



T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR.LÜTFİ KIRDAR
KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ
ŞEF. DOÇ. DR. MEHMET ALIUSTAOĞLU

OPERE MİDE KANSERLİ HASTALARDA ADAM-17
EKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK FAKTÖRLER
VE SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ

TIBBİ ONKOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Dinçer AYDIN

İstanbul-2014



T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR.LÜTFİ KIRDAR
KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ
ŞEF. DOÇ. DR. MEHMET ALİ USTAOĞLU

OPERE MİDE KANSERLİ HASTALARDA ADAM-17
EKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK FAKTÖRLER
VE SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ

TIBBİ ONKOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Dinçer AYDIN

İstanbul-2014

ÖNSÖZ

*Tıbbi Onkoloji uzmanlık eğitimim süresince, yetişmemde büyük katkıları olan, benden yardım, destek ve bilgilerini esirgemeyen sayın hocam **Prof. Dr. Mahmut Gümüş'e;***

*Büyük destek ve yakınlık gördüğüm değerli hocalarım **Doç Dr. Mehmet Aliustaoğlu, Doç Dr. Alparslan Mayadağlı, Doç Dr. Mesut Şeker'e;***

*Bu tezin hazırlanmasında gerek akademik gerek kişisel her konuda bilgi ve tecrübelerini aktaran, her konuda desteğini gördüğüm, çok kıymetli ağabeyim **Doç. Dr. Ahmet Bilici'ye;***

*Tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan hastanemiz patoloji Kliniğinden **Doç. Dr. Dilek Yavuzer'e ve Dr. Ayça Tan'a;***

*Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım Tıbbi Onkoloji Uzmanları **Doç. Dr. Taner Korkmaz, Doç. Dr. Ramazan Yıldız, Doç. Dr. Başak Ustaalioğlu, Dr. Burçak Yıldırım, Doç. Dr. Umut Kefeli, Dr. Emre Yıldırım, Dr. Kübra Aydın, Dr. Hatice Odabaş, Dr. Nurgül Yaşar, Dr. Nur Dinç'e;***

*Sevgili arkadaşlarım **Dr. Sinemis Yüksel, Dr. Özlem Ercelep, Dr. Aslıhan Güven, Dr. Melike Karacakaya'ya;***

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum Tıbbi Onkoloji Kliniği ve İç Hastalıkları Kliniği doktor , hemşire ve diğer tüm personeline;

*Yaşamımda ve mesleki hayatımda her zaman yanımda olan ve desteğini gördüğüm **eşim Özhan ve oğlum Deniz ve aileme en içten teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.***

Dr. Dinçer AYDIN

İÇİNDEKİLER

İç Kapak	1
Önsöz	2
İçindekiler	3
Özet	4
Kısaltmalar	5
1. GİRİŞ VE AMAÇ	6
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Mide kanseri	8
2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji	
2.1.2. Etyoloji ve Patogenez	
2.1.3. Patoloji	
2.1.4. İmmünohistokimya ve moleküler biyoloji	
2.2. Prognostik Faktörler	11
2.3. ADAM 17	14
2.3.1. ADAM enzimleri	
2.3.2. Tarihte ADAM 17	
2.3.3. ADAM-17'nin işlevi	
2.3.4. Anjiyojenezde ADAM-17	
2.3.5. Malign hastalıklarda ADAM-17	
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	34
6. KAYNAKLAR	38

ÖZET

Mide kanseri halen dünyada en sık görülen tümörlerden biri olup, aynı zamanda kanserle ilişkili ölümlerin de en sık nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Görülme sıklığı son yıllarda azalmasına rağmen, hastalık prognozunda beklenen iyileşme olmamıştır. Gastrektomi sonrası gelişebilecek tümör invazyonu ve metastazı, opere mide kanseri hastalarında en önemli mortalite nedenidir. Bu süreç adhezyon molekülerinin, proteolitik enzimlerinin, anjiogenez ve büyüme faktörlerinin rol aldığı çok basamaklı kompleks bir süreçtir. Son yıllarda kötü prognostik faktörlerin önceden doğru bir şekilde tespit edilmesinin cerrahi sonrasında daha agresif tedavilerin belirlenmesinde yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Çeşitli malignitelerde önemli prognostik faktör ve kemoterapiye cevabı değerlendirmede prediktif faktörler olabileceği bildirilmiştir. Bu moleküllerden bir tanesi de ADAM protein ailesinin bir üyesi olan proliferasyondan migrasyona kadar hemen hemen her hücrel olayın vazgeçilmez regülatörü olan ADAM17'dir.

Bu çalışmamızda, küratif gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonu uygulanmış mide kanserli hastalarda, ADAM-17 ekspresyonu ile klinikopatolojik faktörler arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı ve progresyonsuz sağkalım (PSK) ile genel sağkalım (GSK) üzerine etkisi araştırıldı. Tümör çapı > 5 cm, adenokarsinom histolojiye sahip, lenf nodu tutulumu olan, vasküler invazyon gösteren ve klinik takipleri sırasında metastaz gelişmiş olgularda ADAM-17 ekspresyon düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek olarak bulundu. Düşük ADAM-17 ekspresyonu gösteren olgularda, ortalama PSK, anlamlı olarak daha uzun bulundu (44.2 aya karşılık 16.6 ay, p=0.004) ve ADAM-17 ekspresyonu PSK için bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı. Benzer şekilde düşük ADAM-17 ekspresyonu gösteren olgularda, ortalama GSK anlamlı olarak daha uzun bulundu (49.6 aya karşılık 26.9 ay, p=0.019). Ancak çok değişkenli analizde ADAM-17 ekspresyonunun GSK için bağımsız bir risk faktörü olmadığı görüldü.

Sonuç olarak mide kanserinde yüksek ADAM-17 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür. ADAM-17, mide kanserinde karsinogenez, prognoz ve progresyon için önemli bir moleküler belirteç olabilir. Ancak mevcut bu ilişkinin daha büyük vaka sayılı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Böylece ADAM-17'yi hedef alan tedaviler ile mide kanserinde yeni tedavi stratejilerinin gelişmesi mümkün olabilecektir.

KISALTMALAR

ELISA	Enzyme-linked immunoabsorbant assay
WHO	World Health Organization
AJCC	American Joint Committee on Cancer
UICC	Union Internationale Controle le Cancer
LDH	Laktat dehidrogenaz
ADAM	A Disintegrin and A Metalloproteinase
EGFR	Epidermal growth factor receptor
HB-EGF	Heparin binding epidermal growth factor
TNF α	Tümör nekroz faktör alfa
TACE	Tümör nekroz faktörü dönüştürücü enzim
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
PS	Performans statusü
GSK	Genel sağkalım
PSK	Hastaliksız sağkalım
CI	Güven aralığı
SE	Standart hata değeri
SD	Standart sapma
N Ratio	Metastatik lenf nodu sayısının rezeke edilen lenf nodu sayısına oranı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri, tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde ilk sıralarda yer almaktadır. İnsidansı 2.Dünya Savaşı sonrası dramatik olarak azalmasına rağmen, halen dünyanın birçok bölgesinde sık görülen kanserler arasındadır (1,2). Mortalite oranları dünya ülkelerinde değişkenlik göstermektedir. Japonya, Güney Amerika, Doğu Avrupa'da insidans her 100.000 kişide 30 ile 85 iken, ABD ve İsrail'de her 100.000 kişide 4 ile 8 arasında değişmektedir (2-4). Türkiye'de ise mide kanseri gastrointestinal sistem kanserleri içerisinde ikinci sırada yer almaktadır ve Asya ülkelerinde olduğu gibi önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Son yıllarda, tüm dünyada görülme sıklığı azalmakla beraber, özellikle, Japonya'da mide kanserine bağlı ölüm oranları gerek erken tarama ve gerekse halkın bu konuda duyarlı olması nedeniyle erken tanıya bağlı olarak çok azalmıştır (2). Görülme sıklığındaki bu azalmaya rağmen, prognozda beklenen iyileşme olmamıştır. Geçen son dört dekatta 5-yıllık genel sağkalım (GSK) oranında çok az bir değişim görülmüş ve bu oran %20'nin altında kalmıştır (5). Hastaların çoğu ileri evrede teşhis edilir ve bu evredeki hastalıkta bilinen küratif tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Uygun hastalarda cerrahi küratif tedavinin temel taşı oluşturmaktadır. Kötü prognostik faktörlerin önceden doğru bir şekilde tespit edilmesi, cerrahi sonrasında daha agresif tedavilerin belirlenmesinde yol gösterici olabilecektir (6-8).

Lenf nodu metastazının varlığı (N evresi) ve tümörün mide duvarına penetrasyon derecesi (T evresi) radikal cerrahi uygulanan hastalarda en önemli ve güvenilir prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (9,10). Metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan lenf nodu sayısına oranının (N ratio) da prognoz üzerine etkisi olabileceği bildirilmiştir (11,12). Son yıllarda yapılan moleküler ve histokimyasal çalışmalarda yeni prognostik faktörler de tanımlanmıştır (13,14).

Gastrektomi sonrası gelişebilecek tümör invazyonu ve metastazı, opere mide kanseri hastalarında en önemli mortalite nedenidir. Bu süreç adhezyon molekülerinin, proteolitik enzimlerinin, anjiogenez ve büyüme faktörlerinin rol aldığı çok basamaklı kompleks bir süreçtir. Bu süreçte rol oynayan etkenlerden bir tanesinde ADAM (*a disintegrin and*

metalloproteinase/bir *disintegrin* ve *metalloproteinaz*) protein ailesinin bir üyesi olan, Tümör nekroz faktörü dönüştürücü enzim (TACE) olarak da bilinen ADAM-17, proliferasyondan migrasyona kadar hemen hemen her hücresel olayın vazgeçilmez regülatörü olmuştur(15,16). ADAM-17'nin hücre regülasyonundaki merkezi rolü çok çeşitli substratlarından kaynaklanmaktadır. Sitokinler, büyüme faktörleri ve bunların reseptörlerinin yanısıra adezyon molekülleri, ADAM-17 ile kırılma sonucu aktive veya inaktive olur (16,17). Bu nedenle ADAM-17'nin insanlardaki kanser, kalp hastalığı ve diyabet gibi çok sayıda hastalıkla ilişkili olması şaşırtıcı değildir ve gelecekteki tedaviler için umut verici bir hedeftir(17,18). ADAM-17'nin bu hastalıkların fizyopatolojisindeki rolü çok karmaşıktır. ADAM-17'nin tedavi edici potansiyelini kullanmak için etkinliğinin nasıl düzenlendiğini ve enzimi aktive veya inaktive etmek için belirli organ ve hücrelerin nasıl hedef alınacağını anlamak önemlidir.

Shou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, opere mide kanserli hastalarda, ADAM-17'nin yüksek ekspresyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada ADAM-17 ekspresyon düzeyleri ile hastalısız sağkalım (HSK) ve GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir (19). Aynı şekilde Zhang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da buna benzer sonuçlar elde edilmiştir (20).

Bu çalışmamızda da ülkemizde sık görülen ve önemli bir sağlık problemi olan opere olmuş mide kanserli hastalarda, tümör hücrelerinde ADAM-17 ekspresyon düzeylerinin ortaya konulması amaçlandı. Ayrıca ADAM-17 ekspresyonu ile klinikopatolojik faktörler arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı ve bu değerlerin progresyonsuz (PSK) ve GSK üzerine etkisi araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MİDE KANSERİ:

2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji:

Mide kanserleri, tüm dünyada sık görülen ve toplum sağlığını tehdit eden önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir. Mide kanseri dünyada en yaygın görülen dördüncü kanser türü olup, kanserle ilişkili ölümlerin en sık ikinci nedenidir (1). Mide karsinomunun görülme sıklığı dünyada çok büyük değişkenlik göstermekte olup; Japonya ve Şili gibi ülkelerde 78/100.000 ve 70/100.000 gibi yüksek sıklıklarda görülebilmektedir. 75 yaş üzerinde ise bu oran %11'lere çıkmaktadır (2,3)

Gelişmiş ülkelerde mide kanseri çoğunlukla kardial bölgeden ortaya çıkmaktadır. Buna karşın, kardial dışı adenokanserler belirgin coğrafik dağılım göstermekte ve Japonya, Kore, Çin, Tayvan, Kosta Rika, Peru, Brezilya ve Şili'de daha sık olarak görülmektedir (4,21). Türkiye'de ise, T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, 2004-2008 yılları arası kanser istatistik verilerine göre insidansı yüz binde 9.92 olup, akciğer, prostat, cilt ve meme kanserlerinden sonra en sık görülen 5. kanser türü olarak karşımıza çıkmaktadır (22). Bunun yanında gerek erkeklerde gerekse kadınlarda sırasıyla yüz binde 12.99 ve 6.8 ile en sık rastlanan 5. kanser tipidir. Yine en son verilere göre Erzurum bölgesi ülkemizde mide kanserinin en sık rastlandığı bölge olup, diğer bölgelerde ise sıklık birbirine benzemektedir (23).

