

Radikal prostatektomi spesmenlerindeki MMP-2'nin, MMP-9'un ve TIMP-1'in immünohistokimyasal ekspresyonlarının prognostik değeri

Ayçim ŞEN (*), Şeyma ÖZKANLI (**), Ebru ZEMHERİ (**), Asif YILDIRIM (***), Elvan TURFANDA (**), Tülay ZENGİNKİNET (**)

ÖZET

Amaç: Prostat biyopsilerinde saptanan tümör grade (Gleson Skor) ve preoperatif prostatik spesifik antijen (PSA) değerleri, retropubik radikal prostatektomi (RRP) sonrası hastalığın gidişini doğru olarak tahmin etmede yetersiz kalmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda, prostat kanserlerinde, matris metalloproteinaz (MMP) ve doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP) salınımının arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmadaki amaç radikal prostatektomi materyallerinde MMP2, MMP9 ve TIMP1'in prognostik önemini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: RRP operasyonu uygulanmış 66 hastanın klinik ve patolojik bulguları retrospektif olarak gözden geçirildi. Formalinle fiske edilmiş doku kesitleri MMP2, MMP9 ve TIMP1 antikorları kullanılarak manuel metod ile immünohistokimyasal olarak boyandı. Pozitif kontrol olarak çevre benign prostat dokusu kullanıldı. İmmünreaktiviteyi değerlendirirken, boyanmanın yaygınlığı ve şiddeti dikkate alındı. Sonuçlar yaş, preoperatif PSA değerleri, TRUS skoru, RRP Gleason skoru, tümör volümü, sinir, damar, kapsül ve seminal vezikül tutulumu, ekstrakapsüler yayılım, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu metastazı gibi klinik ve patolojik bulgularla karşılaştırıldı.

Bulgular: Altmış altı olgunun altmış ikisinden MMP2 ve MMP9, on birinde TIMP1 salınımı izlendi. MMP2 ve TIMP1 salınımı bu çalışmaya alınan prognostik kriterlerin hiçbirisiyle korelasyon göstermedi. MMP9 da korelasyon göstermemekle beraber MMP9 dağılımı ile tümör volümü ($P=0.052$) ve MMP9 şiddeti ile lenf nodu metastazı varlığı arasında ($P=0.075$) anlamlıya yakın derecede fark gözlemlendi.

Sonuç: MMP2, MMP9 ve TIMP1 salınımı ile klinik ve patolojik faktörler arasında korelasyon izlenmemiştir. Ancak daha büyük serilerle çalışma yapılması, immünohistokimyasal değerlendirmenin imaj analiz yöntemi ile değerlendirilmesi RRP sonrası bu biyobelirteçlerin prognostik değerini daha net ortaya koyabilir.

SUMMARY

Prognostic value of immunohistochemical expressions of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 in radical prostatectomy specimens

Introduction: Tumor grade (Gleason score) detected in histopathological analysis of biopsy and surgical specimens, and preoperative prostate specific antigen level fail to predict disease progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). Previous studies documented high levels of matrix metalloproteinase (MMPs) in metastatic prostate cancer. Our aim was to determine prognostic value of MMP2, MMP9 and TIMP1 detected histopathologically in radical prostatectomy specimens.

Materials and Methods: Clinical and pathological data of 66 patients with RRP were retrospectively reviewed. Formalin-fixed tissue sections were immunostained by a manual method using MMP2, MMP9, and TIMP1 antibodies. Peripheral benign prostatic epithelium contained in the removed specimen was used as a positive control. Immunoreactivity was evaluated in consideration of the diffusiveness, and strength of the staining. Results were compared with clinicopathological characteristics such as patient's age, preoperative PSA level, TRUS&Gleason score, tumor volume, extracapsular extension, surgical margin, invasion of capsule, seminal vesicle, neural and vascular, and lymph node metastasis.

Results: Specimens out of 66 cases stained positively with MMP2 and MMP9, and in 11 cases TIMP1 expression was observed. Expression of MMP2 and TIMP1 did not correlate with any prognostic parameter analyzed in this study. MMP9 did not correlate with any of the parameters. However a nearly statistically significant difference was observed between distribution of MMP9 staining and tumor volume ($P=0.052$) and also between intensity of MMP9 staining and the presence of lymph node metastasis ($P=0.075$).

Conclusion: Although these data do not show any correlation between expressions of MMP2, MMP9 and TIMP1 and clinic-pathologic prognostic factors, further studies in larger series and using image analysis in the evaluation of immunostaining are required to establish prognostic value of these biomarkers after RRP.

Anahtar kelimeler: MMP2, MMP9, TIMP1, Prostat, Prognoz

Key words: MMP2, MMP9, TIMP1, prostatic neoplasms, prognosis

Geliş tarihi: 16.02.2014

Kabul tarihi: 12.03.2014

* Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul.

** İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul.

*** İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul.

e-mail: seymaazkanli@gmail.com

Matriks metalloproteinazlar (MMP) kollajen ve elastin gibi ekstraselüler matriks komponentlerini, jelatini ve bazal membranı parçalama yetenekleri olan, 20'den fazla farklı enzim ihtiva eden proteaz ailesidir. Farklı subsratlarına bağlı olarak jelatinazlar (MMP2, MMP9), kollajenazlar (MMP1, MMP8, MMP13), stromelizinler (MMP3, MMP10, MMP11, MMP7) olarak subgruplara ayrılabilirler ^(1,2). MMP'ler lökositler, keratinositler, fibroblastlar, makrofajlar, kondrositler, düz kas hücreleri gibi epitelyal ve mezenki-mal kökenli hücreler tarafından sentezlenirler. Doku gelişimi ve farklılaşmasında, yeniden şekillenmede, ovulasyon, hücre göçü, angiogeneze, ayrıca artrit, inflamasyon, multipl skleroz, kronik yaralar, kronik akciğer hasarı, bronşiyal astım, pulmoner tansiyon gibi hastalıklarda MMP'lerin rol aldığı bilinmektedir ⁽³⁾. MMP'ler ekstraselüler matrikse proenzim olarak salınırlar ve burada amino-terminal bölgeleri membran ilişkili MMP'ler ve ekstraselüler proteinazların proteolitik yıkımı ile aktive edilirler. MMP'lerin aktivasyonu aynı zamanda MMP'lerin farklı doku inhibitörlerine bağlanması ile de regüle edilir ^(4,5). MMP'lerin hem benign hem de malign prostat dokusunda bulunduğu ve malign prostat dokusunda artış gösterdiği bildirilmiştir ^(6,7).

Malign dokularda en fazla belirlenmiş tümör saldırganlığı ve metastatik potansiyelle ilişkili olduğu saptanmış, üzerinde en çok çalışılmış iki üyesi MMP2 (jelatinaz A, 72 kDa) ve MMP9'dur (jelatinaz B, 92-kDa) ^(1,2). Bunlar bazal membran ve ekstraselüler matriksin lokal parçalanmasını sağlayarak metastatik süreçte anahtar rol oynarlar. Bunu bazal membranın başlıca komponenti olan tip IV kollajeni parçalayarak yaparlar ^(1,8,9).

MMP2 ve MMP9 çok sayıda malignenside (meme, kolon, akciğer vb.) değişen oranlarda eksprese edilmektedir ⁽¹⁰⁻¹²⁾. Bu proteinazların artmış ekspresyonlarının pek çok karsinomda, kötü prognoz ve tümör invazyonu ile belirgin olarak korele olduğu saptanmıştır ^(13,14).

