlerine ait farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; p=0.007 ve p=0.007). Morfoloji grupları arasındaki bu farklılıklar, agresif morfolojinin kötü prognoz ile ilişkilendirilebileceğini gösterir niteliktedir.

Grade 1 olup karaciğer metastazı yapmış vakaların tamamı pankreas primerine sahip olup; 3'ü prognostik önemi bilinmeyen psödoglandüler morfolojide iken; 2'si klasik morfolojiye sahiptir.

## Tartışma

NET karaciğer metastazı saptanan hastalarda, pankreas en sık belirlenen primer lokalizasyondur (3, 4). Ancak, NET'lerin bir kısmı ileri evrede primeri bilinmeyen metastatik tümör şeklinde tanı alırlar (5, 6). Metastaz tanısını takiben, görüntüleme yöntemleri ve biyopsi örneklerinde uygulanan immünohistokimyasal boyamalar ile primerleri saptanır. Bunlara rağmen olguların %11-14'ünün primeri belirlenmemektedir (7). Bizim çalışmamızda da, en sık primer lokalizasyonu pankreas (%52, 3) olarak saptandı. Diğerinin primerleri ise, %23, 8

akciğer, %9, 5 rektum, %4, 7 ince bağırsak yerleşimlidir. PET, BT görüntülemeleri ve TTF1, CDX2 gibi immünohistokimyasal boyanma sonuçlarını değerlendirerek vakalarımızın %90, 5'inin primer lokalizasyonunu belirleyebildik. Fakat %9, 5'inin primer lokalizasyonuna dair bilgi elde edemedik.

Prognozun primer tümör lokalizasyonuna göre farklılık gösterdiği ve pankreas yerleşimli olanların daha kötü prognoza sahip oldukları düşünülmektedir (8, 9). Çalışmamızda, vakaların grade, mitoz, Ki67 proliferasyon indeksi ve nekroz durumları tümörün primer lokalizasyonuna göre değişkenlik göstermektedir. Fakat vaka sayımızın sınırlı olması nedeniyle prognostik sonuçları tam olarak anlayamamıştır. Daha fazla vaka içeren çok merkezli çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

NET'ler için prognostik önemi olduğu düşünülen diğer faktör de morfolojik özelliklerdir. Morfolojik özellikler ile bunların klinik seyirlerini karşılaştıran kapsamlı bir çalışmada, klasik morfoloji dışında 11 morfolojik varyant saptanmıştır. Bu morfolojik varyantlar prognostik davranışlarına göre anlamlı bulunan; agresif, agresif olmayan ve belirsiz şekilde tanımlanan 3 farklı kategoride gruplandırılmıştır (10). Biz de, vakalarımızı bu morfoloji kategorilerine göre gruplandırarak analiz ettik. Agresif morfolojiye sahip vakaların, klasik morfoloji ve önemi belirsiz morfoloji gösteren vakalara göre daha kısa sağ kalım ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu saptadık.

Morfolojik varyantlar, özellikle metastazlarda tanı gücünü oluşturabilir ve doğru tanı için akılda bulundurulmalıdır. Ancak, çalışmamızla da desteklediğimiz gibi morfolojik varyantların belirlenmesi prognostik değere sahiptir. Özellikle agresif morfolojiye sahip vakalarda daha yakın klinik takip gerekir (10).

Mevcut prognostik faktörlere ve yapılan araştırmalara rağmen, NET'lerin heterojen doğası klinikopatolojik açıdan zorluk teşkil etmektedir. Bunun belirgin bir örneği, düşük gradeli NET'lerin metastaz yapabilmesi ve grade bağımsız davranış sergileyebilmesidir. (11). Çalışmamızda da, karaciğer metastazı yapan NET'lerin %23, 8'i Grade 1 tümörlerdir. Bu tümörlerin tamamı pankreas primerine sahip olup; 3'ü prognostik önemi bilinmeyen psödoglandüler morfolojide iken; 2'si klasik morfolojidedir.

Bu verilere dayanarak; grade faktörünün tek başına prognozu ön görmede yetersiz kaldığını, primer lokalizasyonunun ve morfolojik varyantların prognozu tahmin etmeye katkı sağladığını düşünüyoruz. Ancak, tüm bunlar NET'lerin davranışını belirlemede yeterli değildir. Daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## Sonuç

Çalışmamızda NET'lerin belirgin farklılıklar gösteren geniş morfolojik spektruma sahip bir tümör grubu olduğunu ve %33'ünün klasik morfoloji dışında morfolojik patern sergilediğini saptadık. Farklı morfolojik varyantlara sahip olan metastatik tümörlerin primerinin anlamlı şekilde pankreas

olduğunu tespit ettik. Vaka sayımızın kısıtlılığına rağmen tümörün primer lokalizasyonunun ve morfolojik varyantının klinik seyir üzerine etkili olduğuna dair veriler elde ettik.

## Kaynaklar

1. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med*.2017 Oct;33 (5) :324-330. doi: 10.1159/000481390. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29177160; PMCID: PMC5697503.
2. Aysal, A., Agalar, C., Egeli, T. et al. Reconsideration of Clinicopathologic Prognostic Factors in Pancreatic Neuroendocrine Tumors for Better Determination of Adverse Prognosis. *Endocr Pathol* 32, 461–472 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12022-021-09687-w>
3. Shin Y, Ha SY, Hyeon J, Lee B, Lee J, Jang KT, Kim KM, Park YS, Park CK. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors with Liver Metastases in Korea: A Clinicopathological Analysis of 72 Cases in a Single Institute. *Cancer Res Treat*.2015 Oct;47 (4) :738-46. doi: 10.4143/crt.2014.224. Epub 2015 Feb 16. PMID: 25687852; PMCID: PMC4614220.
4. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, et al. Identification of Unknown Primary Tumors in Patients With Neuroendocrine Liver Metastases. *Arch Surg*.2010;145 (3) :276–280. doi:10.1001/archsurg.2010.10
5. Selberherr, A., Koperek, O., Riss, P. et al. Neuroendocrine Liver Metastasis—a Specific Set of Markers to Detect Primary Tumor Sites. *Endocr Pathol* 30, 31–34 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12022-018-9558-z>
6. Trikalinos, N. A., Tan, B. R., Amin, M. et al. Effect of metastatic site on survival in patients with neuroendocrine neoplasms (NENs). An analysis of SEER data from 2010 to 2014. *BMC Endocr Disord* 20, 44 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0525-6>
7. Geramizadeh B, Kashkoe A, Malekhosseini SA. Liver Metastasis of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: A Single Center Experience. *Hepat Mon*.2016 Apr 30;16 (5) :e37293. doi: 10.5812/hepatmon.37293. PMID: 27330538; PMCID: PMC4912693.
8. Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J, Kornasiewicz O, Plöckinger U. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB (Oxford)*.2010 Aug;12 (6) :361-79. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00175.x. PMID: 20662787; PMCID: PMC3028577.
9. Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J, Kornasiewicz O, Plöckinger U. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB (Oxford)*.2010 Aug;12 (6) :361-79. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00175.x. PMID: 20662787; PMCID: PMC3028577
10. Xue Y, Reid MD, Pehlivanoglu B, Obeng RC, Jiang H, Memis B, Lui SK, Sarmiento J, Kooby D, Maithe SK, El-Rayes B, Basturk O, Adsay V. Morphologic Variants of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Clinicopathologic Analysis and Prognostic Stratification. *Endocr Pathol*.2020 Sep;31 (3) :239-253. doi: 10.1007/s12022-020-09628-z. PMID: 32488621.
11. Araujo PB, Cheng S, Mete O, Serra S, Morin E, Asa SL, Ezzat S. Evaluation of the WHO 2010 grading and AJCC/UICC staging systems in prognostic behavior of intestinal neuroendocrine tumors. *PLoS One*.2013 Apr 19;8 (4) :e61538. doi: 10.1371/journal.pone.0061538. PMID: 23620762; PMCID: PMC3631242.

PBS-066 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi]

## KOLON ADENOKARSİNOMLARINDA CD163 EKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Ramazan Oğuz Yüceer<sup>1</sup>, Mehmet Kıran<sup>2</sup>, Kamuran Yüceer<sup>3</sup>, Nermin Karahan<sup>4</sup>, Altuğ Şenol<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü

<sup>2</sup>Isparta Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü

<sup>3</sup>Bingöl Karlıova Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü

<sup>4</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

<sup>5</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

### ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Kolorektal kanserler, dünya çapında sık görülen ve yüksek ölüm oranlarına sahip kanserlerden biridir. İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile immünoterapi, son zamanlarda kanser tedavisinde önemli bir role sahiptir. İmmünoterapinin etkisi tümör mikroçevresindeki özellikle M2 makrofajları tarafından düzenlenir. Çalışmamızda kolon adenokarsinomlarında immünohistokimyasal yöntemle CD163 ekspresyonunun klinikopatolojik verilerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışmamızda Ocak 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında bölümümüzde kolon adenokarsinom tanısı alan hastaların yaş, cinsiyet, tümör boyutu, histolojik derece, patolojik Tümör evresi ( pT), lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu, lenf nodu tutulumu, uzak organ metastaz varlığı ve müsinöz komponent gibi klinikopatolojik verileri ile CD163 ekspresyonunun ilişkisi değerlendirildi. CD163 ekspresyon yoğunluğu ve yaygınlığı çarpılıp h değeri elde edildi. H değeri sonucu düşük ve yüksek ekspresyon olarak gruplandı. İstatistiksel analiz için IBM SPSS ver.26.0 kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza 50 hasta dahil edilmiş olup 10 hasta eksik verileri nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Kırk hastanın 43 (%82.5)' ünü erkek, 7 (%12.5)' sini kadın cinsiyet oluşturmaktadır. Ortalama yaş 61.9±13.8 (19-86)' dir. Ortalama tümör boyutu 53±28.6 (3-155) mm' dir. En sık histolojik derece 2 (%62.5) olup en az derece 3 (10)'dür. pT1 evresi olan 1 (%2.5), pT2 olan 4 (%10), pT3 olan 33 (%82.5) ve pT4 olan 2 (%5) hasta vardı. Hastaların 26 (%65)' sinda vasküler invazyon, 19 (%47.5)' unda perinöral invazyon izlendi. Yirmi bir hastada lenf nodunda metastaz, 6 hastada ise uzak organ (4' ü karaciğer, 1' i akciğer ve 1' i plevra) metastazı görüldü. Tümörlerin 30 (% 75)' u sol ve 10 (%25)' u sağ kolon yerleşimlidir. On bir hastada müsinöz komponent eşlik ettiği saptandı. İntratümöral ve peritümöral stromada CD163 ile makrofajlarda ekspresyon izlendi. Çalışmamızda 23 (%57.5) düşük, 17 (%42.5) yüksek ekspresyon izlendi. CD163 ekspresyonu ile klinikopatolojik veriler arasından lenfovasküler ve perinöral invazyon ile lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu (p<0.05). Diğer veriler arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

**Tartışma ve Sonuç:** Makrofajla ilişkili bir molekül olan CD163'ün solid tümörlerde prediktif bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda yüksek CD163 ekspresyonunun kötü prognoza ilişkili olabileceği bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Kolon, adenokarsinom, CD163, makrofaj, immünohistokimya

### Giriş

Kolorektal (KRK) kanser dünya çapında kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır ve tüm maligniteler arasında beşinci en yüksek ölüm oranına sahiptir (1). Son zamanlarda kolon kanseri genç vakalar arasında artan insidans ve mortaliteye sahiptir. Kolon kanseri hastalarının %30-50'sinde tedaviden sonraki beş yıl içinde nüks veya metastaz görülmektedir (2, 3). İmmünoterapi kolon kanseri için yenilikçi bir tedavi seçeneğidir ancak hastaların az bir kısmında immünoterapötik yanıtın belirteci olan mikrosatellit instabilitesi (MSİ) veya artan tümör mutasyon yükü (TMY) görülür.

Kolon kanseri genetik ve fenotipik heterojenitenin yanı sıra stromal hücreler, immün hücreler, damar sistemi ve diğer aselüler hücre dışı matris bileşenlerinin karışımlarını içeren karmaşık bir tümör mikroçevre ortamı (TMO)'dan oluşur (4). TMO' nı infiltre eden makrofajlar, tümörle ilişkili makrofajlar (TİM) olarak tanımlanır. Proinflamatuvar M1 makrofajlara (klasik tip) ve anti-inflamatuvar M2 makrofajlara (alternatif tip) olarak ayrılırlar. Özellikle M2 TİM'ler anjiyogenezi, yara iyileşmesini ve tümör büyümesini destekler. M2 TİM'lerin tümör adacıklarına ve tümör stromasına yüksek oranda infiltrasyonunun, genel sağ kalımın azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (5-7).

M1 ve M2 TİM'leri tanımlamak için kullanılan immünohistokimyasal belirteçler, TİM değerlendirmesinin ana unsurlarıdır. M1 TİM'ler için bazı yaygın belirteçler HLA-DR, iNOS ve pSTAT1; M2 TİM'ler için ortak belirteçler CD206, CD204 ve CD163'tür (8).

Bu çalışmada, cerrahi olarak rezeke edilen kolon adenokarsinomlarında TİM'lerin prognozu tahmin etmede yararlı bir belirteç olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

#### Hastalar ve Doku Örnekleri

Çalışmada 2020-2021 yılları arasında tanı almış cerrahi olarak rezeke edilen 50 kolon adenokarsinom olgusu dahil edildi. Hastalara ait yaş, cinsiyet, tümör boyutu, histolojik derece, patolojik Tümör evresi ( pT), lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu, lenf nodu tutulumu, uzak organ metastaz varlığı ve müsinöz komponent gibi klinikopatolojik verileri retrospektif olarak taranarak elde edildi.

Tüm olguların Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı kesitleri DSÖ 2019 kolon ve rektum tümör sınıflamasına göre invazyon durumu açısından ve TNM sistemine göre patolojik tümör (pT) evrelemesi yönünden tekrar değerlendirildi (9).



### İmmünohistokimyasal inceleme ve değerlendirme

Belirlenmiş olan parafin bloklardan pozitif şarjlı lamlara 4 µm kalınlığında bir lama iki farklı dokunun birer kesiti olmak üzere kesitler alındı. Lizinli lamlara alınan doku örnekleri deparafinizasyon için 60 C'de 8 saat etüvde bekletildi.

CD163 (klon: MD171R, 1/150 dilüsyon, Medaysis, USA) primer antikoru kullanılarak Dako-Omnis tam otomatize boyama cihazında Agilent sekonder kitleri kullanılarak yapıldı. Pozitif dış kontrol olarak dalak dokusu kullanıldı.

İmmünohistokimyasal değerlendirme üç deneyimli patoloğ tarafından bağımsız olarak değerlendirildi. Patoloğlar hastaların klinikopatolojik verileri hakkında bilgilendirilmedi. CD163'ün ekspresyonu, granüler sitoplazmak veya membranöz boyanma olarak değerlendirildi (Resim). CD163 ekspresyon yoğunluğu ve yaygınlığı çarpılıp H değeri elde edildi. H değeri sonucu düşük ve yüksek ekspresyon olarak gruplandı (10).

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnow/Sharpi-Wilk testleri) ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma olarak verildi. Tümöröl olgulara ait klinikopatolojik veriler ile CD163 ekspresyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Mann Whitney U, Pearson Ki kare, Kruskal Wallis ve Post hoc testleri kullanıldı. p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

### Etik kurul onayı

Çalışma için gerekli etik kurul onayı, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 17/02/2021 tarihinde 93 sayılı rapor ile alındı.

### Bulgular

Çalışmamıza 50 hasta dahil edilmiş olup 10 hasta eksik verileri nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Kırk hastanın 43 (%82.5)'ünü erkek, 7 (%12.5)'sini kadın cinsiyet oluşturmaktadır. Ortalama yaş 61.9±13.8 (19-86)'dir. Ortalama tümör boyutu 53±28.6 (3-155) mm'dir. En sık histolojik derece 2 (%62.5) olup en az derece 3 (10)'dür. pT1 evresi olan 1 (%2.5), pT2 olan 4 (%10), pT3 olan 33 (%82.5) ve pT4 olan 2 (%5) hasta vardı. Hastaların 26 (%65) 'sında vasküler invazyon, 19 (%47.5)'unda perinöral invazyon izlendi. Hastalara ait klinik ve demografik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların 23 (%57.5)'ünde düşük, 17 (%42.5)'sinde yüksek ekspresyon izlendi. CD163 ekspresyonu ile klinikopatolojik veriler arasından lenfovasküler ve perinöral invazyon ile lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu (p<0.05). Diğer veriler arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05). CD163 ekspresyonu ile klinikopatolojik veriler arasındaki ilişki Tablo 2'de özetlenmiştir.

### Tartışma

Bu çalışmada KRK dokularında CD163+ TİM infiltrasyonunun KRK hastalarının prognozu üzerindeki etkilerini değerlendirdik. CD163 ile yüksek ekspresyonlu TİM infiltrasyonu olan KRK hastalarının, yüksek ekspresyonlu TİM infiltrasyonu olan hastalara göre daha kötü prognoza sahip olduğunu gösterdi.

Yapılan çalışmalarda, tümör dokularındaki yüksek yoğunluklu TİM'lerin özefagus kanseri (10) meme kanseri (11), karaciğer kanseri (12), ve mesane kanserinde (13) düşük hayatta kalma oranlarıyla ve kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda Herrera ve ark.'nın sonuçlarına benzer olarak KRK hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koydu (14). Ancak bir meta-analizde, CD163+ TİM infiltrasyonunun KRK hastalarında 5 yıllık sağ kalımda bağımsız risk faktörü olduğunu gösterdi (15). Shabo ve ark. tümör stromasındaki makrofaj yoğunluğunun kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterdi (16).

Ancak yapılan çalışmalara rağmen TİM infiltrasyonu ile KRK hastalarının prognozu arasındaki ilişki hala belirsizdir (17).

Araştırmamızın bazı sınırlılıkları vardı. İlk olarak değerlendirilen popülasyon büyüklüğü küçüktü ve tarih aralığının kısa retrospektif olmasıydı. İkincisi, sağ kalım verilerine ulaşılmadığı için genel ve hastalısız sağ kalım değerlendirilemedi.

Sonuç olarak sonuçlarımız yüksek CD163 ekspresyonu prognostik faktörler (lenfovasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu) için prediktif faktörler olduğunu gösterdi. Bu nedenle, M2 TİM'lerin cerrahi olarak rezeke edilmiş KRK hastalarda prognoz için bir belirteç olabileceğini öneriyoruz.

### Yazar Katkıları

Tüm yazarların çalışmadaki verilere tam erişimi vardı ve verilerin bütünlüğü ve veri analizinin doğruluğu konusunda sorumluluk üstleniyorlardı. Kavramsallaştırma: Ramazan Oğuz Yüceer, Mehmet Kıran, Kamuran Yüceer, Nermin Karahan, Altuğ, Şenol. Araştırma: Ramazan Oğuz Yüceer, Mehmet Kıran, Kamuran Yüceer, Nermin Karahan, Altuğ, Şenol Biçimsel Analiz: Ramazan Oğuz Yüceer, Mehmet Kıran, Kamuran Yüceer, Kaynaklar: Ramazan Oğuz Yüceer. Yazan – orijinal taslak: Ramazan Oğuz Yüceer,. Yazma-inceleme ve düzenleme: Ramazan Oğuz Yüceer, Mehmet Kıran, Kamuran Yüceer. Görselleştirme: Ramazan Oğuz Yüceer, Mehmet Kıran, Kamuran Yüceer

### Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan ederler.

### Kaynaklar

1. Morgan, E., Arnold, M., Gini, A., Lorenzoni, V., Cabasag, C. J., Laversanne, M.,... & Bray, F. (2023). Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. Gut, 72 (2), 338-344.

2. Kasi PM, Shahjehan F, Cochuyt JJ, Li Z, Colibaseanu DT, Merchea A. Rising Proportion of Young Individuals With Rectal and Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer*.2019 Mar;18 (1) :e87-e95. doi: 10.1016/j.clcc.2018.10.002. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30420120.
3. Schmoll, H. J., Van Cutsem, E., Stein, A. E. S. M. O., Valentini, V., Glimelius, B., Haustermans, K.,... & Cervantes, A. (2012). ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Annals of oncology*, 23 (10), 2479-2516.
4. Wang, M., Zhao, J., Zhang, L., Wei, F., Lian, Y., Wu, Y.,... & Guo, C. (2017). Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *Journal of Cancer*, 8 (5), 761.
5. Jayasingam SD, Citartan M, Thang TH, Mat Zin AA, Ang KC, Ch'ng ES. Evaluating the Polarization of Tumor-Associated Macrophages Into M1 and M2 Phenotypes in Human Cancer Tissue: Technicalities and Challenges in Routine Clinical Practice. *Front Oncol*.2020 Jan 24;9:1512. doi: 10.3389/fonc.2019.01512. PMID: 32039007; PMCID: PMC6992653.
6. Qiu SQ, Waaijer SJH, Zwager MC, de Vries EGE, van der Vegt B, Schröder CP. Tumor-associated macrophages in breast cancer: Innocent bystander or important player? *Cancer Treat Rev*.2018 Nov;70:178-189. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.08.010. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30227299.
7. Li J, Xie Y, Wang X, Li F, Li S, Li M, Peng H, Yang L, Liu C, Pang L, Zou H, Zhao J, Qi Y, Cao Y, Hu J. Prognostic impact of tumor-associated macrophage infiltration in esophageal cancer: a meta-analysis. *Future Oncol*.2019 Jul;15 (19) :2303-2317. doi: 10.2217/fon-2018-0669. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31237146.
8. Stifano G, Christmann RB. Macrophage Involvement in Systemic Sclerosis: Do We Need More Evidence? *Curr Rheumatol Rep*.2016 Jan;18 (1) :2. doi: 10.1007/s11926-015-0554-8.
9. WHO Classification of Tumours Editorial Board: 5th edWHO Classification of Tumours of the Digestive System2019. IARCLyon
10. Li J, Xie Y, Wang X, Li F, Li S, Li M, Peng H, Yang L, Liu C, Pang L, Zou H, Zhao J, Qi Y, Cao Y, Hu J. Prognostic impact of tumor-associated macrophage infiltration in esophageal cancer: a meta-analysis. *Future Oncol*.2019 Jul;15 (19) :2303-2317. doi: 10.2217/fon-2018-0669. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31237146.
11. Yang M, Li Z, Ren M, Li S, Zhang L, Zhang X, Liu F. Stromal Infiltration of Tumor-Associated Macrophages Conferring Poor Prognosis of Patients with Basal-Like Breast Carcinoma. *J Cancer*.2018 Jun 6;9 (13) :2308-2316. doi: 10.7150/jca.25155. PMID: 30026826; PMCID: PMC6036715.
12. Yang Y, Ye YC, Chen Y, Zhao JL, Gao CC, Han H, Liu WC, Qin HY. Crosstalk between hepatic tumor cells and macrophages via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling promotes M2-like macrophage polarization and reinforces tumor malignant behaviors. *Cell Death Dis*.2018 Jul 18;9 (8) :793. doi: 10.1038/s41419-018-0818-0. PMID: 30022048; PMCID: PMC6052107.
13. Martínez VG, Rubio C, Martínez-Fernández M, Segovia C, López-Calderón F, Garin MI, Teijeira A, Munera-Maravilla E, Varas A, Sacedón R, Guerrero F, Villacampa F, de la Rosa F, Castellano D, López-Collazo E, Paramio JM, Vicente Á, Dueñas M. BMP4 Induces M2 Macrophage Polarization and Favors Tumor Progression in Bladder Cancer. *Clin Cancer Res*.2017 Dec 1;23 (23) :7388-7399. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1004. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28928159.
14. Herrera M, Herrera A, Domínguez G, Silva J, García V, García JM, Gómez I, Soldevilla B, Muñoz C, Provencio M, Campos-Martin Y, García de Herreros A, Casal I, Bonilla F, Peña C. Cancer-associated fibroblast and M2 macrophage markers together predict outcome in colorectal cancer patients. *Cancer Sci*.2013 Apr;104 (4) :437-44. doi: 10.1111/cas.12096. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23298232; PMCID: PMC7657228.
15. Li J, Li L, Li Y, Long Y, Zhao Q, Ouyang Y, Bao W, Gong K. Tumor-associated macrophage infiltration and prognosis in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*.2020 Jul;35 (7) :1203-1210. doi: 10.1007/s00384-020-03593-z. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32303831.
16. Shabo I, Olsson H, Elkarim R, Sun XF, Svanvik J. Macrophage Infiltration in Tumor Stroma is Related to Tumor Cell Expression of CD163 in Colorectal Cancer. *Cancer Microenviron*.2014 Aug;7 (1-2) :61-9. doi: 10.1007/s12307-014-0145-7. Epub 2014 Apr 28. PMID: 24771466; PMCID: PMC4150873.
17. Yang C, Wei C, Wang S, Shi D, Zhang C, Lin X, Dou R, Xiong B. Elevated CD163<sup>+</sup>/CD68<sup>+</sup> Ratio at Tumor Invasive Front is Closely Associated with Aggressive Phenotype and Poor Prognosis in Colorectal Cancer. *Int J Biol Sci*.2019 Mar 10;15 (5) :984-998. doi: 10.7150/ijbs.29836. PMID: 31182919; PMCID: PMC6535793.

#### PBS-067 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi]

### GRANÜLOMATÖZ GASTRİT: HELİCOBAKTER PYLORİ VE GRANÜLOMATÖZ HASTALIKLAR İLE İLİŞKİSİ

*Gizem Kat Anıl<sup>1</sup>, Kadir Uluç Anıl<sup>2</sup>, Sevinc Hallac Keser<sup>1</sup>, Didem Canoglu<sup>1</sup>, Nagehan Ozdemir Barisik<sup>1</sup>, Begüm Yeni Erdem<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul

#### ÖZET

**Amaç:** Granüloamatöz gastrit (GG) mide biyopsilerinde görülme insidansı %0, 5'in altında olan, sıklıkla non-nekrotizan ve multipl granüloamlarla karakterize bir hastalıktır. GG'ye yol açabilen hastalıklar arasında en sık Crohn, sarkoidoz ve enfeksiyonlar yer almaktadır. Özellikle parsiyel gastrektomili hastalarda yabancı cisim ilişkili granüloamlar da görülebilmektedir. Araştırmalara rağmen sebebin bulunamadığı olgular idiyopatik GG olarak adlandırılır. Helicobakter pylori'nin (HP) GG'ye yol açabilen açamadığı tartışmalı olup, GG serilerinde bildirilen HP oranı %10-90 arasında değişmektedir. Amacımız GG tanısı verdiğimiz olguların histopatolojik ve klinik özelliklerine göre altta yatan sebebin öngörülüp öngörülemediği ve GG'ye yol açabilecek etiyolojik faktörlerin belirlenmesiydi.

**Gereç ve Yöntem:** 2018-2023 yılları arasında merkezimizde GG tanısı alan olgulara ait H&E ve giemsa boyalı lamalar arşivden çıkarılıp, retrospektif olarak yeniden incelendi. Hastaların klinik verileri hasta dosyalarından ve hastalarla görüşülerek elde edildi.

**Bulgular:** On sekiz GG olgusundan dördü erkekti (%22, 22). Yaş aralığı 16-74; ortalaması 51, 33'tü. Histopatolojik incelemede 15 hastada aktif gastrit (%83, 33), 10 hastada luminal yüzeyde HP (%55, 55) görüldü. Granülomlar 15 hastada antrum, 3 hastada korpus yerleşimliydi. Hepsisi non-nekrotizan, sekizi multipl, dördü gevşek, 13'ü ise forme yapıdaydı. Yabancı cisim ve mikroorganizmaya rastlanmadı. Bir hastanın Crohn, iki hastanın sarkoidoz tanısı olduğu öğrenildi. Bir hasta ise parsiyel gastrektomiliydi. Dört hastanın uzun süreli ishal ve kabızlık şikayetleri olmasına rağmen herhangi bir tanısı yoktu. Crohn tanılı hasta serinin en genç hastasıydı. Granülomu antrum yerleşimli, tek ve gevşek yapıdaydı. Sarkoidoz tanılı olguların yaşları ise serimizin ortalamasının üstündeydi (65 ve 73). Granülomlar bir olguda korpus yerleşimli, ikisinde multipl ve formeydi. İshal ve kabızlık şikayetleri olan dört hastanın yaş ortalaması 35, 5'ti. Granülomları antrum yerleşimli, üç olguda tek, hepsinde forme yapıdaydı.

**Sonuç:** GG olgularının yaklaşık dörtte birinde altta yatan sebep bulunamamakta ve idiyopatik GG tanısı verilmektedir. Biz olgularımızın yarısından çoğunda luminal yüzeyde HP saptayarak, direkt olmasa da farklı mekanizmalarla granüloma yol açabileceği kanısındayız. Özellikle genç yaşta idiyopatik GG tanısı alan olguların ise ileride Crohn tanısı alabildiği bildirilmektedir. Bu olguların Crohn açısından takibi önerilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Granülatöz gastrit, Helicobakter pylori, Crohn, Sarkoidoz

## Giriş ve Amaç

Rutinde mide endoskopik biyopsilerinde en sık karşılaştığımız non-neoplastik durumlar Helicobakter pylori (HP) enfeksiyonu, reaktif (kimyasal) gastropati ve otoimmün gastrit olmaktadır. Bu biyopsiler değerlendirilirken baskın inflamatuvar hücreler, lokalizasyon, yaygınlık (fokal/diffüz) ve eşlik eden diğer bulgular aracılığıyla etyoloji hakkında yorum yapılabilmektedir. Bu da klinikte hastaların yönetimi ve tedavisini etkilemektedir.

Granülatöz inflamasyon inatçı enfeksiyonlar, bir ajana uzun süre maruziyet ve otoimmün hastalıklar gibi durumlarda ortaya çıkabilen spesifik bir kronik inflamasyon paternidir (1). Granülatöz reaksiyonda baskın hücreler T lenfosit ve makrofajlar olup bu reaksiyonlara nekroz eşlik edebilir. Oluşan granülom yapıları antijenlere karşı bir savunma mekanizması olarak değerlendirilmektedir.

Granülatöz gastrit (GG) mide biyopsilerinde görülme insidansı %0, 5'in altında olan, sıklıkla non-nekrotizan ve multipl granülomlarla karakterize bir hastalıktır (2). Spesifik bir endoskopik bulgusu yoktur. GG'ye yol açabilen hastalıklar arasında enfeksiyonlar, tümörler ve inflamatuvar hastalıklar yer almaktadır. Çoğu durumda ise klinik ve laboratuvar bilginin yeterli olmaması nedeniyle sebep bulunamamaktadır.

Enfeksiyöz etkenler arasında bakteriler (tüberküloz, sifiliz, Whipple hastalığı), fungal organizmalar (histoplazmoz ve aspergilozis) ve parazitler (anisakis spp. ve strongyloides stercoralis enfestasyonları) gösterilmiştir (3). Tümörler içerisinde

epitelyal, özellikle müsin üreten adenokarsinomlar ve lenfoid maligniteler granülom oluşumuna sebep olabilmektedir. Bildirilen diğer hastalıklar arasında Crohn hastalığı, sarkoidoz, kronik granülatöz hastalık ve vaskülitler bulunmaktadır. Aktif ülseri olan hastalarda yiyecek partiküllerinin indüklediği granülomlar ortaya çıkabilir. Yabancı cisim ilişkili granülomlara ise özellikle parsiyel gastrektomili hastalarda sütür ilişkili olarak sıkça rastlanılabilmektedir. Tüm bu nedenler arasında klinikte en sık rastlanılanlar ise Crohn, sarkoidoz ve enfeksiyonlardır. Araştırmalara rağmen sebebin bulunamadığı olgular idiyopatik GG olarak adlandırılır (4).

HP'nin GG'ye yol açıp açmadığı tartışmalı olup GG serilerinde bildirilen HP oranı %10-90 arasında değişmektedir (5). Bu oranların hem alınan biyopsi sayısına hem de serilerdeki proton pompa inhibitör (PPI) kullanımındaki yaygınlığa bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir. Yalnızca bir mide bölgesinden alınan örnekte yanlış negatiflik oranı, antrum için %15, korpus için %20 civarındadır (6). PPI kullanan hastalarda organizma oksintik mukozaya sınırlı olabilmekte ve bu hastalarda oldukça az sayıdaki organizma sıklıkla yalnızca pariyetal hücrenin kanalikülünde görülebilmektedir.

Bizim bu retrospektif derlemedeki amacımız GG tanısı verdiğimiz olguların histopatolojik ve klinik özelliklerine göre altta yatan sebebin öngörülüp öngörülemediği ve serimizde GG'ye yol açan etyolojik faktörlerin belirlenmesiydi.

## Gereç ve Yöntem

2018-2023 yılları arasında merkezimizde incelenen 6895 mide endoskopik biyopsi içerisinde GG tanısı alan olgulara ait H&E ve giemsa boyalı lamalar arşivden çıkarılıp, retrospektif olarak yeniden incelendi. Hastalara ait klinik veriler hasta dosyalarından ve hastalarla görüşülerek elde edildi.

## Bulgular

On sekiz GG olgusu tespit edildi. Serimizde insidans %0, 26 olarak bulundu. Tüm olguların dispepsi ve/veya epigastrik ağrı şikayetiyle endoskopik incelemeye alındığı öğrenildi. Dört hasta erkek (%22, 22), 14 hasta kadındı (%77, 78). Yaş aralığı 16-74; ortalaması 51, 33'tü. Hastaların endoskopilerinde mukozada hiperemi ve ödem saptanmıştı. Bir hastada mukozadan kabarık 0, 5 cm'lik lezyon ve bir hastada 0, 3 cm'lik alanda erozyon mevcuttu. İki hastada da multipl granülomlar görüldü. On iki hastanın hem korpus hem antrum biyopsisi mevcuttu. Altı hastadan sadece antrum biyopsisi alınmıştı. Histopatolojik incelemede 15 hastada aktif gastrit (%83, 33), 10 hastada luminal yüzeyde HP (%55, 55) saptandı. Granülomlar 15 hastada antrum, 2 hastada korpus ve 1 hastada ise hem antrum hem de korpus yerleşimliydi. Granülomların tamamı non-nekrotizan, sekizi multipl, dördü gevşek, 13'ü ise forme yapıdaydı. Granülomlar içerisinde yabancı cisim ve mikroorganizmaya rastlanmadı.

Bir hastanın Crohn, iki hastanın sarkoidoz tanısı olduğu öğrenildi. Bir hasta ise parsiyel gastrektomiliydi. Crohn tanılı hasta serinin en genç hastasıydı ve kadındı. Granülomu antrum yerleşimli, tek ve gevşek yapıdaydı. Hastanın biyopsisinde



luminal yüzeyde HP saptanmadı. Sarkoidoz tanılı hastaların ikisi de kadın, yaşları ise serimizin ortalamasının üstündeydi (65 ve 73). Hastalardan birinde granülomlar korpis yerleşimli olup her ikisinde de multipl ve formeydi. Her iki hastada da hafif şiddette HP tespit edilmişti. Crohn tanısı olan hastanın kontrol biyopsisi yapılmış, bu biyopside granülom yapısı ve HP saptanmamıştı.

Yaş ortalaması 35, 5 olan dört hastanın uzun süreli ishal ve kabızlık şikayetleri olmasına rağmen herhangi bir tanısı yoktu. Granülomlar üç olguda tek, bir olguda multipl sayıda olup hepsinde antrum yerleşimli ve forme yapıdaydı. Dört hastada da HP pozitifliği.

HP saptanan hastalarda Sydney protokolüne göre HP yoğunluğu bir hastada ağır, bir hastada orta şiddette olmak üzere diğer hastalarda hafif şiddetteydi. HP gastriti olan hastaların üçünde multipl granülom formasyonları mevcuttu. Üç hastaya HP eradikasyon tedavisi verildiği, hastaların şikayetlerinin gerilediği ve kontrol biyopsisinin alınmadığı öğrenildi.

### Tartışma ve Sonuçlar

Literatüre göre GG olgularının yaklaşık dörtte birinde altta yatan sebep bulunamamakta ve bu hastalara idiyopatik GG tanısı verilmektedir (4). İdiyopatik GG terimi kullanılırken dikkatli olunmalıdır. GG, özellikle Crohn veya enfeksiyonun ilk belirtisi olabilir. Özellikle genç yaşta GG tanısı alan olguların ileride Crohn tanısı alabildiği bildirilmektedir (5). Bu olguların Crohn açısından takibi önerilebilir. Serimizde takiben Crohn tanısı alan olgu olmamakla birlikte, en genç hasta Crohn tanılıydı. HP'yi GG'ye yol açan bir etken olarak saydığımızda ise idiyopatik GG oranımız %38'di.

Sarkoidoz tanılı hastaların yalnızca %4'ünün mide biyopsisinde granüloma rastlandığı belirtilmekle birlikte bu hastalarda midede atlamalı mukozal tutulum olabileceği ve biyopsilerin hatalı negatif sonuç verebileceği de akılda tutulmalıdır (7). Gastrointestinal sistemde en sık mideyi tutan sarkoidozun diğer organ tutulumları olmadan mideden başlaması ise oldukça nadirdir (7). Bizim de serimizde sarkoidoz tanılı iki hastanın mide biyopsisinden önce tanısı konulmuştu.

Histopatolojik incelemelerde enfeksiyöz etken ve yabancı cisim görülebilmesi dışında granülom etyolojisine yönelik patognomonik bulgu olmamakla birlikte, histiyositik dev hücre içeren çok sayıda granülomun görülmesi sarkoidozu; küçük boyutlu ve gevşek yapıda granülomların görülmesi Crohn'u akla getirmelidir. Klinik tabloya göre bu kuşku belirtilebilir ve klinik yönlendirilebilir.

Granülomlar sağlıklı bireylerin mide biyopsilerinde de karışımıza çıkabildiği için HP gastritli bireylerde saptanan granülomların bakteri kaynaklı mı insidental bulgu mu olduğu konusu tartışmalıdır. Liang ve ark.269 vakalı GG serilerinde 220 vakada Crohn, sarkoidoz veya tüberküloz tespit etmiştir (6). Bu vakaların yalnızca %4'ünde HP gastritinin eşlik ettiğini, GG saptanmayan mide biyopsilerinde ise HP gastritinin %10 olduğunu söylemişlerdir. Öte yandan etyolojinin tespit edilemediği 49 GG vakasında HP gastrit oranı %26'dır. Biz

olgularımızın yarısından çoğunda luminal yüzeyde HP saptayarak, direkt olmasa da farklı mekanizmalarla granüloma yol açabileceği kanısındayız. Ayrıca dispeptik şikayetler nedeniyle sık kullanımı olan PPI'ların da HP saptanabilirliğini azaltması sebebiyle tespit edebildiğimizden daha fazla HP gastritli olgu olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda granümatöz gastrit vakalarının etyolojisini ve mide biyopsilerinde gördüğümüz granülomların eşlik eden diğer hastalıkların ipucusu olabileceğini irdelemeye çalıştık. Daha geniş hasta serilerinde GG hakkında hastaların kliniğine ışık tutabilecek yeni bilgiler elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

### Kaynaklar

1. Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.2017;7:1-12.
2. Renault M, Goodier A, Subramony C, Hood B, Bishop P, Nowicki M. Age-related differences in granulomatous gastritis: a retrospective, clinicopathological analysis. J Clin Pathol.2010;63(4):347-350.
3. Niitsu H, Tanabe K, Tokumoto N, Suzuki T, Tanaka A, Arihiro K, Ohdan H. Idiopathic granulomatous gastritis resembling a gastrointestinal stromal tumor. Case Rep Gastroenterol.2012;6(2):502-509.
4. Ectors NL, Dixon MF, Geboes KJ, Rutgeerts PJ, Desmet VJ, Vantrappen GR. Granulomatous gastritis: a morphological and diagnostic approach. Histopathology.1993;23(1):55-61.
5. Liang Y, Cui S, Polydorides AD. Clinicopathological characteristics and aetiological factors of granulomatous gastritis. Histopathology.2021;79(6):1040-1050.
6. El-Zimaity H, Riddell RH. Beyond Helicobacter: dealing with other variants of gastritis—an algorithmic approach. Histopathology.2021;78(1):48-69.
7. Hassan D, Weit N, Patel N. Symptomatic gastric sarcoidosis in a patient with pulmonary and neurosarcoidosis: a case report. Am J Case Rep.2022;23:e936578.

PBS-068 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

### KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA HER-2 EKSPRESYONUN MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE DURUMU VE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: ÖN ÇALIŞMA

*Sibel Demir Keçeci<sup>1</sup>, Anıl Aysal Ağalar<sup>2</sup>, Burçin Pehlivanoglu<sup>2</sup>, Şadiye Mehtat Ünlü<sup>3</sup>, Özgül Sağol<sup>2</sup>, Tayfun Bişkin<sup>4</sup>, Selman Sökmen<sup>4</sup>, Sülen Sarıglu<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Patoloji Anabilim Dalı, İzmir; Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü, Manisa

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Patoloji Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD, İzmir

<sup>3</sup>Memorial Sağlık Grubu Hastaneleri, Patoloji Departmanı, İstanbul

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, İzmir

**ÖZET**

**Amaç:** Kolorektal karsinomlarda bir tedavi hedefi olan Her-2 ekspresyonunun düşük sıklığı nedeniyle, hedef hasta popülasyonunu daraltmak ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi değerlendirmek prognostik biyobelirteç olarak anlamlı olup olması açısından önem kazanmaktadır. KRK'larda mikrosatellit instabilite durumu, KRAS, NRAS ve BRAF mutasyonları ve sağ ve sol kolon dağılımı başta olmak üzere diğer klinikopatolojik parametrelerle Her-2 ekspresyonunun ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Dokuz Eylül Üniversitesinde patoloji anabilim da 2018-2023 yılları arasında kolorektal karsinom olgularında Her-2 ekspresyonu değerlendirilen 270 olgunun klinikopatolojik özellikleri, immünohistokimyasal olarak MSI durumları ve KRAS; NRAS ve BRAF mutasyonları retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik olarak cinsiyet, evre, primer ve metastatik örnekler, sağ ve sol kolon, metastatik ve nonmetastatik hastalar ile histopatolojik olarak differansiasyon, lenfovasküler ve perinöral invazyon, ektramural yayılım, tümör tomurcuklanması, lenfositik yanıt ve desmoplazi gibi özellikler ile Her-2 ekspresyonu istatistiksel olarak analiz edildi.

**Bulgular:** 2018-2023 yılları arasında Her-2 ekspresyonu değerlendirilen 270 olgunun 16'sında (%5.9) Her-2 pozitifliği mevcuttu. SISH ile değerlendirilen 10 olgudan 1 olguda polizomu saptandı. Her-2 (+) ve (-) olgular arasında cinsiyet, primer ve metastaza ait tümör örnekleri, metastatik ve nonmetastatik hastalar, sağ ve sol kolon lokalizasyonu ve tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Her-2 pozitif olgular arasında 1 olgu MSI-düşük ve 15 olgu mikrosatellit stabildi. KRAS; NRAS ve BRAF mutasyonu değerlendirilen 7 olgunun hiçbirinde mutasyon saptanmadı. Her-2 ekspresyonu ile MSI arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemekle birlikte, KRAS; NRAS ve BRAF mutasyonlarının yokluğu ile anlamlı ilişki mevcuttu ( $p=0.043$ ). Her-2 pozitif olgular arasında yüksek dereceli kolorektal karsinom olgusu mevcut değildir. Hem differansiasyon hem de prognoz açısından değerlendirilen diğer histopatolojik parametrelerle Her-2 pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Bulgularımız literatür ile uyumlu olarak Her-2 ekspresyonunun KRAS, NRAS ve BRAF mutasyonu göstermeyen ve MSS olgularda daha sık olduğunu destekler niteliktedir. Ancak sol kolonda daha yaygın olduğu belirtilen Her-2 pozitifliği, bu çalışmada sağ ve sol kolonda sıklık açısından farklılık göstermedi.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal karsinom, Her-2, Mikrosatellit instabilite, Sağ ve Sol Kolon

PBS-069 [Hepatobiliyer Sistem ve Pankreas Patolojisi]  
[Özet Metin]

## KOLELİTİAZİS, KOLESTEROLOZİS VE KOLESTEROL POLİBİ OLGULARININ, LİPİD PROFİLİ VE KARACİĞER ENZİMLERİ İLE İLİŞKİSİ

*Havva Hande Keser Şahin<sup>1</sup>, Orhan Aslan<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, Çorum

<sup>2</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Çorum

**ÖZET**

**Amaç:** Karın ağrısı şikayeti sık rastlanan bir semptomdur ve artmış safra taşı prevalansı neticesinde kolesistektomi spesmenine ait patoloji raporlarında kronik kolesistit tanısıyla beraber kolelitiazis, kolesterolozis ve kolesterol polibi tanılarının da sık yer almaktadır. Lipit profili bozulmuş ve karaciğer enzimleri yüksek saptanan hasta sayısı da giderek artmaktadır. Çalışmamızda toplumda sıklığı artmakta olan bu iki patolojik tabloyu ve birbirleri ile olan ilişkiyi güncel literatür ışığında incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya kolesistektomi spesmeni incelenmiş 227 olgu dahil edildi. Olgular tanılarına göre kolesterolozis+kolelitiazis (grup 1), kolesterolozis (grup 2), kolesterolozis+kolesterol polibi (grup 3) olarak 3 gruba ayrıldı. Bu gruplar yaş, cinsiyet, kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, ALP, GGT, CRP değerlerinde bakılarak istatistiksel analize tabi tutuldu.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 227 olgunun 39'u erkek, 188'i kadındı. Olguların yaşları 19-76 arasındaydı, ortalaması 51.05 idi. HDL, GGT, AST, ALT değerleri açısından erkek ve kadın arasındaki farkın anlamlı olduğu; gruplar ile cinsiyetler arasında ve erkeklerle kadınların yaşları arasında; HDL, GGT, AST, ALT değerleri açısından gruplar arasındaki farkın; Kolesterol, Trigliserid, LDL, ALP, LDH, Glukoz, CRP değerlerinin gruplar ve cinsiyetler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu.

**Sonuç:** Kolesistektomi spesmenlerinde kolesistit ve kolesterolozis tanılarının yaygın görülürken, polipler ise daha az sıklıkla görülür ve çoğu trigliserid, kolesterol esteri ve kolesterol prekürsörlerinin birikimi ile oluşur. Dolayısıyla kolelitiazis, kolesterolozis ve kolesterol polibi olgularının lipid profili ve karaciğer enzimleri ile ilişkisi önem arz etmektedir. Literatürde kolesterol, TG ve LDL'in yüksek olması polip gelişiminde risk faktörüken; HDL'nin yüksekliğinin riski azalttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise HDL'nin düşük olmasının gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ancak erkeklerde daha fazla risk oluşturduğu görülmüştür. Diğer lipid profillerinin yüksek olması gruplar ve cinsiyet açısından farklılığı yönünde anlamlı bir sonuç vermemiş olup risk faktörü oluşturmadığı ortaya çıkmıştır.