Mide kanseri ile yaş sıklı ilişkilidir. Sıklıkla 5. ve 7. dekatlar arasında ve düşük sosyoekonomik gruplarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Hastalığın insidansının yüksek olduğu ülkelerde hastalık daha erken yaşlarda pik yapar. Genel olarak erkeklerde kadınlara göre çok daha sık görülür (24). Türkiye'de mide adenokarsinomu en sık 45-65 yaş arasında görülmektedir (25).

Son 30 yılda mide kanserinin görülme sıklığı %20 azalmasına rağmen mortalite oranı %30 artmıştır (1,5). Mide kanseri sıklığındaki azalma daha çok midenin distalinde görülen intestinal tip mide kanseri sıklığının azalmasından kaynaklanmaktadır. Ancak midenin proksimalinde ortaya çıkan diffüz tipte mide kanseri insidansı artmıştır. İntestinal tip mide kanseri erkeklerde iki kat daha fazla görülür ve insidansı 50-70 yaşları arasında sıktır. Diffüz tip mide kanseri kadın ve erkeklerde eşit oranda olup en çok 40-60 yaşları arasında görülmektedir (26,27).

2.1.2. Etyoloji ve Patogenez:

Mide kanserinin etyopatogenezi çok etkenlidir. Hastaların yalnızca %4'ünde aile öyküsü vardır. 1953'te Aird, A kan grubu ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. A kan grubunda, 0 kan grubu hastalara göre rölatif risk 1-2 kat daha fazladır. Etyoloji ile ilgili çalışmalar, beslenme alışkanlıkları, mide mikroçevresindeki değişiklikler etrafında yoğunlaşmaktadır (26,28).

Mide kanseri ile ilişkili risk faktörleri Tablo 1'de listelenmiştir.

Tablo 1: Mide kanseri ile ilişkili risk faktörleri

Risk Faktörleri		
Çevresel faktörler	Mikroorganizmalar	H.pilori EBV
	Diyetsel faktörler	
	Obezite	
	Mesleki faktörler	
	Sigara	
	İyonize radyasyon	
	İlaçlar	
Genetik faktörler		
Predizpozan faktörler	Mide polipleri	
	Atrofik gastrit	
	İntestinal metaplazi	
	Displazi	
	Peptik ülser	
	Menetrier hastalığı	
	Daha önceden mide cerrahisi varlığı	

2.1.3. Patoloji:

Gastrik kanserlerin büyük bölümü adenokarsinomdur. Morfolojik özelliklerine göre gastrik kanserler WHO sınıflamasına göre 5 tipe ayrılır, bunlar; adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, indifferansiye karsinom ve sınıflandırılmayan karsinomlardır (29-31) .

Adenokarsinomlar diferansiyasyon derecelerine göre papiller, tübüler, müsinoz ve taşlı yüzük hücreli tümörler olarak 4'e ayrılırlar. Aynı tümör içinde değişik derecelerde diferansiyasyon gösteren karışık bir yapı saptanır ve hakim olan yapıya göre sınıflandırma yapılır (29).

Lauren tarafından 1965 yılında daha basit bir sınıflandırma yapılmıştır (32). Buna göre mide kanserleri intestinal tip ve difüz tip olarak ikiye ayrılırlar. Ayrıca bu iki gruba girmeyen mikst tip de tanımlanmıştır. İntestinal tip, hücresel yapısıyla tanımlanırken, difüz tip büyüme paterni ile tanımlanır. Bu sınıflamaya göre polipoid ve yüzeysel karsinomlar intestinal tipe, linitis plastika ise difüz tipe girer. Ülseratif tümörler ise her iki tipe de girebilir. İntestinal tipin prognozu daha iyidir ve hastalık insidansının yüksek olduğu alanlarda daha sık görülmektedir (32).

Bu sınıflandırmaların dışında, Borrmann sınıflaması, tümörün makroskopik görünümüne göre tanımlanmıştır (33). Buna göre Tip I (polipoid), Tip II (fungiform-ülserovejetan), Tip III (ülser-infiltran), Tip IV (diffüz-infiltratif) şeklinde 4 grup tanımlanmıştır. Stout (Tümör Patolojisi Atlası) sınıflamasında, makroskopik görünümüne göre, tümör ülser-vejetan, penetran, yayılan, yüzeysel yayılan, linitis plastika, özgü olmayan tip olarak, Ming sınıflamasında, büyüme paternine göre, ekspansif ve infiltratif olarak (34), Japon Gastrik Kanser Topluluğu sınıflamasına göre, papiller, tübüler, az diferansiye, müsinoz, taşlı yüzük hücreli olarak sınıflandırılmıştır (35).

Mide kanserlerinin %95'ini adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Geriye kalan %5'lik kısmın yarısını mide lenfomaları, diğer yarısını ise yassı hücreli karsinom, leiomyosarkom, karsinoid tümör, adenoakantom gibi nadir tümörler oluşturur (26,30). Adenokarsinomlar genellikle ülser bir lezyon (%75), polipoid kitle (%10), diffüz skirö lezyon (%10) veya yüzeysel mukozal lezyon (%5) şeklinde ortaya çıkabilirler. Midedeki lezyonların 2 cm'den

büyük olması, kenarlarının yüzeyden kabarık olması gibi özellikler malignite ihtimalini düşündürür (26,36).

2.1.4. İmmünohistokimya ve moleküler biyoloji:

Diğer epitelyal neoplazmalarda olduğu gibi mide karsinomları da sitokeratin (CK) IF ekspresse ederler. Keratinler ile birlikte epitelyal membran antijen ve CEA' de gastrik adenokarsinom için immünreaktivite gösterir. Bulunan keratinler genellikle basit epitelyum tipinde olup, düşük molekül ağırlıklıdır. Fakat bazen skuamöz epitelde görülen CK 13 ve 16 gibi belirleyiciler de bulunabilir. Gastrik adenokarsinomun CK 7/CK 20 ekspresyon paterni önemli oranda değişir. Vakaların yaklaşık % 70'i CK 7 pozitif, % 20'si CK 20 pozitifdir. Bazı vakalarda (özellikle diffüz tiplerde) keratin ve vimentinin ko-ekspresyonu vardır (30,37).

Gastrik karsinomlar epidermal growth faktör (EGF) kodlayan genlerin amplifikasyonu, transforme growth faktör alfa, platelet derived growth faktör, insülin growth faktör ve P185 (Her-2/neu geni) gibi diğer karsinomlarda saptanmış, benzer genetik değişikliklerin bazılarını sergilerler. Bcl-2 proteininin hatalı ekspresyonu, E-cadherin amplifikasyonunun azalması veya disfonksiyonu, ras onkogeninin ve p53 tümör supresör genin nokta mutasyonu, 7p, 17p, 1q ve 5q kromozomlarında heterozigitenin kromozomal kaybı gibi moleküler değişiklikler de gözlenebilir (45,46).(37 den sonrası 45 e atlamışsın literatür sırası olmamış) Her-2/neu amplifikasyonu, metastaza eğilim ve kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmesi henüz net değildir. EGF reseptör sisteminin overekspresyonu artmış malignensi için biyolojik bir belirleyici olabilir (30,39).

2.2. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Mide kanseri görülme sıklığındaki bu azalmaya rağmen, prognozda beklenen iyileşme olmamıştır. Geçen son dört dekatta 5-yıllık genel sağkalım oranında çok az bir değişme görülmüş ve bu oran %20'nin altında kalmıştır (1,5). Bunun nedeni, hastaların çoğunun ileri evrede teşhis edilmeleri ve bu evredeki hastalıkta bilinen küratif tedavi yaklaşımının bulunmamasıdır. (Burayı daha önce yazmışsınız atabiliriz)

Mide kanserinde prognozu belirleyen faktörlerin başında hastalığın evresi gelmektedir (9,10)(Tablo 2, 3). Erken evrelerde prognoz oldukça iyidir. Ancak olguların % 60'ı tanı konulduğunda cerrahi şansını yitirmiştir. Genellikle evre I hastalarda beş yıllık sağkalım %90-100 arasında olmakta iken, evre IV hastalar için bu oran %10'u aşmamaktadır (1,5).

Radikal cerrahi uygulanan hastalarda en önemli ve güvenilir prognostik faktörler lenf nodu metastazının varlığı (N evresi) ve tümörün mide duvarına penetrasyon derecesi (T evresi)'dir (9,10). Son yıllarda metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan lenf bezi sayısına oranının (n ratio) da prognoz üzerine etkisi olabileceği bildirilmiştir. Kliniğimizde yapılmış iki çalışmada gerek yalnız D2 diseksiyonlu gerekse tüm opere mide kanserli hastalarda n ratio'nun prognostik önemi gösterilmiş, ancak N evresine üstünlüğü gösterilememiştir. (11,12). Son yıllarda yapılan moleküler ve histokimyasal çalışmalarda yeni prognostik faktörler de tanımlanmıştır (13,14).

Tümörün histopatolojik türü de bir prognostik faktördür. Lauren sınıflamasına göre intestinal gruba giren tümörlerde prognoz diffüz türe göre daha iyidir. Ayrıca anöploid tümörlerin prognozu daha kötüdür (30). İlerlemiş mide kanserli, küratif rezeksiyonun mümkün olmadığı hastalarda prognozu etkileyen bazı faktörler tanımlanmıştır. Bunlar primer tümörün büyüme hızı, tümör yaygınlığı, karaciğere metastaz varlığı, serum bilirubin düzeyi, asit varlığı, kilo kaybı, anemi gibi sistemik semptomların derecesi ve hastanın performans durumu gibi faktörlerdir (30,40).

Tablo 2 : Mide kanseri TNM evrelemesi(AJCC/UICC, 7. Versiyon)

Primer tümör((T)	
Tis	
T1	T1a Tümör lamina propria, muskularis mukozaya invaze
	T1b Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör visseral peritonyum veya komşu dokulara invazyonu olmadan subserozal konnektif dokuya invaze

T4	T4a	Tümör visseral peritonyuma (seroza) invaze
	T4b	Tümör komşu dokulara invaze
Bölgesel lenf nodları(N)		
N0	Bölgesel lenf nodu metastazi yok	
N1	1-2 bölgesel lenf nodunda metastaz	
N2	3-6 bölgesel lenf nodunda metastaz	
N3	N3a	7 veya daha fazla lenf nodunda metastaz
	N3b	16 ve daha fazla lenf nodunda metastaz
Uzak metastaz(M)		
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz var	

Tablo 3 : Mide kanseri evreleme((AJCC/UICC, 7. Versiyon)

Mide kanseri evreleme			
Evre 1A	T1 N0 M0	Evre 3A	T4a N1 M0 T3 N2 M0 T2 N3 M0
Evre 1B	T2 N0 M0 T1 N1 M0	Evre 3B	T4b N0 M0 T4b N1 M0 T4a N2 M0
Evre 2A	T3 N0 M0 T2 N1 M0 T1 N2 M0	Evre 3C	T3 N3 M0 T4b N2 M0 T4b N3 M0 T4a N3 M0
Evre 2B	T4a N0 M0 T3 N1 M0 T2 N2 M0 T1 N3 M0	Evre 4	Uzak metastaz(M1)

2.3. ADAM 17

Her hücre, doğar, çoğalır (proliferasyon), farklılaşır (diferansiasyon) ve ölür. Bütün bu olaylar doğal bir denge halinde sürer gider. Doku homeostazisi, yani yeniden yapım ve yıkımın bir düzen içinde oluşu, apoptozis/proliferasyon dengesinin sağlıklı bir şekilde sürdürülmesine bağlıdır. Son yıllarda, bu dengenin bozulmasının birçok önemli hastalığın patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu süreç, adezyon molekülerinin, proteolitik enzimlerinin, anjiyogenez ve büyüme faktörlerinin rol aldığı çok basamaklı kompleks bir süreçtir. Bu süreçte rol oynayan unsurlardan bir tanesinde ADAM protein ailesinin bir üyesi olan ve TACE olarak da bilinen, ADAM-17'dir. ADAM-17 proliferasyondan, migrasyona kadar hemen hemen her hücresel olayın vazgeçilmez regülatörü olmuştur (15,16). ADAM-17'nin hücre regülasyonundaki merkezi rolü çok çeşitli substratlarından kaynaklanmaktadır. Bu substratlardan olan, sitokinler, büyüme faktörleri ve bunların reseptörlerinin yanı sıra, adezyon molekülleri de ADAM-17 ile kırılmaları sonucu aktive veya inaktive olurlar (17). Bu nedenle ADAM-17'nin insanlardaki kanser, kalp hastalığı, diyabet, romatoid artrit, Alzheimer hastalığı ve çok sayıda hastalıkla ilişkili olması şaşırtıcı değildir ve gelecekteki tedaviler için umut verici bir hedeftir (17,18).

