

S-1 Jinekopatoloji

ENDOMETRİUMUN ENDOMETRİOİD VE SERÖZ KARSİNOMLARINDA GLUT-1 VE GALECTİN-3'ÜN ARAŞTIRILMASI*Çiğdem Berna Ege¹, Metin Akbulut¹, Osman Zekioglu², Necmettin Özdemir²*¹Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Denizli²Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

GLUT-1 ve galectin-3'ün tümör progresyonu ve metastatik yayılımında fonksiyonel olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmanın amacı, endometrial karsinomlarda GLUT-1 ve galectin-3 ekspresyonunun iyi bilinen prognostik faktörler ile ilişkisini araştırmaktır. Daha önce tedavi görmemiş, 24'ü seröz tipte 64 endometrial kanser elde edildi. 64 karsinom, 20 endometrial hiperplazi (10'ar adet basit atipisiz hiperplazi ve kompleks atipik hiperplazi) ve 20 normal endometriyum (10'ar adet proliferatif ve sekretuar endometriyum) immunohistokimyasal analizi yapıldı.

GLUT-1'in ekspresyon yaygınlığı seröz karsinomlarda, endometrioid adenokarsinomlardan belirgin olarak daha yüksek bulundu. GLUT-1'in ekspresyon yaygınlığı, lenf nodu metastazı, adneks metastazı, pozitif periton sitolojisi ve sınıflandırılmış evre ile belirgin koreleydi. Hiperplazilerde GLUT-1'in ekspresyonu normal endometriyumdan belirgin olarak daha yüksekti. Galectin-3'ün hem epitelyal hem de stromal ekspresyonu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında seröz ve endometrioid adenokarsinomlarda belirgin azalmıştı. Stromal galectin-3 ekspresyonu endometrioid adenokarsinomlarla karşılaştırıldığında seröz karsinomlarda daha yüksekti ve lenf nodu metastazı ile ilişkililiydi.

Bu çalışma GLUT-1 ekspresyonunun sekretuar endometriyumdan hiperplastik endometriyuma ve endometriyum karsinomların iki tipine doğru arttığını göstermektedir ve atipik hiperplazi ile endometrial karsinom arasındaki ilişki için daha ileri bir kanıt oluşturmaktadır. GLUT-1 endometrial kanserlerde agresif potansiyeli gösterebilecek bir belirleyici olarak hizmet edebilir. Bu araştırma, galectin-3 ekspresyonundaki azalmanın, endometrial karsinom patogenezinin normal endometriyumdan karsinoma kadar katıldığını düşündürmüştür. Galectin-3'ün stromal ekspresyonunun down-regülasyonu endometrial karsinomlarda lenf nodu metastazında etkili olabilir. Bu araştırma Pamukkale Üniversitesi tarafından desteklenmiştir, Proje no: 2008TPF009

Anahtar Sözcükler: GLUT-1, galectin-3, seröz karsinom, endometrioid adenokarsinom

S-2 Jinekopatoloji

İLK TRİMESTER ABORTUS MATERYALLERİNDE NÜKLEOFOSMİN EKSPRESYONU*Ender Düzcan¹, Canan Kelten¹, Nilay Şen Türk¹, Osman Zekioglu², Vildan Caner³, Nihal Özkalay Özdemir¹, Coşan M. Terek⁴, Başak Yıldırım⁵, Necmettin Özdemir²*¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fak Patoloji Anabilim Dalı, Denizli²Ege Üniversitesi Tıp Fak Patoloji Anabilim Dalı, İzmir³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fak Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Denizli⁴Ege Üniversitesi Tıp Fak Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir⁵Pamukkale Üniversitesi Tıp Fak Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli

Amaç: Nükleofosmin (NPM), nükleoler bir fosfoprotein olup, ekspresyonundaki farklılığın, çeşitli normal insan hücrelerinde hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Son zamanlarda, bazı solid organ tümörlerinde, p14-ARF tümör supresör proteini ve p53 üzerinden apoptoz ile de ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada, abortus materyallerinde, fetal trofoblastlar ve maternal desidua, immünohistokimyasal olarak NPM ekspresyonunu değerlendirerek bir proliferasyon belirleyicisi olan Ki-67 ekspresyonu ile karşılaştırdık.

Gereç Yöntemler: Histopatolojik olarak değerlendirilen küretaj materyallerinde "gebelik ürünü" tanısı almış 53 hastaya ait materyal çalışmaya alındı. Hastalara ait klinik veriler, patoloji raporları, hasta dosyaları ve hastalara telefonla ulaşılarak temin edildi ve 3 grup oluşturuldu; tahliye küretaj (n=17), spontan abortus (n=22) ve rekürren abortus (n=14). Tüm olgulara ait Hematoksilen - Eosin boyalı kesitler tekrar değerlendirilerek, seçilen kesitlere Ki-67 ve NPM immünohistokimyasal boyamaları uygulandı. Ki-67 proliferasyonu için, desidua ve koryon villuslarında, ayrı ayrı 1000 hücre sayılarak pozitif boyanan hücre miktarı belirlendi. Aynı dokularda, NPM ekspresyonunun yaygınlığı (%), hücre içi lokalizasyonu (nükleol, nükleer, nükleol+nükleer, sitoplazmik, membranöz) ve şiddeti (hafif, orta, şiddetli) değerlendirildi.

Bulgular: Abortus olgularında, tahliye küretaj olgularına göre, Ki-67 ile değerlendirilen proliferasyon miktarı hem desidua hem de koryon villuslarını döşeyen sitotrofoblastik hücrelerde anlamlı olarak daha düşük saptandı. Abortus grupları arasında ise Ki-67 ekspresyonu yönünden fark saptanmadı. NPM ekspresyonunun hücre içi lokalizasyonu abortus gruplarında tahliye küretaj grubuna göre anlamlı farklılık gösterdi. Abortus olgularına ait koryon villusları ve desidua, NPM ekspresyonu nükleol ve nükleer dağılımı birlikte gösterirken, tahliye grubunda sadece nükleolde lokalizeydi. NPM ekspresyonunun yaygınlığı, abortus olgularında sadece desidua anlamlı farklılık gösterdi. Buna göre abortus olgularında NPM ekspresyonu desidua daha yaygın oranda (%76-100) izlenirken, tahliye grubunda yaygınlığı azaldı (<%75). Ancak NPM ekspresyonunun şiddeti bakımından, abortus olgularında fark saptanmadı. Abortus grupları arasında ise NPM ekspresyonu yönünden fark saptanmadı.

Sonuç: Fetal villöz sitotrofoblastlar ve/veya maternal desidual dokularda saptanan NPM ekspresyonundaki farklılıkların (lokalizasyon ve yaygınlık), apoptotik yollarla ilişkili olarak abortusa yol açabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: Abortus, proliferasyon, apoptoz, nükleofosmin

S-3 Jinekopatoloji

ENDOMETRİYAL ADENOKARSİNOM VE KOMŞU BENİGN GLANDLARDA NÜKLEOFOSMİN EKSPRESYONU*Canan Kelten¹, Nilay Şen Türk¹, Nihal Özkalay Özdemir¹, Metin Akbulut¹, Mehmet Emin Soysal², Ender Düzcen¹*¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fak Patoloji Anabilim Dalı²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fak Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Amaç: Nükleofosmin (NPM), nükleolde lokalize multifonksiyonel bir fosfoproteindir. Çeşitli insan kanserlerinde (hepatoselüler karsinom, mesane, prostat karsinomu, kolorektal ve mide karsinomu gibi) karsinogenezis sürecinde, NPM ekspresyonunda doku düzeyinde artış bildirilmiştir. Bu tümörlerden bazılarında, NPM ekspresyonundaki artış, ileri tümör evresi, grade ve rekürrens gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde, NPM giderek artan bir çalışma alanı oluşturmaktadır. Bu çalışmada, erken endometriyal karsinogeneziste NPM'nin rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç Yöntemler: Üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda, 2000-2009 yılları arasında, Evre 1A ve 1B endometriyal adenokarsinom tanısı almış tüm olguların arşiv preparatları çıkarılarak yeniden değerlendirildi. Hematoksilen-Eosin kesitlerinde, yüzeyde veya adenomyozis odağında, non-tümöral endometriyal doku (proliferatif fazda endometriyum) yanı sıra endometriyal karsinom odağını, birlikte, aynı kesitte ve yeterli miktarda içeren toplam 23 hastaya ait 24 olgu seçildi. Bu olguların seçilen kesitlerine immünohistokimyasal olarak NPM ve Ki-67 uygulandı. NPM ekspresyonu, her olgu için, non-tümöral endometriyal glandüler epitel ve endometriyal karsinom odağında ayrı ayrı değerlendirildi. Buna göre, NPM ekspresyonunun yaygınlığı (%1-25, %26-50, %51-75, 76-100) ile boyanmanın saptandığı hücre komponenti (nükleolar/ nükleer/ sitoplazmik/ membranöz) ve şiddeti (zayıf-orta-şiddetli) not edildi. Benzer şekilde, nükleer Ki-67 ekspresyonu için her olguda, non-tümöral glandüler epitel ve endometriyal karsinom alanlarında, ayrı ayrı pozitif boyanan hücrelerin ortalaması alındı.

Bulgular: Aynı olgulara ait endometriyal karsinom alanlarında, non-tümöral endometriyal glandüler epitele kıyasla, NPM ekspresyonunun yaygınlığı ve şiddeti bakımından anlamlı azalma saptandı. Bununla birlikte NPM'nin hücre içi lokalizasyonu, karsinom ve non-tümöral endometriyal glandüler epitelde benzer olup, nükleol ve nükleusta birlikte boyanma tarzında izlendi. Ki-67 ile değerlendirilen proliferasyon miktarı, endometriyal karsinom alanlarında non-tümöral endometriyal glandüler epitele kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti.

Sonuç: Bulgularımız, şu ana kadar çalışılmış solid organ tümörlerinin aksine, endometriyal karsinomlarda NPM ekspresyonunda azalma olduğunu ortaya koymaktadır. Mevcut literatür bilgileri, NPM ekspresyonundaki azalma ile endometriyal karsinogenezis arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek yeterli veri sunmamaktadır. Dolayısıyla endometriyal karsinogeneziste NPM'nin rolüyle ilgili ek veriler sağlayacak çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Endometriyal karsinom, nükleofosmin, ekspresyon, karsinogenezis

S-4 Meme Patolojisi

ER, PR VE CERBB2 TESTLERİNİN ÇOKMERKEZLİ UYUM ANALİZİ*Pınar Uyar¹, Çiğdem Irkkan², Gülnur Güler³, Aysel Çolak⁴, Berrak Gümüşkaya Öcal⁵, Güldal Yılmaz⁴, Beyhan Demirhan⁶, Müzeyyen Astarç⁷, Işın Pak², Gülüşan Ergül⁴, Sema Hücumenoğlu⁹, Binnur Önal⁸, Mükerrrem Safalı¹⁰, Murat Hayran¹¹, Serpil Dizbay Sak¹²*¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı²Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Kliniği³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı⁴Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği⁵Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Patoloji Kliniği⁶Başkent Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı⁷Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği⁸Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Patoloji Kliniği⁹Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği¹⁰Gülhane Askeri Tıp Akademisi Patoloji Anabilim Dalı¹¹Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Preventif Onkoloji Anabilim Dalı¹²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Meme kanserlerinde imünohistokimyasal yöntemlerle belirlenen ER, PR ve cerbB2 ekspresyonları tedaviyi belirlemektedir. Bu çalışmada Ankara'daki belli başlı Patoloji Kliniklerinde yapılan ve değerlendirilen ER, PR ve cerbB2 testlerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Sekiz merkezden gönderilen 37 olgudan Hacettepe Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda doku arrayler hazırlanmış ve dokuz farklı merkezde ER, PR, cerbB2 çalışılmıştır. Bu dokuz farklı setin dokuz merkez tarafından değerlendirilerek kurumlar ve gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Çalışmanın ilk sonuçları alınmış olup beş merkezin (Hacettepe Üniversitesi, Ankara Üniversitesi, Gazi Üniversitesi, Ankara Numune Hastanesi, Ankara Onkoloji Hastanesi) kendi setlerine ait değerlendirmeleri analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak tekli ölçüm sınıf içi korelasyon katsayıları kullanılarak yapılan incelemede merkezler arası uyum tanımlayıcı istatistikleri verilmiş, Friedman testi ile merkezler arası kararlar arsında anlamlı fark olup olmadığı incelenmiştir. Merkezler arası uyum ER için 0.83 (0.95GA 0.71-0.92), PR için 0.65 (0.95GA 0.50-0.78), cerbB2 için 0.35 (0.95GA 0.18-0.57) olarak bulunmuştur. Bu bulgulardan cerbB2 uyumu diğer iki parametreye göre anlamlı olarak düşük görülmüştür. Friedman test sonuçlarına göre merkezler arasında ER ve PR için fark bulunmazken (p=0.74 ve 0.66), cerbB2 değerlerinde anlamlı fark (p=0.028) saptanmıştır.

ER, PR ve CerbB2 testlerinin doğru yapılması ve değerlendirilmesi hem hastalarının doğru ve etkin tedavisi hem de sağlık için ayrılan harcamaların doğru ve ekonomik kullanımı için kritik değere sahiptir. Bu çalışmadan elde edilen ilk sonuçlar özellikli cerbB2 testinin standardizasyonu için çaba göstermemiz gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmanın devamında testlerin yapılmasında oluşan teknik

sorunlar yanı sıra, değerlendirme sırasında oluşan gözlemciler arası fark da incelenecektir.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, ER, PR, Cerbb2, standardizasyon

S-5 Meme Patolojisi

MEMENİN PAPİLLER LEZYONLARININ SINIFLANDIRILMASINDA P63 İLE BELİRLenen MYOEPI TELYAL HÜCRE VARLIĞININ ROLÜ

Berrak Gümüşkaya Öcal¹, Murat Alper¹, Gülnur Güler²

¹Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Amaç: Memedeki papiller lezyonların tanımlanması ve sınıflandırılmasında farklı terminolojiler kullanılmasına bağlı zorluklar vardır. Ülkemizde meme hemen her merkezde tanı verilen bir patoloji materyalidir. Ancak bir çok merkezde vakalara immünohistokimyasal çalışma uygulama imkanı yoktur. Bu çalışmada amacımız memenin papiller lezyonlarının sadece morfolojiyle ne kadar spesifik edilebileceğini görmek ve immünohistokimyasal çalışmalara hangi lezyonlarda gerek duyulacağını ortaya koymaktır.

Materyal metod: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji bilim dalında 2004 yılından günümüze benign veya malign papiller lezyonlardan herhangi birisinin tanısını alan 34 adet olgu önce hematoksilen eozin kesitleri incelenerek morfolojik olarak sınıflandırılmıştır. Ardından immünohistokimyasal olarak p63 ile boyanan kesitlerde myoepitelial hücrelerin papiller lezyon içerisinde ve çevresinde var olup olmadıklarına göre vakalar tekrar sınıflandırılmıştır.

Sonuçlar ve tartışma: Tüm vakalar içinde HE ile; 7 (%20,6) intraduktal papillom, 6 (%17,6) sklerozan papillom ve 4 (%11,8) invaziv papiller karsinom saptanmış olup, bu vakalar İHKsal değerlendirme sonrası da aynı tanıları almışlardır. Ancak HE ile; atipik papillom olarak değerlendirilen 14 (%41,2) vakanın 3'ü (%8,8'i), intrakistik papiller karsinom olarak değerlendirilen 3 (%8,8) vakanın 2'si (%5,9'u) p63 ile İHKsal boyanma sonucu enkapsüle papiller karsinom olarak sınıflandırılmıştır. İHK ile enkapsüle papiller karsinom olduğu saptanan vakaların 3'ü (%60'i) İHK öncesi atipik papillom, 2'si (%40'i) intrakistik papillom olarak değerlendirilmiştir. Enkapsüle karsinom tanısı ancak İHK yardımıyla verilebilmiştir.

Bu çalışmada memedeki papiller lezyonlardan intraduktal papillom, sklerozan papillom ve invaziv papiller karsinom kesin tanıları tek başına morfoloji ile verilebilmiştir. Ancak atipik papillom, intrakistik papiller karsinom ve enkapsüle papiller karsinom olguları yine morfoloji başta olmak üzere ancak İHKsal olarak myoepitelial hücrelerin varlığı veya yokluğunun gösterilmesiyle tanınabilmektedir. Morfolojik olarak atipik papillom ve intrakistik papiller karsinom düşünülen olgularda myoepitelial hücre varlığının İHK eşliğinde değerlendirilmesi önerilir.