Gelecekte yapılacak daha geniş olgu serisi içeren çalışmalar ile kolelitiazis, kolesterolozis ve kolesterol poliplerinin, kan lipid profili ve karaciğer fonksiyon testleri ile ilişkisi istatistiksel anlamlı yükseklikler saptanacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Kolesistektomi, Kolelitiazis, Kolesterolozis, Kolesterol Polibi, Lipid Profili, Karaciğer Enzimleri

PBS-070 [Hepatobiliyer Sistem ve Pankreas Patolojisi]  
[Özet Metin]

### PANKREATOBİLİYER SİSTEM LEZYONLARININ TANISINDA ENDOSKOPIK ULTRASONOGRAFİ (EUS) EŞLİĞİNDE YAPILAN İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİ (İİAB) MATERYALLERİNDE 3 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİMİZ

*Emin Büyüktalancı<sup>1</sup>, Birsen Gizem Özamrak<sup>1</sup>,  
Dudu Solakoğlu Kahraman<sup>1</sup>, Hüseyin Sinan Akay<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

#### ÖZET

**Amaç:** Lokalizasyonu nedeniyle biyopsi yapılması kolay olmayan pankreatobiliyer sistem lezyonları için EUS-İİAB yöntemi oldukça başarılı ve tanı değeri yüksek bir minimal invaziv diagnostik ve evreleme metodu olup günümüzde rutin pratikte kullanımı gittikçe artmaktadır. Bu çalışmada kurumumuzda son üç yıldır yapılmakta olan bu yöntemle ait deneyimimizi ve sonuçlarımızı sunmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimize 2021-2023 yılları arasında gönderilmiş ve 3 patoloji uzmanı tarafından değerlendirilen 63 pankreas EUS - İİAB materyelinin demografik verileri incelenmiş ve Papanicolaou Sınıflanmasına göre değerlendirmesi ve kategorizasyonu yapılmıştır. Tanı korelasyonu opere olan vakalar dışında radyolojik görüntüleme yöntemleri ile yapılmıştır. Çalışmada ayrıca klinik bilgiler, laboratuvar değerleri, sitopatoloji, histopatoloji ve radyolojik görüntüleme sonuçları da incelenmiştir.

**Bulgular:** Pankreatobiliyer sisteme ait 63 EUS - İİAB materyeli değerlendirildi. Olguların 34 tanesi (%53.9) erkek, 29 tanesi (%46.1) kadın olup yaş ortalaması 59 yıl idi (26-87 yıl).38 olguda (%60.3) hücre bloğu yardımıyla immünohistokimyasal inceleme uygulanarak ayırıcı tanıya gidildi. Papanicolaou sınıflandırmasına göre vakaların 10 tanesi nondiagnostik: kategori I (%15.8), 8'i malignite negatif: kategori II (%12.6), 1'i atipik: kategori III (%22.2), 14'ü neoplastik: kategori 4 (%22.2), 12'si malignite kuşkulu: kategori V (%19) ve 18'i malignite pozitif: kategori VI (%28.5) olarak saptandı.

**Sonuç:** Pankreatobiliyer sistem lezyonlarının tanısında yüksek duyarlılık (%90), yüksek özgüllük (%100) ve doğruluk (%85-95) oranları ve minimal invaziv bir yöntem olmasıyla EUS - İİAB materyelleri oldukça kullanışlı ve tanı değeri yüksek (alınan örneklerden hazırlanan hücre bloğu sayesinde immünohistokimyasal incelemeye olanak sağlaması nedeniyle) bir yöntem olup, klinisyen ve patoloğun tecrübesinin artması ve multidisipliner işbirliği ile rutin pratikte tanıdaki yeri daha önemli bir konuma gelecektir.

**Anahtar Kelimeler:** EUS, pankreas, İİAB

PBS-071 [Kardiyovasküler Patoloji] [Özet Metin]

### KARDİYAK MİKSOMALARIN HİSTOPATOLOJİK ANALİZİ: 18 YILLIK DENEYİMİMİZ

*Fulya Çakalağaoğlu<sup>1</sup>, Neslihan Nur Gürsoy<sup>1</sup>,  
Tahsin Murat Tellioglu<sup>2</sup>, Çağrı Kandemir<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>İzmir Katipçebebi Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>İzmir Katipçebebi Üniversitesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

#### ÖZET

**Amaç:** Kardiyak miksoma, en sık görülen benign kalp tümörüdür. Primer kalp tümörlerinin %75 -%90'ını oluşturmaktadır. Miksomaların kalbin embriyogenezi sırasında multipotansiyel mezanşimal hücrelerden geliştiği düşünülmektedir. Miksoma hücrelerinin orijini hala belirsizdir, bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada amacımız kardiyak miksomaların klinik ve histopatolojik özelliklerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma materyalini 2006-2023 yılları arasında hastanemiz kalp damar cerrahisi bölümünde rezeke edilen, kliniğimizde tanı alan 35 miksoma olgusu oluşturmaktadır. Hastaların demografik, klinik ve makroskobik bulgularına hastanemiz bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşılmış olup, olguların histopatolojik özellikleri iki patoloğ (deneyimli ve deneyimsiz) tarafından ışık mikroskopunda HE boyalı lamaları ve ek tetkikleri tekrar değerlendirilmiştir. Hastaların survileri ve değerlendirilen tüm verileri istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışma grubumuz 22 kadın, 13 erkek olmak üzere 35 hastadan oluşmaktadır. Hastaların yaş aralığı 31 - 83 yaş arasında olup, ortalama yaş 57.5'tir. Olgularımızın çoğunluğu sol atriyumda lokalizedir, diğer lokalizasyonlar; 3 olgu - sağ atriyum, 2 olgu- interatrial septum, ve 1 olgu hem sağ hem sol atriyumdur. Olgulardaki en sık görülen semptom dispnedir.

Olgularımızın makroskobik olarak boyutları 1.7 -12 cm arasında değişmekte olup, grubumuzda ortalama tümör çapı 4.7 cm dir. Olgularımızın makroskobik olarak kesit yüzleri



çoğunda miksoid (12 olgu), görünümündedir, diğer olguların görünümüleri papiller, nodüler ve solid olarak tanımlanmıştır. Mikroskopik incelemede en sık papiller-villöz patern izlenmiştir. Olguların büyük çoğunluğunda hemoraji, 9 vakada mikroskopik kalsifikasyon izlenmiştir. Olguların tümünde stellat hücreler izlenmiş olup, 23 vakada sadece miksoid stroma, 2 vakada sadece hyalinize matriks, 8 vakada hem miksoid hem de hyalinize matriks görülmüştür. 1 vakada osseoz metaplazi alanı görülmüştür. 21 olguya immunohistokimya yapılmıştır, 7 olguya histokimya boyaları uygulanmıştır. 3 olgumuzda ameliyat sonrası nüks görülmüştür.

**Sonuç:** Tek merkezli 35 olguluk kardiyak miksoma çalışmamızda en sık lokalizasyon literatür ile uyumlu olarak sol atriyumdur. Miksoma ayırıcı tanısında, organize trombüs, papiller fibroelastom, sarkom, anjiosarkom ve epitelioid hemanjiyotelioma aklımıza getirmemiz gerekiyor.

**Anahtar Kelimeler:** Cerrahi, Histopatoloji, Kardiyak Tümör, Miksoma

PBS-072 [Kemik ve Yumuşak Doku Patolojisi] [Özet Metin]

## 54 OLGULUK NODÜLER FASİİTİS SERİSİ: KLİNİK, HİSTOLOJİK, İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLER VE AYIRICI TANI PROBLEMLERİ

*Nilsen Yıldırım Erdoğan<sup>1</sup>, Zeynep Tosuner<sup>2</sup>, Buket Bambul Sığircı<sup>3</sup>, Gülçin Başdemir<sup>4</sup>, Ümit İnce<sup>5</sup>, Kemal Behzatoğlu<sup>6</sup>*

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Patoloji Bölümü, İstanbul

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam Sakura Şehir Hastanesi, Patoloji bölümü, İstanbul

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Patoloji Bölümü, İstanbul

<sup>4</sup>Nişantaşı Patoloji Grubu Konsültan, İstanbul

<sup>5</sup>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

<sup>6</sup>Acıbadem Üniversitesi, Atakent Patoloji Bölümü, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Nodüler fasisitis (NF), tipik olarak iyi huylu ve kendini sınırlayan fibroblastik / miyofibroblastik diferansiyasyon gösteren bir neoplazmdir. Genç erişkinlerde sık görülür ve daha çok travmaya açık ekstremitelerde, gövdede ve baş-boyunda yerleşir. Benign davranışlı olmasına rağmen, hızlı büyüme paterni, radyolojik bulgularının nonspesifik olması ve özellikle erken dönem histolojik özellikleri ile sarkomu andıran bir lezyon olmasından dolayı dikkat edilmesi gereken bir antiteydir. Bu çalışmamızda 54 olguluk NF serisinin klinik, histolojik ve immunohistokimyasal özellikler irdelendi. Bir olguda genetik çalışmada NF için tipik olan MHY9-USP6 füzyon geninin varlığı arandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bir merkezde, 2015-2023 yılları arasında arşivde NF tanısı almış olgular arandı. Hastalara ait klinik bilgiler hastaya ait dosyalardan elde edildi. İğne biyopsisi ile tanı almış ve sistemde parafin blokları-camları olmayan vakalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların tüm hematoksilen-eozin ve immunohistokimya camları tekrar değerlendirildi. Bir olguda konfirmasyon için genetik çalışmada MHY9-USP6 füzyon geninin varlığı arandı.

**Bulgular:** 54 olgu NF tanısı aldı. Yaş ortalaması 37.8 (8-65), hastaların 30'u erkekti. Hastaların 9'u yurd dışı hastasıydı. Tümör çap ortalaması 2, 17 cm (0, 3-8) idi. Olguların 24'ü üst ekstremitede, 13'ü alt ekstremitede, 10'u baş-boyun ve 6'sı gövde yerleşimliydi. 1'i intraosseöz ve 2 olgu intravasküler yerleşimliydi. Olguların 4'ü konsültasyon olgularıydı. Histolojik özellikler kitlenin erken veya geç dönemde olmasına bağlı değişmekteydi. Genelde dış sağlam dokularla düzgün bir dış sınıra sahip fibroblast/myofibroblastlara benzeyen, iğsi-yıldızimsı hücrelerden oluşmakta, fasiküler ve storiform paternde görülmekteydi. Miksoid ve kollojenden zengin matriks, fokal kistik alanlar ve bazı olgularda osteoklast-benzeri hücreler vardı. İmmunohistokimyasal bulgular SMA 53/54 pozitif, desmin 7/54 fokal-zayıf boyanma izlendi. S-100 ve CD34 tüm olgularda negatifdi. 2 olguda EMA pozitifdi. Bir olguda genetik çalışmada MHY9-USP6 füzyon geni pozitifdi. Hiçbir olguda nüks izlenmedi.

**Sonuç:** NF, histolojik olarak geniş-farklı özellikler gösteren, sarkomu andırabilen, klinik ve radyolojik olarak da maligniteyi düşündürülen bir neoplazidir. Bu yüzden klinik, histolojik, immunohistokimyasal ve gerekirse genetik analize ihtiyaç duyulan multidisipliner değerlendirilmesi gereken bir antiteydir.

**Anahtar Kelimeler:** Nodüler fasisitis, fibroblastik / miyofibroblastik diferansiyasyon, MHY9-USP6 füzyon geni, immunohistokimya

PBS-073 [Kemik ve Yumuşak Doku Patolojisi] [Özet Metin]

## GRANÜLER HÜCRELİ TÜMÖR: TEK MERKEZLİ OLGU SERİSİNDE KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

*Asiye Üzümcü, Neslihan Berker, Aysel Bayram, Şule Öztürk Sarı, Gökçen Ünverengil, Yasemin Özlük*  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Granüler hücreli tümörler (GHT) farklı lokalizasyonlarda görülebilen, sıklıkla benign olan nadir lezyonlardır. Çalışmamızda referans merkezi olan kurumumuzun arşivindeki GHT tanılı 62 olgunun klinikopatolojik özelliklerini özetlemek amacıyla çalışıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Ana bilim dalımızda 2006-2023 yılları arasında incelenmiş, GHT tanılı olgular bilgisayar kayıt sistemi üzerinden belirlendi. Olgulara ait özellikler patoloji raporlarında yer alan verilerden elde edilerek excel tablosuna aktarıldı. İstatistiksel çözümlenmelerde SPSS26 programı kullanıldı.

**Bulgular:** Altmış hastada 62 GHT olgusu bulunmaktaydı. Hastaların 41'i kadın (%68, 3), 19'u (%31.7) erkekti. Ortalama yaş  $41 \pm 14$ , 8 (yaş aralığı 6-84; medyan 39) idi. İlk tanı 29 olguda biyopsi ile, 33 olguda eksizyon materyalinde konmuştu. Sekiz olguda hem biyopsi hem eksizyon materyali arşivimizde mevcuttu. Yerleşim yerleri sırasıyla gastrointestinal sistem (GİS) (23, %37), yumuşak doku (YD) (14, %23), deri (12, %19), dil (4, %6), meme (4, %6), vulva (2, %3), larenks (1, %2), bronş (1, %2) ve oral mukoza (1, %2) şeklindeydi. GİS yerleşimli olguların dağılımına bakıldığında, 17'sinin özofagus (%74), 3'ünün kalın barsak (%13), 2'sinin mide (%9) ve 1'inin rektum (%4) yerleşimli oldukları görüldü. GİS ve GİS dışı GHT'ler arasında yaş dağılımı açısından fark saptanmadı ( $p=0,656$ ). GİS yerleşimli olanlarda erkeklerin oranı, GİS dışı olanlara göre daha fazla olsa da bu farklılık anlamlı bulunmadı (sırasıyla %40, 9 ve %26, 3;  $p=0,242$ ). İki (%3, 2) malign GHT olgusu YD yerleşimli olup, her ikisinde de nükleer pleomorfizm ve lenf gangliyonu metastazı görüldü. İki olguda (%3, 2) birden fazla GHT görüldü. Bu olgulardan biri aynı lokalizasyonda (YD) multipl iken, diğeri farklı lokalizasyonlarda (YD ve GİS) saptandı. Bir (%1, 6) non-nöral GHT, 1 (%1, 6) pleksiform tip GHT mevcuttu. Olguların büyük çoğunluğunda (%93, 4) histokimyasal/immünhistokimyasal inceleme uygulanmış olup, en sık kullanılan üç incelemenin S100, CD68 ve PAS olduğu görüldü.

**Sonuç:** Çalışmamızda GHT'lerde literatür ile uyumlu olarak kadın cinsiyet baskınlığı belirlendi. GHT'lerin sıklıkla YD'de görülmesi beklense de başka olgu serilerinde de belirtildiği gibi serimizde özofagus başta olmak üzere en sık GİS yerleşimi dikkati çekti. Nadir olarak saptanan malign, multipl, non-nöral ve pleksiform tip GHT'ler de olgu serimizde mevcut idi.

**Anahtar Kelimeler:** Gastrointestinal sistem, Granüler hücreli tümör, yumuşak doku

PBS-074 [Kemik ve Yumuşak Doku Patolojisi] [Özet Metin]

## SOLİTER FİBRÖZ TÜMÖRLER: OLGU SERİSİ

*Hilal Kandemir, Gulen Gul, Birsen Gizem Özamrak, Sumeyye Ekmekci, Birsen Gizem Özamrak, Emel Ebru Pala*  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD  
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İzmir

### ÖZET

**Amaç:** Soliter fibröz tümör (SFT), başlıca fibroblastik bileşenden oluşan işçi hücreli bir tümördür. İmmünohistokimyasal bulgular histopatolojik tanı için kritik öneme sahiptir. NAB2/

STAT6 füzyonu, STAT6 ekspresyonunun gösterilmesi SFT tanısı için zorunludur. Arşivimizdeki SFT olguların klinikopatolojik özelliklerini dokümanete etmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** SFT tanılı 15 olgu retrospektif değerlendirildi. Hasta yaşı, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, mitotik indeks, tümör nekrozu, nüks gibi parametreler analiz edildi. Derecelendirmesi DSÖ'ye göre yapıldı. Olguların tümüne Desmin, DKA, CD34, CD31, S100, bcl2, CD99, STAT-6 ve Ki67; SSS yerleşimli olgulara ek EMA, Progesteron reseptörü; abdominal olgularda CD117, DOG1 immünohistokimyasal boyamaları yapıldı.

**Bulgular:** Hastaların yaşları 9-74 arasında değişmekte olup ortalama yaş 45.6 idi. 9 yaşındaki olguda tümör abdominal yerleşimliydi. 15 olgunun 9'u kadın (%60) 6'sı erkekti (%40). Tümör lokalizasyonu retroperiton (4), abdominal /periton (2 olgu), serebellum (2 olgu), spinal (3 olgu), böbrek (1 olgu), atriyum (1 olgu), baş/boyun (2 olgu) idi. Ortalama tümör boyutu 6, 4 cm olup 6'sında 0-5 cm arasında, 7'sinde 5-10 cm arasında, 2 olguda 10 cm büyük idi. Ortalama mitoz sayısı 5 idi. Olguların 3'ünde %50'den az nekroz saptandı. Serebellar, spinal olguların 4'ü Derece 1, 1'i Derece 3 idi. Atriyum yerleşimli olgunun yaşı 44 olup derecesi 3 idi. Olguların tümünde STAT-6 pozitif saptandı. Uygulanan immünohistokimyasal çalışmalarda CD34, Bcl2, CD99 pozitif, DKA, Desmin, S100, CD117, DOG1, CD31 ve EMA negatifti. 15 olgunun 13'ünde ki-67 proliferasyon indeksi %5'den küçük iken 2 olguda %20-25 idi. Cerrahi sonrası atriyum, yerleşimli, abdominal yerleşimli 2 olguda kemoterapi, serebellar derece 3 olan 1 olguda ise radyoterapi uygulandığı dikkati çekti. Postoperatif takiplerde 11 hastada lokal nüks izlenmemiş olup böbrek (derece 3), atriyum (derece 3), retroperiton (2 olgu, derece 1-3) yerleşimli 4 hastanın ex olduğu görüldü.

**Sonuç:** Arşivimizdeki SFT olgularında pediatrik yaş grubu yanı sıra atriyum, böbrek, SSS gibi nadir lokalizasyonların olduğu dikkati çekti. Atipik lokalizasyonlarda da işçi hücreli tümör ayırıcı tanısında SFT'nin düşünülmesi, STAT6 eklenmesinin önemi ortaya kondu. Olguların dereceyle ilişkili olarak benign, agresif davranış sergiledikleri görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Soliter fibröz tümör, klinikopatolojik

PBS-075 [Kemik ve Yumuşak Doku Patolojisi]

## SINIFLANDIRILAMAYAN ANDİFERANSİYE YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİNDE PRDM10 GEN YENİDEN DÜZENLENMESİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

*Merve Aksın<sup>1</sup>, Kıvılcım Eren Erdogan<sup>1</sup>, Akif Mirioğlu<sup>2</sup>, Tuğba Toyran<sup>1</sup>, Gülfiliz Gönülüşen<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Adana

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Adana

**ÖZET**

**Amaç:** Andiferansiye pleomorfik sarkomlar, herhangi bir tanımlanabilir histolojik farklılaşma göstermeyen, agresif davranışa sahip yumuşak doku tümörleridir. Bu tümörler, en sık görülen yumuşak doku sarkomlarından biri olmasına rağmen spesifik bir genetik değişiklik tariflenememiştir. Son yıllarda andiferansiye pleomorfik sarkomların küçük bir alt grubunda immünohistokimyasal ve moleküler-genetik yöntemlerle PRDM10 füzyon transkripti saptanmıştır. Çalışmamızda pleomorfik morfolojiye sahip yumuşak doku tümörlerinde immünohistokimyasal ve moleküler yöntemlerle PRDM10 gen yeniden düzenlenimini araştırmayı ve pozitif saptanan olguları klinikopatolojik bulgularla değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2013-2022 yılları arasında andiferansiye pleomorfik sarkom ve ayırıcı tanıda yer alan miksofibrosarkom, myofibroblastik sarkom ve pleomorfik hyalinize anjiyektatik tümör tanısı almış yumuşak doku yerleşimli 106 olgu çalışma için seçilmiştir. Olgular morfolojik olarak yeniden değerlendirilmiş ve FNCLCC derecelendirme sistemine göre skorlanmıştır. Skorlama sonucunda olgular iki gruba ayrılmış ve daha düşük dereceye sahip olan 33 tümör belirlenmiştir. Bu olgularda immünohistokimyasal olarak PRDM10 boyanması ve FISH yöntemi ile PRDM10 gen yeniden düzenlenimi araştırılmıştır.

**Bulgular:** PRDM10 immünohistokimyası ile beş olguda (% 15, 2) nükleer ve/veya sitoplazmik boyanma saptanmış, FISH'te ise dört olguda (% 12, 1) ayrılma sinyali (break-apart) görülmüştür. İmmünohistokimyasal olarak güçlü ve yaygın (% 90 tümör hücresinde) nükleer ve sitoplazmik boyanmanın görüldüğü tek olguda FISH'te sinyal ayrılıkları izlenmiştir. Diğer pozitif olan dört olguda tümör hücrelerinin % 5-25'i reaksiyon vermiş olup FISH negatiftir. FISH pozitif dört olgu da yüzeysel yerleşimlidir ve ikisinde morfolojik olarak oldukça düşük mitotik aktivite (1-2 mitoz/50 büyük büyütme alanı) dikkati çekmiştir ve immünohistokimyasal olarak CD34 ile diffüz pozitifdir. Takiplerinde ise her ikisinde de lokal rekürrens ve/veya metastaz saptanmamıştır.

**Sonuç:** PRDM10 gen yeniden düzenlenimine sahip, klinik olarak yüzeysel, morfolojik olarak düşük mitoz içeren ve nekroz izlenmeyen, immünohistokimyasal olarak CD34 pozitif tümörler farklı klinik ve prognostik bulgulara sahip yumuşak doku tümörleri olup yüzeysel CD34-pozitif fibroblastik tümörler ile aynı tümör spektrumundadır; ancak PRDM10'un bu tümörlere spesifik olmadığına sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Andiferansiye pleomorfik sarkom, PRDM10, Yüzeysel CD34-pozitif fibroblastik tümör

**Giriş ve Amaç**

Malign yumuşak doku tümörleri, prognozları oldukça değişken, farklı morfolojilerde alt tipler içeren heterojen bir tümör grubudur. Bu tümörlerin morfolojileri zaman zaman birbirlerine çok benzese de, bu tümörler arasında belirgin prognostik farklılıklar saptanabilir. Andiferansiye pleomorfik sarkom (APS) oldukça kötü klinik seyirli iken, düşük dereceli mikso-

fibrosarkom (MFS), yüzeysel CD34-pozitif fibroblastik tümör (YCD34FT), myofibroblastik sarkom, miksoinflatuar fibroblastik sarkom (MIFS) ve pleomorfik hyalinize anjiyektatik tümörler (PHAT) daha benign seyir gösterir.

APS'ler güncel yöntemlerle herhangi bir diferansiyasyon saptanmayan, agresif mezenkimal tümörlerdir. Tipik olarak yüksek derecede genetik kompleksiteye ve intratumöral heterojeniteye sahiptir. Bu tümörlerde birçok yumuşak doku tümörlerinde tariflenen kromozomal translokasyonlar, gen amplifikasyonları veya mutasyonları nadiren görülmektedir.

PRDM proteinleri, PR/SET transkripsiyon faktör ailesinin bir alt grubudur ve yapılarında ortak olarak N-terminal PR alanı bulunur. PR alanı, histon metilasyon yolağında görev alır ve gen ekspresyonunu düzenler.

PRDM10, PRDM ailesinin en az çalışılmış üyelerinden biridir ve transkripsiyonel kofaktör olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Yakın zamanda mitoz ve nekroz oranı düşük APS'lerde PRDM10 füzyon transkriptinin saptanması ve daha önceden hiçbir neoplazide bu füzyonun görülmemesi farklı bir alt grup olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda birbirleri ile morfolojik olarak örtüşen mitoz ve nekroz oranı düşük pleomorfik yumuşak doku tümör gruplarında PRDM10 gen yeniden düzenlenimine sahip tümörleri immünohistokimyasal ve moleküler yöntemler ile saptamayı; ayrıca morfolojik, klinik ve prognostik farklarını belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem**

TTU-2022-14602 protokol numaralı projemiz, 5 Kasım 2021 tarihli toplantının 30 no'lu kararı ile belirtilen yazı ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2013-2022 yılları arasında APS, MFS, MIFS, myofibroblastik sarkom, PHAT ve YCD34FT tanısı almış yumuşak doku yerleşimli olgular araştırıldı. Arşivimizde YCD34FT tanısına sahip bir olgu bulunamadı. MIFS tanılı iki adet olgunun ise blokları temin edilemedi. Toplam 106 olgu çalışma için seçildi. Olgulara ait klinikopatolojik bilgiler otomasyon sisteminde ve patoloji raporlarından elde edildi.

Olgular morfolojik olarak yeniden değerlendirildi ve FNCLCC derecelendirme sistemine göre tümör diferansiyasyonu, mitoz sayısı ve tümör nekroz oranı parametrelerinin her biri ayrı ayrı skorlandı. İncelenen olgular FNCLCC total skorlamasına göre gruplandırıldı.

Seçilen bloklardan alınan kesitlere otomatik immünohistokimya (İHK) cihazında primer tavşan poliklonal PRDM10 antikoru (PA5-82948, ThermoFisher Invitrogen, USA, 1:100) uygulandı. Normal duodenum dokusundan alınan kesitler antikor dilüsyonunu ve antijen alımını optimize etmek için kullanıldı ve pozitif kontrol olarak seçildi.

PRDM10 antikoru için nükleer ve/veya sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. PRDM10 immünreaktivitesinin şiddeti



ve yaygınlığı semikantitatif olarak değerlendirildi. Boyanma şiddeti kontrol dokusu ile kıyaslanarak 0 (boyanma yok), +1 (zayıf boyanma), +2 (orta boyanma) ve +3 (güçlü boyanma) olarak; boyanma yaygınlığı ise tümör hücrelerinin boyanma yüzdesine bakılarak 0 (tümör hücrelerinin <% 5'inde boyanma), 1 (Tümör hücrelerinin % 5-25'inde boyanma), 2 (Tümör hücrelerinin % 26-50'sinde boyanma), 3 (Tümör hücrelerinin % 51-75'inde boyanma), 4 (Tümör hücrelerinin >% 75'inde boyanma) olarak gösterildi.

Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yönteminde PRDM10 Break-Apart Prob. (Empire Genomics, USA) kullanıldı. Her lamda yüz adet çekirdek sayıldı ve kırmızı ve yeşil sinyal arasındaki mesafe, tahmin edilen sinyal çapının en az iki katı boyutundaysa veya tek kırmızı sinyal saptandıysa ayrılma sinyali (break-apart) olarak değerlendirildi. Tümör hücrelerinin % 15'inden fazlasında ayrılma sinyali varlığı PRDM10 yeniden düzenlenimi açısından pozitif olarak kabul edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

### Bulgular

FNCLCC total skorlamasına göre olguların 13'ü (% 12, 26) skor 4, 9'u (% 8, 49) skor 5, 11'i (% 10, 38) skor 6, 55'i (% 51, 89) skor 7, 18'i (% 16, 98) skor 8 olarak değerlendirildi. Bu olgular, Grup 1; Skor 4, 5, 6 olan 33 (% 31, 1) olgu, Grup 2; Skor 7, 8 olan 73 (% 68, 9) olgudan oluşacak şekilde 2 grupta ele alındı. PRDM10, FNCLCC total skoru düşük olan Grup 1 (Total skor 4, 5 veya 6) hastalarda immünohistokimyasal ve FISH yöntemi ile araştırıldı.

İmmünohistokimyasal yöntem ile PRDM10 boyanması beş olguda (% 15, 2) pozitif sonuç vermiş olup; bu beş olgunun da tanısı APS'dir. Pozitif olgulardan birinde % 75'ten fazla hücrede boyanma, diğer dördünde % 5-25 arası hücrede boyanma saptanmıştır. Beş olgunun ikisi güçlü şiddette hem nükleer hem sitoplazmik, birisi orta şiddette sitoplazmik, ikisi ise zayıf sitoplazmik boyanmıştır. PRDM10 immünohistokimyasal pozitifliği olan olguların yaş ortalamaları (ort: 54, 2) negatif olanlara (ort: 49, 7) kıyasla daha yüksek gözlenirse de arada istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktur ( $p>0,05$ ). Cinsiyet dağılımları da iki grupta benzer biçimdedir ( $p=0,576$ ). Tümör derinliği, tümör çapı, lokal rekürrens, metastaz, sağkalım ve CD34 immünreaktivitesi ile PRDM10 boyanma varlığı arasında ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

FISH ile 33 olgudan dördünde (% 12, 1) ayrılma sinyali (break-apart) saptanmış olup, bu dört olgu da APS tanılıdır. Bu dört olgudan biri PRDM10 immünohistokimyası ile de pozitif reaksiyon göstermiş; % 75'ten fazla tümör hücrelerinde (%90) güçlü şiddette nükleer ve sitoplazmik pozitiflik elde edilmiştir. Diğer üç olguda PRDM10 immünohistokimyasal olarak negatiftir. FISH pozitif olgularda kadın oranı ve yaş ortalamaları daha yüksek iken, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). FISH pozitifliği, yüzeysel yerleşimli tümörlerde daha yüksek oranda saptandı; ancak FISH

ile tümör derinliği arasındaki ilişki istatistiksel açıdan sınırda anlamlı bulundu ( $p=0,006$ ). Tümör derinliği, tümör çapı, lokal rekürrens, metastaz, sağkalım ve CD34 immünreaktivitesi ile arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ( $p>0,05$ ).

### Tartışma ve Sonuç

APS en sık görülen YDS'lerden biri olmakla birlikte genetik özellikleri hala net olarak tanımlanabilmiş değildir. RB1, TP53 ve ATRX gibi birkaç genin nükleotid seviyesinde tekrarlayan patogenetik varyantları gösterilmiş olsa da bu değişiklikler APS'ye spesifik değildir. PRDM10, yumuşak doku tümörlerinde ilk kez 2015 yılında tarif edilmiştir. PRDM10 füzyonu saptanan üç APS olgusunda belirgin pleomorfizme rağmen, mitotik aktiviteleri oldukça düşük bulunmuştur (her 10 BBA'da 1'den az) ve nekroz görülmemiştir. Bu nedenle bu tümörlerin pleomorfik sarkomun aksine düşük dereceli tümörler olabileceği düşünülmüştür.

PRDM10 füzyonunun mitoz ve nekroz oranı düşük APS'lerde saptanması üzerine 2019 yılında Puls ve ark. ları mitoz ve nekroz oranı düşük olan APS, YCD34FT, PHAT, MIFS ve düşük mitotik aktiviteye sahip pleomorfik liposarkom (LPS) tanılı olguları incelemişlerdir. Moleküler-genetik yöntemlerle PRDM10 yeniden düzenlenimine sahip olduğu belirlenen dokuz olgunun yedisinde İHK'sel olarak en az %50 tümör hücresinde orta ya da şiddetli nükleer boyanma ve %25'ten az tümör hücresinde de zayıf sitoplazmik boyanma görmüşlerdir. Dokuz olgunun ikisinde ise antikor dilüsyonunun arttırılması sonrası benzer paternde boyanma saptanmıştır. PRDM10 İHK'sinin etkinliğini saptayabilmek amacıyla seçilen düşük dereceye sahip dokuz olgu dışında onu yüksek dereceli APS, beşi MFS, altısı pleomorfik LPS, ikisi dediferansiye LPS, altısı epitelooid sarkom, beşi anjiomatoid fibröz histiyositom, beşi dermatofibrosarkoma protuberans, beşi schwannom ve ikisi atipik fibröz histiyositom tanılı toplam 46 adet yüksek dereceli olguya da İHK uygulanmıştır. PRDM10 İHK'sinin orta/yüksek şiddette nükleer pozitiflik göstermesi, bu genetik özelliğe sahip tümörler için nükleer boyanmayı anlamlı gösterse de yüksek dereceli yumuşak doku tümör grubunda iki pleomorfik LPS ve bir MFS olgusunda da orta şiddette nükleer boyanma saptanmıştır.

Çalışmamızda PRDM10 İHK'si yaygın pozitif olan (hücrelerin % 90'ının boyandığı) olgunun mitoz sayısı ve CD34 diffüz pozitifliği ile diğer dördünden ayrıldığı dikkati çelmiştir. Bu olguda 50 BBA'da 1-2 mitoz görülmüş, nekroz izlenmemiştir; diğer dördünde mitoz sayısı 10 BBA'da 10-15 arasında değişmektedir ve tümör nekrozu % 50'den az hücrede izlenmiştir. CD34 ise sadece bu olguda diffüz pozitif olup diğer dördünde negatiftir. İHK sonuçlarını FISH sonuçları ile korele ettiğimizde; yalnızca PRDM10 ile yaygın, güçlü nükleer ve sitoplazmik boyanma saptanan ve CD34 diffüz pozitif olan bir olgumuzda FISH ile PRDM10 sinyal ayrılığı görülmüş; diğerlerinde FISH negatif sonuç vermiştir. Diğer FISH pozitif olgumuzda da düşük mitotik aktivite (1 mitoz/50 BBA) ve CD34 immünreaktivitesi mevcuttur; ancak PRDM10 İHK'si negatiftir.

Literatürdeki veriler ve çalışmamızın sonuçları doğrultusunda PRDM10 immün belirteci düşük spesifite ve sensitiviteye sahiptir ve bu belirtecin tanıda tek başına kullanımı yeterli değildir. PRDM10 gen yeniden düzenlenimine sahip, yüzeysel yerleşimli, morfolojik olarak düşük mitoz içeren ve nekroz izlenmeyen, CD34 pozitif tümörler farklı klinik ve prognostik bulgulara sahip yumuşak doku tümörleri olup YCD34FT ile aynı tümör spektrumundadır ve bu tümörleri saptamak için tek bir yöntem yeterli gözükmemektedir; İHK, FISH, RNA sekanslama ve RT-PCR yöntemlerinin birlikte kullanımı en doğru sonucu almamızı sağlayacaktır.

### Kaynaklar

1. Board WCoTE. Soft Tissue and Bone Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition 2020;Volume 3.
2. Comprehensive and Integrated Genomic Characterization of Adult Soft Tissue Sarcomas. Cell.2017;171: 950-965. e928.
3. Mzoughi S, Tan YX, Low D, Guccione E. The role of PRDMs in cancer: one family, two sides. Curr Opin Genet Dev.2016;36: 83-91.
4. Hofvander J, Tayebwa J, Nilsson J, et al. Recurrent PRDM10 gene fusions in undifferentiated pleomorphic sarcoma. Clin Cancer Res.2015;21: 864-869.
5. Puls F, Pillay N, Fagman H, et al. PRDM10-rearranged Soft Tissue Tumor: A Clinicopathologic Study of 9 Cases. Am J Surg Pathol.2019;43: 504-513.

PBS-076 [Kemik ve Yumuşak Doku Patolojisi]

### KEMİĞİN DESMOPLASTİK FİBROMU 5 OLGULUK SERİ: DESMOPLASTİK FİBROMUN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE AYIRICI TANI PROBLEMLERİ

*Yasemin Çakır<sup>1</sup>, Buket Bambul Sığırcı<sup>2</sup>, Ezgi Hacıhasanoğlu<sup>3</sup>, Yunus Baran Kök<sup>4</sup>, Gülçin Başdemir<sup>5</sup>, Ümit İnce<sup>4</sup>, Kemal Behzatoglu<sup>6</sup>*

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

<sup>3</sup>Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

<sup>4</sup>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

<sup>5</sup>Nişantaşı Patoloji Grubu, Konsültan Patolog, İstanbul

<sup>6</sup>Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi, Patoloji bölümü, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Desmoplastik fibrom (DF), histolojik olarak ekstra-abdominal desmoid tümöre benzeyen, lokal agresif kliniği olan kemiğin en nadir neoplazilerinden biridir.. Çok nadir görülmesi, radyolojik ve histolojik olarak birçok kemik lezyonuna benzediğinden tanı zorlukları yaratabilmektedir. Bu çalışmada kemik

yerleşimli beş desmoid fibrom olgusunu klinik, histolojik özelliklerini ve ayırıcı tanı problemlerini tartışacağız.

**Gereç ve Yöntem:** Enstitümüzde 13 yıllık sürede arşivimizde kemik yerleşimli desmoplastik tümör tanısı alan olgular araştırıldı. Klinik bilgiler dosya arşivlerinden alınmıştır. Gerekli klinik ve yeterli patolojik materyalleri içermeyen olgular çalışmaya alınmadı

**Bulgular:** Merkezimizde tedavi edilen DF tanılı 5 hasta bulundu. Yaş ortalaması 26, 4 idi (3-73 yaş aralığında). Üçü erkek idi. Hastalar tipik olarak etkilenen bölgede ağrı ve şişlik şikayeti ile kliniğe başvurmuşlar. Olgularımızdan ikisinin iğne biyopsileri başka merkezlerde low grade miksofibrosarkom ve fibröz displazi tanıları almıştır. Tümör lokalizasyonları mandibula (2 hasta), diğerleri femur proksimali, tibia proksimali ve humerus proksimali idi. Hastaların hepsine geniş tümör rezeksiyonu yapıldı. Histolojik olarak desmoplastik fibroma, değişen oranlarda hücresel pleomorfizm, nükleer hiperkromazi içermeyen fibroblast/myofibroblasta benzeyen hücreler içermekteydi. Mitoz ve nekroz hiçbir olguda görülmedi. Ayrıca hafif-orta derecede hücresel fibro-kollajen stromal doku matrisi içeriyorlardı. Ki-67 proliferasyon indeksi tüm hastalarda %1-2 arasında idi. İmmünohistokimyasal çalışmada üç olguda SMA değişen oranlarda pozitif olup MUC4, SATB2, S-100, CD34 ve desmin negatif idi. Histolojik olarak fibröz tümör özelliklerinden dolayı periosteal desmoid tümör, fibrous displazi, non-ossifiye fibrom, odontojenik fibrom ve low grade fibrosarkom ile ayırıcı tanı problemleri yaşanmaktadır. Lokal nüks sadece bir hastada görüldü (%20).

**Sonuç:** Kemiğin DF oldukça nadir görülmesi yanında, klinik olarak nüks olasılığının yüksek olması, histolojik ve radyolojik özelliklerinin birçok kemik lezyonu ile örtüşmesi nedeniyle multidisipliner yaklaşılması ve kemik lezyonları konusunda deneyimli bir patoloğa konsültasyonu gereken bir antidedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ayırıcı tanı, desmoplastik fibrom, histoloji, kemik

### Giriş

Kemiğin desmoplastik fibromu (KDF), klinik ve histolojik olarak ekstra-abdominal desmoid tümöre benzeyen çok nadir bir tümördür (1). İlk olarak 1958 yılında Jaffe tarafından desmoid tümörü taklit eden bir tümör grubu olarak tanımlanmıştır (2). Tüm kemik tümörlerinin %0,06'sını oluşturmaktadır iken, benign kemik tümörleri arasında yaklaşık %0,3 oranında bir görülme sıklığına sahiptir (3). Mandibula en sık görüldüğü lokalizasyon olup bunu uzun kemikler ve pelvis takip etmektedir. Çok nadir görülmesi nedeniyle ve radyolojik ve histolojik olarak birçok kemik lezyonuna benzerlik gösterdiğinden tanı zorlukları yaşanabilmektedir (4).

Çalışmamızda, kemik yerleşimli beş desmoplastik fibrom olgusuna ait klinikopatolojik özellikleri özetlemeyi ve ayırıcı tanı problemlerini tartışmayı amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

13 yıllık süre içerisinde merkezimizde KDF, tanısı almış olan 5 olguya ait lamlar arşivden çıkarılarak tekrar değerlendiril-

di. Olgulara ait klinik özellikler hastane bilgi sisteminden elde edildi.

### Bulgular

Enstitümüzde 13 yıllık sürede tanı alan ve tedavi edilen kemiğin desmoplastik fibromu tanısı alan 5 olgunun yaşları 3 ile 73 yaş arasında değişmekte iken yaş ortalaması 26, 4 idi. Olgulardan üçü erkek (%60), ikisi kadındı (%40). Olguların tümü, etkilenen bölgede ağrı ve şişlik şikayetiyle başvurmuştu. Tümör lokalizasyonu iki hastada mandibula (2 hasta) ve birer hastada femur proksimali, tibia proksimali ve humerus proksimali idi. Olgularımızdan ikisinin başka merkezlerde yapılan iğne biyopsileri mevcuttu ve bu biyopsilerde düşük dereceli miksofibrosarkom ve fibröz displazi tanılarını almışlardı.

Tüm hastalara uygulanan geniş tümöral eksizyon sonrası bölümümüze gönderilen materyaller histopatolojik olarak incelendi. Histolojik olarak tümörler; pleomorfizm, nükleer hiperkromazi veya mitoz içermeyen, hafif/orta derecede hücreliliğe sahip, fibro-kollajen stromal doku matriksinden oluşmaktaydı. Ki-67 proliferasyon indeksi tüm hastalarda %1-2 arasında idi. İmmunhistokimyasal çalışmada, üç olguda SMA değişen oranlarda pozitif olup MUC4, SATB2, S-100, CD34 ve desmin olgularda negatif saptandı. Bir hastanın takibinde lokal nüks izlendi (%20).

### Tartışma

KDF, oldukça nadir görülmesi yanında histolojik ve radyolojik özelliklerinin birçok kemik lezyonu ile örtüşmesi nedeniyle multidisipliner yaklaşılması gereken bir antidedir (5). Benign olarak kabul edilmesine rağmen özellikle yetersiz rezeksiyon yapılan olgularda lokal nüks sık olarak gözlenmektedir (4). Ayırıcı tanısına, histopatolojik olarak benzerlik göstermesi nedeniyle, periosteal desmoid tümör, fibröz displazi, non-ossifiye fibrom, odontojenik fibrom gibi benign tümörler yanısıra ve düşük dereceli fibrosarkom gibi malign tümörler de girmektedir (4, 5).

### Kaynaklar

1. WHO Classification of Soft Tissue and Bone Tumours 5th Edition. Lyon, IARC.2020.
2. Jaffe, Henry L. "Tumors and tumorous conditions of the bones and joints." *Academic Medicine* 34.1 (1959) : 72.
3. Yin H, Zhang D, Wu Z, Yang X, Jiao J, Wan W, Huang Q, Zhou W, Wang T, Jianru X. Desmoplastic fibroma of the spine: a series of 12 cases and outcomes. *Spine J.*2014 Aug 1;14 (8) :1622-8. doi: 10.1016/j. spinee.2013.09.042. Epub 2013 Oct 23.
4. Rastogi S, Varshney MK, Trikha V, Khan SA, Mittal R. Desmoplastic fibroma: a report of three cases at unusual locations. *Joint Bone Spine.*2008 Mar;75 (2) :222-5.
5. Tanwar YS, Kharbanda Y, Rastogi R, Singh R. Desmoplastic Fibroma of Bone: a Case Series and Review of Literature. *Indian J Surg Oncol.*2018 Dec;9 (4) :585-591. doi: 10.1007/s13193-018-0767-1. Epub 2018 May 18.

PBS-077 [Kemik ve Yumuşak Doku Patolojisi] [Özet Metin]

### MALİGN PERİFERİK SİNİR KILIFI TÜMÖRÜ: OLGU SERİSİ

*Sıla Özlem Aktaş, Cem Çomunoğlu*

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

**Giriş:** Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri (MPSKT), yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %5'ini oluşturan, periferik sinir kılıfı hücrelerinden, özellikle schwann hücrelerinden kaynaklanan tümördür. MPSKT'lerin %50'si daha önceden var olan benign periferik sinir kılıfı tümöründen, özellikle nörofibromatozis tip1 ile birliktelik gösteren pleksiform nörofibromlardan gelişmektedir. İkinci sıklıkta ise periferik sinirlerden denovo gelişir. Daha nadir olarak %10 oranında ise radyasyon maruziyeti sonrası ortaya çıkar. Malign periferik sinir kılıfı tümörleri tipik olarak 20-50 yaş arası hastalarda, nadiren nörofibromatozis tip1 tanılı çocuk hastalarda ortaya çıkmaktadır. Nörofibromatozis tip1 tanılı hastalar genelde sporadik tümör gelişen hastalara göre daha gençtir. Genelde ekstremiteler ve gövdede yerleşmektedir.

**Olgular:** Bu seride 2016-2023 yılları arasında Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Patoloji Kliniği'nde MPSKT tanısı almış 9 hasta retrospektif incelenerek çalışmaya dahil edildi.9 hastadan 5'i kadın 4'ü erkekti. Tümör, 2 hastada tibia, 2 hastada femur, 1 hastada humerus, 1 hastada sol el 3. parmak, 1 hastada inguinal bölge, 1 hastada boyun, 1 hastada L5 vertebra yerleşimliydi.4 hastanın nörofibromatozis tip1 tanısı vardı. Ortalama yaş 47.6 idi. Takip süresi ortalama 50 aydı. Takip esnasında 1 hastada tanıdan 2 yıl sonra femur ve beyin metastazları görüldü, 1 hastada 1 yıl içerisinde lokal nüks, hepatik fleksura yerleşimli ANNUBP ve 2 yıl sonrasında duodenum yerleşimli küçük multipl GİST'ler gelişti.1 hastada ise tanı aldıktan 2 yıl içerisinde farklı lokalizasyonlarda nörofibromlar geliştiği görüldü. Takiplerinde 7 hastada nüks ya da metastaz görülmedi.1 hasta yaygın metastazlar nedeniyle tanıdan yaklaşık 3 yıl sonra ex oldu, 8 hasta ise takiplerine rutin radyolojik görüntülemeler eşliğinde halen devam etmektedir.

**Sonuç:** Malign periferik sinir sılıfı tümörleri; kötü prognozlu, sık rekürrens ve metastazlar ile giden malign bir yumuşak doku tümörüdür. Tanı için spesifik bir immunhistokimya belirteci yoktur. Malign periferik sinir sılıfı tümörlerinde ayırıcı tanıya yaşanan zorluklar ve bu tümörlerin nadir görülmesi sebebiyle 9 olguluk serimizi sizlerle paylaşıyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü, Nörofibromatozis Tip1, Sarkom, Yumuşak Doku



PBS-078 [Nefropatoloji] [Özet Metin]

**İGA NEFROPATİSİNDE MONOTİPİK HAFİF ZİNCİR BİRİKİMİNİN KLİNİKOPATOLOJİK ÖNEMİ***Claudia Andrea Gomez Gonzalez<sup>1</sup>, Banu Sarsık Kumbaracı<sup>1</sup>, Banu Yaman<sup>1</sup>, Derya Demir<sup>1</sup>, Zeynep Akçalı<sup>2</sup>, Gülay Aşçı<sup>2</sup>, Sait Şen<sup>1</sup>*<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Ana Bilim Dalı, İzmir**ÖZET**

**Amaç:** İgA nefropatisinde hafif zincir birikiminin klinikopatolojik önemi ve monotipik İgA (mİGA) birikiminin kemik iliği anormallikleri ile ilişkisinin açıklığa kavuşturulması, hastalığın prognozu açısından son derece önemli konulardan biridir.

**Gereç ve Yöntem:** 2017-2021 yılları arasında renal iğne biyopsisi yapılan 1082 olgudan taze dokuda çalışılan İF incelemesinde İgA birikimi olan 163 olgu ve ilk biyopsisinde İgA birikimi olmayan, ama kontrol biyopsisinde İgA birikimi olan bir olgu olmak üzere, toplam 164 olguda hafif zincir birikimini ve histopatolojik bulgularını retrospektif olarak inceledik. Olguları her iki hafif zincir birikiminin yoğunluk dengesine göre; lambda monotipik, lambda baskın, politipik, kappa baskın ve kappa monotipik olarak 5 gruba ayırdık. Histopatolojik değerlendirmede Oxford sınıflandırmasına göre MEST-C skoru uygulandı. Klinikopatolojik parametreler, gruplar arasında karşılaştırıldı ve mİGA birikiminin hematolojik malignite ile ilişkisi değerlendirildi.

