

# Matriks metalloproteinazlar ve akciğer kanseri

## Matrix metalloproteinases and lung cancer

Hilal OĞUZ SOYDİNÇ,<sup>1</sup> Hakan ÇAMLICA,<sup>2</sup> Derya DURANYILDIZ,<sup>3</sup> Esra KAYTAN SAĞLAM,<sup>4</sup>  
Faruk TAŞ,<sup>5</sup> Vildan YASASEVER,<sup>1</sup> Nejat DALAY<sup>3</sup>

*İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı, <sup>1</sup>Kanser Biyokimyası Bilim Dalı, <sup>2</sup>Preventif Onkoloji Anabilim Dalı;  
<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı; <sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı; <sup>5</sup>İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Klinik Onkoloji Anabilim Dalı*

### AMAÇ

Bu çalışmada akciğer kanserli hastalarda matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ve doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-1'in (TIMP-1) tedavi öncesi düzeylerinin belirlenmesi amaçlandı.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda cerrahi ve radyoterapi uygulanmamış 20 akciğer kanserli hastada MMP-9 ve TIMP-1 değerleri ELISA yöntemi ile belirlendi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı (n=20).

### BULGULAR

Hastaların MMP-9 (p<0.001) ve TIMP-1 (p<0.001) düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

### SONUÇ

MMP-9 ve TIMP-1 klinikte rutin olarak kullanılabilir parametreler olarak düşünülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** Jelatinaz B; akciğer kanseri; akciğer/metabolizma/radyasyon etkileri; akciğer neoplazisi/kan/enzimoloji/radyoterapi; Matriks Metalloproteinaz; MMP 9; doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-1.

### OBJECTIVES

The aim of this study was to determine the pretreatment levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) in lung cancer patients.

### METHODS

We investigated the serum MMP-9 and TIMP-1 values in 20 lung cancer patients by ELISA and the results were compared with the controls (n=20).

### RESULTS

MMP-9 (p<0.001) and TIMP-1 (p<0.001) values of patients were significantly higher than the controls.

### CONCLUSION

Our data indicate that detection of serum levels of MMP-9 and TIMP-1 can be used as diagnostic parameters for lung cancer.

**Key words:** Gelatinase B; lung cancer; lung/metabolism/radiation effects; lung neoplasms/blood/enzymology/radiotherapy; Matrix Metalloproteinases; MMP 9; tissue inhibitor of Metalloproteinase-1.

Akciğer kanseri, insanlarda 50-80 yaş grubu arasında kanserden ölümlerde ilk sırayı alan bir tümör tipidir. Her yıl yeni kanser olgularının %15'ini, tüm kanserden ölümlerin %18'ini oluşturmaktadır.<sup>[1]</sup> Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1997'deki sınıflamasına göre akciğer kanseri histolojik olarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki tiptedir.<sup>[2]</sup>

Evrelelere ve histopatolojik tipe göre akciğer kanserinde tedavi yaklaşımı değişmekle birlikte, üç ana tedavi (cerrahi, radyoterapi ve/veya kemo-terapi) şekli halen geçerliliğini korumaktadır.<sup>[1]</sup> Küratif tedavinin cerrahi olduğu akciğer kanserlerinde, olguların sadece %30'u klinik olarak ameliyat edilebilir. Ameliyata medikal açıdan uygun olmayan KHDAK'li hastalar arasında uzak metastazı bulunmayanlara, uygulanan tedavinin önemli bölümünü radyoterapi (RT) oluşturur.<sup>[3]</sup>

Kanserin invazyon ve metastaz yapması için ekstrasellüler matriksin (ECM) yıkılması gereklidir. Matriks metalloproteinazlar (MMP) yaklaşık 28 enzimden oluşan, fizyolojik ve patolojik doku yıkımında önemli rol oynayan ekstrasellüler proteazlardır. Matriks metalloproteinazlar, lökositler, keratinositler, fibroblastlar, makrofajlar, kondrositler, düz kas hücreleri gibi epitelyal ve mezenkimal kökenli hücreler tarafından sentezlenirler. Pek çok MMP embriyogenez aşamasında yaygın olarak eksprese edilir. Yetişkinlerde ise plasentada, endometriyumda, meme bezlerinin involüsyonu esnasında ve inflamasyonda hızla eksprese edilirler. Doku gelişimi ve farklılaşmasında, yeniden şekillenmede, ovulasyon, hücre göçü, anjiogenez ile tam mekanizmaları bilinmese de birçok hastalığın patolojisinde MMP'ler önemli rol oynamaktadır. Kanser dışında, artrit, inflamasyon, multipl skleroz, kronik yaralar, kronik akciğer hasarı, bronşiyal astım, pulmoner tansiyon MMP'lerin rol aldığı başlıca hastalıklardır.<sup>[4]</sup> İnaktif zimojenler halinde salınan MMP'lerin proteolitik aktiviteleri, spesifik doku inhibitörleri (TIMP) tarafından inhibe edilir.<sup>[5]</sup>

