

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MESANENİN ÜROTELYAL KARSİNOMLARININ TANI VE  
DERECELENDİRİLMESİNDE ALARİN VE ASPROSİNİN  
ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Burcu SARIKAYA**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Gökhan ARTAŞ  
Prof. Dr. İbrahim H. ÖZERCAN**

**ELAZIĞ  
2020**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

**Prof. Dr. İbrahim H. ÖZERCAN**

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Doç. Dr. Gökhan ARTAŞ**

\_\_\_\_\_ Danışman

**Prof. Dr. İbrahim H. ÖZERCAN**

\_\_\_\_\_ Danışman

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavı Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

## İTHAF

*Sevgili eşime ve oğlum Salem'e...*



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemdeki katkılarından dolayı başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. İbrahim H. Özercan'a ve değerli hocalarım Prof. Dr. A. Ferda Dağlı, Doç. Dr. Muhammet Çalık, Dr. Öğr. Üyesi Özlem Üçer ve Dr. Öğr. Üyesi İlknur Çalık'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tez çalışmamda büyük bir fedakarlıkla beni yönlendiren ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, değerli tez danışmanım Doç. Dr. Gökhan Artaş'a ayrıca teşekkür ederim.

Bu 4 yıllık zorlu süreçte her zaman yanımda olan, dostluğu sayesinde kendimi yanında hep mutlu hissettiğim Göz Hastalıkları Bölümü asistanı Dr. Sevinç Arzu Postacı'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Yardımlarını, güler yüzlerini ve samimiyetlerini esirgemeyen tüm patoloji ailesi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ve her zaman desteği ile yanımda olan başta eşim Ömer Ali Sarıkaya olmak üzere sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

Tekrarlama ve ilerleme riski yüksek olan ürotelyal karsinom, tanı, tedavi ve takip açısından önemlidir. Erkeklerde daha sıktır. Her yaşta görülebilir, ancak ileri yaşlarda daha yaygındır. Tümör evresi ve histolojik derecesi tedaviyi yönlendiren en önemli prognostik parametrelerdir. Beraberinde displazi/ in situ karsinom varlığı, hastanın yaşı, ek hastalıkları da tedaviyi çeşitlendirmektedir.

Galaninerjik sistemin yeni üyesi alarin, ekson 3' ün dışlanması sonucu galanin benzeri peptit (GALP) mesajcı ribonükleik asitin (mRNA) modifikasyonu ile 25 aminoasitten oluşmaktadır. Reseptörleri galanin reseptör grubundan olmasa da beslenme, termoregülasyon gibi etkileri galaninle benzerdir. Asprosin beyaz adipositlerden salınan bir glukojenik hormondur. Profibrillinin c-terminal bölünme ürünü olup, G protein- siklik adenosin monofosfat (cAMP)- protein kinaz A (PKA) yolu aracılığıyla glukoneogenezi uyarır.

Çalışmamıza Ocak 2010 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında ürotelyal karsinom tanılı pTa, pT1 ve pT2 evrelerinde 75 hasta ile herhangi bir lezyon saptanmayan 25 hasta dahil edildi. Hastaların evreleri ile alarin ve asprosin arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal değerlendirmeler sonucunda kontrol grubuyla kıyaslandığında alarin immünreaktivitesi; pTa ( $p<0,001$ ), pT1 ( $p<0,001$ ) ve pT2 ( $p<0,001$ ) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış bulundu. Tümör evresi ile alarin arasında bir ilişki görülmedi. Kontrol grubuyla kıyaslandığında asprosin immünreaktivitesi; pTa ( $p<0,001$ ), pT1 ( $p<0,001$ ) ve pT2 ( $p<0,001$ ) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olmakla birlikte pTa grubu ile kıyaslandığında pT1 ( $p=0,002$ ) ve pT2 ( $p=0,028$ ) gruplarında asprosin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma gözlenirken, pT1 ve pT2 grupları arasında bir ilişki izlenmedi ( $p=0,834$ ).

Bu çalışmada enerji metabolizmasında rol alan alarin ve asprosinin, ürotelyal karsinom evre ve derecelendirmesinde ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane, Ürotelyal Karsinom, Alarin, Asprosin

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE ROLE OF ALARIN AND ASPROSIN IN THE DIAGNOSIS AND GRADING OF UROTHELIAL CARCINOMAS OF BLADDER

Urothelial carcinoma, which has high risk of recurrence and progression, is important for diagnosis, treatment and follow-up. It's more common in men and older ages. Tumor stage and histological grade are important parameters that guide treatment.

Alarin, novel member of galaninergic system, consists of 25 aminoacids by modification of GALP mRNA as result of exclusion of exon 3. Although receptors aren't from group of galanin receptors, its some effects are similar to galanin. Asprosin is glucogenic hormone released from white adipocytes. C-terminal cleavage product of profibrillin, stimulates gluconeogenesis by G protein- cAMP- PKA pathway.

Between January 2010- May 2018, 75 patients who were diagnosed with urothelial carcinoma in pTa, pT1 and pT2 stages and 25 patients without any lesions were included in our study. The relationship between patients' stages and alarin and asprosin was evaluated statistically.

Alarin immunoreactivity compared to control group as result of immunohistochemical evaluations; it's statistically significantly decreased in pTa ( $p < 0.001$ ), pT1 ( $p < 0.001$ ) and pT2 ( $p < 0.001$ ) groups. However, no relation could be demonstrated between tumor stage and alarin. Compared to control group, asprosin immunoreactivity; although it's statistically significantly decreased in pTa ( $p < 0.001$ ), pT1 ( $p < 0.001$ ) and pT2 ( $p < 0.001$ ) groups, it's statistically significant asprosin immunoreactivity in pT1 ( $p = 0.002$ ) and pT2 ( $p = 0.028$ ) groups. While significant decrease was observed, no relationship was observed between pT1 and pT2 groups ( $p = 0.834$ ).

In this study, it's aimed to investigate relationship between alarin and asprosin, which play role energy metabolism, with urothelial carcinoma stage and grading.

**Key Words:** Bladder, Urothelial Carcinoma, Alarin, Asprosin

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	i
<b>ONAY SAYFASI</b>	ii
<b>İTHAF</b>	iii
<b>TEŞEKKÜR</b>	iv
<b>ÖZET</b>	v
<b>ABSTRACT</b>	vi
<b>İÇİNDEKİLER</b>	vii
<b>TABLO LİSTESİ</b>	ix
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	x
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	xi
<b>1. GİRİŞ</b>	1
1.1. Embriyoloji	2
1.2. Anatomi	3
1.3. Histoloji	4
1.4. Fizyoloji	6
1.5. Mesane Kanseri	6
1.5.1. Epidemiyoloji	6
1.5.2. Etiyoloji	7
1.5.3. Genel Sınıflandırma	8
1.5.4. Histolojik Derecelendirme	9
1.5.5. Evreleme	10
1.5.6. Prognoz	11
1.6. Ürotelyal Karsinom	14
1.6.1. Klinik Özellikler ve Tanı	14
1.6.2. Morfolojik Özellikler	14
1.6.3. Histopatolojik Özellikler	15
1.6.4. İnvaziv Ürotelyal Karsinom Varyantları	15
1.7. Tedavi	18
1.7.1. Kas İnvazyonu Göstermeyen Tümörler	18
1.7.2. Kas İnvazyonu Gösteren Tümörler	19

1.8. Moleküller	20
1.8.1. Alarin	20
1.8.2. Asprosin	21
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>23</b>
<b>3. BULGULAR</b>	<b>24</b>
3.1. Histopatolojik Bulgular	24
3.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	24
3.2.1. Alarin İmmünreaktivitesi	24
3.2.2. Asprosin İmmünreaktivitesi	28
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>31</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>39</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>56</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Mesane tümörleri DSÖ 2016 sınıflaması	9
<b>Tablo 2.</b> 1973 ve 2004 DSÖ derecelendirme sistemi	10
<b>Tablo 3.</b> AJCC'ye göre mesane tümörlerinde TNM sınıflaması	11
<b>Tablo 4.</b> AJCC'ye göre mesane tümörü evrelemesi	11
<b>Tablo 5.</b> Risk sınıflamasına göre Ta, T1 ve CIS tümörlerde tedavi önerileri	19
<b>Tablo 6.</b> Kullanılan antikorların özellikleri	23
<b>Tablo 7.</b> Alarin immünreaktivitesi histoskoru	25
<b>Tablo 8.</b> Asprosin immünreaktivitesi histoskoru	28



## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Üriner sistem embriyolojisi	2
<b>Şekil 2.</b>	Mesane anatomisi	4
<b>Şekil 3.</b>	Mesane epiteli	5
<b>Şekil 4.</b>	Olguların histopatolojik görünüşleri.	24
<b>Şekil 5.</b>	Kontrol grubu aların immünreaktivitesi	25
<b>Şekil 6.</b>	pTa grubu aların immünreaktivitesi	26
<b>Şekil 7.</b>	pT1 grubu aların immünreaktivitesi	26
<b>Şekil 8.</b>	pT2 grubu aların immünreaktivitesi	27
<b>Şekil 9.</b>	Aların immünreaktivitesi histoskoru	27
<b>Şekil 10.</b>	Kontrol grubu asprosin immünreaktivitesi	28
<b>Şekil 11.</b>	pTa grubu asprosin immünreaktivitesi	29
<b>Şekil 12.</b>	pT1 grubu asprosin immünreaktivitesi	29
<b>Şekil 13.</b>	pT2 grubu asprosin immünreaktivitesi	30
<b>Şekil 14.</b>	Asprosin immünreaktivitesi histoskoru	30

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AgRP</b>	: Agouti-related peptid
<b>AJCC</b>	: Amerikan Kanser Komitesi Birliği
<b>AMPK</b>	: AMP ile aktifleştirilen protein kinaz
<b>BCG</b>	: Bacille Calmette - Guerin
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>cAMP</b>	: Siklik adenzin monofosfat
<b>CIS</b>	: Karsinoma in situ
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>DD</b>	: Düşük dereceli
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>DNA</b>	: Deoksiribo nükleik asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EORTC</b>	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
<b>FBN 1</b>	: Fibrillin 1
<b>GALP</b>	: Galanin benzeri peptit
<b>GalR1</b>	: Galanin reseptörü 1
<b>GalR2</b>	: Galanin reseptörü 2
<b>GalR3</b>	: Galanin reseptörü 3
<b>GMAP</b>	: Galanin mesajıyla ilişkili peptit
<b>H-E</b>	: Hematoksilen – Eozin
<b>HER 2</b>	: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2
<b>Hg</b>	: Civa
<b>HPG</b>	: Hipotalamik - hipofiz - gonadal
<b>IGF 1</b>	: İnsüline benzer büyüme faktörü 1
<b>ISUP</b>	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu
<b>LH</b>	: Luteinize edici hormon
<b>LVI</b>	: Lenfovasküler invazyon
<b>MAPK</b>	: Mitojenle aktifleştirilen protein kinaz
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>mRNA</b>	: Mesajcı ribonükleik asit

- NPS** : Neonatal progeroid sendrom  
**PKA** : Protein kinaz A  
**PKOS** : Polikistik over sendromu  
**PUNLMP** : Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi  
**Rb** : Retinoblastoma  
**TIL** : Tümörü infiltre eden lenfositler  
**TNM** : Tümör / lenf nodu / metastaz  
**TUR–MT** : Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu  
**TUR** : Transüretral rezeksiyon  
**WHO** : Dünya Sağlık Örgütü  
**YD** : Yüksek dereceli

## 1. GİRİŞ

Mesane kanseri, prostat kanserinden sonra en sık görülen üriner sistem tümörüdür (1). Erkek popülasyon hakimiyeti görülen bu kanser (2), erkeklerde ölüme sebep olan kanserler arasında 8. sırada yer alır (3). Dünya genelinde sıklığı giderek artmakla beraber yüksek oranda mortalite ve morbitide göstermektedir. Her yıl dünya genelinde yaklaşık 330.000 yeni mesane kanseri tanısı konulmakta ve yaklaşık 130.000 kişi bu hastalıktan ölmektedir (4). Sıklığı gelişmiş sanayi ülkelerinde, gelişmemiş ülkelere göre daha fazla olarak belirtilmiştir (5). Mesane kanseri oluşumuna katılan birçok risk faktörü bulunmaktadır (6-8). Sigara bilinen en önemli risk faktörüdür (9).

Yaklaşık %90'ı ürotelyal karsinom olan mesane kanserlerinin (4) büyük bir kısmı tanı esnasında ya noninvaziv (pTa) ya da lamina propriaya sınırlı invazyon (pT1) göstermektedir (10). Tanı sistoskopi eşliğinde transüretal rezeksiyon (TUR) ile alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak incelemesi ile konur. Sistoskopi, mesane kanserli hastaların takibinde de kullanılması açısından önemlidir (11).

Yüzeysel tümörlerde (pTa ve pT1) tümörün tamamının çıkarılması önerilmektedir (12). İlk TUR işleminden sonra, %70'inden fazlası rekürrens göstermekte olup, bunların %30'u muskularis propria invazyonuna (pT2) ilerlemektedir. Bu nedenle muskularis propriaya invaze olmayan yüzeysel tümörlerde tedavinin amacı, kansere bağlı ölüm oranını azaltmak için nüks ve progresyonu önlemektir. Nüks riskini azaltmaya yönelik yapılan bir diğer tedavi yöntemi de TUR sonrası intravezikal kemoterapi uygulanmasıdır (13-16).

Pek çok kanser türü gibi mesane kanserinde de normal bir hücrenin tümör hücresine dönüşümü genelde sırayla oluşan birçok mekanizma tarafından gerçekleşmektedir (17, 18). Mesane kanser sıklığının fazla olması, karsinogenezde etkili olan moleküler temeller üzerinde çalışma yapma ihtiyacını doğurmaktadır.

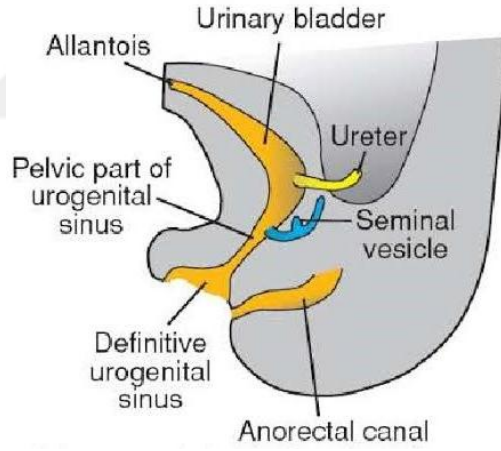
Aların ilk olarak 2006 yılında insan nöroblastik tümörlerin gangliositlerinde tespit edilmiştir. GALP geni mRNA molekülünün alternatif birleştirme işleminin bir sonucu olarak 25 aminoasitten meydana gelen bu peptit (19), etkilerini galanın reseptörlerinden ziyade kendi reseptörleri aracılığı ile göstermektedir. Bilinen in vivo etkileri vazokonstrüksiyon, antiödem etki ve gıda alımının uyarılmasıdır (20).

Asprosin son zamanlarda keşfedilmiş bir polipeptit olup 140 aminoasitten meydana gelmektedir. Olgun beyaz adipositlerde bolca eksprese edilen asprosin hücre içi cAMP seviyelerini artırarak PKA yolağını aktive eder ve karaciğerde glikoz üretimini uyarır (21).

Bu çalışmada ürotelyal karsinomlarda en önemli prognostik parametreler olan tümör evresi ve histolojik derecenin aların ve asprosin ekspresyonu ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçlandı.

### 1.1. Embriyoloji

Gestasyonun 7. haftasında kloaka bir doku köprüsü şeklindeki ürorektal septum tarafından arkada anorektal kanal, önde primitif ürogenital sinüs olacak şekilde ikiye ayrılır (Şekil 1). Vücudun alt bölümündeki kıvrımın açılması, pelvik organların gelişmesi için bir alan oluşturur ve ürogenital sinüsün genişlemesine olanak sağlar. Ürogenital sinüsün kranial parçası mesanenin büyük kısmını meydana getirir (22).



**Şekil 1.** Üriner sistem embriyolojisi (23)

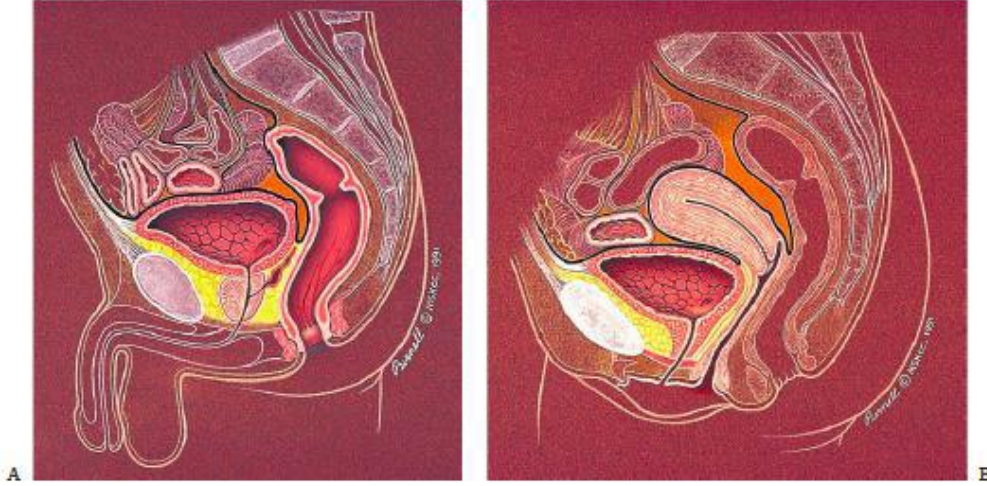
Mezonefrik kanalların kaudal ucu genişleyerek orta hattaki ürogenital sinüs ile kaynaşır ve mesane trigonunun oluşumuna katkıda bulunur. Trigon kısmı mezonefrik duktuslar aracılığı ile meydana geldiği için mezodermal kökenlidir fakat zamanla bu bölge endoderm ile yer değiştirir ve böylece mesane epiteli tümüyle ürogenital sinüsün endoderminden köken alır. Lamina propria, muskularis propria ve adventisya ise splanknik mezoderm çevresinden gelişir (22).

