

DOKU MATRİKS METALLOPROTEİNAZ VE İNHİBİTÖRLERİNİN BÖBREK HÜCRELİ KANSERİN HASTALIK SEYRİNE ETKİSİ

IMPACT OF TISSUE MATRIX METALLOPROTEINASE AND ITS INHIBITORS ON PROGNOSIS OF PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA

Özdemir Serhat GÜROCAK*, Sinan SÖZEN*, İyimser ÜRE*, Özlem ERDEM**, Gülen AKYOL**,
Turgut ALKİBAY*

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: Our aim was to determine the expression ratios of MMP-2, MMP-9 and TIMP-2 in patients with RCC and study the correlation between the expression of tissue matrix metalloproteinases with their inhibitors and the clinicopathologic variables of the patients and evaluate the impact of these clinicopathologic variables on the prognosis.

Materials and Methods: After exclusion of patients who received neoadjuvant therapies like embolization and/or immunotherapy, 72 patients (50 male, 22 female) with T1-3N0M0 clear cell pattern and minimum 2 years of follow-up who underwent radical nephrectomy for RCC between 1996 and 2004 were included in the study group. Cytoplasmic MMP-2, MMP-9 and TIMP-2 expressions were evaluated immunohistochemically with the percentage and intensity of the staining after pathologic evaluation.

Results: The mean tumor size was 7.2 cm (2-22). Final pathology was T1N0M0, T2N0M0 and T3N0M0 in 51.4%, 38.9% and 9.7% of the patients, respectively. MMP-2, MMP-9 and TIMP-2 were positive in the 35%, 89% and 32% of the tumor cells, respectively. Clinical progression was detected in 11 (15.3%) patients in contrast to 61 (84.7%) of 72 patients who had no progression. We found a statistically significant positive correlation only between the clinic stage and TIMP-2 immunohistochemical staining score.

Conclusion: Considering the complex and paradoxical interactions of MMP and TIMP, there may be other factors affecting the prognosis by a different mechanism other than these two protein groups.

Key words: Renal cell carcinoma, Prognosis, Metalloproteinase, TIMP-2

ÖZET

Böbrek hücreli kanser (BHK) olan hastalarda MMP-2, MMP-9 ve TIMP-2 ekspresyon oranlarının belirlenmesi, doku matriks metalloproteinaz ve inhibitörlerinin ekspresyonunun hastaların klinikopatolojik değişkenleriyle korelasyonunun araştırılması ve bu klinikopatolojik değişkenlerin hastalığın seyrine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Kliniğimizde, 1996 ve 2004 yılları arasında BHK için radikal nefrektomi uygulanan gruptan embolizasyon ve/veya immunoterapi gibi neoadjuvan tedavi almış olanlar çıkarıldıktan sonra minimum 2 yıllık takip süresi olan T1-3N0M0 şeffaf hücre paternli toplam 72 hasta (50 erkek, 22 kadın) çalışmaya alındı. Patolojik değerlendirmeden sonra immünohistokimyasal olarak sitoplazmik MMP-2, MMP-9 ve TIMP-2 ekspresyonları boyanma yaygınlığı ve boyanma şiddetine göre değerlendirildi.

Ortalama tümör boyutu 7.2 (2-22) cm olan hastaların %51.4'ünde T1N0M0, %38.9'unda T2N0M0, %9.7'sinde ise T3N0M0 tümör tespit edildi. MMP-2, MMP-9 ve TIMP-2 tümör hücrelerinin sırasıyla %35, %89 ve %32'sinde pozitifliği. Toplam 72 hastadan 11 (%15,3)'inde progresyon görüldü ve 61 (%84,7) hastada ise progresyon tespit edilmedi. İmmünohistokimyasal boyanma skoru değerlendirildiğinde sadece klinik evre ile TIMP-2 IBS arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

MMP ve TIMP'in paradoks ve kompleks etkileşimlerinin tespit edilmesi BHK'da muhtemelen bu iki protein grubundan farklı bir mekanizmayla hastalığın seyrini etkileyen başka bir etkenin varlığını düşündürülebilir.

