

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERİNDE R0 REZEKSİYON YAPILAN HASTALARDA *uPA*,
uPAR VE PAİ-1' İN PROGNOZ VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI.**

UZMANLIK TEZİ
DR. MAHİR NASİROV

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.NUSRET AKYÜREK

ANKARA
KASIM 2016

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERİNDE R0 REZEKSİYON YAPILAN HASTALARDA *u*PA,
*u*PAR VE PAİ-1' İN PROGNOZ VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI.**

UZMANLIK TEZİ
DR. MAHİR NASİROV

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.NUSRET AKYÜREK

ANKARA
KASIM 2016

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi Anabilim Dalında asistanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında her zaman yanımda olan kendisinin bilimsel yaklaşımına her zaman hayranlık duyduğum, bilimsel bakış açısını hayat felsefem haline getirmeye çalıştığım üstümdeki fedakarlığını hiç bir zaman ödeyemeyeceğim çok kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Nusret AKYÜREK'e geleceğimi aydınlattığı için çok teşekkür ediyorum.

Cerrahi eğitimim boyunca, sadece üniversitenin insan için bir öğretim kurumu olmadığını aynı zamanda kutsal bir eğitim merkezi olduğunu öğreten, bu süreçte yaşadığım bütün olumsuzluklarda elimden tutarak yola devam etmem gerektiğini söyleyen, zorluklar karşısında bana güç katan uzmanlık eğitimim boyunca, benden ilgilerini esirgemeyen, bilgilerinden faydalandığım, becerilerini örnek aldığım, her koşulda etik kuralları önde tutan, mesleki incelikleri kazanmamda çok büyük emekleri geçen, tüm saygı değer hocalarıma şükranlarımı sunuyorum.

Tezimin hazırlanmasında bana yardım eden patoloji preparatlarını titizlikle hazırlayan ve inceleyen Doç. Dr. İpek Işık GÖNÜL' e teşekkür ediyorum.

Asistanlık eğitimim süresince her konuda bana destek olan her zaman yanımda olup, her sıkıntıda yanıma koşan benim kıdemlim, baş asistanım, arkadaşım, dostum, her zaman yanımda hissettiğim manevi kardeşim Uzm. Dr. İlkin İSMAYILOV'a ve bu eğitim süresinde yanımda olan ve her konuda bana destekçi olup arkamı kollayan tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Bu zor eğitim sürecinde bizlerle beraber olan her zaman yanımızda olan tüm hemşire ve diğer personel arkadaşlarıma: özellikle yoğun bakım eğitimime katkısı olan ve çalışma şekline hayran olduğum Genel Cerrahi Yoğun Bakım sorumlu hemşiresi Sevim Sevim Avcı'ya ve Ameliyathanede bir ayrı özveri ile çalışan, hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, bilgisine ve becerisine hayran kaldığım çok sevdiğim insan Gülseren MARAŞ'a sonsuz teşekkür ediyorum.

Bu zor süreçte her zaman yanımda olan maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem, babam ve kardeşlerime sonsuz minnettarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Mide kanseri.....	3
2.1.1 Tarihçe.....	3
2.1.2 Midenin embriyolojisi.....	4
2.1.3 Midenin histolojisi	5
Seroza: Mide duvarının en dışında bulunan bağ dokusunun ince bir tabakasıdır. Peritonla devam eden bir mezotel ile örtülüdür (26)......	7
2.1.4 Midenin anatomisi.....	7
2.1.4.1 Midenin arterleri.....	9
2.1.4.2 Midenin venleri	10
2.1.4.3 Midenin sinirleri.....	11
2.1.4.4 Midenin lenfatik dolaşımı	12
2.1.5 Mide kanserinin insidansı	13
2.1.6 Mide kanserinin etyolojisi.....	13
2.1.7 Mide kanseri için risk faktörleri	15
2.1.7.1 Diyet.....	16
2.1.8 Midenin prekanseröz lezyonları	16
2.1.9 Mide tümörlerinin klinik özellikleri.....	19
2.1.9.1 Mide kanserinde tanı	20
2.1.9.3 Mide kanserinde evreleme	21
2.1.9.4 Mide kanserinin patolojik özellikleri	24
2.1.10 Mide kanserinde prognostik faktörler	25
2.1.10.1 Hastaya ait faktörler	25
2.1.10.2 Tümör lokalizasyonu.....	27
2.1.10.3 Tümör büyüklüğü.....	27
2.1.10.4 Tümörün makroskopik tipi.....	27
2.1.10.6 Tümörün evresi	28
2.1.10.7 Perinöral invazyon	29
2.1.10.8 Lenf nodu tutulumu.....	29
2.1.10.9 Tedavi ile ilişkili faktörler.....	29

2.1.11	<i>u</i> PA sistemi ve mide kanserindeki rolü.....	30
2.1.11.1	<i>u</i> PA.....	32
2.1.11.2	<i>u</i> PAR.....	34
2.1.11.3	PAI-1 ve PAI-2	35
2.1.11.4	<i>u</i> PA, <i>u</i> PAR ve PAI-1'in biyolojik fonksiyonları	37
2.1.12	Bazı kanser türlerinde <i>u</i> PA , <i>u</i> PAR ve PAI-1'in önemi.....	38
2.1.12.11.	Gastrointestinal sistem kanserleri	41
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1	İstatistiksel analiz	50
3.2	Sonuçlar	51
4.	TARTIŞMA	69
5.	KAYNAKLAR:	79
6.	EKLER:.....	105
6.1	Etik Kurul Onayı:	105
6.2	Tez Tutanağı:	107

SİMGELER VE KISALTMALAR

1. ABD	Amerika Birleşik Devletleri
2. AJCC	American Joint Committee on Cancer
3. AML	Akut Myeloid Lösemi
4. CEA	Karsino Embriojenik Antijen
5. CRP	C Reaktif Protein
6. DNA	Deoxyribonucleic Acid
7. ECM	Ekstrasellüler Matriks
8. ERK	Ekstrasellüler Sinyal Düzenleyen Kinaz
9. FAK	Fokal Adezyon Kinaz
10. FN	Fibronektin
11. GPI	Glikozil Fosfatidil İnositol
12. HCL	Hidroklorik Asit
13. H&E	Hemotoksilin ve Eozin
14. HP	Helicobacter Pylori
15. HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü
16. İGF	İnsulin Büyüme Faktörü
17. GÜFT	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
18. LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
19. LN	Lenf Nodu
20. MARK	Mitojen Aktive Protein Kinaz
21. MMP	Matriks Metalloproteinaz
22. NSAİİ	Non-Steroid Anti Anflamatuar İlaç
23. PP	Plazmin-Plazminojen Sistemi
24. PAI	Plazminojen Aktivatörü İnhibitörü
25. PAI-1	Plazminojen Aktivatörü İnhibitörü Tip-1

26. PAI-2	Plazminojen Aktivatörü İnhibitörü Tip-2
27. RCC	Renal Hücreli Karsinom
28. RNA	Ribonucleic Acid
29. tPa	Doku Plazminojen Aktivatörü
30. UICC	Union International Centre Cancer
31. uPA	Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü
32. uPAR	Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü Reseptörü
33. VKİ	Vücut Kitle İndeksi
34. VN	Vitronektin
35. WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

- Tablo 1** TNM sınıflaması.
- Tablo 2** Anatomik evreleme.
- Tablo 3** Borrmann ve Lauren sınıflaması.
- Tablo 4** Hastaların gruplar üzere dağılımı.
- Tablo 5** Olguların demografik ve klinik özellikleri.
- Tablo 6** Olguların diğer klinik özellikleri.
- Tablo 7** Markerlerin boyanma sonuçları.
- Tablo 8** T evresine göre olguların boyanma sonuçları.
- Tablo 9** Lenf nodu metastazına göre olguların boyanma sonuçları.
- Tablo 10** Lauren sınıflamasına göre olguların boyanma sonuçları.
- Tablo 11** Borman sınıflamasına göre olguların boyanma sonuçları.
- Tablo 12** Differansiasyon derecesine göre olguların boyanma sonuçları.
- Tablo 13** Anjiyolenfatik invazyona göre olguların boyanma sonuçları.
- Tablo 14** Evreye göre olguların boyanma sonuçları .
- Tablo 15** Diseksiyon türüne göre olguların boyanma sonuçları
- Tablo 16** Genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek kategorik faktörlerin Kaplan Meier analiziyle incelenmesi.
- Tablo 17** Genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek kategorik faktörlerin Kaplan Meier analiziyle incelenmesi - devamı .
- Tablo 18** Markerlerin genel sağkalım üzerine etkilerinin Kaplan Meier analiziyle incelenmesi.
-
- Grafik 1** 5 Yıllık genel sağkalım grafiki.
- Grafik 2** Metastatik LN'nin genel sağkalım üzerine etkisi.
- Grafik 3** uPA pozitifliğinin genel sağkalım üzerine etkisi.
- Grafik 4** uPAR pozitifliğinin genel sağkalım üzerine etkisi.
- Grafik 5** PAI-1 pozitifliğinin genel sağkalım üzerine etkisi.

RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1:** Ürokinaz plazminojen aktivatör sistemi komponentleri ve biyolojik fonksiyonları
- Resim 2:** uPa sisteminin biyolojik fonksiyonları.
- Resim 3:** uPA'nın aktivasyonu.
- Resim 4:** uPA ve uPAR'ın aktivasyonu.
- Resim 5:** PAI-1'in etki mekanizması.
- Resim 6:** Boyanmış uPA .
- Resim 7:** Boyanmış uPA.
- Resim 8:** Boyanmış uPAR.
- Resim 9:** Boyanmış uPAR.
- Resim 10:** Boyanmış PAI-1.
- Resim 11:** Boyanmış PAI-1.

ÖZET

Giriş: Mide kanseri hala kötü prognozlu ve yüksek mortalite oranlı bir hastalık olarak varlığını sürdürmektedir. Mide kanserli hastaların prognozu, invazyon genişliği ve kanser hücrelerinin metastazının varlığı ile doğrudan ilişkilidir. İnvazyon ve metastaz, proteoliz ve ekstraselüler matrikse (ECM) adezyonu beraberinde getirir. Mide kanserini değerlendirmede hem kanda hem de dokuda bir sıra marker kullanılmaktadır. Bu markerler özellikle tedavi sonrası prognozu belirlemede önemli olmakla beraber çoğu zaman yetersiz kalmaktadırlar. Bunun için hastaların takip ve tedavisinde yeni markerlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Ürokinaz plazminojen sistemi özellikle metastaz, kötü prognoz ve yüksek mortalite ile beraber seyreden primer tümörlerin uzak organlara yayılım süreci ile ilişkilidir.

Materyal ve Metod: Ocak 2010 ve Temmuz 2015 tarihleri arasında GÜTF Genel Cerrahi Anabilim Dalında R0 rezeksiyon yapılan 66 Mide kanserli hasta değerlendirildi. Bu hastaların parafin bloklarından kesit alınarak immunhistokimyasal boyama yöntemi kullanılarak uPA , uPAR ve PAI-1 değerlendirildi. Bu markerlerin sağkalım, prognoz üzerine etkisine bakıldı ve tümörün klinikopatolojik özellikleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Genel sağkalım üzerine markerlerin çoklu değişkenli etkileri değerlendirildiğinde bu markerlerin yüksek düzeyde izlenmesi kötü prognozla ilişkili olmasına rağmen bizim çalışmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tümörün klinikopatolojik özellikleri ile karşılaştırma yapıldığında T evresine göre uPA pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark

görülmüştür. ($p<0,001$) Anjiyolenfatik invazyon saptananlarda uPA pozitifliği daha sık görülmekteydi ($p=0,044$). Evreye göre uPA pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. ($p=0,007$), D1 diseksiyonu yapılanlara göre D2 diseksiyonu yapılanlarda uPA daha sık boyanmaktaydı ($p=0,020$). Diğer klinik değişkenler ile uPA değerlerinin yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

uPAR pozitifliği N0 olan olgulara göre N+ olan olgularda anlamlı bulunmuştur ($p=0,034$). Diğer klinik değişkenler ile uPAR değerlerinin yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

PAI-1 değerlerinin yüksek bulunmasına rağmen söz konusu klinik değişkenler ile PAI-1 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Sonuçlar: Bu çalışmada dokuda immunhistokimyasal boyama ile uPA, uPAR ve PAI-1 değerleri yüksek bulunmasına rağmen yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda uPA, uPAR ve PAI-1'in sağkalım ve prognoz üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yapılan değerlendirmelerde uPA, uPAR ve PAI-1 tümörün klinikopatolojik özellikleri ile ilişkileri mevcut olup bir çok literatür bilgisi ile uyumlu olmaktadır ki tedavinin planlanmasında ve şekillendirilmesinde bunların beraber değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir.

Bu markerlerin kliniğe girmesi ve rutin olarak kullanılabilmesi için daha fazla hastanın dahil olduğu randomize kontrollü multidisipliner çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, Ürokinaz plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitörü, Ekstrasellüler matriks.

ABSTRACT

Introduction: Gastric carcinoma is still a disease of bad prognosis and high mortality. Prognosis of the patients with gastric carcinoma is directly related to invasion level and metastasis status. Invasion and metastasis lead to proteolysis and adhesion to extracellular matrix (ECM). There are some markers both in the blood and in the tissue in order to evaluate gastric carcinoma. Those markers are especially important in order to identify the prognosis in the post-treatment period but they are insufficient most of the time. That's why new markers are needed for the follow-up and treatment of the patients. Urokinase plasminogen activator system is especially related to distant organ metastasis of the primary tumors which are mostly metastatic, with bad prognosis and high mortality.

Materials and Methods: 66 patients with gastric carcinoma who undertook R0 resection surgery between January 2010 and July 2015 at GÜTF General surgery department are evaluated in this study. Samples from paraffin blocks of those patients are evaluated by immunohistochemistry in order to identify *uPA*, *uPAR* and *PAI-1*. The effects of those markers in survival and prognosis are questioned and compared to the clinicopathological specialities of the tumor.

Findings: Even the evaluation of hypervariable effects of the markers on survival are related to bad prognosis when they are in high levels, our study did not find a statistically significant difference. When it is compared to clinicopathological features of the tumor, *uPA* positivity when compared to T grade are found to be with statistically significant difference ($P=0,001$). *uPA* positivity is seen more in the cases with angiolymphatic invasion ($P=0,044$). There is a statistically significant difference in *uPA* positivity in this grade ($0,007$), patients with D2

dissection presents *uPA* more than D1 dissection ($p=0,020$). Even the other variables and *uPA* levels are high, we did not find a statistically significant difference ($P>0,05$). *uPAR* positivity is found to be statistically significant in N+ cases when compared to n0 cases. ($P=0,034$). Even PAI-1 level is found high, there is no statistically significant relation between clinical variables and PAI-1 staining. ($p>0,05$)

Results: This study did not find the effect of *uPA*, *uPAR* and PAI-1 on survival and prognosis statistically significant even if their levels are found to be high in immunohistochemical staining. Evaluations showed that *uPA*, *uPAR* and PAI -1 are related to the clinicopathological specialities of the tumor and this is also relevant to what is written in the literature. Those parameters should be considered in the planning and shaping of the treatment. More multidisciplinary randomized studies with higher number of patients are needed in order to include those markers in the clinics and to use them routinely.

Key words:

Gastric carcinoma, urokinase plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, extracellular matrix.

1. GİRİŞ

Kanser, dünya üzerinde her yıl milyonlarca insan ölümüne sebep olarak, zamanımızın en ölümcül hastalıklarından birisi olmaya devam etmektedir. Bu ölümlerin yaklaşık olarak yarısı, bir sıra ön teşhis taramaları ve tedavi yöntemleriyle engellenebilmektedir (1).

Kanserin fizyolojik gelişimini tanımlayan moleküler olayların daha iyi bir şekilde anlaşılması, kuşkusuz ki yeni ve etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için birincil öneme sahiptir. Son on yıldır, Japonya'daki tarama testlerine bağlı olarak mide kanserinin erkenden teşhisi artarken, invazif mide kanseri insidansı düşüşe geçmiştir. Bununla beraber mide kanseri hala kötü prognozlu ve yüksek mortalite oranlı bir hastalık olarak varlığını sürdürmektedir. Mide kanserli hastaların yaklaşık %40'ına ileri aşamada tanı konulabilmektedir (2).

Mide kanserli hastaların prognozu, invazyon genişliği ve kanser hücrelerinin metastazının varlığı ile doğrudan ilişkilidir (3). İnvazyon ve metastaz, proteoliz ve (ECM) adezyonu beraberinde getirir.

Ürokinaz plazminojen aktivatör sistemi: ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA), ürokinaz plazminojen aktivatörü reseptörü (uPAR) ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) içeren bir serin proteaz ailesidir. Ürokinaz plazminojen sistemi özellikle metastaz, kötü prognoz ve yüksek mortalite ile beraber seyreden primer tümörlerin uzak organlara yayılım süreci ile ilişkilidir (4). Şu ana kadar iki çeşit plazminojen aktivatörü belirlenmiştir: uPA ve doku plazminojen aktivatörü (tPa) genellikle intravasküler tromboliz/fibrinoliz ile ilişkilidir (5-7). uPA ise çoğunlukla tümör invazyon ve metastaz prosesinde görev alan bir proteazdır. Aktive edilmiş uPA, plazminojenin plazmine çevrilmesini katalize eden bir serin

proteazdır. Plazminin kendisi tam bir tripsin benzeri proteaz gibi hareket eder, sadece fibrin ve çeşitli ECM proteinlerini parçalamaz aynı zamanda ECM'yi parçalayan diğer proteazları da aktive eder (8-10). Plazmin ayrıca doku remodelinginde ve ECM'in parçalanmasında da majör bir rol oynar (5,11-14). Aktif olmayan uPA hücre yüzeylerine uPAR aracılığı ile bağlanır ve aktivitesi Plazminojen activator inhibitörü Tip-1 (PAİ-1) ve Plazminojen activator inhibitörü Tip-2 (PAİ-2) tarafından regüle edilir (5,7,8,15). Buna ilave olarak, uPAR'a bağlı uPA, membran ilişkili protein katepsin B ile aktif hale gelir ve bu proteinler kompleks bir plazminojen aktifvatör sistemi oluşturur (16). Bu mekanizmalar uPA, uPAR, PAİ-1 ve PAİ-2'nin kanserde kritik bir rolü olduğunu gösterir.

Perisellüler plazminin uPA tarafından jenerasyonu, kanser hücrelerinde odaklanmış proteolizi tetikler (17). Perisellüler aktif uPA seviyesi esasen PAI-1 ve uPAR tarafından regüle edilir (18). Hücre adezyonunda aynı zamanda uPA sisteminin de majör bir rol oynadığı öne sürülmüş ve uPAR, Vitronektinin (VN) sellüler adezyon reseptörü olarak tanıtılmıştır (19, 20). Bu da uPAR'ın proteolitik aktivitesi dışında bir adezyon fonksiyonu olduğunu gösterir. PAI-1 uPAR üzerinde VN' nin bağlantı noktasıyla aynı noktaya afinite gösterir (21) ve uPAR - VN bağlantısını engelleyerek hücre hareketi teşvik eder (22). Buna ilave olarak uPAR'ın adezyon reseptörü olarak davranma kapasitesinin integrinle fonksiyonel ve fiziksel bir birleşmeye bağlı olduğu da gösterilmiştir (23). Yani uPAR ve PAI-1 gayet kompleks bir proteoliz olan hücre adezyon ve hareket ağını oluşturmaktadır.

Kanser progresyonunda yer almalarıyla uyumlu olarak, uPA, uPAR ve PAI-1'in bir çok kanser tipinde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca uPA, uPAR ve PAI-

1 düzeyleri genelde kötü prognozla ilişkilidir. Bu çalışmada temel amacımız kanser dokusunda uPA, uPAR ve PAI-1'in ekspresyonunun mide kanseri üzerine etkisini araştırmak, prognostik ve belirleyici değerlerini ortaya koyabilmek ve bu ekspresyonların kanserin klinikopatolojik özellikleri ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Mide kanseri

Mide, sindirim, beslenme, endokrin fonksiyonları olan önemli bir organdır. Mide yutulmuş yiyecekleri depolar, sindirim ile emilimini kolaylaştırır ve iştahın düzenlenmesine yardımcı olur. Midenin tedavi edilebilir hastalıkları sık görülebilmektedir (24).

2.1.1 Tarihçe

İnsanlarda mide rezeksiyonu, piloroplasti ve gastrojejunostomiden önce denenmiştir. Paen kanser için ilk distal gastrektomi ve gastrojejunostomiye 1879 da uygulamış, hasta 5 gün sonra ölmüştür. Billroth distal mideyi başarıyla rezeke eden ilk cerrahdır. Hasta Therese Heller'de distal mide kanseri mevcuttu ve intestinal devamlılık gastroduodenostomi (Billroth I) ile sağlanmıştır. Hasta iyileşmişti ancak 4 ay sonra abdominal karsinomatozis nedeniyle kaybedilmiştir. 1885'de Billroth mide kanseri için başarılı bir distal gastrektomi ve gastrojejunostomi (Billroth II) ameliyatı uygulamıştır (24).

2.1.2 Midenin embriyolojisi

Mide, embriyonik dönemde ön bağırsağın distal kısmından gelişen bir gastrointestinal sistem organıdır. Önceleri basit tübüler bir yapı şeklinde görülürken, ön bağırsakta 4. hafta sonlarında orta kesimde bir dilatasyon göze çarpar. Bu dilatasyon alanı giderek büyüyüp genişlemeye başlar; ancak bu gelişim sırasında dorsal kısım ventral kısımdan daha hızlı gelişir. 7-8. haftalar civarında, mide ekseninde kraniokaudal eksen boyunca dönme hareketi görülür ve midenin ventral kısmı sağa doğru yer değiştirirken, dorsal kısmı sola yer değiştirir. Bu sırada kranial kısım sola ve hafifçe aşağıya doğru hareket ederken kaudal kısım sağa ve yukarı doğru yön değiştirir. Rotasyon sonrasında midenin eksenini vücudun uzun eksenine hemen hemen transvers olacak şekilde bir yerleşim gösterir. Bu rotasyon sonunda aynı zamanda sol nervus vagus midenin ön duvarını innerve ederken sağ nervus vagus midenin arka duvarını innerve etmeye başlar (25). Mukozal ve submukozal gelişim ise 8. ve 9. haftalar civarında görülür. Diğer gastrointestinal sistem organlarının aksine herhangi bir villus oluşumu görülmez ancak gastrik girinti adı verilen yapılar göze çarpar. Pariyetal hücreler 10. hafta civarında pilor ve kardiada ortaya çıkar. Asit salgısı 32. hafta civarında başlar. Bununla birlikte, intrinsek faktörün 11. haftada ortaya çıktığı ve giderek pariyetal hücrelerin sayısına paralel olarak arttığı bilinmektedir. Esas hücreler ise 12-13. haftalar civarında ortaya çıkar ama pepsinojen içermeye başladığı dönem olan doğum anına kadar görüntülenemez.

2.1.3 Midenin histolojisi

Midenin duvarı 4 tabakadan oluşmaktadır: Mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza.

Mukoza: Mide mukozası 3 tabaka içerir: yüzey epiteli, lamina propria ve muskularis mukoza.

Yüzey epiteli; tüm mide mukozası mukus ve bikarbonat sekrete eden yüksek kolumnar bir epitel ile döşelidir (26). Salgılanan bu mukus kalın bir jel tabakası oluşturarak hücreleri mide tarafından salgılanan kuvvetli asidin etkisinden korur. Yüzey ve foveolar hücrelerin etrafında sıkı bağlantılar da aside karşı engelin bir parçasını oluşturur (26). Bu mukus PAS boyası ile pozitif boyanma gösteren nötral musindir, alcain-blu negatiftir (27). Yüzey epiteli lamina propria içine uzanarak foveolaları oluşturur. Histolojik olarak mide mukozası kardiak, fundik ve pilorik olmak üzere 3 tiptir:

Kardiak ve pilorik zonda foveolalar mukozal kalınlığın yaklaşık olarak yarısını tutar (27). Kardiak ve pilorik glandlar mukus sekrete eden kolumnar hücrelerdir. Az sayıda endokrin hücrede içermektedirler. Nadiren özellikle geçiş bölgelerinde oksintik ve esas hücreler bulunabilir. Kardiak ve pilorik glandlar genellikle kıvrımlıdır, kardiak glandlar tek tük mukus sekrete eden kistik yapılar oluşturabilir. Pilorik glandlar sadece nötral musin salgılar. Kardiak glandlar nötral musine ek olarak küçük bir miktar sialomusinde salgılar (27). Fundus ve korpus mukozası, mukozal kalınlığın dörtte birinden daha azını kaplayan foveolalara sahiptir (27). Fundus ve korpusta glandlar kardiak ve pilorik bölgeden farklı olarak kıvrımlı değil, düzdür. Oksintik mukoza 6 farklı hücre tipi içerir: yüzey foveolar hücreler, istmik müköz hücreler, paryetal hücreler, müköz boyun hücreleri, esas hücreler ve endokrin hücreler (26,28). Esas hücreler (zimojen

hücreler): Glandların bazal bölgesinde bulunur. Bir ve ya daha fazla küçük nükleol içeren, bazale uzanmış bir nükleusa sahip, soluk mavi-gri sitoplazmalı küboidal hücrelerdir. Pariyetal hücreler: İstmik bölgede bulunur. Bu hücreler düzgünce dağılmış kromatinli, santrale lokalize nukleusa sahip, Hemotoksilin Eozinle (H&E) boyanmış kesitlerde koyu pembe sitoplazmalı, bazal menbran boyunca aralıklı olarak dizilen üçgen şekilli hücrelerdir. Asit (HCL) ve B12 vitamininin intestinal absorpsiyonu için gerekli intrinsik faktör salgılar. Müköz boyun hücreleri: İstmik bölgede pariyetal hücrelerin arasında tek tek ya da küçük gruplar halinde bulunur. Bunların H&E ile ayırt edilmesi zordur. Bu hücreler nötral ve asidik müsin, özellikle sialomüsin üretir. Müköz boyun hücreleri istmik bölgede de bulunur (27). Müköz boyun hücreleri boyun bölgesindeki mitotik aktif kök hücrelerden gelişirler, mukozal proliferasyon ve rejenerasyon gibi majör fonksiyonlara sahiptirler (26,28). Endokrin hücreler: Mide, hormon üreten hücrelerin geniş bir çeşidini içerir. Antrum bölgesinde bütün endokrin hücre popülasyonunun %50'si G (gastrin üreten) hücreleridir. %30'u serotonin üreten enterokromaffin hücreler ve %15'i ise somatostatin üreten D hücreleridir. Bununla birlikte, fundik mukozada endokrin hücrelerin büyük bir kısmı enterokromaffin benzeri hücrelerdir. Bunlar histamin sekrete eder. Fundik mukozada bu hormonları sekrete eden hücreler glandlarda özellikle tabana doğru lokalize olmuştur. Pilorik mukozada hemen foveolaların altında boyun bölgesinde en yaygındırlar.

Lamina Propria, mukoza içerisinde bazal menbran altına kondanse olmuş olan kollajen ve elastik lifler ve iyi organize olmuş bir retikülün şebekesi ile yapısal destek sağlayan alandır (28). Fibroblastlar, histositler, plazma hücreleri, ve lenfositleri içeren çok sayıda hücre tipleri içerir. Lenfositler baskın olarak IgA

üreten B hücreleridir. Ayrıca lamina propria kapillerler, arteriol ve non myelinize sinir lifleri de içerir. Lenfatikler muskularis mukozaya bitişik derin lamina propriada bulunur. Üst ve orta lamina propriada lenfatikler yoktur (26).

Muskularis Mukoza, mukozanın alt sınırını sirküler bir iç tabaka ve longitudinal bir dış tabaka içeren düz kasların ince bandlarının oluşturduğu muskularis mukoza oluşturur (27,28).

Submukoza: Muskularis mukoza ve muskularis propria arasında lokalize olmuş, gastrik rugaların merkezleri formundadır. Çoğu elastik lifler bulunduran gevşek konnektif doku içerir. Venler, arterler, lenfatikler ve Meissner'in otonomik sinir pleksusu burada bulunur (27,28).

Muskularis Eksterna: Her biri farklı planlarda yerleşmiş, düz kasın 3 tabakasını içerir. En iç oblik tabaka kesintili bir tabakadır ve her kesitte görülemeyebilir. Ortada sirküler ve en dışta da longitudinal düz kas tabakası vardır. Sirküler ve longitudinal düz kas tabakası vardır. Sirküler ve longitudinal tabaka arasında myenterik (Auerbach's) sinir pleksusu mevcuttur (27,28).

