

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
ADAM17 EKSPRESYONU VE SAĞ KALIM İLE İLİŐKİŐİ**

DR. ÖZGE ÖZGÜN

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

2020

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
ADAM17 EKSPRESYONU VE SAĞ KALIM İLE İLİŐKİŐİ**

DR. ÖZGE ÖZGÜN

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI: PROF.DR. UMUT KEFELİ
KÜGOKAEK/310 BAP 2018/142**

2020

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisasım süresince değerli bilgi birikim ve tecrübelerinden faydalandığım birlikte çalışmaktan onur duyduğum, üzerimde büyük emekleri olan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Saadettin Hülügü ve diğer öğretim üyesi hocalarıma,

Tez seçimi, uygulaması ve yazımı süresince desteğini hissettiren, ve karşılaştığım sıkıntılarda yanımda olan, yardım eden saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Umut Kefeli'ye,

Tezime maddi destek sağlayan Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimine,

Tez uygulama süresince patoloji bölümünde büyük bir özveri ile bana vakit ayıran Doç.Dr.Çiğdem Vural 'a, kendisini tez sürecinde tanıdığım ve desteğini her aşamada aldığım çok değerli arkadaşım Dr.Seda Duman'a,

Asistanlık süresince çok şey paylaştığımız beraberlik ve dostluk içinde birlikte çalıştığımız, çok güzel yıllar geçirdiğimiz Dr.Nilay Erdik, Dr.Ece Tuksal Sevim, Dr.Burçin Gönül İremli, Dr.Çağla Çubuklu Ademoğlu, Dr.Haşim Atakan Erol, Dr.Mikdat Sevim, Dr.Ayşe Belevi, Dr.Özlem Şafak ve diğer asistan, hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan ve bana sonsuz desteklerini hissettiren canım annem ve babam Latife-İsmail Arğan'a, her zaman bir adım önümde olan, fikir ve görüşlerine çok güvendiğim ağabeyim Dr.Onur Arğan'a,

Tüm güzelliklerde ve zorluklarda yanımda olan, hayattaki en büyük destekçim canım eşim Dr.Serhat Özgün'e,

Varlığı ile hayatıma anlam kazandıran güzel kızım Selin Özgün'e

Tüm kalbimle teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Akciğer kanseri epidemiyolojisi	3
2.2 Akciğer kanserinin histopatolojik olarak sınıflandırılması	3
3.AKCIĞER KANSERİNDE EVRELEME	6
3.1 T Faktörü Değerlendirmesi	6
3.2 N Faktörünün Değerlendirilmesi	8
3.3 M Faktörünün Değerlendirilmesi.....	8
4.KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCIĞER KANSERİNİN TEDAVİSİ	10
4.1 Erken Evre veya Lokalize Hastalıkta Tedavi Önerileri	10
4.2 Evre 3 Akciğer Kanseri Tedavi Önerileri	11
4.3 Evre 4 Akciğer Kanseri ve Tedavi Önerileri	12
5.MOLEKÜLER KARAKTERİZASYON	14
6.DİSİNTEGRİN VE METALLOPROTEAZ AİLESİ VE ADAM 17	15
6.1 ADAM'ların etki mekanizması.....	19
6.2 ADAM17 patofizyolojisi	19
6.3 ADAM17 ve kanser ilişkisi	21
7.0 GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
7.1 İstatistiksel Yöntem	27
8.0 BULGULAR	28
9.0 TARTIŞMA.....	42
10.0 SONUÇ.....	45
12.0 ABSTRACT	47
13.0 KAYNAKÇA	48

KISALTMALAR DİZİNİ

- ADAM: Disintegrin ve metalloproteaz
- ADAMTS: Trombospondin motifli disintegrin ve metalloproteaz
- AKt: Protein kinaz B
- ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz
- ATC: Amerikan Toraks Derneği
- BRAF: Proto-onkogen B-Raf
- EGF: Epidermal büyüme faktörü
- EGFR: Epidermal büyüme faktör reseptörü
- ERS:Avrupa Solunum Derneği
- GSK: Genel sağkalım
- Her 2: İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
- IASLC: Uluslararası Akciğer Kanser Araştırma Birliği
- Il-6: İnterlökin 6
- KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
- LDH: Laktat dehidrogenaz
- MAPK: Mitojen aktive edici protein kinaz
- MiRNA: Mikro RNA
- MMP: Metalloproteaz
- NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
- NCCN:Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
- NOTCH 1: Notch homolog 1
- OS: Ortanca sağ kalım
- Pi3K: Fosfoinositid-3 Kinaz
- PD-L1: Programlı ölüm ligadı 1
- PKC: Protein kinaz C
- PSK: Progresyonsuz sağ kalım
- RT: Radyasyon tedavisi
- ROS1: Reseptör tirozin kinaz protoonkogen 1

SBRT: Stereotaktik vücut radyoterapisi

TACE: TNF dönüştürücü enzim

TNF: Tümör nekroz faktör

VATS: Video yardımcı torokoskopi

VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

vWF: Von Willebrand Faktör



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Akciğer epitelyal tümörleri 2015 WHO sınıflaması

Tablo 2: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemine göre T faktörü

Tablo 3: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemine göre T faktörü

Tablo 4: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemine göre T faktörü

Tablo 5: Evre Grupları

Tablo 6: Evre Grupları 2

Tablo 7: ADAM gen ailesi

Tablo 8: ADAMTS gen ailesi

Tablo 9: Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri

Tablo 10: Genel sağkalım için klinikopatolojik faktörlere göre tek değişkenli analiz sonuçları

Tablo 11: Progresyonsuz sağkalım için klinikopatolojik faktörlere göre tek değişkenli analiz sonuçları

Tablo 12: ADAM17 ekspresyon durumu ile klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişki

Tablo 13: GSK ve çok değişkenli analiz sonuçları

Tablo 14: PSK ve çok değişkenli analiz sonuçları

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Hemotoksilen eozin ile boyanış normal akciğer dokusu (x400)

Resim 2: Hemotoksilen eozin ile boyanmış akciğer adenokanser dokusu (x 400)

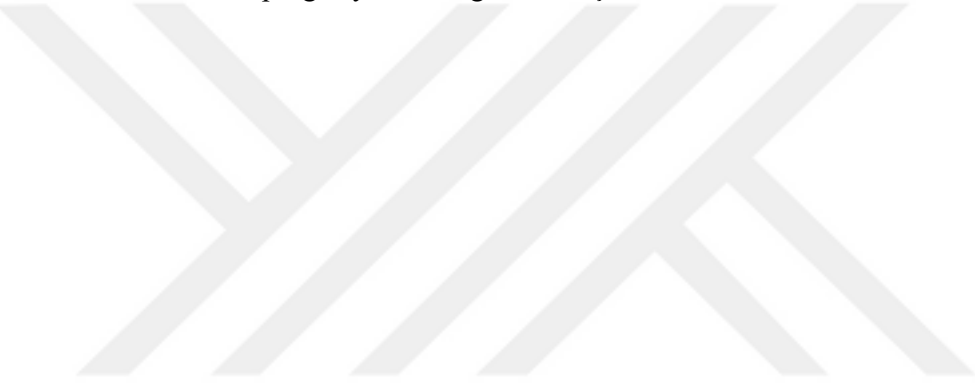
Resim 3: ADAM17 ile boyanma göstermeyen akciğer adenokanser (x200)

Resim 4: ADAM17 ile yoğunluk x yaygınlık skor 3 boyanma (x400), düşük ekspresyon

Resim 5: ADAM17 ile yoğunluk x yaygınlık skor 9 boyanma (x400), yüksek ekspresyon

Resim 6: ADAM 17 genel sağ kalım ilişkisi

Resim 7: ADAM 17 progresyonsuz sağ kalım ilişkisi



1.GİRİŞ

Kanser günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Oldukça sık görülmesi ve mortalitesinin yüksek olması nedeni ile aynı zamanda bir halk sağlığı sorunudur. Tanı olanaklarının gelişmesi ve insanların sağlık kurumlarına ulaşılabilirliğinin artması ile Türkiye’de ve dünyada her yıl daha fazla kanser vakası kayıtlara geçmektedir.

2018 yılında dünya çapında yaklaşık 2.1 milyon hastada akciğer kanseri ortaya çıkmış ve tahmini 1.7 milyon ölüme neden olmuştur. ¹Dünya sağlık örgütünün 2018 verilerine göre erkeklerde en sık görülen kanser %14,5 ile akciğer kanseri ve ölüme en sık sebebiyet veren yine akciğer kanseri olarak raporlanmıştır. Kadınlarda ise en sık görülen meme kanserinden sonra ikinci sırada akciğer kanseridir. Ve ölüme sebebiyet veren ikinci sıradaki kanserdir.²

Akciğer kanserinin tedavisinde kanserin histolojik tipi, mevcut evresi, hastanın performans durumu, eşlik eden hastalıkları göz önüne alınarak kemoterapi, radyoterapi, cerrahi rezeksiyon, kanser dokusunun moleküler analizine göre immunoterapi veya hedefe yönelik tedavilere multidisipliner bir yaklaşımla karar verilmektedir.

Bu çeşit hedef tedavilerin tümör yükünü azaltma, semptomları azaltma ve hastaların hayat kalitesinde dramatik artış sağladığı izlenmiştir.

ADAM17 ise bir disintegrin ve metaloproteaz ailesinin bir üyesi olan ve TNF salınımından sorumlu olan enzimin moleküler klonu olarak bulunmuştur. Bu enzime başlangıçta TNF dönüştürücü enzim yada kısaltmanın baş harfleri kullanılarak TACE(*TNF converting enzim*) adı verilmiştir.³

ADAM17 hemen hemen vücudun tüm hücrelerinde üretilir. Ve bu molekül hücre adezyonu, füzyonu, göçü, membran proteinlerinin değişimi ve proteolizis gibi pek çok hücresele olayda rol almaktadır. Henüz biyokimyasal ve biyolojik fonksiyonlarına dair çalışmalar devam etmektedir ancak birikmiş kanıtlar ADAM’ların malign tümörlerde artmış olan ekspresyonunun kanser patolojisinde rol aldığını göstermektedir.³

Tüm ADAM üyeleri arasında malignitede rolü için en güçlü kanıt ADAM17 ‘ye aittir. Meme, over, böbrek, kolon ve pankreas kanserinde EGFR/PI3K/AKT sinyal yolları önemli biyolojik fenomenlerdir ve bu yolların yönetiminde ADAM 17 önemli bir role sahiptir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde de yüksek oranda eksprese olduğunu ve yüksek oranda eksprese edilen ADAM17'nin, kısa sağ kalım ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir.⁸

Bizde yapmış olduğumuz çalışmada, küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda ADAM17 ekspresyonunun hastalık evresi ve sağ kalım ile ilişkisini, hastalığın teşhisinde veya hastalığın seyrinde prognostik bir belirteç olup olmayacağını incelemeyi hedefledik.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Akciğer kanseri epidemiyolojisi

2018 yılında dünya çapında yaklaşık 2.1 milyon hastada akciğer kanseri ortaya çıkmış ve tahmini 1.7 milyon ölüme neden olmuştur. ¹

Türkiye’de ise Sağlık Bakanlığı 2013 verilerine göre 41.129 akciğer kanseri tanılı hasta sağlık kurumlarına başvurmuş ve Türkiye İstatistik Kurumu ölüm istatistiklerine göre aynı yıl 22.158 akciğer kanseri hastası ölmüştür.¹

Dünya kanser örgütünün verilerine göre erkeklerde %14,5 ile akciğer kanseri ilk sırada, ardından takip eden %13,5 prostat kanseri, %7 mide kanseri, %6,7 nonmelanom cilt kanserleri, %6 karaciğer kanseri olarak raporlanmıştır. En çok ölüme sebebiyet veren ise %22 ile akciğer kanseri, ardından %10,2 karaciğer, %9,5 mide, %6,7 prostat ve %6,6 özefagus kanseri olarak raporlanmıştır.

Kadınlarda ise en sık görülen kanser %24,2 ile meme kanseri, ikinci sırada %8,4 ile akciğer, %6,6 serviks, %6 kolon, %5,1 tiroit kanseri olarak raporlanmıştır. En sık ölüme sebebiyet veren kanserler ise %15 ile ilk sırada meme kanseri, %13,8 ile ikinci sırada akciğer kanseri ve takiben %7,5 ile serviks, %6,5 ile mide ve %6,5 ile kolon kanseri olarak sıralanmaktadır.²

Akciğer kanser sıklığı yıllar içinde önemli ölçüde artış göstermiştir. Dünya çapında 1953 yılında akciğer kanseri erkeklerde kanser sebepli ölümlerin en yaygın sebebi haline gelmiştir. 1985’ den itibaren ise kadınların kanser kaynaklı ölümlerinin önemli bir sebebi haline gelmiştir. Ve akciğer kanserine bağlı ölümlerin artık neredeyse yarısı kadınlarda görülmektedir. ⁹⁻¹³

2.2 Akciğer kanserinin histopatolojik olarak sınıflandırılması

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %95’i küçük hücreli veya küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak sınıflandırılır. Diğer hücre tipleri akciğerde ortaya çıkan malignitelerin %5’ini oluşturur. Bu ayırım uygun evreleme, tedavi ve prognoz için gereklidir.

Uluslararası Akciğer Kanser Araştırma Birliği (IASLC), Amerikan Toraks Derneği (ATC), Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından toplanan multidisipliner bir komite (IASLC/ATS/ERS), ile 2015 yılında akciğer maligniteleri histopatolojisi tekrar düzenlenmiş ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması olarak açıklanmıştır. KHDAK

tipleri adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, adenoskuamoz karsinom, büyük hücreli karsinom ve sarkomatoid karsinom olarak sınıflandırılmıştır. Tablo 1’de epitelyal tümörlerin sınıflaması verilmiştir.