2.3.1. ADAM Enzimleri:

ADAM enzimleri adamalizin protein ailesinden Zn^{2+} -bağımlı modüler hücre yüzeyi proteinleridir (41). ADAM'lar hem adeziv hem de proteolitik özelliklere sahip olabilir ve bu nedenle hücre adezyonu ve çeşitli hücre yüzeyi moleküllerinin kırılmasında rol alabilir. Bu nedenle, ADAM'lar hücre proliferasyonu ve çoğalmasını belirleyen hücre sinyallerinin önemli mediyatörleridir (15,16). Bu özellikleri nedeniyle ADAM'lar fizyolojik ve fizyopatolojik süreçlerde önemli katkıya sahiptir ve bu sebeple çeşitli hastalıklarda tedavi hedefi olabilirler.

Memeli genomunda, 40 ADAM ve insan genomunda 21 ADAM tanımlanmıştır. Ancak, bu 21 molekülün sadece 13'ü proteolitik olarak aktiftir (16). Bazı ADAM'lar hücre içi olgunlaşma sırasında metalloenzim domainini kaybeder ve bazıları da proteolitik olarak aktif olmak için gereken katalitik domaindeki Zn^{2+} -bağlayan diziden (HEXXHXXGXXH)

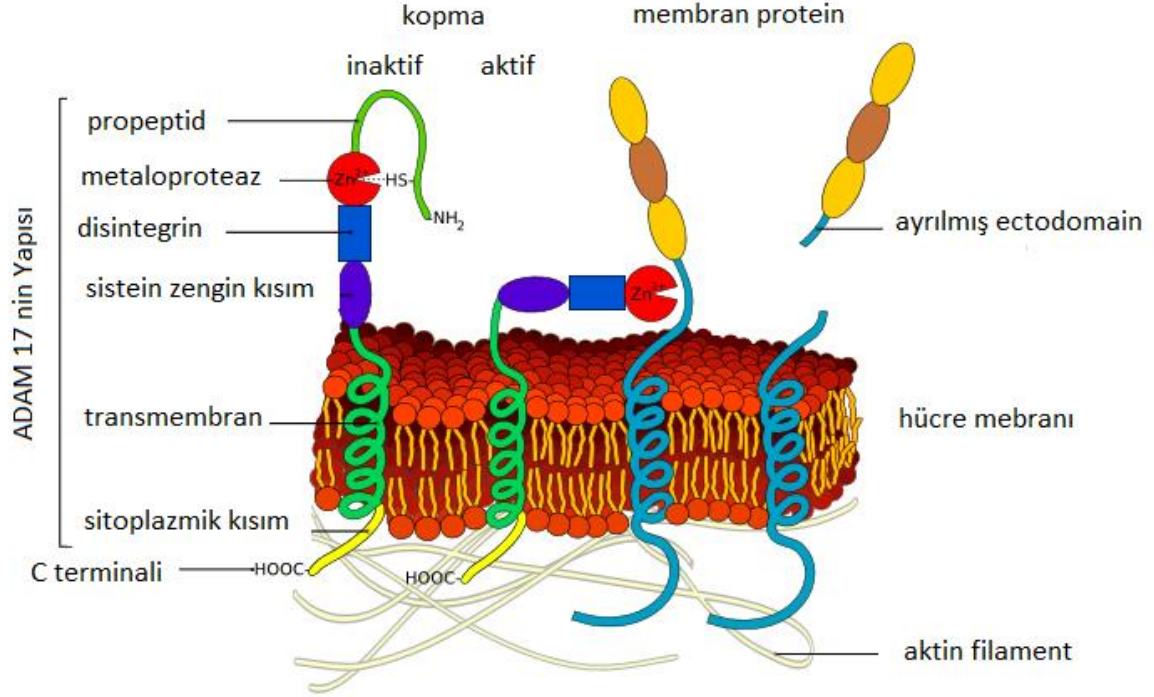
yoksundur (ADAM-1-7, 22, 23, 29, 31, 32). Bu proteolitik olarak inaktif ADAM'lar, proteolitik kırılma ve dökülme yoluyla hücre yüzeyi moleküllerini aktive etmek yerine adeziv özellikleriyle hücre içi iletişimde yer alır.

Bu çalışmamızda en iyi araştırılmış ADAM enzimlerinden biri olan ADAM-17'ye odaklanmıştır.

2.3.2. Tarihte ADAM-17

ADAM-17 iki araştırma grubu tarafından eş zamanlı olarak 1997'de keşfedilmiş ve membrana bağımlı tümör nekroz faktörü (TNF)- α prekürsörünü çözünebilir bir forma salımını sağlayan enzim olarak tanımlanmıştır (42,43). Bu buluş önemlidir, çünkü TNF α inflamatuvar süreçlerde çok önemlidir ve bu sitokini çözümdürmekten sorumlu enzimi belirlemek için uzun araştırmalar yapılmıştır.

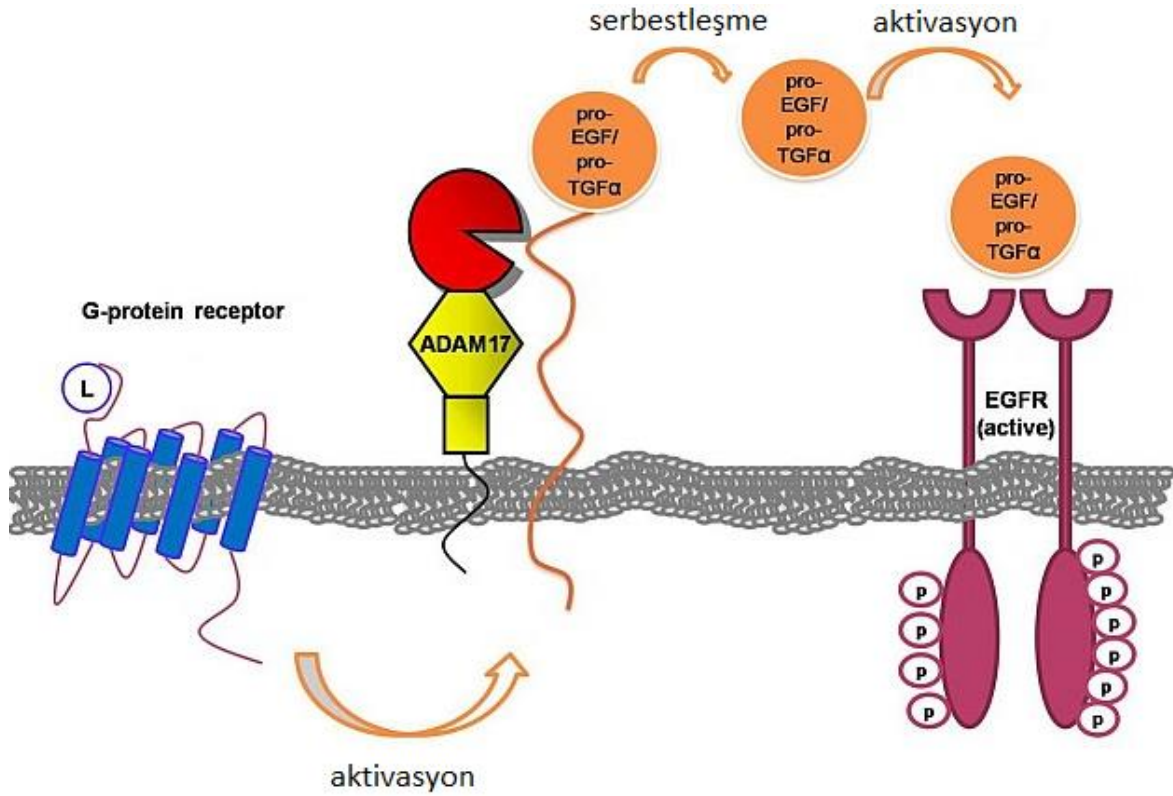
ADAM-17 (eş anlamlıları: CD156b; cSVP; MGC71942; TACE) 824 amino asitten oluşmuş bir protein olarak tanımlanmıştır ve geni 2p25 kromozomundadır. ADAM-17 beyin, kalp, böbrek ve iskelet kası gibi çeşitli dokularda yaygın olarak eksprese edilir ve ekspresyonu embriyonik gelişme ve erişkin yaşam sırasında değişir (42). ADAM-17 çok bölümlü (domain) bir proteindir, sinyal sekansı (1-17 aa) başlar, ardından prodomain (18-214 aa), tipik HEXXHXXGXXH (X bir amino asit artığıdır) sekansı olan bir metalloenzim veya katalitik bölüm (215-473 aa), bir disintegrin bölümü (474-572 aa), bir sisteinden zengin bölüm (603-671 aa), ardından bir transmembran bölümü (672-694 aa) ve bir sitoplazmik kuyruk (695-824 aa). ADAM-17 diğer ADAM'larla çok az sekans benzerliği taşır, en yakın akrabası ADAM-10'dur (16). ADAM-17'nin yapısı ve temsili proteolitik aktivitesi şekil 1'de görülmektedir.



Şekil 1 :ADAM-17'nin yapısı ve proteolitik etkisi

2.3.3. ADAM-17'nin işlevi

ADAM-17 gibi katalitik etkinliği olan ADAM'ların en iyi bilinen işlevi çeşitli transmembran proteinlerin ektodomainlerini kırmaktır. Proteoliz genelde molekülün membrana bitişik kısmında oluşur. Çeşitli işlevlere sahip proteinler ektodomain dökülmesi ile aktif formlarına dönüşmektedir. Epidermal büyüme faktör reseptör(EGFR) ligandları, tip I transmembran protein olarak üretilmektedir, ancak bunların aktif formlarına dönüşmeleri için çözünür formlarına dönüşmeleri gerekmektedir. ADAM-17, EGFR ligandlarının ektodomainlerini kırarak ligandları aktif hale getirmektedir. Böylece aktif EGFR ligandları, epidermal büyüme faktör reseptörlerine bağlanarak EGFR-PI3K-AKT yolağını aktive etmiş olur (42-45)(Şekil 2).



Şekil 2 : ADAM-17 tarafından EGFR ligandlarının ve TNF α 'nın aktifleşmesi.

Benzer şekilde TNF α ailesine üye proinflatuar sitokinler de tip II transmembran protein olarak sentezlenmekte ve bu sitokinlerin aktif görev yapmaları için ektodomainlerinin kırılıp serbestleşmeleri gerekmektedir. Bu süreçte de ADAM-17, TNF α ailesine üye sitokinlerin ektodomainlerini kırarak serbestleşmesinde aktif rol oynamaktadır (42-45). Kırılma sonrasında moleküller aynı hücredeki reseptörlerine bağlanabilir (otokrin etki), veya komşu hücredeki reseptörlere bağlanabilir. Bunun yerine, aynı dokudaki daha uzak hücelere ulaşabilir (juxtakrin ve parakrin etki) ve hatta kan dolaşımına katılabilir (endokrin etki) (46, 47). Genellikle Golgi cisimciği dökülen ligand için bir koruma sağlar ve ligand dökülmesi membrana doğru ligand hareketini başlatır (48).