Seroza: Mide duvarının en dışında bulunan bağ dokusunun ince bir tabakasıdır. Peritonla devam eden bir mezotel ile örtülüdür (26).

2.1.4 Midenin anatomisi

Özofagus ile duodenum arasında yer alan mide; kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeye ayrılır. Kardiya; özofagus ile midenin birleşme yeridir. Fundus; kardiyanın solu ve üst kısmında kalan midenin en üst kısmıdır. Korpus; fundus ile incisura angularisden (midenin 1/3 alt ve orta kısmının birleştiği çentik) geçen yatay hat arasında kalan bölgedir. Bu yatay hat

ile pilor arasında kalan bölüm antrumdur. Mideden duodenuma geçiş bölgesi ise pilordur. Mide yukarıda özefageal sfinkter, aşağıda ise pilor sfinkteri olmak üzere iki sfinkter ile kontrol altına alınmıştır.

Alt özofageal sfinkter, kardiyanın hemen üzerindeki yüksek basınç bölgesinden oluşan gerçek bir sfinkter mekanizmasına sahiptir. Dinlenme halinde iken kapalıdır. Yukarıda peristaltik dalga geldiği zaman açılarak, yutulan gıda veya salgının mideye girmesine izin verir. Yüksek basınç bölgesi, hem yutma hem dinlenme esnasında mide içeriğinin özefagusa kaçışını önler. Pilorik sfinkter, gerçek bir sfinkter olmadığı halde tam bir sfinkter gibi çalışır. Pilor bölgesindeki düz kas adelesinin yoğunlaşması ile oluşmuştur. Mide içeriği kimus haline gelmeden duodenuma geçemez. Pilor hem midenin boşalmasını önler hemde duodenumdaki içeriğin mideye kaçışını önler.

Midenin etrafındaki organlarla komşuluğu klinik açıdan önemlidir. Diafragma midenin fundusu ile yakın komşudur. Karaciğer midenin sağında olup, karaciğerin sol lobu midenin üst-ön yüzü ile temas halinde olacak kadar yakın komşuluktadır. Dalak midenin solunda ve yukarisındadır. Bursa omentalis vasıtasıyla mide arka yüzü pankreasla yakın komşuluk halindedir. Transvers kolon midenin büyük kurvaturu ile yakın komşuluk halindedir. Midenin ön yüzü özellikle alt kısmı mide dolu iken pariyetal periton ve batın ön duvarı ile komşudur. Mideyi yerinde asılı tutan en önemli yapı özefagustur. Bunun dışında mideyi yerinde tutan gastrohepatik, hepatoduodenal, gastrofrenik, gastrosplenik ve gastrokolik bağlar periton tarafından oluşturulur (29).

2.1.4.1 Midenin arterleri

Sol gastrik arter olguların %90'ında çölyak trunkustan çıkar. Çapı ortalama 3-5 mm olup midenin en kalın arteridir. Sol gastrik arter çıkışından sonra öne, yukarı ve sola doğru giderek kardiya hizasında mideye ulaşır. Burada kardiyo özofageal dalını verir ve küçük kurvatura paralel giderek sağ gastrik arterle anastomoz yapar. Sol gastrik arter; alt özefagus, kardiya, midenin ön ve arka yüzünü besler (24,29). Sağ gastrik arter, hepatik propriadan (%50-68), sol hepatik arterden (%28,8-40,5) bazende ana hepatik arterden (%3,2) çıkar. Çok ince bir arter olup, başlangıçta pilora doğru seyrederek. Daha sonra küçük kurvatur boyunca sola ve yukarı doğru devam ederek sol gastrik arterle anastomoz yapar. Seyri boyunca ön ve arka dallara ayrılarak duodenum birinci kısmını, midenin alt kısmının ön ve arka yüzlerini besler (29). Sağ gastroepiploik arter gastroduodenal arterin dalıdır. Çıkış yerinden hemen sonra yukarı çıkan pilorik dalını verir ve büyük kurvatur boyunca sağdan sola doğru ilerler. Seyri boyunca midenin ön ve arka yüzüne giden dallar verir. Genellikle sol gastroepiploik arterle anastomoz yapar. Olguların %10'unda bu anastomoz görülmez. Duodenumun birinci bölümü ile büyük kurvaturun ön ve arka yüzünü besler (29). Sol gastroepiploik arter, splenik arterden çıkar. Büyük kurvaturda soldan sağa doğru seyrederek ve sağ gastroepiploik arter ile anastomoz yapar. Mide korpusunun ön ve arka yüzünü besler (29).

Kısa gastrik arterler, splenik arterin son kısmından çıkan dallardır. Gastrosplenik ligament içerisinden mideye girerler. Sol gastrik arter, inferior frenik arter ve sol gastroepiploik arterin dalları ile anastomoz yapar. Fundusun büyük kurvatur tarafını ve midenin kardiya bölgesini besler (29). Posterior gastrik arter, splenik arterden ayrılan ve midenin arka tarafından fundusa giden bir daldır.

Midenin arterleri submukozada çok yaygın anastomozlar yaparlar. Bu nedenle midenin üç ve ya dört ana arteri bağlansa bile beslenmesi bozulmaz ve nekroz gelişmez (29).

2.1.4.2 Midenin venleri

Venler genellikle arterlere eşlik eder ve midede arterlere benzer dağılım gösterirler.

Sol gastrik ven (koroner ven), sol gastrik artere eşlik eder. Kardiyo özofageal bölgenin dallarını aldıktan sonra küçük kurvatur boyunca sağa doğru seyreder ve genellikle portal vene bazen de superior mezenterik vene dökülür (29).

Sağ gastrik ven, sağ gastrik artere eşlik eder. Midenin ön ve arka yüzünden gelen dalları aldıktan sonra küçük kurvatur boyunca soldan sağa doğru ilerler. Genellikle vena portaya, bazen de superior mezenterik vene dökülür (29).

Sağ gastroepiploik ven, büyük kurvatur boyunca seyrederken midenin ön ve arka yüzünden ve büyük omentumdan dallar alır. Genellikle superior mezenterik vene dökülür. Nadiren splenik venin proksimal bölümüne dökülebilir (29).

Sol gastroepiploik ven, midenin ön ve arka yüzünden, büyük omentum ve pankreastan dallar aldıktan sonra genellikle splenik venin distaline dökülür. Kısa gastrik venler, fundus ve midenin kardiyo özofageal bölgesinden çıkar ve splenik ven veya sol gastroepiploik venin splenik dalları ile birleşirler. Bazende doğrudan doğruya dalağa girerler (29).

2.1.4.3 Midenin sinirleri

Midenin innervasyonu sempatik ve parasempatik sinirler aracılığıyla olur. Parasempatik lifler vagal sinirden, sempatik sinir lifleri çölyak pleksustan gelir. Sol vagusun dalları torakal özofagusun ön yüzünde, sağ vagusun dalları ise arka yüzünde dağılarak ön ve arka özofageal plexusları oluştururlar. Bu plexuslardan yeniden doğan ön ve arka vaguslar özofagusa komşu olarak seyrederek ve özofagial hiatusun kenarına girer. Ön vagus kardiyaya birkaç dal verdikten sonra hepatik dalını verir ve küçük kurvaturu takip ederek incisura angularise ulaşır, seyri boyunca mideye dallar verir. Ön vagusun hepatik dalı, küçük omentum içinde seyrederken porta hepatis'e gider ve orada dallara ayrılarak karaciğere, safra kesesine ve duodenumun birinci bölümüne giden dallar verir. Arka vagus, midenin arka yüzünde seyrederek. Midenin arka yüzüne dağılan gastrik dallar ve daha kalın olan çölyak dalı verir. Çölyak dalı çölyak plexusun dalları arasında seyrederken pankreas, duodenum ince bağırsaklar ve kolonun sağ tarafına lifler verir.

Sempatik sinirler mideye esas itibariyle çölyak pleksustan, daha az orandada hepatik plexus ve frenik plexusdan gelir. Çölyak plexus mide ve bursa omentalisin arkasında, diyafragma kruslarının ve abdominal aortun başladığı yerin önünde ve adrenal bezlerin arasında bulunur. Çölyak pleksustan mideye gidecek olan lifler; sol gastrik arter, hepatik arter ve splenik arter etrafında ikincil plexuslar oluşturarak mide arterlerini takip eder ve mideye ulaşırlar.

Vaguslar midenin hareketlerini ve mide bezlerinin çalışmasını arttıırırlar. Sempatik sinirler ise mide hareketlerini inhibe eder fakat pilor sfinkterini aktive eder (29).

2.1.4.4 Midenin lenfatik dolaşımı

Midenin lenfatik akımı 4 bölgeye ayrılmaktadır. Kardiya ve korpusun medial yarısının lenfatikleri sol gastrik arter çevresindeki lenf bezlerine, antrum ve pilorun küçük kurvatur tarafının lenfatikleri sağ gastrik arter çevresindeki lenf bezlerine, korpusun alt dış yarısının lenfatikleri sağ epiploik lenf bezlerine, korpusun üst kısmı ve fundusun lenf bezleri sol gastroepiploik lenf bezlerine akar. Bu dört grup lenf bezlerinin akımı çölyak lenf bezlerinde toplanır. Ancak midenin yaygın submukozal lenf ağı nedeniyle midenin her hangi bir yerindeki kanser, hem mide duvarında tümörün uzağına yayılabilir hem de midenin herhangi bölgesindeki lenf bezine metastaz yapabilir (29).

Perigastrik Lenf Bezleri; N1 grubu olarak adlandırılmaktadır. Bunlar Japon literatürüne göre 1' den 6'ya kadar olan lenf bezleridir. Bu grupta sağ ve sol para kardiyal lenf bezleri (1,2), küçük kurvatur (3) ve büyük kurvatur (4) lenf bezleri, suprapilorik (5) ve infrapilorik lenf bezleri (6) bulunmaktadır.

Perivasküler Lenf bezleri; N2 grubu lenf bezleri olarak adlandırılmaktadır. Bunlar 7'den 11'e kadar olan lenf bezleridir. Bu grupta sol gastrik arter (7), hepatik arter(8), çölyak (9), splenik hilus (10) ve splenik arter lenf bezleri (11) bulunmaktadır.

Diğer Lenf Bezleri; Perivasküler lenf bezlerinden daha ilerideki lenf bezleridir. 12, 13, 14, 15 ve 16 no'lu lenf bezlerini kapsar. Bu grupta; hepatoduodenal ligament (12), retropankreatik (13), mezenterik kök (14), orta kolik arter (15) ve paraaortik (16) lenf bezleri bulunmaktadır (24,29).

2.1.5 Mide kanserinin insidansı

Dünyada erkeklerde ikinci, kadınlarda dördüncü en sık görülen kanserdir. Türkiye’de tüm kanserler içerisinde erkekler ve kadınlarda ikinci en sık görülen kanserdir. Türkiye’de saptanan kanserlerin erkeklerde %7,4, kadınlarda %6’sı mide kanseridir. Türkiye’de mide kanserinden ölüm oranı erkeklerde 4,3/100.000, kadınlarda 2,5/100.000’dir (30,31). Mide kanseri insidansı coğrafi farklılıklar gösterir ve dağılım uniform değildir. Özellikle Japonya ve Kolombiya gibi bazı ülkelerde mide kanseri sıklığı diğer ülkelere göre daha fazladır. İnsidans Japonya’da, Afrika’nın pek çok bölgesinden, Kuzey Amerika’dan 65 kez daha fazladır. İnsidansın yüksek olduğu yerler Finlandiya, Polonya, İzlanda, Rusya, Şili, Çin ve Japonya’dır. İnsidansın düşük olduğu ülkeler; Uganda ve Hindistan’dır. İnsidansı Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yaklaşık 9,6/100.000, Japonya’da erkeklerde 78,8/100.000, kadınlarda 46,3/100.000’dir (32,33).

2.1.6 Mide kanserinin etyolojisi

Çevresel faktörler ve beslenmenin mide kanseri üzerine olan etkisi uzun yıllar araştırılmıştır. Japonya, Kore, Kolombiya, İrlanda gibi ülkelerde mide kanseri diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir. Yüksek risk bölgelerine göç eden ırkların sonraki jenerasyonlarında mide kanseri insidansının beligin biçimde azaldığı saptanmıştır. Bu da genç yaşlardan itibaren etyolojik faktörlere maruz kalmanın kanser oluşma riskini arttırdığını göstermektedir. Bu etyolojik ajanın ne olduğu bilinmemekle birlikte diyetin önemi üzerinde durulmuştur (34,35). Çalışmalarda karbonhidrat, turşular, tuzlanmış et ve balık gibi gıdaların mide

kanseri riskini artırdığı, öte yandan süt, taze sebzeler, vitamin C tüketiminin ise riski azalttığı gösterilmiştir (36,37). Besinlerde yağ oranının aşırı düşük ya da yüksek olması da kanser riskini yükseltmektedir. Yüksek miktarda tuz alımının kanser insidansını artırıcı etkisi vardır. Mide kanseri yüksek olan Kolombiya’da yüksek tuz tüketimi olduğu bildirilmiştir. Tuzun kanser yapıcı etkisi, tuzun kronik gastrit yapması daha sonrada atrofik gastrite neden olabileceği şeklindedir. Atrofik gastritte oluşacak hipoklorhidri ile mide lümeninde nitrozamin artışı olması neticesinde mide kanseri görülme olasılığının artabileceği düşünülmüştür (39). Mide kanserinin oluşmasında neden olduğu düşünülen diğer iki madde nitrit ve nitratlardır. Nitratlar kurutulmuş tahıllarda ve gıda koruyucularında bulunmaktadır. Nitritler amin ve amidler ile birleşerek nitrozamin ve nitrozamidleri meydana getirirler. Bu maddelerin artışının hipoklorhidri ile birlikte olduğu bildirilmiştir (39). Bu maddelerin hayvanlarda kanserojen olduğu gösterilmiştir. Midenin hipo veya aklorhidri durumunda nitrit yapan bakterilerde artış gözlenilmiştir. Kömür madeni işçileri, kauçuk ve asbest ile yakın temas çalışanlarında mide kanseri insidansı normal popülasyona göre çok bir az yüksek olarak bulunmuştur (40). Soyalı gıdalar ile beslenmenin mide kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. C vitamininin, reaktif oksijen metabolitlerine süpürücü etki göstererek oksidatif DeoxyriboNucleic Acid (DNA) hasarını azaltır. Taze meyve ile sağlanandan daha az olmakla birlikte C vitamininin mide kanseri gelişme riskini %30-60 oranında azalttığı gösterilmiştir (41). Düşük sosyoekonomik düzeyde çalışan ve yaşayanlarda, kötü hijyenik koşullar, çevre kirliliği artmış mide kanseri oranıyla ilişkilendirilmiştir (42). Genetik faktörlerin de mide kanserindeki rolü araştırılmıştır. Mide kanserinin kan grubu A olanlarda daha sık olduğu gözlenmiştir (43). Lynch sendromu II’de mide kanseri sık görülür.

Ailesinde mide kanseri olanlarda 2-3 misli daha sık görülmesi ve ikizlerde de kanserin gözlenmesi genetik bir geçiş olabileceğini düşündürmektedir. Aynı çevre koşullarında yaşamalarının da rol oynaması büyük olasılıktır. Ancak genel yargı, çevresel faktörlerin genetik yatkınlık üzerine superpoze olmasıdır.

2.1.7 Mide kanseri için risk faktörleri

Mide kanseri olgularının yaklaşık %85-92'sinde hipoklorhidri eşlik eder. Mide kanseri tanısından birkaç yıl önce hipoklorhidri görüldüğü gösterilmiştir. Mide pH'sının yüksek seyretmesi ile bakteri sayısının arttığı ve bunun diyetteki nitrata nitrite çevirdiği ve sonra diyetteki aminlere dönüştüğü kabul edilmektedir. Kronik atrofik gastrit ve karsinom birlikteliğinin görülmesi sıktır. Bu iki durumu etyopatogeneizde pH yükselmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (44).

Helicobacter Pylori (HP) enfeksiyonu ile mide adenokarsinomu gelişimi arasında önemli bir ilişki tanımlanmıştır. HP'nin deney hayvanlarında ve insanlarda adenokarsinom gelişimine neden olan fenotipik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. HP, mide kanserlerinin büyük çoğunluğunda izlenen; kronik gastrit, multifokal mukozal atrofi, intestinal metaplazi ve intraepitelyal neoplazi basamaklarının izlendiği prekanseröz sürece sebep olmaktadır (44,45). HP enfeksiyonu olan hastalarda kronik gastrit sonucu ileri derecede mide atrofisi, intestinal metaplazi ve sonuçta displazi ve kanser gelişmektedir. Bu neoplastik transformasyonun mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. HP nedenli inflamasyon serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına neden olur ve bunlar

DNA hasarına yol açarlar, DNA hasarı, özellikle doku tamir bölgelerinde hücre proliferasyonu ile apoptoz arasında dengesizliğe neden olur (45,46).

2.1.7.1 Diyet

Farklı populasyonlar üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar diyet ile kanser arasında sıkı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle intestinal tipte bu daha belirgindir. Yeterli taze meyve ve sebze alımı antioksidan etkisinden dolayı riski azaltır (47). Askorbik asit, karotenler, folat ve tokoferol antioksidan aktif maddelerdir. Tuz alımı ise mide kanseri ve öncül lezyonları için güçlü bir risk oluşturur. Yüksek risk ile ilişkili diğer gıdalar kızarmış et veya balık, salamura sebze ve biberdir. Alkol, tütün, nitrozaminler ve mesleki olarak inorganik tozlara maruz kalma, çeşitli toplumlarda çalışılmıştır ancak sonuçlar tutarsız olmuştur (44,48). Aspirin kullanımı, ibuprofen veya naproksen gibi diğer non-steroid anti inflamatuvar ilaçları (NSAİİ) kullanmanın, mide kanseri riskini azalttığı söylenmektedir. Bu ilaçlar aynı zamanda kolon polipleri ve kolon kanserine yakalanma riskini de azaltmaktadır. Fakat bazı kişilerde NSAİİ kullanımının hayatı tehdit eden iç kanamalara ve bazılarında da potansiyel sağlık risklerine neden olabileceği belirtilmiştir (49). Mide kanserinin diğer predispozan faktörleri; epitelyal polipler, kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi, pernisiyöz anemi, kronik mide ülseri, postgastrektomi ve Menetrier hastalığıdır (44,50).

2.1.8 Midenin prekanseröz lezyonları

Midenin bir çok prekanseröz hastalığı mevcuttur:

1. *Kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi:* Atrofik gastritte mukozal atrofi ve sellüler hiperproliferasyon birlikte dir. Kronik gastritte uzun süren iltihabi olay sonucu bezlerin tek tek hasarlanması ve bunun yerini bağ dokusunun alması ile atrofi gelişir. Atrofi sonucu mukoza incelir. Mide kanserli olgularının %80-90'ında atrofik gastrit söz konusudur. Atrofik gastritli olguların %10'unda 10-20 yıllık süreçte mide kanseri gelişmektedir. İntestinal metaplazi ile mide karsinomu arasındaki ilişki yapılan çalışmalar ile desteklenmektedir. Mide karsinomu sıklığı gibi intestinal metaplazi sıklığı yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. İntestinal tip karsinomlu midelerde, diffüz tip karsinomlulara göre intestinal metaplazi daha sıktır (51).

2. *Pernisiyöz Anemi:* Pernisiyöz anemide görülen kronik otoimmün atrofik gastrit mide karsinomu için belirgin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu grupta mide kanseri prevalansı %1-3'tür. Son araştırmalar karsinom riskinin otoimmün gastrit varlığında değil eşlik eden diyet faktörlerinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Atrofik gastrit aklorhidriye sebep olur. Bu da lümende anaerobik bakterilerin çoğalmasına yol açar ve bunlarda gıdalardaki nitritleri karsinogenik nitroz bileşkeleri oluşturmak üzere metabolize ederler. İntestinal metaplazi, aklorhidri ve nitroz birleşkelerin oluşumu kanser gelişiminde sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda mide karsinomlu olguların %2'sinde pernisiyöz anemi olduğu gözlenmiştir. Pernisiyöz anemi zemininde intestinal tip kanser riski 3-5 kat artmıştır (52).

3. *Hipertrofik Gastrit:* Hipertrofik gastriti (Menetrier hastalığı) olan kişilerde mide kanseri riskinin yaklaşık %10 olduğu bildirilmektedir (53). Bu hastalarda hem intestinal hem de diffüz tipte mide karsinomu görülebilmektedir.

4. *Mide Polipleri*: Mide polipleri genel olarak hiperplastik ve adenomatöz olarak ikiye ayrılır. Genel olarak hiperplastik poliplerden kanser gelişmeyeceği kabul edilsede hiperplastik poliplerden de karsinom gelişebileceği gösterilmiştir. 1,5 cm'den büyük hiperplastik poliplerde karsinom riski artmaktadır (54). Mide adenomları da kolon adenomları gibi adenom çapının 2 cm'den büyük olması durumunda karsinom riski taşır. Gastrik adenomlardaki malignite riski çeşitli çalışmalarda farklı olarak bildirilmiştir. Bildirilen en yüksek risk %11'dir (55).

5. *Postgastrektomi*: Selim lezyonlardan dolayı yapılan gastrektomilerden sonra mide kanseri insidansı artmaktadır (56). Daha çok Billroth II operasyonundan sonra görülen remnant mide kanseri süreyle doğrudan ilgilidir (57). İlk ameliyatın yapıldığı yaşın ve ameliyattan sonra geçen sürenin kanser oluşumunda önemli olduğu, özellikle postoperatif 20 yıldan sonra riskin arttığı vurgulanmıştır. Gastrektomi sonrası atrofik gastrit ve intestinal metaplazi daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

6. *Gastrik Displazi*: Displazi hafif, orta ve ağır olmak üzere üç aşamada değerlendirilmektedir. Fakat bu üç aşama şeklindeki sınıflama yeterli olmamaktadır. Bunun için yeni sınıflamalar önerilmektedir. Displazi terimi prekanseröz lezyonu tanımlar. Ağır displazi erken mide karsinomlarında %40-100, ilerlemiş mide karsinomlarında %5-80, peptik ülserli vakalarda %1 oranında görülmüştür (58). Prospektif çalışmalarda hafif derecedeki displazinin %60-70 oranında gerilediği; orta derecede displazisi olanlarda %10-15, ağır derecede displazisi olanlarda ise %20-80 oranında karsinom geliştiği saptanmıştır. Bu değerler eşliğinde displazinin takip ve tedavisi tartışmalar yaratmaktadır. Ağır displazi için sık aralıklar ile kontrol önerildiği gibi doğrudan cerrahi girişimde önerilmektedir (59).

7. *Kronik peptik ülser:* Geçmiş yıllarda gastrik ülserlerin %10 oranında kansere dönüştüğüne inanılırdı. Endoskopik ve radyolojik tetkiklerdeki gelişmeler bu olguların çoğunun ülserle beraber görülen gastrik kanserler olduğunu göstermiştir (60). Kronik benign ülserler pratik olarak kanserleşmezler, ancak kansere bağlı ülserler benign görünümde olabilir ve bazen medikal tedavi ile geçici olarak iyileşebilir. Mide ülserlerinde endoskopik biyopsi alınarak histolojik ayırım mutlaka yapılmalıdır. İlk biyopsi negatif olsa bile tekrar tedavi sonrasında ülserin durumu yeniden endoskopik olarak değerlendirilerek biyopsiler tekrarlanmalıdır. Son yıllarda geniş olgu katılımlı çalışmalarda, gastrik ülser tanısı konulanlarda 9 yıl izlemde gastrik kanser gelişme risk oranı 1,8 olarak saptanmıştır (60).

8. *Helikobakter Piloni:* HP gram (-) bir basildir. Epidemiyolojik olarak basilin infeksiyonunun yüksek olduğu bölgelerde kanser görülme sıklığında yüksek olduğu saptanmıştır. HP içerdiği üreaz enzimi ile üreden amonyak üretmektedir. Amonyak mide de hücre çoğalmasını uyarmaktadır ve mutajen etki artmaktadır. HP infeksiyonunda bir antioksidan olarak askorbik asit konsantrasyonu midede düşmektedir. Bu olayda, mide üzerine mitojen etkili birleşiklerin oluşmasının engellenmesini önler. HP oluşturduğu inflamasyon neticesinde mide mukozasına gelen nötrofillerin salgıladıkları serbest oksijen radikalleri de mutasyona neden olabilmektedir. Bu bilgiler HP eradikasyonunun, mide kanserinden korunmada önemli bir yer tutacağını göstermektedir (61).

2.1.9 Mide tümörlerinin klinik özellikleri

Belirti ve bulgular: Mide kanserinin belirtileri genellikle ileri evrede kendini gösterir. Erken gastrik karsinom sıklıkla spesifik bulgu vermez. Ancak

olguların yaklaşık %50'sinde dispepsi şikayeti bulunur. Dispepsi şikayeti ile başvuran hastaların ise ancak %1-2'sinde mide kanseri tanısı konmuştur. Mide kanseri hastalarında karın ağrısı, erken doyma hissi, hematemez, bulantı, kusma, kilo kaybı şikayetleri izlenir (45).

2.1.9.1 Mide kanserinde tanı

Mide kanseri tanısında dünya genelinde en yaygın kullanılan yöntem endoskopidir. Bu yöntem oldukça spesifik ve sensitif bir yöntemdir. Yüksek çözünürlüklü endoskopi ile mukoza yüzeyinin hafif renk değişikliklerin, kabarıklıklarını ve yapısal değişikliklerini tespit etmek mümkündür (45). Mide kanserlerinde radyolojik incelemeler çoğu durumda tümörü ortaya koyar. Ancak bunların sadece %10'unda tümörün malign veya benign olduğunu söylemek mümkün olur (44). Japonya gibi mide kanseri insidansının yüksek olduğu ülkelerde endoskopi, sitoloji ve biyopsi ile kitle tarama çalışmaları giderek artmaktadır. Bu durum vakaların üçte birinde erken evrede kanserin yakalanmasına ve yaşam süresi oranlarının artmasına neden olmuştur. Geleneksel olarak midenin sitolojik incelemeleri, uygun hidrasyon, gece açlığı ile tamamen boş hale getirilmiş midenin serum fizyolojiki veya ringer laktat solüsyonu ile güçlü lavajı ile yapılır. Bu yöntemle birlikte mukolitik ajanlarında kullanımı ile semptomatik hastalarda doğru sonuçlar alınmıştır. Fakat bu işlemin seçilmemiş hastalarda kitle tarama yöntemi olarak kullanımı zordur. Fleksible fiber gastroskop ile görerek alınan mide biyopsisi sitoloji sonuçlarını önemli düzeyde etkiler (44). Mide biyopsilerinde yanlış negatif tanı sıklıkla ülser lezyonlarda ve örnek sayısının yetersizliği ile ilişkilidir. Yanlış negatiflik oranı submukozal yayılımından dolayı diffüz tipte daha fazladır. Mide kanserinin sitolojik tanısında

RAS onkogeni p21'in immunhistokimyasal olarak çalışılmasının fayda sağlayabileceği önerilmektedir (44).

2.1.9.2 Mide kanserlerinin yayılımı

Mide kanserleri peritoneal yüzeylere ve genellikle duodenum gibi komşu organlara direkt invazyon yapma eğilimindedir. Vasküler invazyon ve lenf nodu metastazı sık görülür (45). Rezeksiyon materyallerinin %70'inden fazlasında mide büyük ve küçük kurvatur lenf nodlarında metastaz izlenir. Daha sonra ise porta hepatis ve paraaortik lenf nodları tutulum görülür. Mide tümörleri duktus torasikus aracılığı ile sol subklavikular lenf noduna metastaz yapabilir (Virchow nodu). İntestinal tip mide kanserleri genellikle hematojen yolla karaciğere metastaz yaparlar (62). Diffüz tip kanserler ise peritoneal yayılımı tercih eder. Transperitoneal ve hematojen yayılım sonucu bilateral massif ovaryan tutulum izlenir. Bu duruma Kruckenberg tümörü adı verilmiştir (45).

2.1.9.3 Mide kanserinde evreleme

2010 American Joint Committee on Cancer (AJCC) / Union International Centre Cancer (UICC) evrelemesi tumor (T), lenf nodu (N), ve metastaz (M) şeklindedir. (63), (Tablo 1) ve (Tablo 2)

Tablo 1. Mide kanserinde TNM sınıflaması:

Primer tümör (T)	
T _x	Primer tümör belirlenemedi.
T ₀	Primer tümör kanıtı yok.
T _{is}	Karsinoma in situ. Lamina propriaya invaze olmayan intraepitelyal tümör.
T ₁	Tümör lamina propria, muskularis mukoza ve submukozaya invazedir.
T _{1a}	Tümör lamina propria, muskularis mukozaya invazedir.
T _{1b}	Tümör submukozaya invazedir.
T ₂	Tümör muskularis propriaya invazedir.
T ₃	Tümör visseral periton ve komşu yapılara invaze olmadan subserozal konnektif dokuya penetre.
T ₄	Tümör seozaya (visseral periton ve komşu yapılar) invazedir.
T _{4a}	Tümör serozaya (visseral periton) invazedir.
T _{4b}	Tümör komşu yapılara invazedir.

