

TIBBİ PATOLOJİ KONULARI

Doç. Dr. Neslihan KAYA TERZİ

yaz

yayınları

Tıbbi Patoloji Konuları

Editör

Doç. Dr. Neslihan KAYA TERZİ

yaz
yayınları

2025

Tıbbi Patoloji Konuları

Yazar: Doç. Dr. Neslihan KAYA TERZİ

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5547-92-7

Mart 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Kanser Tedavisinde İmmünoterapi Kararında PDL1 Antikorunun Rolü	1
<i>Neslihan KAYA TERZİ</i>	
Tümör Tomurcuklanması	9
<i>Neslihan KAYA TERZİ</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

KANSER TEDAVİSİNDE İMMÜNOTERAPİ KARARINDA PDL1 ANTİKORUNUN ROLÜ

Neslihan KAYA TERZİ¹

1. GİRİŞ

Programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1), immünoinhibitör bir reseptör olup, ilk olarak 1992 yılında Ishida ve çalışma arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (1). İmmünolojik aktivasyon sonrasında PD-1, CD4+ ve CD8+ T hücreleri başta olmak üzere, doğal öldürücü (NK) hücreler, B hücreleri ve monositlerde eksprese edilmektedir (2). PD-1'in hücre yüzeyinde protein düzeyinde ifadesi, uyarımın ardından 24 saat içinde tespit edilebilirken, PD-1 ligasyonu sonucu oluşan işlevsel etkiler, T hücre aktivasyonunu takip eden birkaç saat içerisinde gözlenmektedir (3).

Tümör hücreleri, konak T hücreleri tarafından tanınan antijenleri eksprese etmelerine rağmen, immün sistem tarafından tamamen elimine edilmeleri nadir bir durumdur. Bu yetersizlik, büyük ölçüde tümör mikroçevresindeki bağışıklık baskılayıcı mekanizmalara atfedilmektedir. PD-1, PD-L1 ve PD-L2 olmak üzere iki farklı ligand ile etkileşime girmektedir. Çeşitli tümör tiplerinde, özellikle melanom, glioblastom, akciğer, böbrek, baş ve boyun, mide, kolon, pankreas, meme, serviks ve over kanserlerinde PD-L1 ekspresyonu gözlemlenmiş olup, bu molekülün tümör mikroçevresinde immünoşüpresif sinyallerle iş birliği yaparak bağışıklık sistemini baskıladığı gösterilmiştir (4). PD-L1'in, T hücre proliferasyonu, adezyonu ve sitokin üretimini

¹ Doç. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, neslihanmaya88@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-8184-4691.

inhibe ettiği, ayrıca periferik dokularda T hücre fonksiyonlarını düzenlediği bilinmektedir (5).

PD-1 ve tümör mikroçevresinde eksprese edilen ligandları PD-L1 ve PD-L2, uzun süreli antijen maruziyeti durumunda T hücresi aktivasyonu, immün tolerans ve immünopatoloji arasındaki dengeyi düzenleyebilmektedir. Tümör hücreleri, bağışıklık sisteminin tanıma ve eliminasyon mekanizmalarından kaçınmak amacıyla çeşitli yollarla PD-L1 ekspresyonunu artırabilir. Bu durum, T hücrelerinin yüzeyinde bulunan negatif immün düzenleyici PD-1 ile etkileşime girerek T hücre fonksiyonlarını inhibe etmekte ve tümör hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini ortadan kaldırmaktadır (2).

2. PDL1 ANTİKORUNUN KLİNİKTE KULLANIMI

PD-1/PD-L1 inhibisyonunun terapötik potansiyeli, çoklu immün kontrol noktası inhibitörlerinin (ICI) geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. PD-(L)1 inhibitörleri ile elde edilen klinik sonuçlar, tümör dokusunda PD-L1 ekspresyonunun artışıyla pozitif korelasyon göstermektedir. Ancak, PD-L1 ekspresyonunun klinik önemi, tümör tipine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (6).