**Bulgular:** Olguların yaş ortalaması 44±14 yıl olup, %65'i erkekti. Olguların sağkalım süresi 38±21 yıldır. MİGA birikim prevalansı %49 (72 olgu lambda ve 8 olgu kappa) iken, %43'ünde (70 olguda) İgA birikimi politipik olarak değerlendirildi. Serimizdeki sadece iki (%1) olguda lambda baskın politipik İgA birikimi saptanırken, hiçbirinde kappa baskınlığı bulunmadı. Gruplar arasındaki histopatolojik bulgular farklılık göstermekte idi ve mİGA birikimi olanlarda endokapiller proliferasyon daha fazla saptandı (p=0, 02). MİGA birikimi olan iki olguda myelom olduğu tespit edildi. Bu olgulardan birinin ilk yapılan böbrek biyopsisinde sadece zayıf İgA birikimi ve ardından 2 yıl sonra da kemik iliği biyopsisinde myelom tanısı saptanmıştı. Myelom tanısı aldıktan 7 yıl sonraki böbrekte ise kappa monotipik İgA birikimi bulunmuştu. Diğer olguda ise kemik iliği biyopsisinden 3 yıl sonra, böbrek biyopsisinde lambda monotipik İgA birikimi saptanmıştı.

**Sonuç:** Böbrek biyopsilerinin değerlendirilmesinde glomerüller mİGA birikimleriyle ilişkili İgA nefropatilerinin, sıradan İgA nefropatisinden farklı bir antite ve hematolojik bozuklukla ilişkili olabileceğinin farkında olunması önemlidir. Çünkü glomerüler mİGA birikiminin doğru olarak belirlenmesi, ayrıntılı hematolojik değerlendirme ve takip yapılmasını sağlayarak, gerek böbrek gerekse hasta sağkalımını arttıracaktır.

Glomerüler mİGA birikimli İgA nefropatisiyle ilgili veriler sınırlıdır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Hafif zincir, İgA nefropatisi, monotipik, myelom

PBS-079 [Nefropatoloji] [Özet Metin]

**DİYABETİK NEFROPATİ VE SOX 6 EKSPRESYON İLİŞKİSİ; GENİŞLETİLMİŞ VAKA SERİSİ***Gözde Arslan<sup>1</sup>, Mustafa Robin Kara<sup>1</sup>, Gökdeniz Çetinkaya<sup>1</sup>, Ersin Or<sup>1</sup>, Serap Demir<sup>2</sup>, Yasemin Yuyucu Karabulut<sup>1</sup>*<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Mersin<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi, İç Hastalıkları Nefroloji Ana Bilim Dalı, Mersin**ÖZET**

**Amaç:** Diyabetik nefropati (DN), son dönem böbrek yetmezliğine neden olan diyabetin başlıca mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Güncel araştırmalar, miRNA'ların DN'in ilerlemesinde önemli rolü olduğunu ve potansiyel biyobelirteçler ve terapötik hedefler olarak kullanılabileceğini göstermiştir. DN'li böbrek dokularında mir-342 ekspresyonu azalırken Sox 6'nın ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar en güncel ve popüler olanlar arasındadır. Genişletilmiş vaka serimizde önceki 110 hastamıza ek olarak 48 hastada daha Sox 6 ekspresyonu hastaların klinik, laboratuvar bulguları ve histomorfolojik parametreleri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** DN tanısı biyopsi ile doğrulanan 48 hastaya ait böbrek dokusunda Sox 6'nın dokudaki ekspresyonu immünohistokimyasal olarak çalışılmıştır. Vakalar mezengial hücre proliferasyonu, mezengial matriks genişlemesi, sklerotik glomerüllerin total glomerül sayısına oranı, glomerülo-megali, tübüler atrofi, tübüler bazal membran kalınlaşması, interstisyel fibrozis, interstisyel inflamasyon ve DN sınıfı açısından tekrar skorlanmıştır. İmmünohistokimyasal değerlendirme mezengial ve tübüler hücrelerde nükleer boyanma olup olmaması ve tübüler boyanma yaygınlığı olmak üzere 3 parametre üzerinden yapılmıştır. Sonuçlar, hastalara ait klinik, laboratuvar bulguları ve histomorfolojik parametreler ile karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Önceki çalışmamızda Sox 6 tübüler boyanma yaygınlığı ile interstisyel inflamasyon arasında anlamlı fark bulunmuşken yeni çalışmamızda ek olarak hastalara ait son GFR değeri, sklerotik glomerül oranı, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis ile de ilişkisi görülmüştür. Sklerotik glomerül oranı ayrıca mezengial hücre boyanmasıyla da ilişkili bulunmuştur. İntertisyel fibrozis ve Sox 6 ile tübül hücrelerinde nükleer boyanma olması arasındaki ilişki ve Sox 6 ile Sınıf 4'te mezengial hücrelerde ve tübül hücrelerinde nükleer boyanma olması bu çalışmamızda da desteklenmiştir.

**Sonuç:** Sox 6, TGF- $\beta$ 1, Fibronektin, Tip IV kollajen ve PTEN promotörleri ile bağlanabilen düzenleyici bir transkripsiyon faktörüdür ve literatürde miR342'nin Sox 6'yı hedefleyerek ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. MiR-342'nin aşırı ekspresyonunun hücre proliferasyonunu teşvik ettiği, hücre apoptozis ve fibrozisini inhibe ettiği bilinmektedir. Genişletilmiş vaka serimizde de Sox 6 ekspresyonunun DN patogenezindeki aşamalara etkisinin immünohistokimyasal sonucunda interstisyel fibrozis, hastalara ait prognostik parametre olarak değerlendirilen son GFR değeri ve ileri evre DN ile ilişkisini destekleyici bulgular elde edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik nefropati, miRNA, Sox 6, interstisyel fibrozis, prognostik parametre

PBS-080 [Nefropatoloji]

## 124 LUPUS NEFRİTİNİN KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

*Evin Kuşsever<sup>1</sup>, Kıvılcım Eren Erdoğan<sup>1</sup>, Bülent Kaya<sup>2</sup>, Bayriye Atmıç<sup>3</sup>, Aysun Karabay Bayazıt<sup>3</sup>, Gülfiliz Gönlüßen<sup>1</sup>, Saime Paydaş<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Adana

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Adana

<sup>3</sup>Çukurova Üniversitesi, Pediatri Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Adana

### ÖZET

**Amaç:** Lupus nefriti (LN), sistemik lupus eritematozusta böbrek hasarının yaygın bir nedenidir. Biz LN'nde patolojik bulgulara odaklanmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya toplam 38 pediatrik ve 86 yetişkin LN böbrek biyopsisi alındı. Pediatrik ve yetişkin formları karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Histopatolojik inceleme 2003 Uluslararası Nefroloji Derneği/Böbrek Patolojisi Derneği sisteminde dayandırılmıştır.

**Bulgular:** Pediatrik hastaların yaş ortalaması 11, 5; erkek/kız oranı 0, 4 idi. Morfolojik sınıflandırma Sınıf I (n= 5), Sınıf II (n= 11), Sınıf III (n= 5), Sınıf IV (n=15), Sınıf V (n=2) olarak ayrıldı. Sınıf II, III, IV ve V'e göre ortalama aktivite indeksi sırasıyla 2, 5.6, 8.5 ve 1 idi. Kronisite indeksi Sınıf II, III, IV, V'e göre sırasıyla 0.09, 0, 0.78, 1 idi. Elektron mikroskopik bulgulara göre Sınıf II olgulardan biri Sınıf III, Sınıf III olgulardan biri Sınıf III+V olarak yeniden değerlendirildi. Erişkin hastaların yaş ortalaması 37; erkek/kadın oranı 0, 2 idi. Morfolojik sınıflandırma Sınıf I (n=1), Sınıf II (n=8), Sınıf III (n=19), Sınıf IV (n=51), Sınıf V (n=7) olarak ayrıldı. Sınıf I, II, III, IV ve V'e göre ortalama aktivite indeksi sırasıyla 1, 2.2, 6.2, 10.7, 1.5 idi. Kronisite indeksi Sınıf II, III, IV ve V'e göre sırasıyla 0.8, 0.7, 2.2, 0.5 idi. Elektron mikroskopik bulgulara göre Sınıf II olgulardan biri Sınıf IV; Sınıf III olgulardan ikisi Sınıf III + V; Sınıf IV olgulardan üçü Sınıf IV + V olarak yeniden sınıflandırıldı.

**Sonuç:** Proliferatif LN, pediatrik ve erişkin formlarda sırasıyla % 57 ve % 89 idi. Aktivite indeksi ve kronisite indeksi yetişkin popülasyonda pediatrik popülasyona göre daha yüksekti.

Morfolojik bulgulara rağmen pediatrik LN daha kötü prognoza sahiptir ve son dönem böbrek hastalığına ilerleme olasılığı daha yüksektir.

**Anahtar Kelimeler:** Lupus, nefrit, aktivite, kronisite

### Giriş

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) birçok dokuyu etkileyebilen kronik bir hastalıktır; özellikle böbrek tutulumu klinik gidişin önemli bir belirleyicisidir. Kadın/erkek oranı erişkinde 8:1 ile 15:1 arasında değişirken; çocuklarda ise bu oran 4:3 tür. Tüm yaş gruplarında kadın eğilimi görülmektedir. Lupus nefriti (LN), lupus hastalarında en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir; LN'li hastaların %10'unda son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ortaya çıkacaktır. Böbrek tutulumunun erken tanısı prognoz açısından oldukça önemlidir; uygun tedavi ile 10 yıllık sağkalım %46'dan %95'e çıkmaktadır. Böbrek tutulumu hastalarda semptom olmadan da ortaya çıkabilir. Bu nedenle, tüm SLE hastaları ilk tanı anında ve takipte yılda en az bir kez böbrek tutulumu açısından değerlendirilmelidir. LN tedavi algoritması böbrek biyopsisi sınıflandırmasına dayanmaktadır. LN sınıflandırması, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Nefroloji Derneği / Renal Patoloji Derneği'nin önerileriyle oluşturulmaktadır. Bu çalışmanın amacı, pediatrik ve erişkin lupus nefriti hastalarında histopatolojik özellikleri klinik sonuçlarla birlikte değerlendirmektir.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 2011-2022 yılları arasında lupus nefriti tanısı alan 38 çocuk ve 86 erişkin SLE hastası dahil edildi. Pediatrik ve erişkin gruplar karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Histopatolojik inceleme 2003 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Nefroloji Derneği/Böbrek Patolojisi Derneği sisteminde göre yapıldı.

Bu sınıflandırmaya göre olgular şu şekilde sınıflandırılmıştır;

Class 1- Minimal Mezengial Lupus Nefriti

Class 2- Mezengial Proliferatif Lupus Nefriti

Class 3- Fokal Lupus Nefriti

Class 4- Diffüz Lupus Nefriti

Class 5- Membranöz Lupus Nefriti

Class 6- İleri Sklerozis Lupus Nefriti

### Sonuçlar

Çalışmaya 124 pediatrik ve erişkin LN olgusu alındı.

38 pediatrik hastanın ortalama yaşı 11, 5 ve erkek/kadın oranı 0, 4 idi. Pediatrik yaştaki LN kategorileri; Class I (n: 5), Class II (n: 11), Class III (n: 5), Class IV: (n:15), Class V: (n: 2) olarak ayrıldı. Ortalama aktivite skorları Class II, III, IV ve V'e göre sırasıyla 2, 5.6, 8.5 ve 1 idi. Kronisite skorları Class II, III, IV

ve V'e göre sırasıyla 0.09, 0, 0.78, 1 idi. Elektron mikroskopik bulgulara göre Class II olgulardan biri Class III; Class III olgulardan biri Class III+V olarak yeniden sınıflandırıldı.

86 erişkin hastanın ortalama yaşı 37 ve erkek/kadın oranı 0, 2 idi. Erişkin LN kategorileri şöyleydi: Class I (n:1), Class II (n:8), Class III (n:19), Class IV (n:51), Class V (n:7). Ortalama aktivite skorları Class I, II, III, IV ve V'e göre sırasıyla 1, 2.2, 6.2, 10.7, 1.5 idi. Kronisite skorları Class II, III, IV ve V'e göre sırasıyla 0.8, 0.7, 2.2, 0.5 idi. Elektron mikroskopik bulgulara göre Class II olgulardan biri Class IV; Class III olgulardan ikisi Class III+Class V; Class IV olgulardan üçü Class IV+V olarak yeniden sınıflandırıldı.

### Tartışma

Pediyatrik ve erişkin toplam 124 LN klinikopatolojik özelliklerine göre değerlendirildi. Literatürde olduğu gibi hem pediyatrik hem de erişkin grupta kadınlar daha sık etkilenmiştir. Hastalar çoğunlukla LN'nin proliferatif evresinde tanı aldı; bu oran çocuk ve erişkinde sırasıyla %57 ve %89 idi. Her iki yaş grubunda da önde gelen evre Class 4 idi. Pediyatrik popülasyonda ortalama aktivite indeksi Class 4'te, ortalama kronisite indeksi ise sınıf 5'te en yüksekti. Bununla birlikte, erişkinlerde ortalama aktivite ve kronisite indekslerinin her ikisi de sınıf 4'te en yüksekti. Genel olarak aktivite ve kronisite skorları erişkin popülasyonda pediyatrik formlardan daha yüksekti. Hastaların yaklaşık %6'sının elektron mikroskopi ile sınıf değiştirdiği ve daha ileri bir sınıfa geçtiği tespit edilmiştir. Daha hafif morfolojik bulgulara rağmen pediyatrik LN daha kötü prognoza sahiptir ve son dönem böbrek hastalığına ilerleme olasılığı daha yüksektir. LN'nin erken tanısı, SDBH'yi önlemek amacıyla uygun tedavi için esastır.

### Kaynaklar

1. Chen Yu, Ping Li, Xin Dang, Xuan Zhang, Yonghui Mao, Xiangmei Chen, Lupus nephritis: new progress in diagnosis and treatment, Journal of Autoimmunity, Volume 132, 2022,
2. Almaani, S., Meara, A., & Rovin, B. H. (2017). Update on Lupus Nephritis. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN, 12 (5), 825–835. <https://doi.org/10.2215/CJN.05780616>
3. Schwartzman-Morris J, Putterman C: Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. Clin Dev Immunol 2012; 604892, 2012
4. Alarcón GS: Multiethnic lupus cohorts: what have they taught us? Reumatol Clin 7: 3–6, 2011
5. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ; Collaborative Study Group: Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 3: 46–53, 2008

PBS-081 [Kemik ve Yumuşak Doku Patolojisi] [Özet Metin]

### YAĞ DOKUSU TÜMÖRLERİNDE MOLEKÜLER TESTLERİN TANIYA KATKISI: 1211 OLGUDAN OLUŞAN TEK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Sevdener Özduzgun Polat, Servet Güreşçi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı, Ankara

### ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Yağ dokusu tümörleri (YaDT) yumuşak dokunun en sık görülen tümörleridir. Amacımız bölümümüzde tanı alan YaDT'lerinde güncel literatür eşliğinde moleküler test ihtiyacını gözden geçirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Şubat 2019- Temmuz 2023 tarihleri arasında bölümümüzde YaDT tanısı almış tüm olgular hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden tarandı. Klinik, immunohistokimyasal (İHK) ve moleküler veriler HBYS üzerinden kaydedildi. Olgular Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yumuşak doku tümörleri (YDT) 2020 sınıflamasına göre kategorize edildi. Gerekli durumlarda HE boyalı lamalar, İHK testler ve FISH sonuçları yeniden değerlendirildi.

**Bulgular:** Belirlediğimiz kriterlerde 1211 olgu saptandı. Biyopsi ve rezeksiyonda tanı alan tüm YDT'lerin %24, 8'ini (1211/4867) YaDT oluşturmaktaydı. K/E oranı 0, 61 (459/752) idi. Tüm YaDT'lerinde yaş ortalaması 49 (2-95) iken benign YaDT'de 46 (4-95), liposarkomlarda 57 (12-83) idi. Konvansiyonel lipomlarda yaş ortalaması 49 (4-95), anjiyolipomlarda 44 (21-72), iğsi hücreli/pleomorfik lipomlarda 35 (15-73), lipoblastomlarda 2 ve hibernomda 17, iyi diferansiye liposarkomlarda 56 (26-83), dediferansiye liposarkomlarda 61 (33-76), miksoid liposarkomlarda 45 (41-53), pleomorfik liposarkomda 57, liposarkom NOS tanısı alanlarda ise 50 (12-73) idi. YaDT'lerinin %7, 1'i (86/1211) malign iken %92, 9'u (1125/1211) benign idi. Benign YaDT'lerin %76, 7'si (929/1125) konvansiyonel lipom, %14, 8'i (167/1125) anjiyolipom/fibrolipom, %2, 3'ü (26/1125) iğsi hücreli/pleomorfik lipom, %0, 1'i (2/1125) lipoblastom, %0, 08'i (1/1125) hibernom tanısı almıştı. Malign YaDT'nin ise %46, 5'i (40/86) iyi diferansiye liposarkom, %39, 5'i (34/86) dediferansiye liposarkom, %3, 4'ü (3/86) miksoid liposarkom, %1, 1'i (1/86) pleomorfik liposarkom, %9, 3'ü (8/86) liposarkom NOS tanısı almıştı. İyi diferansiye ve dediferansiye liposarkomların %35, 1'i (26/74) retroperitonda, %14, 8'i (11/74) ekstremitede, %6, 7'si (5/74) spermatik kordda ve %43, 2'si (32/74) diğer lokalizasyonlardaydı. Miksoid liposarkomların ise tamamı ekstremitelerde yerleşimli idi. Dediferansiye liposarkomların %85, 2'si (29/34) yüksek dereceli olup bunların 4 yıllık takipleri sırasında %13, 7'sinde (4/29) nüks saptandı. Retroperiton yerleşimli olgularda 3 sene, ekstremitelerde yerleşimli olgularda ise 1 sene sonra lokal nüks görüldü. Nüks eden dediferansiye liposarkom olgularının %75'inin (3/4) ilk tanısı dediferansiye liposarkom, %25'inin (1/4) ise iyi diferansiye liposarkom iken 3 yıl sonra retroperiton lokal nüksü dediferansiye liposarkom idi. 86 liposarkom olgusunun %86'sı (74/86) iyi/dediferansiye liposarkom olup %47, 2'sine (35/74) FISH yöntemle MDM2 çalışması yapılmıştı. Bu olguların %97, 1'inde (34/35) morfolojik özellikler iyi/dediferansiye liposarkom ile uyumlu iken



bir olgu inflamatuvar tip iyi diferansiye liposarkom olup tanıyı kesinleştirmek için MDM2 çalışılmıştı. Miksoid liposarkom tanısı alan %3,4 (3/86) olguya ise bölümümüzde FUS::DDIT3 füzyonu bakılmadığı için klinik ve histomorfolojik olarak tanı konmuştu. Miksoid liposarkom tanısı alan %33,3 (1/3) olguda bir yıl sonra metastaz saptandı. İlk tanı ekstremiteler yerleşimli iken metastazı plevra yerleşimliydi. Tüm liposarkomlardan %9,3 (8/86) olguda (bir olguda NGS yöntemle geniş füzyon paneli çalışılmış olmasına rağmen) tiplendirme yapılamamıştı. Bunların %50'si (4/8) retroperiton, %25'i (2/8) batın, %12,5'i (1/8) pelvis, %12,5'i (1/8) vulva yerleşimli idi. Bu olguların makroskopik incelemesinde en büyüğü 16 cm, en küçüğü 5 cm çaptaydı.

**Sonuç:** Serimizde YaDT sıklık, ortalama yaş ve yerleşim açısından literatürle benzerlik göstermektedir. Dediferansiye liposarkom tanısı alan olgularda takipler sırasında %11,7'sinde (4/34) nüks gelişirken metastaz saptanmadı. Bu oranlar literatürlerle karşılaştırıldığında literatüre göre daha düşük olduğu görüldü. Bunun sebebinin ise hastaların uzun vadeli takip edilmemiş olmasından kaynaklı olduğu düşünüldü. Serimizde liposarkomlar içinde morfolojik özellikler ve moleküler test uyumu yüksek idi (34/35). Sıklıkla YaDT tanısında morfolojik özellikler tek başına yeterli olmasına rağmen (%89,5-77/86) iyi/dediferansiye liposarkomlarda MDM2 amplifikasyonu tanıyı destekler niteliktedir. Serimizde morfolojik özellikler ve moleküler çalışmalar ile tanı verilemeyen ve ileri moleküler test gerektiren olgu oranı tüm YaDT içinde %0,6 (8/1211), liposarkomlar içinde ise %9,3'tür (8/86).

**Anahtar Kelimeler:** Lipom, liposarkom, yağ dokusu tümörleri

PBS-082 [Kemik ve Yumuşak Doku Patolojisi]

## KONDROBLASTOMLA 40 YIL, TEK MERKEZ DENEYİMİ

*Melih Çağlayan<sup>1</sup>, Başak Doğanavşargil<sup>1</sup>, Hüseyin Kaya<sup>2</sup>, İpek Tamse<sup>3</sup>, Murat Sezak<sup>1</sup>, Remide Arkun<sup>3</sup>, Dünder Sabah<sup>2</sup>, Gülçin Başdemir<sup>4</sup>, Fikri Öztop<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Ana Bilim Dalı, İzmir

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı, İzmir

<sup>4</sup>İstanbul Galata Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Kondroblastom, tüm kemik tümörlerinin %1'inden azını oluşturan nadir bir kıkırdak tümörüdür. Genellikle immatür iskelette, uzun kemiklerde ve sıklıkla epifizde görülür ancak yaş ve tutulum bölgesi değişkenlik gösterebilir.

**Gereç ve Yöntem:** Merkezimizde 1983-2023 yılları arasında Dünya Sağlık Örgütü tanı kriterlerine göre "Kondroblastom"

tanısı almış olgular arasında demografik bilgilerine ulaşılabilen 65 olgu çalışmaya alınmıştır.

**Bulgular:** Olgulara ait 94 biyopsi kaydı mevcuttu. Olguların %56,9'u (n=37) erkek; medyan yaş 18±11,4'tü (dağılım: 5-60 yaş). En sık görülen bölgeler femur (n=22, %33,8), tibia (%18,5), humerus (%13,8), ve pelvik kemikler (%9,2) olup nadir olgularda kalkaneus, ayak kemikleri, fibula (her biri %3,1, n=2) ve el, patella, ulna, vertebra ve skapula yerleşimi (her biri %1,5, n=1) kaydedildi. Histolojik olarak olguların %18,5'unda sekonder anevrizmal kemik kisti gelişimi izlendi. Otuz yaş altında izlenen tümörlerin (n=54, %83,1) %91'i uzun kemiklerde izlenirken yassı ve küçük kemiklerde izlenen tümörlerin sıklıkla (%54,5, n=6) 30 yaş üstünde ortaya çıktığı görüldü. (p=0,013, ki-kare).

**Sonuç:** Kondroblastom tipik histolojik bulgulara sahip bir tümör olmakla birlikte kıkırdak komponentinin az görülmesi, eşlik eden sekonder anevrizmal kemik kisti komponenti ve dev hücrelerden zengin histolojisi nedeniyle ayırıcı tanıda güçlük çekilebilen bir tümördür. Çalışmamız nadir görülen bu tümörün demografik verilerini ortaya koyan bir pilot çalışma niteliğinde olup sıklıkla 30 yaş altında görülmekle birlikte özellikle ulna, el-ayak kemikleri ve pelvik kemikler gibi nadir görülen lokalizasyonlarda daha ileri yaşta görülebileceğinin akılda tutulması için sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Anevrizmal kemik kisti, femur, immatür iskelet, kondroblastom

### Amaç

Kondroblastom kemik tümörleri içinde %1'den az oranda görülen, genellikle epifiz yerleşimli, daha nadiren apofiz yerleşimli olabilen bir tümördür. Histopatolojik olarak eozinofilik sitoplazmalı nükleer oluklanmalar içeren ve birbirinden genellikle ayrı duran iyi sınırlı oval-yuvarlak kondroblastik hücrelerin oluşturduğu kordonlar, tabakalar; eozinofilik kondroid matriks adaları, osteoklast benzeri dev hücreler, kümes teli kalsifikasyon ve nekroz alanları ile karakterlidir. Kümes teli kalsifikasyon tümörde izlenen zengin retiküler ağın üzerine kalsiyum çökmesi sonucu oluşur (1) (Resim 1) Bu kalsifikasyon hücre beslenmesini bozarak doku nekrozlarına da yol açmaktadır. Kondroblastomda H3F3B mutasyonu saptanmıştır (2,3). Kondroblastomun immatür iskelette görülme ihtimali daha fazla olmasına karşın daha ileri yaşlarda da görülebilmektedir. En sık görülen bulgu ağrıdır ancak klinik bulgular tümörün yerleşim yerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (1). Tedavisi küretaj ve greftleme veya sementlemedir (1). Nadir de olsa akciğer metastazları (%1) tanımlanmıştır (1,4). Lokal nüks oranı %8-35 oranında bildirilmektedir (5,6). Radyolojik olarak iyi sınırlı, sklerotik kenarlı, litik coğrafik lezyonlar olarak görülürler (1). Yerleşim yeri, radyolojik ve histolojik bulgular, eşlik eden anevrizmal kemik kisti, nüks ve akciğer metastazlar yapabilmemesi nedeniyle ayırıcı tanıda zorluğa yol açabilirler. Histolojik olarak kistik alanları nedeniyle "anevrizmal kemik kisti", osteoklast tipi dev hücreler içerebilmesi ve eozinofilik sitoplazması nedeniyle "Kemigin dev hücreli tümörü", hücre morfolojisi nedeniyle

"Kondromiksoid fibrom" veya "Langerhans hücre histiositozu" ile karışabilir. Radyolojik ayırıcı tanısına ise "Berrak hücreli kondrosarkom" ile daha nadiren "Kondroblastom benzeri osteosarkom" girer. Anevrizmal kemik kistinin genellikle metafiz yerleşimli olması, USP6 gen reanjanmanı içermesi; dev hücreli tümörün matür iskelette görülmesi ve dev hücreli tümördeki esas neoplastik komponent olan mononükleer hücreler ile dev hücrelerin nükleuslarının idantik oluşu, H3F3A pozitifliği; kondromiksoid fibromda makrofajdan zengin septalarla ayrılmış lobüller içeren yapı, yıldızlı hücrelerin varlığı, H3F3B negatifliği; Langerhans hücre histiositozunda CD1a, Langerin pozitifliği; berrak hücreli kondrosarkomun daha berrak, daha geniş sitoplazmalı atipik hücreler içermesi ve 3.-4. dekatta daha sık görülmesi, kondroblastom benzeri osteosarkomdaki atipi ve osteoid matris yapımı ve H3F3B negatifliği ayırıcı tanıda fayda sağlayan özelliklerdir (1). Bu çalışmada merkezimizde tanı alan olguların dökümünün yapılması, eşlik eden anevrizmal kemik kisti, nüks, metastaz ve malign transformasyon oranlarının tespiti amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Merkezimizde 1983-2023 yılları arasında Dünya Sağlık Örgütü tanı kriterlerine göre "Kondroblastom" tanısı almış olgular geriye dönük olarak yazılı kayıtlar ve elektronik hastane bilgi sisteminden tarandı. Demografik bilgilerine ulaşılabilen 65 olgu çalışmaya alındı, yaş, cinsiyet, lokalizasyon ve eşlik eden bulgular istatistiksel olarak nonparametrik testlerle karşılaştırıldı.

### Bulgular

Olgulara ait 94 biyopsi kaydı mevcuttur. Olguların %56,9 u (n=37) erkek; medyan yaş 18±11.4'tü (dağılım: 5-60 yaş). En sık görülen bölgeler femur (n=22, %33,8), tibia (%18,5), humerus (%13,8), ve pelvik kemikler (%9,2) olup nadir olgularda kalkaneus, ayak kemikleri, fibula (her biri %3,1, n=2) ve el, patella, ulna, vertebra ve skapula yerleşimi (her biri %1,5, n=1) kaydedildi. Otuz yaş altında izlenen tümörlerin (n=54, %83,1) %91'i uzun kemiklerde izlenirken yassı ve küçük kemiklerde izlenen tümörlerin sıklıkla (%54,5, n=6) 30 yaş üstünde ortaya çıktığı görüldü. (p= 0,013, ki-kare) (Grafik 1-6). Histolojik olarak olguların %18,5'unda sekonder anevrizmal kemik kisti gelişimi izlendi. (Resim 2). Kalkaneus yerleşimli tümörlerin ikisinde de anevrizmal kemik kisti gelişimi olması dikkat çekiciydi. İlk biyopside anevrizmal kemik kisti tanısı alıp takip eden biyopsilerinde kondroblastom tanısı alan olgu bulunmamaktaydı. Tüm olgularda zengin bir retiküler ağ varlığı dikkati çekti (Resim 1). Kondroid komponent oranı olgular arasında değişkenlik göstermekteydi (Resim 2). Akciğer metastazı yapmış olgu izlenmedi. Üç olgunun nüks ettiği (%4,6) görüldü. Nüks olgularının ikisi kadın biri erkek olup olgulardan ikisinde tümör lokalizasyonu pelvik kemikler, diğerinde tibia idi. Olgulardan birinde ilk tanısından 11 yıl sonra diğerlerinde 13 ay ve 15 ay sonra nüks geliştiği görüldü. Kayıtlarda 11 yıl sonra nüks eden olgunun multifokal tümöre sahip olduğu ve malign transformasyon gösterdiği notlarına

rastlandı ancak retrospektif olarak multifokal kondroblastom tanısı verilen bu olgunun histolojik bulguları kondroblastom yönünde düşündürmekle birlikte mutasyon analizi ile doğrulanmasına ihtiyaç olduğunu sonucuna ulaşıldı.

### Tartışma ve Sonuç

Kondroblastom tipik histolojik bulgulara sahip bir tümör olmakla birlikte kırıldak komponentinin az görülmesi, eşlik eden sekonder anevrizmal kemik kisti komponenti, dev hücrelerden zengin histolojisi, radyolojik olarak heterojenitesi, yerleşim yerleri ile ilişkili farklı klinik bulgular göstermesi ve PET-BT'de sinyal artışına yol açması nedeniyle ayırıcı tanıda güçlük çekilebilen bir tümördür. Histolojik olarak kondroid komponentin az oluşu ayırıcı tanı güçlüğüne yol açmakla birlikte "kümes teli kalsifikasyonların" varlığı, retikulumdan zengin hücresel çatlı histolojik olarak değerli bir ipucudur. Serimizdeki olgularda eşlik eden anevrizmal kemik kisti oranı %18; nüks oranı %4,6'dır ve literatüre göre daha düşük oranlardadır. Çalışmamız nadir görülen bu tümörün demografik verilerini ortaya koyan bir pilot çalışma niteliğinde olup sıklıkla 30 yaş altında görülmekle birlikte özellikle ulna, el-ayak kemikleri ve pelvik kemikler gibi nadir görülen lokalizasyonlarda ve yassı kemiklerde daha ileri yaşta görülebileceğinin akıldaki tutulması için sunulmuştur.

### Kaynaklar

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board eds. Soft tissue and bone tumours. 5th edition, Lyon: IARC; 2020.
2. Behjati S, Tarpey PS, Presneau N, Scheipl S, Pillay N, Van Loo P, Wedge DC, Cooke SL, Gundem G, Davies H, Nik-Zainal S, Martin S, McLaren S, Goodie V, Robinson B, Butler A, Teague JW, Haili D, Khatri B, Myklebost O, Baumhoer D, Jundt G, Hamoudi R, Tirabosco R, Amary MF, Futreal PA, Stratton MR, Campbell PJ, Flanagan AM. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. *Nat Genet.* 2013 Dec;45(12):1479-82.
3. Mu H, Jiang Y, Xue L, Hua Y, Lin J, Cai Z. H3.3 K36M Mutation as a Clinical Diagnosis Method of Suspected Chondroblastoma Cases. *Orthop Surg.* 2021 Apr;13(2):616-622. doi: 10.1111/os.12878. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33620145; PMCID: PMC7957386.
4. Focaccia M, Gambarotti M, Hakim R, Paioli A, Cesari M, Spazzoli B, Spinnato P, Donati D, Rocca M, Longhi A. Chondroblastoma's Lung Metastases Treated with Denosumab in Pediatric Patient. *Cancer Res Treat.* 2021 Jan;53(1):279-282. doi: 10.4143/crt.2020.384. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32777878; PMCID: PMC7812007.
5. Özer D, Arıkan Y, Gür V, Gök C, Akman YE. Chondroblastoma: An evaluation of the recurrences and functional outcomes following treatment. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2018 Nov;52(6):415-418. doi: 10.1016/j.aott.2018.07.004. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30249436; PMCID: PMC6318575.
6. Mashhour MA, Abdel Rahman M. Lower recurrence rate in chondroblastoma using extended curettage and cryosurgery. *Int Orthop.* 2014 May;38(5):1019-24. doi: 10.1007/s00264-013-2178-9. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24248272; PMCID: PMC3997782.

PBS-083 [Kemik ve Yumuşak Doku Patolojisi] [Özet Metin]

## SOLİTER FİBRÖZ TÜMÖR: 43 OLGUNUN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Zehra Ecem Ertepe Özer, Aslı Kahraman

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

**Amaç:** Soliter fibröz tümör; erişkinlerde görülen, başta plevra olmak üzere herhangi bir bölgede lokalize olabilen, benign veya malign davranış özelliği gösterebilen mezenkimal bir tümördür. Çalışmamızda soliter fibröz tümör (SFT) tanılı olgularımızın, histopatolojik, immunohistokimyasal ve klinik bulgularını güncel literatür eşliğinde değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 2006–2022 yılları arasında kliniğimizde SFT tanısı almış 43 olgu retrospektif olarak incelendi. Klinik bulgulara ve takip bilgilerine hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşıldı. Daha önceki kriterlerde belirtilen hücresellik artışı, atipi, nekroz, infiltratif patern varlığına göre olguların malign SFT veya benign SFT tanıları mevcuttu. Bu olgular ayrıca Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 Yumuşak Doku ve Kemik Tümörleri kitabında belirtilen risk tahmin modeline göre tümör boyutu, tümör nekrozu, mitoz ve yaş parametrelerine göre düşük, orta ve yüksek risk kategorilerine ayrıldı. Bu modele göre sınıflandırılan olguların takiplerindeki metastaz ve nüks bilgilerine ulaşıp bu modelleme ile korelasyonu araştırıldı. Olgular lokalizasyon ve Ki-67 proliferasyon indeksi açısından ayrıca değerlendirildi.

**Bulgular:** 43 olgunun 28'i (%65.1) erkek, 15'i (%34.8) kadın olup, ortalama yaş 50.2'dir. Tümör boyutu ortalama 7.4 cm'dir (1.3 cm-25 cm). Tümörlerin 12'si (%27.2) baş boyun, 9'u (%20.4) intrakraniyal, 8'i (%18.1) mediastinal, 4'ü (%9) intraabdominal, 4'ü (%9) pelvis, 3'ü (%6.8) gövde, 1'i (%2.2) paratestiküler, 1'i (%2.2) mide, 1'i (%2.2) tiroid yerleşimlidir. Olguların 15'ine (%34.8) sadece histopatolojik parametrelere bakılarak malign SFT tanısı verilmiştir. Malign SFT tanısı alan hastaların takiplerinde 7'sinde (%46.6) metastaz, 6'sında (%40) nüks saptanmış olup 2 hastada (%13.3) nüks veya metastaz saptanmamıştır. Risk tahmin modeline göre bakıldığında ise tüm olguların 21'i (%52.5) düşük risk, 10'u (%25) orta risk ve 9'u (%22.5) yüksek risk kategorisindedir. Yüksek risk kategorisindeki 9 olgunun 8'i histopatolojik kriterlere göre malign SFT tanısı almıştır. Yüksek risk grubunda yer alan 9 olgunun 7'sinde metastaz, 1'inde nüks saptanmıştır. Bir olgunun takibinde ise nüks veya metastaz saptanmamış olup bu olgu histopatolojik kriterlere göre benign SFT tanısı almıştır.

Olgular bu modellemede yer almayan Ki-67 proliferasyon indeksi açısından Paola Collini ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmaya göre ayrıca değerlendirilmiştir (<%10: düşük

risk, %10-30: orta risk, >%30: yüksek risk). Çalışmamızdaki histopatolojik olarak malign SFT tanısı alan olguların Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama %21 bulunmuştur. Bu olgulardan metastaz yapmış olanların ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi %32.5, nüks yapmış olanların ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi %13.5 olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Soliter fibröz tümör malign davranış özelliği gösterbilmesi ve serimizde olduğu gibi atipik lokalizasyonlarda görülebilmesi nedeniyle akılda tutulması gereken bir antitedir. Çalışmamızda; DSÖ 2020 Yumuşak Doku ve Kemik Tümörleri kitabında belirtilen risk tahmin modelleme sistemi, malign SFT'lerin nüks ve metastaz davranışını öngörme açısından korele bulunmuştur. Literatür ve DSÖ 2020 Yumuşak Doku ve Kemik Tümörleri kitabına göre rekürrens oranları yaklaşık %10-40 arasında olup çalışmamızdaki %30.2 rekürrens oranı literatür ile uyumludur. Ki-67 proliferasyon indeksinin soliter fibröz tümörlerde malign davranış öngörmesi açısından değerli olabileceği düşünülmüş olup, bu açıdan daha fazla destekleyici çalışma gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Fibröz, soliter, tümör, yumuşak

PBS-084 [Kemik ve Yumuşak Doku Patolojisi] [Özet Metin]

## SİNOVİYAL SARKOM TANISINDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL SS18-SSX ANTİKORUNUN DOĞRULUĞU

Serhat Kaymaz<sup>1</sup>, Ayşe Mine Önenerk Men<sup>1</sup>,

Zeynep Betül Erdem<sup>2</sup>, Aysim Büge Öz<sup>3</sup>, Nil Çomunoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

<sup>3</sup>Pathern Laboratuvarları, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Sinoviyal sarkom (SS), genç erişkinlerde, ekstremitelerde görülen yumuşak doku sarkomudur. Patognomonik olarak bu tümörler, t (X;18) (p11;q11) gösterirler, bunun sonucunda SS18-SSX rearanjmanı görülür. Ayırıcı tanıda rutin olarak kullanılan immunohistokimyasal belirteçler yeterince sensitif ve spesifik değildir. Bu nedenle moleküler yöntemlere sıklıkla başvurulur. Yakın zamanda tanımlanan sensitivitesi ve spesifitesi yüksek SS18-SSX immunhistokimyasal belirteci, SS tanısında SS18 floresan in situ hibridizasyon (FISH) testine alternatif bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızda SS18-SSX immunhistokimyasal belirtecinin sensitivitesi ve spesifitesini FISH testi ile karşılaştırarak göstermeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya toplam 54 vaka dahil edilmiştir. İmmunohistokimyasal olarak SS18-SSX (E9X9V) Rabbit mAb



klonu kullanılmıştır. Önceden FISH testi ile SS18 rearanjmanı pozitif saptanan 20 sinovyal sarkom vakası, FISH testi ile SS18 rearanjmanı negatif saptanan 11 andiferansiye sarkom vakası, FISH testi yapılmamış 6 sinovyal sarkom vakası; ek olarak sinovyal sarkomun histopatolojik ayırıcı tanısında yer alan 7 dermatofibrosarkom protuberans (DFSP), 5 malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT), 5 soliter fibröz tümör (SFT) vakasına immünohistokimyasal olarak SS18-SSX belirteci çalışılmıştır. Her vaka için boyanma yoğunluğu zayıf-orta-yoğun olarak ve boyanma yaygınlığı tümör hücrelerinin nükleer boyanma oranına bakılarak 0 (0%), 1 (<5%), 2 (5-25%), 3 (26-50%), 4 (51-75%), 5 (76-100%) olarak skorlanmıştır. Uygulanan prob Abbott-Vysis SS18 BreakApart FISH Probe olup 18q11.2 loküsü çalışılmıştır. 100 hücre değerlendirilmiştir, pozitiflik için eşik değer %20 kabul edilmiştir.

**Bulgular:** FISH testi ile SS18 rearanjmanı pozitif saptanan 20 SS vakasının 19'u 5+, 1'i 4+ yaygınlıkta, 18'i (90%) yoğun, 2'si (10%) orta olarak saptandı. FISH çalışılmamış 6 SS olgusunun 6'sında (100%) 5+ yaygınlıkta ve yoğun boyanma izlendi. Çalışmaya dahil edilen andiferansiye sarkom, DFSP, MPSKT, SFT olgularının hiçbirinde boyanma saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda SS vakalarının tamamının pozitif boyanması, FISH ile SS18 rearanjmanı negatif saptanan andiferansiye sarkom vakalarının ve histopatolojik olarak ayırıcı tanıda yer alan diğer vakaların negatif olması, SS18-SSX immünohistokimyasal belirtecinin sensitivitesi (100%) ve spesifitesi (100%)'nin yüksek olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak SS için patognomonik olan t (X;18) (p11;q11) gösterilmesinde moleküler ve sitogenetik yöntemlere alternatif olarak immünohistokimyasal SS18-SSX belirteci kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Sinovyal sarkom, SS18-SSX, SS18 FISH

PBS-085 [Kemik ve Yumuşak Doku Patolojisi]

## YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL PRDM-10 EKSPRESYONU

Özge Ağtaş Mıstık<sup>1</sup>, Hamide Sayar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Osmaniye Devlet Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Osmaniye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Mersin

### ÖZET

**Amaç:** Yumuşak doku tümörleri büyük, heterojen bir neoplazm grubunu oluşturur. PRDM proteinlerini, hücre çoğalmasında, farklılaşmasında, neoplastik dönüşümde görevli sinyallerin iletilmesinde önemli bir role sahiptir. PRDM10, bu ailenin az çalışılmış bir üyesidir. Çalışmada amacımız PRDM10'un ekspresyonunu değerlendirip tümörler arasındaki farklılıkları belirlemektir. Çalışmamız yumuşak dokularda PRDM10 ekspresyonunu bu kadar geniş örneklem serisinde değerlendiren ilk çalışmamızdır.

çalışma olup, immünohistokimyasal olarak değerlendiren sınırlı çalışmalardandır.

**Gereç ve Yöntem:** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2013-2020 arasında tanı almış tüm yumuşak doku sarkomları (118 olgu) çalışmaya alınmıştır. Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 07.08.2019 tarihinde, 2019/333 numaralı karar ile onay almıştır. Hem nükleer hem de sitoplazmik PRDM10 immünoaktivitesinin yoğunluğu ve kapsamı semikuantitatif olarak derecelendirilmiştir.

**Bulgular:** Boyanan hücrelerin tüm tümör hücrelerine oranına bakıldığında 22 tümör pozitif sonuç vermiş olup bunların 9 tanesi indiferansiye pleomorfik sarkomdur. Miksoid değişikliğin PRDM10 boyanma yüzdesi, boyanma yoğunluğu ve boyanma skoru ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki elde edilmiştir (sırasıyla p değerleri: p=0,018, p=0,017, p=0,017). Miksoid değişiklik olan tümörlerde PRDM10 ekspresyonu daha yüksek olarak bulunmuştur.

Multinükleer tümör dev hücreleri ile PRDM10 boyanması arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,034). Multinükleer tümör dev hücreleri bulunduran tümörler daha çok PRDM10 ekspresyonu göstermektedirler.

PRDM10 ekspresyonu gösteren tümörlerde cerrahi sınır ve boyanma yoğunluğu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmüştür (p=0,032). Cerrahi sınır pozitifliği olan olgularda PRDM10 ekspresyonu daha düşüktür.

**Sonuç:** Çalışmamızda miksoid değişiklik, multinükleer tümör dev hücreleri ve cerrahi sınır ilişkisi ile PRDM10 boyanması arasında ilişki elde edilmiştir. Literatürde PRDM10 proteinini immünohistokimyasal olarak sarkomlarda değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Bizim çalışmamız yumuşak dokularda literatürdeki çalışmalara göre en büyük örnekleme sahip çalışma olup immünohistokimyasal değerlendirmenin yapıldığı ikinci çalışmadır. Yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamız PRDM-10 için moleküler yöntemlerin spesifitesinin immünohistokimyasal yöntemlere kıyasla daha yüksek olduğunu ve immünohistokimyanın moleküler yöntemlerle korele edilmesi gerektiğini düşündürmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** İndiferansiye pleomorfik sarkom, PRDM10, Tristanin, yumuşak doku.

### Amaç

Yumuşak doku tümörleri büyük ve heterojen bir neoplazm grubunu oluşturur. PRDM proteinleri, hücre çoğalmasında ve farklılaşmasında ve sonuç olarak neoplastik dönüşümü kontrol eden sinyallerin iletilmesinde çok önemli bir role sahiptir. PRDM10, PRDM protein ailesinin az sayıda çalışma yapılmış bir üyesidir. Çalışmada amacımız PRDM10'un yumuşak doku sarkomlarında ekspresyonunu değerlendirip tümörler arasındaki farklılıkları belirlemektir. Çalışmamız yumuşak dokularda PRDM10 ekspresyonunu bu kadar geniş örneklem serisinde değerlendiren ilk çalışma olup, immünohistokimyasal olarak değerlendiren sınırlı çalışmalardandır.

### Gereç ve Yöntem

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2013-2020 yılları arasında yumuşak doku sarkomu tanısı alan 118 olgu çalışmaya alınmıştır. Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 07.08.2019 tarihinde, 2019/333 numaralı karar ile onay almıştır. Hem nükleer hem de sitoplazmik PRDM10 immüno-reaktivitesinin yoğunluğu ve kapsamı semikantitatif olarak derecelendirilmiştir. İstatistiksel analiz için tümörde boyanma yüzdesi ile boyanma yoğunluğunun çarpımı sonucu alınan değerler (0, 1, 2, 3, 4, 6, 9) gruplara ayrılarak kategorilendirilmiştir. Klinikopatolojik parametreler ile PRDM10 antikorunun boyanma sonuçları Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

### Bulgular

Boyanan hücrelerin tüm tümör hücrelerine oranına bakıldığında yirmi iki tümör pozitif sonuç vermiş olup bunların 9 tanesi indifferansiye pleomorfik sarkomdur. Yirmi iki pozitif olgunun on biri zayıf, dördü orta, yedisi kuvvetli boyanma göstermiştir. Yirmi iki pozitif tümör olgusunun dokuzu indifferansiye pleomorfik sarkom olup bunlardan ikisi miksoid alanlar içeren, biri ise myojenik diferansiyasyon gösteren olarak tanı almıştı. Yirmi iki pozitif tümör olgusunun ikisi miksoid liposarkom, ikisi dedifferansiye liposarkom, biri monofazik fibröz tip sinovial sarkom, biri ekstraskletal miksoid kondrosarkom, biri embriyonel tip rabdomyosarkom, biri anjiosarkom, biri epiteloïd malign periferik sinir kılıfı tümörü, biri epiteloïd sarkom, biri leiomyosarkom, biri düşük dereceli fibromiksoïd sarkom, biri de yüksek dereceli miksofibrosarkom (malign fibröz histiositom, miksoïd tip) olarak tanı alan olgulardı.

Miksoïd değişikliğin PRDM10 boyanma yüzdesi, boyanma yoğunluğu ve boyanma skoru ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki elde edilmiştir (sırasıyla p değerleri: p=0, 018, p=0, 017, p=0, 017). Miksoïd değişiklik olan tümörlerde PRDM10 ekspresyonu daha yüksek olarak bulunmuştur.

Multinükleer tümör dev hücreleri ile PRDM10 boyanması arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0, 034). Multinükleer tümör dev hücreleri bulunduran tümörler daha çok PRDM10 ekspresyonu göstermektedirler.

PRDM10 ekspresyonu gösteren tümörlerde cerrahi sınır ve boyanma yoğunluğu karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel farklılık görülmüştür (p=0, 032). Cerrahi sınır pozitifliği olan olgularda PRDM10 ekspresyonu daha düşüktür.

