

T.C.
Sağlık Bakanlığı
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Patoloji Kliniđi
Klinik Őefi: Doç. Dr. Erol Rüştü Bozkurt

**MESANE ÜROTELYAL
KARSİNOMLARINDA CD24 SALINIMININ
DERECE VE EVRE İLE İLİŐKİŐİ**

Dr. Şule CANBERK

UZMANLIK TEZİ

İstanbul-2008

T.C.
Sağlık Bakanlığı
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Patoloji Kliniđi
Klinik Őefi: Doç. Dr. Erol Rüştü Bozkurt

**MESANE ÜROTELYAL
KARSİNOMLARINDA CD24 SALINIMININ
DERECE VE EVRE İLE İLİŐKİŐİ**

Dr. Şule CANBERK

UZMANLIK TEZİ
(Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kemal Behzatoğlu)

İstanbul-2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldığım Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Başhekimi Sayın Dr. Özgür Yiğit'e,

Eğitimim süresince mesleğini sanata dönüştüren, engin hümanizması, hoşgörüsü, bilime olan sonsuz merakı ve kendine özgü yaklaşımı ile öğrencisi olabilme şansına eriştiğim sayın hocam Doç. Dr. Erol Rüştü Bozkurt'a

Bu tezin fikir aşamasından son cümlesine kadar, asistanlık eğitimimin ilk gününden son gününe kadar tüm kusur ve eksikliklerime rağmen emeğini, bilgisini, tecrübesini benden esirgemeyen, birlikte çalıştığımız her an hoşgörüsü, idealistliği, meslek heyecanı, ufkunun genişliği, kişiliğinin dinginliği ile beni kendine hayran bırakan meslektaşım Doç. Dr. Kemal Behzatoğlu'na,

Çalışkanlığı, işine gösterdiği özeni, ilgisi, vakalara yaklaşımı ve ustalıkli analiz yeteneğini, hanımefendiliği ve zarafeti ile süsleyerek hem bir patolog hem de insan olarak örnek aldığım öğretmenim Dr. Gülben Erdem Huq'a,

Bilgisi ve kavramlara olan yaklaşımı ile beni her daim şaşırtan, birikimini, patolojiye ve hayata yaklaşımını büyük bir itina ile dokumuş, üretmiş ve bizden esirgememiş olan Dr. Osman Hüten'e

Değişmeyen ciddiyetini mizah dolu incelikli esprileri ile süsleyerek, mikroskop başında paylaştığım zamanı anekdotlara dönüştüren Dr. Zuhâl Gücin'e,

Patoloji bilimini ve görevlerini kişiselleştirmeden, büyük bir konsantrasyon, azim ve çaba sarf ederek yerine getiren, kendisini dikkat ve gıpta ile izlediğim Dr. Cem Leblebici'ye,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Esra Paşaoğlu'na,

Ayrıca Dr. Bilgin Aksoy, Dr. Feray Günver, Dr. Nevra Dursun'a

Biricik dostlarım ve asistan arkadaşlarım Dr. Meltem Öznur ve Dr. Gülzade Karaman Özyalvaçlı'ya ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Gerek makroskopi gerek laboratuvar aşamalarındaki sabırlı, çalışkan ve güleryüzlü tutumlarından dolayı her zaman sevgiyle hatırlayacağım Recep Önal, Aslı Tüysüz, Hacı Ali Kurt, Burcu Gençtürk, Tuğba Aysar, Koray Cengiz, Ayşe Bayır, Mehmet Öğren'e,

Sekreterlik olarak ta bilinen ara zonda gösterdikleri ciddiyet ve telaşı, sevimlilikleri ile birleştirerek işimizi kolaylaştıran Hanife Yılmaz, Fatma Çoban,

Hatice Ertop ve Büşra Keskin'e,

Yorulmak bilmeyen Mürsel Dikmen, Bekir Mercan, Ahmet Akıllı ve Abdullah Çelik'e,

Ortamımızı ve arşivimizi her gün bıkmadan yeniden düzenleyen, nefis çayları ve gülümsemesi ile günümüzü güzelleştiren Ayşe Baltürk'e,

Baktığım yerleri görmeyi, gördüğüm şeyleri anlamamı sağlayan, emeklerini hiçbir zaman unutmayacağım Dr. Gülşen Babaoğlu'na

Hayatımın her döneminde sevgilerini, desteklerini benden esirgemeyen, bana kendimi hep özel hissettiren ve bu kutsal mesleğe ulaştıran sevgili annem Mehtap ve babam Gürcan Başaran'a ve biricik kardeşim Murat Başaran'a

Bana hayatımın en değerli armağanını veren annem Fatma Canberk ve babam Eray Canberk'e,

Her an beni dinleyen, anlayan, bıkmadan usanmadan sorularıma benimle cevap arayan, kişiliğine, bilgeliğine, asaletine her zaman hayranlıkla baktığım ve bakmaya doyamadığım sevgili eşim Mehmet B. Canberk'e, içtenlikle ve minnetle teşekkür ederim.

Dr. Şule Canberk

İÇİNDEKİLER

ÖZET/ABSTRACT	1-4
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5-6
GENEL BİLGİLER	7-12
GEREÇ VE YÖNTEM.....	13-17
BULGULAR	18-20
RESİMLER	21-26
TARTIŞMA	27-29
SONUÇLAR	30
KAYNAKLAR	31-34

ÖZET

AMAC: B lenfosit belirteci olarak bilinen CD24, ayrıca intrasellüler sinyal iletiminde, hücre-hücre ve hücre-matriks arasındaki haberleşmenin düzenlenmesinde önemli bir yer almaktadır. Son 10 yılda CD24 salınımı ile birçok tümörün ilerlemesi ve prognozu arasında ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada amacımız, CD24 salınımının mesane ürotelyal karsinomlarında, en önemli morfolojik prognostik parametreler olan tümör evresi ve diferansiyasyon derecesini karşılaştırmak ve etkinliğini tartışmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2005- Ekim 2008 yılları arasında, S.B İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda mesane transüretal rezeksiyon biyopsi (TUR-B) materyali olarak gönderilmiş ve ürotelyal karsinom tanısı almış 79 olgu çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan olguların 40'ı evre pTa, 20'si evre pT1 ve 19'u evre pT2 dir. Düşük dereceli olgu sayısı 20 olup yüksek dereceli olgu sayısı 59 du. İmmunhistokimyasal metotla CD24 salınımının değerlendirilmesi yoğunluğa göre; yok (skor:0), zayıf (skor:1), hafif derecede (skor:2), kuvvetli (skor:3) boyanma şeklinde değerlendirildi. Ürotelyal karsinom olgularında CD24'ün immunhistokimyasal salınım derecesi ile karsinomun evresi ve derecesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak arandı.

BULGULAR: CD24 salınımı ile invaziv (pT1-2) ve invaziv olmayan (pTa) olgular arasında istatistiksel olarak kuvvetli ilişki bulunmuştur ($p<0.01$). Normal ürotelyal epitelde ve tümöre komşu normal epitelde CD24 immünreaksiyonu, genelde apikalde zayıf sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma şeklinde izlendi (skor 0 ve 1). Düşük dereceli ürotelyal tümörlerde ve normal ürotelyum epitelinde görülen apikal boyanma, invaziv tümörlerde kaybolmuştu ve nonpolarize kuvvetli sitoplazmik boyanma izlendi. pTa (invaziv olmayan) ürotelyal karsinomlarda immünreaksiyon genelde zayıf ve daha çok apikal boyanma şeklinde izlendi, pTa yüksek dereceli olgularda da benzer boyanma izlenmekle beraber, pozitif olgularda immünreaktivite daha yaygın ve apikal boyanma polaritesi kaybolmasıyla birlikteydi. Düşük ve yüksek derece arasında, CD24 immünreaksiyonu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).

TARTIŞMA VE SONUÇ: Çalışmamızda invaziv olmayan ürotelyal karsinomlarda özellikle apikal lokalizasyonlu sitoplazmik boyanmanın kaybı ile stromal invazyon arasında ilişki tespit ettik ve sonuç olarak; CD24'ün sitoplazmik aşırı salınımını tümör invazyonu için önemli bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca gelecekte immunoterapi (anti-CD24 antikoru) mesane kanserlerinde ve CD24 salınımı yapan diğer kanserlerde kullanılabilir ve bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



ABSTRACT

OBJECTIVE: Initially, CD24 was identified as a B cell marker, in addition to a role of CD24 for the intracellular signaling; it also participates in the regulation of cell to cell and cell to matrix interactions. CD24 has been implicated in the progression of several types of cancer and has been identified as prognostic factor in last 10 years. We focused our attention on possible associations between CD24 expression and stage-grade of tumors in bladder urothelial carcinoma as important morphologic- prognostic parameters.

DESIGN: A total of 79 patients with bladder urothelial carcinomas were included in this study and these 79 patients underwent transurothelial resection biopsy at Istanbul Education and Research Hospital between January2005-December2008. The cases used in this study included 40 patients with stage pTa, 20 patients with stage pT1, 19 patients with stage pT2 tumors. The specimens included 20 low grade and 59 high grade tumors. The intensity of CD24 staining was scored as negative (score 0), weak (score 1), moderate (score 2) or strong (score 3).the aim of this study was to evaluate the status of CD24 expression by immunohistochemistry in bladder urothelial carcinoma and to investigate the association CD24 protein expression with clinicopathologic parameters.

RESULTS: We found that CD24expression was associated with invasive (pT1-2) and noninvasive (pTa) tumors. Normal urothelial epithelium from nonneoplastic cases and the adjacent nonneoplastic urothelium in cancer specimen demonstrated weak immunoreactivity for CD24 with well-confined localization in the apical cytoplasm or apical membranes. (score0-1) the most distinctive feature of CD24 expression was that the invasive cancer cells lost the apical polarity of CD24 tissue and in low grade tumors. The invasive cancer cells showed a nonpolarized cytoplasmic staining of CD24 of the stage pTa (noninvasive), displayed weakly staining in CD24 expression in tumor cells and most staining showed on apical localization.

CONCLUSION: The overexpression of CD24 with loss of apical localization is a marker of stromal invasion and high tumor grade in urothelial carcinoma. This study provides the basis of future investigations of CD24 as a potential serum marker or target of antibody-based therapeutics in bladder urothelial carcinoma.



GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri (ürotelyal karsinom) dünyada sıklığı gittikçe artan ve en yaygın kanser tiplerinden birisi olup yüksek oranda mortalite ve morbitide sebeplerindedir. Her yıl dünyada yaklaşık 336000 yeni mesane kanseri olgusu saptanmakta ve yaklaşık 115000 kişi bu hastalıktan ölmektedir. Erkeklerde kutanöz olmayan solid karsinomlar hariç; akciğer, prostat, kolorektal tümörlerinden sonra 4. sıklıkla görülen mesane kanseri, erkeklerdeki bütün tümörlerin yaklaşık %7-8 ini oluşturur, kadınlarda bu oran daha düşüktür. Ortalama görülme yaşı erkeklerde 69, kadınlarda ise 71 olan ürotelyal tümörlerin 60 yaşından sonra sıklığı giderek artar, 40 yaşından önce görülme oranı azdır ve genellikle iyi prognoza sahiptir. Gelişmiş sanayi ülkelerinde mesane kanseri sıklığı, gelişmemiş ülkelere göre fazladır (1).

Mesane kanserinin oluşumunda rol oynayan bir çok farklı karsinojen ve risk faktörü ileri sürülmektedir. Genetik yatkınlık, endüstriyel karsinojenler (β - naftilamin, benzidin, fenazetin) , son zamanlarda en çok suçlanan ve riski 4 kat arttıran sigara içimi, kronik irritasyon ve sistit, idrar stazı, ve sitostatikler (siklofosfamid) en çok bilinenlerdir (2).

