

4 Ergebnisse

4.1 MMP-2 und MMP-9

4.1.1 RT-PCR

Die RT-PCR Untersuchungen wurden mit je 5 FTC, PTC, pdTC, UTC und MTC durchgeführt.

Fall	Gewebeart	MMP-2	MMP-9
18	FTC	+	-
21	FTC	+	+
22	FTC	+	+
24	FTC	++	+
25	FTC	++	++
26	PTC	-	-
29	PTC	+	++
31	PTC	++	++
33	PTC	+	+
37	PTC	-	-
43	pdTC	+	++
45	pdTC	+	++
46	pdTC	+	-
47	pdTC	-	-
49	pdTC	++	++
50	UTC	-	-
53	UTC	++	++
60	UTC	-	++
64	UTC	++	++
65	UTC	+	++
66	MTC	-	+
87	MTC	-	++
89	MTC	-	+
92	MTC	+	++
93	MTC	+	+

Tab. 14: mRNA-Expression von MMP-2 und MMP-9 in folliculären (FTC), papillären (PTC), schlecht differenzierten (pdTC), undifferenzierten (UTC) und medullären Schilddrüsenkarzinomen (MTC). Als Bezugsgröße für die Auswertung der mRNA-Expression diente die Bande der Ovarialfibroblasten. Diese Bande wurde als starke Expression definiert. - negativ, keine Bande, + schwach positiv, schwächere Bande als Vergleichsbande, ++ stark positiv, äquivalent der Vergleichsbande.

MMP-2

In 17 von 25 Geweben war mRNA von MMP-2 nachweisbar, wobei 6 Tumoren eine starke Expression zeigten (Tab. 14, Abb.1).

MMP-9

Die mRNA von MMP-9 konnte in 19 von 25 Tumoren detektiert werden. Davon zeigten 12 Tumoren eine starke Expression (Tab. 14, Abb.2).

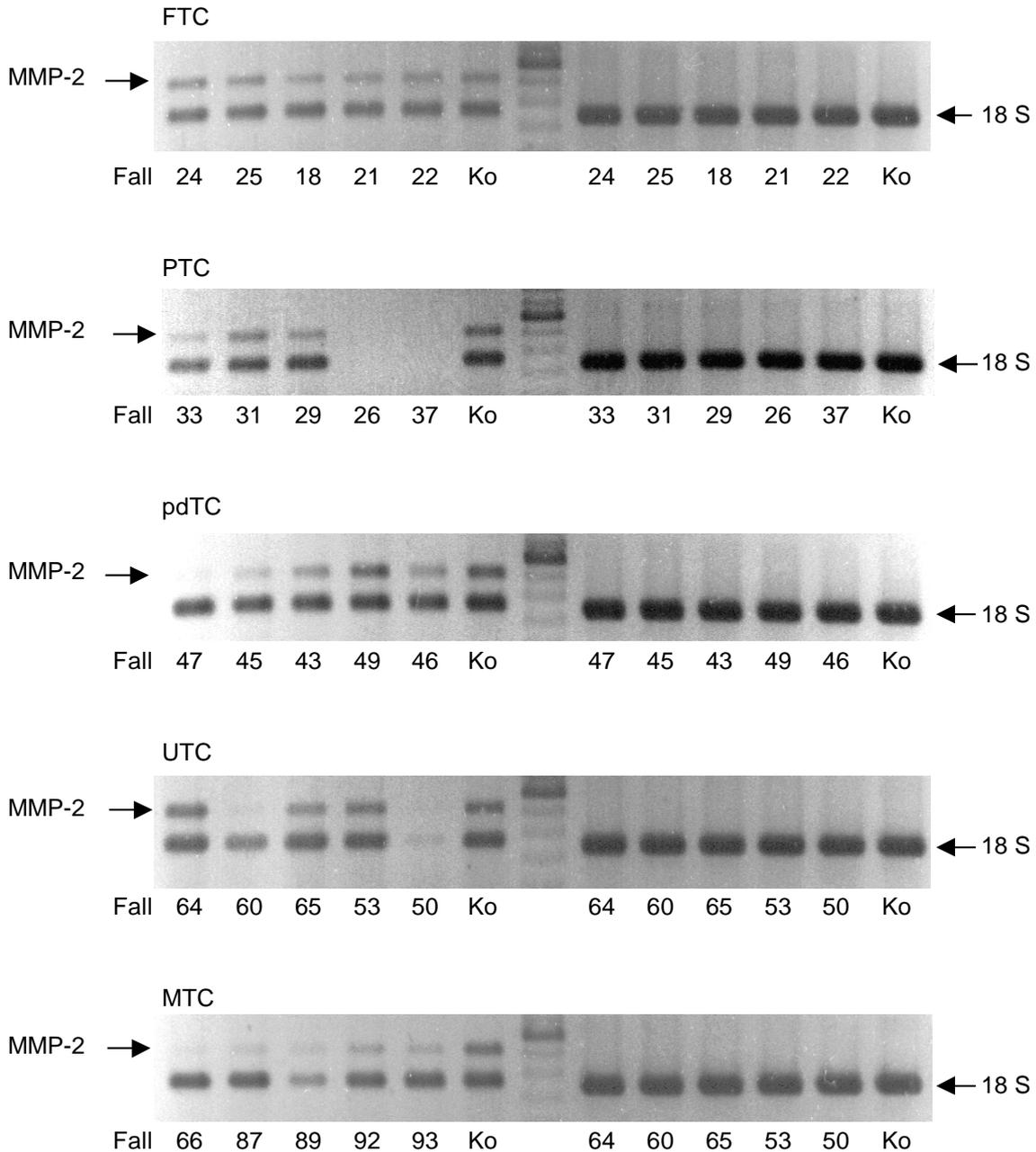


Abb. 1: mRNA-Expression von MMP-2 und 18S in follikulären (FTC), papillären (PTC), schlecht differenzierten (pdTC), undifferenzierten (UTC) und medullären Schilddrüsenkarzinomen (MTC). Die 346 bp-Bande von 18S zeigt, daß die Probe gleichmäßig aufgetragen wurde. Als Bezugsgröße für die Auswertung der mRNA-Expression auf den Gelen diente die Bande der Ovarialfibroblasten (=Ko). Diese Bande wurde als starke Expression (++) definiert. Im Vergleich dazu wurden schwächere Banden als schwach positiv (+) bzw. keine Banden mit negativ (-) bewertet.

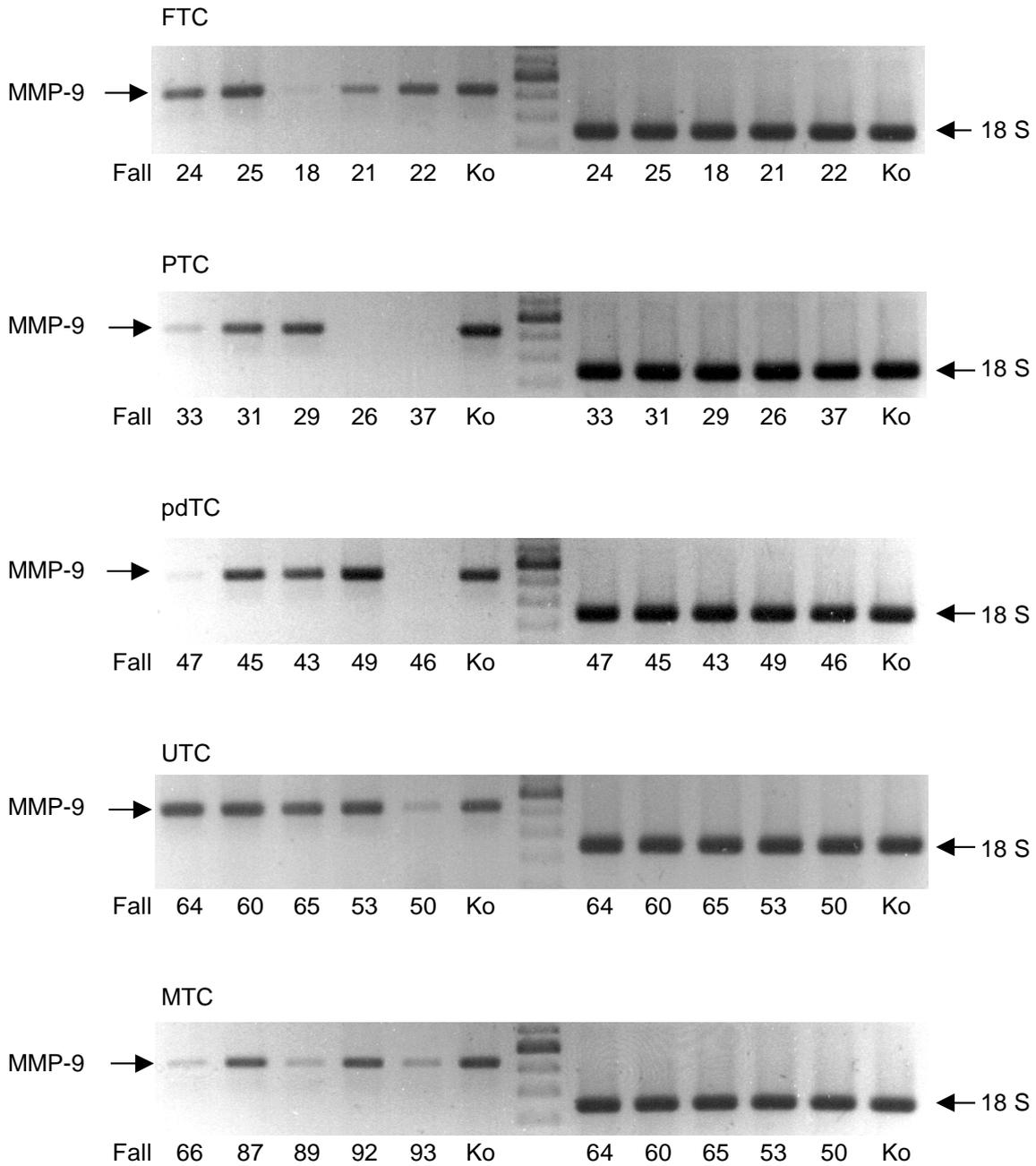


Abb. 2: mRNA-Expression von MMP-9 und 18S in folliculären (FTC), papillären (PTC), schlecht differenzierten (pdTC), undifferenzierten (UTC) und medullären Schilddrüsenkarzinomen (MTC). Die 346 bp-Bande von 18S zeigt, daß die Probe gleichmäßig aufgetragen wurde. Als Bezugsgröße für die Auswertung der mRNA-Expression auf den Gelen diente die Bande der Ovarialfibroblasten (=Ko). Diese Bande wurde als starke Expression (++) definiert. Im Vergleich dazu wurden schwächere Banden als schwach positiv (+) bzw. keine Banden mit negativ (-) bewertet.

4.1.2 Immunhistochemie

Benigne Schilddrüsengewebe (Tab. 15)

Die 15 untersuchten Schilddrüsengewebe zeigten zum größten Teil keine oder nur eine fokal schwache Expression von MMP-2 und MMP-9. Meist waren nur vereinzelte Zellen mit fokal schwacher Färbung nachweisbar (Abb.3A-B). An fibrotische und atrophische Gebiete angrenzende Follikelzellen zeigten in einigen Fällen eine fokal starke Färbung.

Fall	Gewebeart	MMP-2	MMP-9
1	Struma colloides et nodosa	-	-
2	Struma colloides et nodosa	-	-
3	Struma colloides et nodosa	+	-
4	Struma colloides et nodosa	-	-
5	Struma colloides et nodosa	-	+
6	Struma colloides et nodosa	-	+
7	Struma colloides et nodosa	-	-
8	Struma colloides et nodosa	-	-
9	Struma colloides et nodosa	-	+
10	Struma colloides et nodosa	-	-
11	Struma colloides et nodosa	-	-
12	Struma colloides et nodosa	-	-
13	Struma colloides et nodosa	-	-
14	Struma colloides et nodosa	-	-
15	Struma colloides et nodosa	-	+

Tab. 15: Immunreaktivität von MMP-2 und MMP-9 in benignen Strumen

- keine oder fokal schwache Färbung (< 50% positive Zellen), + fokal starke Färbung (< 50% positive Zellen) oder diffus schwache Färbung (> 50% positive Zellen), ++ diffus starke Färbung (> 50% stark positive Zellen)

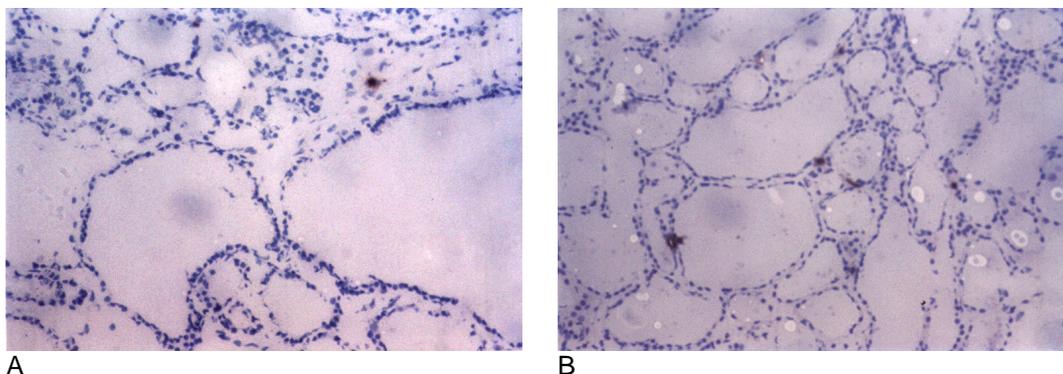


Abb. 3: Immunhistochemischer Nachweis von MMP-2 und MMP-9 in benignen Strumen x20

A: MMP-2-Immunreaktivität in einer Struma colloides et nodosa, nur vereinzelte Zellen zeigen eine Immunreaktivität (Fall 2).