Tablo 1: Akciğerin epitelyal tümörleri 2015 WHO sınıflaması¹⁴

Adenokarsinom <ul style="list-style-type: none">- Lepidik-Asiner-Papiller-Mikropapiller-Solid- İnvaziv müsinöz-Kolloid-Fetal- Enterik minimal invaziv-Preinvaziv
Skuamoz hücreli karsinom <ul style="list-style-type: none">-Keratinize-Nonkeratinize-Bazaloid
Nöroendokrin tümör <ul style="list-style-type: none">-Küçük hücreli karsinom-Büyük hücreli nöroendokrin karsinom-Karsinoid tümörler- Tipik karsinoid-Atipik karsinoid- Diffuz idiyopatik pulmoner nöroenkrin hücreli tümör- Hiperplazi
Büyük hücreli karsinom
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
Miks skuamoz hücreli ve glanduler papillom

Tablo 1: (devamı)

Miks skuamoz hücreli ve glanduler papillom
Sarkamatooid karsinom -Pleomorfik karsinom -İğsi hücreli karsinom -Dev hücreli karsinom -Karsinosarkom -Pulmoner blastom
Tükrük bezi tipi karsinom
Muko epidermoid karsinom
Adenoskuamoz karsinom
Epitelyal- Myoepiteyal karsinom
Pleomorfik adenom
Papillom
Müsinöz kistadenom
Mükoz gland adenom
Skuamoz hücreli papillom
Egzofitik
Adenom
Sklerozan pnomositoma
Alveolar adenom
Papiller adenom
Mükoz gland adenom
Glanduler papillom

3.AKCIĞER KANSERİNDE EVRELEME

Akciğer kanseri evrelemesinde tümörün özelliklerinin(T), lenf nodu (N), ve metastaz(M) durumlarının değerlendirildiği TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır.2017 yılından beri 8. TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır.

3.1 T Faktörü Değerlendirmesi

Tümörün boyutu, komşuluk ve invazyon özellikleri ve ilişkili nodüller gibi faktörler dikkate alınarak değerlendirme yapılmaktadır.

Balgam veya diğer bronkoskopik sıvılarda tümör hücrelerinin görüldüğü ancak görüntüleme yöntemleri ya da bronkoskopik olarak saptanamayan tümörler Tx, herhangi tümör olmaması T0, karsinoma in situ tümör ise Tis olarak değerlendirilmektedir. Çekilen bilgisayarlı tomografinin aksiyel kesitlerindeki uzun çap 5 cm'e kadar olan tümör boyutları her bir santimetrede bir kademe yükselcek şekilde ve T1a, T1b, T1c, T2a, T2b olmak üzere beş gruba ayrılmıştır.

Daha sık olarak adenokanserde görülen, adenokarsinoma insitu tümör Tis(AIS), ve minimal invaziv adenokarsinom(MIA) alt tiplerinden ilk kez bu sınıflamada bahsedilmiştir.

Tablo 2: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemine göre T faktörü

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan) ¹
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ²
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ²
	T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
T2		Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ³ * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)
<p>¹ Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır.</p> <p>² Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan</p> <p>³ Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.</p>		

3.2 N Faktörünün Değerlendirilmesi

Tablo 3 : Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemine göre T faktörü

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

3.3 M Faktörünün Değerlendirilmesi

Tablo 4: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemine göre T faktörü

M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ⁵
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ⁶
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

⁵ Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.

⁶ Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.

Tablo 5: Evre Grupları 1

Tablo 5. Evre grupları-1							
	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Tablo 6: Evre Grupları 2

EVRE		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		Tx	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
Evre II	IB	T2a	N0	M0
	IIA	T2b	N0	M0
		IIB	T1a	N1
	T1b		N1	M0
	T1c		N1	M0
	T2a		N1	M0
T2b	N1	M0		
T3	N0	M0		
Evre III	IIIA	T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
	IIIB	T4	N1	M0
		T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
IIIC	T4	N2	M0	
	T3	N3	M0	
T4	N3	M0		
	Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N
Herhangi bir T			Herhangi bir N	M1b
IVB		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

4.KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNİN TEDAVİSİ

Akciğer kanserinde hastalığın tedavisi öncelikle hücre tipine (küçük hücreli, küçük hücreli dışı), hastalığın evrelemesine, moleküler özelliklere, hastanın genel tıbbi durumunun değerlendirilmesine göre değişir.

4.1 Erken Evre veya Lokalize Hastalıkta Tedavi Önerileri

Cerrahi rezeksiyon, evre I ve II KHDAK' nın en uygun tedavisi olarak kabul edilir. Evre IB (> 4 cm tümör boyutu) veya Evre 2 KHDAK olan hastalar için öncelikle cerrahi önerilir ve kür açısından en yüksek olasılığı sağlayan tedavi seçeneği budur.

Opere olacak hastalar için eğer hasta yeterli pulmoner rezerve sahipse tercihen lobektomi ilk seçenek olmalı, sublobar rezeksiyon veya segmentektomi yerine tercih edilmelidir.

Ek rezeksiyonların öngörülebildiği durumlarda lobektomi yerine daha sınırlı prosedürler tercih edilebilir. Lobektomi ile rezeke edilemeyen proksimal tümörler için pnömonektomi veya sleeve rezeksiyon kullanılabilir.

Video yardımcı torokoskopi(VATS) azalmış operatif morbidite ve daha hızlı iyileşme ile ilişkili bulunmuştur. Ancak seçilmiş hasta grubunda uygulanabilir.

. Cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi yaklaşık %5 beş yıllık sağ kalımda mutlak bir artış sağlar. Ortanca 5 yıllık genel sağ kalım oranları %45-70 arasında değişmektedir.^{15,16,25-30,17-24}

Stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT), lenf nodu tutulumu olmadan 5 cm'den küçük erken evre KHDAK tümörlerinde kullanılabilir. Ya da, erken evre KHDAK'lı hastalarda eğer cerrahi uygulanamıyor ise ve eşlik eden komorbiditeleri mevcutsa tercih edilebilir. Çalışmalar bu hastalar için yüksek lokal kontrol oranlarını (yaklaşık% 90) göstermektedir.³¹

Ameliyat sonrası radyasyon tedavisi sadece pozitif cerrahi sınırlara sahip hastalar için önerilir; evre I veya II hastalığı olan diğer hastalar için gerekli değildir.

Evre 3 opere olmuş hastalar için, eğer mediastinal lenf nodu tutulumu varsa veya cerrahi sınırlarda tümör saptanmış ise adjuvan kemoterapi ve takip eden radyoterapi genellikle tavsiye edilir.

Cerrahi rezeksiyon uygulanmış evre IA olan hastalar için ameliyat sonrası adjuvan kemoterapinin yararı gösterilmemiştir.

Evre IB' li hastaların yaklaşık yüzde 40 ila 50'si, evre II' nin yüzde 55 ila 70'i ve evre IIIA KHDAK olanların daha büyük bir yüzdesi potansiyel olarak küratif cerrahi olmasına rağmen sonunda nükseder ve ölür,

Aktif platin bazlı kombinasyonların geliştirilmesi ve rezeke edilmiş KHDAK için adjuvan kemoterapinin sonuçlarını değerlendiren geniş klinik çalışmaların tamamlanması ile birlikte, cerrahi uygulanan hastalarda sağ kalımı uzatmak için adjuvan kemoterapi kullanılmaya başlanmıştır.

Yüksek risk özelliklerine sahip evre IB hastalar ve evre II KHDAK' nın tam rezeksiyonundan sonra sisplatin bazlı ikili adjuvan KT rejimi önerilir. ^{30,32-34}

4.2 Evre 3 Akciğer Kanseri Tedavi Önerileri

Evre III küçük hücreli dışı akciğer kanseri, hastalığın kapsamı ve lokalizasyonunda farklılıklar gösteren oldukça heterojen bir hasta grubunu içerir. Evre III hastalığının tedavisinin birçok yönü tartışmalıdır.

Superior sulkus yerleşimli rezektabl hastalar için (T3, N0-1) preoperatif eş zamanlı kemoradyoterapi, ardından cerrahi rezeksiyon ve kemoterapi önerilir. Bu tedaviyi alan hastaların 2 yıllık sağ kalımı %50-70 aralığında değişmektedir. ^{30,35-38}

Superior sulkus tümörü olan unrezektabl hastalar için ise (T4, N0-1) kesin olarak eş zamanlı kemoradyasyon tedavisi önerilir. Eğer hasta tam doz kemoterapi alamıyor ise duruma göre 2 ek doz kemoterapide eklenebilir. Durvalumab ile konsolidasyon tedavisi önerilir. Durvalumab kanser immunoterapisinde kullanılan ve PD-L1' i hedef alan bir insan monoklonal antikorudur. ^{30,39,40}

Göğüs duvarı tümörleri, proksimal hava yolu tümörleri, veya mediastinum tutulumu (T3-T4, N0-1) olan tümörlerde de ilk seçenek cerrahi rezeksiyondur. Diğer tedavi seçeneği ise preoperatif kemoterapi veya eş zamanlı kemoradyoterapidir. Bu tedavi sonrası durvalumab önerilir. ³⁰

Evre IIIB tümörler ise opere edilemeyen 2 grubu içerir. İlk grup T1-2, N3 tümörler, ikinci grup ise T3-4, N2 tümörlerdir. T1-2, N3 hastalarda cerrahi rezeksiyon önerilmez. Ancak Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağ (NCCN) yönergeleri şüpheli N3 tutulumu olan hastalarda lenf nodu tutulumu için patolojik doğrulama yapılması, PET ve beyin görüntülemesinin tedavi öncesi değerlendirmede yapılmasını önermektedir. Eğer bu görüntüleme testleri negatif ve N3 hastalık ile doğrulandı ise eşzamanlı kemoradyoterapi önerilir ve ardından durvalumab tedavisi önerilmektedir.

T4, N2-3 hastalığı (evre IIIB) olan hastalar için cerrahi rezeksiyon tavsiye edilmez. N2 ve N3 lenf nodu biyopsileri negatif ise tedavi evre IIIA' daki şekilde tedavi önerilmektedir. Ancak kontrolateral veya ipsilateral mediastinal LN tutulumu pozitif ise eş zamanlı kemoradyasyon tedavisi önerilir. Fakat tam doz kemoterapi radyoterapi ile eşzamanlı verilmemiş ise 2 kür daha kemoterapi ve bu tedavilerin sonrasında durvalumab önerilir.^{30,39-44}

4.3 Evre 4 Akciğer Kanseri ve Tedavi Önerileri

Günümüzde FDG-PET ve beyin MR gibi yöntemler ile metastazların tanımlanması ve bu yöntemlerin gün geçtikçe artan duyarlılığı sayesinde ileri evre hastaların gereksiz yere opere edilmesini büyük ölçüde azaltmıştır.

Genel olarak metastatik hastalar için histolojik tip belirlendikten sonra sistemik tedaviler önerilir. Bu evrede radyoterapide kapsayan palyatif tedavi, lokalize semptomları diffuz beyin metastazlarını ve kemik metastazlarını tedavi etmek için hastalık seyri sırasında gerekli olabilir. Yine kemik metastazlarında bifosfonat, denosumab tedavisi semptomları azaltmak için kullanılabilir.

Başlangıçta potansiyel olarak rezektabl primer tümörle birlikte izole bir metastaz veya tek bir bölgede nüks ile birlikte gelen hastalar için metastatik hastalığın cerrahi rezeksiyonu veya radyasyon tedavisi (RT) yarar sağlayabilir. Bu metastazların en sık görülen yerleri beyin ve adrenal bezdir.^{30,45}

Plevral ve perikardiyal effuzyon evre IV, M1A hastalık için tanı kriteridir. Ancak akciğer kanserli hastalarda malign effuzyonların sebebi obstrüktif pnömoni, atelektazi, lenfatik veya venöz tıkanıklık veya pulmoner emboli nedeni ile de olabilir. Dolayısı ile bu effuzyonların maligniteye bağlı olduğunu gösterebilmek için torasentez ve

perikardiyosentez önerilir. Maligniteye bağlı olduğu kanıtlanır ise tümör M1A olarak tanımlanır ve sistemik tedaviye ek olarak lokal tedavi (ambulator küçük katater drenajı, plöredez veya perikardiyal pencere) uygulanabilir.

Bu evrede hastalığın ilerlemesine bağlı oluşan fiziksel, emosyonel, manevi, mesleki ve sosyal potansiyelini destekleyecek şekilde palyasyon tedavisi sağlanmalıdır.

Tüm evrelerde sistemik tedavide sisplatine kombine olarak dosetaksel, etoposid, gemsitabin veya tüm histolojiler için postoperatif vinorelbin önerilir. Bir diğer seçenek ise pemetreksed ile birlikte sisplatin tedavisidir. Fakat sisplatini tolere edemeyen hastalarda karboplatine kombine olarak pemetreksed, paklitaksel veya gemsitabin verilebilir.

Kemoradyoterapi için tüm histolojileri kapsayacak şekilde sisplatin / etoposid, sisplatin / vinblastin ve karboplatin / paklitaksel kemoradyoterapisi önerilir. KHDAK' da bu alt tiplere ek olarak sisplatin veya karboplatin ile pemetreksed kombinasyonu seçeneklerden biridir.

5.MOLEKÜLER KARAKTERİZASYON

KHDAK' nın moleküler patogenezi anlamadaki hızlı ilerlemeler, KHDAK' nın heterojen bir hastalık grubu olduğunu göstermiştir. Lokalize hastalığın ilk tedavisi aynı olmasına rağmen, KHDAK' lı hastalarda tümör dokusunun moleküler karakterizasyonu hem metastatik hastalığı olanlarda hem de primer tedaviden sonra nükte de tedavi için bir rehber görevi görür.