Regional lenf nodları (N)	
N _x	Regional lenf nodu tutulumu belli değil.
N ₀	Regional lenf nodu metastazı yok.
N ₁	1-2 Lenf nodu metastazı var.
N ₂	3-6 Lenf nodu metastazı var.
N ₃	7 ve üstünde regional lenf nodu metastazı var.
N _{3a}	7-15 regional lenf nodu metastazı var.
N _{3b}	16 ve üstünde regional len nodu metastazı var.

Metastaz (M)	
M ₀	Uzak metastaz yok
M ₁	Uzak metastaz var

Tablo 2. Mide kanserinde evreleme:

Anatomik Evre/Prognostik Gruplar			
TNM EVRE	T	N	M
0	T _{is}	N ₀	M ₀
IA	T ₁	N ₀	M ₀
IIB	T ₂	N ₀	M ₀
	T ₁	N ₁	M ₀
IIA	T ₃	N ₀	M ₀
	T ₂	N ₁	M ₀
IIB	T _{4A}	N ₀	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₁	N ₃	M ₀
IIIA	T _{4A}	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₃	M ₀
IIIB	T _{4B}	N ₀	M ₀
	T _{4B}	N ₁	M ₀
	T _{4A}	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₃	M ₀
IIIC	T _{4B}	N ₂	M ₀
	T _{4B}	N ₃	M ₀
	T _{4A}	N ₃	M ₀
IV	Herhangi T	Herhangi N	M ₁

2.1.9.4 Mide kanserinin patolojik özellikleri

Lokalizasyon: Mide kanserleri mide de herhangi bir lokalizasyonda yerleşebilirse de en sık distal mide ve özellikle de antropilorik alana yerleşim gösterir. Ancak son yıllarda proksimal mide kanseri özellikle de kardial ve gastroözofageal birleşke tümörlerinin insidansında artma olduğu bildirilmektedir. Vakaların %6'sında mide içerisinde birden fazla odak izlenebilmektedir (44,45).

Makroskopik görünüm: Mide kanserlerinde makroskopik özelliklerine göre birçok sınıflanma kullanılmıştır. En sık kullanılan Borrmann sınıflamasıdır (Tablo 3). Bu sınıflamada ekzofitik ve endofitik komponentlerin oranlarına bağlı olarak gastrik karsinomlar 4 gruba ayrılmıştır (44). Histolojik özelliklerine göre ise intestinal ve diffüz tip (Tablo 3) (Lauren sınıflaması 1965), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması (2000): Adenokarsinom (intestinal, diffüz), papiller, tübüler, müsinöz, taşlı yüzük hücreli, adenoskuamoz karsinom, skuamoz hücreli karsinom, andifferansiye karsinom şeklindedir.

Tablo 3. Borrmann ve Lauren sınıflaması:

Borrmann sınıflaması, 1926;
Tip I (Polipoid)
Tip II (Fungatif)
Tip III(Ülsere)
Tip IV(İnfiltratif)
Lauren Sınıflaması, 1965;
İntestinal
Diffüz

2.1.10 Mide kanserinde prognostik faktörler

Mide kanserinde, yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren batı toplumlarında rezektabilite oranlarıda artma ve insidansında azalma olmasına rağmen, mide kanseri halen kansere bağlı ölümlerin önemli nedenlerinden biridir. Postoperatif mortalite oranlarının % 14'ten % 6'ya düşmesine rağmen özellikle batı ülkelerinde prognoz kötüdür. Sağkalım oranlarının kötü olması teşhiste gecikme, lokal ve bölgesel nüksle ilişkilidir. Erken mide kanserleri ve Japonya'dan gelen sonuçlar hariç tutulursa 5 yıllık yaşam süresi %25-40'dır (64). Yaşam süresi kötü olmakla birlikte mide kanserli olgularda tedavi sonrası yaşam süresi ile ilişkili çok sayıda faktör vardır. Yaşam süresinde belirgin bir düzelmenin olmamasının nedeni ise hastaların büyük çoğunluğunun geç dönemde (evre III ve evre IV) teşhis edilmesidir (65).

2.1.10.1 Hastaya ait faktörler

Cinsiyet: Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülür (66), ama cinsiyetin prognoza etkisi nadirdir (67). Mide kanseri sağkalım çalışmalarının incelenmesinde; bazı çalışmalarda sağkalımla cinsiyet arasında bir ilişki saptanmazken, bazılarında ise kadınlarda daha iyi bir prognozun olduğu gösterilmiştir (66). Kadın cinsiyetin küratif rezeksiyon uygulanan hastalarda daha iyi prognoza sahip olduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur (68).

Yaş: Mide kanseri daha çok ileri yaş gurubunda meydana gelmektedir ve genellikle 60 yaşın üzerinde pik yapmaktadır (69). Mide kanserinin 40 yaşından daha genç hastalardaki insidans oranı %2,4 ile %7,9 arasındadır (69). Genç hasta grubundaki kötü prognozun asıl nedeni olarak tanı gecikmesi, histolojik indifferansiye tip lezyonların yüksek oranda olması ve hızlı progresyon olarak

gösterilmektedir (70). Yapılan çalışmalarda mide kanserli hastaların genç ve ileri yaş gruplarında makroskopik tip, evre, rezektabilite ve kürabilite yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş, prognostik faktör olarak da yaşın önemli olmadığı sonucuna varılmıştır (71).

Obezite: Obezitenin bazı adenokarsinomlarda riski artırdığı bildirilmektedir (72). Fakat bu ilişki daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmemiştir (24). Obezite ile distal midenin adenokarsinomu veya skuamöz hücreli karsinom arasında ilişkiyi gösteren deliller yoktur. Son yapılan çalışmalardan birinde vücut kitle indeksi (VKİ) ile özefagus adenokarsinomu arasında güçlü bir ilişki, mide adenokarsinomu arasında zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Semptomatik gastroözofageal reflü durumu özofagus adenokarsinomu için bilinen en güçlü risk faktörüdür, obezite ile ilişkisi de sıklıkla kabul edilmektedir (73). Obez kişilerdeki karsinojenik etkinin mekanizması açık değildir.

Kan grubu: A kan grubu bireylerde 0 grubuna göre mide kanserinin daha sık görüldüğü bilinmektedir. Beş yıllık yaşam süresi A kan grubu olan bireylerde 0 grubuna göre daha iyidir. (%19, %9) Kan grubunun yanında kan transfüzyonunda incelenmiştir. Hyung ve arkadaşlarının 1710 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında, fazla sayıda kan transfüzyonu yapılan hastalarda multivaryant analizde kan transfüzyonunun kötü prognoz ve rekürrenste bağımsız risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir (74). Perioperatif kan transfüzyonunun mide kanseri ve diğer kanserlerde olumsuz etkisi olduğu bildirilmekle birlikte; henüz kesin bir fikir birliği mevcut değildir (75).

2.1.10.2 Tümör lokalizasyonu

Son yirmi yılda, mide 1/3 üst ve kardiya kanserlerinin insidansının arttığı gösterilmekle birlikte, antrum (%50) halen en sık yerleşim bölgesidir. Proksimal bölgeye yerleşen tümörlerin çoğu ileri evre tümörler olup, distal tümörlere göre prognozları daha kötüdür. Proksimal tümörlerin daha kötü diferansiye olması, daha fazla mediastinal-periözefagiya lenfatik yayılım yapma eğilimleri ve tanının daha ileri evrede konulması prognozun kötü olma nedenleridir. Proksimal mide kanserli hastalarda zordur. Yapılan çalışmalarda proksimal mide kanserli hastalardaki postoperatif morbidite ve mortalite oranları distal mide kanserleri ile kıyaslandığında önemli derecede yüksektir (76). Antral bölge tümörlerinde ise, pilorik obstruksiyona bağlı erken teşhis prognozun iyi olmasına katkı sağlamaktadır (77).

2.1.10.3 Tümör büyüklüğü

Küçük olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir. Bu daha çok invazyon derinliği ile ilişkilidir (78). Yokuta ve arkadaşların 697 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında tümör büyüklüğünün prognoz ile ilişkisi değerlendirmiş olup univaryant analiz sonuçlarında tümör çapı prognostik bir faktör olmakla beraber, multivaryant analizde tümör çapı prognostik bir faktör olarak bulunmamıştır (79).

2.1.10.4 Tümörün makroskopik tipi

Ülseratif kanserin prognozunun daha iyi, infiltratif tip kanserlerin prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir. Ülsere lezyonların ağrı ve kanamaya sebep olması nedeniyle erken teşhis edilmesi prognozun iyi olmasında etkili faktördür. Otsuji ve arkadaşları infiltratif tipte yaşam sürelerinin belirgin

şekilde kötü olduğunu ve en sık rekürensın peritoneal yayılım şeklinde olduğunu belirtmişlerdir (80).

2.1.10.5 Tümörün histolojik tip ve diferansiasyon derecesi

Kullanılan sınıflamaların farklılığına bağılı olarak histolojik tip ile prognoz arasındaki ilişki değışiklik gösterebilmektedir. Lauren sınıflamasına göre intestinal tip tümörler diffüz tipe oranla daha iyi prognoza sahiptirler. İyi diferansiye tümörlerin az diferansiye tümörlere nazaran prognozları daha iyidir. Son yapılan çalışmalarda ise UICC histopatolojik gradelemenin yaşam süresini etkilemekten ziyade rezektabiliteyi etkilediğı bildirilmektedir (81,82).

2.1.10.6 Tümörün evresi

Mide kanserinin erken tanısı prognoza etkisinin iyi olması açısından son derece önemlidir ve en önemli prognostik kriterdir (83). İnvazyon derinliğı arttıkça metastaz oranı artmaktadır. Bazı çalışmalarda invazyon derinliğinin LN tutulumundan bağımsız olarak sağkalımı etkilediğı bildirilmektedir. Tümörün invazyon yeteneğı direk olarak makroskopik görünümü ile ilişkilidir. Polipoid tümörler lümene doğru büyüme paterni gösterirler ve bu tümörlerin infiltratif tümörlere göre metastaz yapma oranı daha düşüktür ve daha iyi prognoza sahiptirler (84). Bununla beraber günümüzdeki hastaların çoğunun tanı konulduğunda III. ve IV. evrede olması prognozu kötü yönde etkilemektedir. Evre IV mide kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı ortalama %20'nin altındadır. İleri evre mide kanserli hastalarda sağkalım oranları arasında farklılıklar olabilmektedir (85).

2.1.10.7 Perinöral invazyon

Mide karsinomlarında tümör muskuler tabakada sınırlı olduğu zaman, perinöral invazyon varlığının prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (86). Tanaka ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada seroza invazyonu olmayan vakalarda perinöral invazyon negatif olguların pozitif olgulara göre anlamlı derecede daha iyi prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (86,87).

2.1.10.8 Lenf nodu tutulumu

Tutulan lenf bezinin bölgesi ve tutulan lenf bezi sayısı önemlidir. Lenf nodu (LN) tutulumu sağ kalımı çok belirgin etkilemektedir ve 5 yıllık sağkalım LN (-) olgularda %50 iken LN (+) olgularda % 10'a düşmektedir. Tümör invazyonunu gösteren LN sayısı nodal evrelemeden daha önemlidir (87). Birçok araştırmada LN metastazının yanı sıra metastatik LN sayısının ve oranının önemi vurgulanmaya başlanmıştır. LN tutulumuyla sağkalım arasında uyumlu bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (88).

2.1.10.9 Tedavi ile ilişkili faktörler

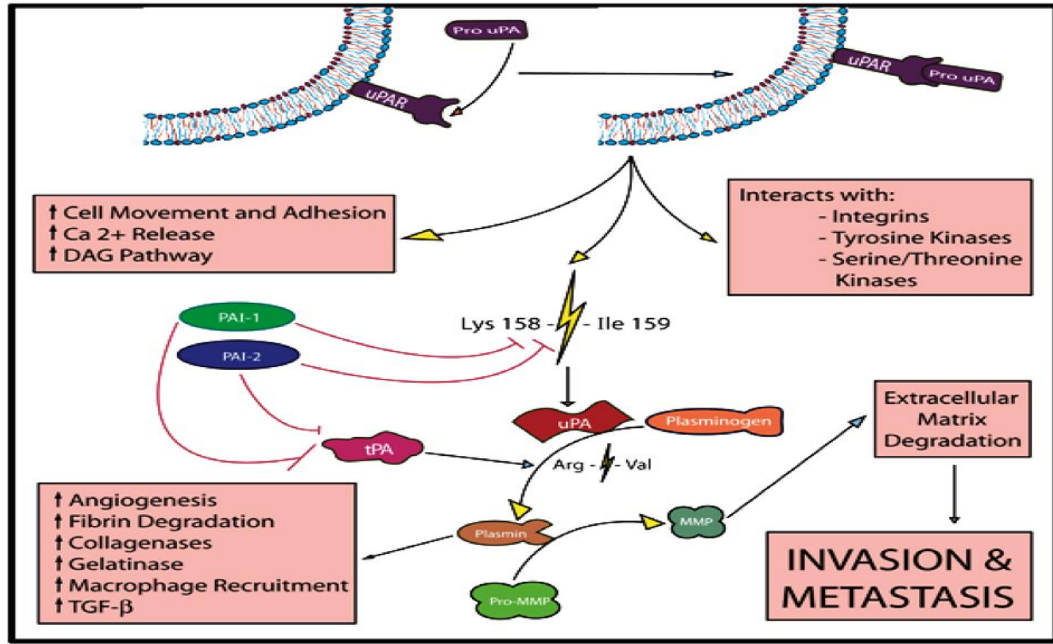
Cerrahi: Geride makroskopik ve mikroskopik tümör bırakmayan (R0) rezeksiyonun, yaşam süresini belirlemedeki etkinliğinde şüphe yoktur. Nonküratif rezeksiyonlarda (R1-R2) ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasındadır. Yaşam süresi palyatif gastroenterostomi veya laparotomi yapılan hastalarda ise 3-5 aydır. Bunun aksine küratif rezeksiyon yapılan vakalarda ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişmektedir. Küratif rezeksiyonun, en etkili prognostik faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir (89). Bozetti, invaze olan organ ile birlikte rezeksiyon sınırının tümörden 6 cm uzaklıkta ve uygun evreleme için diseke

edilen LN sayısının yaklaşık 25 olması gerektiğini ifade etmektedir (66). LN tutulumu, mide kanserinde önemli prognostik faktörlerden biridir (90). Lokal kontrolü sağlamadaki yetersizlik, yetersiz lenf bezi diseksiyonu ile ilişkili görülmektedir. Japonya’da radikal lenf bezi diseksiyonu tedavinin önemli bir bölümünü oluşturur. Yapılan retrospektif çalışmalarda sağ kalım ile D2 radikal lenfadenektomi arasında korelasyon olduğu ve sağ kalımda D2 lenfadenektominin bağımsız bir faktör olduğu bildirilmiştir. D2 lenfadenektomi, küratif rezeksiyonlarda morbidite ve mortalitede belirgin artış olmaksızın, sağkalımı olumlu şekilde arttırmaktadır. D2 lenfadenektomili gastrektomilerde, morbidite Japon çalışmalarında %2-3 olarak bildirilmiştir. Batı kaynaklı çalışmalarda ise D2 lenf bezi diseksiyonunun yararlı etkileri, Japon çalışmaları ile uyum göstermemekte ve daha yüksek morbidite ve mortalite oranları bildirilmektedir. Bununla birlikte son yıllarda batı kaynaklı deneyimli merkezlerde yapılan çalışmalarda Japon çalışmalarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Günümüzde yapılan Japonya ve diğer ülkelere ait randomize olmayan çalışmalarda, D2 diseksiyonların sağkalımda etkili olduğu kuvvetle desteklenmektedir (91).

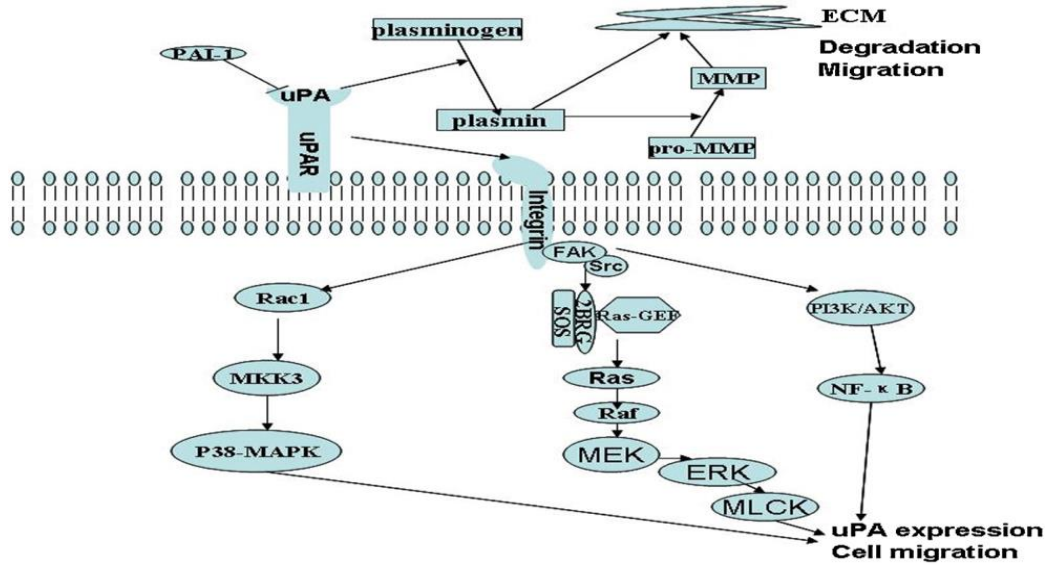
2.1.11 uPA sistemi ve mide kanserindeki rolü

uPA sisteminin temel komponentleri 2 serpin (serin proteaz) inhibitörleri: PAI-1, PAI-2 ve membrana bağlı reseptör uPAR’dan oluşur (92,93). Model sistemlerinden geniş bilgiler uPA sisteminin kanser invazyonunda ve metastazında anahtar bir rol oynadığını göstermiştir (92,93). uPA’nın ECM’in yıkılmasını katalizleyerek kanser yayılımına aracılık ettiğine, böylece malign hücrelerin lokal olarak invazyonuna ve ardından uzak alanlara yayılmasına izin

verdiğine inanılmaktaydı. Yeni veriler, uPA sisteminin kanserde daha geniş bir rol oynadığını göstermektedir. Hastalığın çok sayıda evresinin progresyon ve oluşumunda uPA sistemi yer alabilmektedir (93). Örneğin, ECM yıkılmasının bir sonucu olarak invazyon ve metastaza aracılık etmesinin yanında, uPA'nın hücre proliferasyonunu ve göçünü artırdığı ve hücre adezyonunu düzenlediği gösterildi. ECM degradasyonuna aracılık edilmesi, hücre göçünün uyarılması ve hücre adezyonunun kontrolü invazyon ve metastazda özellikle önemlidir.



Resim 1: Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Sistemi : Komponentleri ve biyolojik fonksiyonları: (116)

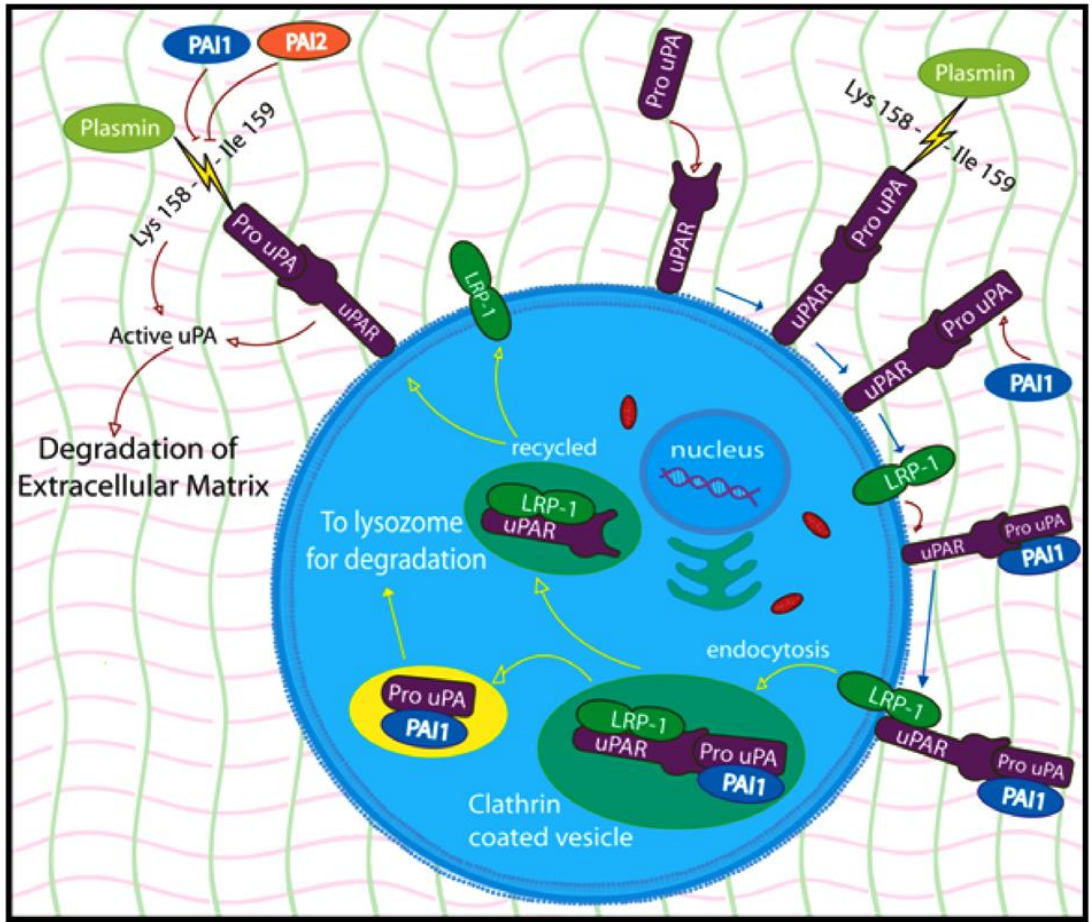


Resim 2: uPa Sisteminin biyolojik fonksiyonları. (91)

2.1.11.1 uPA

uPA 53-kDa bir serin proteazdır. Bilinen tüm memeli proteazları gibi, uPA başta katalitik olarak inaktif tek zincir bir polipeptid olarak sentezlenir (92,93). Fizyolojik aktivatör bilinmese de, plazmin, katepsin B, katepsin L ve insan kallikrein tip 2'ni içeren birtakım değişik proteazların uPA'nın aktivasyonunu in vitro olarak katalizlediği gösterilmiştir (92). Yapısal olarak, uPA üç ana alana ayrılabilir, bunlar uPAR için bağlanma bölgesi içeren bir amino terminal büyüme faktörü alanı, fonksiyonu bilinmeyen bir bölge ve katalitik alanı içeren karboksit terminal dizisidir. Matür uPA sistein 148 ile sistein 279 arasında tekli bir disülfid bağıyla bağlı çift zincirli bir proteindir. Tüm ECM yıkan proteazların aksine, uPA kısıtlı substrat spesivitesine sahiptir. En iyi gösterilmiş proteolitik aktivitesi inaktif plazminojeni aktif plazmine çevirmesidir. uPA gibi, plazmin de bir serin proteazdır ama uPA'nın tersine, geniş substrat spesivitesi vardır. Doğal kollajenin dışında, plazmin ECM'de bulunan tüm proteinleri yıkabilir. Ayrıca matriks

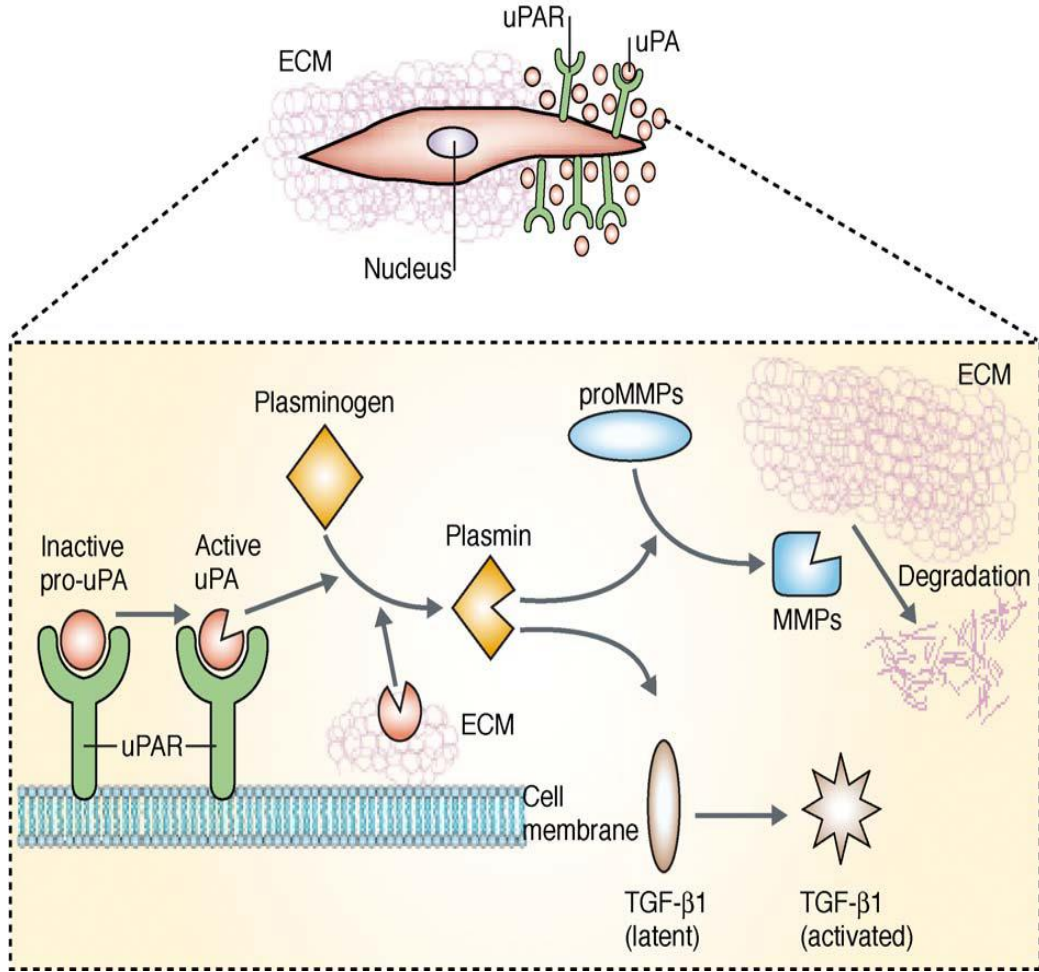
metalloproteinaz-3 (MMP-3), MMP-12 ve MMP-13 gibi matriks metalloproteinazlarının prekürsor formlarını aktifleyebilir (94). Bu MMP'lerin aktivasyonu ECM'in daha fazla yıkılmasına ve remodellingine yol açar. Plasmin hepatosit büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü 1, FGF2 ve TGFB'yi içeren belirli büyüme faktörlerini inaktifleştirebilir veya serbest bırakabilir (95). Bu pleiotropik peptidler hücre proliferasyonunu uyararak, apoptozisi baskılayarak, göçü ve anjiogenezi artırarak tümör progresyonunu artırma potansiyeline sahiptirler. Açıkçası, plazmin kanser invazyonu ve metastazının pek çok basamağında rol oynayabilir.