PD-L1 ekspresyonunun tespiti ve kantitatif ölçümü için yaygın olarak üç ticari immünohistokimya (İHK) testi kullanılmaktadır: Ventana PD-L1 SP263 testi (SP263), Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx testi (22C3) ve Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testi (28-8). Bu testler, kullanılan antikor klonu, boyama platformu, puanlama algoritması ve PD-L1 pozitifliği için belirlenen eşik değeri açısından farklılık göstermektedir. PD-L1 ekspresyonunu farklı tümör tipleri arasında ve aynı tümör içinde değerlendirmek için çeşitli puanlama algoritmaları uygulanmaktadır. Kavramsal olarak karşılaştırılabilir olmalarına

rağmen, kullanılan test ve endikasyonlara bağlı olarak bu algoritmalar değişkenlik gösterebilmektedir (7,8).

PD-L1 pozitifliği için kullanılan temel puanlama yaklaşımlarından biri Kombine Pozitif Skor (KPS) olup, PD-L1 pozitif hücrelerin (tümör hücreleri [TH], mononükleer lenfositler ve makrofajlar) toplam sayısının, toplam canlı TH sayısına oranının 100 ile çarpılmasıyla hesaplanmaktadır. Güvenilir bir değerlendirme yapılabilmesi için, PD-L1 için boyanmış slaytta en az 100 canlı TH bulunması gerekmektedir. Alternatif olarak, görsel tahmine dayalı bir PD-L1 puanlama algoritması olan Tümör Alanı Pozitifliği (TAP), SP263 testi ile kullanılmak üzere geliştirilmiş ve valide edilmiştir. TAP, PD-L1 pozitif TH'ler ve bağışıklık hücreleri tarafından işgal edilen alanın toplam tümör alanına oranı şeklinde hesaplanmaktadır. Ancak TAP puanlama algoritması, yalnızca araştırma amaçlı olarak SP263 testine özgü şekilde uygulanmaktadır ve diğer PD-L1 testleriyle kullanılmamaktadır (9,10).

KPS ve TAP puanlama algoritmaları arasındaki pratik farklılıkları ele alan bir çalışmada, KPS'nin ortalama 30 dakika, TAP'nin ise 5 dakika içinde tamamlanabildiğini göstermiştir. Hücresel sayım sürecinin karmaşıklığı nedeniyle KPS, zaman alıcı olabilmekte ve rutin cerrahi patoloji pratiğinde yaygın olarak benimsenen desen tanıma ve tahmin yaklaşımlarıyla tam olarak örtüşmemektedir. KPS algoritmasının uygulanması için harcanan ek zamana rağmen, patoloğlar arasında puanlama farklılıkları gözlenmeye devam etmektedir. Buna karşın, TAP puanlamasının karşılaşılabileceği temel zorluklardan biri, karmaşık histolojik yapıya sahip örneklerde tümör alanının kesin olarak belirlenmesidir. Özellikle neoplastik olmayan hücrelerin varlığı, TAP puanlamasının doğruluğunu etkileyebilmektedir (6).

3. PDL1 ANTİKORUNUN TEDAVİDE ROLÜ

İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK), PD-L1 ve PD-1'in inhibisyonu, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) mutasyonlarını taşımayan hastalar için kritik bir tedavi stratejisi haline gelmiştir. Güncel kılavuzlar, tüm tedavi aşamalarında PD-L1/PD-1 inhibitörlerinin (atezolizumab, nivolumab, durvalumab, pembrolizumab ve cemiplimab) tek başına veya kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanımını önermektedir (11).

Erken evre KHDAK'de standart tedavi yaklaşımı, yaklaşık %5'lik bir 5 yıllık sağkalım avantajına rağmen, adjuvan kemoterapidir. Faz III çalışmasında, adjuvan atezolizumabın, tümör hücrelerinin ≥ 1 'inde PD-L1 ekspresyonu bulunan evre II-III KHDAK hastalarında en iyi destekleyici bakım ile karşılaştırıldığında hastalıksız sağkalım (DFS) süresini anlamlı şekilde iyileştirdiğini göstermiştir. Özellikle, PD-L1 ekspresyonu ≥ 50 olan hastalarda sağkalım avantajının daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir (7).