Mesane kanserleri, ilk tanıda %85'i lokalize %15'i metastaz evresindedir. Yeni saptanan mesane kanserlerinin % 70'i yüzeysel mesane kanseridir, bunların % 30 çok odaklıdır, % 60-70'i tekrarlar ve %10-20'si ilerliyerek invaziv ya da metastatik hastalığa dönüşür. Mesane kanserlerinin yaklaşık % 20-30'u ilk tanıda kasa invaze kanserlerdir ve bunların yarısı ilk tanıda lenf nodu yada uzak metastaz yapmaktadırlar (3).

Diğer karsinomlarının çoğunda olduğu gibi mesane kanserinde de normal bir hücreden kanser hücresine doğru gelişme, genelde sırayla oluşan birçok mekanizma ile olmaktadır. Bu sıra aşama-aşamadır ve farklı genlerin (onkogenler, tümör süpresör genler, DNA tamir genleri gibi) değişimiyle olmaktadır. Bugüne kadar çok iyi tanımlanmış olan onkogenler; ras (c-H-ras), erb-B-2 ve epitelyal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü (FGR3), tümör süpresör genler; bunlardan en önemli ikisi TP53 ve retinoblastom gen mutasyonlarıdır. Ayrıca tümörögenezdeki ilk değişikliğin 9p kromozonundaki delesyona bağlı olduğu düşünülmektedir (3, 4).

Mesane karsinomlarının sıklığının fazla olması, bu neoplazilerin tümörögenezisinde etkili olan moleküler temeller üzerinde çok sayıda çalışma yapılmış ve bugüne kadar birçok ulak bulunmuştur. Diğer organ kanserlerinde olduğu gibi mesane

ütrotelyal karsinomlarında da en önemli prognostik faktör, tümörün evresidir. İnvaziv olmayan (bazal membranı aşmamış) yüzeyel karsinomları ile invaziv karsinomlar arasında belirgin prognostik ve tedavi farkları mevcuttur. Tümör evresi ve derecesi en önemli prognostik faktörler olarak düşünölmekle beraber, tanı ve tedavinin daha etkili olabilmesi ve yeni tedavi yollarındaki bilginin artması için birçok yeni moleküler belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Moleküler belirteçler, hastaların alt gruplara ayrılmasında, klasik yöntemler ve önceden kullanılan parametreler yetersiz kaldığında yardımcı olabilirler, son yıllarda ayrıca çeşitli adhezyon molekülleri, siklooksijenaz, matriks metaloproteinazları, sitokinler ve bazı büyüme faktörleri bu açıdan araştırılmaktadırlar. CD24 te son on yılda büyük önem taşıyan başka bir prognostik işaretleyici olarak tanımlanmaktadır.

CD24, ilk olarak B lenfosit hücre markırı olarak bulunmuştur. Sonradan nötrofillerce de salınımı tespit edilmiştir, fakat normal T lenfositler ve monositlerce salınmadığı görölmüştür. Son yapılan çalışmalarda farklı hematolojik tümörler, akciğer kanserleri, nöroblastom, rabdomiyosarkom, over ve meme kanserlerinde de salınımı dikkat çekmiştir. Ayrıca küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri (5), meme kanserleri (6), prostat kanserlerinde metastaz ve sağ kalım ile ilişkisi görölmüştür (7). Bu çalışmada amacımız, CD24 salınımının mesane ütrotelyal karsinomlarında, en önemli morfolojik prognostik parametreler olan tümör evresi ve diferansiasyon derecesini karşılaştırmak ve etkinliğini tartışmaktır.

GENEL BİLGİLER

EMBRYOLOJİ:

Mesanenin büyük kısmı, endodermal kloakadan, trigonum bölgesi mesodermden, üreter distali ise ektodermden gelişmektedir. Embrionun 6. haftasında kloaka ikiye ayrılır. Bu ayrılma ile ürogenital septum aşağıya doğru büyür ve arkada rektumu, önde ise primitif ürogenital sinus oluşur. Ürogenital sinus dışı ilk açıldığında, tübüler şekildedir ve allantois ile devamlılık gösterir. Bu aşamada bir ayırım gerçekleşerek ürogenital sinus ikiye ayrılır: pelvik (ventral) bölümden mesane oluşur, üretral bölümden ise erkekte prostatik ve membranöz üretra, kadında tüm üretra oluşur. 12. Haftaya gelindiğinde erişkin üretrası ve mesanesini oluşturan kas tabakaları seçilebilir hale gelmiş olur. Mesanenin lateral duvarları dorsomedian duvarına nazaran daha çabuk büyürler, böylece üreter orifisleri kranial ve laterale çekilirler.

ANATOMİ:

Mesane idrar için rezervuar görevi gören içi boş bir organdır. Erkeklerde mesane pelvis diafragması ve prostatın üzerinde ,rektum ve vezikula seminalislerin ön ve yukarisindedir. Kadınlarda ise pelvis diafragmasının üzerinde, uterus ve vaginanın önündedir. Erkektekine oranla daha önde ve derindedir. Erişkin mesanesinin kapasitesi yaklaşık olarak 400-500 cc'dir. Mesane boş iken tamamı pelvis içerisinde, simfisis pubisin arkasında olup, dolu iken ,pelvis boşluğunu yukarı doğru aşar ve kolayca palpe edilir. Mesanenin içindeki idrar miktarına, cins ve yaşa bağlı olarak, boyu, pozisyonu ve şekli değişikliğe uğramakla birlikte genellikle koni biçiminde olup; tabanı, boynu, apeksi, süperior ve inferolateral yüzü vardır.

Mesanenin apeksinde umblikusa doğru fibröz bir bant uzanır. Bu medial umblikal ligaman olup urakus artığıdır. Mesane retroperitoneal bir organ olup, sadece süperior ve üst posterior kısımları periton ile komşuluk halindedir. Bunların dışında kalan kısımları komşu organlara bağ dokuları ile tutunmaktadır. Periton ile örtülü olan üst ve posterior kısımlar, ince barsak ve sigmoid kolon ile komşuluk yaparlar. Üreterler mesaneye posteroinferiordan oblik olarak girerler. Üreter orifisleri, trigonun üst kenarını oluşturan yarımay şeklindeki interüreterik halkanın lateral uçlarında yer alırlar.

HİSTOLOJİ:

Mesane duvar yapısı dışarıdan içeriye doğru dört tabakadan oluşur: 1-seroza, 2-muskularis, 3-submukoza(lamina propria), 4-mukoza. Mesane mukozası transizyonel epitel ile kaplıdır. Hücreleri değişik büyüklük ve tiptedirler, mesane kontraksiyon yapınca çok katlı, gerilince tek katlı ve yassı olurlar. Mukozanın altındaki submukozal doku, bağ dokusu ve elastik dokudan oluşmuştur, submukoza trigon hariç mesanenin her yerinde vardır. Vasküler ve areolar bir doku gösterir, musküler ve mukoza tabakalarına yapışmıştır. Submukoza altında yer alan musküler tabaka yani detrusor kası dıştan içe doğru longitudinal, sirküler ve spiral tarzındaki düz kas liflerinden oluşur.

MESANENİN DAMARLARI:

Arterleri: Arteriya iliaca internadan çıkan süperior, medial ve inferior vezikal arterlerdir. Bu arterler hipogastrik arterin anterior trunkusundandır. Obturator ve inferior gluteal arterlerin küçük dallarında mesaneye kan verir. Kadınlarda uterin ve vajinal arterler, erkeklerde ise vezikula seminalis ve prostat arterleride mesaneye dal gönderirler.

Venleri: Mesanenin etrafında santorini pleksusu denilen venöz bir ağ vardır. Bunlar hipogastrik vene boşalırlar.

Lenfatikleri: Submukozal, intramusküler ve adventisyal olmak üzere üç ana pleksustan toplanan lenfler eksternal iliak, hipogastrik ve common iliak lenf nodlarına drene olurlar.

MESANENİN İNNERVASYONU:

Sempatik, parasempatik ve somatik orjinlidir. Detrusorun motor sinirleri parasempatiktir, medulla spinalisin S2-S4 köklerinden çıkarlar, nervus pelvikuslarla mesaneye gelirler, detrusor kontraksiyonlarını ve miksiyonu sağlarlar. Trigon ve internal sfinkterin sinirleri parasempatiktir, medulla spinalisin T12-L1 köklerinden çıkarlar. Sempatikler için esas yol presakral sinirdir, hipogastrikuslarla mesaneye gelirler. Eksternal sfinkter ve perine adalelerinin motor sinirleri somatiktir, medulla spinalisin S2-S4 köklerinden çıkarlar, pudental sinirlerle gelirler.

MESANENİN FİZYOLOJİSİ:

Mesane iki önemli görevi vardır: Depolama ve boşaltma. Ortalama 400-500 ml kapasitesi olan mesane, belirgin bir intramural basınç artışı olmadan bu kapasiteye kadar idrar biriktirme özelliğine sahiptir. Diğer taraftan mesanenin kontraksiyonları başlatma ve sonlandırma yeteneği vardır. İdrarı depolama yeteneği detrusor adalesinin epitelyal, muskuler ve konnektif doku komponentlerinin genişleyebilme yeteneği ile sağlanır. Üroteliyumun geçirgen olmaması biriken idrarın emilmesini önler ve böylece osmolaritede değişiklik olmaz. Mesanenin ikinci görevi depolanan idrarı boşaltmaktır. Mesane dolunca gerilen mesane adalelerinden kalkan impulslar medulla spinalisteki refleks merkezine gelir. Burada parasempatik motor nöronlarla ilişki kurulur ve detrusor adalelerine impuls gider. Böylece detrusor kasılır. Bu refleks ark, beyinden gelen inhibitör impulsların kontrolü altındadır.

CD24

CD24'ün genel yapısı: 1970 li yıllarda organik solvent çözücüler ve lipid benzeri yapılardaki ısı stabil membran glikoproteinleri tanımlandı ve bunlara ısı stabil antijen adı (HSA;MOUSE CD24) verildi. HSA immünologlar tarafından B-hücreleri ve timositler ile ilgili çalışmalarda popüler bir işaretleyici haline geldi. Sonraki çalışmalar HSA'nın sadece hematopoitik hücreler tarafından değil aynı zamanda gelişmekte olan beyin, pankreas, çok çeşitli epitel hücreleri ve glikozilfosfotidilinositol (GPI)-bağlı-B-hücre-ilişkili antijen olarak tanımlandı. CD24, küçük, glikozile protein yüklü 27 aminoasitten oluşmaktadır. GPI sunucu aracılığı ile hücre membranlarına tutunur (8). Glikozilasyon paterni çeşitlidir, bu da onun önemli farklı fonksiyonel roller almasına sebep olmaktadır. Oligosakkaridler CD24'e spesifik P-selektin bağı ile bağlanırlar. Bu meme kanseri hücrelerinin aktive trombositleri ile P-selektin'e bağlanmalarına yol açar (9). CD24, öncü-B lenfositler tarafından salınırlar ve bu plazma hücrelerine matürasyon süreci esnasında kaybolur. Mouse modelin tersine CD24 insan eritrositleri veya timositleri tarafından eksprese edilmez. Bazı organlardaki solid tümörler ve hematolojik tümörlerde CD24 salınımı tespit edilmiştir. Son dönemlerde meme ve overdeki tümörlerde de salınımı belirtilmiştir (6, 10). Çünkü CD24 bir P-selektin ligandıdır ve trombositler ve aktive endotelial hücrelerde adhezyon reseptörü olarak bulunmuştur ve sonuç olarak CD24'ün tümör metastazları ile birlikteliği dikkat çekmiştir (9, 11). Son çalışmalarda CD24 salınımının küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, meme kanseri ve prostatik kanserinde metastaz, sağ kalım oranları ve tümör tekrarlama ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5-7).