Anahtar Sözcükler: Meme, papiller, myoepitelial hücre, p63

S-6 Meme Patolojisi

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK CERB-B2 SKOR 2 OLAN İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA SİLVER İN SİTU HİBRİDİZASYON YÖNTEMİ İLE KROMOZOM 17 POLİZOMİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE PATOLOJİK PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Doğuş Özdemir, Işın Pak

Ankara Onkoloji Hastanesi

Kromozom 17 polizomisi, kullanılan yöntem ve çalışılan materyale göre değişmek koşulu ile immünohistokimya (İHK) ile CerbB2 skor 2 boyanan olguların yarısından azında bulunur. Bu da, HER-2 durumunu değerlendiren testlerde karışıklığa neden olabilir ve muhtemelen İHK ile genetik amplifikasyonu değerlendiren testler arasındaki diskorelasyonun nedenlerinden biridir.

Biz, AOH patoloji bölümünde, Ekim 2007 ile Şubat 2008 arasında invaziv meme karsinomu tanısı almış, immünohistokimyasal olarak CerbB2 skor 2 olarak değerlendirilmiş, 80 adet olguda, SISH yöntemi Kr-17 düzeyi ile HER-2 gen durumunu araştırdık. Hücre başına düşen ortalama Kr-17 kopya sayısı 3'ün üstünde olan olguları polizomik kabul ettik ve Kr-17 polizomisi olan ve olmayan gruplar oluşturarak bu grupları prognostik parametreler ile olan ilişkileri yönünden inceledik.

Olguların %17,5'inde HER-2 gen amplifikasyonu olmadan Kr-17 polizomisi tespit ettik. HER-2 amplifikasyonu bulunmayan olgulardan Kr-17 polizomisi olanlar, Kr-17 polizomisi olmayanlar kıyaslandığında, bu iki grup arasında, hiçbir patolojik prognostik parametre yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Ayrıca, Polizomi bulunup HER-2 gen amplifikasyonu bulunmayan grup ile HER-2 gen amplifikasyonu bulunup Kr-17 polizomisi bulunmayan gruplar kıyaslandığında, ortalama metastatik lenf nodu sayısı (p=0.007), 10'nun üzerinde metastatik lenf noduna sahip olmak (N3) (p=0.010) ve lenfovasküler invazyon yönünden (p=0.019) iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulduk. Kr-17 polizomisi izlenen gruptaki olgularda, HER-2 amplifikasyonu olan gruba göre belirgin iyi biyolojik özelliklere sahip tümör varlığı dikkati çekmiştir. Yani, Kr-17 polizomisi görülen tümörler, HER-2 negatif tümörlere daha çok benzemektedir.

Anahtar Sözcükler: Kromozom 17 polizomisi, SISH, prognostik parametreler

S-7 Meme Patolojisi

MEME KANSERLERİNDE TÜMÖR PROGRESYONU İLE İLİŞKİLİ SİTOKERATİN 5/6, SİTOKERATİN 14, HMWK, P27, CXCR-4 VE SDF-1 GEN EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gonca Özgün¹, Gülen Akyol²

¹Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve kanser ölümlerinde kadınlarda ilk sırayı alan kanser türüdür. Erken tanı ve tedavinin çok önemli olduğu tümör gruplarından biri olan meme karsinomlarında, prognostik öngörü sağlayabilecek immünohistokimyasal belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2006-2008 yılları arasında değerlendirilmiş olan modifiye radikal mastektomi materyalleri, eksizyonel meme biyopsileri ve meme iğne biyopsilerinde tanıları duktal epitel hiperplazisi, duktal karsinoma in situ ve invaziv duktal karsinom olan 365 olguda lenf nodu durumu ve tümör çapı da göz önünde tutularak HMWK, Sitokeratin 5/6, Sitokeratin 14, p27, CXCR-4 ve SDF-1 belirteçleri immünohistokimyasal olarak çalışılmıştır.

Doku mikroyarray yöntemi kullanılarak hazırlanan bloklara uygulanan immünohistokimyasal boyama sonucunda, CXCR-4 ve SDF-1 belirteçlerinin tümör gelişim basamaklarında, tümör boyutunun artışı ve lenf nodu metastazı varlığı ile uyumlu kötü prognostik belirteçler olarak kullanılabileceği, bazal sitokeratinler ve p27 ile birlikte kullanıldıklarında metastatik hastalık varlığının desteklenebileceği, HMWK ve p27'nin ile birlikte kullanıldıklarında kanser olmayan olgu grubunda ekspresye olarak özellikle atipili epitel hiperplazisi ve duktal karsinoma in situ olgu gruplarında geçiş zonunda yer alan ve ayırıcı tanı güçlüğü yaratan biyopsilerde yardımcı olarak kullanılabileceği sonuçlarına ulaşılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Doku mikro array, CXCR-4, SDF-1, p27, sitokeratin 5/6, sitokeratin 14, HMWK, benign proliferatif meme lezyonları, duktal karsinoma in situ, invaziv duktal karsinom

S-8 Gastrointestinal Sistem Patolojisi

GASTROİNTESTİNAL KANALIN NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİNDE CK7, CK19, CK20 EKSPRESYONU: 14 OLGUDA İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA

Yeşim Gürbüz¹, Berra Akgül Gürkan¹, Sadettin Hülagü²

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fak. Gastroenterohepatoloji Anabilim Dalı

Sitokeratinler epitel dokusuna özgü olan ve değişik hücre tiplerinde ekspresyon farklılıkları gösteren intrastoplazmik filamanlardır. Sitokeratin 7(CK7) ve CK19 genelde duktal yapılarda pozitifdir. CK7 pozitifliği gastrointestinal kanal mukozasında izlenmez ancak midenin intestinal metaplazi durumlarında saptanır. CK20 goblet hücrelerinde ve midenin yüzeyel fovealar mukozasında izlenir. Gastrointestinal kanalın nöroendokrin tümörleri anatomik lokalizasyonlarına göre farklı immünofenotipik ve klinik davranışlar gösteren heterojen bir grup neoplazidir. Bu çalışmanın amacı gastrointestinal kanalın değişik seviyelerindeki nöroendokrin tümörlerin sitokeratin ekspresyon paternlerini belirlemek, bu bulguyla anatomik lokalizasyon ve malignite potansiyeli arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Anabilim dalımızda 2003-2009 yılları arasında incelenmiş 14 nöroendokrin tümör çalışma kapsamına alındı. Olguların 4 tanesi radikal rezeksiyon 3 tanesi endoskopik submukozal

diseksiyon 7 tanesi endoskopik biyopsi materyaliydi. Tümörlerin 8 tanesi mide 2 tanesi ince barsak 4 tanesi kolon- apendiks lokalizasyonluydu. Olgular WHO sınıflamasına göre malignite açısından değerlendirildiğinde 11 tanesi iyi diferansiye nöroendokrin tümör (10 tanesi benign, 1 tanesi düşük malign potansiyelli), 3 tanesi iyi diferansiye nöroendokrin karsinom tanısı aldı. Tüm olgulara immünohistokimyasal olarak CK7, CK19 ve CK20 boyaları uygulandı. Tümör hücrelerinde izlenen immünreaktivite 0: boyanma yok, 1: tek tük boyanma, 2: orta şiddette boyanma, 3: diffüz yoğun boyanma olarak değerlendirildi.

Olguların immünohistokimyasal incelemesinde CK 19 immünreaktivitesi %57; 14 olguda (8/14) saptandı. Bu olguların 7 tanesi mide, 1 tanesi duodenum lokalizasyonluydu bir tanesi dışında diğerleri WHO sınıflamasına göre nöroendokrin tümör olarak değerlendirildi. CK 7 immünreaktivitesi tümöral alanlarda izlenmedi ancak mide lokalizasyonlu 2 olguda tümör arasına sıkışmış benign gland yapılarında görüldü. Benzer özellikte bir immünreaktivite mide lokalizasyonu bir olguda CK20 boyasındada izlendi.

Sonuç olarak nöroendokrin tümörlerde en sık eksprese olan sitokeratin CK19'dır. Üst gastrointestinal lokalizasyonlu tümörlerde saptanması bu tümörlerin embriyolojik köken farklılığından olabilir, tümörün malignite potansiyeli ile ilişkili gibi durmamaktadır. CK7 ve CK20 bu tümörlerde ekspresyonu beklenen sitokeratinler değildir ancak gastrointestinal kanal karsinomlarında sıklıkla saptanmaktadır. Sınırlı doku içeren biopsilerde bu sitokeratinlerin immünoreaktivitesi izlenmesi olgunun ayırıcı tanıda adenokarsinom lehine bir bulgu olabilir.

Anahtar Sözcükler: Nöroendokrin tümör, sitokeratin7, sitokeratin19, sitokeratin20

S-9 Hepatobiliyer Patoloji

HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNHİSTOKİMYASAL AÇIDAN NONALKOLİK STEATOHEPATİT(NASH), HEPATOSTEATOZ VE NORMAL KARACİĞER BİYOPSİLERİNDE KUPFFER HÜCRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Birsen Besnili¹, Yeşim Gürbüz², Altay Çelebi³

¹Bingöl Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı

Nonalkolik steatohepatit (NASH), son yıllarda obezite ile paralel olarak sıklığı giderek artan, karaciğerde yağlanma ve kronik inflamasyon ile seyreden bir hastalıktır. Biyopsi tanı için mutlak gerekli bir yöntemdir.

NASH'in fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak diğer faktörlerle birlikte bazı sitokinler (TNF- α , IL -1, IL-6, IL-8, IL-10 ve TGF- β vb.) önemli rol oynar. Kupffer hücreleri karaciğerde bulunan RES'in bir üyesidir ve sitokin salgılama yetenekleri vardır. NASH'te, bu hücrelerin, salgıladıkları sitokinler aracılığı ile inflamasyon ve fibrozis gelişiminde önemli rol oynaması olasıdır.

Bu çalışmanın amacı, karaciğer iğne biyopsilerinde, NASH etyopatogenezinde yaptıkları önemli rol oynama ihtimali olan

Kupffer hücrelerinin yoğunluğunu ve dağılım paternlerini araştırmak, NASH, hepatosteatoz ve normal karaciğer dokularında karşılaştırmalı olarak, aralarındaki farklılıkları belirlemektir. Ayrıca, bu biyopsileri histopatolojik olarak CD68 boyaları ile değerlendirilerek, tanı ve prognoza yardımcı olacak yeni morfolojik kriterler aramaktır. Bu amaçla kurumumuzda incelenen 63 NASH'li, 13 hepatosteatozlu, 13 viral hepatit ve NASH içeren, 17 normal karaciğer biyopsisi ayrıntılı şekilde, histopatolojik olarak incelenmiş ve grupları immunhistokimyasal olarak CD68 ile boyanmış, Kupffer hücreleri açısından değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler arasındaki farklar ve bağlantılar istatistiksel olarak incelenmiştir.

Olgulardaki Kupffer hücreleri CD68 boyası ile değerlendirildiğinde, gruplar arasında hücre sayısı açısından bir fark bulunamamıştır, buna rağmen lipogranülom yapıları sadece NASH grubunda izlenmiştir ($p<0.0001$), agregat yapıları ise, NASH ve hepatosteatozlarda izlenirken, normal karaciğerlerde saptanamamıştır ($p<0.0001$). Ayrıca lipogranülom ve agregat yapılarının görülme sıklığının Brunt grade'i ile doğru orantılı olarak arttığı, yani karaciğerdeki hücre hasarının derecesini belirlediği izlenmiştir. Histopatolojik değerlendirmede, transaminazları normal seyreden hastaların çoğunda, PMNL'lerden zengin noktasal nekroz görüldüğünden, bu bulgunun NASH tanısına yardımcı olduğu düşünülmektedir, ancak lipogranülom formasyonu NASH'e özgü bir bulgu olarak izlenmiştir. Kupffer hücre toplulukları HE ve CD68 boyaları ile karşılaştırmalı olarak incelendiğinde, CD68 boyası ile Kupffer hücreleri izlenen alanlar HE kesitlerde çoğunlukla tanınamamakta, mononükleer yangı ve endotel proliferasyonu ile karıştırılabilmektedir. Sonuç olarak, NASH'li karaciğer olgularında tanıyı doğrulamak ve hücre hasarının derecesini belirlemek için, konvansiyonel boyalar dışında, CD68 immunhistokimyasının da yapılması önerilebilir.

Anahtar Sözcükler: NASH, kupffer hücresi, CD68

S-10 Moleküler Patoloji

KOLOREKTAL KANSERLERDE KRAS MUTASYONLARININ İNTRATÜMÖRAL HETEROJENİTESİ: HANGİ TÜMÖR ÖRNEĞİNİN İNCELENDİĞİ ÖNEMLİDİR

Hüseyin Baloğlu, Zafer Küçükodacı, Nuri Yiğit, Aptullah Haholu, Hasan Aktuğ Şimşek

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Hücrenin yaşamını sürdürebilmesi, proliferasyonu ve diferansiyasyonu için önemli sinyal yollarından biri Mitogen-activated protein kinasedir (MAPK). MAPK değişiklikleri başta kanserler olmak üzere birçok hastalığın nedenidir. Bu nedenle MAPK yolağı kanser tedavisine yönelik çalışmaların da ana hedefidir. Son yıllarda birçok kanserin tedavisinde kullan ve MAPK yolağının başlangıcını oluşturan EGFR blokörlerinin önemli endikasyonlarından biri de metastatik kolorektal kanserlerdir. Yapılan çalışmalar EGFR blokörlerinin etkili olabilmesi için MAPK yolağının intakt olması gerektiğini göstermektedir. Bu yolda yer alan KRAS

metastatik kolorektal kanserlerde en sık mutasyon yeridir. Mutant KRAS geni EGFR blokajına rağmen hedef kanser hücrenin proliferasyonuna yönelik sinyalleri oluşturmaktadır. Bu nedenle KRAS geninin mutasyon taşıyıp taşımadığının belirlenmesi EGFR inhibitörlerinin rasyonel kullanımı için esastır. Ancak KRAS mutasyonlarının tümör içindeki dağılım özelliği, mutasyon analizinde kullanılacak tümör örneğinin seçimini önemli hale getirmektedir. Pratikte mutasyon analizi için tümörün parafine gömülü örneklerinden elde edilen DNA kullanılmaktadır. KRAS mutasyonlarının tümör içindeki dağılım özelliği ve buna paralel olarak da hangi ya da kaç adet tümör örneğinin yeterli olacağı konusu aydınlatılmış değildir.

Bu çalışmada 28 arşiv olgusu içinden seçilmiş KRAS kodon 12/13 mutasyonu taşıyan toplam 12 kolorektal adenokarsinoma olgusu incelenmiştir. Mutasyon varlığı tüm tümör örneklerinden selektif lazer mikrodiseksiyonla (SLM) toplanan tümör hücrelerinden elde edilen DNA kullanılarak yapılan ekzon amplifikasyonunu taliben, DNA dizi analiziyle saptanmıştır. Daha sonra tümör içindeki mutasyon dağılım özelliğini saptamak üzere mutasyon taşıyan 12 olgunun tüm tümörlü parafin bloklarının herbiri (toplam blok sayısı aralığı: 3-6, ortalama blok sayısı: 5/olgu) yine SLM yapılarak ve yapılmadan mutasyon analizine tabi tutulmuştur. Olgu başına incelenen ortalama 5 blokdan SLM sonrası ortalama 2.8 blokta, SLM uygulamadan yapılan analizlerde ise olgu başına ortalama 0.9 blokta KRAS geninde mutasyon varlığı saptanmıştır.

Bu bulgular anti EGFR ilaç tedavisine esas teşkil edecek KRAS mutasyon varlığının araştırılması için analize esas parafin blok seçiminin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Analize esas DNA örnekleme sisteminin tümörün tamamını yansıtmamasının önemi ortaya çıkartılmıştır.

