



Mesane Ürotelyal Karsinomlarında CD24 Salınımının Tümör Derecesi ve Evresi ile İlişkisi

The Correlation of CD24 Expression with Tumor Stage and Grade in Urothelial Carcinomas of the Urinary Bladder

Şule Canberk¹, Gülben Erdem Hak², Meltem Öznur³, Kemal Behzatoğlu², Erol Rüştü Bozkurt²

Özet / Abstract

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

Yöntemler: 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. Tüm olgular Hematoksilen-Eosin histokimyasal boyamasıyla tekrar değerlendirildi ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)-2004 sınıflamasına göre derecelendirildi. Patolojik evre TNM sınıflamasına göre yapıldı. Tüm olgulara ait kesitlere immunhistokimyasal boyama olarak CD24 boyandı, semikantatif olarak CD24 salınımı pozitif hücrelerde değerlendirildi.

Bulgular: CD24 salınımı ile invaziv (pT1-2) ve invaziv olmayan (pTa) olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0,01$). 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 ve membranöz boyanma izlendi. pTa (invaziv olmayan) ürotelyal karsinomlarda immün reaksiyon genelde zayıf ve daha çok apikal boyanma şeklinde izlendi, pTa yüksek dereceli olgularda da benzer boyanma izlenmekle beraber, pozitif olgularda immün reaktivite daha yaygın ve apikal boyanma polaritesi kaybolmasıyla birliktiydi. Düşük ve yüksek dereceli olgular arasında, CD24 immün reaksiyonu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda ürotelyal karsinomlarda özellikle apikal lokalizasyonu 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 immunoterapinin (anti-CD24 antikoru), mesane kanserlerinde ve CD24 salınımı yapan diğer kanserlerde kullanılabileceğini olacağını ve bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Ürotelyal karsinom, CD24, derece, evre, mesane

Objective: Initially, CD24 was identified as a B cell marker, in addition to a role of CD24 for the intracellular signaling, and it is 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 a prognostic factor in the 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.

Methods: A total of 79 patients with bladder urothelial carcinomas were included in this study and these 79 patients underwent transurothelial resection biopsy at the Istanbul Education and research Hospital between 2005-2008. Hematoxylin-eosin stained sections from each case were re-evaluated histopathologically according to the WHO-2004 grading system. The TNM system was used for pathologic staging. Selected slides were also studied by immunohistochemistry and a semiquantitative scoring for CD24 expression based on the percentage of positive cells was performed.

Results: We found that CD24 expression was associated with invasive (pT1-2) and noninvasive (pTa) tumors. Normal urothelial epithelium and the adjacent non neoplastic urothelium in cancer specimens demonstrated weak immunoreactivity for CD24 and well-confined localization in the apical cytoplasm or apical membranes (Score 0-1). The most distinctive feature of CD24 expression was that the invasive cancer cells lost the apical polarity of CD24. The invasive cancer cells showed a nonpolarized cytoplasmic staining for CD24. The stage pTa tumor cells displayed weak staining in CD24 expression and most staining showed on apical localization.

Conclusion: 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.

Key Words: Urothelial carcinoma, CD24, stage, grade, urinary bladder

¹Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Sitoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

³Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence:

Kemal Behzatoğlu, Samatya Cad. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı Kocamustafapaşa, Fatih, 34098 İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 459 68 18
E-posta: kbehzatoglu@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received Date:
04.05.2012

Kabul Tarihi/Accepted Date:
23.12.2012

© Copyright 2013 by Available online at
www.istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2013 Makale metnine
www.istanbultipdergisi.org web sayfasından
ulaşılabilir.

Giriş

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 (1). 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. Gelişmiş sanayi ülkelerinde mesane kanseri sıklığı, gelişmemiş ülkelere göre fazladır (1).

Mesane kanserinin oluşumunda rol oynayan birçok 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 (siklofosamid) 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 ya da uzak metastaz yapmaktadır (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 süpröser 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 kromozomundaki delesyona bağlı olduğu düşünülmektedir (3, 4).