KHDAK' lı hastalarda genetik değişiklikler için biyomarker testi (onkojenik sürücü) önerilir. Bu çeşit hedef tedavilerin tümör yükünü azaltma, semptomları azaltma, hastaların hayat kalitesinde dramatik artış sağladığı izlenmiştir.

Bu alanda PD-L1, EGFR 1, ALK ve ROS 1, K-RAS, BRAF, HER2 mutasyonları ve VEGF reseptör inhibitörleri önemli ve gelecek vaad eden tedavi basamaklarıdır.

6.DİSİNTEGRİN VE METALLOPROTEAZ AİLESİ VE ADAM 17

ADAM 17, ilk olarak 1997’de iki farklı grup tarafından bildirilen ve TNF salınımından sorumlu olan enzimin moleküler klonu olarak bulunmuş olup, bu enzime başlangıçta TNF dönüştürücü enzim ya da baş harfleri kullanılarak TACE (TNF dönüştürücü enzim) adı verilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda TACE’ nin protein sekans analizlerinde, bu enzimin distengrin alanı içeren ADAM (*A Disintegrin and Metalloprotease*) protein ailesine ait olduğu ortaya çıkmıştır. Bu sebeple TACE yeniden isimlendirilerek ADAM 17 adını almıştır.^{3,46,47}

Bir disintegrin ve metalloproteinaz olarak görev yapan ADAM ailesi metalloproteinazların metzincin süper ailesinin bir üyesidir.⁴⁸⁻⁵⁰

ADAM ailesinin yapısal olarak sınıflandırılması 2 gruba ayrılır. İlk grup membran bağlantılı ADAM, ikinci grup ise trombospondin motifli ya da sekrete edilen tip olarak bilinen ADAMTS’dır. Bu moleküller hücre adezyonu, füzyonu, göçü, membran proteinlerinin değişimi ve proteolizis gibi pek çok hücrel olayda rol almaktadır. Henüz biyokimyasal ve biyolojik fonksiyonlarına dair çalışmalar devam etmektedir ancak birikmiş kanıtlar ADAM’ların malign tümörlerde artmış olan ekspresyonunun kanser patolojisinde rol aldığını göstermektedir.

ADAM moleküllerinin aktivitesi gen ekspresyonu, intrastoplazmik ve perisellüler düzenleme, zimojenlerin aktivasyonu ile sağlanırken, inhibitör aktivitesinin artması ile inhibisyonu gerçekleştirilir.

Pek çok ADAM türü ADAM8, ADAM9, ADAM10, ADAM12, ADAM15, ADAM17, ADAM19, ADAM28, ADAMTS1, ADAMTS4 ve ADAMTS5 başlıcaları olmak üzere insan malign tümörlerinde eksprese edilir. Bunların birçoğu, büyüme mekanizmalarının ve integrin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar ve bu da, bunların kesin mekanizmaları şu anda açık olmasa da, hücre büyümesinin ve invazyonunun teşvik edilmesine yol açar.⁵¹

ADAM ailesinde başlıca 2 grup vardır. İlk grup membran bağlantılı ADAM, ikinci grup ise sekrete edilen tip ADAMTS'dır. ADAM üyeleri propeptid, metalloproteinaz, distengirin, sisteinden zengin alan, EGF benzeri alan, transmembran alan ve sitoplazmik alan içerir. Buna karşılık ADAMTS üyeleri trombospondin motifleri, sisteinden zengin alan, propeptide ek aralayıcı alanlar, metalloproteinaz ve disintegrin alanı içerir.

ADAMTS grubu her biri proteinaz şeklinde olan 19 üyeden oluşur. Bu grubun en bilinen üyesi ADAMTS13 bir von Willebrand faktörü yıkan proteazdır ve bu üyenin mutasyonu sonucu trombotik trombositopenik purpura gelişir. ^{51,52}

Tablo 7: ADAM gen ailesi⁵³

ADAM	ALTERNATİF İSMİ	TİP	FONKSİYON	LOKALİZASYON
ADAM1	Fertilin alfa	NP	Sperm yumurta bağlanma ve füzyonu	Sperm
ADAM2	Fertilin beta	NP	Sperm yumurta bağlanma ve füzyonu	Sperm
ADAM3	Cyristestin	NP		Sperm
ADAM4	tMDC V	NP		Testis
ADAM5	tMDC II	NP		Testis
ADAM6	tMDC IV	NP		Testis
ADAM7	EAP L, GP 83	NP		Testis
ADAM8	MS 2(CD156)	P	Nötrofil infiltrasyonu, CD23 tetiklenmesi	Makrofaj, nötrofil
ADAM9	MDC9, P, Meltrin-gama	P	HB-EGF'nin tetiklenmesi, TNF-p75 reseptör, APP bölünmesi, ,	Çeşitli dokular
ADAM10	MDAM, Kuzbarian	NP	TNF alfa salınımı, kolajen 4 yıkılması, fibronektinin yıkılması, mylin protein üretimi, app, L1 bölünmesi, HB-EGF tetiklenmesi	Böbrek, beyin, kondrosit
ADAM11	MDC	NP	Tümör süpresör gen	Beyin
ADAM12	Meltrin alfa, MLTN, MLTINA	P	Kas yapımı, ILGFB1-5 yıkımı, HB-EGF tetiklenmesi, kolajen 4 fibronektin sindirimi	Osteoblast, kondrosit, kas, plesanta
ADAM13	Xmdc13a, ADAM 13a	NP	Nöral krestin hareketi	Xsenopus laevis

ADAM14	ADM1	NP		Caenorabditis elegans
ADAM15	Metargidin, MDC15	P	Arterioskleroz, kolagen 4 ve gelatin sindirimi	Düz kas, kondrosit, endotelyal hücreler
ADAM16	xMDC16	NP		Xenopus laevis
ADAM17	TACE	P	TNFalfa salınımı, TGFbeta, TNF-p75 reseptör, ErbB4, TRANCE, HB-EGF, RRKR sekans sunumu, APP bölünmesi, Notch, Lselektin, CD 44	Makrofaj, damar dokusu
ADAM18	tMDCIII	NP		Testis
ADAM19	Meltrin beta	P	Nöron oluşumu, nöroglunin sindirimi	Testis
ADAM20		P	Sperm oluşumu	Testis
ADAM21	ADAM 31	NP		Testis
ADAM22	Mdc2	NP		Testis
ADAM23	Mdc3	NP		Beyin, kalp
ADAM24	Testinaz 1	NP	Sperm yumurta bağlanması	Testis
ADAM25	Testinaz 2	NP	Sperm yumurta bağlanması	Testis
ADAM26	Testinaz 3	NP	Sperm yumurta bağlanması	Testis
ADAM27	ADAM18, MDCIII	NP		Testis
ADAM28	MDC II, MDC-LM	P	Myelinin sindirimi	
ADAM29	Syph1	NP		Testis
ADAM30	Syph 4	P		Testis
ADAM32	AJ131563	NP		Testis
ADAM33		P	Astımlı hastalarda mutasyon, App nin bölünmesi, KL-1 ve insülin beta zinciri	Akciğer fibroblast ve düz kası
ADAM34	Testinaz 4	NP		Testis

APP: *Amiloid prekürsör protein*(amiloid öncülü protein) HB-EGF: *Heparin binding epidermal growth faktör*(Heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü) IGFBP3: *İnsülin like growth faktör binding protein 3*(İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein) KL-1: *Kit ligand 1* N: *Non proteinaz* tip P: *Proteinaz* tip TGF: *Transforming growth faktör* (Dönüştürücü büyüme faktörü) TNF: *Tümör nekroz faktör*, TRANCE: *TNF related activated induced sitokin*(TNF ilişkili aktive edilmiş sitokin)

TABLO 8: ADAMTS gen ailesi ⁵³

ADAMTS	ALTERNATİF İSMİ	FONKSİYON	LOKALİZASYON
ADAMTS 1	C3-C5, METH1	Heparine bağlanma, vezikan ve agrekan üretimi	Böbrek, kalp, kıkırdak
ADAMTS 2	Prokollojen N-proteinaz, PCNP, KIAA0366	Kolajen 1-2 propeptit yapımı	Deri, tendon
ADAMTS 3	KIAA 0366	Kolajen yapımı	Beyin
ADAMTS 4	KIAA 0688, Agrekenaz1, ADMP1	Agrekan, brevikan ve vesikan yıkımı	Beyin kalp kıkırdak
ADAMTS 5	ADAMS 11, Agrekenaz 2, ADMP2	Agrekan üretimi	Uterus, plesanta, kıkırdak
ADAMTS 6			Plesanta
ADAMTS 7			Plesanta
ADAMTS 8	Meth2	Agrekan yıkımı, anjiogenez inhibisyonu	Akciğer, kalp
ADAMTS 9	KIAA 1312	Agrekan yıkımı	Kıkırdak
ADAMTS 10			Kıkırdak
ADAMTS 12			Akciğer
ADAMTS 13	vWFcp, C9orf8	vWF yıkımı	Karaciğer, prostat beyin
ADAMTS 14		Kolajen N-propeptit üretimi	Prostat
ADAMTS 15		Agrekan yıkımı	Karaciğer böbrek
ADAMTS 16			Prostat, beyin, uterus
ADAMTS 17	FLJ32769,LOC1232721		Prostat, beyin
ADAMTS 18	ADAMTS21, HGNC16622		Prostat, beyin,karaciğer
ADAMTS 19			Akciğer
ADAMTS 20			Beyin testis

6.1 ADAM' ların etki mekanizması

Substratlar tarafından düzenlenmesi sonucu kanser hücrelerinin yüzeylerinde otokrin ve parakrin mekanizma ile hücre çoğalmasını aktive eder.

İkinci olarak, ADAM' ların tetikleme aktivitesi, PKC ve MAPK yolağı gibi hücre sinyalleriyle düzenlenebilir.

Üçüncüsü, ADAM' lar, hücrenin disintegrin ve sistein bakımından zengin alanları vasıtasıyla integrinlere veya sindekanlara bağlanarak işlev görür.

Dördüncü olarak, ADAM' ların kanser gelişimindeki ve metastazlardaki rolü, proteaz aktiviteleri ile sitokinler, kemokinler ve reseptörleri olabilen diğer pek çok membran bağlantılı moleküle bağlanabilir. ADAM' lar ekstraselluler matriks moleküllerini parçalayabilir ve böylece kanser hücreleri kolaylıkla invaze eder ve ikincil bir büyüme bölgesi oluşturmak için yeni yerlere bağlanabilirler.⁵¹

ADAM 17' nin etki mekanizmasında rol alan bir diğer molekül ise 2012 yılında, rhomboid ailesinin ilk üyesi iRhom1'in ADAM17 olgunlaşmasında, özellikle beyinde de rol oynadığı ortaya çıkmıştır. iRhom proteinleri, bazı substratlar için ADAM17'nin seçiciliğinde rol oynuyor gibi görünmektedir.⁵⁴Ardından iRhom2 'nin ADAM17'nin hücre membranına taşınması ve aktivasyonu için gerekli enzimatik aktivitelerde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.⁵⁵

6.2 ADAM17 patofizyolojisi

Horiuchi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ADAM17 ekspresyonu göstermeyen sıçanlar üretmiş. Ancak bu durumun hayatla bağdaşmamakta olduğunu görmüştür. Bu çalışmada ADAM17'nin TNF salınımı, kemik oluşumu, hepatositlerin apoptozdan korunması için önemli olduğu gösterilmiştir. Tüm dokularda ADAM17 seviyelerinin %5'ini eksprese eden hipomorfik fareler inflamatuvar barsak hastalığına artmış şekilde duyarlılık göstermiştir. Bu veriler ADAM 17' si mutasyona uğramış ve ADAM 17'nin hiç eksprese edilmediği farelerde doğrulanmıştır. Ayrıca dişi farelerde ADAM17 yokluğunda süt kanallarının oluşmadığı gösterilmiştir. ADAM 17' nin keratinositlerde silinmesi ciddi bir cilt inflamasyonuna yol açmıştır. Genel olarak bakıldığında bu veriler ADAM17 faaliyetlerinin fizyolojik süreçler için oldukça önemli olduğunu göstermektedir. ^{46,56-58}

Yine ADAM17 ekspresyonu göstermeyen farelerde yapılan deneyde ADAM17' nin retinal anjiogenezde muhtemel NOTCH 1 sinyal yolağı üzerinden etki ederek rol aldığı gösterilmiştir.⁵⁹

ADAM17 immün sistemde de oldukça belirleyici bir role sahiptir.IL-6 hücre yüzeyinde bir membrana bağlı olan IL6 reseptörüne bağlanır(IL-6R), sinyal reseptörü gp130, IL-6 ve IL-6R kompleksine bağlanarak hücre içi sinyalleşmeyi başlatır.^{60,61}

ADAM 17 fizyolojik olarak insan akciğer dokusunda mevcuttur ancak astım, KOAH ve endotoksin kaynaklı akut akciğer hasarında ADAM 17 ekspresyonu yüksek izlenmektedir.⁶²⁻⁶⁴

Böbrek fibrozunun moleküler mekanizması ile ilgili yapılan bir çalışmada TNF' nin ve EGFR ligandı olan amphiregulinin artmış regülasyonu sonucu ADAM17' nin aktivasyonu meydana gelmiş. Nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu ve ardından fibrozis gelişimi izlenmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre ADAM 17'nin böbrek fibrozisinde teropotik bir hedef olarak değerlendirilebileceği kanaatine varılmıştır.⁶⁵

Yine ailesel bir özefagus kanser sendromu olan tilozis de iRhom2' de olan mutasyonun bağlantısı gösterilmiştir. Bu hastaların keratinositlerinde sağlıklı kontrol hücrelerinde görülmeyen süreklilik gösteren EGFR sinyalleri saptanmıştır. Bunun sebebinin ise muhtemelen iRhom-2'nin ADAM 17 etkileşimini azaltarak TNF salgılanmasını azaltması olduğu düşünülmüştür.^{54,66,67}

