Aus dem Institut für Klinische Chemie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
ehem: Komm. Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Seidel
jetziger: Komm. Vorstand: apl. Prof. Dr. med. Michael Vogeser

Klinische Evaluierung von TIMP-1

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Eva-Maria Ganser
aus Bad Urach

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Seidel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Ch. P. Sommerhoff Priv. Doz. Dr. Hans-Joachim Stemmler
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. med. Petra Stieber
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	25.11.2010

Meinen Eltern gewidmet

1 EINLEITUNG 2
1.1 TIMP-1 2
1.1.1 Struktur 2
1.1.2 Funktion von MMPs und TIMP-1 4
1.1.3 Die Rolle von TIMP-1 bei der Karzinogenese 6
1.1.3.1 Karzinogenese 6
1.1.3.2 Tumorwachstum 7
1.1.3.3 Invasion 9
1.2 Übersicht über die verschiedenen Tumormarker 12
1.2.1 Carcinoembryonales Antigen (CEA) 12
1.2.2 Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9) 13
1.2.3 Cancer Antigen 72-4 (CA 72-4) 14
1.2.4 Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3) 14
1.2.5 Cancer Antigen 125 (CA 125) 15
1.2.6 Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC) 16
1.2.7 Cytokeratin-19-Fragment (CYFRA 21-1) 16
1.2.8 Alpha-Fetoprotein (AFP) 17
1.3 Fragestellung 18
2 MATERIAL UND METHODE 19
2.1 Überblick Studienpopulation/Ein- und Ausschlusskriterien 19
2.2 Probengewinnung und –lagerung 19
2.2.1 Plasmagewinnung für TIMP-1 19
2.2.2 Serumgewinnung für die weiteren Biomarker 20
2.3 Allgemeine Tumorklassifikationen 20
2.4 Histologische Klassifikation der Lungenkarzinome 21
2.5 Studienpopulation 22
2.5.1 Gesunde: Gruppe 1 (alle): Geschlecht, Alter 23
2.5.2 Gesunde: Gruppe 2 (Screeningkollektiv): Geschlecht, Alter 23
2.5.3 Gesunde Frauen 24
2.5.4 Patienten mit benignen Erkrankungen: Alter, Geschlecht, Diagnosen 24
2.5.5 Patienten mit Karzinomerkrankung: Alter, Geschlecht, Diagnosen, TNM 26
2.6 Testverfahren der Tumormarker 35
2.6.1 TIMP-1, CEA und CA 19-9 35

2.6.2 CA 72-4, CA 15-3, CA 125, AFP, CYFRA 21-1 35
2.6.3 SCC 36
2.7 Statistik 37
3 ERGEBNISSE 38
3.1 Werteverteilung von TIMP-1 38
3.1.1 TIMP-1 bei gesunden Personen 38
3.1.1.1 TIMP-1 bei allen gesunden Personen (Gruppe 1) 38
3.1.1.2 TIMP-1 bei 128 Gesunden (Screeningkollektiv) 39
3.1.2 TIMP-1 bei Patienten mit benignen Erkrankungen 40
3.1.3 TIMP-1 bei Patienten mit Karzinomerkrankungen 42
3.1.4 TIMP-1 bei Patienten mit kolorektalem Karzinom in Abhängigkeit des Tumorstadiums 45
3.1.5 Verteilung der TIMP-1-Konzentrationen bei allen Gesunden, Patienten mit benignen Erkrankungen und Patienten mit Karzinomerkrankungen 47
3.1.6 Freisetzung von TIMP-1 bei Patienten mit benignen Erkrankungen und Karzinomerkrankungen im Vergleich 48
3.1.7 Korrelationen 49
3.2 Vergleich von TIMP-1 mit anderen Tumormarkern 51
3.2.1 Freisetzung der Tumormarker bei Gesunden und Patienten mit benignen Erkrankungen 51
3.3 Freisetzung der Tumormarker bei benignen und malignen Erkrankungen 53
3.3.1 Kolorektales Karzinom 53
3.3.1.1 Darstellung der Werte von TIMP-1, CEA, CA 19-9 53
3.3.1.2 Gesunde Personen und Patienten mit kolorektalen Adenomen 56
3.3.1.3 Gesunde Personen, Patienten mit benignen (sonstigen= außer kolorektalen Adenomen) Darmerkrankungen und Patienten mit kolorektalem Karzinom 61
3.3.1.4 Gesunde Personen, Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen und Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom 69
3.3.1.5 Gesunde Personen, Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen und Patienten mit Rektumkarzinom 77
3.3.1.6 Gesunde Personen, Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen und Patienten mit kolorektalem Karzinom 85
3.3.1.7 Andere gastrointestinale Karzinome 90
3.3.1.8 Zervixkarzinom 113

3.3.1.9 Ovarialkarzinom 121
3.3.1.10 Mammakarzinom 127
3.3.1.11 Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom 135
3.3.2 Zusammenfassende Beurteilung der wichtigsten Ergebnisse 143
4 DISKUSSION 146
5 ZUSAMMENFASSUNG 153
6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 155
7 LITERATURVERZEICHNIS 156
8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS 168
9 TABELLENVERZEICHNIS 172
10 ANHANG 180
BEITRÄGE AUF INTERNATIONALEN KONGRESSEN 180
PUBLIKATION 180
LEBENSLAUF 181
DANKSAGUNG 182

1 EINLEITUNG

1.1 TIMP-1

1.1.1 Struktur

Als direkte Inhibitoren der Metalloproteinasen wurden bisher vier tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) beim Menschen beschrieben. Diese sind TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 und TIMP-4 [Gomez, 1997].

Am längsten bekannt und am besten untersucht ist der tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1). TIMP-1 hat eine relative Molekülmasse von 28 kDA und ist ein N-glykosyliertes Protein. Es besteht, wie Carmichael et al. [Carmichael, 1986] herausfanden, aus 184 Aminosäuren. TIMP-1 hat eine hoch konservierte Sekundärstruktur mit 12 Cysteinresten in der Aminosäurensequenz, die sechs Disulfidbrücken ausbilden, und ist möglicherweise deshalb gegenüber Inkaktivierung durch Hitze oder Säure resistent. [Baker, 2002; Gasson, 1985].

Das TIMP-1-Molekül wird von zwei Domänen aufgebaut (Abb. 1): drei große Schleifen, die jeweils durch die Disulfidbrücken entstehen, am N-terminalen Ende sind von den drei kleinen Schleifen am C-terminalen Ende durch zwei Glutaminsäurereste getrennt.

Den beiden Enden von TIMP-1 werden unterschiedliche Funktionen zugeschrieben. So liegt die Fähigkeit von TIMP-1, Komplexe mit den aktiven Formen der Matrixmetalloproteinasen (MMPs) zu bilden und diese zu hemmen, ausschließlich im N-terminalen Ende.

Die strukturelle Analyse von TIMP-1 ergab, dass das C-terminale Ende des Moleküls für die Funktion als Inhibitor nicht notwendig ist, sondern wichtig für die Proteinlokalisation und/oder die Komplexbildung mit Progelatinasen ist. So vermittelt das C-terminale Ende von TIMP-1 Wechselbeziehungen mit der katalytischen Domaine von manchen MMPs [Boujrad, 1995; Cao, 1998; Carmichael, 1986; Denhardt, 1993; Hayakawa, 1992; Liotta, 1991; Murphy, 1991; Williamson, 1990; Williamson, 1993; Wojtowicz-Praga, 1997].

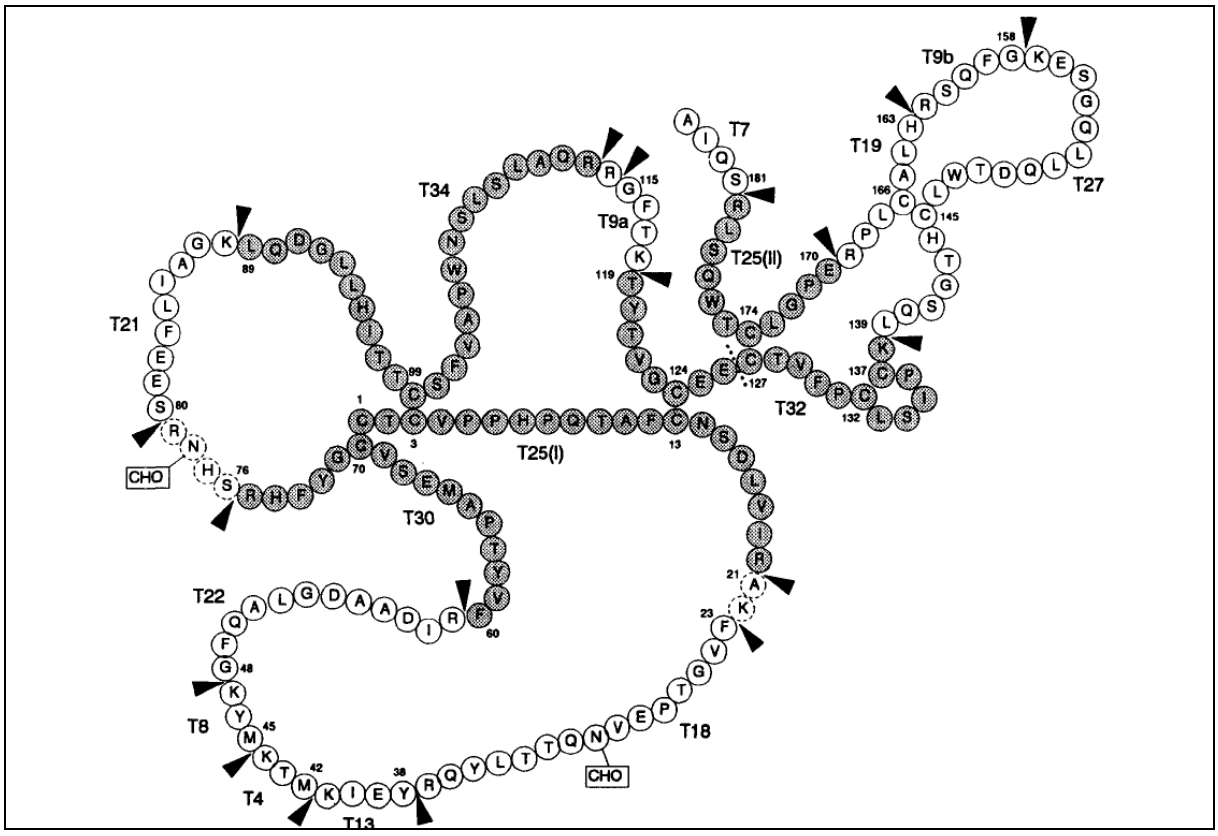

Abbildung 1: Zwei-dimensionale Darstellung der Primärstruktur von TIMP-1, die die 184 Aminosäuren, die sechs Disulfidbrücken sowie das N-terminale- und C-terminale-Ende des Moleküls zeigt. Aus [Williamson, 1993].

1.1.2 Funktion von MMPs und TIMP-1

Um zu verstehen, wie TIMPs wirken, ist es wichtig, die Funktionen von Matrixmetalloproteinasen (MMPs) zu kennen. Da weiter unten im Kapitel „Karzinogenese“ jedoch näher auf die MMPs eingegangen wird, soll hier nur ein kurzer Überblick aufgezeigt werden.

MMPs sind eine Familie von sezernierten und membrangebundenen Zink-Endopeptidasen, die bei neutralem pH wirken und fähig sind, alle Bestandteile der extrazellulären Matrix (ECM) wie z.B. fibrilläres und nicht-fibrilläres Kollagen, Fibronektin, Elastin und Glykoproteine der Basalmembran, aufzulösen. Sie sind Teil eines komplexen Netzwerkes von Enzymen und ihren Inhibitoren, die für den Umbau der ECM und der subendothelialen Basalmembranen verantwortlich sind.