CD24 belirteci son on yılda büyük önem taşıyan bir prognostik işaretleyici olarak tanımlanmaktadır. CD24, ilk olarak B lenfosit hücre belirteci olarak bulunmuştur (2). Sonradan nötrofillerde de salınımı tespit edilmiştir, fakat normal T lenfositler ve monositlerde salınmadığı görülmüştür (5). Son yapılan çalışmalarda farklı hematolojik tümörler; akciğer kanserleri, nöroblastom, rabdomiyosarkom, over ve meme kanserlerinde de salınımı dikkat çekmiştir olup ayrıca küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri, meme kanserleri, prostat kanserlerinde metastaz ve sağ kalım ile ilişkisi görülmüştür (6-10). Bu çalışmada amacımız, CD24 salınımının mesane ürotelyal karsinomlarında, en önemli morfolojik prognostik parametreler olan tümör evresi ve diferansiyasyon derecesini karşılaştırmak ve etkinliğini tartışmaktır.

Yöntemler

Ocak 2005- Ekim 2008 yılları arasında, Sağlık Bakanlığı 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 Hematoksilin-Eosin kesitler tekrar değerlendirilip Dünya Sağlık Örgütü-2004 (WHO 2004) mesane ürotelyal karsinom sınıflamasına göre yeniden tanımlanmıştır (11). Tümör derecelendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2004 sınıflamasına göre yapılmıştır (11). Evre, Sobing ve arkadaşlarının tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) 1997 sınıflamasına göre yapılmıştır (12). 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 örneği de çalışmaya alındı.

İmmunhistokimyasal İnceleme ve Değerlendirilmesi

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

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.

Bulgular

Bu çalışmadaki olguların yaş dağılımı 49-84 arasında değişmekteydi 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.

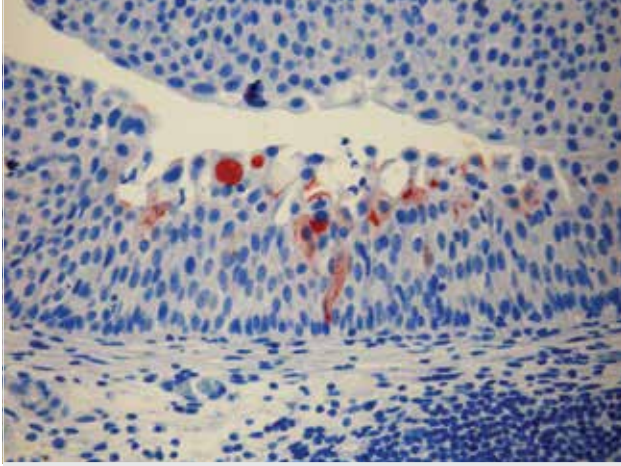
Bu çalışmada, CD24 salınımı açısından invaziv (pT1-2) ve invaziv olmayan (pTa) olgular arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,01$). Normal ürotelyal epitelde ve tümöre komşu normal epitelde CD24 immünreaksiyonu, genelde apikalde zayıf sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma şeklinde izlendi (skor 0 ve 1).

Ayrıca düşük dereceli ürotelyal tümörlerde ve normal ürotelyum epitelinde görülen apikal boyanma, 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 (Şekil 1), pTa yüksek dereceli olgularda da benzer boyanma izlenmekle beraber, pozitif olgularda immün reaktivite daha yaygın ve apikal boyanma polaritesi kaybolmasıyla birlikteydi. Düşük ve yüksek dereceli olgular arasında, CD24 immün reaksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$).

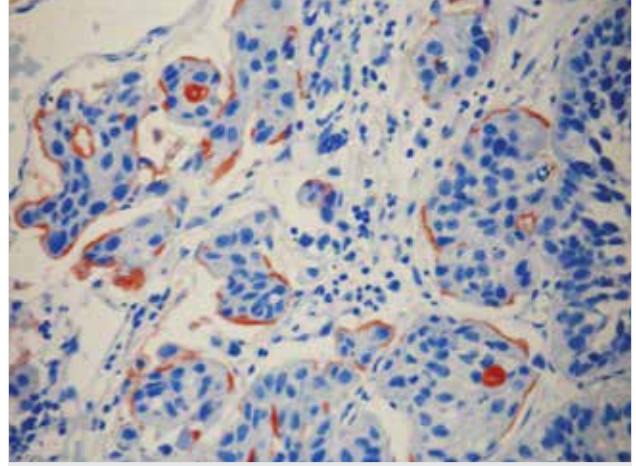
Minimal invazyonun seçildiği birçok olguda, invaziv tümör hücrelerinde kuvvetli CD24 sitoplazmik veya membranöz immün reaksiyon seçilirken, invaziv hücre gublarının hemen üstündeki epitelde CD24 immün reaksiyonu hiç izlenmemiştir (Şekil 2). İnvaziv tümörlerde invazyon derinliği arttıkça sitoplazmik aşırı salınım, membranöz boyanmaya göre belirgin artmış bulundu (Şekil 3).