ADAM-17, EGFR ligandlarının ve TNF α ailesine ait sitokinlerinin, ektodomainlerini kırıp aktif hale getirilebileceği gibi, EGFR ve TNF reseptörlerini de hücre yüzeyinden kopartarak, sitokinlerin ve ligandların reseptör duyarlılığını azaltabilmektedir. Hem substrat hem de reseptör kırılacağından pek çok senaryo mümkündür. Kırılan substrat, reseptörüne bağlanabilir ve daha sonra aktive olan reseptör aşağı yönde sinyal olaylarını başlatır. Örneğin ADAM-17 HB-EGF'yi (heparin binding epidermal growth factor) kırabilir bu da EGFR'ünü

uyararak hücre proliferasyonunu başlatır (49). Fakat reseptör hücre yüzeyinden kırılabilir; böylece domain dökülmesi ligandın başlattığı sinyali durdurabilir (50-51).

Reseptör dökülmesi ligand bağlanmasından önce gerçekleşirse reseptör tuzak işlevi görür ve ligandın hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanmasını engeller. Örneğin, aşırı Her-2 üreten meme kanseri hücreleri, çok fazla çözünür Her-2 dökülmesine neden olarak anti-Her2-antikor-aracılıklı hücre proliferasyonu inhibisyonundan, antikoru hücreye ulaşmadan yakaladığı için, kaçabilmektedir (52). İlginçtir ki, EGFR ligand bağı ile membrana-bağlı reseptörlerin (örneğin EGFR) aktivasyonu, başka hangi sinyal yolağının aktive olduğuna veya konakçı-reseptör yolağına “bağlanmış” olduğuna göre ya hücre proliferasyonu ya da apoptozla sonuçlanır (53, 54)

2.3.4. Anjiyojenezde ADAM-17

Anjiyojenez veya yeni damar oluşumu önemli bir gelişimsel süreç olmakla kalmayıp iskemik ataklar sonrası kalp dokusunun iyileşmesi, proliferatif retinopati veya tümör büyümesi ve invazyonunda da çok önemlidir. Anjiyojenezi, endotel hücrelerini ve öncüllerini diferansiyasyon ve proliferasyon için uyaran vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) başlatır. Takip eden olaylar, endotel hücrelerinin çevredeki hücre dışı matrikse migrasyonu ve burada oluşan kordon benzeri yapıların daha sonra lümen oluşturması ve birbirine bağlanmasıdır. Bu olayları aksesuar hücrelerin göçü izler. Metalloproteinazların da anjiyojenezin düzenlenmesinde önemli rolü vardır (55). Enzimin ekspresyonu ve aktivitesi çeşitli kanserlerde arttığı için, tümör hücresi proliferasyonunu başlatmasının yanı sıra, ADAM-17'nin tümör neovaskülarizasyonunda da rol alması olasıdır. Bu nedenle, başarılı ve özgün bir ADAM-17 inhibisyonu, tümör proliferasyonu, inflamasyon ve vaskülarizasyona karşı etkili olabilir.

2.3.5. Malign hastalıklarda ADAM-17

ADAM-17 karsinogenezle ilişkilendirilmiştir, çünkü enzim tümörün ilerlemesi ve çoğalması için gereken büyüme faktörlerini döker ve tümörlerde sıklıkla görülen inflamasyonda rolü vardır. Bu bulguyla uyumlu olarak, dokulardaki EGF ligandlarının

dökülmesindeki artışın malign fenotip oluşmasında payı olduğu gösterilmiştir (55), ve ADAM-17 dahil ADAM'ların yüksek ekspresyonu genelde kötü hastalık gidişiyile ilişkilendirilmiştir (56). ADAM-17'nin çeşitli malign hastalıklarda rolü olmasına rağmen (57), günümüzde ADAM-17'nin rolü en iyi meme kanserinde incelenmiştir. Meme kanserinde ADAM-17'nin aşırı ekspresyonu, TGF α ekspresyonu (47), tümör progresyonu ve metastazı (58) ile korelasyon göstermiştir. Ayrıca, artmış ADAM-17 meme kanseri hastalarında daha kısa sağkalım belirteci olduğu tespit edilmiştir (59). Serumda meme kanseri belirteci olan ve ADAM-17 tarafından dökülen nektin-4 metastatik meme kanseri hastalarında saptanmıştır (60). *In vitro* ADAM-17 meme kanseri hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve tüp formasyonunu EGFR-PI3K-AKT yolağı aktivasyonu ile indüklemiştir (61) ve enzimin önemli fizyopatolojik rolü, malign fenotipteki meme kanseri hücre dizisinin ADAM-17'ye karşı etkileşen küçük RNA'lar kullanılarak normale döndürüldüğü deneyler ile doğrulanmıştır (62).

Over kanseri hücrelerinde, HB-EGF ve ADAM-17 artışı (yukarı regülasyon) gözlemlenmiş ve HB-EGF ile ADAM-17 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (63). Over kanserli hastalarda sıklıkla görülen yüksek lizofosfatidik asit düzeyinin EGFR ligand dökülmesi ve ADAM-17 aktivasyonu yoluyla kanserin ilerlemesinde payının olabileceğini ileri sürmüştür. ADAM-17'nin kanserin invazyonundaki önemi oral skuamöz hücreli karsinomunda da gösterilmiştir (64). ADAM-17 kolorektal kanser hücrelerinde ve hepatoselüler karsinomda da artmıştır (65-67). Farelerdeki hepatoselüler karsinomda, ADAM-17'nin bloke edilmesinin tümör oluşumu, invazyon ve anjiyojenezde anlamlı azalmaya neden olması bu tür kanserde ADAM-17 inhibisyonunun yararlı olabileceğini düşündürmüştür (68). Çeşitli akciğer kanseri hücre dizilerinde de ADAM-17'nin yüksek ekspresyonu gözlemlenmiştir (69). Deri malignitelerinde, özellikle bazal hücreli karsinomun invazyon yapan hücrelerinde, ADAM-17 ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (70). Bir başka araştırmada, ADAM-17 ekspresyonun prostat tümörü hücre dizilerinde artmış olduğu tespit edilmiştir (71). Beyin tümörü oluşmasında ADAM-17'nin rolünü inceleyen araştırmacılar, normal korteks astrositlerinde ADAM-17'nin aşırı ekspresyonunun, malign fenotipe dönüşmesine neden olduğunu ve sonuçta birbirine tutunmayan hücre çoğalması, artmış hücre proliferasyonu ve anjiyojenik faktörlerin üretilmesine neden olduğunu saptamıştır (55). ADAM-17 aynı zamanda hematopoietik malignitelerde tirozin kinaz FLT3 ligandı dökülmesi yoluyla rol almaktadır (72).

Shou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, opere mide kanserli hastalarda, yüksek ADAM-17 ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve ADAM-17 ekspresyon düzeyleri ile HSK ve GSK arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir(19). Aynı şekilde Zhang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da buna benzer sonuçlar elde edilmiştir(20).

Bu gözlemlere dayanarak, ADAM-17 pek çok malign hastalığın tedavisi için çekici olabilecek bir hedefdir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamızda Eylül 2007 ile Temmuz 2013 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniğinde takip ve tedavi edilen, mide dokusu örnekleri hastanemiz Patoloji Kliniği tarafından incelenerek tanısı konulmuş, 26-82 yaş aralığında, opere mide karsinomlu 158 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların evrelemeleri tanı konulan tarihteki mevcut patolojik, klinik ve radyolojik bulgularına göre AJCC/UICC TNM evreleme sistemi 7. versiyon kullanılarak yapıldı.

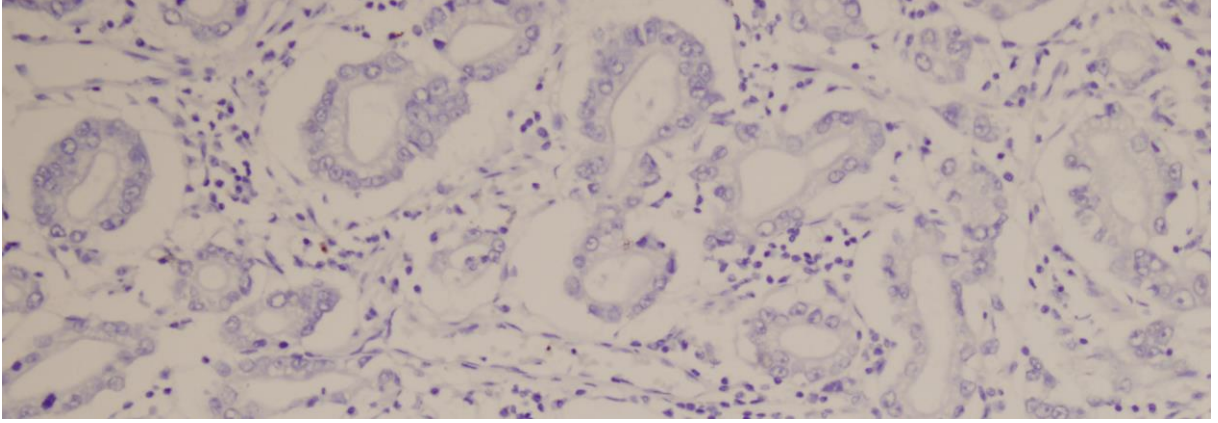
Normal seviyede bilirubin, karaciğer transaminaz düzeyleri ve renal fonksiyonları olan, lökosit değeri $>3,000/\text{mm}^3$, mutlak nötrofil sayısı $>1,000/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı $>100,000/\text{mm}^3$ olan hastalar çalışmaya alındı. Mide karsinomu dışında malignitesi, kontrol edilemeyen enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, ECOG performans skoru (PS)'u, histopatolojik tipi ve tümör evresi gibi klinik bilgileri hastalardan yazılı izin alındıktan sonra hasta dosyalarından elde edildi. Çalışma öncesi Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi lokal etik komitesinden onay alındı.

Hastaların çoğunluğu adjuvan tedavi olarak fluorasil temelli kemoterapi ile beraber radyoterapi almışlardı. Başlıca kemoterapi rejimleri; 5-FUFA (5-Fluorourasil $425 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1-5 gün-Folinik asit $20 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1-5 gün), DCF (dosetaksel $75 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1.gün-sisplatin $75 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1.gün-5-Fluorourasil $750 \text{ mg}/\text{m}^2$, 5 günlük infüzyon), modifiye DCF (dosetaksel $60 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1.gün-sisplatin $60 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1.gün-5-Fluorourasil $600 \text{ mg}/\text{m}^2$, 5 günlük infüzyon) ve ECF(epirubicin $50 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1.gün-cisplatin $60 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1.gün- 5-fluorouracil $750 \text{ mg}/\text{m}^2$, 5 günlük infüzyon)'dir.