CD24'ün etki mekanizmaları: CD24'ün bir diferansiyasyon belirteci olarak bilinmesine karşın fonksiyonları genede muğlak kalmıştır. Direkt bağlanan tirozin kinaz üzerinden hücre içi sinyal iletiminde rol aldıkları çalışmalar ile kanıtlanmıştır (12). Erken B-lenfosit hücre öncülleri ve dinlenme fazındaki B lenfositleri CD24'ü eksprese ederler ve bu ekspresyon B hücrelerinin plazma hücrelerine matürasyonu esnasında kaybolur. Knock-out farelerde ve çift knock-out ile oluşturulmuş şimerik farede kök hücreleri yaşayabilir olduğu ve B lenfosit üretiminde orta düzeyde blok gösterdikleri görüldü, bu da CD24 ekspresyonunun B hücre matürasyonuna etkisi olduğunu göstermektedir. CD24'ü eksik farelerde eritrositlerde değişikliğe uğramış, ortalama yarı ömürleri kısalmış ve

kümeleşmeye yüksek eğilimli ve hipotonik lizise duyarlı oldukları tespit edilmiştir (13). Lenfositlerdeki CD24 aşırı salınımının, T/B lenfositlerinin öncüllerinin proliferasyon ve yaşam süresini desteklediği görülmüştür. CD24'ün T hücrelerindeki ektopik salınımı, lenfositlerin sekonder antikor cevabındaki stimülasyonunun daha iyi olmasını sağlamaktadır. Ayrıca B hücre öncüllerindeki CD24 ile, indüklenmiş apoptozis ve suprese anti-CD40 ile, uyarılmış matür dinlenme fazındaki lenfositlerin proliferasyonu arasında çapraz bir bağ olduğunu antikor ile yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (14). Ek olarak, CD24'ün hücre proliferasyonundaki düzenleme rolü, T lenfositler içinde bulunmuştur. İmmün cevap sırasında CD4 T hücrelerinin klonal çoğalmasının uyarılması için T hücre reseptörlerinin aktivasyonu ve antijen sunan hücrenin yüzeyindeki ko-stimülatör aktivitesi gereklidir. CD24 için T hücre üzerindeki ligand henüz bilinmesede, CD24 önemli bir ko-stimülatör molekül olarak tanımlanmıştır (15). Yine de CD24'ün yukarıda bahsedilen fonksiyonu, CD24 salınımı yapan kanserleri saran tümör-konak ilişkisinde ortaya çıkan konak immün cevabını (tümör infiltre eden lenfositler) açıklayamamaktadır, başka bir mekanizma içeriyor olabilir.

CD24'ün intrasellüler sinyal iletimindeki rolüne ek olarak, hücre-hücre ve hücre-matriks arasındaki haberleşmenin düzenlenmesinde de önemli bir yer aldığı bilinmektedir. Endotelial selektinlerden P- ve E- selektin, lökositlerin inflamasyonlu dokulara yönlendirilmesinde önemli rol oynarlar. P-selektin, miyeloid hücrelerden izole edilen CD24'ün bağlanması araştırılırken tespit edilmiştir ve bu bağ P-selektin ile olur, E ve L- selektinler ile olmamaktadır (16). P- selektin aktive endotel ve trombositler tarafından salınımı yapılan bir yüzey molekülüdür ve P- selektin, glikoprotein ligand 1 (PSGL-1) in primer ligandıdır. Selektinler, hücre yüzeylerinde yer alan spesifik karbonhidrat ligandlarla ilişkiye girerek adezyonu sağlar, bu ligandlar; sialylLex gibi sialize, fukosile laktozaminoglikanları ve sınırlı sayıda glikoproteinlerin yerine geçen diğer sialize veya sülfatlanmış kısımlardır. Lökositlerde PSGL-1 'i içeren yuvarlanma reaksiyonunu destekleyen yüksek affiniteli selektin ligandları vardır.

CD24 salınımının tümör metastazı, invazyonu ve tedavideki önemi: Metastaz süreci içinde, tümör hücrelerinin kan akımı içerisindeki trombositlere bağlanabilme yetenekleri oldukça önemlidir. Ek olarak, tümörün endotelial hücrelere bağlanabiliyor olması da metastazda etkili bir özelliktir. Kan akımına katılarak pasajı geçen tümör hücreleri, pasaj

boyunca vasküler duvarı sınırlayan endotelyuma yapışmaları gereklidir (17).

İnsan kanserlerinde, metastaz esnasında tümör hücreleri tarafından selektin veya ligandlarının kullanıldığı bildirilmiştir (18). Selektinlerin salınımını arttıran etkenler olan inflamasyon ve travmanın, tümör hücrelerinin yayılmasını etkileyebildiği iyi bilinmektedir (19). Ek olarak, sialylLex veya ilişkili sialylLex oligosakkaridler, genelde insan kanser hücrelerinde eksprese edilirler ve kötü prognoz ile birlikte dirler (20). Aslında birçok insan kanser hücresi E ve P-selektine bağlanabilir (21). P-selektin geni çıkarılmış farelerde, vahşi tipte karşılaştırıldığında, tümör büyümesinde azalma gözlenmiştir ve aynı durum insan adenokarsinomlarında metastazlı hücrelerde de aynıdır. P-selektini eksik farede, tümör diseminasyonunun düşük düzeyde oluşu, trombositlerin tümör hücreleri ile ilişki kurma yeteneğinin azalmış olmasına bağlanmıştır (22). Bununla birlikte bu durum, endotelial P-selektinin rolünü dışlamaz.

Friederichs ve arkadaşları (23), akciğerde sialylLex ile modifiye CD24'ün tümör hücresi yüzeyinde yuvarlanma ve tümör hücre kolonizasyonunu sağlayan fonksiyonel P-selektin ligandının yarattığını bildirmişlerdir. CD24 ve sialylLex birçok insan kanserinde, birlikte salındıklarından metastazın erken dönemindeki moleküler ilişkileri anlamak için bu iki molekül ile ilgili bilgilerin önemi vardır. P-selektinin yanı sıra, nöral adhezyon molekülü olan L1 de, CD24 bağlı sialik aside bağlanan bir lektin olarak tanımlanmıştır (24).

Schiemen ve arkadaşları (25) tarafından invaziv tümör hücrelerinde oldukça belirgin down-regüle CD24 salınımı, CD24-m RNA kullanılarak RT-PCR ve flow sitometrik analizlerle gösterilmiştir. Bununla beraber, bu hipotez, fare modelinde CD24 pozitif gliomalarda daha yüksek düzeyde lokal agresif davranış bildiren Senner ve arkadaşlarının (26) raporu ile paralellik içermemektedir. Yine de bu karşıt görüşlere rağmen, CD24 salınımı insan kanserlerinde kötü prognoz ile bağlantılandırılmıştır.

Fischer ve arkadaşları (27), Benkerou ve arkadaşları (28) ve Garnier ve arkadaşları (29) transplantasyonla ilişkili B-hücre proliferatif sendromunu, CD21 ve CD24 spesifik antikörlerin intravenöz uygulanmasıyla tedavi etmişlerdir. Bu tür bir tedavi, belkide ileride CD24 salınımı yapan insan kanserlerinde de bir model teşkil edebilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

OLGU SEÇİMİ

Ocak 2005- Ekim 2008 yılları arasında, S.B İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji laboratuvarında mesane transüretal rezeksiyon biopsi (TUR-B) materyali olarak gönderilmiş ve ürotelyal karsinom tanısı almış 79 olgu çalışmaya alınmıştır. Hastalara ait klinik bilgiler biopsi raporlarımızdan ve klinik dosyalarından elde edilmiştir.

Tanı almış tüm olgulara ait H&E kesitler tekrar değerlendirilip Dünya Sağlık Örgütü-2004 mesane ürotelyal karsinom klasifikasyonuna göre yeniden tanımlanmıştır (Tablo 1) (30). Tümör derecelendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO / ISUP-2004) 2004 klasifikasyonuna göre yapılmıştır (Tablo 2) (30). Evre, Fleming ve arkadaşlarının tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) 1997 klasifikasyonuna göre yapılmıştır (Tablo 3) (31). Sekonder tümörlü ve in situ karsinom olguları çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm olgular karsinom tanısını ilk kez almış olup, önceden kemoterapi ve immünoterapi almamış olgulardan seçilmiştir.

Çalışmaya alınan olguların 40 ı evre pTa, 20 si evre pT1 ve 19 u evre pT2 dir. Düşük dereceli olgu sayısı 20 olup yüksek dereceli olgu sayısı 59 dur. Ayrıca normal mesane ürotelyal epiteldeki CD24 salınımını değerlendirmek için, biyopsi arşivimizdeki tümör olmayan 10 adet normal mesane doku örneğinde çalışmaya alındı.

İMMUNHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA VE DEĞERLENDİRİLMESİ

İmmünohistokimyasal çalışma streptavidin-avidin-biotin yöntemiyle yapıldı. İmmünohistokimyasal boyama için parafin bloklardan pozitif şarjlı lamlara 3-4 mikronluk kesitler alındı. CD24 antikoru olarak, CD24(GPI-linled surface musin) Ab-2 (Clone SN3b), 1:50 dilüe, Thermo Scientific (Fremont, CA, USA) kullanıldı.

Kesitler 60 derecede etüvde bir gece bekletilerek deparafinize edildi. Etüvden çıkarıldıktan sonra 15 dakikada 5 kez ksilenden geçirilerek deparafinizasyon tamamlandı. Daha sonra 20 dakikada üç farklı %99'luk ve üç farklı %96 lık etil alkolden geçirilerek hidrate edildi. Distile suda 5 dakika yıkandı.

Mikrodalga fırında, 4 defa 5 dakika olmak üzere, CD24 için 0.01M'lik strate buffer (pH=8,0), içinde kaynatıldı. Mikrodalgadan çıkarıldıktan sonra 30 dakika oda ısısına gelinceye kadar bekletildi. Distile su ile yıkandı. Fosfat buffer salin (PBS)'de 2 kez üçer

dakika bekletildi.

Lam üzerindeki dokuların etrafı hidrofobik kalemle çizildi. %3'lük hidrojen peroksit ile 15 dakika bekletildikten sonra PBS'te 2 kez üçer dakika bekletildi. 10 dakika protein blokajı yapıldı. Yıkamadan sonra primer antikor damlatılarak 1 saat süreyle inkübasyona bırakıldı. PBS'te 2 kez üçer dakika bekletildikten sonra 15 dakika süreyle streptavidin peroksidaz uygulandı.

Tekrar PBS'ten geçirilen dokular AEC kromojen ile 15 dakika inkübe edildi. Renk alan preparatlar distile suda yıkandıktan sonra Mayer hematoksilende bir dakika bekletildi. Distile su ile yıkandıktan sonra uygun kapama vasatı ile kapatıldı.