Sinir sisteminde membran bağlantılı proteinlerin proteolitik işlenmesi nöronal gelişme ve homeostaz için vazgeçilmezdir. Proteolitik etkileşimlerin ana düzenleyicisi ise metalloproteinaz ailesidir. Bu grup içerisinde ADAM ailesinin önemli roller oynadığı gösterilmiştir.⁶⁸⁻⁷⁰ Nöron ve sinaps büyümesinin yanı sıra sinapsların şekil, boyut ve bağlanabilirlikteki değişikliklerle karakterize olan sinaptik plastisite üzerinde de büyük etkilere sahiptir. Azalan nöronal bağlantı nöronal hücre ölümüne sebep olur. Bu durum amiloid lateral skleroz (ALS), şizofreni, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklara sebebiyet verebilir.^{71,72}

Ayrıca öğrenme ve hafıza üzerine yapılan bir çalışmada, ADAM17'nin glutamat reseptörü ile indüklenen uzun süreli depresyonla ilişkili olduğu ve öğrenme sürecinde rol aldığını kanıtlamıştır.⁷³

İlginç olarak 2011'de Blaydon ve arkadaşları tarafından homozigot ADAM17 eksikliği olan bir hasta tanımlanmıştır tekrarlayan cilt enfeksiyonları ve barsak hastalığı ataklarına

rağmen bu hasta nispeten normal bir yaşam sürmüştür. Bunun üzerine insanlarda ADAM17 kaybının farelere göre daha az şiddetli olduğu düşünülmüştür. Yine de bu veriler ADAM17'nin farmakolojik inhibisyonun çeşitli problemler yaratabileceğini düşündürmektedir.^{46,74,75}

6.3 ADAM17 ve kanser ilişkisi

Tüm ADAM üyeleri arasında malignitede rolü için en güçlü kanıt ADAM17 'ye aittir. Meme, over, böbrek, kolon ve pankreas kanserinde EGFR/PI3K/AKT sinyal yolları önemli biyolojik fenomenlerdir ve bu yolların yönetiminde ADAM 17 önemli bir role sahiptir.⁵⁻⁷

Önemli bir ErbB ligand sürdürücüsü olan ADAM-17, KHDAK tümör örneklerinde yüksek regülasyona sahip olduğu bulunmuş aynı zamanda KHDAK hücre kültüründe epidermal büyüme faktörü reseptörüne bağlı sinyalleme için de gerekli görülmüştür.⁷⁶

2014'de Xiaohong arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ADAM17 azalmış regülasyonun hücre döngüsünü, hücre göçünü, hücre çoğalmasını nasıl etkilediğini açıklamayı amaçlamış. ADAM 17 taşıyan bir rekombinant lentiviral hairpin *RNA*(shRNA) ekspresyon vektörü oluşturulmuş ve daha sonra KHDAK hücre kültürüne enfekte edilmiş. Böylece azalan ADAM 17 ekspresyonunun invitro olarak hücre infiltrasyonunu azaltmış, invivo olarak ise tümör büyümesini önemli ölçüde bastırılmış olduğunu göstermiştir.

Yine bu çalışmada ADAM17'nin yıkılmasının, KHDAK hücrelerinde G0 / G1 geçişinde hücre döngüsünü durdurduğu gösterilmiş. G1 / S geçişinde bir hücre döngüsü düzenleyicisi olan p21 ekspresyonu ADAM 17 baskılanması ile önemli ölçüde artmış. ADAM17 azalmış regülasyonunun, akciğer karsinomunun hücre çoğalmasını baskılamak için p21, siklin D3 ve siklin D1 seviyelerini etkilediği de bu çalışmada bulunmuştur.⁷⁷

Malign tümörlerin progresyonu, birincil tümörün ikincil bölgeye yayılması konak dokuda hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerini gerektiren çok adımlı bir işlem olan metastazın gerçekleşmesinde ADAM 17'nin rol aldığı gösterilmiştir. Bu etkileşimler için çeşitli sitokinlerin, büyüme faktörlerinin üretilmesine, salıverilmesine ve aktivasyonuna bağlı olarak geliştiği ve MMP, ADAM, ADAMS ve diğer proteazlar bu süreçte rol oynadığı gösterilmiştir.⁷⁸

2014 de Yunshu Su ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada etkisini ADAM 17 üzerinden gösteren bir mikroRNA olan miR-152, KHDAK hücre kültüründe invitro olarak gözlemlenmiştir. MikroRNA'lar (miRNA'lar), tümörögenizde önemli bir rol oynadığı öne sürülen küçük bir RNA sınıfıdır. Bu çalışmada, miR-152'nin KHDAK dokularında ve hücre kültüründe azalmış regülasyonu sonucu, kanser proliferasyon, koloni oluşumu, göç ve hücrelerinin invazyon yeteneğini azaltmıştır. Ve bu etki büyük ölçüde ADAM17 ekspresyonunun baskılanması ile sağlanır. Çalışma, miR-152'nin ADAM17 etkileşimi ile tümör süpresör olarak hareket ettiğini göstermiştir. ⁷⁹

73 adet akciğer adenokarsinom örneğinin alındığı bir çalışmada yine bir mikro RNA olan miR-326 ve etkisini üzerinden gösterdiği ADAM 17 molekülü incelenmiş. İn vitro olarak, artmış ADAM 17 ekspresyonu hücre invazyonunu desteklerken, ADAM 17 baskılanması hücre invazyonunu inhibe etmiş. Bu bulgular, ADAM17'nin, akciğer adenokarsinomunda epitelyal mezenkimal geçişin neden olduğu hücre invazyonunu desteklediğini ortaya koymuştur. Çalışmada artmış ADAM 17 ekspresyonunun, azalmış E-kaderin ve vimentin ekspresyonu ile sonuçlandığını ve tersi durumda ADAM17 baskılanması sonucu artmış e-kaderin ve vimentin ekspresyonu izlenmiştir. Ve bu durumun epitelyal mezenkimal geçiş kaynaklı hücre invazyonunu desteklediği gösterilmiştir. ⁸⁰

ADAM17 tarafından üretilen syndecan 1 endotel ve epitel hücrelerinde üretilir ve hücre proliferasyon , migrasyon ve invazyonunda rol almaktadır. Bu çalışmada syndecan 1'in akciğer epitelyal tümör hücre göçünü ve akciğer metastazı oluşumunu teşvik ettiği gösterilen heparan sülfat bir glikoprotein olduğu izlenmiştir. ⁸¹

KHDAK'de EGFR'nin artmış ekspresyonu ve aktivasyonu bilinmektedir. Ancak EGFR odaklı tedaviler KHDAK prognozunda zaman zaman zayıf kalmaktadır. ADAM17, EGFR'nin aktivasyonunu indükler. Bununla birlikte, ADAM17'nin inhibe edilmesinin, KHDAK hücrelerinde EGFR ligand etkileşiminden bağımsız olarak tümörögenizi ve sağ kalımı büyük ölçüde azalttığını göstermektedir. Bu bulgular ADAM17 tarafından düzenlenen ek onkogenik mekanizmaları kuvvetle göstermektedir.

Baumgart ve arkadaşlarının 2010' da yaptıkları bir çalışmada Notch1 sinyal yolağını ADAM17 kontrollü bir yol ve büyümenin önemli bir düzenleyicisi olarak tanımlamıştır. Notch1 yıkımı, tüm hücre kültürlerinde EGFR ekspresyonunun azalmasına yol açmıştır.

Ve sonucunda bu hücrelerin, proliferasyon, hayatta kalma ve koloni oluşumu EGF stimülasyonuna duyarsız olduğu görülmüştür. Hem ADAM17 hem de Notch1'in tümörögenез ve KHDAK hücrelerinin hayatta kalmalarındaki merkezi rolleri oldukları gösterilmiştir ve ADAM17'nin, KHDAK'nde Notch1'in EGFR ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir.⁸²

Akciğer dokusunda sigara dumanının büyüme faktörü sinyal yolunun aktivasyonuna yol açarak akciğer epitel hücrelerinin hiperproliferasyonunu teşvik ettiği ve bu durumda DNA sentezindeki artışa ve bu artan hıza bağlı DNA kopyalama hatalarında artışa neden olduğu gösterilmiştir.^{83,84}

DNA tamir mekanizmalarının varlığına rağmen, bu hataların küçük bir yüzdesi onarılamaz ve onkogenik mutasyonlara yol açar. NADPH oksidaz aktivasyonunu takip eden olayın oksijen radikallerinin oluşumunu artırdığı daha önce gösterilmiştir.2011 de yapılan bir çalışmada radikallerin, EGFR yoluyla sinyalleri ilettiği ve bunun, TACE'ye bağlı ampiregülinin bölünmesine neden olduğu açık olmasına rağmen, oksijen radikallerinin ADAM17 'yi nasıl aktiveştirebildikleri belirsizliğini korumuştur.⁸⁴

7.0 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde Kasım 2011 ve Eylül 2018 yılları arasında takip ve tedavi edilen, akciğer dokusu örnekleri hastanemiz patoloji bölümünde incelenmiş ve KHDAK tanısı konulmuş hastaları kapsamaktadır. 19-83 yaş arasında 195 hasta retrospektif olarak hastane bilgisayar sistemi ve hasta dosyalarından taranmıştır. Hastaların tümör histolojik tipi, tümör diferansiyasyonu, rezeksiyon tipi, almış olduğu adjuvan, neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi, tedavi yanıtı, nüks durumu, TNM evresi kayıt edilmiştir. Ancak bu hastaların bazılarının patoloji materyaline ulaşılamaması, mevcut materyallerde değerlendirme için yeterli tümör dokusu bulunmaması, veya parafin bloklarındaki yaygın nekroz dokusu nedeni ile 32 hasta çalışmaya alınamamış ve toplam hasta sayısı 162 olarak belirlenmiştir.

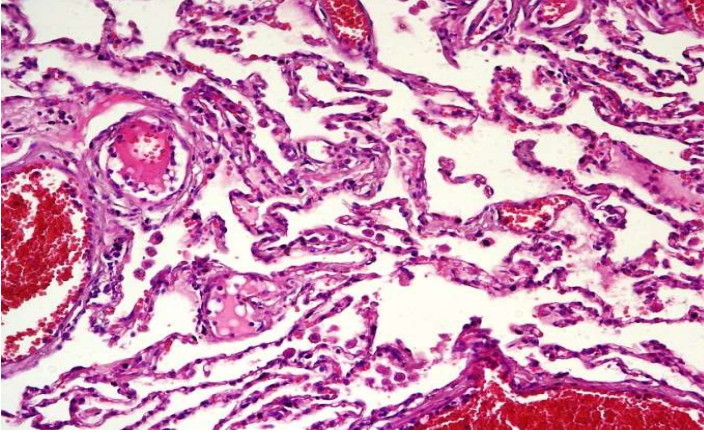
Çalışmamızda, 108 adet evre 1,2,3 küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeni ile cerrahi rezeksiyon uygulanan hasta, ve kontrol grubu olarak hasta grubundaki 28 olgunun nonkanseroz dokusu ve 26 adet bronşiektazi, kist hidatik, organize pnomoni, kronik eozonofilik pnomoni, interstiyel pnomoni gibi malign tanısı olmayan hastaların normal akciğer dokusunda immunhistokimya boyama gerçekleştirilmiştir.

Çalışma grubundaki tüm olgulardan immunhistokimyasal inceleme için birer blok seçilmiş, %10'luk formaldehit ile tespit edilen dokulara ait seçilen bloklardan 2 mikrometre kalınlığındaki hazırlanan kesitler, bir lamda iki olgu olacak şekilde biyopsi numarası belirtilerek pozitif şarjlı lamlara alınmıştır. Anti-ADAM-17 (MABT388), (*Clone: 16C11.1, mouse*) mutasyonunu belirlemek için otomatik immunhistokimyasal boyama yöntemi ile *Ventana Benchmark XT* kapalı cihazında boyama yapılmıştır. Antijen retrieval yöntemi olarak standart CCI metodu kullanılmıştır. Primer antikor inkübasyonu için Anti-ADAM-17 cihazda 1 saat bekletilmiş ve renk vererek görüntülemeyi sağlamak için "*Roche Ultraview Universal DAB Detection Kit*" kullanılmıştır. *Ventana* marka hematoksilen I ile zıt boyama tamamlanmış. Lamalar çeşme suyunda yıkanıp sırasıyla 2 dakika alkolde ve 2 dakika ksilolde tutulmuş ve lamalar entellan kullanılarak kapatılmıştır. Pozitif kontrol olarak kolon karsinomuna ait kesitler kullanılmıştır.

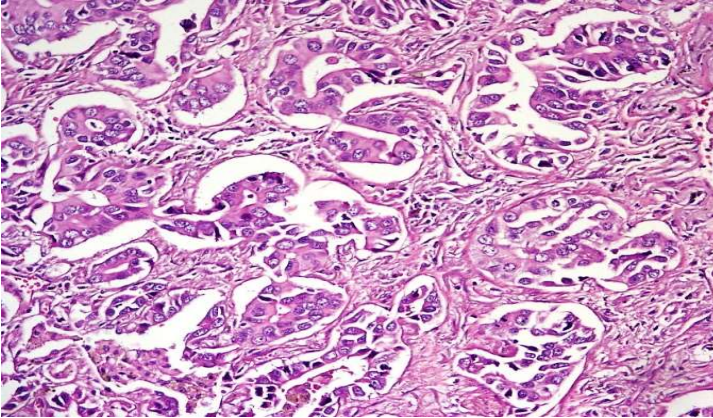
ADAM17 immun reaktivitesi Anti-ADAM-17 (MABT388), (*Clone: 16C11.1,mouse*) kit kullanım klavuzu, Aydın ve arkadaşlarının⁸⁵ çalışmasındaki skalaya göre değerlendirilmiştir.