Diğer parametrelerle PRDM10 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (cinsiyet: p=0, 381, yerleşim yeri: p=0, 489, boyut: p=0, 065, pleomorfizm: p=0, 186, mitoz: p=0, 575, nükleer vakuolizasyon: p=0, 590, kanama: p=0, 650, Ki-67 oranı: p=0, 941)

### Sonuç

Yumuşak doku tümörlerinde tekrarlayan moleküler genetik anormalliklerin protein markırlarına yönelik tanısal immü-

nohistokimyasal belirteçlerin spektrumu genişlemeye devam etmektedir ve önemli tanısal bilgi vermektedir. Moleküler markırlar için immünohistokimya ucuz olması ve uygulamasının kolay olması gibi nedenlerle hedeflenen tedaviye rehberlik edebilir. Bazı durumlarda belirli genetik değişikliklerin moleküler tanısal doğrulamasının yerini alabilir.

Literatürde PRDM10 çok çeşitli epitelial tümörlerde ve lezyonlarda çalışılmıştır. Ancak yumuşak doku sarkomlarındaki çalışmalar sınırlıdır. PRDM10 içeren gen füzyon transkriptleri yakın zamanda düşük dereceli İndifferansiye Pleomorfik Sarkomlarda tanımlanmışlardır.

Çalışmamızda miksoïd değişiklik, multinükleer tümör dev hücreleri ve cerrahi sınır ilişkisi ile PRDM10 boyanması arasında ilişki elde edilmiştir. Literatürde yumuşak doku tümörlerinde PRDM10 yeniden düzenlenmesi gösteren tümörler ile ilgili çalışmalar son yıllarda yapılmaya başlanmıştır. Çalışma sayısı oldukça az olup immünohistokimyasal olarak değerlendiren çalışma sayısı ise sınırlıdır. Çalışmamız literatürde PRDM10 proteinini yumuşak doku tümörlerinde immünohistokimyasal olarak değerlendiren ikinci çalışma olup yüz on sekiz yumuşak doku sarkomu ile yapılan en geniş çalışmadır. Çalışmamızda literatürle paralel olarak PRDM10 eksprese eden tümörlerde miksoïd değişiklik izlenebildiğini, multinükleer dev hücreler içerebildiğini ve bu tümörlerin daha temiz cerrahi sınırlara sahip olacağını gösterdik. Ancak mitotik aktivite gibi bazı bulgularımız literatürle tutarlı değildi; bunun teknik nedenlerden de kaynaklanıyor olabileceğini düşündük.

Ekspresyonu değerlendirirken net kabul görmüş bir cut-off değerinin olmaması nedeniyle subjektivite bu tür çalışmalarda önemli bir yanıltıcı olabilir. Vakaların değerlendirilmesi için bu yönde bir konsensusun geliştirilmesi daha güvenilir sonuçlara ulaşmaya yardımcı olabilir.

PRDM10 ekspresyonunun klinikopatolojik, prognostik ve survi üzerindeki önemini daha iyi anlayabilmek için immünohistokimyasal ve beraberinde moleküler değerlendirmenin de yapıldığı daha detaylı, büyük, ayrıntılı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

PBS-086 [Meme Patolojisi] [Özet Metin]

### ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERLERİNİN HETEROJEN DOĞASININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YANSIMASI

*Nuray Tezcan, Orhun Çiğ Taşkın, Nilgün Kapucuoğlu*  
Koç Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Kadınlarda primeri bilinmeyen bir metastaz saptandığında ilk düşünülmesi gereken odaklardan biri memedir. Meme kanserlerinin %15'ini üçlü negatif meme kansinimleri

(ÜNМК) oluşturmaktadır. Az diferansiye ve agresif tümörler olan ÜNМК'lerde, meme primerini göstermek için sıkça kullanılan immünohistokimyasal (IHK) belirteçlerin duyarlılıkları diğer alt tipler için olduğu kadar yüksek değildir. Dolayısıyla bu tümörlerin tanısı özellikle metastatik odaklarda zorluklara sebep olmakta, visseral organ primerlerinden ayırma güçlüğü yaşanabilmektedir.

Moleküler çalışmalar ÜNМК'lerin heterojen bir grup olduğunu göstermiştir. SOX-10'un bu grupta luminal meme kanserlerine göre daha yüksek oranda ekspresye olduğu bilinmektedir. Bu çalışmadaki amacımız primer ve metastatik ÜNМК örneklerinde en ekonomik şekilde ve dokuyu koruyarak tanıya gitmemizi sağlayacak panel/panelleri belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Koç Üniversitesi Hastanesinde ÜNМК tanısı almış 25'i primer, 23'ü ise metastatik odaklardan 42 hastaya ait 48 tümör örneği üzerinde çalışıldı. Altı hastanın hem primer hem metastaz örneğine ulaşıldı. On bir örnekte apokrin farklılaşma saptanırken iki örnek metaplastik meme kanserine aitti. Örneklerin 22'si doku mikroyarray hazırlanarak, 26'sı tüm doku korunarak çalışıldı. Dokular GATA-3, SOX-10 ve Androjen Reseptörü (AR) ekspresyonu açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Tüm vakaların 35'i GATA-3 pozitif (%76.1), 17'si SOX-10 pozitif (%37), 21'i AR pozitif (%45.7) bulundu. Metastaz ve primerler arasında üç belirteç için anlamlı fark saptanmadı. Apokrin diferansiyasyon gösteren 11 vakanın tümü AR pozitif ve SOX-10 negatif iken 8'i GATA-3 pozitif bulundu. İki metaplastik meme kansinomu vakası bazal hücre kökenini destekleyecek şekilde GATA-3 negatif ve SOX-10 pozitif sonuçlandı. SOX-10 ve GATA-3 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemekle birlikte, literatürden farklı olarak GATA-3 pozitifliği SOX-10'dan daha yaygın saptandı. Bu durumun vaka sayısının kısıtlılığı ve örneklerdeki apokrin kansinom sayısının rölâtif fazla oluşuna bağlı olduğu düşünüldü.

**Sonuç:** ÜNМК heterojen bir gruptur ve tanıya giderken özellikle metastatik odaklarda primer tümörün morfolojisinin bilinmesi istenilecek panel için yönlendirici olabilir. Apokrin diferansiyasyon gösteren tümörlerin tümünde AR'nin pozitif saptanması, diğer belirteçler ile meme kökeninin tespit edilemediği olgularda önem kazanabilir. Ayrıca hedefe yönelik diğer tedavilerden faydalanamayan ÜNМК hastalarında AR ekspresyon bir tedavi olasılığı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** AR, GATA-3, SOX-10, üçlü negatif meme kansinomu,

*Saim Ramadan<sup>1</sup>, Hüseyin Yüce Bircan<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Onkoloji Hastanesi, İstanbul

## ÖZET

**Amaç:** İnvaziv meme kansinomu kadınlarda görülen en sık kanserdir ve tüm dünyada kanser ilişkili ölümlerde en başta yer almaktadır. Tümör mikroçevresi birçok kanser tipinde prognostik öneme sahiptir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda tümörü infiltre eden lenfositlerin özellikle triple-negatif ve HER-2 pozitif meme kansinomlarında neoadjuvant tedaviye yanıtındaki önemi gösterilmiştir. Lenfoid follikül benzeri germinal merkez içeren 'tersiyer lenfoid yapılar'ın (TLY) prognostik önemiyle ilgili literatürde nadir çalışma bulunmaktadır. Bu lenfoid yapıların antitumoral immün yanıtındaki rolünü belirlemek amacıyla inta ve peritumoral TLY ve peritumoral lenfoid agregat varlığını memenin diğer prognostik parametreleriyle karşılaştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza, hastanemizde mastektomi uygulanmış, yaşları 27 ve 94 arasında değişen 130 primer meme kansinomu kadın hasta dahil edilmiştir. Olgular retrospektif olarak incelenmiştir. İntra ve peritumoral TLY'ların ve peritumoral LA varlığı tümör tipi, grade, pT, pN, moleküler tip, östrojen ve progesteron reseptör (ER, PR) ekspresyonu, HER-2 ekspresyonu, KI-67 proliferasyon indeksi, perinöral invazyon, ve neoadjuvant tedaviye göre karşılaştırılmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak Fisher' s Exact ve Mann Whitney U testleriyle değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamızda intratumoral ve peritumoral TLY ile LA varlığı korelasyon göstermektedir. İntra ve peri TLY sıklıkla mikst tipte kansinomlarda ve triple negatif kansinomlarda görülmüştür (p<0, 05). Luminal A fenotipinde peritumoral TLY nadiren saptanmış, intratumoral TLY ise hiç saptanmamıştır (p<0, 05). Peritumoral TLY ve LA yüksek proliferasyon gösteren kansinomlarda sıklıkla izlenmiştir (p<0, 05). Peritumoral TLY ayrıca yüksek gradeli ve HER-2 pozitif olgularla korelasyon gösterirken, ER ve PR ekspresyonu ile ters orantılıdır (p<0, 05). Peritumoral TLY ek olarak lenf nodu metastazı yapan olgularda siktir (p=0, 051).

**Sonuç:** Peritumoral TLY, yüksek proliferasyon gösteren özellikle HER-2 pozitif ve triple negatif olgularda sıklıkla gözlenmiş, ER, PR pozitif düşük proliferasyonlu Luminal A olgularında ise nadiren gözlenmiştir. Luminal A olgularında LA benzer şekilde nadiren gözlenirken, intratumoral TLY saptanmamıştır. Literatürde çalışmamızla benzer şekilde TLY'ların agresif tipteki yüksek gradeli meme kansinomlarına eşlik ettiği yönünde veriler bulunması, özellikle peritumoral TLY'ların antitumoral immün yanıtta rol oynadığı ve tedavi belirlemede prognostik önemi olabileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** meme kansinomu, tersiyer lenfoid yapı, prognostik parametre

PBS-087 [Meme Patolojisi] [Özet Metin]

## İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA TÜMÖR İNFİLTRE EDEN LENFOSİTLERİN PROGNOSTİK PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI



PBS-088 [Meme Patolojisi]

## MEME TRU-CUT BİYOPSİ MATERYALİNDE DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU TANISI; MORFOLOJİ VE İMMÜNOHİSTOKİMYA İNVAZİV TÜMÖRÜ VE PROGNOZİK FAKTÖRLERİ ÖNGÖREBİLİR Mİ?

Evren Uzun, Kübra Bulut

Gaziantep Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

### ÖZET

**Amaç:** Duktal karsinoma in situ (DCIS) tru-cut biyopsilerde tek başına ya da invaziv tümörlerle birlikte izlenebilmektedir. Bu çalışmada amacımız tru-cut biyopside verilen DCIS tanısının eksizyon materyali bulgularını ne ölçüde yansıttığını saptamak ve biyopsideki DCIS lezyonlarına ait morfolojik ve immunohistokimyasal karakteristiklerin prognostik ve prediktif değerini ölçmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bölümümüzde 2012-2023 yılları arasında meme tru-cut biyopsisinde DCIS tanısı alan olgular tarandı. Tru-cut biyopside invaziv komponenti olan vakalar ve eksizyonel materyali olmayanlar dahil edilmedi. 96 olgu (tru-cut ve eksizyon) nükleer derece, hormon reseptör ve CerbB2 durumu, Ki-67 indeksi, DCIS ve invaziv tümör morfolojik paternleri, lenfovasküler ve perinöral invazyon, tümör yayılımı ve lenf nodu tutulumları açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** 96 tru-cut biyopsinin 48'i (%50) DCIS nükleer derece 3 (high grade), 34'ü (%35) DCIS nükleer derece 2 (intermediate), 14'ü (%15) DCIS nükleer derece 1 (low grade) olarak tanılanmıştır. Komodo, kribriform, solid, papiller, mikropapiller, flat paternleri mevcuttu. Eksizyon materyalinin 34'ünde (%35) invaziv tümör, 62'sinde (%65) sadece DCIS mevcuttu. 34 invaziv tümör tanısı alan vakanın 24'ü invaziv duktal karsinom, NOS; 5'i meduller/bazal benzeri, 3'ü mikroinvaziv, 1'i müsinöz, 1'i invaziv papiller karsinom olarak tanılandı. İnvaziv 34 vakanın başlangıç tru-cut biyopsi tanıları 20'sinde (%59) DCIS derece 3, 13'ünde (%38) DCIS derece 2, 1'inde (%3) DCIS derece 1 idi. DCIS derece 3 tanılı biyopsilerin 35'i CerbB2 3+, 6'sı triple negatif, 7'si ER/PR+ idi. Bu 35 CerbB2 3+ biyopsinin 12'sinde (%34), 6 triple negatif vakanın 5'inde (%84), 7 ER/PR+ vakanın 3'ünde (%42) eksizyon materyalinde invaziv tümör saptandı. DCIS derece 2 tanılı 34 biyopsinin 24'ü ER/PR+, 8'i CerbB2 3+, 2'si triple negatifti. Bu ER/PR+ 24 vakanın 9'u (%37), 8 CerbB2 3+ vakanın 3'ü (%38), 2 triple negatif vakanın 2'sinde (%100) eksizyonda invaziv tümör saptandı.

**Sonuç:** DCIS tanılı biyopsilerin yarısında invaziv tümör veya daha yüksek dereceli DCIS izlenmektedir. CerbB2 ve hormon pozitifliği DCIS'ta invaziv tümör varlığını öngöremezken, ER/PR/CerbB2 negatif DCIS'ların hemen tümünün eksizyonel spesmeninde invaziv tümör bulunmasının prediktif değeri vardır.

**Anahtar Kelimeler:** DCIS, Duktal karsinoma in situ, Tru-cut biyopsi

### Amaç

Duktal karsinoma in situ (DCIS) meme duktal-lobuler sistemiyle sınırlı, çeşitli paternler ve nükleer dereceler gösteren neoplastik epitelyal hücrelerin non invaziv proliferasyonudur. (1) Önceden DCIS nadiren saptanırken meme görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve toplum taramalarının yaygınlaşmasıyla şu anda saptanan meme neoplazilerinin %25'ini oluşturmaktadır. (2, 3) DCIS tedavi modeli ülkelerin rehberlerine ve klinisyene göre değişiklik gösterebilmektedir. (4, 5) Avrupa rehberlerinde en az 2 mm sınırlı meme koruyucu cerrahi ardından adjuvan radyoterapi veya total mastektomi tercih edilmektedir. (6) Bununla birlikte DCIS'a yönelik gereksiz fazla tedavi uygulandığı ve tedavinin bireyselleştirilmesi gerektiğini savunan çalışmalar da mevcuttur. (7, 8) Günlük pratikte DCIS tru-cut biyopsilerde tek başına ya da invaziv tümörlerle birlikte izlenebilmektedir. Tek başına DCIS içeren biyopsilerin eksizyonunda invaziv tümör izlenmesi nadir bir durum değildir. Brennan ve arkadaşlarının yaptığı meta analiz çalışmasında biyopside DCIS tanısı alan vakaların %25.9'unda eksizyon materyalinde invaziv tümör saptanmıştır. (4) Bu oran Doebar ve arkadaşlarının çalışmasında %22, (9) Grim ve arkadaşlarının çalışmasında %17, (10) Wadsten ve arkadaşlarının çalışmasında %7 olarak bulunmuştur. (11) Bu çalışmada amacımız tru-cut biyopside verilen DCIS tanısının eksizyon materyali bulgularını ne ölçüde yansıttığını saptamak ve biyopsideki DCIS lezyonlarına ait morfolojik ve immunohistokimyasal karakteristiklerin prognostik ve prediktif değerini ölçmektir.

### Gereç ve Yöntem

Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Patoloji Bölümünde 2012-2023 yılları arasında meme tru-cut biyopsisinde DCIS tanısı alan olgular tarandı. Tru-cut biyopside invaziv komponenti olanlar, eksizyonel materyali bölümümüzde olmayanlar, Paget hastalığı sebebiyle yapılan cilt biyopsileri ve önceden bilinen meme karsinomu olan hastalardan tekrar yapılan tru-cut biyopsiler çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca biyopsi ve eksizyon materyalinde hormon reseptör durumuna erişemediğimiz vakalar çıkarıldı. Elde edilen 96 olgu (tru-cut biyopsi ve eksizyon) nükleer derece, hormon reseptör ve CerbB2 durumu, Ki-67 indeksi, DCIS ve invaziv tümör morfolojik paternleri, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon, tümör yayılımı ve lenf nodu tutulumları açısından değerlendirildi. Veriler biyopsi ve eksizyon materyallerinde karşılaştırıldı.

### Bulgular

96 hastanın tamamı kadın cinsiyette olup yaşları 23-80 aralığındaydı. Vakaların tümüne başlangıçta sadece DCIS tanısı verilmiş olup hiçbirinde invaziv tümör, lenfovasküler, perinöral invazyon izlenmemiştir. 96 tru-cut biyopsinin 48'i (%50) DCIS nükleer derece 3 (high grade), 34'ü (%35) DCIS nükleer derece 2 (intermediate), 14'ü (%15) DCIS nükleer derece 1 (low grade) olarak tanılanmıştır. Komodo, kribriform, solid, papiller, mikropapiller, flat paternleri mevcuttu. DCIS derece 3 tanılı 48 vakada, 36 komodo, 14 solid, 6 kribriform, 4 papiller,

2 mikropapiller, 1 flat patern; DCIS derece 2 tanılı 34 vakada, 20 solid, 12 kribriform, 6 papiller patern; DCIS derece 1 tanılı 14 vakada, 10 kribriform, 3 solid, 3 papiller patern görüldü. Eksizyon materyalinin 34'ünde (%35) invaziv tümör, 62'sinde (%65) sadece DCIS mevcuttu. Bu 62 vakanın 4 adet DCIS derece 1, 8 adet DCIS derece 2 olmak üzere toplam 12'sinde ise DCIS derecesi tru-cut biyopsiye göre yükseldi. 34 invaziv tümör tanısı alan vakanın 24'ü invaziv duktal karsinom, NOS; 5'i meduller/bazal benzeri, 3'ü mikroinvaziv, 1'i müsinöz, 1'i invaziv papiller karsinom olarak tanılandı. İnvaziv 34 vakanın başlangıç tru-cut biyopsi tanıları 20'sinde (%59) DCIS derece 3, 13'ünde (%38) DCIS derece 2, 1'inde (%3) DCIS derece 1 idi. DCIS derece 3 tanılı biyopsilerin 35'i CerbB2 3+, 6'si triple negatif, 7'si ER/PR+ idi. Bu 35 CerbB2 3+ biyopsinin 12'sinde (%34), 6 triple negatif vakanın 5'inde (%84), 7 ER/PR+ vakanın 3'ünde (%42) eksizyon materyalinde invaziv tümör saptandı. DCIS derece 2 tanılı 34 biyopsinin 24'ü ER/PR+, 8'i CerbB2 3+, 2'si triple negatifti. Bu ER/PR+ 24 vakanın 8'i (%33), 8 CerbB2 3+ vakanın 3'ü (%38), 2 triple negatif vakanın 2'sinde (%100) eksizyonda invaziv tümör saptandı. Başlangıçta DCIS derece 3 tanısı alan dokuların eksizyonel spesmenlerinde DCIS derece 2 ve DCIS derece 1 tanılı olgulara göre lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumu daha yüksek saptandı. İnvaziv tümör saptanan DCIS derece 3 vakalarının 7'sinde (%35), DCIS derece 2 vakaların 4'ünde (%30) lenfovasküler invazyon ve/veya lenf nodu tutulumu mevcuttu. DCIS derece 1 vakanın eksizyonunda lenfovasküler invazyon saptanmadı. Biyopsi patern dağılımına bakıldığında derecede yükselme veya invaziv tümör en sık komedo paternde görüldü. Tümöral yayılım (cilt, meme başı, iskelet kası tutulumu), perinöral invazyon ve cerrahi sınır pozitifliği için bu üç grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

### Sonuç

Çalışmamızda DCIS tanılı biyopsilerin yarısında invaziv tümör veya daha yüksek dereceli DCIS izlenmektedir. DCIS nükleer derece arttıkça eksizyonda invaziv karsinom görülmeye oranı artmıştır. Bu bulgu Brennan ve arkadaşlarının 7350 vakalık meta analiz çalışmasıyla benzer niteliktedir. (4) CerbB2 ve hormon pozitifliği DCIS'ta invaziv tümör varlığını öngöremezken, ER/PR/CerbB2 negatif DCIS'ların hemen tümünün eksizyonel spesmeninde invaziv tümör bulunmasının prediktif değeri vardır. Literatürde DCIS tedavi yöntemlerine yönelik hastalara gereksiz aşırı tedavi verildiğini savunan çalışmalar (2) ve DCIS tanılı hastalara uygulanan radyoterapi sonrası rekürrenste azalma olduğu ancak sağkalımda değişiklik olmadığına yönelik yayınlar mevcuttur. (12-14) Thompson ve arkadaşlarının çalışmasında hormon tedavisi ve radyoterapinin rekürrenste azalmaya sebep olduğu ancak meme kanseri ilişkili ölümü etkilemediği bulunmuştur. (8) Bazı ülkelerde postmenapozal kadınlarda hormon reseptör kullanımı klinik çalışmalarda etkinliğinin şüpheli olması ve yan etkilerinden dolayı nadiren tercih edilmektedir. (2) Bu korumalı yaklaşım özellikle düşük dereceli DCIS'larda önerilmektedir. Ancak çalışmamız göstermiştir ki biyopside sadece DCIS ya da düşük

derece olması memede yüksek dereceli DCIS veya invaziv tümör varlığını dışlamamaktadır. Hangi hastalara daha korumalı hangi hastalara daha agresif yaklaşılması gerektiğine yönelik daha net kriterler oluşturulması gerekmektedir. Literatürde palpabl kitle varlığı, >40 yaş, mamografik kitlesel lezyon, periduktal inflamasyonun invaziv tümör için risk faktör olabileceğine yönelik çalışmalar vardır. (4, 9) Çalışmamızdan elde ettiklerimizle biyopside DCIS derece 3 'ün olması, triple negatif DCIS varlığı bizi daha agresif tedaviye yönlendirecek kriterler olabilir.

### Kaynaklar

1. Pinder Sarah, Fox Stephan B, Schnitt Stuart, et al. Ductal Carcinoma In Situ. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours [Internet]. Lyon (France) : International Agency for Research on Cancer; 2019 [cited 2023.10.06]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol.2). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/32>
2. Van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, Verschuur E, Lane J, Jonkers J, Rea DW, Wesseling J; PRECISION team. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer*.2019 Aug;121 (4) :285-292. doi: 10.1038/s41416-019-0478-6. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31285590; PMCID: PMC6697179.
3. National Cancer US. Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) [Internet]. (2015). Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/)
4. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, Marinovich ML, French JR, Macaskill P, Houssami N. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology*.2011 Jul;260 (1) :119-28. doi: 10.1148/radiol.11102368. Epub 2011 Apr 14. PMID: 21493791.
5. Worn M, Akushevich I, Greenup R, Sarma D, Ryser MD, Myers ER, et al. Trends in treatment patterns and outcomes for ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* (2015) 107:djv263. doi:10.1093/jnci/djv263
6. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Early Breast Cancer, 2019
7. Frank S, Dupont A, Teixeira L, Porcher R, De Roquancourt A, Giacchetti S, Espié M, Cuvier C. Ductal carcinoma in situ (DCIS) treated by mastectomy, or local excision with or without radiotherapy: A monocentric, retrospective study of 608 women. *Breast*.2016 Feb;25:51-6. doi: 10.1016/j.breast.2015.10.008. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26573444.
8. Thompson AM, Clements K, Cheung S, Pinder SE, Lawrence G, Sawyer E, Kearins O, Ball GR, Tomlinson I, Hanby A, Thomas JSJ, Maxwell AJ, Wallis MG, Dodwell DJ; Sloane Project Steering Group (NHS Prospective Study of Screen-Detected Non-invasive Neoplasias). Management and 5-year outcomes in 9938 women with screen-detected ductal carcinoma in situ: the UK Sloane Project. *Eur J Cancer*.2018 Sep;101:210-219. doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.027. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30092498.
9. Doebar SC, de Mony C, Stoop H, Rothbarth J, Willemsen SP, van Deurzen CH. Ductal carcinoma in situ diagnosed by breast needle biopsy: Predictors of invasion in the excision specimen. *Breast*.2016 Jun;27:15-21. doi: 10.1016/j.breast.2016.02.014. Epub 2016 Mar 20. PMID: 27212695.

10. Grimm LJ, Ryser MD, Partridge AH, Thompson AM, Thomas JS, Wesseling J, Hwang ES. Surgical Upstaging Rates for Vacuum Assisted Biopsy Proven DCIS: Implications for Active Surveillance Trials. *Ann Surg Oncol*.2017 Nov;24 (12) :3534-3540. doi: 10.1245/s10434-017-6018-9. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28795370; PMCID: PMC6414216.
11. Wadsten C, Heyman H, Holmqvist M, Ahlgren J, Lambe M, Sund M, Wärnberg F. A validation of DCIS registration in a population-based breast cancer quality register and a study of treatment and prognosis for DCIS during 20 years. *Acta Oncol*.2016 Nov;55 (11) :1338-1343. doi: 10.1080/0284186X.2016.1211317. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27548561.
12. Elshof, L. E., Schmidt, M. K., Rutgers, E. J. T., van Leeuwen, F. E., Wesseling, J. & Schaapveld, M. Cause-specific mortality in a population-based cohort of 9799 women treated for ductal carcinoma in situ. *Ann. Surg.*267, 952–958 (2017).
13. Correa, C., McGale, P., Taylor, C., Wang, Y., Clarke, M., Davies, C. et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr*.2010, 162–177 (2010).
14. Corradini, S., Pazos, M., Schönecker, S., Reitz, D., Niyazi, M., Ganswindt, U. et al. Role of postoperative radiotherapy in reducing ipsilateral recurrence in DCIS: an observational study of 1048 cases. *Radiat. Oncol*.13, 1–9 (2018).

PBS-089 [Meme Patolojisi]

### TRİPLE NEGATİF MEME KANSERLERİNDE HER2-DÜŞÜK VE HER2-SIFIR GRUPLARDA HİSTOPATOLOJİK VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

*Yaşar Kaan Akgök, Seçil Kılar Kösemen, İbrahim Aloğlu, Fügen Aker*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

#### ÖZET

**Amaç:** Son zamanlarda yeni antikor-ilaç konjugatlarının (ADC) düşük HER2 ekspresyonu gösteren triple negatif meme kanserlerinde da etkili olduğunu gösteren çalışmaların ışığında bu tümörlerin ayrı bir grup olarak kabul edilmesi yönünde görüşler artmaktadır. Bu çalışmada triple negatif meme kanserlerinde (TNBC) düşük HER2 ekspresyonu gösteren tümörler ile HER2 ekspresyonu göstermeyen tümörleri histopatolojik özellikler ve neoadjuvan kemoterapi (NAK) yanıtı açısından karşılaştırmak amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Laboratuvarımızda 2014-2023 yılları arasında tanı almış, TNBC (Allred skoru 0-4 olan olgular) olgularında immünohistokimyasal olarak HER2 durumları incelendi. Skor-0 olan olgular HER2-sıfır, skor-1 ve skor-2 olup FISH ile HER2 amplifikasyonu göstermediği saptanan olgular HER2-düşük olarak gruplandırıldı. Bu iki grup yaş, lokalizasyon, cerrahi prosedür, sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanması, multifokalite, pT, pN, in-situ karsinom varlığı, lenfovasküler invazyon (LVİ), perinöral invazyon (PNİ), his-

tolojik ve nükleer grade, mitoz skoru, androgen reseptör (AR) pozitifliği, Ki67 proliferasyon indeksi, NAK alma durumu ve NAK yanıtları açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** 179 TNBC olgusu çalışmaya dahil edildi. Olguların 142 (%79, 3)'si HER2-sıfır, 37 (%20, 7)'si HER2-düşük grupta sınıflandırıldı. HER2-düşük grubun HER2-sıfır gruba göre daha fazla AR ekspresyonu gösterdiği ve daha fazla sayıda olguda NAK uygulandığı saptandı (sırasıyla p: 0, 015, p: 0, 046). Yaş, lokalizasyon, cerrahi prosedür, sentinel lenf nodu biyopsisi ile uygulanması, multifokalite, pT, pN, in-situ karsinom varlığı, LVİ, PNİ, histolojik ve nükleer grade, mitoz skoru, Ki67 proliferasyon indeksi ve NAK yanıtları açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** TNBC'ler daha kötü prognozlu ve tedavi seçeneklerinin daha kısıtlı olduğu meme kanserinde alt tipini oluşturmaktadır. Bu çalışmada prognoz değerlendirilmemiş olup histopatolojik ve demografik veriler açısından AR ekspresyonu ve NAK alma durumu dışında anlamlı bulgu saptanmamıştır. Bu grupların prognozuna yönelik çalışmalarda HER2-sıfır grubun HER2-düşük gruba göre daha iyi prognoz gösterdiğine yönelik yayınlar mevcut olduğu gibi HER2-düşük grubun daha iyi sağkalıma sahip olduğunu bildirenler de mevcuttur. Ayrıca HER2-düşük grupta ADC'lerin tedavide umut vadedilen sonuçları bildirilmektedir. Devam eden çalışmalarda bu sonuçların doğrulanmasıyla meme kanserlerinde HER2 durumunun değerlendirilmesine yeni bir HER2-düşük kategorisinin dahil edilmesi söz konusu olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanserinde, triple negatif, HER2-düşük

#### Kaynaklar

1. Marchiò C, Annaratone L, Marques A, Casorzo L, Berrino E, Sapino A. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Semin Cancer Biol*.2021 Jul;72:123-135.
2. Banerji U, van Herpen CML, Saura C, Thistlethwaite F, Lord S, Moreno V, Macpherson IR, Boni V, Rolf C, de Vries EGE, Rottey S, Geenen J, Eskens F, Gil-Martin M, Mommers EC, Koper NP, Aftimos P. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol*.2019 Aug;20 (8) :1124-1135.
3. Modi S, Park H, Murthy RK, Iwata H, Tamura K, Tsurutani J, Moreno-Aspitia A, Doi T, Sagara Y, Redfern C, Krop IE, Lee C, Fujisaki Y, Sugihara M, Zhang L, Shahidi J, Takahashi S. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*.2020 Jun 10;38 :1887-1896.
4. Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*.2019;67 (3) :173-185. doi: 10.1248/cpb.c18-00744. PMID: 30827997.
5. Pernas S, Tolaney SM. HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance. *Ther Adv Med Oncol*.2019 Mar 19;11:1758835919833519. doi: 10.1177/1758835919833519.



- Rossi V, Sarotto I, Maggiorotto F, Berchiolla P, Kubatzki F, Tomasi N, Redana S, Martinello R, Valabrega G, Aglietta M, Ponzzone R, Montemurro F. Moderate immunohistochemical expression of HER-2 (2+) without HER-2 gene amplification is a negative prognostic factor in early breast cancer. *Oncologist*.2012;17 (11) :1418-25. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0194. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22951668; PMCID: PMC3500362.
- Ménard S, Balsari A, Tagliabue E, Camerini T, Casalini P, Bufalino R, Castiglioni F, Carcangiu ML, Gloghini A, Scalone S, Querzoli P, Lunardi M, Molino A, Mandarà M, Mottolese M, Marandino F, Venturini M, Bighin C, Cancellò G, Montagna E, Perrone F, De Matteis A, Sapino A, Donadio M, Battelli N, Santinelli A, Pavesi L, Lanza A, Zito FA, Labriola A, Aiello RA, Caruso M, Zanconati F, Mustacchi G, Barbareschi M, Frisinghelli M, Russo R, Carrillo G; OMERO Group. Biology, prognosis and response to therapy of breast carcinomas according to HER2 score. *Ann Oncol*.2008 Oct;19 (10) :1706-12. doi: 10.1093/annonc/mdn369. Epub 2008 Jun 9. PMID: 18544559.
- Huina Zhang, Hani Katerji, Bradley M Turner, David G Hicks, HER2-Low Breast Cancers: New Opportunities and Challenges, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 157, Issue 3, March 2022, Pages 328–336, <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqab117>
- H. Eggemann, T. Ignatov, E. Burger, et al., Moderate HER2 expression as a prognostic factor in hormone receptor positive breast cancer, *Endocr. Relat. Cancer* 22 (2015) 725–733.

PBS-090 [Meme Patolojisi] [Özet Metin]

## BRCA İLİŞKİLİ MEME KARSİNOMLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

*Ezgi Yılmaz<sup>1</sup>, Sümeyye Ekmekçi<sup>1</sup>, Semra Salimoğlu<sup>2</sup>,*

*Özge Özer Kaya<sup>3</sup>, Emel Ebru Pala<sup>1</sup>, Canan Kelten Talu<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İzmir

### ÖZET

**Amaç:** Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignite olup moleküler düzeyde heterojenite gösterir. Yaklaşık %10'u kalıtsaldır ve aile öyküsüyle ilişkilidir. Kalıtsal meme kanserleri etnik köken, erken başlangıç, bilateralite, daha sık üçlü negatif fenotip sergileme ve BRCA-mutasyonu içermeleri bakımından farklılık gösterir. Bu çalışmada merkezimizde meme kanserini tanımlı ve BRCA-mutasyonu saptanmış olgulara ait klinikopatolojik özellikler sunulacaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemizde 2014-2021 yılları arasında invaziv meme kanserini tanımlı, periferik kandan elde edilen DNA örneğinden yeni nesil dizi analizi yöntemi (Miseq-Illumina) ile BRCA-mutasyonu saptanmış olgu-

lar belirlendi. Lam-bloklarına ulaşılabilen olgular çalışmaya alındı. Olguların yaş, tümör boyutu, histolojik tipi, histolojik-nükleer derece, DKİS, lenfovasküler invazyon, sentinel/ aksiller lenf nodu tutulumu, ER/PR/CerbB2/Ki-67 durumları, sağkalım bilgileri yanısıra lokal rekürrens/uzak metastaz durumları not edildi.

**Bulgular:** Toplam 23 kadın hastada median yaş 49 (35-81)'du. Ortalama tümör boyutu 28mm (10-50 mm)'ydi. Tümörde histolojik tip 21 olguda (%84) invaziv meme kanserine-NST, birer olguda (%4) invaziv lobüler kanser ve (%4) asinik hücreli kanser idi. Nükleer derece 14 olguda (%61) 3, 9 olguda (%39) 2'dir. Histolojik derece 13 olguda (%67) 3, 10 olguda (%43) 2'dir. DKİS 9 olguda (%39), LVİ 5 olguda (%22) izlendi. En az 1, en çok 4 lenf nodu tutulumu olmak üzere aksiller metastaz 14 olguda (%62) saptandı.

Moleküler sınıflamada, 11 olgu (%48) üçlü negatif;6 olgu (%26) luminal B; 4 olgu (%17) luminal A; 2 olgu (%9) HER2-zengin saptandı.

Olguların ortalama klinik takip süresi 57 ay (14-110) idi. Klinik takip boyunca 1 olguda lokal nüks, 9 olguda uzak metastaz (akciğer, karaciğer, beyin, kemik, over, plevra) görüldü.4 (%17) olgu tanı aldıktan ortalama 30 ay sonra ex oldu.

**Sonuç:** BRCA-ilişkili meme kanserleri, sporadik meme kanserlerinden genellikle daha kötü klinik seyir ve histopatolojik görünüm sergilemektedir. Bu olguların tedavisinde heyecan uyandıran PARP inhibitörleri, bu grup meme kanser hastalarının tanımlanmasını önemli kılmaktadır. Ekonomik koşulların sınırlı olduğu, moleküler/genetik incelemelerin güncel rehberler eşliğinde etkili bir şekilde uygulanmadığı durumlarda, klinik-patolojik veriler BRCA mutasyonlu olguların belirlenmesinde yol gösterici olmaya devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** BRCA mutasyonu, Histopatolojik bulgular, Klinik bulgular, Meme kanserini

PBS-091 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

## METASTATİK KOLEREKTAL KARSİNOMLARDA KRAS MUTASYONU, MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE VE HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

*Gizem Ay Haldız<sup>1</sup>, Ümit Çobanoğlu<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Şanlıurfa

<sup>2</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp fakültesi, Tıbbi Patoloji, Trabzon

### ÖZET

**Amaç:** Kolorektal kanserlerin sık görülmesi ve yüksek mortalite oranları sebebiyle prognostik parametrelerin belirlenmesi, doğru tedaviye hızlı erişimin sağlanması önemlidir. İmmünohistokimya ve/veya PCR ile değerlendirilebilen Mikrosatellit

instabilite (MSİ) ve KRAS mutasyonu tedavi seçimi açısından yönlendiricidir. Amacımız H&E kesitlerde belirlenebilen histomorfolojik bulgular ile MSİ ve KRAS mutasyonu arasındaki ilişkileri değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda kolorektal rezeksiyondan karsinom tanısı verilmiş ve 2016-2019 yıllarında PCR ile KRAS mutasyonu bakılmış 109 olgu incelenmiştir (Kit: Easy\*KRAS, saptanabilen mutasyonlar: Kodon12-13-59-61-117-146, firma: Diatech Pharmacogenetics, cihaz: Qiagen Rotor-Gene Q (Sürüm 1.7.87) real time PCR).70 olguda MSİ yorumu için immünohistokimyasal MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ekspresyonlarına bakılmıştır (Tablo1) (Resim1). H&E kesitlerde Crohn benzeri lenfoid reaksiyon (CBLR) (Resim2A-B), tümörü infiltre eden lenfositler (TİEL) (Resim3A-B), desmoplastik yanıt (DY) (Resim4), tümöral tomurcuklanma (TT) (Resim5) değerlendirilmiştir. Çalışmamız retrospektif olup etik kurul onayı alınmıştır. Verilerin analizinde SPSS23.0 programı, verilerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır.  $P < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Klinik ve patolojik bulgular Tablo2'de, histomorfolojik özellikler MSİ ve KRAS mutasyonu Tablo3'te, histomorfolojik özellikler ile MSİ ve KRAS mutasyonu ilişkisi Tablo4'te, MSİ ve KRAS mutasyonu ilişkisi Tablo5'te verilmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda TT MSİ olgularda, CBLR, TİEL ve DY MSS olgularda daha sık bulunmuştur. Yalnızca DY'nin MSS olgularda sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak MSS olguların %93'ünde görülen desmoplazi MSİ olguların da %59'unda mevcuttur. DY'nin tümör stromasında beklenen bir bulgu olması sebebiyle MSİ açısından yönlendiriciliği sınırlıdır. Shin ve ark. ile Akimoto ve ark. ise kollajen liflerinin yapısı, fibroblastların sitomorfolojisi ve miksoid değişikliklerin varlığına göre tümör stromasının maturasyonu ve desmoplaziyi değerlendirmişler DY-MSİ arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. MSİ ilişkili kabul edilen lenfositik reaksiyonlar (CBLR, TİEL) çalışmamızda MSS olgularda daha sık belirlenmiştir. Popülasyonumuzdaki olguların tamamının metastatik olması beklenen lenfositik yanıt eşlik etmediğinde MSİ olgularda metastaz kapasitesinin artışı hipotezini oluşturabilir. Bu hipotezin yeni yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gereklidir. Çalışmamızda TT KRAS mutant olgularda, CBLR, TİEL, DY KRAS wild olgularda daha sık bulunmuştur ( $P > 0,05$ ). MSİ ve KRAS mutasyonu ters orantılıdır ( $P > 0,05$ ). Histomorfolojik bulgular MSİ ve KRAS mutasyonunu ön görme konusunda yetersiz kalmıştır. Uygun donanıma sahip olmayan merkezlerde malignite tanısı verildikten sonra hastanın tercihen normal mukozaya komşu tümör dokusunun temsil edildiği hazır parafin blokla MSİ ve KRAS mutasyonu tayini için vakit kaybetmeden üst merkeze yönlendirilmesi hayati önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Crohn, desmoplazi, kolorektal, KRAS, MSİ, tomurcuklanma

PBS-092 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

## OTOİMMÜN GASTRİT: İNKOMPLET İNTESTİNAL METAPLAZİ GERÇEKTEN NADİR Mİ GÖRÜLÜYOR?

*Kadir Kolcak, Gizem Menetlioğlu, Çiğdem Çelikel*  
Marmara Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

Otoimmün gastritlerde (OİG) son yıllarda yapılan çalışmalar, gastrik adenokarsinom (GCa) gelişme riskinin H. Pylori (HP) ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Literatürde, HP (-) OİG olgularında inkomple intestinal metaplazi (İM) varlığı tartışmalıdır. OİG hastalarında anti-parietal antikor (APA) ve/veya HP varlığının morfoloji üzerine yansımaları netlik kazanmamıştır. Çalışmamızda, HP (-) OİG olgularında inkomple-İM varlığını/yaygınlığını belirlemek ve APA (-/+) ve/veya HP (-/+)’liğinin morfolojik yansımalarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

2012-2022 yıllarında endoskopik biyopsilerine kronik atrofik gastrit tanısı verilen ve OİG açısından araştırılması önerilen olgulardan klinik tanının OİG olarak doğrulandığı 89 olgu çalışmaya alındı. Bu olgular arasında APA çalışılan 61 hastanın 50’si APA (+), 11’i APA (-)’ti. Üçü APA (+), ikisi APA (-) olan 5 hastada HP (+)’ti.89 olgunun H&E, PAS/ABpH2.5, modifiye giemsa ve HP İHK lamaları yeniden değerlendirildi. Sydney Gastrit skorlaması, İM tipi, spazmotik polipeptid eksprese eden metaplazi (SPEM), pankreatik metaplazi ve displazi varlığı ile nöroendokrin hücre hiperplazisi/displazisi/neoplazisi olgularda kaydedildi. Veriler ki-kare ile analiz edildi.

Tüm OİG olguları (n=89) arasında 11 olguda fokal olmak üzere 15 olguda (%16, 9) inkomple-İM izlendi; bu oran komple-İM’ye (%49) göre anlamlı olarak düşüktü. APA (+) /HP (-) OİG tanılı 43 olgunun 7’sinde (%16,3), APA (-) /HP (-) OİG tanılı 13 olgunun 2’sinde (%15, 4), APA (+/-) /HP (+) 5 OİG tanılı olgunun 3’ünde (%60) inkomple İM saptandı. APA’sı çalışılmamış ancak klinik tanısı OİG olan 28 HP (-) olgunun 2’sinde inkomple İM görüldü. APA (+/-) /HP (-) OİG olgularında inkomple İM fokal foveolaya sınırlıyken (n=8/9), HP (+) OİG olgularının tümünde tam kat mukozayı kapsayacak şekilde multifokal dağılımıydı. APA (+) /HP (-) OİG olgularında atrofi derecesi ile inkomple İM varlığı arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,01$ ). APA (+) /HP (-) olgularda, APA (+) /HP (+) OİG olgularına oranla atrofi daha belirgindi ancak inkomple İM görülme sıklığı daha azdı ( $p=0,01$ ). Ayrıca, APA (+) /HP (-) OİG olgularında, APA (-) /HP (-) OİG olgularına göre atrofi derecesi, SPEM ve NE hiperplazi sık saptandı ( $p < 0,05$ ).

Çalışmamızda, HP (-) OİG olgularında yaygın gözlenen atrofiye karşın, inkomple-İM’nin düşük oranlarda izlenmesi, bilinen inkomple-İM-GCa ilişkisi dikkate alındığında, OİG

olgularındaki düşük GCa riskini açıklayabilir. Öte yandan, bu durum, gastrik atrofinin GCa gelişiminde ana faktör olmaya bileceğini düşündürülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Atrofi, İntestinal metaplazi, Otoimmün gastrit

PBS-093 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi]

## APENDİKSİN NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİNDE P27 EKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

*Deniz Ceyran<sup>1</sup>, Aylin Ege Gül<sup>1</sup>, Sevinç Hallaç Keser<sup>1</sup>, Sibel Şensur<sup>2</sup>, Yeşim Saliha Gürbüz<sup>2</sup>, Nagehan Özdemir Barışık<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul

<sup>2</sup>İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Apendiksin nöroendokrin neoplazileri, intestinal neoplazilerin %0.5-1'ini oluşturmaktadır. Apendektomi materyallerinde % 0.3-0.9 oranında saptanır. Primer tümörlerin ise %25-60'ı nöroendokrin neoplazilerdir. Tedavi yönetiminde kabul gören bazı kriterler olmakla birlikte standardizasyon mevcut değildir. P27 cyclin bağımlı kinaz inhibitör 1B ile kodlanır. CDK2/cyclinE ve CDK2/cyclin A ile kompleks oluşturarak hücre siklusunda G1/S geçişini durdurur. Tüm kanserlerin yaklaşık %50'sinde P27 kaybının agresif davranış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Amacımız appendiks nöroendokrin tümörlerinde P27 kaybının prognostik parametreler ve sağkalım ile ilişkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız retrospektiftir ve Ocak 2008-Aralık 2020 tarihleri arasında apendiks nöroendokrin tümör tanılı 36 olguda yaş, cinsiyet, tümör boyutu, histolojik derece, patolojik T evresi, vasküler ve perinöral invazyon durumu, lenf nodu tutulumu, mitoz, nekroz, atipi varlığı ve sağkalım ile p27 ekspresyonun ilişkisi değerlendirildi. P27 ekspresyon yoğunluğu ve yaygınlığı çarpılıp H değeri elde edildi. Ekspresyon durumu 1 ile 4 arasında skorlandı. İstatistiksel analiz için IBM SPSS ver.26.0 kullanıldı.

**Bulgular:** Olguların 15'i (%41.7) erkek, 21'i (%58.3) kadın hastadır. Ortalama yaş 35.7±15.1 (13-65)'dir. Ortalama tümör boyutu 0.9 cm±0.6 (0.2-2.8) cm'dir. Olguların 31 (%86.1)'i derece 1, 4 (%11, 1)'ü derece 2, 1 (%2.7)'i derece 3 idi. Patolojik T evresine göre; 3 (%8.3) olgu pT1, 8 (%22.2) olgu pT2, 25 (%69.4) olgu pT3 idi.4 (%11.1) olguda vasküler invazyon, 11 (%30.6) olguda perinöral invazyon mevcuttu. Lenf nodu metastazı 1 (%2.7) olguda saptandı. Nekroz varlığı 4 (%11.1) olguda saptanırken 29 (%80.5) olguda hafif nükleer atipi izlendi. P27 ekspresyonu 3 (%8.3) olguda skor1, 8 (%22.2) olguda skor2, 15 (%41.7) olguda skor3, 10 (%27.8) olguda skor4 idi. P27 ekspresyon kaybı ile tümör boyutu, perinöral invazyon ve lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu (p<0.05). Diğer parametreler ile p27 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

**Sonuç:** Çalışmamızda apendiks nöroendokrin tümörlerinde P27 ekspresyon kaybının kötü prognostik parametrelerle ilişkili olması hastaların cerrahi yönetiminde belirleyici rol oynayabileceği gibi metastatik olguların tedavisinde P27 reseptör blokaj inhibisyonunun yer alabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Apendiks, nöroendokrin tümör, p27, immünohistokimya

### Amaç

Apendiksin nöroendokrin neoplazileri nadir görülen tümörlerdir ve intestinal neoplazilerin %0, 5-1'ini oluşturmaktadır. Apendiksin primer tümörlerinin ise %25-60'ını oluşturur. Apendektomi materyallerinde %0.3-0.9 oranında saptanır.20-50 yaş arası görülebilmekle birlikte genellikle 40 yaşın sonlarına doğru tanı alır ve kadınlarda daha sık görülür. Yerleşim yeri genellikle apendiksin uç kısmıdır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün son sınıflamasına göre bu tümörler nöroendokrin tümör, nöroendokrin karsinom ve mikst nöroendokrin-non-nöroendokrin neoplazi (MİNEN) olarak sınıflandırılır. Nöroendokrin tümörlerin prognozu; tümör boyutu, apendiks dışı yayılım, histolojik diferansiyasyon ve evre gibi birçok faktöre bağlıdır. Çapları 2cm'den büyük tümörlerin metastaz yapma olasılığı daha yüksektir. Tedavi yönetiminde kabul gören bazı kriterler olmakla birlikte standardizasyon mevcut değildir.