B: MMP-9-Immunreaktivität in einer Struma colloides et nodosa, nur vereinzelte Zellen zeigen eine Immunreaktivität (Fall 8).

Follikuläre Schilddrüsenkarzinome (Tab. 16)

MMP-2

Im minimal invasiven follikulären Karzinom (Fall 16) konnten nur einige vereinzelte fokal schwach gefärbte Gebiete nachgewiesen werden. Das oxyphile Karzinom (Fall 17) zeigte eine fokal starke bis diffus starke MMP-2-Expression (Abb. 4B). Von den 5 grob invasiven Primärtumoren war 1 Tumor (Fall 22) nur fokal schwach, die anderen 4 fokal bis diffus stark (Abb. 4A). 2 von 3 FTC-Rezidiven zeigten eine moderate Expression.

In der Mehrzahl der FTC konnte sowohl eine Färbung des Zytoplasmas der Tumorzellen als auch der Fibroblasten des umgebenden Stromas detektiert werden.

MMP-9

Das minimal invasive follikuläre Karzinom (Fall 16) zeigte nur eine fokal schwache Immunreaktivität. Das oxyphile Karzinom (Fall 17) war diffus stark gefärbt (Abb. 4D). Von den 5 grob invasiven Primärtumoren zeigten 4 eine fokal bis diffus starke MMP-9-Expression (Abb. 4C).

Bei den FTC-Rezidiven konnte überwiegend eine fokal starke Stromafärbung in der Umgebung des Tumors beobachtet werden.

Fall	Tumorart	MMP-2	MMP-9
16	FTC minimal invasiv	-	-
17	FTC oxyphile Variante	++	++
18	FTC grob invasiv	+	+
19	FTC grob invasiv	++	+
20	FTC grob invasiv	+	++
21	FTC grob invasiv	+	+
22	FTC grob invasiv	-	-
23	FTC-Rezidiv grob invasiv	+	+
24	FTC-Rezidiv grob invasiv	-	+
25	FTC-Rezidiv grob invasiv	+	+

Tab. 16: Immunreaktivität von MMP-2 und MMP-9 in follikulären Schilddrüsenkarzinomen (FTC)

- keine oder fokal schwache Färbung (< 50% positive Zellen), + fokal starke Färbung (< 50% positive Zellen) oder diffus schwache Färbung (> 50% positive Zellen), ++ diffus starke Färbung (> 50% stark positive Zellen)

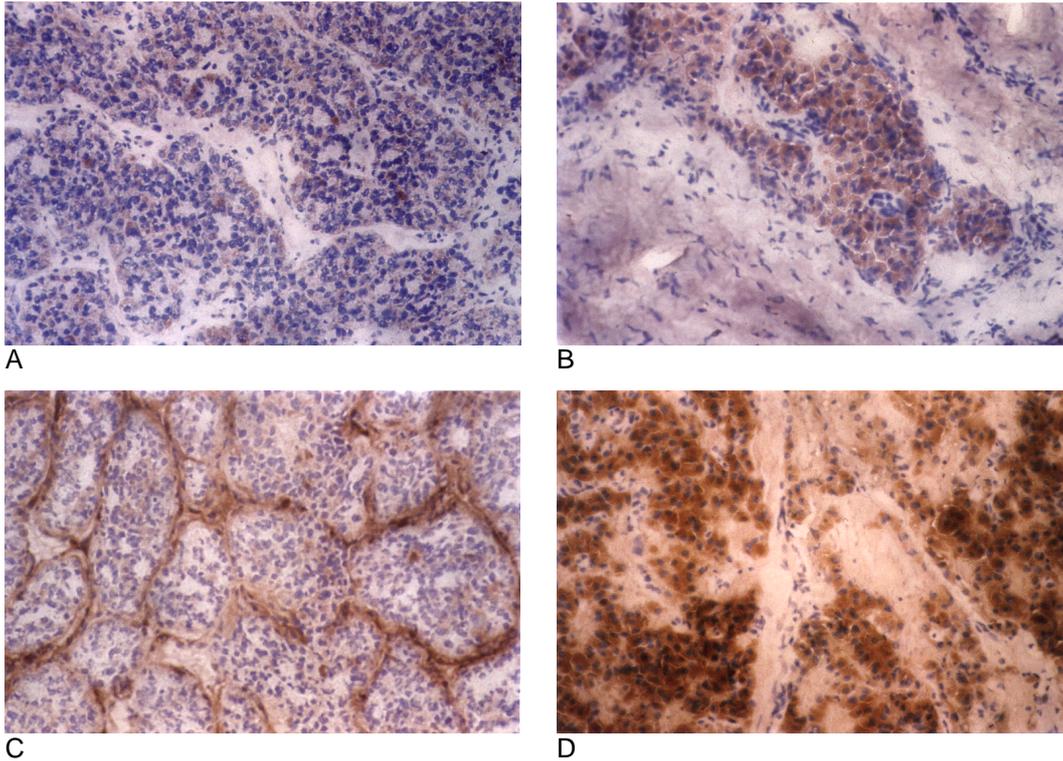


Abb. 4: Immunhistochemischer Nachweis von MMP-2 und MMP-9 in folliculären Schilddrüsenkarzinomen (FTC) x20

- A: MMP-2-Immunreaktivität in einem grob invasiven FTC, diffus schwache Färbung des Tumorzellzytoplasmas (Fall 20).
- B: MMP-2-Immunreaktivität in einem oxyphilen FTC, starke Färbung des Tumorzellzytoplasmas und diffus schwache Stromafärbung (Fall 17).
- C: MMP-9-Immunreaktivität in einem grob invasiven FTC, diffus schwache Färbung des Tumorzellzytoplasmas und fokale starke Färbung der Stromazellen (Fall 20).
- D: MMP-9-Immunreaktivität in einem oxyphilen FTC, starke Färbung des Tumorzellzytoplasmas (Fall 17).

Papilläre Schilddrüsenkarzinome (Tab. 17)

MMP-2

Bei den papillären Schilddrüsenkarzinomen war in 6 von 8 Primärtumoren eine positive Reaktion zu beobachten, wobei das diffus sklerosierende PTC (Fall 33) eine diffus starke Immunreaktivität aufwies (Abb. 5A), die anderen 5 Tumoren, eingeschlossen das Mikrokarzinom (Fall 26), zeigten eine diffus schwache bzw. eine fokale starke Immunreaktivität.

Bei einem PTC (Fall 29a) wurde eine dazu gehörige Lymphknotenmetastase (Fall 29b) mit untersucht, beide Gewebe wiesen eine fokale starke Immunreaktivität auf.

Die 7 Lymphknotenrezidive und die 2 Lokalrezidive waren, bis auf eine Ausnahme (Fall 39), positiv für MMP-2.

Die papillären Schilddrüsenkarzinome zeigten überwiegend eine zytoplasmatische Färbung der Tumorzellen und auch der den Tumor umgebenden Fibroblasten. Eine besonders intensive Färbung wiesen die invasiven Ränder der Tumoren auf.

Fall	Tumorart	MMP-2	MMP-9
26	PTC Mikrokarzinom	+	+
27	PTC grob invasiv	+	+
28	PTC invasiv	+	+
29a	PTC überwiegend follikulär	-	+
29b	PTC LK-Metastase	-	+
30	PTC foll. Variante Lindsay	-	++
31	PTC überwiegend follikulär	+	+
32	PTC invasiv	+	+
33	PTC diffus sklerosierend	++	+
34	PTC LK – Rezidiv	+	+
35	PTC LK – Rezidiv	+	+
36	PTC LK – Rezidiv	+	+
37	PTC LK – Rezidiv	+	+
38	PTC LK – Rezidiv	+	+
39	PTC LK – Rezidiv	-	+
40	PTC LK – Rezidiv	+	+
41	PTC Lokalrezidiv	+	+
42	PTC Lokalrezidiv	+	+

Tab. 17: Immunreaktivität von MMP-2 und MMP-9 in papillären Schilddrüsenkarzinomen (PTC)

- keine oder fokal schwache Färbung (< 50% positive Zellen), + fokal starke Färbung (< 50% positive Zellen) oder diffus schwache Färbung (> 50% positive Zellen), ++ diffus starke Färbung (> 50% stark positive Zellen)

MMP-9

Hier waren bei allen Primärtumoren eine fokal starke bzw. diffus schwache Expression zu beobachten. Ein PTC vom Lindsay-Typ (Fall 30) zeigte eine diffus starke Färbung.

Das PTC (Fall 29a) und die dazu gehörige Lymphknotenmetastase (Fall 29b) exprimierten in ähnlicher Weise MMP-9 (Abb. 5B).

Bei allen 7 Lymphknotenrezidiven und den 2 Lokalrezidive konnte eine diffus schwache bis fokal starke Immunreaktivität nachgewiesen werden.

Auch bei der Protease MMP-9 war eine überwiegend zytoplasmatische Färbung der Tumorzellen und der den Tumor umgebenden Fibroblasten auffallend.

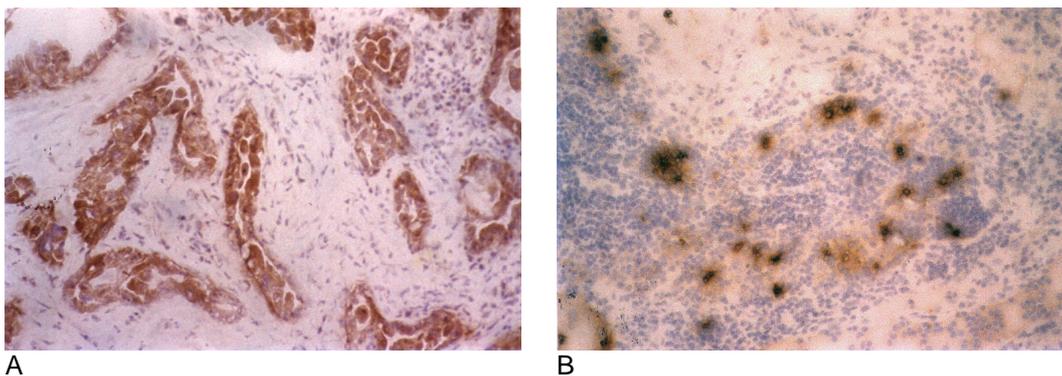


Abb. 5: Immunhistochemischer Nachweis von MMP-2 und MMP-9 in papillären Schilddrüsenkarzinomen (PTC) x20

- A: MMP-2-Immunreaktivität in einem diffus sklerosierenden PTC, starke Färbung des Tumorzellzytoplasmas, das Stroma zeigt eine diffus schwache Färbung (Fall 33).
 B: MMP-9-Immunreaktivität in einer PTC-Lymphknotenmetastase MMP-9 exprimierende Zellen am Übergang Tumor-Lymphknoten (Fall 29b).

Gering differenzierte (insuläre) Schilddrüsenkarzinome (Tab. 18)

MMP-2

Die pdTC exprimierten in 6 von 7 untersuchten Tumoren MMP-2, wobei ein Tumor (Fall 49) stark positiv reagierte, die anderen 5 zeigten eine fokal starke bzw. diffus schwache Immunreaktivität (Abb. 6A). Es war eine ausgeprägte Färbung der Tumor- und Stromazellen, aber auch der Gefäßendothelien zu beobachten.

MMP-9

In allen gering differenzierten Karzinomen war eine Expression von MMP-9 nachweisbar. Die Immunreaktivität variierte von diffus schwach bzw. fokal stark bis diffus stark (Abb. 6B).

Auch hier war das Immunreaktionsprodukt vor allem im Zytoplasma der Tumor- und Stromazellen, aber auch besonders in den Gefäßendothelien zu detektieren.