PD-L1 ekspresyonunun belirlenmesi, immünoterapiden fayda sağlayabilecek hastaların tanımlanmasında kritik bir rol oynamaktadır. Bu amaçla, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından VENTANA PD-L1 SP263 İHK testi erken evre KHDAK 'de kullanım için onaylanmıştır. Klinik ortamda yaygın olarak kullanılan PD-L1/PD-1 inhibitörlerine eşlik eden diğer onaylı PD-L1 İHK testleri arasında Dako 22C3 (pembrolizumab), Dako 28-8 (nivolumab), VENTANA SP263 (durvalumab) ve VENTANA SP142 (atezolizumab) yer almaktadır. Her testin farklı klonlar, tespit yöntemleri ve puanlama algoritmaları kullanması, test sonuçlarının karşılıklı değiştirilebilirliği konusunda soru işaretleri doğurmuştur. Bununla birlikte, ileri evre KHDAK'de yapılan önceki

çalışmalar, SP263, 22C3 ve 28-8 testlerinin PD-L1 ekspresyonunun belirlenmesinde yüksek düzeyde uyumlu olduğunu göstermiştir (8).

4. SONUÇ

Anti-PD-1/PD-L1 tedavileri kapsamında, PD-1 reseptörüne yönelik nivolumab ve pembrolizumab adlı iki monoklonal antikör ile PD-L1'i hedefleyen atezolizumab, durvalumab ve avelumab olmak üzere üç monoklonal antikör, FDA tarafından onaylanmıştır. Bu ajanlar, monoterapi veya radyoterapi, kemoterapi ve diğer immünoinhibitörlerle kombinasyonel tedavi olarak farklı endikasyonlarla kullanılmaktadır. CTLA-4'ü hedefleyen tremelimumab ve ipilimumab gibi iki ajan da klinik uygulamada yer almaktadır (12).

Mevcut immünoinhibitör ajanların önemli terapötik başarılarına rağmen, hastaların yaklaşık %70'i bu tedavilere yanıt vermemekte veya direnç geliştirmektedir. Tedaviye yanıt oranı, çoğu solid tümörde %15-30 arasında değişirken, mikrosatelit instabilitesi yüksek (MSI-H) kanserler ve malign melanomda %45-60'a kadar çıkabilmektedir. Bununla birlikte, bu ajanların kullanımı çeşitli advers etkilerle ilişkilidir. KHDAK tedavisinde endokrin, gastrointestinal ve dermatolojik yan etkiler yaygınken, malign melanomda ise dermatolojik, hepatik ve endokrin yan etkiler öne çıkmaktadır. Ayrıca, kanserden sağ kalan bireylerde immün sistem, kardiyovasküler fonksiyonlar, nöroinflamasyon ve obezite üzerindeki uzun vadeli etkileri tam olarak aydınlatılamamış olup, bu alanlar aktif araştırma konuları arasındadır (13).

Dolayısıyla, immünoterapi tedavisi için güvenilir biyobelirteçlerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- 1- Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., & Honjo, T. (1992). Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *The EMBO journal*, 11(11), 3887–3895. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>
- 2- Wang, Q., Liu, F., & Liu, L. (2017). Prognostic significance of PD-L1 in solid tumor: An updated meta-analysis. *Medicine*, 96(18), e6369. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006369>
- 3- Gu, T., Tian, X., Wang, Y., Yang, W., Li, W., Song, M., Zhao, R., Wang, M., Gao, Q., Li, T., Zhang, C., Kundu, J. K., Liu, K., Dong, Z., & Lee, M. H. (2023). Repurposing pentamidine for cancer immunotherapy by targeting the PD1/PD-L1 immune checkpoint. *Frontiers in immunology*, 14, 1145028. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1145028>
- 4- Holder, A. M., Dedeilia, A., Sierra-Davidson, K., Cohen, S., Liu, D., Parikh, A., & Boland, G. M. (2024). Defining clinically useful biomarkers of immune checkpoint inhibitors in solid tumours. *Nature reviews. Cancer*, 24(7), 498–512. <https://doi.org/10.1038/s41568-024-00705-7>
- 5- Franken, A., Bila, M., Mechels, A., Kint, S., Van Dessel, J., Pomella, V., Vanuytven, S., Philips, G., Bricard, O., Xiong, J., Boeckx, B., Hatse, S., Van Brussel, T., Schepers, R., Van Aerde, C., Geurs, S., Vandecaveye, V., Hauben, E., Vander Poorten, V., Verbandt, S., ... Lambrechts, D. (2024). CD4+ T cell activation distinguishes response to anti-PD-L1+anti-CTLA4 therapy from anti-PD-L1 monotherapy. *Immunity*, 57(3), 541–558.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.02.007>