Doku inhibitör metalloproteinazları (TIMP) 4 farklı (TIMP1, TIMP2, TIMP3, TIMP4) grupta toplan-

makta olup, bunlar enzimin aktif bölgesine bağlanarak MMP'lerin aktivitelerini bloke edebilirler ^(15,16). TIMP ailesi invitro hücre invazyonunu ve invivo tümörogenez ve metastazı inhibe eden multifonksiyonel bir proteindir. Çeşitli MMP'leri inhibe etme kapasitesine sahiptir. TIMP1 insan kollajenaz inhibitörü (Human Collagenase Inhibitor, HCI) olarak bilinir. Kollajenaz aktivitesi gösteren metalloproteinazları inhibe eder. TIMP1 ve 2 seçici olarak MMP2 ve MMP9'u inhibe etme kapasitesine sahiptir. Pek çok tümörde TIMP salınımı hem tümör supressör veya antimetastatik etki hem de tümör malignite artırıcı etkiye sahiptir ⁽¹⁷⁾. TIMP'ların artmış ekspresyonunun ise invivo ve invitro olarak metastaz ve tümör invazyonunun azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir ^(11,18-20).

Bu çalışmada amaç, MMP2, MMP9 ve TIMP1'in birbirleri ile olan ilişkilerini ve prostat kanser prognozunu etkileyen hasta yaşı, tümör volümü, Gleason skoru, ekstrakapsüler yayılım (ECE), kapsül tutulumu, cerrahi sınırlarda tümör varlığı, seminal vezikül tutulumu, Perinöral invazyon, vasküler invazyon, lenf nodu metastazı, preoperatif PSA değerleri, TRUS skoru gibi parametrelerle karşılaştırarak bu immünreaktivitenin prostat kanserinin prognozu üzerine öngörü değerlerini ortaya koymaktır.

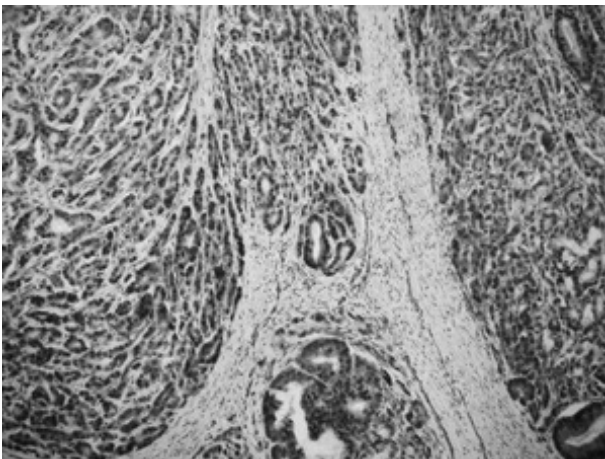
GEREÇ ve YÖNTEMLER

2002-2007 tarihleri arasında klinik olarak organa sınırlı prostat kanseri tanısı ile radikal retropubik prostatektomi (RRP) operasyonu uygulanmış 66 hasta ve günümüze kadar takiplerine düzenli olarak gelmiş olan hastaların tamamına ait patoloji örnekleri çalışmaya alındı. Olguların yaş, preoperatif PSA değerleri, TRUS-prostat biyopsi ve RRP Gleason skoru, tümör volümü, sinir, damar, kapsül ve seminal vezikül tutulumu, ekstrakapsüler yayılım, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu metastazı değerlendirildi. Bu olgulara ait hemotoksilen-eosin boyalı kesitler incelenerek, immünohistokimyasal (İHK) çalışma için tümöral ve nontümöral alanları birlikte içeren bloklar seçildi. Seçilen parafin bloklardan elde edilen 5 µm kalınlıktaki kesitler, antijen ret-

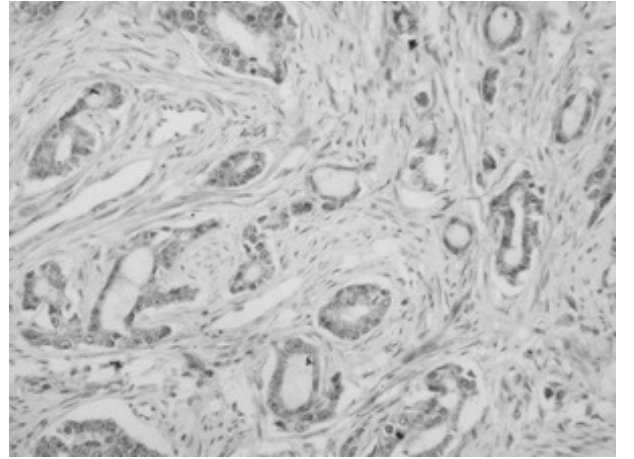
rieval amacıyla pH6 sitrat buffer solusyonu içinde toplam 15 dk. mikrodalga fırında şoklandı. İHK için temel aşamalardan sonra nonspesifik bağlanmaları engellemek amacıyla kesitler üzerine Ultra V Block Nonspesific Blocking Reagent (Lab Vision Corporation, USA) 10 dk. uygulandı. Ardından MMP2 (72kDa Collagenase IV) Epitope Spesifik Rabbit Antibody (Thermo Fisher Scientific Anatomical Pathology, USA), MMP9 (92kDa Collagenase IV) Epitope Spesifik Rabbit Antibody (Thermo Fisher Scientific Anatomical Pathology, USA), TIMP1 Ab-2 (Clone 102D1) Mouse Monoclonal Antibody (Thermo Fisher Scientific Anatomical Pathology, USA) damlatılıp 60 dk. bekletildi. Dört ayrı PBS banyosunda 10 dk. yıkandı. Sekonder antikor olarak Biotinylated Goat Anti- Polyvalent (Lab Vision Corporation, USA) uygulandı ve 15 dk. bekletildi. Ara aşamalar ardından AEC kromojen (Lab Vision Corporation Large volume AEC Substrate System, Thermo Fisher Scientific Anatomical Pathology, USA) kullanıldı. Kontrast boya olarak hematoxilen ile boyanan lamalar ışık mikroskopisinde incelendi.

İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi:

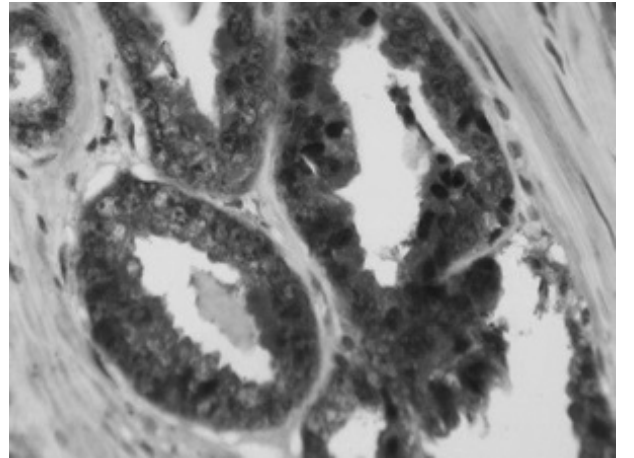
Bu çalışmada pozitif kontrol için çevre benign prostat dokusu dikkate alındı. MMP2, MMP9, TIMP1'in immünreaktiviteleri sitoplazmik boyanmanın varlığında pozitif kabul edildi. MMP2 ve MMP9 için boyanmalar yaygınlık ve şiddeti açısından değerlendirildi. MMP2 ve MMP9 için yaygınlık değer-



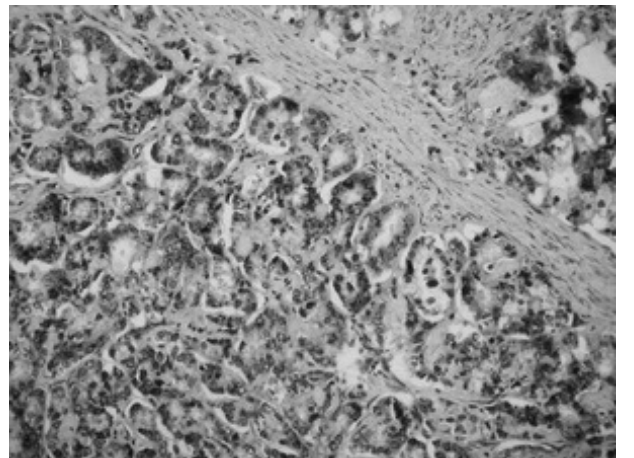
Resim 1. MMP2 sitoplazmik, diffüz-kuvvetli boyanma, (x400).