Değerlendirme yapılırken boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu ayrı ayrı incelenmiş. Boyanma yaygınlığı %5'in altında olması 0, %6-25 boyanma 1(+), %26-50 boyanma 2(+), %51'den fazla boyanma 3(+) olarak skorlanmıştır.

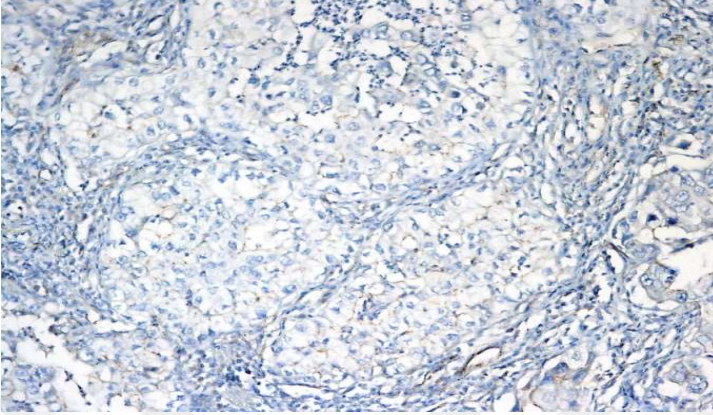
Boyanma yoğunluğu için ise boyanma olmaması 0, zayıf boyanma 1, orta derece boyanma 2, kuvvetli boyanma 3 olarak skorlanmış ve ADAM17 boyanma skoru bu ikisinin çarpımı kabul edilmiştir. Yoğunluk x yaygınlık skoru 0 ve 9 arasında değişen bir skor olup 0-3 düşük ekspresyon, 4-9 arası yüksek ekspresyon olarak kabul edilmiştir.



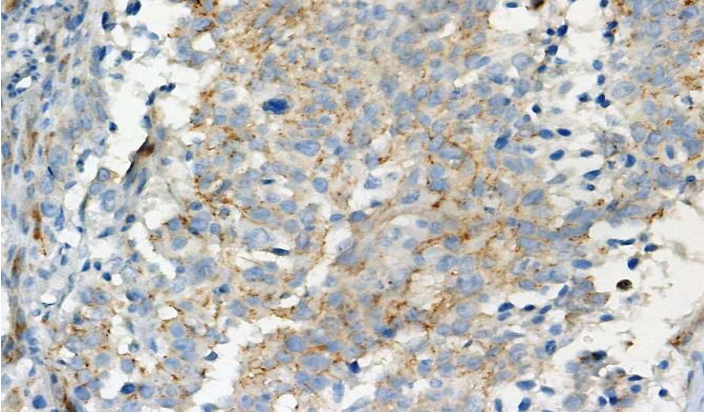
RESİM 1: Hemotoksilen eozin ile boyanmış normal akciğer dokusu (x400)



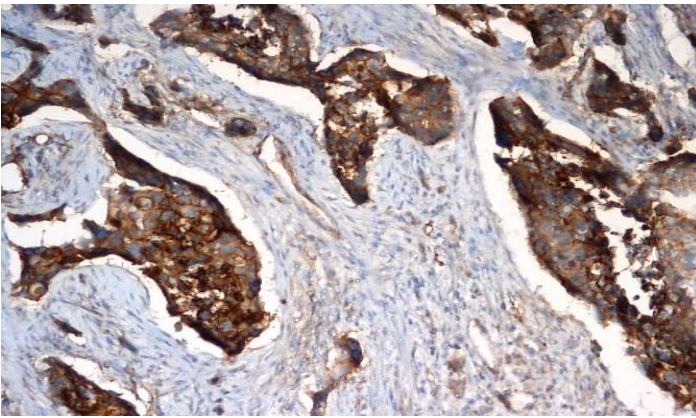
RESİM 2: Hemotoksilen eozin ile boyanmış akciğer adenokanser dokusu (x 400)



RESİM 3: ADAM17 ile boyanma göstermeyen akciğer adenokanser (x200)



RESİM 4: ADAM17 ile yoğunluk x yaygınlık skor 3 boyanma (x400), düşük ekspresyon



RESİM 5: ADAM17 ile yoğunluk x yaygınlık skor 9 boyanma (x400), yüksek ekspresyon

7.1 İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama±standart sapma ve medyan (25.-75. persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Normal dağılım varsayımı sağlanmadığından gruplar arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri ile belirlendi. Çoklu karşılaştırmalar için Dunn testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. Sağkalım analizi için Log-rank testi ile Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

8.0 BULGULAR

Çalışmaya KHDAK tanısı almış ve cerrahi rezeksiyon uygulanan 162 olgu dahil edilmiştir. Çalışma grubuna 2011-2019 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Medikal Onkoloji Bölümünde takip edilen evre 1-2-3 KHDAK tanısı almış ve cerrahi rezeksiyon uygulanan 108 hastanın dokusu alınmıştır. Kontrol grubu olarak ise çalışma grubundaki hastalardan 28 'inin nonkanseroz dokusu ve 26 adet bronşiektazi, kist hidatik, organize pnomoni, kronik eozonofilik pnomoni, interstiyel pnomoni gibi malign tanısı olmayan olguların akciğer dokusu alınmıştır. Ve toplam sayısı 54 olarak belirlenmiştir.

Tüm hastaların yaş ortalaması $60,53 \pm 12,18$ (aralık 19-83), ve olguların %89'u erkek, %11' i kadındır. Sigara bilgisine ulaşılabilen olgulardan 94 kişinin (%61,8) sigara içme öyküsü mevcuttur, ancak 58 hastanın sigara verisine ulaşılamamıştır.

Olguların 62 tanesi adenokanser, 40 tanesi skuamoz hücreli kanser, 7 tanesi diğer KHDAK türlerindedir. Patolojik olarak bakılan tümör diferansiyasyon derecelendirmesi hastaların sadece %20 sinde değerlendirilebilmiş olup bu hastaların %25'i iyi diferansiye, %21,9'u orta diferansiye, %50'si az diferansiye, %3,1'i undiferansiye olarak raporlanmıştır.

TNM sınıflamasına göre hastaların pT1 evresinde 44(%40,7) hasta, pT2 40(%40) hasta, pT3(%15,7) 17hasta, pT4(%6,5) 7 hasta olarak görülmüştür. Lenf nodu metastazı 82(%75,9) hastada yok iken, 16 hastada (%14,8) N1, 7 hastada (%6,5) N2 olarak izlenmiştir. TNM sınıflamasına göre olguların 4 tanesi (%3,7) IA1, 17 tanesi IA2(15,7), 15 tanesi IA3(13,9) ,20 tanesi (%18,5) IB,12 tanesi (%11,1) IIA, 25 tanesi (%23,1) IIB, 14 tanesi (%13,9) IIIA olarak sınıflanmıştır. Toplamda olguların 56(%51,9) tanesi evre 1, 38 tanesi evre 2(%35,2), 14 tanesi evre 3(%13,0) olarak saptanmıştır.

Olguların 11 tanesinde (%10,1) cerrahi sınır pozitifliği, 6 tanesinde (%5,4) lenfovasküler invazyon, 18 tanesinde (%16,2) visseral plevra invazyonu saptanmıştır.

Hastaların 74(%66,7) tanesi adjuvan KT almış, 5 tanesi neoadjuvan(%4,5) KT almış,6 tanesinde (%5,4) radyoterapi almıştır. Adjuvan kemoterapilerin %67'si sisplatin bazlı rejimlerdir. Hastaların %70,6'sine lobektomi, %21,10'una pnomektomi, %8,2 sine sublobar rezeksiyon uygulanmıştır.

Hastanemiz laboratuvarında LDH üst sınırı 248U/L olarak kabul edilmiş olup 248U/L ve üstü olan sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir ve tüm LDH subtiplerini kapsamaktadır. Çalışma grubundaki hastaların LDH düzeyi operasyon öncesi bakılan serum değerleridir. Toplamda hastaların %56,8 (n:63) tanesinin LDH verisine ulaşılabilmektedir. Toplamda %49,2 hastanın enzim düzeyi yüksek tespit edilmiştir. Kaplan Meire göre genel sağ kalım ve LDH yüksekliği arasında p:0,02, progresyonsuz sağ kalım ile arasında P:0,039 olarak izlenmiştir ve anlamlı kabul edilmiştir. Bir diğer deyişle LDH yüksekliği olan hastaların GSK'sı ve PSK'sı anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. Ancak LDH düzeyi erken evre ve ileri evre hastalıkta karşılaştırılmış ve anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Hastalar aldıkları kemo-radyo terapi sonrasında takiplerinde RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Tüm hedef lezyonların kaybolması tam yanıt, bazaldeki hedef lezyonların çaplarının toplamında en az %30 azalma olması parsiyel yanıt, parsiyel yanıt kadar küçülmemiş progresif hastalık kadar büyümemiş durum stabil hastalık ve lezyonda %20 den az küçülme mevcut ise progresif hastalık olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda tam yanıt, parsiyel yanıt ve stabil hastalık bir başlık altında toplanarak 'yanıt var', progresif hastalık ise 'yanıt yok' olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 58 tanesi (%59,6) tam yanıt, 4 tanesi parsiyel yanıt (%3,9), 4 tanesi stabil hastalık (%3,9),36 tanesi ise progresif (%35,3) olarak görülmüş. Tedavi yanıtı var olan 67(%66,3) hasta, tedavi olmayan ise 31(%33,7) hasta olarak belirlenmiştir.

En uzun takip süresi 93 ay, en kısa ay 5 ay, ortanca 35 aylık takip süresinde hasta grubunda 31 kişi (%28,4) eksitus olmuş, kontrol grubunda ise nonmalign dokusu değerlendirilen hastalardan 4 hasta (%14,2) hasta olmuştur. Bening tanıli hastalardan ise eksitus olan yoktur. 108 hastanın 38 tanesi (%35,2) bu takip aralığında nüks olarak değerlendirilmiştir.

Takip süresinde genel sağ kalım $69,2 \pm 3,54$ ay olarak bulunmuştur. Evre 1 hastalıkta $76,5 \pm 4,2$ ay, evre 2 hastalıkta $66,7 \pm 6,3$ ay, evre 3 hastalıkta ise $37,2 \pm 7,7$ ay olarak izlenmiştir. Yine 65 yaş altı hastaların GSK'sı $65,8 \pm 3,7$ ay, 65 yaş üstü ise $63,6 \pm 5,1$ ay olarak tespit edilmiştir.

Tek değişkenli analiz yapıldığında yaş, cinsiyet, sigara, tümör histopatolojik tipi, tümör diferansiyasyonu, pT evresi, rezeksiyon tipi, cerrahi sınır pozitifliği ve visseral plevra

invazyonu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0,05$) Buna karşın lenf nodu metastazı olan, lenfovasküler invazyon olan, TNM evrelemesi ileri olan, tedavi yanıtı olmayan, LDH yüksekliği saptanan ADAM 17 ekspresyonu yüksek izlenen hastalarda ortanca sağ kalım istatistiksel olarak daha kısa bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise tedavi yanıtı anlamlı risk faktörü olarak saptanmıştır.

Tablo 9: Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri

Özellik	Hasta sayısı ve yüzdesi
Hasta sayısı	
KHDAK'li hasta sayısı	108(%66,6)
Kontrol grubu	
-Bening tanıli hastalar	28(%17,2)
-Nonmalign dokusu alınan KHDAK hastalar	26(%16,0)
Cinsiyet	
Erkek	143(%88,3)
Kadın	19(%11,7)
Yaş	
Median	60,0
Sigara öyküsü	
Var	93(%89,4)
Yok	11(%10,6)
Tümör Histolojisi	
Skvamoz	69(%42,6)
Nonskvamoz	39(%23,5)
Grade	
İyi diferansiye	8(%25,0)
Orta diferansiye	7(%21,9)
Az diferansiye	16(%50)
Undiferansiye	1(%3,1)

Özellik	Hasta sayı ve yüzdesi
LDH	
Normal	32(%50,8)
Yüksek	31(%49,2)
Evre	
Evre 1	56(%51,9)
Evre 2	38(%35,2)
Evre 3	14(%13,0)
Cerrahi sınır pozitifliği	
Yok	98(%90,7)
Var	10(%9,3)
Lenfovaskuler İnvazyon	
Yok	102(%94,4)
Var	6(%5,6)
Visseral plevra invazyonu	
Yok	90(%83,3)
Var	18(%16,7)
Rezeksiyon Tipi	
Lobektomi	77(%71,3)
Pnomektomi	23(%21,3)
Sublobar rezeksiyon	8(%7,4)
Nüks	
Var	70(%64,8)
Yok	38(%35,2)
Son durum	
Sağ	73(%67,5)
Eksitus	35(%34,5)
ADAM 17 ekspresyonu	
Düşük	138(%85,2)
Yüksek	24(%14,8)

Tablo 10: Genel sağkalım için klinikopatolojik faktörlere göre tek değişkenli analiz sonuçları

Faktör	OS (ay)	P
Yaş		
≥ 65	63,6 ±5,1	0,138
<65	65,8±3,7	
Cinsiyet		
Kadın	53,9±11,1	0,833
Erkek	69,4±3,6	
Sigara		
Sigara içen	59,2±3,0	0,911
Sigara içmeyen	69,4±8,0	
Tümör histolojisi		
Skuamoz	56,3±4,2	0,958
Nonskuamoz	68,7±4,4	
Tümör Grade		
İyi diferansiye	*NA	0,538
Orta diferansiye		
Az diferansiye		
pT evresi		
T1+T2	69,7±3,9	0,452
T3+T4	64,0±7,8	
Rezeksiyon tipi		
Lobektomi	72,6±4,0	0,225
Pnomektomi	51,9±6,0	
Sublober rezeksiyon	63,2±9,8	