- 6- Klempner, S. J., Cowden, E. S., Cytryn, S. L., Fassan, M., Kawakami, H., Shimada, H., Tang, L. H., Wagner, D. C., Yatabe, Y., Savchenko, A., Salcius, J., Johng, D., Chen, J., Montenegro, G., & Moehler, M. (2024). PD-L1 Immunohistochemistry in Gastric Cancer: Comparison of Combined Positive Score and Tumor Area Positivity Across 28-8, 22C3, and SP263 Assays. *JCO precision oncology*, 8, e2400230. <https://doi.org/10.1200/PO.24.00230>
- 7- Zhou, C., Srivastava, M. K., Xu, H., Felip, E., Wakelee, H., Altorki, N., Reck, M., Liersch, R., Kryzhanivska, A., Oizumi, S., Tanaka, H., Hamm, J., McCune, S. L., Bennett, E., Gitlitz, B., McNally, V., Ballinger, M., McClelland, M., Zou, W., Das Thakur, M., ... Novello, S. (2023). Comparison of SP263 and 22C3 immunohistochemistry PD-L1 assays for clinical efficacy of adjuvant atezolizumab in non-small cell lung cancer: results from the randomized phase III IMpower010 trial. *Journal for immunotherapy of cancer*, 11(10), e007047. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007047>
- 8- Maule, J. G., Clinton, L. K., Graf, R. P., Xiao, J., Oxnard, G. R., Ross, J. S., & Huang, R. S. P. (2022). Comparison of PD-L1 tumor cell expression with 22C3, 28-8, and SP142 IHC assays across multiple tumor types. *Journal for immunotherapy of cancer*, 10(10), e005573. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005573>
- 9- Nasr, S., Haddad, F. G., Khazen, J., Kattan, J., & Trak-Smayra, V. (2023). PD-L1 protein expression by Combined Positive Score (CPS) in patients with muscle invasive or advanced urothelial carcinoma: a single institution experience. *BMC cancer*, 23(1), 817. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11299-y>

- 10- Doroshov, D. B., Wei, W., Gupta, S., Zugazagoitia, J., Robbins, C., Adamson, B., & Rimm, D. L. (2021). Programmed Death-Ligand 1 Tumor Proportion Score and Overall Survival From First-Line Pembrolizumab in Patients With Nonsquamous Versus Squamous NSCLC. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 16(12), 2139–2143.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.032>
- 11- Yu, H., Boyle, T. A., Zhou, C., Rimm, D. L., & Hirsch, F. R. (2016). PD-L1 Expression in Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 11(7), 964–975.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.04.014>
- 12- Vranic, S., & Gatalica, Z. (2023). PD-L1 testing by immunohistochemistry in immuno-oncology. *Biomolecules & biomedicine*, 23(1), 15–25.
<https://doi.org/10.17305/bjbms.2022.7953>
- 13- Ramos-Casals, M., Brahmer, J. R., Callahan, M. K., Flores-Chávez, A., Keegan, N., Khamashta, M. A., Lambotte, O., Mariette, X., Prat, A., & Suárez-Almazor, M. E. (2020). Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 38.
<https://doi.org/10.1038/s41572-020-0160-6>

TÜMÖR TOMURCUKLANMASI

Neslihan KAYA TERZİ¹

1. GİRİŞ

Filizlenme olarak da adlandırılan tümör tomurcuklanması (TT), ilk olarak 1954 yılında Imai tarafından tanımlanmış olmakla birlikte, günümüzdeki terminolojik anlamıyla 1993 yılında Hase ve çalışma arkadaşları tarafından literatüre kazandırılmış ve patoloji pratiğine son yirmi yıl içerisinde girmiştir. TT, invaziv kanser cephesinden değişken bir mesafede stromada dağılmış izole tümör hücreleri veya en fazla beş hücre içeren tümör hücre kümelerinin varlığı ile karakterize edilen, diffüz infiltratif büyüme gösteren morfolojik bir fenomendir. Bu hücreler, tümör kütesinden ayrılarak bitişik stromaya göç etmekte ve invaziv büyümenin başlangıcını temsil ederek metastatik sürecin ilk aşamasını oluşturmaktadır (1).