Resim 2. Fokal-zayıf boyanma (x100).



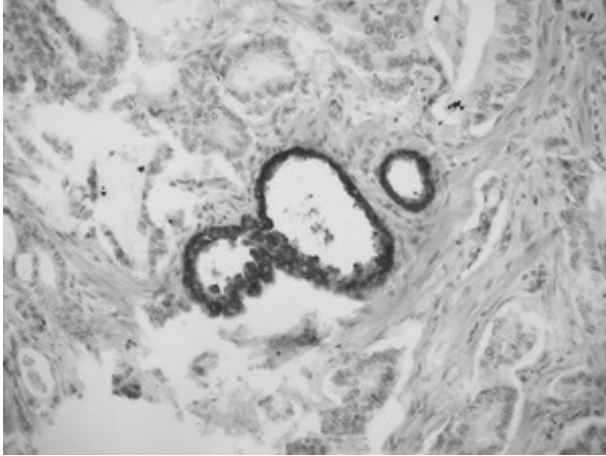
Resim 3. MMP9 sitoplazmik, kuvvetli boyanma (x400).



Resim 4. Fokal-kuvvetli boyanma (x100).

lendirildiğinde; mevcut tümöral alanın % 10'undan azında immünreaktivite var ise fokal (+), % 11-50 arası immünreaktivite var ise bölgesel (++) , % 51

ve üzeri immünreaktivite var ise diffüz (+++) olarak kabul edildi. Boyanmanın şiddeti kuvvetli (+++), orta (++) ve zayıf (+) olmak üzere üç kategoride değerlendirildi. TIMP1 için boyanma şiddeti zayıf (+), kuvvetli (++) ve boyanma yaygınlığı tümöral alanın % 10'undan azında immünreaktivite var ise fokal (+), % 11-100 arası immünreaktivite var ise diffüz (++) olarak kabul edildi (Resim 1).



Resim 5. TIMP1 sitoplazmik, fokal-kuvvetli boyanma (x200).

İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışma 66 olgu ile yapılmıştır. Olguların 37'si (% 66) 65 yaş altı, 29'u (% 44) 65 yaş ve üstüdür. Tümör volümü < 5 olan olgular 4 (% 6), > 5 olan olgular 62 (% 94)'dir. Olguların 47'si Gleason skoru < 7 (% 71), 19'unun ≥ 7 (% 19) olarak bulunmuştur. Elli altı (% 85) olguda ekstrakapsüler (ECE) yayılım izlenmezken, 10 (% 15) olguda yayılım izlenmiştir. Kırk iki (% 64) olguda kapsül tutulumu yoktur. Yirmi dört (% 36) olguda kapsül tutulumu mevcuttur. Elli altı (% 85) olguda seminal vezikül tutulumu yok iken, 10 (% 15) olguda tutulum izlenmiştir. Kırk altı (% 70) olguda perinöral invazyon mevcut iken, 20 (% 30) olguda perinöral invazyon izlenmemiştir. Lenfovasküler invazyon

olguların 5 (% 8)'inde izlenirken, 61 (% 92) olguda izlenmemiştir. Lenf nodu metastazı 5 (% 8) olguda pozitif, 61 (% 92) olguda negatiftir. Olguların 29 (% 44)'unda tanesinde preoperatif PSA değerleri 10 ng/ml'nin altında, 25 (% 38)'inde 10-20 ng/ml arasında, 12 (% 18)'inde 20 ng/ml'nin üzerinde bulunmuştur. TRUS Gleason skorları açısından değerlendirildiğinde Gleason skor < 7 olan olgular 54 (% 82) ve ≥ 7 olan olgular 12 (% 18) olarak izlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların klinik ve histolojik özellikleri.

Yaş	< 65 Yaş	37	% 66
	> 65 Yaş	29	% 44
Tümör volümü	< 5	4	% 6
	> 5	62	% 94
Gleason skor	< 7 Skor	47	% 71
	≥ 7 Skor	19	% 29
Ekstrakapsüler yayılım	Yok	56	% 85
	Var	10	% 15
Kapsül tutulumu	Yok	42	% 64
	Var	24	% 36
Seminal vezikül tutulumu	Yok	56	% 85
	Var	10	% 15
Perinöral invazyon	Yok	20	% 30
	Var	46	% 70
Lenfovasküler invazyon	Yok	61	% 92
	Var	5	% 8
LenfNodu tutulumu	Yok	61	% 92
	Var	5	% 8
Preop PSA	< 10 mg	29	% 44
	10-20 mg	25	% 38
	> 20 mg	12	% 18
TRUS skor	< 7 Skor	54	% 82
	≥ 7 Skor	12	% 18

Hem MMP2 hem de MMP9 ile 62 (% 94) olguda immünreaktivite izlenmiş olup, yalnızca 4 (% 6) olguda immünreaktivite izlenmemiştir. TIMP1 ile sadece 11 (% 17) olguda immünreaktivite mevcuttur.

MMP2 boyanma yaygınlığı ile yaş, tümör volümü, Gleason Skor, ekstrakapsüler yayılım, kapsül tutulumu, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, preoperatif PSA ve TRUS Gleason Skor arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (P değerleri sırasıyla 0.578, 0.273, 0.766, 0.661, 0.247, 0.354, 0.319, 0.886, 0.647'dir) (Tablo 2).

MMP2 boyanma şiddeti ile yaş, tümör volümü, Gleason skor, ekstrakapsüler yayılım, kapsül tutulumu, seminal vezikül tutulumu, perinöral invazyon,

Tablo 2. MMP- 2 boyanma yaygınlığının prognostik parametrelerle ilişkisi.

MMP2 Yaygınlık		(-)	(+)	(++)	(+++)	
Yaş	<65 Yaş	1 % 2,7	2 % 5,4	9 % 24,3	25 % 67,6	χ^2 :1,97
	>65 Yaş	3 % 10,3	1 % 3,4	8 % 27,6	17 % 58,6	P=0,578
Tümör volümü	<% 5	1 % 25	% 0	% 0	3 % 75	χ^2 :3,89
	>% 5	3 % 4,8	3 % 4,8	17 % 27,4	39 % 62,9	P=0,273
Gleason Skor	<7 Skor	3 % 6,4	3 % 6,4	13 % 27,7	28 % 59,6	χ^2 :3,33
	≥7 Skor	1 % 9,1	% 0	4 % 27,3	14 % 63,6	P=0,766
Ekstrakapsüler yayılım	Yok	4 % 7,1	2 % 3,6	14 % 25	36 % 64,3	χ^2 :1,59
	Var	% 0	1 % 10	3 % 30	6 % 60	P=0,661
Kapsül Tutulumu	Yok	3 % 7,1	2 % 4,8	11 % 26,2	26 % 61,9	X ² :0,298
	Var	1 % 4,2	1 % 4,2	6 % 25	16 % 66,7	P=0,96
Seminal Vezikül Tutulumu	Yok	4 % 7,1	2 % 3,6	14 % 25	36 % 64,3	χ^2 :1,59
	Var	% 0	1 % 10	3 % 30	6 % 60	P=0,661
Perinöral invazyon	Yok	3 % 15	1 % 5	5 % 25	11 % 55	χ^2 :4,13
	Var	1 % 2,2	2 % 4,3	12 % 26,1	31 % 67,4	P=0,247
Lenfovasküler invazyon	Yok	4 % 6,6	3 % 4,9	14 % 23	40 % 65,6	χ^2 :3,51
	Var	% 0	% 0	3 % 60	2 % 40	P=0,319
Lenf Nodu Tutulumu	Yok	4 % 6,6	2 % 3,3	16 % 26,2	39 % 63,9	χ^2 :3,25
	Var	% 0	1 % 20	1 % 20	3 % 60	P=0,354
Preop PSA	<10 mg	1 % 3,4	2 % 6,9	6 % 20,7	20 % 69	
	10.20 mg	2 % 8	1 % 4	7 % 28	15 % 60	χ^2 :2,33
	>20 mg	1 % 8,3	% 0	4 % 33,3	7 % 58,3	P=0,886
TRUS Skor	<7 Skor	4 % 7,4	2 % 3,7	16 % 29,6	32 % 59,3	χ^2 :4,21
	≥7 Skor	% 0	1 % 9,1	1 % 9,1	10 % 81,8	P=0,647

PSA (Prostat Spesifik Antijen), TRUS Skor (Transrektal Ultrasonografik Biyopsi Gleason Skoru), ki-kare test, $P \leq 0,05$

Tablo 3. MMP2 boyanma şiddetinin prognostik parametrelerle ilişkisi.