Anahtar kelimeler: Renal hücreli karsinom, prognoz, metalloproteinaz, TIMP-2

GİRİŞ

Böbrek hücreli kanser (BHK) en sık görülen böbrek kanseri tipidir. 2005 yılında, Amerika'da 36.160 yeni olguya rastlanmıştır ve yaklaşık 12.660 kişi BHK nedeniyle hayatını kaybetmiştir¹. BHK erişkin kanserlerinin %3'ünü oluşturmaktadır

dır ve en ölümcül ürolojik kanser tipidir². Geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar BHK'nin oluşmasında; sigara kullanımı, aşırı kilo, bazı kimyasal ajanlar, hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığının önemli risk etkeni oluşturduklarını göstermiştir³.

Dergiye Geliş Tarihi: 16.08.2007

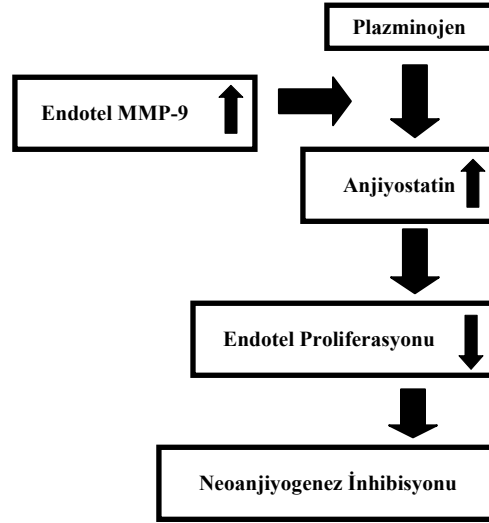
Yayına Kabul Tarihi: 30.05.2008 (Düzeltilmiş hali ile)

Böbrek hücreli kanserde hastalık seyrini önceden tahmin etmek hastalığın tedavisinde en önemli basamaklardan birini oluşturmaktadır. Günümüzde hastalık seyrini öngörmede en sık olarak kullanılan belirteç patolojik evre (TNM-97 sınıflandırması)'dır⁴. Diğer yandan, özellikle son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle insidental olarak saptanan BHK oranı da oldukça artmıştır. Yapılan güncel çalışmalarda insidental olarak saptanan böbrek hücreli kanserin hastalık seyrinin daha iyi olduğu kanıtlanmıştır. Pantuck ve ark. yapmış olduğu çalışmada görülmüştür ki semptomatik BHK'nin 5 yıllık sağ kalım oranı % 62.5 iken insidental saptanan kitlelerde bu oran % 85.3'e çıkmaktadır⁵. Bu açıdan bakıldığında, hastalığın ne seyir göstereceğini bize önceden tahmin ettirebilecek bir belirtecin önemi tartışılmazdır çünkü progresyonun erken tanısı hastanın seyrini iyileştirebilir. Bu konuda yapılan araştırmalar; doku matriks metalloproteinazları, selektif siklooksijenaz-2 (Cox-2) inhibitörleri, p53 geni ve adezyon molekülleri gibi belirteçlerin üzerine odaklanmıştır⁶⁻⁸.

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), çinko bağımlı endopeptidazlar ailesindendir. Vücutta birçok dokuda bulunurlar ve bir takım fizyolojik ve benin patolojik süreçte (embriyogenez ve inflamatuvar hastalıklar vb) görev alırlar⁹. MMP'ler inaktif proenzimler olarak salınırlar ve molekülün propeptit kısmının kopmasıyla aktif formlarına dönüşürler¹⁰. MMP'lerin dokudaki ana görevleri hücre dışı matriksin (ECM) kollajen ve jelatin gibi değişik bileşenlerini yıkmalarıdır ve böylece MMP'ler metastazın önemli bir basamağı olan hücre migrasyonunu kolaylaştırırlar⁹. Doku endotelial hücrelerinden sentezlenen MMP'lerin bir başka işlevi de, plazminojen'in anjiyostatin'e dönüşümünü indüklemektir¹¹. Böylece dokuda anjiyostatin miktarı artmakta ve de tümör hücrelerinin endotel proliferasyonunu azaltarak neoanjiyogenez sürecinin inhibe olmasına yol açmaktadır (Şekil 1).

Metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP) ise, MMP'lerin majör endojen düzenleyicileridir ve bugüne kadar gösterilmiş olan dört değişik homolog türü vardır (TIMP 1-4)¹². TIMP'lerin in vitro ortamda hücre invazyonunu engelleyen, in vivo ortamda tümörögenezi ve metastazı engelleyen çok işlevli moleküller olduğu düşünülmektedir¹². Her ne kadar her TIMP türünün birçok

MMP'yi inhibe etme potansiyeli olsa da bu proteinler, selektif inhibitör işlev gösterirler. Örneğin, TIMP 1 ve 2, sırasıyla selektif olarak MMP 9 ve 2'yi inhibe ederler¹³.



Şekil 1. MMP-9 ekspresyonu ve anjiyogenez arasındaki ilişki

Bu çalışmada BHK olan hastalarda MMP-2, MMP-9 ve TIMP-2 ekspresyon oranlarının belirlenmesi, doku matriks metalloproteinaz ve inhibitörlerinin ekspresyonunun hastaların klinikopatolojik değişkenleriyle korelasyonunun araştırılması ve bu klinikopatolojik değişkenlerin hastalık seyrine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde, 1996 ve 2004 yılları arasında radikal nefrektomi uygulanmış olan hastaların klinikopatolojik değişkenleri retrospektif olarak analiz edildi. Bu gruptan embolizasyon ve/veya imünoterapi gibi neoadjuvan tedavi almış olanlar çıkarıldıktan sonra minimum 2 yıllık izlem süresi olan T1-3N0M0 şeffaf hücre paternli toplam 72 hasta (50 erkek, 22 kadın) çalışmaya alındı. Hastaların izlem protokolü olarak; ilk yıl 3 ayda bir, ikinci yıl 6 ayda bir ve ardından yılda bir rutin fiziksel inceleme, tam kan sayımı, serum karaciğer ve böbrek işlev testleri, eritrosit sedimentasyon hızı, iki yönlü akciğer grafisi, abdominopelvik ultrasonografi ve ilk 2 yılda 6 ayda bir, ardından 5 yıl boyunca yılda bir kez de torakoabdominopelvik bilgisayarlı tomografi çekildi. İzlem süreçlerinde görüntüleme yöntemleri ile lokal nüks ve metasta-

DOKU MATRİKS METALLOPROTEİNAZ VE İNHİBİTÖRLERİ
(*Tissue Matrix Metalloproteinase and Its Inhibitors*)

tik odak saptanan hastalarda progresyon olduğu kabul edildi.

Spesimenden alınan parafin bloklar %10'luk formaldehit ile fiske edildikten sonra 4µ kalınlığında kesitler hazırlandı. Bu kesitler ilk olarak hematoxilen-eozin ile boyandı ve nükleer derece Fuhrmann'ın dereceleme sistemine göre, evlendirmeye göre değerlendirildi^{14,15}. Blokların ışık mikroskopisinde incelenmesinden sonra karakteristik özellikleri taşıyan alanlardan immünohistokimyasal olarak sitoplazmik **MMP-2** (NeoMarkers, Ab-1, MS-567), **MMP-9** (NeoMarkers, RB-1539) ve **TIMP-2** (NeoMarkers, Clone 3A4, MS-833) ekspresyonları semikantitatif olarak boyanma yaygınlığı ve boyanma şiddetine göre değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal değerlendirme hastanın patolojik durumunu ve klinik seyrini bilmeyen tek bir patoloji uzmanı tarafından yapıldı. İmmüno pozitif hücrelerin boyanma oranına dayandırılarak boyanma yüzdesi; negatif (%0), fokal (<%10), bölgesel (%10-50) ve yaygın (>%50) olarak sınıflandırıldı. Bazı boyanma yüzdesi düşük olan hastaların değerlendirmesinde boyanma yüzdesinin düşük olmasına karşın şiddetinin çok yoğun olduğunun tespit edilmesiyle hastaların boyanma şiddeti de değerlendirmeye alındı. Boyanma şiddeti, 0 (negatif), 1 (hafif), 2 (orta) ve 3 (yoğun) olarak derecelendirildi. Bu iki immünohistokimyasal değer toplamasıyla da immünohistokimyasal boyanma skoru (İBS) oluşturuldu.