Fall	Tumorart	MMP-2	MMP-9
43	pdTC (PTC)	+	++
44	pdTC (FTC)	-	+
45	pdTC (FTC)	+	++
46	pdTC (FTC)	+	+
47	pdTC (FTC)	+	+
48	pdTC (FTC)	+	+
49	pdTC (FTC)	++	++

Tab. 18: Immunreaktivität von MMP-2 und MMP-9 in gering differenzierten Karzinomen(pdTC)

- keine oder fokal schwache Färbung (< 50% positive Zellen), + fokal starke Färbung (< 50% positive Zellen) oder diffus schwache Färbung (> 50% positive Zellen), ++ diffus starke Färbung (> 50% stark positive Zellen)

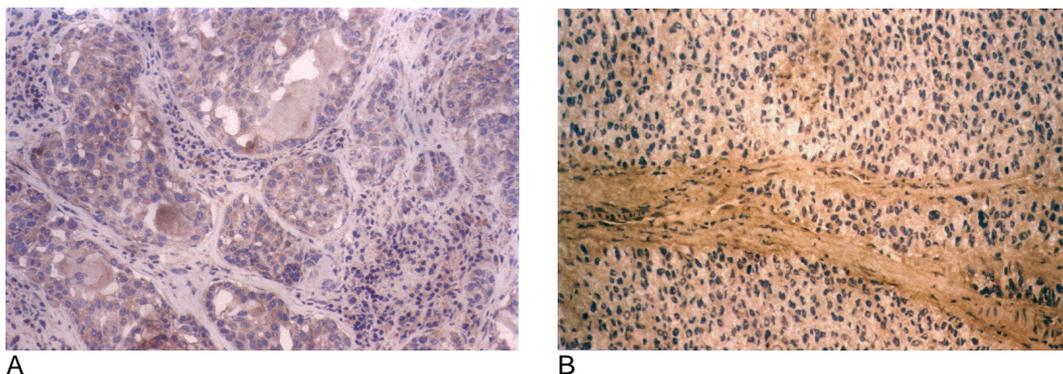


Abb. 6: Immunhistochemischer Nachweis von MMP-2 und MMP-9 in gering differenzierten Karzinomen (pdTC) x20

- A: MMP-2-Immunreaktivität in einem pdTC, diffus schwache Färbung des Tumorzellzytoplasmas und des Stromas (Fall 46).
- B: MMP-9-Immunreaktivität in einem pdTC, diffus starke Färbung des Tumorzellzytoplasmas und des Stromas (Fall 45).

Undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome (Tab. 19)

Fall	Tumorart	MMP-2	MMP-9
50	UTC	-	-
51	UTC	+	+
52	UTC	-	++
53	UTC	++	++
54	UTC	+	+
55	UTC	+	+
56	UTC	-	-
57	UTC	+	++
58	UTC	+	++
59	UTC	-	+
60	UTC	-	+
61	UTC	-	+
62	UTC	-	+
63	UTC	+	++
64	UTC – Rezidiv	+	+
65	UTC – Rezidiv	+	+

Tab. 19: Immunreaktivität von MMP-2 und MMP-9 in undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen (UTC)

- keine oder fokal schwache Färbung (< 50% positive Zellen), + fokal starke Färbung (< 50% positive Zellen) oder diffus schwache Färbung (> 50% positive Zellen), ++ diffus starke Färbung (> 50% stark positive Zellen)

MMP-2

Von den 14 untersuchten Primärtumoren erwiesen sich 7 als negativ. Die übrigen 7 von 14 undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen zeigten überwiegend eine diffus schwache

Expression, zum Teil waren auch fokal starke Gebiete (Abb. 7A) vorhanden. Ein Tumor (Fall 53) zeigte mehr als 50% stark positive Zellen.

Bei den 2 undifferenzierten Rezidivtumoren war eine fokal starke Reaktion zu beobachten.

MMP-9

Hier konnte in 12 von 14 undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen eine positive Immunreaktivität nachgewiesen werden. 5 UTC zeigten mehr als 50% stark positive Zellen (Abb. 7B), bei den restlichen 7 UTC variierte die MMP-9-Expression von diffus schwach bis fokal stark.

Bei den 2 undifferenzierten Rezidivtumoren war eine fokal starke Reaktion zu beobachten.

In den undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen wurde das Immunreaktionsprodukt vor allem im Tumorzellzytoplasma vorgefunden.

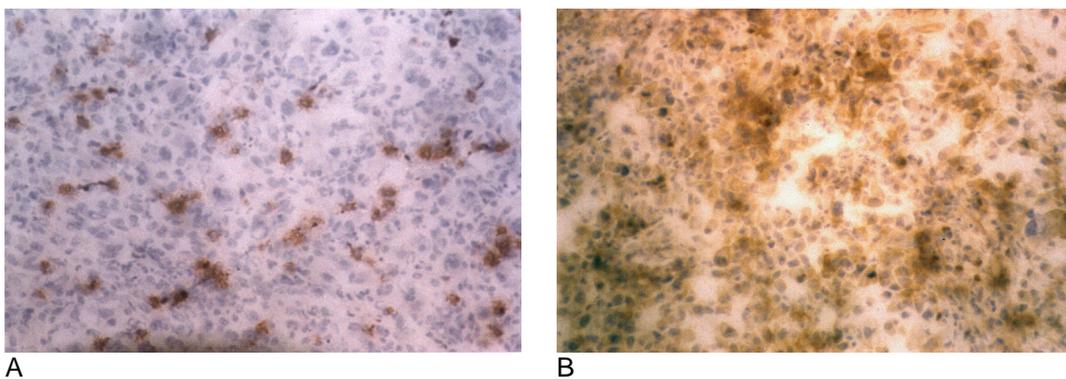


Abb. 7: Immunhistochemischer Nachweis von MMP-2 und MMP-9 in undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen (UTC) x20

A: MMP-2-Immunreaktivität in einem UTC, fokal starke Färbung einzelner Tumorzellen (Fall 57).

B: MMP-9-Immunreaktivität in einem UTC, diffus starke Färbung der Tumorzellen (Fall 57).

Medulläre Schilddrüsenkarzinome (Tab. 20)

MMP-2

Bei den sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinomen exprimierten 7 von 10 Primärtumoren MMP-2 diffus schwach bzw. fokal stark. 3 Primärtumoren waren negativ.

Die 4 untersuchten Lymphknotenrezidive zeigten eine fokal schwache bzw. keine MMP-2-Expression. Die 9 Lokalrezidive exprimierten in 3 Fällen fokal stark MMP-2, 6 Lokalrezidive waren fokal schwach oder negativ (Abb. 8A).

Die Fälle 82a-82c sind das 4.-6. Lokalrezidiv eines sporadischen MTC einer Patientin. Diese 3 Lokalrezidive zeigten keine MMP-2-Expression.

Von den 4 familiären MTC MEN IIa erwies sich nur 1 Tumor als fokal stark, während die anderen 3 negativ waren. Ebenso bei den 3 familiären MTC MEN IIb, hier exprimierte nur ein Tumor MMP-2 fokal stark.

Fall	Tumorart	MMP-2	MMP-9
66	MTC	+	+
67	MTC	+	++
68	MTC	-	+
69	MTC	-	-
70	MTC	+	-
71	MTC	+	+
72	MTC	+	++
73	MTC	-	-
74	MTC	+	+
75	MTC	+	+
76	MTC LK – Rezidiv	-	+
77	MTC LK – Rezidiv	-	+
78	MTC LK – Rezidiv	-	+
79	MTC LK – Rezidiv	-	+
80	MTC Lokalrezidiv	-	++
81	MTC Lokalrezidiv	-	+
82a	MTC 4. Lokalrezidiv	-	-
82b	MTC 5. Lokalrezidiv	-	+
82c	MTC 6. Lokalrezidiv	-	+
83	MTC Lokalrezidiv	+	++
84	MTC Lokalrezidiv	+	+
85	MTC Lokalrezidiv	-	+
86	MTC Lokalrezidiv	+	+
87	MTC MEN IIa	+	+
88	MTC MEN IIa	-	+
89	MTC MEN IIa	-	-
90	MTC MEN IIa	-	+
91	MTC MEN IIb	-	+
92	MTC MEN IIb	+	+
93	MTC MEN IIb	-	+

Tab. 20: Immunreaktivität von MMP-2 und MMP-9 in medullären Schilddrüsenkarzinomen (MTC)

- keine oder fokal schwache Färbung (< 50% positive Zellen), + fokal starke Färbung (< 50% positive Zellen) oder diffus schwache Färbung (> 50% positive Zellen), ++ diffus starke Färbung (> 50% stark positive Zellen)

MMP-9

Von den 10 sporadischen primären medullären Schilddrüsenkarzinomen zeigten 2 eine diffus starke Immunreaktion, 5 eine diffus schwache bzw. fokal starke Reaktion, 3 waren negativ.

Alle 4 untersuchten Lymphknotenrezidive exprimierten MMP-9 diffus schwach bzw. fokal stark. In 8 der 9 Lokalrezidive konnte eine positive Reaktion nachgewiesen werden (Abb. 8B). Zwei Tumoren wiesen eine diffus starke Immunreaktion auf. Bei den Fällen 82a-82c zeigte das 4. Lokalrezidiv eine negative Reaktion, während das 5. und 6. Lokalrezidiv diffus schwach MMP-9 exprimierten.

3 der 4 familiären MTC MEN IIa waren fokal stark, 1 Tumor war negativ. Alle 3 familiären MTC MEN IIb exprimierten MMP-9 diffus schwach bzw. fokal stark.

Sowohl für MMP-2 als auch für MMP-9 war eine überwiegend zytoplasmatische Färbung der Tumorzellen und der den Tumor umgebenden Fibroblasten zu beobachten.

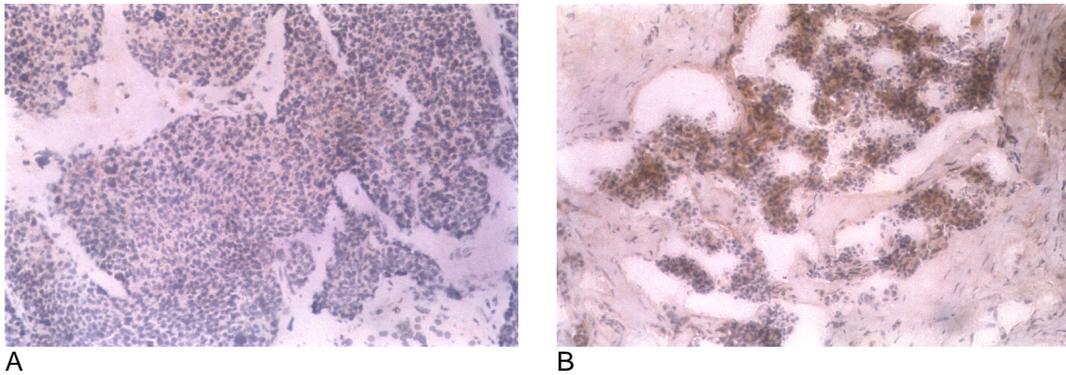


Abb. 8: Immunhistochemischer Nachweis von MMP-2 und MMP-9 in medullären Schilddrüsenkarzinomen (MTC) x20

A: MMP-2-Immunreaktivität in einem MTC Lokalrezidiv, sehr schwache Immunreaktivität der Tumorzellen (Fall 80).

B: MMP-9-Immunreaktivität in einem MTC Lokalrezidiv, fokal starke Färbung des Tumorzellzytoplasmas (Fall 84).

Gesamtübersicht

MMP-2

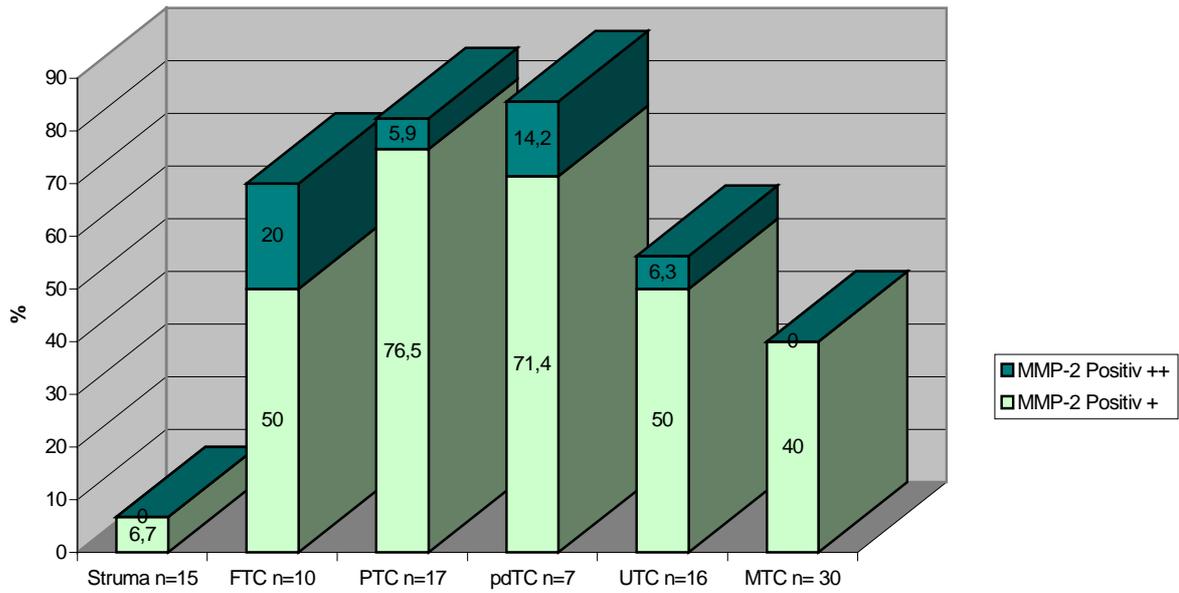
In den nicht-malignen Geweben konnte in 1 von 15 (7%) MMP-2 detektiert werden. Dagegen konnte in 47 von 80 (59%) Schilddrüsenneoplasien eine positive Immunreaktion nachgewiesen werden.

Eine zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse zeigt Abb. 9A.