MMP2 Şiddet		(-)	(+)	(++)	(+++)	
Yaş	<65 Yaş	1 % 2,7	7 % 18,9	13 % 35,1	16 % 43,2	X ² :1,97
	>65 Yaş	3 % 10,3	3 % 10,3	11 % 37,9	12 % 41,4	P=0,578
Tümör volümü	<%5	1 % 25	% 0	1 % 25	2 % 50	X ² :3,89
	>%5	3 % 4,8	10 % 16,1	23 % 37,1	26 % 41,9	P=0,273
Gleason Skor	<7 Skor	3 % 6,4	9 % 19,1	16 % 34	19 % 40,4	χ^2 :3,33
	≥7 Skor	1 % 9,1	1 % 9,1	8 % 45,5	9 % 50,4	p=0,766
Ekstrakapsüler yayılım	Yok	4 % 7,1	8 % 14,3	21 % 37,5	23 % 41,1	χ^2 :1,59
	Var	% 0	2 % 20	3 % 30	5 % 50	p=0,661
Kapsül Tutulumu	Yok	3 % 7,1	7 % 16,7	16 % 38,1	16 % 38,1	χ^2 :0,298
	Var	1 % 4,2	3 % 12,5	8 % 33,3	12 % 50	p=0,96
Seminal Vezikül Tutulumu	Yok	4 % 7,1	9 % 16,1	19 % 33,9	24 % 42,9	χ^2 :1,59
	Var	% 0	1 % 10	5 % 50	4 % 40	p=0,661
Perinöral invazyon	Yok	3 % 15	6 % 30	5 % 25	6 % 30	χ^2 :4,13
	Var	1 % 2,2	4 % 8,7	19 % 41,3	22 % 47,8	p=0,247
Lenfovasküler invazyon	Yok	4 % 6,6	9 % 14,8	22 % 36,1	26 % 42,6	χ^2 :3,51
	Var	% 0	1 % 20	2 % 40	2 % 40	p=0,319
Lenf Nodu Tutulumu	Yok	4 % 6,6	9 % 14,8	23 % 37,7	25 % 41	χ^2 :3,25
	Var	% 0	1 % 20	1 % 20	3 % 60	p=0,354
Preop PSA	<10 mg	1 % 3,4	6 % 20,7	9 % 31	13 % 44,8	
	10.20 mg	2 % 8	2 % 8	11 % 44	10 % 40	χ^2 :2,33
	>20 mg	1 % 8,3	2 % 16,7	4 % 33,3	5 % 41,7	p=0,886
TRUS Skor	<7 Skor	4 % 7,4	9 % 16,7	20 % 37	21 % 38,9	χ^2 :4,21
	≥7 Skor	% 0	1 % 9,1	4 % 27,3	7 % 63,6	p=0,647

PSA (Prostat Spesifik Antijen), TRUS Skor (Transrektal Ultrasonografik Biyopsi Gleason Skoru), ki-kare test, $P \leq 0,05$

lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, preop PSA ve TRUS skoru arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (P değerleri sırasıyla 0.578, 0.273, 0.766, 0.661, 0.96, 0.17, 0.247, 0.354, 0.319, 0.886, 0.647'dir) (Tablo 3).

MMP9 boyanma yaygınlığı ile yaş, Gleason skor, ekstrakapsüler yayılım, kapsül tutulumu, seminal vezikül tutulumu, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, preop PSA ve TRUS skoru arasında anlamlı bir ilişkiye rastlan-

Tablo 4. MMP9 boyanma yaygınlığının prognostik parametrelerle ilişkisi.

MMP9 Yaygınlık		(-)	(+)	(++)	(+++)	
Yaş	<65 Yaş	3 % 8,1	4 % 10,8	9 % 24,3	21 % 56,8	χ^2 :1,24
	>65 Yaş	1 % 3,4	3 % 10,3	10 % 34,5	15 % 51,7	p=0,742
Tümör volümü	<%5	% 0	2 % 50	% 0	2 % 50	χ^2 :7,73
	>%5	4 % 6,5	5 % 8,1	19 % 30,6	34 % 54,8	p=0,052
Gleason Skor	<7 Skor	4 % 8,5	5 % 10,6	12 % 25,5	26 % 55,3	χ^2 :3,2
	≥7 Skor	% 0	2 % 9,1	7 % 45,5	10 % 58,5	p=0,782
Ekstrakapsüler yayılım	Yok	4 % 7,1	5 % 8,9	16 % 28,6	31 % 55,4	χ^2 :1,74
	Var	% 0	2 % 20	3 % 30	5 % 50	p=0,627
Kapsül Tutulumu	Yok	4 % 9,5	3 % 7,1	12 % 28,6	23 % 54,8	χ^2 :3,59
	Var	% 0	4 % 16,7	7 % 29,2	13 % 54,2	p=0,309
Seminal Vezikül Tutulumu	Yok	4 % 7,1	6 % 10,7	14 % 25	32 % 57,1	χ^2 :3,01
	Var	% 0	1 % 10	5 % 50	4 % 40	p=0,389
Perinöral invazyon	Yok	3 % 15	2 % 10	3 % 15	12 % 60	χ^2 :5,84
	Var	1 % 2,2	5 % 10,9	16 % 34,8	24 % 52,2	p=0,119
Lenfovasküler invazyon	Yok	4 % 6,6	6 % 9,8	16 % 26,2	35 % 57,4	χ^2 :3,79
	Var	% 0	1 % 20	3 % 60	1 % 20	p=0,285
Lenf Nodu Tutulumu	Yok	4 % 6,6	7 % 11,5	17 % 27,9	33 % 54,1	χ^2 :1,16
	Var	% 0	% 0	2 % 40	3 % 60	p=0,761
Preop PSA	<10 mg	3 % 10,3	2 % 6,9	6 % 20,7	18 % 62,1	
	10-20 mg	% 0	4 % 16	10 % 40	11 % 44	χ^2 :6,27
	>20 mg	1 % 8,3	1 % 8,3	3 % 25	7 % 58,3	p=0,394
TRUS Skor	<7 Skor	4 % 7,4	5 % 9,3	18 % 33,3	27 % 50	χ^2 :5,09
	≥7 Skor	% 0	2 % 18,2	1 % 9,1	9 % 72,7	p=0,532

PSA (Prostat Spesifik Antijen), TRUS Skor (Transrektal Ultrasonografik Biyopsi Gleason Skoru), ki-kare test, $P \leq 0.05$ **Tablo 5. MMP- 9 boyanma şiddetinin prognostik parametrelerle ilişkisi.**