Tartışma

Küçük münin 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-selectin aracılığıyla tümör hücrelerinin metastaz yapmasında kritik rol oynamaktadır (13-16). Tümör hücrelerinin kan yoluyla metastaz yapması için, tümör hücrelerinin kan damarı içinde trombositlerle kümeleşmeleri korunması için çok önemlidir. Ayrıca, CD24ün endotelle ve hücre dışı matriksle ilişkileri de tümörün metastaz yapma kabiliyetini arttırmaktadır (17).



Şekil 1. İnvaziv olmayan düşük dereceli ürotelyal karsinomda apikalde sitoplazmik ve membranöz zayıf boyanma (skor 0)

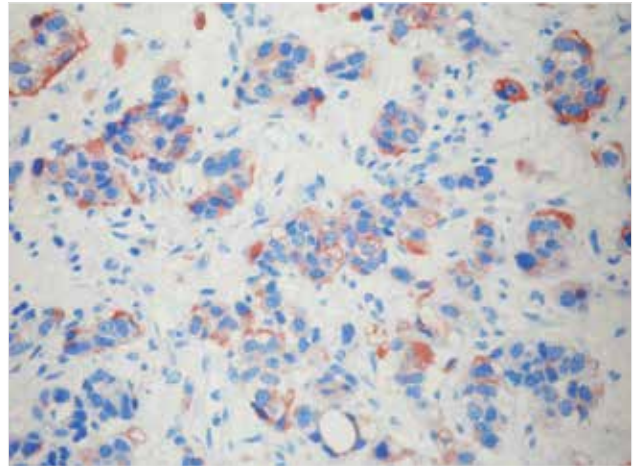


Şekil 2. Lamina propriaya invaziv (pT1) alanda sitoplazmik ve membranöz boyanma, invaziv alanın üstündeki tümöral epitelde negatif boyanma

CD24 salınımının artması, hayvansal deneylerde tümör hücrelerinin yayılımı kadar, hücre hareketini desteklediği, tümör hücre proliferasyonunu arttırdığı da görülmüş olup, buda tümör metastazi ve invazyonuyla sonuçlanmaktadır (18). Tam tersi durumlarda CD24 de fonksiyon kaybı; hücre morfolojisinde ve hücre iskelet yapısının da (aktin gibi) önemli değişikliklere sebep olmaktadır, ek olarak apoptozun uyarılmasına ve hücre proliferasyonunun azalmasıyla sonuçlanmaktadır (19).

Bu çalışmada mesaneden alınmış TUR biyopsi materyallerinde, immunhistokimyasal olarak CD24'ün invaziv ve invaziv olmayan ürotelyal karsinomlarındaki salınımını inceledik. Normal mesane epitelinde CD24, sitoplazmanın apikalinde düşük derecede immün reaksiyon vermektedir. İnvaziv olmayan yüzeysel karsinomlarda da CD24 salınımı yine apikalde olmakla birlikte biraz daha kuvvetli immün reaksiyon verdiğini gözlemledik, fakat bu gurubda yüksek dereceli bir çok olguda immün 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 sitoplazmik boyanma sergilemektedirler. İnvaziv karsinomlardaki CD24'ün stoplazmik salınımındaki artış diğer yapılmış çalışmalarla da uyumludur (9, 20, 21). 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 (10, 18, 22-27).

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 (26). Polarite kaybı ve tümör invazyonunda görülen CD24 salınımının artması, Tobioka ve ark.'nın (25) kolon karsinomlarındaki çalışmalarındaki karsino embriyojenik antijenin salı-



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

nım paterni ile benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada normal kolon hücrelerinin apikal sınırda immün reaksiyon gösterdiği fakat kolon tümörlerinde ise hücreyi diffuz olarak boyadığını tespit etmişlerdir.