Es existieren 4 Klassen der Proteinasen: Serine, Cysteine, Asparaginsäure und MMPs. Den Großteil der ECM-Degradierung tragen jedoch die MMPs.

MMPs wiederum können unterteilt werden in 3 Untergruppen: Kollagenasen, Stromelysine und Gelatinasen. Diese Enzyme werden in einer latenten Form als Proenzyme sezerniert und benötigen eine Aktivierung um die ECM aufzulösen. Die Aktivierung erfolgt durch eine proteolytische Spaltung einer Propeptiddomäne am N-termialen Ende des MMP-Moleküls.

Wegen ihrer Fähigkeit, die ECM aufzulösen, spielen MMPs eine wichtige Rolle bei der Tumorprogression, Metastasierung und Angiogenese [Cao, 1998; Chirco, 2006; Liotta, 1991; Reynolds, 1996; Wojtowicz-Praga, 1997].

Die Aufgabe aller 4 TIMPs ist es, die Aktivität der Zielmetalloproteinase zu modulieren bzw. zu reduzieren und dadurch die Auflösung der Basalmembran und ECM durch die MMPs während des Gewebeumbaus zu regulieren. Die Hemmung der MMPs geschieht durch spezifische 1:1- Enzym-Inhibitorkomplexbildung am N-terminale Ende der aktivierten MMPs. Dadurch wird die proteolytische Aktivität dieser Proteasen abgebaut.

TIMP-1 kann mit der 92 kDa Typ IV Prokollagenase (Progelatinase B) einen 1:1 Komplex bilden. Aus der Hemmung der MMP-9 (= Progelatinase B) resultieren die Funktionen von TIMP-1: TIMP-1 spielt eine Schlüsselrolle bei der Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes zwischen dem Auf-und Abbau der ECM in verschiedenen physiologischen Prozessen. Eine Störung der Balance zwischen MMPs und TIMPs und ein daraus folgender beschleunigter Zusammenbruch der ECM können in einer Reihe von pathologischen Prozessen enden. Dazu gehören z.B. Entzündung, chronisch degenerative Erkrankungen und Tumorinvasion,

Metastasierung und Angiogenese [Brew, 2000; Chirco, 2006; Denhardt, 1993; Murphy, 1991; Reynolds, 1996; Verstappen, 2006; Wojtowicz-Praga, 1997].
TIMP-1 ist ein multifunktionelles Protein und wurde erstmalig von Sellers et al [Sellers, 1979] 1979 in Kaninchenknochen isoliert und 1985 von Gasson et al [Gasson, 1985] als erythroid potentiating activity (EPA) identifiziert, da es menschliche Zellen der erythropoetischen Zelllinie stimuliert. Die wachstumsstimulierende Aktivität von TIMP-1 auf verschiedene Zellen (Keratinozyten, Muskelzellen, Fibroblasten [Verstappen, 2006; Hayakawa, 1992; Bertaux, 1991; Akahane, 2004] [Bertaux, 1991; Gomez, 1997; Denhardt, 1993; Hayakawa, 1992; Chesler, 1995; Verstappen, 2006]) ist unabhängig von der Fähigkeit, MMPs zu hemmen und geschieht entweder über einen autokrinen oder parakrinen Mechanismus [Hayakawa, 1992, Chesler, 1995, Gomez, 1997].
Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass TIMP-1 im Tumorgewebe die Apoptose, Zellinvasion und Metastasierung hemmt. [Gomez, 1997; Sørensen, 2007; Brew, 2000; Denhardt, 1993; Hayakawa, 1992; Wojtowicz-Praga, 1997; Chesler, 1995; Liotta, 1991; Würtz, 2005; Verstappen, 2006].
Die Rolle von TIMP-1 bei der Angiogenese wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Zum Einen konnten Cornelius et al. [Cornelius, 1998] zeigen, dass TIMP-1 die Angiogenese stimuliert, jedoch belegt die Mehrheit der Untersuchungen, dass TIMP-1 im experimentellen System eine hemmende Wirkung auf die tumorinduzierte Neovaskularisation ausübt und die endotheliale Zellantwort auf angiogenetische Faktoren blockiert. Die Rolle von TIMP-1 bei der Angiogenese ist somit noch nicht eindeutig geklärt, aber es steht fest, dass TIMP-1 in den Prozess der Angiogenese involviert ist und eine Wirkung auf diese ausübt [Gomez, 1997, Sørensen, 2007, Brew, 2000, Denhardt, 1993, Hayakawa, 1992, Boujrad, 1995, Johnson, 1994, Wojtowicz-Praga, 1997, Akahane, 2004, Chesler, 1995, Sang, 1998].
Außerdem ist TIMP-1 ein Aktivator der Steroidsynthese in den Gonaden bei Frauen und Männern [Boujrad, 1995].

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass tissue inhibitor of metalloproteinases-1 einen wesentlichen Teil zur Aufrechterhaltung der Vollständigkeit und Unversehrtheit der ECM beiträgt. Es besitzt sowohl proteaseinhibitorische Aktivität als auch wachstumsstimulierende Aktivität. Zusammen mit den MMPs spielen TIMPs eine wichtige Rolle bei der Invasion und Progression von Tumoren. [Chambers, 1997].

1.1.3 Die Rolle von TIMP-1 bei der Karzinogenese

1.1.3.1 Karzinogenese

Für den Patienten entwickelt sich ein Karzinom meist in erstaunlich kurzer Zeit, jedoch gibt es zahlreiche Vor- und Zwischenstadien zwischen dem normalen Gewebe, dem manifesten Tumor und der metastasierenden Tumorerkrankung. Deshalb spricht man auch von der Mehrschritt-Theorie der Krebsentstehung. Die klinisch manifeste Tumorerkrankung stellt den letzten Schritt einer chronischen, besonders protrahierten Erkrankung dar (Karzinogenese).
Der maligne Tumor entsteht durch viele Defekte in unterschiedlichen Genen und entwickelt sich aus Vorstufen. Eingeleitet wird der Prozess durch Transformation einer einzigen Zelle (monoklonale Entwicklungstheorie). Unterschiedliche exogene (z.B. ionisierende Strahlen) und endogene (z.B. Verlust einer Base) Faktoren begünstigen und/oder rufen in einzelnen Organzellen irreversible somatische Mutationen hervor. Diese interferieren mit der Wachstumsregulation dieser Zelle und betreffen vor allem das Zellwachstum und Gene, die die zelluläre Aktivität regulieren, also Protoonkogene und Tumorsuppressorgene. Dieser Vorgang wird als Initiation bezeichnet. Wenn weitere nichtmutagene wachstumsstimulierende Substanzen zur klonalen Expansion der initiierten (transformierten) Zellen führen, bezeichnet man dies als Promotion. Treten neue genetische Mutationen auf (sekundäre somatische Mutationen), handelt es sich um Progression. Durch weitere intraklonale Veränderungen und Mutationen entstehen Tumorzellpopulationen, die zu malignem und aggressivem Wachstum und zur Metastasierung fähig sind. Daraus entwickelt sich, eventuell erst nach langer Latenzzeit, ein klinisch und morphologisch fassbarer Tumor.

Die Akkumulation von Genveränderungen in Krebszellen führt zum Verlust des Proliferationsgleichgewichts und das physiologische Verhältnis von Zellproliferation und Apoptose wird gestört. Zu den klassischen Mechanismen, die zu Malignom induzierenden Genveränderungen führen, gehören Mutation, Amplifikation und Translokation. Gene, die solche „genetischen Unfälle“ erleiden, sind u.a. Protoonkogene und Tumorsuppressorgene. Protoonkogene sind Vorstufen von Onkogenen und ihre Genprodukte regulieren unter normalen Umständen das Zellwachstum, d.h. die Proliferation, Mobilität und Differenzierung von Zellen. Onkogene können auf verschiedene Weisen aktiviert werden, nämlich durch (Punkt-)Mutationen, Amplifikationen oder Translokationen. Diese Mechanismen führen zu

einer Überexpression und gesteigerten Funktion des Gens (gain of function), bzw. seines Expressionsprodukts und es resultiert ein unkontrolliertes Wachstum der Zellen. Im Gegensatz dazu haben die Produkte von Tumorsuppressorgenen eine physiologische supprimierende Wirkung auf das Zellwachstum. Durch Verlust ihrer Funktion (loss of function) ist das normale Proliferationsverhalten einer Zelle gestört und es kommt damit zu unkontrolliertem Wachstum der Tumorzellen. Die Abwesenheit von Tumorsuppressorgenen begünstigt eine Neoplasiebildung: Tumorsuppressorgene, z.B. p53, führen bei einem DNA-Schaden dazu, dass Reparatursysteme aktiviert werden und/oder der Zellzyklus gestoppt wird. Bei Zellen, die nicht mehr repariert werden können, leitet p53 die Apoptose ein und verhindert so die Möglichkeit, dass sich eine Zelle mit einem DNA-Schaden weiter teilt. Deshalb erlaubt der Aktivitätsverlust von p53 in einer Zelle die Proliferation von Zellen mit einem DNA-Schaden [Hesketh, 2002; Siegenthaler, 2006; Stevens, 2000; Böcker, 2004].

1.1.3.2 Tumorwachstum

Alle Tumore -ausgenommen In-situ-Tumoren und der Leukämie- setzen sich aus Tumorparenchym, neoplastischen Zellen und Tumorstroma zusammen. Das Tumorstroma besteht aus normalen Blutgefäßen, Bindegewebszellen, extrazellulärer Matrix und infiltrierenden Entzündungszellen. Die Eigenschaften der Tumorzellen sind hauptsächlich für das biologische Verhalten eines Tumors verantwortlich. Die malignen Zellen besitzen die Fähigkeit zur Induktion des Tumorstromas, die aus folgenden Punkten besteht [Müller-Hermelink, 2000; Zöller, 2004; Böcker, 2004]:

1) Blutgefäßneubildung (Angiogenese)

Für das Tumorwachstum ist die Neubildung von tumoreigenen Blutgefäßen eine notwendige Voraussetzung für alle Tumoren, die größer als 1-2 mm^3 sind. Die Stimulation der Angiogenese bei Tumoren erfolgt kontinuierlich und hängt eng mit dem Tumorwachstum an sich zusammen. Sowohl die Wirkung von verschiedenen Wachstumsfaktoren als auch die Hemmstoffe der Angiogenese sind bei der Gefäßneubildung bedeutsam. Die Induktion der Angiogenese wird durch angiogenetische Faktoren ausgelöst, die von Tumorzellen und Wirtszellen freigesetzt werden können. Von den Tumorzellen selbst wird z.B. VEGF gebildet, das selektiv auf Endothelzellen wirkt, wohingegen andere Wachstumsfaktoren auf viele verschiedene Zellen wirken (z.B. bFGF, Angiogenin, TGF, TNF-alpha). Es können auch

durch den Abbau der extrazellulären Matrix während der Tumorinvasion Angiogenesefaktoren, die in inaktiver Form im Gewebe gebunden sind, freigesetzt und dadurch wirksam werden. Durch die erhöhte proteolytische Aktivität im Tumorstroma werden wahrscheinlich auch gleichzeitig Hemmstoffe der Angiogenese in Tumoren aktiviert. Dazu zählt beispielsweise Angiostatin.

2) Aktivierung und Proliferation von Bindegewebszellen

Die Aktivierung von Bindegewebszellen und ihre gesteigerte Proliferation entstehen besonders an der Interphase zwischen invasiven Tumorkomplexen und umgebendem Bindegewebe. Die Wachstumsfaktoren, die auch die Angiogenese bewirken, wirken wachstumsaktivierend und sekretionssteigernd auf Fibroblasten, die sich zu Myofibroblasten umwandeln. Solche fibroblastären Stromareaktionen sind ein Merkmal des invasiven Tumorwachstums. Neben der Proliferation wird eine verstärkte Kollagenneubildung im Tumorstroma induziert.