MMP9 Şiddet		(-)	(+)	(++)	(+++)	
Yaş	<65 Yaş	3 % 8,1	9 % 24,3	11 % 29,7	14 % 37,8	χ^2 :2,22
	>65 Yaş	1 % 3,4	4 % 13,8	9 % 31	15 % 51,7	p=0,528
Tümör volümü	<%5	% 0	2 % 50	% 0	2 % 50	χ^2 :3,56
	>%5	4 % 6,5	11 % 17,7	20 % 32,3	27 % 43,5	p=0,312
Gleason Skor	<7 Skor	4 % 8,5	11 % 23,4	14 % 29,8	18 % 38,3	χ^2 :6,56
	≥7 Skor	% 0	2 % 9,1	6 % 45,5	11 % 60,5	p=0,363
Ekstrakapsüler yayılım	Yok	4 % 7,1	11 % 19,6	16 % 28,6	25 % 44,6	χ^2 :1,12
	Var	% 0	2 % 20	4 % 40	4 % 40	p=0,772
Kapsül Tutulumu	Yok	4 % 9,5	8 % 19	12 % 28,6	18 % 42,9	χ^2 :2,45
	Var	% 0	5 % 20,8	8 % 33,3	11 % 45,8	p=0,483
Seminal Vezikül Tutulumu	Yok	4 % 7,1	12 % 21,4	17 % 30,4	23 % 41,1	χ^2 :1,96
	Var	% 0	1 % 10	3 % 30	6 % 60	p=0,579
Perinöral invazyon	Yok	3 % 15	4 % 20	5 % 25	8 % 40	χ^2 :4,15
	Var	1 % 2,2	9 % 19,6	15 % 32,6	21 % 45,7	p=0,245
Lenfovasküler invazyon	Yok	4 % 6,6	12 % 19,7	18 % 29,5	27 % 44,3	χ^2 :0,515
	Var	% 0	1 % 20	2 % 40	2 % 40	p=0,916
Lenf Nodu Tutulumu	Yok	4 % 6,6	13 % 21,3	20 % 32,8	24 % 39,3	χ^2 :6,9
	Var	% 0	% 0	% 0	5 % 100	p=0,075
Preop PSA	<10 mg	3 % 10,3	5 % 17,2	8 % 27,6	13 % 44,8	
	10-20 mg	% 0	6 % 24	9 % 36	10 % 40	χ^2 :3,51
	>20 mg	1 % 8,3	2 % 16,7	3 % 25	6 % 50	p=0,741
TRUS Skor	<7 Skor	4 % 7,4	10 % 18,5	17 % 31,5	23 % 42,6	χ^2 :2,54
	≥7 Skor	% 0	3 % 27,3	3 % 27,3	6 % 45,5	p=0,863

PSA (Prostat Spesifik Antijen), TRUS Skor (Transrektal Ultrasonografik Biyopsi Gleason Skoru), ki-kare test, $P \leq 0.05$

mamıştır (P değerleri sırasıyla 0.747, 0.627, 0.309, 0.389, 0.119, 0.761, 0.285, 0.394, 0.532'dir). MMP9 boyanma yaygınlığı ile tümör volümü ≥ 5 olan olgularda, diffüz boyanma % 54.8 oranında izlenmiş olup, anlamlılığa yakın derecede fark görülmüştür

(p=0.052) (Tablo 4).

MMP9 boyanma şiddeti ile yaş, tümör volümü, Gleason skor, ekstrakapsüler yayılım, kapsül tutulumu, seminal vezikül tutulumu, perinöral invazyon, lenf

Tablo 6. TIMP1 boyanma yaygınlığının prognostik parametrelerle ilişkisi.

TIMP1 Yaygınlık		(-)	(+)	(++)	
Yaş	<65 Yaş	31 % 83,8	5 % 13,5	1 % 2,7	χ^2 :0,935
	>65 Yaş	24 % 82,8	5 % 17,2	% 0	p=0,627
Tümör volümü	<%5	4 % 100	% 0	% 0	χ^2 :0,852
	>%5	51 % 82,3	10 % 16,1	1 % 1,6	p=0,653
Gleason Skor	<7 Skor	41 % 87,2	5 % 10,6	1 % 2,1	χ^2 :2,91
	≥7 Skor	14 % 72,7	5 % 26,3	% 0	p=0,572
Ekstrakapsüler yayılım	Yok	46 % 82,1	9 % 16,1	1 % 1,8	χ^2 :0,448
	Var	9 % 90	1 % 10	% 0	p=0,799
Kapsül Tutulumu	Yok	33 % 78,6	8 % 19	1 % 2,4	χ^2 :2,04
	Var	22 % 91,7	2 % 8,3	% 0	p=0,36
SeminalVezikül Tutulumu	Yok	46 % 82,1	9 % 16,1	1 % 1,8	χ^2 :0,448
	Var	9 % 90	1 % 10	% 0	p=0,799
Perinöral invazyon	Yok	16 % 80	3 % 15	1 % 5	χ^2 :2,33
	Var	39 % 84,8	7 % 15,2	% 0	p=0,311
Lenfovasküler invazyon	Yok	52 % 85,2	8 % 13,1	1 % 1,6	χ^2 :2,64
	Var	3 % 60	2 % 40	% 0	p=0,267
LenfNodu Tutulumu	Yok	51 % 83,6	9 % 14,8	1 % 1,6	χ^2 :0,173
	Var	4 % 80	1 % 20	% 0	p=0,917
Preop PSA	<10 mg	26 % 89,7	2 % 6,9	1 % 3,4	χ^2 :5,75 p=0,219 χ^2 :2,93 p=0,569
	10-20 mg	21 % 84	4 % 16	% 0	
	>20 mg	8 % 66,7	4 % 33,3	% 0	
TRUS Skor	<7 Skor	43 % 79,6	10 % 18,5	1 % 1,9	χ^2 :2,93 p=0,569
	≥7 Skor	12 % 100	% 0	% 0	

PSA (Prostat Spesifik Antijen), TRUS Skor (Transrektal Ultrasonografik Biyopsi Gleason Skoru), ki-kare test, $P \leq 0,05$

Tablo 7. TIMP1 boyanma şiddetinin prognostik parametrelerle ilişkisi.

TIMP1 Şiddet		(-)	(+)	(++)	
Yaş	<65 Yaş	31 % 83,8	5 % 13,5	1 % 2,7	χ^2 :0,033
	>65 Yaş	24 % 82,8	4 % 13,8	1 % 3,4	p=0,984
Tümör volümü	<%5	4 % 100	% 0	% 0	χ^2 :0,852
	>%5	51 % 82,3	9 % 14,5	2 % 3,2	p=0,653
Gleason Skor	<7 Skor	41 % 87,2	5 % 10,6	1 % 2,1	χ^2 :3,23
	≥7 Skor	14 % 72,7	4 % 21,7	1 % 9,1	p=0,519
Ekstrakapsüler yayılım	Yok	46 % 82,1	8 % 14,3	2 % 3,6	χ^2 :0,534
	Var	9 % 90	1 % 10	% 0	p=0,766
Kapsül Tutulumu	Yok	33 % 78,6	7 % 16,7	2 % 4,8	χ^2 :2,23
	Var	22 % 91,7	2 % 8,3	% 0	p=0,327
Seminal Vezikül Tutulumu	Yok	46 % 82,1	9 % 16,1	1 % 1,8	χ^2 :3,55
	Var	9 % 90	% 0	1 % 10	p=0,169
Perinöral invazyon	Yok	16 % 80	3 % 15	1 % 5	χ^2 :0,445
	Var	39 % 84,8	6 % 13	1 % 2,2	p=0,801
Lenfovasküler invazyon	Yok	52 % 85,2	7 % 11,5	2 % 3,3	χ^2 :3,27
	Var	3 % 60	2 % 40	% 0	p=0,194
Lenf Nodu Tutulumu	Yok	51 % 83,6	8 % 13,1	2 % 3,3	χ^2 :0,332
	Var	4 % 80	1 % 20	% 0	p=0,847
Preop PSA	<10 mg	26 % 89,7	2 % 6,9	1 % 3,4	χ^2 :5,42 p=0,246 χ^2 :2,93 p=0,569
	10-20 mg	21 % 84	3 % 12	1 % 4	
	>20 mg	8 % 66,7	4 % 33,3	% 0	
TRUS Skor	<7 Skor	43 % 79,6	9 % 16,7	2 % 3,7	χ^2 :2,93 p=0,569
	≥7 Skor	12 % 100	% 0	% 0	

PSA (Prostat Spesifik Antijen), TRUS Skor (Transrektal Ultrasonografik Biyopsi Gleason Skoru), ki-kare test, $P \leq 0,05$

nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, preop PSA ve TRUS skoru arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (P değerleri sırasıyla 0.528, 0.312, 0.363, 0.772, 0.483, 0.579, 0.245, 0.075, 0.515, 0.741, 0.863'tür) (Tablo 5).