Başlangıçta mesane allantois ile devamlılık gösterir. Allantois oblitere olduktan sonra geride mesanenin apeksini umblikusa bağlayan urakus adı verilen fibrotik kord benzeri bir yapı kalır. Urakus erişkinde median umblikal ligaman olarak isimlendirilir (24).

## **1.2. Anatomi**

Erişkinde boş mesane dört kenarlı ters piramide benzer biçimdedir ve vezikal fasya ile örtülüdür (25). Üst yüz (kubbe) pelvik periton ile örtülüdür. En ön ve üst uç (apeks) peritonla çevrili olup urakusun giriş noktasıdır. Burası urakal karsinomların geliştiği bölgedir. Arka dış yüzler posterior ve inferior olarak mesanenin tabanını oluşturur. Kadınlarda vajen proksimali ve uterin serviks ile rektumu, erkeklerde vaz deferensin ampullası ve vezikula seminalis ile rektumu ayırır. Mesane tümörlerinin büyük bir kısmı üreteral orifis çevresi posterior duvardan geliştiği için, invaziv tümörler komşu yumuşak doku ve organlara uzanabilir. Dolayısıyla bu anatomik komşuluklar klinik açıdan oldukça önemlidir. Bu organların anatomik komşulukları, kadınlarda radikal sistektomi sırasında histerektomi ve parsiyel vajinektominin neden sıklıkla yapıldığını açıklar (26).

Trigon mesane tabanında lokalizedir ve posterior mesane boynuna uzanır. Trigonun lateral ve proksimal kısımlarında üreterler mesane içine eğik olarak girerler. Mesanenin en uç kısmı olan mesane boynu trigon, detrüör ve üreteral kasların katkıları ile oluşur. Erkeklerde mesane boynu prostat bezi ile birleşir. Mesane boynunun oturduğu yapı mesane yatağı olarak bilinir. Mesane yatağını posteriorde kadınlarda vajen, erkeklerde rektum; anterior ve lateralde ise internal obturator ve levator ani kasları ile pubik kemikleri oluşturur (27, 28) (Şekil 2).



**Şekil 2.** Mesane anatomisi (A) Erkeklerde, (B) Kadınlarda (23)

Mesanenin kanlanması temel olarak internal iliak arter dallarından gelir; yüzeysel vezikal arterler mesanenin ön ve arka yüzünü besler, inferior vezikal arterler mesane tabanını besler. Mesanenin çevresi adventisyanın derinliğinde pıyerleşmiş çok zengin bir venöz ağ ile sarılı olup internal iliak venlere açılır. Mesane üst kısmın lenfatik damarları eksternal iliak lenf nodlarına direne olur (25).

### 1.3. Histoloji

Mesane duvarı içten dışa doğru;

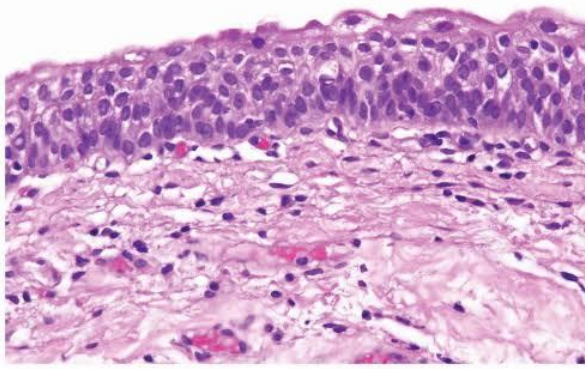
- Epitel (ürotelyum)
- Lamina propria
- Muskularis propria ve
- Adventisya veya serozadan oluşur.

Yerleşim yerine bağlı olarak bu tabakalar perivezikal adipöz doku ile çevrili olabilir (29). Mesanenin epiteli geleneksel olarak ‘transizyonel’ olarak anılır, ancak ‘ürotelyum’ terimi kullanılır.

Ürotelyumun kalınlığı, epitel hücrelerinin şekilleri mesanenin doluluk derecesine bağlı olarak değişir. Boş bir mesanede epitel yedi hücre kalınlığına çıkabilir. Fakat dolu mesanede sadece 2-3 hücre kalınlığındadır (30).

İnce devamlı bir bazal lamina üzerine oturan küboidal veya kolumnar şekilli bazal hücreler ürotelyumun en alt kısmını oluşturur. Bazal hücrelerin üzerinde irregüler polihedral, kolumnar şekilli intermedier hücreler ve en üst veya luminal

kısımda bol eozinofilik sitoplazmaya sahip yuvarlak şekilli, bazen çift nükleuslu olabilen ‘şemsiye hücresi’ olarak da bilinen yüzeyel hücrelerden oluşur. Dolu mesanede şemsiye hücrelerinin şekli yassılaştırmıştır (Şekil 3).



**Şekil 3.** Mesane epiteli (Ürotelyum)

Bazal membran ile muskularis propria arasında bulunan lamina propria zengin damarsal ağ, lenfatik kanallar ve birkaç elastik lif içeren gevşek bağ dokusundan oluşur. Lamina proprianın kalınlığı mesane distorsiyonunun derecesine bağlı olarak değişir, fakat trigon ve mesane boynunda genellikle daha incedir.

Yüzeyel lamina propriada muskularis mukozayı oluşturan hem izole hem de komplet / inkomplet küçük düz kas fasiküllerinin var olmasının bilinmesi önemlidir ve bir mesane neoplazisinde (özellikle biyopsi materyalinde) invazyon derinliğini değerlendirirken bu küçük düz kas fasikülleri muskularis proprianın düz kas demetleri ile karıştırılmamalıdır. Çünkü bu durum tümör evrelemesinde ve tedavide yanlışlığa sebep olur. Eğer muskularis mukoza mevcutsa lamina propria içinde belirgin orta boyutlu damarlar ile sıklıkla bir arada görülür.

Detrüsör kas olarak da bilinen muskularis propria gevşek olarak birbiri içine geçen belli belirsiz içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler kas liflerinden oluşur. Bu katmanlar en iyi mesane boynunda gösterilir. Muskularis proprianın kas demetleri genel olarak muskularis mukozadakilerden çok daha geniştir. Muskularis propria mesane boynunda erkekte prostatın fibromuskuler dokusu, kadında üretra duvarındaki kas lifleri ile devamlılık gösterir.

En dış tabaka olan adventisya bağ dokudan oluşur. Mesanenin sadece üst yüzü pelvik peritonun serozası ile çevrilidir (27, 29).

## **1.4. Fizyoloji**

Mesane düz kas lifleri kasıldığı zaman mesane içi basıncını 40-60 mm Hg'ya kadar artırabilir. Detrüsör kasın kontraksiyonu mesanenin boşalması için önemli bir faktördür. Düz kas hücreleri birbirlerine elektrik akımı sağlamak için düşük dirençli yollar oluştururlar. Bu nedenle aksiyon potansiyeli detrüsör kası boyunca hücreden hücreye hızla ilerleyerek bir anda mesanenin tümünde kontraksiyona neden olur.

Mesane boynunun bulunduğu kısımdaki detrüsör kasa iç sfinkter denilmektedir. İç sfinkterin normal tonusu, mesane boynu ve arka üretrayı idrarsız tutar ve bu sayede ana kısımdaki intramural basınç kritik sınırı aşana kadar ortalama 400-500 ml kapasitesi olan mesanenin boşalmasını engeller (31).

## **1.5. Mesane Kanseri**

### **1.5.1. Epidemiyoloji**

Mesane kanseri dünyada en sık görülen 9. kanserdir ve kanserden dolayı ölümlerin en sık görüldüğü 13. kanserdir (32). Erkeklerde dünya genelinde her yıl yaklaşık 330.000 yeni vaka ve 130.000 ölüm hesaplanmıştır. Ve kadınlarda da her yıl yaklaşık 60.000 kadına teşhis konulmaktadır (4). Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar bazı ülkelerde mesane kanseri sıklığında azalma olduğunu göstermiş olsa da, mesane kanserinin sıklığı ve mortalitesinde bölgelere ve ülkelere göre hatırı sayılır değişiklikler gösterdiği bilinmektedir ve büyük olasılıkla sosyal, mesleki, çevresel veya beslenme faktörleri de mesane kanseri riskini artırabilir (3, 33)

2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri mesane kanserinin erkeklerde kadınlardan 3-4 kat daha fazla olduğunu bildirmektedir (2). Erkeklerdeki sıklığı muhtemelen sigara içme alışkanlığı ve mesleki maruziyeti oluşturur (33). Ülkemizdeki epidemiyolojik çalışmalar erkeklerde kadınlardan 7 kat daha sık olduğunu bildirmektedir. Mesane kanseri sıklığı kadınlarda daha az görülmesine rağmen tanı anında evre daha ileri olup kötü prognozla seyretmektedir (34, 35).

Gelişmiş ülkelerde mesane kanserinin en yaygın tipi, %90'ından fazlasını oluşturan ürotelyal karsinomdur. Çoğu solid tümör gibi ürotelyal karsinom insidansı da yaş ile artar (4). En sık yedinci dekad olmakla birlikte çocuklarda da görülebilmeleri nedeniyle geniş bir yaş aralığına sahiptir (2, 10).

Yeni tanı almış vakaların yaklaşık %70-80'i invaziv değildir veya invazyon lamina propriada sınırlıdır. Bu olgularda %50-70 oranında nüks izlense de hastalık %15-25 olguda progresyon göstermektedir (10)

### **1.5.2. Etiyoloji**

Mesane kanserlerinde risk faktörleri arasında genetik yatkınlığın dışında, sosyal, çevresel, mesleki ve beslenme alışkanlıkları yer almaktadır (6-8). Sigara, mesane kanserlerinin bilinen en önemli etiyolojik faktördür (9). Genellikle sigara içenlerde mesane kanseri gelişme riskinin içmeyenlere göre 4 kat daha fazla olduğu kabul edilmektedir (33). Sigaranın etkileri özellikle dumanındaki nitrozaminler, 4-aminobifenil, 2-naftilamin gibi kimyasal ajanlar ile ilişkilendirilmektedir. Bu maddeler vücutta metabolize olur ve deoksiribo nükleik asitin (DNA) yapısına zarar vererek kanser oluşumuna katkıda bulunurlar (36). Diyet ile alınan yüksek miktarda karotenoid ve vitamin C, sigara içenlerde 3 ve 4-aminobifenil-hemoglobin kompleksi düzeyini azaltarak karsinogenezi azalttığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır (32).

Endüstriyel olarak kullanılan pek çok aromatik amin insan mesane kanserinde risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Boya, lastik, deri sanayi, kağıt, kozmetik ve petrol sanayilerinde kullanılan karsinojen maddelerin en önemlileri anilin, 2-naftilamin, 4-aminobifenil ve benzidinlerdir (33, 37-39).

*Şistozoma hematobium* da ürotelyal ve skuamöz hücreli karsinomlarla ilişkili olduğu düşünülür ve mesane karsinomunun bu parazit ile endemik bölgelerde insidansının artması bunu destekler niteliktedir (30). Fenasetin anilin boyalarına kimyasal olarak benzerlik gösterir ve fenasetinin uzun vadede kullanımı sonrası ürotelyal karsinom vakaları bildirilmiştir, ancak fenasetinin temel metaboliti olan asetaminofen (parasetamol) ile mesane kanseri arasında herhangi bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (40-42). Pelvik radyasyona bağlı mutajenik etkiler hem ürotelyal karsinom hem de skuamöz hücreli karsinom riskini artırmaktadır (43). Lynch sendromu, herediter retinoblastom ve Costello sendromunda mesane kanseri riski artmaktadır (44). Bunlar dışında divertikül, taş, ekstrofi mesane kanserlerinin nedenleri arasında düşünülmesi gereken diğer nedenlerdir (27).

Mesleki ve çevresel faktörler mesane kanseri etiyolojisi için önemli etkenlerdir ancak mesane tümörlerinin büyük bir kısmı sigara içmeyenler ve mesleki maruziyet

dışındakilerde görülür. Bu durum yüksek olasılıkla diyet benzeri faktörlerin mesane kanseri gelişimine katkıda bulunduğunu desteklemektedir. Armstrong ve Doll, mesane kanseri sıklığınının yağdan zengin diyetle yüksek, yağdan fakir diyetle ise düşük olduğunu göstermişlerdir (27, 45).

### **1.5.3. Genel Sınıflandırma**

Mesane tümörlerinin klasifikasyonunda son dönemde en sık kullanılan ve kabul gören Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ/WHO) 2016 ve WHO/ISUP (Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu) 1998 sınıflamasıdır. Neoplastik lezyonların yassı ve papiller olarak ayrılması ve papiller neoplazilerin de derece ve invazivlik için değerlendirilmesi esasına dayanır (2, 46, 47). Mesane tümörleri sınıflaması Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Mesane tümörleri DSÖ 2016 sınıflaması (2)

<b>Ürotelyal tümörler</b>	<b>Nöroendokrin tümörler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• İnfiltratif ürotelyal karsinom</li><li>• Nested, büyük nested dahil</li><li>• Mikrokistik</li><li>• Mikropapiller</li><li>• Lenfoepitelyoma benzeri</li><li>• Plazmasitoid/ taşlı yüzük hücreli/ diffüz</li><li>• Dev hücreli</li><li>• Kötü diferansiye</li><li>• Lipidden zengin</li><li>• Berrak hücreli</li><li>• Non-invaziv ürotelyal neoplazmlar</li><li>• İn-situ ürotelyal karsinom</li><li>• Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli</li><li>• Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli</li><li>• Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi</li><li>• Ürotelyal papilloma</li><li>• İverted ürotelyal papilloma</li><li>• Malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon</li><li>• Ürotelyal displazi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Küçük hücreli nöroendokrin karsinom</li><li>• Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</li><li>• İyi diferansiye nöroendokrin tümör</li><li>• Paraganglioma</li></ul>
<b>Skvamöz hücreli neoplaziler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pür skuamöz hücreli karsinom</li><li>• Verrüköz karsinom</li><li>• Skvamöz hücreli papillom</li></ul>	<b>Melanositik tümörler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Malign melanom</li><li>• Nevüs</li><li>• Melanozis</li></ul>
<b>Glandüler neoplaziler</b> Adenokarsinom, NOS <ul style="list-style-type: none"><li>• Enterik</li><li>• Müsinöz</li><li>• Mikst</li></ul> Villöz adenoma	<b>Mezenkimal tümörler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rabdomyosarkom</li><li>• Leiomyosarkom</li><li>• Anjiosarkom</li><li>• İnflamatuvar myofibroblastik tümör</li><li>• Perivasküler epitelioid hücreli tümör<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Benign</li><li>◦ Malign</li></ul></li><li>• Soliter fibröz tümör</li><li>• Leiomyom</li><li>• Hemanjiom</li><li>• Granüler hücreli tümör</li><li>• Nörofibrom</li></ul>
<b>Urakal karsinom</b>	<b>Hematopoietik ve lenfoid tümörler</b>
<b>Müllerian tip tümörler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Berrak hücreli karsinom</li><li>• Endometrioid karsinom</li></ul>	<b>Diğer tümörler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Skene, Cowper ve Litre bezi karsinomları</li><li>• Metastatik ve diğer organlardan yayılım yoluyla gelen tümörler</li><li>• Üst üriner traktın epitelyal tümörleri</li><li>• Divertikül kaynaklı tümörler</li><li>• Üretranın ürotelyal tümörleri</li></ul>

#### 1.5.4. Histolojik Derecelendirme

Papiller ürotelyal neoplaziler için günümüze kadar birkaç derecelendirme sistemi öne sürülmüştür. Başlıcaları 1940 yılında Ash, 1960 yılında Mostofi ve 1965 yılında Bergkvist ve arkadaşları tarafından tanımlanan derecelendirme sistemleridir (30). Daha sonra 1973 yılında DSÖ'nün kabul ettiği bir sınıflama oluşturulmuştur. Bu sınıflama ürotelyal tümörleri neoplazik hücrelerin anaplazi derecesine göre papillom, derece 1, derece 2 ve derece 3 karsinomlar olarak 4 başlık altında toplamıştır (7) (Tablo 2).

1998 yılında “The Bladder Consensus Conference Committee” ürologlar, patologlar ve onkologlar arasında evrensel ortak bir terminoloji sağlamak amacı ile papiller ürotelyal tümörler için DSÖ / ISUP yeni bir sınıflama oluşturdu (48). Bu yeni sistem non-invaziv papiller ürotelyal neoplazileri dört gruba ayırmıştır:

- Papillom
- PUNLMP (Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi)
- Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
- Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

2004 yılında 1998 DSÖ / ISUP sınıflama sistemi birkaç küçük revizyonla DSÖ tarafından kabul edildi (27). 2016 DSÖ sınıflamasında da geçerliliği devam etmektedir.

**Tablo 2.** 1973 ve 2004 DSÖ derecelendirme sistemi (49)

---

<b>1973 DSÖ</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ürotelyal papillom</li><li>• Derece 1: İyi diferansiye</li><li>• Derece 2: Orta diferansiye</li><li>• Derece 3: Kötü diferansiye</li></ul>
<b>2004 DSÖ (Papiller Lezyonlar)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal tümörler (PUNLMP)</li><li>• Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinoma</li><li>• Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinoma</li></ul>

---

### 1.5.5. Evreleme

Evrelemede ilk aşama sistoskopik incelemedir (11). Yeterli bir transüretal rezeksiyonda tüm tümör ve tümör altındaki muskularis propria incelenerek histopatolojik olarak tümör derinliği raporlanır. TUR tümör derinliğini saptamada ve bu sayede tedavinin modalitesini belirlemede önemli bir role sahiptir (11, 50, 51).

Günümüzde evreleme için Amerikan Kanseri Komitesi Birliği (AJCC) 8. baskısı (2017 revizyonu), tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) sistemi kullanılmaktadır (52) (Tablo 3, Tablo 4).