Klinikopatolojik değişkenlerin MMP ve TIMP ekspresyonlarıyla korelasyonunu araştırmak için ki-kare, Kruskal Wallis, student t-test, tek ve çok değişkenli cox regresyon analizi uygulandı. BHK'li hastaların sağ kalım analizinde ise Kaplan-Meier survi analizi kullanıldı. p<0.05 değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

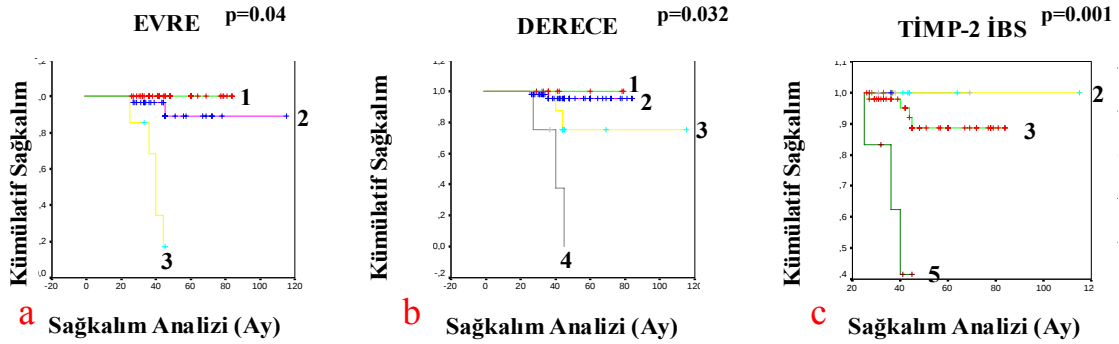
Tablo 1. Olguların Dermografik Özellikleri		
Değişken		Bulgular
Cinsiyet	Erkek	50 (%69.4)
	Kadın	22 (%30.6)
Ortalama Tümör Boyutu (cm)		7.2 (2-22)
Ortalama Yaş (Yıl)		59.5 (24-84)
Fuhrmann Derecesi	Derece 1	9 (%12.5)
	Derece 2	48 (%66.7)
	Derece 3	11 (%15.3)
	Derece 4	4 (%5.5)
Evre (TNM-97)	T1N0M0	37 (%51.4)
	T2N0M0	28 (%38.9)
	T3N0M0	7 (%9.7)

BULGULAR

Ortalama izlem süreleri 47,5 (25-115) ay olan 72 hastanın dermografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. TNM-97 sınıflandırmasına göre ortalama tümör boyutu 7.2 (2-22) cm olan hastaların % 51.4'ünde T1N0M0, %38.9'unda T2N0M0, %9.7'-sinde ise T3N0M0 tümör tespit edilmiştir.