P27 cyclin bağımlı kinaz inhibitör 1B ile kodlanır. CDK2/cyclinE ve CDK2/cyclin A ile kompleks oluşturarak hücre siklusunda G1/S geçişini durdurur. Keşfedilmesinden bu yana, apoptozun düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücre migrasyonu dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik fonksiyonda rolü olduğu gösterilmiştir. Bir CDK inhibitörü olarak, p27 kaybının neoplastik süreçlerin gelişimine katkıda bulunabileceği bilinmektedir. Tüm kanserlerin yaklaşık %50'sinde P27 kaybının agresif davranış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Amacımız apendiks nöroendokrin tümörlerinde P27 kaybının prognostik parametreler ve sağkalım ile ilişkisini araştırmaktır.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmamız retrospektiftir ve Ocak 2008-Aralık 2020 tarihleri arasında apendiks nöroendokrin tümör tanılı olgularda yaş, cinsiyet, tümör boyutu, histolojik derece, patolojik T evresi, vasküler ve perinöral invazyon durumu, lenf nodu tutulumu, mitoz, nekroz, atipi varlığı ve sağkalımın p27 ekspresyonu ile ilişkisi değerlendirildi. İmmünohistokimyasal inceleme için formalin tespitli parafine gömülü dokulardan hazırlanan 4 mikron kalınlıktaki kesitler pozitif şarjlı lamlara alınarak 70°C'lik etüvde 1 saat bekletildi. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm immünohistokimyasal boyama süreci tam otomatik boyama cihazında gerçekleştirildi. P27 ekspresyon yoğunluğu ve yaygınlığı ayrı ayrı değerlendirildi. Buna göre yoğunluk; boyanma yoksa;0, hafif boyanma;1, orta yoğunlukta boyanma;2, kuvvetli boyan-



ma;3, yaygınlık; boyanma yoksa;0, boyanma oranına göre %1- 10:1, %11-50:2, %51-100:3 olarak skorlandı. Sonuçların çarpımından H skoru elde edildi. Ekspresyon durumu 1 ile 4 arasında skorlandı. İstatistiksel analiz için IBM SPSS ver.26.0 kullanıldı.

### Bulgular

Çalışmaya 36 olgu alındı. Olguların 15'i (%41.7) erkek, 21'i (%58.3) kadın hastaydı. Ortalama yaş 35.7±15.1 (13-65)'di. Ortalama tümör boyutu 0.9cm±0.6 (0.2-2.8) cm'di. Olguların 31 (%86.1)'i derece 1, 4 (%11, 1)'ü derece 2, 1 (%2.7)'i derece 3 idi. Patolojik T evresine göre; 3 (%8.3) olgu pT1, 8 (%22.2) olgu pT2, 25 (%69.4) olgu pT3 idi.4 (%11.1) olguda vasküler invazyon, 11 (%30.6) olguda perinöral invazyon mevcuttu. Lenf nodu metastazı 1 (%2.7) olguda saptandı. Nekroz varlığı 4 (%11.1) olguda saptanırken 29 (%80.5) olguda hafif nükleer atipi izlendi. P27 ekspresyonu 3 (%8.3) olguda skor1, 8 (%22.2) olguda skor2, 15 (%41.7) olguda skor3, 10 (%27.8) olguda skor4 idi. P27 ekspresyon kaybı ile tümör boyutu, perinöral invazyon ve lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu (p<0.05). Diğer parametreler ile p27 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

### Tartışma ve Sonuç

Apendiksin nöroendokrin tümörleri nadir görülen ve yavaş seyirli tümörlerdir. Nadir olmaları nedeniyle agresif seyirli ve metastatik olguların tedavi yönetiminde etkili olabilecek yöntemlere dair yeterli veri ve belirli bir standardizasyon yoktur. Genellikle başka nedenlerle yapılmış apendektomi sonrasında saptanır. İleri optimal cerrahiye tümörün boyutu, mezoapendikse yayılma derecesi (<3mm), lenfovasküler ve perinöral invazyon da dahil olmak üzere birçok faktör belirlemektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda P27 ekspresyon kaybının gastroenteropankreatik tümörlerde agresif seyir ile ilişkili olduğu görülmüştür. Gastrik adenokarsinom ve p27 ilişkisinin incelendiği çalışmada ise iyi ve orta derecede diferansiye tümörlerde az diferansiye tümörlere göre daha fazla P27 ekspresyonu gözlenmiş ve histolojik grade ile p27 arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Üst üriner sistem ürotelyal tümörlerde ise ileri evre ve yüksek gradeli tümörlerde p27nin ekspresyon kaybı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da apendiks nöroendokrin tümörlerinde P27 ekspresyon kaybının lenf nodu tutulumu ve perinöral invazyonla ilişkili bulunması bunu destekler niteliktedir ve P27 ekspresyon kaybının kötü prognostik parametrelerle ilişkili olması hastaların cerrahi yönetiminde belirleyici rol oynayabileceği gibi metastatik olguların tedavisinde P27 reseptör blokaj inhibisyonunun yer alabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Apendiks, nöroendokrin tümör, p27, immünohistokimya

### Kaynaklar

1. Patel N, Barbieri A, Gibson J. Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Pancreas. Surg Pathol Clin.2019 Dec;12 (4) :1021-1044.

2. Lin Li, Wei Wu, Wanchao Zheng Qiao Hui Chunna Zhao. Analysis of the correlation between P27 expression and Helicobacter pylori infection in gastric cancer. APMIS, 2022 Jan;130 (1) :21-25.
3. Missaoui N, Bdioui A, Baccouche A, Belkacem O, Hmida W, Mokni M, Hmissa S.. Significance of p53, p27, Ki-67, E-cadherin, and HER2 expression in upper urinary tract urothelial carcinoma. J Egypt Natl Canc Inst.2020 Sep 15;32 (1) :36.
4. Bayhan Z, Yildiz YA, Akdeniz Y, Gonullu E, Altintoprak F, Mantoglu B, Recayi Capoglu, Akkaya ZK. Appendix Neuroendocrine Tumor: Retrospective Analysis of 4026 Appendectomy Patients in a Single Center. Emerg Med Int.2020 Sep 3:2020:4030527
5. Süleyman M, Senlikci A, Durhan A, Kosmaz K. Incidental presentation of appendix neuroendocrine tumor: Long-term results from a single institution. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.2023 Sep;29 (9) :972-977.

PBS-094 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

## GLUTEN ENTEROPATİLİ HASTALARDA HİSTOPATOLOJİK ANALİZ: TEK MERKEZDE ÜÇ YILLIK ÇALIŞMA

*Gülşah Kolak Gözüküçük<sup>1</sup>, Sıdar Bağbudar<sup>1</sup>, Müveddet Banu Yılmaz Özgüven<sup>1</sup>, Mehmet Akif Göktaş<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Gastroenterolojisi Kliniği, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı Gluten enteropatisi tanısında histopatolojik ve serolojik bulguların değerlendirilmesi, tanı alan hastalarda Helicobacter pylori (HP) birlikteliğinin incelenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada Haziran 2020 ve Haziran 2023 tarihleri arasında hastanemizde yapılan endoskopik biyopsilerde Gluten enteropatisi tanısı almış pediatrik ve erişkin, toplam 218 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların serolojik ve histopatolojik bulguları karşılaştırılarak aralarındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi. Histopatolojik inceleme Modifiye Marsh-Oberhuber (Marsh) sınıflamasına göre yapıldı.

**Bulgular:** Olguların 101'i (%46.3) 18 yaşın altında (pediatrik), 117'si (%53.7) 18 yaş ve üzerinde olup kadın cinsiyet (n=151, %69.3), erkek cinsiyete göre (n=67, %30.7) çoğunlukta idi. Histopatolojik değerlendirmede Marsh skoru 1 olan 6 hasta, 2 olan 14 hasta, 3A olan 59 hasta, 3B olan 106 hasta, 3C olan 33 hasta mevcuttu. Marsh skoru 1 ve 2 olan hastalarda ortalama Doku Transglutaminaz IgA (tTG-IgA) değeri 28,13 ± 14,78 iken Marsh skoru 3 olan hastalarda ortalama tTG-IgA değeri 136,21 ± 5,55'ti. Yaşa göre sınıflamada pediatrik grupta ortalama tTG-IgA değeri 149,62 ± 6,78 iken erişkin grupta ortalama

ma değeri  $102,16 \pm 8,57$  idi. Gluten enteropatili 218 hastanın 86'sında midede HP pozitifliği izlendi. Pediatrik grupta Gluten enteropatisi ve HP birlikteliği vakaların 30'unda (%29.7), erişkin grupta 56'sında (%47.9) mevcuttu.

**Sonuç:** Endoskopik olarak incelenen 218 hastanın 186'sında seroloji de bakıldığı tespit edilmiştir. Marsh skoru ile serum tTG-IgA düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. ( $p < 0.001$ ). Pediatrik gruptaki ortalama tTG-IgA değeri erişkin gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Çalışmamız, semptomlardan bağımsız olarak serolojinin pediatrik grupta Gluten enteropatisi teşhisinde birincil öneme sahip olduğunu doğrulamaktadır. Çalışmamızda Gluten enteropatisi-HP birlikteliği erişkinde, pediatrik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir ( $p < 0.001$ ). Total sayıya baktığımızda bu birlikteliğin sıklığının azımsanmayacak ölçüde saptanması nedeniyle (%39.5), endoskopik biyopsi materyallerinde aynı hastada her iki tanının da göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Gluten enteropatisi, Helicobacter Pylori, Histopatoloji, Marsh, Seroloji

#### Kaynaklar

1. Civelek et al. Celiac and Helicobacter pylori. Cyprus J Med Sci 2022;7 (3) :349-353
2. Arzu Ensari Michael N Marsh. Diagnosing celiac disease: A critical overview. Turk J Gastroenterol.2019 May;30 (5) :389-397.
3. Yue M, Chen Q, Zhou X, Li L, Lu C. Is Helicobacter pylori infection associated with Celiac disease? A metaanalysis. Turk J Gastroenterol.2022;33 (3) :205-212.
4. Villanacci V, Vanoli A, Leoncini G, et al. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. Pathologica 2020;112:186-196.

PBS-095 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

### MİDE HİPERPLASTİK POLİPLERİNİN HELİKOBAKTER PYLORİ İLE İLİŞKİSİNİN KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Şule Kevser Dursun, Rabia Doğukan, Nevra Dursun  
SB Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

#### ÖZET

**Amaç:** Mide hiperplastik polipleri yüksek sıklıkta görülen ve malign transformasyon potansiyeli olduğu için etiolojisinin bilinmesi önem taşıyan lezyonlardır. Helikobakter pylori (H. pylori) ülkemiz gibi endemik alanlarda antrum kaynaklı kronik gastritlerin %60-80'inden sorumlu bir mikroorganizmadır. Literatürde hiperplastik poliplerin çoğunlukla H. Pylori kaynaklı geliştiği bildirilmektedir. Çalışmamızda, hiperplastik polip tanısı almış olgularda H. pylori varlığı araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Temmuz 2020-Nisan 2023 arasında kliniğimizde tanı alan endoskopik biyopsi materyalleri klinikopatolojik olarak incelenmiştir. Mide lokalizasyonlu hiperplastik polip tanısı almış toplam 263 hastaya ait 302 hiperplastik polip materyali çalışmaya dahil edilmiş ve tekrar incelenmiştir. Lokalizasyon, yaş, cinsiyet parametreleri, varsa daha önceden aldıkları tedavi öyküsü araştırılması elektronik arşivden yapılmıştır. Histopatolojik olarak lezyon sayısı ve H. pylori polip ilişkisi, çevre doku içeren örneklerde çevre mukozada H. pylori varlığı hematoksilen&eoizin, giemsa ve giemsa boyası şüpheli olarak yorumlanan 38 olguda H. pylori immün boyası ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Olguların 170'i (%65) kadın, 93'ü (%35) erkektir. 262'si (%99,6) erişkin yaş grubunda iken ortalama yaş 61,8'dir (11- 86 yaş). Polipler 31 hastada (%11,7) multiple lokalizasyonludur. 302 polipten; 10'u gastroözofageal bileşke, 41'i kardial, 9'u fundus, 106'sı korpus, 120'si antrum, 14'ü pilor, 2'si anastomoz hattı yerleşimlidir. 17 (%6,4) olguda hiperplastik polipe nöroendokrin hücre hiperplazisi ve 16 (%6)'sına otoimmün atrofik gastrit eşlik etmektedir. 218 (%72,2) polip H. pylori açısından negatif, 84 (%27,8) polip pozitifdir. H. pylori açısından negatif 110 olgunun, çevre mide mukoza incelemesinde 68'inde H. pylori negatif ve 42'sinde pozitif saptandı. H. pylori pozitif 50 olguda çevre mukoza değerlendirildiğinde, 11 örnek H. pylori açısından negatif, 39 örnek pozitif saptandı.

**Sonuç:** Mide hiperplastik polip etiolojisinde en sık görülen etkenin H. Pylori olduğu bildirilmektedir. Ancak yapılan bazı çalışmalar uzun süreli proton pompa inhibitörü kullanımı, otoimmün gastrit gibi etkenlerin de etiolojide etkin olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda anlamlı oranda erişkin çağda görüldüğü saptanan hiperplastik poliplerin %55'i H. pylori enfeksiyonu ile ilişkisiz saptanmıştır. Malignite gelişme olasılığı taşıyan bu lezyonlarda H. pylori ile ilişkinin doğru kurulması tedavi, nüks ve takip açısından önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Gastrit, Helikobakter pylori, Hiperplastik polip, Mide

#### Kaynaklar

1. Sherif Elhanafi, Mohammed Saadi, Wynne Lou, Indika Mallawarachchi, Alok Dwivedi, Marc Zuckerman, Mohamed O Othman et al. Gastric polyps: Association with Helicobacter pylori status and the pathology of the surrounding mucosa, a cross sectional study. World J Gastrointest Endosc.2015 Aug 10;7 :995-1002.
2. Bela Horvath, Rish K Pai et al. Prevalence of Helicobacter pylori in Gastric Hyperplastic Polyps. Int J Surg Pathol.2016;24:704-708.
3. XinJuan Yu, ZhengQiang Wang, LiLi Wang, XinYing Meng, ChangHong Zhou, YongNing Xin, WeiLi Sun, and QuanJiang Dong et al. Gastric hyperplastic polyps inversely associated with current Helicobacter pylori infection. Exp Ther Med.2020;19 (4) : 3143-3149. Published online 2020 Feb 27.

PBS-096 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

**KOLOREKTAL TÜMÖRLERDE MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE VARLIĞININ PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ***Enver Yarıkaya, Merve Cin*

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

**ÖZET**

**Amaç:** Mikrosatellit Instabilite varlığı (MSI-H), kalıtsal Lynch sendromuna sahip hastalarda oluşan tümörlerin %90'ında ve sporadik kolorektal kanserlerin de %10 ila %15'inde görülmektedir. MSI-H durumunun bilinmesi hasta prognozlarının değerlendirilmesinde, Lynch Sendromu geliştirme riski daha yüksek olan hastaları belirlemede ve tedavi yönteminin seçiminde önem taşımaktadır.

Hastanemiz bölgede kolorektal tümör cerrahisinin yoğun olarak yapıldığı bir merkez olup tüm rezeksiyon materyallerinde immunhistokimyasal olarak MSI-H varlığı araştırılmaktadır. Bu nedenle merkezimizdeki MSI-H sonuçlarını, prediktif değerlerle karşılaştırmak ve literatür bilgileri eşliğinde değerlendirmek istedik.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 2018-2023 yılları arasında hastanemizde kolorektal tümör rezeksiyonu yapılmış 497 vaka dahil edildi. Olgulara ait parametreler hastane bilgi işletim sistemi üzerindeki raporları üzerinden taranarak elde edildi. Nonepitelyal tümörler ve metastatik olan (non-kolorektal) tümörler çalışma dışı bırakıldı.

**Bulgular:** Toplam 497 kolorektal tümör vakasında 54 MSI-H (%10, 9) ve 443 mikrosatellit stabil (MSS) tümör (%89, 1) tespit edildi. Olguların yaş ortalaması 11, 9 standart sapması ile birlikte 63, 62 olup kadın erkek oranı 193/304, yaş aralığı 22-93 idi.

MSI-H ve MSS gruplar yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, baskın histolojik tip, müsiniz ve medüller komponent içeriği ve oranı, histolojik derece, tümör çapı, lenf bezi metastazi, metastaz sayısı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, neoadjuvan tedavi durumu ve cerrahi sınır pozitifliği parametreleri açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel çalışma sonucunda MSI-H ve MSS tümörlerde tümör çapı, tümör yerleşimi, tümörde müsinöz ve medüller komponent varlığı ve perinöral invazyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gösterildi (sırasıyla  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p = 0,003$ ). Diğer parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** MSI-H, Lynch Sendromu'nu tespit etmek için bir tarama aracı, kemoterapiye ve immünoterapiye yanıt için öngörücü bir belirteç olarak hizmet edebileceğinden, kolorektal kansinomlarda tanımlanması önemlidir. Bizim çalışmamızda da önemli prognostik parametrelerde anlamlı farklılıklar saptanmış olup bulgularımız literatürdeki çalışmalarla benzer özellikler göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal karsinom, Lynch sendromu, mikrosatellit instabilite

PBS-097 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

**APENDİKSİN NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİNDE KLASİK NÖROENDOKRİN MARKERLARIN BOYANMA PATERNİ İLE KLİNİKOPATOLOJİK BULGULAR ARASINDA İLİŞKİ VAR MIDIR?***Merve Cin<sup>1</sup>, Enver Yarıkaya<sup>1</sup>, Selçuk Cin<sup>2</sup>,**Özgecan Gündoğar<sup>3</sup>*<sup>1</sup>SBÜ, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul<sup>2</sup>SBÜ, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul<sup>3</sup>SBÜ, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul**ÖZET**

**Amaç:** Apendiks nöroendokrin tümörleri (NET) çoğunlukla tesadüfen, akut apendisit sebepli apendektomiler sonrasında tanı alır. Çoğu tümör klinik olarak saptanamayacak kadar küçüktür. Bu nedenle apendektomi sonrası hastanın takibi patoloji raporundaki parametrelere bağlıdır. Klasik nöroendokrin markerlar olarak bilinen Sinaptofizin (Snp) ve Kromogranin-A (Kr-A) çoğu apendiks NET'de pozitifdir. Snp, NET dışındaki tümörlerde de pozitiflik gösterebildiğinden nispeten spesifitesi tartışmalıdır bu nedenle özellikle Kr-A pozitifliği tanısal açıdan önemlidir. Ancak Kr-A bazı vakalarda zayıf-yamalı boyanmalar gösterdiğinde tanısal zorluklar ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı Snp ve Kr-A boyanma paterni ile klinik ve histopatolojik bulgular arasındaki ilişkiyi incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** İstanbul EAH'de 8 yıllık (2015-2023) süre içinde tanı alan 33 apendiks NET olgusu saptandı. Beş olgunun lamlarına ulaşamadığından çalışma dışında bırakıldı. Retrospektif olan çalışmamıza 28 olgu dahil edildi. H&E, Kr-A ve Snp boyalı lamlarda histopatolojik bulgular (grade, lenfovasküler/perinöral invazyon, evre, ki67, morfolojik patern/küçük-büyük nest, trabekül+palizadlanma), yeniden değerlendirildi ve klinik bulgular hastane bilgi sisteminden elde edildi.

**Bulgular:** İstatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 26.0 versiyonu kullanıldı. Hastaların 17'si kadın, 11'i erkek olup yaş ortalaması 34'tü (14-70). Olguların tümünde Snp, tümörün %90'ından fazlasında, orta-kuvvetli boyanma göstermekteydi, zayıf boyanan olgu yoktu. Kr-A ile tümörün %90'ından azında boyanma gösteren 6 olgu mevcuttu. Bunların 4'ünde %50'den az oranda ve zayıf boyanma görüldü. Snp boyanma şiddeti ile



tümör boyutu açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p=0,042$ ). Morfolojik paternler Kr-A boyanma yüzdesi (BY) açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p=0,029$ ). Patolojik evre arttıkça Kr-A BY artmaktaydı, istatistiksel olarak özellikle pT1-pT4 grupları arasında anlamlıydı ( $p=0,038$ ).

**Sonuç:** Apendiks NET sıklıkla rastlantısal olarak küçük boyutlu tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Patolojik tanı için immunohistokimyasal bulgular hem tanı hem de ayırıcı tanı açısından vazgeçilmezdir. Çalışmamızda gösterildiği gibi küçük boyutlu tümörlerde Kr-A ile yamalı-zayıf boyanma tanısal güçlük yaratabilmektedir. Çalışmamızda trabekül+palizadlanma gösteren olgu sayısı az almakla birlikte bu olgularda Kr-A boyanması oldukça fokal ve zayıftır. Snp ise bu alanlarda pozitifdir. Bu durum immunohistokimyasal ve histomorfolojik bulgular arasında özgün ilişkiyi ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Apendiks, Histomorfoloji, Kromogranin-A, NET, Sinaptofizin

PBS-098 [Gastrointestinal Sistem Patolojisi] [Özet Metin]

### GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN NEOPLAZİLERDE CD117 VE P16 İMMÜNREAKSİYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Özgecan Gündoğar<sup>1</sup>, Sibel Bektaş<sup>1</sup>, Esra Paşaoğlu<sup>2</sup>, Nilsen Yıldırım Erdoğan<sup>2</sup>, Emine Yıldırım<sup>3</sup>, Çağatay Batuhan Taşcı<sup>1</sup>, Elife Kıymıoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Gaziosmanpaşa SUAM, Tıbbi Patoloji

<sup>2</sup>İstanbul Bağcılar SUAM, Tıbbi Patoloji

<sup>3</sup>İstanbul Gaziosmanpaşa SUAM, Genel Cerrahi

#### ÖZET

**Amaç:** Gastroenteropankreatik nöroendokrin neoplaziler morfoloji, Ki-67 indeksi ve mitoz sayısına göre histolojik grade ve tanısal kategorilere ayrılan heterojen bir tümör grubudur. Bu çalışmada gastroenteropankreatik yerleşimli iyi diferansiye nöroendokrin tümör (NET), nöroendokrin karsinom (NEK) ve mikst nöroendokrin-nöroendokrin neoplazi (MiNEN) olgularında CD117 ve p16 immünreaksiyonunun histopatolojik ve klinik prognostik parametreler ile ilişkisini belirlemek amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 2014-2023 yılları arasında gastroenteropankreatik nöroendokrin neoplazi tanısı alan 143 olgu dahil edildi. Materyaline ulaşılamayan 15 olgu çalışma dışı bırakılarak 128 olgu retrospektif olarak incelendi. Tanı, tümör mikroskopik yayılımı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, nekroz, mitoz sayısı, Ki-67 indeksi, histolojik grade, CD117 ve p16 immünreaksiyonları tek patoloğ tarafından yeniden değerlendirildi. CD117 ve p16 immünreaksi-

yonları ile histopatolojik prognostik parametreler, olguların sağkalım ve nüks durumları arasındaki ilişki analiz edildi.

**Bulgular:** 128 olgunun %42, 2'si kadın, %57, 8'i erkek olup, ortalama yaş ( $\pm$ SD) 50.48 ( $\pm$ 20.24)'dir. Tümörlerin %43, 74'ü (56 olgu) mide, %31, 24'ü (40 olgu) apendiks, %12, 5'i (16 olgu) ince bağırsak, %5, 46'sı (7 olgu) pankreas, %7'si (9 olgu) kalın barsak yerleşimlidir. 128 olgunun %84, 4'ü (108 olgu) NET, %13, 3'i (17 olgu) NEK ve %2, 3'u (3 olgu) MiNEN tanısı aldı. 108 NET'ün %77'si (83 olgu) grade 1, %22'si (24 olgu) grade 2 ve %1'i (1 olgu) grade 3 olarak değerlendirildi. NET, NEK ve MiNEN grupları arasında P16 ve CD117 immünreaksiyonları açısından anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). NEK ve MiNEN gruplarında P16 ve CD117 immünreaksiyonu anlamlı olarak daha yüksek bulundu. NET grade grupları arasında P16 ve CD117 immünreaksiyonları açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). P16 ve CD117 immünreaksiyonu ile sağkalım durumu ve nüks arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** NET, NEK ve MiNEN grupları arasında P16 ve CD117 immünreaksiyonları açısından anlamlı fark saptanması, benign ve malign gastroenteropankreatik nöroendokrin neoplazilerin tanısal kategorizasyonu ve prognoz tahmininde P16 ve CD117 belirteçlerinin yol gösterici olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Gelecekteki çalışmaların, prognostik açıdan daha geniş olgu serilerinde sınanması yararlı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Gastroenteropankreatik, nöroendokrin neoplazi, CD117, P16, sağkalım, nüks.

PBS-099 [Moleküler Patoloji] [Özet Metin]

### KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNİN FARKLI METASTATİK ALANLARDA YENİ NESİL DİZİLEME İLE TESPİT EDİLEN MUTASYON PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dilara Akın<sup>1</sup>, Nesibe Kahraman Cetin<sup>1</sup>, Hakan Öztürk<sup>2</sup>, İbrahim Halil Erdoğan<sup>3</sup>, İbrahim Meteöğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Aydın

<sup>2</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Aydın

<sup>3</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Moleküler Patoloji Laboratuvarı, Aydın

#### ÖZET

**Amaç:** Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)'n de sağkalım %15-20 civarında olup, tanı anında hastaların çoğunluğu metastatik olduğundan bu oran daha da düşmektedir. Yeni Nesil Dizileme (YND), sınırlı doku örneklerinin hem tanı hem de tedavi testleri için kullanıldığı, çoklu gen panellerinin çalışılabilirdiği, tedavi planlamasında devrim nite-

liğinde bir sistemdir. Bu sayede akciğer kanserlerinin kapsamlı genprofilinin ortaya konması, tümörlerin oldukça heterojen olduğunu göstermiştir. Primer tümör ve metastazlarında da heterojenlik vardır ve metastazlardaki mutasyonlar önemli ölçüde daha yüksektir. Akciğer kanserinin metastatikorganlardaki risk faktörlerini, mutasyon profilleriniaraştıran, literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada KHDAK tanıli olguların farklı metastatik alanlarından elde edilen biyopsilerde, YND sistemiyle somatik mutasyonprofilinin belirlenmesi ve bunların klinikopatolojik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim dalı bünyesindeki Moleküler Patoloji Laboratuvarında 2019-2022 yıllarında YND sistemiyle çalışılan 128 metastatikKHDAK olgusu çalışmaya alındı (Protokol No: 2022/166). Olguların yaş, cinsiyet, sigara öyküleri, tümör tipleri, metastatik organları ile 72 kanser ilişkili gen, 4149 primer analiz sonuçları kaydedildi.

**Bulgular:** 128 olgunun 88'i erkek, 40'ı kadın olup, yaşları 31-89 arasındaydı. (Ortalama yaş 62, 02±9.87). Olguların 117'si Adenokarsinom, 8'i Skuamöz hücreli karsinom, 3'üAdenoskuamözkarzinommetastazıydı.82 olguda, 18 gende mutasyon saptanmış olup, toplam varyant sayısı 153'dü. En sık saptanan mutasyon KRAS (36/153) olup, bunu sırasıyla NF1 (24/153), TP53 (24/153), EGFR (19/153), PTEN (16/153) ve BRAF (7/153) izlemektedir. Beyin NF1 (p=0.001), karaciğerde BRAF mutasyonu (p=0.000) istatistiksel olarak anlamlıydı.

**Sonuç:** Akciğer kanserleri sıklıkla kemik, beyin ve karaciğere metastaz yapar, hastalar genellikle kısalmış sağkalımla karşılaşırlar. Tümör metastazıyla ilgili yapılan kısıtlı çalışmalar primer ve metastatik tümörlerde uyumsuz mutasyonlar olduğunu gösterdiğinden, metastatikmodalitelerin araştırılması hasta bakımı için çok önemlidir. Çalışmamızdabeyin metastazında NF1, karaciğer metastazında BRAF mutasyonlarının anlamlı yüksekliği, bu mutasyonların tanı ve tedavide daha fazla dikkate alınmasının tedavi başarısına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Primer ve metastatik akciğer kanseri arasında ortaya çıkan moleküler farklılıklar, tedavi stratejilerine ve yeni ilaçların geliştirilmesine rehberlik edebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, metastaz, adenokarsinom, somatik mutasyon, Yeni nesil dizileme.

PBS-100 [Moleküler Patoloji] [Özet Metin]

## JİNEKOLOJİK VE KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE PROFİLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

*Turna Demirci<sup>1</sup>, Yunus Baran Kök<sup>2</sup>, Cavit Kerem Kayhan<sup>3</sup>, Fatma Tokat<sup>1</sup>, Ayça Erşen Danyeli<sup>1</sup>, Ümit İnce<sup>1</sup>, Sibel Erdamar Çetin<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Özel Acıbadem Patoloji Laboratuvarı, Moleküler Patoloji, İstanbul

<sup>2</sup>Acıbadem Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

<sup>3</sup>Acıbadem Maslak Hastanesi, Tıbbi Patoloji Laboratuvarı, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** DNA yanlış eşleşme onarım (MMR) genlerindeki mutasyonlar mikrosatellit instabiliteye (MSİ) neden olmaktadır. Mikrosatellit instabilite birçok kanser tipinde görülmekle birlikte endometrial ve kolorektal karsinomlarda daha siktir. (1) İmmüno terapi ve immünblokaj tedavisinde MSİ statusu agnostik olup; rutin pratikte en sık kolorektal ve endometrial/over karsinomlarda MSİ statüsü çalışılmaktadır. MSI statüsünü belirlemek için en sık kullanılan yöntemler; mikrosatellit belirteçlerine yönelik multipleks PCR ve kapiller elektroforez (STR analizi) ile MMR proteinlerinin ekspresyonuna yönelik immunohistokimyasal analizdir. (2) İki yöntem arasında MSİ tespiti için bazen uyumsuzluk görülebilmektedir. Bu çalışmada jinekolojik karsinomlarda (JK) MSİ statusunun değerlendirilmesi, STR analizi ve immunohistokimya yöntemleri açısından, kolorektal karsinoma (KRK) göre değerlendirmedeki farklılıklar irdelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda MSİ çalışılan KRK ve JK olguları dökümente edildi. Moleküler MSİ için; tümör ve kontrol olarak normal dokulardan alınan kesitlerden QIA-amp DNA FFPE TISSUE KIT ile izole edilen DNA örnekleri kullanıldı. STR analizinde, beş mononükleotid mikrosatellit belirteçini (BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27) içeren pentaplex panel incelendi. Fragman analizinde; 1/5 STR kayması MSİ-L; 2 ve üzeri MSİ-H olarak değerlendirildi. Ayrıca tümör dokularına ait kesitlerde immunohistokimya (IHK) ile tümör hücrelerinde MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 proteinlerinin ekspresyonu incelendi. Tümör hücrelerinde nükleer boyanma kaybı (MLH1/PMS2; MSH2/MSH6; sadece PMS2; sadece MSH6) dMMR olarak kabul edildi. MMR proteinleri korunmuş ise pMMR olarak değerlendirildi. Kısmi boyanma kayıpları; noktasal/granüler nükleer boyanma paternleri, yamasal/heterojen boyanma; sadece MLH1 kaybı gibi normalden farklı boyanma paternleri equivocal olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Toplam 443 (kolorektal (n=360), jinekolojik (n=83)) vakada hem moleküler hem de İHK yöntemiyle MSİ araştırıldı. Jinekolojik olguların 6 (%7) tanesinde iki yöntem arasında uyumsuzluk (MSS ve dMMR (n=1, %1), MSİ-L ve dMMR (n=3, %4), MSİ-H ve pMMR (n=2, %2)) bulundu.5 vakada (%6) İHK equivocal (heterojen ya da noktasal boyanma) paterninde izlendi. Serimizde JK vakalarının %87'sinde moleküler-İHK sonuçları uyumluluk gösterirken, %7'sinde uyumsuz, %6'sında equivocal olarak sonuçlanmıştır. Uyumsuzluk gösteren vakaların %50'sini over karsinoma oluşturmaktadır. Kolorektal karsinomlardaki uyumsuzluk (MSS ve dMMR) %0, 5 olup; 42 olguda (%12) İHK sonucu equivocal olarak değerlendirilmiştir. MSİ olarak raporlanan olguların moleküler analizinde MSİ-L oranı KRK'da %16 (14/89) iken JK'da %45 (10/22)'tir. MSI-L olguları içerisinde kolorektal

vakaların %64'ü, jinekolojik vakaların %67'si NR21 bölgesinde instabildir. Ayrıca STR analizinde jinekolojik kanserlerde daha küçük tekrar sayısı değişiklikleri gözlenmiştir.

**Sonuç:** Bu çalışmaya göre; Kolorektal karsinomlar ile Jinekolojik tümörlerin moleküler analizinde, değerlendirmede farklılık görülmektedir. Jinekolojik karsinomlarda MSİ-L/dMMR paterni anlamlı olarak diğer solid tümörlere göre yüksektir. Bu bulgu jinekolojik tümörlerde immuhistokimyasal analizi daha ön plana çıkarmaktadır. Ancak MSİ-L ve İHK'da equivocal olan vakaların bir bölümünde MSİ-H görülmesi; STR analizindeki mikrosatellit bölge sayısının jinekolojik tümörler için yeterli olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca endometrial karsinomlar, kolorektal kanserlere göre daha küçük tekrar sayısı değişiklikleri sergilediği için kararsız mikrosatellitlerin tekrarından kaynaklanan okuma çerçevesindeki kayma, kolorektal kanserlerde daha belirgindir. (3) Çalışmamızda da genel olarak jinekolojik kanserlerde daha küçük tekrar sayısı değişiklikleri gözlenmiştir. Bu nedenle immunhistokimya ve STR analizinde uyumsuzluk gözlenen olguların; mutlaka yeni nesil dizilemeye dayalı testlerle doğrulanması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Jinekolojik kanser, kolorektal kanser, mikrosatellit instabilite, MMR, STR analizi

#### Kaynaklar

1. Bartels, S., Grote, I., Wagner, M., Boog, J., Schipper, E., Reineke-Plaass, T., Kreipe, H., & Lehmann, U. (2023). Concordance in detection of microsatellite instability by PCR and NGS in routinely processed tumor specimens of several cancer types. *Cancer medicine*, 12 (16), 16707–16715. <https://doi.org/10.1002/cam4.6293>
2. Wang, Y., Shi, C., Eisenberg, R., & Vnencak-Jones, C. L. (2017). Differences in Microsatellite Instability Profiles between Endometrioid and Colorectal Cancers: A Potential Cause for False-Negative Results?. *The Journal of molecular diagnostics: JMD*, 19 (1), 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.07.008>
3. Evrard, C., & Alexandre, J. (2021). Predictive and Prognostic Value of Microsatellite Instability in Gynecologic Cancer (Endometrial and Ovarian). *Cancers*, 13 (10), 2434. <https://doi.org/10.3390/cancers13102434>

PBS-101 [Pediatrik ve Perinatal Patoloji] [Özet Metin]

### LİZENSEFALİ ÖN TANISI OLAN FETAL OTOPSİDE BEKLENMEDİK TANI: PLASENTAL CMV İLİŞKİLİ KRONİK VİLLİTİS VE KONJENİTAL CMV ENFEKSİYONU

*Vildan Elibol<sup>1</sup>, Çiğdem Kunt Isgüder<sup>2</sup>, Dilek Yavuzer<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın ve Doğum Hastalıkları kliniği, Perinatoloji, İstanbul

#### ÖZET

**Giriş:** Lizensefali, yetersiz nöronal göç ve anormal kortikal girus oluşumu ile giden gelişimsel bir beyin malformasyonudur. Sitomegalovirus (CMV), fetusta mikrosefali ve ventrikülomegali başta olmak üzere kranial anomalilere yol açan ve gebelikte sık görülen bir viral enfeksiyondur. Ayrıca plasentada kronik plazmasitik villitisin ayırıcı tanısında yer alan TORCH enfeksiyonlarından biridir. Burada 34 haftalık intrauterin ölüm nedeniyle otopsi ve plasenta değerlendirmesini yaptığımız ve kronik villitis ile tanı alan konjenital CMV (cCMV) olgumuzu, plasental bulguları ve sıradışı kranial prezentasyonu açısından literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

**Olgu:** 25 yaşında ilk gebeliği nedeniyle hastanemiz Perinatoloji polikliniğinde takip edilen hastaya, 32. haftada yapılan fetal kranial USG incelemesinde polimikrogiri ve korpus kallozum hipoplazisi şüphesi oluşarak fetal MR çekildi. MR bulgularının lizensefali ve pakigiri ile uyumlu olması sonucu genetik inceleme önerildi. Ancak 34. haftada intrauterin fetal ölüm gerçekleşmesi üzerine bu ön tanı ile fetüs ve plasenta Patoloji Kliniğine gönderildi. Otopside, makroskopik olarak beyin giruslarının derinliği yer yer azalmış olmakla birlikte normal dağılımda izlendi ve ventrikülomegali görülmedi. Diğer iç organlarda ve ekstremitelerde makroskopik olarak anomali izlenmedi. Mikroskopik incelemede, beyin dokusunda periventriküler mikrokalsifikasyon saptandı. Plasentada villuslarda boyut farklılıkları ve fokal alanlarda immatürite mevcuttu. Bazı villuslarda plazma hücrelerinden yoğun kronik villitis mevcut olup buna villöz hipervaskülarite ve fokal nekroz alanları eşlik etmekteydi. Villuslara ait damarlarda ve stromada geniş eosinofilik sitoplazmalı, iri intranükleer inklüzyonlar içeren hücreler dikkati çekti. Bu hücrelerde immunohistokimyasal olarak CMV antikoru ile pozitif boyanma saptandı. Bu bulgularla plasenta CMV ilişkili kronik villitis olarak raporlandı.

**Sonuç:** Literatürde cCMV olgularının, demonstratif fetal bulgular ile prezente olabileceği gibi farklı bulgularla ya da yenidoğanda asemptomatik olarak karşımıza çıkabileceği bildirilmektedir. Bizim olgumuz; sıradışı kranial bulguları nedeniyle yapılan fetal otopsi sırasında plasentada tespit edilen kronik villitis etyolojisine yönelik inceleme sonucu tanı almıştır. Bu sunumda, perinatal ve postnatal dönemde ciddi anomali riski oluşturabilecek CMV enfeksiyonunu saptamada, fetal görüntüleme ve seroloji ile birlikte plasentanın ayrıntılı mikroskopik değerlendirilmesinin de tanisal olabileceğini vurgulamayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** CMV, fetal otopsi, lizensefali, villitis, plasenta



PBS-102 [Pediatrik ve Perinatal Patoloji]

**WILMS TÜMÖRLERİNDE PROGNOSTİK ÖNEME SAHİP YOLAKLARIN ARAŞTIRILMASI***Elif Ocak Gedik<sup>1</sup>, Bahar Akkaya<sup>1</sup>, Mustafa Melikoglu<sup>2</sup>, Havva Serap Toru<sup>1</sup>*<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Antalya<sup>2</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Antalya**ÖZET**

**Amaç:** Wilms tümörü çocukluk çağında en sık görülen renal malignitedir. Prognozu iyi olmasına ve genel sağ kalım %90'ın üzerinde olmasına rağmen bazı hastalarda lokal nüks, uzak metastaz, kapsül ve renal sinüs invazyonu gibi kötü prognostik faktörler mevcuttur. Prognoz tahmini ve tedavi planlamasının daha iyi yapılabilmesi için prognostik faktörlerin klinik, histopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler olarak detaylı araştırılması gerekmektedir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız merkezimizde tanı almış Wilms tümörü olgularının demografik, klinik, histopatolojik özellikleriyle beraber immünohistokimyasal P53, P21 pozitiflikleri ile Ki67 proliferasyon indeksi arasında ilişki olup olmadığını göstermek ve Türkiye'den bu konuda literatüre veri sağlamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 47 Wilms tümörü demografik, klinik ve histopatolojik olarak yeniden değerlendirilmiştir. Ayrıca her olgudan seçilen ikişer parafin bloğa immünohistokimyasal olarak P53, P21 ve Ki67 uygulanmıştır. Tümör boyutu, tanı evresi, tümör lokalizasyonu, renal sinüs invazyonu, tedavi sonrası risk sınıflaması, kapsül invazyonu ve immünohistokimyasal P53, P21 ve Ki67 ana değişkenlerimiz olup bunlar arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre sağ böbrek yerleşimli tümörlerde P53 pozitifliği daha fazla bulunmuştur. Evre 3-4-5 tümörlerin, Evre 1-2 tümörlere göre daha fazla kapsül invazyonu yaptığı saptanmıştır. Kapsül invazyonu olanların %50'si, olmayanların ise %16, 2'si evre 3 ve üzerinde saptanmıştır. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur (p=0, 039). Kapsül invazyonu olan grubun Ki67 boyanma yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kapsül invazyonu olmayan gruptan fazla olduğu dikkat çekmiştir (p=0, 047). Bu sonuçlarla birlikte çalışmamızda P53, P21 pozitiflikleri ve Ki67 proliferasyon indeksi açısından kapsül invazyonu, tümör lokalizasyonu ve evre ilişkileri dışında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

**Sonuç:** Sonuç olarak verilerimiz ile literatür verileri birlikte değerlendirildiğinde immünohistokimyasal P53 ve Ki67 belirteçlerinin incelenmesi faydalı olabilmekte birlikte özellikle P21 belirtecinin pratik kullanımda yer alacak kadar fayda sağlamaya bileceği öngörülebilmektedir. Öte yandan çalışmamızda anaplazi içeren ve toplam olgu sayısının az olması da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Prognozun anlaşılabilmesinde daha fazla olgu içeren çok

merkezli çalışmaların yapılması ve moleküler tetkiklerin eklenmesiyle yapılacak geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Wilms tümörü, P53, P21, Ki67, prognoz

**Amaç**

WT çocukluk çağının en sık malign renal neoplazisidir. Prognoz ve sağ kalım oranları yüksek olmasına rağmen bazı hastalarda görülen lokal nüks, uzak metastaz ve düşük sağ kalım oranları nedeniyle hastalığın patogenezinde rol oynayan farklı yolaklar olabileceği ve bunların çeşitli immünohistokimyasal ve moleküler yöntemler ile saptanabileceği, bununla birlikte seçilmiş hasta gruplarında daha farklı tedavi rejimleri uygulanabileceği ve yakın takip yapılması gerektiği fikri güçlenmiştir. Literatürde histopatolojik olarak baskın komponent, anaplazi varlığı, patolojik evre, renal sinüs ve kapsül invazyonu gibi klinik ve histopatolojik verilerin yanı sıra immünohistokimyasal olarak saptanan P53, P21 pozitiflikleri ve Ki67 proliferasyon indeksinin de prognoz tahmini ve tedavi planlamasında ele alınabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Bizim bu çalışmadaki amacımız merkezimizde tanı almış Wilms tümörü olgularının demografik, klinik, histopatolojik özellikleriyle beraber immünohistokimyasal P53, P21 pozitiflikleri ile Ki67 proliferasyon indeksi arasında ilişki olup olmadığını göstermek ve Türkiye'den bu konuda literatüre veri sağlamaktır.

**Gereç ve Yöntem**

Çalışmamızda merkezimizde tanı almış 47 WT olgusunun prognozda etkisi olan histopatolojik özellikleri ışık mikroskopide yeniden değerlendirilmiştir. Ayrıca her olgudan iki ayrı parafin bloğa P53, P21 ve Ki67 immünohistokimyasal belirteçleri uygulanmıştır.

**Bulgular**

Sağ taraf yerleşimli tümörlerin %27,4'ü, sol taraf yerleşimli olanların ise %16, 7'si Evre 3 ve üzeri klinik evreye sahiptir. Lokalizasyona göre klinik evre dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0, 492). Lokalizasyona göre tümör boyutu ve Ki67 boyanma yüzdesi gruplar arasında benzer bulunmuştur (sırasıyla, p=0, 553 ve p=0, 601). Sağ yerleşimli olanların %62, 1'i, sol yerleşimli olanların ise %77, 8'i tedavi sonrası yüksek riskli saptanmıştır ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0, 118). Lokalizasyona göre oluşturulan gruplar arasında kapsül invazyonu ve renal sinüs yayılımı açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla, p=0, 719 ve p=0, 125). Sağ taraflı olanların %34, 5'i, sol taraflı olanların ise %5, 6'sı P53 boyanması göstermiştir ve buna göre sağ taraflı olanların sol taraflılara göre daha fazla p53 boyanma özelliği gösterdiği saptanmıştır (p=0, 033). Lokalizasyona göre p21 boyanma sıklıkları açısından istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0, 743). Evre 1-2 tümörlerin ortalama tümör boyutu 8, 7±3, 03 cm ve Evre 3-4-5 tümörlerin ortalama boyutu 9, 5±5, 2 cm

bulunmuştur, evreye göre grupların tümör boyutları ortalamaları benzer bulunmuştur ( $p=0,664$ ). Evreye göre tümör lokalizasyon dağılımı benzer bulunmuştur ( $p=0,492$ ). Evre 1-2 tümörlerin %69, 4'ü tedavi sonrası yüksek riskli; Evre 3-4-5 tümörlerin ise %63, 6'sı yüksek risklidir ( $p=0,205$ ). Evre 1-2 tümörlerin Ki-67 boyanma yüzdesi ortanca değeri 2 (1-40), Evre 3-4-5 tümörlerin ise ortanca boyanma yüzdesi 1 (1-60) bulunmuştur. Evreye göre Ki67 proliferasyon indeksi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,501$ ). Evre 3-4-5 tümörlerin (%45, 5) Evre 1-2 tümörlere (%13, 9) göre daha fazla kapsül invazyonu yaptığı saptanmıştır ( $p=0,039$ ). Evreye göre renal sinüs yayılımı, P53 boyanması ve P21 boyanması özelliklerinin dağılımı gruplar arasında benzer bulunmuştur (sırasıyla,  $p=0,370$ ,  $p=0,097$  ve  $p=1,000$ ).

P53 boyanma düzeyi ile Kİ67, tümör boyutu, tedavi sonrası risk sınıflaması ve patolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Ki67 proliferasyon indeksi ile tümör boyutu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ( $r= -0,134$ ;  $p=0,373$ ). P53 boyanan tümörlerin %90, 9'u sağ taraf, boyanmayanların ise %52, 8'i sağ yerleşimlidir, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,033$ ). P53 boyanma durumuna göre lokalizasyon dışındaki diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). P53 boyanan olguların %45, 5'i ileri evre (Evre 3 ve üzeri), %81, 8'i tedavi sonrası sınıflamada yüksek riskli olmakla birlikte, %36, 4'ünde kapsül invazyonu mevcuttur ve %63, 6'sında P21 boyanması pozitifdir.

P21 boyanma durumuna göre diffüz boyanma özelliği gösteren hiç olgu olmadığı için olgular boyanma olmayan ve fokal boyananlar olmak üzere 2 gruba ayrılarak lokalizasyon, tümör boyutu, evre, Ki67 proliferasyon indeksi, P53 boyanma durumu, tedavi sonrası risk sınıflaması, kapsül invazyonu ve renal sinüs yayılımı açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında bu değişkenler açısından anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı gözlenmiştir (tüm  $p$  değerleri  $>0,05$ ).

Renal sinüs yayılımına göre olgular 3 gruba ayrılarak lokalizasyon, tümör boyutu, evre, Ki67 proliferasyon indeksi, P53 boyanma durumu, tedavi sonrası risk durumu, kapsül invazyonu ve P21 boyanma durumu açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında bu değişkenler açısından anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı gözlenmiştir (tüm  $p$  değerleri  $>0,05$ ).