**Tablo 3.** AJCC'ye göre mesane tümörlerinde TNM sınıflaması (52)

---

<b>Tümör (T)</b>
Tx Primer tümör değerlendirilemez
T0 Primer tümöre ait kanıt yok
Ta Noninvaziv papiller karsinoma
Tis Karsinoma insitu 'flat tümör'
T1 Tümör subepitelyal bağ dokuyu invaze etmiş
T2 Tümör kas dokusunu invaze etmiş
T2a Tümör yüzeysel kas dokusunu invaze etmiş (iç yarısı)
T2b Tümör derin kas dokusunu invaze etmiş (dış yarısı)
T3 Tümör perivezikal dokuyu invaze etmiş
T3a Mikroskopik
T3b Makroskopik (ekstravezikal kitle)
T4 Ekstravezikal komşu organ tutulumu var
T4a Prostat, seminal vezikül, uterus veya vagina tutulumu
T4b Pelvik duvar veya karın duvarı tutulumu
<b>Lenf Nodu (N)</b>
Nx Lenf nodu değerlendirilemez
N0 Lenf nodu metastazı yok
N1 Pelviste tek bir lenf nodu metastazı (hipogastrik, obturatör, eksternal iliak veya presakral)
N2 Pelviste birden fazla nod metastazı (hipogastrik, obturatör, eksternal iliak ve presakral)
N3 Kommon iliak lenf nodu veya nodları metastazı
<b>Metastaz (M)</b>
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var

---

**Tablo 4.** AJCC'ye göre mesane tümörü evrelemesi (52)

---

<b>Evre</b>	<b>Tümör</b>	<b>Lenf nodu</b>	<b>Metastaz</b>
Evre 0a	Ta	N0	M0
Evre 0is	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Evre III	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2, N3	M0
Evre IV	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1a
	Herhangi T	Herhangi N	M1b

---

### 1.5.6. Prognoz

Mesane kanserinin prognostik özellikleri başta klinik, patolojik ve moleküler olmak üzere birçok parametre içermektedir.

- ❖ *Evre*; prognostik önemi en yüksek parametredir (53, 54). Yüzeysel mesane tümörü için 5 yıllık sağ kalım %90'ın üzerindeyken derin invaziv mesane

kanseri için %45 ile %55 arasındadır (55, 56). Kas invazyonu ile survey arasındaki zıt ilişki belki de tümörün bu seviyede zengin vasküler ağa sahip olmasının sonucudur (30).

- ❖ *Lenf nodu tutulumu*; evrelemenin bir parçası olmakla beraber multipl tutulumda prognozu kötü etkiler (57, 58). Pelvik nodüllerin boyutlarında artış ve/veya ekstrakapsüler tutulum durumlarında prognoz daha kötüdür (59, 60).
- ❖ *Derece*; sıklıkla yüzeysel yerleşimli tümörler düşük dereceli iken, derin yerleşimliler yüksek dereceli olduğundan derece evre ile ilişkilidir (61). Aynı zamanda derecelendirmenin tek başına prognostik önemi de vardır (62-64).
- ❖ *Hastanın yaşı*; genç hastalarda görülen tümörler genellikle iyi diferansiye ve noninvazivdir, iyi prognoz gösterir (30, 65).
- ❖ *Tümör yerleşimi*; mesane boynu tümörlerinde prognoz kötüdür. Mesane kubbesinin tümörleri daha yüksek dereceli lezyonlara yatkınlık gösterirken, üreterik orifis ve lateral duvarların tümörlerinde prognoz daha iyidir (66).
- ❖ *Tümör dışı alanda mukozal anormallikler*; esas tümör kitlesinin dışındaki mukozada küçük bağımsız tümörler veya displastik değişiklikler yüksek nüks oranı ile ilişkilidir (30).
- ❖ *Vasküler invazyon*; varlığı kötü prognostik faktördür. Yüzeysel mesane tümörlerinde vasküler invazyon insidansı %2.5 ile %7.5 arasındadır. Özellikle orta ve yüksek dereceli tümörlerde görülse de prognozu en çok pT1 tümörlerde etkiler. Lenfatik/vasküler invazyon saptanmayan pT1 tümörlerde 5 yıllık sağkalım %81 iken, invazyon saptananlarda %44'tür (64).
- ❖ *Tümör sınırları ve inflamatuvar cevap*; tümörde lenfositik reaksiyon varlığı prognozu iyi yönde etkiler (67).
- ❖ *Tümör büyüklüğü*; tümör çapı büyüdükçe nüks riski artar (68).
- ❖ *Tümörü infiltre eden lenfositler (TIL)*; pTa ve pT1 tümörlerde tümörü infiltre eden lenfositlerin tümör derecesi ve progresyonu ile ilişkisi vardır (30).
- ❖ *Mikrodamar yoğunluğu*; bağımsız bir prognostik parametre olduğu öne sürülmektedir. Damar yoğunluğunun yüzeysel tümörlerde derece ile ilişkisi olduğu, invaziv tümörlerde ise prognostik bir belirteç olabileceği belirtilir (30, 69).

- ❖ *Kan grubu antijenleri;* ABO ve Lewis kan grubu antijenleri normal ürotelyumda sentezlenmektedir. Epitel yapısının bozulması ile bu antijenlerde azalma saptanmıştır. Mesanenin yüksek dereceli tümörlerinde bu antijenler azalır ya da tamamen ortadan kaybolur (30).
- ❖ *DNA ploidi;* nüks ve progresyonu belirlemede önemi olduğu belirtilmektedir. DNA ploidi ile derece ve klinik seyir arasında yüksek derece bir korelasyon izlenir (30).
- ❖ *Hücre proliferasyonu;* bazı çalışmalarda hücre proliferasyon belirleyicileri tümörün derecesi ile korelasyon gösterirken, evre ile korelasyon göstermediği belirtilmektedir (30).
- ❖ *Kromozomal aberasyon;* Y kayıpları ve 1 ve 17. kromozomda polizomi varlığının, artmış progresyon riski ile korele olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (30).
- ❖ *p53 aşırı ekspresyonu;* birkaç çalışmada immunohistokimyasal olarak tespit edilen pT1 ve pT2a tümörlerinde progresyon ile p53 nükleer yüksek ekspresyonu arasında istatistiksel olarak yüksek oranda korelasyon saptanmıştır (30).
- ❖ *Retinoblastom (Rb) geninin değişmiş ekspresyonu;* azalmış Rb protein ekspresyonu gösteren tümörlerin daha agresif davranış sergilediğine inanılmakta ancak bunun bağımsız bir prognostik etken olup olmadığı bariz değildir (30).
- ❖ *E-kadherin kaybı;* yapılan bir çalışmada daha kötü prognoz izlendiği gösterilmiştir (30, 70).
- ❖ *CD44 varyant protein kaybı;* immunohistokimya ile değerlendirilen fokal kaybı yüzeysel mesane tümörlerinde kısa sürede oluşan nükslerle ilişkili saptanmıştır (30, 71).
- ❖ *p27 (Kip1) ve siklin E kaybı;* bu iki hücre siklus düzenleyicisinin kaybı artmış agresif davranış ve azalmış yaşam süresi ile ilişkilidir (30).
- ❖ *Sitokeratin 20;* sitokeratin 20 immünreaktivitesi ile anormal patern gösteren tümörlerin diğerlerine göre daha fazla nüks riski olduğunu gösteren bir çalışma yapılmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (30).

## **1.6. Ürotelyal Karsinom**

### **1.6.1. Klinik Özellikler ve Tanı**

En sık bulgusu makroskopik veya mikroskopik ağrısız kanlı idrar görülmesidir. Buna eşlik eden idrar yolu infeksiyonları olabilir. Ağrılı hematüri kadınlarda daha sık olmak üzere mesane duvar tutulumu olan yüksek dereceli tümörlerde izlenir ve ilk başta idrar yolu infeksiyonu tedavisi yapıldığı için tanıda gecikme yaşanabilir (30, 35).

Ürotelyal karsinomların tanısında ve evrelemesinde en değerli yöntem sistoskopi eşliğinde transüretal rezeksiyondur (11).

### **1.6.2. Morfolojik Özellikler**

Ürotelyal tümörler mesanenin herhangi bir bölgesine lokalize görülebilir. Yapılan bir çalışmada 1000 vakadan %37'si lateral duvar, %18'i posterior duvar, %12'si trigon, %11'i boyun, %10'u üreteral orifisler, %8'i kubbe ve %4'ü ön duvara yerleşik olarak saptanmıştır. Tümör orifis etrafına yerleşik ise bir ya da her iki üreterde obstrüksiyona sebep olarak hidronefroz ve pyelonefrit görülebilir. Ürotelyal karsinom bir veya birden fazla odaklıdır. Genellikle düşük dereceli tümörler tekli veya çoklu papiller yapıda olup, yüksek dereceli tümörler geniş tabanlıdır. Karsinoma in situ yüzeyde eritematöz görünümündedir. İnvaziv tümörlerde dışa ve/veya içe doğru büyüme izlenir. Dışa doğru büyüme papiller, içe doğru büyüme ise solid (nodüler) gelişim göstermektedir. Bunların dışında polipoid, ülseratif veya transmural gelişim de görülebilir (30).

Mesane tümörlerinde invazyon varlığı ve derinliği çok önemlidir. Tümörün patolojik evresi en önemli prognostik faktördür. Yapılan bazı çalışmalarda invaziv olmayan, invazyonu lamina propria sınırlı olan ve kas infiltrasyonu olan tümörler arasında klinik seyir ve sağkalım arasında farklılık saptanmıştır. Ancak patolojik evrelemede lamina propria invazyonu bazen güç ve subjektiftir. Lamina propria invazyonunu değerlendirirken kullanılan birkaç morfolojik kriter vardır. Tümörün büyüme paterni son derece önemlidir. Brunn adaları, inverted papillom, nefrojenik metaplazi gibi bazı benign hadiseler ve lamina propria tanjensiyel kesite bağlı epitelin psödoinvaziv adaları yüzeysel invazyonu ayırmada problem olabilmektedir. Bu durumda bazal membranın morfolojik görünümü nispeten katkı sağlayabilir (27).

### **1.6.3. Histopatolojik Özellikler**

İnvaziv ürotelyal karsinom histopatolojik olarak çeşitli morfolojilerde görülebilir. İnvaziv ürotelyal karsinomların çoğu yüksek dereceli tümörlerdir, nested alt tip gibi yalnızca küçük bir kısmı düşük derecelidir. Buna rağmen prognozu esas etkileyen tümörün derecesinden ziyade evresidir. DSÖ / ISUP 2004 sınıflamasına göre invaziv tümörler, yüksek ve düşük dereceli olarak ikiye ayrılır (72). Yüksek dereceli tümörlerde genellikle bariz nükleer pleomorfizm dikkat çekicidir. Neoplastik hücreler iri ve hiperkromatik çekirdekli, çekirdek sınırları düzensizdir. Mitoz yoğundur, atipik mitotik figürler de eşlik edebilir. Geniş amfofilik sitoplazma izlenir (24, 73). Hemen her olguda stromada plazma hücrelerinin de bulunduğu lenfositik yanıt mevcuttur (72, 74).

İnvaziv ürotelyal karsinom düzgün sınırlı çeşitli büyüklükte adalar, tabakalar, trabeküller, kordonlar ve tek hücreler halinde birden fazla histolojik paterni bir arada gösterebilir (75).

Ürotelyal karsinomlarda skuamöz, glandüler, trofoblastik ve çok ender olan müllerian farklılaşma görülebilir (76). En sık skuamöz (yaklaşık %60) ve glandüler (yaklaşık %10) diferansiasyon izlenir. Glandüler diferansiasyon genelde tübüler veya lümen içeren bez/bez benzeri boşluklar halindedir. Ender olarak taşlı yüzük hücreleri ya da müsinoz odaklar bulunabilir. Skuamöz diferansiasyon demek için keratinizasyon, hücreler arası köprüleşmeler veya keratin incileri gibi kesin bulgular görmek gerekir. Skuamöz diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinomlar çoğunlukla yüksek dereceli olduklarından tedaviye yanıtları düşüktür. Skuamöz ve glandüler diferansiasyonun klinik gidişe herhangi bir etkisi olmadığı ileri sürülse de, bu varyantların kemoterapi ve radyoterapiye pür ürotelyal karsinomdan daha dirençli olduğunu ve klinik gidişi kötü yönde etkilediğini belirten çalışmalar mevcuttur (28, 72).

### **1.6.4. İnvaziv Ürotelyal Karsinom Varyantları**

İnvaziv ürotelyal karsinomda özel morfolojiler gösteren çok sayıda histolojik alt tip mevcuttur. Prognozların klasik ürotelyal karsinoma göre farklı olması, hatta bazılarında tedavi yaklaşımlarının farklı olması ve tanı hatalarına neden olabildiklerinden bu varyantların tanınması önem taşır (28).

*Yuvalanma oluşturan (nested) varyant;* nadir ancak aldatıcı derecede masum görünen agresif tümörlerdir (27). Özelliği von Brunn adaları, nefrojenik adenom gibi benign durumlara benzer sitolojik özellikler içeren, gelişigüzel dağılım gösteren ve sıklıkla birbirleriyle anastomozlaşan adacıklardan meydana gelmesidir. Bu varyant yüzeyden farklı olarak derin kısımlarda sitolojik atipi ve daha düzensiz infiltrasyon paterni gösterir. Genellikle kasa invazedirler, tedaviye rağmen hastaların %70'inde metastazlara bağlı ölüm görülür (28, 77).

*Mikrokistik varyant;* bir diğer aldatıcı derecede masum görünen alt tiptir. Özelliği 1-2 mm arası değişken boyutlarda yaygın mikrokist ve tübüler yapı içermesidir (77). Kist lümenlerinde sekresyon görülebilir. Bu varyantın dikkat çekici bir biyolojik önemi olmasa da sınırlı örneklerde sistitis sistika, nefrojenik adenom ve bazen prostat adenokarsinomu Gleason patern 3 ile karıştırılabilir (28).

*Mikropapiller varyant;* overin papiller seröz karsinomuna benzer ender görülen, kötü seyirli bir varyanttır (78). Özelliği tümörün çevre dokudan ayrı bir boşlukta merkezi bir vasküler kor olmaksızın ince, narin papiller ve filiform yapılar oluşturmasıdır (77, 79). Enine kesitlerde papiller yapılar glomerüloid cisimcikler olarak izlenir. Psammom kalsifikasyonları nadirdir. Fokal, yaygın (>%90) veya pür olabilir. Sıklıkla vasküler invazyonun eşlik ettiği yüksek derece ve yüksek patolojik evrelerde presente olurlar (77). İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ekspresyonu yüksektir (80).

*Lenfoepitelyoma benzeri varyant;* morfolojik olarak nazofaringeal karsinoma ya da lenfoepitelyomaya benzer (28, 81, 82). Neoplastik hücreler andiferansiye görünümde olup tabakalar, kordonlar veya trabeküller şeklinde bir araya gelmişlerdir. Çok fazla mitoz izlenir. Tümör adalarının çevresinde mutlaka lenfoid infiltrasyon olması gerekir (28, 77). Pür, baskın ya da fokal formda görülebilirler. Baskın olması klinik seyri iyi yönde etkiler. Pür formların raporda belirtilmesi kemoterapiye duyarlılık açısından önemlidir (28). Yapılan çalışmalarda in situ hibridizasyon ile Epstein – Barr virüs varlığına rastlanmamıştır (82).

*Plazmositoid varyant;* neoplastik hücreler çekirdek yerleşimi ve eozinofilik sitoplazması ile plazma hücrelerine benzerlik gösterir (28). Genellikle yüksek dereceli ürotelyal karsinom veya sarkomatoid karsinom beraberinde izlenir. Ancak küçük biyopsilerde bazen yalnızca plazmositoid komponent mevcut olabilir ve bu durumda

plazmositoma ya da lenfoma ile karışabilir (77). Tümörün karakteristik özelliği epitelyal kökenden geliştiği için immünohistokimyasal olarak keratin boyaması ile pozitif sonuç alınır (28). Bu varyant oldukça nadir olup kötü klinik seyir gösterir, olguların büyük bir kısmı tanı anında yüksek evrede ve metastaz ile prezente olurlar (77).

*Sarkomatoid varyant;* karsinosarkom, metaplastik karsinom, sarkomatoid karsinom, iğsi ve dev hücreli karsinom ve malign mezodermal mikst tümör terimlerinin de kullanıldığı epitelyal ve mezenkimal komponentin bir arada bulunduğu bir alt tiptir (27). Nadirdirler ancak primer mesane sarkomlarından daha sık görüldüklerinden malign iğsi hücre komponenti izlenen bir mesane tümöründe öncelikle sarkomatoid alt tip düşünmek gerekir. Yüksek dereceli neoplaziler olup başvuru sırasında ileri evrededirler. Çoğunlukla öykülerinde radyoterapi ve siklofosfamid tedavisi vardır (28). Makroskopik olarak soluk gri renkli büyük ve polipoid görünümündedir (28, 30). Sarkomatoid alanlar yüksek dereceli iğsi veya pleomorfik bir yapıya sahiptir. Tümör alanı içerisinde osteosarkom, kondrosarkom, rabdomyosarkom, leiomyosarkom, liposarkom ve anjiosarkom gibi bir veya birden fazla heterolog eleman izlenebilir (27, 28). Heterolog eleman varlığı kötü klinik seyir ile ilişkilidir (83). Bu komponentlerin varlığının patolojik raporda dökümente edilmesi uygun olur (28).

*Dev hücreli varyant;* genellikle ileri yaş erkeklerde ender görülen kötü prognozlu bir neoplazidir. Akciğerin dev hücreli tümörüne benzer şekilde dikkat çekici nükleer atipiye sahip pleomorfik bizar dev hücreler içeren bir ürotelyal karsinom varyantıdır. Yaygın nekroz, çok sayıda tipik veya atipik mitoz ve sıklıkla kas infiltrasyonu vardır (84, 85). Bu varyantta görülen dev hücreler yüksek dereceli anaplazi gösterdiklerinden trofoblastik diferansiasyonda görülen dev hücreler ve osteoklast benzeri özellik gösteren dev hücrelerden farklıdır (77).