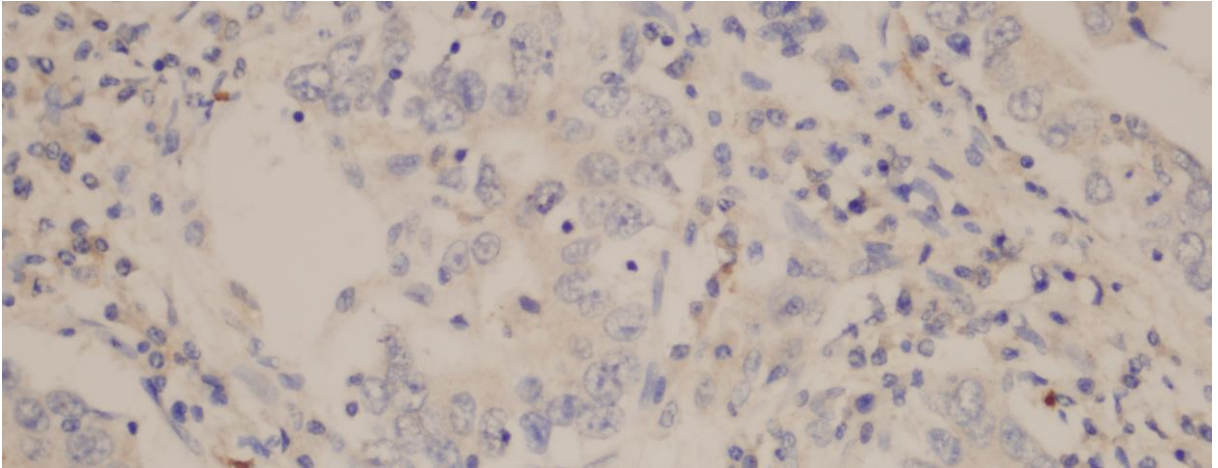
ADAM 17 ekspresyonunun değerlendirilmesi:

İlk olarak mide tümörü içeren parafin bloklarından 3 mikron kalınlığında kesitler alınarak deparafinizasyon işlemi uygulandı. Antijen retrieval solüsyonu sonrası hidrojen peroksit uygulanarak endojen peroksit aktivitesi bloke edildi. Daha sonra kesitlerde monoklonal mouse anti-human ADAM17 (Novus-Biologicals-NBP1-74061) antikoru ile 1/200 dilüsyonda

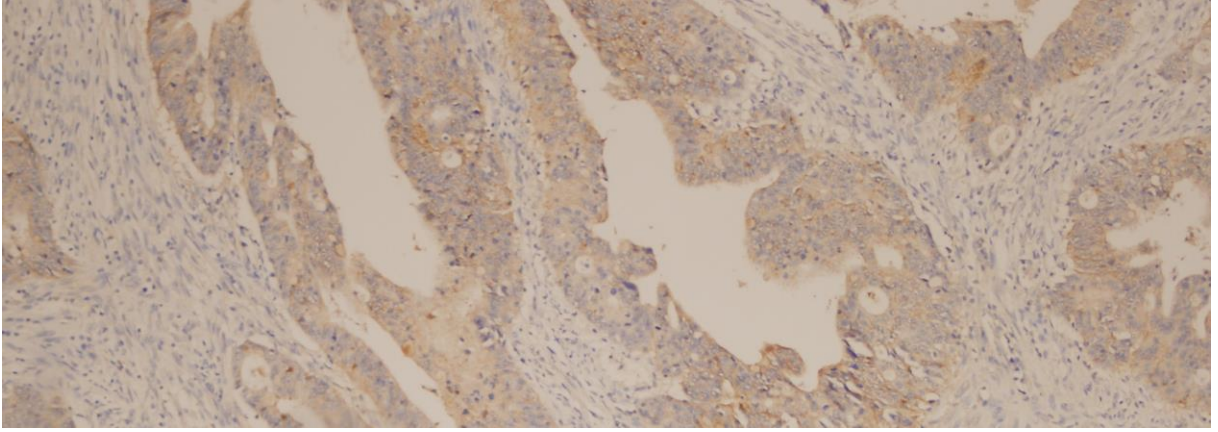
inkübasyon sağlandı. Bond primary ve Bond polymer ile işlem sonrası Bond DAB mix solüsyonda bekletilen kesitlere zıt boya olarak Hemotoksilen uygulandı. Kesitlerdeki boyama yaygınlığı ve yoğunluğu ayrı ayrı skorlandı. Kesitlerdeki tümör hücrelerinin boyanma yoğunluğuna göre skor 0 (boyama yok), skor 1 (zayıf boyanma), skor 2 (orta derecede boyanma), skor 3 (kuvvetli boyanma) şeklinde skorlama yapıldı. Kesitlerdeki tümör hücrelerinin boyanma yaygınlığına göre de skorlama yapıldı ve skor 0, %5'den az boyanma, skor 1, %6 ile %25 arası boyanma, skor 2, %26 ile %50 arası boyanma, skor 3, %51 boyanma olarak belirlendi.



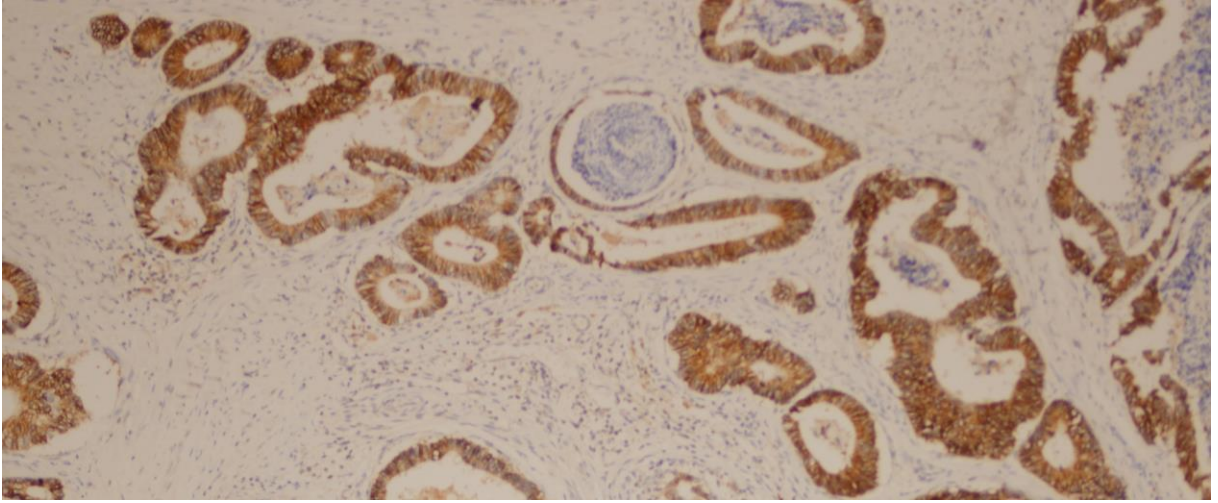
Resim 1:ADAM-17 ile boyanma göstermeyen mide tümörü



Resim 2: Mide tümöründe ADAM-17 ile skor 1 boyanma



Resim 3: Mide tümöründe ADAM-17 ile skor 2 boyanma



Resim 4: Mide tümöründe ADAM-17 ile skor 3 boyanma

İstatistiksel Yöntem:

Tüm istatistiksel analizler SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sürümü kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, medyan, sıklık ve oran) yanı sıra kategorik olmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. ADAM 17 ekspresyon varlığı kategorize edildikten sonra klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişki Ki-kare testi ile analiz edildi. Sağkalım analizleri ve eğrisi Kaplan-Meier metodu kullanılarak log-rank testi ile karşılaştırıldı. Progresyonsuz sağkalım (PSK) tanı tarihinden hastalığın ilk progresyon tarihi

veya nüks olmayan vakalarda son muayene tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım (GSK) ise, tanı tarihinden son muayene veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Klinikopatolojik özelliklerle nüks veya sağkalım ilişkisi tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile cox orantısal hazard model kullanılarak değerlendirildi. 95% güven aralığı (CI) sağkalım zamanı ve her bir bağımsız faktör arasındaki ilişkiyi belirtmek için kullanıldı. Tüm p değerleri 2 yanlı olup, 0.05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

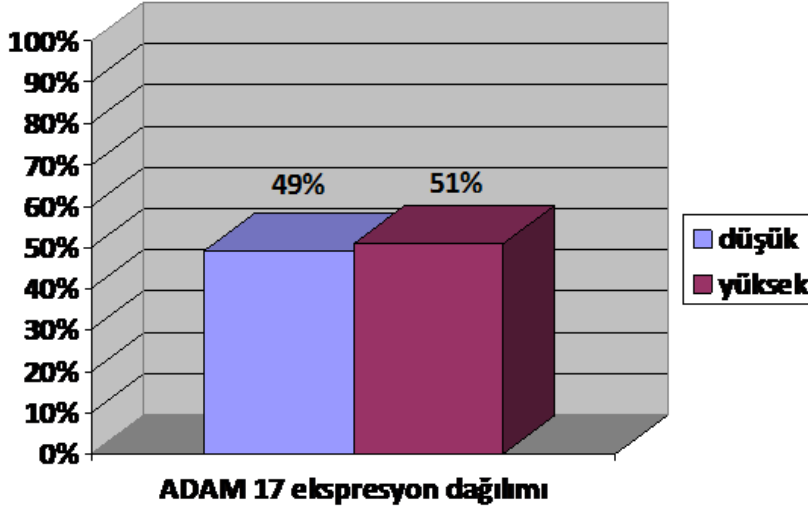
Küratif gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonu uygulanmış, histopatolojik olarak mide kanseri tanısı doğrulanmış, 156 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 61 (aralık; 28-87) olup, 100'ü (%64) erkek iken 56 olgu (%36) kadındı. Hastaların %55'ine subtotal gastrektomi, %45'ine ise total gastrektomi uygulanmıştı. Olguların %54'ünde tümör midenin alt kısmına yerleşmişken, %22' sinde orta, %20 sinde ise midenin üst kısmına yerleşmiş olduğu görüldü. Operasyon sonrası olguların çoğunluğunda(n=136, % 87) ECOG PS'u 0-1 iken, %13'ünde performans skoru 2 ve üzerinde idi. Histopatolojik değerlendirmede hastaların %54'ünde pür adenokarsinom histolojisi saptanırken, %36' sında pür taşlı yüzük hücreli ve taşlı yüzük hücreli komponent içeren adenokarsinom, %10'unda müsinöz ve müsinöz komponent içeren adenokarsinom saptandı. Hastaların yarısından fazlası (n=95,%61) kötü diferansiye tümöre sahipken, 61 hasta (%39) iyi-orta diferansiye tümöre sahipti. Olguların çoğunda vasküler invazyon (%69) ve perinöral invazyon(%75) mevcuttu. Hastaların %11'inde cerrahi sınır pozitifliği saptanmıştı. TNM sınıflamasına göre hastaların pT evresi sırasıyla; %8 pT1, %6 pT2, %58 pT3 ve %28 pT4 idi. Lenf nodu metastazı %30 hastada mevcut değilken, %16 hastada N1, %20'inde N2, %34'ünde ise N3 lenf nodu tutulumu mevcuttu. Aynı şekilde TNM sınıflamasına göre olguların %11'i evre I, %36'sı evre II ve %53'ü evre III olarak evrelendirilmişti.

Hastaların yarından fazlası (n=102, %65)'i adjuvan kemoterapi ile tedavi edilmişti. Büyük bir kısmı floroprimidin temelli rejimler almıştı, ancak olguların 78'i (%77) adjuvan tedavilerini tamamlayabilmişti. Hastaların 79' u (%51) adjuvan radyoterapi alırken ancak bunların 70'i (%89) tedavilerini tamamlayabilmişti. Takipleri sırasında olguların 69'unda (% 44) nüks gelişmişti. Nüks yeri açısından %38 hastada karaciğer ön planda iken, karaciğeri sırasıyla periton, paraaortik lenf nodları, akciğer, mide loju, kemik ve over metastazı izlemekte idi. Metastaz gelişen hastaların ancak %38'i palyatif kemoterapi alabilmişti. Hastaların klinikopatolojik özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4 : Hastaların genel klinikopatolojik özellikleri

Faktör	n (%)
Yaş, yıl	61
Ortanca (aralık)	28-87
Cinsiyet	
Erkek	100 (64)
Kadın	56 (36)
ECOG PS	
0-1	136 (87)
2-4	20 (13)
Tümör Lokalizasyonu	
Üst	32 (20)
Orta	35 (22)
Alt	84 (54)
Diffüz	5 (6)
Cerrahi Tipi	
Subtotal gastrektomi	85 (55)
Total gastrektomi	71 (45)
pT Evresi	
T1	12 (8)
T2	10 (6)
T3	90 (58)
T4	44 (28)
pN Evresi	
N0	47 (30)
N1	25 (16)
N2	31 (20)
N3	53 (34)
TNM Evresi	
I	17 (11)
II	56 (36)
III	83 (53)
Grade	
İyi	9 (6)
Orta	52 (33)
Kötü	95 (61)
Histoloji	
Adenokarsinom	85 (54)
Pür taşlı yüzük hücreli	57 (36)
Müsinöz	14 (10)
Kan Damar invazyonu	
Yok	49 (31)
Var	107 (69)
Perinöral İnvazyon	
Yok	39 (25)
Var	117 (75)
Adjuvan Kemoterapi	
Almadı	54 (35)
Aldı	102 (65)
Adjuvan Radyoterapi	
Almadı	77 (49)
Aldı	79 (51)
Metastaz Yeri	
Karaciğer	
Periton	
Mide loju	
Akciğer	
Kemik	
Lenf nodu	
Metastaz tedavisi	
Almadı	43 (62)
Aldı	26 (38)

Hastaların 77'sinde (%49) düşük ADAM-17 ekspresyonu saptanırken, %51'in de ise yüksek ADAM-17 ekspresyonu gösterildi. Çalışmadaki hastaların ADAM-17 ekspresyon dağılımları grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1 : Hastaların ADAM-17 ekspresyon düzeyi dağılımı

ADAM-17 ekspresyon seviyeleri ile yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, cerrahi tipi, tümör diferansiyasyonu, pT evresi, TNM evresi, perinöral invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Buna karşın, tümör çapı, histopatoloji, lenf nodu tutulumu, kan damar invazyonu ve metastaz gelişimi ile ADAM-17 ekspresyon düzeyleri anlamlı ilişkili bulundu. Başka bir ifade ile tümör çapı > 5 cm, adenokarsinom histolojiye sahip, lenf nodu tutulumu olan, vasküler invazyon gösteren ve klinik takipleri sırasında metastaz gelişmiş hastalarda ADAM-17 ekspresyon düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0.04$, $p=0.029$, $p=0.03$, $p=0.015$ ve $p=0.032$). ADAM-17 ekspresyon düzeyi ile klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişki Tablo 5'de listelenmiştir.