İmmunhistokimyasal değerlendirme semikantatif değerlendirme ile yapıldı. Değerlendirme yoğunluğu 0 (negatif), 1 (zayıf boyanma), 2 (orta derecede boyanma) ve 3 (kuvvetli boyanma) şeklinde dört kategoride yapıldı. Sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma pozitif olarak kabul edildi. Olgulardaki boyanan hücre sayısı %10 dan az ise 0 kabul edildi (normal ürotelyum epitelinde olduğu gibi), %10 dan yukarısı boyanma yoğunluğu ve hücre sayısına göre skor 1, 2 ve 3 olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda fisher exact test ve ki-kare testleri kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. DSÖ nün üriner trakt tümörlerin histolojik klasifikasyonu

ÜROTELYAL TÜMÖRLER

İnfiltratif ürotelyal karsinom

- squamöz diferansiyasyon gösteren,
- glandüler diferansiyasyon gösteren,
- trofoblastik diferansiyasyon gösteren,

Nested varyant,

Mikrokistik varyant,

Lenfoepitelyoma-benzeri varyant,

Lenfoma-benzeri varyant,

Plazmositoid varyant,

Sarkomatoid varyant,

Dev hücreli varyant,

Andiferansiye varyant.

İnvaziv olmayan ürotelyal karsinom

Ürotelyal karsinoma in situ

İnvaziv olmayan papiller ürotelyal karsinoma, yüksek dereceli

İnvaziv olmayan papiller ürotelyal karsinoma, düşük dereceli

Malignite potansiyeli düşük invaziv olmayan ürotelyal tümör

Ürotelyal papillom

Inverted ürotelyal papillom.

SKUAMÖZ TÜMÖRLER

Skvamöz hücreli karsinom

Verrüköz karsinom

Skvamöz hücreli papillom

GLANDÜLER TÜMÖRLER

Adenokarsinom

- Enteric
- Musinöz
- Taşlı yüzük hücreli
- Berrak hücreli

Villöz adenom

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

Küçük hücreli karsinom

karsinoid

Paragangliyoma

MELANOSİTİK TÜMÖRLER

Malign Melanom

Nevüs

MEZENKİMAL TÜMÖRLER

Rabdomiyosarkom

Leyomiyosarkom

Anjiosarkom

Osteosarkom

Malign fibröz histiyositom

Leyomiyom

Hemanjiyom

Diğerleri

HEMATOPOİETİK VE LENFOİD TÜMÖRLER

Lenfoma

Plazmositom

ENDER TÜMÖRLER

Skene, Cowper ve Littre bezinin karsinomu

Metastatik tümörler ve diğer organlardan yayılım

Tablo 2. Mesane ürotelyal karsinomlarında derecelendirme

Papillom

Malignite potansiyeli düşük ürotelyal tümör

Düşük dereceli ürotelyal karsinom

Yüksek dereceli ürotelyal karsinom

Tablo 3. Mesane karsinomlarında TNM klasifikasyonu

T- Primer tümör

Tx: Primer tümör bulunamadı

T0: Primer tümör yok

Ta: İnvaziv olmayan papiller karsinom

Tis: Karsinoma in situ (düz tümör)

T1: Tümör epitelaltı bağ dokusuna invaze

T2: Tümör kas tabakasına invaze

T2a: Tümör yüzeysel kas tabakasına invaze (iç yarısında)

T2b: Tümör derin düz kas tabakasına invaze

T3: Tümör perivezikal yağlı dokuya invaze

T3a: Mikroskobik olarak tespit ediliyor

T3b: Makroskobik olarak tespit ediliyor (vezika dışında kitle)

T4: Tümör prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvara invaze

T4a: Tümör komşu organlara invaze (prostat, uterus veya vajina)

T4b: Tümör pelvik duvar veya abdominal duvara invaze

N- Bölgesel lenf nodu

Nx: Lenf nodu bilinmiyo

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Tek lenf nodunda metastaz var (≤ 2 cm)

N2: Metastaz tek lenf nodunda (2-5 cm) metastaz var veya bir çok lenf nodunda ama < 5 cm

N3: Lenf nodunda metastaz var, $\text{çap} > 5$ cm

M- Uzak metastaz

MX: Uzak metastaz bilinmiyor

M0: Uzak metastaz yok

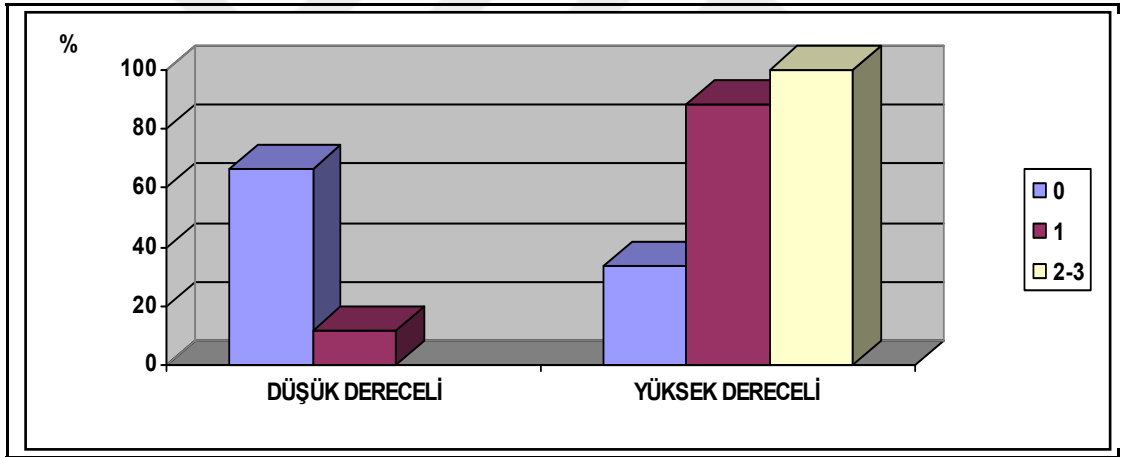
M1: Uzak metasataz pozitif

BULGULAR

Bu çalışmada ki olguların yaş dağılımı 49-84 arasında değişmekte ve ortalama yaş 65 olarak saptandı. Çalışmadaki erkek hastaların sayısı 68, kadınların sayısı 11 bulundu. Olguların yaşı, cinsiyeti ile tümörlerin derecesi, evresi ve CD24 salınımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Bu çalışmada, CD24 salınımı ile invaziv (pT1-2) ve invaziv olmayan (pTa) olgular arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 4). Normal ürotelyal epitelde ve tümöre komşu normal epitelde CD24 immünreaksiyonu, genelde apikalde zayıf sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma şeklinde izlendi (skor 0 ve 1) (Resim 1).

Grafik 1. CD24 salınımı ile tümörün derecesi arasındaki ilişkinin grafiksel karşılaştırılması

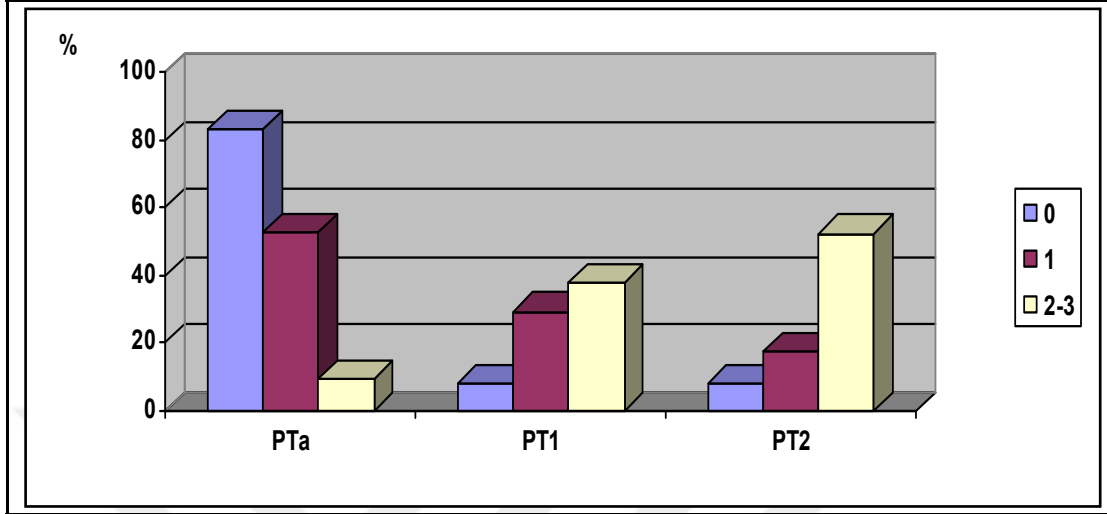


Ayrıca düşük dereceli ürotelyal tümörlerde ve normal ürotelyum epitelinde görülen apikal boyanma (Resim 2-4), invaziv tümörlerde kaybolmuştu ve nonpolarize kuvvetli sitoplazmik boyanma izlenmiştir. pTa (invaziv olmayan) ürotelyal karsinomlarda immün reaksiyon genelde zayıf ve daha çok apikal boyanma şeklinde izlendi (Resim 5-9), pTa yüksek dereceli olgularda da benzer boyanma izlenmekle beraber, pozitif olgularda salınım daha yaygın ve apikal boyanma polaritesi kaybolmasıyla birlikteydi (Resim 10,11). Düşük ve yüksek derece arasında, CD24 immün reaksiyonu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4. Tümörün derecesi ve evresi ile CD24 salınımı (salınım skorunu) arasındaki ilişki:

CD24	0		1		2-3		Ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%		
DERECE								
DÜŞÜK DERECELİ	16	66,7	4	11,8				
YÜKSEK DERECELİ	8	33,3	30	88,2	21	100,0	32,12	0,000***
EVRE								
PTa	20	83,3	18	52,9	2	9,5		
PT1	2	8,3	10	29,4	8	38,1		
PT2	2	8,3	6	17,6	11	52,4	26,48	0,000***
PT1-PT2	4	16,7	16	47,1	19	90,5	24,53	0,000***

Grafik 2. CD24 salınımı ile tümörün evresi arasındaki ilişkinin grafiksel karşılaştırılması

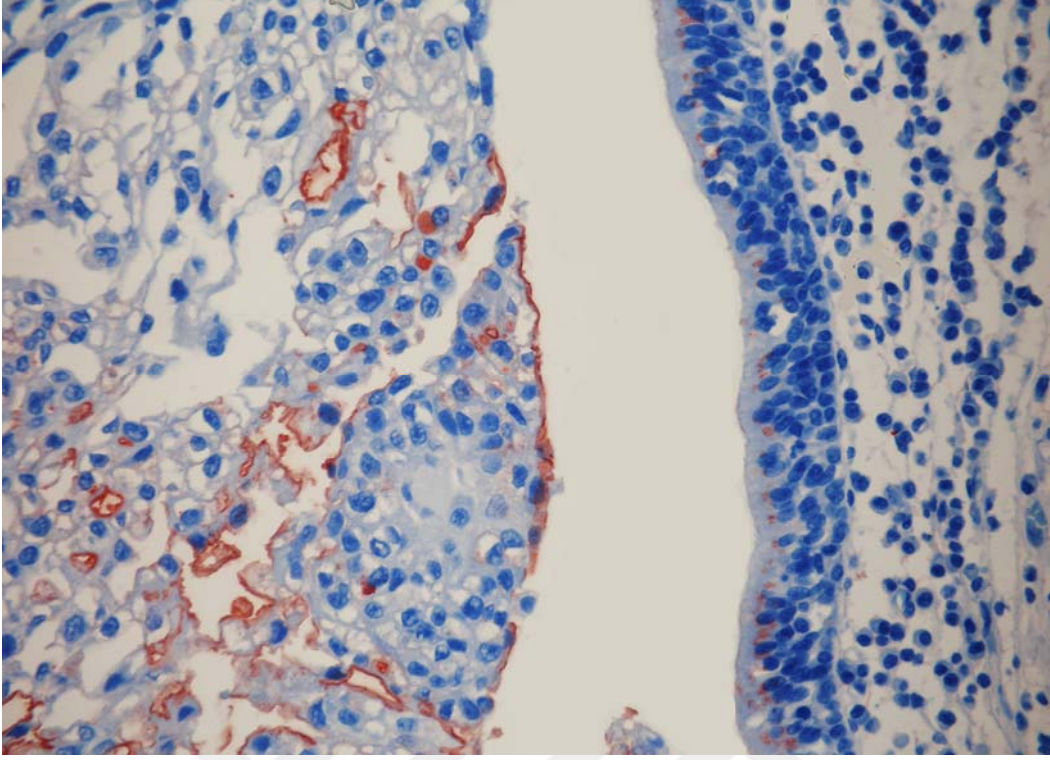


Minimal invazyonun seçildiği bir çok olguda, invaziv tümör hücrelerinde kuvvetli CD24 sitoplazmik veya membranöz immün reaksiyon seçilirken, invaziv hücre gublarının hemen üstündeki epitelde CD24 immün reaksiyonu hiç izlenmemiştir (Resim 6,7). İnvaziv tümörlerde invazyon derinliği arttıkça sitoplazmik aşırı salınım, membranöz boyanmaya göre belirgin artmış bulundu.