Tedavi sonrası risk sınıfına göre olgular üç gruba ayrılarak lokalizasyon, tümör boyutu, evre, Ki67 proliferasyon indeksi, P53 boyanma durumu, renal sinüs yayılımı, kapsül invazyonu ve P21 boyanma durumu açısından karşılaştırılmıştır. Üç grup arasında bu değişkenler açısından tümör boyu hariç anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı gözlenmiştir (tüm  $p$  değerleri  $>0,05$ ). Tümör boyutu ortanca değeri "Orta risk %33'ten az canlı tümör" grubunda 7, 9 (4-13), "Orta risk %33'ten fazla canlı tümör" grubunda 12, 5 (7-19) ve yüksek riskli grupta 9 (2-16) cm bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ( $p=0,026$ ).

Kapsül invazyonu durumuna göre olgular iki gruba ayrılarak lokalizasyon, tümör boyutu, evre, Ki67 proliferasyon indeksi, P53 boyanma durumu, renal sinüs yayılımı, tedavi sonrası risk sınıfı ve P21 boyanma durumu açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında bu değişkenler açısından evre ve Kİ67 boyanma yüzdesi hariç anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı gözlenmiştir (tüm  $p$  değerleri  $>0,05$ ). Kapsül invazyonu olanların %50'si, olmayanların ise %16, 2'si evre 3 ve üzerinde saptanmıştır. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0,039$ ). Kapsül invazyonu olan grubun Kİ67 boyanma yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kapsül invazyonu olmayan gruptan fazla olduğu dikkat çekmiştir ( $p=0,047$ ).

Bu sonuçlarla birlikte çalışmamızda P53, P21 pozitiflikleri ve Ki67 proliferasyon indeksi açısından kapsül invazyonu, tümör lokalizasyonu ve evre ilişkileri dışında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürde de bahsedilen değişkenler arasında ilişki gösterilemeyen çalışmalar mevcuttur. Özellikle P21 immünohistokimyasal belirtecinin pratik kullanımında yer alacak kadar fayda sağlamayabileceği bu sonuçlara göre öngörülebilir. Öte yandan çalışmamızda anaplazi içeren olgu sayısının az olması ve toplam olgu sayısının az olması da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. WT prognozunun anlaşılabilmesinde daha fazla olgu içeren çok merkezli çalışmaların yapılması ve bunlara moleküler tetkiklerin de eklenmesiyle yapılacak geniş çaplı araştırmalara ve meta-analizlere ihtiyaç vardır.

PBS-103 [Pediyatrik ve Perinatal Patoloji] [Özet Metin]

## WAARDENBURG ANOFTALMİ SENDROMU: OLGU SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

*Ayşe Büşra Bereketoğlu<sup>1</sup>, Muhammed Burak Bereketoğlu<sup>2</sup>, Büşra Nur Ateş<sup>1</sup>, Selim Büyükkurt<sup>3</sup>, Sevcan Tuğ Bozdoğan<sup>2</sup>, Kıvılcım Erdoğan<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı Adana, Türkiye

<sup>3</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Adana, Türkiye

### ÖZET

**Giriş:** Waardenburg Anoftalmi Sendromu (WAS), SMOC1 geninde patojenik mutasyonların neden olduğu nadir görülen otozomal resesif bir genetik hastalıktır. Mevcut vakamız genetik olarak doğrulanmıştır Waardenburg Anoftalmi Sendromu literatürde 50'den az vakada bildirilmiş çok nadir bir sendromdur ve olgumuzun fetal otopsi incelemeleri literatüre katkıda bulunacaktır.

**Olgu:** Gebelik sonlandırıldığında, 2. trimester USG takiplerinde 24. gebelik haftasıyla uyumlu olup abort materyali tarafımıza yönlendirilmiştir. Haricen erkek olarak değerlendirilmiş olup kromozom analizi 46, XY olarak tespit edilmiştir. Fetüsün anne ve babası akrabaydı.6 günlük benzer klinik bulgularla eksitus olan erkek kardeş öyküsü bulunmaktaydı. Fizik muayenede mikrosefali, her iki ayağın 5. parmağında agenezi, tibial kampomeli, rocker bottom deformitesi, sol gözde anoftalmi ve sağ gözde şiddetli mikroftalmi, antevort burun, mikroretrognati, düşük kulaklar görüldü. Göğüs ve karın boşluğu muayenesinde sağ hemidiyafram agenezisi ve at nalı böbrek görüldü. Radyografik incelemede hipoplastik ve kampomelik tibia ve fibula, kalça dislokasyonu ve hemivertebra gibi iskelet anormallikleri saptandı. Fetal kan örneğinden izole edilen DNA'ya, 300.000 tek nükleotid polimorfizm (TNP) markerının kullanıldığı Human Cyto SNP-12 DNA Analysis Bead Chip v2.1 kiti (Illumina, San Diego, California, ABD) kullanılarak TNP array yöntemi uygulanmıştır. Blue Fuse Multi Software ve Genome Studio Data Analysis Software v.2011.1 programları kullanılarak, referans insan genomu (hg19/GRCh37) ve ISCA ve ACMG kılavuzlarının kriterlerine göre değerlendirilmiştir. TNP array sonucunda, tüm SMOC1 genini içeren 203 kb homozigot delesyon vakamızda tespit edilmiştir. Her iki ebeveynde aynı lokusta heterozigot 203 kb delesyon gözlenmiştir. Fetal kan örneğinden kültüre edilen hücrelerden G-bandlama yapılarak en az 10 metafaz incelenerek kromozom analizi yapılmıştır.

**Sonuç:** Olgumuz literatürde homozigot SMOC1 tüm gen delesyonunun gözlemlendiği ilk vakadır. Hemidiyafram agenezisi henüz bildirilmemiş diğer özgün bulgu olup tüm gen delesyonu nedeniyle oluşan SMOC1 genindeki tam fonksiyon kaybı bu duruma neden olabilir.

Sonuç olarak, Waardenburg Anoftalmi Sendromu, anoftalmi ve ekstremite anormalliklerinin birlikte seyrettiği fetal otopsi incelemelerinde akıldatutulması gereken nadir bir hastalıktır.

**Anahtar Kelimeler:** Anoftalmi, fetal otopsi, iskelet deformitesi

PBS-104 [Pediatrik ve Perinatal Patoloji]

## ÇOCUKLUK ÇAĞINDA APENDİKSTE GÖRÜLEN PATOLOJİK BULGULAR, 3706 OLGULUK DENEYİMİMİZ İLE BİRLİKTE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

*Ezgi Kül, Canan Tanık, Fevziye Kabukçuoğlu*

SBÜ Seyrantepe Hamidiye Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul

## ÖZET

**Amaç:** Apendiks çeşitli konjenital ve edinilmiş hastalıklardan etkilenebilir ancak akut apandisit, pediatrik popülasyonda bulunan en yaygın patolojidir. Bu çalışma; 2014-2023 yılları arasında SBÜ Şişli Hamidiye Eftal SUAM Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'nda incelenen 3706 apendiks olgusunun en sık görülen patolojik bulguları ile ilgili literatür taraması ve retrospektif değerlendirmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olarak apendektomi materyalleri yaş, cinsiyet, histopatolojik ve makroskobik bulgular, neoplazmlar, patojen mikroorganizmalar, inflamatuvar barsak hastalıkları, konjenital değişiklikler ve apandisit şüphesi yaratan patolojik bulgular açısından incelendi.

**Bulgular:** Apendektomi yapılan hastaların %66'sı erkek, %34'ü kadın idi.2262 hasta (%61, 03) akut flegmonöz apandisit, 1068 hasta (%28, 81) akut apandisit, 18 hasta (%0, 48) akut süpüratif apandisit, 35 hasta (%0, 94) akut gangrenöz apandisit, 3 hasta (%0, 08) kronik granülatöz apandisit, 1 hasta (%0, 02) divertikül, 1 hasta (%0, 02) nekrotizan enterokolit, 1 hasta (%0, 02) eozinofilik aktif kronik inflamasyon, 1 hasta (%0, 02) kalsifikasyon, 273 hasta (%7, 36) reaktif lenfoid hiperplazi (RLH), 2 hasta (%0, 05) Burkitt lenfoma, 2 hasta (%0, 05) karsinoid tümör, 1 hasta (%0, 02) müsinöz neoplazi, 18 hasta (%0, 48) interval apandisit, 14 hasta (%0, 37) Hirschsprung tanılı olup ganglion hücresi pozitif apandiks tanısı aldı.6 (%0, 16) hasta ise olağan morfolojide değerlendirildi. Serozada en yaygın makroskobik bulgu fibrin (%28, 08) olarak görüldü. Neoplazi olgularının serozasında ise konjesyon (%60) olması dikkati çekti.451 olguda (%12, 16) perforasyon görüldü.20 olgu (%0, 53) plastrone görünümde idi. Eşlik eden mikroorganizmalar açısından 15 olguda Enterobius vermicularis (%0, 4), 1 olguda Tenia saginata (%0, 02), 1 olguda gram pozitif bakteriler (%0, 02) izlendi.3689 (%99, 54) hastada patojen mikroorganizma izlenmedi. Akut flegmonöz apandisit en yaygın tanı olarak saptandı ve hastaların %31, 3'ü kadın, %68, 6 'sı erkek idi. Ortalama yaş ise 10, 9 olarak saptandı. Neoplazi saptanan hastaların ise %60'ı erkek %40'ı kadın idi. Yaş ortalaması ise 13 olarak saptandı.

**Sonuç:** Bölümümüzde değerlendirilen pediatrik yaş grubu (0-18 yaş) apendektomi materyallerinde en sık görülen bulgu akut flegmonöz apandisit. Erkeklerde daha sık olarak saptanmıştır. Neoplazmlar ise bu yaş grubunda oldukça nadirdir.

**Anahtar Kelimeler:** Apendiks, Epidemiyoloji, Neoplazi, Pediatrik

## Giriş

Konjenital ve edinilmiş hastalıklardan etkilenen apandiks- te akut apandisit; çocukluk çağı ve adölanlarda daha sık ortaya çıkar. Akut apandisitinin nedeni çoğunlukla fekaloid ve lenfoid hiperplaziye bağlı gelişen lümen obstrüksiyonudur. Enterobius vermicularis başta olmak üzere çeşitli enfeksiyöz durumlar; karsinoid tümör, displastik değişiklikler, primer veya metastatik adenokarsinomlar, gastrointestinal stromal tümör, adenomatöz polipler, lenfoid tümörler gibi neoplastik süreçler; endometriozis, mukosel, fibröz obliterasyon, çeşitli granülatöz hastalıklar ve eozinofilik granülom gibi durumlar obstrüksiyona yol açan nadir nedenlerdir.



**Amaç**

Bu çalışma; 2014-2023 yılları arasında S. B. Ü. Şişli Hamidiye Etfal SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği'nde incelenen 3706 apandiks olgusunun en sık görülen patolojik bulguları ile ilgili literatür taraması ve retrospektif değerlendirmesidir.

**Gereç ve Yöntem**

Retrospektif olarak apandektomi materyalleri yaş, cinsiyet, histopatolojik ve makroskobik bulgular, neoplazmlar, patojen mikroorganizmalar, inflamatuvar barsak hastalıkları, konjenital hastalıklar ve klinik olarak akut apandisit taklit eden tablolar açısından incelendi.

Makroskopik incelemede her apandektomi materyali, en az 1/3 proksimal ve 1/3 distal alandan birer adet horizontal kesit ve distal kısmından yaklaşık 1 cm uzunluğunda parçanın lümeninden geçecek şekilde ikiye bölünmesi yolu ile örneklendi.

**Bulgular**

Pediyatrik yaş grubu (0-18 yaş) 3706 olguluk apandektomi materyalleri çalışmamızın 2458'i (%66) erkek, 1248 (%34) 'i kadındı. Yaş ortalaması 10, 9'du. (K=E:10, 9). Mikroskopik değerlendirmede histopatolojik olarak 3384 (%91, 31) akut apandisit, 273 (%7, 36) reaktif lenfoid hiperplazi, 18 (%0, 48) interval apandisit, 2 (%0, 05) kronik granülomatöz apandisit, 1 (%0, 02) divertikül, 1 (%0, 02) eozinofilik aktif inflamasyon, 1 (%0, 02) kalsifikasyon, 1 (%0, 02) nekrotizan enterokolit olgusu görüldü. Olguların 6 (%0, 16)'sı olağan görünümde değerlendirildi. 14 (%0, 37)'ünde Hirschsprung hastalığı görüldü. Bu çalışmada 5 hastada (%0, 13) ise neoplazm saptandı. Bunlardan 2'si (%0, 05) Grade 1 karsinoid tümör, 2'si (%0, 05) Burkitt lenfoma, 1'i (%0, 02) düşük gradeli müsinöz neoplazidir (Tablo 1). En sık histopatolojik tanı akut apandisit ve tanı alan hastaların %32, 7'si kadın %67, 3'ü erkekti. 1089 (%32)'ünde lümeninde fekaloid mevcuttu. 2916 (%86)'sında peritonit de eşlik etmekte idi. Ortalama apandiks uzunluğu 6cm'di. 447 (%13, 2)'sinde perforasyon görüldü. Perforasyon izlenen hastaların 133 (%29, 7)'ü kadın, 314 (%70)'ü erkek, yaş ortalaması ise 10, 7 idi. 143 (%34)'ünde lümeninde fekaloid mevcuttu. Neoplazi saptanan 5 hastanın ise 3'ü erkek 2'si kadındı. Yaş ortalaması ise 13 idi. Apandiks uzunluğu 5, 3 cm idi. Olguların hiçbirinde lümeninde fekaloid yoktu. 1'inde peritonit mevcuttu. Karsinoid tümörler Grade 1 olarak değerlendirildi. Tümör boyutları 1 ve 0, 8 cm olup ikisi de distal uç yerleşimli idi. Apandektomi materyallerinin 1424 (%38, 4) 'ünde serozada konjesyon tariflenmiş olup en yaygın makroskobik bulgu olarak belirlendi. Akut apandisit olgularının 1305 (%38, 5)'inde konjesyon izlenirken 954 (%28, 2)'ünde herhangi bir serozal bulgu izlenmedi (Tablo 2). Tüm neoplazm olgularında da serozal konjesyone idi. Eşlik eden mikroorganizmalar açısından 15 olguda *Enterobius vermicularis* (%0, 4), 1 olguda *Tenia saginata* (%0, 02), 1 olguda gram pozitif bakteriler (%0, 02) mevcuttu ancak 3689 (%99, 54) hastada patojen mikroorganizma görülmedi.

Apandektomi yapılan 302 (%8, 1) hastada apandisit bulguları saptanmadı. Bu hastalardan 174 (%57, 6)'ü erkek, 128 (42, 3)'i kadındı. 72 (23, 8)'sinde ekstraapandisial bulgu saptanmış olup 25 (%34, 7)'i Meckel divertikülü ve divertikülit, 23 (31, 9)'ü ovaryan ve paratubal kist, 1 (%1, 3)'i duodenal web, 3 (%4, 1)'ü duplikasyon kisti, 1 (1, 3)'i kistik dilate urakus, 1 (%1, 3)'i kronik üretrit, 4 (%5, 5)'ü nekrotizan enterokolit, 1 (%1, 3)'i Crohn hastalığı, 13 (%18)'ü Hirschsprung hastalığı idi (Tablo 3).

**Tartışma ve Sonuç**

Apandektomi materyalleri patoloji rutininde en sık incelenen spesmenler olup en sık tanı akut apandisit olmasına rağmen nadiren parazitik enfeksiyonlar, benign tümörler veya beklenmeyen maligniteler de görülebilir.

Pediyatrik hastaların bulguları tarif edememesi tanıda gecikmeye, perforasyona uğramasına sebep olabilir. Pediyatrik perforasyon oranı %18-72'dir. Bu çalışmada %12, 1 olarak saptanmıştır.

Çocuklarda mezenterik adenit, over kistleri ve torsiyon, idrar yolu enfeksiyonu, Meckel divertikülü komplikasyonları, adolesanlarda ise pelvik inflamatuvar hastalıklar akut apandisit taklit eden öncelikli sebeplerdendir. Literatürde akut apandisit taklit eden ekstraapandisyal patolojiler nedeniyle yapılan apandektomilerin kadınlarda daha sık olduğu bildirilmiş olup çalışmamızda erkek cinsiyeti hakimdi. Monajemzadeh ve arkadaşlarının 947 olguluk çalışmasında 152 (%16) hastada, R. Rabah'ın 392 olguluk çalışmasında ise 15 (%3, 8) hastada akut apandisit taklit eden intraabdominal patolojiler saptanmış ve bunlardan en sık olanları sırasıyla invajinasyon ile ovaryan kist veya torsiyon idi. Çalışmamızda ise en sık Meckel divertikülü ve divertikülit olarak bulundu.

*Enterobius vermicularis* enfeksiyonunun çocukluk çağında prevalansı daha yüksektir. Sah&Bhadani ile Silva ve ark. 'nın çalışmalarında *enterobius vermicularis* saptanma oranları sırasıyla %1, 5 ve %1, 6 idi. Çalışmamızda ise %0, 4 oranı saptanmıştır.

Apandiks yerleşimli neoplaziler oldukça nadir olup apandektomilerin %3'ünden azında görülmektedir. Çalışmamızda da %0, 13 oran ile bu durum desteklendi. Colins ve ark. ları 71000 apandektomi materyallerinin 11' inde, Duzgun ve ark. ları 1 olguda (%0, 05) lenfoma bildirmiş olup serimizde de 2 olguda Burkitt Lenfoma izlendi. Karsinoid tümörün en sık görüldüğü yer apandikstir ve çocuklarda insidansı %0, 08 -%0, 3'tür. Özellikle, insidental karsinoid tümörleri atlamamak adına apandiks distal kısmını örneklemek büyük önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, apandektomilerin histopatolojik incelenmesinde sıklıkla akut apandisit görülse de nadir olarak neoplastik lezyonlara rastlanılmaktadır. Neoplastik lezyonların atlanmaması ve bu olguların uygun tedavi ve takipleri için günümüzde hala en önemli tanı yöntemi apandektomi materyallerinin rutin histopatolojik incelenmesidir.

**Kaynaklar**

1. Odze R. D. Goldblum J. R. (Ed) Congenital and Developmental Disorders of the GI Tract. In Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. Second ed, Saunders, Philadelphia, 2009:512-528
2. Rabah R. Pathology of the appendix in children: an institutional experience and review of the literature. *Pediatr Radiol* 2007 (37) :15-20
3. Monajemzadeh M, Hagghi-Ashtiani M, Montaser-Kouhsari L, Ahmadi Het al, eds. Pathologic Evaluation of Appendectomy Specimens in Children: Is Routine Histopathologic Examination Indicated?, 2011:21 (4), 485-490
4. Maloney C, Edelman MC, Bolognese AC, Et al eds. The Impact of Pathological Criteria on Pediatric Negative Appendectomy Rate. 2019: *Journal of Pediatric Surgery* (54) 1794-1799
5. Charfi S, Sellami A, Affes A, Et al eds. Histopathological findings in appendectomy specimens: a study of 24, 697 cases. *Int J Colorectal Dis* (29) 2014:1009-1012
6. Duzgun AP, Moran M, Uzun S, et al, eds. Unusual findings in appendectomy specimens: Evaluation of 2458 cases and review of the literature. *Indian J Surg* 2004;66 (4) :221-6.
7. Colins DC. 71000 human appendix specimens; a final report summarizing 40 years study. *Am J Proctol* 1963 (12);14:265-81.

PBS-105 [Pulmoner Patoloji]

## KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMLARINDA “YENİ NESİL DİZİLEME (NEXT GENERATION SEQUENCING - NGS) YÖNTEMİ İLE KANSER HÜCRELERİNDEKİ DNA DEĞİŞİKLİKLERİNİN SAPTANMASI, DÖKÜMLENMESİ VE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Aysu Sadioğlu<sup>1</sup>, Özgür Ekinci<sup>2</sup>, Nalan Akyürek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Ankara  
<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Ankara

**ÖZET**

**Amaç:** Kişiselleştirilmiş tedavi ve hassas tıp, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer karsinomunun (KHDAK) tedavisinde önemli gelişmeler sağlamıştır. Yeni prediktif biyobelirteçlerin keşfi nedeniyle, uygun klinik tedaviler için hastalığın kapsamlı bir moleküler karakterizasyonu gereklidir. KHDAK’larında yeni nesil dizileme (YND), tümörün kapsamlı bir moleküler profilini sağlayabilen moleküler bir yaklaşımdır. Bu çalışmada YND yöntemi ile KHDAK’larda gen değişikliklerinin sıklığı ve hastaların klinik özellikleri ile olan ilişkileri araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 2018-2019 yılları arasında başvuran 1500 KHDAK tanılı hastaya ait 1364 tümör dokusu ve 136 plazma örneğinin gen değişiklikleri YND yöntemi kullanılarak analiz edildi. 1327 hastanın tümörlerinin tipleri, paternleri ve tümör hücre oranları hesaplandı. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi olarak  $p < 0.05$  değeri kabul edildi.

**Bulgular:** KRAS en sık mutasyon (%22, 5) görülen gendi. Sık görülen diğer gen değişikliklikleri; EGFR (%16, 1), STK11 (%6, 8), PIK3CA (%5, 7), BRAF (%3, 2), SMAD4 (%2, 5), ERBB2 (%1, 2), NRAS (%1) mutasyonu ve EGFR (%12, 1), FGFR1 (%5, 6), MET (%6, 1), ERBB2 (%3, 9) amplifikasyonu olarak bulundu (Grafik 1, 2, 3). EGFR gen değişikliği kadınlarda; KRAS mutasyonu erkeklerde daha sıklıkla ( $p < 0,001$ ) (Tablo 1). Yüzde 5’ten az tümör hücre oranına sahip dokulardaki gen değişikliği görülme sıklığı %48, 3 iken %5’ten fazla olanlarda %56’ydı. EGFR ve KRAS mutasyonu adenokarsinomlarda daha yüksek oranda saptanırken ( $p < 0,001$ ); PIK3CA mutasyonu, skuamöz hücreli karsinomlarda daha sık olarak bulundu ( $p < 0,001$ ), (Grafik 4, 5, 6). İnvaziv müsinöz karsinomlarda KRAS mutasyonu diğerlerine göre daha yüksek oranda gözlemlendi ( $p < 0,001$ ). EGFR amplifikasyonu ile EGFR mutasyonları ( $p < 0,001$ ) ve KRAS ile STK11 mutasyonlarının birlikte görülme oranları ( $p = 0,008$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Sonuç:** Birçok çalışmada gözlemlendiği gibi hem doku hem de plazma örneklerine uygulanabilen YND yöntemi ile KHDAK’larında çok sayıda gen değişikliklerinin doğru ve hızlı bir şekilde analiz edilmesi, belirgin klinik yanıtları olan hedefli ajanlarla tedaviye uygun olabilecek daha kapsamlı bir dizi kanser mutasyonunu ve tümörlerdeki anormallikleri yakalayabilir. Bu sayede yeni tedavi yaklaşımlarından ve klinik çalışmalardan fayda sağlayabilecek hastaları belirleyebilir.

**Anahtar Kelimeler:** KHDAK, akciğer kanseri, yeni nesil dizileme, kişiye özel tedavi

**Giriş ve Amaç**

Kişiselleştirilmiş tedavi ve hassas tıp, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer karsinomunun (KHDAK) tedavisinde önemli gelişmeler sağlamıştır. Yeni prediktif biyobelirteçlerin keşfi nedeniyle, uygun klinik tedaviler için hastalığın kapsamlı bir moleküler çalışma ile hedeflenebilir mutasyonların belirlenmesi gerekli hale gelmiştir. KHDAK’larda yeni nesil dizileme (YND) yöntemi, tümörün kapsamlı bir moleküler profilini ortaya çıkaran bir yaklaşımdır. Bu çalışmada YND yöntemi ile KHDAK’larda gen değişikliklerinin sıklığı ve hastaların klinik özellikleri ile olan ilişkileri araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem**

Çalışmamızda, 2018-2019 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı’na başvuran 1500 KHDAK tanılı hastaya ait 1364 tümör dokusu ve 136 plazma örneğinde gen değişiklikleri YND yöntemi kullanılarak analiz edildi. 1327 hastanın tümörlerinin tipleri, paternleri ve tümör hücre oranları hesaplandı. YND yönteminde işleme alınan biyopsilerin tümünde izole edilen DNA miktarı en az 40 ng olarak belirlendi. Örneklerin 594’ü ALK, BRAF, EGFR, ERBB2, ERBB3, ESR1, KIT, KRAS, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, RAF1 genlerinin bulunduğu “GeneRead QIAact Actionable Insight”; 745’i ALK, AKT1, BRAF, DDR2, EGFR, ERBB2, ESR1, FGFR1, KIT, KRAS, MAP2K1, MET, NTRK1, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, PTEN, RICTOR, ROS1 genlerini içeren “GeneRead QIAact Lung DNA UMI”; 161’i

*AKT1, ALK1, BRAF, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ESRI, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, GNAQ, GNAQ, HRAS, KIT, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, MET, NOTCH1, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, RAF1, SMAD4* ve *STK11* genlerini içeren “GeneRead QIAact AIT DNA UMI” tümör panellerinden oluşan 3 ayrı kit kullanılarak analiz edildi. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi olarak  $p < 0.05$  değeri kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmamıza dahil olan 1500 hastanın 371'i (%24, 7) kadın, 1129'u (%75, 3) erkekti. En genç hasta 15, en yaşlı hasta 101 yaşında olup ortalama yaş 63,  $48 \pm 10$ , 62'ydi. Örneklerin büyük kısmı akciğerden (957, %70, 2), geriye kalan kısmı ise lenf nodlarından (188, %13, 8), plevradan (74, %5, 4), metastatik tümörlerden (144, %10, 5) alınmıştı. Dış merkezden gelen bir vakanın tümörünün ise nereden örneklediği ise belirtilmemişti. Tümörlerin tanıları sıklık sırasına göre adenokarsinom (ADK) (985, %65, 7), KHDAK daha ileri spesifiye edilemeyen (231, %15, 4), skuamöz hücreli karsinom (SHK) (194, %12, 9), malign epitelyal tümör (41, %2, 7) adenoskuamöz karsinom (15, %1), büyük hücreli karsinom (BHK) (11, %0, 7), sarkomatoid karsinom (11, %0, 7), büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) (8, %0, 6), konbine BHNEK+ADK (1, %0, 1), konbine BHNEK+SHK (1, %0, 1), konbine BHNEK+A-DK+SHK (1, %0, 1), konbine küçük hücreli karsinom (KHK) +ADK'ydi (1, %0, 1). ADK'lerde görülen en sık patern asiner paterndi. Olguların 816'sında (%54, 4) en az bir gen değişikliği izlendi. Doku örneklerinde yaklaşık %55, 5; plazma örneklerinde %43, 3 oranında gen değişikliği tespit edildi. Tümör hücre oranları %20'den az ve fazla olarak iki gruba ayrılmış olup gen değişikliği görülme oranları sırasıyla %56, 5 ile %50'dir ( $p=0$ , 138). Benzer karşılaştırma eşik değeri %5 kabul edilerek yapıldığında da fazla tümör hücre oranına sahip olan grupta gen değişikliği görülme oranının yüksek olduğu fakat aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü (%48, 3, %56,  $p=0$ , 240). *KRAS* en sık mutasyon (338/1500, %22, 5) görülen genidi. Sık gen değişikliği görülen diğer genlerin bazıları sırasıyla; *EGFR* (241/1500, %16, 1), *STK11* (11/161, %6, 8), *PIK3CA* (86/1500, %5, 7), *BRAF* (48/1500, %3, 2), *SMAD4* (%2, 5), *ERBB2* (18/1500, %1, 2), *NRAS* (15/1500, %1), *KIT* (11/1500, %0, 8), *MET* (7/906, %0, 7), *ALK* (6/1500, %0, 4), *ERBB3* (2/906, %0, 3) mutasyonu ve *EGFR* (110/906, %12, 1), *FGFR1* (%5, 6), *MET* (56/906, %6, 1), *ERBB2* (35/906, %3, 9) amplifikasyonu olarak bulundu. İncelenen bazı genlerde ise (*ESRI*, *DDR2*, *FLT3*, *FGFR2*, *GNAQ*, *GNA11*, *HRAS*, *MAP2K2*, *NOTCH*, *RICTOR* ve *RAF1*) patojen ya da olası patojen sınıfında bulunan gen değişiklikleri görülmedi. *EGFR* mutasyonlarının %57, 9'unu; ekzon 19 delesyonu (103/311, %33, 1) ve ekzon 21'deki L858R tek nükleotid değişikliği (77/311, %24, 8) oluşturmaktaydı. Ekzon 20'deki T790M mutasyonu %7 oranında izlendi. Tek *EGFR* mutasyonu olan 146, birden fazla *EGFR* mutasyonu olan 56, sadece *EGFR* amplifikasyonu olan 71, hem bir *EGFR* mutasyonu hem de *EGFR* amplifikasyonu olan 28, hem *EGFR* mutasyonu hem de birden fazla *EGFR* amp-

lifikasyonu olan 11 hasta mevcuttu. *EGFR* mutasyonu bulunan hastalarda *EGFR* amplifikasyonu görülme oranı %27, 4 (39/103); *EGFR* mutasyonu olmayan hastalarda *EGFR* amplifikasyonu mutasyonu bulunma sıklığı ise %9, 3'tü (71/764) ( $p < 0, 001$ ). En sık iki *KRAS* mutasyonu sırasıyla ekzon 2'deki G12C ve G12D tek nükleotid değişimleriydi. *PIK3CA* geninde en sık görülen mutasyonlar sırasıyla ekzon 10'daki E545K ve E542K ile ekzon 21'deki H1047R tek nükleotid değişiklikleriydi. En sık görülen *BRAF* mutasyonu V600E tek nükleotid değişimiydi. ADK'lerde *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *MET*, *ERBB2* ve *NRAS* genlerinde mutasyon görülme sıklığı, SHK'lere göre daha fazlayken; SHK'lerde *FGFR1*, *PIK3CA*, *SMAD4* ve *KIT* mutasyonu görülme sıklığı ADK'lerden daha fazla olarak bulundu. ADK'lerde *EGFR* ve *KRAS* genlerindeki mutasyonların; SHK'lerde ise *PIK3CA* genindeki mutasyonların daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p < 0, 001$ ). İnvaziv müsinöz adenokarsinomlarda *KRAS* mutasyonu (20/35, %57, 1) diğer genlerin mutasyonlarına göre daha yüksek oranda gözlemlendi ( $p < 0, 001$ ). Kadınlarda genel gen değişikliği oranı (221/371, %59, 6) erkeklere göre (595/1129, %52, 7) daha sıklı. *EGFR* gen değişikliği kadınlarda; *FGFR1*, *MET*, *KRAS* gen değişiklikleri ise erkeklerde daha sıklı. Gen değişikliği görülme oranı 50 yaşından büyük olanlarda (734/1341, %54, 7); 50 yaş ve daha küçük olanlardan (82/159, %51, 6) daha sıklı ( $p=0$ , 449). Genç yaşta hastalarda *EGFR* gen değişikliği görülme oranı daha fazlaydı (%22, 6; %20, 6,  $p=0$ , 54). *KRAS* ve *PIK3CA* yaşlılarda; *ERBB2* gençlerde daha sıklı (sırasıyla  $p=0$ , 332,  $p=0$ , 560,  $p=0$ , 584). *EGFR* gen değişikliği ile birlikte en sık mutasyon saptanan genler *KRAS* (39/165, %23, 6), *PIK3CA* (17/165, %10, 3), *MET* (17/165, %10, 3), *ERBB2* (16/165, %9, 7), *FGFR1* (10/165, %6, 1) ve *BRAF* idi (8/165, %4, 8). Daha sonra sırasıyla *KRAS* ile *PIK3CA* mutasyon birlikteliği (26, 165, %15, 8), *KRAS* ile *MET* birlikteliği (14/165, %8, 5), *KRAS* ile *STK11* birlikteliği (7/165, %4, 2) ve *KRAS* ile *BRAF* birlikteliği (7/165, %4, 2) gelmekteydi. *EGFR* gen değişikliği bulunan hastalarda *KRAS* mutasyonunun yokluğu (%25, 2) ko-mutasyon oranından (%12, 5) daha yüksekti ( $p < 0, 001$ ). *PIK3CA* mutasyon olan hastalarda *KRAS* mutasyonu görülme sıklığı yüksek olarak bulundu (%30, 2; %22, 1,  $p=0$ , 104). *STK11* ve *KRAS* genlerinde mutasyon birlikteliği (7/11) *STK11* geninde tek başına mutasyon görülmesinden (4/11) daha sıklı ( $p=0$ , 008).

### Tartışma ve Sonuç

KHDAK'da araştırılan genetik değişikliklerin birçoğu literatür ile uyumlu oranlara sahiptir. Bazı genetik değişikliklerde görülme oranlarının farklı olması birçok faktöre bağlı olabilir. Örneğin, *EGFR* mutasyon sıklığı hem sigara öyküsü hem de cinsiyete göre değişmektedir. Bazı çalışmalar, dengesiz değişkenleri kontrol etmek için popülasyonlar arasındaki klinik değişkenler ya da lojistik regresyonu dengelerken, diğer çalışmalar bunu dikkate almamıştır. Ayrıca bazı çalışmalarda farklı klinik ortamlarda toplanan ya da farklı bir genomik teknoloji ile profillenen hastalardan akciğer tümörleri kullanılmıştır. Bütün bu sonuçlar, farklı klinik ortamlarda toplanan popü-



lasyonların karşılaştırılması, istatistiksel modellerde ölçülmesi, kontrolü zor olan örnek kalitesi, örneklerin dahil edilme kriterleri, bölgesel sigara içme davranışı ve sağlık hizmetlerine erişilebilirlik gibi faktörlerden etkilenebilir.

Özetle, ileri evre KHDAK'da temel moleküler testlerin yapılması, hedefe yönelik tedavilerin uygulanabilmesi için gereklidir. YND yöntemi, diğer moleküler test yöntemlerine göre daha hızlı ve güvenilir veriler elde etmemizi sağlar. Hastaların uygun tedavileri için yönlendirici olan verilerimiz literatür ile büyük oranda benzerlik göstermekte olup klinik yaklaşım için de önemli yol göstericidir. Birçok çalışmada gözlemlendiği gibi hem doku hem de plazma örneklerine uygulanabilen YND yöntemi ile KHDAK'larda çok sayıdaki gen değişikliklerinin doğru ve hızlı bir şekilde analiz edilmesi, belirgin klinik yanıtları olan hedefli ajanlarla tedaviye uygun olabilecek daha kapsamlı bir dizi kanser mutasyonunu ve tümörlerdeki anormallikleri yakalayabilir. Bu sayede yeni tedavi yaklaşımlarından ve klinik çalışmalardan fayda sağlayabilecek hastaları belirleyebilir.

PBS-106 [Pulmoner Patoloji] [Özet Metin]

## PULMONER PATOLOJİ ÇALIŞMA GRUBU ÜYELERİNİN PROFİLİ - ANKET ÇALIŞMASI

*İ Ebru Çakır<sup>1</sup>, Funda Demirağ<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İzmir

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Ankara

### ÖZET

**Amaç:** Pulmoner patoloji çalışma grubunun (PPÇG) amacı, pulmoner patoloji alanında faaliyet gösteren meslektaşların bilimsel anlamda bilgi ve deneyimlerini paylaşmalarını sağlamak, sürekli eğitimlerine katkıda bulunacak bilimsel faaliyetleri planlamak, ulusal/bölgesel bilimsel çalışmalarını desteklemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada, PPÇG aktivitelerinin geliştirilebilmesi için, üyelerin profilinin bir anket çalışmasıyla belirlenmesi amaçlanmıştır. PPÇG üyelerine, forms. app web sitesinde hazırlanmış oniki soruluk anket iletilmiştir.

**Bulgular:** PPÇG'nda yer alan 54 patolojisyen katılmıştır. Katılımcıların 18'i (%33) 20 yıl üzeri, 14'ü (%26) 10-20 yıl, 13'ü (%25) 5-10 yıl, 9'u (%16) 5 yıldan az pulmoner patoloji deneyimine sahip olup 31'i (%57) üniversite hastanesinde, 13'ü (%25) EAH'nde, 5'i (%9) üniversite ile afileye EAH'nde, 4'ü (%7) özel hastanede, 1'i (%2) devlet hastanesinde görev yapmaktadır. Katılımcıların kurumlarındaki görevi; öğretim üyesi (39/54), uzman doktor (11/54), asistan doktor (2/54), öğretim görevlisi (1/54), diğer (1/54) olarak bildirilmiştir.

Laboratuvarlarına gelen pulmoner patoloji materyalleri; wedge rezeksiyon (53/54), plevra biyopsisi (52/54), transtorasik kesici iğne biyopsisi (51/54), TTİA (47/54), bronkoskopik/transbronşial biyopsi (46/54), lobektomi/pnömonektomi/dekortikasyon (15/54), EBUS (13/54), eksplant (1/54), kriyobiopsi (1/54)'dir. Pulmoner patolojisyenlerin 41'i (%76) pulmoner sitoloji materyallerini kendileri değerlendirmektedir. Patolojisyenlerin 38'inin (%70) laboratuvarında akciğer için moleküler testler yapılmakta olup bunlar FISH (34/38), RealTime-PCR (25/38), NGS (24/38), pyrosekans (4/38), Sanger sekans'dır (3/38). Moleküler çalışmaları 25'i (%46) kendisi değerlendirmektedir. Yirmibirinin (%39) laboratuvarında likit biyopsi yapılmaktadır. Katılımcıların 49'unun (%91) kurumunda interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) için rezeksiyon yapılmakta olup, 25'inde (%46) yılda 10'dan az, 24'ünde (%44) yılda 10'dan fazladır. Katılımcıların üye oldukları akciğer mesleki dernekleri; TTD (35/54), TAKD (15/54), TÜSAD (8/54), AKAD (2/54), ASYOD (1/54), ERS'dir (1/54). Ulusal patoloji kongresine katılım sıklıkları 34'ünün (%63) her yıl, 13'ünün (%24) iki yılda bir, 6'sının (%11) üç yılda bir, 1'inin (%2) dört yılda birdir.

**Sonuç:** PPÇG deneyimli pulmoner patolojisyenlerden oluşmaktadır ve moleküler testler yanısıra likit biyopsi yaygın bir uygulamadır. Kriyobiopsi çok nadir olup İAH için rezeksiyonlar daha siktir. Çalışma grubuna uzmanlık öğrencilerinin katılımının artırılması, moleküler ve İAH konularında temel yanısıra ileri düzey eğitimlerin dahil edilmesi faydalı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner patoloji, üye profili, anket

PBS-107 [Pulmoner Patoloji] [Özet Metin]

## AKCİĞER ADENOKARSİNOMLARININ BEYİN METASTAZLARINDA HİSTOPATOLOJİK PATERNLER: SAĞKALIMI ETKİLER Mİ?

*Lütfiye Dilşad Miçooğulları, İzzetiye Ebru Çakır, İsmail Güzelîş, Fulya Çakalağaoğlu, Aslı Kahraman*

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

**Amaç:** Primer akciğer adenokarsinomları, içerdikleri histopatolojik paternlere göre sınıflandırılmakta ve derecelendirilmektedir. Çalışmamızın temel amacı, akciğer adenokarsinomlarının cerrahi olarak rezeke edilmiş beyin metastazlarında bu histopatolojik paternlerin prognostik etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 2010-2022 yılları arasında histopatolojik olarak beyin metastazı gösteren akciğer adenokarsinomu tanısı alan 88 hasta dahil edildi. Hastalara ait klinik, demografik bilgiler hastane bilgi sisteminden toplandı. Has-

talara ait hematoksilen-eozin boyalı lamalar 2 patoloj tarafından retrospektif olarak tarandı. Beyin metastazlarında asiner, papiller, solid, mikropapiller, kribriform ve kompleks glandüler paternlerin varlığı ve yüzdesi not edildi. İstatistiksel analiz için Jamovi 2.2.5.0 kullanıldı.

**Bulgular:** Hasta grubu 69 erkek (%78) ve 19 kadından (%22) oluşuyordu. Hastaların ortalama yaşı  $60.7 \pm 9.2$  idi. Metastatik lezyonların ortalama boyutu  $3 \pm 1.3$  cm idi. Metastazlardan 52 tanesi (%59) unifokal, 36 tanesi (%41) multifokaldi. Genel sağkalım, 55 yaşından sonra tanı alındığında daha düşük hesaplandı ( $p=0.029$ ). Tümörlerin baskın paternleri ise; 49 vakada solid (%55.7), 13 vakada papiller (%14.8), 11 vakada kribriform (%12.5), 8 vakada kompleks glandüler (%9.1), 4 vakada mikropapiller (%4.5) ve 3 vakada asiner (%3.4) olarak değerlendirildi. Genel sağkalım ve baskın patern arasında ilişki saptanmadı ( $p=0.87$ ). TTF-1 negatifliği ile solid patern varlığı ilişkili bulundu ( $p=0.052$ ). TTF-1 pozitifliği, daha uzun sağkalım ile ilişkili bulundu ( $p=0.008$ ). Kompleks glandüler patern varlığı ise ileri yaş ve metastatik lezyonda daha küçük boyut ile ilişkili saptandı ( $p=0.02$ ,  $p=0.01$ ). ALK (2p23.2), ROS (6q22) ve BRAF (exon 15) mutasyonları sırasıyla 31, 29 ve 4 hastada çalışıldı; herhangi birinde mutasyon saptanmadı. EGFR mutasyonu (exon 18, 19, 20 ve 21) ise 31 hastada çalışıldı ve 4 hastada mutant (%12.9) olarak saptandı. Mikropapiller paternin bir subtipi olan filigree patern EGFR mutasyonu ile ilişkili bulundu ( $p=0.05$ ).

**Sonuç:** İleri evre akciğer adenokarsinomlarında, TTF-1 ekspresyonunun prognostik önemi ve metastazlarda görülen paternler ile ilişkisi vardır. EGFR mutasyonu da metastazlardaki paternler ile ilişkili bulunmaktadır. Ancak beyin metastazlarında histopatolojik paternlerin sağkalım ile ilişkisinin gösterilmesi için vaka sayılarının fazla olduğu ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Adenokarsinom, akciğer, beyin, metastaz, patern

PBS-108 [Pulmoner Patoloji]

## AKCİĞER NÖROENDOKRİN NEOPLAZİ SİNİFLAMASINDA BİYOBELİRTEÇLERİN ÖNEMİ

*Nermin Ertaş, Halide Nur Ürer*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Sultangazi Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Heterojen bir grup olan akciğer nöroendokrin neoplazma (NEN)'leri başlıca nöroendokrin tümör (NET) ve nöroendokrin karsinomları (NEK) içermektedir. NEN'lerin morfolojik tanı zorluğu ve değişken hastalık seyri yeni patoloji parametrelere ihtiyaç göstermektedir. Çalışmamızda histolojik yapı, proliferatif, güncel

nöroendokrin ve kök hücre biyobelirteçlerinin immün fenotipik özelliklerine göre akciğer NEN sınıflamasının etkinliğini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Anatomik cerrahi rezeksiyon yapılan NEN'li olgular retrospektif tarandı. Saptanan olgularda neoadjuvan tedavi, senkron, metakron tanılar dışlandı. Demografik veriler, tümör çapı ve lenf nodu metastazı raporlardan elde edildi. Histolojide nekroz, mitoz, tümör patern ve sınırları, lenfovasküler ve perinöral invazyon, havayolu tümör yayılımı (STAS) değerlendirildi. Doku dizilemeyle Sinaptofizin, INSM1, CD44, retinoblastom (RB), Ki67 ve PD-L1 immünohistokimyasal yöntemle çalışıldı ve immün reaktif skorlama yapıldı. Tümörlerin tanıları histoloji ve immünohistokimya sonuçlarına göre sınıflandırma revize edildi. Karsinoid tümör tanısında ki-67'de eşik değer %5 idi. İstatistiksel alfa anlamlılık  $p < 0,05$  kabul edildi.

**Bulgular:** Toplam 128 olgu saptandı. Olgularda 65 (% 50, 7) tipik karsinoid tümör, 17 (%13, 2) atipik karsinoid tümör, 19 (%14, 8) küçük hücreli karsinom ve 27 (%21) büyük hücreli karsinom idi. Nöroendokrin karsinomda lenfovasküler invazyon ve STAS anlamlı oranda yüksek saptandı. İmmünohistokimyada sinaptofizin NET'lerde %100, NEK'da %73-85 reaksiyon tespit edildi. İmmün reaktif skorlama ortalamaları küçük hücreli karsinomda INSM-1; NET'lerde CD44 ve RB diğer tümörlere göre anlamlı düzeyde fark saptandı (tablo 1) ( INSM1 KHK grubu ile fark  $p < 0.05$ ; CD44 KHK grubu ile fark  $p < 0.05$ ; BHNEK grubu ile fark  $p < 0.05$ ; RB'da AK grubu ile fark  $p < 0.05$ ; KHK grubu ile fark  $p < 0.05$ ; BHNEK grubu ile fark  $p < 0.05$ ). Olgularda, %1 ve üzeri PD-L1 tümör proporsiyon skoru %11, 2 idi. Tipik karsinoid olguların %34, 3'ünde Ki67 %5 üzerinde bulundu. Geri kalan tümörlerde morfoloji ve Ki-67'e göre tanı revizyonu değişmedi.

**Sonuç:** Çalışmada Akciğer NEN verileri güncel sınıflamayla uyumludur. NEN'lerde morfolojik profille birlikte INSM1, RB, CD44 ve Ki-67'den oluşan panel özellikle tanı güçlüğü yaşanan durumlarda patoloğun kararını desteklemede önemlidir. Karsinoid tümörlerde Ki-67 skoru histolojik bulgulara eklenen önemli bir kriter adaydır.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer neoplazileri, Karsinom, nöroendokrin; Küçük hücreli akciğer karsinomu

### Giriş ve Amaç

Nöroendokrin neoplaziler (NEN), nöroendokrin hücrelerden köken alan heterojen bir gruptur (1). NEN'lerin histopatolojik sınıflaması anatomik bölgeler arasında farklılıklar gösterse de genel olarak, iyi diferansiye (Nöroendokrin Tümör/Karsinoid) ve az diferansiye (Nöroendokrin Karsinom) NEN'ler arasında ayırım yapmak klinik açıdan önemlidir. Akciğer NEN'leri NET grubundan tipik karsinoid (TK), atipik karsinoid (AK) ve NEK grubundan büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) ve küçük hücreli akciğer karsinomundan oluşmaktadır (2).

Heterojen bir grup olan akciğer NEN'lerinin mevcut sınıflaması histoloji ve nöroendokrin biyobelirteç temeline dayanmaktadır. Morfolojik tanı zorluğu ve değişken hastalık seyri

yeni patolojik parametrelere ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Çalışmada histolojik yapı, proliferatif, güncel nöroendokrin ve kök hücre biyobelirteçlerinin immünofenotipik özelliklerine göre Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2021 Akciğer Tümörleri NEN sınıflamasının etkinliği araştırıldı.

### Gereç ve Yöntem

Akciğer cerrahi rezeksiyonu ve lenf nodu eksizyonel biyopside TK, AK, KHAK, BHNEK ve kombine KHAK-BHNEK tanısı almış olgular retrospektif tarandı. Saptanan olgulardan neoadjuvan tedavi alanlar, senkron ve/veya metakron tümör tanıları olanlar dışlandı. Demografik veriler, tümör çapı ve lenf nodu metastazı raporlardan elde edildi. Histomorfolojik olarak nekroz, mitoz, tümör paterni, tümör sınırları, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, havayolu tümör yayılımı (STAS), tümör tomurcuklanması değerlendirildi. Doku dizileme yöntemiyle Sinaptofizin, INSM1, CD44, retinoblastom (RB), Ki67 ve PD-L1 antikoları immünohistokimyasal yöntemle çalışıldı, immün reaktif skorlama (IRS) yapıldı ve skor  $\geq$  %1 boyanmalar pozitif kabul edildi. Tümör tanıları histomorfolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme sonuçlarına göre revize edilerek tümör grupları yeniden oluşturuldu. Karsinoid tümör tanısında Ki-67 için eşik değer %5 kabul edildi. İstatistiksel alfa anlamlılık değeri  $p < 0,05$  idi.