3) Tumorbedingte Veränderungen der extrazellulären Matrix

Die ECM besteht aus der Basalmembran und dem darunterliegenden interstitiellen Stroma.
Sie stellt ein Netzwerk dar, das dazu dient, Zellen in einem Gewebe zusammenzuhalten. Ihre Struktur erlaubt eine Wanderung der Zellen. Die prinzipiellen Komponenten der ECM sind Kollagene, Hyaluronsäure, Proteoglykane und Glykoproteine. Kollagene stellen die Hauptklasse der unlöslichen fibillären Proteine der ECM dar. Kollagen-Typ-IV bildet ein zweidimensionales Netzwerk und wird von Fibroblasten und vielen Epithelzellen sezerniert [Chirco, 2006].
Der lokale Abbau und die aktive Neubildung des Bindegewebes führen im Bereich der Invasionsfront zu einer charakteristischen Veränderung der extrazellulären Matrix. Die extrazelluläre Wirkung von verschiedenen Proteasen führt zur Auflockerung des dreidimensionalen Gitters des Bindegewebes, was die Invasion und Wanderung epithelialer Zellen erleichtert. Im Bereich der Invasionsfront induzieren maligne epitheliale Tumoren extrazelluläre Matrixbedingungen, die das infiltrative Wachstum erheblich erleichtern.

4) Zelluläre Reaktionen und Begleiterscheinungen durch Entzündungszellen

Makrophagen und T-Lymphozyten gehören zu den tumorinfiltrierenden Entzündungszellen. Makrophagen stellen eine Quelle zahlreicher weiterer Mediatoren und Wachstumsfaktoren

dar, die das Tumorwachstum und die Stromabeschaffenheit beeinflussen und verändern können.

1.1.3.3 Invasion

Das invasive Wachstum von Tumoren kann in drei Schritte unterteilt werden [Underwood, 2000; Petrides, 2000; Zöller, 2004; Böcker, 2004; Liotta, 1986]:
1) Auflösung von Zell-Zell-Kontakten
2) Enzymatische Degradation und Umbau extrazellulärer Gewebematrix
3) Aktive Bewegung der Tumorzellen

1) Auflösung von Zell-Zell-Kontakten:
Die Auflösung von Zell-Zell-Kontakten ist der entscheidende Mechanismus für das Herauslösen einzelner maligner Zellen aus ihrem Zellverband. Möglich wird dies durch die Verminderung oder den Verlust von interzellulären Haftstrukturen. So bilden z.B. Cadherine Zell-Zell-Kontakte aus und sind für die Zelladhäsion mitverantwortlich. In manchen Tumoren fehlt die Expression von E-Cadherin durch Allelverlust und/oder Mutation des E-Cadherin-Gens, was eine mögliche Ursache für die verminderte Zelladhäsion darstellt.

2) Enzymatische Degradation extrazellulärer Matrix
Matrixmetalloproteinasen:
Ein weiterer wichtiger Schritt für die Invasion von Tumorzellen ist die temporäre und reversible Auflösung von extrazellulärer Matrix (z.B. der Basalmembran). Das kann durch Sekretion und Aktivierung von degradierenden Enzymen wie Metalloproteinasen, Serinproteasen, Cysteinproteasen, Heparanasen, Hyaluronidasen und Proteoglykanasen geschehen. Teilweise werden diese Enzyme von den Tumorzellen selbst sezerniert. Die wichtigsten Enzyme sind die Metalloproteinasen, die in 4 Gruppen eingeteilt werden:
-Kollagenasen: Lösen interstitielle Typ-I-, -II-, und –III-Kollagene auf.
-Gelatinasen: Lösen Basalmembrankollagen Typ-IV und Gelatin (denaturiertes Kollagen) auf.
-Stromelysine: Lösen v.a. Kollagen Typ-IV-Kollagen auf.
-Membranständige Metalloproteinasen (MMPs): Vermitteln eine gerichtete Degradation.
Die verschiedenen MMPs hängen nach Art einer Kaskade voneinander ab. Nicht alle Bestandteile werden von einer Zelle gebildet, deshalb ist die MMP-Wirkung ein Ausdruck

von Zell-Zell-Interaktion und –Kooperation. MMPs können durch Inhibitoren gehemmt werden. Diese Inhibitoren (TIMPs) werden von malignen Tumorzellen, aber auch von normalen Zellen produziert. Experimentell lässt sich sogar das invasive Wachstum durch diese Inhibitoren unterdrücken. TIMPs hemmen sowohl inaktive (latente) als auch aktivierte MMPs und verhindern auf diese Weise die Degradation der extrazellulären Matrix. Deshalb werden TIMPs auch als Suppressorproteine der Invasion und Metastasierung bezeichnet. Der Netto-Effekt wird von dem Verhältnis zwischen MMPs und ihren Inhibitoren bestimmt.

MMPs nehmen eine zentrale Rolle in der Degradierung der extrazellulären Matrix ein [Zucker, 2004]. So besteht eine direkte Korrelation zwischen einer erhöhten Expression der MMPs und der Invasivität von Tumoren. Außerdem sind MMPs auch an der Metastasierung beteiligt. Allerdings sind MMPs nicht tumorspezifisch, sondern werden auch von nichttransformierten Zellen gebildet und sezerniert. Hier spielen sie vor allem beim Gewebsersatz eine Rolle. Die Hauptquelle der meisten MMPs sind die Fibroblasten.

Eine Untergruppe der MMP-Genfamilie sind die Gelatinasen A und B, die hauptsächlich denaturiertes Kollagen degradieren. Im Unterschied zu anderen MMPs können sie als latente Proenzyme mit den endogenen Inhibitoren der MMPs, den TIMPs, interagieren.
Die Progelatinasen A und B können als Komplexe mit ihren endogenen Inhibitoren TIMP-1 und TIMP-2 vorliegen.

Regulation der proteolytischen Enzyme:

In bestimmten Zellen ist unter definierten Bedingungen die Matrixdegeneration und Migration durch Gewebsbarrieren eine physiologische Funktion. Durch das Zusammenspiel der lytischen Enzyme und ihrer endogenen Inhibitoren ergibt die Ablösung von Elementen der extrazellulären Matrix einen zeitlich und räumlich streng kontrollierten Prozess. Jedoch stellt die anhaltende Proteolyse der extrazellulären Matrix durch Tumorzellen ein Zeichen der Invasivität dar.
Von besonderem Interesse sind die Mechanismen der Aktivierung von MMPs. Die meisten lytischen Enzyme werden in inaktiver Form als sogenannte Zymogene (=Proenzyme) sezerniert und müssen im extrazellulären Milieu durch andere Enzyme aktiviert werden. Dieser Aktivierungsprozess läuft ähnlich wie die Gerinnungskaskade ab und stellt einen wichtigen Kontrollpunkt in der Entwicklung des invasiven Phänotyps dar. Lytische Enzyme

sind sensitiv für natürlicherweise vorkommende Inhibitoren. Die Inhibitoren wirken der Tumorprogression entgegen und werden deshalb als suppressiv charakterisiert.
Zu den Inhibitoren, die am besten beschrieben wurden, gehören TIMP-1 und TIMP-2 (zu TIMP-1 siehe 1.1.1 und 1.1.2).

3. Aktive Lokomotion der Tumorzellen mit Invasion des Gewebes
Die aktive Bewegung der Tumorzellen mit Invasion des Gewebes stellt den letzten Schritt dar. Darunter versteht man die aktive amöboide Fortbewegung der Tumorzellen in die enzymatisch eröffneten Geweberäume.

1.2 Übersicht über die verschiedenen Tumormarker

1.2.1 Carcinoembryonales Antigen (CEA)

Das Carcinoembryonale Antigen (CEA) wurde erstmals 1965 von Gold und Freedman beschrieben [Gold, 1964] und galt anfangs als ein Marker für Kolonkarzinome. CEA wurde als ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 200 000 Dalton und einem Kohlenhydratanteil von 60% charakterisiert. In bisherigen Untersuchungen konnten 6 Epitope beim CEA nachgewiesen werden. CEA wird während der Embryonal-und Fetalzeit produziert. Da aber nach der Geburt die CEA-Bildung reprimiert wird, sind beim gesunden Erwachsenen kaum messbare Serumwerte vorhanden. In kleinen Mengen ist CEA aber auch beim gesunden Erwachsenen im Darm-, Pankreas- und Lebergewebe nachweisbar. Erst wenn bestimmte Tumorarten, z.B. das kolorektale Adenokarzinom, entstehen, die die Fähigkeit besitzen, in den Tumorzellen die Repression von CEA aufzuheben, steigt der Serum-CEA-Wert an.

Der Referenzbereich von CEA ist methodenabhängig und liegt zwischen 2.5 und 5 ng/ml. Für die diagnostische Spezifität des CEA ist wichtig zu wissen, dass sowohl Raucher und ältere Patienten höhere CEA-Werte aufweisen. Außerdem finden sich auch leichte bis mäßige CEA-Erhöhungen bei 20-50% der benignen Erkrankungen. Dazu gehören entzündliche Erkrankungen der Leber (v.a. Leberzirrhose aufgrund von Alkoholabusus), Pankreatitiden, entzündliche gastrointestinale Erkrankungen (Colitis ulcerosa, Divertikulitis) und entzündliche Lungenerkrankungen (z.B. Pneumonie). Hier liegen die CEA-Werte meistens im niedrig-pathologischen Bereich und überschreiten selten 10ng/ml. (Teilweise normalisieren sich die CEA-Werte nach Besserung der Erkrankung oder sie bleiben meist im niedrig-pathologischen Bereich). Bleiben die gemessen CEA-Werte im Serum dauerhaft erhöht, liegt die Vermutung nahe, dass es sich um eine Karzinomerkrankung handelt. Bei unbehandelten Tumorerkrankungen steigen die CEA-Werte jedoch anfangs exponentiell, später dann kontinuierlich an. Je nachdem wie weit der Tumor fortgeschritten ist, erhöht sich die CEA-Konzentration. Unter allen Karzinomen ist die diagnostische Sensitivität bei kolorketalen Karzinomen und medullären Schilddrüsenkarzinomen am höchsten.

Bei Magen-, Pankreas-, Bronchial-, Ovarial- und Zervixkarzinomen sind die CEA-Konzentrationen nur im fortgeschrittenen Stadium erhöht.

CEA wird hauptsächlich in der Therapieüberwachung vor allem beim kolorektalen Karzinom, aber auch beim Magen-, Mamma- und Bronchialkarzinom eingesetzt.

Da sich CEA in der Verlaufsbeurteilung von kolorektalen Karzinomen und den bereits erwähnten anderen malignen Tumoren sehr gut bewährt hat und sich CEA als Universalmarker für Adenokarzinome erwiesen hat, muss sich jeder neue Tumormarker am CEA messen lassen [Duffy, 2001; Fateh-Moghadam, 1993; Nollau, 2005].

1.2.2 Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9)

Das Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9) ist ein Gykolipid und besitzt ein Molekulargewicht von 10.000 Dalton. Als Bestandteil vieler Schleimhautzellen kommt es im fetalen Epithel von Magen, Darm und Pankreas vor, beim Erwachsenen nur in kleinen Mengen im Pankreas, der Leber und der Lunge. CA 19-9 wird nur über die Galle ausgeschieden. Deshalb führen benigne Erkrankungen, die mit einer Cholestase einhergehen, wie Cholezystitis, Cholangitis, Leberzirrhose, Mukoviszidose und massive Leberzellnekrose zu erhöhten CA 19-9-Werten, die oberhalb der Referenzbereichsgrenze von >37 U/ml liegen und können bis zu 500 U/ml erreichen. Steigen die CA-19-9-Konzentrationen allerdings kontinuierlich an und es gibt keine oder nur gleichbleibende Entzündungs-oder Cholestasezeichen, besteht der hochgradige Verdacht auf ein Pankreas-Karzinom. Wenn die CA 19-9-Konzentration im Serum über 10.000 U/ml beträgt, ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, dass das Karzinom Fernmetastasen gebildet hat. CA 19-9 hat die höchste diagnostische Sensitivität und Spezifität in der differentialdiagnostischen Abklärung des Pankreaskarzinoms gegenüber anderen gastrointestinalen Tumoren. Beim Pankreaskarzinom besteht eine Korrelation zwischen Höhe und Inzidenz pathologischer CA 19-9-Werte zur Tumorausdehnung. Die Bedeutung der CA 19-9-Bestimmung liegt in der Verlaufsbeurteilung des Pankreaskarzinoms, des hepatobiliären Karzinoms und des Magenkarzinoms. CA 19-9 ist der Marker der ersten Wahl beim Pankreaskarzinom [Fateh-Moghadam, 1993; Lamerz, 2005].