TIMP1 boyanma yaygınlığı ile yaş, tümör volümü, Gleason skor, ekstrakapsüler yayılım, kapsül tutulumu, seminal vezikül tutulumu, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, preop PSA ve TRUS skoru arasında anlamlı bir ilişkiye

Tablo 8. MMP2 boyanma yaygınlığının MMP2 boyanma şiddeti, MMP9 boyanma yaygınlığı, MMP9 boyanma şiddeti, TIMP1 boyanma yaygınlığı, TIMP1 şiddeti ile ilişkisi.

MMP2 Yaygınlık		(-)		(+))		(++)		(+++)		
MMP2 Şiddet	(-)	4	% 100		% 0		% 0		% 0	
	(+)		% 0	2	% 66,7	6	% 35,3	2	% 4,8	
	(++)		% 0		% 0	8	% 47,1	16	% 38,1	$\chi^2:84,8$
	(+++)		% 0	1	% 33,3	3	% 17,6	24	% 57,1	P=0,0001
MMP9 Yaygınlık	(-)		% 0	1	% 33,3	2	% 11,8	1	% 2,4	
	(+)	2	% 50		% 0	2	% 11,8	3	% 7,1	
	(++)		% 0		% 0	13	% 76,5	6	% 14,3	$\chi^2:43,9$
	(+++)	2	% 50	2	% 66,7		% 0	32	% 76,2	P=0,0001
MMP9 Şiddet	(-)		% 0	1	% 33,3	2	% 11,8	1	% 2,4	
	(+)	3	% 75	1	% 33,3	4	% 23,5	5	% 11,9	
	(++)		% 0		% 0	6	% 35,3	14	% 33,3	$\chi^2:17,9$
	(+++)	1	% 25	1	% 33,3	5	% 29,4	22	% 52,4	P=0,035
TIMP1 Yaygınlık	(-)	2	% 50	3	% 100	14	% 82,4	36	% 85,7	
	(+)	2	% 50		% 0	3	% 17,6	5	% 11,9	$\chi^2:5,25$
	(++)		% 0		% 0		% 0	1	% 2,4	P=0,511
	(+++)		% 0		% 0		% 0		% 0	
TIMP1 Şiddet	(-)	2	% 50	3	% 100	14	% 82,4	36	% 85,7	
	(+)	2	% 50		% 0	3	% 17,6	4	% 9,5	$\chi^2:6,81$
	(++)		% 0		% 0		% 0	2	% 4,8	P=0,338
	(+++)		% 0		% 0		% 0		% 0	

ki-kare test, $P \leq 0,05$ **Tablo 9. MMP2 boyanma şiddetinin MMP9 boyanma yaygınlığı, MMP9 boyanma şiddeti, TIMP1 boyanma yaygınlığı ve TIMP1 boyanma şiddeti ile ilişkisi.**

MMP2 Şiddet		(-)		(+))		(++)		(+++)		
MMP9 Yaygınlık	(-)		% 0	2	% 20	1	% 4,2	1	% 3,6	
	(+)	2	% 50	1	% 10	2	% 8,3	2	% 7,1	
	(++)		% 0	4	% 40	10	% 41,7	5	% 17,9	$X^2:17,2$
	(+++)	2	% 50	3	% 30	11	% 45,8	20	% 71,4	P=0,045
MMP9 Şiddet	(-)		% 0	2	% 20	1	% 4,2	1	% 3,6	
	(+)	3	% 75	3	% 30	5	% 20,8	2	% 7,1	
	(++)		% 0	2	% 20	12	% 50	6	% 21,4	$X^2:24,6$
	(+++)	1	% 25	3	% 30	6	% 25	19	% 67,9	P=0,003
TIMP1 Yaygınlık	(-)	2	% 50	8	% 80	22	% 91,7	23	% 82,1	
	(+)	2	% 50	2	% 20	2	% 8,3	4	% 14,3	$X^2:6,22$
	(++)		% 0		% 0		% 0	1	% 3,6	P=0,399
	(+++)		% 0		% 0		% 0		% 0	
TIMP1 Şiddet	(-)	2	% 50	8	% 80	22	% 91,7	23	% 82,1	
	(+)	2	% 50	2	% 20	2	% 8,3	3	% 10,7	$X^2:8,31$
	(++)		% 0		% 0		% 0	2	% 7,1	P=0,216
	(+++)		% 0		% 0		% 0		% 0	

ki-kare test, $P \leq 0,05$

rastlanmamıştır (P değerleri sırasıyla 0.627, 0.653, 0.572, 0.799, 0.36, 0.799, 0.311, 0.917, 0.267, 0.219, 0.569'dur) (Tablo 6).

TIMP1 boyanma şiddeti ile yaş, tümör volümü, Gleason skor, ekstrakapsüler yayılım, kapsül tutulumu, seminal vezikül tutulumu, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, preop PSA ve TRUS skoru arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (P değerleri sırasıyla 0.984, 0.653, 0.519, 0.766, 0.327, 0.169, 0.801, 0.847, 0.194, 0.246, 0.569'dur) (Tablo 7).

MMP2 boyanma yaygınlığı ile MMP- 2 boyanma

şiddeti, MMP9 boyanma yaygınlığı, MMP9 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttur ($p=0.0001$) olup, her iki boyamada boyanma yaygınlığı arttıkça şiddeti de artmıştır. MMP2 boyanma yaygınlığı ile TIMP1 boyanma yaygınlığı ($p=0.511$) ve boyanma şiddeti ($p=0.338$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 8).

MMP2 boyanma şiddeti ile MMP9 boyanma yaygınlığı ($p=0.045$) ve şiddeti ($p=0.003$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttur. MMP2 boyanma şiddeti arttıkça MMP9 boyanma yaygınlığı ve şiddeti artış göstermiştir. MMP2 boyanma

Tablo 10. MMP9 boyanma yaygınlığının MMP9 boyanma şiddeti, TIMP1 boyanma yaygınlığı ve TIMP1 boyanma şiddeti ile ilişkisi.

MMP9 Yaygınlık		(-)		(+))		(++)		(+++)		
MMP9 Şiddet	(-)	4	% 100		% 0		% 0		% 0	X ² :105 P=0,0001
	(+)		% 0	7	% 100	2	% 10,5	4	% 11,1	
	(++)		% 0		% 0	11	% 57,9	9	% 25	
	(+++)		% 0		% 0	6	% 31,6	23	% 63,9	
TIMP Yaygınlık	(-)	4	% 100	7	% 100	16	% 84,2	28	% 77,8	X ² :3,44 P=0,751
	(+)		% 0		% 0	3	% 15,8	7	% 19,4	
	(++)		% 0		% 0		% 0	1	% 2,8	
	(+++)		% 0		% 0		% 0		% 0	
TIMP Şiddet	(-)	4	% 100	7	% 100	16	% 84,2	28	% 77,8	X ² :3,97 P=0,68
	(+)		% 0		% 0	3	% 15,8	6	% 16,7	
	(++)		% 0		% 0		% 0	2	% 5,6	
	(+++)		% 0		% 0		% 0		% 0	

ki-kare test, $P \leq 0.05$ **Tablo 11. MMP9 boyanma şiddetinin TIMP1 boyanma yaygınlığı ve TIMP1 boyanma şiddeti ile ilişkisi.**

MMP9 Şiddet		(-)		(+))		(++)		(+++)		
TIMP Yaygınlık	(-)	4	% 100	11	% 84,6	19	% 95	21	% 72,4	χ ² :5,66 p=0,462
	(+)		% 0	2	% 15,4	1	% 5	7	% 24,1	
	(++)		% 0		% 0		% 0	1	% 3,4	
TIMP Şiddet	(-)	4	% 100	11	% 84,6	19	% 95	21	% 72,4	χ ² :6,15 p=0,406
	(+)		% 0	2	% 15,4	1	% 5	6	% 20,7	
	(++)		% 0		% 0		% 0	2	% 6,9	

ki-kare test, $P \leq 0.05$ **Tablo 12. TIMP1 boyanma yaygınlığı ve boyanma şiddetinin ilişkisi.**

TIMP Yaygınlık		(-)		(+))		(++)		
TIMP Şiddet	(-)	55	% 100		% 0		% 0	χ ² :95,7 p=0,0001
	(+)		% 0	9	% 90		% 0	
	(++)		% 0	1	% 10	1	% 100	

ki-kare test, $P \leq 0.05$

şiddeti ile TIMP boyanma yaygınlığı ($p=.399$) ve şiddeti ($p=0.216$) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 9).