Tablo 2. Klinikopatolojik değişkenler ve hasta progresyonuna göre İBS dağılımı							
Değişken		Hasta Sayısı (%)	Ort. MMP-2 İBS	p*	Ort. MMP-9 İBS	p*	Ort. TIMP-2 İBS
Evre	T1N0M0	37 (51.4)	1.24 (0-5)	0.555	4.24 (0-6)	0.204	0.72 (0-4)
	T2N0M0	28 (38.9)	0.82 (0-6)		3.53 (0-6)		1.14 (0-6)
	T3N0M0	7 (9.7)	1.28 (0-4)		4.28 (0-6)		3.14 (0-6)
Fuhrmann Derecesi	Derece 1	9 (12.5)	1.55 (0-5)	0.98	4.33 (0-6)	0.259	0.33 (0-2)
	Derece 2	48 (66.7)	1 (0-6)		3.85 (0-6)		1.12 (0-6)
	Derece 3	11 (15.3)	1.09 (0-3)		4.36 (2-6)		1.36 (0-4)
	Derece 4	4 (5.6)	1 (0-4)		3.5 (0-6)		2.25 (0-5)
Progresif Hastalar		11 (15.2)	1 (0-4)	0.98	3.36 (0-5)	0.25	1.27 (0-4)
Non-progresif Hastalar		61 (84.8)	1.09 (0-6)		4.08 (0-6)		1.09 (0-6)

*: p değerleri Kruskal-Wallis yöntemi ile hesaplanmıştır.



Şekil 2. Hastaların tümör evresi, derecesi ve TIMP-2 İBS değerlerine göre sağkalım analizi

MMP-2, MMP-9 ve TIMP-2 tümör hücrelerinin sırasıyla %35, %89 ve %32'sinde pozitif olarak eksprese edildi. Toplam 72 hastadan 11 (%15,3)'inde progresyon görülmüş ve 61 (%84,7) hastada ise progresyon tespit edilmemiştir. Hastalar progresyon açısından sınıflandırıldığında, progresif hastaların tümör derece ve evreleri non-progresiflere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p=0.002$, $p<0.001$). Progresif olmayan hastaların MMP-2 ($p=0.98$), MMP-9 ($p=0.25$) ve TIMP-2 ($p=0.74$) boyanma şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İBS ile klinikopatolojik değişkenlerin korelasyonu değerlendirildiğinde sadece klinik evre ile TIMP-2 İBS arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 2).

Çok değişkenli regresyon analizinde sadece patolojik evrenin ($p=0.005$) (OR: 8.2-1359, %95 CI) hastalığın seyri için bağımsız bir belirteç olduğu tespit edildi. Kaplan-Meier sağkalım analizine göre ise tümör evre, derece ve TIMP-2 İBS'nin hastalıksız sağkalım ve progresyon zamanını istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı gözlemlendi ($p=0,04$, $p=0,032$, $p=0,001$) (Şekil 2a, 2b, 2c).

TARTIŞMA

Metastaz, kanser hastalarının mortalitesindeki en önemli etkenlerden biridir ve sırayla gerçekleşen bir dizi olayın oluşturduğu bir süreçtir. Bu olaylar; primer kanser dokusundan bazı hücrelerin damar yatağının yapısını bozarak sistemik dolaşıma geçmesi, bu hücrelerin sistemik dolaşımdan çevre dokulara bazı reseptörler sayesinde tutunması ve bu dokularda sekonder kanser dokusunu oluşturmak üzere damar yapılarından çıkmaları olarak sıralanabilir¹⁶. ECM'nin proteolitik yıkımı bu süreç