*Lipidden zengin varyant;* invaziv ürotelyal karsinomun bir ya da birden çok sitoplazmik vakuol içeren lipoblast benzeri hücreleri ile karakterize bir alt tipidir. Lipid zengin hücresel alanlar bariz ise taşlı yüzük hücreli karsinom ya da sarkomatoid karsinomun heterolog liposarkomatöz elemanları ayırıcı tanıya girer (77). Lipoid hücrelerin immünohistokimyasal olarak epitelyal belirteçler ile pozitif, S-100 protein

ile negatif olması tanıda yardımcıdır (28, 77). Tümörün diğer alanlarında görülen ürotelyal karsinom daima yüksek dereceli ve invazivdir (77).

*Berrak hücreli (glikojenden zengin) varyant;* glikojenden zengin, şeffaf sitoplazmalı neoplastik hücreler ile karakterizedir. Kadınlarda daha sıktır. Çoğunlukla yüksek dereceli tümörlerdir. Ayırıcı tanısı berrak hücreli adenokarsinom, metastatik böbrek ve prostat karsinomlarıdır (77).

*Kötü diferansiye varyant;* ender olup mikst komponentli indiferansiye tümörleri kapsar (86). Hastalar başvuru sırasında çoğunlukla ileri evrededir (87).

## **1.7. Tedavi**

Mesane karsinomlarında tedavi hastanın yaşı, operasyon riski, tümörün evresi, histolojik derecesi ve eşlik eden displazi veya karsinoma in situ (CIS) varlığına göre farklılık göstermektedir (30).

### **1.7.1. Kas İnvazyonu Göstermeyen Tümörler**

Kas invazyonu göstermeyen tümürlü (Ta, T1) hastalarda intravezikal Bacille Calmette - Guerin (BCG) veya kemoterapi tedavisi, ilk uygulanan tümör rezeksiyonundan sonra progresyonsuz aralıkların iyileşmesi ile sonuçlanan bir yöntemdir. Ancak bu tedavilere rağmen hastaların yaklaşık %70'i nüks açısından risk altındadır. Bu yüksek nüks oranına ek olarak %30'u da kası invaze eden karsinoma ilerlemektedir (13-16).

Avrupa Üroloji Derneği 2019 kılavuzuna göre (49), transüretal mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-MT) sonrası tedavi seçeneklerinin belirlenebilmesi için hastalar prognostik faktörlere göre risk gruplarına ayrılır (Tablo 5).

**Tablo 5.** Risk sınıflamasına göre Ta, T1 ve CIS tümörlerde tedavi önerileri (49)

Risk kategorisi	Tanımlama	Tedavi önerileri
Düşük riskli tümörler	Primer, soliter, Ta, D1 (DD/ PUNLMP, DD) <3cm, CIS yok.	TUR-MT'den sonra hemen tek doz intravezikal kemoterapi instilasyonu
Orta riskli tümörler	Düşük ve yüksek dereceli arasında tanımlanan tümörler	Önceden düşük rekürens oranları olan (yıllık $\leq 1$ rekürens) ve EORTC risk skoru <5 olan hastalarda TUR-MT sonrası hemen tek doz intravezikal kemoterapi. Tüm hastalarda ya yıllık tam doz intravezikal BCG (İndüksiyon ve 3,6. ve 12. aylarda üç haftalık tedavi) ya da yıllık kemoterapi instilasyonu (optimal doz takvimi bilinmemektedir)
Yüksek riskli tümörler	Aşağıdakilerin herhangi biri: <ul style="list-style-type: none"><li>• T1 tümörler</li><li>• D3 /YD***) tümörler</li><li>• CIS</li><li>• Multipl, tekrarlayan ve 3 cm'den büyük olan Ta D1 D2/DD tümörler (tüm bu özellikler mevcut olmalıdır.)</li></ul>	1-3 yıllık tam doz BCG tedavisi veya radikal sistektomi (en yüksek riskli tümörlerde aşağıya bkz)
<b>En yüksek riskli tümörlerin alt grupları</b>		
	Mesane CIS' in eşlik ettiği T1D3/YD tümörler, multipl ve/ veya büyük T1D3/YD ve/ veya rekürren T1D3/YD, prostatik üretrada CIS ile birlikte T1D3/YD, ürotelyal karsinomada nadir görülen bazı histolojilerde, LVI. BCG'ye yanıtız tümörler	Radikal sistektomi önerilmelidir. Radikal sistektomi gerçekleştirilemeyecek hastalarda 1-3 yıllık BCG instilasyonu önerilmektedir.  Radikal sistektomi önerilir.

\*Düşük derece D1 ve D2'in karışımıdır \*\*Yüksek derece bazı D2 ve tüm D3'ün karışımıdır BCG = Bacillus Calmette-Guérin; CIS = Karsinoma in situ; YD = Yüksek Dereceli; DD=Düşük Dereceli; LVI = Lenfovasküler invazyon; PUNLMP = Papiller Ürotelyal Düşük Malign Potansiyelli Neoplazm; TUR-MT = Transüretal Mesane Tümörü Rezeksiyonu.

### 1.7.2. Kas İnvazyonu Gösteren Tümörler

Kas invazyonu gösteren tümörler için mevcut tedavi pelvik lenfadenektomi ve radikal sistektomidir. Alman ve Avrupa kılavuzlarına göre sisplatin bazlı kemoterapi almaya uygun hastalar için ek olarak neoadjuvan terapi önerilmektedir (88,89).

Perioperatif kemoterapinin eklenmesi kas invazyonu gösteren tümörlü hastalarda cerrahiye küçük ancak etkili bir mutlaka sağkalım faydası sağlar (90,91).

Cerrahi yöntemler ve multimodal tedavilere rağmen kas invaziv tümörlü hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları düşüktür (92). Kanser hastalarında izlenen klinik ve genetik farklılıklar genel tedavilerin kullanımını zorlaştırmaktadır (93). Kemoterapinin ciddi yan etkileri nedeniyle spesifik moleküler yollara yönelik yeni ilaçlarla hedefe yönelik tedavi, sağkalım oranlarını yükseltecek yeni ve umut verici stratejiler sunmaktadır (94).

## **1.8. Moleküller**

### **1.8.1. Alarin**

Galaninerjik sistem, nörotransmisyon ve nöromodülasyonda rol oynayan spesifik sinyal sistemlerinin bir parçasıdır. Bir nöropeptit olan galanın bu ailenin temel sinyal molekülüdür (95). Yapılan çalışmalarda galanın ailesi üyelerinin beslenme, metabolizma, termoregülasyon, üreme, öğrenme ve bellek gibi biyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde (95, 96) çeşitli tümörlerde büyüme ve apoptozu etkileyebilecekleri gözlenmiştir (97).

Günümüzde bilinen galanın ailesi üyeleri, galanın, GALP, galanın mesajıyla ilişkili peptit (GMAP) ve alarinden oluşur (95).

İlk olarak 1983 yılında bulunan galanın 29 aminoasitten meydana gelir (96, 98). Sığır, sıçan veya domuz gibi canlılarda bir c-terminali amidlenmiş glisin içerir. İnsan galanini diğerlerinden farklıdır, çünkü bir c-terminali amidlenmemiş serin ile beraber toplam 30 aminoasitten oluşur (99). Galanın reseptör 1 (GalR1), galanın reseptör 2 (GalR2) ve galanın reseptör 3 (GalR3) olmak üzere 3 farklı galanın reseptörü izole edilmiştir (100). Galanın ve reseptörleri çok sayıda dokuda gözlenmiş olup hipotalamik – hipofiz – gonadal (HPG) eksen dahil olmak üzere çoklu fizyolojik durumları düzenlemede rol oynar (101).

Yapılan pek çok çalışma ile galaninerjik sistem ailesinin diğer üyeleri tanımlanmıştır (102). 1999 yılında Ohtaki ve arkadaşları tarafından tanımlanan, yeni bir peptit olan GALP literatürde yerini almıştır (103). Domuz hipotalamusunda galanın reseptörlerinin, GalR2, endojen ligandı olarak izole edilen 60 aminoasit uzunluğunda bir nöropeptittir (103, 104). GALP geninde 6 ekson mevcut olup primer yapısı galanın

geninin yapısına oldukça benzer. Galanin reseptörleri aracılığı ile etki eder (105). GalR3 için en yüksek, GalR1 için en düşük bağlanma kapasitesine sahiptir (106). Beyindeki interlökin – 1 uyarma kapasitesi sayesinde ateş ve anorektik etkilerde rol alır (107).

İnsan nöroblastik tümörlerin gangliositlerinde, ekson 3'ün dışlanması sonucu GALP mRNA dizisinin bir çerçeve kaymasıyla oluşan 25 aminoasitli galanin peptit ailesinin en yeni üyesi tanımlanmıştır (19). N-terminal alanin ve c-terminal serin kalıntıları nedeniyle alarin olarak isimlendirilmiştir (19, 96, 108). Alarin ve GALP genlerinin n-terminal uçları ilk 5 aminoasiti paylaşır. Alarinin sonraki 20 aminoasiti diğer hiçbir peptit ile homoloji göstermez (19). Bu sebeple alarin etkilerine galanin reseptörleri değil, kendisine özgü alarin reseptörleri aracılık eder (20). Yapılan bir çalışma ile alarinin insan GalR1 ve GalR2 reseptörü içeren nöroblastoma hücrelerinin membranlarına bağlanamaması bu durumu desteklemiştir (108).

Alarin derideki kan damarları çevresinde de gösterilmiştir. Beyinde oreksijenik etkileri olmasına rağmen sıçanlarda termoregülatör yanıtları uyarır (19). Bir deneysel çalışmada sıçanlara uygulanan intraserebroventriküler alarin enjeksiyonları sonrası 25°C ortam sıcaklığında metabolik hızda %15 artış saptanırken, 28°C sıcaklıkta bariz bir düşüş gözlenmiştir (109). Vazokonstriksiyon ve antiödem aktivitesini düzenlemede rol alır (20, 108). Erkek farelerde luteinize edici hormon (LH) salınımını artırır (110).

### **1.8.2. Asprosin**

Romere ve arkadaşları tarafından yakın zamanda hepatik glukoz salınımını düzenleyen, açlık ile salınımı artan bir peptit hormonu keşfedilmiştir. Beyaz adipoz dokudan salındığı için bu hormona Yunanca 'beyaz' anlamına gelen '*asprosin*' denilmiştir (21). Asprosin 140 aminoasitli bir protein olup profibrillinin c-terminal bölünme ürünüdür. Profibrillin fibrillin-1 (FBN-1) geni tarafından kodlanan bir proteindir (111, 112). Asprosin FBN-1 geninin son iki eksonu tarafından kodlanır. Ekson-65 11 aminoasiti kodlarken, ekson-66 129 aminoasiti kodlar. Vücutta nanomolar seviyelerde dolaşan asprosin primer etki yeri olan karaciğerde G-protein - cAMP - PKA yolunu aktive ederek hepatik glukoz üretimini indükler (21).

Asprosin aynı zamanda santral etkili oreksijenik bir hormondur. Kan - beyin bariyerini geçerek oreksijenik Agouti-related peptid (AgRP) nöronlarını doğrudan harekete geçirir. Açlık sırasında dolaşımdaki asprosin konsantrasyonu yükselir ve beslenme durumu ile koordine sirkadiyen ritim gösterir (113). Yapılan çalışmalarda yüksek asprosin düzeylerinin insan ve faredeki insülin direnci ile ilişkisi olduğu ve tip 2 diyabetes mellitus (DM), polikistik over sendromu (PKOS), obezite gibi metabolik hastalıklarda arttığı saptanmıştır (21, 112, 114, 115).



## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde Ocak 2010- Mayıs 2018 yıllarına ait hasta dosya ve kayıtları üzerinden TUR yapılan mesane biyopsi örnekleri retrospektif olarak taranarak seçildi. Çalışmaya alınan 25 adet özellik göstermeyen mesane biyopsi örneği içeren kontrol ve 75 adet “Ürotelyal Karsinom” (25 pTa, 25 pT1 ve 25 pT2) tanılı vaka olmak üzere toplam 100 adet olgu tespit edildi.

Biyopsi örneklerine ait hematoksilin eozin (H-E) kesitler ışık mikroskopisi altında tekrar incelendi. Tüm olgularda histolojik derecelendirme ve evreleme DSÖ 2016 sınıflamasına göre yapıldı.

Tanıları doğrulandıktan sonra olgulara ait %10'luk tamponlu formaldehitte fikse edilmiş parafin bloklardan immünohistokimyasal olarak alarin ve asprosin boyamak için 4 µm kalınlığında kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Bu lamlara Ventana BenchMark Ultra model otomatik immünohistokimya cihazında Ventana marka Ultraview Universal DAB Detection Kit ile Ultra DAB kromojen protokolü ile alarin ve asprosin antikörleri uygulandı (Tablo 6).

**Tablo 6.** Kullanılan antikörlerin özellikleri

Antikor adı	Antikor türü	Marka	Dilüsyon oranı	Pozitif kontrol
Alarin	Tavşan poliklonal	Bioss	1/150	Kolon mukozası
Asprosin	Tavşan poliklonal	Fine test	1/150	Hepatosellüler karsinom Plasenta

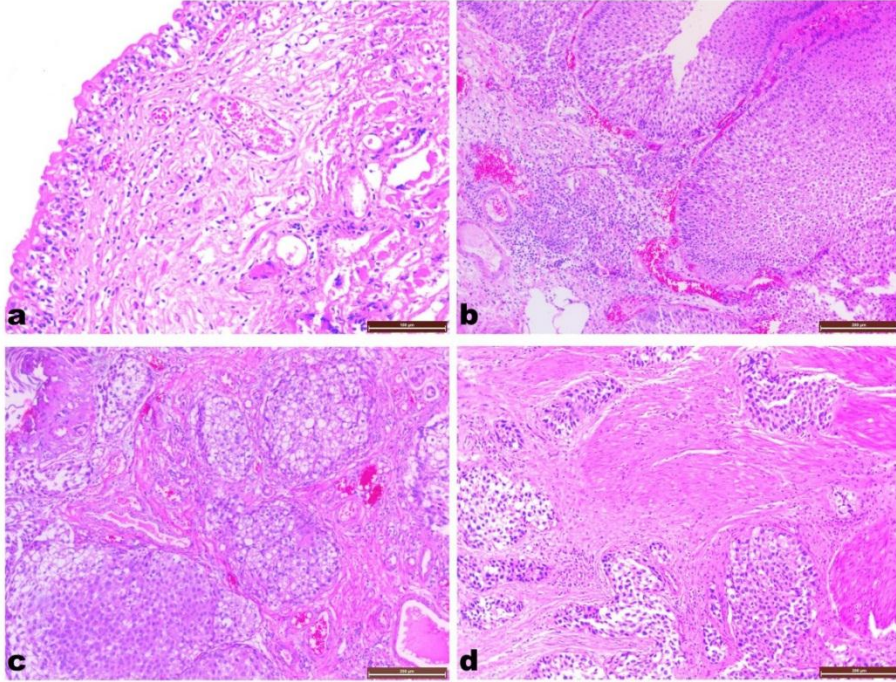
Elde edilen preparatlar Leica DM500 ışık mikroskobu ile değerlendirilip, Leica DFC295 cihazı ile fotoğraflandırıldı. Alarin ve asprosin için sitoplazmik ve membranöz boyanma paternleri pozitif olarak değerlendirildi. Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu (histoskor= yaygınlık x şiddet).

Elde edilen veriler ortalama ± standart sapma olarak belirlenmiş olup, istatistiksel analiz için SPSS version 22 programı kullanıldı. Gruplar arası değerlendirme One-way ANOVA ve Posthoc Tukey testi ile yapıldı. p<0.05 değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Histopatolojik Bulgular

Seçilen tüm olgulara ait preparatlar tekrar değerlendirilip DSÖ tanımlamalarına dikkate alınarak histopatolojik karakteristik özelliklerine göre çalışmaya dahil edildi (Şekil 4).



Şekil 4. Olguların histopatolojik görünüşleri. (a) kontrol grubu, (b) pTa grubu, (c) pT1 grubu, (d) pT2 grubu

#### 3.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

##### 3.2.1. Alarin İmmünreaktivitesi

Alarin immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; alarin immünreaktivitesi mesane yüzey epitelinde gözlemlendi.

Kontrol (şekil 5) grubuyla kıyaslandığında alarin immünreaktivitesi; pTa (şekil 6) ( $p<0,001$ ), pT1 (şekil 7) ( $p<0,001$ ) ve pT2 (şekil 8) ( $p<0,001$ ) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olarak bulundu. Bununla birlikte pTa,

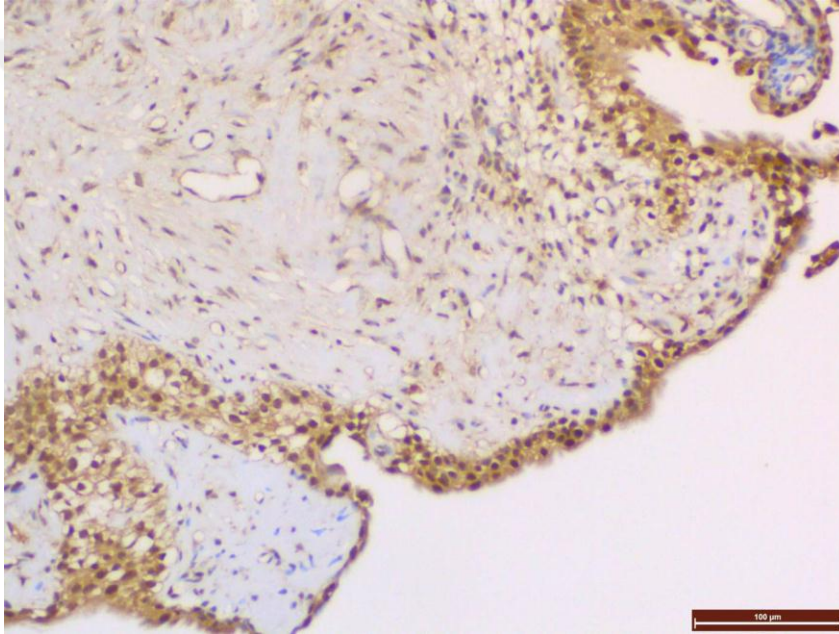
pT1 ve pT2 grupları arasında alarin immünreaktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 7, Şekil 9).