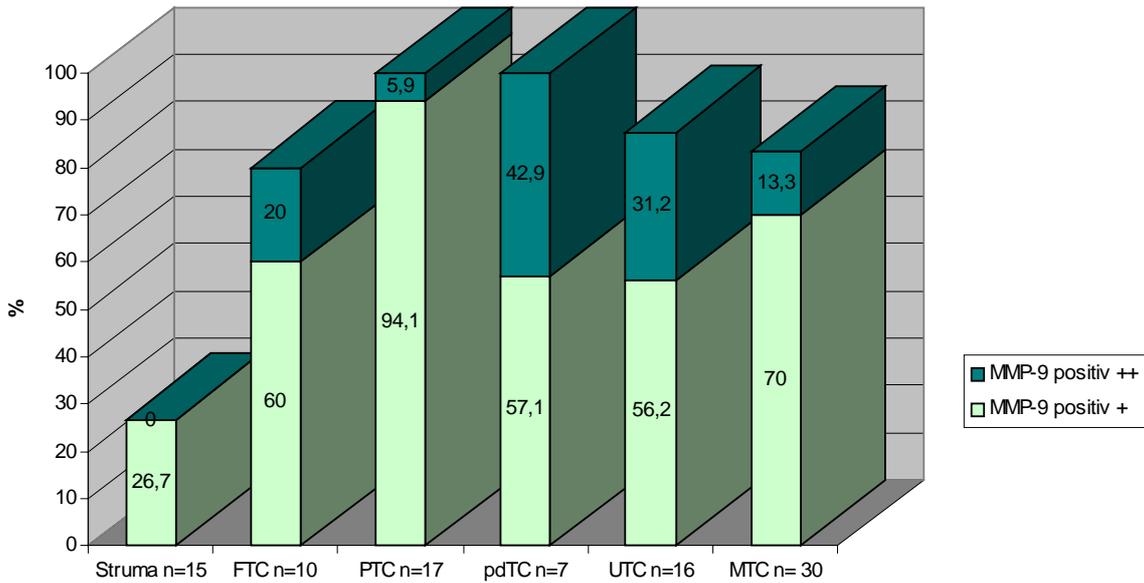
MMP-9

MMP-9 konnte in 4 von 15 (27%) nicht-malignen Geweben beobachtet werden. 71 von 80 (89%) der Schilddrüsenneoplasien zeigten eine positive Immunreaktion.

Eine zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse zeigt Abb. 9B.



A



B

Abb. 9: Prozentuale Anteile der MMP-2 (A) und MMP-9 (B) immunhistochemisch positiven Schilddrüsengewebe in benignen Strumen, follikulären (FTC), papillären (PTC), schlecht differenzierten (pdTC), undifferenzierten (UTC) und medullären Schilddrüsenkarzinomen (MTC).

Die Höhe des Balkens entspricht der Anzahl der Gewebe mit positiver Antigenexpression. Der obere Anteil des Balkens ergibt die Anzahl der 2fach (++) und der untere Anteil die Anzahl 1fach (+) positiven Befunde.

+ fokal stark < 50% stark positive Zellen und diffus schwach > 50% schwach positive Zellen
 ++ diffus stark >50% stark positive Zellen

Untersuchung der Proteasenexpression der Primärtumoren in Bezug auf das pTNM-Stadium

(Auf Grund zahlreicher als Mx deklarerter Karzinome konnten nur 24 von 54 Primärtumoren in die Auswertung aufgenommen werden).

MMP-2:

Zwischen der MMP-2-Expression und der TumorgroÙe konnte keine Korrelation ermittelt werden. Sowohl im pT1-Karzinomen als auch in pT3- und pT4-Karzinomen war ein höherer Anteil immunhistochemisch positiver Gewebe nachweisbar. Der Lymphknotenstatus der Primärtumoren zeigte ebenfalls keine Korrelation zur MMP-2-Expression, hier konnte im pN1b Stadium ein Überwiegen der MMP-2 negativen Tumoren beobachtet werden. Auch bei den Fernmetastasen konnte kein Zusammenhang zwischen der Metastasierungsrate und der MMP-2-Expression festgestellt werden. Hier zeigten jeweils 60% der Karzinome einen positiven Antigennachweis (Abb. 10).

MMP-9:

Keine Korrelation war zwischen der MMP-9-Expression und der TumorgroÙe der Primärtumoren bzw. dem Lymphknotenstatus zu ermitteln. Karzinome mit hämatogener Metastasierung zeigten keinen Unterschied hinsichtlich der MMP-9-Expression zu M0 - Karzinomen. Hier zeigten in beiden Gruppen 86% der Karzinome einen positiven Antigennachweis (Abb.11).

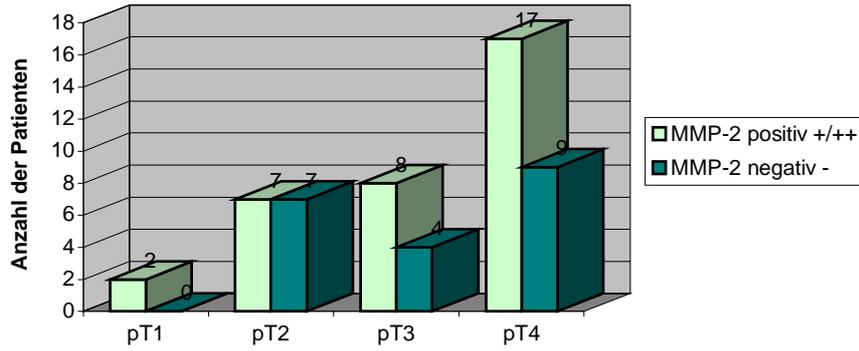
Untersuchung der Proteasenexpression der Lokal- und Lymphknotenrezidive in Bezug auf das pTNM-Stadium der Primärtumoren

MMP-2:

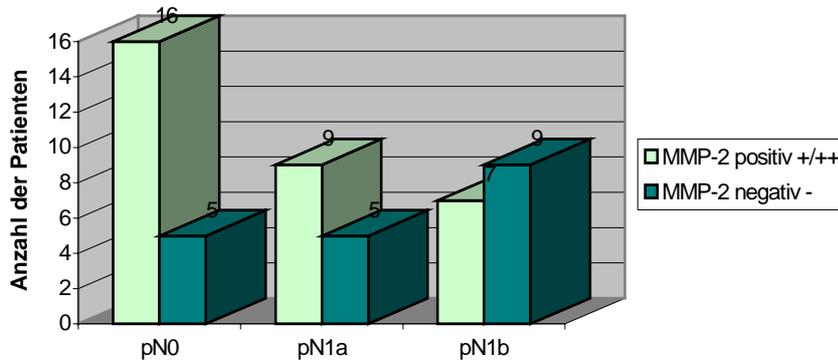
Bei den Rezidivtumoren konnte eine Korrelation zwischen der TumorgroÙe und der MMP-2-Expression ermittelt werden, 29% der T1- und T2-Karzinome gegenüber 82% der T4-Karzinome zeigten einen positiven Antigennachweis. Die Lymphknotenbeteiligung und die hämatogene Metastasierung ergaben keine Korrelation zur MMP-2-Expression.

MMP-9:

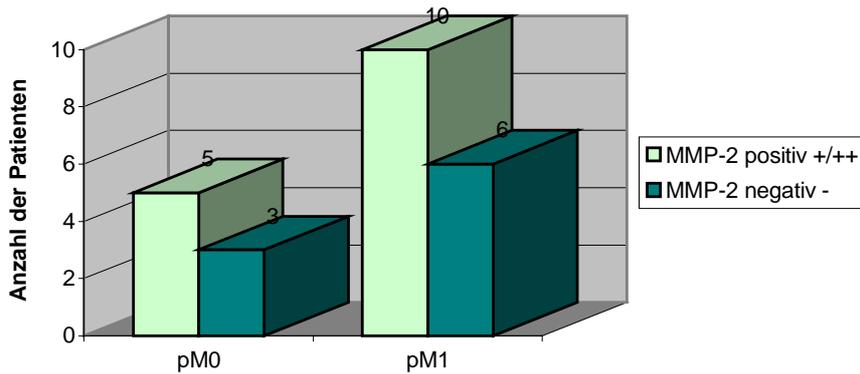
Hier konnte weder für die TumorgroÙe, den Lymphknotenstatus noch für die hämatogene Metastasierung ein Zusammenhang mit der MMP-9-Expression ermittelt werden.



A



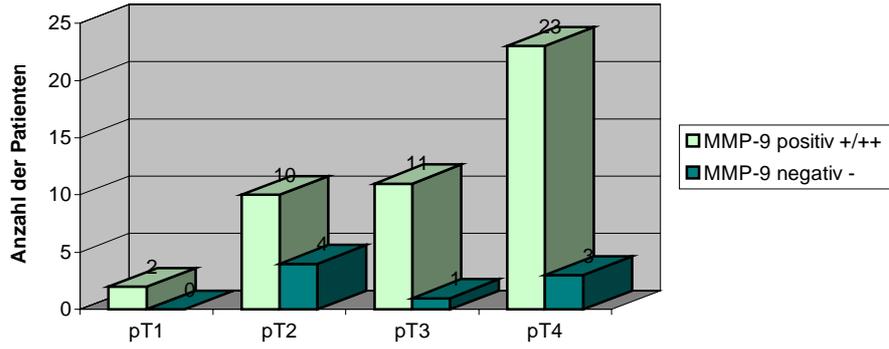
B



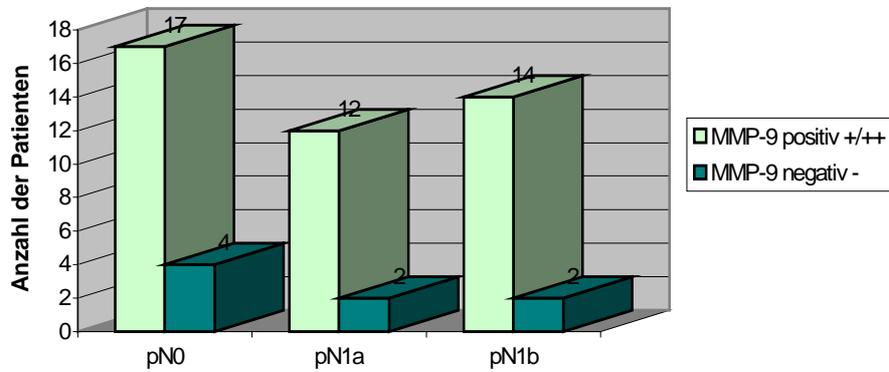
C

Abb. 10: MMP-2 Immunreaktivität der Primärtumoren in Korrelation zur Tumorgroße pT1-pT4 (A), zur Lymphknotenbeteiligung pN0-pN1b (B) und zur Fernmetastasierung pM0-pM1 (C). (Postoperative histopathologische Klassifikation pTNM siehe S. 12)

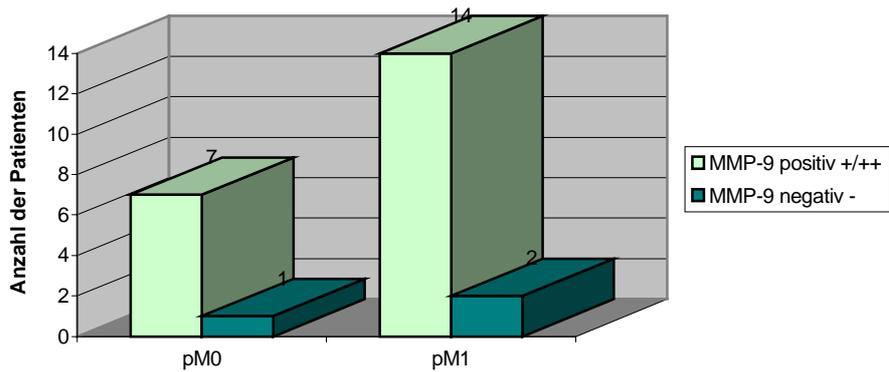
- negativ, keine oder fokal schwache Färbung < 50% schwach positive Zellen
- + fokal stark < 50% stark positive Zellen und diffus schwach > 50% schwach positive Zellen
- ++ diffus stark >50% stark positive Zellen



A



B



C

Abb. 11: MMP-9 Immunreaktivität der Primärtumoren in Korrelation zur Tumorgroße pT1-pT4 (A), zur Lymphknotenbeteiligung pN0-pN1b (B) und zur Fernmetastasierung pM0-pM1 (C). (Postoperative histopathologische Klassifikation pTNM siehe S.12)

- negativ, keine oder fokal schwache Färbung < 50% schwach positive Zellen
- + fokal stark < 50% stark positive Zellen und diffus schwach > 50% schwach positive Zellen
- ++ diffus stark >50% stark positive Zellen

4.2 TIMP-1 und TIMP-2

4.2.1 RT-PCR

Die RT-PCR Untersuchungen wurden mit je 5 FTC, PTC, pdTC, UTC und MTC durchgeführt.

Fall	Gewebeart	TIMP-1	TIMP-2
18	FTC	++	++
21	FTC	++	++
22	FTC	++	++
24	FTC	++	++
25	FTC	++	++
26	PTC	+	-
29	PTC	++	++
31	PTC	++	++
33	PTC	++	++
37	PTC	+	-
43	pdTC	++	++
45	pdTC	++	++
46	pdTC	++	++
47	pdTC	++	++
49	pdTC	++	++
50	UTC	+	-
53	UTC	++	++
60	UTC	+	+
64	UTC	++	++
65	UTC	++	++
66	MTC	++	++
87	MTC	++	++
89	MTC	++	+
92	MTC	++	++
93	MTC	++	++

Tab. 21: mRNA-Expression von TIMP-1 und TIMP-2 in follikulären (FTC), papillären (PTC), schlecht differenzierten (pdTC), undifferenzierten (UTC) und medullären Schilddrüsenkarzinomen (MTC). Als Bezugsgröße für die Auswertung der mRNA Expression diente die Bande der Ovarialfibroblasten. Diese Bande wurde als starke Expression definiert. - negativ, keine Bande, + schwach positiv, schwächere Bande als Vergleichsbande, ++ stark positiv, äquivalent der Vergleichsbande.