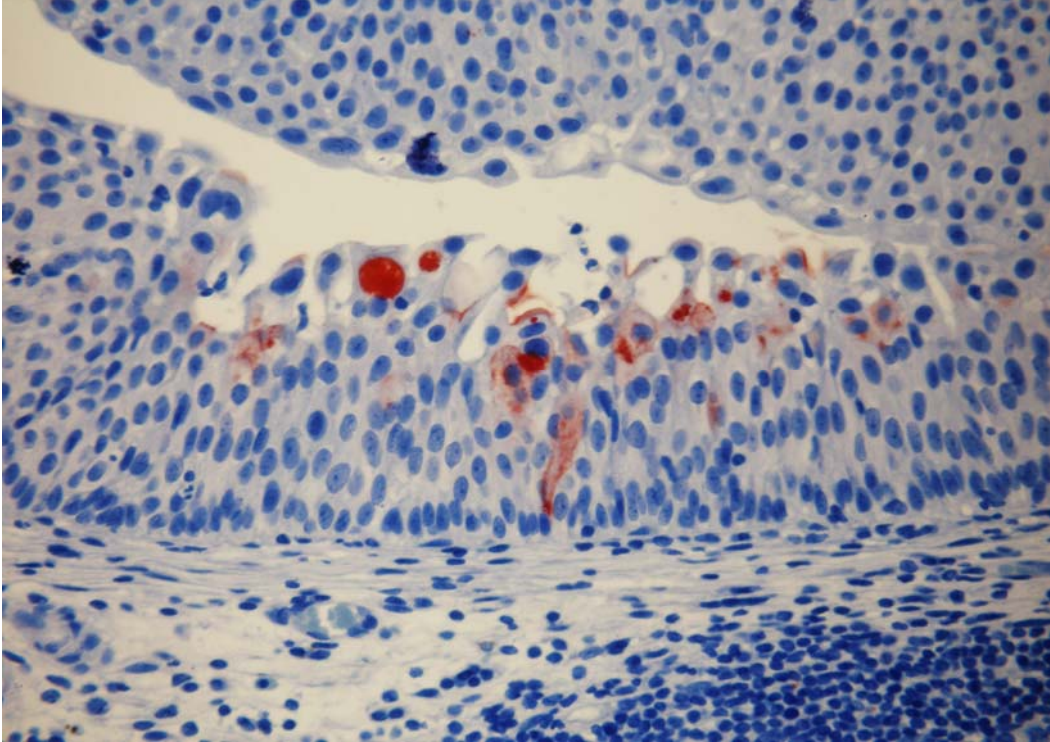
Tablo 5. Tümörün derecesi ile evre arasındaki ilişki.

DERECE	DÜŞÜK DERECELİ		YÜKSEK DERECELİ		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
EVRE						
PTa	20	100,0	20	33,9		
PT1			20	33,9		
PT2			19	32,2	26,11	0,000***
EVRE1						
PTa	20	100,0	20	33,9		
PT1-PT2			39	66,1	26,11	0,000***

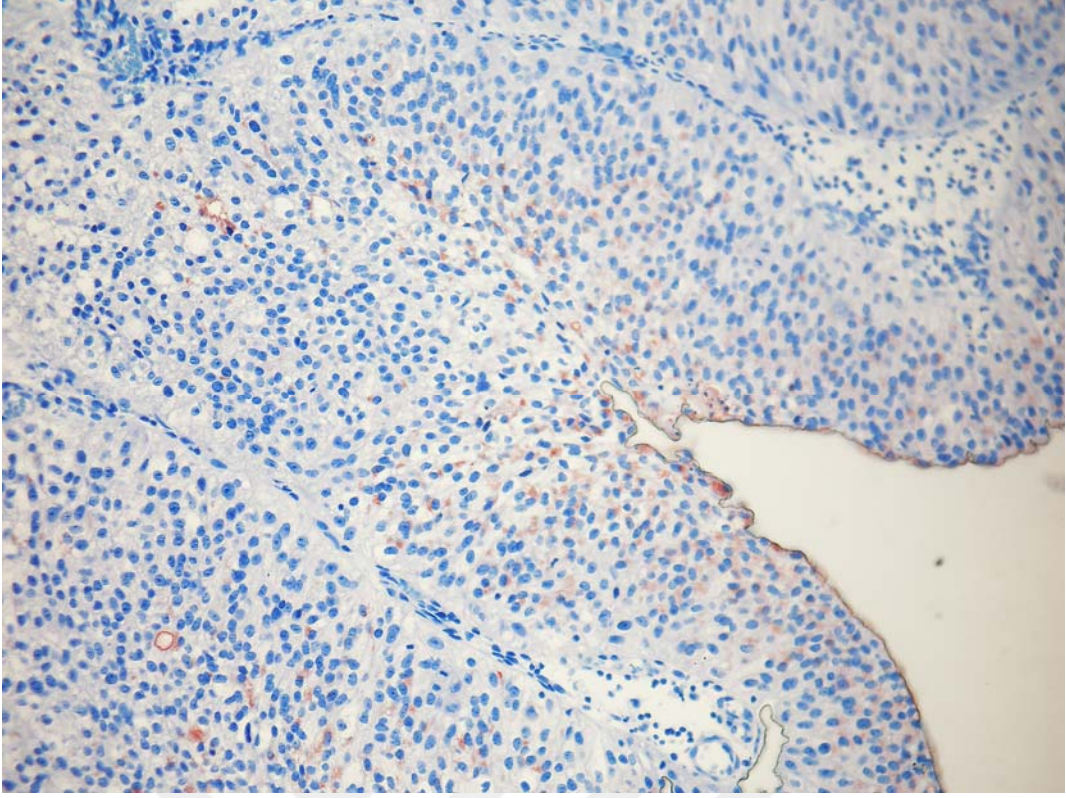
RESİMLER



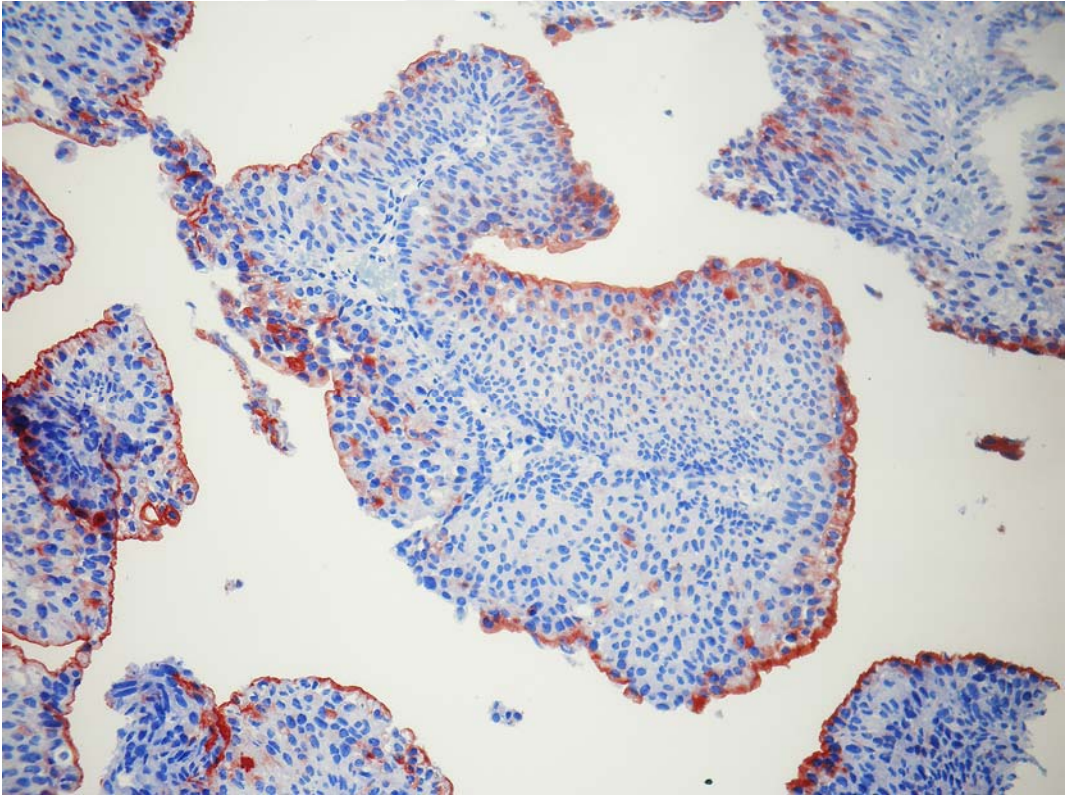
Resim 1. Normal ürotelyal epitelde apikal zayıf sitoplazmik boyanma ve yanında yüksek dereceli karsinomda hafif-orta derecede sitoplazmik ve yaygın membranöz boyanma.



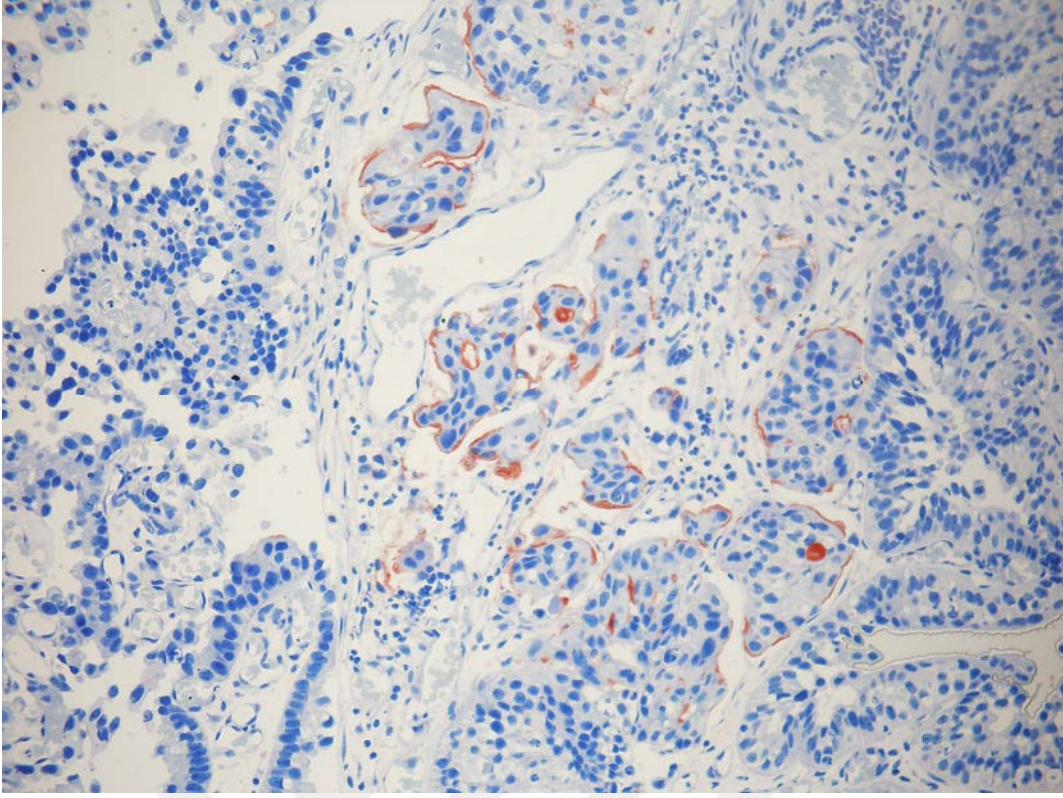
Resim 2. İnvaziv olmayan düşük dereceli ürotelyal karsinomda apikalde sitoplazmik ve membranöz zayıf boyanma (skor: 0).