**Tablo 7.** Alarin immünreaktivitesi histoskoru

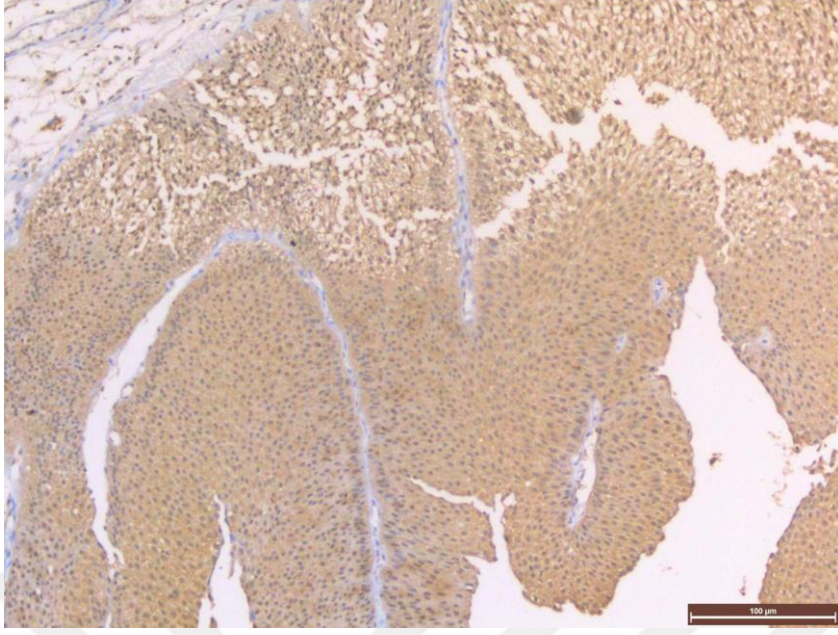
	<b>KONTROL</b>	<b>pTa</b>	<b>pT1</b>	<b>pT2</b>
ALARİN	2,18±0,64	1,07±0,62 <sup>a</sup>	0,73±0,26 <sup>a</sup>	0,72±0,20 <sup>a</sup>
p değerleri	pTa ( 0,001) pT1 ( 0,001) pT2 ( 0,001)	pT1 ( 0,071) pT2 ( 0,059)	pT2 ( 1,00)	

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

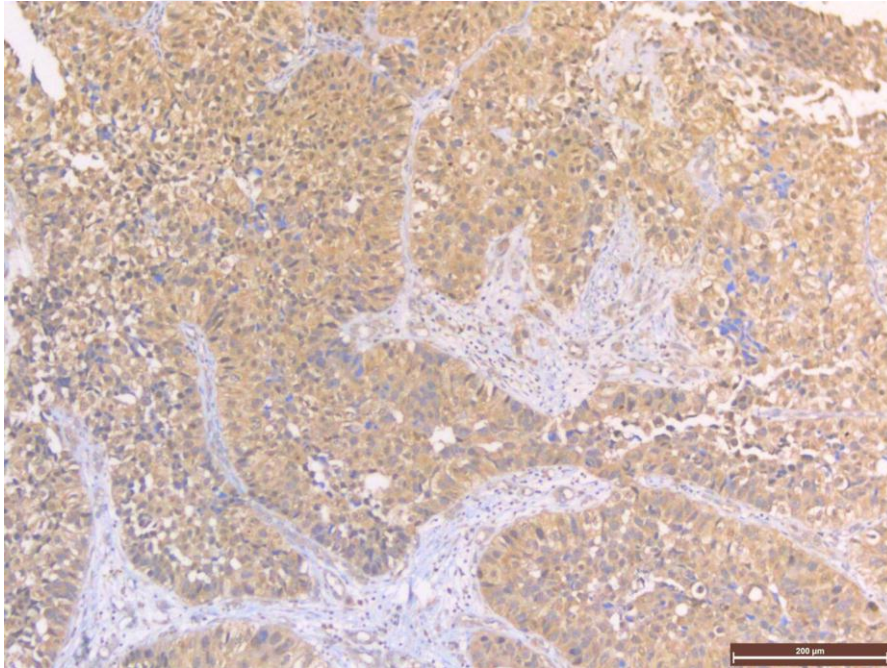
<sup>a</sup> Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında, (p<0.05).



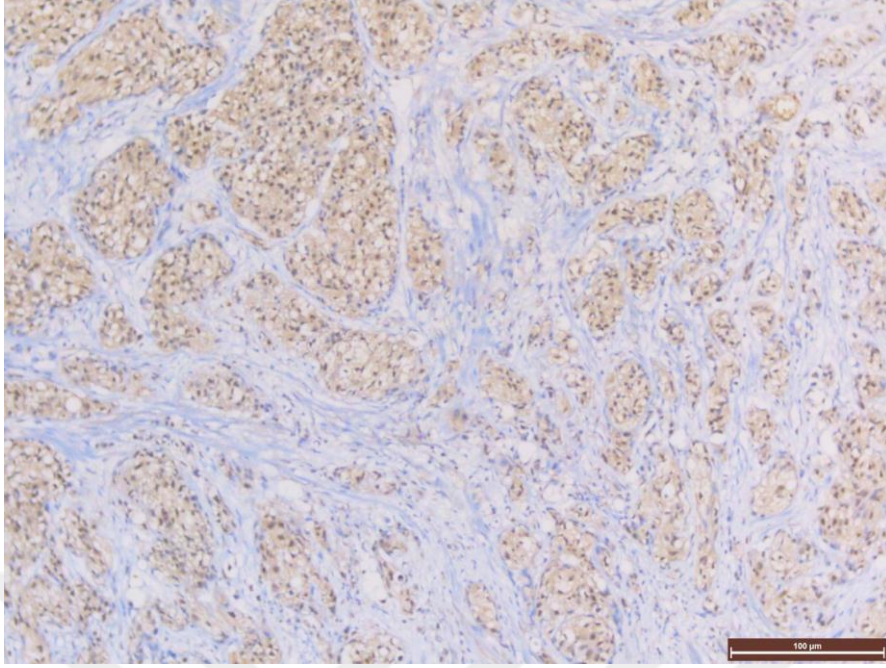
**Şekil 5.** Kontrol grubu alarin immünreaktivitesi



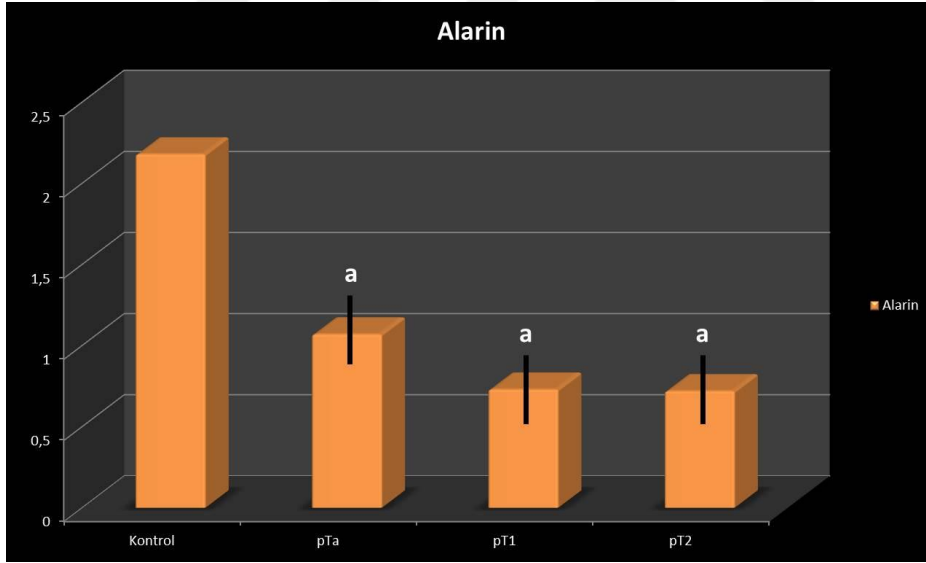
**Şekil 6.** pTa grubu alarin immünreaktivitesi



**Şekil 7.** pT1 grubu alarin immünreaktivitesi



**Şekil 8.** pT2 grubu alarin immünreaktivitesi



**Şekil 9.** Alarin immünreaktivitesi histoskoru

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

<sup>a</sup> Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında, ( $p < 0.05$ ).

### 3.2.2. Asprosin İmmünreaktivitesi

Asprosin immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; asprosin immünreaktivitesi mesane yüzey epitelinde (siyah ok) gözlemlendi.

Kontrol (şekil 10) grubuyla kıyaslandığında asprosin immünreaktivitesi; pTa (şekil 11) ( $p<0,001$ ), pT1 (şekil 12) ( $p<0,001$ ) ve pT2 (şekil 13) ( $p<0,001$ ) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olarak bulundu. Bununla birlikte pTa grubu ile kıyaslandığında pT1 ( $p=0,002$ ) ve pT2 ( $p=0,028$ ) gruplarında asprosin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma gözlenirken, pT1 ve pT2 grupları arasında asprosin immünreaktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p=0,834$ ) (Tablo 8, Şekil 14).

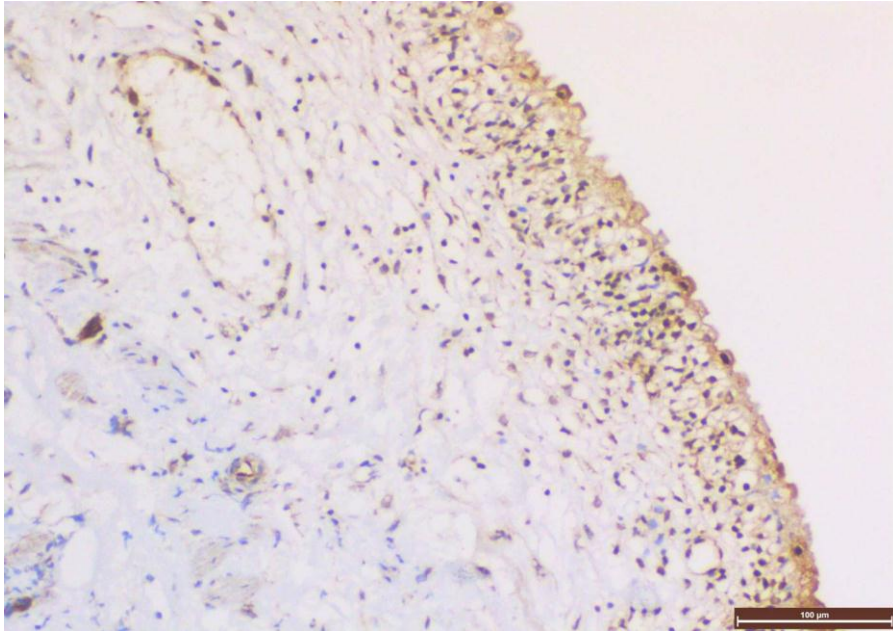
**Tablo 8.** Asprosin immünreaktivitesi histoskoru

	KONTROL	pTa	pT1	pT2
ASPROSİN	1,86±0,62	0,79±0,45 <sup>a</sup>	0,37±0,21 <sup>ab</sup>	0,46±0,10 <sup>ab</sup>
p değerleri	pTa ( 0,001) pT1 ( 0,001) pT2 ( 0,001)	pT1 (0,002) pT2 (0,028)	pT2 (0,834)	

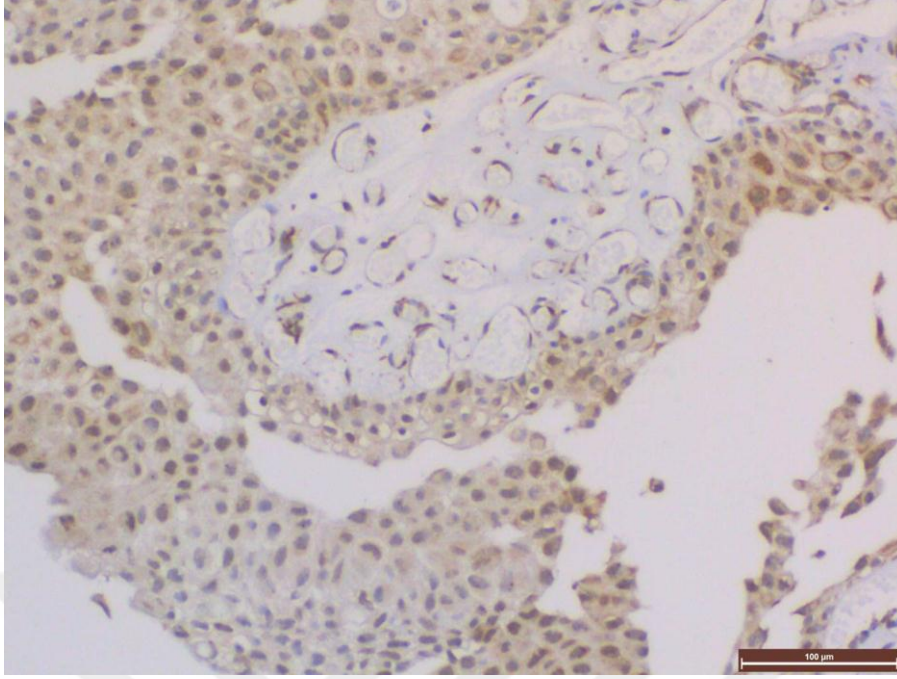
Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

<sup>a</sup> Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında,

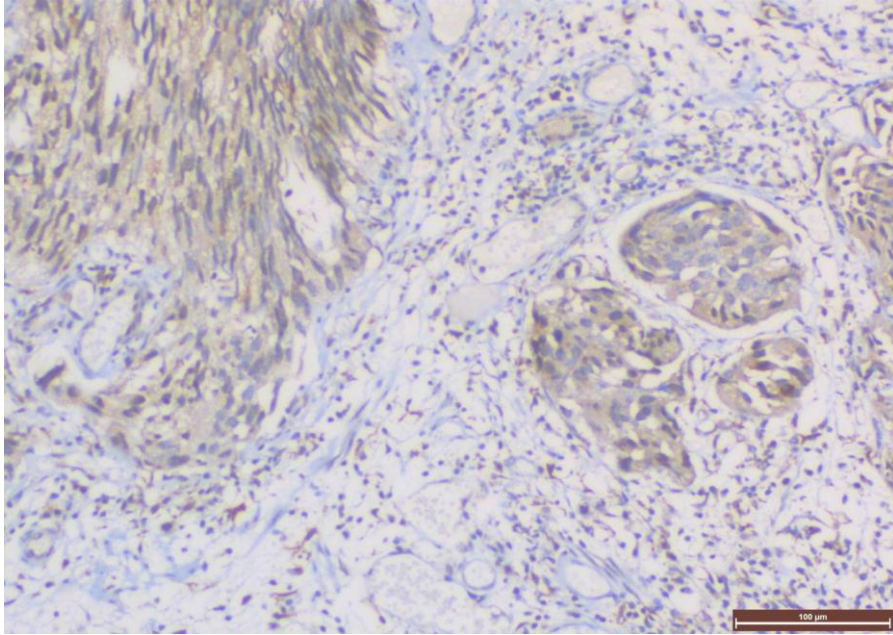
<sup>b</sup> pTa grubu ile karşılaştırıldığında, ( $p<0.05$ ).



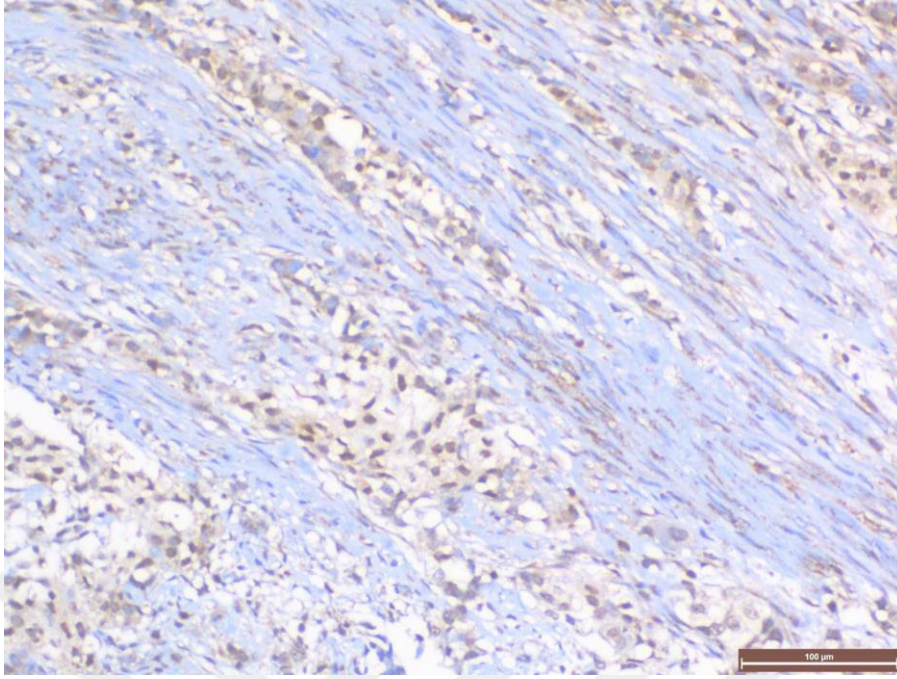
**Şekil 10.** Kontrol grubu asprosin immünreaktivitesi



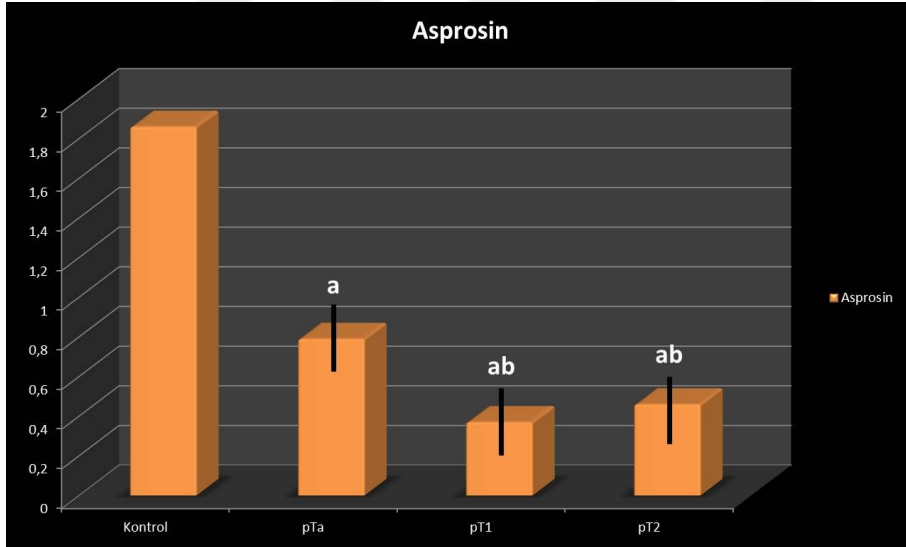
**Şekil 11.** pTa grubu asprosin immünreaktivitesi



**Şekil 12.** pT1 grubu asprosin immünreaktivitesi



Şekil 13. pT2 grubu asprosin immünreaktivitesi



Şekil 14. Asprosin immünreaktivitesi histoskoru

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

<sup>a</sup> Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında,

<sup>b</sup> pTa grubu ile karşılaştırıldığında, ( $p < 0.05$ ).