Tümör tomurcuklanmasının varlığı, genellikle daha agresif bir kanser fenotipi ile ilişkili olup lenf nodu (LN) metastazı, lokal nüks, uzak metastaz ve dolayısıyla düşük sağkalım oranları ile korelasyon göstermektedir (2).

2016 yılında Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensüs Konferansı (UTTKK), rutin pratikte TT için standartlaştırılmış ve kanıta dayalı bir puanlama sistemi oluşturmuştur (3,4). Ancak, ITBCC tarafından belirlenen tüm standartlara rağmen, TT'nin değerlendirilmesi belirli bir düzeyde öznel yorumlamaya açık olup zaman alıcı bir süreç olmaya

¹ Doç.Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, neslihanmaya88@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-8184-4691.

devam etmekte ve bu durum gözlemciler arası ve gözlemci içi değişkenliğe yol açmaktadır.

2. TÜMÖR TOMURCUKLANMASI PATOGENEZİ

Tümör tomurcuklanması, epitel-mezenkimal geçişle bağlantılı olup, tümör hücre invazyonunun histopatolojik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu süreç, hücre-hücre adezyon moleküllerinin (E-kadherin, β -katenin, CD44 ve EpCAM) ekspresyonundaki bozulmalar ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, aktive edilmiş TGF- β sinyal yolunun ve epitel-mezenkimal geçiş transkripsiyon faktörlerinin azalmış ekspresyonunun tümör tomurcuklanmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, tümör tomurcuklanmasının, tümör invazyon belirteçleri (laminin 5 γ 2), hücre göçü ile ilişkili proteinler (III β -tubulin ve yüksek hareketlilik grubu A (HMGA) ailesi proteinleri) ve ekstraselüler matrisi yıkan matriks metalloproteinazlar (MMP7 ve MMP9) gibi moleküllerin yanı sıra RAF kinaz inhibitör proteini (RKIP) gibi metastaz baskılayıcı proteinlerin aşağı regülasyonu ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Mevcut kanıtlar, tümör tomurcuklanmasının tümör ayrışması, invazyonu ve metastazıyla doğrudan ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (5).

3. TÜMÖR TOMURCUKLANMASI VE PROGNOZ

ITBCC, tümör tomurcuklanmasının LN metastazı açısından bağımsız bir öngörücü olduğunu ve kolorektal kanser için güçlü bir olumsuz prognostik faktör teşkil ettiğini bildirmiştir. Ayrıca, son yıllarda gerçekleştirilen çeşitli çalışmalar, tümör tomurcuklanmasının mide, özefagus,

pankreas, meme, endometrium, safra yolu ve baş-boyun kanserleri gibi birçok solid tümörde hastalık progresyonu ve sağ kalım süresi açısından önemli bir prognostik belirteç olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle kolorektal kanser ve pankreas duktal adenokarsinomunda güçlü bir prognostik faktör olarak değerlendirilen tümör tomurcuklanmasının, safra yolu kanserindeki prognostik etkisinin daha sınırlı olduğu gösterilmiştir (6).

Tümör tomurcuklanması, birçok solid tümörde olumsuz sağkalım ile ilişkili olup, kötü prognozun güçlü bir belirleyicisidir. Literatürdeki incelemeler, tümör tomurcuklanmasının düşük genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından önemli bir prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, LN metastazı, vasküler invazyon ve uzak metastaz ile de anlamlı bir ilişki göstermektedir (7).

4. TÜMÖR TOMURCUKLANMASI SKORLAMA

TT, diğer tümör mikroçevresiyle ilişkili belirteçlere kıyasla çeşitli pratik avantajlar sunmaktadır. Özellikle, TT değerlendirmesi, tümör tomurcuklarının niceliksel olarak ölçülmesine dayanması nedeniyle nesnel bir yöntemdir. Ayrıca, Tümör Stroma Oranı ile karşılaştırıldığında, TT değerlendirme yöntemlerinin daha objektif olduğu bildirilmektedir. Bu bağlamda, TT analizine yönelik olarak yakın dönemde geliştirilen yarı otomatik dijital görüntü analiz algoritmalarının, doğruluk ve tekrarlanabilirlik açısından geleneksel manuel yöntemleri geride bıraktığı gösterilmiştir (1).