### Bulgular

Toplam 128 olgu saptandı. Bulguların tamamında histomorfolojik tekrar değerlendirme sonucu elde edilen revize tümör tanılarına göre olgular gruplandı. Revize olguların 65'i (% 50, 7) tipik karsinoid tümör, 17'si (%13, 2) atipik karsinoid tümör, 19'u (%14, 8) küçük hücreli karsinom ve 27'si (%21) büyük hücreli karsinom idi. NEK grubunda nekroz, mitoz, lenfovasküler invazyon, STAS ve infiltratif tümör sınırı oranı anlamlı oranda yüksek saptandı. Nöroendokrin patern ise NET grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. İmmünohistokimyasal olarak sinaptofizin ile NET'lerde %100, NEK'lerde %77, 5 oranında reaksiyon tespit edildi. Sinaptofizin IRS TK, AK ve KHAK'lerde BHNEK'lerden yüksekti. CD44 IRS KHAK'lerde diğer gruplardan düşüktü. Retinoblastom IRS TK'lerde diğer gruplardan, AK'lerde KHAK ve BHNEK'lerden yüksekti. INSM1 IRS KHAK'lerde diğer gruplardan yüksekti. PD-L1 skoru AK, KHAK ve BHNEK'lerde TK'den yüksekti. Ki67 proliferasyon indeksi AK, KHAK ve BHNEK'lerde TK'den, KHAK ve BHNEK'lerde AK'lerden yüksekti.

İmmün reaktif skor ortalamaları karşılaştırıldığında KHAK'de INSM-1; NET'lerde CD44 ve RB diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 1). Olgularda, %1 ve üzeri PD-L1 tümör proporsiyon skoru oranı %11, 2 idi. PD-L1 skoru açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. TK olgularının %34, 3'ünde Ki67 %5'in üzerinde bulundu. Geri kalan tümörlerde morfoloji ve Ki-67 oranına göre tanı revizyonu değişmedi.

Çalışmada akciğer NEN tanıları basamaklandırılarak karşılaştırıldı. İlk aşamada daha önce tanı verilmiş olgular tekrar ışık mikroskopide güncel DSÖ sınıflamasına göre histomorfolojik

kriterlere dayanarak değerlendirildi. Bu tanımlar 'Tanı-1' olarak adlandırıldı. Ardından Tanı-1 grubu, en az bir nöroendokrin belirteç pozitifliği ile kombine edilerek 'Tanı-2' olarak adlandırıldı. Son aşamada Tanı-2 grubu, DSÖ sınıflamasında tanı kriteri olarak kullanılmayan ancak önerilen eşik değerlerine göre Ki-67 ile kombine edilerek 'Tanı-3' olarak adlandırıldı. Tanı grupları arasındaki ilişki grafikte gösterildiği gibidir (Şekil 1).

### Tartışma ve Sonuç

Nöroendokrin neoplazi alt gruplarının doğru teşhisi, verilen tedaviyi ve klinik sonucu etkileyebilir. Ancak örnekleme ve fiksasyon sorunları, örtüşen histopatolojik özellikler nedeniyle bazen bu ayırım zor olabilir. Örtüşen histopatolojik özellikler bazı olgularda TK'lerin AK'lerden, AK'lerin BHNEK'lerden, BHNEK'lerin KHAK'lerden ayırımını zorlaştırmaktadır (3). Böyle durumlarda belirlenen farklı immünohistokimyasal ekspresyon paternleri, bu tümörlerin doğru teşhisine yardımcı olabilir. Bu çalışmada özellikle INSM, RB, CD44 ve Ki-67'den oluşan İHK panelinin doğru tanıyı destekleyen önemli araç olduğu saptandı.

Sinaptofizin ve kromogranin A, karsinoidlerin hemen tamamında eksprese edilirken, NEK'lerde ekspresyonları oldukça düşüktür (4-6). İkinci nesil nöroendokrin belirteçlerden olan INSM1 akciğer karsinoidleri, KHAK ve BHNEK dahil olmak üzere tüm bölgelerin NET'lerinde ve NEK'lerinde eksprese edilen pan-nöroendokrin bir belirteçtir (7, 8).

Mevcut sınıflamada morfolojiyle birlikte İHK'sal proliferasyon indeksi kombinasyonu önerilse de kriterler arasında yer almamıştır. Mitotik sayıya ek olarak Ki-67 indeksi kullanımının prognoz tahminini iyileştireceği ileri sürülmüştür (9, 10).

Nöroendokrin neoplaziler potansiyel olarak malign olmakla birlikte prognozları oldukça düşüktür. Metastaz riskini belirlemek ve prognozu tayin etmek için güvenilir morfolojik kriterlere ihtiyaç vardır. CD44 gibi hücre adezyon moleküllerinin, tümörlerin invazyon ve metastaz yetenekleri üzerinde önemli olduğu düşünülmektedir (11). Histolojik derece arttıkça CD44 ekspresyonunun azalma eğilimi, malign davranışı belirlemede, CD44'ün faydalı olabileceğini düşündürmektedir (12, 13). Çalışmamızda prognoz tayini yapılmamış olmakla birlikte, prognozla ilişkili olan histolojik derecenin CD44 ile anlamlı ilişkisi gösterilmiş oldu.

Tümör baskılayıcı gen değişikliklerinin (p53, RB), NEN alt gruplarında farklı sıklıklarda görüldüğü bildirilmiştir (14-16). NEN alt grupları arasında spesifik gen değişikliğinin saptanması ayırıcı tanıda faydalı olabilir. RB geni, nükleer fosfoproteini kodlayan prototipik bir tümör baskılayıcı gendir (17). Yapılan çalışmalarda RB'nin NET'lerde yüksek ekspresyonu NEK'lerde ise ekspresyon kaybı gösterilmiştir (18, 19).

Çalışmada RB kaybı, INSM1 ve CD44 pozitifliği saptanan olguların daha çok KHAK olduğu; RB kaybı olmayan, CD44 ve INSM1 negatifliği olan vakaların daha çok BHNEK olduğu izlenmektedir. Ayrıca TK'lerde RB, AK'den anlamlı olarak yüksek; Ki-67 skorları ise, AK'den anlamlı olarak düşük



bulunmuştur. Bu sebeple TK'yi AK'den ayırmada, KHAK'yi BHNEK'den ayırmada biyobelirteçlerin yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmadaki veriler 2021 DSÖ Akciğer Tümörleri Sınıflaması ile uyumaktadır. Çalışmada kullanılmış olan ve henüz mevcut sınıflamada yer almayan proliferatif ve tanısal belirteçlerin önemi değerlendirildi. Klasik histomorfolojik incelemeyi takiben sinaptofizin, INSM1, RB, CD44, PD-L1, Ki-67'den oluşan İHK'sal panelin uygulanmasının, NEN tümör tiplerinin belirlenmesinde oldukça yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

### Kaynaklar

- Uccella S, Sessa F, La Rosa S. Diagnostic approach to neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract and pancreas. *Turk Patoloji Derg.*2015;31:113-27.
- Güllüoğlu M, Büyük M, Berker N. Nöroendokrin Neoplazilerde Patolojik Özellikler ve Histopatolojik Sınıflamalar. *Nucl Med Semin* 2021;7:252-262.
- Fisseler-Eckhoff A, Demes M. Neuroendocrine tumors of the lung. *Cancers (Basel)*.2012 Jul 31;4 (3) :777-98.
- Rindi, G.; Mete, O.; Uccella, S.; Basturk, O.; La Rosa, S.; Brosens, L. A. A.; Ezzat, S.; de Herder, W. W.; Klimstra, D. S.; Papotti, M.; et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr. Pathol.*2022, 33, 115-154.
- Oronsky, B.; Ma, P. C.; Morgensztern, D.; Carter, C. A. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia* 2017, 19, 991-1002.
- Rekhtman, N. Lung neuroendocrine neoplasms: Recent progress and persistent challenges. *Mod. Pathol.*2021, 35 (Suppl. S1), 36-50.
- Mukhopadhyay, S., Dermawan, J. K., Lanigan, C. P. & Farver, C. F. Insulinoma-associated protein 1 (INSM1) is a sensitive and highly specific marker of neuroendocrine differentiation in primary lung neoplasms: an immunohistochemical study of 345 cases, including 292 whole-tissue sections. *Mod. Pathol.*32, 100-109 (2019).
- Sakakibara, R. et al. Insulinoma-associated Protein 1 (INSM1) is a better marker for the diagnosis and prognosis estimation of small cell lung carcinoma than neuroendocrine phenotype markers such as chromogranin A, synaptophysin, and CD56. *Am. J. Surg. Pathol.*44, 757-764 (2020).
- Skov BG, Holm B, Erreboe A, Skov T, Mellemegaard A. ERCC1 and Ki67 in small cell lung carcinoma and other neuroendocrine tumors of the lung: distribution and impact on survival. *J Thorac Oncol.*2010 Apr;5 (4) :453-9.
- Pelosi G, Massa F, Gatti G, Righi L, Volante M, Birocco N, Maisonneuve P, Sonzogni A, Harari S, Albini A, Papotti M. Ki-67 Evaluation for Clinical Decision in Metastatic Lung Carcinoids: A Proof of Concept. *Clin Pathol.*2019 Feb 19;12:2632010X19829259.
- Friedrichs K, Franke F, Lisboa BW, Kügler G, Gille I, Terpe HJ, Hölzel F, Maass H, Günthert U. CD44 isoforms correlate with cellular differentiation but not with prognosis in human breast cancer. *Cancer Res.*1995 Nov 15;55 (22) :5424-33.
- Komminoth P, Seelentag WK, Saremaslani P, Heitz PU, Roth J. CD44 isoform expression in the diffuse neuroendocrine system. II. Benign and malignant tumors. *Histochem Cell Biol.*1996 Dec;106 (6) :551-62.
- Nibhondhratana P, Watcharadetwittaya S, Sa-Ngiamwibool P. CD44v6 expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: Clinicopathological correlation and prognosis. *Patol Res Pract.*2022 Dec;240:154213.
- Barbareschi M, Girlando S, Mauri FA, Arrigoni G, Laurino L, Palma PD, et al. Tumor suppressor gene products, proliferation, and differentiation markers in lung neuroendocrine neoplasms. *J Pathol* 1992; 166: 343-50.
- Gouyer V, Gazzeri S, Brambilla E, Bolon I, Moro D, Perron P, et al. Loss of heterozygosity at the RB locus correlates with loss of RB protein in primary malignant neuroendocrine lung carcinomas. *Int J Cancer* 1994; 58: 818-24.
- Lai S, Brauch H, Knutsen T, Johnson BE, Nau MM, Mitsudomi T, et al. Molecular genetic characterization of neuroendocrine lung cancer cell lines. *Anticancer Res* 1995; 15: 225-32.
- Weinberg RA. The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell* 1995; 81: 323-30.
- Dosaka-Akita H, Cagle PT, Hiroumi H, Fujita M, Yamashita M, Sharma A, Kawakami Y, Benedict WF. Differential retinoblastoma and p16 (INK4A) protein expression in neuroendocrine tumors of the lung. *Cancer.*2000 Feb 1;88 (3) :550-6.
- Cagle PT, el-Naggar AK, Xu HJ, Hu SX, Benedict WF. Differential retinoblastoma protein expression in neuroendocrine tumors of the lung. Potential diagnostic implications. *Am J Pathol.*1997 Feb;150 (2) :393-400.

### PBS-109 BİLDİRİ YAZAR TARAFINDAN GERİ ÇEKİLMİŞTİR

### PBS-110 [Pulmoner Patoloji]

### BRONKOSKOPİK ÖRNEKLEMELERDE ENDOBRONŞİYAL LEZYONUN ÖNEMİ: BAL, FIRÇA VE BRONKOSKOPİK BİYOPSİ KARŞILAŞTIRMASI

*Seher Eda Horoz<sup>1</sup>, Emine Bozkurtlar<sup>1</sup>, Sehnaz Olgun Yıldızeli<sup>2</sup>, Derya Kocakaya<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>Marmara Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Akciğer kanseri dünya çapında kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Uygun hasta grubunda tanıya yaklaşımda bronkoskopik yöntemler öncelikle tercih edilmektedir. Çalışmamızda amacımız BAL, fırça ve bronkoskopik biyopsi örneklerinin tanıdaki yerini değerlendirmek ve endobronşiyal lezyon varlığının (EBL) etkisini sorgulamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 2016-2017 tarihlerinde bronkoskopi yapılan 863 olguyu değerlendirildi. Bronkoskopi ünitesinden elde edilen EBL varlığı/yokluğu ve BAL, fırça yayma, fırça sıvı bazlı sitoloji (SBS) ve bronkoskopik biyopsi verileri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Örneklem yapılamayan 20 olgu çıkarıldığında kalan 843 olgunun 189'unda (%22, 4) BAL, fırça ve/veya biyopside malignite saptandı. Malign olguların 10'u (%5) sadece BAL, 12'si (%6, 3) sadece fırça yayma, 2'si (%1) sadece fırça SBS ve 46'sı (%24, 3) sadece bronkoskopik biyopsi ile tanı aldı.45 (%23, 8) olguda dört örneklem yöntemi de maligniteyi saptadı.

Endobronşial lezyonu olan 247 olgunun 144'ünde (%59, 5) herhangi bir yöntemle malignite saptanırken; sırasıyla BAL, fırça yayma, fırça SBS ve biyopside 144 (%59, 5), 84 (%41), 67 (%46, 5), 142 (%88, 8) ve 124 (%62, 3) olguda EBL varlığında malignite görüldü. Üçünde (%1, 2) sadece BAL, 2'sinde (%1, 2) sadece fırça yayma, 2'sinde (%1, 2) sadece fırça SBS ile malignite tanısı alan izlendi.37 (%14, 9) olguda dört örneklem yöntemi de maligniteyi saptadı.

Endobronşial lezyonu olmayan 569 olgunun 35'inde (%6, 1) malignite saptanırken, sırasıyla bu olgularda BAL, fırça yayma, fırça SBS ve biyopside 20 (%57, 1), 14 (%40), 18 (%51, 4), ve 20 (%57, 1) olguda malignite görüldü.5'i (%14, 2) sadece BAL, 2'si (%5, 7) sadece fırça SBS ve 8'i (%22, 8) sadece bronkoskopik biyopsi ile tanı aldı. Altı (%17, 1) olguda dört örneklem yöntemi de malignite saptandı. Sadece fırça yayma ile malignite tanısı alan olgu yoktu.

EBL olmayan olgularla karşılaştırıldığında, EBL varlığında istatistiksel anlamlı olarak tüm bronkoskopik yöntemlerle malignite daha sık saptandı ( $p = <0,001$ ). BAL-fırça yayma-fırça SBS-biyopsinin herhangi birinde malignite saptanan 189 olgunun 62'si (%32, 8) skuamöz hücreli karsinom, 56'si (%29, 6) adenokarsinom, 31'i (%16, 4) küçük hücreli karsinomdu.

**Sonuç:** Endobronşial lezyon varlığında bronkoskopik örneklemelerde başta fırça SBS (%88, 8) ve bronkoskopik biyopsi (%62, 3) olmak üzere malignite tanısını daha yüksek oranda tespit ettik. Literatürde farklı bronkoskopik örneklem tekniklerinin tanısallık verimine bakılan bir çalışmada en iyi yöntemin bronşial biyopsi olduğu (%70, 5), ikinci fırça yayma (%62, 5) ve onu da BAL'in (%42) takip ettiği gösterilmiştir. Bronkoskopik yöntemle malignite tanısı alan olgularımızın çoğu skuamöz hücreli karsinomdu.

**Anahtar Kelimeler:** BAL, bronkoskopi, endobronşial lezyon, fırça, sitoloji

### Amaç

Akciğer kanseri şu anda dünya çapında kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Hastalığın başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için en erken aşamada teşhis konulması gerekir. Erken tanı için radyoloji, bronşial biyopsi, fırça yayma, fırça yıkama ve BAL gibi farklı tanı yöntemleri mevcuttur. Her tekniğin avantaj ve dezavantajları olduğu için her hastaya her tekniğin uygulanması mümkün değildir. Ancak bunların kombine kullanımı en iyi sonuçları vermektedir (1). Bronkoskopi ile yapılan biyopsi, erken maligniteyi gösteremez ve daha periferik bölgelerde gerçekleştirilemez aynı zamanda kanama riski olan hastalarda ve lepidik büyüme gösteren tümörlerde yapılamaz (2). Bu nedenle teşhis için bronşial sitoloji (Fırça ve BAL) gibi alternatif yöntemlere ihtiyaç vardır. Çalışmamız-

da amacımız BAL, fırça ve bronkoskopik biyopsi örneklerinin tanıdaki yerini değerlendirmek ve endobronşial lezyon (EBL) varlığının etkisini sorgulamaktır.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 2016-2017 tarihlerinde bronkoskopi yapılan 863 olguyu değerlendirildi. Örneklem yapılamayan 20 olgu çıkarıldığında kalan 843 olgunun bronkoskopi ünitesinden elde edilen EBL varlığı/yokluğu ve BAL, fırça yayma, fırça sıvı bazlı sitoloji (SBS-“Cytolyt” solüsyon, ThinPrep) ve bronkoskopik biyopsi verileri karşılaştırıldı.

### Bulgular

843 olguda en küçük yaş 26, en büyük yaş 96 olmak üzere yaş ortalaması 64'tü.843 vakanın 189'unda (%22, 4) BAL, fırça ve/veya biyopside malignite saptandı. Malign olguların 10'u (%5) sadece BAL, 12'si (%6, 3) sadece fırça yayma, 2'si (%1) sadece fırça SBS ve 46'sı (%24, 3) sadece bronkoskopik biyopsi ile tanı aldı.45 (%23, 8) olguda dört örneklem yöntemi de maligniteyi saptadı. (Şekil 1).

Endobronşial lezyonu olan 247 olgunun 144'ünde (%58, 2) herhangi bir yöntemle malignite saptanırken; sırasıyla BAL, fırça yayma, fırça SBS ve biyopside 84 (%58, 3), 67 (%46, 5), 142 (%98, 6) ve 124 (%86, 1) olguda EBL varlığında malignite görüldü (Grafik 1). Üçünde (%2) sadece BAL, ikisinde (%1, 3) sadece fırça yayma, ikisinde (%1, 3) sadece fırça SBS ile malignite tanısı alan olgu izlendi. 37 (%25, 7) olguda dört örneklem yöntemi de maligniteyi saptadı.

Endobronşial lezyonu olmayan 569 olgunun 35'inde (%6, 1) malignite saptanırken, sırasıyla bu olgularda BAL, fırça yayma, fırça SBS ve biyopside 20 (%57, 1), 14 (%40), 18 (%51, 4) ve 20 (%57, 1) olguda malignite görüldü (Grafik 2).5'i (%14, 2) sadece BAL, 2'si (%5, 7) sadece fırça SBS ve 8'i (%22, 8) sadece bronkoskopik biyopsi ile tanı aldı. Altı (%17, 1) olguda dört örneklem yöntemiyle de malignite saptandı. Sadece fırça yayma ile malignite tanısı alan olgu yoktu.

EBL olmayan olgularla karşılaştırıldığında, EBL varlığında istatistiksel anlamlı olarak tüm bronkoskopik yöntemlerle malignite daha sık saptandı ( $p = <0,001$ ). BAL-fırça yayma-fırça SBS-biyopsinin herhangi birinde malignite saptanan 189 olgunun 62'si (%32, 8) skuamöz hücreli karsinom, 56'si (%29, 6) adenokarsinom, 31'i (%16, 4) küçük hücreli karsinomdu (Grafik3).

### Sonuç

Endobronşial lezyon varlığında bronkoskopik örneklemelerde başta fırça SBS (%98, 6) ve bronkoskopik biyopsi (%86, 1) olmak üzere malignite tanısını daha yüksek oranda tespit ettik. Bronkoskopik örneklem tekniklerinin endobronşial lezyon varlığı/yokluğu gözetilmeksizin tanısallık verimine bakılan bir çalışmada en iyi yöntemin transbronşial biyopsi olduğu (%70, 5), ikinci sırada fırça yaymanın (%62, 5), üçüncü sırada fırça SBS (%50) ve son olarak dördüncü sırada BAL (%42) olduğu gösterilmiştir. Tranbronşial biyopsi ile fırça yaymanın birlikte kullanıldığı yöntemde tanısallık veriminin %80, 4'e çıktığı,

transbronşial biyopsi ile BAL birlikteliğinde ise %75'e yükseldiği izlenmiştir (3). Benzer sonuçları bulmakla birlikte bizim çalışmamızda fırça SBS yöntemi endobronşial lezyonu olan olgularda tanıda daha verimli bulundu. Endobronşial lezyonu olan olgularda malignite saptamada fırça SBS'nin biyopsiye üstünlüğü görüldü. Diğer yandan fırça yaymanın fırça SBS'ye üstünlüğünü öne süren çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin endobronşial lezyon varlığı/yokluğu gözetilmeksizin yapılan başka bir çalışmada transbronşial biyopsi ile akciğer adenokarsinom tanısı verifiye edilmiş 50 olgunun onikisine fırça yayma yapılmış ve bu olguların 10'u (%83, 3) malign veya malignite şüpheli izlenmiştir. 50 olgunun dokuzuna fırça SBS yapılmış ve bu olguların 4'ü (%44) malign veya malignite şüpheli olarak saptanmıştır. 50 vakanın beşine ise BAL yapılmış ve bu olguların tamamı yetersiz veya negatif olarak raporlanmıştır (4).

Olgu serimizde endobronşial lezyonu olmayan olgularda bronşial biyopsi ve BAL yöntemiyle aynı oranda malignite saptanırken, fırça SBS yöntemiyle de yakın oranda malignite saptandı.

Bronkoskopik yöntemle malignite tanısı alan olgularımızın çoğu skuamöz hücreli karsinomdu.

Sonuç olarak kanama riski olan, periferik bölgede tümörü olan, biyopsi yapılamayan olgularda bronşial sitolojik örneklemeler (öncelikle fırça SBS, BAL) biyopsiye iyi birer alternatif tanı yöntemidir.

#### Kaynaklar

- 1 Goel S, Yeshvanth SK, Asnani R, Joshi D. Accuracy of Bronchial Cytological Diagnosis in Lung Lesions in Comparison with Histopathology. J Cytol.2022 Oct-Dec;39 (4) :163-168. doi: 10.4103/joc.joc\_44\_22. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36605873; PMCID: PMC9809419.
- 2 Dawan S, Bika S, Dawan ML. Efficacy of bronchial brushing cytology and its correlation with biopsy in lung tumours at tertiary care hospital northern western. J Med Sci Clin Res.2017;5:24558-61.
- 3 Boonsarngsuk V, Kanoksil W, Laungdamerongchai S. Comparison of diagnostic performances among bronchoscopic sampling techniques in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. J Thorac Dis.2015 Apr;7 (4) :697-703. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.31. PMID: 25973236; PMCID: PMC4419296.
- 4 Shukla S, Malhotra KP, Husain N, Gupta A, Anand N. The utility of cytology in the diagnosis of adenocarcinoma lung: A tertiary care center study. J Cytol.2015 Jul-Sep;32 (3) :159-64. doi: 10.4103/0970-9371.168838. PMID: 26729975; PMCID: PMC4687205.

PBS-111 [Pulmoner Patoloji]

#### BİR BİYOBELİRTEÇ OLARAK İNSÜLİNOMA İLİŞKİLİ PROTEİN 1 (INSM1) VE AKCİĞERİN NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ

Gizem Menetlioğlu, Mehmet Fatih Tekin, Emine Bozkurtlar  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

#### ÖZET

**Amaç:** INSM1 embriyonik nöroendokrin hücrelerin farklılaşmasında bir transkripsiyon faktörüdür. Geleneksel nöroendokrin belirteçlerin duyarlılığı yüksek dereceli nöroendokrin karsinomlar için yetersizdir. Çalışmamızda, INSM1'in akciğer nöroendokrin tümörlerini (NET) saptamadaki faydasını belirlemeyi, duyarlılık ve özgüllük seviyelerini diğer belirteçlerle karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 2015-2023 yılları arasında akciğer NET tanısı almış 90 olgu tekrar değerlendirildi. Eksik immunohistokimyasal belirteçler için 51 olgudan doku mikroarray (TMA) blokları hazırlandı. Olguların tamamı INSM1 ile boyanırken sinaptofizin, kromogranin, CD56 ve TTF-1 ile büyük kısmı boyandı. Kontrol grubunu oluşturan 14 skuamöz hücreli karsinom (SHK) olgusunu içeren TMA bloğuna;INSM-1, kromogranin, sinaptofizin ve CD56 uygulandı.

**Bulgular:** Doksan akciğer NET'ün 43'ü kadın, 47'si erkek ve yaş ortalaması 59'du. Tanı dağılımı; 30 tipik karsinoid, 9 atipik karsinoid, 18 büyük hücreli nöroendokrin karsinomu (dördü kombine tümörler olmak üzere), 23 küçük hücreli karsinomu (biri kombine tümör), bir tümörlet ve üç sınıflandırılmayan nöroendokrin karsinomdu.

Doksan olgudan 84'ünün (%93, 3) INSM-1'i pozitif saptandı.

INSM-1 negatif 6 olgunun ikisi küçük hücreli karsinom, ikisi büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve ikisi tipik karsinoidi. INSM-1'i negatif olan olgulardan birinde kromogranin ve sinaptofizin negatif, birinde sadece sinaptofizin negatif izlendi. Diğer INSM-1 negatif dört olguda yapılan nöroendokrin belirteçler pozitif gözlemlendi.

Kromogranin uygulanan 71 olgunun 61'inde (%86) pozitiflik görüldü. CD56 uygulanan 65 olgunun 61'inde (%93, 8) pozitiflik bulundu. CD56'sı pozitif olguların tamamında INSM-1 de pozitif saptanırken, CD56'sı negatif 2 olguda INSM-1 pozitif saptandı. Sinaptofizin uygulanan 89 olgunun 86'sında (%96, 6) pozitiflik izlendi. Sinaptofizini negatif üç olgunun ikisinde INSM-1'i pozitif bulundu. TTF-1 86 olguya uygulandı.53'ünde (%61, 6) pozitiflik gözlemlendi.

Tüm dört nöroendokrin belirtecin uygulandığı 57 olgudan 46'sında (%80, 7) INSM-1, kromogranin, sinaptofizin ve CD56 birlikte pozitif olarak saptandı.

SHK kontrol grubuna uygulanan INSM-1, sinaptofizin ve kromogranin ile boyanma saptanmadı;iki (%14, 2) olguda CD56 ile fokal boyanma saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamız INSM-1'in nöroendokrin tümörlerde sensitivitesinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Diğer nöroendokrin markerler ile kıyaslandığında INSM-1'in kromogranine göre daha yüksek duyarlılık CD56'ya göre daha yüksek özgüllük gösterdiği görülmüştür.

Yüksek dereceli nöroendokrin karsinomlarda CD56 ile benzer oranda boyanma saptanmış olup, bulgular literatür bilgileri ile



benzer bulunmuştur. Sonuç olarak INSM-1 akciğer tümörlerinde güvenilir bir nöroendokrin farklılaşma belirteçidir.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer, biyobelirteç, INSM-1, immünohistokimya, nöroendokrin, tümör

### Amaç

Nöroendokrin neoplazilerin (NEN) histopatolojik sınıflaması anatomik bölgeler arasında farklılıklar gösterse de genel olarak, iyi diferansiye (Nöroendokrin tümör/Karsinoid) ve az diferansiye NEN'ler arasında ayırım yapmak klinik açıdan önemlidir. WHO'nun akciğer için belirlediği ana nöroendokrin (NE) tümör tipleri arasında; tipik karsinoid, atipik karsinoid, küçük hücreli karsinom (KHK) ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) bulunmaktadır.

İyi/kötü diferansiye nöroendokrin tümörlerin nöroendokrin olmayan tümörlerden ayırımı histoloji ve nöroendokrin biyobelirteçlere dayanarak yapılır. Klasik nöroendokrin biyobelirteçler sinaptofizin, kromogranin A ve CD56 (NCAM1)'dir. Histolojik özelliklere dayanarak NEN'ler iyi diferansiye (NET, Karsinoid) ve kötü diferansiye (NEK) olarak iki gruba ayrılır. İyi diferansiye NEN'ler TK ve AK; kötü diferansiye NEN'ler küçük hücreli NEK ve büyük hücreli NEK olarak alt tiplere ayrılır (1, 2).

Histolojik parametrelerin net bir ayırım için her zaman yeterli olmadığı ve anlamlı bir sonuca ulaşmak için ek parametrelerin gerekli olduğu deneyimlenmiştir. Karsinoidler ve NEK'ler arasında kalan gri bölgenin giderek genişlemesi histolojik kriterlere ek başka kriterlere ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca KHK'lerin bir alt grubunda hücre boyutları büyük ve nükleoller belirgin olabilirken BHNEK'lerin bir alt grubunda da hücre boyutları küçük ve nükleoller belirsiz olabilir. Bu alt gruplarda morfolojik özellikler yüksek dereceli NEN'leri KHK ve BHNEK olarak sınıflandırmada yetersiz kalır ve hastaların yanlış tanı almalarına sebep olabilir.

Neredeyse tüm NET'ler sinaptofizin ve kromogranin A açısından pozitifken, NEK'lerin %15-20'ye kadarının hem sinaptofizin hem de kromogranin A için negatif olduğu bilinmektedir; ancak bu tür tümörlerin çoğu CD56 pozitifdir. Ancak CD56 birçok nöroendokrin olmayan neoplazi (akut myeloid lösemi, alveolar rabdomyosarkom, menenjiom, mezotelyoma) tarafından da güçlü bir şekilde eksprese edilebilir. CD56 düşük özgüllüğü nedeniyle pulmoner olmayan bölgelerde nöroendokrin belirteç olarak önerilmemektedir. Pulmoner patolojide ise özellikle İnsülinoma ilişkili protein 1 (Insulinoma associated protein 1, INSM1)'in yaygın kullanımından önce, KHK tanısı için kullanılmıştır (3).

INSM1, embriyonik nöroendokrin hücrelerin farklılaşmasında transkripsiyon faktörü olarak önemli bir rol oynayan bir proteindir. Son on yılda INSM1, yeni ve kullanışlı bir nöroendokrin belirteç olarak ortaya çıkmıştır. Tüm bölgelerin NET'lerinde ve NEK'lerinde eksprese edilen bir nöroendokrin belirteçtir (4).

Sinaptofizin, kromogranin A ve CD56 ile karşılaştırıldığında nöroendokrin farklılaşma için özgüllük ve duyarlılığı eşdeğer veya daha yüksektir. CD56'ya benzer şekilde sinaptofizin ve kromogranin A için negatif olan NEK'lerin teşhisinde kullanılır. INSM1, tümü sitoplazmik olan diğer nöroendokrin belirteçlere göre, yorumlamada avantaj sunan nükleer bir transkripsiyon faktörüdür. Çalışmamızda, INSM1'in akciğer NET'lerini saptamadaki faydasını belirlemeyi, duyarlılık ve özgüllük seviyelerini diğer belirteçlerle karşılaştırmayı amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 2015-2023 yılları arasında akciğer NET tanısı konulan 90 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Olgular, retrospektif bir şekilde tekrar değerlendirildi ve eksik immünohistokimyasal belirteçlerin tamamlanması amacıyla seçildi. Eksik immünohistokimyasal belirteçler için yeterli dokuya sahip 51 olgu belirlendi. Bu olgulardan alınan doku örnekleri ile doku mikroarray (TMA) blokları hazırlandı.

Tüm olgular INSM1 (Santra cruz, clon:A8, dilüsyon:1/100) ile boyandı ve sonuçlar değerlendirildi. Sinaptofizin, kromogranin, CD56 ve TTF-1 ile boyama işlemi büyük bir kısmında uygulanarak immünohistokimyasal profil tamamlandı. Bu çalışmada, kontrol grubu 14 skuamöz hücreli karsinom (SHK) olgusundan oluşturuldu. Bu olgular üzerinde TMA bloğu kullanılarak INSM-1, kromogranin, sinaptofizin ve CD56 uygulandı ve sonuçlar karşılaştırıldı.

### Bulgular

Doksan akciğer NET'ün 43'ü kadın, 47'si erkek ve yaş ortalaması 59'du. Tanı dağılımı; 30 tipik karsinoid, 9 atipik karsinoid, 18 BHNEK (dördü kombine tümörler olmak üzere), 23 KHK (biri kombine tümör), bir tümörlet ve üç sınıflandırılmayan nöroendokrin karsinomdu. Doksan olgudan 84'ünün (%93, 3) INSM-1'i pozitif saptandı (Resim1B, 2B). INSM-1 negatif 6 olgunun ikisi küçük hücreli karsinom, ikisi büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve ikisi tipik karsinoiddi. INSM-1'i negatif olan olgulardan birinde kromogranin ve sinaptofizin birlikte negatif, birinde sadece sinaptofizin negatif izlendi. Diğer INSM-1 negatif dört olguda yapılan nöroendokrin belirteçler pozitif gözlemlendi.

Kromogranin uygulanan 71 olgunun 61'inde (%86) pozitiflik görüldü (Resim 1D). CD56 uygulanan 65 olgunun 61'inde (%93, 8) pozitiflik bulundu (Resim 1C, 2C). CD56'sı pozitif olguların tamamında INSM-1 de pozitif saptanırken, CD56'sı negatif iki olguda INSM-1 pozitif saptandı. Sinaptofizin uygulanan 89 olgunun 86'sında (%96, 6) pozitiflik izlendi. Sinaptofizini negatif üç olgunun ikisinde INSM-1'i pozitif bulundu. TTF-1 86 olguya uygulandı.53'ünde (%61, 6) pozitiflik gözlemlendi. Tüm dört nöroendokrin belirtecin uygulandığı 57 olgudan 46'sında (%80, 7) INSM-1, kromogranin, sinaptofizin ve CD56 birlikte pozitif olarak saptandı (Resim 2). SHK kontrol grubuna uygulanan INSM-1, sinaptofizin ve kromogranin ile boyanma saptanmadı; iki (%14, 2) olguda CD56 ile fokal boyanma saptandı.

## Sonuç

Çalışmamız, literatürle uyumlu olarak INSM-1 belirtecinin nöroendokrin tümörlerde oldukça yüksek bir sensitiviteye sahip olduğunu göstermektedir (5, 6, 7, 8, 9). Diğer nöroendokrin belirteçler ile yapılan kıyaslamalar sonucunda, INSM-1'in özellikle kromograninle karşılaştırıldığında belirgin bir şekilde daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu tespit ettik. CD56 ile yaptığımız karşılaştırmada ise daha yüksek özgüllüğe sahip olduğunu belirlemiş bulunmaktayız. Özellikle yüksek dereceli nöroendokrin karsinomlarda çalışmamızda olduğu gibi diğer çalışmalarda da INSM-1'in CD56 immünohistokimya belirteci ile benzer seviyede boyanma reaksiyonuna sahip olduğu tespit edilmiştir (10, 11).

Geleneksel mikroskopik değerlendirme yöntemleri, özellikle az diferansiye tümör biyopsilerinde, detaylı bir sınıflandırma yapma kapasitesi bakımından sınırlıdır. Bu bağlamda, immünohistokimyasal analiz yöntemi, akciğer karsinomlarının daha spesifik ve detaylı patolojik alt sınıflandırılmasında vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. Bu bulgulara dayanarak, INSM-1 belirtecinin, akciğer tümörlerinde nöroendokrin farklılaşmanın güvenilir ve kesin bir şekilde tespit edilmesi için kritik bir marker olduğunu öne sürmekteyiz. Bu, hem tanı hem de tedavi yaklaşımlarının optimize edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

## Kaynaklar

1. Bosman FT, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the digestive system. International Agency for Research on Cancer; 2010.417 p.
2. Travis, W. D., Brambilla, E., Burke, A. P., Marx, A., Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart 2015.2015. p.412.)
3. Yatabe, Y. et al. Best practices recommendations for diagnostic immunohistochemistry in lung cancer. J. Thorac. Oncol.14, 377–407 (2019)
4. Rooper, L. M., Sharma, R., Li, Q. K., Illei, P. B. & Westra, W. H. INSM1 demonstrates superior performance to the individual and combined use of synaptophysin, chromogranin and CD56 for diagnosing neuroendocrine tumors of the thoracic cavity. Am. J. Surg. Pathol.41, 1561–1569 (2017).
5. Maleki, Z.; Nadella, A.; Nadella, M.; Patel, G.; Patel, S.; Kholová, I. INSM1, a Novel Biomarker for Detection of Neuroendocrine Neoplasms: Cytopathologists' View. Diagnostics 2021, 11, 2172
6. Yuan, C.; Jiao, F.; Zhai, C.; Zhang, J.; Wang, S.; Zhu, L. Application of INSM1 in Diagnosis and Grading of Laryngeal Neuroendocrine Carcinoma. Laryngoscope 2021, 131, E2662–E2668.
7. Cao, Z.; Cen, H. B.; Wei, J. G.; Qin, L. Z.; Liao, W.; Ao, Q. L. Expression of CD200 and INSM1 in gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine neoplasms and its diagnostic values. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi 2021, 50, 1134–1138
8. Seok, J. Y.; Kang, M.; De Peralta-Venturina, M.; Fan, X. Diagnostic Utility of INSM1 in Medullary Thyroid Carcinoma. Int. J. Surg. Pathol.2021, 29, 615–626.
9. Kawasaki, T.; Kaira, K. Insulinoma-associated protein 1 (INSM1)

expression in breast carcinomas with neuroendocrine morphologies: Application and future prospective. Virchows Arch.2021, 479, 191–194.

10. Yoshida, A., Makise, N., Wakai, S., Kawai, A. & Hiraoka, N. INSM1 expression and its diagnostic significance in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. Mod. Pathol.31, 744– 752 (2018)
11. Tsai, H. K., Hornick, J. L. & Vivero, M. INSM1 expression in a subset of thoracic malignancies and small round cell tumors: rare potential pitfalls for small cell carcinoma. Mod. Pathol.33, 1571–1580 (2020)

PBS-112 [Pulmoner Patoloji] [Özet Metin]

## SMARCA4/BRG1 EKSİKLİĞİ GÖSTEREN ANDİFERANSİYE TORASİK TÜMÖR

*Ali Eren Akın, Sevgen Önder, Kemal Kösemehmetoğlu*  
Hacettepe Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Genellikle aşırı sigara içen orta yaş erkeklerde mediasten/akciğer yerleşimli olarak görülen SMARCA4/BRG1 eksikliği gösteren andiferansiye torasik tümör oldukça agresiftir. Yakın zamanda tanımlanmış olması ve nadir olması tanı konulmasını güçleştirmektedir.

**Gereç ve Yöntem:** 2015-2023 yılları arasında akciğer biyopsilerinde tanısı “malign mezenkimal tümör” veya “malign tümör” olan 45 vaka tekrar incelendi. Bu vakalardan morfolojik olarak uygun bulunan 5 vakaya Ventana Benchmark Ultra cihazı ile BRG1 (Abcam, EPNCIR111A, EDTA 10 dk, 1:250) immünohistokimyası uygulandı; 2'sinde BRG1 kaybı tespit edildi.2021-2023 yılları arasında tanısını vermiş olduğumuz 6 olgu (2 olgu da özet gönderildikten sonra geldi) ile birlikte toplam 8 olgunun immünohistokimyasal, histopatolojik ve klinik özellikleri incelenmiştir.

**Bulgular:** Hastaların 5'i erkek, 3'si kadındı. Yaş ortalaması 57ydi (44-69). Ortalama sigara kullanımları 46 paket/yıld (15-110). Vakaların hepsinin primeri akciğer yerleşimli olup tümör boyutuna ulaşabildiğimiz 6 vakanın ortalama tümör çapı 4.5 cm'dir (4 cm-6 cm). Olguların 3'ünde metastatik odaklardan (ksiller lenf nodu, humerus, omentum), diğerlerinde primer akciğer kitlesinden alınan biyopsiler ile tanı konulmuştur. Neoplazm, morfolojik olarak genellikle solid paternde, sınırları düzensiz nükleuslu, belirgin nükleollü, eozinofilik sitoplazmalı, rabdooid hücrelerden oluşmaktaydı. Mitoz ve nekrozdan zengindi. Stromada yoğun lenfosit infiltrasyonu mevcuttu. İmmünohistokimyasal olarak tanımlayıcı BRG1 ekspresyon kaybı mevcuttur; tüm olgularda IN1 korunmuştur. CD34 (7/8), EMA (5/7), SALL4 (5/6), cam5.2 (3/7), AE1/3 (2/7, fokal) ekspresyonları izlendi. Takiplerde

hayatını kaybetmiş olan 4 hastanın, ilk akciğer biyopsisinden sonraki ortalama sağkalım süresi 2, 25 ay'dı (25 gün-4 ay). Hastalardan biri kadın (1, 5 ay) diğeri ise erkek (17 ay) olmak üzere hayattadır; bu 2 hastada tanı konulduğu tarihte metastaz saptanmamıştır.

**Sonuç:** Tanı konulamamış olguların %5'ini oluşturan SMARCA4/BRG1 eksikliği gösteren andiferansiye torasik tümör, agresif seyirli olup sağkalım süresi oldukça kısadır. Tanı anında metastaz olmaması prognostik açıdan anlamlı olabilir. EZH2 inhibitörleri tedavide fayda sağlayabileceği için bu antiteyi tanıyabilmek önem arz etmektedir. Koryokarsinom gibi tanının çoğu zaman metastazlardan konulduğu görülmektedir. Rabdoid morfoloji ve CD34/EMA/SALL4 pozitifliği bu antiteyi tanımakta kolaylaştırıcı bir rol oynamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer, Rabdoid, BRG1, SWI/SNF

PBS-113 [Meme Patolojisi] [Özet Metin]

## ESTETİK AMACI İLE YAPILAN MAMMOPLASTİ SPESMENLERİNDE İNSİDENTAL OLARAK SAPTANAN PROLİFERATİF LEZYONLARIN İNVAZİV MEME KARSİNOMU OLGULARINDAKİ LEZYONLAR İLE BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ

*Osman Furkan Mülkem, Nazlı Sena Seker*

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir

### ÖZET

**Amaç:** Redüksiyon mamoplasti (RM) operasyonları sıklıkla meme küçültme, asimetri düzeltilmesi için yapılmaktadır. Bu materyallerin değerlendirilmesi invaziv meme karsinomu (İMK) gelişme riski yüksek hastalarda, prekanseröz ya da kansere eşlik edebilecek lezyonların saptanması açısından önemlidir. Bu çalışmada amacımız, İnvaziv meme karsinomu olgularının çevre parankiminde saptanan lezyonlar ile RM materyallerinde görülen lezyonların değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada 2020-2023 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde opere edilen, 214 RM ve 126 İMK olgusu vardır. Spesmenlerde non-proliferatif/proliferatif lezyonlar (P-NPL) yanı sıra malign olgularda invaziv tümörün tipi kaydedilmiştir. Ayrıca olguların yaş dağılımları, lezyonların bilateralitesi değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Redüksiyon mamoplasti olgularının yaş ortalaması 38, 54, İMK'ların yaş ortalaması 56, 47'dir. Toplam 340 hastanın %58, 82' inde P-NPL lezyonlar izlenmiştir. RM'lerde %59, 35; İMK'larda %57, 93 oranında P-NPL vardır. En sık rastlanan P-NPL her iki materyalde apokrin metaplazidir. RM

ve İMK olguları kıyaslandığında; kolumnar hücre değişikliği (%9, 34/21, 42), kistik değişiklikler (%14, 48/ 5, 55), intraduktal papillom (%2, 33/12, 60), radyal skar (%0/3, 96), atipik lobüler hiperplazi (ALH) (%0/3, 96), atipik duktal hiperplazi (ADH) (%0/3, 96), duktal ektazi (%8, 87/3, 96) olarak saptanmıştır. Tüm RM'lerin %24, 76'sında P- NPL 'ler bilateral saptanmıştır. En çok bilateralite gösteren intraduktal papillom (%40), çoğunlukla unilateral olan lezyon duktal ektazidir (%5, 26). Solda oransal olarak en fazla kistik değişiklikler, en az ise duktal epitelyal hiperplazi izlenmiştir. İMK olgularında radyal skar hariç özel tip içermeyen İMK olguları baskındır. Radyal skar ise tüm alt tiplerde eşit olarak dağılım göstermiştir.

**Sonuç:** Prekanseröz ve riskli lezyonların saptanması, uygun klinik takip açısından önem taşımaktadır. RM materyalleri genellikle benign proliferasyonlar olan lezyonlar içerebilir. Atipik lezyonların ise daha yüksek İMK geliştirme riski taşıdığı bilinmektedir. Literatürde yüksek riskli proliferatif lezyonların İMK olgularında daha sık saptandığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da riskli proliferatif lezyonlar azımsanmayacak ölçüde RM olgularında saptanmıştır. Sonuç olarak bu tip olguların doğru klinik yaklaşımı açısından, bu çalışmanın prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Redüksiyon mamoplasti, invaziv meme karsinomu, proliferatif lezyonlar, non-proliferatif lezyonlar

PBS-114 [Meme Patolojisi] [Özet Metin]

## TRİPLE NEGATİF MEME KARSİNOMLARINDA M2 MAKROFAJ VE TÜMÖR İNFİLTRE LENFOSİTLERİN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

*Merve Çaputcu<sup>1</sup>, Nagehan Özdemir Barışık<sup>1</sup>, Cem Cahit Barışık<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Medipol Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Triple negatif meme karsinomları (TNBC), agresif klinik seyirli, sınırlı tedavi seçeneğine ve özel mikroçevreye sahip tümörlerdir. Tümör infiltrate lenfositler (TIL) ve tümör ilişkili makrofajlar (TAM) mikroçevrede bulunan immün hücrelerdendir. Çalışmada amacımız; TNBC'lerinde CD8 pozitif T lenfositlerin ve M2 makrofajların prognostik parametreler, neoadjuvan tedavi yanıtı ve sağkalım ile ilişkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2009 – Aralık 2021 arasında neoadjuvan tedavi alan ve almayan 99 olgunun rezeksiyon materyali ve neoadjuvan tedavi alan 22 olguya ait 13 adet kor biyopsi materyali çalışmaya alındı. Olgulara CD8 ve CD163 immünohistokimya



(İHK) boyaları uygulanarak tümör stroması (TS), tümör nesti (TN) ve invaziv sınırdaki (İE) sayıları değerlendirildi.