Ortanca 23 aylık (aralık; 3-80 ay) takip süresinde, 3-yıllık PSK oranı ve ortanca PSK süresi, sırasıyla %43.7 ve 29.6 aydı. Diğer taraftan 3-yıllık OS oranı ve ortanca OS süresi sırasıyla %53 ve 39.5 ay olarak bulundu. PSK için tek değişkenli analiz yapıldığında, yaş, cinsiyet, cerrahi tipi, tümör çapı, histopatolojik tip ve tümör diferansiyasyonu ile PSK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Buna karşın tümörün lokalizasyonu, kan damarı ve perinöral invazyon varlığı, lenf nodu tutulumu, pT evresi, TNM evresi ve ADAM-17 ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulundu. Başka bir ifade ile mide üst ve alt kısmına lokalize, kan damarı ve perinöral invazyonu göstermeyen, lenf nodu tutulumu

olmayan, pT evresi pT1 ve pT2, TNM evresine göre evresi I-II olan ve düşük ADAM-17 ekspresyonu gösteren olgularda PSK anlamlı olarak daha uzun olarak bulundu (sırasıyla p=0.04, p<0.001, p<0.001, p=0.008, p<0.001 ve p=0.004, Tablo 6).

Tablo 5 : ADAM17 ekspresyon durumu ile klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişki

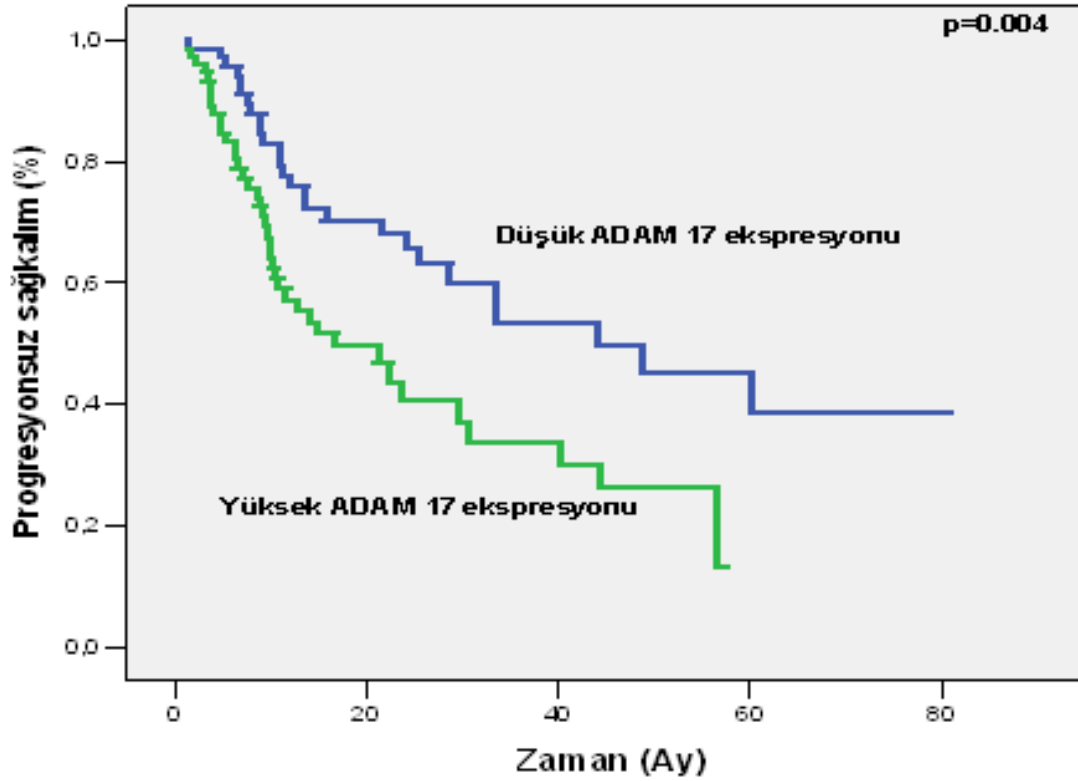
Faktör	Düşük n (%)	Yüksek n(%)	p
Cinsiyet			0.24
Erkek	53 (69)	47 (60)	
Kadın	24 (31)	32 (40)	
Yaş (yıl)			0.07
≤ 60	44 (57)	33 (42)	
> 60	33 (43)	46 (58)	
Tümör Lokalizasyonu			0.12
Üst	11(14)	21 (27)	
Orta	15 (20)	20 (25)	
Alt	48 (62)	36 (45)	
Diffüz	3 (4)	2 (3)	
Cerrahi Tipi			0.34
Subtotal gastrektomi	45 (58)	40 (50.5)	
Total gastrektomi	32 (42)	39 (49.5)	
Tümör Çapı			0.04
≤5 cm	37 (48)	27 (34)	
>5 cm	39 (52)	52 (66)	
Histoloji			0.029
Adenokarsinom	36 (47)	49 (62)	
Pür taşlı yüzük hücreli	36 (47)	21 (27)	
Müsinöz	5 (6)	9 (11)	
Grade			0.81
İyi	6 (3)	3 (1)	
Orta	25 (34)	27 (35)	
Kötü	46 (63)	49 (64)	
Lenf nodu metastazı			0.003
Yok	32 (42)	15 (19)	
Var	45 (58)	64 (81)	
pT Evresi			0.09
T1	10 (13)	2 (2.5)	
T2	4 (5)	6 (7.5)	
T3	41 (53)	49 (62)	
T4	22 (29)	22 (28)	
TNM Evresi			0.33
I	11 (14)	6 (8)	
II	30 (39)	26 (33)	
III	36 (47)	47 (59)	
Kan Damar invazyonu			0.015
Yok	31 (40)	18 (22)	
Var	46 (60)	61 (78)	
Perinöral İnvazyon			0.06
Yok	24 (31)	15 (18)	
Var	53 (69)	64 (82)	
Metastaz gelişimi			0.032
Yok	50 (65)	36 (46)	
Var	27 (35)	43 (54)	

Tablo 6: Progresyonsuz sağkalım için klinikopatolojik faktörlere göre tek değişkenli analiz sonuçları

Faktör	Ortanca PSK (ay)	Log rank X²	P
Cinsiyet		0.68	0.40
Erkek	25.4		
Kadın	33.4		
Yaş (yıl)		0.88	0.34
≤ 60	44.2		
> 60	23.6		
Tümör Lokalizasyonu		7.96	0.04
Üst	29.6		
Orta	12.7		
Alt	33.4		
Diffüz	24.2		
Cerrahi Tipi		0.51	0.47
Subtotal gastrektomi	33.4		
Total gastrektomi	24.2		
Tümör Çapı		0.50	0.47
≤5 cm	33.4		
>5 cm	25.4		
Histoloji		1.66	0.43
Adenokarsinom	33.4		
Pür taşlı yüzük hücreli	24.2		
Müsinöz	21.6		
Grade		5.64	0.06
İyi	NR		
Orta	28.5		
Kötü	23.3		
Lenf nodu metastazı		26.8	<0.001
Yok	43.9		
Var	13.5		
pT Evresi		11.8	0.008
T1	60.1		
T2	NR		
T3	28.4		
T4	13.5		
TNM Evresi		50.0	<0.001
I	NR		
II	39.5		
III	17.3		
Kan Damar invazyonu		24.3	<0.001
Yok	NR		
Var	14.2		
Perinöral İnvazyon		13.5	<0.001
Yok	NR		
Var	21.6		
ADAM17 ekspresyonu		8.42	0.004
Düşük	44.2		
Yüksek	16.6		

* PSK; progresyonsuz sağkalım, NR; ulaşılamadı

Düşük ADAM-17 ekspresyonu gösteren olgularda ortalama PFS yüksek ADAM-17 ekspresyonu gösteren olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (44.2 aya karşılık 16.6 ay, $p=0.004$). ADAM-17 ekspresyon düzeyi ilişkili PSK eğrisi şekil 3’de görülmektedir.



Şekil 3: ADAM-17 ekspresyon düzeylerine göre hastalüksız sağkalm eğrisi

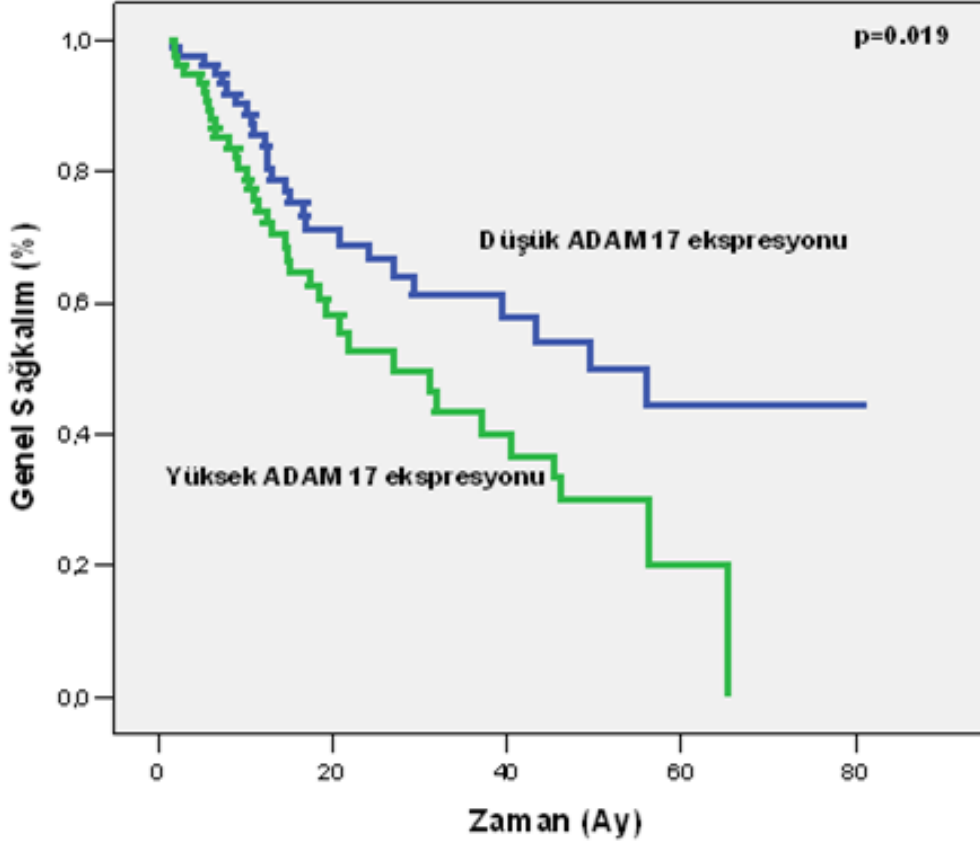
GSK için yapılan tek değişkenli analizde yaş, cinsiyet, cerrahi tipi, tümör çapı, histopatolojik tip ve tümör diferansiyasyonu ile GSK arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken ($p>0.05$), kan damarı ve perinöral invazyon varlığı, lenf nodu tutulumu, pT evresi, TNM evresi, metastaz gelişimi ve ADAM-17 ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Diğer bir ifade ile kan damarı ve perinöral invazyonu saptanan, lenf nodu tutulumu olan, ileri pT ve TNM evresine sahip olan, klinik takiplerinde metastaz gelişen ve yüksek ADAM-17 ekspresyonu gösteren olgularda GSK anlamlı olarak daha kısa olarak bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.007$, $p<0.001$, $p=0.019$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.019$). Tablo 7’de, GSK’a göre tek değişkenli analiz sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 7: Genel sağkalım için klinikopatolojik faktörlere göre tek değişkenli analiz sonuçları