Anahtar Sözcükler: KRAS, kolorektal kanserler, EGFR inhibitörleri

S-11 Moleküler Patoloji

ENDOMETRİYAL GLANDÜLER LEZYON SPEKTRUMUNDA BİYOLOJİK DAVRANIŞA İLİŞKİN MOLEKÜLER BİR İMZA: PTEN MUTASYON PROFİLİ

Hüseyin Baloğlu¹, Zafer Küçükodacı¹, Eylem Akar², Hasan Aktuğ Şimşek¹, Aptullah Haholu¹, Alp Usubütün³

¹Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endometriyal glandüler lezyon spektrumunda biyolojik davranış anlamaya ve bununla ilişkili morfolojiyi tanımlamaya yönelik çalışmalarda, biyolojik davranışla ilişkilendirilmiş morfolojik kriterlerin ne kadar subjektif olduğu ve yetersiz kaldığı görülebilmektedir. Diğer taraftan morfolojik kriterlerle aynı grupta sınıflanan lezyonların homojen bir biyolojik davranış göstermedikleri de bilinmektedir. Bu nedenle son yıllarda araştırmacılar invaziv kansere ilerleme riskinin öngörülmesine yönelik, morfolojiye yardımcı yeni moleküler verilere yönelmiştir. Ancak endometriyal lezyon spektrumunda riski tanımlamaya yönelik

üzerinde uzlaşma sağlanan bir alternatif henüz tanımlanmış değildir.

Bu çalışmada, malign biyolojik davranışın objektif değerlendirmesine yönelik moleküler bir imzanın araştırılması amacıyla, malign transformasyon sürecinde önemli rol oynayan PTEN geninin tüm mutasyon profili araştırılmıştır. Çalışma fizyolojik endometriyum (n=15), endometriyal polip (n=5), endometriyal hiperplazi (atipili n=30, atipisiz n=8) ve endometioid karsinomlardan (n=18) oluşan 76 olgunun konsensus histopatolojik tanımlı endometriyal örneklerinde yapılmıştır. Tümör tanımlı olgular dışında, hiçbir olguda eşlik eden malignite olmadığı teyit edilmiştir. Tüm olgularda hedef glandüler komponentin lazer yardımıyla mikrodiseksiyonunu takiben ekstrakte edilen DNA kalıp olarak kullanılarak, her olgu için PTEN geninin 9 ekzonu amplifiye edilmiştir. Amplifikasyonu takiben mutasyon analizine yönelik olarak amplikonların dizi analizi yapılmıştır. DNA ekstraksiyonu, amplifikasyon ve dizi analizi süreçleri başarısız olan olgular değerlendirme dışı bırakılmıştır (n=24).

Fizyolojik endometriyum ve endometriyal poliplerde mutasyon gösterilememiştir. Hiperplazi grubunda 10 olguda (10/38, %26.3), karsinom grubunda ise 9 olguda (9/18, %50) mutasyon tespit edilmiştir. Mutasyonlar sıklık sırasına göre ekzon 5 (n=9), ekzon 7 (n=7), ekzon 3 (n=2), ekzon 8 (n=2), ekzon 4 ve ekzon 6'da (n=1) görülmüştür. Mutasyonların ekzon profilleri incelendiğinde, hiperplazi ile karsinomlar arasında bir devamlılık olduğu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Endometriyal glandüler lezyon, PTEN, moleküler imza

S-12 Moleküler Patoloji

OPTİMUM OLMAYAN FORMALİN FİKSASYONUNUN DNA ÜZERİNE ETKİLERİ

Zafer Küçükodacı, Hüseyin Baloğlu, Nuri Yiğit, Hasan Aktuğ Şimşek, Aptullah Haholu

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı

Rutin histopatolojik incelemelere esas morfolojik prezervasyonda en önemli adım fiksasyondur. Histopatolojik inceleme ve immünohistokimya uygulamaları için her ne kadar hedef molekül proteinler ise de, günümüzde yardımcı moleküler patoloji tekniklerinin kullanımıyla birlikte korunacak hedef molekül olarak nükleik asitler (NA) da önem kazanmıştır. NA prezervasyonunu için alkol ve formalinin diğer fiksatiflere göre daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Patoloji pratiğinde fiksasyon için kullanılan formalin %10'luk solüsyonudur. Bu dilüsyon %37-40'luk stok solüsyondan hazırlanmaktadır. Hazırlanan fiksatifin pH'sının 6-8 arasında olması tercih edilmektedir. Bu amaçla hidrojen fosfatın sodyum tuzları kullanılmaktadır. Rutin uygulamalar için ideal formülasyonda hazırlanmış fiksatif kullanmak her zaman mümkün olmayabilmektedir. Bu çalışmada konsantrasyon ve pH ayarlaması muhtemel hataları simüle edecek şekilde düzenlenmiş formalin fiksatiflerinin DNA prezervasyonuna etkileri araştırılmıştır.

Fiksatif konulmadan alınan her biri on örnek tiroid, kolon ve

meme dokularının makroskopik olarak normale yakın görülen alanlarından 3 mm çaplı punch biyopsilerle örneklenmiştir. Bu örnekler, pH ve konsantrasyonu farklı formalin solüsyonlarında 24 saat fiksasyona bırakılmıştır. Fiksasyon sonrası aynı rutin işlemlerle parafinde bloklanan dokulardan 10 µm'lik 5 kesit alınarak genomik DNA ekstraksiyonu yapılmıştır. Elde edilen DNA kalitatif (elektroforez ve PCR ile) ve kantitatif (spektrofotometrik) olarak değerlendirilmiştir. Bu fiksasyon kombinasyonlarının hibridizasyon kinetiğine etkisini araştırmak için ise hazırlanan doku kesitlerine Her-2/neu-17CEP dual floresan işaretli problemlerle insitu hibridizasyon uygulaması yapılmıştır.

Toplam otuz örnekten de 2-10 µg arasında değişen miktarda DNA elde edilmiştir. Farklı fiksasyon alternatiflerinin toplam DNA miktarını anlamlı derecede değiştirmedikleri görülmüştür. Kalitatif analizler için önce DNA'nın direk AGE paterni değerlendirilmiştir. Bu incelemelerde %10'luk tamponlu formalin oranının dışındaki oranlar için AGE'de görülen bant paterni değişikliklerinin, farklı fragment boylarını hedefleyen PCR amplikonları incelendiğinde, anlamlı olmadığı görülmüştür. FISH sonuçları değerlendirildiğinde ise, reaksiyonun özellikle fiksatifin pH'sından belirgin olarak olumsuz etkilendiği anlaşılmıştır. Sonuç olarak, patoloji pratiğinde ideal fiksatif olarak kullanılan %10'luk tamponlu formalinin hazırlanışı ya da kullanımı esnasında oluşabilecek konsantrasyon ve/veya pH farklılıklarının DNA prezervasyonunu pek etkilememekle birlikte, FISH sonuçlarını önemli derecede değiştirdiği saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Dna prezervasyonu, fiksasyon, FISH, PCR

S-13 Kemik Yumuşak Doku Patolojisi

EWING SARKOMU/ PERİFERAL PRİMİTİF NÖROEKTODERMAL TÜMÖRLERDE SİTOGENETİK İNCELEME: FISH YÖNTEMİ

İnanç Elif Gürer, Mualla Özcan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: Ewing sarkomu (EWS)/Periferik primitif nöroektodermal tümör (PNET), kemik ve yumuşak dokuda lokalize, küçük, yuvarlak hücreli tümörler grubundandır. Tanı için; histopatolojik, immünohistokimyasal ve sitogenetik incelemeye gerek duyulur. Tipik olarak t (11;22) (q24;q12) ve varyantları ile karakterizedir. Histolojik görünümdeki farklılıklar ve bazen net sonuç vermeyen immünohistokimyasal incelemeler, sitogenetik incelemenin önemini daha da arttırmaktadır.

Bu çalışmada; klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak tanı güçlüğü yaratan yedi adet EWS/PNET olgusunda floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile, tipik kromozomal translokasyonun varlığının gösterilmesi amaçlanmış ve yöntemin gerekliliği, limitleri literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma için seçilmiş yedi olgunun parafine gömülü bloklarından hazırlanan kesitlerde histopatolojik, tanı ve ayrıca tanıya yönelik immünohistokimyasal ve FISH yöntemleri çalışılmıştır. FISH

için, Posiedon EWSR1 (22q12) Break prob uygulanmıştır. Translokasyonun varlığı; 100 hücre sayılıp, en azından %30'unun pozitif olma durumunda (bir füzyon, bir yeşil, bir turuncu sinyal) kabul edilmiştir.

Bulgular: Olguların yaşları 9 ile 69 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 34,1'dir. Olguların dördünde CD 99 immünreaktivitesi mevcuttur. CD 99 immünreaktivitesi izlenmeyen üç olguda FISH yöntemi ile spesifik translokasyon gösterilmiştir. CD 99 immünreaktivitesi gösteren dört olgunun birinde Ewing sarkomu translokasyon/füzyon gen transkripti izlenmemiştir.

Sonuç: Kemik ve ekstremiteler Ewing/PNET grubu tümörlerde yaşanan ayırıcı tanı güçlüğü ve verilecek tedavinin önemi nedeniyle, özellikle klinik ve histopatolojik olarak farklılık gösteren tümörlerde, tanının sitogenetik olarak doğrulanması gerekli görünmektedir. Ancak farklı merkezlerde kullanılan farklı tespit yöntemleri ve dekalsifikasyon işlemleri nedeniyle yanlış sonuçlar verebileceği unutulmamalıdır. Bu durumlarda, RT-PCR yöntemi ile tanı doğrulanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Ewing/PNET, sitogenetik, ayırıcı tanı

S-14 Üropatoloji

PAPİLLER RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA TOPOİZOMERAZ IIα AMPLİFİKASYON VE EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE HER2/NEU EKSPRESYONU İLE KORELASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Fusun Düzcan¹, Sait Şen², Kutsal Yörükoğlu³, Vildan Caner⁴, Nilay Şen Türk⁵, Ozan Çetin⁴, Canan Kelten⁵, Burçin Tuna³, Banu Sarsık², Emre Tepeli³, Ender Düzcan⁵

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁴Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Denizli

⁵Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Denizli

Amaç: Tip 2 papiller renal hücreli karsinomlar (RHK)'ın daha agresif klinik seyir gösterdiklerini destekleyen veriler nedeniyle iki tip arasındaki karyotipik ve biyolojik farklılıklar araştırmalara konu olmaktadır. Elde edilen bulgular tip 1 ve tip 2 tümörlerin gelişiminde farklı moleküler yolların rol oynadığını, 17q ile papiller RHK alt tipleri arasındaki ilişkinin nükleer grade ve tümör evresinden bağımsız prognostik etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Topoizomeraz IIα (TOP2A) geni 17q12-q21 bölgesinde bulunan HER-2 amplikonu içinde yer alır. Topoizomeraz II adı verilen enzimler DNA replikasyonu sırasında her iki iplikte eş zamanlı kırıklar oluşturarak DNA'nın iki ipliğinin birbiri etrafında serbest şekilde dönmesini sağlarlar. Ayrıca, topoizomeraz II'nin mitoz sırasında kromozom yoğunlaşması ve kardeş kromatidlerin ayrılması için gerekli olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada, papiller RHK'larda TOP2A'nın tümör hücrelerindeki ekspresyonunu, olası ekspresyon artışına yol açan kromozom ve gen düzeyindeki değişiklikleri, bu değişikliklerin HER-2 ve diğer bağımsız prognostik parametreler ile korelasyonunu

araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Pamukkale Üniversitesi, Dokuz Eylül Üniversitesi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD arşivlerinden elde edilen 20'şer adet tip 1 ve tip 2 papiller RHK olgusu üzerinde yapıldı. Tümör dokularında immunohistokimyasal yöntemle hücrelerin TOP2A ve Her2/neu ekspresyon düzeyleri yanı sıra, FISH yöntemiyle her iki hedef gen bölgesindeki amplifikasyon varlığı araştırıldı.

Bulgular: TOP2A ekspresyonu gösteren hücrelerin oranı tip 1 RHK'larda %24.29, tip 2 tümörlerde ise %6.89 bulundu. Ortalama ve median değerler karşılaştırılarak yapılan analizlerde tip 2 papiller RHK'larda ekspresyonun anlamlı şekilde azaldığı saptandı (p=0.002). Bununla uyumlu olarak TOP2A ekspresyonu ile Her2/neu ekspresyon düzeyi arasında da korelasyon saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda, literatürdeki az sayıda araştırmada ortaya konan bulgularla çelişkili sonuçlar elde edildi. Bu durum, papiller tip RHK'ların moleküler özellikleri yönünden heterojen bir grup oluşturduklarını, morfolojik sınıflamanın tümörlerin moleküler özellikleri ile uyumlu olmayabileceğini düşündürdü.

Anahtar Sözcükler: Böbrek, papiller renal hücreli karsinom, topoizomeraz

S-15 Üropatoloji

BÖBREK TÜMÖRLERİNDE TANISAL ZORLUKLAR VE İMMUNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRMEİNİN YERİ (ÖN ÇALIŞMA)

Sait Şen¹, Banu Sarsık¹, Nalan Neşe², Burçin Tuna³, Ender Düzcan⁴, Aysım Özağar⁵, Kutsal Yörükoğlu³

¹Ege Ü. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı

²Celal Bayar Ü. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı

³Dokuz Eylül Ü. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı

⁴Pamukkale Ü. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı

⁵Şişli Etfal Hastanesi, Patoloji Bölümü

Sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom (S-RHK) tanı kriterleri açık olarak tanımlanmamıştır. Alışılmadık hücresel ve yapısal özellikler taşıyan bu tümörlerin bir bölümünü nadir antiteler, bir bölümü de sınıflandırmaya girmemiş yeni histolojik tipler olabilir. Rutin hematoksilen eozin incelemede ayırıcı tanı zor olacağından, immunhistokimyasal (İHK) incelemeler yararlı olabilir. Ancak bu tümörlerin İHK özellikleri detaylı tanımlanmamıştır. Bu ön çalışmada seçilmiş olgularda yaşanan tanısall sorunlar ve İHK' sal incelemenin yerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmaya 3 farklı kurumdan sağlanmış tipik böbrek tümörleri yanı sıra, retrospektif değerlendirmelerde tanıları sorgulanmış, tartışılmış ve ayırıcı tanı zorlukları içeren böbrek tümörleri alınmıştır. Bir araştırmacı tümörün özelliklerini yansıtan tek bir hematoksilen eozin preparatı seçerek ve özelliklerini belirlemiştir. Seçilen kesitler 5 üropatolog tarafından yeniden değerlendirilmiştir. Araştırmacıların tanı ve ayırıcı tanıları sorgulanmış, İHK gereksinimi duyulan olgular belirlenmiştir. Tümör tanımlamalarında WHO 2004 böbrek tümörleri sınıflaması kullanılmıştır. Tanıda beş araştırmacının en az 3'ünün tanısının, seçicinin tanısı ile

uyumu aranmıştır. Diğer durumlarda ayırıcı tanıya yönelik İHK panelleri belirlenmiştir.

Toplam 156 olgu değerlendirilmiştir. Olguların 16'sı (%10) berrak hücreli, 9'u (%6) kromofob hücreli, 6'sı (%4) papiller böbrek adenokarsinomu, 7'si (%4) müsinöz tübüler içsi hücreli karsinom, 11'i (%7) onkositom, 5'i (%3) diğer karsinomlar tanısı almıştır. Kalan 102 olguda (%65) İHK'sal inceleme gereksinimi belirlenmiştir. En sık solid paternli eozinofilik hücreli olguların ayırıcı tanısında zorluk yaşandığı gözlenmiştir. Diğer zorluk yaratan paternler sırası ile tübülo-papiller, infiltratif, berrak hücreli papiller, eozinofilik hücreli papiller, solid papiller, nöroendokrin, nekrotik ve pleomorfik hücre özellikli tümörlerdir.