Resim 3: uPA'nın aktivasyonu (4)

2.1.11.2 uPAR

uPAR kolon, karaciğer, meme, akciğer, mide, overi içeren çeşitli tümör hücrelerinden üretilir; ayrıca endotelial hücreler, makrofajlar ve fibroblastlar gibi çeşitli tümör hücrelerinde üretilir (96). uPAR sisteinden zengin lipid katmanları birleşimli 50-60 kDA bir ekstrasellüler glikoproteindir (97). uPAR üç homolog bölgeden oluşur (D1, D2 ve D3). Ly-6/uPAR/alfa-nörotoksin protein domain ailesine aittir, (98) glikozil fosfatidil inositol (GPI) kancasıyla hücre membranına tutunur. Bu GPI kancasının membran içinde yüksek hareketliliği olduğu ortaya atılmıştır. Ayrıca, uPAR bağlanma bölgesiyle, glükozamin ve siyalik asitin N-kalıntılarında glikoziledir, böylece uPA'ya afinitesini düzenler (0,1-1,0 Nm KD) (99). uPAR, uPA, pro-uPA ve ekstrasellüler membran proteini VN ile yüksek afiniteyle bağlanır. uPA ve uPAR arasındaki etkileşimin en önemlisi D1 olmak üzere üç intakt domain (D1, D2 ve D3) gerektirir. İnsan uPAR'ının çözünebilir bir formunun kristal yapısı uPA'nın reseptör bağlama biriminin uPAR merkez boşluğuna bağlandığını göstermektedir, böylece reseptör dış yüzeyi VN ve integrinler için ulaşılabilir bir hal alır (100). uPAR menbrandan fosfolipaz tarafından veya GPI kancasının proteolitik parçalanmasıyla çıkarılabilir. Çözünebilir uPAR, uPA'yı temizleyebilir ve uPAR'ın fonksiyonlarına müdahale edebilir (101). İstirahat reseptöründen (D2, D3) D1 fragmanının salınması tüm ligandlara bağlanmayı inaktive eden uPAR'ın ayrılmasını uyarır (102).

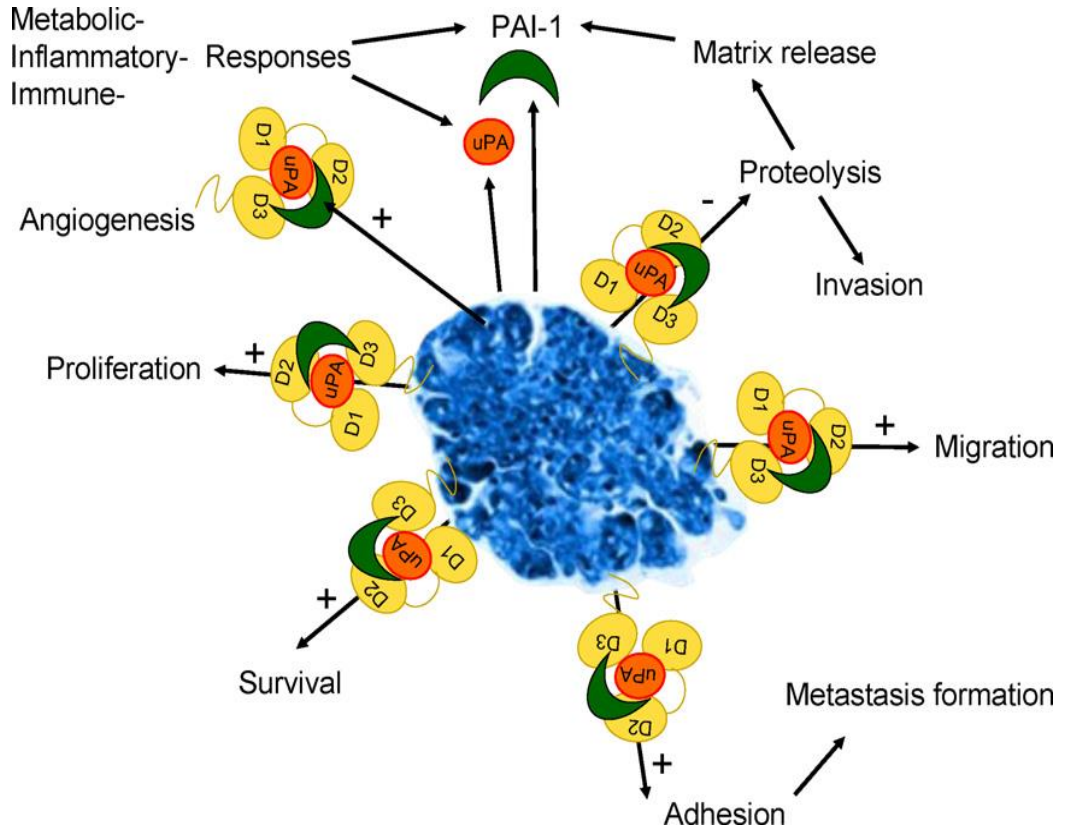


Resim 4 : uPA ve uPAR'ın aktivasyonu (103)

2.1.11.3 PAI-1 ve PAI-2

Hem PAI-1 hem de PAI-2 proteaz inhibitörlerinin serpin (serin proteaz) ailesine aittir (104). PAI-1 tek zincirli 43 kDa bir glikoproteindir ve uPA'nın primer fizyolojik inhibitörü olduğu düşünülmektedir. 1:1 birleşimli stabil bir kompleks meydana getirerek uPA ile hızlıca etkileşir. PAI-1 ayrıca kendi başına ECM proteinine, VN bağlanabilir ve böylece hücrel adezyon ve migrasyonu düzenleme potansiyeli vardır. PAI-1'in önemli bir özelliği uPAR'a bağlı uPA'nın internalizasyonunu ve degradasyonunu uyarabilme özelliği olmasıdır. Bu

internalizasyon düşük dansiteli lipoprotein (LDL) – reseptör ilişkili protein (LPR) ile etkileşimi gerektirir. uPA/PAI-1 kompleksi yıkılırken, uPAR kendi başına endositoze olur ve hücre yüzeyine geri döner (105). PAI-2 iki formda bulunur, biri 47-kDa hücre içi nonglikolize form ve diğeri 60-kDa ekstrasellüler glikolize formdur (106). Her iki formda aynı mRNA’nın translasyonundan kaynaklanır ve benzer antiproteaz aktiviteye sahiptir. PAI-1 gibi, PAI-2’nin aşırı üretiminin apoptozu inhibe ettiği ve kanser gelişimini arttırdığı gösterilmiştir (107). Bu etkiler uPA ile etkileşimiyle alakalı gözükmemektedir. PAI-2 etkili bir uPA inhibitörü de olsa, PAI-1’den daha yavaş etkilidir. PAI-1 gibi hücre adezyonunu ve göçünü kontrol ettiğine dair kanıt yoktur.



Resim 5: PAI-1’in etki mekanizması. (108)

2.1.11.4 uPA, uPAR ve PAI-1'in biyolojik fonksiyonları

uPA; pazminojenin fibronektin (FN), VN ve fibrin gibi çok sayıda ekstrasellüler membran proteinini parçalayabilen aktif formu olan plazmine dönüşümünü kataliz eder. Çeşitli metalloproteinazların zimojen formlarının aktivasyonunu da kataliz edebilir (92). Bu bağlamda, uPA kan damarlarının tümör hücreleri tarafından invazyonunu, dolaşıma yayılmalarını ve uzak yerlerde birikmelerini ve büyümelerini hızlandıran proteolitik kaskadın başlangıcında merkezi bir role sahiptir (109). uPA uPAR ile kombinasyonuna dayanarak reaksiyon kaskad serilerini tetikler. Kanseri hücre göçü üzerinde uPAR'ın etkisi proteolitik ve proteolitik olmayan fonksiyonlara ayrılabilir. Proteolitik fonksiyon uPAR'ın uPA bağlanmasıyla katalizlenir. Proteolitik olmayan fonksiyon VN, integrin ailesi ve G proteinli reseptörlerle etkileşime bağlıdır (110). uPAR'ın tüm fonksiyonları tümör hücre invazyonu, kemotaksis ve hücre adezyonu için ECM yıkılmasıyla hücre hareketi; diasilgliserol birikiminin aktivasyonu, cAMP düzeylerinin düzenlenmesi, angiogenez, inozitol fosfat değişimleri, integrinler, tirozin kinazlar ve serin/treonin kinazlarla etkileşimlerden oluşur, (98,111) ayrıca inflamatuvar ve immün cevaplar gelişiminde de etkiye sahiptir (112). Hücreler geleneksel kemoterapilere dirençlidir, ve daha etkili terapötik müdahaleler için kritik hedef rolü görebilirler (113). Hollas ve arkadaşlarının gösterdiği verilere göre invazyon lokalize kolon kanseri için ürokinaza bağlanan hücre yüzey reseptörü miktarının bir fonksiyonudur (114). uPAR tirozin kinaz Src, serin kinaz Raf, fokal adezyon kinaz (FAK), p130Cas ve ekstraselüler sinyal düzenleyen kinaz (ERK)/mitojen aktive protein kinaz (MAPK) gibi çeşitli hücre içi sinyal moleküllerini aktive eder. Bu proteinlerin aktivasyonu hücre proliferasyonu, adezyon ve metastazda derin değişimlere yol açar (102). PAI-1'in kanserlerdeki

rolü çifte karakterlidir hücre yüzey ekspresyonunu ve uPA-uPAR'ın içselleştirmesini etkileyerek invazyonu ve metastazı inhibe edebilir ve aynı zamanda tümör büyümesini ve yayılmasını artırdığı da raporlanmıştır(4). PAI-1 çeşitli tümörlerde güçsüz bir prognostik faktördür. PAI-1 ekstrasellüler matriksin aşırı yıkılmasını önleyerek, hücre adezyonunu düzenleyerek, anjiogenezde rol oynayarak ve hücre proliferasyonunu uyararak kanser invazyonunu ve metastazı artırır (115).

2.1.12 Bazı kanser türlerinde uPA , uPAR ve PAI-1'in önemi

Meme Kanseri: uPA kanser progresyonunda, özellikle de invazyon ve metastazda kritik bir rol oynadığı için, primer kanserlerdeki düzeylerinin metastatik potansiyel ve hasta prognozuyla korele olduğu düşünülebilir (115,116,117,118,119). Ayrıca, uPA ve PAI-1'in prognostik etkileri östrojen reseptörleri, HER-2, p53 ve katepsin D gibi diğer biyolojik markerlardan daha güçlüdür. Daha önemlisi, çeşitli çalışmalar hem uPA hem de PAI-1'in aksiller nod negatif meme kanserli hastalarda sonuçları öngörebildiğini göstermiştir (116,118,119). Son zamanlarda, meme kanserinde uPA ve PAI-1'in prognostik değeri prospektif randomize çalışmalarda ve toplanan analizlerde ortaya konulmuştur (120,121,122).

Güncel belirleyici kriterlere göre, nod negatif meme kanseri hastalarının %70-90'ı cerrahi ile tedavi olabilir ve onlara adjuvan kemoterapi verilmesi gereksiz olacaktır (123,124). uPA ve PAI-1 in ölçülmesi meme kanserli hastalarda, özellikle de aksiller nodu negatif olan hastalarda prognozu belirlemede rutin olarak düşünülecektir. PAI-1'in aksine, meme kanserinde PAI-2'nin yüksek

düzeyleri iyi sonuçları öngörebilir (125,126). *uPA* ve *PAI-1* gibi, meme kanserinde yüksek *uPAR* düzeyleri de kötü sonuçlarla ilişkilidir (127,128,129).

Pankreas kanseri: *uPA* ve *uPAR*'ın pankreas kanserinde bir rolleri olduğuna inanılmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada a) Metastaza sebep veren iki faktör; insülin like büyüme factor-1 (IGF-1) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF), *uPA* ve *uPAR*'a ihtiyaç duyuyor mu? b) *uPAR*'ı inhibe etmek aynı zamanda tümörün büyümesini, retroperitoneal invazyonunu ve karaciğere metastazını engeller mi? (130). Bu çalışma, *uPA/uPAR* ve pankreas kanseri arasında önemli bir ilişki olduğunu kanıtlayarak, *uPA/uPAR*'ı hedef olarak alan özgün terapilere, pankreas kanseri teşhisi konmuş hastaların tedavi sonuçlarını iyileştirmek için acilen ihtiyaç duyulduğunu da göstermiştir. Benzer sonuçlar diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (131,132).

Cilt kanseri: Cilt kanseri üzerine yapılan bir çalışmada *PAI-1*'in basal cell karsinom ve epidermal diferansiyasyon üzerindeki etkisi araştırılmıştır (107). Çalışmada *PAI-2*'nin *uPA* ile beraberce eksprese edilmesinin papilloma gelişiminde zorunlu olarak ihtiyaç duyulmadığını kanıtladı. Araştırmacılar *PAI-2*'nin *uPA*'yı hedef alarak değil, apoptozu inhibe ederek kanseröz gelişimi tetiklediği kanaatine vardılar. Bu çalışma *PAI-2*'nin apoptozu kontrol etmekle uğraştığını gösteren ilk in vivo datayı sunmaktadır. İkinci bir çalışma ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörünün cilt kanseri üzerine etkisi üzerine yoğunlaşmayı seçmiştir (133).

Tiroid kanseri: Danimarka'da yapılan bir çalışmada araştırmacılar, kanserli tiroit hücreleriyle normal tiroit hücrelerini karşılaştırarak ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörünün ekspresyonuna odaklanmışlardır (134). Çoğu tiroit hücrelerinin *uPAR* seviyesi hücre tipine göre değişiklik göstermiştir. Ayrıca

salınan uPA seviyesi, papiller karsinoma hücreleri dışında, uPAR seviyesiyle doğrudan ilişkilidir.

Lösemi: Lösemi, 2007 yılındaki ölümlerin erkeklerde beşinci, kadınlarda altıncı sebebi olmuştur (135). uPA sisteminin solid tümörlerdeki etkileri için epey bir çalışma yapılmıştır ama lösemi üzerindeki etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. 37 hastanın lösemi hücreleri ile daha önce yapılan bir çalışma (136), AML'den muzdarip hastalarda artmış uPA aktivitesi ve mRNA seviyelerini rapor etmiştir. Diğer çalışmalarda, (137,138) uPAR'ı hastalık aktivitesini ölçmek üzere marker olarak kullanmaya değinmiştir. Bu çalışmalar, uPA sisteminin lösemi ile alakasını ifade etmektedir.

Sinir sistemi: Sinir sistemi tümörlerinin fibrinolitik parametreleri ve klinik sonuçları hakkında büyük çalışmalar bulunmamaktadır. Ama, malign beyin tümörleri benign veya düşük grade tümörlere göre daha güçlü PAI-1 immünohistoreaktivite gösterir. PAI-1 pozitifliği yüksek gradeli gliomalarda ve metastatik tümörlerde görülen glomeruloid şekilli proliferatif damarlarla sınırlı bulundu, bu durum PAI-1'in angiogenezde yer alabileceğini düşündürmektedir (139,140,141,142,143).

Jinekolojik kanserler: *Ovaryan:* Meme kanserine benzer şekilde, tümör ekstratlarında yüksek PAI-1 düzeyleri over kanserinde de prognostik bir marker olarak gözükmemektedir: ileri over kanserli hastalarda PAI-1 düzeyleri toplam sağkalım için güçlü, bağımsız, prognostik bir parametre olarak bulundu (144,145,146,147,148,149).

Endometriyum kanseri: Endometriyal kanserinde erken teşhisini sağlayan genel ve sabit bir marker yoktur. Memarzadeh ve arkadaşları uPAR ekspresyonunun

endometriyal kanserin sabit bir belirteci olarak kullanılabilirliğini araştırdı (150). Ama etkili bir sonuç bulunamamıştır.

Serviks kanseri: Serviks kanserini inceleyen bir çalışma, uPA ve PAI-1'in relaps ve prognoz ile ilişkisindeki rolünü incelemeye çalışmıştır (151). uPA ve PAI-1'i en güçlü şekilde boyanan hastalar, en az sağkalım ve en kötü prognoz oranı göstermişler ve aynı zamanda lenf düğümü metastazı gösterme ihtimali en yüksek olanlar da bu hastalardır.

Üriner sistem kanserleri: Renal hücreli karsinomda uPA, uPAR ve PAI-1 erken relapsı öngörerek güçlü, ve bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur; özellikle PAI-1 vasıtasıyla, hastalıksız sağkalım için yüksek ve düşük risk gruplarına ayrılabilir (152,153,154). Prostat kanserinde, plazminojen aktivatörleri üzerine var olan tüm veriler özellikle uPA (155,156,157,158) ve tümörün malignensisi hakkındadır, ama PAI-1 hakkındaki veriler son derece nadirdir (159,160,161).

.

2.1.12.11. Gastrointestinal sistem kanserleri

Kolorektal kanser dokusunda yüksek uPA düzeylerinin kötü hasta sonuçlarıyla ilişkili olduğu çok sayıda çalışmada bildirildi. Bu malignitede, uPA hem bağımsız prognostik faktör (162) hem de Dukes B alt grubunda prognostik olarak bulundu (163). Kolorektal kanserli hasta gruplarından Dukes B alt grubu yeni prognostik faktörlere en acil ihtiyaç duyulandır.

uPAR kolorektal kanserde özellikle güçlü bir prognostik faktör olarak görülmektedir. İki farklı çalışmanın sonuçları yüksek uPAR düzeylerinin kısalmış toplam sağkalımın bağımsız belirleyicisi olduğunu gösterdi, örneğin tümör evresi, tümör grade, tümör yerleşimi ve hasta yaşından bağımsızdı (164,165). Bu

raporlardan birinde, *uPAR*'ın prognostik değeri *uPA*'dan daha güçlüydü (164). Meme kanserindeki gibi, kolon kanserinde serum *uPAR* düzeyleri hasta sonuçlarının bağımsız bir belirleyicisi olarak gösterilmiştir (166). Kolorektal kanserde, 594 hastada cerrahi öncesi plazma PAI-1 düzeyleri C reaktif Protein (CRP) düzeyleriyle zayıf koreleydi, her iki parametre de Dukes bağımsız dağılımı gösterir. Bu hastalar ortalama 6,8 yıl takip edildiğinde yüksek PAI-1 düzeyleri kötü prognozla ilişkili bulundu ve düşük düzeyler de iyi prognozla ilişkiliydi. Serum CRP düzeyi bir Dukes bağımsız prognostik değişkeni olarak bulundu ve kısa sağkalım riski olan küratif rezeke hastaların bir alt grubunu tanımladı (167). Tersine, primer kolorektal kanserli 567 hastada düşük PAI-1 düzeyleri ile beraber azalmış tetranektin ve artmış çözümlü *uPAR* ve CEA 2.43 kat artmış riskle ilişkili bulundu (168). Öte yandan, 308 kolorektal kanser hastası 16 yıl takip edildi PAI-1-675 5G/5G genotipli hastalar Dukes evre A veya B tümörleri olduğunda 4G/4G veya 4G/5G genotipli olanlardan daha iyi sağkalıma sahipti (169). Bu veriler kolorektal kanserde de yüksek PAI-1 ve kötü prognoz arasında ilişkinin olduğunu işaret etmektedir. Berger tarafından yapılan bir incelemede gösterildiği gibi (170) kolorektal kanser plazma PAI-1 düzeyleri ve prognoz arasındaki korelasyon hakkındaki verilere erişilebilir. Bu klinik sonuç analizleri *uPA*, *uPAR* ve PAI-1'in tümör dokusunda aşırı üretiminin kolorektal karsinomalarda karaciğer metastazı ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu gösteren verilerle desteklenmektedir (171) ve kolorektal tümörlerde hem MMP-1 hem de PAI-1 patoloji ile Dukes evrelemesi, farklılaşma, lenfatik veya vasküler invazyon ve tümör derinliği ile koreledir (172).

Çeşitli çalışmalarda artmış *uPA* üretiminin gastrik kanserlerde agresif hastalık lehine olduğu gösterildi (173,174). En geniş çalışmalardan birinde

(n=203), uPA sadece tüm popülasyonda değil ayrıca LN pozitif düşük infiltrasyon evreli hastalıkta (pT1/T2) ve diffüz, miks tip karsinomada da prognostic önemi vardır (10). Bu popülasyonda, uPA lenf nodu negatif alt grupta prognostik değildi. Mide kanserinde, 180 hastada hastalıksız sağkalım PAI-1 ve katepsin-D tarafından bağımsız olarak belirlendi ve PAI-1'in fazla üretimi çok kötü prognozlu bir alt hasta grubu tanımladı (175). Birbirini izleyen prospektif bir çalışmada 203 mide kanseri hastasına (ortalama takip süresi 42 ay) cerrahi tedavi edilebilirlik, pT evresi, pN evresi, PAI-1 yanı sıra c-erB-2 küratif rezeke hastaların toplam sağkalımı için bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur (176). Ayrıca, PAI-1 mide kanserli 101 hastada tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, farklılaşma ve vasküler invazyonla koreleydi (177). Tersine, immünohistokimyasal değerlendirilen speysmenlerdeki uPA ve PAI-1, uPA düzeyleriyle pT ve pN, dereceleme, tümör invazyon derinliği, UICC sınıflandırması ve Lauren sınıflandırmasıyla istatistiksel anlamlı birlikteliği olmayan 105 mide kanseri hastasından alındı, PAI-1 ekspresyonu da Pt, pN ve M kategorisi veya dereceleme ile istatistiksel anlamlı korelasyon sergilemedi, ama UICC sınıflandırması PAI-1 ile anlamlı derecede koreleydi (178).

Bunları bir araya getirince, PAI-1 ve mide kanseri hakkındaki veriler yeterince net değildir ve PAI-1 ve klinik sonuçlar arasındaki korelasyonun sonucunu onaylamak için çok çeşitlidir.

Torewski ve arkadaşları (179) immünohistokimyasal teknik yöntemi kullanarak, özefagus squamoz hücreli karsinomu olan yoğun uPA boyananların boyanmayanlara göre daha kötü sağkalım sergilediğini bildirdi. uPA'nın prognostik etkisi tümör evresi, grade, LN durumu, lenfatik damar invazyonu ve

kan damarı invazyonundan bağımsızdı. Özofagus adenokarsinomunda, uPA sonucun bağımsız bir belirleyicisi olarak bulundu (180).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma ocak 2010 ve temmuz 2015 tarihleri arasında GÜTF Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda mide adenokarsinomu tanısı almış, R0 rezeksiyon yapılan T1, T2, T3, T4 ve N0, N1 N2, N3 olan mide kanserli 116 hasta Gazi Üniversitesi Etik Kurulunun (23/11/2015-86) ve Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) biriminin (01/2016-02) onayları alınarak çalışmaya alındı. (Ek 1). Hastalara tanı konulduktan sonra klinik ve radyolojik olarak operabl olduğu kanıtlandıktan sonra cerrahi olarak hastalara distal subtotal ve total gastrektomi yapılmıştır ve uygun olarak D1 ve D2 lenfadenektomi eklenmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak;

1. T1-T4, N0-N3 mide kanseri olması
2. Adenokarsinom tanısı almış olması
3. İkinci primer kanser tanısı almamış olması
4. Küratif cerrahi tedavi yapılmış olması (Patoloji sonucuna göre diseke edilen LN sayısının minimum 15 olması veya D1 ve üzerinde lenf nodu diseksiyonu yapılmış olması)
5. Neoadjuvan tedavi almamış olması
6. Elektif şartlarda ameliyata alınmış olması

Çalışmadan çıkarılma kriterleri olarak;

1. Kayıtları tam olmayan hastalar

2. 30 günlük mortaliteye sahip olan hastalar
3. Takip süresi 1 aydan daha kısa olan hastalar
4. Patoloji spesmenlerinde spesmenin fiksasyonunda sorun olan hastalar
5. Bilinen uzak organ metastazı olan hastalar
6. Spesmenden yapılan kesitlerde tümöre rastlanılmayan hastalar

Bahsedilen kriterlere uymayan hastalar çalışma dışı bırakıldıktan sonra toplam 66 hasta ile çalışmaya devam edildi (Tablo 1). Bu hastaların %10'luk formalinle fikse edilmiş ve parafine gömülmüş spesmenleri deneyimli bir patolog tarafından analiz edilerek uygun bloklar seçilerek boyama için hazırlandı.

uPA için uPA Antibody (anti urokinaze antibody rabbit polyclonal IgG IHC), uPAR için uPAR Antibody (Monoclonal Mouse Anti-human uPAR Clone R4 İzotip-İgG₁ IHC) ve PAI-1 için PAI-1 Antibody (Policlonal İzotip Rabbit IgG IHC) kullanıldı.

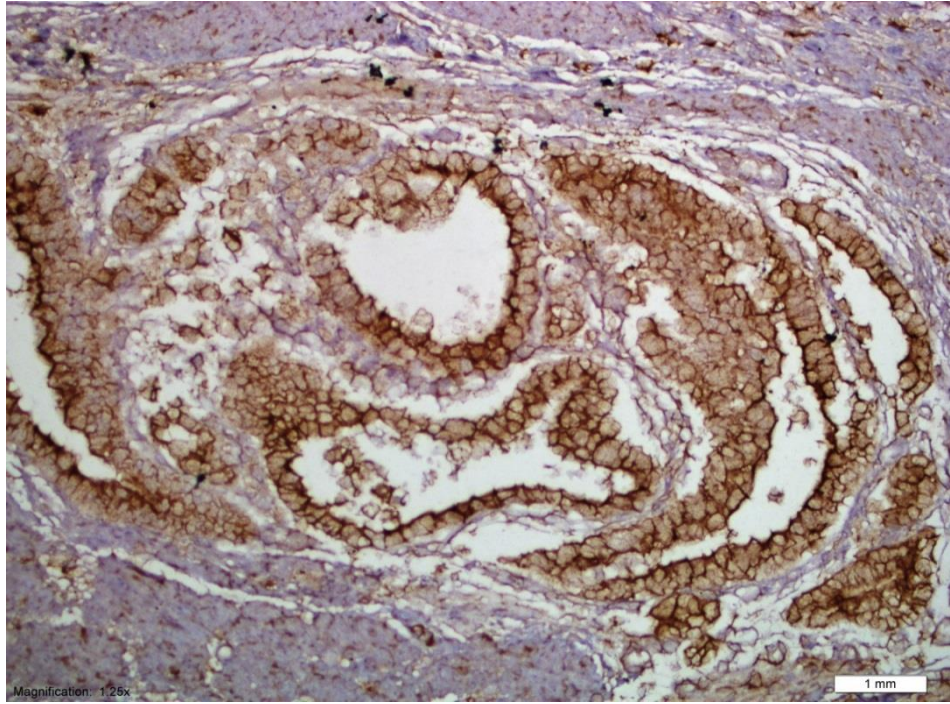
Pataloji bloklarından kesitler alınıp boyama işlemi aşağıdaki sıralama üzere yapıldı.

1. 4-5 mikron kalınlığında kesitler alındı.
2. Kesitlere deparafinizasyon uygulandı.
3. Kesitler distile sudan geçirildi.
4. Antijen retrieval uygulandı. (mikrodaga içinde; 85 derecede 20 dakika sitrat buffer (ph:6) da bekletildi.)
5. PBS ile 3x2 dakika yıkanır.
6. 5 dakika hidrojen peroksit uygulanır.
7. PBS ile 3x2 dakika yıkandı.

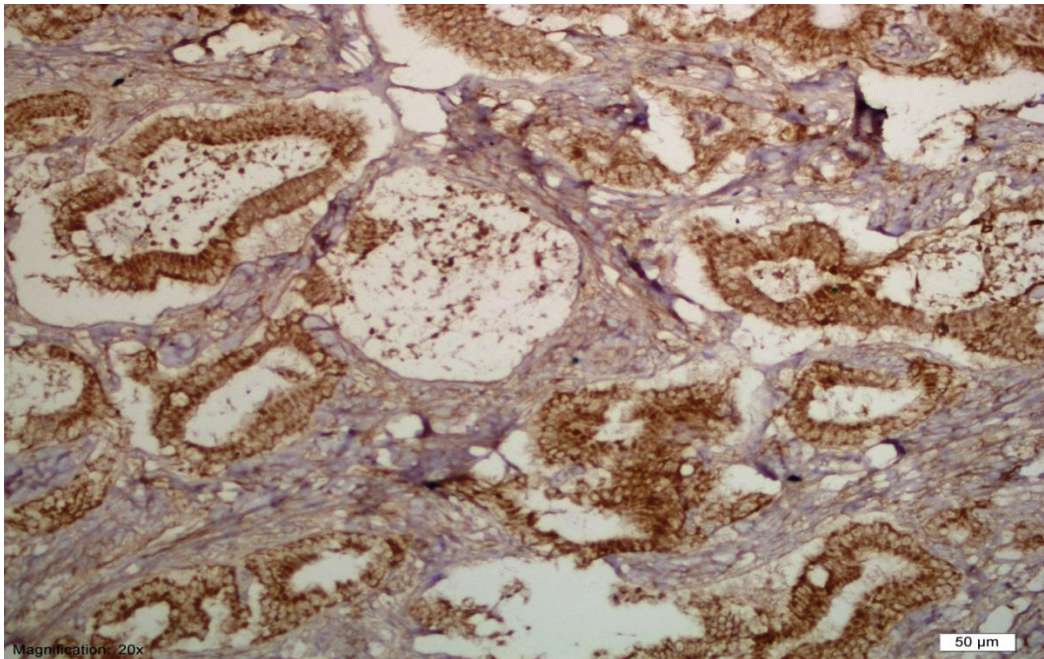
8. Primer antikorda oda sıcaklığında 1 saat bekletildi.(uPAR:1/50 dilüsyon, PAI-I 1/500: dilüsyon, UPA: 1/500 dilüsyon)
9. PBS ile 3x2 dakika yıkanır.
10. Biotinlenmiş sekonder antikor uygulandı. 10 dakika bekletildi.
11. PBS ile 3x2 dakika yıkandı.
12. Streptavidin uygulandı, 10 dakika bekletildi.
13. PBS ile 3x2 dakika yıkandı.
14. DAB kromojen uygulandı. 5 dakika bekletildi.
15. Distile su ile iyice yıkandı.
16. Harris Hematoksilen uygulandı. 1 Dakika bekletildi.
17. Çeşme suyunda yıkandı.
18. Alkol ve ksilenden geçirildi.
19. Entellan ile kapatıldı.