Faktör	OS (ay)	P
Cerrahi sınır poz		
Yok	70,9±3,6	0,097
Var	39,8±6,3	
Lenfovasküler invazyon		
Yok	71,3±3,5	0,001
Var	21,7±1,8	
Visseral plevra invazyonu		
Yok	71,3±3,5	0,655
Var	58,1±2,5	
Evre		
Evre 1	76,5±4,2	0,000
Evre 2	66,7±6,3	
Evre 3	37,2±7,7	
Tedavi yanıtı		
Yanıt var	85,2±2,9	0,000
Yanıt yok	39,0±4,4	
LDH		
Düşük (<250)	75, ± 6,1	0,002
Yüksek (≥ 250)	43,5±5,3	
ADAM 17 ekspresyonu		
Düşük ekspresyon	72,1±3,7	0,031
Yüksek ekspresyon	47,8±7,7	

Progresyonsuz sağ kalım ise ortanca 61,9 ±3,83 ay (%95 güven aralığında 54,4-69,4 ay) olarak tespit edilmiştir. Evre 1 hastalıkta ortanca PSK 65,9±5,2 ay (%95 güven aralığında 55,7-76,2 ay), evre 2 hastalıkta 60,5±6,8 ay (%95 güven aralığında 47,1-73,9), evre 3 hastalıkta ise 37,1± 7,7(%95 güven aralığında 21,9-52,2 ay) olarak saptanmıştır. Kaplan Meiere göre yaş, cinsiyet, sigara, tümör histopatolojik tipi, tümör diferansiasyonu, pT evresi, lenf nodu metastazı, rezeksiyon tipi, visseral plevra invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı fark saptanmamıştır.(p>0,05) Ancak TNM evrelemesi düşük olan, lenfovaskuler invazyon yapmış, LDH yüksekliği olan, tedavi yanıtı olmayan ve ADAM 17 ekspresyonu yüksek olan hastalarda PSK anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır.(p<0,05).Çok değişkenli analiz yapıldığında ise evre ve tedavi yanıtı bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

Tablo 11: Progresyonsuz sağkalım için klinikopatolojik faktörlere göre tek değişkenli analiz sonuçları

Faktör	OS (ay)	P
Yaş		
≥ 65	56,1±5,3	0,523
<65	60,3±4,2	
Cinsiyet		
Kadın	62,6±3,9	0,351
Erkek	35,0±5,0	
Sigara		
Sigara içen	61,5±4,2	0,868
Sigara içmeyen	54,3±8,4	
Tümör histolojisi		
Skuamoz	52,5±4,6	0,834
Nonskuamoz	61,0±3,8	

Faktör	OS(ay)	P
Tümör Grade		
İyi diferansiye	*NA	0,651
Orta diferansiye		
Az diferansiye		
pT evresi		
T1+T2	60,4±4,3	0,918
T3+T4	62,6±8,1	
Lenf nodu metastazı		
N0	64,1±4,2	0,196
N1+2	39,7±4,5	
Rezeksiyon tipi		
Lobektomi	63,1±4,6	0,755
Pnomektomi	50,3±6,4	
Sublober rezeksiyon	53,1±11,1	
Cerrahi sınırdaki tümör		
Yok	63,0±4,0	0,359
Var	39,6±6,3	
Lenfovasküler invazyon		
Yok	63,6±3,8	0,004
Var	21,7±1,8	
Visseral plevra invazyonu		
Yok	64,8±4,1	0,271
Var	48,3±6,7	

Faktör	OS(ay)	P
Evre		
Evre 1	65,9±5,2	0,019
Evre2	60,5±6,8	
Evre 3	37,1±7,7	
Tedavi yanıtı		0,000
Yanıt var	84,0±3,1	
Yanıt yok	25,7±2,7	
LDH		0,039
Düşük (<250)	72,0±6,6	
Yüksek (≥ 250)	42,9±5,7	
ADAM 17 ekspresyonu		0,009
Düşük ekspresyon	65,4±4,09	
Yüksek ekspresyon	38,1±7,55	

İmmunhistokimya ile analiz edilen ADAM 17 ekspresyonu 141(%87) olguda düşük ekspresyon, 21 (%13) olguda ise yüksek ekspresyon olarak tespit edilmiştir. Hasta grubunda 89(%82,4) kişide düşük,19 kişide (%17,6) yüksek ekspresyon gözlenirken, kontrol grubunda sadece 2 (%3,7) kişide yüksek ekspresyon izlenmiştir. KHDAK'li doku ve kontrol grubundaki sağlıklı doku arasında ADAM17 ekspresyonu karşılaştırıldığında p:0,022 olarak görülmüş olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bir diğer deyiş ile KHDAK tanılı hasta grubu, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ADAM 17 ekspresyonu göstermiştir.

Kontrol grubundaki benign patolojiler ve malign tanılı hastaların nonkanseroz dokusu karşılaştırıldığında benign patolojilerde 2 tane yüksek ekspresyon gösteren olgu mevcut iken, diğer grupta hiç yüksek ekspresyon tespit edilmemiştir. Çalışmadaki KHDAK'lı hasta grubu ve benign tanılara sahip kontrol grubundaki, 26 kişi karşılaştırıldığında p>0,05 olarak izlenmiş ve fark anlamsız kabul edilmiştir. Ancak KHDAK tanılı hastaların bloklarında (n:28) tümör dokusu ve bu hastaların nontumoral dokusunun ADAM17

ekspresyonu karşılaştırıldığında p: 0,036 bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Evre 1’de 50 hasta düşük ekspresyon gösterirken 6 hastada yüksek ekspresyon izlenmiş, evre 2 de 27 hasta düşük, 11 hasta yüksek, evre 3 de ise 12 hasta düşük 2 hasta yüksek ekspresyon göstermiştir. Analizlerde evre ve ADAM 17 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

ADAM 17 ekspresyonu ve yaş, cinsiyet, pT evresi, lenf nodu metastazı, cerrahi sınır pozitifliği, lenfovasküler invazyon, visseral plevra invazyonu, rezeksiyon tipi, histopatolojik tanı, tümör diferensiasyonu, LDH yüksekliği, nüks arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak tedavi yanıtı olmayan hastalarda artmış ADAM 17 ekspresyonu izlenmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Tablo 12: ADAM17 ekspresyon durumu ile klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişki

Faktör	Toplam N %	Düşük ADAM17 Ekspresyonu n %	Yüksek ADAM17 Ekspresyonu n %	P
Yaş				
≥ 65	%50,4	46(%42,2)	9(%8,2)	0,817
<65	%49,6	47(%43,1)	7(%6,4)	
Hasta Kontrol	%66,8	89(%82,4)	19 (%17,6)	0,022
Bening	%15,9	24(%14,7)	2(%1,2)	
Nonmalign	%17,1	28(%17,7)	0(%0)	
Sigara				
Sigara içen	%89,5	79(%75,2)	15(%14,2)	1,00
Sigara içmeyen	%10,5	10(%9,5)	1(%0,95)	

Faktör	Toplam N%	Düşük ADAM17 Ekspresyonu n%	Yüksek ADAM17 Ekspresyonu n%	P
Tümör Grade				
İyi diferansiye	%22,2	6(%19,3)	2(%6,4)	0,34
Orta diferansiye	%25,9	7(%22,5)	0(%0)	
Az diferansiye	%51,8	13(%41,9)	3(%9,6)	
pT evresi				
T1+T2	%79,6	74(%68,5)	12(%11,1)	0,063
T3+T4	%20,4	15(%13,8)	7(%6,4)	
Lenf nodu metastazı				
N0	%75,9	67(%62,0)	15(%13,8)	1,00
N1+2	%24,1	22(%20,3)	4(%3,7)	
Rezeksiyon tipi				
Lobektomi	%69,9	65(%59,6)	10(%9,1)	0,378
Pnomektomi	%20,4	19(%17,4)	4(%3,6)	
Sublober rezeksiyon	%9,7	9(%8,2)	2(%1,8)	
Cerrahi sınırdaki tümör				
Yok	%89,9	83(%76,4)	15(%13,7)	1,00
Var	%10,1	10(%9,1)	1(%0,9)	
Lenfovasküler invazyon				
Yok	%94,5	88(%80,7)	15(%13,7)	1,00
Var	%5,5	5(%4,5)	1(%0,9)	

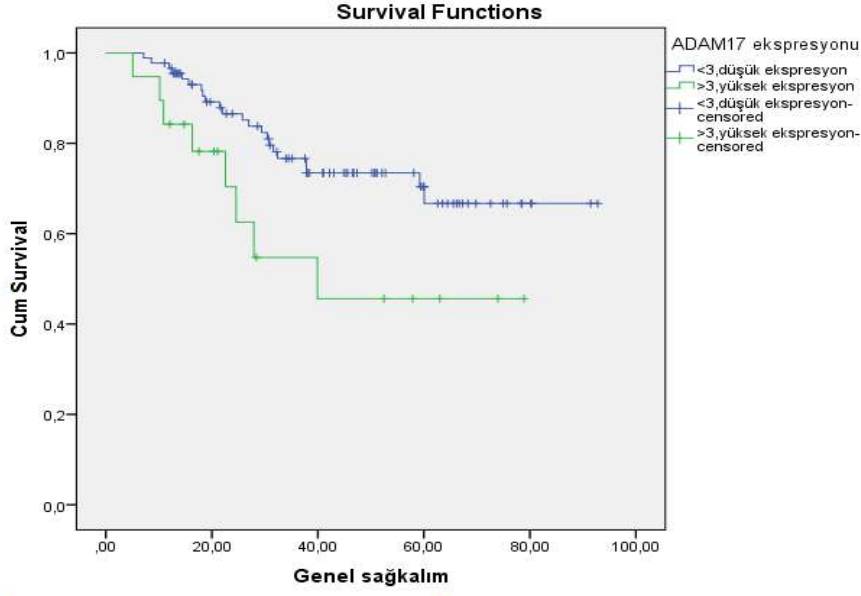
Faktör	Toplam N %	Düşük ADAM17 Ekspresyonu n %	Yüksek ADAM17 Ekspresyonu n %	P
Visseral plevra invazyonu				
Yok	%83,5	77(%70,6)	14(%12,8)	1,00
Var	%16,5	16(%14,6)	2(%1,8)	
Evre				
Evre 1	%51,9	50(%46,2)	6(%5,5)	0,07
Evre 2	%35,2	27(%25)	11(%10,1)	
Evre 3	%13	12(%11,1)	2(%1,8)	
Tedavi yanıtı				
Yanıt var	%62	60(%59,4)	7(%6,9)	0,024
Yanıt yok	%31,5	24(%23,7)	10(%9,9)	
LDH				
Düşük (<250)	%50,7	27(%42,8)	5(%7,9)	0,750
Yüksek (≥ 250)	%49,3	25(%39,6)	6(%9,5)	
Nüks				
Yok	%64,8	61(%56,4)	9(%8,3)	0,112
Var	%35,2	28(%25,9)	10(%9,2)	
Tümör histolojisi				
Skuamoz	%34,8	32(%29,6)	8(%7,4)	0,260
Nonskuamoz	%65,2	60(%55,1)	8(%7,4)	

Tablo 13: GSK ve çok değişkenli analiz sonuçları

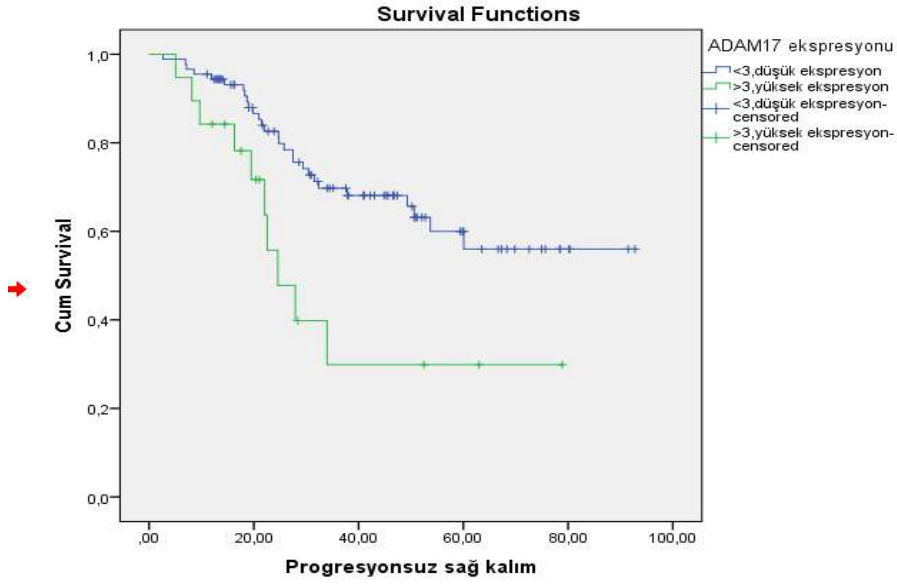
	HR	%95 CI	P deęeri
Lenf nodu metastazı	0,298	0,046-1,953	0,207
Evre	0,072	0,004-1,290	0,074
Lenfovaskuler invazyon	0,638	0,190-3,744	0,618
LDH yüksekliği	0,703	0,192-2,569	0,594
ADAM 17 ekspresyonu	1,156	0,282-4,743	0,840
Tedavi yanıtı	0,139	0,037-0,522	0,003

Tablo 14: PSK ve çok değişkenli analiz sonuçları

	HR	%95 CI	P deęeri
Lenfovaskuler invazyon	0,670	0,129-3,734	0,670
Evre	0,24	0,002-0,293	0,01
Tedavi yanıt	0,108	0,032-0,359	0,000
ADAM 17 ekspresyonu	0,547	0,167-1,788	0,547
LDH anlamlı	0,896	0,285-2,816	0,851