1.2.3 Cancer Antigen 72-4 (CA 72-4)

Im Serum zirkuliert das muzinähnliche tumorassoziierte Glykoprotein TAG 72 mit einem Molekulargewicht von 400.000 Dalton, welches beim CA-72-4-Test von zwei monoklonalen Antikörpern erkannt wird: zum einen das wandständige cc 49, das gegen hochgereinigtes TAG 72 gerichtet ist und zum anderen der 125-J-markierte Antikörper 72-3, der gegen eine Fraktion metastatischer Brustkarzinomzellen erzeugt wurde.
Das TAG 72 konnte auf Adenokarzinomen des Kolons und Magens und beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzionom nachgewiesen werden. Beim gesunden Erwachsenen ist es so gut wie nicht zu finden.
Die obere Referenzbereichsgrenze von CA 72-4 liegt zwischen 2.5 und 4.0 U/ml.
Erhöhte CA 72-4-Serumwerte treten bei Patienten mit folgenden benignen Erkrankungen auf: Pankreatitis, Leberzirrhose, Lungenerkrankungen, rheumatische Erkrankungen und benigne gynäkologische und gastrointestinale Erkrankungen. Insgesamt ist die hohe diagnostische Spezifität von CA 72-4 im Vergleich zu anderen Tumormarkern gegenüber benignen Erkrankungen hervorzuheben. So können bei Patienten mit Magenkarzinom hohe Serumkonzentrationen von CA 72-4 gemessen werden, bei benignen oder entzündlichen Erkrankungen findet man nur selten erhöhte Werte.
Die Hauptindikation für CA 72-4 ist die Therapie- und Verlaufskontrolle des Magenkarzinoms als Erstmarker in Verbindung mit einem zweiten Marker (CEA oder CA 19-9) [Fateh-Moghadam, 1993; Lamerz, 2005].

1.2.4 Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3)

Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3) ist ein im Serum zirkulierendes Muzin-Glykoprotein, dessen Molekulargewicht 300.000 Dalton entspricht. Es hat eine hohe Sensitivität bei Patientinnen mit Mammakarzinom.
Der Referenzbereich bei Gesunden (Nicht-Schwangeren) reicht bis 28 U/ml, Frauen, die im dritten Trimenon schwanger sind, haben mäßig erhöhte CA-15-3-Werte im Serum bis ca. 50 U/ml. Es finden sich auch erhöhte CA 15-3-Werte bei Patienten mit verschiedenen benignen Erkrankungen, z.B. bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, HIV-Infektion, Rheumaerkrankungen und benignen Mammaerkrankungen. Trotzdem ist die Spezifität von

CA 15-3 gegenüber benignen Mamma- und gastrointestinalen Erkrankungen verhältnismäßig gut. Nur wenn die Patienten unter einer Leberzirrhose leiden, findet man auch CA 15-3-Konzentrationen bis 50 U/ml.
Erhöhte CA-15-3-Konzentrationen finden sich außerdem in fortgeschrittenen Stadien beim Ovarial-, Zervix- und Endometriumkarzinom.

CA 15-3 ist sehr gut für die Verlaufskontrolle des metastasierten Mammakarzinoms geeignet und ist ein unabhängiger prognostischer Indikator beim Mammakarzinom. Die Sensitivität des Tumormarkers CA 15-3 korreliert mit der Tumormasse und dem Tumorstadium [Fateh-Moghadam, 1993; Lamerz, 2005].

1.2.5 Cancer Antigen 125 (CA 125)

Das Cancer Antigen 125 (CA 125) ist ein Differenzierungsantigen, das im Fetalgewebe von Zölomepithelderivaten vorkommt und in serösen Ovarialkarzinom-Zelllinien und in Gewebeschnitten von serösen Adenokarzinomen, nicht aber in muzinösen Ovarialkarzinomen, gefunden wird. Das Molekulargewicht von CA 125 beträgt 200.000 Dalton.
Die obere Referenzbereichsgrenze beträgt 35 U/ml, um jedoch eine höhere Spezifität zu erreichen, wird der Grenzwert bei 65 U/ml angesetzt.
CA 125 ist auch im Serum von Patienten mit verschiedenen benignen Erkrankungen erhöht. Dazu zählen akute Adnexitis, externe Endometriose, Peritonitis, Pankreatitis, Cholelithiasis, akute und chronisch-aktive Hepatitis, Leberzirrhose, Autoimmunerkrankungen und andere benigne gastrointestinale Erkrankungen. Auch bei gastrointestinalen Karzinomen, Bronchialkarzinomen und beim Mammakarzinom ist CA 125 erhöht. Es eignet sich auch als Zweitmarker beim Pankreaskarzinom.
Die absolute Indikation zur Bestimmung von CA 125 ist beim Verdacht auf Ovarialkarzinom und zur Therapie- und Verlaufskontrolle bei Patientinnen mit serösem Ovarialkarzinom gegeben. Die im Serum gemessenen CA 125-Werte sind vom Stadium und vom histologischen Typ des Karzinoms abhängig [Fateh-Moghadam, 1993; Lamerz, 2005].

1.2.6 Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC)

Das Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC) wurde erstmals aus den Lebermetastasen eines Plattenepithelkarzinoms der Zervix uteri isoliert. Es handelt sich dabei um ein Glykoprotein mit einem Kohlenhydratanteil von 0,6% und einem Molekulargewicht von ca. 42.000 Dalton. Die obere Referenzbereichsgrenze des SCC wurde bei 2,0 ng/ml festgelegt.
Die SCC-Werte steigen bei gutartigen Erkrankungen wie Niereninsuffizienz, hepatobiliären Krankheiten und benignen gynäkologischen, HNO-, Lungen- und Hauterkrankungen (Psoriasis) bis auf maximal 10 ng/ml an. Besondere Vorsicht ist im Umgang mit den Proben geboten. Durch Kontamination der Probe mit Hautspuren oder Speichel werden falsch positive Ergebnisse verursacht, da diese einen hohen SCC-Anteil besitzen.
Bei den Karzinomen hat das SCC beim primären Plattenepithelkarzinom der Zervix uteri die höchsten Inzidenzraten. Seine Indikation hat SCC in der Therapie- und Verlaufskontrolle bei Plattenepithelkarzinomen von Zervix, Lunge, Ösophagus, Analkanal- und Kopf-Nacken-Karzinomen.

Bei Plattenepithelkarzinomen der Zervix uteri und bei Karzinomen im HNO-Bereich hat das SCC seine Hauptindikation in der Therapieeffizienzkontrolle und Verlaufsbeobachtung [Fateh-Moghadam, 1993; Lamerz, 2005].

1.2.7 Cytokeratin-19-Fragment (CYFRA 21-1)

Cytokeratine sind Stützproteine der Zelle, die zum Zytoskelett der Zelle beitragen. Inzwischen sind 20 von ihnen mit Hilfe monoklonaler Antikörper gut charakterisiert. Die Fragmente der Cytokeratine sind, im Gegensatz zu den Cytokeratinen selbst, im Serum löslich. Im Jahr 1992 wurde der Tumormarker-Test CYFRA 21-1 entwickelt. Dieser Test misst mittels zweier spezifischer monoklonaler Antikörper (Ks 19-1 und BM 21-1) ein Fragment des Cytokeratins 19, das ein Molekulargewicht von 30.000 Dalton besitzt. Der Grenzwert gegenüber Gesunden liegt bei 2.3 ng/ml, der von Patienten mit benignen Lungenerkrankungen bei 3,3 ng/ml. Es sollte eine Kontamination der Probe mit Speichel vermieden werden, da sonst deutlich höhere Werte gemessen werden. CYFRA 21-1 besitzt eine gute Spezifität gegenüber benignen Lungenerkrankungen. Bei ausgeprägten gutartigen Lebererkrankungen sowie Niereninsuffizienz findet man leicht erhöhte CYFRA-21-1-Werte

bis 10 ng/ml. Das Einsatzgebiet von CYFRA 21-1 ist besonders der Verdacht auf ein Lungenkarzinom und die Therapieeffizienzkontrolle und Nachsorge nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome (NSCLC), besonders beim Plattenepithelkarzinom der Lunge . [Fateh-Moghadam, 1993; Stieber, 2005]

1.2.8 Alpha-Fetoprotein (AFP)

Das Alpha-Fetoprotein (AFP) ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 70.000 Dalton. Es wird physiologischerweise im Dottersack, in der fetalen Leber und im fetalen Gastrointestinaltrakt gebildet. AFP ist ab der 4. Schwangerschaftswoche im fetalen Blut nachweisbar, in der 12. bis 16. Woche werden die höchsten Werte erreicht. Anschließend fällt es bis zur Geburt allmählich wieder ab. Der Referenzbereich ist für Kinder ab dem ersten Lebensjahr mit dem der Erwachsenen gleich zusetzen und wurde bei <15 ng/ml festgelegt. Das AFP ist plazentagängig und kann deshalb im mütterlichen Serum in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche nachgewiesen werden. Erhöhte AFP-Konzentrationen im mütterlichen Serum kommen bei Neuralrohrdefekten vor, ein deutlich erniedrigter AFP-Wert nach der zehnten Schwangerschaftswoche gibt einen Hinweis auf das Down-Syndrom. Patienten mit einer Leberzirrhose zeigen oft niedrig-pathologische, im Verlauf konstante AFP-Erhöhungen um 500 ng/ml. Bei akuter Virushepatitis steigen die AFP-Werte auch an, fallen jedoch nach dem Ausheilen der Krankheit wieder ab. Es besteht eine absolute Indikation zur AFP-Bestimmung bei Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom, bei Keimzelltumoren und bei Patienten, die sich in der Nachsorge (postoperativ bzw. unter oder nach Radio- und Chemotherapie) von Keimzelltumoren oder primärem Leberzellkarzinom befinden. Wegen seiner hohen Sensitivität kann AFP auch zur Früherkennung eines Leberzellkarzinoms bei Risikogruppen (also bei Patienten mit Leberzirrhose, chronischen Hepatitiden oder Alpha-1-Antitrypsin-Mangel) genutzt werden. AFP korreliert nicht mit der Tumorgröße oder dem Stadium vom hepatozellulären Karzinom [Fateh-Moghadam, 1993; Lamerz, 2005].

1.3 Fragestellung

Ziel der Arbeit ist es, im Rahmen einer retrospektiven Analyse folgende Fragen hinsichtlich des Stellenwertes des Tumormarkers tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) zu beantworten:

1) Wie deutlich wird der Biomarker TIMP-1 von den verschiedenen Karzinomen (kolorektales, Magen-, Leber-, Pankreas-, Zervix-, Ovarial-, Mamma- und Lungenkarzinom) und den zugeordneten benignen Erkrankungen freigesetzt?

2) Wie stellt sich TIMP-1 im Vergleich zu den bereits etablierten Tumormarkern, die den Karzinomerkrankungen zugeordnet werden, dar?

3) Inwieweit steigert die Kombination von TIMP-1 mit den bereits etablierten Tumormarkern deren Aussagekraft?