Faktör	Ortanca GSK (ay)	Log rank X²	P
Cinsiyet		0.20	0.89
Erkek	31.1		
Kadın	43.4		
Yaş (yıl)		0.30	0.58
≤ 60	43.4		
> 60	31.9		
Tümör Lokalizasyonu		2.26	0.52
Üst	40.3		
Orta	19.2		
Alt	45.4		
Diffüz	27.0		
		0.14	0.70
7Cerrahi Tipi	39.5		
Subtotal gastrektomi	37.2		
Total gastrektomi			
Tümör Çapı		0.04	0.83
≤5 cm	43.4		
>5 cm	31.1		
Histoloji		1.13	0.56
Adenokarsinom	45.4		
Pür taşlı yüzük hücreli	27.0		
Müsinöz	37.4		
Grade		5.09	0.07
İyi	NR		
Orta	32.5		
Kötü	29.5		
Lenf nodu metastazı		16.6	<0.001
Yok	55.9		
Var	20.9		
pT Evresi		9.98	0.019
T1	NR		
T2	NR		
T3	42.7		
T4	31.2		
TNM Evresi		23.1	<0.001
I	NR		
II	46.7		
III	22.6		
Kan Damar invazyonu		15.2	<0.001
Yok	63.2		
Var	24.1		
Perinöral İnvazyon		7.38	0.007
Yok	52.7		
Var	29.3		
Metastaz gelişimi		34.8	<0.001
Yok	79.4		
Var	14.9		
ADAM17 ekspresyonu		5.52	0.019
Düşük	49.6		
Yüksek	26.9		

* GSK; genel sağkalım, NR; ulaşılamadı.

Düşük ADAM-17 ekspresyonu gösteren olgularda GSK 49.6 ay iken, yüksek ADAM-17 ekspresyonu gösteren olgularda bu değer 26.9 ay bulundu ($p=0.019$). Şekil 4’de ADAM-17 ekspresyonuna göre hastalarda GSK eğrileri görülmektedir.



Şekil 4: ADAM-17 ekspresyon düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi

PSK için yapılan çok değişkenli analizde TNM evresi ($p=0.04$), kan damar invazyonu ($p=0.016$), ADAM-17 ekspresyonu ($p=0.038$) PSK için bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Diğer taraftan, çok değişkenli analiz GSK için yapıldığında ise, sadece lenf nodu tutulumunun ve metastaz varlığının GSK için bağımsız risk faktörü oldukarı bulundu (sırasıyla $p=0.016$ ve $p<0.001$). PSK ve GSK için çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8 : GSK ve PSK için çok değişkenli analiz sonuçları.

Faktör	Wald	p	HR	95% CI
Genel sağkalım				
Lenf nodu metastazı	5.80	0.016	3.95	1.29-7.17
TNM evresi	0.77	0.99	1.05	0.47-2.13
pT evresi	3.32	0.06	1.57	0.96-2.58
Kan dammar invazyonu	0.11	0.73	1.18	0.43-3.23
Perinöral invazyon	3.63	0.05	0.37	0.13-1.02
Nüks	48.23	<0.001	9.90	5.50-7.90
ADAM17 ekspresyon seviyesi	0.78	0.87	1.04	0.60-1.78
Progresyonsuz sağkalım				
Lenf nodu metastazı	1.39	0.23	1.92	0.65-5.70
TNM evresi	4.05	0.04	2.12	1.02-4.42
pT evresi	0.31	0.57	1.15	0.70-1.89
Kan dammar invazyonu	5.83	0.016	3.53	1.26-9.82
Perinöral invazyon	0.04	0.84	1.11	0.39-3.12
Tümör lokalizasyonu	0.06	0.79	1.98	0.72-1.27
ADAM17 ekspresyon seviyesi	2.91	0.038	1.61	0.93-2.79

* HR: rölatif risk, CI: güvenlik aralığı, GSK: genel sağkalım, PSK: progresyonsuz sağkalım.

5. TARTIŞMA

Mide kanseri halen dünyada en sık görülen tümörlerden biri olup, aynı zamanda kanserle ilişkili ölümlerin de en sık nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Görülme sıklığı son yıllarda azalmasına rağmen, hastalık prognozunda beklenen iyileşme olmamıştır. Mide kanserinde cerrahi küratif tedavinin temel taşıdır (1,2). Lenf nodu metastazının varlığı ve tümörün mide duvarına penetrasyon derecesi radikal cerrahi uygulanan hastalarda en önemli ve güvenilir prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (9,10). Son yıllarda yapılan moleküler ve histokimyasal çalışmalarda yeni prognostik faktörler de tanımlanmıştır (13,14). Gastrektomi sonrası gelişebilecek tümör invazyonu ve metastazı opere mide kanseri hastalarında en önemli mortalite nedenidir. Bu süreç adhezyon molekülerinin, proteolitik enzimlerinin, angiogenez ve büyüme faktörlerinin rol aldığı çok basamaklı kompleks bir süreçtir. Bu süreçte rol oynayan moleküllerden bir tanesi de ADAM (*a disintegrin and metalloproteinase/bir disintegrin ve metalloproteinaz*) protein ailesinin bir üyesi olan ADAM-17 olup, proliferasyondan migrasyona kadar hemen hemen her hücrel olayın vazgeçilmez regülatörü olmuştur (15,16). ADAM-17'nin hücre regülasyonundaki merkezi rolü çok çeşitli substratlarından kaynaklanmaktadır. Bu substratlardan sitokinler, büyüme faktörleri ve bunların reseptörleri yanısıra adezyon molekülleri, ADAM-17 ile kırılma sonucu aktive veya inaktive olur (16,17).

ADAM-17 karsinogenezle ilişkilendirilmiştir, çünkü enzim tümörün ilerlemesi ve çoğalması için gereken büyüme faktörlerini döker ve tümörlerde sıklıkla görülen inflamasyonda rolü vardır. Bu bulguyla uyumlu olarak, dokulardaki epidermal büyüme faktörü ligandlarının dökülmesindeki artışın malign fenotip oluşmasında payı olduğu gösterilmiştir (55), ve ADAM-17 dahil ADAM'ların yüksek ekspresyonu genelde kötü hastalık gidişyle ilişkilendirilmiştir (56). ADAM-17'nin çeşitli malign hastalıklarda rolü olmasına rağmen (57), günümüzde ADAM-17'nin rolü en iyi meme kanserinde incelenmiştir. Meme kanserinde ADAM-17'nin aşırı ekspresyonu, TGF α ekspresyonu (47), tümör progresyonu ve metastazı (58) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, artmış ADAM-17'nin

meme kanseri hastalarında daha kısa sağkalım belirteci olduğu tespit edilmiştir (59). Serumda meme kanseri belirteci olan ve ADAM-17 tarafından dökülen nektin-4 metastatik meme kanseri hastalarında saptanmıştır (60). *In vitro* ADAM-17 meme kanseri hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve tüp formasyonunu EGFR-PI3K-AKT yolağı aktivasyonu ile indüklemektedir (61).

Over kanseri hücrelerinde, HB-EGF ve ADAM-17 artışı gözlemlenmiş ve HB-EGF ile ADAM-17 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (63). Over kanserli hastalarda sıklıkla görülen yüksek lizofosfatidik asit düzeyinin EGFR ligandlarının dökülmesi ve ADAM-17 aktivasyonu yoluyla kanserin ilerlemesinde payının olabileceğini ileri sürülmüştür. ADAM-17 kolorektal kanser hücrelerinde ve hepatoselüler karsinomda (HSK) da artmış olarak bulunmuştur (65-67). Farelerdeki hepatoselüler karsinomda, ADAM-17'nin etkisizleştirilmesinin tümör oluşumu, invazyon ve anjiyojenezde anlamlı azalmaya neden olması, bu tür kanserde ADAM-17 inhibisyonunun yararlı olabileceğini düşündürmüştür (68). Cilt malignitelerinde, özellikle bazal hücreli karsinomun invazyon yapan hücrelerinde, ADAM-17 ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (70). Bir başka araştırmada, ADAM-17 ekspresyonunun prostat tümörü hücre dizilerinde artmış olduğu tespit edilmiştir (71). Beyin tümörü oluşmasında ADAM-17'nin rolünü inceleyen araştırmacılar normal korteks astrositlerinde ADAM-17'nin aşırı ekspresyonunun malign fenotipe dönüşmesine neden olduğunu ve sonuçta birbirine tutunmayan hücre çoğalması, artmış hücre proliferasyonu ve anjiyojenik faktörlerin üretilmesine neden olduğunu saptamıştır (55). ADAM-17 aynı zamanda hematopoietik malignitelerde tirozin kinaz FLT3 ligandı dökülmesi yoluyla rol almaktadır (72).

Bir çok kanser türünde ADAM-17'nin yüksek ekspresyonun kötü prognostik bir faktör olduğu görülmüştür (73). Diğer kanserlerde olduğu gibi mide kanseri ile ADAM-17 ekspresyon düzeyi arasındaki ilişkiyi de irdeleyen literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda küratif cerrahi uygulanmış mide kanserli hastalarda, ADAM 17 fazla ekspresyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve ADAM 17 ekspresyon düzeyleri ile HSK ve GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (19).

Bizim çalışmamızda, küratif gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonu uygulanmış mide kanserli hastalarda ADAM-17 ekspresyonu ile klinikopatolojik faktörler arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı ve PSK ve GSK üzerine etkisi araştırıldı. Çalışmamızda ADAM-17 ekspresyon düzeyleri ile tümör çapı, histopatoloji, lenf nodu tutulumu, kan damar invazyonu ve metastaz

gelişimi ile anlamlı ilişki bulundu. Tümör çapı > 5 cm, adenokarsinom histolojisine sahip, lenf nodu tutulumu olan, vasküler invazyon gösteren ve klinik takipleri sırasında metastaz gelişmiş olgularda ADAM-17 ekspresyon düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek olarak bulundu. Shou ve arkadaşlarının yapmış olduğu, küratif gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonu uygulanmış, histopatolojik olarak mide kanseri tanısı almış, 436 hastanın yer aldığı retrospektif çalışmada da, bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir (19). Bizim çalışmamızda farklı olarak yüksek ADAM-17 ekspresyonu ile adenokarsinom histoloji arasında anlamlı ilişki bulunurken, Shou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise derin invazyon (pT3,pT4) ve TNM evrelemesine göre evre III-IV olan olgular arasında anlamlı ilişki bulunmuştu. Yine benzer şekilde Zhang ve arkadaşlarının yapmış olduğu, cerrahi uygulanmış, mide kanserli 220 hastanın retrospektif analizinde, kötü diferansiasyon ve derin invazyon (pT3, pT4) gösteren, lenf nodu tutulumu olan, TNM evrelemesine evre III-IV ve klinik takipleri sırasında metastaz gelişmiş hastalarda ADAM-17 ekspresyon düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştı (20).

PSK için yapılan tek değişkenli analizde, mide üst ve alt kısmına lokalize, kan damarı ve perinöral invazyonu göstermeyen, lenf nodu tutulumu olmayan, pT evresi pT1 ve pT2, TNM evresine göre evresi evre I-II olan ve düşük ADAM-17 ekspresyonu gösteren olgularda ortalama PSK anlamlı olarak daha uzun olarak bulundu. Düşük ADAM-17 ekspresyonu gösteren olgularda, ortalama PSK, yüksek ADAM-17 ekspresyonu gösteren olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (44.2 aya karşılık 16.6 ay, $p=0.004$). Çalışmamızda PSK için yapılan çok değişkenli analizde ise TNM evresi ($p=0.04$), kan damar invazyonu ($p=0.016$), ile beraber ADAM-17 ekspresyonu ($p=0.038$) PSK için bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Shou ve arkadaşları ile Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da, bizim çalışmamıza benzer olarak, düşük ADAM-17 ekspresyonu gösteren olgularda, ortalama PSK, anlamlı olarak daha uzun bulunmuş ve ADAM-17 ekspresyonu PSK için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştı (19, 20).