Solid ve eozinofilik hücreli, alışılmadık papiller yapı özellikli ve infiltratif tümörler ile seyrek görülen varyantlarda İHK inceleme ihtiyacı duyulmaktadır. Çalışmanın seçilmiş olgularda yapılması ve araştırmacıların İHK deneyimindeki farklılıklar, makroskopik ve klinik bilgilerin bilinmemesi, sınırlı kesitte değerlendirme, gerçek İHK ihtiyacını belirlemeyi de sınırlamaktadır. Ancak, tüm araştırmacıların ortak kanaati, S-RHK tanımının ayrıntılandırılması gerektiğidir. Uyum değerlendirmeleri, İHK inceleme ve sitogenetik yöntemler ile çalışmanın devamı, S-RHK'ların morfolojik ve İHK özelliklerinin belirlenmesi planlanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Böbrek adenokarsinomu, immun histokimya, sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom

S-16 Üropatoloji

MESANE ÜROTELYAL KARSİNOMLARINDA LAMİNİN-5, MATRİKS METALLOPROTEİNAZ 9, E-KADERİN, BETA KATENİN, VEGF EKSPRESYONUNUN İNVAZYON İLE İLİŞKİSİ

Özlem Yüksel¹, Fatma Aktepe¹, F. Hüsniye Dilek¹, Çiğdem Tokyol¹, Emre Tüzöl²

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Amaç: Mesane karsinomları üriner sistemde en sık izlenen tümörlerdir. Çalışmamızda, mesane tümörlerinde laminin-5, matriks metalloproteinaz 9, E-kaderin, β katenin, VEGF immünoaktivitesinin tümörde invazyona progresyon ile ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda ürotelyal karsinom tanısı alan 86 olgu ve 15 otopsiye ait mesane doku örneği kullanıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, nüks varlığı ve nüks sayısı patoloji rapor kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Olgulara ait HE boyalı preparatlar tekrar incelenerek tümörde invazyon olup olmadığı, varsa invazyon derinliği, lenfatik vasküler invazyon, komşu mukoza değişikliği açısından yeniden değerlendirildi ve tüm olgular yeniden grade'lendi. Olgulara ait seçilmiş parafin bloklardan yapılan kesitlere immünohistokimyasal olarak beta katenin, E- kaderin, laminin-5, MMP-9, VEGF antikorları uygulandı. Boyanma bulguları yaygınlık ve yoğunluğa göre skorlanarak değerlendirildi.

Bulgular: İnvazyon gösteren tümörlerde beta katenin ve E-

kaderin ekspresyon kaybının invazyon göstermeyen tümörlere kıyasla yüksek olduğu ve invazyon derinliği arttıkça beta katenin ve E-kaderin ekspresyon kaybının arttığı görüldü. Yüksek dereceli ve lenfatik vasküler invazyon gösteren tümörlerde hem beta katenin hem de E-kaderin ekspresyon kaybı yüksek olarak bulundu. İnvazyon, invazyon derinliği ve tümör derecesi ile laminin boyanması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ancak laminin boyanma skoru yüksek olan tümörlerin daha fazla vasküler invazyon yaptığı görüldü. İnvazyon gösteren ve yüksek dereceli tümörlerde VEGF ekspresyonunun arttığı görüldü. VEGF boyanma skoru ile invazyon derinliği ve vasküler invazyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İnvazyon ve invazyon derinliği ile MMP-9 boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ancak yüksek dereceli ve vasküler invazyon gösteren tümörlerde MMP-9 ekspresyon kaybı görüldü.

Sonuç: Bu bulgular E-kaderin ve beta katenin ekspresyon kaybı olan, VEGF ekspresyonu yüksek olan tümörlerde invazyona progresyon olasılığının daha fazla olabileceğini düşündürdü. Laminin 5 gama 2 zincir ekspresyonu ve MMP-9 ekspresyon kaybı ile tümör invazyonu arasında herhangi bir ilişki bulunmamasına rağmen E-kaderin ve beta katenin ekspresyon kaybı olan tümörlerde olduğu gibi vasküler invazyon olasılığının arttığı dikkati çekti.

Anahtar Sözcükler: Ürotelyal karsinom, mesane, e-kaderin, beta katenin, laminin 5, VEGF, MMP

S-17 Üropatoloji

PROSTAT KARSİNOMLARINDA TÜMÖR HACMİNİ BELİRLEYEN EN ÖNEMLİ FAKTÖRLER NELERDİR ?

İpek Işık Gönül¹, Aslı Çakır¹, Burcu Saka¹, Ali Furkan Batur², Sinan Sözen²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Amaç: Prostat karsinomu olan hastalarda, radikal prostatektomideki tümör hacminin değerlendirilmesi, prognoz belirlenmesinde önemli bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızın amacı, prostatektomi materyallerindeki tümör hacmini en güvenilir şekilde belirleyebilecek, ameliyat öncesi klinik ve histopatolojik parametreleri belirlemek ve iğne biyopsileri ile prostatektomi materyallerinin histopatolojik inceleme sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod: 2003-2008 Yılları arasında, hem iğne biyopsisi (İB) hem radikal prostatektomisi (RP) olan 135 hastaya ait tüm materyal retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara ait, yaş, serum PSA düzeyi, prostat hacmi, PSA dansitesi, ultrasonografi (USG) bulguları ve rektal muayene bulguları ameliyat öncesi önemli klinik verileri olarak hasta dosyalarından kaydedilmiştir. İğne biyopsilerindeki tümör derecelendirilmesi hem Gleason hem modifiye Gleason sistemlerine göre, radikal prostatektomideki tümör derecelendirmesi Gleason sistemine göre yeniden yapılmıştır. İğne biyopsilerinde, tümör pozitif biyopsi yüzdesi (TPB), biyopsilerdeki tümör tutulum yüzdesi (BTT), yüksek dereceli

prostatik intraepitelyal neoplazi (HG-PIN) ve perinöral invazyon (PNİ) varlığı yeniden değerlendirilerek sonuçlar kaydedilmiştir.

Bulgular: Radikal prostatektomilerde ölçülen ortalama tümör hacmi 3,63 cm³ (0,04-30,20 cm³), ortalama prostat hacmi 53,78 cm³ (20-100 cm³) idi. İğne biyopsilerindeki ortalama TPB %28,02 olup, BTT %19,25 olarak saptandı. Vakaların sadece %9,6'sında İB lerinde HG-PIN mevcut idi. İB lerin %36,3'ünde PNİ saptandı. %84 vakada rektal USG de hipoeoik alan saptandı. Hasta yaşı, rektal muayene skoru, rektal USG bulguları ve İB deki HG-PIN varlığı hariç, değerlendirilen diğer klinik ve histopatolojik parametreler ile RP deki tümör hacmi arasında anlamlı korelasyon saptandı (p<0.05). RP deki tümör hacmi ve Gleason skoru, İB lerde PNİ pozitif olanlarda daha yüksek idi (p<0.05). Çoklu regresyon analizinde tümör hacmi üzerinde en fazla etkiye sahip ve tek başına anlamlı olan risk faktörünün TPB olduğu görüldü (regresyon katsayısı: 0,035, p<0.05).

Sonuç: RP sonrası tümör nüksünü belirleyen faktörlerden biri olarak bildirildiğinden, operasyon öncesi yaklaşık tümör volümünü belirleyebilmek önemlidir. Çalışmamızda, bu amaçla değerlendirilen parametreler içinde, tek başına anlamlı olan risk faktörünün tümör pozitif iğne biyopsi yüzdesi olduğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Adenokarsinom, prostat, tümör hacmi, prognostik parametreler

S-18 Üropatoloji

“CLEAR” HÜCRELİ RENAL HÜCRELİ KARSİNOMALARDA (CRCC) EGFR EKSPRESYON BÖLGELERİ VE PROGNOZ İLİŞKİSİ

Duygu Kankaya¹, Saba Kiremitçi¹, Özden Tulunay¹, Sümer Baltacı²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Erişkin böbreğinin en sık tümörü renal hücreli karsinoma (RCC) başlıca “clear” hücreli tip (CRCC) olup, sıklıkla metastazla ortaya çıkmakta, geç metastaz geliştirebilmektedir. CRCC prognoz değerlendirilmesinde bilinen prognoz parametreleri yetersiz kalabilmekte, aynı differansiyasyon ve evredeki hastalar farklı seyir gösterebilmektedir. Bu nedenle tümörlerin biyolojik davranışlarını tayin edecek belirleyicilere ihtiyaç vardır. Tirozin kinaz aktivitesi gösteren Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) hücre siklusunun ilerlemesine, apoptoz inhibisyonuna, invazyon ve metastazın kolaylaşmasına katkı sağlamaktadır. EGFR ekspresyonunun RCC için kabul edilmiş prognoz faktörleriyle ilişkisi konusundaki yayınlar farklı ve hatta çelişkili sonuçlar bildirmektedir. Farklı bulguların nedenlerini ortaya koymak üzere yaptığımız çalışmamızda;

Anabilim Dalımızın 1995-2007 yıllarına ait nefrektomi materyelleri yeniden değerlendirilmiş, klinik takipli 100 CRCC çalışmaya dahil edilmiştir. Tümörler nukleer grade (NG) durumuna göre, düşük (DNG: NG1, NG2) veya yüksek (YNG: NG3, NG4), patoloji evresine göre lokalize (LK: pT1, pT2) veya invaziv (İVZ: pT3, pT4), TNM evrelemesine göre

de erken (evre I-II) veya ileri (evre III-IV) evre olarak gruplandırılmıştır.

Tümörlerde EGFR ekspresyonu; EGFRMem (membranöz pozitif/negatif), EGFRSİt (sitoplazmik/negatif) ve EGFRGrup (negatif/baskın membranöz/baskın sitoplazmik) olmak üzere ele alınmıştır.

EGFRMem pozitif tümörlerde İVZ tümör ve perinefritik invazyon daha fazla, bölgesel lenf nodülü (BLN) tutulumu daha az saptanmış, hastalar sınırda farksız ileri evrede yer almış, hastaların yaşam süreleri EGFRMem negatif olmasına göre anlamlı fark göstermemiştir. EGFRSİt pozitif tümörlerde daha fazla YNG, lenfovasküler invazyon (LVI), BLN tutulumu, metastaz (Mx) gelişimi, ileri klinik evre ve hastalığa bağlı ölüm (HBÖ) saptanmış, hastaların yaşamının anlamlı şekilde kısaldığı görülmüştür. Üçüncü grupta; baskın sitoplazmik boyanan tümörlerde negatif veya membranözlere göre daha fazla multifokalite, YNG, LVI, BLN tutulumu, İVZ tümör, Mx ve HBÖ geliştiği görülmüş, hasta yaşam süresi ile de anlamlı ilişkili bulunmuştur.

CRCC'lerde EGFR ekspresyonu olumsuz klinikopatolojik parametreler ile ilişki göstermiş, kötü prognozda etkili olan boyanma tipi “sitoplazmik” olarak belirlenmiştir. Araştırmalarda EGFR ekspresyon tarzına yer vermeyen değerlendirmelerin EGFR ile ilgili uyumsuz sonuçların başlıca nedeni olduğu anlaşılmıştır.

Anahtar Sözcükler: “Clear” renal hücreli karsinoma, immunohistokimya, prognoz, epidermal growth factor receptor

S-19 Üropatoloji

BÖBREK KİTLESİ NEDENİYLE İNCELENEN MATERYALLERDE TÜMÖR DIŞI RENAL PARANKİM PATOLOJİLERİ

Sait Şen¹, Banu Sarsık¹, Adnan Şimşir², Mümtaz Yılmaz³, Erhan Gökmen⁴

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı

Böbrek tümörleri cerrahi olarak tedavi edilir ve tanı alırken, tümör dışı renal parankimde de patolojik değişiklikler saptanabilir. Bu değişiklikler tümör basısı, invazyonu, hastanın yaşı ile ilişkili olabileceği gibi bazen hastanın sistemik, metabolik ve genetik hastalıklarını gösterir. Bu patolojilerin anlamı ve hasta için önemi yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada tümör dışı renal parankim patolojileri rapor edilmiş hastalarımızı yeniden değerlendirdik.

Renal tümör tanısı ile anabilim dalımızda incelenen ve patoloji raporlarında tümör dışı renal parankim patolojileri saptanan olgular çalışmaya alındı. Bu olguların preparatları yeniden değerlendirildi. Renal tümörlerin sınıflandırılmasında WHO 2004 sınıflaması kullanıldı. Tümör dışı renal parankim değişiklikleri glomerüler ve kistik patolojiler olarak belirlendi. Yaş, tümör basısı ve/veya invazyonu ile ilişkili olabilecek parankimal değişiklikler çalışmaya alınmadı.

Olguların nefrektomi sırasında ve izlemindeki nefropatolojik özelliklere ait laboratuvar, klinik verileri arşiv kayıtlarından araştırıldı.

Çalışma dönemi içinde 50'si iğne biopsi materyali olmak üzere 550 renal materyal incelenmiştir. İğne biopsi materyallerinden birinde berrak hücreli tümör ve amiloidoz rapor edilmiştir. Cerrahi materyallerin 23'ünde (21 olgudan) değişik patolojiler belirlenmiştir. Olguların 6'sında diabetik nefropati, 2'sinde amiloidoz, 6'sında kistik değişiklikler (3'ünde son dönem böbrek hastalığı ve dializ ilişkili), 7'sinde değişken proliferatif ve sklerotik glomerüler patolojiler saptanmıştır. Sadece 3 istem belgesinde olguya ait nefropatolojik özellik vurgulanmış olup, diğer olgularda nefropatolojik spesifik bilgi verilmemiştir. Birer onkositom ve leiomyom dışında materyallerin tamamında böbrek adenokarsinomu saptanmıştır. Sıklık sırasıyla berrak hücreli (13 olgu), papiller (6 olgu) ve kromofob hücreli (2 olgu) böbrek adenokarsinomu gözlenmiştir. Son dönem böbrek hastalığı nedeni ile dializ uygulanan birer olguda kromofob hücreli ve papiller tipte, transplantasyon yapılan bir olguda ise bilateral papiller adenokarsinomlar saptanmıştır.

Tümör çevresi renal parankim patolojileri olguların tedavisi ve izleminde değişikliklere yol açabileceğinden önemlidir. Bu patolojilerin değerlendirilmesi spesifik klinik bilgi ve nefropatolojik deneyim gerektirmektedir. Bu çalışmada tanımlanan bulgular tipik ve spesifik paternleri içermektedir. Hastaların detaylı klinik ve laboratuvar verileri ışığında, klinikopatolojik korelasyon ile bu tür patolojilerin daha sık tanınması olasıdır.

Anahtar Sözcükler: Böbrek, renal hücreli karsinom, amiloidoz, glomerülonefrit, diabetik nefropati

S-20 Üropatoloji

BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMDA FUHRMAN ÇEKİRDEK DERECEŚİ VE EVRENİN SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ

Evrin Kuş¹, Kürşat Yıldız¹, Özdal Dillioğlu²

¹Kocaeli Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı

²Kocaeli Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı

Amaç: Çalışmada; böbrek hücreli karsinom olgularında, histopatolojik bulguların sağ kalım ile ilişkilerinin ortaya konulması amaçlandı.

Materyal ve Metod: 1997 – 2007 yılları arasında Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen nefrektomi materyallerinde böbrek hücreli karsinom tanısı konulan 114 olgu incelendi. Tümörlere ait histolojik tip, boyut, Fuhrman çekirdek derecesi ile böbrek kapsülü, böbrek veni ve lenfatik / damar invazyonu, patolojik evre ile sağ kalım süreleri ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Histolojik alt tipler; 101 olguda (%88,6) berrak hücreli, 9 olguda (%7,9) papiller ve 4 olguda (%3,5) kromofob böbrek hücreli karsinom olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen 114 olgudan 96'sının güvenilir sağ kalım verileri mevcut idi. Bunların 74'ünün (%77,1) sağ, 22'sinin (%22,9) ise böbrek hücreli karsinoma bağlı öldüğü saptandı. Takip süresi

2 gün ile 87 ay arasında değişmekte olup; ortalama takip süresi 21,5 aydır. Ortalama 5 yıllık sağkalım süresi 61,3 ay, olasılığı ise %58,2 olarak saptandı.

Sonuç: Yüksek Fuhrman çekirdek derecesi, ileri evre, nekroz, kapsül invazyonu, mikrovasküler invazyon ve lenf düğümü tutulumunun ortalama sağkalım süresini azalttığı yönündeki literatür verilerini destekleyen istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi.

Anahtar Sözcükler: Böbrek hücreli karsinom, sağkalım, Fuhrman derecesi, evre.