cin en önemli basamaklarından birini oluşturmaktadır ve bu basamakta MMP'ler önemli rol oynamaktadırlar. Güncel çalışmalar göstermiştir ki, MMP-2 (Jelatinaz A veya M_v 72.000 tip IV kollajenaz) ekspresyonu kanser hücrelerinin agresifliği ile yakından ilişkilidir¹⁷. Öte yandan TIMP-2, MMP-2 ile spesifik bir kompleks oluşturarak bu molekülün proteaz aktivitesini inhibe etmektedir ve böylece insanlarda ve kemirgenlerde tümör hücrelerinin büyümesini, invazyonunu ve metastazını engellediği düşünülmektedir¹⁸. TIMP'in MMP moleküllerini inhibe etme mekanizmasının altında TIMP-MMP kompleksinin kristal yapısı yatmaktadır. TIMP, "kama" şekilli bir moleküldür ve N-terminalinde MMP'nin aktif kısmına bağlanan disülfid bağı ile bağlı bir aminoasit zinciri mevcuttur. Bu bölge MMP-3 ve TIMP-1 arasındaki inhibisyon yönündeki protein-protein etkileşiminin %75'inden sorumludur¹⁹. Dolayısıyla, dokudaki MMP-2 ve TIMP-2 ekspresyonunun dengesi tümör invazyonunu ve metastazını etkileyen kritik etkenler olarak değerlendirilebilir.

Lein ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada²⁰ BHK'li hastalarda tümör dokusunda MMP-9 ve TIMP-1'in normal dokulardakine göre daha fazla eksprese edildiğini ve BKH'li hastalarda normal insanlara göre kanda daha fazla MMP-9 olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular ışığında MMP-9'un BHK için bir belirteç olabileceğini (duyarlılık %36) ve sentetik olarak üretilen MMP-9 inhibitörlerinin BHK tedavisinde etkin olabileceğini belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada Miyake ve ark. fareler üzerinde genetik olarak MMP-2 ve TIMP-2 ekspresyonu ile metastaz arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve BHK'de MMP-2:TIMP-2 oranının invazyon ve metastaz açısından kritik bir öneme sa-

hip olduğunu ve bu orana paralel olarak metastaz riskinin de arttığını belirtmişlerdir²¹. Benzer bir çalışmada, Kugler ve ark.⁹ normal dokudaki MMP-2 ve MMP-9'un TIMP-1 ve TIMP-2'ye olan oranını 1 kabul etmişler ve MMP: TIMP oranı olarak niteledirmişlerdir. Bu oranın lokal sınırlı BHK olgularında ort. 2.43'e, ilerlemiş BHK'de ise ort. 4.86'ya çıktığını tespit etmişlerdir. Dolayısıyla BHK'de MMP'lerin TIMP'lerle olan dengesinin tümör agresifliği açısından önemli bir etken olduğunu belirtmişlerdir. Sherief ve ark. ise BHK'li hastaların idrarlarında ECM proteinlerini ve MMP aktivitesini incelemişler ve bu hastalarda artmış MMP aktivitesi ve buna bağlı olarak ECM proteinlerinde azalma tespit etmişlerdir²². Dolayısıyla erken evrede BHK tanısının konulmasında idrarda MMP aktivitesinin ölçülmesinin faydalı bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise bahsedilen çalışmalardaki bulgulara zıt olarak MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonun oranı hastaların evrelerine ve derecelerine paralel olarak artmamıştır (Tablo 2). Buna karşın TIMP-2 ekspresyonu yayınlara zıt olarak tümörün evresine göre istatistiksel olarak anlamlı, derecesine göre ise anlamsız şekilde artmıştır (p: 0.019, p:0.74) (Tablo 2). Bunlara ek olarak hastaların sağkalım analizinde tümörün evresi ve derecesine ek olarak TIMP-2 ekspresyonu arttıkça hastaların sağkalım süreleri de anlamlı şekilde kısalmaktadır (Şekil 2).

Bu bulgular TIMP-2'nin dokudaki paradoksik etkileriyle açıklanabilir. Kallakury ve ark. yaptıkları çalışmada²³ BHK hastalarındaki tümör dokularını MMP-2, MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 antikoru ile boyamışlar ve bu dokulardaki eksprese olma oranlarını tespit etmişlerdir. Bu dört molekülünde yüksek tümör derecesi ile ve kısa sağkalım ile istatistiksel olarak ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Miyata ve ark. 2003 yılında radikal nefrektomi yapılmış olan 91 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada²⁴ patolojik materyalleri MMP-2, MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 molekülleri için immunohistokimyasal olarak boyamışlardır. Her tümör için bir proliferasyon indeksi ve mikro damar yoğunluğu tanımlamışlar ve bu değişkenlerin tümör evresine ve sağkalıma olan etkisini incelemişlerdir. MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1'in eksprese olduğu tümörlerde proliferasyon indeksinin, eksprese olmayan tümörlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca, MMP-2 ve TIMP-1 için pozitif boyanan tümörlerin mikro damar yoğunluğunun