Bununla birlikte, TT'nin güncel klinik uygulamalara entegrasyonunu sınırlayan bazı metodolojik tutarsızlıklar devam etmektedir. Bu kısıtlar arasında şunlar öne çıkmaktadır:

- Alan sayısı, büyütme düzeyi ve TT sayma yöntemi gibi standartlaştırılmış parametrelerin kullanıldığı çalışmaların sınırlı olması;
- Tümör tomurcuğu sayısına ilişkin kesme değerlerinin değişkenlik göstermesi;
- Hem hematoksilen-eozin (HE) hem de immünohistokimya (İHK) kullanımıyla ortaya çıkabilecek yanlış pozitif ve negatif sonuç riskleri; ve
- Yaygın inflamasyon veya aşırı doku parçalanması gibi, tümör tomurcuklarının güvenilir değerlendirilmesini zorlaştıracak suboptimal doku örnekleri (8).

Bu faktörler, özellikle bu değerlendirme konusunda yeterli eğitim almamış gözlemciler arasında yüksek gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenliğe yol açabilmektedir. Bu nedenle, gelecekteki araştırmalar TT'nin mevcut evreleme sistemlerine entegrasyonu ve prognostik tabakalaşmayı iyileştirme potansiyeli üzerine odaklanmalıdır.

TT'nin kolorektal kanser (KRK) hastalarında lenf nodu metastazı (LNM), hastalığın nüksü ve kanserle ilişkili mortalite açısından güçlü ve bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu kesin bir şekilde ortaya koymuştur. TT'nin değerlendirilmesiyle ilgili kriterler, yöntemler ve raporlama sistemleri farklı çalışmalar arasında çeşitlilik göstermesine rağmen, TT'nin KRK'de olumsuz klinik sonuçların öngörülmesinde dikkate değer bir tutarlılık sergilediği kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, yakın zamana kadar standart bir puanlama sisteminin eksikliği, TT'nin rutin patolojik değerlendirme süreçlerine entegrasyonunu zorlaştırmaktaydı (9).

Bu durum, KRK'de TT'nin değerlendirilmesi ve raporlanması için tek ve kanıta dayalı bir yöntem belirlemek

amacıyla bir araya gelinmesine neden olmuştur. UTTKK tarafından belirlenen konsensüs önerileri, 2017 yılında yayımlanmış ve bu tarihten itibaren TT, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 yılı Tümör Sınıflandırması'na, Tümör, Nodlar, Metastaz (TNM) evreleme sistemine ek bir prognostik faktör olarak dahil edilmiştir. Ayrıca, Amerikan Patologlar Koleji (CAP), Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (NCCN) ve Kanseri Raporlaması Üzerine Uluslararası İşbirliği gibi kuruluşların raporlama kılavuzları ve protokollerinde de yer almıştır. UTTKK önerileri, o tarihten bu yana çeşitli geniş kapsamlı kolorektal kanser kohortlarında ve prospektif, çok merkezli klinik çalışmalarda doğrulanmıştır (7).

TT'nin hem araştırma alanında hem de klinik uygulamada daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, belirli konuların daha ayrıntılı şekilde ele alınması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bu konular arasında TT'nin değerlendirme yöntemleri, farklı klinik senaryolarda TT'ye dayalı risk sınıflandırması ve TT'nin invazif sınırdaki diğer biyobelirteçlerle ilişkisi yer almaktadır. UTTKK önerilerinin kesin bir son nokta olarak değil, aksine daha fazla araştırma, geliştirme ve periyodik güncellemeler için bir temel oluşturması amaçlandığından, Delphi fikir birliği süreci düzenlenmiştir. Bu sürecin temel amacı, ortaya çıkan yeni sorunlar, devam eden zorluklar ve ileri araştırmalara ihtiyaç duyulan alanlar konusunda fikir birliği sağlamak olmuştur (9).