Boyama yapıldıktan sonra boyanan preparatlardan resim örnekleri:

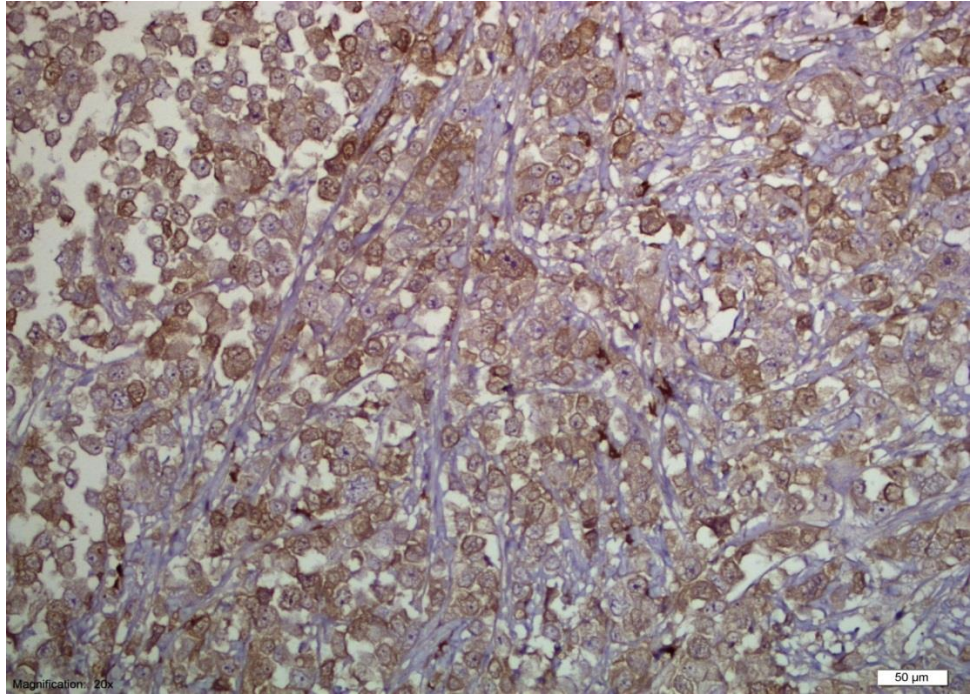
Resim 6: Boyanmış uPA



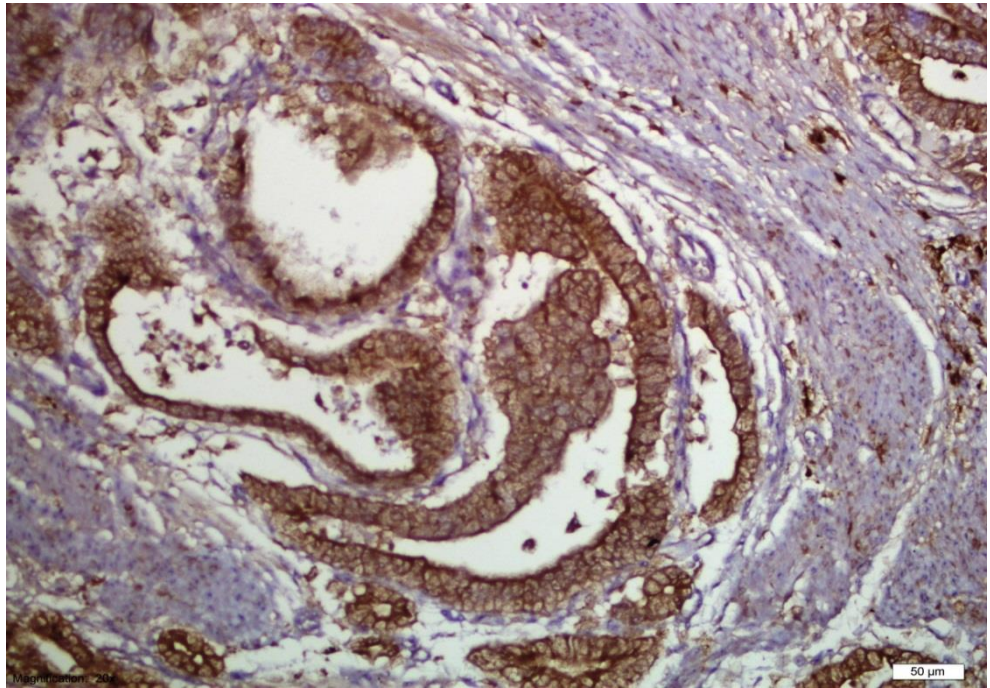
Resim 7 : Boyanmış uPA



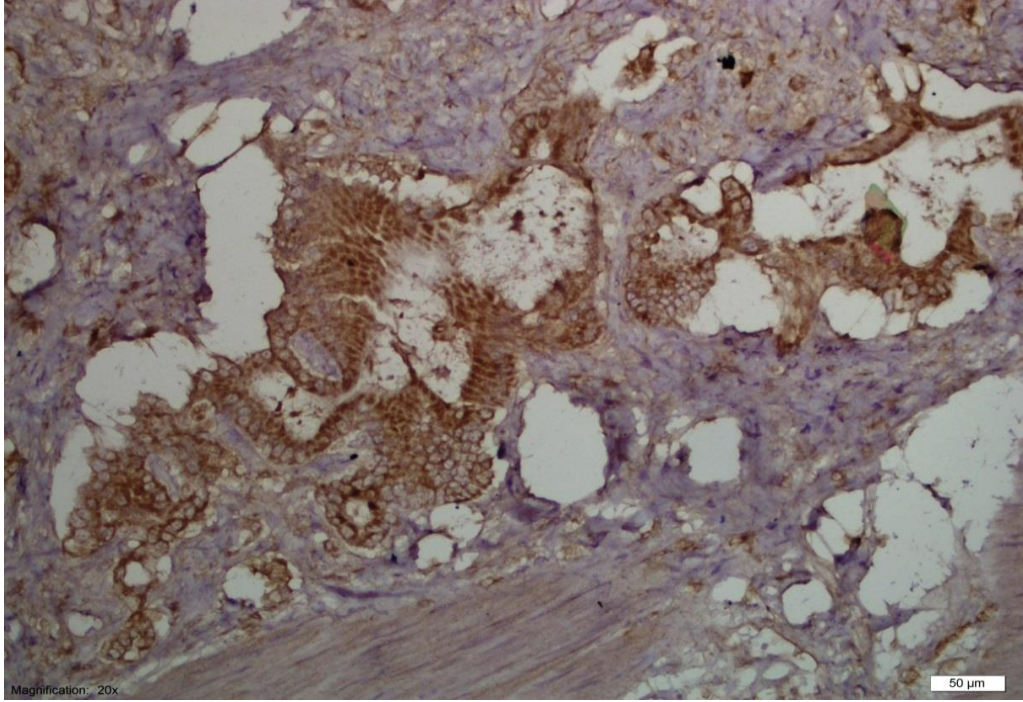
Resim 8: Boyanmış uPAR



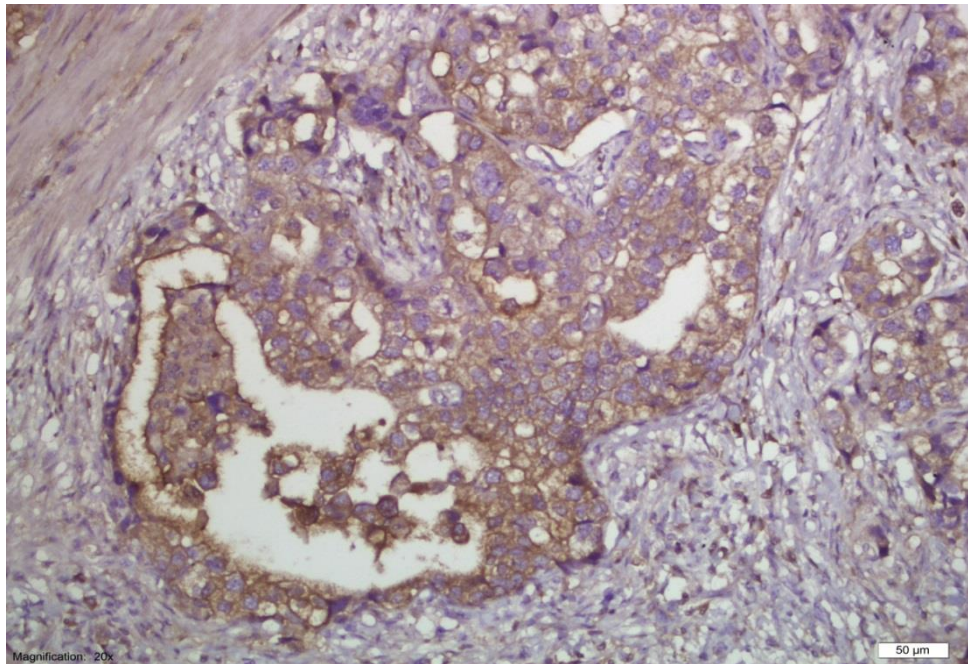
Resim 9: Boyanmış uPAR



Resim 10: Boyanmış PAI-1



Resim 11: Boyanmış PAI-1



Hastaların gruplar üzere dağılımı: Tablo 4

Diğer özellikler T evre	Total sayı(n)	N ₀	N ₊	D1	D2
T1	0	0	0	0	0
T2	16	11	5	3	13
T3	27	11	16	7	20
T4	23	8	15	4	19

Bu hastalarda ilave parametreler hastaların kayıtları incelenerek analiz edildi;

1. Cinsiyet
2. Tümörün invazyon derinliği (T)
3. Lenf nodu sayısı
4. Metastatik lenf nodu sayısı (N)
5. Lenf nodu diseksiyon tipi
6. Tümörün evresi
7. Lauren sınıflaması
8. Bormann sınıflaması
9. Diferansiyasyon derecesi
10. Anjiolenfatik invazyon
11. Takip süresi ve genel sağkalım oranları

3.1 İstatistiksel analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum - maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Kategorik veriler Pearson'un Ki-Kare, Fisher'in kesin sonuçlu olasılık veya Olabilirlik Oran testi kullanılarak değerlendirildi. Genel sağkalım üzerinde kategorik değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Her bir değişkene ilişkin 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım hızları, ortalama yaşam süreleri ve bu süreye ilişkin %95 güven aralıkları hesaplandı. Genel sağkalım üzerinde sürekli sayısal değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı ise Tek Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Her bir değişkene ilişkin rölatif risk ve %95 güven aralığı hesaplandı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda genel sağkalım üzerinde etkili bulunan değişkenler ile klinik olarak etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin birlikte etkilerini incelemek üzere Çoklu Değişkenli Geriye Dönük Adımsal Elemeli Cox'un Oransal Hazard Regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli modele dahil edildi (181). Ayrıca, her bir değişkene ilişkin rölatif risk, %95 güven aralıkları ve wald istatistikleri hesaplandı. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.2 Sonuçlar

Toplam 66 hasta çalışmaya alındı, Hastaların yaş aralığı $59,4 \pm 12,6$ idi. Hastaların 49'u erkek, 17'si kadın idi. 16 hasta T2, 27 hasta T3 ve 23 hasta T4 idi. Ortalama LN sayısı 35 iken, ortalama metastatik LN sayısı 1 idi. N+ olan hasta sayısı 36 idi. %78.8 hastaya D2 diseksiyon yapılmıştı. Hastaların %22.7'si evre 2B idi (Tablo 5).

Tablo 5. Olguların demografik ve klinik özellikleri:

Değişkenler	n=66
Yaş (yıl)	59,4±12,6
Yaş aralığı (yıl)	23-84
Cinsiyet	
Erkek	49 (%74,2)
Kadın	17 (%25,8)
T Evresi	
T2	16 (%24,2)
T3	27 (%40,9)
T4	23 (%34,8)
Lenf nodu sayısı	35 (15-86)
Metastatik lenf nodu sayısı	1 (0-46)
N Evresi	
N0	30 (%45,5)
N+	36 (%54,5)
Diseksiyon	
D1	14 (%21,2)
D2	52 (%78,8)
Evre	
1B	11 (%16,7)
2A	12 (%18,2)
2B	15 (%22,7)
3A	9 (%13,6)
3B	7 (%10,6)
3C	12 (%18,2)

Hastaların %50'si Borrmann sınıflamasına göre Tip III iken, %81.8'i Lauren sınıflamasına göre intestinal tip idi. Orta derecede diferansiye tümörlerin daha çok olduğu görüldü. %51.5 hastada anjiyolenfatik invazyonun negatif olduğu tespit edildi. Takip süresi ortalama 22.5 ay idi (Tablo 6).

Tablo 6. Olguların diğer klinik özellikleri.

Değişkenler	n=66
Bormann	
<i>Tip I</i>	6 (%9,1)
<i>Tip II</i>	23 (%34,8)
<i>Tip III</i>	33 (%50,0)
<i>Tip IV</i>	4 (%6,1)
Lauren	
<i>Diffüz</i>	12 (%18,2)
<i>İntestinal</i>	54 (%81,8)
WHO	
<i>Az differansiye</i>	21 (%31,8)
<i>Orta differansiye</i>	34 (%51,5)
<i>İyi differansiye</i>	11 (%16,7)
Anjiyolenfatik İnvazyonu	
<i>Yok</i>	34 (%51,5)
<i>Var</i>	32 (%48,5)
Takip Süresi (ay)	22,5 (2-72)

Spesmenlerin %56.1'inde uPA pozitif iken, %60.6'sında uPAR pozitif idi. PAI-1 değerlendirildiğinde %63.6 hastada pozitif boyanma tespit edildi (Tablo 7).

Tablo 7. Markerlerin boyanma sonuçları.

Değişkenler	n=66
uPA	
<i>Negatif</i>	29 (%43,9)
<i>Pozitif</i>	37 (%56,1)
uPAR	
<i>Negatif</i>	26 (%39,4)
<i>Pozitif</i>	40 (%60,6)
PAI-1	
<i>Negatif</i>	24 (%36,4)
<i>Pozitif</i>	42 (%63,6)

T evrelerine göre uPA, uPAR ve PAI-1 sonuçları değerlendirildiğinde; dokuda uPA düzeylerinin T evresi arttıkça daha yüksek olduğu tespit edildi. T

evreleri arasında *uPA* değerleri istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Dokuda *uPAR* düzeyleri ise T evresi ile artış göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.163$). Dokuda *PAI-1* düzeylerinin değerlendirilmesinde ise *PAI-1* düzeyleri T evresi ile artış göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.143$) (Tablo 8).

Tablo 8. T Evresine göre olguların boyanma sonuçları.

Değişkenler	T2 (n=16)	T3 (n=27)	T4 (n=23)	p-değeri
<i>uPA</i>				$<0,001^{\dagger}$
<i>Negatif</i>	13 (%81,3) ^{a,b}	12 (%44,4) ^{a,c}	4 (%17,4) ^{b,c}	
<i>Pozitif</i>	3 (%18,8) ^{a,b}	15 (%55,6) ^{a,c}	19 (%82,6) ^{b,c}	
<i>uPAR</i>				0,163 [†]
<i>Negatif</i>	9 (%56,3)	11 (%40,7)	6 (%26,1)	
<i>Pozitif</i>	7 (%43,8)	16 (%59,3)	17 (%73,9)	
<i>PAI-1</i>				0,143 [†]
<i>Negatif</i>	9 (%56,3)	9 (%33,3)	6 (%26,1)	
<i>Pozitif</i>	7 (%43,8)	18 (%66,7)	17 (%73,9)	

[†] Pearson'un Ki-Kare testi, a: T2 ile T3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,018$), b: T2 ile T4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), c: T3 ile T4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,041$).

LN metastazına göre *uPA*, *uPAR* ve *PAI-1* sonuçları değerlendirildiğinde; dokuda *uPA* düzeylerinin LN metastazı olan hastalarda daha yüksek olduğu tespit edildi. Fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.365$). Dokuda *uPAR* düzeyleri ise LN metastazı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0.034$). Dokuda *PAI-1* düzeylerinin değerlendirilmesinde ise *PAI-1* düzeylerinin LN metastazı olan hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.112$). (Tablo 9)

Tablo 9. Lenf nodu metastazına göre olguların boyanma sonuçları.

Değişkenler	N0 (n=30)	N+ (n=36)	p-değeri
<i>uPA</i>			0,365†
<i>Negatif</i>	15 (%50,0)	14 (%38,9)	
<i>Pozitif</i>	15 (%50,0)	22 (%61,1)	
<i>uPAR</i>			0,034†
<i>Negatif</i>	16 (%53,3)	10 (%27,8)	
<i>Pozitif</i>	14 (%46,7)	26 (%72,2)	
<i>PAI-1</i>			0,112†
<i>Negatif</i>	14 (%46,7)	10 (%27,8)	
<i>Pozitif</i>	16 (%53,3)	26 (%72,2)	

† Pearson'un Ki-Kare testi.

Lauren sınıflamasına göre *uPA*, *uPAR* ve *PAI-1* sonuçları değerlendirildiğinde; dokuda *uPA* düzeylerinin Lauren sınıflamasına göre diffüz tipte olan hastalarda daha yüksek olduğu tespit edildi. Fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.861$). Dokuda *uPAR* düzeyleri ise Lauren sınıflamasına göre diffüz tipte olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha yüksek olarak bulundu ($p=0.751$). Dokuda *PAI-1* düzeylerinin değerlendirilmesinde ise Lauren sınıflamasına göre intestinal tipte *uPA* ve *uPAR* düzeylerinden farklı olarak *PAI-1* düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p=0.329$) (Tablo 10).

Tablo 10. Lauren sınıflamasına göre olguların boyanma sonuçları.

Değişkenler	Diffüz (n=12)	İntestinal (n=54)	p-değeri
<i>uPA</i>			0,861†
<i>Negatif</i>	5 (%41,7)	24 (%44,4)	
<i>Pozitif</i>	7 (%58,3)	30 (%55,6)	
<i>uPAR</i>			0,751‡
<i>Negatif</i>	4 (%33,3)	22 (%40,7)	
<i>Pozitif</i>	8 (%66,7)	32 (%59,3)	
<i>PAI-1</i>			0,329‡
<i>Negatif</i>	6 (%50,0)	18 (%33,3)	
<i>Pozitif</i>	6 (%50,0)	36 (%66,7)	

† *Pearson'un Ki-Kare testi*, ‡ *Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi*.

Borrmann sınıflamasına göre *uPA*, *uPAR* ve *PAI-1* sonuçları değerlendirildiğinde; dokuda *uPA* düzeylerinin Borrmann sınıflamasına göre Tip IV olan hastalarda daha yüksek olduğu tespit edildi. *uPA* düzeylerinin negatif olduğu hastaların ise Borrmann sınıflamasına göre daha çok Tip I ve II olduğu gözlemlendi ($p=0.399$). Dokuda *uPAR* düzeylerinin ise Borrmann sınıflamasına göre Tip IV olan hastalarda daha yüksek oranda pozitif olduğu gözlemlendi ($p=0.106$). Dokuda *PAI-1* düzeylerinin değerlendirilmesinde ise *PAI-1* pozitif olan hastaların Borrmann sınıflamasına göre Tip II'de daha yoğun olduğu görüldü ($p=0.329$) (Tablo 11).

Tablo 11. Borrmann sınıflamasına göre olguların boyanma sonuçları.

Değişkenler	Negatif	Pozitif	p-değeri
<i>uPA</i>			0,769†
<i>Tip I</i>	3 (%50,0)	3 (%50,0)	
<i>Tip II</i>	13 (%56,5)	10 (%43,5)	
<i>Tip III</i>	12 (%36,4)	21 (%63,6)	
<i>Tip IV</i>	1 (%25,0)	3 (%75,0)	
<i>uPAR</i>			0,106†
<i>Tip I</i>	4 (%66,7)	2 (%33,3)	
<i>Tip II</i>	10 (%43,5)	13 (%56,5)	
<i>Tip III</i>	12 (%36,4)	21 (%63,6)	
<i>Tip IV</i>	0 (%0,0)	4 (%100,0)	
<i>PAI-1</i>			0,769†
<i>Tip I</i>	3 (%50,0)	3 (%50,0)	
<i>Tip II</i>	7 (%30,4)	16 (%69,6)	
<i>Tip III</i>	12 (%36,4)	21 (%63,6)	
<i>Tip IV</i>	2 (%50,0)	2 (%50,0)	

† Olabilirlik Oran testi.

uPA düzeylerinin pozitif olduğu hastalardaki tümörlerin daha çok az derecede diferansiye tümörler olduğu gözlemlendi ($p=0.804$). *uPAR* düzeylerinin ise daha çok iyi derecede diferansiye olan tümörlerde pozitif olduğu görüldü ($p=0.524$). *PAI-1* pozitifliği ise orta derecede diferansiye olan tümörlerde daha yüksek olarak bulundu ($p=0.395$) (Tablo 12).

Tablo 12. Diferansiasyon derecesine göre olguların boyanma sonuçları.

Değişkenler	Az (n=21)	Orta (n=34)	İyi (n=11)	p-değeri
<i>uPA</i>				0,804†
<i>Negatif</i>	8 (%38,1)	16 (%47,1)	5 (%45,5)	
<i>Pozitif</i>	13 (%61,9)	18 (%52,9)	6 (%54,5)	
<i>uPAR</i>				0,524†
<i>Negatif</i>	10 (%47,6)	13 (%38,2)	3 (%27,3)	
<i>Pozitif</i>	11 (%52,4)	21 (%61,8)	8 (%72,7)	
<i>PAI-1</i>				0,395†
<i>Negatif</i>	10 (%47,6)	10 (%29,4)	4 (%36,4)	
<i>Pozitif</i>	11 (%52,4)	24 (%70,6)	7 (%63,6)	

† Pearson'un Ki-Kare testi.

uPA düzeylerinin pozitif olduğu hastalarda anjiyolenfatik invazyon oranları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,044$). *uPAR* ve *PAI-1* pozitifliği olan hastalarda anjiyolenfatik invazyon oranlarının daha yüksek olduğu fakat bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p=0.069$, $p=0.063$) (Tablo 13).

Tablo 13. Anjiyolenfatik invazyona göre olguların boyanma sonuçları.

Değişkenler	Negatif (n=34)	Pozitif (n=32)	p-değeri
<i>uPA</i>			0,044†
<i>Negatif</i>	19 (%55,9)	10 (%31,3)	
<i>Pozitif</i>	15 (%44,1)	22 (%68,8)	
<i>uPAR</i>			0,069†
<i>Negatif</i>	17 (%50,0)	9 (%28,1)	
<i>Pozitif</i>	17 (%50,0)	23 (%71,9)	
<i>PAI-1</i>			0,063†
<i>Negatif</i>	16 (%47,1)	8 (%25,0)	
<i>Pozitif</i>	18 (%52,9)	24 (%75,0)	

† *Pearson'un Ki-Kare testi.*

uPA düzeylerinin pozitif olduğu hastaların istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ileri evre tümörlere sahip oldukları görüldü ($p=0.007$). *uPAR* ve *PAI-1* pozitifliğinin ileri evrelerde daha yüksek olduğu tespit edilmesine rağmen, bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.2179$, $p=0.517$) (Tablo 14).

Tablo 14. Evreye göre olguların boyanma sonuçları.

Değişkenler	Negatif	Pozitif	p-değeri
<i>uPA</i>			0,007†
1B	8 (%72,7) ^{a,b}	3 (%27,3) ^{a,b}	
2A	6 (%50,0)	6 (%50,0)	
2B	9 (%60,0) ^c	6 (%40,0) ^c	
3A	4 (%44,4)	5 (%55,6)	
3B	1 (%14,3) ^a	6 (%85,7) ^a	
3C	1 (%8,3) ^{b,c}	11 (%91,7) ^{b,c}	
<i>uPAR</i>			0,217†
1B	7 (%63,6)	4 (%36,4)	
2A	7 (%58,3)	5 (%41,7)	
2B	4 (%26,7)	11 (%73,3)	
3A	3 (%33,3)	6 (%66,7)	
3B	2 (%28,6)	5 (%71,4)	
3C	3 (%25,0)	9 (%75,0)	
<i>PAI-1</i>			0,517†
1B	6 (%54,5)	5 (%45,5)	
2A	6 (%50,0)	6 (%50,0)	
2B	5 (%33,3)	10 (%66,7)	
3A	2 (%22,2)	7 (%77,8)	
3B	2 (%28,6)	5 (%71,4)	
3C	3 (%25,0)	9 (%75,0)	

† Olabilirlik Oran testi, a: Evre 1B ile Evre 3B arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,050$), b: Evre 1B ile Evre 3C arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,003$), c: Evre 2B ile Evre 3C arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,014$).

Uygun LN diseksiyonu yapılan hastalarda uPA, uPAR ve PAI-1 pozitifliği daha yüksek idi, uPA pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (p=0.020), (Tablo 15).

Tablo 15. Diseksiyon türüne göre olguların boyanma sonuçları.

Değişkenler	D1 (n=14)	D2 (n=52)	p-değeri
<i>uPA</i>			0,020†
<i>Negatif</i>	10 (%71,4)	19 (%36,5)	
<i>Pozitif</i>	4 (%28,6)	33 (%63,5)	
<i>uPAR</i>			0,360†
<i>Negatif</i>	7 (%50,0)	19 (%36,5)	
<i>Pozitif</i>	7 (%50,0)	33 (%63,5)	
<i>PAI-1</i>			0,569†
<i>Negatif</i>	6 (%42,9)	18 (%34,6)	
<i>Pozitif</i>	8 (%57,1)	34 (%65,4)	

† *Pearson'un Ki-Kare testi.*

Çalışmaya alınan hastalardaki 1,3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları değerlendirildiğinde LN pozitifliğinin yanısıra Lauren sınıflamasının, tümörün diferansiyasyon derecesinin, anjiyolenfatik invazyonun ve tümörün evresinin genel sağkalım üzerinde etkili oldukları görüldü ($p<0.05$). (Tablo 16 ve 17).

Tablo 16. Genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek kategorik faktörlerin Kaplan Meier analiziyle incelenmesi.

	Olgu sayısı	Sağkalım Hızları %			Ortalama süresi (%95 Aralığı)	yaşam Güven Rank	Log- Rank	p- değeri
		1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık				
Cinsiyet							0,001	0,970
<i>Erkek</i>	49	91,8	72,4	72,4	56,2 (48,4-64,0)			
<i>Kadın</i>	17	81,3	71,1	71,1	54,2 (40,9-67,5)			
T Evresi							2,078	0,354
<i>T2</i>	16	93,8	93,8	-	51,5 (43,2-59,9)			
<i>T3</i>	27	92,3	70,2	70,2	53,8 (43,2-64,4)			
<i>T4</i>	23	82,6	62,6	62,6	50,5 (38,4-62,5)			
N Evresi							10,618	<0,001
<i>N0</i>	30	96,7	91,6	91,6	67,6 (61,8-73,5)			
<i>N+</i>	36	82,9	54,4	54,4	39,7 (31,1-48,3)			
Diseksiyon							0,673	0,412
<i>D1</i>	14	85,7	85,7	85,7	62,3 (49,8-74,7)			
<i>D2</i>	52	90,2	68,2	68,2	53,0 (45,4-60,5)			
Borman							4,121	0,249
<i>Tip I</i>	6	100,0	100,0	-	-			
<i>Tip II</i>	23	90,9	81,8	81,8	51,6 (43,2-60,0)			
<i>Tip III</i>	33	87,9	61,9	61,9	51,4 (41,0-61,9)			
<i>Tip IV</i>	4	75,0	50,0	-	28,2 (9,7-46,8)			
Genel	66	89,2	71,8	71,8	55,9 (49,1-62,8)	-	-	-

Tablo 17. Genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek kategorik faktörlerin Kaplan Meier analiziyle incelenmesi - devamı .