S-21 Üropatoloji

PROSTAT KANSERİNDE PERİGLANDÜLER ÇEKİLME ARTEFAKTININ TANI DEĞERİ VE MAST HÜCRE SAYISI İLE İLİŞKİSİ

Nusret Akpolat, Pervin Karabulut

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: Prostat karsinomu erkeklerde en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde akciğer karsinomundan sonra ikinci sırada yer alır. %75 oranda 65 yaş ve üzerinde görülür. Prostat adenokarsinom tanısında kullanılan makronükleol, lümenal asidik müsin, kristaloid, kollajenöz mikronodül, perinöral invazyon ve glomerulasyon gibi histopatolojik kriterlerin yanı sıra periglandüler çekilme artefaktı (PÇA)'nın da oldukça değerli olduğu belirtilmektedir. Ayrıca tümör çevresinde mast hücre infiltrasyonunun, tümör büyümesine katkıda bulunduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmada prostatın nodüler hiperplazi, yüksek dereceli prostatik intraepitelial neoplazi (HGPIN) ve asiner adenokarsinomlardaki PÇA'nın değerini ve mast hücre infiltrasyonu ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal&Metod: Retrospektif olarak 60 hastaya ait 35 radikal prostatektomi ve 25 açık prostatektomi materyalinde; 35 adenokarsinom, 22 HGPIN ve 25 nodüler hiperplazi içeren 82 lezyon çalışmaya alındı. Olguların 39'u 65 yaş ve altı iken 43'ü 65 yaş üzerindiydi. Tüm lezyonlar hematoxilen-eozin kesitlerde PÇA ve malign olanlar gleason skor ve histolojik grade açısından yeniden değerlendirildi. Mast hücre yoğunluğu değerlendirilirken tüm bloklara ait kesitlerde 'mast cell triptaz' antikoruna ile immünohistokimyasal boyama yapılarak 5 BBA sayılıp ortalamaları alındı. İstatistiksel analizlerde X2 ve korelasyon testleri kullanıldı.

Bulgular: PÇA ile nodüler hiperplazi, HGPIN ve prostat adenokarsinom tanıları arasında (p=0.000), histolojik grade arasında (p=0.000), ve mast hücre infiltrasyonu arasında (p=0.038) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Mast hücre infiltrasyonu ile yaş arasında (p=0.032), nodüler hiperplazi, HGPIN ve prostat adenokarsinom tanıları arasında (p=0.000) ve histolojik grade arasında (p=0.004) pozitif korelasyon belirlendi.

Sonuç: PÇA malignite tanısında oldukça değerli olup tümörde histolojik grade ile doğru orantılıdır. Mast hücre infiltrasyonu ile tümöral glandlar etrafındaki çekilme artefaktı arasında negatif bir korelasyon mevcuttur ve histolojik grade arttıkça PÇAnda artış olmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Prostat asiner karsinom, nodüler hiperplazi, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi, mast hücreleri

S-22 Nefropatoloji

RENAL HASTALIKLARDA SAPTANAN İMMÜN DEPOZİTLERDE YOĞUNLUK, ORTALAMA VE TOTAL OPTİK DENSİTE

Sülen Sarıoğlu¹, Mehtat Ünlü¹, Mustafa Şakar², Taner Çamsarı³, Mehmet Türkmen⁴, Hülya Ellidokuz⁵

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Biyomedikal Teknoloji

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Nefroloji Bilim Dalı

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi, Pediatrik Nefroloji

⁵Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü

Renal patolojide semikantitatif skorlama uzun süredir uygulanmakta, kantitatif yöntemler de geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu çalışmada ilk kez renal hastalıklarda izlenen immün depozitlerin (İD), direk immünfloresan (DİF) ile yapılan semikantitatif derecelendirme (SD) sonuçları ile imaj analiz yöntemi kullanılarak elde edilen boyanma yoğunluğu, ortalama optik dansite (MOD) ve total optik dansite (TOD) sonuçları karşılaştırıldı. Farklı hastalıklardaki boyanma özellikleri ve ölçüm yöntemi tanımlandı.

Yirmiyedi (%54) IgA nefropati (IgAN), 8 (%16) membranöz nefropati (MN), 8 (%16) membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) ve 7 (%14) sistemik lupus eritematozus nefriti (SLE-N), SD ile DİF yöntemi uygulanarak IgG, IgA, IgM, C3, C1q, lambda ve kappa açısından değerlendirildi. Daha sonra aynı olguların bilgisayara kaydedilen fotoğrafları üzerinde imaj analiz yazılım programı kullanılarak yoğunluk, MOD ve TOD değerleri saptandı.

DİF’de pozitif boyanma gösteren toplam 199 olgunun SD sonuçları ile imaj analiz yöntemi ile elde edilen yoğunluk ve TOD ölçümleri arasında pozitif korelasyon saptanırken, MOD ile SD arasında korelasyon izlenmedi. İstatistiksel analizde SD yi belirlemede TOD lineer regresyonla anlamlı bulundu.

Ayrıca SD’de hangisinin baskın olduğu belirlenemeyen immün depozitleri saptamada 4 olguda (%8) TOD’un yararlı olduğu saptandı.

Tüm olgular gözönüne alındığında biyopsi esnasında ölçülen kreatinin değerleri, sadece yoğunluk ve IgM’lerin TOD değerleri ile düşük bir korelasyon gösterdi.

Patolog tarafından verilen SD’nin belirlenmesinde TOD’un etkili olduğu gösterildi. Ayrıca bazı olgularda baskın antikor sadece TOD ile tespit edildi. TOD’un klinik veriler ile korelasyonun daha iyi olduğu görüldü. Bu araştırma immün depozitlerin immünfloresan görüntüler üzerinden kantitatif yöntemlerinin tanımlandığı ilk çalışmadır.

Anahtar Sözcükler: İmmün depozit, immün kompleks hastalıkları, immünfloresan mikroskop, yoğunluk, dansite

S-23 Nefropatoloji

POLYOMA VİRÜS NEFROPATİSİNDE PATOLOJİK ÖZELLİKLER

Sait Şen¹, Banu Sarsık¹, Ayşın Zeytinoğlu², Hamad Dheir³, Hüseyin Töz³

¹Ege Ü. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı

²Ege Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

³Ege Ü. Tıp Fak. Nefroloji Bilim Dalı

Polyoma virüs nefropatisi (PVN), BK virüs (BKV) nefropatisi (BKVN), olarak da bilinir ve transplant böbrek fonksiyon bozukluğunda önemli bir etkidir. Erken raporlar BKVN’ye bağlı greft kaybını sık olarak bildirmektedir. Bu çalışmada transplant böbrek biyopsi arşiv materyali içindeki BKVN tanılı olgular yeniden değerlendirilerek, histopatolojik özellikleri ve olguların seyri araştırılmıştır.

Çalışmaya arşiv kayıtlarında BKVN tanısı olan olgular alınmıştır. Transplant böbrek biyopsilerinin rutin histopatolojik değerlendirilmesi sırasında tübülo interstisyel nefrit bulguları taşıyanlar viral sitopatik değişiklikler kuşkusuna taşındığında anti SV40 immunhistokimya ile BKV’de araştırılmıştır. Anti SV40 ile nükleer pozitiflik içeren olgular BKVN olarak tanı almış ve Drachenberg ve ark. klasifikasyonuna göre değerlendirilmiştir. Histopatolojik bulgular Banff 2007 sistemine göre değerlendirilmiş ve skorlanmıştır.

Transplant böbrek disfonksiyonu veya protokol amaçlı böbrek biyopsi yapılan 21 olgunun, 31 biyopsisinde BKVN saptanmıştır. Olguların 12’si (19 biyopsi) organ nakli merkezimizde transplant yapılmış ve izlenmektedir. Diğer olgular farklı merkezlerde izlenmiş olup biyopsileri tanı için anabilim dalımızda değerlendirilmiştir. BKVN tanılı biyopsilerin 3’ü patern A, 4’ü patern B1, 8’i patern B2, 15’i patern B3, ve biri patern C olarak belirlenmiştir. Merkezimizde izlenen BKVN olgularında immünsüpresyon azaltılmış, serum kreatininleri, kan ve idrar BKV DNA’ları takip edilmiştir. Merkezimizde izlenen bir olguda kan BKV DNA çalışılmamış, 2 olguda ise negatif bulunmuştur. Takip biyopsi yapılan olguların 4’ünde ardışık biyopsilerde de BKVN saptanırken, 3’ünde BKVN bulgusu saptanmamıştır. Diğer merkezlerde takip edilen olguların ikisinde greft kaybı belirlenmiştir.

BKVN tanısı histopatolojik değerlendirme ve virüsün gösterilmesine dayanmaktadır. Bir olgunun tekrar biyopsileri sırasında da kan BKV DNA’nın negatif bulunması, anti SV40 boyamanın SV40 virüs veya benzer çapraz reaksiyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Merkezimizde BKV ilişkili greft kaybı gözlenmemiştir. Renal transplantlı olgularda protokol ve takip biyopsiler BKVN erken tanısına ve immünsüpresif ilaçların etkin kullanımına olanak sağlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Polyoma virüs nefropatisi, BK virüs, renal transplantasyon

S-24 Hematopatoloji

DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA İMMUNOFENOTİPLERİNİN APOPTOTİK İNDEKS, PROLİFERATİF İNDEKS VE O6-METİLGUANİN DNA METİLTRANSFERAZ PROMOTER METİLASYON PROFİLLERİ YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI

Nilay Şen Türk¹, Nazan Özsan², Vildan Caner³, Nedim Karagenç³, Füsun Düzcan⁴, S. Ender Düzcan¹, Mine Hekimci²

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Denizli

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Denizli

⁴Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli

Amaç: Diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL)'da germinal merkez B-hücreli benzeri (GCB) ve non-germinal merkez B-hücreli benzeri (non-GCB) immunofenotip profilleri ile apoptotik indeks, apoptozla ilişkili proteinler (bcl-2, bcl-xl, bax, bak, bid) ve proliferasyon indeksi (Ki-67) arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı. Aynı zamanda, bir DNA tamir enzimini kodlayan O6- metilguanin DNA metiltransferaz (MGMT) geni promoter metilasyon durumunun prevalansı ve bu prevalansın tanımlanan iki immunofenotiple ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: DBBHL tanılı 101 olgu immunohistokimyasal olarak bcl6/ CD10/ MUM1 ekspresyon durumlarına göre, GCB ve non-GCB immunofenotipleri altında sınıflandırıldı. Bcl2, bcl-xl, bax, bak ve bid'i içeren apoptozla ilişkili proteinlerin ekspresyon durumu ve proliferasyon indeksi (Ki67) immunohistokimyasal analizle belirlenirken, apoptotik indeks TUNEL yöntemiyle belirlendi. MGMT promoter metilasyon analizi gerçek-zamanlı PCR ile yapıldı.

Bulgular: İmmunofenotip profillerine göre, 29 (28.7%) olgu GCB ve 72 (71.3%) olgu non-GCB profili olarak sınıflandırıldı. Proliferasyon indeksi, GCB immunofenotipli olgularda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.011$). Bcl6 ekspresyonu ile bcl2 ekspresyonu ($r=0.226$, $p=0.023$), apoptotik indeks ($r=0.272$, $p=0.006$) ve proliferasyon indeksi ($r=0.515$, $p<0.001$) arasında pozitif korelasyon belirlenirken; bax ekspresyonu ($r=-0.221$, $p=0.027$) arasında negatif korelasyon saptandı. MUM1 ekspresyonu ile bcl-xl ($r=0.295$, $p=0.003$), bid ($r=0.313$, $p=0.002$), apoptotik indeks ($r=0.341$, $p<0.001$) ve proliferasyon indeksi ($r=0.330$, $p=0.001$) arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. MGMT promoter metilasyon analizi toplam 95 olguda değerlendirildi ve MGMT promoter metilasyon prevalansı %32.6 olarak belirlendi. MGMT promoter metilasyon profili gösteren bu olguların 6'sının (%22.2) GCB immunofenotipine ve 25'inin (%36.8) non-GCB immunofenotipine ait oldukları belirlendi. MGMT promoter metilasyonu ile GCB ve non-GCB immunofenotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Aynı zamanda, MGMT promoter metilasyonu ile apoptozla ilişkili proteinlerin ekspresyonu, proliferasyon indeksi ve apoptotik indeks arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmedi ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışma verileri, Bcl6 ekspresyonunun GCB immunofenotipinde yüksek proliferasyon indeksinden

sorumlu olabileceğini ve DBBHL heterojenitesini yansıtabileceği şekilde MGMT promoter metilasyon durumu ile DBBHL immunofenotipleri arasında bir ilişkinin olmadığını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Lenfoma, apoptoz, proliferasyon, metilasyon, MGMT

S-25 Hematopatoloji

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALARDA FİSH YÖNTEMİ İLE BCL-2, BCL-6 VE MYC İÇEREN TRANSLOKASYONLARIN VE MYC GEN KOPYA SAYILARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN ANALİZİ

Nalan Akyürek¹, Ayşegül Üner²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) farklı klinik, morfoloji, immünfenotip, sitogenetik ve moleküler özellikleri olan heterojen bir grup lenfoid neoplazidir. DBBHL'lı hastaların klinik gidişleri ve tedaviye cevaplarını saptamada yeni prognostik belirleyicilere gerek vardır. Ayrıca lenfoid neoplaziler için Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 sınıflamasına göre BCL-2, BCL-6 ve MYC genindeki translokasyonların tayini lenfomaların kategorizasyonunda önem taşımaktadır. Bu çalışmada DBBHL'larda BCL-2, BCL-6 ve MYC rearanjmanları ve MYC gen kopya sayılarındaki değişikliklerin sıklığı ve klinikopatolojik özellikleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Gazi Üniversitesi ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 2001-2009 yılları arasında tanı alan 265 olgu doku mikroyarray yöntemi ile incelendi. DBBHL olguları immünhistokimyasal olarak CD10, Bcl-6 ve Mum-1 antikorları ile germinal merkez B hücre (GCB) ve aktive B hücre (ABC) benzeri fenotiplere ayrıldı. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile rearanjmanlar ve gen kopya sayılarındaki değişiklikleri saptamak için BCL-2, BCL-6 and MYC FISH DNA split sinyal problemleri (Dako, Danimarka) kullanıldı. Pearson ki-kare ya da Fisher's exact testi ile istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: DBBHL olgularının ortama %47'si GCB ve %53'ü ABC benzeri fenotipte idi. BCL-2 rearanjmanı %15 (39/265), BCL-6 rearanjmanı %28 (75/265), MYC rearanjmanı %5 (14/265) ve MYC geni kopya sayısında artış %15 (40/265) olguda saptandı. BCL-2, BCL-6 ve MYC rearanjmanları ve MYC gen kopya sayısında artış ile GCB ve ABC fenotipleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Çift translokasyon olguların %3'ünde mevcuttu; eş zamanlı BCL-2/MYC rearanjmanı 5 olguda ve BCL-6/MYC rearanjmanı 3 olguda saptandı. Bunlardan bir tanesinde ise BCL-2/BCL-6/MYC genlerini içerecek şekilde üçlü translokasyon saptandı.

Sonuç: DBBHL'larda en sık BCL-6 rearanjmanı bulunmaktadır. Özellikle agresif lenfomalarda FISH testi ile BCL-2, BCL-6 ve MYC genindeki anormalliklerin tayini Burkitt lenfoma ve DBBHL arasında özellikler taşıyan ara kategorideki lenfomaların saptanmasını ve yüksek riskli hastaların tedavilerinin yönlendirilmesinde yarar sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Diffüz büyük b hücreli lenfoma, bcl-2, bcl-6, myc, rearanjman, fish,

S-26 Hematopatoloji

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALARDA EBV SIKLIĞI VE SINIFLAMA İLE İLİŞKİSİ

Ayşegül Üner¹, Nalan Akyürek², Samir Abdullazade¹, Nüket Üzümlü¹, Arzu Sağlam¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: Diffüz Büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ülkemizde en sık rastlanan lenfoma tipidir. Bu grupta son yıllarda yapılan morfolojik, biyolojik ve klinik çalışmalarla morfolojik varyantlar, moleküler ve immünohistokimyasal alt gruplar ve özel hastalık antiteleri belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nce (DSÖ) 2008 yılında yayınlanan Hematopoetik ve Lenfoid Doku Tümörlerinin Sınıflamasında DBBHL'lar ile ilgili yeni alt tipler ve klinik antiteler tanımlanmıştır. Bu tanımlamalarda özellikle tümör lokalizasyonu, hastanın immün statüsü ve tümör hücrelerinde EBV varlığının önemi vardır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma kapsamında son on yıl içinde GÜTF ve HÜTF Patoloji Anabilim Dallarında tanı almış 375 DBBHL olgusu yeniden değerlendirilmiştir. Bu olgulara ait bloklardan 1mm çaplı iğneler kullanılarak temsili korlar elde edilerek doku dizinleri hazırlanmıştır. Hazırlanan bloklardan elde edilen kesitlere EBV varlığını saptamak amacıyla EBER insitu hibridizasyon (Ventana) çalışması yapılmıştır.