2 MATERIAL UND METHODE

2.1 Überblick Studienpopulation/Ein- und Ausschlusskriterien

In das Studienkollektiv wurden Personen aufgenommen, die sich in den Jahren 2003-2007 im Klinikum Großhadern mit einer gynäkologischen, gastroenterologischen oder pulmonologischen benignen oder malignen Erkrankung vorstellten. Von diesen Patientinnen und Patienten war eine Restprobe der präoperativ gewonnen und bei -80° tiefgefrorenen Serum- und EDTA-Plasmaprobe vorhanden.
Die Patienten mit der Erstdiagnose einer benignen oder malignen Erkrankung hatten noch keine Therapie erhalten. Es wurden alle Patienten mit einem Zweittumor ausgeschlossen.

2.2 Probengewinnung und –lagerung

2.2.1 Plasmagewinnung für TIMP-1

Alle EDTA-Plasmaproben wurden am Blutabnahmetag tief gefroren. Die Blutproben erreichten die Klinische Chemie zwischen 8.00h und 13h. Sie wurden bei 3000 rpm für 10 min. zentrifugiert und anschließend abgefüllt. Ab 15h wurde mit dem Tieffrieren der Proben bei -80°C begonnen. Zur Bestimmung von TIMP-1-Konzentration im Plasma wurden die Proben aufgetaut und gemessen.
Aufgrund der Abhängigkeit der TIMP-1-Konzentrationen von der prä- und perianalytischen Handhabung und Lagerung [Alby, 2002; Dresse, 2008; Holten-Andersen, 2003; Imafuku, 2002; Jung, 2007; Lein, 1997; Lomholt, 2007], wurde ein standardisiertes Vorgehen der Probenverwertung sichergestellt.
Da Studien belegen, dass TIMP-1 beim Koagulationsprozess von Leukozyten und Thrombozyten freigesetzt wird und somit die TIMP-1-Serumkonzentrationen über den TIMP-1-Plasmakonzentrationen liegen [Alby, 2002; Holten-Andersen, 2003; Jung, 2007; Lein, 1997], wurden in der vorliegenden Studie für die Bestimmung von TIMP-1 ausschließlich Plasmaproben verwendet.

2.2.2 Serumgewinnung für die weiteren Biomarker

Die anderen Biomarker (CEA, CA 19-9, CA 72-2, CA 15-3, CA 125, SCC, CYFRA 21-1, AFP) wurden direkt nach Zentrifugation (10 min bei 3000 rpm) bzw. nach Eintreffen des Serums im Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern gemessen. Die Restproben wurden bei -80°C tief gefroren und aufbewahrt. Lediglich bei einem kleinen Teil der Proben, soweit die Werte der Tumormarker noch nicht vorhanden waren, wurden die Marker standardmäßig bei den tief gefrorenen Restproben nachbestimmt.

2.3 Allgemeine Tumorklassifikationen

Die pTNM-Klassifikation (pathologische Klassifikation) der Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) dient der Erfassung der anatomischen Ausbreitung eines Tumorleidens.
Das System der pTNM-Klassifikation berücksichtigt die Parameter Tumorinfiltrationstiefe (T), Lymphknotenstatus (N) und Fernmetastasierung (M) getrennt und ermöglicht somit genauere Angaben zum Primärtumor.
1932 beschrieb Dukes zum ersten Mal ein System zur Einteilung der kolorektalen Karzinome [Dukes, 1932], heute ist dies jedoch nicht mehr gebräuchlich und die TNM-Klassifikation allgemein gültig. Die Dukes-Klassifikation kann jedoch mit der Einteilung nach UICC korreliert werden [Lehnert, 1999].
Für die Klassifikationen der kolorektalen-, Magen-, Leber-, Pankreas- und Mammakarzinomerkrankungen wird auf [UICC, 2002] verwiesen.

Beim Ovarial- und Zervixkarzinom wird neben der TNM-Klassifikation auch das FIGO-System (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) verwendet, auf welches wir uns in der vorliegenden Arbeit beschränken. Die FIGO-Stadien basieren im Gegensatz zur pTNM-Klassifikation auf chirurgischem Staging.

2.4 Histologische Klassifikation der Lungenkarzinome

Bei den Lungentumoren unterscheidet man die vier häufigsten histologischen Typen [Müller, 2004; Bühling, 2004]:

1. Plattenepithelkarzinome
2. Adenokarzinome
3. Kleinzellige Karzinome
4. Großzellige Karzinome

Bei 45% aller Lungenkarzinome handelt es sich um Adenokarzinome, 35% sind Plattenepithelkarzinome, der Rest kleinzellige Karzinome (20%). In den letzten Jahren konnten elektronenoptische und immunhistochemische Untersuchungen nachweisen, dass die als großzellige Karzinome klassifizierten Tumoren in der Regel Varianten von Adenokarzinomen, Plattenpithelkarzinomen oder Kombinationstumoren sind.

Plattenepithelkarzinom:
Über den Weg einer Plattenepithelmetaplasie kann es im Rahmen einer chronischen Bronchitis zur Karzinomentwicklung kommen.

Adenokarzinom:
Dieser Tumor entsteht über eine Dysplasie schleimbildender Zellen des Bronchialsystems. Das Adenokarzinom ist lange Zeit symptomlos und wird deshalb im Regelfall erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium entdeckt. Ausgedehnte zentrale Vernarbungen sind charakteristisch für dieses Krankheitsbild.

Kleinzelliges Karzinom:
Dieser aggressive Tumor geht von den neuroendokrinen Zellen des Bronchialsystems aus und produziert daher manchmal autonome Hormone (z.B. ACTH, ADH), was zu paraneoplastischen Syndromen führt. In vorliegender Studie wurden jedoch keine Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom untersucht, da die Anzahl dieser Patienten zu gering war.

2.5 Studienpopulation

Die folgende Tabelle (Tab.1) gibt einen Überblick über die Studienpopulation.

Diagnosegruppe	**Fallzahl n**	**Diagnosegruppe**	**Fallzahl n**
Gesunde	339		
Benigne Darmerkrankungen (gesamt)	151	Kolorektales Karzinom	100
+ kolorektale Adenome	124	+ Kolon- oder Sigmakarzinom	59
+ sonstige	27	+ Rektumkarzinom	41
Benigne gastrointestinale Erkrankungen	34	Andere gastrointestinale Karzinome (gesamt)	115
		+ Magenkarzinom	47
		+ Leberkarzinom	22
		+ Pankreaskarzinom	46
Benigne gynäkologische Erkrankungen	35	Zervixkarzinom	47
		Ovarialkarzinom	35
Benigne Mammaerkrankungen	47	Mammakarzinom	55
Benigne Lungenerkrankungen	24	Lungenkarzinom	45

Tabelle 1: Übersicht über die Studienpopulation.

2.5.1 Gesunde: Gruppe 1 (alle): Geschlecht, Alter

In der Gruppe der gesunden Personen werden 196 Frauen und 143 Männer untersucht. Der Altersdurchschnitt der Frauen beträgt 44,1 Jahre, der der Männer 49,9 Jahre (siehe Tabelle 2).

	Mittelwert [Jahre]	**Bereich [Jahre]**	**Median [Jahre]**
339 Gesunde	46,5	21,0-77,0	50,0
196 Frauen (57,8%)	44,1	21,0-72,0	46,0
143 Männer (42,2%)	49,9	21,0-77,0	52,0

Tabelle 2: Altersverteilung aller 339 gesunden Personen.

2.5.2 Gesunde: Gruppe 2 (Screeningkollektiv): Geschlecht, Alter

Diese Gruppe aus 128 gesunden Personen ist ein Ausschnitt aller gesunden Personen (Gruppe 1). Bei der Auswertung von TIMP-1-Konzentrationen bei allen Gesunden (Gruppe1) wurde festgestellt, dass TIMP-1 vom Alter abhängig ist (siehe Ergebnisteil 3.1.1.1 TIMP-1 bei allen gesunden (Gruppe1)). Gruppe 2 beinhaltet gesunde Menschen, die an einer Screeninguntersuchung für kolorektales Karzinom teilgenommen haben. Es befinden sich 57 Frauen, deren Altersdurchschnitt 58,9 Jahre beträgt, und 71 Männer mit einem Altersdurchschnitt von 59,5 Jahren in dieser Untergruppe (Tabelle 3).

Die Vergleichsgruppe der Patienten mit kolorektalem Karzinom, anderen gastrointestinalen und Lungenkarzinomen ist von den gesunden Menschen die Gruppe 2.

	Mittelwert [Jahre]	**Bereich [Jahre]**	**Median [Jahre]**
128 Gesunde	59,2	50,0-77,0	58,0
57 Frauen (44,5%)	58,9	50,0-70,0	58,0
71 Männer (55,5%)	59,5	50,0-77,0	58,0

Tabelle 3: Altersverteilung der 128 gesunden Personen in Gruppe 2.

2.5.3 Gesunde Frauen

Bei den gynäkologischen Karzinompatientinnen (Cervix-, Ovarial- und Mammakarzinom) dienen als Vergleichsgruppe nur Frauen.

Für die Kontrollgruppe von Patientinnen mit einem Cervixkarzinom dienen die Frauen aus der Gruppe1 (alle Gesunde), da in dieser Gruppe sowohl jüngere als auch ältere Frauen mit eingeschlossen sind. Da das Cervixkarzinom häufig bei jungen Frauen diagnostiziert wird, ist es wichtig, dass in der Kontrollgruppe auch junge gesunde Frauen vorhanden sind. Es wurde bei allen gesunden Frauen aus Gruppe 1 TIMP-1 gemessen, jedoch lag der SCC-Wert nur bei 136 Frauen vor.

Da das Ovarialkarzinom überwiegend bei älteren Frauen diagnostiziert wird, besteht die Kontrollgruppe von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom aus Frauen, die ≥ 50 Jahren sind, also aus den Frauen, die in der Gruppe 2 (Screeningkollektiv) der Gesunden sind. Das gleiche trifft für die Kontrollgruppe der Patientinnen mit Mammakarzinom zu.
Die Studie besteht aus mehreren verschiedenen Kollektiven, die im Folgenden einzeln beschrieben werden.

2.5.4 Patienten mit benignen Erkrankungen: Alter, Geschlecht, Diagnosen

Das Kollektiv der Patienten mit benignen Erkrankungen setzt sich aus insgesamt 291 Personen zusammen (169 Frauen und 122 Männer), die wieder in Subkollektive unterteilt wurden. Das Alter dieser Patienten reicht von 14,0 bis 86,0 Jahren, der Mittelwert beträgt 55,5 Jahre und der Median 57,0 Jahre.

Im ersten Subkollektiv sind 151 Patienten mit gutartigen Darmerkrankungen und dieses dient als Kontrollkollektiv für Patienten mit kolorektalem Karzinom. In diese Gruppe sind Patienten mit Analbluntung (Hämorrhoiden), Divertikulitis, Colitis, Appendicitis, Sigmadivertikulose, M. Crohn, Colitis Ulcerosa, Ileus und Rektum-und Kolonadenome und sonstige benigne Darmerkrankungen eingeschlossen. 53 (35,1%) von den 151 Patienten sind Frauen, 98 (64,9%) sind Männer.

Andere benigne Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts hatten 34 Patienten, welche das Kontrollkollektiv der Patienten mit Magen-, Leber- und Pankreaskarzinomen ist. Diese Patienten litten unter folgenden chronischen und entzündlichen Erkrankungen: Leberzirrhose, Fokal noduläre Hyperplasie, Leberechinokokkus, Leberrundherd, Leber-, Pankreas-, Ösophaguszyste, Pankreasadenom, Pankreatitis, Gastritis, Cholangitis, Cholezystitis, Cholelithiasis, akutes Abdomen und sonstige Erkrankungen. In dieser Gruppe sind 21 (61,8) Frauen, 13 (38,2%) Männer.