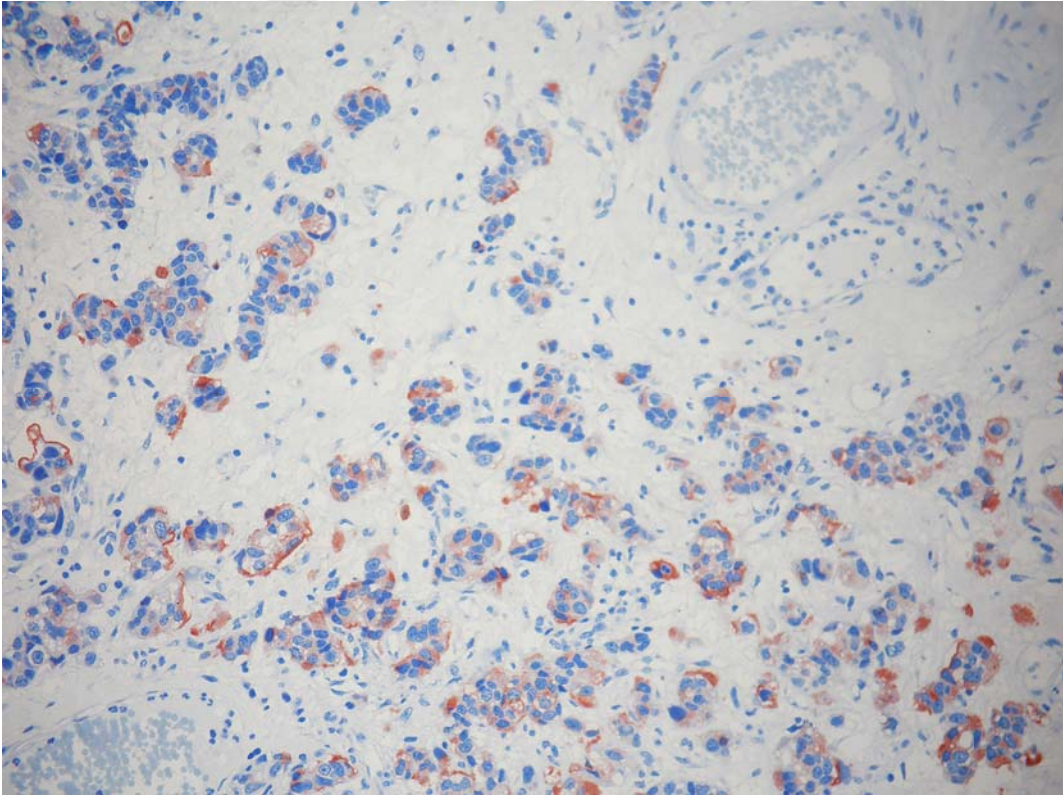
Resim 3. İnvaziv olmayan düşük dereceli ürotelyal karsinomda apikalde belirgin zayıf membranöz boyanma (skor: 0).



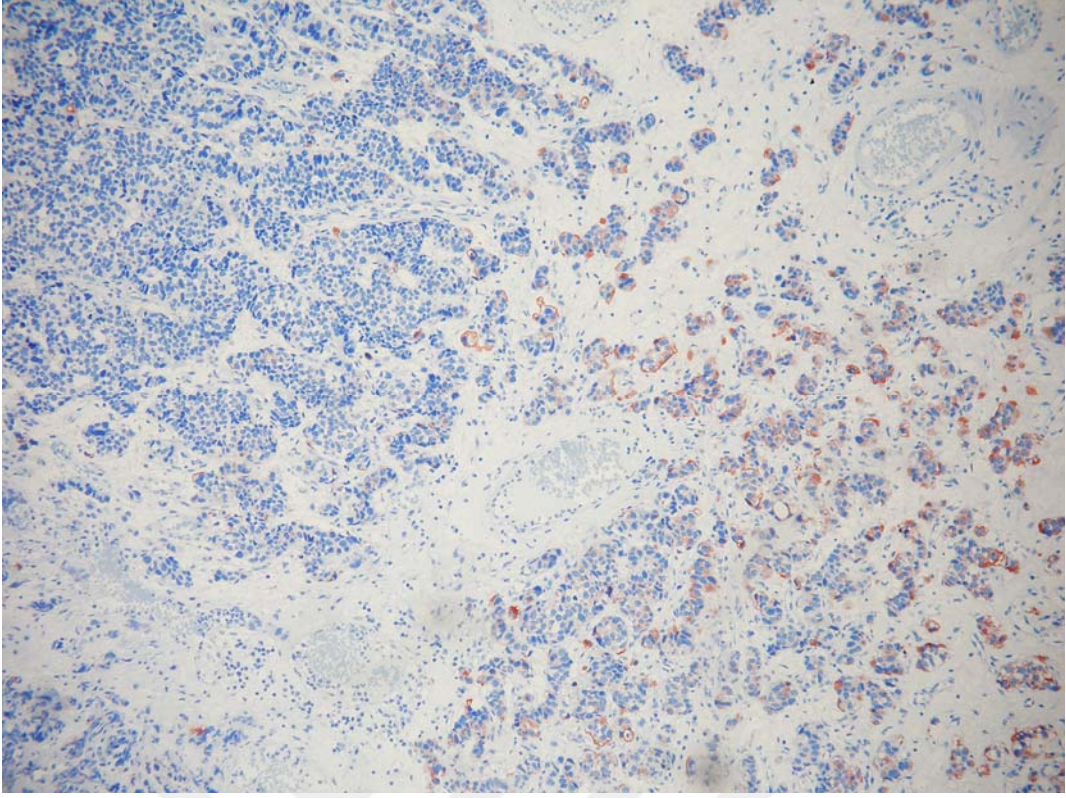
Resim 4. İnvaziv olmayan düşük dereceli ürotelyal karsinomda apikalde belirgin kuvvetli membranöz boyanma (skor 1).



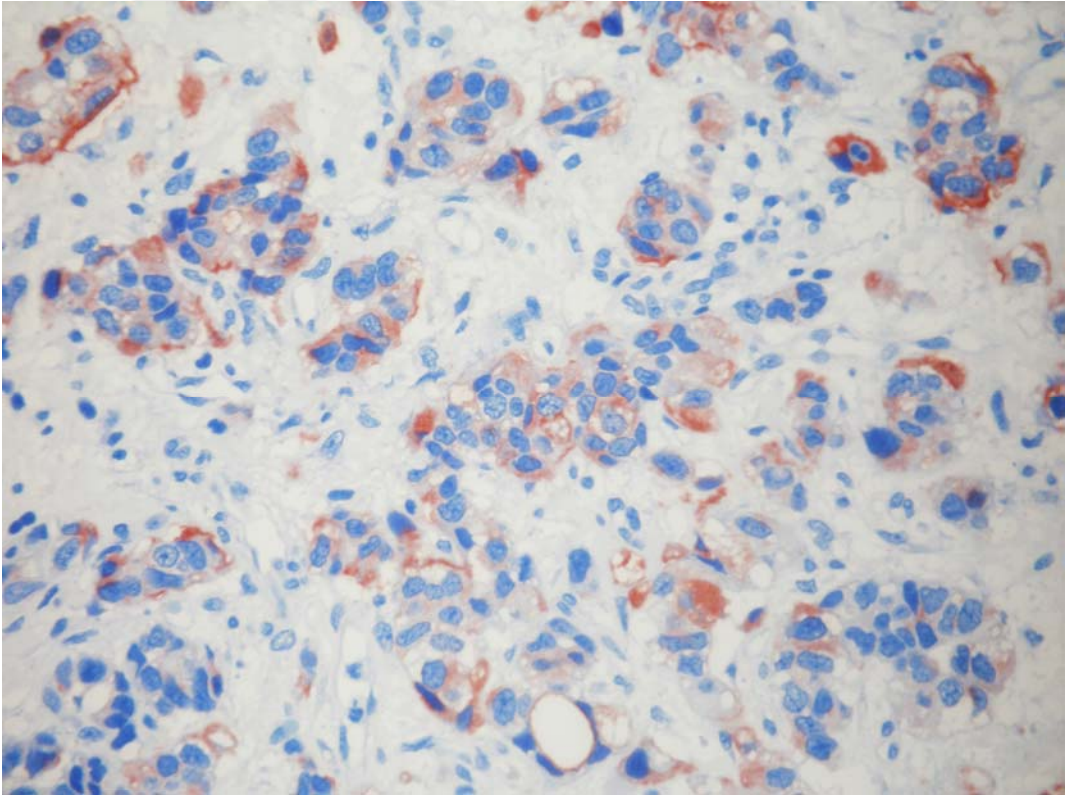
Resim 5. Lamina propriaya invaziv (pT1) alanda sitoplazmik ve membranöz boyanma, invaziv alanın üstündeki tümöral epitelde negatif boyanma.



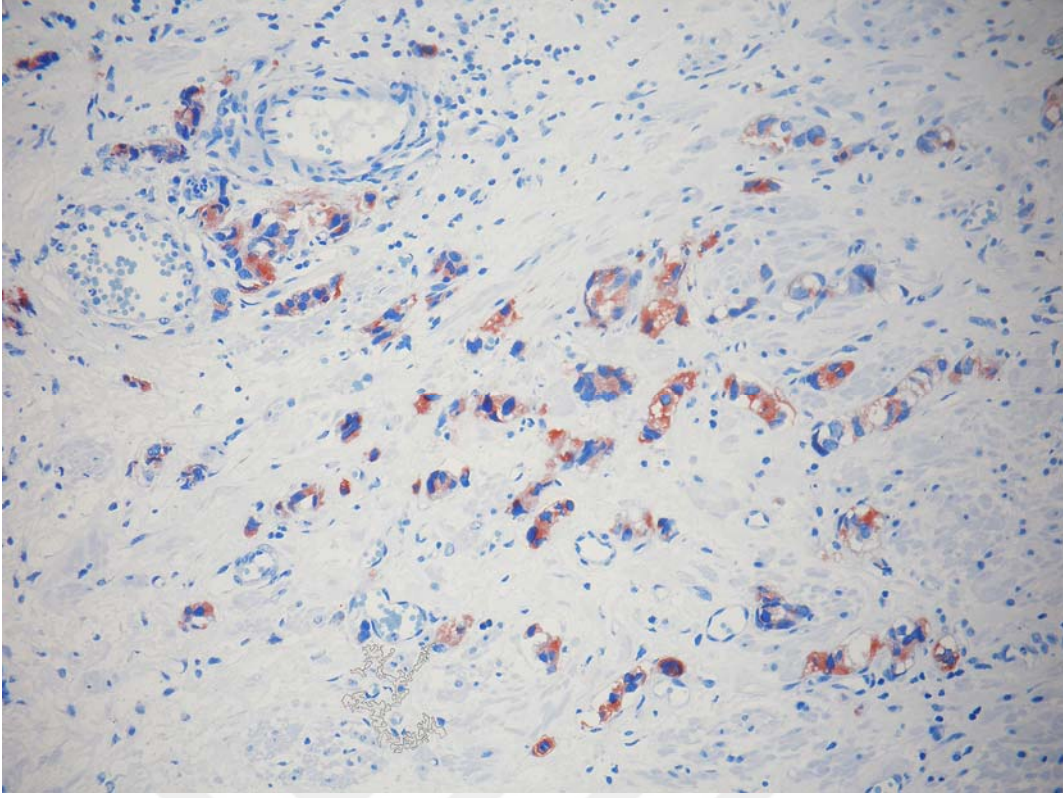
Resim 6. Lamina propriaya invaziv (pT1) alanda hafif-kuvvetli sitoplazmik ve membranöz boyanma (skor: 2-3).