Sonuç ve Yorum: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 6 ile 83 arasında değişmekteydi. Değerlendirilebilen olgulardan toplam 14 tanesinde EBV pozitifliği saptandı. Bu olgulardan 3 tanesi primer SSS lenfoması, 3 tanesi Burkitt benzeri özellikler gösteren DBBHL idi. Geri kalan 8 olgu yeni DSÖ Sınıflaması kriterlerine uygun olarak Yaşlıların EBV+ Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoması olarak sınıflandırıldı ki, bu çalışmaya alınan vakaların yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, EBV, insitu hibridizasyon

S-27 Endokrin Patoloji

BETHESDA RAPORLAMA SİSTEMİ İLE TANI VERİLMİŞ TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİOPSİLERİ İLE AYNI OLGULARIN OPERASYON MATERYALLERİNİN PATOLOJİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hülya Haksever¹, Mehmet Haksever², Şükran Akgedik¹, Nuran Süngü¹, Canan Altunkaya¹, Hesna Müzeyyen Astarıcı¹, Hüseyin Üstün¹

¹S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²S.B. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Toplumda oldukça sık karşılaşılan ve büyük bir kısmının benign olduğu tiroid nodüllerini malign olanlardan ayırarak

hastayı gereksiz cerrahi bir girişimden korumak konusunda biz patoloğlara da önemli bir sorumluluk yüklenmektedir.

Dr. Andrea Abati önderliğinde NCI (National cancer institute)'ın 2006 yılında organizasyonunu üstlendiği multidisipliner bir yaklaşımla başlatılan "bilimsel verileri derlemek, deneyimleri paylaşmak, multidisipliner bir bakış sağlamak, ortak bir yaklaşım oluşturmak, eğitim süreci başlatmak ve bilginin tıp çalışanları ve halk arasında dağılımını sağlamak" misyonunu bizler de kurumumuzda üstlenerek bu çalışmayı yaptık ve sürdürmekteyiz.

Amacımız bu yeni "BETHESDA RAPORLAMA SİSTEMİNİN" kullanılabilirliğini ve etkinliğini ortaya koymak. Ağustos 2008-Nisan 2009 arasında kliniğimize gelen 1995 TİİAB(Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biopsisi) ile tiroid operasyonu sonucu spesmen raporlarına ulaşılan 152 olgu değerlendirilmeye alındı.

Sensitivite (%)=75.0, Spesivite (%)=94.0, Yalancı Negatiflik Oranı=5.1, Yalancı Pozitiflik Oranı=25.0, Doğruluk (accuracy)=91.4, Yeterlilik oranı %76,8 (Tanısal olmayan oranı %23,2) olarak bulundu.

Bethesda Raporlama Sisteminde öngörülen sonuçlar ile çalışmamızın sonuçlarını karşılaştırdığımızda;

Benign Kategori; öngörülen malignite riski <%1 / Çalışmamızda %5.1,

Önemi belirsiz atipi %5-10 / %0

Foliküler neoplazi şüphesi %20-30 / %16

Malignite şüphesi %50-75 / %63,6

Malign %100 / %100 oranlarını elde ettik.

İİAB'de "Bethesda Raporlama Sistemi" ile tanı verilen ilk 8 aylık bulgularımız, mevcut literatürle ve bahsi geçen organizasyonun öngördüğü sonuçlarla büyük ölçüde benzerlik göstermektedir.

Bu sistem ile TİİAB raporlanırken bir standardizasyon sağlanmış, tanı kalabalıklığı ve karmaşıklığı azalmıştır, kısacası herkes aynı dili kullanmaya başlamıştır.

Anahtar Sözcükler: Tiroid, İİAB, Bethesda

S-28 Dermatopatoloji

MELANOSİTİK LEZYONLARDA BRAF V600E MUTASYON DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasan Aktuğ Şimşek¹, Aptullah Haholu¹, Zafer Küçükodacı¹, Nesimi Büyükbabani², Mehmet Akif Çiftçioglu³, Hüseyin Baloglu¹

¹GATA HEH, Patoloji Servisi-İstanbul

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı-İstanbul

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı-Antalya

Mitojenle aktive protein kinaz (MAPK) yolu fizyolojik durumlarda sinyalleri hücre yüzeyinden nükleusa ileterek hücre büyümesini, yaşamasını ve göçünü düzenler. MAPK yolunun bozukluğu, melanoma gibi birçok kanserde saptanmıştır. MAPK yolunun önemli genlerinden biri BRAF'dır. Bu yolak fizyolojik durumlarda mitojenler, büyüme faktörleri ve sitokinlerle aktive olarak hücrenin büyümesini, yaşamını sürdürmesini ve farklılaşmasını düzenler. BRAF geninin aktive edici mutasyonları melanomlarda en sık görülen genetik değişikliktir. Bu mutasyonlardan en sık

görüleni de V600E nokta mutasyonudur (>%90).

Bu çalışmada GATA HEH Patoloji Servisinden tanı almış 50 primer kutanöz melanoma, 10 displastik nevüs, 30 benign melanositik nevüs (kompound, junctional, intradermal); Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalından tanı almış 23 melanoma; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalından tanı almış 14 melanoma olgusuna ait olmak üzere toplam 87 melanoma, 10 displastik nevüs ve 30 benign melanositik nevüse ait parafin bloklar retrospektif olarak incelenmiştir. Parafin blokların her birinden 10 µm'lik 3 kesit alınarak DNA ekstraksiyonu yapılmıştır. Mutasyon varlığını göstermeye yönelik olarak seçilen primerler (F1: 5'-TGCTTGCTCTGATAGCA 3', F2: 5'-TGGTCTTAGCTACAGA 3'R: 5' CTAGTAACCT-CAGCAGCA 3') kullanılarak sekans spesifik PCR tekniği kurgulanmıştır. Pozitif ve negatif analitik kontrollerle birlikte, biri mutasyon alanını içeren 15. _ekzonu (F1R: 241bç), diğeri BRAF mutasyonu varlığında daha kısa bir segmenti gösteren (F2R: 141bç) ampikonlar için elektroforez plak görüntüleri değerlendirilmiştir. F2R kombinasyonunda 141 bç'lik bantın varlığı BRAF V600E mutasyonu için yeterli görülmüştür.

Çalışmamızda primer kutanöz melanomların %97'sinde (84/87), displastik nevüslerin %90'ında (9/10) ve benign melanositik nevüslerin %96'sında (29/30) BRAF V600E mutasyonunun varlığı gösterilmiştir.

Melanositik lezyon spektrumunda yer alan lezyonlarda morfolojiden bağımsız olarak, yüksek oranlarda BRAF V600E mutasyonunun saptanması, BRAF'ın melanositik proliferasyonların patogenezinde erken dönemde oluşan bir mutasyon olduğunu göstermektedir. Morfolojik farklılıklar da dikkate alındığında, bu mutasyonun tek başına melanoma gelişimi için yeterli olmadığı ve melanomaların moleküler patogenezinde BRAF dışında başka değişikliklerin de olması gerektiği anlaşılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Braf v600e mutasyonu, MAPK yolağı, PCR, melanositik lezyon

S-29 Dermatopatoloji

VEZİKÜLOBÜLLÖZ DERMATİTLERDE KLİNİK TANI-HİSTOPATOLOJİK TANI UYUMU: ALTIN STANDART DİREKT İMMUNFLORESAN MİKROSKOPİ

Banu Lebe, Uğur Pabuçcuoğlu, Gülen Gül, Selen Seyrek

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Vezikülobüllöz dermatitlerde direkt immunfloresan (DIF) inceleme kesin tanıya ulaşmada altın standarttır. Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında Mayıs 2005 ve Mayıs 2009 arasında tanı alan 197 vezikülobüllöz dermatit olgusu alınarak, klinik ön tanı-histopatolojik tanı uyumları, DIF bulguları standart alınarak değerlendirilmiştir. 0-89 yaş aralığında bulunan (mean: 54,34, median: 56,00) 197 olgunun 99 u kadın (%50.3), 98 i erkektir (%49.7). Toplam 197 biyopsinin 66'sı büllöz pemfigoid (BP), 58'i dermatitis herpetiformis (DH), 51'i pemfigus vulgaris (PV), 13'ü pemfigus foliaceus (PF), 5'i epidermolisis büllösa (EPB), 'si lineer IgA büllöz dermatozu (LIGA), 1'i Grover (GH) ve 1'i Hailey-Hailey hastalığı (HH)

klinik tanılarına sahiptir. Bu klinik ön tanı ile gelen biyopsilere ışık mikroskopik inceleme yanı sıra, DIF inceleme de yapılmıştır. DIF inceleme sonucunda, BP olgularında tanı uyumu %37.9, PV'de %58.8, DH'te %5.2, PF'da %53.8, LIGA'da %50, GH'da %100, EPD'da %40 ve HH'da ise %0 bulunmuştur. İstatistiksel analizde Kappa uyumu anlamlı değildir. Klinik ön tanı ve histopatolojik-DIF inceleme uyumu olmayan olguların büyük kısmında nonspesifik süperfisyel perivasküler dermatit paterni saptanmıştır. Bunun dışında ilaç erupsiyonları ve ekzema grubu dermatit tanılarına ulaşılmıştır. Özellikle DH gibi farklı ve hızla değişen klinik tablolar sergileyen vezikülobüllöz hastalıklarda klinik- histopatolojik/DIF tanı uyumu oldukça düşük oranda saptanmıştır. PV olgularında tanı uyumumuz yüksek orandadır.

Anahtar Sözcükler: Vezikülobüllöz dermatit, direkt immunofloresan mikroskopi, tanı uyumu

S-30 Dermatopatoloji

BAZAL HÜCRELİ KANSERLERDE SIKLIĞA BAĞIMLI KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ P27KIP1 VE P57KIP2: BİR İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA

Sabahat Büyükturan, Önder Bozdoğan, Esen Karakaya

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Derinin bazal hücreli kanserleri insanlarda görülen en sık malign tümördür ve tüm deri kanserlerinin %65-70 ini oluşturur. Sıklığına rağmen erken tanı konursa ve uygun tedavi edilirse sonuçlar yüz güldürücüdür.

P27Kip1 ve P57Kip2 hücre döngüsünün kontrolünde yer alan iki önemli siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür. Bazal hücreli kanserlerde bu iki proteinin önemi, dağılımı ve onkogeneze katkısı tam bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı bu iki proteinin bazal hücreli kanserlerdeki önemini ve onkogeneze katkısını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü'nde tanı almış 37 bazal hücreli karsinom, 7 skuamoz hücreli karsinom ve 7 normal deri olgusuna ait parafin bloklardan hazırlanan kesitlerde immünohistokimyasal olarak P27Kip1 ve P57Kip2 ekspresyonları incelenmiştir. Her olguda tümörü temsil eden bir parafin blok seçilerek klasik işaretli septavidin biyotin peroksidaz yöntemi kullanılarak P27Ab-1(DC5-72F6) ve P57 kip-2Ab-3(KP39) primer antikorları uygulandı. Preparatlar iki patolog tarafından değerlendirildi. Her iki antikor için de hem sitoplazmik hem nükleer boyanma pozitif kabul edildi. Nükleer ve sitoplazmik boyanmalar ayrı ayrı değerlendirilerek daha önce tanımlanmış olan H-SCORE yöntemi ile hesaplamalar yapıldı.

Sonuçlar: P27Kip1, 37 bazal hücreli karsinom olgusunun 34'ünde pozitif ve P57Kip2 ise 33'ünde pozitif olarak saptandı. Skuamoz hücreli karsinomların tümünde boyanma izlendi. Her iki protein de bazal hücreli ve skuamoz hücreli karsinomlarda komşuluktaki normal deriye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az eksprese olmaktadır.

Tartışma: Bazal hücreli ve Skuamoz hücreli karsinomlarda

P27Kip1 ve P57Kip2 ekspresyonunun komşuluktaki normal deriye oranla belirgin azalma gösterdiği dikkati çekmiştir. Hücre çoğalmasını denetleyen mekanizmada özel bir görevi olan bu proteinlerin düzeyinin azalmasının, hücrelerin çoğalmasını tetikleyerek, bazal hücreli ve skuamöz hücreli karsinomların onkogeneze katkısı olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler:

S-31 Dermatopatoloji

DERMATOFİBROM, DERMATOFİBROSARKOMA PROTUBERANS VE FİBROSARKOMATÖZ TRANSFORMASYON GÖSTEREN DERMATOFİBROSARKOMA PROTUBERANS TANISINDA STROMELYSİN 3, APOLİPOPROTEİN D VE CD34 İMMUNOHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLERİNİN ÖNEMİ

Cansu Karakaş¹, Peyker Temiz², Taner Akalın³

¹Amasya Sabuncuoğlu Şerefettin Devlet Hastanesi

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: Derinin fibrohistiyositik tümörlerinden dermatofibrom (DF) ve dermatofibrosarkoma protuberansın (DFSP) tedavisi ve prognozundaki farklılıklar nedeniyle kesin tanı koymak oldukça önemlidir. Ayrıca prognozu kötü yönde etkileyen DFSP'nin fibrosarkomatöz transformasyonunun (DFSP-FS) tanınması da güçlük yaratabilmektedir. Derinin fibrohistiyositik lezyonlarına kesin tanı koymak ve malign transformasyon alanlarını belirleyebilmek için hematoksilen eozine (HE) ek olarak immunohistokimyasal incelemeler gerekmektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 24 DF, 26 DFSP ve 12 DFSP-FS olgusunun yaş, cinsiyet, çap gibi klinik özellikleri ile histopatolojik özellikleri gözden geçirildi. Formalinle fiks, parafinize kesitlere immunohistokimyasal olarak Stromelysin 3 (ST3), Apolipoprotein D (Apo D) ve CD34 uygulandı.

Sonuçlar: DF, DFSP ve DFSP-FS olgu gruplarında hastanın yaşı, lezyonun yerleşimi ve çapı açısından istatistiksel olarak fark saptandı.

Her üç immun belirleyici, tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma yapmaktaydı. DF ve DFSP grubu arasında, DF ile DFSP-FS grubu arasında ST3 boyanması açısından istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi ($P<0.05$). DF ve DFSP, DF ve DFSP-FS grupları arasında Apo D boyanma oranı istatistiksel olarak farklıydı ($P<0.05$). DF grubu ile diğer iki grubun CD 34 boyanma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı ($P<0.05$) iken DFSP grubu ile DFSP-FS grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($P>0.05$).

Tartışma: Derinin fibrohistiyositik lezyonlarında, lezyonun gövdede yerleşmesi, büyüyük çap, ileri yaş malignite lehinedir. Histopatolojik olarak subkutan dokuda bal peteği tarzında infiltrasyon, belirgin storiform patern ya da balık sırtı paterninde uzun demetler şeklindeki dizilim, epidermiste atrofi ve sağlam bir dermal zon bırakmaksızın epidermise kadar uzanım, yüksek mitotik oran maligniteye yönelik kriterlerdir.