negatif olan tümörlere göre daha fazla olduğu da belirlenmiştir. Yapılan regresyon analizinde, TIMP-1'in ekspresyonunun yüksek pT evresi ve hastalısız sağkalım için bağımsız bir belirteç olduğu saptanmıştır (OR:5.2). Bizim çalışmamızda da, elde edilen patolojik evreye paralel olarak TIMP-2 ekspresyonu anlamlı şekilde artmakta ve kümülatif sağkalım süresi kısalmaktadır.

Yayınlardaki çelişkili bulguları açıklamak için çeşitli mekanizmalardan bahsedilmektedir. Tümör anjiyogenezi esnasında tümör veya endotelial hücreler gibi farklı hücre grupları MMP sentezine katılırlar¹¹. Endotelial hücreler tarafından sentezlenen MMP'nin anjiyogenez üzerinde zıt etkileri vardır. Bu proteinazlar bir yandan ECM yıkımını ve yeni damar oluşumunu kolaylaştırırken, diğer yandan anjiyostatin oluşumunu artırarak anjiyogenezi inhibe ederler (Şekil 1). Pozzi ve ark. MMP sentezinin artırıldığı genetik bir model olan integrin $\alpha 1$ -null farelerde yaptıkları bir çalışmada anjiyogenezin, normal farelere göre çok daha az olduğunu görmüşlerdir²⁵. Bu durumu $\alpha 1$ -null farelerde jelatinaz-B (MMP-9) molekülünün aşırı sentezlenmesine ve böylece dolaşımdaki plazminojenden fazla miktarda anjiyostatin oluşturulmasına bağlamışlardır. MMP'nin dokudaki ana inhibitörü olan TIMP-2 bu mekanizmayla MMP'nin anjiyogenezi azaltıcı etkisini inhibe ederek tümörün kendine daha büyük bir damar yatağı oluşturmaya ve böylece daha erken metastaz yapmasına paradoksik olarak yardımcı olabilir. Bizim bulgularımız olan TIMP-2 ekspresyonun tümör evresine paralel olarak anlamlı şekilde artması ve hastaların erken progresyon sergilemesi de bu mekanizma yardımıyla açıklanabilir. Bu çalışmada ve yakın tarihli yayınlarda MMP ve TIMP'in paradoks ve kompleks etkileşimlerinin tespit edilmesi BHK'de muhtemelen bu iki protein grubundan farklı bir mekanizmayla hastalık seyrini etkileyen başka bir etkenin varlığını da düşündürmektedir.

SONUÇ

BHK sık görülen, agresif seyirli ve yüksek mortalite oranına sahip bir malinansdır. Bu kanserin tedavisinde erken tanının önemi arttıkça hastalık seyri için kullanılabilecek belirteçlere olan ihtiyaç da artmaktadır. Matriks metalloproteinazların hücre dışı matriksin bileşenlerini yıkarak tümör hücrelerin göç etmesini ve böylece invazyon ve metastazı kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Çalış-