Um Patientinnen mit einem Zervix- oder Ovarialkarzinom mit Patientinnen mit gutartigen gynäkologischen Erkrankungen zu vergleichen, dienen 35 Patientinnen, die unter einer/m Ovarialzyste, Polyp des Endometriums, Uterus myomatosus (oder sonstigen begnigen gynäkologischen Erkrankungen) litten.
Die Vergleichsgruppe für Patientinnen mit Mammakarzinom setzt sich aus 47 Patientinnen mit Mastopathie oder anderen benignen Erkrankungen der Mamma zusammen.
Als Kontrolle für Patienten mit Lungenkarzinom dienen 24 Patienten mit gutartigen Erkrankungen der Atemwege. 13 (54,2%) sind davon Frauen, 11 (45,8%) sind Männer. Zu den Krankheiten zählen ein/e Trachealstenose, Sarkoidose, Emphysem, Pneumothorax, Aspergillom, Lungenzyste, Hamartom, chronisch karnifizierende Pneumonie, Bronchitis, Alveolitis, Pleura-Empyem, Lungenemphysem, Lungenfibrose, Lungengerüsterkrankung und sonstige benigne Lungenerkrankungen (benigne Lu-Erkr., Lu-Rundherd).

Einen Überblick über die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit benignen Erkrankungen in den Subkollektiven gibt Tabelle 4 wieder.

Diagnosegruppe		Mittelwert [Jahre]	Bereich [Jahre]	Median [Jahre]	Frauen	
					Männer	
					n	%
Benigne (gesamt)	Darmerkrankungen	60,5	22,0-86,0	62,0	53	35,1
					98	64,9
	+ kolorektale Adenome	61,2	41,0-84,0	62,0	42	33,9
					82	66,1
	+ sonstige	57,4	22,0-86,0	61,0	11	40,7
					16	59,3
Benigne Erkrankungen	gastrointestinale	53,7	29,0-74,0	55,0	21	61,8
					13	38,2
Benigne Erkrankungen	gynäkologische	46,5	26,0-73,0	46,0	35	100
Benigne Mammaerkrankungen		48,7	14,0-72,0	50,0	47	100
Benigne Lungenerkrankungen		53,1	27,0-81,0	55,0	13	54,2
					11	45,8

Tabelle 4: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten in den Subkollektiven mit benignen Erkrankungen.

2.5.5 Patienten mit Karzinomerkrankung: Alter, Geschlecht, Diagnosen, TNM

Das Kollektiv der Patienten mit der Erstdiagnose eines Karzinoms besteht aus insgesamt 397 Personen (241 Frauen und 156 Männer). Das mittlere Alter der Patienten bei Diagnosestellung beträgt 61,8 Jahre, wobei der jüngste Patient 23 und der älteste Patient 90 Jahre alt ist. Der Median beträgt 63,0 Jahre. Die Alters- und Geschlechtsverteilung der einzelnen Subkollektive wird in Tabelle 5 gezeigt.

Diagnosegruppe	Mittelwert [Jahre]	Bereich [Jahre]	Median [Jahre]	Frauen / Männer	
				n	%
Kolorektales Karzinom (gesamt)	64,6	43,0-87,0	65,0	40	40
				60	60
+ Kolon- oder Sigmakarzinom	65,4	43,0-85,0	66,0	27	45,8
				32	54,2
+ Rektumkarzinom	63,5	43,0-87,0	63,0	13	31,7
				28	68,3
Andere gastrointestinale Karzinome (gesamt)	66,2	36,0-90,0	67,0	51	44,4
				64	55,7
+ Magenkarzinom	66,0	39,0-90,0	68,0	22	46,8
				25	53,2
+ Leberkarzinom	66,3	51,0-80,0	66,5	7	31,8
				15	68,2
+ Pankreaskarzinom	66,3	36,0-84,0	66,0	22	47,8
				24	52,2
Zervixkarzinom	47,0	24,0-86,0	43,0	47	100
Ovarialkarzinom	60,9	23,0-90,0	64,0	35	100
Mammakarzinom	59,5	31,0-80,0	61,0	55	100
Lungenkarzinom	63,2	38,0-83,0	65,0	13	28,9
				32	71,1

Tabelle 5: Alters- und Geschlechtsverteilung der Subkollektive der Karzinompatienten.

Von den 100 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom sind 40% Frauen und 60% Männer. Davon haben 59 Patienten die Diagnose eines Kolon-oder Sigmakarzinoms erhalten (27 (45,8%) Frauen, 32 (54,2%) Männer). Unter einem Rektumkarzinom leiden 21 Patienten (11 (52,4%) Frauen, 10 (47,6%) Männer).

	Kolorektales Karzinom n	**Kolon- und Sigmakarzinom n**	**Rektumkarzinom n**
T			
T1	10	6	4
T2	15	7	8
T3	47	32	15
T4	10	7	3
N			
N0	47	32	15
N1	18	12	6
N2	15	9	6
M			
M0	48	31	17
M1	28	16	12
UICC- Stadium			
I	17	12	5
II	15	12	3
III	14	8	6
IV	28	16	12

Tabelle 6: TNM-Klassifikation der Patienten mit kolorektalem Karzinom (bei 18 Patienten keine Angabe der Tumorgröße, bei 20 Patienten keine Angabe des Lymphknotenstatus, bei 24 Patienten keine Angabe der Metastasen, bei 26 Patienten keine Angabe des Stadiums), Kolon-/Sigmakarzinom (bei 7 Patienten keine Angabe der Tumorgröße, bei 6 Patienten keine Angabe des Lymphknotenstatus, bei 12 Patienten keine Angabe der Metastasen, bei 11 Patienten keine Angabe des Stadiums) und Rektumkarzinom (bei 11 Patienten keine Angabe der Tumorgröße, bei 14 Patienten keine Angabe des Lymphknotenstatus, bei 12 Patienten keine Angabe der Metastasen, bei 15 Patienten keine Angabe des Stadiums).

Die 151 Patienten mit Erstdiagnose eines Magen-, Pankreas- oder Leberkarzinoms setzen sich aus 51 Frauen (44,4%) und 64 (55,6%) Männern zusammen. Davon haben 22 (46,8%) Frauen und 25 (53,2%) Männer ein Magenkarzinom. 22 (47,8%) Frauen und 24 (52,2%) Männer haben ein Pankreaskarzinom, und unter einem Leberkarzinom leiden 7 (31,8%) Frauen und 15 (68,2%) Männer.

Magenkarzinom	**n**
T	
T1	3
T2	27
T3	5
T4	1
N	
N0	13
N1	14
N2	7
N3	2
M	
M0	21
M1	8
UICC-Stadium	
I	7
II	7
III	7
IV	8

Tabelle 7: TNM-Klassifikation der Patienten mit Magenkarzinom (bei 11 Patienten keine Angabe der Tumorgröße und des Lymphknotenstatus, bei 18 Patienten keine Angabe der Metastasen und des Stadiums).

Leberkarzinom	**n**
T	
T1	6
T3	2
T4	2
N	
N0	7
M	
M0	5
M1	1
UICC-Stadium	
I	3
II	1
II	1
III	
IV	

Tabelle 8: TNM-Klassifikation der Patienten mit Leberkarzinom (bei 12 Patienten keine Angabe der Tumorgröße, bei 15 Patienten keine Angabe des Lymphknotenstatus, bei 16 Patienten keine Angabe der Metastasen , bei 17 Patienten keine Angabe des Stadiums).

Pankreaskarzinom	n
T	
T2	3
T3	17
T4	3
N	
N0	10
N1	15
M	
M0	18
M1	11
UICC-Stadium	
IV	11

Tabelle 9: TNM-Klassifikation der Patienten mit Pankreaskarzinom (bei 23 Patienten keine Angabe der Tumorgröße, bei 21 Patienten keine Angabe des Lymphknotenstatus, bei 17 Patienten keine Angabe der Metastasen , bei 35 Patienten keine Angabe des Stadiums).

In der Gruppe der Cervix- und Ovarialkarzinompatientinnen sind 47 bzw. 35 Frauen, 55 Patientinnen haben ein Mammakarzinom. Die TNM-Klassifikation der Patientinnen wird in den Tabellen 14-16 wiedergegeben, jedoch waren die Stadien nicht bei allen Patientinnen bekannt.

Zervixkarzinom	n
IA	1
IB	7
IIA	1
IIB	2
IIIB	6
IV	2

Tabelle 10: FIGO-Klassifikation der Patientinnen mit Zervixkarzinom (bei 17 Patientinnen keine Angabe der FIGO-Klassifikation, 11 Patientinnen mit in-situ-Karzinom).

Ovarialkarzinom	n
IA	1
IC	3
IIA	1
IIIB	4
IIIC	15
IV	4

Tabelle 11: FIGO-Klassifikation der Patientinnen mit Ovarialkarzinom (bei 6 Patientinnen keine Angabe der FIGO-Klassifikation, 1 Patientin mit einem in-situ-Karzinom).

Mammakarzinom	n
pT	
T1	29
T2	18
T3	3
T4	2
pN	
N0	38
N1	10
N2	6
N3	1
pM	
M0	54
M1	1
UICC-Stadium	
I	28
II	20
III	6
IV	1

Tabelle 12: TNM-Klassifikation der Patientinnen mit Mammakarzinom (bei 3 Patientinnen keine Angabe der Tumorgröße).

Das Subkollektiv der Patienten mit einem Lungenkarzinom besteht aus 13 (28,9%) Frauen und 32 (71,1%) Männern. Aufgrund einer zu geringen Anzahl von Patienten mit einem kleinzelligen Karzinom werden diese Patienten nicht mit in die Gruppe der Patienten mit einem Lungenkarzinom eingeschlossen.

Lungenkarzinom	**n**
Plattenepithelkarzinom	16
Adenokarzinom	6
Großzelliges Karzinom	19
Sonstige nicht-kleinzellige Karzinome	3
Sonderform	1

Tabelle 13: Histologische Klassifizierung der Patienten mit Lungenkarzinom.

Lungenkarzinom	n
T	
T1	8
T2	9
T3	5
T4	1
N	
N0	13
N1	6
N2	3
M	
M0	17
M1	11
UICC-Stadium	
I	6
II	8
III	2
IV	11

Tabelle 14: TNM-Klassifikation der Patienten mit Lungenkarzinom (bei 22 Patienten keine Angabe der Tumorgröße, bei 23 Patienten keine Angabe des Lymphknotenstatus, bei 17 Patienten keine Angabe der Metastasen, bei 18 Patienten keine Angabe des Stadiums).

2.6 Testverfahren der Tumormarker

Die verschiedenen Tests zu Bestimmung der Tumormarker wurden alle im Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern durchgeführt.

2.6.1 TIMP-1, CEA und CA 19-9

Für die Bestimmung von TIMP-1 (freies und komplexiertes), CEA und CA 19-9 wurde das ARCHITECT-System (Abbott Diagnostics, Chicago, Illinois, USA) verwendet. Dabei handelt es sich um einen Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassay (CMIA) zur quantitativen Bestimmung von TIMP-1, CEA und CA 19-9.
ARCHITECT TIMP-1, CEA bzw. CA 19-9 ist ein Zwei-Schritt-Immunoassay zur Bestimmung des TIMP-1, CEA bzw. CA 19-9 in Humanplasma bzw. –serum und beruht auf der Technik des Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassays (CMIA) mit flexiblen Assayprotokollen, die als Chemiflex bezeichnet werden.
Im ersten Schritt werden Probe und die mit anti-TIMP-1, -CEA- bzw. CA-19-9 beschichteten paramagnetischen Mikropartikel gemischt. In der Probe vorhandenes TIMP-1, CEA bzw. CA 19-9 bindet an die mit anti-TIMP-1, -CEA bzw. –CA 19-9 beschichteten Mikropartikel. Nach dem Waschen wird im zweiten Schritt das anti-TIMP-1, -CEA bzw. –CA 19-9:Akridinium markierte Konjugat zugeben. Die Pre-Triggerlösung und die Triggerlösung werden dem Reaktionsgemisch zugegeben, so dass die Chemilumineszenzreaktion ausgelöst wird, die in relativen Lichteinheiten (RLE) gemessen wird. Die Menge an TIMP-1, CEA und CA 19-9 ist zu den vom optischen System des ARCHITECT-Gerätes gemessenen RLE direkt proportional.