Değişkenler	Olgu sayısı	Sağkalım Hızları %			Ortalama yaşam süresi (%95 Güven Aralığı)	Log-Rank	p-değeri
		1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
Lauren						4,896	0,027
<i>Diffüz</i>	12	75,0	45,7	45,7	38,4 (22,9-53,8)		
<i>İntestinal</i>	54	92,5	78,5	78,5	59,6 (52,7-66,6)		
WHO						6,209	0,045
<i>Az^a</i>	21	81,0	54,7	54,7	42,8 (31,3-54,2)		
<i>Orta</i>	34	90,9	75,4	75,4	57,8 (48,5-67,1)		
<i>İyi^a</i>	11	100	100	-	-		
Anjiyo lenf inv.						4,543	0,033
<i>Negatif</i>	34	94,1	83,6	83,6	62,7 (55,1-70,2)		
<i>Pozitif</i>	32	83,9	58,3	58,3	47,1 (36,2-57,9)		
Evre						13,329	0,020
<i>1B^b</i>	11	90,9	90,9	-	53,0 (43,7-62,3)		
<i>2A^c</i>	12	100,0	85,7	85,7	63,6 (53,7-73,4)		
<i>2B^d</i>	15	93,3	86,2	86,2	63,4 (52,2-74,5)		
<i>3A</i>	9	88,9	66,7	-	39,1 (26,2-52,0)		
<i>3B</i>	7	100,0	55,6	-	33,8 (19,7-48,0)		
<i>3C^{b,c,d}</i>	12	66,7	33,3	33,3	30,5 (16,3-44,7)		
Genel	66	89,2	71,8	71,8	55,9 (49,1-62,8)	-	-

a: Az diferansiye grup ile iyi diferansiye grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,026), b: Evre 1B grubu ile Evre 3C grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,021), c: Evre 2A grubu ile Evre 3C grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,006), d: Evre 2B grubu ile Evre 3C grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,017).

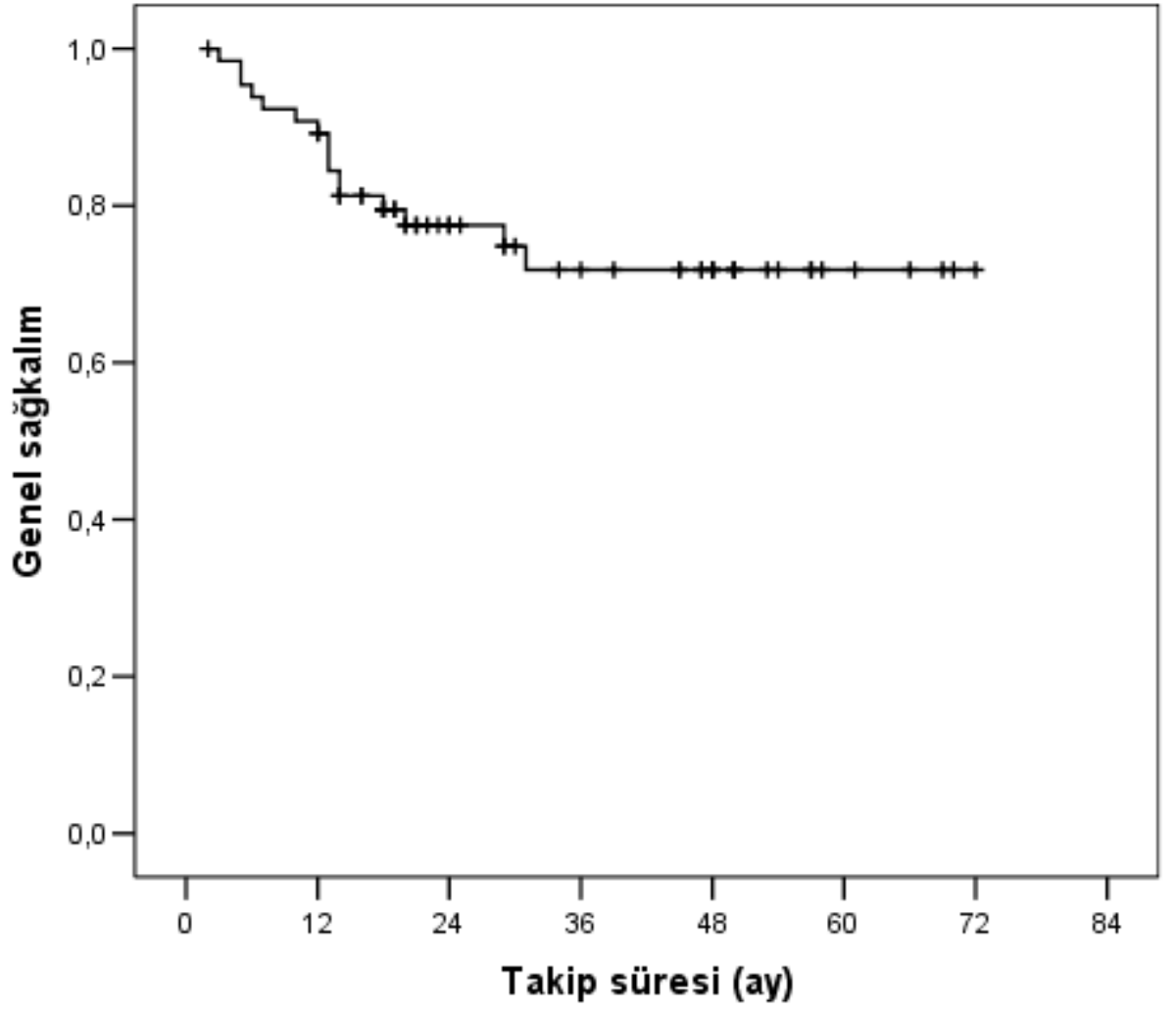
Çalışmaya alınan hastalardaki 1,3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları değerlendirildiğinde uPA, uPAR ve PAI-1 pozitifliği olan hastaların daha az yaşadığı tespit edildmesine rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Markerlerin genel sağkalım üzerine etkilerinin Kaplan Meier analiziyle incelenmesi.

Değişkenler	Olgu sayısı	Sağkalım Hızları %			Ortalama yaşam süresi (%95 Aralığı)	Log-Güven Rank	p-değeri
		1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
UPA						0,208	0,649
Negatif	29	89,7	74,7	74,7	57,6 (47,3-67,8)		
Pozitif	37	88,9	69,7	69,7	53,4 (44,6-62,1)		
UPAR						0,111	0,739
Negatif	26	88,5	73,4	73,4	56,9 (46,4-67,4)		
Pozitif	40	89,7	71,1	71,1	54,0 (45,4-62,6)		
PAI-1						0,008	0,928
Negatif	24	87,5	71,6	71,6	52,8 (41,6-63,9)		
Pozitif	42	90,2	69,7	69,7	55,5 (46,6-64,4)		
Genel	66	89,2	71,8	71,8	55,9 (49,1-62,8)	-	-

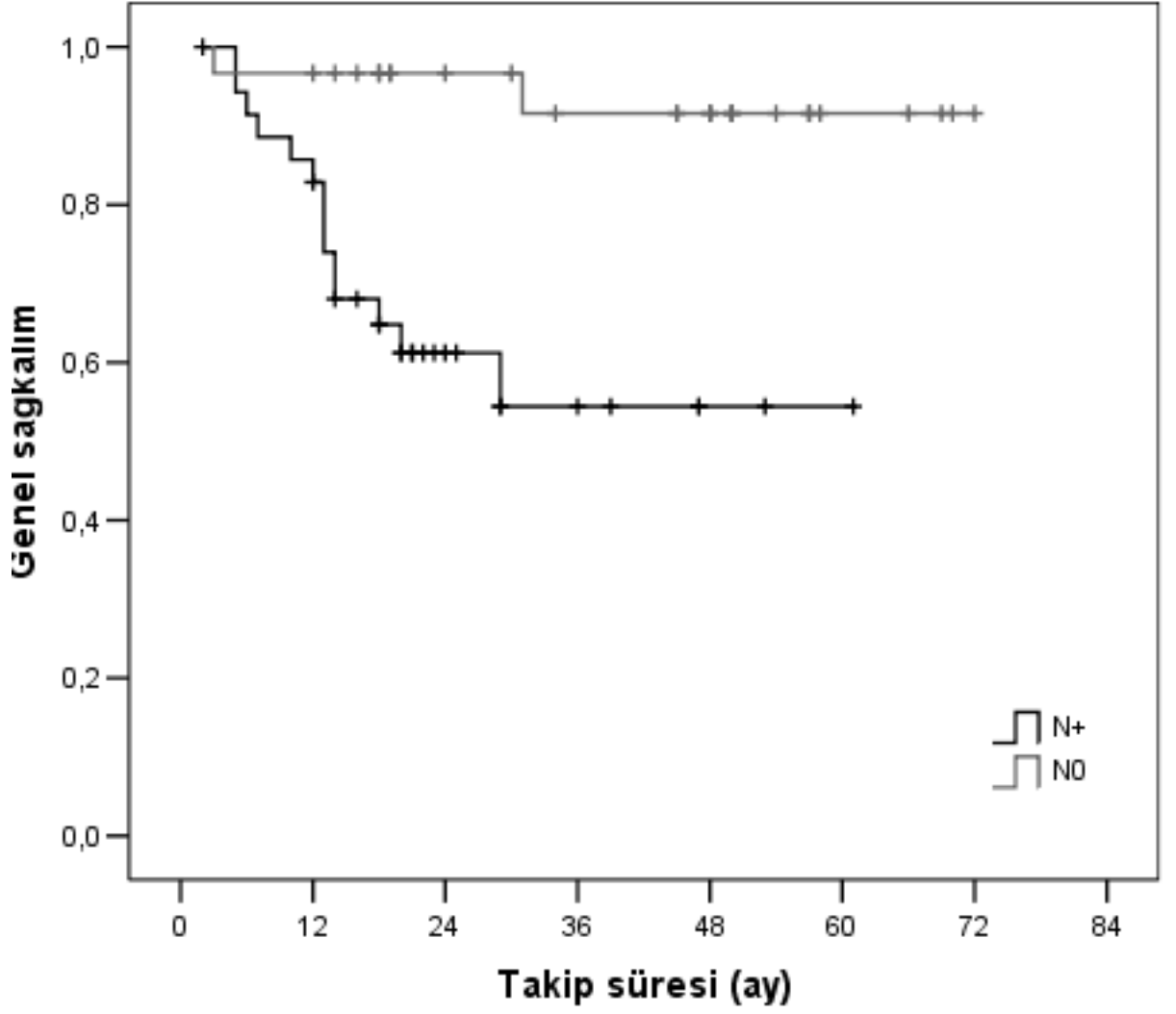
Çalışmaya alınan hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranları %71.8 idi
(Grafik 1).

Grafik 1. 5 Yıllık genel Sağkalım grafiği.



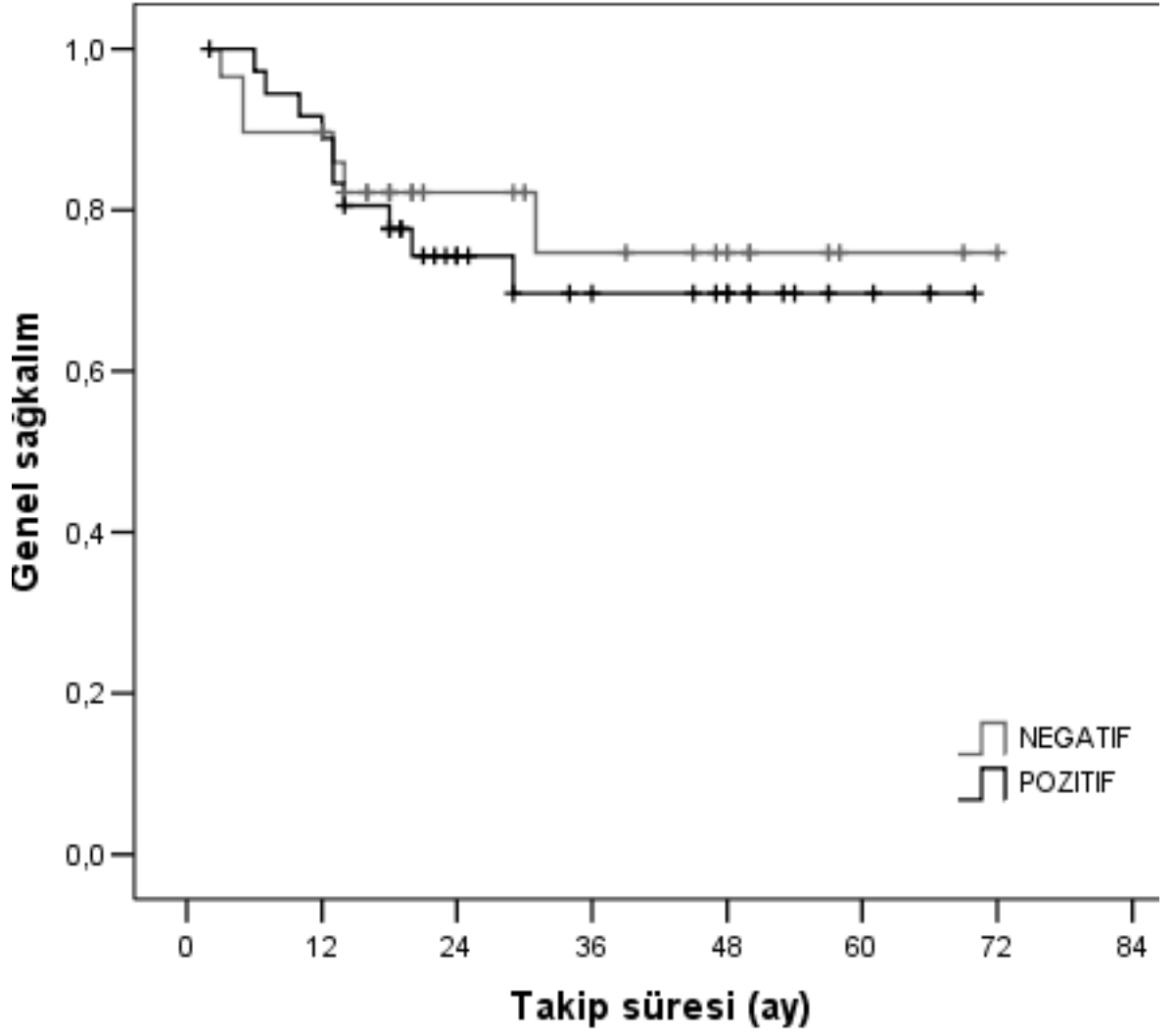
Hastalardaki metastatik lenf nodu pozitifliğinin sağkalımda etkili olduğu gözlemlendi (Grafik 2).

Grafik 2: Metastatik LN'nin genel sağkalım üzerine etkisi.



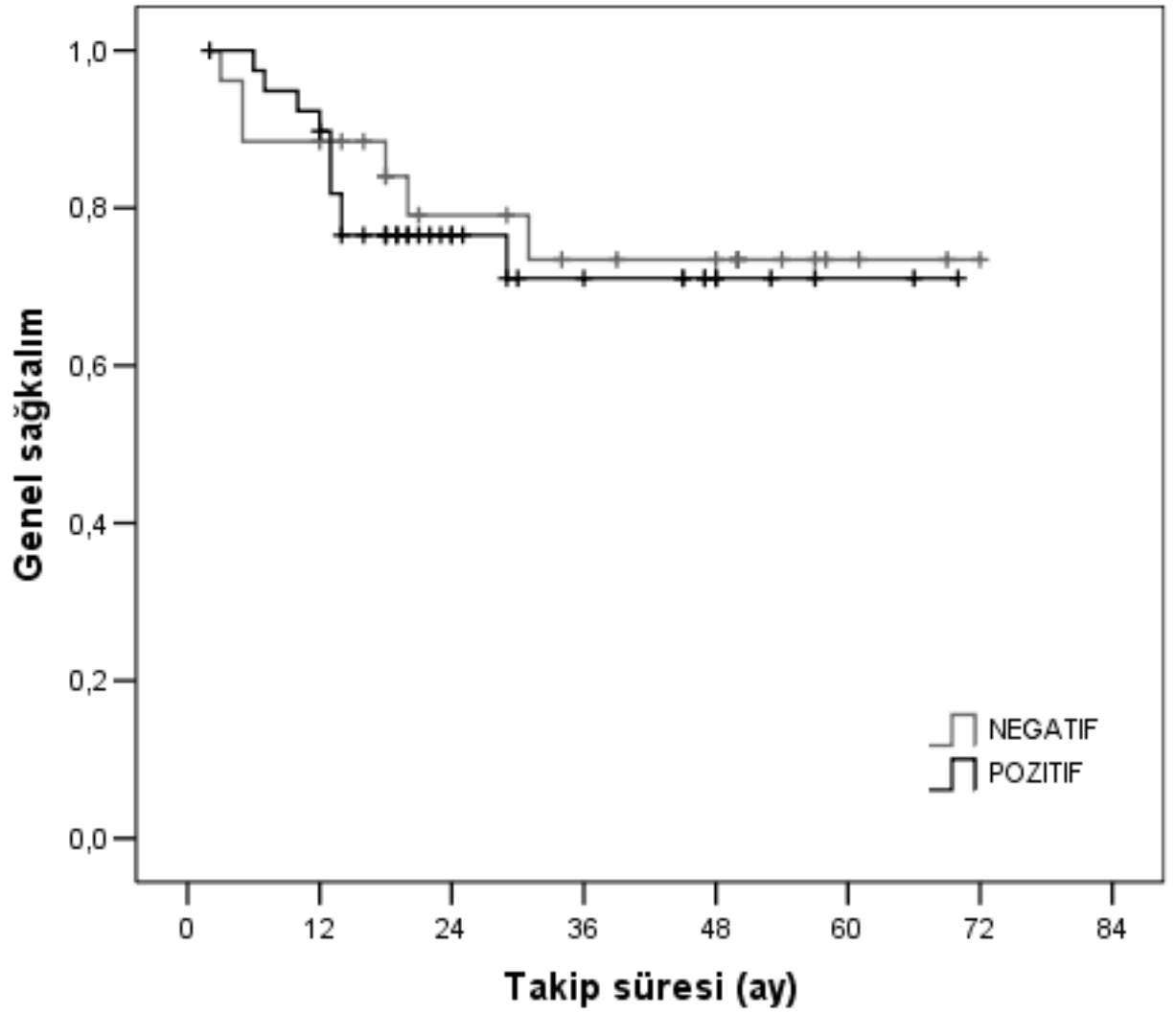
uPA pozitifliğinin genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha etkili olduğu gözlendi (Grafik 3).

Grafik 3. uPA Pozitifliğinin genel sağkalım üzerine etkisi.



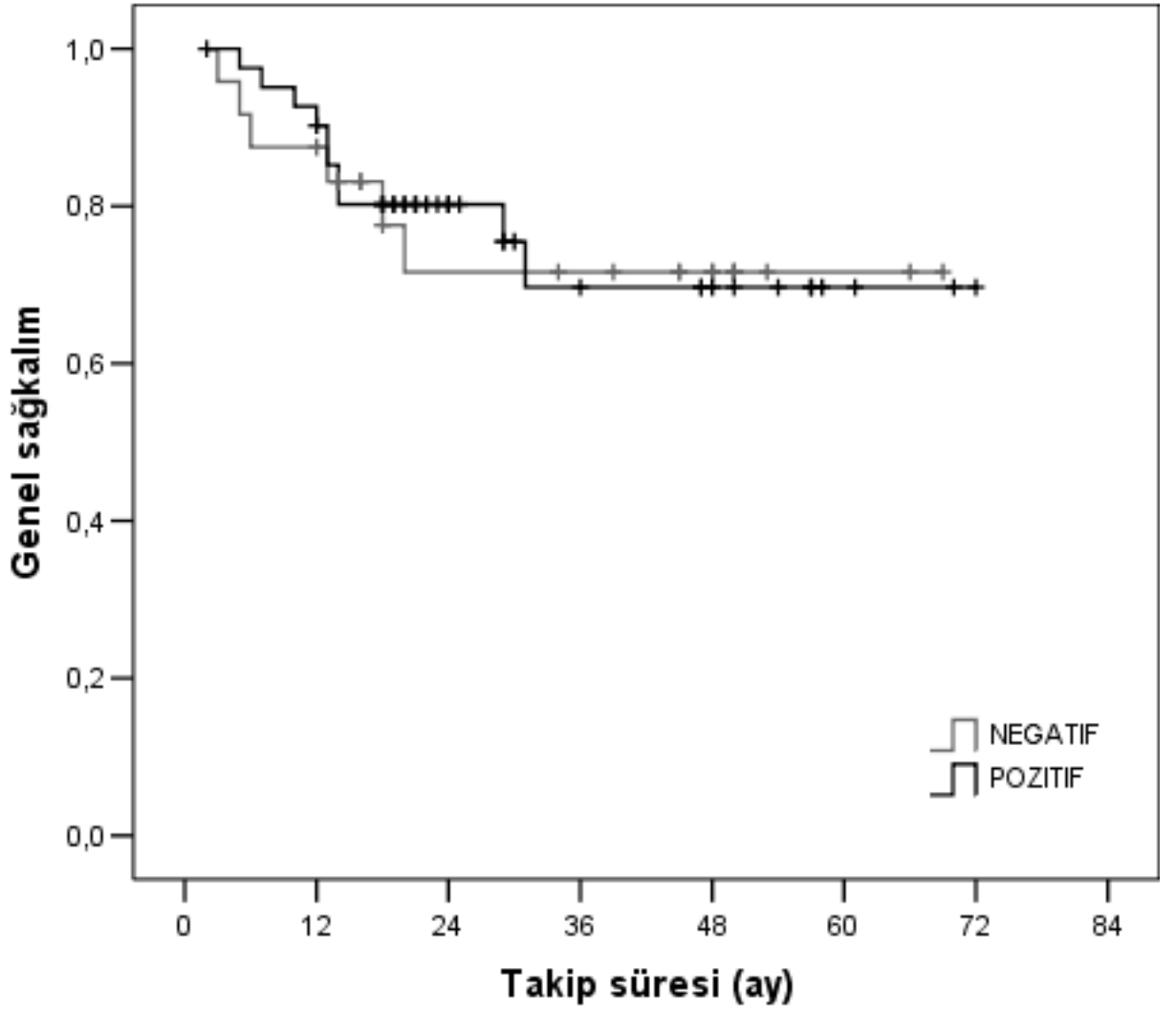
uPAR pozitifliğinin genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha etkili olduğu gözlemlendi (Grafik 4).

Grafik 4. uPAR pozitifliğinin genel sağkalım üzerine etkisi.



PAI-1 pozitifliğinin genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha etkili olduğu gözlendi (Grafik 5).

Gafik 5. PAI-1pozitifliğinin genel sağkalım üzerine etkisi.



4. TARTIŞMA

Mide kanseri insidansında son yıllarda azalma olmasına rağmen hala en önemli mortalite nedenlerinden biri olarak devam etmektedir. Akciğer kanseri ölümlerinden sonra kanser nedeniyle ölümlerde 2. sıradadır (182,183,184,185,186). Küratif yapılan rezeksiyonlara rağmen hala rekürrens oranları %60 civarındadır. Rekürrenste en etkili faktörlerden biri tanının genellikle geç konulmasıdır. Rekürrenslerin %70'i cerrahiden sonraki ilk 2 yıl içinde olmaktadır (187, 188).

LN metastazı mide kanserli hastalarda en önemli prognostik kriterdir. Erken mide kanseri ile lokal ileri mide kanseri karşılaştırıldığında prognoz üzerinde daha etkili olan lenf nodu metastazının olup olmamasıdır. Lenf nodu metastazının rekürrens üzerinde de önemli etkileri bulunmaktadır (189, 190,191,192,193,194). Lokal kontrolü sağlamadaki yetersizlik, yetersiz lenf bezi diseksiyonu ile ilişkili görülmektedir. Japonya'da radikal lenf bezi diseksiyonu tedavinin önemli bölümüdür. Yapılan retrospektif çalışmalarda sağ kalım ile D2 radikal lenfadenektomi arasında korelasyon olduğu ve sağkalımda bağımsız faktör olduğu bildirilmiştir. D2 lenfadenektomi, küratif rezeksiyonlarda morbidite ve mortalitede belirgin artış olmaksızın, sağkalımı olumlu şekilde arttırmaktadır. D2 lenfadenektomili gastrektomilerde, morbidite Japon çalışmalarında %2-3 olarak bildirilmiştir. Batı kaynaklı çalışmalarda ise D2 lenf bezi diseksiyonunun yararlı etkileri, Japon çalışmaları ile çelişkiler göstermektedir (195). Daha yüksek morbidite ve mortalite (%10) oranları bildirilmektedir. Bununla birlikte son yıllarda batı kaynaklı uzman merkezlerde yapılan çalışmalarda da Japon çalışmalarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Günümüzde yapılan Japonya ve diğer ülkelere ait randomize olmayan çalışmalarda, D2 diseksiyonların

sağkalımda etkili olduğu kuvvetle desteklenmektedir (91).

LN metastazının yanında tümörün duvarda derinliğine yayılımı belirleyen T'de prognozda etkilidir. Özellikle seroza pozitifliğinde peritoneal yayılım veya peritoneal rekürrens son derece önemlidir (196).

Lauren sınıflamasının prognostik önemi hala tartışmalıdır. Diffüz, intestinal ve ara tip olarak 3 gruba ayrılır. Bir çok çalışmada hem prognozda hem de rezeksiyon sınırının genişliğinin belirlenmesinde belirleyici bir faktördür (197). Kullanılan sınıflamaların farklılığına bağlı olarak histolojik tip ile prognoz arasındaki ilişki değişiklik gösterebilmektedir. Lauren sınıflamasına göre intestinal tip tümörler diffüz tipe oranla daha iyi prognozludurlar. İyi diferansiye tümörlerin az diferansiye tümörlere nazaran prognozları daha iyidir. Son yayınlarda ise UICC histopatolojik gradelemenin yaşam süresini etkilemekten ziyade rezektabiliteyi etkilediği bildirilmektedir (81,82).

Lokal ileri gastrik kanserlerde Borrmann tarafından tariflenen sınıflama sistemi dünya genelinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle tip III ve IV tümörlerde seroza pozitifliği ve lenf nodu metastaz oranı son derece yüksektir (198).

Tümör hücresinin invazyonu ve metastazında multifaktöryel bir süreç rol alır. Bu süreç bir çok basamaktan oluşur. Bu basamaklar; primer tümörden malign hücrenin ayrılması, çevre dokuya invazyon, lenfatik dokuya penetrasyon, kan damarlarına penetrasyon, dolaşıma penetrasyon ve tümör hücrelerinin uzak organlara taşınması vb. den oluşur. Bu yeniden şekillenme süreci hücreler tarafından salınan proteolitik enzimler ve bu enzimlerin inhibitörleri ile gerçekleştirilir. Tümörögenезis, tümör invazyonu ve metastazda plazminojen aktivatörlerinin rolü bir çok çalışmada ortaya konulmuştur. Tümör invazyonu ve

metastazda proteolitik mekanizmalar ana faktör olarak bilinir (199). Tümördeki bu proteolitik enzimlerin varlığı plazminojenin plazmine dönüşümüne neden olur. Bu dönüşüm hem direkt olarak laminin ve fibrin gibi ECM komponentlerinin yıkımına hemde prokollajenazlardan kollajenazları aktive ederek matrikste kollajenin yıkımına neden olurlar.

Model sistemlerinden geniş bilgiler uPA sisteminin kanser invazyonunda ve metastazında anahtar bir rol oynadığını gösterdi (92,93). uPA'nın ECM'nin yıkılmasını kataliz ederek kanser yayılımına aracılık ettiğine, böylece malign hücrelerin lokal olarak invazyonuna ve ardından uzak alanlara yayılmasına izin verdiğine inanılmaktaydı. Yeni veriler, uPA sisteminin kanserde daha geniş bir rol oynadığını ve hastalığın çok sayıda evresinin ve progresyon ve oluşumunda yer aldığını belirtmektedir (93). Örneğin, ECM yıkılmasının bir sonucu olarak invazyon ve metastaza aracılık etmesinin yanında, uPA'nın hücre proliferasyonunu ve göçünü artırdığı ve hücre adezyonunu düzenlediği gösterildi. ECM degradasyonuna aracılık edilmesi, hücre göçünün uyarılması ve hücre adezyonunun kontrolü invazyon ve metastazda özellikle önemlidir.