Maligen dokularda en fazla belirlenen, tümör saldırganlığı ve metastatik potansiyelle ilişkili olduğu saptanan matriks metalloproteinazlar MMP-

9 (jelatinaz B, 92-kDa Tip IV kollajenaz) ve MMP-2'dir.<sup>[6,7]</sup> Kronik obstrüktif akciğer hasarı (KOAH), akut akciğer hasarı, bronşiyal astım, pulmoner hipertansiyon gibi selim akciğer hastalıkları ile akciğer kanserinin MMP-9 ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.<sup>[6-10]</sup>

Ayrıca MMP'lerin ve TIMP'lerin akciğer kanserinde prognostik faktör olarak değerlendirilebileceği ve sağkalıma etkisi olduğu da yapılan çalışmalarla bildirilmiştir.<sup>[11,12]</sup>

Bu çalışmada akciğer kanserli hastalarda tedavi öncesi matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ve doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-1 (TIMP-1) düzeylerinin belirlenmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, 2004 yılı süresince İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'ne akciğer kanseri tanısı ile başvuran, metastazsız 20 hasta ve görünüşte sağlıklı 20 kişilik kontrol grubu ile yapıldı. Rastgele seçilen hastaların tamamı erkek olduğundan kontrol grubu da sağlıklı erkek bireylerden seçildi (yaş ort. 55.4±6.2) (Tablo 1).

Hastalardan cerrahi ve radyoterapi uygulanmadan önce alınan kanlardan ayrılan serumlarda MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri ELISA yöntemiyle belirlendi.

**Tablo 1**  
Hastaların özellikleri

Hastalar	Sayı
Hasta sayısı	20
Yaş ortalaması (yıl)	64.3±10.3
Cinsiyet	
Erkek / Kadın	20 / 0
Histoloji	
KHAK / KHDAK	2 / 18
Tümör	
Primer/ Nüks / Metastatik	19 / 1 / 0
Tedavi	
Cerrahi / KT	0 / 6

KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri; KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri.

**Tablo 2**  
Hastalar ve kontrol grubunun istatistiksel verileri

	Hasta (Sayı) `x±sd; m	Kontrol (Sayı) `x±sd; m	p
MMP-9 (ng/mL)	889.81±557.37; 738.45	519.27±280.52; 520.6	<0.001
TIMP-1 (ng/mL)	191.09±51.19; 198.42	63.9±12.49; 67.65	<0.001

`x: aritmetik ortalama; sd: standart sapma; m: ortanca.

## BULGULAR

Hastaların MMP-9 ( $p<0.001$ ) ve TIMP-1 ( $p<0.001$ ) seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İstatistiksel analizler SPSS 7.5 for Windows (İL, ABD) programı kullanılarak yapıldı; çalışmanın dağılım tabloları Student's t-testi kullanılarak yapıldı.  $p<0.05$  değeri anlamlı kabul edildi (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Evre III ve evre IV KHDAK'lı 31 hasta, evre III ve evre IV KHAK'lı 17 hastanın tedavi öncesi serumlarında MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri belirlenip, 117 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında hastalarda MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. İki histolojik tip arasında ise anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir.<sup>[13]</sup>

Çalışmamızda da hastaların MMP-9 ( $p<0.001$ ) ve TIMP-1 ( $p<0.001$ ) seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Elde edilen bu sonuçlara göre ileri evre akciğer kanserinde MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerinin değiştiği ve bunun da tümör invazyonu ve/veya metastazı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Susskind ve ark.nın<sup>[10]</sup> bildirdiği çalışmada, doku hasarının biyolojik belirleyicileri olan MMP-9, TIMP-1 ve MMP-3'ün plazma seviyeleri ve bunların pulmoner epitelyal geçirgenlik, klinik bulgu, semptomlar ve akciğerdeki yapısal değişikliklerle ilişkilerine bakılarak iyonize radyasyonun neden olduğu akciğer hasarı incelenmiştir. Göğüs bölgesine radyoterapi alan meme ve akciğer kanserli sekiz hastada tedavi öncesi, tedavi süresi ve sonrasında yaklaşık 100. günde, MMP-9, TIMP-1 ve MMP-3 seviyelerine bakılmıştır. Bu hastaların tü-

münde radyoterapi öncesi çok yüksek olan MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerinin radyoterapinin ilk iki haftasından sonra sadece MMP-9'da ani bir düşüş olduğu gözlenmiştir. MMP-9'un radyoterapi başladıktan iki hafta sonra düşüşünün, radyasyonun hücresel cevabı baskılaması sonucu tümör hücrelerinden MMP-9 salgılanmasının azalması ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Laack ve ark.nın<sup>[6]</sup> çalışmasında 118 KHDAK'lı hastada tedavi öncesi ve sonrası MMP-9 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyleri belirlenmiş, MMP-9 düzeyleri <1293 ng/mL olan hastaların sağkalımının daha yüksek, >1293 ng/mL olan hastalarda ise daha kısa olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre tedavi öncesi MMP-9 düzeylerinin KHDAK için yeni bir prognostik faktör olabileceği, evre I-II hastaların yüksek ve düşük risk gruplarına göre ayrılmasında kullanılabileceği görüşü ortaya çıkmaktadır.