2.6.2 CA 72-4, CA 15-3, CA 125, AFP, CYFRA 21-1

Für die quantitative Bestimmung von CA 72-4, CA 15-3, CA 125, AFP und CYFRA 21-1 in Humanserum wurde der Elecsys Analysenautomat der Firma Roche (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) verwendet. Dieser Test ist ein ElektroChemiLumineszenzImmunoAssay (ECLIA) und beruht auf dem Sandwichprinzip. Die einzelnen Schritte werden hier am Beispiel des CA 72-4 geschildert:

1. Erste Inkubation: 30µl Probe bilden zusammen mit einem biotinylierten monoklonalen CA 72-4 spezifischen Antikörper und einem mit Ruthenium-Komplex * markierten monoklonalen CA 72-4 spezifischen Antikörper einen Sandwich-Komplex.
2. Zweite Inkubation: Streptavidin beschichtete Mikropartikel werden hinzugegeben. Der Komplex bindet aufgrund der Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase.
3. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Ungebundene Substanzen werden mit ProCell entfernt. Das Anlegen einer Spannung induziert eine Chemilumineszenzemission, die mit dem Photomultiplier gemessen wird.
4. Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

* Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-Komplex ($Ru(bpy)^2{}_3+$)

2.6.3 SCC

Die Bestimmung der SCC-Werte erfolgte mit dem IMx-Testkit der Firma Abbott (Abbott Diagnostics, Chicago, Illinois, USA). Dieser Test beruht auf dem Prinzip des Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA) und dient der quantitativen Bestimmung von Plattenepithelkarzinom-assoziiertem Antigen (SCC-Ag) in Humanserum. Der Test gliedert sich in folgende Schritte:

1. Die Probe und die mit anti-SCC-Ag beschichteten Mikropartikel werden inkubiert, das in der Probe enthaltene SCC-Ag wird an die mit anti-SCC-Ag beschichteten Mikropartikeln gebunden und so bildet sich ein Antikörper-Antigen-Komplex.
2. Ein Teil des Reaktionsgemisches wird auf eine Glasfibermatrix übertragen und die Mikropartikel werden irreversibel an die Matrix gebunden.
3. Das ungebundene Material wird aus der Matrix gewaschen.
4. Das Konjugat aus Anti-SCC-Ag und alkalischer Phosphatase wird auf die Matrix pipettiert und bindet an den Antikörper aus Schritt 1.
5. Das ungebundene Material wird aus der Matrix gewaschen.
6. Das Substrat (4-Methylumbelliferyl-Phosphat) wird zu der Matrix zugegeben und das fluoreszierende Produkt optisch gemessen.

2.7 Statistik

Für die Darstellung der Tumormarkerwerteverteilung wurden der Median, der Wertebereich sowie die 75.- und 95.- Perzentile bestimmt. Die Werteverteilung der Tumormarker wurde in Dot Plots graphisch dargestellt, um so Unterschiede in den Gruppen der Gesunden, Patienten mit benignen Erkrankungen und Karzinompatienten zu verdeutlichen.

Zur Analyse von Korrelationen zwischen den verschiedenen Tumormarkern und dem Alter der Patienten wurde der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient verwendet.

Zur Beurteilung der diagnostischen Aussagekraft der verschiedenen Tumormarker hinsichtlich ihrer Diskriminierungsfähigkeit zwischen den Gesunden und Karzinompatienten bzw. den Patienten mit benignen Erkrankungen und den Karzinompatienten, wurden die Sensitivität und Spezifität berechnet. Die Sensitivität eines Tumormarkers gibt den Prozentsatz richtig-positiver Ergebnisse von allen Erkrankten wieder, die Spezifität beschreibt den Anteil der richtig-negativen Ergebnisse an allen Gesunden. Der Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität wurde durch Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves dargestellt, die sich durch Variationen der Cut offs ergeben. Um einen fairen Vergleich zwischen den Markern zu ermöglichen, wurden die Spezifitäten bei 95% und 100% fixiert und die dazugehörigen Sensitivitäten verglichen. Als quantitatives Maß wurde die Fläche unter der ROC-Kurve (Area under the curve = AUC) angegeben, sowie ein 95%-Konfidenzintervall berechnet. Die Signifikanzprüfung wurde mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt, das Signifikanzniveau betrug $p < 0,05$.

Anhand des Modells der logistischen Regression wurde die multivariate Analyse durchgeführt. Hierzu wurden die Tumormarker normiert und das Alter der Patienten immer mitberücksichtigt. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoms ergibt sich aus einer transformierten Linearkombination der Einflussgrößen.

Alle statistischen Analysen wurden mit einer SAS Software (SAS V9.1, SAS Institute Inc., Cary, NC) berechnet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Werteverteilung von TIMP-1

3.1.1 TIMP-1 bei gesunden Personen

3.1.1.1 TIMP-1 bei allen gesunden Personen (Gruppe 1)

Wenn die TIMP-1-Konzentrationen aller gesunden Personen (N=339; Gruppe 1) betrachtet werden, liegt der Median der Frauen (111,0 ng/ml) niedriger als der von Männern (117 ng/ml). Außerdem fällt auf, dass sich die TIMP-1-Werte von Männern < 50 Jahren signifikant zu denjenigen ≥ 50 Jahre unterscheiden und im Alter ansteigen. Bei Frauen hat das Alter nur geringe Auswirkung auf die Konzentrationen von TIMP-1 im Plasma (Abb. 2, Tab. 15).

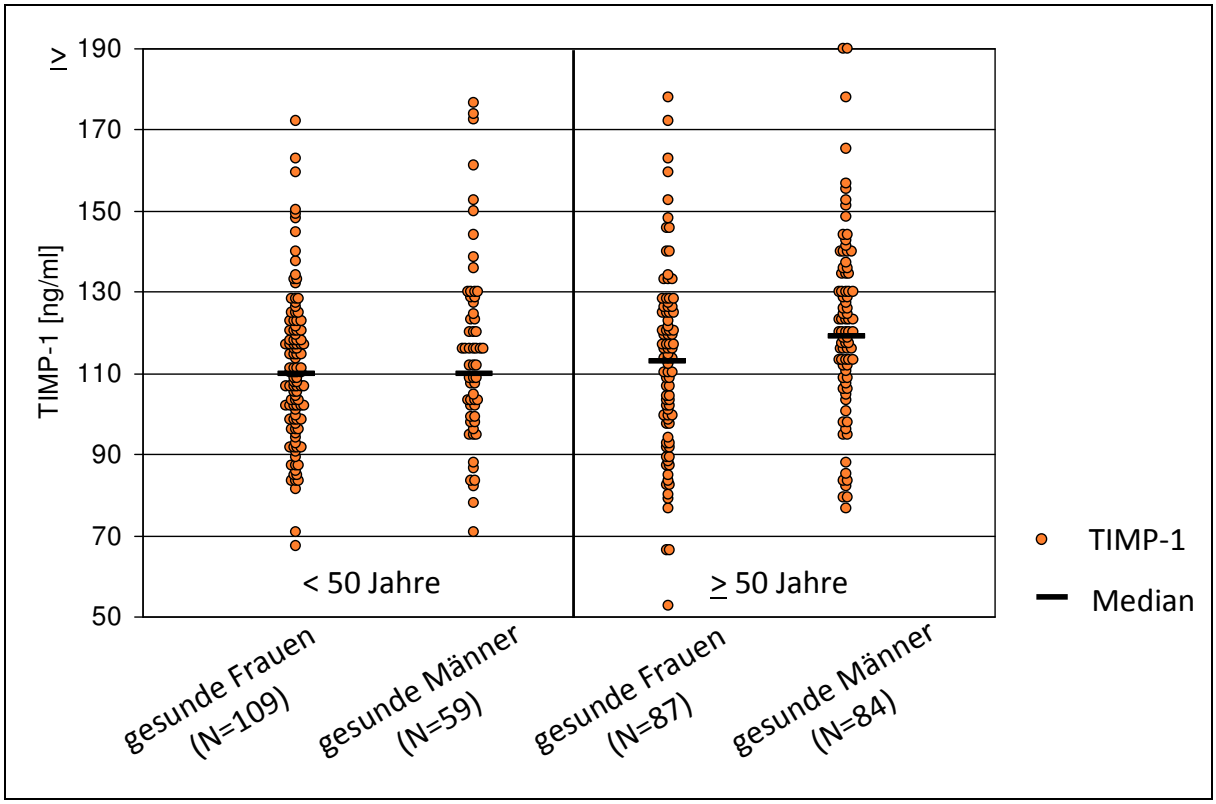

Abbildung 2: Darstellung der TIMP-1 Konzentrationen bei 339 gesunden Frauen und Männern (Gruppe 1), linke Bildhälfte < 50 Jahre, rechte Bildhälfte ≥ 50 Jahre.

Gesunde Personen	n	Median [ng/ml]	Bereich [ng/ml]	75. Pzt	95. Pzt
Alle gesunden Personen	339	114,0	40,0-195,0	126,0	155,0
Frauen	196	111,0	51,5-178,0	122,0	149,0
Männer	143	117,0	40,0-195,0	129,0	161,0
Frauen					
< 50 Jahre	109	110,0	66,8-172,0	120,0	148,0
≥ 50 Jahre	87	113,0	51,5-178,0	126,0	152,0
Männer					
< 50 Jahre	59	110,0	70,5-176,0	128,0	172,0
≥ 50 Jahre	84	119,0	40,0-195,0	133,5	156,0

Tabelle 15: TIMP-1-Konzentrationen bei allen 339 gesunden Personen (Gruppe 1).

3.1.1.2 TIMP-1 bei 128 Gesunden (Screeningkollektiv)

	n	Median [ng/ml]	Bereich [ng/ml]	75. Pzt	95. Pzt
gesunde Personen	128	117,0	40,0-195,0	128,5	155,0
Frauen	57	109,0	51,5-162,0	122,0	148,0
Männer	71	123,0	40,0-195,0	135,0	164,0

Tabelle 16: TIMP-1-Konzentrationen bei den 128 gesunden Personen ≥ 50 Jahre (Gruppe 2).

3.1.2 TIMP-1 bei Patienten mit benignen Erkrankungen

Bei Patienten mit benignen Erkrankungen, werden die höchsten TIMP-1-Werte bei Patienten mit gutartigen Darm- und gastrointestinalen Erkrankungen erreicht, wobei es sich bei dem höchsten Wert jeweils um einzelne Ausreiser handelt (574,0 bzw. 573,0 ng/ml). Diese zwei hohen TIMP-1-Werte wurden bei jeweils einem Patienten mit Leberzirrhose und einem mit Ileus gemessen. Allerdings fällt eine große Streubreite der TIMP-1-Werte in allen Untergruppen im Vergleich zu gesunden Personen auf

Eine Übersicht über die Werteverteilung von den TIMP-1-Konzentrationen bei Patienten mit benignen Erkrankungen geben Abbildung 3 und Tabelle 17 wieder.