Çalışmamızda GSK için yapılan tek değişkenli analizde kan damarı ve perinöral invazyonu saptanan, lenf nodu tutulumu olan, ileri pT ve TNM evresine sahip olan, klinik takiplerinde metastaz gelişen ve yüksek ADAM-17 ekspresyonu gösteren olgularda GSK anlamlı olarak daha kısa bulundu. Düşük ADAM-17 ekspresyonu gösteren olgularda GSK 49.6 ay, yüksek ADAM-17 ekspresyonu gösteren olgularda bu değer 26.9 ay bulunurken, GSK için yapılan çok değişkenli analizde, sadece lenf nodu tutulumunun ve metastaz varlığının GSK için

bağımsız risk faktörleri oldukları, ADAM-17 ekspresyonunun GSK için bağımsız bir risk faktörü olmadığı görüldü. Shou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızdakine benzer olarak düşük ADAM-17 ekspresyon gösteren olgular anlamlı olarak daha daha uzun GSK sürelerine sahipti (51.7 aya karşılık 27.4 p<0.001) (19) . Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise düşük ADAM-17 ekspresyonu gösteren evre I-II hastalar, yüksek ADAM-17 gösterenlere göre anlamlı olarak daha uzun GSK'ya sahip bulurken, evre III-IV hastalarda bu korelasyon gösterilemedi (20). Ancak hem Shou hemde Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, ADAM-17 ekspresyonunun hem PSK hemde GSK için bağımsız risk faktörü olduğu görülürken(19, 20) bizim çalışmamızda ise ADAM-17 ekspresyonunun sadece PSK için bağımsız risk faktörü olduğu, GSK için bağımsız risk faktörü olmadığı görüldü. Bu durumu çalışmamızdaki hasta sayısının diğer iki çalışmadaki hasta sayılarından az olmasına bağlayabiliriz.

Sonuç olarak mide kanserinde yüksek ADAM-17 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür. ADAM-17, mide kanserinde karsinogenezis, prognoz ve progresyon için önemli bir moleküler belirteç olabilir. Ancak mevcut bu ilişkinin daha büyük vaka sayılı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Böylece ADAM-17'yi hedef alan tedaviler ile mide kanserinde yeni tedavi stratejilerinin gelişmesi mümkün olabilecektir.

6. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59: 225-49.
2. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2137-50.
3. Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *Int J Epidemiol*. 2001; 30: 1415-25.
4. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol*. 2004; 31: 450-64.
5. Starzyńska T. Molecular epidemiology of gastric cancer. *Dig Dis*. 2007; 25: 222-4.
6. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Shimotsuma M, Yamauchi H. Treatment strategy of limited surgery in the treatment guidelines for gastric cancer in Japan. *Lancet Oncol*. 2003; 4: 423-8.
7. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 11-20.
8. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001; 345: 725-30.

9. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 1998; 228:449-61.
10. Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. *Lancet.* 2003; 362: 305-15.
11. Bilici A, Ustaalioglu BB, Gumus M, Seker M, Yilmaz B, Kefeli U, Yildirim E, Sonmez B, Salepci T, Kement M, Mayadagli A. Is metastatic lymph node ratio superior to the number of metastatic lymph nodes to assess outcome and survival of gastric cancer? *Onkologie.* 2010; 33: 101-5.
12. Bilici A, Seker M, Ustaalioglu BB, Yilmaz B, Doventas A, Salepci T, Gumus M. Determining of metastatic lymph node ratio in patients who underwent D2 dissection for gastric cancer. *Med Oncol.* 2010; 27: 975-84.
13. Kim JG, Sohn SK, Chae YS, Cho YY, Bae HI, Yan G, Park JY, Lee MH, Chung HY, Yu W. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms associated with prognosis for patients with gastric cancer. *Ann Oncol.* 2007; 18: 1030-6.
14. Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Mura AL, Imperatore V, Pinto M, Zamboli A, De Vita F, Ferraraccio F. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery. *World J Surg.* 2007; 31: 1458-68.
15. Blobel CP. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6:32–43.
16. Edwards DR, Handsley MM, Pennington CJ. *Mol Aspects Med.* 2008;29:258–289.
17. Gooz M. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2010 Apr; 45(2):146-69.
18. Arribas J, Esselens C. *Curr Pharm Des.* 2009;15(20):2319-35.
19. Shou ZX, Jin X, Zhau ZS. *Ann Surg.* 2012 Dec;256(6):1014-22.
20. Zhang TC, Zhu WG, Huang MD, Fan RH, Chen XF. *Med Oncol.* 2012 Dec;29(4):2684-90.

21. Kubo A, Corley DA. Marked regional variation in adenocarcinomas of the esophagus and the gastric cardia in the United States. *Cancer*. 2002; 95: 2096-102.
22. T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, 2004-2006 Yılları Türkiye Kanser İnsidansı.
23. Okcu N. Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Mide Kanserinin Demografik Özellikleri. Erzurum: Hepatogastroenteroloji sempozyum Özet Kitapçığı, 2003: 9-12.
24. Kapan M. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Gastriontestinal Sistem Hastalıkları. Mide Kanseri: Tanı ve Cerrahi Tedavi; 2001: 253-269.
25. Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri (1995-1999). Ankara, Türkiye: T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı, Bakanlık Yayın No:618; 2002.
26. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 1-9.
27. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12: 354-62.
28. Kubba AK, MacIntyre IM. Gastric cancer distal to the cardia--prevention or cure? *Surg Oncol*. 1997; 6: 111-124.
29. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, Gulford P, Lambert R, Megraud F. Gastric Carcinoma. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, World Health Organization Classification of Tumours, Edited by Stanley R. Hamilton, Lauri A. Aaltonen 2000 No:3, s: 37-66.
30. Pisters PWT, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008;pp.1043-1079.
31. Paterson IM, Easton DF, Cobishley CM, Gazet JC. Changing distribution of adenocarcinoma of the stomach. *Br J Surg* 1987; 74:481.
32. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31-49.
33. Borrmann R. Geschwulste des magens und duodenum: Handbuch der Spezieller Pathologischer Anatomie und Histologie. Henke F, Lubarsch (eds). Springer, Berlin 1926: s: 4-865.
34. Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 1977;39: 2475-85.

35. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma. 2nd English ed. *Gastric Cancer* 1998; 1: 10-24.
36. Barr H, Greenall MJ. Carcinoma of the stomach. "Oxford Textbook of Surgery" Ed. Peter J Morris, Ronald A Malt. Oxford Med. Publ. 1994; Vol:1, s:931.
37. Rosai J. Carcinoma, Stomach. In: Rosai J, editor. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* 9th ed. Mosby; 2004; s: 662-772.
38. Gabbert HE, Müller W, Schneiders A, Meier S, Hommel G, The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 720-26.
39. Martin HM, Filipe MI, Morris RW, Lane DP, Silvestre F. p53 Expression and prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 1992; 50: 859-62.
40. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer-pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2395-403.
41. Calvete JJ, Marcinkiewicz C, Sanz L. *Curr Pharm Des.* 2007;13:2853–2859.
42. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, Peschon JJ, Slack JL, Wolfson MF. *Nature.* 1997;385:729–733.
43. Moss ML, Jin SL, Milla ME, Bickett DM, Burkhart W, et al. *Nature.* 1997b;385:733–736.
44. Garton KJ, Gough PJ, Philalay J, Wille PT, Blobel CP, Whitehead RH, Dempsey PJ, Raines EW. *J Biol Chem.* 2003;278:37459–37464.
45. Reddy P, Slack JL, Davis R, Cerretti DP, Kozlosky CJ, Blanton RA, Shows D, Peschon JJ, Black RA. *J Biol Chem.* 2000;275:14608–14614.
46. Wiley HS, Woolf MF, Opresko LK, Burke PM, Will B, Morgan JR, Lauffenburger DA. *J Cell Biol.* 1998;143:1317–1328.
47. Borrell-Pages M, Rojo F, Albanell J, Baselga J, Arribas J. *EMBO J.* 2003;22:1114–1124.
48. Wang J, Al-Lamki RS, Zhang H, Kirkiles-Smith N, Gaeta ML, Thiru S, Pober JS, Bradley JR. *J Biol Chem.* 2003;278:21751–21760.
49. Gooz M, Gooz P, Luttrell LM, Raymond JR. *J Biol Chem.* 2006;281:21004–21012.
50. Rovida E, Paccagnini A, Del Rosso M, Peschon J, Dello Sbarba P. *J Immunol.* 2001;166:1583–1589.

51. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, Mansfield E, Gadina M, Karenko L, Pettersson T, McCarthy J, Frucht DM, Aringer M, Torosyan Y, Teppo AM, Wilson M, Karaarslan HM. *Cell*. 1999;97:133–144.
52. Brodowicz T, Wiltschke C, Budinsky AC, Krainer M, Steger GG, Zielinski CC. *Int J Cancer*. 1997;73:875–879.
53. Jackson LF, Qiu TH, Sunnarborg SW, Chang A, Zhang C, Patterson C, Lee DC, Embo J. *Embo J*. 2003;22:2704–2716.
54. Blobel CP. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6:32–43.
55. Katakowski M, Jiang F, Zheng X, Gutierrez JA, Szalad A, Chopp M. *Cancer Sci*. 2009;100:1597–1604.
56. Duffy MJ, McKiernan E, O'Donovan N, McGowan PM. *Clin Cancer Res*. 2009;15:1140–1144.
57. Arribas J, Bech-Serra JJ, Santiago-Josefat B. *Cancer Metastasis Rev*. 2006;25:57–68.
58. McGowan PM, Ryan BM, Hill AD, McDermott E, O'Higgins N, Duffy MJ. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2335–2343.
59. McGowan PM, McKiernan E, Bolster F, Ryan BM, Hill AD, McDermott EW, Evoy D, O'Higgins N, Crown J, Duffy MJ. *Ann Oncol*. 2008;19:1075–1081.
60. Fabre-Lafay S, Garrido-Urbani S, Reymond N, Goncalves A, Dubreuil P, Lopez M. *J Biol Chem*. 2005;280:19543–19550.
61. Zheng X, Jiang F, Katakowski M, Zhang ZG, Lu QE, Chopp M. *Cancer Biol Ther*. 2009;8:1045–1054.
62. Kenny PA, Bissell MJ. *J Clin Invest*. 2007;117:337–345.
63. Tanaka Y, Miyamoto S, Suzuki SO, Oki E, Yagi H, Sonoda K, Yamazaki A, Mizushima H, Maehara Y, Mekada E, Nakano H. *Clin Cancer Res*. 2005;11:4783–4792.
64. Takamune Y, Ikebe T, Nagano O, Shinohara M. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;365:393–398
65. Blanchot-Jossic F, Jarry A, Masson D, Bach-Ngohou K, Paineau J, Denis MG, Labois CL, Mosnier JF. *J Pathol*. 2005;207:156–163.
66. Merchant NB, Voskresensky I, Rogers CM, Lafleur B, Dempsey PJ, Graves-Deal R, Revetta F, Foutch AC, Rothenberg ML, Washington MK, Coffey RJ. *Clin Cancer Res*. 2008;14:1182–1191.

67. Ding X, Yang LY, Huang GW, Wang W, Lu WQ. *World J Gastroenterol.* 2004;10:2735–2739.
68. Tsai WC, Hsu PW, Lai TC, Chau GY, Lin CW, Chen CM, Lin CD, Liao YL, Wang JL, Chau YP, Hsu MT, Hsiao M, Huang HD, Tsou AP. *Hepatology.* 2009;49:1571–1582.
69. Planque C, Kulasingan V, Smith CR, Reckamp K, Goodglick L, Diamandis EP. *Mol Cell Proteomics.* 2009
70. Oh ST, Schramme A, Stark A, Tilgen W, Gutwein P, Reichrath J. *J Cutan Pathol.* 2009;36:395–401.
71. Karan D, Lin FC, Bryan M, Ringel J, Moniaux N, Lin MF, Batra SK. *Int J Oncol.* 2003;23:1365–1371
72. Horiuchi K, Morioka H, Takaishi H, Akiyama H, Blobel CP, Toyama Y. *J Immunol.* 2009b;182:7408–7414.
73. Stefan Rose-John, *Pharmacological Research.* 2013;71:19-22