TIMP-1

In allen 25 Geweben war mRNA von TIMP-1 nachweisbar, wobei 21 Tumoren eine starke Expression zeigten (Tab. 21, Abb.12).

TIMP-2

Die mRNA von TIMP-2 konnte in 22 von 25 Tumoren detektiert werden. Davon zeigten 20 Tumoren eine starke Expression (Tab. 21, Abb.13).

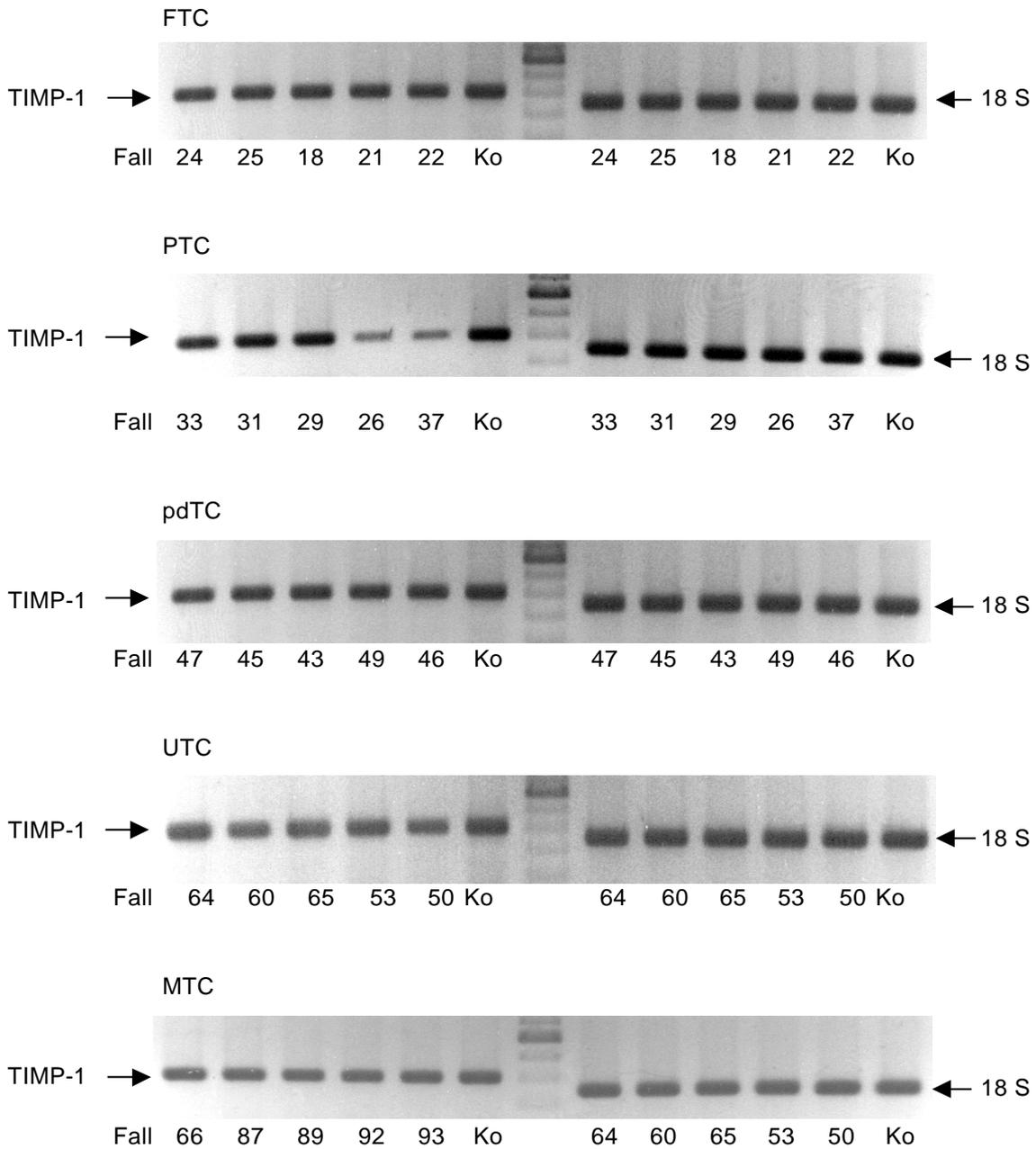


Abb. 12: mRNA-Expression von TIMP-1 und 18S in follikulären (FTC), papillären (PTC), schlecht differenzierten (pdTC), undifferenzierten (UTC) und medullären Schilddrüsenkarzinomen (MTC). Die 346 bp-Bande von 18S zeigt, daß die Probe gleichmäßig aufgetragen wurde. Als Bezugsgröße für die Auswertung der mRNA-Expression auf den Gelen diente die Bande der Ovarialfibroblasten (=Ko). Diese Bande wurde als starke Expression (++) definiert. Im Vergleich dazu wurden schwächere Banden als schwach positiv (+) bzw. keine Banden mit negativ (-) bewertet.

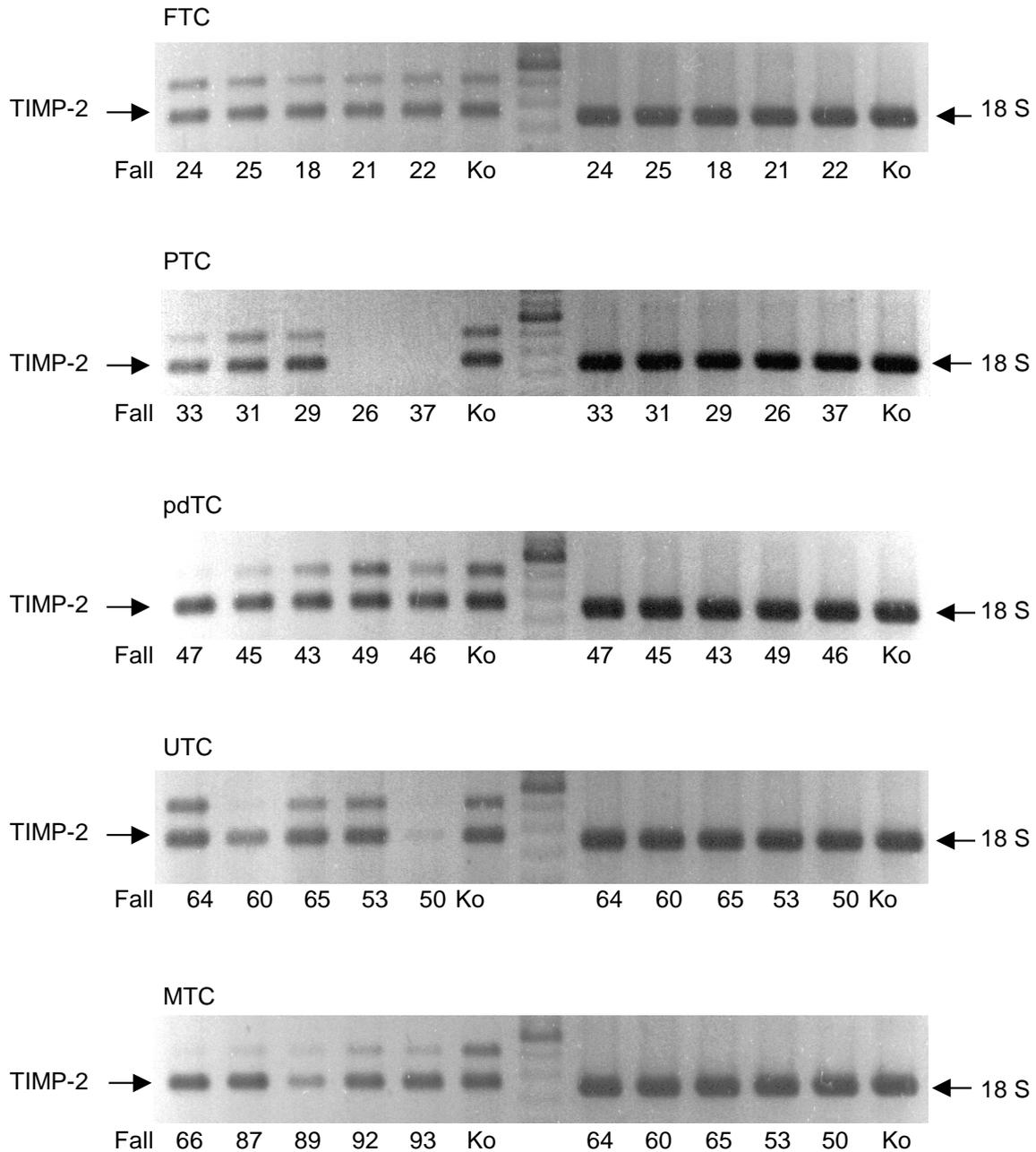


Abb. 13: mRNA-Expression von TIMP-2 und 18S in follikulären (FTC), papillären (PTC), schlecht differenzierten (pdTC), undifferenzierten (UTC) und medullären Schilddrüsenkarzinomen (MTC). Die 346 bp-Bande von 18S zeigt, daß die Probe gleichmäßig aufgetragen wurde. Als Bezugsgröße für die Auswertung der mRNA-Expression auf den Gelen diente die Bande der Ovarialfibroblasten (=Ko). Diese Bande wurde als starke Expression (++) definiert. Im Vergleich dazu wurden schwächere Banden als schwach positiv (+) bzw. keine Banden mit negativ (-) bewertet.

4.2.2 Immunhistochemie

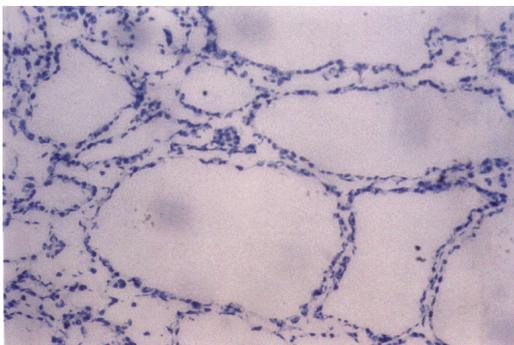
Benigne Schilddrüsengewebe (Tab. 22)

Die 15 Strumen zeigten in der Mehrzahl der Fälle keine oder nur eine fokal schwache Expression von TIMP-1 und TIMP-2 (Abb. 14A). TIMP-2 war in 6 von 15 Geweben mit einer diffus schwachen Immunreaktivität zu beobachten (Abb. 14B). Eine fokal starke Färbung zeigte sich in fibrotischen Gebieten sowie in den daran angrenzenden Follikelzellen.

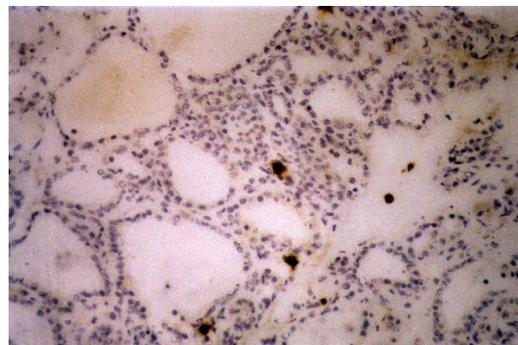
Fall	Gewebeart	TIMP-1	TIMP-2
1	Struma colloidosa et nodosa	-	+
2	Struma colloidosa et nodosa	-	-
3	Struma colloidosa et nodosa	-	+
4	Struma colloidosa et nodosa	-	-
5	Struma colloidosa et nodosa	+	-
6	Struma colloidosa et nodosa	+	+
7	Struma colloidosa et nodosa	+	-
8	Struma colloidosa et nodosa	-	-
9	Struma colloidosa et nodosa	-	+
10	Struma colloidosa et nodosa	-	-
11	Struma colloidosa et nodosa	-	-
12	Struma colloidosa et nodosa	-	+
13	Struma colloidosa et nodosa	-	+
14	Struma colloidosa et nodosa	-	-
15	Struma colloidosa et nodosa	-	-

Tab. 22: Benigne Schilddrüsengewebe

- keine oder fokal schwache Färbung (< 50% positive Zellen), + fokal starke Färbung (< 50% positive Zellen) oder diffus schwache Färbung (> 50% positive Zellen), ++ diffus starke Färbung (> 50% stark positive Zellen)



A



B

Abb. 14: Immunhistochemischer Nachweis von TIMP-1 und TIMP-2 in benignen Strumen x20

A: TIMP-1-Immunreaktivität in einer Struma colloidosa et nodosa, nur vereinzelte Zellen zeigen eine Immunreaktivität (Fall 2).

B: TIMP-2-Immunreaktivität in einer Struma colloidosa et nodosa, diffus schwache Färbung der Thyreozyten (Fall 9).