#### 4. TARTIŞMA

Mesane kanseri dünyada erkek popülasyonda daha fazla olmak üzere en sık görülen 9. kanserdir ve kanserden dolayı ölümlerin ise 13. en sık sebebidir. Türkiye Sağlık Bakanlığı verilerinde prostat ve akciğer kanserinden sonra erkeklerde en sık görülen 3. kanser olarak yer almaktadır (32). En önemli risk faktörü sigara, yaşlanma ve genetik yatkınlık olmakla beraber (4), mesleki ve çevresel faktörler de mesane kanseri etiolojisinde rol alırlar. Bunların dışında mesane tümörlerinin büyük bir kısmı sigara içmeyenler ve mesleki maruziyeti olmayanlardan oluşmaktadır (27, 116).

Mesanenin primer tümörlerinin %90'ı ürotelyal karsinomlardan oluşur (4). İnvaziv ürotelyal karsinom morfolojik çeşitlilik yönünden zengin bir tümör olup bazı paternleri kendine özgü özellikleri nedeniyle varyant olarak nitelendirilmiştir (79, 117).

Çoğu solid tümörde görüldüğü gibi ürotelyal karsinom insidansı yaş ile artar. Her yaşta görülebilir ancak en sık 6. ve 7. dekatlarda izlenmektedir (2, 10, 118).

Çalışma grubumuzda tümör evresi farketmeksizin ürotelyal karsinom tanılı hastalar 34 ve 93 yaşları arasında seyretmektedir. Yaş ortalaması 68 olup, 60 yaş üstü karsinom tanısı alan olgular çalışmanın %81.3' ünü oluşturmaktadır.

Ürotelyal karsinomun dünya genelinde erkeklerde 3-4 kat (2), Türkiye'de ise erkeklerde 7 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (32).

Çalışmamız cinsiyet açısından değerlendirildiğinde çalışmaya dahil olan hastaların çoğunluğunu erkek popülasyonu oluşturmakla birlikte (E:87, K:13), ürotelyal karsinom tanısı almış olguların 63'ü (%84) erkek, 12'si (%16) kadındır. Buna göre erkek/kadın oranı 5.25/1 olarak saptanmış olup, dünya geneli istatistiklerine göre yüksek bulunmuştur (2). Ancak çalışmamız hem epidemiyolojik bir çalışmayı temsil etmemektedir, hem de tek merkezli ve küçük çapta hasta grubundan oluşmaktadır. Bu sebeple daha sağlıklı ve gerçekçi epidemiyolojik çalışmalar için birden fazla merkez ve geniş çapta hasta grubundan oluşan bir çalışma gerekmektedir.

Çalışmamızda cinsiyet ile tümör evresi birlikte değerlendirildiğinde yine erkek hakimiyeti (*pTa grubu* E:24 K:1, *pT1 grubu* E:16 K:9, *pT2 grubu* E:23 K:2) izlenmiş ancak yapılan pek çok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da cinsiyet ile

tümörün patolojik evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (10, 119, 120).

Mesane kanserleri genelde erken evrede kliniğe başvururlar. En sık bulgusu hematüri ve buna eşlik eden idrar yolu infeksiyonlarıdır. Kadınlarda başvuru sırasında idrar yolu infeksiyonu şikayetinde genellikle infeksiyon tedavisi verildiği için tanıda gecikme olabilir (30, 35). Tanı için birçok metod olmakla beraber, en sık kullanılan yöntem idrar sitolojisi, tanısal değeri en yüksek olan yöntem TUR ve biyopsidir (121).

Kas invazyonu göstermeyen erken evre mesane tümörlerinin yaklaşık %70'i pTa, %20'si pT1 evresindedir, in situ karsinom ise %10'unda beraberinde izlenir. Biyolojik davranış farklılıkları nedeniyle mesane kanserlerinin seyrini belirlemek zordur. Özellikle erken evre mesane kanserleri %50-70 oranında nüks, %15-20 oranında progresyon gösterirler. Özellikle pTa evresindeki tümörlerde yaklaşık %80 oranında nüks izlenir. Buna karşın, pT1 evre tümörler ve in situ karsinom yaklaşık %45 oranında progresyon gösterir (122). Tümörün ilerlemesi veya tekrarlaması, histolojik derece, invazyon derinliği, çoklu odak varlığı, tümör boyutu, tümör morfolojisi, vasküler ya da lenfatik invazyon varlığı, in situ karsinom varlığı gibi etkenlerle ilişkilidir (30, 122, 123). Bu faktörler kısmen prognostik öngörü oluştursalar da hala tam bir başarı sağlanamamış olup cerrahi yöntemler ve multimodal tedavilere rağmen kas invaziv tümörlü hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları düşüktür (92). Bu durum hastaların yakın aralıklarla takibini gerektirmektedir. Tanıdan tedaviye doğru ilerleyen süreç oldukça maliyetli olup, bunun yanında mesane kanserinde erken tanı, nüks varlığı ve invazyon durumunu belirlemede sitoloji ve tümör belirteci gibi tetkiklerin tanı değeri hala istenilen başarıda değildir (124).

Kas invazyonu göstermeyen (Ta, T1) hastalarda intravezikal BCG veya kemoterapi tedavisi (14), kas invaziv tümörlerde de (T2) mevcut tedavi radikal sistektomidir. Alman ve Avrupa kılavuzlarına göre sisplatin bazlı kemoterapi almaya uygun hastalar için ek olarak neoadjuvan terapi önerilmektedir (92). Ancak kemoterapinin yan etkileri kritik olduğundan, hedefe yönelik tedavi oluşturabilecek spesifik moleküler yollara yönelik yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır (94).

Mesane karsinogenezinin moleküler mekanizmaları da hala kesin olarak aydınlatılamamıştır. Son zamanlardaki kanıtlar, oksidatif stresin mesane karsinogenezinin ilerlemesinde rol aldığını göstermektedir. Bu nedenle, ürotelyal

karsinomda oksidatif stresin rolü ve antioksidan ajanların durumuna, kanseri önlemek için terapötik hedefler veya prognoza etki edecek biyobelirteçlerin kullanımı için antioksidan mekanizmalara yüksek ilgi vardır (4). Çeşitli yeni moleküler hedeflerin ve kanser etiyojisinin keşfedilmesi; erken tanı, tümörün ilerleyişini önleme, prognozun öngörülmesi hatta tedavi stratejilerinin iyileştirilmesine katkı sağlayabilir (125).

Nöropeptitler ve reseptörleri nöronlar arası bilgi alışverişini sağlayan önemli haberci moleküllerdir. Nörohormonal, nörotransmitter ve nöromodülatör olarak hareket edebilir ve fizyolojik dengeyi sağlamada rol alırlar (126, 127). Nöropeptit ekspresyonu (galanin, alarin gibi) çeşitli tümörde saptanmış ve salınım miktarlarındaki değişiklik tümör seviyesi veya agresifliği ile ilişkili bulunmuştur (97, 128). Pek çok fizyolojik durum ve hastalıklarda rol oynayan G proteinine bağlı reseptörler (129), pek çok nöropeptitin etkilerini gerçekleştirmesine aracılık eder (130). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada G proteinine bağlı reseptörler ve ligandının kanser ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (131).

Bir nöropeptit ailesi üyesi olan galanin peptid ailesinin beslenme, metabolizma, cinsel davranışlar yanı sıra (96) HPG ekseninin düzenlenmesine de katkıda bulunduğu bilinmektedir (132, 133).

G proteinine bağlı reseptörler aracılığı ile etkilerini gerçekleştiren galaninin (99) birçok insan tümörü dokusunda eksprese edilen galaninin reseptör alt tipine bağlı olarak tümör büyümesini indüklediği veya inhibe ettiği gösterilmiştir (134-136). Berger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GalR2 ekspresyonunun nöroblastoma hücrelerinde hem hücre proliferasyonunu inhibe ettiği hem de apoptozu indüklediği gösterilirken, GalR1' in ise aynı hücrelerde sadece hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gözlemlenmiştir (134).

Feokromasitoma galanin ekspresyonunun gösterildiği ilk tümör grubu olup (137), bir çalışmada feokromasitoma olgularında apoptozisin indüklenmesi sonucu GalR1 ve GalR2 ekspresyonu gözlenirken, GalR3 ekspresyonuna rastlanmamıştır (138). Galaninin feokromasitomadaki keşfinden 3 yıl sonra hipofiz adenomlarında da tespit edilmiş (139), ancak galanin reseptörlerinin hipofiz tümörlerindeki varlığı ile klinik aktivite (inaktif veya büyüme hormonu salgılama) arasında bir ilişki gözlenmemiştir (140). GalR2 aşırı salınımı gösteren feokromasitoma, skuamöz hücreli

karsinom ve nöroblastik tümörlerde galanin ile aktivasyon, apoptoz ile hücre ölümüne neden olur (97).

Galaninerjik sinyalizasyonun kolorektal kanserler üzerinde etkisini araştıran bir çalışmada, evre 2 ve evre 3 kolorektal kanseri olan 112 olguda kolon mukozasında galanin mRNA seviyelerinin tümörü olmayan 27 olguya göre daha yüksek olduğu tespit edilmiş, ancak evre 2 tümörlerde kötü prognozla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, evre 3 tümörlerde kötü prognozla ilişkisi bulunamamıştır. Galaninin kolorektal kanser hücrelerinde mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) yolağı ile mitojenik etki göstererek invazyon ve proliferasyonda rol oynadığı kanısına varılmıştır (141).

Kim ve ark. (142) kolon, akciğer, beyin ve pankreasın tümör ve normal dokuları ile over kanseri dokularından oluşan 290 olguya mikrodizi analiz yöntemi ile galanin gen ekspresyonunun kolon kanserinde diğerlerine göre 10 kat daha yüksek seviyede tespit etmiş olup, galaninin antiproliferatif etkisinin salınımı arttırdığını öne sürmüşlerdir.

El-Salhy (143)'nin yaptığı bir çalışmada galanin ile oktreotid ve serotoninin kolorektal kanser üzerindeki tedavi edici etkisi araştırılmış ve bu üçlü tedavinin hayvan modelinde etkili olduğu gözlemlenmiştir. Yoon ve ark. (144) mide kanserlerinde galanin hipermetilasyonunun apoptozu indükleyerek, tümör baskılayıcı özelliklerin ortadan kalktığını göstermişlerdir. Diğer çalışmalardan farklı olarak, Iishi ve arkadaşları ise galaninin pankreas organında antiproliferatif etkisi üzerinden karsinogenezi inhibe ettiğini saptamışlardır. Sorumlu olarak galaninin P maddesinin etkilerini inhibe etmesi öngörülmüştür (145). Galanin bunlar dışında keratinositlerde, ektrin ter bezlerinde ve kan damarı çevresinde eksprese edilmiştir (146). Galanin peptit ailesinin bir diğer üyesi olan GALP Ohtaki ve arkadaşları tarafından 1999 yılında domuz hipotalamusundan izole edilmiş bir peptittir (101). Üreme (147, 148), enerji metabolizması (149) ve beslenme gibi biyolojik fonksiyonlar üzerine etki gösterir (150, 151).

Ailenin en yeni üyesi olan alarin, n-terminal alanin ve c-terminal serinden oluşan 25 aminoasitli düzenleyici bir peptittir. Beslenme ve enerji metabolizmasında galanin ile benzer role sahiptir ancak galanin peptitlerin aksine (152), fizyolojik etkileri bilinen galanin reseptörleri aracılığı ile gerçekleşmemektedir (20). İlk olarak

2006 yılında insan nöroblastik tümörlerinin gangliositlerinde tanımlanmış, sonrasında vazoaaktif bir işleve sahip olduğu ve termoregülatör yanıtları uyardığı gözlenmiştir (19). Galaninin aksine GALP ve alarin ekspresyonu farklı tümör tiplerinde henüz detaylı olarak incelenmemiştir.

Tyczewska ve ark. 2-360 günlük erkek kemirgenler üzerinde yaptıkları bir çalışmada hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezlerde alarin ekspresyonu saptamışlardır (102). Alarinin HPG eksenini etkilediği ve LH salınımı üzerinde uyarıcı etkisinin olduğu bildirilmiştir (20, 153). Wada ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada alarinin bakteriyel membran tomurcuklanmasını uyararak gram-negatif bakterilerin çoğalmasını engellediğini gözlemlemişlerdir (154).

Alarinin kanser ile ilişkisi açısından Eberhard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ependimoma ve koroid pleksus neoplazilerinde immünohistokimyasal olarak alarin ekspresyonu gösterilmiştir. Bu çalışmada oligodendroglioma, oligoastrositoma ve nörofibromada alarin benzeri immünreaktivite saptanmamış, astrositomlar ve menegiomların ise az bir kısmında ekspresyon izlenmiştir. Koroid pleksus neoplazileri yanı sıra normal koroid pleksusun normal hücrelerinde de ekspresyon artışına rastlanması, alarinin kan- BOS (beyin omurilik sıvısı) bariyeri ve BOS sekresyonunda rolü olabileceğini düşündürmüştür (155).

Alarinin fizyolojik rolü veya farmakolojik etkisi hakkında hala çok az şey bilinmektedir ve bununla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmada mesaneden alınmış TUR biyopsi materyallerinde, immunhistokimyasal olarak alarinin invaziv ve invaziv olmayan ürotelyal karsinomlarındaki salınımını inceledik. Alarin immünreaktivitesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ürotelyal karsinom tanılı hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı, ancak alarin immünreaktivitesi ürotelyal karsinom tanılı hastalarda evreleri farklı olan 3 grup (pTa, pT1 ve pT2) birbirleriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Asprosin ise yakın zamanda keşfedilen beyaz adipöz dokudan salınan bir peptid hormondur (21). FBN-1 geni tarafından kodlanan profibrillinin c-terminal bölünme ürünüdür (21, 111, 112). Romere ve ark. (21) 2006 yılında konjenital parsiyel lipodistrofi, fasiyal dismorfizm, yüz ve ekstremiteler anomalileri ile karakterize neonatal progeroid sendrom (NPS) hastalarında profibrillin kodlayan gendeki mutasyonları

belirlemişlerdir; mutasyonların profibrillin-2'nin c-terminal bölünme ürünü olan asprosin ekspresyonunu bozduğu bulunmuştur. İkinci haberci olarak cAMP kullanır ve G-protein - cAMP – PKA yolunu aktive ederek glikoz salınımını uyarır.

cAMP-PKA sinyal yollarının aktivasyonu, insanlarda ve hayvanlarda AMP ile aktifleştirilen protein kinaz (AMPK) inaktivasyonu yoluyla glikoz üretimini negatif olarak düzenler (156, 157) ve bu sinyal yolağı hipoksiye hücrenel bir cevap sonucu oksidatif strese neden olan reaktif oksijen metabolitlerinin düzeyinde artışa neden olabilir (158, 159). Oksidatif stres mitokondriyal kararsızlık, gen mutasyonları, hücre bölünmesi gibi durumlara yol açarak tümör oluşumuna sebep olur (160).

Fibrillinler de birçok elastik ve elastik olmayan bağ dokusunda bulunan, hücre dışı matrikse güç ve esneklik sağlayan mikrofibrillerin primer bileşenleridir (161). Ortaya çıkan bilgiler doğrultusunda fibrillinlerin kanser patogeneziine katıldıkları bilinmektedir (162-166). Greenhill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farelere asprosin verilmesi kan glikoz seviyelerini yükseltirken, asprosin inhibisyonu veya profibrillinin genetik olarak silinmesi karaciğerde glikoz üretimini azaltmıştır (111). Tek bir asprosin enjeksiyonu farelerde kan şekeri ve insülinde hızlı bir artışa neden olurken, asprosinin azalması durumunda insülin duyarlılığı bildirilmiştir (112). Hiperlipidemi durumunda pankreasın  $\beta$  hücreleri bir asprosin kaynağı olup bu hücrelerin inflamasyonu, işlev bozukluğunu ve hücre ölümünü uyararak insülin salınım dengesinin bozulmasına yol açtığı ileri sürülmüştür (167).

Bir adipokin olan asprosinin bir özelliği de insülin direnci ile ilişkisidir. Farelerde ve insanlarda yapılan son çalışmalarda asprosinin açlık esnasında karaciğerdeki glikoz ve insülin üretimi ile yakından ilişkili olduğu ve varlığının insülin direnci için patolojik bir risk faktörü olduğu saptanmış, diyabet gelişimine zemin hazırlayabileceği ifade edilmiştir (21, 113). Bhaskaran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, insülin direncinin tip 2 DM, kalp ve damar hastalıkları, özofagus adenokarsinomu, kolon, rektum, pankreas ve safra kesesi kanserleri gibi birçok patolojik durumun moleküler patogeneziinde önemli bir role sahip olduğu görülmüştür (168). Buna benzer olarak Zhang ve ark. (112) yaptığı çalışmada tip 2 DM olgularında dolaşımdaki serum asprosin seviyelerinde artış saptanmıştır.