Plazmin-plazminojen sistemi (PP sistemi) birçok fizyolojik fonksiyonlarda rol alır. uPA, uPAR ve PAI-1 hücre migrasyonu, hücrenin proliferasyonu ve dokunun yeniden şekillenmesinde önemli görevler üstlenirler. PP sistem bir çok hastalığın patogenezinin sorumludur. Kanserde ise tümör gelişimi, tümörün büyümesi, tümörün invazyonu ve metastazın yanında angiogenezis ve fibrozistede son derece etkilidirler (200).

uPA bir çok hayvan modelinde kanser invazyonu ve metastazının anlaşılmasında kullanılmıştır. Serin proteaz gibi uPA antikorlarının ortama ilave edilmesi sonucunda kanser progresyonunda azalmalar gözlenmiştir. Diğer bir

çalışmada ise uPA azlığında akciğer ve lenf nodu metastazında azalmalar tespit edilmiştir (93).

Çeşitli çalışmalarda artmış uPA üretiminin gastrik kanserlerde agresif hastalık lehine olduğu gösterildi (173). En geniş çalışmalardan birinde (n=203), uPA sadece tüm popülasyonda değil ayrıca LN pozitif düşük infiltrasyon evreli hastalıkta (pT1/T2) ve diffüz, miks tip karsinomada da prognostikti (10). Bu popülasyonda, uPA LN negatif alt grupta prognostik değildir.

PAI-1'in mide kanserinde salınımı artmaktadır. uPAR'da olduğu gibi mide kanser hücrelerinde PAI-1 ekspresyonunun fazlalığı lenfatik ve venöz invazyonun yanında LN metastazı ile yakın derecede ilişkili bulunmuştur. Mide kanserinde PAI-1'in yüksekliği invazyon derinliği ile korele olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar özellikle PAI-1 yüksekliği olan mide kanserlerinde çevre dokulara invazyon sıklığında artış tespit edilmiştir (201,202 ,203).

Mide kanserinde, 180 hastada hastalıksız sağkalım PAI-1 ve katepsin-D tarafından bağımsız olarak belirlendi ve PAI-1'in fazla üretimi çok kötü prognozlu bir alt hasta grubu tanımladı (175). Birbirini izleyen prospektif bir çalışmada 203 mide kanseri hastasına (ortalama takip süresi 42 ay) cerrahi tedavi edilebilirlik, pT evresi, pN evresi, PAI-1 yanı sıra c-erB-2 küratif rezeke hastaların toplam sağkalımı için bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur .(176) Ayrıca, PAI-1 mide kanserli 101 hastada tümör boyutu, LN tutulumu, farklılaşma ve vasküler invazyonla korelasyon göstermekteydi (177). Tersine, immünohistokimyasal değerlendirilen spesmenlerdeki uPA ve PAI-1, uPA düzeyleriyle pT ve pN, dereceleme, tümör invazyon derinliği, UICC sınıflandırması ve Lauren sınıflandırmasıyla istatistiksel anlamlı birlikteliği olmayan 105 mide kanseri hastasından alındı, PAI-1 ekspresyonu da pT, pN ve M

kategorisi veya dereceleme ile istatistiksel anlamlı korelasyon sergilemedi, ama UICC sınıflandırması PAI-1 ile anlamlı derecede koreleydi (178).

Bunları bir araya getirince, PAI-1 ve mide kanseri hakkındaki veriler yeterince net değildir ve PAI-1 ve klinik sonuçlar arasındaki korelasyonun sonucunu onaylamak için çok çeşitlidir.

Normal hücre üzerinde çok az bulunan uPAR, genellikle kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunur. Özellikle bugüne kadar yapılan çalışmalarda kolon ve meme kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunduğu tespit edilmiştir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda mide kanseri hücrelerinde de uPAR; uPAR-mRNA ve immünohistokimyasal boyama yöntemleriyle gösterilmiştir. Özellikle uPAR düzeyinin fazla olması kötü prognoz ile yakın ilişkili bulunmuştur. Diğer bir çalışmada ise uPAR yüksekliği ile lenfatik ve venöz invazyonun yanısıra LN metastaz oranıda yüksek olarak bulunmuştur. Vasküler penetrasyonun uPAR ile ilişkili bulunması uzak organ metastazı olmayan hastalarda sonraki dönemlerde metastazların gelişebileceğinin tahmin edilmesi ve buna göre önlem alınması açısından anlamlı olabilir (201,202,203,204,205,206, 207,208,209).

Bu çalışmada amacımız PP sisteminin tümör dokusunda ekspresyonunu ortaya koyarak tümörün invaziv parametreleri ile bu sistemin ilişkisini daha net olarak açıklayabilmektir. Tümörlerin erken tanısı, tanısı konulmuş tümörlerin takip parametreleri ve patoloji raporlarına göre alacağı tedavi protokollerinin şekillendirilmesinde PP sisteminin yerinin olabileceği bazı çalışmalarla desteklenmiştir. Bizde bu çalışmada mide kanserli hastalarda bu parametrelerin tümörün tedavisinin ve takibinin şekillenmesinde ne kadar yararlı olabileceğini değerlendirmeyi amaçladık.

Bu çalışmada tümör dokusunda yapılan immünohistokimyasal boyama yöntemleri ile spesmenlerin %56.1'inde uPA pozitif iken, %60.6'sında uPAR pozitif olarak bulundu. PAI-1 değerlendirildiğinde %63.6 hastada pozitif boyanma tespit edildi. Sonuçlar değerlendirildiğinde kanser hücrelerinde uPA, uPAR ve PAI-1 parametrelerinin yeterli oranda eksprese olduğu görüldü. Kanser hücrelerindeki boyanma oranlarının literatürle benzer olduğu gözlemlendi (199).

T evrelerine göre uPA, uPAR ve PAI-1 sonuçları değerlendirildiğinde; dokuda uPA düzeylerinin T evresi arttıkça daha yüksek olduğu tespit edildi. uPA düzeyleri ile tümörün invazyon derinliği arasında ciddi bir korelasyon olduğu gözlemlendi. uPA negative olgulara göre uPA pozitif olgularda invazyon derinliği belirgin olarak yüksek bulundu. Özellikle tedavi öncesi duvar invazyon derinliğinin tam olarak ortaya konulamadığı olgularda uPA ekspresyon düzeyinin değerlendirilmesi bu hastaların tedavi öncesinde daha doğru bir şekilde evrelenmesine olanak sağlayabilir. Dokuda uPAR düzeyleri ise T evresi ile artış göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dokuda PAI-1 düzeylerinin değerlendirilmesinde ise PAI-1 düzeyleri T evresi ile artış göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde de ortaya konulduğu üzere özellikle PAI-1 yüksekliği invazyon derinliği ile ilişkilidir. Bu çalışmada da özellikle T4 olan olgularda PAI-1 pozitifliği; T2 ve T3 PAI-1 pozitifliği olan olgulara göre yüksek olarak tespit edildi. PAI-1 kanser hücresinde çift yönlü hareket eder. Hücre yüzey ekspresyonunu ve uPA-uPAR ilişkisini etkileyerek invazyonu ve metastazı inhibe edebilir. Aynı zamanda tümörün progresyonunu da arttırabilmektedir. Bu progresyonda artış tümör hücresi için angiogenesis ve invazyonun hızlanması PAI-1 varlığında daha hızlı bir şekilde gerçekleşir (210).

LN metastazı gözönünde bulundurulduğunda özellikle *uPAR* düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gözlemlendi. *uPA* ve *PAI-1* parametreleride lenf nodu metastazının olduğu olgularda oldukça yüksek olmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuçlar irdelendiğinde *uPA*, *uPAR* ve *PAI-1* parametrelerinin pozitif olduğu yetersiz LN diseksiyonu yapılan olgularda *uPA* ve *PAI-1* yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı olmamasına LN diseksiyonunun yetersiz yapılmasının neden olabileceği düşünüldü.

Lauren sınıflamasına göre *uPA*, *uPAR* ve *PAI-1* sonuçları değerlendirildiğinde; her üç parametrede de yükseklik gözlemlendi. *uPA* ve *uPAR* özellikle diffüz tipte daha yüksek bulunurken, *PAI-1* ise intestinal tipte daha yüksek olarak bulundu.

Borrmann sınıflamasına göre *uPA*, *uPAR* ve *PAI-1* sonuçları değerlendirildiğinde; dokuda *uPA* düzeylerinin Bormann sınıflamasına göre Tip IV olan hastalarda daha yüksek olduğu tespit edildi. Dokuda *uPAR* düzeylerinin ise Bormann sınıflamasına göre Tip IV olan hastalarda daha yüksek oranda pozitif olduğu gözlemlendi ($p=0.106$). Dokuda *PAI-1* düzeylerinin değerlendirilmesinde ise *PAI-1* pozitif olan hastaların Bormann sınıflamasına göre Tip II'de daha yoğun olduğu görüldü.

uPA düzeylerinin pozitif olduğu hastalardaki tümörlerin daha çok az derecede diferansiye tümörler olduğu gözlemlendi. *uPAR* düzeylerinin ise daha çok iyi derecede diferansiye olan tümörlerde pozitif olduğu görüldü. *PAI-1* pozitifliği ise orta derecede diferansiye olan tümörlerde daha yüksek olarak bulundu.

uPA düzeylerinin pozitif olduğu hastalarda anjiyolenfatik invazyon oranları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.044$). *uPAR* ve *PAI-1* pozitifliği olan hastalarda anjiyolenfatik invazyon oranlarının daha yüksek olduğu fakat bu

yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. Bu parametrelerdeki pozitifliğin anjiyolenfatik invazyon varlığında dikkate alınması gerektiği gözlemlendi. LN metastazı veya lokoregional nükste bu parametrelerin kullanılabileceği ve tedavi seçiminde yararlı olabileceği düşünüldü.

Uygun LN diseksiyonu yapılan hastalarda *uPA*, *uPAR* ve *PAI-1* pozitifliği daha yüksek idi. Yeterli LN diseksiyonu ile doğru evreleme, uygun tedavi ve daha uzun sağkalım süresi sağlanabileceği literatürde geniş olarak verilmektedir (211). Bizim çalışmamızda da bu parametrelerin daha yüksek oranda pozitif olduğu olgularda yeterli LN diseksiyonunun gerekliliği ortaya konuldu.

Bu çalışmada *uPA*, *uPAR* ve *PAI-1* pozitifliği ile LN pozitifliğinin yanısıra Lauren sınıflamasının, tümörün diferansiyasyon derecesinin, anjiyolenfatik invazyonun ve tümörün evresinin ilişkili olduğu görüldü. Bunun sonucu olarakta kanda veya endoskopik olarak alınan dokuda *uPA*, *uPAR* ve *PAI-1* pozitifliği veya yüksekliğinin hastalara uygulanan tedavi seçeneklerinin düzenlenmesi veya uygulanan tedavinin takibinde önemli olduğu düşünüldü.

Bu çalışmada küratif rezeksiyon yapılan mide kanserlerinde LN pozitifliği, Lauren sınıflaması, tümörün diferansiyasyon derecesi ve anjiyolenfatik invazyon parametreleri olumlu bile olsa *uPA*, *uPAR* ve *PAI-1* pozitifliğinin dikkate alınması gerekliliği ortaya konuldu. Örneğin LN metastazı olmayan küratif cerrahi yapılmış bir hastada *uPA*, *uPAR* ve *PAI-1* pozitifliğinde LN metastazı varmış veya anjiyolenfatik invazyon varmış gibi tedavi seçiminin yapılması gerekliliği ortaya konuldu. Bu sayede küratif rezeksiyon yapıldığı düşünülen hastalardaki lokoregional veya uzak metastazların bu parametrelere göre yönlendirilebilecek tedavi seçenekleri ile önlenebileceği düşünüldü.

Bizim çalışmada 1, 3 ve 5 yıllık genel sağ kalım uygun olarak % 89,2 ; 71,8 ve 71,8'dir. Değerlendirme yapıldığında kaybedilen hastalar yaklaşık ilk 2 sene içerisinde olmuştur ve son iki senede kaybedilen hasta olmamıştır ki burada da bir çok hasta 5 yıllık yaşam süresini doldurmamıştır. Bizim çalışmada sadece genel sağkalım değerlendirilmiştir, hastalıksız sağkalıma bakılamamıştır. Çalışmada değerlendirilen uPA, uPAR ve PAI-1 parametrelerinin tümörün klinikopatolojik özellikleri ile beraber sadece genel sağkalım üzerine etkisine bakılmıştır. Bizim çalışmada bu parametreler tümörün bir çok özellikleri ile ilişkili olup, genel sağkalım üzerine etkisine bakıldığında bu değerler yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlam bulunamamıştır.

Bunun nedeni ise bazı gruplarda yeterli hasta sayısının olmaması, değerlendirilen hastalar içerisinde T1N₀ ve T1N₊ hasta grubunun olmaması, bir çok hastanın 3 ve 5 senelik yaşam süresini tamamlamamış olması, değerlendirme sırasında sadece genel sağkalıma bakılmış olması, preparatların boyanması değerlendirildiği zaman uPA, uPAR ve PAI-1'n boyanma oranının ve şiddetinin dikkate alınmaması (oranından ve şiddetinden asılı olmayarak boyanan preparatlar pozitif hiç boyanmayan preparatlar ise negatif olarak kabul edildi.) gibi faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada üzerinde duralan parametrelerle beraber prognozu etkileyecek perinöral invazyon, tümör boyutu, eş zamanlı ek organ rezeksiyonu (splenektomi, distal pankreatektomi, kolektomi v.s.), postoperative dönemde ortaya çıkan erken ve geç komplikasyonlar, hastaya ait diğer morbit faktörler dikkate alınarak kompleks şekilde değerlendirmelidir.

Meme kanseri üzerine yapılmış bir çok çalışmada LN negatif hastalarda uPA ve PAI-1 değerlerine göre hastalar yüksek ve düşük riskli gruplara ayrılarak bir grup hastada gereksiz adjuvant kemoterapiden kaçınılmaktadır (212,213,214).

Buradan yola çıkılarak ileride daha geniş hasta serileri ile ve çok merkezli çalışmalar yapılarak bu markerlerin mide kanserleri üzerinde de etkisi daha detaylı araştırılmasına ihtiyaç vardır. Özellikle ileride erken evre lenf nodu negatif mide kanserli hastalarda tümörün klinik ve patolojik özellikleri ile beraber bu parametrelere bakılarak gereksiz adjuvan kemoterapilerden ve daha agresif cerrahi tedavilerden kaçınılması mümkündür.

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda R0 rezeksiyon yapılan mide kanserli hastalarda uPA , uPAR ve PAİ-1 ile yapılan immunhistokimyasal boyama ile bu markerlerin prognoz ve genel sağkalım üzerine etkisini değerlendirmek için tümör evresi histolojik tipi ve diferansiasyon derecesi, anjiyolenfatik invazyon ve metastatik lenf nodu gibi prognostik faktörler beraber değerlendirildi. Tedavinin planlanmasında bu prognostik faktörlerin değerlendirilmesi en önemli unsurdur.

Bizim çalışmada dokuda immunhistokimyasal boyama ile uPA , uPAR ve PAİ-1 değerleri yüksek bulunmasına rağmen yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda uPA , uPAR ve PAİ-1'in sağkalım ve prognoz üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yapılan değerlendirmelerde uPA, uPAR ve PAİ-1 tümörün klinikopatolojik özellikleri ile ilişkileri mevcut olup bir çok literatür bilgisi ile uyumlu olmaktadır ki tedavinin planlanmasında ve şekillendirilmesinde bunların beraber değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir.

Bu markerlerin kliniğe girmesi ve rutin olarak kullanılabilmesi için daha fazla hastanın dahil olduğu randomize multidisipliner çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR:

1. National Cancer Institute. Cancer statistics 2007. www.cancer.gov.
2. Hanai A. Progress report of the Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan. Figures on Cancer in Japan. Tokyo: Foundation of Promotion of Cancer Research; 1995. p.40-1.
3. Fidler I. J, Gersten, D. M, & Hart I. R. (1978). The biology of cancer invasion and metastasis. *Advances in cancer research*, 28, 149-250.
4. Dass K, Ahmad A, Azmi AS, Sarkar SH, Saekar FH. Evolving role of uPA/Upar system in human cancers. *Cancer Treat Rev* 2008;34:122–136.
5. Dano K, Andreasen P. A, Grondahl-Hansen J, Kristensen P, Nielsen L. S, & Skriver L.(1985). Plasminogen activators, tissue degradation, and cancer. *Advances in cancer research*, 44, 139-266.
6. Hart D. A. (1992). Dysregulation of plasminogen activators in cancer—potential role in invasion, metastasis and as a prognostic indicator. *Fibrinolysis*, 6, 11-15.
7. Schultz R. M., Yu H., & Zhang J. Y. (1992). The role of urokinase and urokinase inhibitor in tumour cell metastasis. *Fibrinolysis*, 6, 23-29.
8. Del Vecchio S., Stoppelli M. P., Carriero M. V., Fonti R., Massa O., Li P. Y., et al. (1993). Human urokinase receptor concentration in malignant and benign breast tumors by in vitro quantitative autoradiography: comparison with urokinase levels. *Cancer research*, 53(13), 3198-3206.
9. Delbaldo C., Cunningham, M., Vassalli J. D., & Sappino A. P. (1995). Plasmin-catalyzed proteolysis in colorectal neoplasia. *Cancer research*, 55(20), 4688-4695.

10. Heiss M, Babic M, Allgayer H, Gruetzner KU, Jauch K-W, Loehrs U, et al. Tumor-associated proteolysis: new functional risk factors in gastric cancer defined by the urokinase-type plasminogen activator system. *J Clin Oncol* 1995;13:2084– 93.
11. Blasi F., Vassalli J. D., & Dano K. (1987). Urokinase-type plasminogen activator: proenzyme, receptor, and inhibitors. *The Journal of Cell Biology*, 104(4), 801-804.
12. Heussen C., & Dowdle E. B. (1980). Electrophoretic analysis of plasminogen activators in polyacrylamide gels containing sodium dodecyl sulfate and copolymerized substrates. *Analytical biochemistry*, 102(1), 196-202.
13. Jin L., Nakajima M., & Nicolson G. L. (1990). Immunochemical localization of heparanase in mouse and human melanomas. *International journal of cancer*, 45(6), 1088-1095.
14. Liotta L. A., Thorgeirsson U. P., & Garbisa S. Role of collagenases in tumor cell invasion. *Cancer and Metastasis Reviews*, 1982; 1(4), 277-288.
15. Duffy M. J. (1993). Urokinase-type plasminogen activator and malignancy. *Fibrinolysis*, 7(5), 295-302.
16. Kobayashi Hiroshi, et al. "Effects of membrane-associated cathepsin B on the activation of receptor-bound prourokinase and subsequent invasion of reconstituted basement membranes." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 1178.1 (1993): 55-62.
17. Saksela O., & Rifkin D. B. (1988). Cell-associated plasminogen activation: regulation and physiological functions. *Annual review of cell biology*, 4(1), 93-120.

18. Vaheri A., Stephens R. W., Salonen E. M., Pöllänen J., & Tapiovaara H. (1990). Plasminogen activation at the cell surface-matrix interface. *Cell Differentiation and Development*, 32(3), 255-262.
19. Waltz D. A., & Chapman H. A. (1994). Reversible cellular adhesion to vitronectin linked to urokinase receptor occupancy. *Journal of Biological Chemistry*, 269(20), 14746-14750.
20. Wei Y., Waltz D. A., Rao N., Drummond R. J., Rosenberg S., & Chapman H. A. (1994). Identification of the urokinase receptor as an adhesion receptor for vitronectin. *Journal of Biological Chemistry*, 269(51), 32380-32388.
21. Deng G., Curriden S. A., Wang S., Rosenberg S., & Loskutoff D. J. (1996). Is plasminogen activator inhibitor-1 the molecular switch that governs urokinase receptor-mediated cell adhesion and release?. *The Journal of Cell Biology*, 134(6), 1563-1571.
22. Waltz D. A., Natkin L. R., Fujita R. M., Wei Y., & Chapman H. A. (1997). Plasmin and plasminogen activator inhibitor type 1 promote cellular motility by regulating the interaction between the urokinase receptor and vitronectin. *Journal of Clinical Investigation*, 100(1), 58.
23. Wei Y., Lukashev M., Simon D. I., & Bodary S. C. (1996). Regulation of integrin function by the urokinase receptor. *Science*, 273(5281), 1551.
24. Kitagawa Y. and Dempsey DT. Mide: Brunicardi CF, Andersen KD, Billiar RT, Dunn LD, Hunter GJ, Pollock ER, editors Schwartz principles of surgery 10th edition Pres,2015;1035-1098. (Türkçe)

25. Williams PL, Bannister L, Berry MM, Collins P, et al. Gray's Anatomy. In: Collins P. Embryology and Development. Thirty Eighth Edition, New York: Churchill Livingstone Inc. 1995;181-185
26. Cecilia P. Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text, Third Edition. 2008;135-269.
27. Owen DA. Histology for Pathologist. Second Edition, edited by Stephen S Sternberg. 1997;481-493.
28. Michael HR, Gordon IK, Wojciech P. Histology A Text and Atlas, Fourth Edition. 2003;480-490.
29. Skandalakis LJ, Colborn GL. Mide. Skandalakis JE. Surgical Anatomy. 2008; 689-788 .(Türkçe)
30. Türkiye Sağlık İstatistikleri. Türk Tabipleri Birliği Yayınları Birinci Baskı 2005;60-61.
31. Şengelen M. Türkiye’de kanser istatistikleri. Kanser Epidemiyolojisi Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, 2002.
32. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer 2002;38:99-166.
33. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe. Ann Oncol 2005;16:3481-48.
34. Kinet J. The role of migrant population in studies of selected cancer sites. J. Chronic Dis. 1997;23:305.
35. Rosenwaike T. Cancer mortality among. Puerto Rican-born residents in New York City. Am. J. Epidemiol. 1984;119:177.

36. Qiu JL, Chen K, Wang XB, Wang JY, et al. A case-control study on the relationship between nutrition and gastric cancer in islanders. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2004;25(6):487-91.
37. Graham S, Haughey B, Marshall J, et al. Diet in epidemiology of gastric cancer. *Nutr. Cancer* 1990;13:19.
38. Palli D. Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. *J gastroenterol* 2000;35:84-89.
39. Keighley MRB, Youngs D, Poxon V, et al. Intra-gastric N-nitrosation is unlikely to be responsible for gastric cancer developing after operations for duodenal ulcer. *Gut* 1984;25:238-45.
40. Kang SK, Burnett CA, Freund E, et al. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures. *Am J Ind Med* 1997;31:713-718.
41. Botterweck A., Van den Brandt P. Vitamins carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma: Results from a prospective study after 6,3 years of follow-up. *cancer* 2002;88:737-748
42. Faggiona F, Partenen T, Kogevinas M, et al. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. *IARC Scientific Publications* 1997;38:65-176.
43. Aird I, Bentall HH, Roberts JAF. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Br. Med. J* 1991;1:1170.
44. Juan R, Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, New York, Elsevier, 10th Edition, Volume one, 2011: 627-635.

45. Fenoglio P, Stanley RH, Lauri AA, et al. Gastric carcinoma, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, Lyon, IARC Press, 2000: 39-52.
46. Vinay K, Abul KA, Nelson F, Richard NM, Basic Pathology, Çeviri: Uğur Ç, Robins Temel Patoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2008: 598-600.
47. Siewert JR, Höfler H, Sendler A, Bekker K, Fink U, Molls M et al. Gastric Cancer, Current Problems in Surgery, 1997; 34: 847-873.
48. Mary BT, Mia MG, Marilie DG, The Epidemiology of Gastric Cancer, Seminars in Radiation Oncology, 2002; 12(2): 111-127.
49. American Cancer Society, Stomach cancer detailed guide, Atlanta, American Cancer Society, 2012.
50. Correa P, Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention, Cancer Res. 1992; 52: 6735-6740.
51. Zhang C, Yamada N, Wu YL, et al. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. World J.Gastroenterol 2005;14:791-96.
52. Kokkola A, Sjoblom S, Haapiainen R, et al. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumors in patients with pernicious anaemia: A prospective follow-up study. Scand J gastroenterol 1998;33:88-92.
53. Komorowski RA, Caya JG. Hyperplastic gastropath: Clinicopathologic correlation. Am J Surg Pathol 1991;15:577-85.
54. Orłowska J, Jaroszk D, Pachlewski J, et al. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. Am J gastroenterol 1995;90:2152-9.

55. Morais DJ, Yamanaka A, et al. Gastric polyps: a retrospective analysis of 26,000 digestive endoscopies. *Arg Gastroenterol* 2007;44:14-17.
56. Von Holstein C. S. Long-term prognosis after partial gastrectomy for gastroduodenal ulcer. *World journal of surgery*. 2000; 24(3), 307-314.
57. Caygill CPJ, Hill MJ, Kirkham JS, Northfield TC. Mortality from gastric cancer following gastric surgery for peptic ulcer. *Lancet* 1986;1:929-931.
58. Meister H, Holubarch CH, Haferkamp O, et al. Gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia versus benign ulcer in stomach and duodenum and gastric carcinoma: A histographical study. *Pathol Res Praet* 1979;164:250-269.
59. Antonioli DA. Precursors of gastric carcinoma: A critical review with a brief description of early gastric cancer. *Hum Pathol* 1994;25:994-1005.
60. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996;335:242-49.
61. Arif M, Syed S. Association of *Helicobacter pylori* with carcinoma of stomach. *J Pak Med Assos* 2007;57(7):337-41.
62. Stacey EM, Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Philadelphia Wolters Kluver Lippincott Williams Wilkins, Fifth Edition, Volume two, 2010: 1297-1301.
63. Edge SB, Byrd DR, American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.117.
64. Adachi Y, Oshiro T, Mori M, et al. Tumor Size as a Simple Prognostic Indicator for Gastric Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:1377-40.

65. Bueno S, Marcilla G, Flores P, et al. Prognostic Factors in a Series of 297 Patients With Gastric Adenocarcinoma Undergoing Surgical Resection. *Br J Surg* 1998;85:255-60.
66. Allgayer H, Heiss M, Schildberg W. Prognostic Factors in Gastric Cancer. *Br J Surg* 1997;84:1651-64.
67. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK. Cancer Statistics Review. National Cancer Institute 1992;23:1-9.
68. Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age. *Br J Cancer* 1992;65:417-420.
69. Maguire A, Porta M, Sanz-Anquela JM, et al. Sex as a Prognostic factor in gastric Cancer. *Eur J. Cancer* 1996;32:1303-9.
70. Sanchez BF, Coarcia M, Perez FD. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. *Br J. Surg* 1998;85:255-60.
71. Lo SS, Kuo HS, Wu CW, et al. Poorer Prognosis in Young Patients With Gastric Cancer? *Hepatogastroenterology* 1999;46:2690-3.
72. Teruo E, Yasuo T, Motoo Y, et al. Gastric Cancer in Young Patients. *American College of Surgeons* 1999;188:22-26.
73. Kabat GC, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control* 1993;4:123-32.
74. Lagergren I, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.

75. Brown LM, Swanson C, Gridley G, Swanson GM, et al. Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. *J Natl Cancer Inst* 1995;4:85-92.
76. Harrison JD, Fielding J. Prognostic Factors for Gastric Cancer influencing Clinical Practice. *World J Surg* 1995;19:496-500.
77. Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: Pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. *J Clin oncol* 1997;15:2015-2021.
78. Miettinen M, Blay JY, Sobin LH. Mesenchymal tumors of the stomach. In: Hamilton RS, Aaltonen LA. WHO classification tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press 2000;62-66.
79. Pacelli F, Papa V, Caprino P, et al. Proximal Compared With Distal Gastric Cancer: Multivariate Analysis of Prognostic Factors. *Am Surg* 2001;67:667-703.
80. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, et al. Is Tumor Size a Prognostic Indicator for gastric Carcinoma? *Anticancer Res* 2002;22:3673-7.
81. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K et al. Regional Lymph Node Metastasis as a Predictor of Peritoneal Carcinomatosis in Patients With Borrmann Type IV Gastric Carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:434-7.
82. Salvon-Harman IC, Cady B, Nikulasson S, et al. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Arch Surg* 1994;129:381-9
83. Inoue K, Nakane Y, Michiura T, et al. Histopathological grading does not affect survival after RO surgery for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:633-36.
84. Woo LS, Kim DY, Kim YJ, et al. Clinicopathologic features of mucinous gastric carcinoma. *Dig Surg* 2002;19:286-90.