Follikuläre Schilddrüsenkarzinome (Tab. 23)

TIMP-1

Das minimal invasive follikuläre Karzinom (Fall 16) zeigte auch bei den Inhibitoren nur einige vereinzelte fokal schwach gefärbte Gebiete.

Fokal stark bis diffus stark reagierte das oxyphile Karzinom (Fall 17). 2 der 5 grob invasiven Primärtumoren zeigten ein diffus starke Färbung (Abb. 15A), 2 Tumoren zeigten eine fokal starke Färbung, 1 Tumor war negativ (Fall 22). Die Rezidive waren fokal stark gefärbt.

Beim TIMP-1 fiel in einigen Geweben eine stärkere Immunreaktivität der Tumorzellen gegenüber den schwach gefärbten Stromazellen auf.

TIMP-2

Das minimal invasive follikuläre Karzinom (Fall 16) zeigte nur eine fokal schwache Färbung. Das oxyphile Karzinom (Fall 17) war diffus stark gefärbt.

Von den 5 grob invasiven Primärtumoren zeigte 1 Tumor (Fall 19) eine diffus starke und 3 Tumoren eine fokal starke TIMP-2-Expression (Abb. 15B).

Bei den FTC-Rezidiven war eine überwiegend fokal starke Stromafärbung zu beobachten. Auch hier fiel bei einigen Tumoren eine starke Immunreaktivität, vor allem der peripheren Ränder des jeweiligen Tumors, auf.

Fall	Tumorart	TIMP-1	TIMP-2
16	FTC minimal invasiv	-	-
17	FTC oxyphile Variante	++	++
18	FTC grob invasiv	+	+
19	FTC grob invasiv	++	++
20	FTC grob invasiv	++	+
21	FTC grob invasiv	+	+
22	FTC grob invasiv	-	-
23	FTC-Rezidiv grob invasiv	+	+
24	FTC-Rezidiv grob invasiv	+	+
25	FTC-Rezidiv grob invasiv	+	+

Tab. 23: Immunreaktivität von TIMP-1 und TIMP-2 in follikulären Schilddrüsenkarzinomen (FTC)

- keine oder fokal schwache Färbung (< 50% positive Zellen), + fokal starke Färbung (< 50% positive Zellen) oder diffus schwache Färbung (> 50% positive Zellen), ++ diffus starke Färbung (> 50% stark positive Zellen)

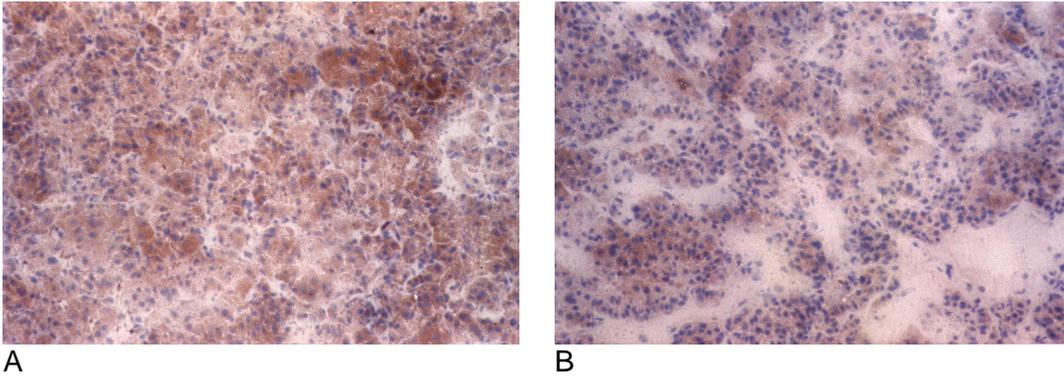


Abb. 15: Immunhistochemischer Nachweis von TIMP-1 und TIMP-2 in follikulären Schilddrüsenkarzinomen (FTC) x20

- A: TIMP-1-Immunreaktivität in einem grob invasiven FTC, diffus starke Färbung des Tumorzellzytoplasmas (Fall 20).
- B: TIMP-2 Immunreaktivität in einem grob invasiven FTC, fokal starke Färbung des Tumorzellzytoplasmas (Fall 18).

Papilläre Schilddrüsenkarzinome (Tab. 24)

TIMP-1

Bei den papillären Schilddrüsenkarzinomen war in allen 8 Primärtumoren eine positive Reaktion zu beobachten, wobei das PTC vom Lindsay-Typ (Fall 30), ein überwiegend follikulär aufgebautes PTC (Fall 31) (Abb.16A) und ein grob invasiv wachsendes PTC (Fall 27) eine diffus starke Färbung aufwiesen, die anderen 5 Tumoren, eingeschlossen das Mikrokarzinom (Fall 26), zeigten eine fokal starke bzw. diffus schwache Expression.

Das PTC (Fall 29a) und die dazugehörige Lymphknotenmetastase (Fall 29b) (Abb.16B) exprimierten in ähnlicher Weise TIMP-1. Die 7 Lymphknotenrezidive und die 2 Lokalrezidive waren alle positiv für TIMP-1. Die papillären Schilddrüsenkarzinome zeigten überwiegend eine zytoplasmatische Färbung der Tumorzellen und auch der den Tumor umgebenden Fibroblasten.

TIMP-2

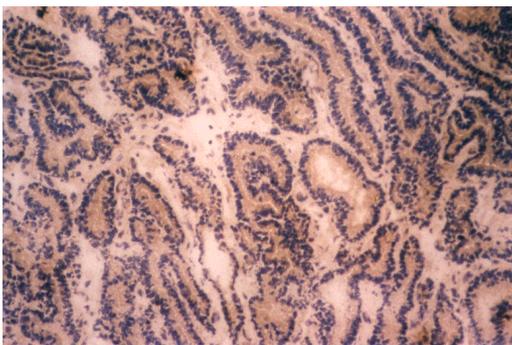
TIMP-2 konnte in 6 von 8 untersuchten PTC nachgewiesen werden, wobei ein überwiegend follikulär aufgebautes PTC (Fall 31) (Abb.16C), ein grob invasiv wachsendes PTC (Fall 27) und ein diffus sklerosierendes PTC (Fall 33) eine diffus starke Immunreaktivität zeigten.

Äquivalent dem Primärtumor (Fall 29a) zeigte die dazu gehörige Lymphknotenmetastase (Fall 29b) eine fokal starke Expression. Bei allen 7 Lymphknotenrezidiven (Abb.16D) und den 2 Lokalrezidiven konnte eine diffus schwache bis fokal starke Expression nachgewiesen werden. Das Immunreaktionsprodukt von TIMP-2 war überwiegend im Zytoplasma der Tumorzellen und angrenzenden Stromazellen lokalisiert.

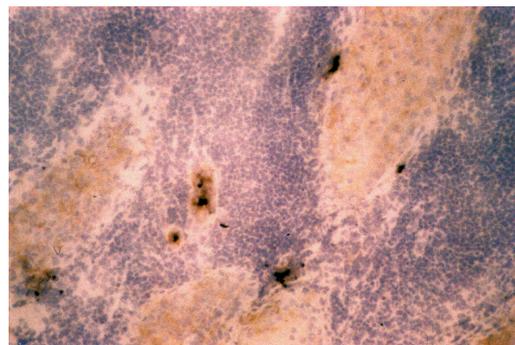
Fall	Tumorart	TIMP-1	TIMP-2
26	PTC Mikrokarzinom	+	+
27	PTC grob invasiv	++	++
28	PTC invasiv	+	-
29a	PTC überwiegend follikulär	+	+
29b	PTC LK-Metastase	+	+
30	PTC foll. Variante Lindsay	++	-
31	PTC überwiegend follikulär	++	++
32	PTC invasiv	+	+
33	PTC diffus sklerosierend	+	++
34	PTC LK - Rezidiv	+	+
35	PTC LK - Rezidiv	+	+
36	PTC LK - Rezidiv	+	+
37	PTC LK - Rezidiv	++	+
38	PTC LK - Rezidiv	+	+
39	PTC LK - Rezidiv	+	+
40	PTC LK - Rezidiv	+	+
41	PTC Lokalrezidiv.	+	+
42	PTC Lokalrezidiv.	+	+

Tab. 24: Immunreaktivität von TIMP-1 und TIMP-2 in papillären Schilddrüsenkarzinomen (PTC)

- keine oder fokal schwache Färbung (< 50% positive Zellen), + fokal starke Färbung (< 50% positive Zellen) oder diffus schwache Färbung (> 50% positive Zellen), ++ diffus starke Färbung (> 50% stark positive Zellen)



A



B

Abb. 16: Immunhistochemischer Nachweis von TIMP-1 und TIMP-2 in papillären Schilddrüsenkarzinomen (PTC) x20

- A: TIMP-1-Immunreaktivität in einem PTC, diffus starke Färbung des Tumorzellzytoplasmas und des Stromas (Fall 31).
- B: TIMP-1-Immunreaktivität in einer PTC-Lymphknotenmetastase, diffus schwache Färbung der Tumorzellen mit einzelnen fokal starken Zellen am Übergang Tumor-Lymphknoten (Fall 36).

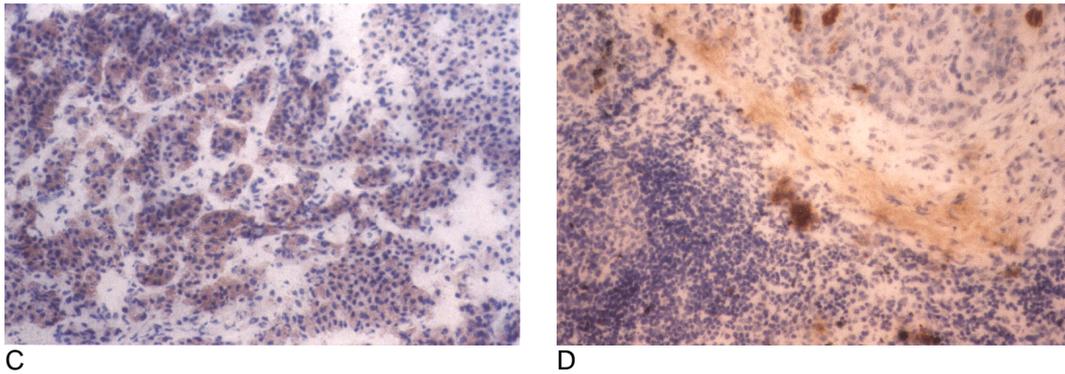


Abb. 16: Immunhistochemischer Nachweis von TIMP-1 und TIMP-2 in papillären Schilddrüsenkarzinomen (PTC) x20

C: TIMP-2-Immunreaktivität in einem PTC, diffus starke Färbung des Tumorzellzytoplasmas (Fall 31).

D: TIMP-2 Immunreaktivität in einer PTC-Lymphknotenmetastase, intensive Färbung des Stromas an den invasiven Rändern des Tumors (Fall 37).

Gering differenzierte (insuläre) Schilddrüsenkarzinome (Tab. 25)

TIMP-1

Bei allen 7 untersuchten gering differenzierten Karzinomen konnte eine positive TIMP-1-Expression aufgezeigt werden, wobei 5 Tumoren eine ausgeprägt starke Immunreaktivität aufwiesen (Abb. 17A), die anderen 2 zeigten eine fokal starke bzw. diffus schwache Reaktion.

TIMP-2

Auch hier fiel eine überwiegend diffus starke TIMP-2-Expression in 5 von 7 Tumoren auf (Abb. 17B). 2 Tumoren zeigten eine fokal starke Expression. Sowohl bei TIMP-1 als auch TIMP-2 war das Immunreaktionsprodukt vor allem im Zytoplasma der Tumor- und Stromazellen, aber auch besonders in den Gefäßendothelien zu beobachten.

Fall	Tumorart	TIMP-1	TIMP-2
43	pdTC (PTC)	++	++
44	pdTC (FTC)	+	++
45	pdTC (FTC)	++	+
46	pdTC (FTC)	++	++
47	pdTC (FTC)	++	++
48	pdTC (FTC)	+	+
49	pdTC (FTC)	++	++

Tab. 25: Immunreaktivität von TIMP-1 und TIMP-2 in gering differenzierten Karzinomen (pdTC)

- keine oder fokal schwache Färbung (< 50% positive Zellen), + fokal starke Färbung (< 50% positive Zellen) oder diffus schwache Färbung (> 50% positive Zellen), ++ diffus starke Färbung (> 50% stark positive Zellen)

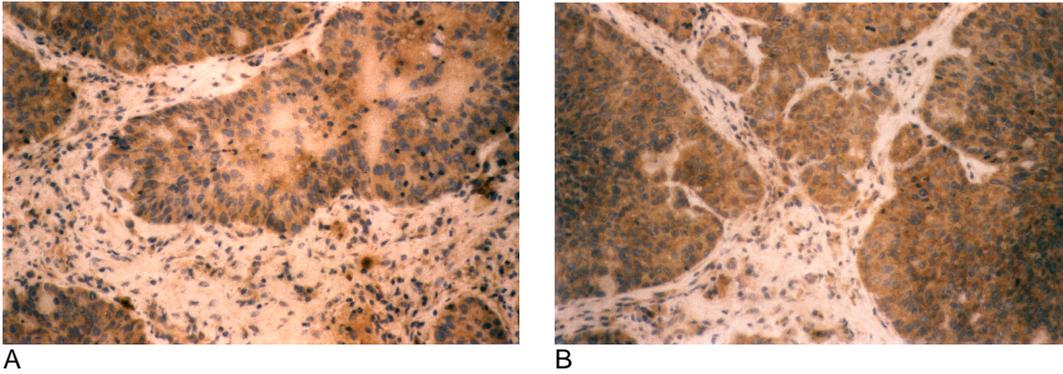


Abb.17: Immunhistochemischer Nachweis von TIMP-1 und TIMP-2 in gering differenzierten Karzinomen (pdTC) x20

- A: TIMP-1-Immunreaktivität in einem pdTC, diffus starke Färbung des Tumorzellzytoplasmas und diffus schwache Färbung des Stromas (Fall 46).
- B: TIMP-2-Immunreaktivität in einem pdTC, diffus starke Färbung des Tumorzellzytoplasmas und diffus schwache Färbung des Stromas (Fall 46).

Undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome (Tab. 26)

TIMP-1

Von den 14 untersuchten Primärtumoren erwiesen sich alle, bis auf eine Ausnahme (Fall 56), als immunhistologisch positiv. 4 UTC exprimierten TIMP-1 diffus stark (Abb. 18A), bei den anderen 9 Tumoren variierte die Expression von diffus schwach bis fokal stark.

Bei den 2 undifferenzierten Rezidivtumoren war eine fokal starke Reaktion zu beobachten.

TIMP-2

Alle 14 undifferenzierten Schilddrüsenkarzinome zeigten eine positive Immunreaktivität. 3 UTC zeigten eine diffus starke Expression, bei den restlichen 11 UTC war eine diffus schwach bis fokal starke TIMP-2-Expression zu beobachten (Abb. 18B).

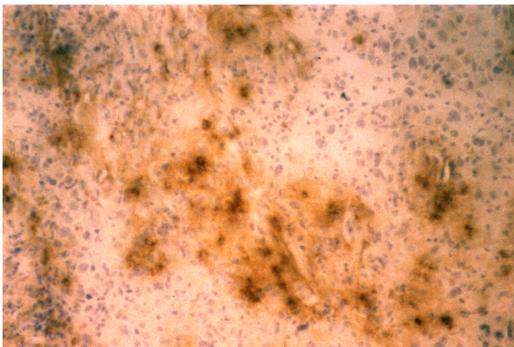
Die 2 undifferenzierten Rezidivtumoren reagierten mit einer fokal starken Expression.

In den undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen war die Immunreaktivität überwiegend im Tumorzellzytoplasma nachweisbar.

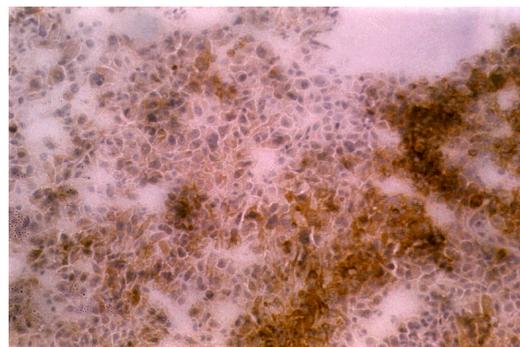
Fall	Tumorart	TIMP-1	TIMP-2
50	UTC	+	+
51	UTC	+	+
52	UTC	++	+
53	UTC	++	++
54	UTC	+	++
55	UTC	+	+
56	UTC	-	++
57	UTC	++	+
58	UTC	+	+
59	UTC	+	+
60	UTC	+	+
61	UTC	+	+
62	UTC	+	+
63	UTC	++	+
64	UTC - Rezidiv	+	+
65	UTC - Rezidiv	+	+

Tab. 26: Immunreaktivität von TIMP-1 und TIMP-2 in undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen (UTC)

- keine oder fokal schwache Färbung (< 50% positive Zellen), + fokal starke Färbung (< 50% positive Zellen) oder diffus schwache Färbung (> 50% positive Zellen), ++ diffus starke Färbung (> 50% stark positive Zellen)



A



B

Abb. 18: Immunhistochemischer Nachweis von TIMP-1 und TIMP-2 in undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen (UTC) x20

A: TIMP-1-Immunreaktivität in einem UTC, diffus starke Färbung des Tumorzellzytoplasmas und des Stromas (Fall 57).

B: TIMP-2-Immunreaktivität in einem UTC, fokal starke Färbung des Tumorzellzytoplasmas und diffus schwache Färbung des Stromas (Fall 57).

Medulläre Schilddrüsenkarzinome (Tab. 27)

TIMP-1

Bei den sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinomen exprimierten alle 10 Primärtumoren TIMP-1, 7 Tumoren waren diffus stark (Abb. 19A-B), 3 Primärtumoren waren diffus schwach bzw. fokal stark. 3 der 4 untersuchten Lymphknotenrezidive zeigten eine fokal starke TIMP-1-Expression. In 8 der 9 Lokalrezidive konnte eine positive Reaktion nachgewiesen werden, wobei 2 Tumoren eine diffus starke Immunreaktion aufwiesen.

Bei den Fällen 82a-82c zeigte das 5. Lokalrezidiv eine negative Reaktion, während das 4. und 6. Lokalrezidiv diffus schwach TIMP-1 exprimierte. Alle 4 familiären MTC MEN IIa zeigten positive Reaktion für TIMP-1, 1 Tumor war diffus stark. Bei den 3 familiären MTC MEN IIb, hier exprimierten 2 Tumoren TIMP-1 diffus stark, 1 Tumor war fokal stark.

TIMP-2

Von den 10 sporadischen primären medullären Schilddrüsenkarzinomen zeigten 2 eine diffus starke Immunreaktion (Abb. 19C), 6 eine diffus schwache bzw. fokal starke Reaktion, 2 waren negativ. 3 der 4 untersuchten Lymphknotenrezidive exprimierten TIMP-2 diffus schwach bzw. fokal stark. 1 Lymphknotenrezidiv zeigte keine Reaktion. In 6 der 9 Lokalrezidive konnte eine positive Reaktion nachgewiesen werden, wobei 1 Tumor eine diffus starke Immunreaktion aufwies. In den Fällen 82a-82c zeigten das 4. und 5. Lokalrezidiv eine negative Reaktion, während das 6. Lokalrezidiv TIMP-2 diffus schwach exprimierte. Bei den 4 familiären MTC MEN IIa erwies sich 1 Tumor als diffus stark, die anderen 3 waren diffus schwach bzw. fokal stark. 2 familiäre MTC MEN IIb exprimierten TIMP-2 fokal stark (Abb. 19D), 1 Tumor war negativ.

Sowohl für TIMP-1 als auch für TIMP-2 konnte eine überwiegend zytoplasmatische Färbung der Tumorzellen und der den Tumor umgebenden Fibroblasten nachgewiesen werden.

Fall	Tumorart	TIMP-1	TIMP-2
66	MTC	++	++
67	MTC	+	+
68	MTC	+	+
69	MTC	++	-
70	MTC	++	++
71	MTC	++	+
72	MTC	++	+
73	MTC	++	-
74	MTC	+	+
75	MTC	++	+
76	MTC LK - Rezidiv	+	-
77	MTC LK - Rezidiv	+	+
78	MTC LK - Rezidiv	++	+
79	MTC LK - Rezidiv	+	+
80	MTC Lokalrezidiv	+	+
81	MTC Lokalrezidiv	+	++
82a	MTC 4. Lokalrezidiv	+	-
82b	MTC 5. Lokalrezidiv	-	-
82c	MTC 6. Lokalrezidiv	+	+
83	MTC Lokalrezidiv	++	+
84	MTC Lokalrezidiv	++	+
85	MTC. Lokalrezidiv	+	-
86	MTC Lokalrezidiv	+	+
87	MTC MEN IIa	++	++
88	MTC MEN IIa	+	+
89	MTC MEN IIa	+	+
90	MTC MEN IIa	+	+
91	MTC MEN IIb	++	-
92	MTC MEN IIb	++	+
93	MTC MEN IIb	+	+

Tab. 27: Immunreaktivität von TIMP-1 und TIMP-2 in medullären Schilddrüsenkarzinomen (MTC)

- keine oder fokal schwache Färbung (< 50% positive Zellen), + fokal starke Färbung (< 50% positive Zellen) oder diffus schwache Färbung (> 50% positive Zellen), ++ diffus starke Färbung (> 50% stark positive Zellen)

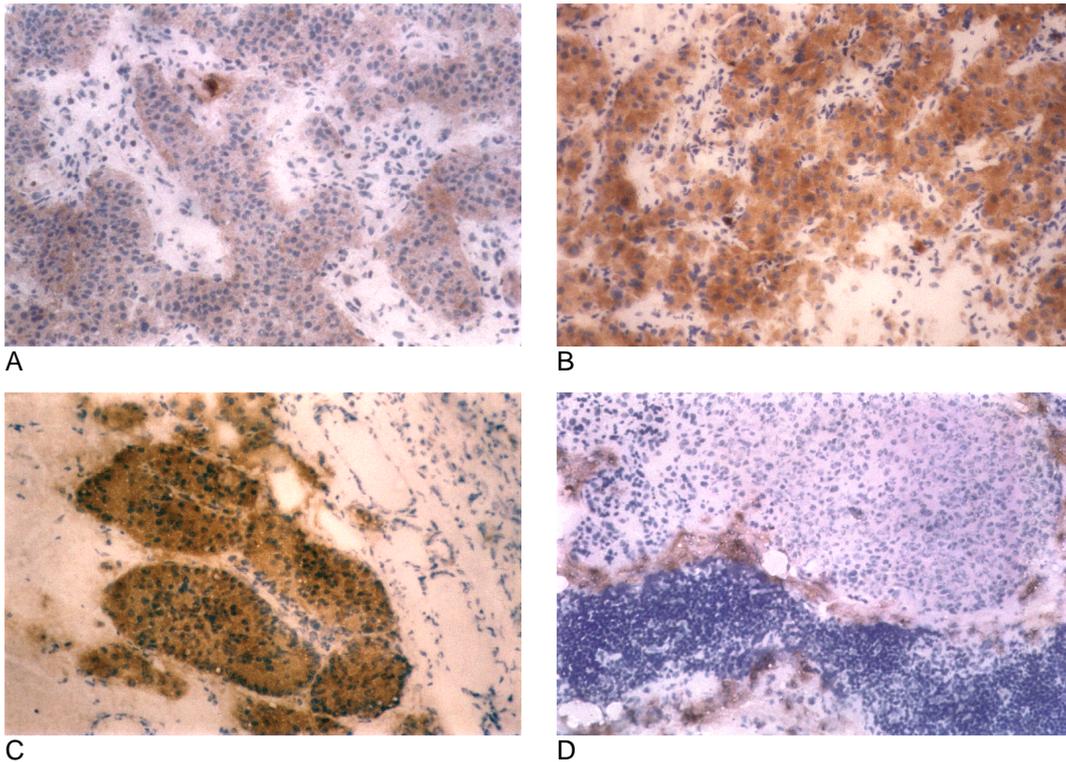


Abb. 19: Immunhistochemischer Nachweis von TIMP-1 und TIMP-2 in medullären Schilddrüsenkarzinomen (MTC) x20

- A: TIMP-1-Immunreaktivität in einem sporadischen MTC, diffus starke Färbung der Tumorzellen (Fall 70).
- B: TIMP-1-Immunreaktivität in einem sporadischen MTC, diffus starke Färbung der Tumorzellen (Fall 71).
- C: TIMP-2 Immunreaktivität in einem sporadischen MTC, diffus starke Färbung der Tumorzellen (Fall 66).
- D: TIMP-2-Immunreaktivität in einer MTC (MEN IIb) -Lymphknotenmetastase, intensive Färbung des Stromas an den invasiven Rändern des Tumors (Fall 93).

Gesamtübersicht

TIMP-1

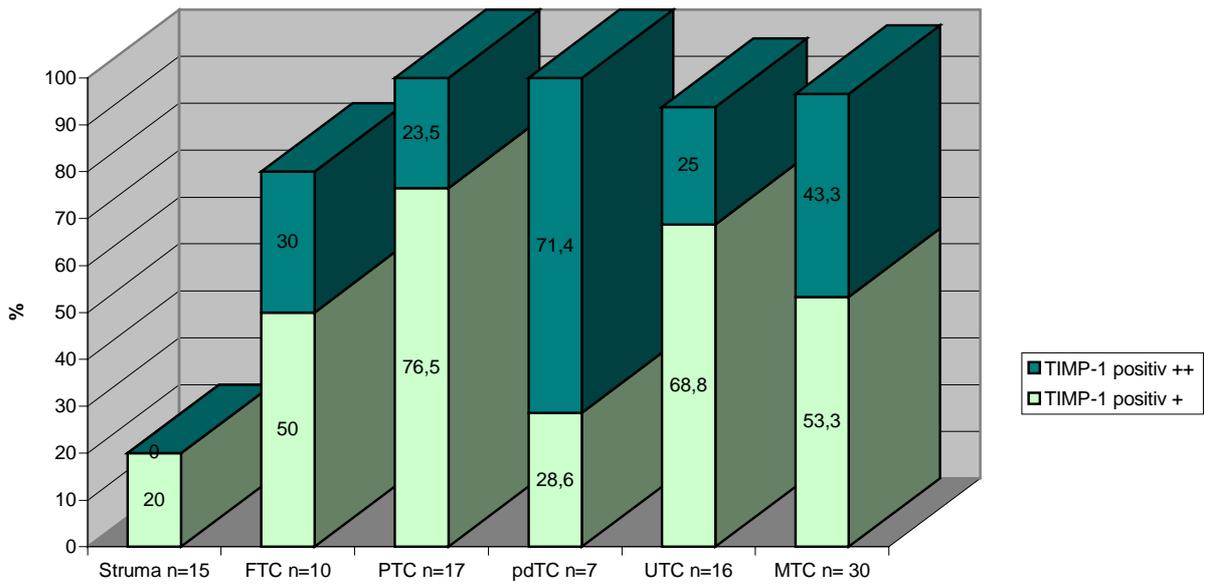
In den benignen Geweben konnte in 3 von 15 (20%) TIMP-1 detektiert werden. Dagegen konnte in 76 von 80 (95%) Schilddrüsenneoplasien eine positive Immunreaktion nachgewiesen werden.