Yapılan insan ve hayvan çalışmalarının büyük bir kısmında asprosin düzeylerinin obezlerde normal kilolu kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ifade

edilmiştir (21, 120, 169). İnsülin direncine bağlı insüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1) uyarılabilir (21). IGF-1'in birçok çalışmada çeşitli solid tümörlerde rol aldığı ve tümör derecesi ile kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (120,170-173).

Alan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, bir inflamatuvar belirteç olan yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (CRP) ile asprosin arasında ilişki bulunmuştur (115). Yapılan çalışmalarda tümör ilişkili makrofajların tümör destekleyici fonksiyonlarında görev alan sitokinlerin salınımının (174, 175), dolaşımdaki artmış asprosin düzeyinin glikoz dengesinin bozulmasına etkisi sonucu artabileceği kanaatine varılmıştır (169).

Asprosinin karsinogenez ile ilişkisini değerlendiren bir çalışmada, malign mezotelyoma olgularında asprosin immünreaktivitesinde artış saptanmış olup; oksidan-antioksidan dengesinin bozulması, hiperinsülinemi ve insülin direncine bağlı IGF-1 artmasının, asprosin immünreaktivitesinde artışa yol açabileceği öne sürülmüştür (159).

Çalışmamızda mesaneden alınmış TUR biyopsi materyallerinde, immunhistokimyasal olarak asprosinin invaziv ve invaziv olmayan ürotelyal karsinomlarındaki salınımı incelenmiştir. Asprosin immünreaktivitesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ürotelyal karsinom tanılı hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bununla birlikte pTa grubu ile kıyaslandığında pT1 ve pT2 gruplarında Asprosin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma gözlenirken, pT1 ve pT2 grupları arasında Asprosin immünreaktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde bugüne kadar mesane tümörleri ile alarin ve asprosin ekspresyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma yapılmamış olup, bizim çalışmamız bu açıdan önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada alarin ve asprosin moleküllerinin ürotelyal karsinom evre ve derecelendirmesindeki rolü araştırılmıştır. Alarinin ürotelyal karsinomlarda salınımının azaldığı, bu azalmanın tümörün invaziv özelliği ve invazyon derinliği ile değişmediği izlenmiştir. Benzer şekilde asprosinin ürotelyal karsinomlarda ekspresyonunun azaldığı, tümörde invazyon varlığının salınımı belirgin bir şekilde azalttığı ancak invaziv tümör grupları arasında belirgin bir farklılık göstermediği dikkati çekmiştir. Tüm kanser türlerinde olduğu gibi mesanenin ürotelyal

karsinomlarında da enerji metabolizmasında ciddi değişiklikler izlenmektedir. Enerji metabolizmasındaki rolleri ispatlanmış yeni moleküller olan alarin ve asprosinin bu yolak üzerinde yaptıkları değişiklikler ile ürotelyal karsinom patogeneğinde rol oynadıkları ve yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.



## 5. KAYNAKLAR

1. Lindemann-Docter K, Knüchel-Clarke R. Histopathologie des Harnblasenkarzinoms, institut für pathologie. Universitat klinikum Achen. Urologe 2008, 47: 627-638.
2. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part B: prostate and bladder tumours. Eur Urol 2016; 70: 106-119.
3. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017; 67: 730.
4. Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, van den Brandt PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. World J Urol 2004; 21: 392–401.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer istatistics. Cancer J Clin 2007; 57: 43-66.
6. Dorpvom F, Eisenhardt A, Goebell PJ, Jaeger T, Jakse D, Krege S, et al. Uroonkologic II Harnblasenkarzinom, Kapital 19; 302-358.
7. Bostwick D, Cheng L. Urologic Surgical Pathology 2 nd Ed. Chapter 6, China: Mosby Elsevier, 2008: 216-227, 274-275, 287-296.
8. Kazancı G, Genel Üroloji, 17. Baskı, Bölüm 20, 2009: 308-320.
9. Castelao JE, Yuan J-M, Skipper PL, Tannenbaum SR, Gago-Dominguez M, Crowder JS, et al. Gender- and smoking-related bladder cancer risk. J Nat Cancer Inst 2001; 93 (4): 538–545.
10. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading and diagnosis. Urology 2005; 66: 4-434.
11. van der Aa M.N, Steyerberg EW, Bangma C, van Rhijn BW, Zwarthoff EC, van der Kwast TH. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. J Urol 2010; 183: 76.

12. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol* 2017; 71: 447-461.
13. Han KS, You D, Jeong IG, Kwon T, Hong B, Hong JH, et al. Is intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy superior to chemotherapy for intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer? An ongoing debate. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 252–258.
14. Anastasiadis A, de Reijke TM. Best practice in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *Ther Adv Urol* 2011; 4: 13–32.
15. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline. *J Urol* 2017; 198: 552–559.
16. Chade DC, Shariat SF, Godoy G, Savage CJ, Cronin AM, Bochner BH, et al. Clinical outcomes of primary bladder carcinoma in situ in a contemporary series. *J Urol* 2010; 184: 74–80.
17. Knowles MA. Molecular genetics of bladder cancer. *Br J Urol* 1995; 75: 57-66.
18. Brandau S, Böhle A. Bladder cancer: molecular and genetic basis of carcinogenesis. *Eur Urol* 2001; 39: 491-497.
19. Santic R, Fenninger K, Graf K, Schneider R, Hauser-Kronberger C, Schilling FH, et al. Gangliocytes in neuroblastic tumors express alarin, a novel peptide derived by differential splicing of the galanin-like peptide gene. *J Mol Neurosci* 2006; 29 (2): 145–152.
20. Boughton CK, Patterson M, Bewick GA, Tadross JA, Gardiner JV, Beale KE, et al. Alarin stimulates food intake and gonadotrophin release in male rats. *British J Pharmacol* 2010; 161: 601-613.
21. Romere C, Duerschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell* 2016; 165 (3): 566-579.
22. Başaklar AC. *Langman Medikal Embriyoloji*, Ankara: Palme Yayıncılık, 2004: 325-326.

23. Hacıhasanoğlu E. Kliniğimizde Transüretral Rezeksiyon Materyallerinde Saptanan Mikropapiller Ürotelyal Karsinomun Histopatolojik ve Klinik Özellikleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, 2017.
24. Reuter VE, Al-Ahmadie H, Tickoo SK. Histology for Pathologists. Mills SE, (ed). Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2012.
25. Moore KL, Persaud TVN. The developing human; clinically oriented embryology, 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2003.
26. Baytar DE. Mesane Biyopsilerinin Yorumu. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2016; 1-3, 6-7.
27. Stacey EM. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology (Çev. Ed. Doğanoy GB)s.2065-2096, İzmir: O'Tıp Kitabevi, 2016; 2065-2096.
28. Yörükoğlu K, Tuna B, Üropatoloji. İzmir: Kongre Kitabevi, 2016; 195-245.
29. Reuter VE. Urinary Bladder, ureter and renal pelvis. Mills SE (ed.): Histology for pathologists, ed. 3. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 909-942.
30. Rosai J. Bladder in Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. (Çev. Ed. Özdamar ŞO). 10. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 1247-1271.
31. Guyton & Hall Medical Physiology, (çev. Eds. Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ), 11. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 311-312.
32. Eser S, Özdemir R. Dünya ve Türkiye'de mesane kanseri epidemiyolojisi. Üroonkoloji Bülteni 2012; 11: 1-9.
33. Wynder EL, Goldsmith R. The epidemiology of bladder cancer: a second look. Cancer 1977; 10: 58-61.
34. Eser S, Zorlu F, Divtik RT, Çal Ç, Özkan M, Kirkali Z. Incidence and epidemiological features of cancers of the genitourinary tract in Izmir between 1993-2002. Asian Pacific J Cancer Prev 2009; 10: 491-496.

35. Henning A, Wehrberger M, Madersbacher S, Pycha A, Martini T, Comploj E, et al. Do differences in clinical symptoms and referral patterns contribute to the gender gap in bladder cancer? *Urol Oncol* 2013; 112 (1): 68-73.
36. Besaratinia A, Tommasi S. Genotoxicity of tobacco smoke-derived aromatic amines and bladder cancer: current state of knowledge and future research directions. *FASEB J*. 2013; 27 (6): 2090-2100.
37. Ward E, Carpenter A, Markowitz S, Roberts D, Halperin W. Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 501-506.
38. Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol*. 1997; 13 (5): 291-298.
39. Talaska G. Aromatic Amines and Human Urinary Bladder Cancer: Exposure Sources and Epidemiology. *J Environ Sci Heal Part C* 2003; 21 (1): 29-43.
40. Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ, Blandy JP, Baithun SI. Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Journal of clinical pathology* 1989; 42 (3): 250-253.
41. Heudel P, El Karak F, Ismaili N, Droz JP, Flechon A. Micropapillary bladder cancer: a review of Leon Berard Cancer Center experience. *BMC Urol* 2009; 9: 5.
42. Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* 1985; 313: 292.
43. Abern MR, Dude AM, Tsivian M, Coogan CL. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol* 2013; 31(8): 1628-1634.
44. Mueller CM, Caporaso N, Greene MH. Familial and genetic risk of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urol Oncol* 2008; 26(5): 451-464.
45. Scélo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4(4): 205-217.
46. Reuter VR, Ebstein JI, Amin MA, Mostofi FK, and the Bladder Consensus Conference Committee. A newly illustrated synopsis of the World Health Organization/

International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *J Urol Pathol* 1999, 11: 1-28.

47. Cheng L, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol* 2009; 22: 70-95.
48. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostrofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(12): 1435-1448.
49. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Cep Kılavuzları, 2019.
50. Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR, Clark PE, Svatek RS, Hegarty N, et al. ICUDEAU international consultation on bladder cancer 2012: screening, diagnosis, and molecular markers. *Eur Urol* 2013; 63 (1): 4-15.
51. Ramirez-Backhaus M, Dominguez-Escrig J, Collado A, Rubio-Briones J, Solsona E. Restaging transurethral resection of bladder tumor for high-risk stage Ta and T1 bladder cancer. *Curr Urol Rep* 2012; 13 (2): 109-114.
52. Amin MB, Edge SB, editors. *AJCC cancer staging manual*. Springer, 2017.
53. Jewett HJ. Carcinoma of the bladder. Influence of the depth of infiltration on the five-year results following complete extirpation of the primary growth. *J Urol* 1952; 67: 672-680.
54. Jewett HJ, King LR, Shelley WM. A study of 365 cases of infiltrating bladder cancer. Relation of certain pathological characteristics to prognosis after extirpation. *J Urol* 1964; 92: 668-678.
55. Cheng L, Weaver AL, Leibovich BC, Ramnani DM, Neumann RM, Scherer BG, et al. Predicting the survival of bladder carcinoma patients treated with radical cystectomy. *Cancer* 2000; 88: 2326-2332.
56. Skinner DG. Current perspectives in the management of high-grade invasive bladder cancer. *I Urol* 1970; 104: 843-849.

57. Cordonnier JJ. Cystectomy for carcinoma of the bladder. *J Urol* 1968; 99: 172-173.
58. Frank I, Cheville JC, Blute ML, Lohse CM, Nehra A, Weavwe AL, et al. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional lymph node involvement treated by cystectomy. *Cancer* 2003; 97: 2425-2451.
59. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Prognostic implications of extracapsular extension of pelvic lymph node metastases in urothelial carcinoma of the bladder. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 89-95.
60. Stephenson AJ, Gong MC, Campbell SC, Fergany AF, Hansel DE. Aggregate lymph node metastasis diameter and survival after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urology* 2010; 75: 382-386.
61. Kern WH. The grade and pathologic stage of bladder cancer. *Cancer* 1984; 53: 1185-1189.
62. Gilbert HA, Logan JL, Kagan AR, Friedman HA, Cove JK, Fox M, et al. The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histologic grading. *J Urol* 1978; 119: 488-492.
63. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann MD, Hawkins IR for National Bladder Cancer Collaborative Group A. Superficial bladder cancer. Progression and recurrence. *J Urol* 1983; 130: 1083-1086.
64. Lapham RL, Grignon D, Ro JY. Pathologic prognostic parameters in bladder urothelial biopsy, transurethral resection, and cystectomy specimens. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14: 109-122.
65. Javadpour N, Mostofi FK. Primary epithelial tumors of the bladder in the first two decades of life. *J Urol* 1969; 101: 706-710.
66. Stephenson WT, Holmes FF, Noble MJ, Gerald KB. Analysis of bladder carcinoma by subsite. Cystoscopic location may have prognostic value. *Cancer* 1990; 66: 1630-1635.
67. Sarma KP. The role of lymphoid reaction in bladder cancer. *Cancer* 1980; 45: 1866-1874.

68. El-Gabry E, Strup SE, Gomella LG. Superficial Bladder Cancer-Epidemiology, Diagnosis and Natural History Part I. AUA UPDATE Series 2000; 146-151.
69. Wu TT, Chen JH, Lee YH, Hang JK. The role of bcl-2, p53, and Ki-67 index in predicting tumor recurrence for low grade superficial transitional cell bladder carcinoma. J Urol 2000; 163: 758-760.
70. Otto T, Bex A, Schmidt U, Raz A, Rubben H. Improved prognosis assesment for patients with bladder carcinoma. Am J Pathol 1997;150: 1919-1923.
71. Toma V, Hauri D, Schmid U, Ackermann D, Maurer R, Alund G, et al. Focal loss of CD44 variant protein expression is related to recurrence in supericial bladder carcinoma. Am J Pathol 1999; 155: 1427-1432.
72. Mesane Biyopsilerininin Yorumu, (Çev. Ed. Baytar DE) s.94-120, 2. Baskı, Bölüm 5, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri2016; 94-120.
73. Bostwick D, Cheng L. Urologic Surgical Pathology, Saunders, 2014; 976.
74. Samaratunga H, Fairweather P, Purdie D. Significance of stromal reaction patterns in invasive urothelial carcinoma. Am J Clin Pathol 2005; 123 (6): 851-857.
75. Denzinger S, Burger M, Fritsche HM, Bertz S, Hofstadter F, Wieland WF, et al. Prognostic value of histopathological tumour growth patterns at the invasion front of T1G3 urothelial carcinoma of the bladder. Scand J Urol Nephrol 2009; 43 (4): 282-287.
76. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (Fourth edit.) France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2016.
77. Mesane Biyopsilerininin Yorumu (Çev.ed.: Baytar DE), 2. Baskı, Bölüm 6, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2016: 124-161.
78. Cheng L, Lopez-Beltran A, Bostwick DG. Histologic Variants of Urothelial Carcinoma, Bladder Pathology. New Jersey: Willey-Blackwell 2012; 240-247.
79. Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. Hum Pathol 2006; 37(11): 1371-1388.

80. Ching CB, Amin MB, Tubbs RR. HER2 gene amplification occurs frequently in the micropapillary variant of urothelial carcinoma: analysis by dual-color in situ hybridization. *Modern Pathology* 2011; 24: 1111–1119.
81. Holmang S, Johansson SL. The nested variant of transitional cell carcinoma--a rare neoplasm with poor prognosis. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35(2): 102-105.
82. Tamas EF, Nielsen ME, Schoenberg MP, Epstein JI. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary tract: a clinicopathological study of 30 pure and mixed cases. *Mod Pathol.* 2007; 20(8): 828-834.
83. Wright JL, Black PC, Brown GA, Porter MP, Kamat AM, Dinney CP, et al. Differences in survival among patients with sarcomatoid carcinoma, carcinosarcoma and urothelial carcinoma of the bladder. *J Urolog* 2007; 178 (6): 2302-2306.
84. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, Lopez-Beltran A. Pathology and genetics: tumours of the urinary system and male genital system. *Eur Urol* 2016; 70(1): 120-123.
85. Zhai QJ, Black J, Ayala AG, Ro JY. Histologic variants of infiltrating urothelial carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131 (8): 1244-1256.
86. Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, Grignon DJ, Montironi R, et al. International consultation on urologic disease-European association of urology consultation on bladder cancer 2012 ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Pathology. *Eur Urol* 2013; 63: 16-35.
87. Lopez-Beltran A, Requena MJ, Cheng L. Pathological variants of invasive bladder cancer according to their suggested clinical significance. *BJU Int* 2008; 101: 275–281.
88. Witjes JA, Lebet T, Comperat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2017; 71 (3): 462–475.
89. Leitlinien programm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) S3 Leitlinie Früherkennung, diagnose, therapie und Nachsorge des Harnblasen karzinoms, Langversion 1.1. AWMF-Registrierung snummer 032/ 038OL, 2016.

90. ABC\_Meta-Analysis\_Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005; 48(2): 202–205.
91. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014; 66 (1): 42–54.
92. Lotjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebre T, et al. Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder Cancer. *Eur Ass Urol* 2017; 71(3): 462-475.
93. Urbanowicz RJ, Andrew AS, Karagas MR, Moore JH. Role of genetic heterogeneity and epistasis in bladder cancer susceptibility and outcome: a learning classifier system approach. *J Am Med Inform Assoc* 2013; 20: 603-612.
94. Cumberbatch K, He T, Thorogood Z, Gartrell BA. Emerging drugs for urothelial (bladder) cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2017; 22: 149-164.
95. Šípková J, Kramáriková I, Hynie S, Klenerová V. The galanin and galanin receptor subtypes, its regulatory role in the biological and pathological functions. *Physiol Res* 2017; 66: 729-740.
96. Lang R, Gundlach AL, Kofler B. The galanin peptide family: receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacol Ther* 2007; 115: 177-207.
97. Rauch I, Kofler B. The galanin system in cancer. *EXS* 2010; 102: 223–241.
98. Hökfelt T, Tatemoto K. Galanin – 25 years with a multitalented neuropeptide. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65 (12): 1793–1795.
99. Schmidt WE, Kratzin H, Eckart K, Dreves D, Mundkowskí G, Clemens A, et al. Isolation and primary structure of pituitary human galanin, a 30-residue nonamidated neuropeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 11435-11439.
100. Branchek TA, Smith KE, Gerald C, Walker MW. Galanin receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 109-117.