Buna karşılık 212 KHDAK hastasında cerrahi sonrası MMP-9 ekspresyonuna bakılan bir diğer çalışmada hastaların %57'sinde (113 hasta) yaygın MMP-9 ekspresyonu gözlenmiş, bunun agresif hastalık göstergesi olduğu ancak prognostik değeri olmadığı ifade edilmiştir.<sup>[14]</sup>

Wang ve ark.<sup>[15]</sup> ise 68 KHDAK'lı hastanın akciğer dokularında MMP-9 ekspresyonunu sağlıklı akciğer dokularına göre anlamlı olarak yüksek bulmuş ( $p<0.05$ ) ve yüksek MMP-9 ekspresyonunun lenf nodu metastazı ve TNM evrelemesi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir.

Elde edilen verilerden yola çıkılarak MMP-9 ve TIMP-1 parametrelerinin rutin olarak tanıda kullanılabileceği, buna karşılık tedaviye cevabın takibinde yararı olup olmadığını belirlemek için yeni çalışmalara gerek olduğu görüşüne varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Topuz E, Aydın A. Akciğer kanseri. In: Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN, editors. Klinik onkoloji. İstanbul: İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 2000. p. 82-9.
2. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer staging manual. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 127-37.
3. Darendeliler E. Akciğer kanserinde radyoterapi. In: Topuz E, editör. Akciğer kanseri. İstanbul: İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 1995. p. 91-102.
4. Ohbayashi H. Matrix metalloproteinases in lung diseases. *Curr Protein Pept Sci* 2002;3(4):409-21.
5. Springman EB, Angleton EL, Birkedal-Hansen H, Van Wart HE. Multiple modes of activation of latent human fibroblast collagenase: evidence for the role of a Cys73 active-site zinc complex in latency and a "cysteine switch" mechanism for activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87(1):364-8.
6. Laack E, Kohler A, Kugler C, Dierlamm T, Knuffmann C, Vohwinkel G, et al. Pretreatment serum levels of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2002;13(10):1550-7.
7. Yang SF, Hsieh YS, Lin CL, Hsu NY, Chiou HL, Chou FP, et al. Increased plasma levels of urokinase plasminogen activator and matrix metalloproteinase-9 in nonsmall cell lung cancer patients. *Clin Chim Acta* 2005;354(1-2):91-9.
8. Garbisa S, Scagliotti G, Masiero L, Di Francesco C, Caenazzo C, Onisto M, et al. Correlation of serum metalloproteinase levels with lung cancer metastasis and response to therapy. *Cancer Res* 1992;52(16):4548-9.
9. Iizasa T, Fujisawa T, Suzuki M, Motohashi S, Yasufuku K, Yasukawa T, et al. Elevated levels of circulating plasma matrix metalloproteinase 9 in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 1999;5(1):149-53.
10. Susskind H, Hymowitz MH, Lau YH, Atkins HL, Hurewitz AN, Valentine ES, et al. Increased plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in lung and breast cancer are altered during chest radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):1161-9.
11. Pinto CA, Carvalho PE, Antonangelo L, Garippo A, Da Silva AG, Soares F, et al. Morphometric evaluation of tumor matrix metalloproteinase 9 predicts survival after surgical resection of adenocarcinoma of the lung. *Clin Cancer Res* 2003;9(8):3098-104.
12. Ylisirnio S, Hoyhtya M, Turpeenniemi-Hujanen T. Serum matrix metalloproteinases -2, -9 and tissue inhibitors of metalloproteinases -1, -2 in lung cancer-TIMP-1 as a prognostic marker. *Anticancer Res* 2000;20(2B):1311-6.
13. Jumper C, Cobos E, Lox C. Determination of the serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) in patients with either advanced small-cell lung cancer or non-small-cell lung cancer prior to treatment. *Respir Med* 2004;98(2):173-7.
14. Leinonen T, Pirinen R, Bohm J, Johansson R, Ropponen K, Kosma VM. Expression of matrix metalloproteinases 7 and 9 in non-small cell lung cancer Relation to clinicopathological factors, beta-catenin and prognosis. *Lung Cancer* 2006;51(3):313-21.
15. Wang J, Miao LJ, Wu YM, Wu YJ, Wang XC. Expression of AKT2, Cyclin D1, and MMP-9 and Their Correlations to Clinicopathologic Features of Non-small Cell Lung Cancer. [Article in Chinese] *Ai Zheng* 2006;25(1):69-72. [Abstract]