85. Samson PS, Escovidal LA, Yrastorza S, et al. Re-study of Gastric Cancer: Analysis of Outcome. *Worl J Surg* 2002;26:428-33.
86. Maehara Y, Oshiro T, Baba H, Ohno S, et al. Lymphatic ivasion and potential for tumor growth and metastasis in patients with gastric cancer. *Surgery* 1995;117:380-5.
87. Tanaka A, Wataname T, Okino K, et al. Perineural invasion and predictor of recurrence of gastric cancer. *Canser* 1994;73(3):550-55.
88. Shen KH, Wu CW, Lo SS, et al. Factors Correlated With Number of Metastatic Lymph Nodes in Gastric Cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94:104-8.
89. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, et al. Outcome of Ratio of Lymph Node Metastasis in Gastric Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:775-84.
90. Bozetti F. Principles of Surgery Radicality in the Treatment of Gastric Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;10:833-54.
91. Wu CY, Chen JT, Chen GH, et al. Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer: a Clinicopathological Analysis. *Hepatogastroenterolog* 2004;491:465-8.
92. Andreasen PA, Kjoller L, Christensen L, Duffy MJ. The urokinase-type plasminogen activator system in cancer metastasis: a review. *Int J Cancer* 1997; 72: 1 – 22.
93. Duffy MJ. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 39 – 49.
94. Carmeliet P, Moons L, Lijnen R, Baes M, Lemaitre V, Tipping P, et al. Urokinase-generated plasmin activates matrix metalloproteinase during aneurysm formation. *Nat Gen* 1997; 17: 439 – 44.

95. Rifkin DB. Cross-talk among proteases and matrix in the control of growth factor action. *Fibrinolysis Proteolysis* 1997;11:3 – 9.
96. Paschos KA, Canovas D, Bird NC. Enzymatic function of multiple origins regulates the progression of colorectal cancer and the development of metastases. *Hippokratia* 2009;13:23–31.
97. Preissner KT, Kanse SM, May AE. Urokinase receptor: a molecular organizer in cellular communication. *Curr Opin Cell Biol* 2000;12:621–8.
98. Ploug M, Gardsvoll H, Jørgensen TJ, Lønborg Hansen L, Danø K. Structural analysis of the interaction between urokinase-type plasminogen activator and its receptor: a potential target for anti-invasive cancer therapy. *Biochem Soc Trans* 2002;30:177–83.
99. Laufs S, Schumacher J, Allgayer H. Urokinase-receptor (u-PAR): an essential player in multiple games of cancer. *Cell Cycle* 2006;5:1760–71.
100. Llinas P, Le Du MH, Gardsvoll H, Dano K, Ploug M, Gilquin B, et al. Crystal structure of the human urokinase plasminogen activator receptor bound to an antagonist peptide. *EMBO J* 2005;24:1655–63.
101. Blasi F, Sidenius N. The urokinase receptor: focused cell surface proteolysis, cell adhesion and signaling. *FEBS Lett* 2010;584:1923–30.
102. Ngo JC, Jiang L, Lin Z, Yuan C, Chen Z, Zhang X, et al. Structural basis for therapeutic intervention of uPA/uPAR system. *Curr Drug Targets* 2011;12:1729–43.
103. Duffy MJ, Duggan C. The urokinase plasminogen activator system: a rich source of tumour markers for the individualised management of
Clinical Biochemistry 37 (2004) 541–548.

104. Silverman GA, Bird PI, Carrell RW, et al. The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins. *J Biol Chem* 2001; 276:33293 – 6.
105. Nykjaer A, Petersen CM, Moller B, et al. Purified alpha2-macroglobulin receptor/LDL receptor-related protein binds plasminogen activator inhibitor type-1 complex. Evidence that the alpha2-macroglobulin receptor mediates cellular degradation of urokinase receptor-bound complexes. *J Biol Chem* 1992;267:14543 – 6.
106. Kruithof EKO, Baker MS, Bunn CL. Biological and clinical aspects of plasminogen activator inhibitor type 2. *Blood* 1995;86:4007 – 24.
107. Zhou HM, Bolon I, Nichols A, et al. Overexpression of plasminogen activator inhibitor type 2 in basal keratinocytes enhances papilloma formation in transgenic mice. *Cancer Res* 2002;61: 970 – 6.
108. Binder BR, Mihaly J. The plasminogen activator inhibitor "paradox" in cancer. *Immunology Letters* 118 (2008) 116–124.
109. Fisher JL, Mackie PS, Howard ML, Zhou H, Choong PF. The expression of the urokinase plasminogen activator system in metastatic murine osteosarcoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:1654–60.
110. Sidenius N, Blasi F. The urokinase plasminogen activator system in cancer: recent advances and implication for prognosis and therapy. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22:205–22.
111. Farias-Eisner R, Vician L, Silver A, Reddy S, Rabbani SA, Herschman HR. The urokinase plasminogen activator receptor (UPAR) is preferentially induced by nerve growth factor in PC12 pheochromocytoma

- cells and is required for NGF-driven differentiation. *J Neurosci* 2000;20:230–9.
112. Mondino A, Blasi F. uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology. *Trends Immunol* 2004;25:450–5.
 113. Gutova M, Najbauer J, Gevorgyan A, Metz MZ, Weng Y, Shih CC, et al. Identification of uPAR-positive chemoresistant cells in small cell lung cancer. *Plos One* 2007;2:e243.
 114. Hollas W, Blasi F, Boyd D. Role of the urokinase receptor in facilitating extracellular matrix invasion by cultured colon cancer. *Cancer Res* 1991;51:3690–5.
 115. Duffy MJ, Urokinase plasminogen activator, its inhibitor. PAI-1, as prognostic markers in breast cancer: from pilot to level 1 evidence studies. *Clin Chem* 2002;48:1194–7.
 116. Tang L., & Han X. The urokinase plasminogen activator system in breast cancer invasion and metastasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, (2013). 67(2), 179-182.
 117. Duffy MJ. Do proteases play a role in cancer invasion and metastasis? *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:583 – 9.
 118. Duffy MJ, Maguire TM, McDermott EW, O'Higgins N. Urokinase plasminogen activator: a prognostic marker in multiple types of cancer. *J Surg Oncol* 1999;71:130 – 5.
 119. Schmitt M, Harbeck N, Thomssen C, Wilhelm O, Magdolen V, Reuning U, et al. Clinical impact of the plasminogen activation system in tumor invasion and metastasis: prognostic relevance and target for therapy. *Thromb Haemostasis* 1997;78:285 – 96.

120. Janicke F, et al. For the German Chemo No Study Group. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:913 – 20.
121. Look MP, van Putten WLJ, Duffy MJ, et al. Pooled analysis of prognostic impact of tumor biological factors uPA and PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:116 – 28.
122. Hayes D, Bast RC, Desch CE, Fritsche H, Kemeny NE, Jessup JM, et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1456 – 66.
123. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1601 – 8.
124. National Institute of Health Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:979 – 89.
125. Foekens JA, Buessecker F, Peters HA, Krainick U, van Putten WLJ, Look M, et al. Plasminogen activator inhibitor-2: prognostic relevance in 1012 patients with primary breast cancer. *Cancer Res* 1995;55:1423 – 7.
126. Duggan C, Kennedy S, Kramer MD, et al. Plasminogen activator inhibitor type 2 in breast cancer. *Br J Cancer* 1997;76:622 – 7.
127. Duggan C, Maguire T, McDermott E, O'Higgins N, Fennelly JJ, Duffy MJ. Urokinase plasminogen activator and urokinase plasminogen activator receptor in breast cancer. *Int J Cancer* 1995;61: 597 – 600.

128. Grondahl-Hansen J, Peters HA, van Putten WLJ, Look M, Pappot H, Ronne E, et al. Prognostic significance of the receptor for urokinase type plasminogen activator in breast cancer. *Clin Cancer Res* 1995;1: 1079 – 87.
129. Riisbro R, Christensen IJ, Pironen T, et al. Prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor in serum and cytosol of tumor tissue from patients with primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8: 1132.
130. Bauer TW, Liu W, Fan F, Camp ER, Yang A, Somcio RJ, et al. Targeting of urokinase plasminogen activator receptor in human pancreatic carcinoma cells inhibits c-Met- and insulinlike growth factor-I receptor-mediated migration and invasion and orthotopic tumor growth in mice. *Cancer Res* 2005;65(17):7775–81.
131. Nielsen A, Scarlett CJ, Samra JS, Gill A, Li Y, Allen BJ, et al. Significant overexpression of urokinase-type plasminogen activator in pancreatic adenocarcinoma using real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(2):256–63.
132. Harvey SR, Hurd TC, Markus G, Martinick MI, Penetrante RM, Tan D, et al. Evaluation of urinary plasminogen activator, its receptor, matrix metalloproteinase-9, and von Willebrand factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9(13):4935–43.
133. Romer J, Pyke C, Lund LR, Ralfkiaer E, Dano K. Cancer cell expression of urokinase-type plasminogen activator receptor mRNA in squamous cell carcinomas of the skin. *J Invest Dermatol* 2001;116(3):353–8.

134. Ragno P, Montuori N, Covelli B, Hoyer-Hansen G, Rossi G. Differential expression of a truncated form of the urokinase-type plasminogen-activator receptor in normal and tumor thyroid cells. *Cancer Res* 1998;58(6):1315–9.
135. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2007. www.cancer.org.
136. Scherrer A, Wohlwend A, Kruithof EK, Vassalli JD, Sappino AP. Plasminogen activation in human acute leukaemias. *Br J Haematol* 1999;105(4):920–7.
137. Aref S, El-Sherbiny M, Mabed M, Menessy A, El-Refaei M. Urokinase plasminogen activator receptor and soluble matrix metalloproteinase-9 in acute myeloid leukemia patients: a possible relation to disease invasion. *Hematology* 2003;8(6):385–9.
138. Graf M, Reif S, Hecht K, Pelka-Fleischer R, Pfister K, Schmetzer H. High expression of urokinase plasminogen activator receptor (UPA-R) in acute myeloid leukemia (AML) is associated with worse prognosis. *Am J Hematol* 2005;79(1):26–35.
139. Kono S, Rao JS, Bruner JM, Sawaya R. Immunohistochemical localization of plasminogen activator inhibitor type 1 in human brain tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:256–62.
140. Muracciole X, Romain S, Dufour H, Palmari J, Chinot O, Ouafik L, et al. PAI-1 and EGFR expression in adult glioma tumors: toward a molecular prognostic classification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:592–8.
141. Sandstrom M, Johansson M, Sandstrom J, Bergenheim AT, Henriksson R. Expression of the proteolytic factors, tPA and uPA, PAI-1 and VEGF during malignant glioma progression. *Int J Dev Neurosci* 1999;17:473–81.

142. Hjortland GO, Bjornland K, Pettersen S, Garman-Vik SS, Emilsen E, Nesland JM, et al. Modulation of glioma cell invasion and motility by adenoviral gene transfer of PAI-1. *Clin Exp Metastasis* 2003;20:301–9.
143. Levicar N, Nuttall RK, Lah TT. Proteases in brain tumour progression. *Acta Neurochir (Wien)* 2003;145:825–38.
144. Kuhn W, Schmalfeldt B, Reuning U, Pache L, Berger U, Ulm K, et al. Prognostic significance of urokinase (uPA) and its inhibitor PAI-1 for survival in advanced ovarian carcinoma stage FIGO IIIc. *Br J Cancer* 1999;79:1746–51.
145. Konecny G, Untch M, Pihan A, Kimmig R, Gropp M, Stieber P, et al. Association of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor with disease progression and prognosis in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7: 1743–9.
146. Chambers SK, Ivins CM, Carcangiu ML. Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent poor prognostic factor for survival in advanced stage epithelial ovarian cancer patients. *Int J Cancer* 1998;79:449–54.
147. Tecimer C, Doering DL, Goldsmith LJ, Meyer JS, Abdulhay G, Wittliff JL. Clinical relevance of urokinase-type plasminogen activator, its receptor and inhibitor type 1 in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:372–81.
148. Speiser P, Mayerhofer K, Kucera E, Roch G, Mittelbock M, Gitsch G, et al. pS2 and PAI-1 in ovarian cancer: correlation to pathohistological parameters. *Anticancer Res* 1997;17:679–83.
149. Schmalfeldt B, Prechtel D, Harting K, Spathe K, Rutke S, Konik E, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases (MMP)-2, MMP-9, and

- the urokinasetype plasminogen activator is associated with progression from benign to advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:2396–404.
150. Memarzadeh S, Kozak KR, Chang L, Natarajan S, Shintaku P, Reddy ST, et al. Urokinase plasminogen activator receptor: Prognostic biomarker for endometrial cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(16):10647–52.
 151. Kobayashi H, Fujishiro S, Terao T. Impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor type 1 on prognosis in cervical cancer of the uterus. *Cancer Res* 1994;54(24):6539–48.
 152. Hofmann R, Lehmer A, Buresch M, Hartung R, Ulm K. Clinical relevance of urokinase plasminogen activator, its receptor, and its inhibitor in patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 1996;78:487–92.
 153. Ohba K, Miyata Y, Kanda S, Koga S, Hayashi T, Kanetake H. Expression of urokinase-type plasminogen activator, urokinase-type plasminogen activator receptor and plasminogen activator inhibitors in patients with renal cell carcinoma: correlation with tumor associated macrophage and prognosis. *J Urol* 2005;174:461–5.
 154. Chautard D, Dalifard I, Chassevent A, Guyetant S, Daver A, Vielle B, et al. Prognostic value of uPA, PAI-1, and DNA content in adult renal cell carcinoma. *Urology* 2004;63:1055–60.
 155. Kirchheimer J, Binder BR. Localization and immunological characterization of plasminogen activators in human prostate tissue. *Haemostasis* 1983;13:358–62.

156. Kirchheimer J, Koller A, Binder BR. Isolation and characterization of plasminogen activators from hyperplastic and malignant prostate tissue. *Biochim Biophys Acta* 1984;797:256–65.
157. Plas E, Carroll VA, Jilch R, Mihaly J, Vesely M, Ulrich W, et al. Analysis of fibrinolytic proteins in relation to DNA ploidy in prostate cancer. *Int J Cancer* 1998;78:320–5.
158. Plas E, Carroll VA, Jilch R, Simak R, Mihaly J, Melchior S, et al. Variations of components of the plasminogen activation system with the cell cycle in benign prostate tissue and prostate cancer. *Cytometry* 2001;46:184–9.
159. Jankun J, Aleem AM, Specht Z, Keck RW, Lysiak-Szydlowska W, Selman SH, et al. PAI-1 induces cell detachment, downregulates nucleophosmin (B23) and fortilin (TCTP) in LnCAP prostate cancer cells. *Int J Mol Med* 2007;20:11–20.
160. Soff GA, Sanderowitz J, Gately S, Verrusio E, Weiss I, Brem S, et al. Expression of plasminogen activator inhibitor type 1 by human prostate carcinoma cells inhibits primary tumor growth, tumor-associated angiogenesis, and metastasis to lung and liver in an athymic mouse model. *J Clin Invest* 1995;96:2593–600.
161. Usher PA, Thomsen OF, Iversen P, Johnsen M, Brunner N, Hoyer-Hansen G, et al. Expression of urokinase plasminogen activator, its receptor and type-1 inhibitor in malignant and benign prostate tissue. *Int J Cancer* 2005;113:870–80.

162. Skelly M, Troy A, Duffy MJ, et al. Urokinase-type plasminogen activator in colorectal cancer: relationship with clinicopathological features and patient outcome. *Clin Cancer Res* 1997;3:1837–40.
163. Mulcahy H, Duffy MJ, Gibbons D, et al. Urokinase-type plasminogen activator and outcome in Dukes' B colorectal cancer. *Lancet* 1994;344:583– 4.
164. Ganesh S, Sier CFM, Heerding MM, Griffioen G, Lamers C, Verspaget H. Urokinase receptor and colorectal cancer survival. *Lancet* 1994;344:401– 2.
165. Yang JL, Seetoo D, Wang Y, Ranson M, Berney CR, Ham JM, et al. Urokinase-type plasminogen activator and its receptor in colorectal cancer: independent prognostic factors of metastasis and cancer-specific survival and potential therapeutic targets. *Int J Cancer* 2000;89:431– 9.
166. Stephens RW, Nielsen HJ, Christensen IJ, Thorlacius-Ussing O, Sorensen S, Dano K, et al. Plasma urokinase receptor levels in patients with colorectal cancer: relationship to prognosis. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:869– 74.
167. Nielsen HJ, Christensen IJ, Sorensen S, Moesgaard F, Brunner N. Preoperative plasma plasminogen activator inhibitor type-1 and serum C-reactive protein levels in patients with colorectal cancer. The RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Ann Surg Oncol* 2000;7:617–23.
168. Hogdall CK, Christensen IJ, Stephens RW, Sorensen S, Norgaard-Pedersen B, Nielsen HJ. Serum tetranectin is an independent prognostic marker in colorectal cancer and weakly correlated with plasma suPAR, plasma PAI-1 and serum CEA. *APMIS* 2002;110:630–8.

169. Forsti A, Lei H, Tavelin B, Enquist K, Palmqvist R, Altieri A, et al. Polymorphisms in the genes of the urokinase plasminogen activation system in relation to colorectal cancer. *Ann Oncol* 2007;18:1990–4.
170. Berger DH. Plasmin/plasminogen system in colorectal cancer. *World J Surg* 2002;26:767–71.
171. Seetoo DQ, Crowe PJ, Russell PJ, Yang JL. Quantitative expression of protein markers of plasminogen activation system in prognosis of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2003;82:184–93.
172. Baker EA, Leaper DJ. The plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in colorectal cancer: relationship to tumour pathology. *Eur J Cancer* 2003;39:981–8.
173. Nekarda H, Schmitt M, Ulm K, Wenninger A, Vogesang H, Becker K, et al. Prognostic impact of urokinase plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in completely resected gastric cancer. *Cancer Res* 1994;54:2900–7.
174. Cho JY, Chung HC, Noh SH, Roh JK, Min JS, Kim BS. High levels of urokinase-type plasminogen activator is a new prognostic marker in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1997;79:878–83.
175. Heiss MM, Allgayer H, Gruetzner KU, Babic R, Jauch KW, Schildberg FW. Clinical value of extended biologic staging by bone marrow micrometastases and tumor-associated proteases in gastric cancer. *Ann Surg* 1997;226:736–44.
176. Allgayer H, Babic R, Gruetzner KU, Tarabichi A, Schildberg FW, Heiss MM. c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. *J Clin Oncol* 2000;18:2201–9.

177. Kaneko T, Konno H, Baba M, Tanaka T, Nakamura S. Urokinase-type plasminogen activator expression correlates with tumor angiogenesis and poor outcome in gastric cancer. *Cancer Sci* 2003;94:43–9.
178. Luebke T, Baldus SE, Spieker D, Grass G, Bollschweiler E, Schneider PM, et al. Is the urokinase-type plasminogen activator system a reliable prognostic factor in gastric cancer? *Int J Biol Markers* 2006;21:162–9.
179. Torzewski M, Sarbia M, Verreet P, et al. Prognostic significance of urokinase-type plasminogen activator expression in squamous cell carcinomas of the esophagus. *Clin Cancer Res* 1997;3:2263–8.
180. Nekarda H, Schlegel P, Schmitt M, et al. Strong prognostic impact of tumor-associated urokinase-type plasminogen activator in completely resected adenocarcinoma of the esophagus. *Clin Cancer Res* 1998; 4:1755– 63.
181. Applied Survival Analysis: Regression modeling of time to event, D.W.Hosmer Jr,S.Lemeshow, John Wiley&Sons Inc. Purposeful Selection of Covariates. 1999: Chapter 5, Section 5.2, Pages 159-167.
182. Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Negri E, La Vecchia C and Lunet N: Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980-2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer* 50: 1330-1344, 2014.
183. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 .

184. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010; 21: 1323-1360.
185. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
186. Siegel R, Naishadham D and Jemal A: Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 63: 11-30:
187. Buzzoni R, Bajetta E, Di Bartolomeo M, Miceli R, Beretta E, Ferrario E, et al. Pathological features as predictors of recurrence after radical resection of gastric cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 205-209.
188. Xu DZ, Geng QR, Long ZJ, Zhan YQ, Li W, Zhou ZW, et al. Positive lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after d2 resection regardless of the examined number of lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 319-326.
189. Bozzetti F, Bonfanti G, Morabito A, Bufalino R, Menotti V, Andreola S, et al. A multifactorial approach for the prognosis of patients with carcinoma of the stomach after curative resection. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 229-234.
190. Mine M, Majima S, Harada M, Etani S. End results of gastrectomy for gastric cancer: effect of extensive lymph node dissection. *Surgery* 1970; 68: 753-758.
191. Kodama Y, Sugimachi K, Soejima K, Matsusaka T, Inokuchi K. Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach. *World J Surg* 1981; 5: 241-248.

192. Otsuji E, Kuriu Y, Ichikawa D, Okamoto K, Hagiwara A, Yamagishi H. Tumor recurrence and its timing following curative resection of early gastric carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23: 3499-3503.
193. Hokschi B, Müller JM. Surgical management of locoregional recurrence of gastric carcinoma. *Zentralbl Chir* 1999; 124: 1087-1090.
194. Ohgaki M, Toshio T, Akeo H, Yamasaki J, Togawa T. Effect of extensive lymph node dissection on the survival of early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2096-2099.
195. Hartgrink H, van DVJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(11):2069–77.
196. Fukagawa T, Sasako M, Mann GB, Sano T, Katai H, Maruyama K. et al. Immunohistochemically detected micrometastases of the lymph nodes in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 753-760.
197. Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989. *Br J Cancer* 2001; 84: 400-405.
198. Li C, Oh SJ, Kim S, Hyung WJ, Yan M, Zhu ZG et al. Noh SH. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Oncology*. 2009;77(3-4):197-204.
199. Ito H, Yonemura Y, Fujita H, Tsuchihara K, Kawamura T, Nojima N et al. Prognostic relevance of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitors PAI-1 and PAI-2 in gastric cancer. *Virchows Arch*. 1996 Feb;427(5):487-96.

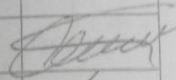
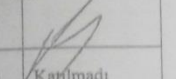
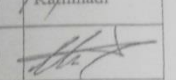
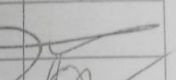
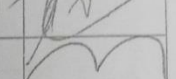
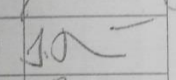
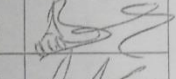
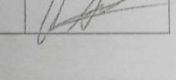
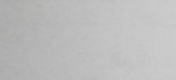
200. McMahon BJ, Kwaan HC. Components of the Plasminogen-Plasmin System as Biologic Markers for Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:145-56.
201. Heiss MM, Babic R, Allgayer H et al. The prognostic impact of the urokinase type plasminogen activator system is associated with tumour differentiation in gastric cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1996; 22: 74-7.
202. Sier CF, Quax PH, Vloedgraven HJ et al. Increased urokinase receptor levels in human gastrointestinal neoplasia and related liver metastases. *Invasion Metastasis* 1993; 13:277-88.
203. Maeda K, Chung YS, Sawada T et al. Combined evaluation of urokinase type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 2 expression in gastric carcinoma. *Znt. J. Oncol.* 1996; 8: 499-503.
204. Noguchitakino M, Endo Y, Yonemura Y, Sasaki T. Relationship between expression of plasminogen activator system and metastatic ability in human cancers. *Znt. J. Oncol.* 1996; 8: 97-105.
205. Park IK, Kim BJ, Goh YJ et al. Co-expression of urokinase type plasminogen activator and its receptor in human gastric-cancer cell lines correlates with their invasiveness and tumorigenicity. *Znt. J. Cancer* 1997; 5: 867-73.
206. Pyke C, Kristensen P, Rafiaer E et al. The plasminogen activation system in human colon cancer: Messenger RNA for the inhibitor PAI-1 is located in endothelial cells in the tumor stroma. *Cancer Res.* 1991; 51: 4067-71.
207. Petersen LC, Lund LR, Nielsen LS. One-chain urokinase type plasminogen activator from human sarcoma cells is a proenzyme with little or no intrinsic activity. *J. Biol. Chem.* 1988; 263: 11 189-95.

208. Pyke C, Ralfkiaer E, Rome E, Hoyer-Hansen G, Kirkeby L, Dano K. Immunohistochemical detection of the receptor for urokinase plasminogen activator in human colon cancer. *Histopathology* 1994; 24: 131-8.
209. Ganesh S, Sier CFM, Heerding MM, Griffioen G, Lamers C, Verspaget H. Urokinase receptor and colorectal cancer survival. *Lancet* 1994;344:401–2.
210. Suh YS, Yu J, Kim BC, Choi B, Han TS, Ahn HS. et al. Overexpression of Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Advanced Gastric Cancer with Aggressive Lymph Node Metastasis.. *Cancer Res Treat.* 2015 Oct;47(4):718-26.
211. Vallbohmer D, Oh DS, Peters JH. The role of lymphadenectomy in the surgical treatment of esophageal and gastric cancer. *Curr Probl Surg.* 2012 Aug;49(8):471-515.
212. Fritz Janicke. *Journal of the National Cancer Institute*, 2001. June 20 Vol. 93, No. 12.
213. Jelisavac-Cosic S, Sirotkovic-Skerlev M, Kulic A, Jakic-Razumovic J, Kovac Z, Vrbanc D. Prognostic significance of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in patients with primary invasive ductal breast carcinoma a 7.5-year follow-up study. *Tumori.* 2011 Jul-Aug;97(4):532-9.
214. De Cremoux P, Grandin L, Diéras V, Savignoni A, Degeorges A, Salmon R et al; Urokinase-type plasminogen activator and plasminogen-activator-inhibitor type 1 predict metastases in good prognosis breast cancer patients. *Breast Cancer Study Group of the Institut Curie. Anticancer Res.* 2009 May;29(5):1475-82.

6. EKLER:

6.1 Etik Kurul Onayı:

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	ACIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara							
	TELEFON	0312 202 69 58							
	FAKS	0312 202 46 73							
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr							
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mide kanseri nedeni ile R0 rezeksiyon yapılan hastalarda Upa, uPAR ve PAI-1 düzeylerinin Sağ kalım ve prognoz üzerine etkisi							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Nusret AKYÜREK							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Genel Cerrahi A.D / G.Ü.T.F							
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları -Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya,mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji kolleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmaları- Uzmanlık Tezi							
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	☒	ÇOK MERKEZLİ	☐	ULUSAL	☒	ULUSLARARASI	☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	17.11.2015	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒							
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐							
	DİĞER	☐							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:	86							
	Toplantı tarihi:	23.11.2015							
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.									
GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr Seza ŞAŞMAZ							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza			
Prof.Dr. Seza ŞAŞMAZ BAŞKAN	Deri ve Ziltrevi Hast. AD.	G.Ü.T.F	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof.Dr. Zeki YILDIRIM BAŞKAN YARD.	Göğüs Hast. AD.	G.Ü.T.F	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Doç.Dr. Tolga Rıfat AYDOĞ RAPORTÖR	Tıbbi Farmakoloji AD.	B.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				

Prof.Dr.İrfan KARAGÖZ ÜYE	Biyomedikal Kalibrasyon ve Araşt. Merkezi Müdürü	G.Ü.M.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Özcan Leman BOYUNAGA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Rukiye Filiz KARADAĞ ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etiği AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Mine Esin OCAKTAN ÜYE	Halk Sağlığı AD.	A.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Y.B.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Murat AKIN ÜYE	Genel Cerrahi A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Mustafa ARSLAN ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Tugba HIRFANOĞLU ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.AD.Ç.Nör. BD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av.Arzu BUZKIRAN KAYA ÜYE	Avukat	G.Ü.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Özlem BOĞOÇLU ÜYE	Sivil Temsilci	G.Ü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

6.2 Tez Tutanağı:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı	
Adı ve Soyadı	MAHİR NASİROV
Baba Adı	ASGAR
Doğum Yeri/Tarihi	28.11.1985/AZERBEYCAN
Diploma Tarihi / Diploma No	19.06.2008/ 008890
Mezun Olduğu Fakülte	AZERBEYCAN TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: "Mide Kanseri RO rezeksiyon yapılan hastalarda
uPA, uPAR ve PAI-1 düzeylerinin sağkalım ve prognoz üzerine etkisi"

Tezi başarılı bulunmuş, uzmanlık tezi olarak
kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof.Dr.Bülent AYTAÇ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE
Tez Danışmanı
Prof.DR.Nusret AKYÜREK
Genel Cerrahi AD öğretim üyesi

ÜYE
Prof.Dr. Gökhan MORAY
Başkent Üniversitesi Hastanesi
Genel Cerrahi AD öğretim üyesi