Bugüne kadar ürotelyal tümörlerde CD24 salınımı ile ilgili çok az çalışma yapılmıştır. İngilizce yazılmış literatür tarandığında sadece üç çalışma mevcuttur (23, 24, 26). Bunlardan Smith ve ark. (26) 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 istatistiki ilişki tespit edememişlerdir. Mesane ürotelyal karsinomlarında CD24 aşırı salınımını araştıran Choi ve ark.'nın (24) çalışmasında ise, çalışmamızla uyumlu bir şekilde CD24 aşırı salınımı ile tümör derecesi ve evresi arasında kuvvetli anlamlı ilişki bulmuşlardır Aynı şekilde Winkler ve ark. (23) çalışmalarında, pelvis ürotelyal karsinomlarında CD24 salınımı ile tümör progresyonu, evresi ve derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Smith ve ark.'nın (26) yazılarındaki CD24 salınımı ile tümör derecesi ve evresi arasında ilişki bulamamalarının sebebi çok az olguda çalışmalarından kaynaklanmış olabilir. Çünkü sadece 23 olguluk bu çalışma istatistiki anlamlı 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 ark. (6) 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 ark. (27) ise yaptıkları geniş çalışmada mide ve kolon kanserlerinde lenf nodu tutulumu ile CD24 salınımı 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 birçok çalışmada da over kanserlerinde (9), meme kanserlerinde, (7) prostat kanserinde, (8) kolon karsinomlarında (10, 28) ve intrahepatik koloniyokarsinomlarda CD24 yeni bir prognostik belirteç olarak bulunmuştur (29).

Sonuç

Transplantasyon sonrası gelişen B hücreli lenfoproliferatif hastalıkların tedavisinde CD21 ve CD24 spesifik antikörlerinin intravenöz uygulamasıyla tedavide başarılı sonuçlar alınmıştır (30-32). Bu tür tedavilerde tedavinin etkin olabilmesi için antijenin (CD24) mümkün olduğunca tüm tümör hücreleri üzerinde olması ve ayrıca normal hücrelerde minimal etkili olması gerekir. Kanser immun terapisi için, normal mesane epitelinde CD24 salınımı minimal düzeyde olduğundan, mesane ürotelyal karsinomları ideal bir aday olabilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları

Fikir - Ş.C.; Tasarım - Ş.C., K.B.; Denetleme - Ş.C., G.E.H.; Kaynaklar - Ş.C., M.Ö.; Malzemeler - Ş.C., K.B.; Veri toplanması ve/veya işleme - Ş.C., K.B.; Analiz ve/veya yorum - Ş.C., K.B.; Literatür taraması - Ş.C., K.B.; Yazıyı yazan - Ş.C., K.B.; Eleştirel inceleme - Ş.C., E.R.B.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions

Concept - Ş.C.; Design - Ş.C., K.B.; Supervision - Ş.C., G.E.H.; Funding - Ş.C., M.Ö.; Materials - Ş.C., K.B.; Data Collection and/or Processing - Ş.C., K.B.; Analysis and/or Interpretation - Ş.C., K.B.; Literature Review - Ş.C., K.B.; Writing - Ş.C., K.B.; Critical Review - Ş.C., E.R.B.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer istatistics. *Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66. [CrossRef]
2. Calvel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, Hemon D. Tobacco and bladder cancer in males: Increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer* 1989; 44: 605-10. [CrossRef]
3. Knowles MA. Molecular genetics of bladder cancer. *Br J Urol* 1995; 75: 57-66.
4. Brandau S, Böhle A. Bladder cancer. I. molecular and genetic Basis of carcinogenesis. *Eur Urol* 2001; 39: 491-7. [CrossRef]
5. Pirruccello SJ, LeBien TW. The human B-cell-associated antigen CD24 is a single chain sialoglycoprotein. *J Immunol* 1986; 136: 3779-84.