mamız sonucunda MMP ve TIMP'in paradoks ve kompleks etkileşimlerinin tespit edilmesi BHK'de muhtemelen bu iki protein grubundan farklı bir mekanizmayla hastalık seyrini etkileyen başka bir etkenin varlığını da düşündürülebilir. Bu amaçla daha büyük ölçekli, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- **Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al :** Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 54: 8, 2004.
- 2- **Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al :** Renal cell carcinoma 2005: New frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol*, 173: 1853-62, 2005.
- 3- **Laber DA:** Risk factors, classification and staging of renal cell cancer. *Med Oncol*, 23: 443-54, 2006.
- 4- **Shuch BM, Lam JS, Baldegrun AS, et al:** Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Semin Oncol*, 33: 563-75, 2006.
- 5- **Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS:** The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol*, 166: 1611-23, 2001.
- 6- **Catania JM, Chen G, Parrish AR:** Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiologies. *Am J Physiol Renal Physiol*, 292: F905-11, 2007.
- 7- **Cho DS, Joo HJ, Oh DK:** Cyclooxygenase-2 and p53 expression as prognostic indicators in conventional renal cell carcinoma. *Yonsei Med J*, 46: 133-40, 2005.
- 8- **Perabo F, Sharma S, Gierer R, et al:** Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and E-selectin in urological malignancies. *Indian J Cancer*, 38: 1-7, 2001.
- 9- **Kugler A:** Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Anticancer Res*, 19: 1589-1592, 1999.
- 10- **Carmeliet P, Moons L, Lijnen R, et al:** Urokinase-generated plasmin activates matrix metalloproteinases during aneurysm formation. *Nat Genet*, 17: 439-444, 1997.
- 11- **Cornelius LA, Nehring LC, Harding E, et al:** Matrix metalloproteinases generate angiostatin: Effects on neovascularization. *J Immunol*, 161: 6845-6852, 1998.
- 12- **Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, et al:** Tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol*, 74: 111-122, 1997.
- 13- **Baker AH, Ahonen M, Kahari VM:** Potential applications of tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP) overexpression for cancer gene therapy. *Adv Exp Med Biol*, 465: 469-483, 2000.
- 14- **Novara G, Martignoni G, Artibani W, et al:** Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol*, 177: 430-6, 2007.
- 15- **Ficarra V, Galfano A, Mancini M, et al:** TNM staging system for renal-cell carcinoma: Current status and future perspectives. *Lancet Oncol*, 8: 554-8, 2007.
- 16- **Fidler IJ:** Critical factors in the biology of human cancer metastasis: Twenty-eight G.H.A. Clowes Memorial Award Lecture. *Cancer Res*, 50: 6130-6138, 1990.
- 17- **Stetler-Stevenson WG:** Type-IV collagenases in tumor invasion and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*, 9: 289-303, 1990.
- 18- **Declerck YA, Perez N, Shimada H, et al:** Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. *Cancer Res*, 52: 701-8, 1992.
- 19- **Nagase H, Visse R, Murphy G:** Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovascular Research*, 69: 562-73, 2006.
- 20- **Lein M, Jung K, Laube C, et al:** Matrix-metalloproteinases and their inhibitors in plasma and tumor tissue of patients with renal cell carcinoma. *Int J Cancer*, 85: 801-804, 2000.
- 21- **Miyake H, Hara I, Gohji K, et al:** Relative expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in Mouse renal cell carcinoma cells regulates their metastatic potential. *Clin Canc Res*, 5: 2824-2829, 1999.
- 22- **Sherief MH, Low SH, Miura M, et al:** Matrix metalloproteinase activity in urine of patients with renal cell carcinoma leads to degradation of extracellular matrix proteins: Possible use as a screening assay. *J Urol*, 169: 1530-1534, 2003.
- 23- **Kallakury BVS, Karikhehalli S, Haholu A, et al:** Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. *Clin Canc Res*, 7: 3113-3119, 2001.
- 24- **Miyata Y, Kanda S, Nomata K, et al:** Expression of metalloproteinase-2, metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in transitional cell carcinoma of upper urinary tract: correlation with tumor stage and survival. *Urology*, 63: 602-8, 2004.
- 25- **Pozzi A, Moberg PE, Miles LA, et al:** Elevated matrix metalloprotease and angiostatin levels in integrin alpha 1 knockout mice cause reduced tumor vascularization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97: 2202-2207, 2000.