Resim 6: ADAM 17 genel sağ kalım ilişkisi



Resim 7: ADAM 17 progresyonsuz sağ kalım ilişkisi

9.0 TARTIŞMA

Bir disintegrin ve metalloproteinaz olan ADAM ailesi hücre adezyonu, migrasyonu, proliferasyonu, proteolizi gibi pek çok hayati fonksiyonda görev almaktadır. Tümör büyümesini ve metastazını teşvik eden bu ADAM molekülleri; büyüme faktörleri, sitokinler, integrinler ile düzenlenir. ⁴⁸

Bu düzenlemeler sonucu kanser hücrelerinin yüzeylerinde sinyalleri değiştirerek, otokrin ve parakrin mekanizma ile hücre çoğalmasına neden olabilir. Adezyon molekülü olarak işlev görebilir ve böylece hücre çoğalma sinyallerini düzenleyebilir, ekstrasellüler matriks proteinlerini parçalayıp kanser hücresinin invazyon, metastaz gibi özellikler kazanmasında rol oynayabilirler. ⁸⁶

Tüm ADAM üyeleri arasında malignitede rolü için en güçlü kanıt ADAM17 'ye aittir. Meme, over, böbrek, kolon ve pankreas kanserinde EGFR/PI3K/AKT sinyal yolları bilinen önemli noktalardır ve bu yolların yönetiminde ADAM 17 önemli bir role sahiptir. ^{6,7}

2014'de Xiaohong arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ADAM 17 taşıyan bir rekombinant lentiviral RNA(shRNA) ekspresyon vektörü oluşturulmuş ve daha sonra KHDAC hücre hattı olan A549 hücrelerine enfekte etmiş. Ve azalan ADAM 17 ekspresyonunun invitro olarak hücre infiltrasyonunun azaltmış, invivo olarak ise tümör büyümesini önemli ölçüde bastırmış olduğunu göstermiştir. Yine bu çalışmada G0/G1 geçişinde hücre döngüsünü durdurduğu, G1/S geçişinde rol alan p21'i baskıladığı siklin D3 ve siklin D1 seviyeleri ile doğrudan ilişkili olduğu izlenmiştir⁷

Diğer kanserlerde olduğu gibi literatürde KHDAC ile ADAM 17 ekspresyon düzeyi ve sağ kalım ilişkisini inceleyen az sayıda klinik çalışma bulunmaktadır.

Bizim çalışmamızda da evre 1,2 ve 3 KHDAC tanısı olan 108 hastaya küratif cerrahi uygulanmış. Bu hastalardan alınan akciğer dokusu materyallerinde immunhistokimya ile ADAM17 ekspresyonu bakılmıştır. Kontrol grubunda ise bu hastaların 28'inin nonkanseroz dokusu ve 26 adet bronşiektazi, kist hidatik, organize pnomoni, kronik eozonofilik pnomoni, interstiyel pnomoni gibi malign tanısı olmayan hastaların akciğer dokusu toplamda 54 olgu olacak şekilde alınmıştır. KHDAC'li hastalarda ADAM 17 ekspresyonu ve diğer klinikopatolojik faktörler arasında herhangi ilişki bulunup bulunmadığı, PSK, GSK ile ilişkisi analiz edilmiştir.

Çalışmamızda ADAM-17 ekspresyon düzeyleri KHDAK tanılı hastalarda, kanserli olmayanlara göre yüksek olarak izlenmiştir ve fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Yine ortanca 35 aylık takip sürecinde, GSK ve PSK yüksek ADAM 17 ekspresyonu gösteren hastalarda anlamlı olarak daha kısa, düşük ekspresyon gösteren hastalarda ise daha uzun olarak izlenmiştir. ($p<0,05$)

ADAM 17 ile yaş, cinsiyet, sigara, pT evresi, lenf nodu metastazı, TNM evresi, cerrahi sınır pozitifliği, lenfovasküler invazyon, visseral plevra invazyonu, rezeksiyon tipi, histopatolojik tanı, tümör diferansiasyonu, GSK, LDH yüksekliği ve primer hastalığın nüksü arasında ilişki saptanmamıştır.

2013 yılında Nİ Ss.ve arkadaşlarının KHDAK cerrahi rezeksiyon yapılan 124 hastada yaptıkları çalışmada ADAM 17 mRNA ve protein seviyelerini analiz etmiş. Bizim çalışmamıza benzer şekilde KHDAK dokularında, kanserli olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışmada ADAM17 ekspresyonu ile tümör diferansiasyonu, tümör boyutu, klinik evre ve lenf nodu metastazı arasında bizim çalışmamızın aksine ilişki bulunmuştur. Yine bu çalışmada yüksek ADAM 17 ekspresyonu olan hastaların ortanca 5 yıllık takip süresinde GSK'sı anlamlı olarak bizimki ile benzer şekilde düşük saptanmıştır. Çalışmamızda PSK ve GSK'da mediana ulaşamamıştır, bu durum takip süresinin kısalığına bağlı olarak değerlendirilmiştir. ⁸

Yonayema ve arkadaşlarının 2017 de yaptıkları bir çalışmada 76 tane KHDAK (evre 1A,2B) 51 tane nontumoral doku ve 37 tanede KOAH'lı hastanın alındığı çalışmada hücre ve doku lisatlarındaki proteolitik aktivite matrisi analizinde (PrAMA) ADAM10 ve ADAM17'nin aktivitelerini incelemiştir. Ancak çalışma sonucunda KHDAK ve benign dokulara karşılaştırıldığında anlamlı ADAM 10 aktivite artışı izlenmiş, ADAM 17 aktivite artışı izlenmemiş. Yine bu çalışmada takip sırasında ölen ve 5 yıllık takipte sağ kalan hastalar karşılaştırıldığında ölen hastalarda bizim çalışmamızın aksine ADAM 17 ile korelasyon gözlenmemiştir.

Çalışmamızda GSK için yapılan tek değişkenli analizlerde lenf nodu metastazı yapmış, invazyon yapmış, ileri TNM evrelemesine sahip, tedavi yanıtı kötü, LDH'ı yüksek izlenen ve yüksek ADAM 17 ekspresyonuna sahip hastalarda GSK anlamlı olarak daha kısa izlenmiştir. Shuang Ni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ise tümör boyut ve diferansiasyonu, klinik evre ve lenf nodu metastazını bağımsız risk faktörü olarak

saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise yalnızca tedavi yanıtı çok değişkenli analizde risk faktörü olarak görülmüştür.

PSK için yapılan tek değişkenli analizde, lenfovasküler invazyon, klinik evre tedavi yanıtı, LDH yüksekliği ve ADAM17 ekspresyonun yanı sıra tedavi yanıtı kötü olan hastalarda PSK anlamlı olarak daha kısa izlenmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,05$)

2016' da yapılan bir metaanalizde KHDAK'da LDH yüksekliğinin kısa genel sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda benzer şekilde LDH yüksekliği olan hastaların GSK'sı ve PSK'sı anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir.⁸⁷

10.0 SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda ADAM 17 KHDAK'da öncelikle kanserli dokuda, sağlıklı dokuya göre daha yüksek saptanmıştır. Ve yine yüksek ADAM17 ekspresyonun kısa genel sağ kalım, kısa progresyonsuz sağ kalım ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu molekül, KHDAK karsinogenezi, prognozu için önemli bir belirteç olabilir. Fakat bu ilişkinin kanıtlanabilmesi için daha büyük vaka sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylece ADAM-17'yi hedef alan tedaviler ile KHDAK yeni tedavi stratejilerinin gelişmesi mümkün olabilecektir.



11.0 ÖZET

Giriş: Akciğer kanseri, kansere bağlı ölümlerin önemli sebeplerinden birisidir. ADAM ailesi pek çok hayati hücresel olayda rol almaktadır, birikmiş kanıtlar ADAM'ların malign tümörlerde artmış ekspresyonunu göstermektedir Meme, over, böbrek, kolon ve pankreas, akciğer kanserinde ADAM ailesinin bir üyesi olan ADAM 17 önemli bir role sahiptir.

Hastalar ve yöntem: Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji kliniğine başvuran 19-83 yaş aralığında toplam 162 adet hasta alınmıştır. Bu hastaların 108 adeti evre 1,2,3 küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeni ile cerrahi rezeksiyon uygulanmış, 28 adeti çalışma grubundaki hastaların nonkanseroz dokusu ve 26 adeti ise bronşiektazi, kist hidatik, organize pnomoni gibi malign tanısı olmayan hastaların normal akciğer dokusunda immunhistokimya boyama gerçekleştirilmiştir ve boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu patoloji kliniği tarafından değerlendirilmiştir.

Bulgular: İmmun histokimya ile analiz edilen ADAM 17 ekspresyonu 141(%87) olguda düşük ekspresyon, 21 (%13)olguda ise yüksek ekspresyon olarak tespit edilmiştir KHDAK tanılı hasta grubu, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ADAM 17 ekspresyonu göstermiştir. Yine tedavi yanıtı olmayan hastalarda daha yüksek ekspresyon izlenmiştir. Tek değişkenli analizlerde yüksek ADAM 17 ekspresyonu gösteren olgularda progresyonsuz sağ kalım (PSK) anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. (38,1 aya e 65,4 ay, $p=0,009$).benzer şekilde yüksek ADAM 17 ekspresyonu gösteren olgularda genel sağ kalım(GSK) anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur.(47,8 aya 72,1ay, $p=0,031$). Ancak her 2 değişken içinde çok değişkenli analizlerde ADAM 17 ekspresyonu bağımsız risk faktörü olarak görülmemiştir. Bunun sebebinin yetersiz hasta sayısı takip süresinin azlığı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç: Çalışmamıza göre ADAM17 karsinogenez ve progresyon için önemli bir belirteç olabilir. Fakat bu ilişkinin kanıtlanabilmesi için daha büyük vaka sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylece ADAM-17'yi hedef alan tedaviler ile KHDAK yeni tedavi stratejilerinin gelişmesi mümkün olabilecektir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: ADAM17, KHDAK, sağ kalım, prognostik belirteç, immun histokimya

12.0 ABSTRACT

Objektive: Lung cancer is one of the major causes of cancer-related deaths. The ADAM family is involved in many vital cellular events from proliferation to migration, accumulated evidence suggests increased expression of Adams in malignant tumors. Being a member of ADAM family in breast cancer, ovarian, kidney, colon, pancreas and, lung ADAM 17 plays an important role.

Material and Methods: A total of 162 patients in the 19-83 age range who applied to Kocaeli University Faculty of Medicine Medical Oncology Clinic were included in our study. Immunohistochemistry staining was performed 108 of these patients underwent surgical resection due to stage 1,2,3 non-small cell lung cancer, 28 of them were non-cancer tissue of in the study group, and 26 of them are normal lung tissue of patients with no malignant diagnosis such as bronchiectasis, hydatid cyst, organized pneumonia. the prevalence and intensity of staining was evaluated by the pathology clinic.

Results: ADAM 17 expression, analyzed by immunohistochemistry, was detected as low expression in 145 (89%) cases and high expression in 24 (11%) cases. The patient group diagnosed with NSCLC showed significantly higher ADAM 17 expression than the control group. In addition higher expression was observed in patients without treatment response. In univariate analyzes, progression-free survival (PFS) was significantly shorter in cases with high ADAM 17 expression. (38.1 vs. 67.4 months, $p = 0.009$). Similarly, overall survival (OS) was significantly shorter in cases with high ADAM 17 expression. (47.8 vs. 72.1 months, $p = 0.031$). However, ADAM 17 expression was not seen as an independent risk factor in multivariate analysis of both variables. We think that the reason for this is the insufficient number of patients and the lack of follow-up time.

Conclusions: According to our study, ADAM17 could be an important marker for carcinogenesis and progression. But larger number of case studies are needed to prove this relationship. Thus, the ADAM-17 target area of NSCLC development of new treatment strategies and treatments will be possible.

13.0 KAYNAKÇA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:7.
2. <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>.
3. Black RA, White JM. ADAMs: focus on the protease domain. *Current Opinion in Cell Biology* 1998;10:654–9./.
4. Sontheimer RD, Costner MI: Dermatomyositis. *Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine*. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Seventh Edition. New York, McGraw Hill, 2008;1536-53.
5. Szalad A, Katakowski M, Zheng X, Jiang F, Chopp M. Transcription factor Sp1 induces ADAM17 and contributes to tumor cell invasiveness under hypoxia. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28:129. doi:10.1186/1756-9966-28-129.
6. Kenny PA, Bissell MJ. Targeting TACE-dependent EGFR ligand shedding in breast cancer. *J Clin Invest*. 2007;117:337–45. doi:10.1172/JCI29518.
7. Bozkulak EC, Weinmaster G. Selective use of ADAM10 and ADAM17 in activation of Notch1 signaling. *Mol Cell Biol*. 2009;29:5679–95. doi:10.1128/MCB.00406-09.
8. Ni SS, Zhang J, Zhao WL, Dong XC and Wang JL: ADAM17 is overexpressed in non-small cell lung cancer and its expression correlates with poor patient survival. *Tumour Biol DOI* 34: 1813-1818, 2013.
9. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:175.
10. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1276.

11. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:675.
12. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368:351.
13. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* 2007; 25:472.
14. Kentaro Inamura,* *Front Oncol*. 2017; 7: 193 Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification online 2017 Aug 28. doi: 10.3389/fonc.2017.00193.
15. British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56:89.
16. Lüchtenborg M, Riaz SP, Coupland VH, et al. High procedure volume is strongly associated with improved survival after lung cancer surgery. *J Clin Oncol* 2013; 31:3141.
17. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2553.
18. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1782.
19. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:615.
20. Dai C, Shen J, Ren Y, et al. Choice of Surgical Procedure for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer ≤ 1 cm or > 1 to 2 cm Among Lobectomy, Segmentectomy, and Wedge Resection: A Population-Based Study. *J Clin Oncol* 2016; 34:3175.

21. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, et al. Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest* 2005; 128:237.
22. Okami J, Ito Y, Higashiyama M, et al. Sublobar resection provides an equivalent survival after lobectomy in elderly patients with early lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2010; 90:1651.
23. Billmeier SE, Ayanian JZ, Zaslavsky AM, et al. Predictors and outcomes of limited resection for early-stage non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1621.
24. Landreneau RJ, Normolle DP, Christie NA, et al. Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis. *J Clin Oncol* 2014; 32:2449.
25. Khullar OV, Liu Y, Gillespie T, et al. Survival After Sublobar Resection versus Lobectomy for Clinical Stage IA Lung Cancer: An Analysis from the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol* 2015; 10:1625.
26. El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, et al. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:408.
27. Kodama K, Higashiyama M, Okami J, et al. Oncologic Outcomes of Segmentectomy Versus Lobectomy for Clinical T1a N0 M0 Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2016; 101:504.
28. Nakata M, Sawada S, Saeki H, et al. Prospective study of thoracoscopic limited resection for ground-glass opacity selected by computed tomography. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1601.
29. Yamato Y, Tsuchida M, Watanabe T, et al. Early results of a prospective study of limited resection for bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:971.
30. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site (Accessed on July 08, 2019).

31. Woody NM, Stephans KL, Marwaha G, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Tumors Greater Than 5 cm: Safety and Efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92:325.
32. Tsutani Y, Imai K, Ito H, et al. Adjuvant chemotherapy for pathological stage I non-small cell lung cancer with high-risk factors for recurrence: A multicenter study. *J Clin Oncol* 2019; 37S: ASCO #8500.
33. Pathak R, Hoag JR, Goldberg SB, et al. Refining the role of adjuvant chemotherapy in stage IB and IIA NSCLC. *J Clin Oncol* 2019; 37S: ASCO #8519.
34. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin: evaluation a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Clin Oncol* 2008; 26:3552-9.
35. Rusch VW, Kraut MJ, Crowley J, et al. Induction chemoradiotherapy and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus (pancoast tumors): Mature results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup trial 0160) [abstract]. .
36. Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:1250-1257. Available a.
37. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25:313-318. Avail.
38. Kozower BD, Lerner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143:e369S.
39. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of

- paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:5883-5891. Available at:
40. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Onco* 2003;21:2004-2010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781111>.
 41. Mina LA, Neubauer MA, Ansari RH, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): H.
 42. Hanna NH, Neubauer M, Ansari R, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HO.
 43. Curran WJ, Jr., Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1452-1460. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21511711>.
 44. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19107161>.
 45. Howell GM, Carty SE, Armstrong MJ, et al. Outcome and prognostic factors after adrenalectomy for patients with distant adrenal metastasis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:3491.
 46. Rose-John S1, ADAM17, shedding, TACE as therapeutic targets, *Pharmacol Res*. 2013 May;71:19-22. doi: 10.1016/j.phrs.2013.01.012. Epub 2013 Feb 13. DOI:10.1016/j.phrs.2013.01.012.

47. Black RA, Doedens JR, Mahimkar R, Johnson R, Guo L, Wallace A, Virca D, Eisenman J, Slack J, Castner B, Sunnarborg SW, Lee DC, Cowling R, Jin G, Charrier K, Peschon JJ, Paxton R. Substrate specificity and inducibility of TACE(tumour necrosis factor alpha-c.
48. Edwards DR, Handsley MH, Pennington CJ. The ADAM metalloproteinases. *Mol Aspects Med* Aug 15 2008 [Electronic publication ahead of print].
49. Murphy G., The ADAMs: signaling scissors in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer* Nov 13 2008 [Electronic publication ahead of print].
50. Duffy MJ1, McKiernan E, O'Donovan N, McGowan PM. The role of ADAMs in disease pathophysiology. *Clin Chim Acta*. 2009 May;403(1-2):31-6. DOI:10.1016/j.cca.2009.01.007.
51. Mochizuki S1, Okada Y. ADAMs in cancer cell proliferation and progression., *Cancer Sci*. 2007 May;98(5):621-8. Epub 2007 Mar 9.
52. Levy GG, Nichols WC, Lian EC et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413: 488–94.
53. Dr Judith White at the University of Virginia
(http://www.people.virginia.edu/~7Ejw7g/Table_of_the_ADAMs.html).
54. X. Li, T. Maretzky, G. Weskamp, S. Monette, X. Qing, P.D. Issuree, H.C. Crawford, D.R. McIlwain, T.W. Mak, J.E. Salmon, C.P. Blobel, iRhoms 1 and 2 are essential upstream regulators of ADAM17-dependent EGFR signaling, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112 (.
55. C. Adrain, M. Zettl, Y. Christova, N. Taylor, M. Freeman, Tumor necrosis factor signaling requires iRhom2 to promote trafficking and activation of TACE, *Science* 335 (2012) 225–228.
56. Franzke CW, Cobzaru C, Triantafyllopoulou A, Loffek S, Horiuchi K, Threadgill DW, Kurz T, van Rooijen N, Bruckner-Tuderman L, Blobel CP. Epidermal ADAM17 maintains the skin barrier by regulating EGFR ligand-dependent terminal keratinocyte differentiation.

57. Brandl K, Sun L, Nepl C, Siggs OM, Le Gall SM, Tomisato W, Li X, Du X, Maennel DN, Blobel CP, Beutler B. MyD88 signaling in nonhematopoietic cells protects mice against induced colitis by regulating specific EGF receptor ligands. *Proceedings of the Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007;104:11748–55.
58. Chalaris A, Rabe B, Paliga K, Lange H, Laskay T, Fielding CA, Jones SA, Rose-John S, Scheller J. Apoptosis is a natural stimulus of IL6r shedding and contributes to the pro-inflammatory trans-signaling function of neutrophils. *Blood* 2007;110:1748–55.
59. V. Caolo, G. Swennen, A. Chalaris, A. Wagenaar, S. Verbruggen, S. Rose-John, D.G. Molin, M. Vooijs, M.J. Post, ADAM10 and ADAM17 have opposite roles during sprouting angiogenesis, *Angiogenesis* 18 (2015) 13–22.
60. Zunke F1, Rose-John S2. The shedding protease ADAM17: Physiology and pathophysiology. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2017 Nov;1864(11 Pt B):2059–2070. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.07.001. Epub 2017 Jul 11.
61. S. Rose-John, IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6, *Int. J. Biol. Sci.* 8 (2012) 1237–1247.
62. Drey Mueller D., Martin C., Kogel T., Pruessmeyer J., Hess F.M., Horiuchi K., Uhlig S., Ludwig A. Lung endothelial ADAM17 regulates the acute inflammatory response to lipopolysaccharide. *EMBO Mol. Med.* 2012;4:412–423. doi: 10.1002/emmm.201200217.
63. Paulissen G., Rocks N., Gueders M.M., Crahay C., Quesada-Calvo F., Bekaert S., Hacha J., El Hour M., Foidart J.M., Noel A., et al. Role of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in airway diseases. *Respir. Res.* 2009;10:127. doi: 10.1186/1465-9921-10-127.
64. Dijkstra A., Postma D.S., Noordhoek J.A., Lodewijk M.E., Kauffman H.F., ten Hacken N.H., Timens W. Expression of ADAMs (“a disintegrin and metalloprotease”) in the human lung. *Virchows Arch.* 2009;454:441–449. doi: 10.1007/s00428-009-0748-4.
65. E. Kefaloyianni, M.L. Muthu, J. Kaeppler, X. Sun, V. Sabbisetti, A. Chalaris, S.

- Rose-John, E. Wong, I. Sagi, S.S. Waikar, H. Rennke, B.D. Humphreys, J.V. Bonventre, A. Herrlich, ADAM17 substrate release in proximal tubule drives kidney fibrosis, *JCI Insi.*
66. O.M. Siggs, N. Xiao, Y. Wang, H. Shi, W. Tomisato, X. Li, Y. Xia, B. Beutler, iRhom2 is required for the secretion of mouse TNFalpha, *Blood* 119 (2012) 5769–5771.
 67. D.C. Blaydon, S.L. Etheridge, J.M. Risk, H.C. Hennies, L.J. Gay, R. Carroll, V. Plagnol, F.E. McDonald, H.P. Stevens, N.K. Spurr, D.T. Bishop, A. Ellis, J. Jankowski, J.K. Field, I.M. Leigh, A.P. South, D.P. Kelsell, RHBDF2 mutations are associated with t.
 68. G. Bai, S.L. Pfaff, Protease regulation: the Yin and Yang of neural development and disease, *Neuron* 72 (2011) 9–21.
 69. P. Yang, K.A. Baker, T. Hagg, The ADAMs family: coordinators of nervous system development, plasticity and repair, *Prog. Neurobiol.* 79 (2006) 73–94.//P. Saftig, P. Bovolenta, Proteases at work: cues for understanding neural development and degeneration, F.
 70. C.P. Blobel, ADAMs: key components in EGFR signaling and development, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 6 (2005) 32–43.
 71. D.E. Bredesen, R.V. Rao, P. Mehlen, Cell death in the nervous system, *Nature* 443(2006) 796–802.
 72. K.J. Friston, C.D. Frith, Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin. Neurosci.* 3 (1995) 89–97.).
 73. R.W. Cho, J.M. Park, S.B. Wolff, D. Xu, C. Hopf, J.A. Kim, R.C. Reddy, R.S. Petralia, M.S. Perin, D.J. Linden, P.F. Worley, mGluR1/5-dependent long-term depression requires the regulated ectodomain cleavage of neuronal pentraxin NPR by TACE, *Neuron* 57 (20).
 74. Blaydon DC, Biancheri P, Di WL, Plagnol V, Cabral RM, Brooke MA, van Heel DA, Ruschendorf F, Toynbee M, Walne A, O’Toole EA, Martin JE, Lindley K, Vulliamy T, Abrams DJ, MacDonald TT, Harper JI, Kelsell DP. Inflammatory skin

and bowel disease linked to AD.

75. Xu P, Liu J, Sakaki-Yumoto M, Derynck R. TACE activation by MAPK-mediated regulation of cell surface dimerization and TIMP3 association. *Science Signaling* 2012;5:ra34.
76. Zhou, B. B., Peyton, M., He, B., Liu, C., Girard, L., Caudler, E., Lo, Y., Baribaud, F., Mikami, I., Reguart, N., Yang, G., Li, Y., Yao, W., Vaddi, K., Gazdar, A. F., Friedman, S. M., Jablons, D. M., Newton, R. C., Fridman, J. S., Minna, J. D., and Scherl.
77. Reed SI: Effects of p21(Cip1/Waf1) at both the G1/S and the G2/M cell cycle transitions: pRb is a critical determinant in blocking DNA replication and in preventing endoreduplication. *Mol Cell Biol* 18: 629-643, 1998.
78. Xiaohong lv1, Yang li1, Ming qian2, Chengyuan Ma3, Hongyu Jing1, Zhongmei Wen1 And Donghua Qian1 Adam17 silencing suppresses the migration and invasion of non-small cell lung cancer received august 24, 2013; accepted february 24, 2014, doi: 10.3892/mmr.20.
79. Yunshu Su, Yuchang Wang, Hongmin Zhou, Lei Lei, Lijun Xu MicroRNA-152 targets ADAM17 to suppress NSCLC progression *FEBS Letters* 588 (2014) 1983–1988.
80. Ming Caia Zhiqiang Wang Jiru Zhangb Huan Zhouc Linfang Jind Ruizhen Baid Yuan Wenga Adam17, a Target of Mir-326, Promotes Emt-Induced Cells Invasion in Lung Adenocarcinoma *Cell Physiol Biochem* 2015;36:1175-1185.
81. Pasqualon T1, Pruessmeyer J1, Weidenfeld S1, Babendreyer A1, Groth E1, Schumacher J1, Schwarz N2, Denecke B3, Jahr H4, Zimmermann P5,6, Dreymueller D1, Ludwig A7. A transmembrane C-terminal fragment of syndecan-1 is generated by the metalloproteinase ADAM.
82. Baumgart A1, Seidl S, Vlachou P, Michel L, Mitova N, Schatz N, Specht K, Koch I, Schuster T, Grundler R, Kremer M, Fend F, Siveke JT, Peschel C, Duyster J, Dechow T. ADAM17 regulates epidermal growth factor receptor expression through the activation of No.

83. Gensch E, Gallup M, Sucher A, Li D, Gebremichael A, et al. (2004) Tobacco smoke control of mucin production in lung cells requires oxygen radicals AP-1 and JNK. *J Biol Chem* 279: 39085–3909.
84. Lemjabbar H, Li D, Gallup M, Sidhu S, Drori E, et al. (2003) Tobacco smoke induced lung cell proliferation mediated by tumor necrosis factor alpha converting enzyme and amphiregulin. *J Biol Chem* 278: 26202–26207.
85. Aydin D, Bilici A, Yavuzer D, Kefeli U, Tan A, Ercelep O, Mert A, Yuksel S, Ozcelik M, Isik D, Surmeli H, Odabasi H, Aliustaoglu M. Prognostic significance of ADAM17 expression in patients with gastric cancer who underwent curative gastrectomy *Clin Transl*.
86. Okada I. ADAMs in cancer cell proliferation and progression *Cancer Sci* | May 2007 | vol. 98 | no. 5 | 621–628.
87. Zhang X, Guo M, Fan J, Lv Z, Huang O, Han J, Wu F, Hu G, Xu J, Jin Y., Prognostic significance of serum LDH in small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis *Cancer Biomark* 2016;16(3):415-23 doi: 10.3233/CBM-160580.