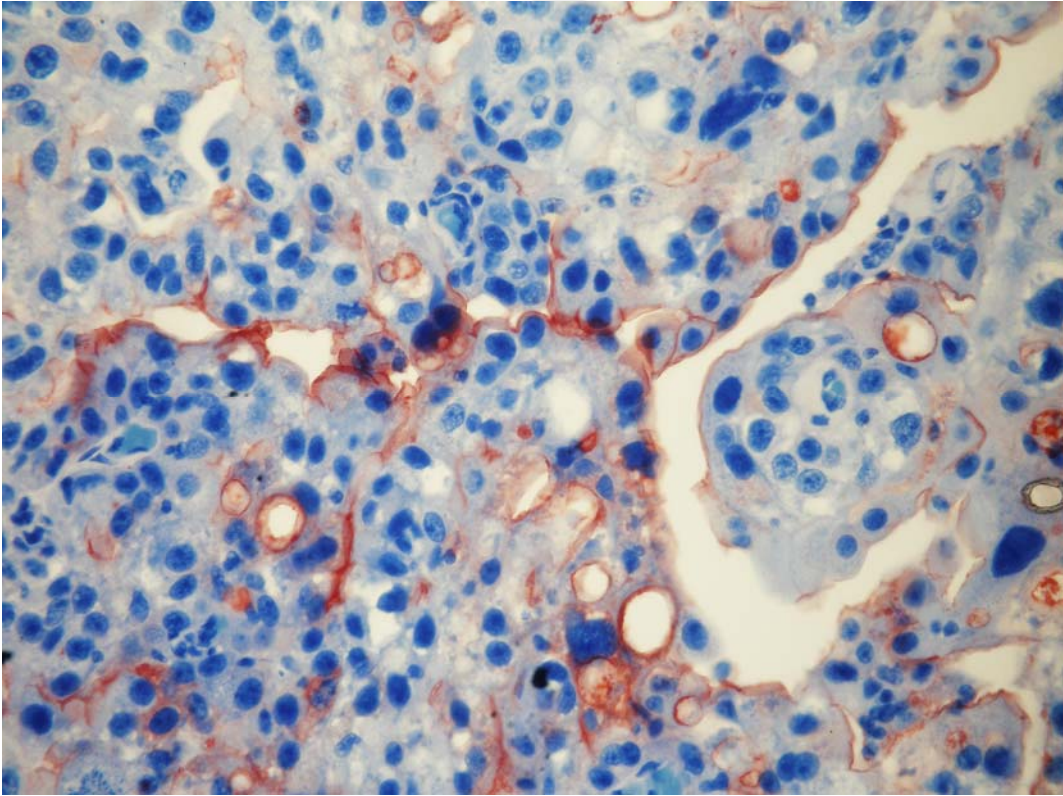
Resim 7. İnvaziv ürotelyal karsinom alanlarında tümör derinlere indikçe, sitoplazmik boyanmada artış dikkati çekmektedir (skor: 3).



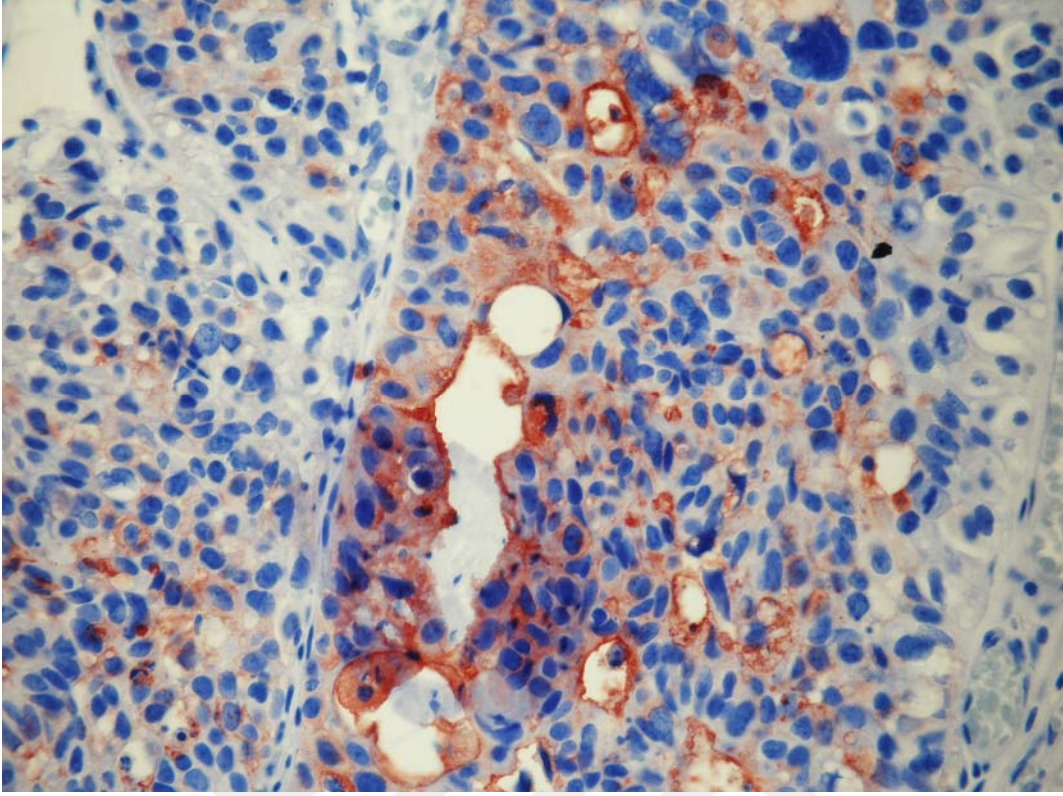
Resim 8. Lamina propriaya invaziv (pT1) alanda hafif-kuvvetli sitoplazmik ve membranöz boyanma (skor: 2-3).



Resim 9. Kasa invaze ürotelyal karsinom alanlarında (pT2) kuvvetli sitoplazmik boyanma (skor: 3).



Resim 10. Yüksek dereceli invaziv olmayan ürotelyal karsinomda hafif derecede sitoplazmik ve membranöz boyanma (skor: 2).



Resim 11. Yüksek dereceli invaziv olmayan ürotelyal karsinomda sitoplazmik ve membranöz kuvvetli boyanma (skor: 3).

TARTIŞMA

Küçük müsin benzeri molekül olan CD24, son zamanlarda kanser biyolojisinde, tümör hücrelerinin endotel ve trombositlerle ilişkiye geçmesinde etkili olduğu için oldukça dikkat çekmektedir. CD24, aktive endotel hücreleri ve trombositlerce salınan bir adezyon molekülü olan P-selectin için bir özel bir ligant olarak hizmet eder ve sonuçta P-selektin aracılığıyla tümör hücrelerinin metastaz yapmasında kritik rol oynamaktadır. Tümör hücrelerinin kan yoluyla metastaz yapması için, tümör hücrelerinin kan damarı içinde trombositlerle kümeleşmeleri, korunması için çok önemlidir. Ayrıca, CD24ün endotel ve hücre dışı matrisle ilişkileride tümörün metastaz yapma kabiliyetini arttırmaktadır (8, 33). CD24 salınımının artması, hayvansal deneylerde tümör hücrelerinin yayılımı kadar, hücre hareketini desteklediği, tümör hücre proliferasyonunu arttırdığı da görülmüş olup, buda tümör metastazı ve invazyonuyla sonuçlanmaktadır (34). Tam tersi durumlarda CD24 de fonksiyon kaybı; hücre morfolojisinde ve hücre iskelet yapısında (aktin gibi) önemli değişikliklere sebep olmaktadır, ek olarak apoptozun uyarılmasına ve hücre proliferasyonunun azalmasıyla sonuçlanmaktadır (35).

Bu çalışmada mesaneden alınmış TUR biyopsi materyallerinde, immunhistokimyasal olarak CD24ün invaziv ve invaziv olmayan ürotelyal karsinomlarındaki salınımını inceledik. Normal mesane epitelinde CD24, sitoplazmanın apikalinde düşük derecede salınım vermektedir. İnvaziv olmayan yüzeysel karsinomlarda da CD24 salınımı yine apikalde olmakla birlikte biraz daha kuvvetli salınım verdiğini gözlemledik, fakat bu grupta yüksek dereceli bir çok olguda immun reaksiyon yoğunluğunu biraz daha fazla ve apikal dışında da tespit ettik, tüm olgularla birlikte değerlendirildiğinde; yüksek ve düşük dereceli tümörler arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulduk ($p<0.05$). İnvaziv ve invaziv olmayan grup arasındaki CD24 salınım sıklığı ve sitoplazmik yoğunluk farkı, istatistiki olarak belirgin derecede fazlaydı ($p<0.01$).

İnvaziv kanser hücreleri CD24 ile boyanmada, apikal polaritelerini kaybederler ve CD24 ile polarize olmayan aşırı stoplazmik boyanma sergilemektedirler. İnvaziv karsinomlardaki CD24ün stoplazmik salınımındaki artış diğer yapılmış çalışmalarla da uyumludur (10, 36, 37). Bu bulgular eşliğinde normal ürotelyum ve invaziv olmayan karsinomlardaki polarize apikal boyanma, tümör invazyonu gerçekleştiğinde, sitoplazmik polarize olmayan salınım belirgin hale geçmektedir. İnvazyondaki bu aşırı CD24

sitoplazmik salınımının sebebinin altındaki biyolojik mekanizmalar hala gizemini korumakla beraber, bu ve benzer çalışmalarda CD24 salınımı, tümörün invazyonunda güvenilir bir belirteçtir (24, 27-29, 35-38).

Polaritenin varlığı normal hücre organizasyonunun oldukça karakteristik bir özelliğidir. Karsinomların çoğunda hücrelerdeki polarite kaybı neoplazi için önemli bir kriterdir. Bu çalışmada, tümör hücrelerindeki polarite kaybı ve CD24 salınımı arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur. Mesanede yapılmış en geniş çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (37). Polarite kaybı ve tümör invazyonunda görülen CD24 salınımının artması, Tobioka ve arkadaşlarının kolon karsinomlarındaki çalışmalarındaki karsino embriyojenik antijenin etkisini araştırırken benzer bulgular tespit etmişlerdir. Normal kolon hücrelerinin apikal sınırda immun reaksiyon gösterdiği fakat kolon tümörlerinde ise hücreyi diffuz olarak boyadığını tespit etmişlerdir.