Eine zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse zeigt Abb. 20A.

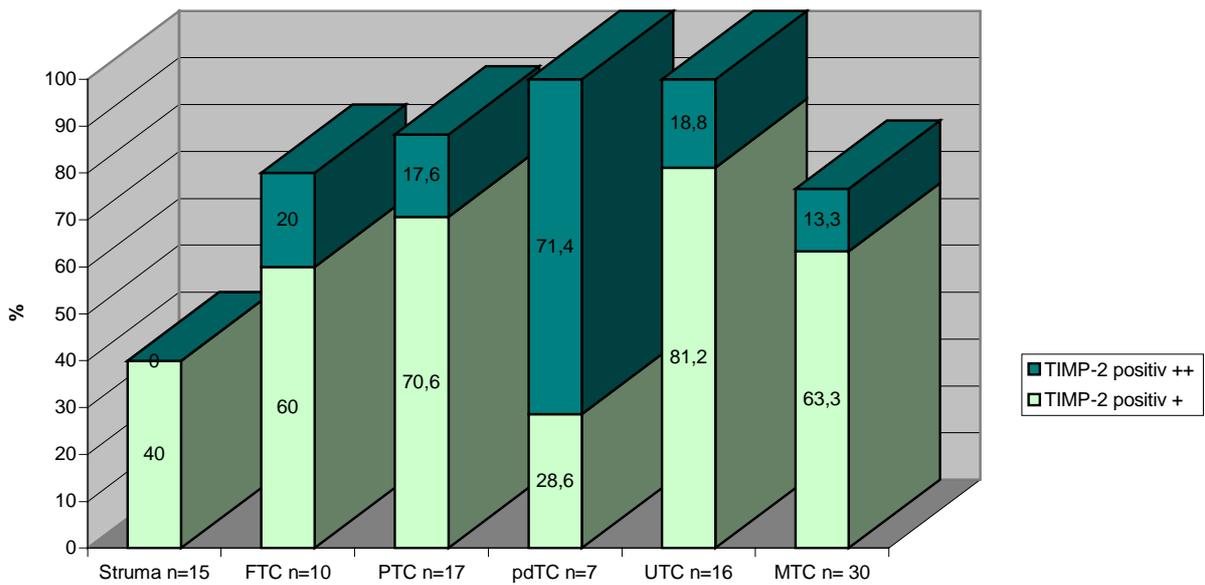
TIMP-2

TIMP-2 konnte in 6 von 15 (40%) benignen Geweben beobachtet werden. 71 von 80 (89%) der Schilddrüsenneoplasien zeigten eine positive Immunreaktion.

Eine zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse zeigt Abb. 20B.



A



B

Abb. 20: Prozentuale Anteile der TIMP-1 (A) und TIMP-2 (B) immunhistochemisch positiven Schilddrüsengewebe in benignen Strumen, follikulären (FTC), papillären (PTC), schlecht differenzierten (pdTC), undifferenzierten (UTC) und medullären Schilddrüsenkarzinomen (MTC). Die Höhe des Balkens entspricht der Anzahl der Gewebe mit positiver Antigenexpression. Der obere Anteil des Balkens ergibt die Anzahl der 2fach (++) und der untere Anteil die Anzahl 1fach (+) positiven Befunde

+ fokal stark < stark positive Zellen und diffus schwach > 50% schwach positive Zellen
 ++ diffus stark > 50% stark positive Zellen

Untersuchung der Inhibitorexpression der Primärtumoren in Bezug auf das pTNM-Stadium

(Auf Grund zahlreicher als Mx deklarerter Karzinome konnten nur 24 von 54 Primärtumoren in die Auswertung aufgenommen werden).

TIMP-1:

In 94% der untersuchten Primärtumoren war eine positive TIMP-1-Expression zu beobachten, so daß kein Zusammenhang zwischen der Tumorgroße, dem Lymphknotenstatus und der hämatogenen Metastasierung ermittelt werden konnte (Abb. 21).

TIMP-2:

Auch zwischen der TIMP-2-Expression und der Tumorgroße der Primärtumoren bzw. dem Lymphknotenstatus konnte keine Korrelation festgestellt werden. Karzinome mit hämatogener Metastasierung zeigten keinen Unterschied hinsichtlich der TIMP-2-Expression zu M0-Karzinomen (Abb. 22).

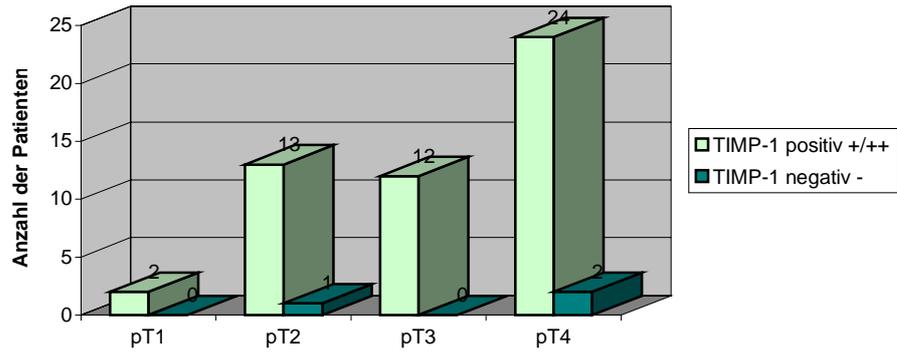
Untersuchung der Inhibitorexpression der Lokal- und Lymphknotenrezidive in Bezug auf das pTNM-Stadium der Primärtumoren

TIMP-1:

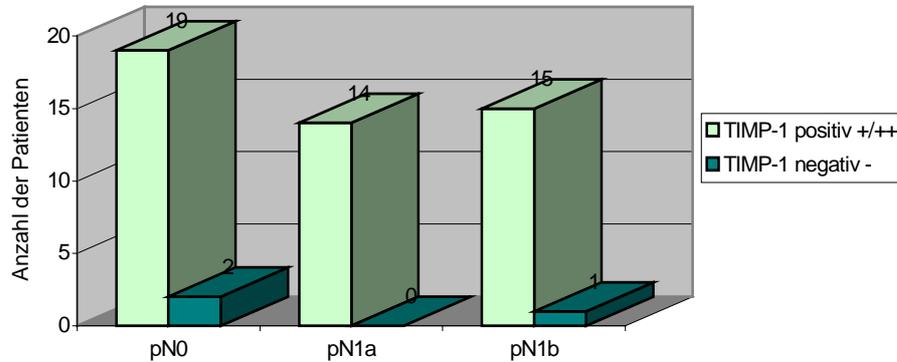
Alle untersuchten Rezidivtumoren zeigten eine positive Antigenexpression, so daß keine Korrelation in Bezug auf das pTNM-Stadium nachgewiesen werden konnte.

TIMP-2:

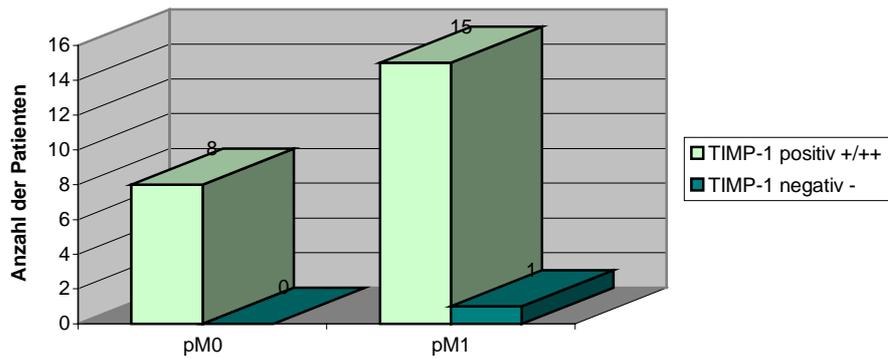
Auch hier konnte weder für die Tumorgroße, den Lymphknotenstatus noch für die hämatogene Metastasierung einen Zusammenhang mit der TIMP-2-Expression ermittelt werden.



A



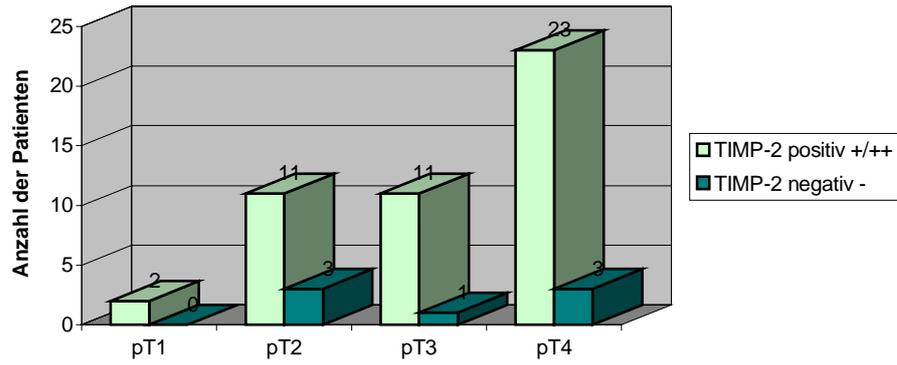
B



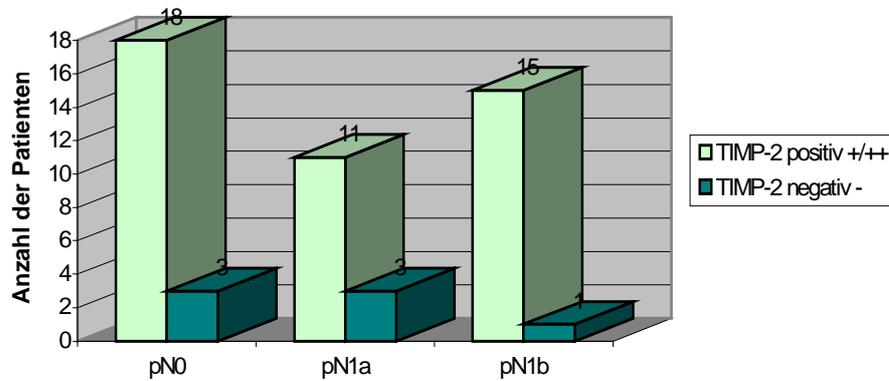
C

Abb. 21: TIMP-1 Immunreaktivität der Primärtumoren in Korrelation zur Tumorgroße pT1-pT4 (A), zur Lymphknotenbeteiligung pN0-pN1b (B) und zur Fernmetastasierung pM0-pM1 (C). (Postoperative histopathologische Klassifikation pTNM siehe S.12)

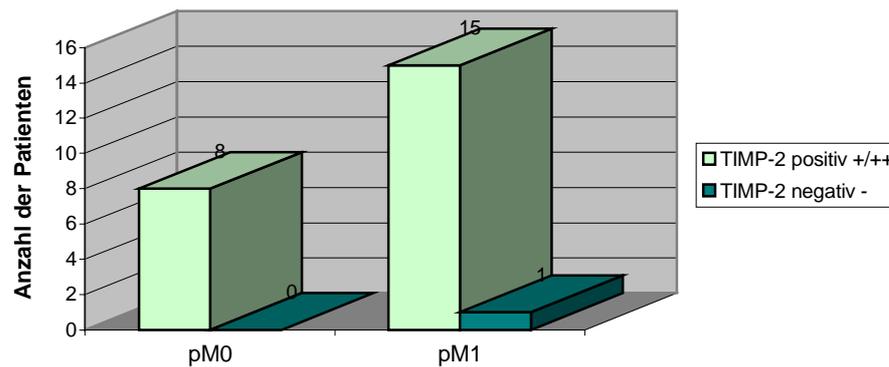
- negativ, keine oder fokal schwache Färbung < 50% schwach positive Zellen
- + fokal stark < 50% stark positive Zellen und diffus schwach > 50% schwach positive Zellen
- ++ diffus stark > 50% stark positive Zellen



A



B



C

Abb. 22: TIMP-2 Immunreaktivität der Primärtumoren in Korrelation zur Tumorgröße pT1-pT4 (A), zur Lymphknotenbeteiligung pN0-pN1b (B) und zur Fernmetastasierung pM0-pM1 (C). (Postoperative histopathologische Klassifikation pTNM siehe S. 12)

- negativ, keine oder fokal schwache Färbung < 50% schwach positive Zellen
- + fokal stark < 50% stark positive Zellen und diffus schwach > 50% schwach positive Zellen
- ++ diffus stark > 50% stark positive Zellen