101. Gundlach AL, Burazin TC, Larm JA. Distribution, regulation and role of hypothalamic galanin systems: renewed interest in a pleiotropic peptide family. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 100–105.
102. Tyczewska M, Milecka P, Szyszka M, Celichowski P, Jopek K, Komarowska H, et al. Expression profile of Galp, alarin and their receptors in rat adrenal gland. *Adv Clin Exp Med* 2019; 28 (6): 737–746.
103. Ohtaki T, Kumano S, Ishibashi Y, Ogi K, Matsui H, Harada M, et al. Isolation and cDNA cloning of a novel galanin-like peptide (GALP) from porcine hypothalamus. *J Biol Chem* 1999; 274 (52): 37041–37045.
104. Lang R, Berger A, Santic R, Geisberger R, Hermann A, Herzog H, Kofler B. Pharmacological and functional characterization of galanin-like peptide fragments as potent galanin receptor agonists. *Neuropeptides* 2005; 39 (3): 179–184.
105. Kageyama H, Takenoya F, Kita T, Hori T, Guan JL, Shioda S. Galanin-like peptide in the brain: effects on feeding, energy metabolism and reproduction. *Regul Peptides* 2005; 126: 21-26.
106. Matsumoto H, Noguchi J, Takatsu Y, Horikoshi Y, Kumano S, Ohtaki T et al. Stimulation effect of galanin-like peptide (GALP) on luteinizing hormone-releasing hormone-mediated luteinizing hormone (LH) secretion in male rats. *Endocrinology* 2001; 142: 3693–3696.
107. Webling KEB, Runesson J, Bartfai T, Langel Ü. Galanin receptors and ligands. *Front Endocrinol* 2012; 3: 146.
108. Santic R, Schmidhuber SM, Lang R, Rauch I, Voglas E, Eberhard N, et al. Alarin is a vasoactive peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 10217–10222.
109. Joachim Roth. A paradoxical role for alarin in the nervous control of energy homeostasis and thermoregulation: orexigenic but hypermetabolic. *Temperature* 2015; 2 (1): 49-50.
110. Fraley GS, Leathley E, Lundy N, Chheng E, King I, Kofler B. Effects of alarin on food intake, body weight and luteinizing hormone secretion in male mice. *Neuropeptides* 2012; 46: 99-104.

111. Greenhill C. Liver: Asprosin - new hormone involved in hepatic glucose release. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 312.
112. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta* 2017; 17: 30430–30438.
113. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med* 2017; 23(12): 1444-1453.
114. Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y, et al. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediat Inflamm* 2018; 20: 2015–2017.
115. Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, Aksit M, Aslanipour B, Gulhan I, et al. Asprosin: A novel peptide hormone related to insulin resistance in women with poly cystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35: 220–223.
116. Scélo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4 (4): 205-217.
117. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol* 2009; 22 (2): 96-118.
118. Fitzpatrick JM, Reda M. Bladder carcinoma in patients 40 years old or less. *J Urol* 1986; 135: 53-54.
119. Eble NJ, Sauter G, Epstein JI, Sesterhann IA. Pathology and genetics; Tumours of the urinary system and male genital organs. WHO classification of Tumours. Lyon: IARC Pres 2004; 89-154.
120. Mhaweck P, Greloz V, Oppikofer C, Szalay-Quinodoz I, Herrmann F. Expression of cell cycle proteins in T1a and T1b urothelial bladder carcinoma and their value in predicting tumor progression. *Cancer* 2004; 2367-2375.
121. Grossman HB, Messing E, Soloway M. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 2005; 293 (7): 810-816.

122. van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ, et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol* 2009; 56 (3): 430-442.
123. Milojevic B, Dzamic Z, Kajmakovic B, Milenkovic Petronic D, Sipetic Grujicic S. Urothelial carcinoma: recurrence and risk factors. *J BUON* 2015; 20 (2): 391-398.
124. Lotan Y, Roehrborn CG. Cost-effectiveness of a modified care protocol substituting bladder tumor markers for cystoscopy for the followup of patients with transitional cell carcinoma of the bladder: a decision analytical approach. *J Urol* 2002; 167 (1): 75-79.
125. Solomon JP, Hansel DE. Morphologic and molecular characteristics of bladder cancer. *Surg Pathol Clin* 2015; 8 (4): 663-676.
126. Heng BC, Aubel D, Fussenegger M. An overview of the diverse roles of G-protein coupled receptors (GPCRs) in the pathophysiology of various human diseases. *Biotechnol Adv* 2013; 31 (8): 1676-1694.
127. Xu TR, Yang Y, Ward R, Gao L, Liu Y. Orexin receptors: multi-functional therapeutic targets for sleeping disorders, eating disorders, drug addiction, cancers and other physiological disorders. *Cell Signal* 2013; 25 (12): 2413-2423.
128. Lang R, Gundlach AL, Holmes FE, Hobson SA, Wynick D, Hökfelt T, Kofler B. Physiology, signaling and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity. *Pharmacol Rev* 2015; 67: 118-175.
129. Lappano R, Maggiolini M. G protein-coupled receptors: novel targets for drug discovery in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10 (1): 47-60.
130. Galoian K, Patel P. Epigenetic control of cancer by neuropeptides. *Biomed Rep* 2017; 6 (1): 3-7.
131. Liu Y, An S, Ward R, Yang Y, Guo XX, Li W, Xu TR. G protein-coupled receptors as promising cancer targets. *Cancer Lett* 2016; 376 (2): 226-239.
132. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Galanin-like peptide as a link in the integration of metabolism and reproduction. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 215-221.

133. Merchenthaler I. Galanin and the neuroendocrine axes. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 1826–1835.
134. Berger A, Lang R, Moritz K, Santic R, Hermann A, Sperl W, et al. Galanin receptor subtype GalR2 mediates apoptosis in SHSY5Y neuroblastoma cells. *Endocrinology* 2004; 145:500–7.
135. Berger A, Santic R, Almer D, Hauser-Kronberger C, Huemer M, Humpel C, et al. Galanin and galanin receptors in human gliomas. *Acta Neuropathol* 2003; 105 (6): 555–560.
136. Berger A, Santic R, Hauser-Kronberger C, Schilling FH, Kogner P, Ratschek M, et al. Galanin and galanin receptors in human cancers. *Neuropeptides* 2005; 39 (3): 353–359.
137. Bauer FE, Hacker GW, Terenghi G, Adrian TE, Polak JM, Bloom SR. Localization and molecular forms of galanin in human adrenals: elevated levels in pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1372–1378.
138. Tofighi R, Joseph B, Xia S, Xu ZQ, Hamberger B, Hokfelt T, Ceccatelli S. Galanin decreases proliferation of PC12 cells and induces apoptosis via its subtype 2 receptor (GalR2). *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2717–2722.
139. Hulting AL, Meister B, Grimelius L, Wersall J, Anggard A, Hokfelt T. Production of a galanin-like peptide by a human pituitary adenoma: immunohistochemical evidence. *Acta Physiol Scand* 1989; 137: 561–562.
140. Hulting AL, Land T, Berthold M, Langel U, Hokfelt T, Bartfai T. Galanin receptors from human pituitary tumors assayed with human galanin as ligand. *Brain Res* 1993; 625: 173–176.
141. Nagayoshi K, Ueki T, Tashiro K, Mizuuchi Y, Manabe T, Araki H, et al. Galanin plays an important role in cancer invasiveness and is associated with poor prognosis in stage II colorectal cancer. *Oncol Rep* 2015; 33: 539-546.
142. Kim K, Kee M, Chong S, Nam M. Galanin is up-regulated in colon adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 (11): 2373–2378.

143. El-Salhy M. Triple treatment with octreotide, galanin and serotonin is a promising therapy for colorectal cancer. *Curr Pharm* 2005; 11: 2107-2117.
144. Yoon D, Bae K, Lee M, Kim J, Yoon K. Galanin is an epigenetically silenced tumor suppressor gene in gastric cancer cells. *PLoS ONE* 2018; 13 (2): e0193275.
145. Iishi H, Tatsuta M, Baba M, Yano H, Iseki K, Uehara H, et al. Inhibition by galanin of experimental carcinogenesis induced by azaserine in rat pancreas. *Int J Cancer*. 1998; 75 (3): 396–399.
146. Kofler B, Berger A, Santic R, Moritz K, Almer D, Tuechler C, et al. Expression of neuropeptide galanin and galanin receptors in human skin. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1050–1053.
147. Fraley GS, Thomas-Smith SE, Acohido BV, Steiner RA, Clifton DK. Stimulation of sexual behavior in the male rat by galanin-like peptide. *Hormones and Behavior* 2004; 46: 551–557.
148. Stoyanovitch AG, Johnson MA, Clifton DK, Steiner RA, Fraley GS. Galanin-like peptide rescues reproductive function in the diabetic rat. *Diabetes* 2005; 54: 2471–2476.
149. Rich N, Reyes P, Reap L, Goswami R, Fraley GS. Sex differences in the effect of prepubertal GALP infusion on growth, metabolism and LH secretion. *Physiol Behav* 2007; 92: 814–823.
150. Fraley G. Immunolesions of glucoresponsive projections to the arcuate nucleus alter glucoprivic-induced alterations in food intake, luteinizing hormone secretion, and GALP mRNA but not sex behavior in adult male rats. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 97–105.
151. Matsumoto Y, Watanabe T, Adachi Y, Itoh T, Ohtaki T, Onda H, et al. Galanin-like peptide stimulates food intake in the rat. *Neurosci Lett* 2002; 322: 67–69.
152. Miko A, Balla P, Tenk J, Balasko M, Soos S, Szekely M, et al. Thermoregulatory effect of alarin, a new member of the galanin peptide family. *Temperature* 2014; 1: 51-56.

- 153.** Van der Kolk N, Madison FN, Mohr M, Eberhard N, Kofler B, Fraley GS. Alarin stimulates food intake in male rats and LH secretion in castrated male rats. *Neuropeptides* 2010; 44: 333–340.
- 154.** Wada A, Wong PF, Hojo H, Hasegawa M, Ichinose A, Llanes R, et al. Alarin but not its alternative splicing form, GALP (Galanin-like peptide) has antimicrobial activity. *Biochem Biophys Res Comm* 2013; 434 (2): 223–227.
- 155.** Eberhard N, Weis S, Reitsamer H, Kofler B. Expression of alarin in ependymoma and choroid plexus tumors. *J Neurooncol* 2013; 114 (2): 165–171.
- 156.** Kajimura, S. Adipose tissue in 2016: Advances in the understanding of adipose tissue biology. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 69–70.
- 157.** He L, Chang E, Peng J, An H, McMillin SM, Radovick S, et al. Activation of the cAMP-PKA pathway antagonizes metformin suppression of hepatic glucose production. *J Biol Chem* 2016; 291: 10562–10570.
- 158.** Jung TW, Kim HC, Kim HU, Park T, Park J, Kim U, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC $\delta$ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol* 2019; 234: 20888–20899.
- 159.** Kocaman N, Artaş G. Can novel adipokines, asprosin and meteorin-like, be biomarkers for malignant mesothelioma? *Biotechnic & Histochemistry* 2020; 95: 3-5.
- 160.** Hwang AB, Lee SJ. Regulation of life span by mitochondrial respiration: the HIF-1 and ROS connection. *Aging* 2011; 3: 304–310.
- 161.** Yadin DA, Robertson IB, Mc Naught-Davis J, Evans P, Stoddart D, Handford PA, et al. Structure of the fibrillin-1 N-terminal domains suggests that heparan sulfate regulates the early stages of microfibril assembly. *Structure* 2013; 21 (10): 1743–1756.
- 162.** Lind GE, Danielsen SA, Ahlquist T, Merok MA, Andresen K, Skotheim RI, et al. Identification of an epigenetic biomarker panel with high sensitivity and specificity for colorectal cancer and adenomas. *Mol Cancer* 2011; 10: 85.

- 163.** Guo Q, Song Y, Zhang H, Wu X, Xia P, Dang C. Detection of hypermethylated fibrillin-1 in the stool samples of colorectal cancer patients. *Med Oncol* 2013; 30 (4): 695.
- 164.** Tseleni-Balafouta S, Gakiopoulou H, Fanourakis G, Voutsinas G, Litsiou H, Sozopoulos E, et al. Fibrillin expression and localization in various types of carcinomas of the thyroid gland. *Mod Pathol* 2006; 19 (5): 695–700.
- 165.** Hagihara A, Miyamoto K, Furuta J, Hiraoka N, Wakazono K, Seki S, et al. Identification of 27 5' CpG islands aberrantly methylated and 13 genes silenced in human pancreatic cancers. *Oncogene* 2004; 23 (53): 8705–8710.
- 166.** Chen H, Suzuki M, Nakamura Y, Ohira M, Ando S, Iida T, et al. Aberrant methylation of FBN2 in human nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 50 (1): 43–49.
- 167.** Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 2019; 486: 96–104.
- 168.** Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population based cohort study of 5·24 million UK adults. *Lancet* 2014; 384: 755– 765.
- 169.** Ugur K, Aydin S. Saliva and Blood Asprosin Hormone Concentration Associated with Obesity. *Int J Endocrinol* 2019; ID 2521096.
- 170.** Ferte C, Lorient Y, Clemenson C, Commo F, Gombos A, Bibault JE, et al. IGF-1R targeting increases the antitumor effects of DNA-damaging agents in SCLC model: an opportunity to increase the efficacy of standard therapy. *Molecular Cancer Therapeutics* 2013; 12 (7): 1213–1222.
- 171.** Moreno-Acosta P, Gamboa O, de Gomez MS, Cendales R, Diaz GD, Romero A, et al. IGF1R gene expression as a predictive marker of response to ionizing radiation for patients with locally advanced HPV16-positive cervical cancer. *Anticancer Research* 2012; 32 (10): 4319–4325.
- 172.** Valsecchi ME, McDonald M, Brody JR, Hyslop T, Freydin B, Yeo CJ, et al. Epidermal growth factor receptor and insulinlike growth factor 1 receptor expression

predict poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer* 2012; 118 (14): 3484–3493.

- 173.** Yuan Y, Zhou X, Song J. Expression and clinical significance of epidermal growth factor receptor and type 1 insulinlike growth factor receptor in nasopharyngeal carcinoma. *Annals of Otolaryngology & Rhinology* 2008; 117 (3): 192–200.
- 174.** Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004; 25: 677–686.
- 175.** Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, Laghi L, Allavena P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 399–416.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Burcu Sarıkaya

Doğum yeri ve tarihi: Ankara, 30.06.1990

Uyruğu: Türkiye

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi: [burcuburcuyzc@gmail.com](mailto:burcuburcuyzc@gmail.com)

Yabancı dili: İngilizce

### II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 2016-2020

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008-2014

Polatlı Anadolu Öğretmen Lisesi, 2004-2008

Polatlı 13 Eylül İlköğretim Okulu, 1996-2004

### III- Mesleki Deneyimi:

Pratisyen hekim olarak 23 Kasım 2014-15 Haziran 2015 Cide Devlet Hastanesi, acil serviste görev yaptım, 17 Haziran 2016 tarihinden günümüze kadar Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda asistan doktor olarak görev yapmaktayım.

### IV- Bilimsel İlgi Alanları Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

Calik I, Calik M, Sarikaya B, Ozercan IH, Arslan R, Dagli AF, Artas G. P2X7 receptor as an independent prognostic indicator in gastric cancer. Bosn J Basic Med Sci. 2020; 20 (2): 188-196.

Calik I, Calik M, Turken G, Ozercan IH, Dagli AF, Artas G, Sarikaya B. Intramural cytotoxic T-lymphocyte density and PD-L1 expression are prognostic biomarkers for patientswith colorectal cancer. Medicina 2019; 55: 723.

Ramazan Arslan, İbrahim H. Özercan, Burcu Sarıkaya, Necip Pirinççi, İlknur Çalık. Renal gossipiboma (nadir olgu), olgu sunumu, 29. Ulusal Patoloji Kongresi, 23-26 Ekim 2019, Trabzon.

Burcu Yazıcı, İbrahim H. Özercan, İbrahim H. Bahçecioğlu, Ramazan Arslan. Özofageal melanozis (nadir bir olgu), olgu sunumu, 28. Ulusal Patoloji Kongresi, 27-30 Ekim 2018, Ankara.

Gülistan Türken, İlknur Çalık, Erol Keleş, Hatice Hazan Sönmez, Burcu Yazıcı.  
Larinks yerleşimli nadir bir lezyon: lenfoepitelyal kist, olgu sunumu, 28. Ulusal Patoloji Kongresi, 27-30 Ekim 2018, Ankara.

**V- Diğer Bilgiler \*Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:**

Santral sinir sistemi, hematopoetik sistem ve ürogenital sistem DSÖ 2016 sınıflandırmasındaki değişiklikler semineri, 10 Aralık 2016/Adana

Tiroid sitopatoloji kursu, 21 Ocak 2017/İzmir

6. PAKO kursları, 2017/Ankara

Servikal sitoloji kursu, 13 Ocak 2018/Ankara

Pulmoner patoloji kursu, 20-21 Ocak 2018/Adana

7. PAKO kursları, 2018/Ankara

Lenforetiküler sistem patolojisi kursu, 3-4 Mart 2018/İzmir

Patolojide tuzaklar kursu, 7-8 Nisan 2018/İstanbul

28. Ulusal patoloji kongresi, 2018/Ankara

Olgular eşliğinde cerrahi patolojide intraoperatif tanı kursu, 8 Aralık 2018/Adana

8. PAKO kursları, 2019/Ankara

Multisistem sitoloji çalıştay, 2-3 Mart 2019/İstanbul

Böbrek tümörleri kursu, 9 Mart 2019/Adana

Patolojide tuzaklar kursu, 30-31 Mart/İstanbul

Servikovajinal sitoloji çalıştay, 6 Aralık 2019/Adana

9. PAKO kursu, 8-9 Şubat 2020/Ankara