Buğüne kadar ürotelyal tümörlerde CD24 salınımı ile ilgili çok az çalışma yapılmıştır. İngilizce yazılmış literatür tarandığında sadece üç çalışma mevcuttur (35-37). Bunlardan Smith ve arkadaşlarının (35) yaptığı çalışmada, normal mukoza ile karşılaştırıldığında CD24 salınımının ürotelyal karsinomlarda 4.4 kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır, fakat CD24 salınımı ile tümör evresi ve derecesi arasında anlamlı istatistiksel ilişki tespit edememişlerdir. Mesane ürotelyal karsinomlarında CD24 aşırı salınımını araştıran Choi ve arkadaşlarının (37) çalışmasında ise, çalışmamızla uyumlu bir şekilde CD24 aşırı salınımı ile tümör derecesi ve evresi arasında kuvvetli anlamlı ilişki bulmuşlardır. Aynı şekilde Winkler ve arkadaşları (36) çalışmalarında, pelvis ürotelyal karsinomlarında CD24 salınımı ile tümör progresyonu, evresi ve derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Smith ve arkadaşlarının (35) yazılarındaki CD24 salınımı ile tümör derecesi ve evresi arasında ilişki bulamamalarının sebebi çok az olguda çalışmalarından kaynaklanmış olabilir. Çünkü sadece 23 olguluk bu çalışma istatistiksel anlamı değerlendirmek için yetersiz olmuş olabilir.

Son birkaç yılda, tümörlerde CD24 salınımının etkinliği ile ilgili ürotelyal karsinomlar dışında bir çok organ kanserinde çalışmalar mevcuttur. Kristiansen ve arkadaşları (5) küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde CD24 salınımının sağ kalımda bağımsız bir prognostik faktör olarak tespit etmiş olmakla birlikte lenf nodu tutulumu arasında bir ilişki bulamamışlardır. Lim ve arkadaşları (38) ise yaptıkları geniş çalışmada mide ve kolon kanserlerinde lenf nodu tutulumu arasında kuvvetli bir ilişki tespit

etmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada yazarlar CD24 salınımı ile mide, kolon, safra kesesi, over ve meme kanserlerinde tümörögenesis, tümör progresyonu, malign taransformasyon ve invazyonla da anlamlı ilişki bulmuşlardır. Diğer bir çok çalışmada da over kanserlerinde (10, 39), meme kanserlerinde (6, 40), prostat kanserinde (7), kolon karsinomlarında (33, 41) ve intrahepatik kolonjikarsinomlarında (42) CD24 yeni bir prognostik belirteç olarak bulunmuştur.

Transplantasyon sonrası gelişen B hücreli lenfoproliferatif hastalıkların tedavisinde CD21 ve CD24 spesifik antikorlarının intravenöz uygulamasıyla tedavide başarılı sonuçlar alınmıştır (27-29). Bu tür tedavilerde tedavinin etkin olabilmesi için antijenin (CD24) mümkün olduğunca tüm tümör hücreleri üzerinde olması gerekirken tüm tümör hücreleri hedef olmalıdır. Ayrıca normal hücrelerde minimal etkili olması lazımdır. Kanser immun terapisi için, normal mesane epitelinde CD24 salınımı minimal düzeyde olduğundan, mesane ürotelyal karsinomları ideal bir aday olabilir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada; CD24'ün mesane ürotelyal karsinomlarındaki rolü, salınım paternleri ve tümörlerin prognostik parametreleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

1. Olguların yaşı, cinsiyeti ile tümörlerin derecesi, evresi ve CD24 salınımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
2. Mesane ürotelyal karsinomlarında CD24 salınımının, özellikle sitoplazmik salınımının tümörün derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk. Asıl önemlisi mesane ürotelyal karsinomlarında, CD24 ün sitoplazmik aşırı salınımını tümör invazyonu için önemli bir belirteç olarak bulduk. İnvaziv olmayan ürotelyal karsinomlarda özellikle apikal lokalizasyonlu sitoplazmik boyanmanın kaybı ile stromal invazyon arasında ilişki tespit ettik.
3. Bu çalışma ve literatür birlikte değerlendirildiğinde, CD24 salınımının karsinomların patogeneğinde ve prognozunda önemli olduğunu gözlemledik. Bu nedenle, CD24 salınımının çeşitli insan kanserlerinde oynadığı rolü aydınlatacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle yeni çalışmaların, insan kanserlerinde immunoterapinin geliştirilmesine yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer istatistics. *Cancer J Clin* 2007; 57:43-66.
2. Calvel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, et al. Tobacco and bladder cancer in males: Increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer* 1989; 44:605-10.
3. Knowles MA. Molecular genetics of bladder cancer. *Br J Urol* 1995,75:57-66.
4. Brandau S, Böhle A. Bladder cancer: molecular and genetic Basis of carsinogenesis. *Eur Urol* 2001; 39: 491-97.
5. Kristanensen G, Schluns K, Yongwel Y, et al. CD24 is an independent prognostic marker of survival in nonsmall cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 88:231-236.
6. Kristanensen G, Winzer KJ, Mayardoma E, et al. CD24 expression is anew prognostic marker in breast cancer. *Clin cancer Res* 2003; 9:4906-13.
7. Kristanensen G, Pilarsky C, Pervan J, et al. CD24 expression is a significant predictor of PSA relapse and poor prognosis in low grade or organ confined prostate cancer. *Prostate* 2004; 58:183-92.
8. Pirruccello SJ, LeBien TW. The human B-cell-associated antigen CD24 is a single chain sialoglycoprotein. *J Immunol* 1986; 136:3779-84.
9. Aigner S, Ramos CL, Hafezi-Mogdaham A, et al. CD24 mediates rolling of breast carcinoma cells on P-selectin. *FASEB J* 1998; 12:1241-51.
10. Kristanensen G, Denkert C, Schluns K, et al. CD24 is expressed in ovarian cancer and is a new independet prognostic marker of patient survial. *Am J pathol* 2002; 161:1215-21.
11. Aigner S, Ruppert M, Hubbe M, et al. Heat-stable antigen (mouse CD24) supports myeloid cell binding to endothelial and platelet P-selectinç *Int Immonol* 1995;7:1557-65.
12. Stefanova I, Horejsi V, Ansetegui IJ, et al. GPI-anchored cell surfacemolecules complexed to protein kinases. *Science* 1991, 254.1016-9.
13. Nielsen PJ, Lorenz B, Muller AM, et al. Altered erythrocytes and a leaky block in B-cell development in CD24/HSA-deficient mice. *Blood* 1997; 89:1058-67.
14. Chappel MS, Hough MR, Mittel A, et al. Cross-linking the murine heat-stable antigen induces apoptosis in B-cell precursors and supresses the anti-CD40-induced proliferation of mature B lymphocytes. *J Exp Med* 1996; 184:1638-49.

15. Liu Y, Jones B, Aruffo A, et al. Heat-stable antigen is a co-stimulatory molecule for CD4 T-cell growth. *J Exp Med* 1992; 175:437-45.
16. Lasky LA. Selectin-carbohydrate interactions and the inflammatory response. *Annu Rev Biochem* 1995; 64:113-39.
17. Fidler IJ. Critical factors in the biology of human cancer metastases: 28th G.H.A. Clowes memorial award lecture. *Cancer Res* 1990; 50:6130-8.
18. Krasuse T, Turner GA. Are selectins involved in metastasis? *Clin Exp Metastasis* 1999; 17:183-92.
19. Nowacki MP, Janik P, Nowacki PM. Inflammation and metastases. *Med Hypotheses* 1996; 47:193-6.
20. Nakamori S, Kameyama M, Imaoka S, et al. Increased expression of sialyl Lewis antigen correlates with poor survival in patients with colorectal carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical study. *Cancer Res* 1993, 53:3632-7.
21. Mannori g, CrottetP, Cecconi O, et al. Differential colon cancer cell adhesion to E-, P-, and L-selectin: role of mucin-type glycoproteins. *Cancer Res* 1995; 55:4425-31.
22. Kim YJ, Borsig L, Varki NM, et al. P-selectin deficiency attenuates tumor growth and metastasis. *Proct Natl Asad Sci USA* 1998; 95:9325-30.
23. Friderichs J, Zeller Y, Hafezi-Moghadam A, et al. The CD24/P-selectin binding pathway initiates lung arrest of human A125 adenocarcinomas cells. *Cancer Res* 2000; 60:6714-22.
24. Kleene R, Yang H, Kutsche M, et al. The neural recognition molecule L1 is a sialic acid-binding lectin for CD24, which induces promotion and inhibition of neurite outgrowth. *J Biol Chem* 2001; 276:21656-63.
25. Schindelmann S, Windisch J, Grundmann R, et al. Expression profiling of mammary carcinoma cell line: correlatinon of n vitro invasiveness with expression of CD24. *Tumor Biol* 2002; 23:139-45.
26. Senner V, Sturm A, Baur I, et al. CD24 promotes invasion of glioma cells in vivo. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58:795-802.
27. Fischer A, Blanche S, Le Bidois J, et al. Anti-B-cell monoclonal antibody treatment of severe post-transplant B-lymphoproliferative syndrome following bone marrow and organ transplantation. *N Engl J Med* 1991; 324:1451-6.
28. Benkerrou M, Jais JP, Leblond V et al. Anti-B-cell monoclonal antibody treatment of

- severe post-transplant B-lymphoproliferative disorder. Prognostic factors and long-term outcome. *Blood* 1998; 92:3137-47.
29. Garnier JL, Stevenson G, Blanc-Brunat N, et al. Treatment of post-transplant lymphoma with anti-B-cell monoclonal antibodies. Recent results. *Cancer Res* 2002; 159:113-22.
 30. Lopez-Bedran A, Sauter G, Gasser T, et al. Tumours of the urinary system. Infiltrating urothelial carcinoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhen IA (eds). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. 2004, IARC, Lyon, pp 93-109.
 31. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. The WHO/ISUP Pathology consensus classification of urothelial neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Committee. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1435-48.
 32. Sobin LH, Wittekind C, et al. TNM classification of malignant tumors, 2002, 6th and. Wiley, New York.
 33. Lim SC. CD24 in human carcinomas: tumor biological aspects. *Biomed Pharmacother* 2005; 59(Suppl 2):S351-54.
 34. Bauman P, Cremers N, Kroese F, et al. CD24 causes the acquisition of multiple cellular properties associated with tumor growth and metastasis. *Cancer Res* 2005; 65:10783-93.
 35. Smith SC, Oxford G, Wu Z. The metastasis-associated gene CD24 is regulated by Ral GTPases and is a mediator of cell proliferation and survival in human cancer. *Cancer Res* 2006; 66:1917-22.
 36. Winkler A, Ziguener R, Rehak P, et al. CD24 expression in urothelial carcinoma of the upper urinary tract correlates with tumour progression. *Virchows Arch* 2007; 450:59-64.
 37. Choi YL, Lee SH, Kwon GY, et al. Overexpression of CD24: Association with invasiveness in urothelial carcinoma of the bladder. *Arch Lab Pathol Med* 2007; 131:275-81.
 38. Lim SC, Oh SH. The role of CD24 in various human epithelial neoplasias. *Pathol Res Pract* 2005; 201:479-86.
 39. Surowiak P, Materna V, Kaplenko I, et al. Unfavorable prognostic value of CD24 expression in sections from primary and relapsed ovarian cancer tissue. *Int Gynecol Cancer* 2006; 16:515-21.

40. Surowiak P, Materna V, Gyorffy B, et al. Multivariate analysis of estrogen receptor alpha, pS2, metallothionein and CD24 expression in invasive breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95:339-46.
41. Weichert W, Denkert C, Burkhardt M, et al. Cytoplasmic CD24 expression in colorectal cancer independently correlates with shortened patient survival. *Clin Cancer* 2005; 11:6574-81.
42. Su MC, Hsu C, Kao HL, et al. CD24 expression is a prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Lett* 2006; 235:34-39.