6. Kristiansen G, Schlüns K, Yongwei Y, Denkert C, Dietel M, Petersen I. CD24 is an independent prognostic marker of survival in nonsmall cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 88: 231-6. [CrossRef]
7. Kristiansen G, Winzer KJ, Mayordomo E, Bellach J, Schlüns K, Denkert C, et al. CD24 expression is a new prognostic marker in breast cancer. *Clin cancer Res* 2003; 9: 4906-13.
8. Kristiansen G, Pilarsky C, Pervan J, Stürzebecher B, Stephan C, Jung K, 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. [CrossRef]
9. Kristiansen G, Denkert C, Schlüns K, Dahl E, Pilarsky C, Hauptmann S, et al. CD24 is expressed in ovarian cancer and is a new independent prognostic marker of patient survival. *Am J Pathol* 2002; 161: 1215-2. [CrossRef]
10. Lim SC. CD24 in human carcinomas: tumor biological aspects. *Bio-med Pharmacother* 2005; 59: 351-4. [CrossRef]
11. Lopez-Bedran A, Sauter G, Gasser T. 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.* IARC, Lyon; 2004. p. 93-109.
12. Sobin LH, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997).* Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer *Cancer* 1997; 80: 1803-4.
13. Bernardi MA, Logullo AF, Pasini FS, Nonogaki S, Blumke C, Soares FA, et al. Prognostic significance of CD24 and claudin-7 immunorepression in ductal invasive breast cancer. *Oncol Rep* 2012; 27: 28-38.
14. Aigner S, Ruppert M, Hubbe M, Sammar M, Stthoeger Z, Butcher EC, et al. Heat-stable antigen (mouse CD24) supports myeloid cell binding to endothelial and platelet P-selectin. *Int Immunol* 1995; 7: 1557-65. [CrossRef]
15. Stefanová I, Horejsí V, Ansotegui IJ, Knapp W, Stockinger H. GPI-anchored cell surfacemolecules complexed to protein kinases. *Science* 1991; 254: 1016-9. [CrossRef]
16. Nielsen PJ, Lorenz B, Müller AM, Wenger RH, Brombacher F, Simon M, et al. Altered erythrocytes and a leaky block in B-cell development in CD24/HSA-deficient mice. *Blood* 1997; 89: 1058-67.
17. Chappel MS, Hough MR, Mittel A, Takei F, Kay R, Humphries RK. Cross-linking the murine heat-stable antigen induces apoptosis in B-cell precursors and suppresses the anti-CD40-induced proliferation of mature B lymphocytes. *J Exp Med* 1996; 184: 1638-49. [CrossRef]
18. Liu Y, Jones B, Aruffo A, Sullivan KM, Linsley PS, Janeway CA Jr. Heat-stable antigen is a co-stimulatory molecule for CD4 T-cell growth. *J Exp Med* 1992; 175: 437-45. [CrossRef]
19. Lasky LA. Selectin-carbohydrate interactions and the inflammatory response. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 113-39. [CrossRef]
20. 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.
21. Baumann P, Cremers N, Kroese F, Orend G, Chiquet-Ehrismann R, Uede T, et al. CD24 causes the acquisition of multiple cellular properties associated with tumor growth and metastasis. *Cancer Res* 2005; 65: 10783-93. [CrossRef]
22. Nowacki MP, Janik P, Nowacki PM. Inflammation and metastases. *Med Hypotheses* 1996; 47: 193-6. [CrossRef]
23. Winkler A, Zigeuner R, Rehak P, Hutterer G, Chromecky T, Langner C, et al. CD24 expression in urothelial carcinoma of the upper urinary tract correlates with tumour progression. *Virchows Arch* 2007; 450: 59-64. [CrossRef]
24. Choi YL, Lee SH, Kwon GY, Park CK, Han JJ, Choi JS, et al. Overexpression of CD24: Association with invasiveness in urothelial carcinoma of the bladder. *Arch Lab Pathol Med* 2007; 131: 275-81.
25. Tobioka H, Isomura H, Kokai Y, Sawada N. Polarized distribution of carcinoembryonic antigen is associated with a tight junction molecule in human colorectal adenocarcinoma. *J Pathol.* 2002; 198: 207-12. [CrossRef]

26. Smith SC, Oxford G, Wu Z, Nitz MD, Conaway M, Frierson HF, et al. 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. [\[CrossRef\]](#)
27. Lim SC, Oh SH. The role of CD24 in various human epithelial neoplasias. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 479-86. [\[CrossRef\]](#)
28. Weichert W, Denkert C, Burkhardt M, Gansukh T, Bellach J, Altevogt P, et al. Cytoplasmic CD24 expression in colorectal cancer independently correlates with shortened patient survival. *Clin Cancer* 2005; 11: 6574-81. [\[CrossRef\]](#)
29. Su MC, Hsu C, Kao HL, Jeng YM. CD24 expression is a prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Lett* 2006; 235: 34-9. [\[CrossRef\]](#)
30. Fischer A, Blanche S, Le Bidois J, Bordigoni P, Garnier JL, Niaudet P, 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. [\[CrossRef\]](#)
31. Benkerrou M, Jais JP, Leblond V, Durandy A, Sutton L, Bordigoni P, 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.
32. Garnier JL, Stevenson G, Blanc-Brunat N, Touraine JL, Milpied N, Leblond V, et al. Treatment of post-transplant lymphoma with anti-B-cell monoclonal antibodies. Recent results. *Cancer Res* 2002; 159: 113-22. [\[CrossRef\]](#)