Çalışmamızda rutinde yaygın olarak kullanılan CD 34'ün halen güvenilirliğini koruduğu, CD 34'e ek olarak uygulanacak Apo D ve ST3'ün derinin fibrohistiyositik lezyonlarında benign ve malign lezyonlar arasındaki ayırıcı tanıda yarar sağlayacağı sonucuna varılmıştır. Malign lezyonlar (DFSP ve DFSP-FS) arasındaki ayırıcı tanı ya da DFSP'lerdeki içindeki FS alanlarının saptanması için bu immunohistokimyasal belirleyicilerin hiçbirisi tam anlamıyla yardımcı olamamaktadır. Fibrosarkomatöz değişimin tanısı, hâlâ HE boyalı kesitlerdeki histopatolojik bulgulara dayanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Dermatofibrom, dermatofibrosarkoma protuberans, fibrosarkomatöz transformasyon, stromelysin 3, apolipoprotein d, CD34

S-32 Dermatopatoloji

DERMATOFİBROM, DERMATOFİBROSARKOMA PROTUBERANS VE FİBROSARKOMATÖZ TRANSFORMASYON GÖSTEREN DERMATOFİBROSARKOMA PROTUBERANS LEZYONLARININ PATOGENEZİNİN AÇIKLANMASINDA P53, P16, P21, P27 VE KI-67 PROLİFERASYON İNDEKSİNİN YERİ

Peyker Temiz¹, Cansu Karakaş², Taner Akalın³

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

²Amasya Sabuncuoğlu Şerefettin Devlet Hastanesi

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: Çalışmamızda derinin fibrohistiyositik tümörlerinden dermatofibrom (DF) ve dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) ve fibrosarkomatöz transformasyon gösteren DFSP'nin (DFSP-FS) patogenezinde p53, p16, p21, p27 gen değişimlerinin rolünü belirleyebilmek, bu immunohistokimyasal belirleyicilerin ayırıcı tanıda ve fibrosarkomatöz transformasyon alanlarının belirlenmesinde kullanılabilirliğini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 24 DF, 26 DFSP ve 12 DFSP-FS olgusunun yaş, cinsiyet, çap gibi klinik özellikleri ile histopatolojik özellikleri gözden geçirildi. Formalinle fiks, parafinize kesitlere immunohistokimyasal olarak p53, p16, p21, p27 ve Ki-67 uygulandı.

Sonuçlar: p53 ve Ki-67 proliferasyon indeksi, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ($P<0.05$). Olgu grupları arasında p16, p21, p27 boyanma oranları yönünden fark görülmedi. ($p<0.05$). Çap ve mitoz arasında, çap ile Ki-67 arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı ilişki gözlemlendi ($r=-0.457$).

Tartışma: DF, DFSP ve DFSP-FS olgu gruplarında lezyonun gövde yerleşimli olması, çapının büyük olması, hasta yaşının ileri olması daha çok maligniteyi düşündürmektedir.

Histopatolojik olarak subkutan dokuda bal peteği tarzında infiltrasyon, belirgin storiform patern ya da balık sırtı paterninde uzun demetler şeklindeki dizilim, epidermiste atrofi ve sağlam bir dermal zon bırakmaksızın epidermise kadar uzanım, yüksek mitotik oran maligniteye yönelik kriterlerdir.

DFSP-FS lezyonları daha agresif davranış gösterebilecekleri için yakın izlem yönünden klinisyeni uyarmak üzere rapora "Dermatofibrosarkoma protuberans + Fibrosarkom" ya da "Fibrosarkomatöz değişim gösteren DFSP" yazılmalıdır.

Bulgularımız, fibrohistiyositik lezyonlardaki %5 ve üzerinde p53 değerinin daha yüksek malignite potansiyelini ve özellikle fibrosarkomatöz transformasyonu işaret ettiğini göstermekte, ayrıca fibrosarkomatöz transformasyonun p53 yolundaki mutasyonlarla ilişkili olduğu görüşünü de desteklemektedir.

Bu tümörlerin gelişiminde p16, p21 ve p27'nin rolüne ilişkin bir kanıt elde edilmemiştir.

Yüksek Ki-67 proliferasyon indeksinin DF'lerde görülmeysi, DFSP'lerde ise DF'lerden fazla, DFSP-FS'lerden az olması, Ki-67'nin malignite potansiyelini belirlemede ve fibrosarkom alanlarını saptamada yararlı olacağını düşündürmüştür.

Fibrosarkomatöz değişimin tanısı, hâlâ HE kesitlerdeki histopatolojik bulgulara dayanmakla birlikte yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi (özellikle %25 ve üzeri), belirgin p53 pozitifliği, bu alanların saptanmasında yardımcıdır.

Anahtar Sözcükler: Dermatofibrom, dermatofibrosarkoma protuberans, fibrosarkomatöz transformasyon, p53, p16, p21, p27, Ki-67

S-33 Baş Boyun Patolojisi

LARENGEAL PRENEOPLASTİK LEZYONLARDA DSÖ VE LJUBLJANA SINIFLAMALARINDA GÖZLEMÇİLER ARASI UYUMUN KARŞILAŞTIRILMASI

Sülen Sarioğlu¹, Ünsal Han², Sezer Kulaçoğlu³, Arzu Sungur⁴, İrem Paker⁵, Gülay Özbilim⁶, Yasemin Özlük⁷, Uğur Pabuçcuoğlu¹, Ilgın Karaman¹, Hülya Ellidokuz⁸

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

²Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı YB EAH, I. Patoloji Kliniği

³Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

⁵Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı YB EAH, II. Patoloji Kliniği

⁶Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

⁷İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

⁸Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Preventif Onkoloji

Amaç: Larengeal preneoplastik lezyonların sınıflamasında sınıflamaların hangisinin yararlı ve gözlemciler arası uyum açısından avantajlı olduğu tartışması sürmektedir. Konuya ışık tutmak ve standardizasyon sağlamak amacıyla larengeal preneoplastik lezyonlarda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Ljubljana sınıflaması (LS) ile gözlemciler arası uyumun karşılaştırılması için Türkiye Patoloji Dernekleri Federasyonu Baş Boyun Patolojisi Çalışma Grubu (PDF-BBPÇG) sekiz il ve 11 merkezin katılımı ile 43 larengeal biyopside çalışma başlatmıştır ve toplam 18 gözlemcinin katılımı planlanmaktadır.

Yöntem: Önce farklı kurumlardan katılımcılar seçtikleri Hematoksilen ve Eozin boyalı olgu kesitlerini ve hastalara ait kısa klinik bilgileri posta ile bir merkeze göndermişlerdir ve çalışma seti oluşturulmuştur. Sonra posta yolu ile iletilen olgularda katılımcılar aynı kesitleri inceleyerek DSÖ ve LS'na göre her lezyona tanı vermiştir. İlk etapta yedi katılımcının yorumları değerlendirmeye alınmıştır.

Sonuçlar: Tüm gözlemciler arasında her iki sınıflama göz önüne alındığında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyonlar DSÖ için 5 gözlemci arasında zayıf, LC için ise 4 gözlemci için zayıftır ve diğerleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Gözlemciler arasında her iki sınıflamada da farklılık saptanmıştır (Friedman, sırasıyla p=0,000; p=0,000).

İki gözlemcinin diğerlerinden daha düşük ve bir gözlemcinin diğerlerinden anlamlı olarak daha yüksek skorlar verdiği belirlenmiştir. (Wilcoxon Signed Ranks Test bonferonni düzeltmesi ile, p<0,0024). Yirmi bir karşılaştırmada kappa değerleri DSÖ için 0,19+0,078 (0,03-0,34 arası) ve LS için (sadece 6 katılımcı 15 karşılaştırma ile dahil edilebilmiştir) 0,25+0,059 (0,13-0,32 arası) olarak bulunmuştur. DSÖ ve LS kappa değerleri karşılaştırıldığında LS kappa değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Wilcoxon Signed Rank Test, p=0,025).

Yorum: Bu seride farklı merkezlerden katılımcıların değerlendirmesi ile DSÖ ve LS karşılaştırılmış ve aralarında gözlemciler arası uyumun yeterli olmadığı dikkati çekmiştir. Bazı gözlemcilerin düşük ya da yüksek skorlar verme eğiliminde oldukları gözlenmiştir. LS daha iyi gözlemciler arası uyum sonuçları vermiştir. Çalışmanın 18 katılımcının yorumlarının alınması ile sonlandırılması planlanmaktadır. Bu tür aktivitelerin yapılması ve tartışılması gözlemciler arası uyumu artırabilir.

Anahtar Sözcükler: Larengeal preneoplastik lezyon, Ljubljana sınıflaması, dünya sağlık örgütü sınıflaması, gözlemciler arası uyum

S-34 Baş Boyun Patolojisi

KLASİK LARİNKS KARSİNOMU(SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM)NDA EOZİNOFİL İNDEKS NODAL METASTAZ İLİŞKİSİ

Demet Ettit¹, Bengü Günay Yardım¹, İbrahim Çukurova², Seçil Arslanoğlu³, Ümit Bayol¹

¹T. C. S. B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

²T. C. S. B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği

³T. C. S. B. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Kulak Burun Boğaz Kliniği

Amaç: Çalışmamızda boyun disseksiyonu uygulanmış, nodal durumu histopatolojik olarak belirlenmiş olgularda tümör içi ve tümöre komşu alanlarda eozinofil sayısı ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çeşitli modalitelerde kısmi ya da total larenjektomi ve boyun disseksiyonu uygulanmış 100 olgu çalışma kapsamına alındı. Tümörle ilişkili eozinofil sayıları (TİDE) için kesin bir sınır değer olmaması nedeni ile olgular 3 farklı kategoride rastgele belirlenmiş 3 farklı sınır değere göre gruplandırıldı. Larenjektomi materyallerinde TİDE için 10 büyük büyütme alanındaki eozinofil sayılarına göre 3 kategori (I, II, III) ve sınır değerler (A, B, C) I A 0-10 arası, IB 11-29 arası, IC 30 ve üstü, II A 0-20 arası, IIB 21-39 arası, IIC 40 ve üstü, IIIA 0-30 arası, IIIB 31-49 arası, IIIC 50 ve üstü olarak belirlendi. Eozinofil sayılarının metastatik ve nonmetastatik

grupta dağılımları ve tümörün diferansiasyonu ile ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 100 olgudan 45'i iyi, 50'si orta, 5'i az diferansiye invaziv squamöz hücreli larinks tümörü idi. 34 olguda en az 1 lenf nodunda metastaz saptandı. Tümör ve tümöre komşu alanlarda 10 büyük büyütme alanında en az 1, en fazla 138 eozinofil sayıldı. Metastazsız 66 olgu 3 farklı kategoride değerlendirildiğinde IA kategorisinde 16, IB'de 18, IC'de 32 olgu, IIA'da 27, IIB'de 16, IIC'de 23 olgu, IIIA'da 34, IIIB'de 11, IIIC'de 21 olgu belirlendi. Lenf nodu metastazlı 34 olgu arasında IA kategorisinde 7, IB'de 12, IC'de 15 olgu, IIA'da 14, IIB'de 8, IIC'de 12, IIIA'da 19, IIIB'de 7, IIIC'de 8 olgu saptandı. Eozinofil sayıları ile lenf nodu metastazı ve tümör diferansiasyonu ilişkisi istatistiksel olarak (Pearson Chi-Square) karşılaştırıldığında anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Larinksin skuamöz hücreli karsinomlarında lenf nodu metastazlı olgularda metastazsızlara oranla eozinofil sayısında artış izlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olmakla birlikte lenf nodu metastazını öngörmeye eozinofil sayısını belirlemenin yararlı histolojik bir kriter olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Larinks, skuamöz hücreli karsinom, eozinofil

S-35 Nöropatoloji

GLİAL TÜMÖRLERDE AYIRICI TANIDA MOLEKÜLER YÖNTEMLERİN YERİ

Ayşe Özgün¹, Aylin Okçu Heper¹, Serdar Ceylaner², Esra Erden¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

²Intergen Genetik Merkezi, Ankara

Giriş ve Amaç: Patoloji rutininde glial tümörlerin ayırıcı tanısında sadece morfolojik kriterlere dayanarak oligodendroglioma ve astrositoma ayırımının yapılamadığı olgular bulunmaktadır. Oligodendroglioma'lar genellikle astrositoma'lara göre daha iyi prognozlu olarak bilinmektedir. Ayrıca bu iki grup tümörün tedavi protokolleri de farklılık göstermektedir. Bu çalışmada 1p/19q delesyonunun (LOH) glial tümörlerin ayırıcı tanısında rutin kullanımdaki yerinin ve değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: 68 primer glial tümör olgusunda (15 grade II oligodendroglioma, 15 grade III anaplastik oligodendroglioma, 8 grade I pilositik astrositoma, 7 grade II astrositoma, 8 grade III anaplastik astrositoma, 11 glioblastoma) HE kesitlerde histopatolojik değerlendirme ve grade'lendirme yapılmıştır. Fluoresan in situ hibridizasyon yöntemiyle 1p/19q durumu araştırılmıştır. FISH sonuçları patolog ve genetikçi tarafından çift kör olarak değerlendirilerek, histopatolojik tanı grupları arasında karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar:

- 1p/19q kodelesyonu serimizdeki astrositik tümörlerin hiçbirinde saptanmamıştır.
- Oligodendroglioma olgularımızın %73'ünde (22/30) 1p ve/veya 19q LOH tespit edilmiştir. Bunların %82'sinde (18/22) 1p/19q kodelesyonu bulunmaktadır. 1p/19q

kodelesyon varlığı durumunda olgu oligodendroglioma lehinde değerlendirilmelidir.

- Bu çalışmada 1p/19q LOH'unun araştırılmasının oligodendroglioma ve astrositoma ayırıcı tanısında morfolojik tanı kriterlerine herhangi bir üstünlüğünün olmadığı izlenmiştir. Ancak 1p/19q LOH'u araştırılmasının, çok küçük stereotaksik biopsilerde glial görünümdeki bir tümörde oligodendroglioma ve astrositoma ayırıcı tanısında katkısı olacağı düşünülmüştür.

- 1 glioblastoma olgusunda 1p LOH'u saptanmıştır. Bu olgunun HE boyalı kesiti yeniden incelendiğinde, tümörde oligodendrogliyal komponentin eşlik ettiği tespit edilmiştir. Bu nedenle anaplastik morfolojideki bir tümörde 1p veya 19q'nun tek başına LOH'u durumunda tümörün oligodendroglioma komponenti içerdiği düşünülerek yaklaşımda bulunulmalıdır.

- 1p/19q LOH araştırılmasında genetikçi ve patolog uyumluluğu %91 (58/65) olarak saptanmıştır. Uyumluluk bulunmayan olgular poliploid ya da monozomik hücrelerden zengin tümörlerdir.

Yorum: Bu çalışmada 1p/19q LOH'unun araştırılmasının oligodendroglioma ve astrositoma ayırıcı tanısında morfolojik tanı kriterlerine herhangi bir üstünlüğünün olmadığı izlenmiştir. Glial tümörlerde FISH yöntemiyle 1p/19q değerlendirmesi, özellikle çok küçük stereotaksik biopsilerde, anaplastik görünümdeki bir glial tümörde ayırıcı tanıda katkıda bulunabilir. Özellikle poliploid ya da monozomik tümörler söz konusu olduğunda LOH değerlendirilmesinde patoloğun genetikçiden yardım almasının faydalı olacağı düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Oligodendroglioma, astrositoma, 1p/19q LOH, FISH

S-36 Nöropatoloji

GLİAL TÜMÖRLERDE GRADE'LENDİRMEDE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLERİN YERİ

Ayşe Özgün, Aylin Okçu Heper, Esra Erden

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Patoloji rutininde glial tümörlerin grade'lemesi rutin HE boyalı kesitlerin incelenmesi ile yapılmaktadır. Ancak olguların bir kısmında bu inceleme yöntemi ile grade'lendirmede sorunlar yaşanmaktadır. Bu çalışmada p53 ve EGFR "overekspresyonu" ile Ki-67 proliferasyon indeksinin glial tümörlerin grade'lendirilmesindeki yerinin ve değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: 68 primer glial tümör olgusunda (15 grade II oligodendroglioma, 15 grade III anaplastik oligodendroglioma, 8 grade I pilositik astrositoma, 7 grade II astrositoma, 8 grade III anaplastik astrositoma, 11 glioblastoma) HE boyalı kesitlerde histopatolojik değerlendirme ve grade'lendirme yapılmıştır. Bunlarda immünohistokimyasal olarak GFAP (glial fibrillary acidic protein) ekspresyonu araştırılarak tümörlerin glial natürü ispatlanmıştır. İmmünohistokimyasal yöntemlerle p53, EGFR ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksleri araştırılmıştır.

İmmünohistokimya sonuçları histopatolojik gruplar ve farklı grade'ler arasında karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar:

- Oligodendroglioma ve astrositoma'larda %10'nun üzerinde Ki-67 değerinin ve %5'in üzerinde p53 ekspresyonunun birlikteliğinin saptanmasının anaplastik glial tümör tanısı lehinde olduğu tespit edilmiştir.