UTTKK grubu, sonuç odaklı çalışmaların büyük çoğunluğunda kullanılan yöntem olması ve bu yöntemin uygulanmasıyla gözlemciler arası uyumun yüksek düzeyde kabul edilebilir olması nedeniyle 'sıcak nokta' yönteminin kullanılmasını önermektedir. Ancak, en yüksek tümör tomurcuklanmasına sahip alanın doğru bir şekilde seçildiğinden emin olmak amacıyla, tek bir 'sıcak nokta' içerisindeki tümör

tomurcuklarının sayılmasından önce, invaziv cephe boyunca 10 ayrı alanın (20x objektif) taranması önerilmektedir (10).

Önerilen metodoloji şu adımlardan oluşmaktadır:

1. Mikroskopta 20x objektif lensin kapsadığı alan, mercek alan numarası çapına göre belirlenmelidir.
2. İnvaziv cephede en fazla tomurcuklanma derecesine sahip HE slaydı seçilmelidir.
3. İnvaziv cephedeki 'sıcak noktayı' belirlemek amacıyla, orta güçte (10x objektif) 10 ayrı alan taranmalıdır.
4. Belirlenen 'sıcak nokta' içerisindeki tümör tomurcukları 20x objektif kullanılarak sayılmalıdır.
5. Toplam tomurcuk sayısı, bazı mikroskoplarda 20x alana karşılık gelen 0,785 mm²'lik bir alanda raporlanmalı, diğer mikroskoplar için uygun dönüşüm faktörleri kullanılmalıdır.
6. Hem toplam tomurcuk sayısı hem de 0,785 mm²'lik alana dayalı üç kademeli bir skor raporlanmalıdır (11).

UTTKK grubu, Japon Kolon ve Rektum Kanseri Derneği tarafından kullanılan üç kademeli sistemin benimsenmesini önermektedir:

- **0–4 tomurcuk**: Düşük tomurcuklanma (TT 1)
- **5–9 tomurcuk**: Orta düzeyde tomurcuklanma (TT2)
- **≥10 tomurcuk**: Yüksek düzeyde tomurcuklanma (TT3)

5. DEĞERLENDİRMEYE YARDIMCI EK YÖNTEM

Pansitokeratin İHK morfolojik bağlamdan bağımsız olarak değerlendirilmesi durumunda, bireysel keratin pozitif hücrelerin TT ile karıştırılabileceği ve özellikle yalancı

tomurcuklanma bağlamında yanıltıcı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, HE boyama özellikleri yalancı tomurcuklanmayı işaret ettiğinde, keratin bazlı boyalardan kaçınılması en uygun yaklaşım olabilir (12).

Yoğun inflamatuvar infiltrasyonlar, TT lezyonlarının tespit edilmesini zorlaştırabilir ve reaktif inflamatuvar veya stromal hücrelerin TT lezyonlarından ayırt edilmesi güçleşebilir. Bu bağlamda, pansitokeratin İHK boyama yöntemi, TT'nin daha net bir şekilde görselleştirilmesine önemli ölçüde katkı sağlayabilir. Ancak, kesin tomurcuk sayımının, HE boyaması kullanılarak yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (12).

6. SONUÇ

Sonuç olarak, TT kanserin kötü huylu olma derecesini gösteren bir histolojik özellik olarak kabul edilmektedir. Kanser evresi ve prognozu hakkında önemli bilgi verir. Özellikle bazı kanser türlerinde (örneğin, meme kanseri, kolon kanseri, akciğer kanseri), tümör tomurcuklanmasının derecesi, tedavi sürecinin planlanmasında ve hastalığın ilerleyişinin değerlendirilmesinde kritik rol oynar.

Tümör tomurcuklanmasının incelenmesi, kanserin biyolojik davranışını anlamada ve tedavi stratejilerini şekillendirmede önemli bir faktördür.