**Bulgular:** TS, TN ve İE'deki CD8 pozitif T lenfosit sayısı tümör boyutu arttıkça artmaktaydı ( $p=0,008$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,035$ ). TS ve İE'deki CD8 pozitif T lenfosit sayısı nükleer derecesi 3 olan olgularda yüksekti ( $p=0,004$ ). İE'deki CD8 pozitif T lenfosit sayısı histolojik derecesi 3 olan ve yüksek Ki67 indeksli olgularda yüksek ( $p=0,011$   $p=0,004$ ); vasküler invazyon ve lenf nodu metastazı gösteren olgularda düşüktü ( $p=0,037$ ,  $p=0,001$ ). TN ve İE'deki CD8 pozitif T lenfosit sayısı yüksek olgularda nüks-metastaz oranını düşüktü ( $p=0,038$ ,  $p=0,007$ ). TN'deki CD8 pozitif T lenfosit sayısı yüksek olguların genel sağkalımları uzundu ( $p=0,039$ ). TS, TN ve İE'de CD163 pozitif makrofaj sayısı tümör boyutu 2-≤5 cm olan olgularda ≤2 cm olanlara göre daha yüksekti ( $p=0,001$ ). TS'deki CD163 pozitif makrofaj sayısı nükleer derecesi 3 olanlarda yüksekti ( $p=0,008$ ). TS ve TN'de yüksek CD163 pozitif makrofaj içeren olguların Ki67 proliferasyon indeksi yüksekti ( $p=0,014$ ,  $p=0,011$ ). TN ve İE'de CD163 pozitif makrofaj sayısı yüksek olan olguların genel sağkalımları düşüktü ( $p=0,036$ ,  $p=0,033$ ). Tedavi yanıtı ile rezeksiyon ve kor biyopsi materyallerinde üç lokalizasyondaki CD8 ve CD163 pozitif hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Bulgularımız TNBC'larında artmış CD8 pozitif T lenfositlerin iyi prognozla ilişkili, CD163 pozitif makrofajların ise kötü prognozla ilişkili olduğunu desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Prognoz, triple negatif meme kansinomu, tümör ilişkili makrofaj, tümör infiltrate lenfosit

PBS-115 [Meme Patolojisi]

## İNVAZİV LOBÜLER KARSİNOMDA TÜMÖR İNFİLTRE EDEN LENFOSİTLER (TIL)'İN ÖNEMİ

*Diğdem Kurukafa, Çiğdem Irkkan, Esmâ Altay*

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

### ÖZET

**Amaç:** TIL, tümör hücrelerine karşı konağın immün cevabını yansıtmaktadır. İnvaziv duktal karsinom üzerinde yapılan birçok çalışmada TIL'in prognostik bir öneme sahip olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmamızda, invaziv lobüler karsinomlarda TIL'in, prognostik parametreler ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bölümümüzde 1 Ocak 2020 – 30 Haziran 2022 tarihleri arasında raporlanmış, invaziv lobüler karsinom tanılı tümörler belirlendi. Eksizyon materyaline ulaşılamayan trucut biyopsi materyalleri dışlandıktan sonra tel işaretli lumpektomi, meme koruyucu cerrahi, simple mastektomi veya modifiye radikal mastektomi işlemi uygulanan 132 vaka çalışmaya alındı. Bunlardan 86 tanesinin trucut biyopsileri de bulunmaktaydı.

TIL değerlendirmesi 2014 uluslararası TIL çalışma grubu önerilerine göre yapıldı. Sonuçlar, nükleer pleomorfizm, hormon reseptörleri, Ki67 oranı, Her2 durumu, multifokalite, tümör boyutu, patolojik evre ve genel sağkalım parametreleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca iğne biyopsi ve eksizyon materyali arasındaki TIL uyumu ve TIL ile neoadjuvan tedavi yanıtı arasındaki ilişki araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmada retrospektif değerlendirilen 132 vakadan, 20'sinde (%15, 1) multifokal ve 11'inde (%8, 3) mikst morfolojide tümör izlenmiştir. 34 adet pleomorfik tip lobüler karsinomun 14'ü (%22), 5 adet triple negatif tümörün 3'ü (%60), 7 adet Her2 pozitif tümörün biri (%14), 20 multifokal tümörün 4'ü (%20), 11 mikst morfolojide tümörün 6'sı (%54), TIL oranı %5 üzeri gruptadır. Vakaların 16 tanesi neoadjuvan tedavi almış ve tümünde tedaviye minimal yanıt izlenmiştir. TIL yüksek vakaların %66, 6'sında Ki67 oranı %20'nin üzerinde saptanmıştır.

**Sonuç:** İnvaziv lobüler karsinomlarda, H&E kesitlerde tümör hücreleri ve mononükleer iltihabi hücreler arasındaki morfolojik benzerlik nedeniyle TIL değerlendirmenin gözlemciler arası uyumu düşüktür. TIL yüksek tümörlerde, Ki67 yüksekliği lenfositlerin yanlı olarak değerlendirilmesinden kaynaklanabilir. Ancak örneklem sayısının az olması nedeniyle çalışmanın daha büyük vaka serilerinde tekrarlanması TIL'in invaziv lobüler karsinomlardaki önemini daha iyi ortaya koyacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** İnvaziv lobüler karsinom, TIL, prognoz

### Giriş ve Amaç

İnvaziv lobüler karsinom (İLK), tüm invaziv meme kanserlerinin %5-15'ini oluşturur ve en yaygın ikinci meme kansinom türüdür. İLK, hücre adezyon kaybı nedeniyle, tek sıra halinde çoğalan küçük, diskoheziv hücrelerden oluşan histomorfolojik görünüme sahiptir. Genellikle ER ve PR pozitif, Her2 negatiftir. İLK, farklı bir biyolojik profile sahiptir ve bu nedenle sistemik tedavi ve hastalığın yönetimi açısından zorluklara neden olur. İnvaziv duktal karsinoma göre, kemoterapi yanıtı düşük, multifokalite ve metastaz oranı yüksektir (1). İmmünoterapi gibi yeni tedavi yaklaşımları, özellikle triple negatif meme kanserleri olmak üzere umut verici hale gelmektedir. Tümör infiltrate eden lenfositler (TIL) konak immün sisteminin tümör hücrelerine karşı yanıtıdır (2, 3). TIL'in meme kanserlerinde iyi prognoz ve kemoterapi sonrası yüksek yanıt ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Yakın zamanda, Desmedt ve arkadaşları, TIL seviyelerinin İLK'da, invaziv duktal karsinoma kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu sonucuna varmıştır. Daha yüksek TIL seviyeleri genç yaş, nodal tutulum ve yüksek proliferasyon ile ilişkili olmasına rağmen, yüksek TIL seviyelerinin, İLK'de daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu durum, immün infiltrasyonun İLK'de invaziv duktal karsinoma kıyasla farklı bir rol oynayabileceğini akla getirmektedir. (4-6).

Kliniğimizde rutin pratikte karşımıza çıkan İLK vakalarında nükleer pleomorfizm, hormon reseptör negatifliği ve Ki67 yüksekliği gibi histomorfolojik özelliklerin TIL ile ilişkili olup olmadığı merak uyandırmaktadır. Ancak literatürde bu

konuyla ilgili görece az çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle, invaziv lobüler karsinomlarda TIL'in, prognostik parametreler ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

Bölümümüzde 1 Ocak 2020-30 Haziran 2022 tarihleri arasında raporlanmış, invaziv lobüler karsinom tanılı tümörler belirlendi. Eksizyon materyaline ulaşılamayan trucut biyopsi materyalleri dışlandıktan sonra tel işaretli lumpektomi, meme koruyucu cerrahi, simple mastektomi veya modifiye radikal mastektomi işlemi uygulanan 132 vaka çalışmaya alındı. Bunlardan 86 tanesinin trucut biyopsileri de bulunmaktaydı.

TIL değerlendirmesi 2014 uluslararası TIL çalışma grubu önerilerine göre yapıldı (6). %10'un altı "Düşük TIL", %10 ve üzeri "Yüksek TIL" olarak kabul edildi. Sonuçlar, nükleer pleomorfizim, histolojik grade, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), Ki67 oranı, Her2 durumu, multifokalite, tümör boyutu ve lenf nodu metastaz varlığı ile karşılaştırıldı. Ayrıca iğne biyopsi ve eksizyon materyali arasındaki TIL uyumu ve TIL ile neoadjuvan tedavi yanıtı arasındaki ilişki araştırıldı. Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Windows 23.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare (X<sup>2</sup>) testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmada retrospektif değerlendirilen 132 vakadan, 20'sinde (%15,1) multifokal ve 18'inde (%8,3) mikst morfolojide tümör izlenmiştir. Multifokalite varlığı ile yüksek TIL arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,029). Nükleer grade 3 olan vakalar ile birlikte değerlendirildiğinde 36 adet pleomorfik tip lobüler karsinoma olgusu saptanmıştır. Yüksek TIL oranı pleomorfik vakalar ile koreledir (p<0,001). Nükleer grade arttıkça TIL oranında anlamlı artış izlenmiştir (p=0,004). ER negatif (5 olgu) ve PR negatif (21 olgu) tümörlerin çoğunda TIL yüksekliği saptanmıştır (p=0,043, p=0,206). Her2 pozitif (7 olgu) tümörlerin çoğu düşük TIL sergilemektedir (p=0,738). Ki67 proliferatif aktivite indeksi %20'nin üzerindeki vakalar ile yüksek TIL arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0,001). Patolojik evreye göre gruplandırıldığında tümör boyutu ve lenf nodu metastazı ile TIL arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir (p=0,730, p=0,279).

Eksizyon materyali ile trucut materyalindeki TIL değerleri karşılaştırıldığında uyumlu bulunmuştur (p<0,001).

Vakaların 17 tanesi neoadjuvan tedavi almış ve tümünde tedaviye patolojik minimal yanıt izlenmiştir. Bu vakalardan 12 tanesinin tedavi öncesi trucut biyopsilerine ulaşılmıştır. Trucut biyopsi dokularındaki TIL değerlendirildiğinde 11 vakada düşük TIL tespit edilmiştir. Vakaların takibi sağlanamadığı için nüks, metastaz ve sağkalım durumları değerlendirilememiştir.

### Sonuç

İnvaziv lobüler karsinomlarda, H&E kesitlerde tümör hücreleri ve mononükleer iltihabi hücreler arasındaki morfolojik benzerlik nedeniyle TIL değerlendirmenin gözlemciler arası uyumu düşebilir. TIL yüksek tümörlerde, Ki67 yüksekliği lenfositlerin yanlış olarak değerlendirilmesinden kaynaklanabilir. Ancak örneklem sayısının az olması nedeniyle çalışmanın daha büyük vaka serilerinde tekrarlanması TIL'in invaziv lobüler karsinomlardaki önemini daha iyi ortaya koyacaktır.

Sonuç olarak, çalışmamızda, İLK'da yüksek TIL oranı kötü prognostik faktörler ile ilişkili bulunmuştur. İnvaziv duktal karsinomun aksine, İLK'da yüksek TIL'in agresif özellikler ile ilişkili olması, Fridman ve arkadaşlarının çalışmasında bahsettiği gibi, immün yanıtın komponenti, spesifik T-lenfosit alttipleri, immün yanıtın lokalizasyonu ve organizasyonu ile ilişkili olabilir. Bu alanda yapılacak çalışmalarda, lenfosit alt tiplerinin belirtilmesi, tersiyer patern gibi immün komponentin organizasyon şeklinin ve immün infiltratın lokalizasyonunun ayrı ayrı tanımlanıp değerlendirilmesi göz önünde bulundurulmalıdır (7).

### Kaynaklar

1. Wilson, N., et al., Lobular Breast Cancer: A Review. *Front Oncol*, 2020.10: p.591399.
2. Desmedt, C., et al., Immune Infiltration in Invasive Lobular Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2018.110 (7) : p.768-776.
3. Du, T., et al., Invasive lobular and ductal breast carcinoma differ in immune response, protein translation efficiency and metabolism. *Sci Rep*, 2018.8 (1) : p.7205.
4. Goker, M., et al., Tumor-Infiltrating Lymphocytes and PD-L1 Expression in Pleomorphic Lobular Breast Carcinoma. *Cancers (Basel)*, 2023.15 (11).
5. Richard, F., et al., Characterization of Stromal Tumor-infiltrating Lymphocytes and Genomic Alterations in Metastatic Lobular Breast Cancer. *Clin Cancer Res*, 2020.26 (23) : p.6254-6265.
6. Tille, J. C., et al., Tumor-infiltrating lymphocytes are associated with poor prognosis in invasive lobular breast carcinoma. *Mod Pathol*, 2020.33 (11) : p.2198-2207.
7. Fridman, W. H., et al., The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017.14 (12) : p.717-734.

PBS-116 [Meme Patolojisi] [Özet Metin]

### MEMENİN PRİMER MEZENKİMAL TÜMÖRLERİ, 13 YILLIK SERİMİZ VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

*Hande Yanar<sup>1</sup>, Tuğba Toyran<sup>1</sup>, Melek Ergin<sup>1</sup>, Kubilay Dalcı<sup>2</sup>, Suzan Zorludemir<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Adana

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Adana

**ÖZET**

**Amaç:** Memenin primer mezenkimal tümörleri oldukça heterojen bir grup olup tüm meme kanserlerinin %1'inden azını oluşturmaktadır. Epitelyal tümörlerin aksine bu lezyonların standart tedavi protokolleri henüz oluşmamıştır. Çalışmamızın amacı bu nadir neoplazmaları klinik ve patolojik özellikleriyle birlikte kategorize etmek ve prognostik faktörlerini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya retrospektif olarak 2010-2023 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim dalında tanı almış, memenin benign, borderline ve malign mezenkimal lezyonları dahil edilmiştir. Çalışmamızda tümör boyutu, Ki67 oranı, nekroz varlığı, mitoz sayısı değerlendirilerek prognoz ve mortalite oranları belirlenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamızda 13 yıllık retrospektif incelemede toplam 29 hastanın 8'i (%27,5) erkek, 21'i (%72,4) kadındır. Ortalama tanı yaşı 46, 5 olup, kadınlarda ortalama yaş 41, 85, erkeklerde 54,25'tir. Vakaların 15'i benign ve intermediate, 14'ü malign olarak sınıflandırılmıştır. Malign mezenkimal tümörlerin 7'si (%24,1) undiferansiye pleomorfik sarkom, 1'i (%3,44) anjiosarkom, 1'i (%3,44) rabdomyosarkom, 1'i (%3,44) miyofibroblastik sarkom, 1'i (%3,44) fibrosarkom, 1'i (%3,44) mikzoid liposarkom, 1'i (%3,44) malign adenomyoepitelyoma ve 1'i (%3,44) sınıflandırılmayan malign iğsi hücreli lezyon kategorisindedir. Intermediate ve benign mezenkimal lezyonların ise 4'ü (%13,79) miyofibroblastom, 3'ü (%10,3) fibromatozis, 2'si (%6,89) anjiolipom, 1'i (%3,44) iğsi hücreli lipom, 1'i (%3,44) nodüler fasiit, 1'i (%3,44) soliter fibröz tümör, 1'i (%3,44) diffüz nörofibrom, 1'i (%3,44) hemanjiom, 1'i (%3,44) selüller dermatofibromdur.

**Sonuç:** Memenin mezenkimal tümörleri geniş bir spektrumu içermektedir. Patologlar için nadir görülen bu lezyonlar özellikle küçük biyopsilerde ayırıcı tanı ve tiplendirmede zorluk oluşturmaktadır. Doğru tanı koymak ve hastalara uygun tedavi yaklaşımı önermek için bu lezyonların öncelikle natürel belirlenip non-neoplastik lezyonlardan ayrımı sağlanmalıdır. Ayırıcı tanı gözden geçirilmeli ve bu lezyonların çeşitli morfolojik görünümüne aşına olunmalıdır. Biz de bölümümüzde bu bakış açısıyla bu lezyonları gözden geçirdik.

**Anahtar Kelimeler:** İğsi, meme, mezenkimal

PBS-117 [Meme Patolojisi] [Özet Metin]

## MEME KARSİNOMLARINDA PIK3CA MUTASYON ANALİZİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

*Kadriye Ebru Akar, Muhammed Hasan Toper, Handan Kaya*  
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

**ÖZET**

**Amaç:** Hücre proliferasyonu ve apoptozunu düzenleyen Fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) yolağının *PIK3CA* mutasyonlarıyla aktivasyonu, meme kanserlerinde kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Literatürde bu mutasyona yönelik geliştirilen tedavilerin klinik olarak progresyonsuz sağkalıma anlamlı fayda sağladığı bildirilmektedir.

Çalışmamızın amacı, *PIK3CA* mutasyonu saptanan ve saptanmayan meme kanseri olgularının klinikopatolojik özelliklerini karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Marmara Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2020-2023 yılları arasında 37 meme kanseri olgusu *PIK3CA* mutasyonu açısından değerlendirilmiştir [19 olgu yeni nesil dizileme (YND), 18 olgu gerçek zamanlı PCR (GZ-PCR) ile]. Histomorfolojik parametreler açısından olguların H&E lamları yeniden değerlendirilmiş, klinik parametreler için hastane otomasyon sisteminden faydalanılmıştır.

**Bulgular:** İncelenen olguların medyan yaşı 52'dir (10-85). Olguların 10'unda *PIK3CA* mutasyonu saptanırken, 27'sinde saptanmamıştır. *PIK3CA* mutasyonu saptanan olguların tamamı invaziv karsinom-NST tanısı almıştır. *PIK3CA* mutasyonu saptanmayan 27 olgunun 21'i invaziv karsinom-NST tanısı alırken 6'sı NST-dışı tanılar almıştır (1'i apokrin, 2'si metaplastik, 1'i mikropapiller, 1'i pleomorfik lobuler ve 1'i de sekretuar karsinom). Hormon profillerine bakıldığında, *PIK3CA* mutasyonlu olguların tümünde hormon reseptör pozitifliği (HR+) izlenmiştir (6 olgu ER+PR+HER2-, 2 olgu ER+PR+HER2+, 2 olgu ER+PR-HER2-). *PIK3CA* mutasyonu izlenen 10 olgunun 9'unda uzak metastaz saptanmış olup (3'ünde kemik, 4'ünde karaciğer, 2'sinde akciğer metastazı) diğer 1 olgunun uzak metastaz bilgisine ulaşılamamıştır.

Klinikopatolojik parametreler ve moleküler özelliklerin karşılaştırıldığı incelemelerde; uzak metastaz varlığı, tümör histolojik tipi veya HR profiliyle *PIK3CA* mutasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Fisher's exact test, sırasıyla p: 0.273, p: 0.162 ve p: 0.051).

**Sonuç:** Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi de *PIK3CA* mutasyonu saptanan olguların tamamı HR (+) ve metastatik olgulardır. Literatürde *PIK3CA* mutasyonunun çoğunlukla HR (+) olgularda saptandığı, kötü prognozla ve kemoterapiye dirençle ilişkili olduğu bildirilmekte, triple negatif meme kanserlerinde ise *PIK3CA* mutasyonunun çok daha az sıklıkla görüldüğü belirtilmektedir. Bu nedenle *PIK3CA*'nın HR (+) ve metastatik meme kanseri olgularında, GZ-PCR veya YND ile değerlendirilmesi hedefe yönelik tedavi şansı yaratabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Meme, moleküler, PIK3CA



PBS-118 [Meme Patolojisi]

## 2018 ASCO/CAP YÖNERGELERİNE GÖRE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK ŞÜPHELİ SONUÇLARLA İNVAZİV MEME KANSERİNDE HER2 FLORESAN İN SİTU HİBRİDİZASYONA İLİŞKİN PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ VERİLERİ

Yeliz Arman Karakaya, Zülal Seçil İpin  
Pamukkale Üniversitesi, Patoloji AD, Denizli

### ÖZET

**Amaç:** 2018 ASCO/CAP güncellemesine göre şüpheli immünohistokimya (IHK) sonuçları olan İnvaziv Meme Kanseri (IBC)'n-de HER2 FISH (Floresan İnsitu Hibridizasyon) yorumunu değerlendirmeyi ve FISH sonuçlarını hormonal reseptör durumu ve diğer klinikopatolojik bulgular ile karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Kurumumuzdaki elektronik patoloji veri tabanında Mayıs 2019'den Temmuz 2023'e kadar HER2 FISH-belirsiz vakalar ve klinik istemi yapılan HER2 FISH olguları arandı. Klinik ve patolojik özellikleri gözden geçirildi. Şüpheli IHC raporu olan 191 IBC vakasının FISH sonuçları retrospektif olarak incelendi. FISH sonuçları, ASCO/CAP yönergeleri 2018'e göre beş ayrı gruba ayrıldı.

**Bulgular:** IHC şüpheli vakalarda FISH testi, 191 vakanın 55 (%28)'i grup 1'e ait klasik amplifiye (pozitif), 123 (%64,4) vakanın klasik amplifiye olmayan (negatif) grup 5 olduğu, 12 (%6,3)'sinin grup 2, 1 (%0,5) olgunun ise grup 4'te olduğu görüldü. 191 vaka arasında, 2018 yönergelerine göre grup 2 ve grup 4'de yer alan 13 şüpheli vakaya tekrar HER2 immünohistokimyası uygulandı ve farklı gözlemci tarafından tekrar değerlendirildi. 11'i pozitif ve 2'si HER2 negatif olarak yeniden tanımlandı. Güncellenmiş 2018 kılavuzlarına göre, HER2 immünohistokimya sonucu pozitif olarak bildirilen 4 (%2,1) olgu negatif olarak sınıflandırılırken ve HER2 immünohistokimya sonucu negatif olarak bildirilen 3 (%1,5) olgu (1'i skor 0, 2'si skor 1), pozitif olarak sınıflandırıldı (p=0, 000).

Ki-67 >%20 olanlarda HER2 FISH pozitifliği, <%20 olanlara göre daha fazladır (p=0.016). Moleküler sınıflamaya göre lüminal A grup, 6 olguda (%3, 1) HER2 amplifikasyonu görülürken, HER2 aşırı ekspres 1 (%0, 5) olguda Her2 amplifikasyonu görülmemiştir (P=0, 000) (Tablo 1). İnvaziv lobüler karsinomda FISH testi ile Her2 negatiflik oranı invaziv duktal karsinoma göre daha fazladır (p=0.053). Östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü pozitif olan vakaların 56 (%29, 2)'si ve 51 (%26, 7)'i HER2 pozitif olarak bildirilmiştir.

**Sonuç:** Revize edilmiş 2018 kılavuzları, HER2 durumunun doğru bir şekilde tanımlanmasına ve gereksiz vakalarda hedefe yönelik tedaviden kaçınmaya yardımcı olur. Güncellenmiş 2018 yönergeleri, bu durumlarda yönetim ikilemini ortadan kaldıran şüpheli HER2-FISH kategorisini kaldırmıştır. Yalnızca uzun süreli klinik takip, güncellenen kılavuzların geçerliliğini belirleyecektir.

**Anahtar Kelimeler:** FISH, HER2, meme karsinomu

### Amaç

2018 ASCO/CAP güncellemesine göre şüpheli immünohistokimya (IHK) sonuçları olan İnvaziv Meme Kanseri (IBC)'n-de İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER2, ERBB2), Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) yorumunu değerlendirmeyi ve FISH sonuçlarını hormonal reseptör durumu ve diğer klinikopatolojik bulgular ile karşılaştırmayı amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

Kurumumuzdaki elektronik patoloji veri tabanında Mayıs 2019'den Temmuz 2023'e kadar HER2 FISH-belirsiz vakalar ve klinik istemi yapılan HER2 FISH olguları tarandı. Klinik ve patolojik özellikleri gözden geçirildi. Şüpheli IHC raporu olan 191 IBC vakasının FISH sonuçları retrospektif olarak incelendi. FISH sonuçları, ASCO/CAP yönergeleri 2018'e göre beş ayrı gruba ayrıldı.

### Bulgular

IHC şüpheli vakalarda FISH testi, 191 vakanın 55 (%28)'i grup 1'e ait klasik amplifiye (pozitif), 123 (%64, 4) vakanın klasik amplifiye olmayan (negatif) grup 5 olduğu, 12 (%6, 3)'sinin grup 2, 1 (%0, 5) olgunun ise grup 4'te olduğu görüldü. 191 vaka arasında, 2018 yönergelerine göre grup 2 ve grup 4' de yer alan 13 şüpheli vakaya tekrar HER2 immünohistokimyası uygulandı ve farklı gözlemci tarafından tekrar değerlendirildi. 11'i pozitif ve 2'si HER2 negatif olarak yeniden tanımlandı. Güncellenmiş 2018 kılavuzlarına göre, HER2 immünohistokimya sonucu pozitif olarak bildirilen 4 (%2, 1) vaka negatif olarak sınıflandırılırken ve HER2 immünohistokimya sonucu negatif olarak bildirilen 3 (%1, 5) vaka (1'i skor 0, 2'si skor 1), pozitif olarak sınıflandırıldı (p=0, 000) (Tablo 1).

Ki-67 >%20 olanlarda HER2 FISH pozitifliği, <%20 olanlara göre daha fazladır (p=0.016). FISH testi pozitif grupta lenfovasküler invazyon daha fazla görülmüştür (P=0.000). Moleküler sınıflamaya göre lüminal A grup, 6 olguda (%3, 1) HER2 amplifikasyonu görülürken, HER2 aşırı ekspres 1 (%0, 5) olguda Her2 amplifikasyonu görülmemiştir (P=0, 000). İnvaziv lobüler karsinomda FISH testi ile Her2 negatiflik oranı invaziv duktal karsinoma göre daha fazladır (p=0.053). Östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü pozitif olan vakaların 56 (%29, 2)'si ve 51 (%26, 7)'i HER2 pozitif olarak bildirilmiştir.

### Tartışma

HER2, meme kanserinde değerli bir prognostik ve öngörücü biyobelirteçtir. HER2 hedefli tedavilere yanıt vermesi, invaziv meme kanserli hastaların seçiminde HER2 durumunun doğru değerlendirilmesi önemlidir. HER2 proteininin aşırı ekspresyonu ve/veya HER2 gen amplifikasyonu, invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde bulunur. 2018 ASCO/CAP kılavuzunda FISH'e yönelik tam önerilerinde bazı önemli değişiklikler yapılmıştır. Revize edilen kılavuza göre, HER2 FISH şüpheli sonuçlarından sonra en doğru HER2 durum belirlenmesine ulaşmak için eş zamanlı IHC analizlerinin yapıl-

ması gerekmektedir; ancak patoloğun klinik uygulaması üzerindeki etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir (1).

Güncellenmiş 2018 ASCO/CAP kılavuzlarının uygulanmasına ilişkin son çalışmalar, şüpheli ISH vakalarının 2013 kılavuzlarına göre tanımlanan olguların yeniden sınıflandırılması yoluyla HER2 negatif oranlarında önemli artışlar olduğunu göstermiştir. Güncellenen kılavuzlar, ISH grupları 2, 3 ve 4'te eş zamanlı IHC incelemesi kullanarak ve ISH şüpheli kategorisini ortadan kaldırarak HER2 durumunun belirlenmesi için çok uygun görünmektedir (3).

FISH testi, IHC ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir doğruluk göstermiştir. Mevcut kılavuzlar HER2 durumu raporlamasını basitleştirmiş ve gruplara ayırmıştır; ancak intratümöral-HER2 heterojenitesi sorunu daha yaygın olarak şüpheli HER2 protein ekspresyonu vakalarında görülür. Çalışmalar, HER2 heterojenitesi olan olguların hedefe yönelik tedaviye eksik yanıt verdiği ve hastalısız hayatta kalma oranının azaldığını göstermektedir (2). HER2 yorumlaması sırasında intratümöral HER2 heterojenitesi ve kromozom sayımı probe 17 sinyallerindeki artış gibi bazı tuzaklar HER2 durumunun hatalı değerlendirilmesine yol açabilir. Ayrıca HER2 durumu neoadjuvan kemoterapiden (NAC) sonra veya metastatik ilerleme sırasında biyolojik veya metodolojik sorunlara bağlı olarak da değişebilir (3). Soomin Ahn ve ark.'larının, çalışmasında NAC sonrası HER2 değişikliğinin sıklığı %15'e kadar rapor edilmiştir ve hem pozitiften negatife dönüşüm hem de negatiften pozitifte dönüşüm herhangi bir üstünlük olmaksızın bulunmuştur. HER2 durumu %3, 4 oranında NAC sonrasında değişmiştir; %0, 9'unda pozitiften negatife dönüşüm ve %2, 5'inde negatiften pozitifte dönüşüm olmuştur (4). HER2 heterojenitesi, CEP17 kopya sayısı kazanımı ve NAC sonrası veya metastatik ilerleme sırasında HER2 durum değişikliği dahil olmak üzere HER2 yorumunu karmaşıklaştıran bazı faktörler vardır. HER2 heterojenitesini tespit etmek için ISH slaytının tamamını taramak ve HER2 IHC ile eşleştirmek önemlidir (3).

### Sonuç

Revize edilmiş 2018 kılavuzları, HER2 durumunun doğru bir şekilde tanımlanmasına ve gereksiz vakalarda hedefe yönelik tedaviden kaçınmaya yardımcı olur. HER2 heterojenitesi, NAC sonrası veya metastatik ilerleme sırasında HER2 durum değişikliği dahil olmak üzere HER2 yorumunu zorlaştırmaktadır. HER2 heterojenitesini tespit etmek için ISH slaytının tamamını taramak ve HER2 IHC ile eşleştirmek önemlidir. Hem zayıf hem de güçlü boyanmış alanlarda ayrı sayım yapılmalıdır. HER2 durumundaki değişiklik terapötik karar ve tedaviye yanıt üzerinde etkili olabilir.

### Kaynaklar

1. Liu ZH, Wang K, Lin DY, Xu J, Chen J, Long XY, Ge Y, Luo XL, Zhang KP, Liu YH, Xu FP. Impact of the updated 2018 ASCO/CAP guidelines on HER2 FISH testing in invasive breast cancer: a retrospective study of HER2 fish results of 2233 cases. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 May;175 (1) :51-57.

2. Nagarjun BR, Parikh B, Patel MN, Trivedi PJ, Patel DM. Indian Data on HER2 Fluorescence In Situ Hybridization in Invasive Breast Cancer with Immunohistochemically Equivocal Results As Per 2018 ASCO/CAP Guidelines. *South Asian J Cancer.* 2022 Aug 23;11 (4) :281-286.
3. Ahn S, Woo JW, Lee K, Park SY. HER2 status in breast cancer: changes in guidelines and complicating factors for interpretation. *J Pathol Transl Med.* 2020 Jan;54 (1) :34-44. doi: 10.4132/jptm.2019.11.03. Epub 2019 Nov 6.
4. Ahn S, Kim HJ, Kim M, et al. Negative conversion of progesterone-receptor status after primary systemic therapy is associated with poor clinical outcome in patients with breast cancer. *Cancer Res Treat.* 2018;50:1418-32.

PBS-119 [Meme Patolojisi]

## SOLİD PAPİLLER KARSİNOMLARDA MORFOLOJİK BİR ÇALIŞMA

*Ayşe Sirma Denizci, Sultan Çiğdem Irkkan*

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

### ÖZET

**Amaç:** Memenin solid papiller karsinomlarının (SPK) WHO 2019 klasifikasyonunda in situ ve invaziv olarak ayrılmaları önerilmektedir. Çünkü invaziv formların nadir de olsa metastaz yapabildikleri bildirilmektedir. Ayrılımlarında kriterlerin objektif olmaması değerlendirilmelerini zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda SPK'ların morfolojik özelliklerini, eşlik eden in-situ/invaziv tümörler ve prognostik faktörlerle ilişkilerini inceledik.

**Gereç ve Yöntem:** Mart 2011-2023 tarihleri arasında, eksizyonel biyopsisi bulunan, tanı ya da yorumda "solid papiller" kelimeleri geçen 242 tümörü değerlendirdik. WHO 2019 kriterlerine göre in-situ ve/veya invaziv SPK (inv-SPK) bileşeni içeren 92 tümörü çalışmamıza aldık. Miyoepitelle sınırlanmış veya ekspansil büyümeyi telkin eden geniş adaları in-situ SPK, birbirine coğrafi/yap-boz paternde oturan solid adaları inv-SPK olarak sınıflandırdık. Belirgin bir odak halinde NST veya özel tipte karsinom bulunduğu "eşlik eden karsinom" olarak tanımladık. İnvaziv tümörlerden bir kısmında yap-boz büyüme paterninin çoklu odaklarda veya dereceli olarak bozulduğunu gözledik ve bu paternleri tarif ettik. Bozulma 1 büyük büyütme alanını (BBA) geçmeyen kordonlar halinde ise "minimal invaziv patern", 1 BBA'dan daha geniş kordonlar halinde ise "yaygın invaziv patern", adalar anastomozlaştığında ise "sinsiyal patern" olarak sınıfladık.

**Bulgular:** İn-situ SPK ve inv-SPK'lar az sayıda pür, sıklıkla ise bir arada ve/veya diğer in-situ ve/veya invaziv meme karsinomları ile birlikte bulunmaktaydı. 73 inv-SPK'nın 30'unda beraberinde in-situ SPK vardı. 92 tümörün 41'ine invaziv karsinom eşlik etmekteydi. 8 pür in-situ SPK ve 3 (yap-boz paternin bozulmadığı) pür inv-SPK'nın hiçbirinde metastaz yoktu. Yap-boz paterne minimal invazyon paterninin eşlik ettiği 11 tümörün 1'inde (%9),

yaygın invazyon paternin eşlik ettiği 29 tümörün 4'ünde (13, 7) aksilla metastazı vardı. 1'i minimal invaziv in-situ SPK ve diğeri inv-SPK olan 2 hücre içi müsin üreten tümörün ikisinde de aksilla metastazı izlerken, hücre dışı müsin üreten 17 inv-SPK'nın hiçbirinde metastaz izlemedik (p: 0.01).

**Sonuç:** SPK'larda geniş adalar halindeki ekspansil büyümenin bozulduğu bölgeleri dışlamak için bu tümörler tümüyle örneklenmeli ve iyi incelenmelidir. Hücre dışı müsin iyi prognozla ilişkiliyken, hücre içi müsin üretimi metastaz için yüksek risk taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Meme, morfoloji, solid papiller karsinom

### Amaç

Memenin solid papiller karsinomları (SPK) oldukça nadir ve yaşlı hastalarda görülen, iyi prognozlarıyla bilinen özel bir karsinom tipidir. WHO 2019 klasifikasyonunda in situ ve invaziv form olarak ayrılmışlardır. Çünkü invaziv formlarının nadir de olsa metastaz yapabildikleri bildirilmektedir. Ayrımlarında kriterlerin objektif olmaması değerlendirilmelerini zorlaştırmaktadır. Amacımız bu iki formun, histomorfolojik ve prognostik farklılıklarını ortaya koymak, eşlik eden duktal karsinoma in situ ve/veya invaziv meme karsinomları ile ilişkilerini araştırmaktır.

### Gereç Yöntem

Çalışmamızda Mart 2011- Mart 2023 tarihleri arasında tanı ve yorum kısmında solid papiller kelimeleri geçen 243 tümörü değerlendirdik. Belirlediğimiz histopatolojik parametreler bakımından in situ veya invaziv SPK içeren 92 tümör çalışma grubu olarak belirledik. Miyoepitelle sınırlanmış veya ekspansil büyümeyi telkin eden geniş adaları; in situ SPK, birbirine coğrafi/yap-boz paternde oturan solid adaları; invaziv SPK, belirgin bir odak halinde NST veya özel tipte karsinom bulunduğu "eşlik eden karsinom" olarak tanımladık. İnvaziv SPK'ların bir kısmında yap-boz büyüme paterninin çoklu odaklarda veya dereceli olarak bozulduğunu gözledik ve bu gelişim paternlerini tarif ettik. Solid adalar çevresinde bozulma bir büyük büyütme alanını (BBA) geçmeyen kordonlar halinde ise "minimal invaziv patern", bir BBA'dan daha geniş kordonlar halinde ise "yaygın invaziv patern", adalar arasında anastomozlaşma izlendiğinde ise "sinsityal patern" olarak sınıfladık.

### Bulgular

İn situ SPK ve invaziv SPK'lar az sayıda pür, sıklıkla bir arada ve/veya diğer in situ ve/veya invaziv meme karsinomlarıyla birlikte bulunmaktaydı. 92 SPK'nın 41'ine invaziv karsinom eşik etmekteydi. 73 invaziv SPK'nın 30'unda beraberinde in situ SPK vardı. İnvaziv karsinomun eşlik etmediği pür in situ ve invaziv SPK'ların boyutları daha büyüktü (p:0.009). 1'i mikroinvaziv in situ SPK ve bir diğeri invaziv SPK olan 2 tümörde hücre içi müsin üretimi ve eşlik eden aksilla metastazı varken, hücre dışı müsin üreten 17 invaziv SPK'nın hiçbirinde aksilla metastazı yoktu (p: 0.01). Hücre dışı müsin üreten SPK'lara

eşlik eden karsinomlar sıklıkla müsinöz tip B ve nöroendokrin karsinomlardı (p<0.05). İn situ SPK'lara daha az invaziv karsinom eşlik etmekte ve olması halinde küçük boyutlu ve sıklıkla NOS dışı karsinomlardı (p<0.05). Minimal invaziv SPK'lar büyük boyutlu, pleomorfizm skoru düşük tümörler olup eşlik eden invaziv karsinom Ki67 proliferasyon indeksleri de düşüktü (p<0.05). Yaygın invaziv SPK'larda iğsi morfolojide azalma izlendi ve eşlik eden invaziv karsinomların tamamı NOS karsinomlardı (p<0.05). İn situ SPK'larda (0/8) ve yalnızca yap-boz paternde gelişim gösteren invaziv SPK'larda (0/8) aksilla metastazı saptanmadı. Minimal invaziv SPK'ların %11.1'inde (1/9) aksilla metastazı izlendi. Yaygın invaziv SPK'ların %15.3'ünde (4/26) aksilla metastazı izlendi. Yaygın invazyon patern yüzdesi 50'nin üzerinde olan tümörlerin %42.8'inde metastaz izlendi (p: 0.01).

### Sonuç

İn situ SPK'lar daima iyi prognostik parametreler ile birlikte dir. Pür invaziv SPK'lar yavaş büyüyen tümörler olup boyutu ile aksilla metastazı arasında anlamlı ilişki vardır. Hücre dışı müsin üretimi iyi prognostik özelliklerle birlikte dir. Hücre içi müsin kötü prognostik özelliklerle birlikte dir. SPK'larda nöroendokrin diferansiyasyon iyi prognostik bir parametredir. SPK'larda in situdan invaziv forma dönüşümde nöroendokrin diferansiyasyon azalmaktadır. Yap-boz patern invaziv SPK'lar in situ SPK gibi evrenebilirler ama tümünün örneklenmiş ve iyi incelenmiş olması gerekir. Minimal invaziv patern SPK'lar daha iyi prognostik parametrelerle birlikte dir. Bu durum sakin gidişata sahip ve uzun süredir var olan SPK'larda geç dönemde gelişebileceğini ve yavaş büyüyen tümörlerle birlikte olma eğiliminde olabileceklerini düşündürmektedir. Minimal invaziv paternde metastaz izlenebilir. Bizim değerlendirmemiz 0, 047 cm'nin altında bile invazyon yapan SPK'ların metastazla ilişkisini ortaya koymuştur. SPK'larda adalar çevresindeki düzensiz sınırlar myoepitel yokluğundan daha değerlidir. İnvaziv karsinomun eşlik ettiği SPK'larda aksilla metastaz oranı artmaktadır (%28,9). Yaygın invaziv patern kötü prognostik parametrelerle birlikte dir. Yaygın invaziv patern SPK morfolojisinden uzaklaşmış olabilir. %50 üzerinde yaygın invazyon içeren invaziv SPK'larda NST karsinomlara benzer oranda aksilla metastazının olması bu grubun NST karsinomlar gibi tiplendirilmesinin uygun olacağını düşündürmektedir. Sinsityal patern kötü prognostik parametrelerle birlikte dir. Sinsityal patern SPK'ların dağılıp nodüler yapısının bozulduğunu göstermektedir. Yap-boz patern içerisinde sinsityal paternin eşlik ettiği tümörlerde aksilla metastazı olmaması nedeniyle bu paternin tek başına olması invaziv SPK dedirtmez. Esas baz alınacak kriter nodüllerin çevresindeki kordon çıkışlarıdır. P63 negatif dahi olsa düzgün kontürlere sahip SPK'lar in situ kabul edilmelidir. İnvaziv SPK'larda morfolojikle uyumsuz P63 fokal pozitifliğini tümörlerde in situ SPK'lara ait fokal odaklar olarak değerlendirmek uygun olabilir. Bu tümörlerde nükleer derecenin daha düşük olması, SPK'larda in situdan invaziv forma dönüşümün aşamalar halinde olduğunu destekleyen bir bulgudur. Bizim yorumumuz nükleer derecesi 1



ve 2 olan invaziv SPK'lar in situ SPK'lardan aşamalar halinde dönüşürken, nükleer derecesi 3 olan invaziv SPK'lar ise, in situ SPK'ların daha az eşlik etmesi (3/11) ve eşlik eden in situ SPK'ların nükleer derecelerinin 1 ve 2 olması nedeniyle, de novo gelişiyor olabilirler. Bu durum nükleer derece 3 invaziv SPK'ların aslında SPK spektrumu içerisinde olmayıp solid gelişime sahip NOS karsinomlar arasında yer alması önerilerini desteklemektedir. Eşlik eden invaziv karsinomların histolojik dereceleri komşu SPK histolojik derecesine benzerdir. Yüksek ki67 proliferasyon indeksine sahip invaziv SPK'lara daha sık invaziv karsinom eşlik etmektedir. İnvaziv karsinomun eşlik ettiği SPK'larda daha sık (%28.9) aksilla metastazı izlenir. SPK'larda geniş adalar halindeki ekspansil büyümenin bozulduğu bölgeleri dışlamak için bu tümörler tümüyle örneklenmeli ve iyi incelenmelidir.

PBS-120 [Meme Patolojisi] [Özet Metin]

### RADYOLOJİK VERİLERİN EŞLİĞİNDE MEME TRU-CUT BİYOPSİLERİNDE DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU TANISI ALAN HASTALARIN EKSIZYON TANILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: BİR RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Serra Kayaçetin<sup>1</sup>, Nur Kıvrak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Ankara

<sup>2</sup>Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Ankara

#### ÖZET

**Amaç:** Duktal karsinoma in situ (DCIS) tanısı alan hastalarda, invaziv karsinoma dönüşüm riski mevcuttur ve düzenli takip önemlidir. Histopatolojik özellikler, moleküler değişiklikler ve diğer faktörlerin invaziv dönüşümü etkileyebileceği düşünülmektedir. DCIS tanısı alan hastaların uygun tedavi ve takibi, invaziv meme karsinomu gelişimini önlemek veya erken aşamada yakalamak için önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda radyolojik veriler eşliğinde tru-cut biyopsi örneğinden duktal karsinoma in situ tanısı almış hastaların eksizyon tanılarına değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Şubat 2019, Mayıs 2023 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde yapılmış meme tru-cut biyopsi sonuçları retrospektif olarak incelendi. Toplam 176 hasta tarandı. Yalnızca DCIS tanısı alanlar ve daha sonra cerrahi olarak eksize edilen ve tarafımızca raporlanan toplam 24 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

**Bulgular:** Tüm hastalarımız kadın olup yaş ortalaması 52.5 ± 9.7 idi. Bu hastaların 12 (%50) tanesi BIRADS 4, 12 (%50) tanesi de BIRADS 5 olarak radyoloji tarafından değerlendirilmişti. Radyolojik olarak hastaların 20 (%83.3) tanesinde mikrokalsifi-

fikasyon mevcutken, 4 (%16.7) tanesinde mikrokalsifikasyon yoktu. Eksizyon raporları değerlendirildiğinde hastaların 10 (%41.7) tanesi DCIS tanısı alırken, 14 (%58.3) tanesi invaziv meme karsinomu tanısı almıştı (Tablo 1). BIRADS evresi ve invaziv karsinom arasındaki ilişki Pearson Chi-square testi ile değerlendirildi. 6 tane BIRADS 4A olan hastaların sadece 1 (%16.7) tanesinde invaziv karsinom saptandı. BIRADS 4C olan 5 hastanın 4'ünde (%80) invaziv karsinom mevcuttu. BIRADS 5 olan 12 hastanın ise 9'unda (%75) invaziv karsinom izlenmiştir (p değeri: 0.046) (Tablo 2). Mikrokalsifikasyon ve invaziv karsinom arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri: 0.55) (Tablo 3).

**Sonuç:** Yaptığımız bu çalışmada tru-cut biyopsi örneklerinden DCIS tanısı almış 24 hastanın 14'ünde (%58.3) invaziv karsinom saptanmıştır. Çalışmanın sonuçları göstermektedir ki tru-cut biyopsi örneklerinden DCIS tanısı alan hastalarda invaziv karsinom çıkma olasılığı yüksektir. Radyolojik olarak BIRADS 4C ve 5 olarak sınıflandırılan hastalarda, tru-cut biyopsi sonucunda DCIS tanısı alsalar dahi, eksizyonel biyopsi sonuçlarının incelendiğinde, invaziv karsinom tanısı alma olasılıklarının arttığı izlenmiş olup bu hastaların yakın takibi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Duktal karsinoma in situ (DCIS), İnvaziv meme karsinomu, BIRADS, mikrokalsifikasyon.

PBS-121 [Üropatoloji] [Özet Metin]

### PROSTAT KESİCİ İĞNE BİYOPSİLERİNİN HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRMESİNDE HOLLAND FİKSATİFİNİN ROLÜ VE DEĞERİ: BİR MERKEZ DENEYİMİ

Iclal Gurses, İpek Sertbudak, Nesrin Uygun

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

#### ÖZET

**Amaç:** Histopatolojik değerlendirmeyi etkileyen önemli basamakların başında doku fiksasyonu gelmektedir. Bu aşamanın optimizasyonu daha ileri basamaklardaki doku takibi, kesit, rutin H+E boyama, immünohistokimya ile moleküler testlerin kalitesini ve nihayetinde patolojik tanıyı etkiler. Birçok patoloji laboratuvarında rutin olarak %10'luk tamponlanmış formalin kullanılmaktadır. Bazen özel dokular için farklı fiksatifler tercih edilebilir. Laboratuvarımızda prostat kesici iğne biyopsilerinin tespiti için 26 yıldır Holland fiksatifini kullanılmaktadır. Deneyimimizin paylaşılması, bu fiksatifin avantaj ve dezavantajlarının sunulması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Biyopsiler 2-4 saat Holland ile fikse edildikten sonra %70'lik alkolle alınıp bir gece bekletildi ve ertesi

sabah alkolden başlayan 4 saatlik doku takibi yapıldı. Rutin kesit ve H+E boyama işlemleri uygulandı.

**Bulgular:** Teknik: Sadece prostat biyopsilerinin doku takibi yapıldığından teknik sorunlar hemen hiç yaşanmamakta ve kısa sürmektedir. Biyopsiler yeşil renge boyandığından döküm ve kesit aşamalarında kolaylıkla fark edilmekte ve işlemler daha hızlı yapılmaktadır. Takip sonrası dokular hafifçe daha sert olmakla birlikte, kesit işleminin kalitesini etkilememektedir. İmmünohistokimya gibi ek testler sorunsuzdur. Maliyeti formole göre 40-50 kat fazladır.

**Değerlendirme:** Hücrelerin nükleer kromatin detayı, nükleol varlığı ve sitoplazmik özellikleri daha iyi seçilmektedir. Parlak H+E boyama elde edilir; stromadaki parlak boyanma vurgusu hem epitel hücrelerindeki değişikliklerin hem de infiltratif bezlerin küçük büyütmede bile kolaylıkla fark edilmesini sağlar. Bezlerin luminal içeriği daha iyi değerlendirilir. Retraksiyon artefaktı oluşmaz. İçerisindeki pikrik asit eritrositleri lizise uğrattığından işleme sekonder oluşabilecek kanama artefaktı da engellenir.

**Sonuç:** İyi bir fiksasyonun prostat kesici iğne biyopsilerinin değerlendirilmesindeki rolü çok önemlidir. Holland'ın kullanılması formalinle fikse edilmiş dokulara kıyasla histomorfolojik değerlendirme kolaylığı ve doğruluğu açısından üstünlük sağlamaktadır. Tümör, intraduktal karsinom ve HGPN tanısı hemen daima morfolojik olarak konulabilmekte, ek boyalara nadiren ihtiyaç duyulmaktadır. Raporlama süresi kısadır. Merkezimize konsültasyona gönderilen biyopsiler formalinle tespit edilmiş dokulardır ve morfolojik değerlendirme daha zordur; patoloji raporlarına göre az sayıdaki neoplastik bezin bazen fark edilemediği ve HGPN'in her zaman rapor edilmediği görülmüştür. Ayrıca lenfoid tümör infiltrasyonları gibi sekonder malignitelerin veya diğer hastalıkların tanınmasında kolaylaştırmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat, biyopsi, fiksasyon, Holland