- p53 ekspresyonu grade II ve grade III oligodendroglioma'larda diffüz astrositoma'lardan anlamlı olarak daha düşük oranlarda bulunmuştur. Bu durumun nedeninin p53 mutasyonunun astrositik tümör yolağında erken bir değişiklik olması, oligodendroglioma'da ise anaplastik döneme geçişte ve de olguların yalnızca bir kısmında gelişen bir değişiklik olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

- Özellikle stereotaksik biopsilerde pilositik astrositoma ve grade II astrositoma ayırıcı tanısı sorunu yaşandığı durumlarda, p53 ekspresyonunun %2'nin üzerinde olması halinde, bu durum diffüz astrositoma lehinde bir bulgu şeklinde değerlendirilmelidir.

- Oligodendroglioma'larda Ki-67 değeri grade ile korele olarak artmaktadır.

- Glioblastoma olgularımızın %82'sinde Ki-67 proliferasyon indeksi %20'nin üzerindedir. Materyal miktarının küçük olması nedeni ile tanısal sorun yaşanan stereotaksik biopsilerde Ki-67 oranına bakılması glioblastoma tanısı için faydalı olabilir.

- EGFR overekspresyonu oligodendroglioma'ların %33, astrositik tümörlerin %12'sinde saptanmıştır.

- EGFR overekspresyonu oligodendroglioma grade III olguların %40'ında, grade II olguların ise %27'sinde saptanmıştır.

- EGFR grade I ve grade II astrositoma olgularında ekspresyon edilmemektedir. Grade III olgulardan 1'inde, glioblastoma olgularının %27'sinde overekspresyon saptanmıştır.

Yorum: Glial tümörlerde immünohistokimyasal olarak p53, Ki-67 ve EGFR'nin birlikte değerlendirilmesinin tümörlerin grade'lendirilmesinde faydalı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Glial tümörler, p53, EGFR, Ki-67, GFAP

S-37 Nöropatoloji

GLIAL TÜMÖRLERDE PARATİROİD HORMON-RELATED PROTEİN, Kİ-67 VE P53 PROTEİN EKSPRESYONUN ÖNEMİ

Nagihan Yalçın¹, Bahar Baltalarlı², Nilay Şen Türk¹, Hülya Tosun¹, Bayram Çırak³, Erdal Coşkun³, Neşe Çallı Demirhan¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Paratiroid hormon-related protein (PTHrP), normal ve malign dokularda ekspresyon edilir. Hücre büyümesi, differansiasyonu ve proliferasyonunda rol oynar. Hiperkalsemi ile birlikte ya da hiperkalsemi olmaksızın da ekspresyon edilir. Astrositomlarda, medulloblastomda ve menenjiomda varlığı gösterilmiştir. Glial tümörlerde prognostik önemi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmadaki

amacımız, glial tümörlerde PTHrP ekspresyonu ile derece, ki-67 ve p53 arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

Materyal Metod: Pilositik astrositom 7, düşük dereceli diffüz astrositom 9, anaplastik astrositom 5, glioblastom 26, gliosarkom 11, oligodendrogliom 2, anaplastik oligodendrogliom 2 olgudan oluşan 62 glial tümör immünohistokimyasal olarak boyandı.

Bulgular: Olgular 28 kadın, 34 erkekten oluşmaktaydı. Yaşları 3 - 86 arasında değişmekte olup, ortalama 49.23±21.34; 48 olguda değerlendirilen ki-67 proliferatif indeksi %0-80 arasında değişmekte olup ortalama 20.75±24.05; 57 olguda değerlendirilen p53 protein %0-95 arasında değişmekte olup, ortalama 23.07±28.84 idi. PTHrP ekspresyonu glial dokuda 22 olguda (%34.9) skor 0; 32 (%50.8) olguda skor 1; 7 (%11.1) olguda skor 2; 1 olguda (%1.6) skor 3 saptandı. PTHrP ekspresyonu vasküler alanlarda 33 olguda (%52.4) skor 0; 24 (%38.1) olguda skor 1; 5 (%7.9) olguda skor 2 bulundu. Kruskal-Wallis testi ile tümör derecesi ile PTHrP ekspresyonu arasında hem glial hem vasküler alanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Sırasıyla p=0,001 ve p=0,005 bulundu. Glial dokuda tümör alanlarında PTHrP ekspresyonu ile ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,006). Glial dokuda tümör alanlarında PTHrP ekspresyonu ile p53 protein arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,045). Vasküler alanlarda PTHrP ve P53 protein ekspresyonu arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark saptandı (p=0,049). Takipleri bulunan glioblastom olgularının Kaplan Meier ile yapılan sağkalım incelemesinde, vasküler alanlarda PTHrP ekspresyonu ile sağkalım arasında anlamlı istatistiksel olarak fark bulundu (p=0,03).

Sonuç: Derece ile PTHrP ekspresyonu arasında derece arttıkça PTHrP ekspresyonun arttığını gösteren ilişki saptanmıştır. Glial tümör alanlarında PTHrP ekspresyonu arttıkça P53 protein ekspresyonun ve ki-67 proliferasyon indeksinin arttığı görülmüştür. Glioblastom olgularında vasküler alanlarda PTHrP ekspresyonu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Paratiroid hormon-related protein, Ki-67, p53, glial tümör

S-38 Pediatrik Patoloji

ÇÖLİAK HASTALIĞINDA ENTEROSİT APOPİTOZU: PATOGENETİK ÖNEMİ NEDİR?

Özge Ertener, Serap Cilaker Mıcılı, Candan Özoğul, Erdener Özer

D. E. Ü. T. F. Patoloji Anabilim Dalı

Çöliak Hastalığı insidansı 250: 1-500: 1 olan, çocukluk çağının önemli bir hastalığıdır. Bu hastalığın patogenezinde ince barsak villuslarını döşeyen epitelyumda morfolojik değişiklikler yer almakta ve karakteristik bir morfolojik bulgusu olan villöz atrofinin artmış enterosit apoptozuna bağlı geliştiği bildirilmektedir. Bu çalışmanın amacı Çöliak hastalığında görülen enterosit apoptozunun patogenetik önemini vurgulamak ve hastalığın Marsh sınıflandırması ile

korelasyonunu ortaya koymaktır. Bu çalışmaya 32 Çöliak hastasına ve 22 kontrol hastasına ait, toplam 54 duodenum biyopsi örneği dahil edilmiştir. Çöliak olguları Marsh sınıflamasına göre yeniden değerlendirilmiştir. TUNEL boyaması yapılarak randomize seçilen 5 büyük büyütme alanında (BBA) sayılan apoptotik hücre sayısı ile enterosit apoptosis indeksi (EAI) belirlenmiştir. İstatistiksel olarak Mann Whitney U testi kullanılarak, EAI'nin, kontrol ve hasta grubu yanısıra atrofi, dereceleri arasındaki ilişkisi değerlendirilmiştir. Hastalık grubunun 10'unda (%31.2) atrofi saptanmaz iken, 11'inde (%34.375) parsiyel, kalan 11 olguda (%34.375) ise komplet atrofi bulunmuştur. Yeterli doku içermeyen 4 hastada, EAI optimal olarak ölçülemediğinden, bu dokular çalışma dışı kalmıştır. EAI, kontrol grubunda ortalama 6.7 iken, hasta grubunda 30.7 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı fark vardır ($p<0.001$). EAI atrofi olmayan olgularda ortalama 21.7 olarak saptanmıştır. Komplet atrofi ile parsiyel atrofi arasında, EAI yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.009$). EAI ortalaması parsiyel atrofilili olgularda 23.0 iken, komplet atrofilili olgularda 48.3 tür. Sonuç olarak enterosit apoptozu, Çöliak hastalığının patogenezinde rol oynayan önemli bir olaydır ve villöz atrofinin derecesi ile ilişkilidir. Bu nedenle Çöliak hastalığının tedavisinde ya da önlenmesinde antiapoptotik stratejilerin önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Apoptoz, çöliak hastalığı, Marsh sınıflandırması, villöz atrofi

S-39 Pediatrik Patoloji

NÖROBLASTOMLARDA TELOMERAZ AKTİVİTESİNİN BİYOLOJİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

İzgi Üçer, Erdener Özer, Oğuz Altungöz, Gülen Gül, Nur Olgun
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Nöroblastomların farklı klinik davranış ve prognoz göstermelerinin altında yatan mekanizmalar henüz net olarak ortaya konmamıştır. Çalışmamızda bu biyolojik farklılıkta rol oynayan anlamlı parametreleri ortaya koymak amacıyla, nöroblastomlarda telomeraz aktivitesini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dahil edilen, Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Ulusal Tedavi Protokolü ile tedavi alan, 50 primer tümör dokusundan hazırlanan Hematoksilen & Eosin (H&E) boyalı kesitlerde, hücrel differansiyasyon ve mitotik karyotik indeks (MKİ) değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme ile birlikte, hasta yaşı ve NMYC amplifikasyon durumu da göz önünde tutularak, tüm olgularda Shimada sınıflandırmasına göre risk kategorizasyonu yapılmıştır. Olgulara ait kayıtlardan ulaşılabildiği ölçüde 1p delesyonu, evre, sağ kalım, metastaz ve nüks durumları belirlenmiştir. Daha sonra tümör dokularından hazırlanan kesitlere, immunohistokimyasal olarak telomeraz antikoru uygulanmış ve skorlama yapılmıştır. Immunohistokimyasal bulgular ile diğer parametreler arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma kapsamına alınan olguların tanı anındaki yaş ortanca değeri 48 aydır (Aralık: 40 gün-16 yıl). Olguların

21'i (%42'si) kız, 29'u (%58'i) ise erkektir. Histolojik olarak değerlendirilen olguların 19'u (%38) andifferansiye, 14'ü (%28) az differansiye ve 17'si (%34) differansiye nöroblastom olarak saptanmıştır. Olguların 23'ü (%46) düşük, 13'ü (%26) orta, 14'ü (%28) yüksek mitotik karyotik indekse sahiptir. Tüm hastalar arasında 25 olgu (%50) 18 aydan küçük, 16 olgu (%32) 18 ay- beş yaş arası ve dokuz olgu (%18) beş yaş üzeri olarak saptanmıştır. Bu bulgulara göre yapılan Shimada klasifikasyonunda 34 olgu (%68) kötü histoloji ve 16 olgu (%32) iyi histolojili gruba dahil olmuştur. 16 olguda (%32) MYCN amplifikasyonu (>10 kopya) saptanmış, 34 olguda (%68) ise amplifikasyon bulunmamıştır. 1p delesyonu dört olguda teknik nedenlerle değerlendirilememiş, 16 olguda (%34.7) pozitif olarak saptanmıştır. Kalan olgularda ise 1p delesyonuna rastlanmamıştır. Tüm parametreler değerlendirildikten sonra, standart takip edilen olgularda risk sınıflamasına göre 12 olgu (%41,3) düşük riskli, üç olgu (%10,3) orta riskli ve 14 olgu (%48,4) yüksek riskli grupta yer almıştır. Tüm olguların 31'inde (%62) yüksek telomeraz aktivitesi (%90'ın üzerinde tümör hücresi pozitif), geri kalan 19'unda (%38) düşük telomeraz aktivitesi saptanmıştır. Telomeraz aktivitesi ile artmış MKİ ve ileri hastalık evresi arasında da anlamlı ilişki bulunmuş, diğer parametreler ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda ileri evre nöroblastomlarda telomeraz aktivitesinin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Telomeraz aktivitesi, nöroblastomlarda önemli bir kötü prognostik gösterge olabilir.

Anahtar Sözcükler: Nöroblastom, telomeraz

S-40 Pediatrik Patoloji

NÖROBLASTOMLARDA MATRİKS METALLOPROTEİNAZ VE DOKU MATRİKS METALLOPROTEİNAZ İNHİBİTÖR AKTİVİTESİNİN BİYOLOJİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

İzgi Üçer, Erdener Özer, Oğuz Altungöz, Hale Temizkan,
Nur Olgun

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Nöroblastomların farklı klinik davranış ve prognoz göstermelerinin altında yatan mekanizmalar henüz net olarak ortaya konmamıştır. Çalışmamızda bu biyolojik farklılıkta rol oynayan anlamlı parametreleri ortaya koymak amacıyla, nöroblastomlarda matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) ve doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-3 (TIMP-3) ekspresyonlarını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dahil edilen, Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Ulusal Tedavi Protokolü ile tedavi alan, 50 primer tümör dokusundan hazırlanan Hematoksilen & Eosin (H&E) boyalı kesitlerde, hücrel differansiyasyon ve mitotik karyotik indeks (MKİ) değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme ile birlikte, hasta yaşı ve NMYC amplifikasyon durumu da göz önünde tutularak, tüm olgularda Shimada sınıflandırmasına göre risk kategorizasyonu yapılmıştır. Olgulara ait kayıtlardan ulaşılabildiği ölçüde 1p delesyonu, evre, sağ kalım, metastaz ve nüks durumları belirlenmiştir. Daha sonra tümör dokularından hazırlanan kesitlere, immunohistokimyasal

olarak MMP-2 ve TIMP-3 antikorları uygulanmış ve skorlama yapılmıştır. İmmunohistokimyasal bulgular ile diğer parametreler arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma kapsamına alınan olguların tanı anındaki yaş ortanca değeri 48 aydır (Aralık: 40 gün-16 yıl). Olguların 21'i (%42'si) kız, 29'u (%58'i) ise erkektir. Histolojik olarak değerlendirilen olguların 19'u (%38) andifferansiye, 14'ü (%28) az differansiye ve 17'si (%34) differansiye nöroblastom olarak saptanmıştır. Olguların 23'ü (%46) düşük, 13'ü (%26) orta, 14'ü (%28) yüksek mitotik karyotik indekse sahiptir. Tüm hastalar arasında 25 olgu (%50) 18 aydan küçük, 16 olgu (%32) 18 ay- beş yaş arası ve dokuz olgu (%18) beş yaş üzeri olarak saptanmıştır. Bu bulgulara göre yapılan Shimada klasifikasyonunda 34 olgu (%68) kötü histoloji ve 16 olgu (%32) iyi histolojili gruba dahil olmuştur. 16 olguda (%32) MYCN amplifikasyonu (>10 kopya) saptanmış, 34 olguda (%68) ise amplifikasyon bulunamamıştır. 1p delesyonu dört olguda teknik nedenlerle değerlendirilememiş, 16 olguda (%34.7) pozitif olarak saptanmıştır. Kalan olgularda ise 1p delesyonuna rastlanmamıştır. Tüm parametreler değerlendirildikten sonra, standart takip edilen olgularda risk sınıflamasına göre 12 olgu (%41,3) düşük riskli, üç olgu (%10,3) orta riskli ve 14 olgu (%48,4) yüksek riskli grupta yer

almıştır. MMP-2 antikoruna ile olguların 22'sinde (%44) ise tümör stromasında pozitif immüreaktivite var iken, 28'inde (%56) boyanma olmamıştır. MMP-2 aktivitesi ile hücrel differansiasyonda azalma, kötü histoloji grubu, ileri tümör evresi ve metastatik hastalık arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Buna karşın diğer parametreler ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. TIMP-3 ile 46 (%92) olguda tümör stroması ve hücrelerde pozitif immünreaktivite gözlenmiş, geri kalan dört (%8) tanesinde boyanma olmamıştır. TIMP-3 aktivitesi ile hiçbir parametre arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Nöroblastomlarda MMP-2 aktivitesinin andifferansiye tümörlerde artmış olması, kötü histoloji ile arasında olan ilişkiyi, olası anjiogenik rolü ise ileri tümör evresi ve metastatik hastalık riskini açıklamaktadır. Bu nedenle MMP-2 aktivitesinin, nöroblastomlarda önemli bir kötü prognostik gösterge olabileceğini düşünmekteyiz. Buna karşın çalışmamızda, TIMP-3 aktivitesinin nöroblastomlardaki biyolojik davranış üzerine etkisi konusunda, herhangi bir anlamlı sonuç bulunmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Doku matriks metalloproteinaz inhibitörü, matriks metalloproteinaz, MMP-2, nöroblastom, TIMP-3