KAYNAKÇA

1. Silva, F. F. V. E., Caponio, V. C. A., Pérez-Sayáns, M., Padín-Iruegas, M. E., Mascitti, M., Chamorro-Petronacci, C. M., Suárez-Peñaranda, J. M., & Lorenzo-Pouso, A. I. (2024). Tumor budding is a prognostic factor in head and neck squamous cell carcinoma: A comprehensive meta-analysis and trial sequential analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*, 193, 104202.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104202>
2. Feitosa, S. G., Oliveira, R. V., Bezerra, T. M. M., Chaves, F. N., Viana, K. F., Oliveira, D. F. G., & Pereira, K. M. A. (2023). Tumor Budding and Poor Prognosis in Oral Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 24(8), 2565–2573.
<https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.8.2565>
3. Lugli, A., Kirsch, R., Ajioka, Y., Bosman, F., Cathomas, G., Dawson, H., El Zimaity, H., Fléjou, J. F., Hansen, T. P., Hartmann, A., Kakar, S., Langner, C., Nagtegaal, I., Puppa, G., Riddell, R., Ristimäki, A., Sheahan, K., Smyrk, T., Sugihara, K., Terris, B., ... Quirke, P. (2017). Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 30(9), 1299–1311.
<https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.46>
4. Studer, L., Blank, A., Bokhorst, J. M., Nagtegaal, I. D., Zlobec, I., Lugli, A., Fischer, A., & Dawson, H. (2021). Taking tumour budding to the next frontier - a post International Tumour Budding Consensus Conference

(ITBCC) 2016 review. *Histopathology*, 78(4), 476–484.
<https://doi.org/10.1111/his.14267>

5. Regmi, P., Paudyal, A., Paudyal, P., Hu, H. J., Liu, F., Ma, W. J., Jin, Y. W., & Li, F. Y. (2022). Prognostic significance of tumor budding in biliary tract cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 48(1), 160–168. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.08.008>
6. Lugli, A., Zlobec, I., Berger, M. D., Kirsch, R., & Nagtegaal, I. D. (2021). Tumour budding in solid cancers. *Nature reviews. Clinical oncology*, 18(2), 101–115. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0422-y>
7. Qu, Q., Wu, D., Li, Z., & Yin, H. (2023). Tumor budding and the prognosis of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *International journal of colorectal disease*, 38(1), 141. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04423-8>
8. Togni, L., Caponio, V. C. A., Zerman, N., Troiano, G., Zhurakivska, K., Lo Muzio, L., Balercia, A., Mascitti, M., & Santarelli, A. (2022). The Emerging Impact of Tumor Budding in Oral Squamous Cell Carcinoma: Main Issues and Clinical Relevance of a New Prognostic Marker. *Cancers*, 14(15), 3571. <https://doi.org/10.3390/cancers14153571>
9. Haddad, T. S., Lugli, A., Aherne, S., Barresi, V., Terris, B., Bokhorst, J. M., Brockmoeller, S. F., Cuatrecasas, M., Simmer, F., El-Zimaity, H., Fléjou, J. F., Gibbons, D., Cathomas, G., Kirsch, R., Kuhlmann, T. P., Langner, C., Loughrey, M. B., Riddell, R., Ristimäki, A., Kakar, S., ... Nagtegaal, I. D. (2021). Improving tumor budding reporting in colorectal cancer: a Delphi consensus

study. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*, 479(3), 459–469.
<https://doi.org/10.1007/s00428-021-03059-9>

10. Zengin, M., & Çıfci, A. (2020). Tumour budding in preoperative biopsy specimens is a useful prognostic index for identifying high-risk patients in early-stage (pN0) colon cancer. *Turkish journal of medical sciences*, 50(2), 375–385. <https://doi.org/10.3906/sag-1903-142>
11. Zlobec, I., Bächli, M., Galuppini, F., Berger, M. D., Dawson, H. E., Nagtegaal, I. D., & Lugli, A. (2021). Refining the ITBCC tumor budding scoring system with a "zero-budding" category in colorectal cancer. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*, 479(6), 1085–1090. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03090-w>
12. Karamitopoulou, E., Esposito, I., Zlobec, I., Insilla, A. C., Wartenberg, M., Schaeffer, D. F., Kalloger, S., La Rosa, S., Sempoux, C., Ramos Centeno, I., & Lohneis, P. (2021). Reproducibility of tumor budding assessment in pancreatic cancer based on a multicenter interobserver study. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*, 478(4), 719–726.
<https://doi.org/10.1007/s00428-020-02987-2>

TIBBİ PATOLOJİ KONULARI

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com