MMP9 boyanma yaygınlığı arttıkça MMP9 boyanma şiddeti de artmakta olup, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0.001$). Ancak MMP9 boyanma yaygınlığı ile TIMP boyanma yaygınlığı ($p=0.751$) ve şiddeti ($p=0.68$) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 10).

MMP9 boyanma şiddeti ile TIMP boyanma yaygınlığı ($p=0.462$) ve şiddeti ($p=0.406$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 11).

TIMP boyanma yaygınlığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki mevcut olup ($p=0.0001$), yaygınlık ve şiddet pozitif korelasyon göstermektedir (Tablo 12).

TARTIŞMA

Tümörögenizde metastaz süreci bir döngüdür. MMP'ler gibi proteolitik enzimler tarafından bazal membran ve ekstraselüler matrisin lokal parçalanması, metastatik proseste anahtar rol oynamaktadır. Bazal membranın başlıca komponenti tip IV kolajen olup, tip IV kolajenazlar (MMP2 ve MMP9) tarafından parçalanır ^(1,8,9,21).

MMP'ler inaktif prekürsörler olarak salınır ve aktif formlara dönüşürler. MMP2 salınımı, pro-MMP9'u aktif forma dönüştürür. Dolayısıyla artmış MMP2 değerleri, artmış MMP9 değerleri ile ilişkilidir ⁽¹⁵⁾.

MMP2 ve MMP9'un over, kolon, mesane, meme ve deri kanseri gibi pek çok tümörün agresif davranışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ^(13,14,21). Prostat kanserinin patogeneğinde önemli olduğu düşünülen MMP2 ve MMP9 ekspresyonu ile ilgili kanıtlar hızla birikmektedir. Bugüne kadar prognostik bir faktör olarak prostat kanserinde MMP2 ve MMP9 ekspresyonlarının rolünü değerlendiren çeşitli çalışmalar yapılmıştır ⁽²²⁻²⁷⁾. MMP2 ve prostat kanser progresyonunu araştıran pek çok grupta MMP2 salınımının Gleason skor ve tümörün evresi ile korelas-

yon gösterdiği bildirilmiştir ^(25,27). Ross ve ark.'nın ⁽²⁴⁾ yaptığı çalışmada MMP2 ve TIMP2 salınımının ileri evre prostat kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Wood ve ark. ⁽²⁶⁾ ise MMP2 ve TIMP1'in radikal prostatektomi materyallerinde tümörün evresi ve Gleason skordan bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bulmuşlardır. Yapılan diğer bir çalışmada artmış MMP2 salınımının tümörün evresi, PSA ve Gleason skordan bağımsız olduğu bulunmuştur ⁽²²⁾. Benign ve malign prostat dokularında MMP2, MMP9 ve TIMP1 salınımını inceleyen bir çalışmada malign dokuda MMP2, MMP9 ve TIMP1'in salınımının arttığını, ancak bu salınımın tümörün evresi ve grade ile korelasyon göstermediği bulunmuştur ⁽²⁸⁾. Prostat kanserli hastalarda MMP9 ile yapılan bir çalışmada serum MMP9 düzeyi ve doku MMP9 ve mRNA konsantrasyonlarının tümör progresyonunda kritik bir rol oynadığı bulunmuştur ⁽²⁹⁾. İnsan prostat hücre kültürleri ve doku örneklerinde artmış MMP9 ekspresyonları gösterilmiş ve MMP9'un genel olarak yüksek anaplastik lezyonlarda güçlü bir immünreaktivite gösterdiği bulunmuştur ^(30,31). TIMP ailesi invitro hücre invazyonunu ve invivo tümörögenез ve metastazı inhibe eden multifonksiyonel proteindir. Çeşitli MMP'leri inhibe etme kapasitesine sahiptir. TIMP1 ve TIMP2 seçici olarak MMP2 ve MMP9'u inhibe etme kapasitesine sahiptir ⁽²⁴⁾. TIMP1 tümöre bağlı olarak artmış ya da azalmış konsantrasyonlarda bulunabilir. Şöyle ki, TIMP1 normal prostat dokusu ve iyi diferansiye tümörlerde daha yüksek iken ileri evre ve anaplastik karsinomlarda düşmektedir. Bunun nedeni TIMP1'in iki farklı etkiye sahip olmasıdır. TIMP1, 10-100 ng/ml arasındaki konsantrasyonlarda ekstraselüler matriksin proteolitik parçalanmasını artırırken, 1 mikrogram/ml'yi aşan konsantrasyonlarda parçalanmayı inhibe etmektedir ^(6,17). TIMP'lerin artmış salınımı azalmış tümör invazyonu ve metastaz ile birliktelik göstermekle beraber, bazı çalışmalarda TIMP1 ve TIMP2 aktivitelerinin antiinvazyon ve antimetastazı sınırlamada yeterli olmadığını yani TIMP salınımının hem tümör baskılayıcı hem de tümör gelişimini destekleyici etkisinin olduğunu göstermektedir ⁽¹⁷⁾. TIMP1 ve TIMP2'nin artmış düzeyleri bir kaç malignenside tümör agresivliğinin artmasıyla ilişkilen-

dirilmiştir ^(19,20). Yapılan çalışmalarda kolon, mesane ve meme kanserlerinde artmış TIMP1 ve TIMP2 düzeylerinin tümör evresi, lenf nodu metastazı ve kısalmış survive ile korele bulunmuş olmasına rağmen, bazı TIMP'ların hücre gelişimi ve survival üzerine MMP'lerden bağımsız olarak etki ettiği de rapor edilmiştir ⁽²⁴⁾.

Biz çalışmamızda normal benign prostat dokusu ile karşılaştırdığımızda MMP2, MMP9 salınımının arttığını izledik. MMP2 şiddet ve yaygınlığı, MMP9 şiddet ve yaygınlığı ve TIMP1 şiddet ve yaygınlığı arasında bir korelasyon izlememize rağmen MMP2, MMP9 ile TIMP1 boyanma ve şiddeti arasında bir korelasyon saptamadık. MMP2, MMP9 salınımının artışı pek çok yayınla uyumlu olarak Gleason skor ve hastalığın evresini belirleyen ektrakapsüler yayılım, lenf nodu metastazı gibi parametreler ve preoperatif PSA değerleri ile korelasyon göstermedi. TIMP1 salınımının daha sınırlı oranlarda arttığını ve TIMP1 immünreaktivitesinin de Gleason skor ve hastalığın evresini belirleyen kapsül tutulumu, ektrakapsüler yayılım, cerrahi sınırlarda tümör varlığı, lenf nodu metastazı gibi parametreler ve preoperatif PSA değerleri ile korelasyon göstermedi. MMP2, MMP9, TIMP1 salınımı ile hastalarımızın yaşı, tümör volümü, damar-sinir invazyonu arasında korelasyon izlemedik ve bu ilişki ile ilgili literatür bilgisi bulamadık.

SONUÇ

Prostat karsinomlarında Gleason skoru hâlen en önemli prognostik faktör olmasına rağmen, yaş, preoperatif PSA değerleri, TRUS-prostat biyopsi Gleason skoru, tümör çapı, sinir, damar, kapsül ve seminal vezikül tutulumu, ektrakapsüler yayılım, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu metastazının hastalığın gidişini etkilediği bilinmektedir. Pek çok tümörde olduğu gibi prostat karsinomlarında da prognostik önemi olacağı düşünülen, tümör invazyonunda etkili biyobelirteçlere gereksinim duyulmaktadır. Biyobelirteçlerin (MMP2, MMP9, TIMP1) immünohistokimyasal çalışmalarla elde edilen verileri değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel

anlamda fark olmamasına karşın özellikle MMP9 boyanma yaygınlığı ve tümör volümü ile MMP9 boyanma şiddeti ve lenf nodu metastazında anlam-lılığa yakın derecede fark gözlenmiştir. Bu durum olgu sayısının az olması ile açıklanabilir. Daha çok sayıda olgu, yaygınlık ve şiddet değerlendirme ara-lığının daha dar tutulması ve immünohistokimyasal değerlendirmenin “İmaj Analiz” yöntemi ile yapıl-ması biyobelirteçlerin prognostik değerini daha net ortaya koyabilir.

KAYNAKLAR

1. Laack E, Kohler A, Kugler C, et al. Pretreatment serum levels of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2002;13:1550-1557.
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdf270>
2. Yang SF, Hsieh YS, Lin CL, et al. Increased plasma levels of urokinase plasminogen activator and matrix metalloproteinase-9 in nonsmall cell lung cancer patients. *Clin Chim Acta* 2005;354:91-99.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cccn.2004.11.011>
3. Ohbayashi H. Matrix metalloproteinases in lung diseases. *Curr Protein Pept Sci* 2002;3:409-421.
<http://dx.doi.org/10.2174/1389203023380549>
4. Bischof P. Endocrine, paracrine and autocrine regulation of trophoblastic metalloproteinases. *Early Pregnancy* 2001;5:30-31.
5. Niu R, Okamoto T, Iwase K, et al. Quantitative analysis of matrix metalloproteinases-2 and -9, and their tissue inhibitors-1 and -2 in human placenta throughout gestation. *Life Sci* 2000;66:1127-1137.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)00416-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00416-1)
6. Wilson MJ, Kapoor S, Vogel MM. Characterization of gelatin-degrading metalloproteinase activities of the Dunning rat prostate tumor grown in nude mice. *Prostate* 1991;19:237-250.
<http://dx.doi.org/10.1002/pros.2990190305>
7. Powell WC, Knox JD, Navre M, et al. Expression of the Metalloproteinase Matrilysin in DU-145 cells increases their invasive potential in severe combined immunodeficient mice. *Cancer Research* 1993;53:417-422.
8. Woessner JF. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J* 1991;5:2145-2154.
9. Stetler-Stevenson WG. Type-IV collagenases in invasive tumor invasion and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1990;9:289-303.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF00049520>
10. Albini A, Melchiori A, Santi L. Tumor cell invasion inhibit by TIMP-2. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:775-779.
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/83.11.775>
11. Bergers G, Brekken R, McMahon G. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol* 2000;2:737-744.
<http://dx.doi.org/10.1038/35036374>
12. Pozzi A, Moberg PE, Miles LA. Elevated matrix metalloproteinases and angiostatin levels in integrin alpha 1 knockout mice cause reduced tumor vascularization. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:2202-2207.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.040378497>
13. Herbst RS, Yano S, Kuniyasu H. Differential expression of E-cadherin and type IV collagenase genes predicts outcome in patients with stage I non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000;6:790-797.
<http://dx.doi.org/10.1002/pros.10030>
14. Lokeshwar BL, Seizer MG, Block NL. Secretion of matrix metalloproteinases and their inhibitors (tissue inhibitor of metalloproteinases) by human prostate explant cultures: reduced tissue inhibitor of metalloproteinases secretion by malignant tissues. *Cancer Res* 1993;53:4493-4498.
15. Zhang J, Jung K, Lein M, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in human primary cultured prostatic cells and malignant prostate cell lines. *The Prostate* 2002;50:38-45.
<http://dx.doi.org/10.1002/pros.10030>
16. Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H. Tissue inhibitor of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol* 1997;74:111-122.
17. George F. Weber. Invasiveness- Extracellular Matrix Degrading Enzymes. George F. Weber. Molecular Mechanisms Of Cancer. Dordrecht, Springer, 2007: 216-220.
18. Alonso DF, Skilton G, DeLorenzo M. Histopathologic findings in a highly invasive mouse mammary carcinoma transfected with human tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *Oncol Rep* 1998;5:1083-1087.
19. Grignon DJ, Sakr W, Toth M. High levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) expression are associated with poor outcome in invasive bladder cancer. *Cancer Res* 1996;56:1654-1659.
20. Ree AH, Florenes VA, Berg JP. High levels of messenger RNAs for tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP1 and TIMP-2) in primary breast carcinomas are associated with development of distant metastasis. *Clin Cancer Res* 1997;3:1623-1628.
21. Still K, Robson CN, Autzen P, et al. Localization and quantification of mRNA for matrix metalloproteinase-2 (MMP2) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 (TIMP-2) in human benign and malignant prostatic tissue. *The Prostate* 2000;42:18-25.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0045\(20000101\)42:1<18::AID-PROS3>3.0.CO;2-A](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0045(20000101)42:1<18::AID-PROS3>3.0.CO;2-A)
22. Trudel D, Fradet Y, Meyer F, et al. Significance of MMP2 expression in prostate cancer: an immunohistochemical study. *Cancer Research* 2003;63:8511-8515.
23. Boag AH, and Young ID. Increased expression of the 72-kd type IV collagenase in prostatic adenocarcinoma. Demonstration by immunohistochemistry and in situ hybridization. *Am J Pathol* 1994;144:585-591.
24. Ross JS, Kaur P, Sheehan CE, et al. Prognostic significance of matrix metalloproteinase 2 and tissue inhibitor of metalloproteinase 2 expression in prostate cancer. *Mod Pathol* 2003;16:198-205.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.MP.0000056984.62360.6C>
25. Stearns ME, and Stearns M. Immunohistochemical studies of activated matrix metalloproteinase-2 (MMP2a) expression in human prostate cancer. *Oncol Res* 1996;8:63-67.
26. Wood M, Fudge K, Mohler JL, et al. In situ hybridization studies of metalloproteinases 2 and 9 and TIMP1 and TIMP-2 expression in human prostate cancer. *Clin Exp Metastasis* 1997;15:246-258.
<http://dx.doi.org/10.1023/A:1018421431388>

27. Kuniyasu H, Troncoso P, Johnston D, et al. Relative expression of type IV collagenase, E-cadherin, and vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in prostatectomy specimens distinguishes organ-confined from pathologically advanced prostate cancers. *Clin Cancer Res* 2000;6:2295-2308.
28. Lichtinghagen R, Musholt PB, Lein M, et al. Different mRNA and protein expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and, tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in benign and malign prostate tissue. *Eur Urol* 2002;42:398-406. [http://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838\(02\)00324-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838(02)00324-X)
29. Himelstein BP, Canete-Soler R, Bernhard EJ, et al. Metalloproteinases in tumor progression: the contribution of MMP9. *Invasion Metastasis* 1994;14:246-258.
30. Bernhard EJ, Gruber SB, and Muschel RJ. Direct evidence linking expression of matrix metalloproteinase 9 (92-kDa gelatinase/collagenase) to the metastatic phenotype in transformed rat embryo cells. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:4293-4297. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.91.10.4293>
31. MacDougall JR, Bani MR, Lin Y, et al. Proteolytic switching: opposite patterns of regulation of gelatinase B and its inhibitor TIMP1 during human melanoma progression and consequences of gelatinase B overexpression. *Br J Cancer* 1999;80:504-512. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6690385>