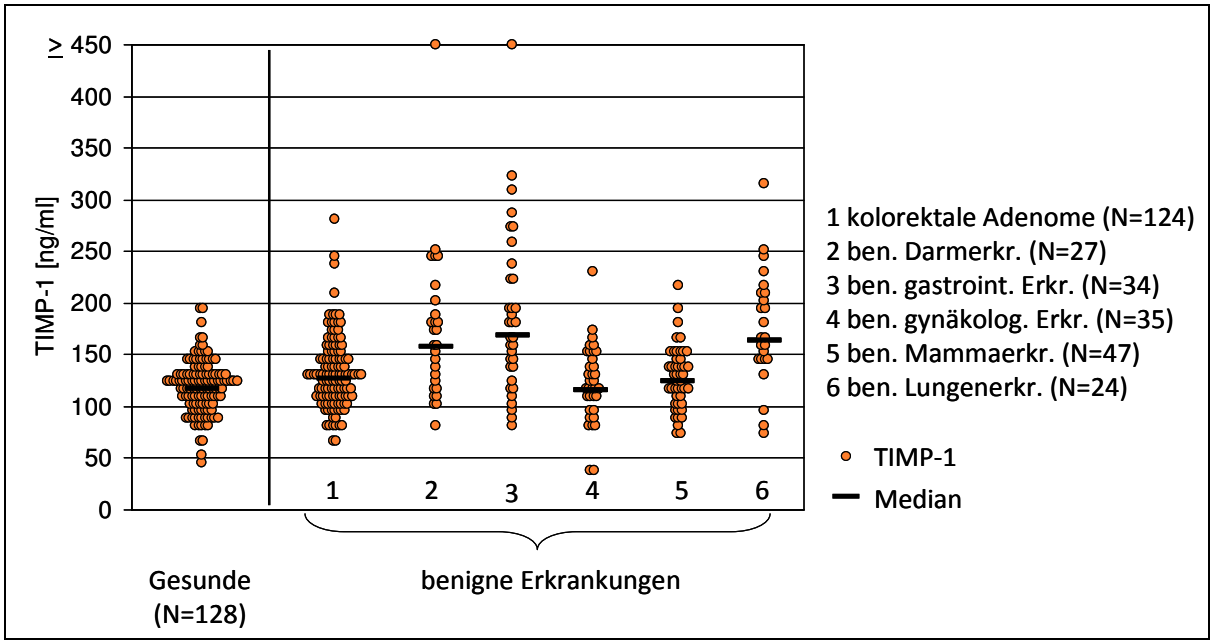

Abbildung 3: Darstellung der TIMP-1 Konzentrationen bei 128 gesunden Personen und Patienten mit benignen Erkrankungen.

Diagnosegruppe	n	Median [ng/ml]	Bereich [ng/ml]	75. Pzt	95. Pzt
Benigne Darmerkrankungen	151	128,0	66,3-574,0	155,0	232,0
+ kolorektale Adenome	124	126,5	66,3-277,0	146,0	181,0
+ sonstige	27	158,0	81,3-574,0	196,0	251,0
Benigne gastrointestinale Erkrankungen	34	169,5	78,6-573,0	218,0	323,0
Benigne gynäkologische Erkrankungen	35	116,0	31,6-228,0	146,0	171,0
Benigne Mammaerkrankungen	47	125,0	69,6-212,0	144,0	179,0
Benigne Lungenerkrankungen	24	164,0	69,6-311,0	205,5	251,0

Tabelle 17: TIMP-1-Konzentrationen bei Patienten mit benignen Erkrankungen.

3.1.3 TIMP-1 bei Patienten mit Karzinomerkrankungen

Betrachtet man die TIMP-1-Konzentrationen von Patienten mit Karzinomerkrankungen im Vergleich zu Gesunden, fällt auf, dass der Median bei allen Patienten mit Karzinomerkrankungen höher ist als bei gesunden Personen (Tabelle 18, Abb. 4). In der Gruppe der Patienten mit kolorektalem-, Leber- oder Pankreaskarzinom, also den häufigsten Adenokarzinomen, steigen die TIMP-1-Werte am stärksten an. Patientinnen mit einem Zerivx- oder Mammakarzinom weisen dagegen nur niedrige TIMP-1-Werte auf, die sich kaum von gesunden Personen unterscheiden.

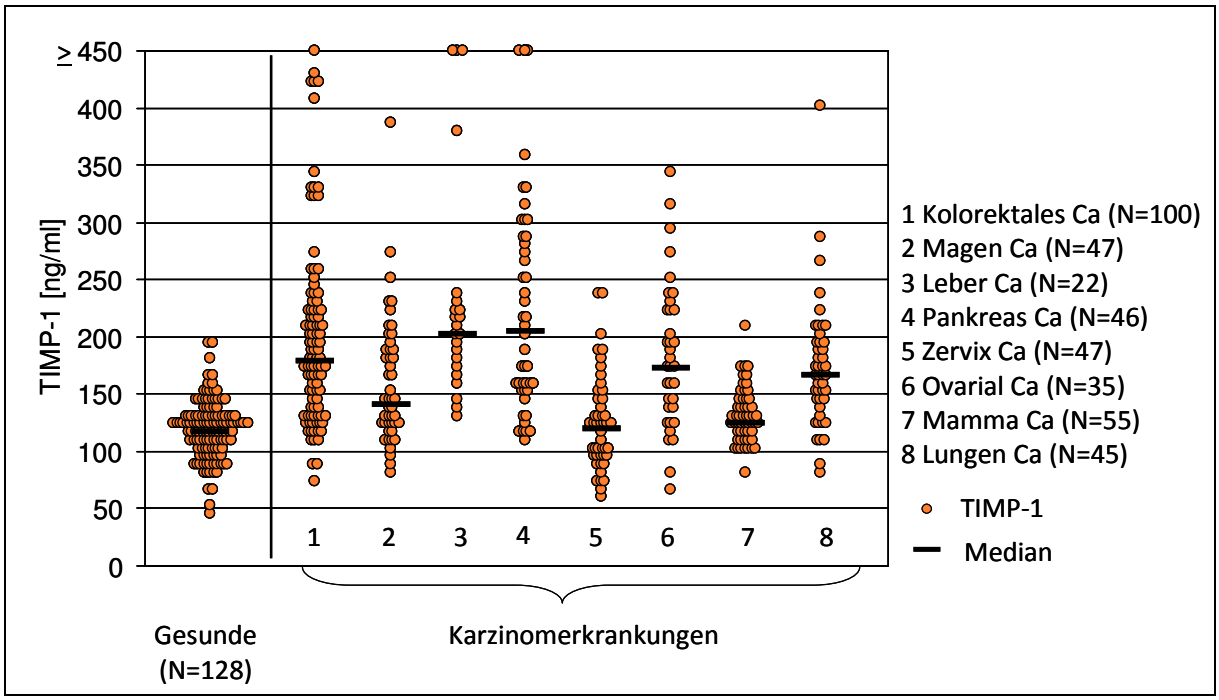

Abbildung 4: Darstellung der TIMP-1 Konzentrationen bei 128 gesunden Personen und Patienten mit Karzinomerkrankungen.

Um die TIMP-1 Werte bei Patienten mit kolorektalem Karzinom besser dem Kolon-/Sigmakarzinom oder dem Rektumkarzinom zuordnen zu können, zeigt Abbildung 5 die TIMP-1-Konzentrationen von Gesunden verglichen sowohl mit Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom und mit Rektumkarzinom. Beide Karzinomgruppen erreichen weit höhere Medianwerte von TIMP-1 im Vergleich mit Gesunden, wobei Rektumkarzinompatienten etwas höhere Werte erreichen als Patienten mit Kolonkarzinom.

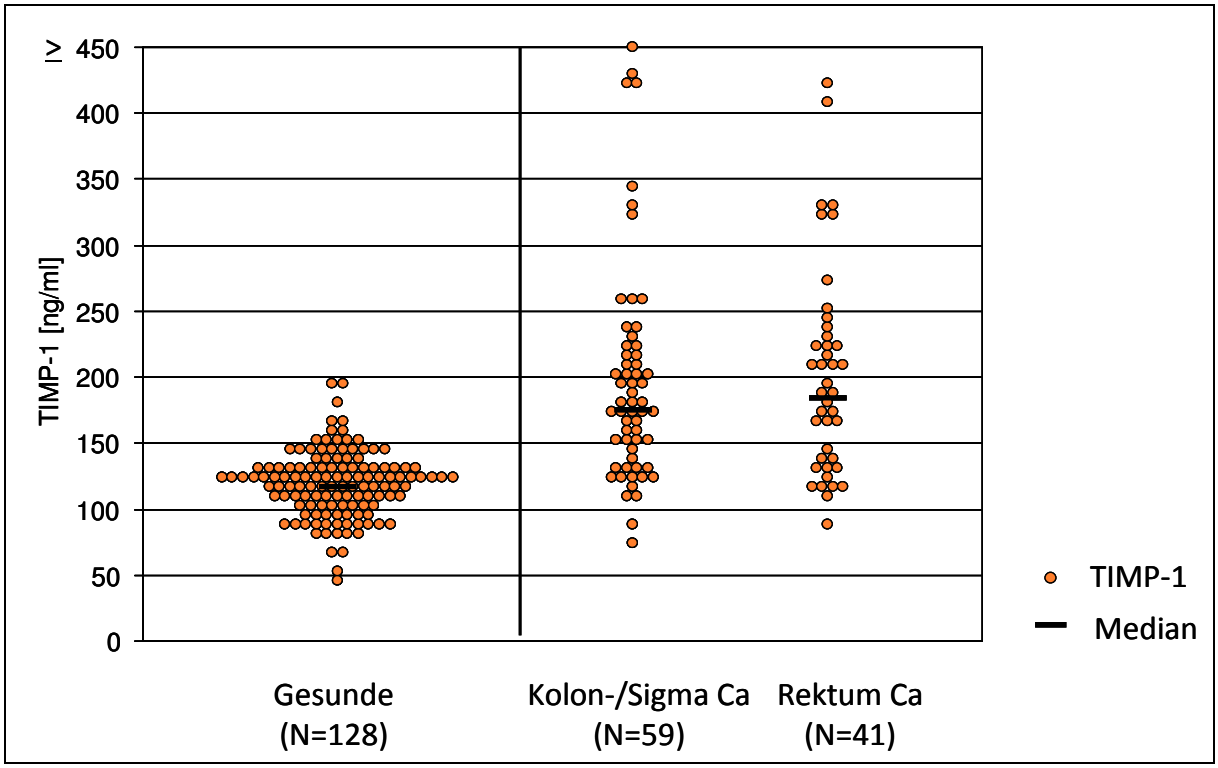

Abbildung 5: Darstellung der TIMP-1 Konzentrationen bei 128 gesunden Personen und Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom und Rektumkarzinom.

Diagnosegruppe	n	Median [ng/ml]	Bereich [ng/ml]	75. Pzt	95. Pzt
Kolorektales Karzinom	100	178,5	73,7-814,0	222,0	411,5
+Kolon-oder Sigmakarzinom	59	175,0	73,7-814,0	221,0	422,0
+Rektumkarzinom	41	184,0	83,1-422,0	228,0	330,0
Andere gastrointestinale Karzinome	115	174,0	80,5-782,0	227,0	447,0
+Magenkarzinom	47	141,0	80,5-387,0	187,0	249,0
+Leberkarzinom	22	202,0	127,0-766,0	229,0	490,0
+Pankreaskarzinom	46	204,5	106,0-782,0	287,0	571,0
Zervixkarzinom	47	119,0	53,0-232,0	140,0	201,0
Ovarialkarzinom	35	172,0	63,3-340,0	223,0	312,0
Mammakarzinom	55	125,0	77,0-204,0	141,0	173,0
Lungenkarzinom	45	166,0	80,4-401,0	195,0	260,0

Tabelle 18: TIMP-1-Konzentrationen bei Patienten mit Karzinomerkrankungen.

3.1.4 TIMP-1 bei Patienten mit kolorektalem Karzinom in Abhängigkeit des Tumorstadiums

Abbildung 6 veranschaulicht die Freisetzung von TIMP-1 bei Patienten mit kolorektalem Karzinom, die in die vier Stadien eingeteilt wurden. Patienten mit Stadium I, II, oder III haben vergleichbare TIMP-1-Werte, wohingegen Patienten mit Stadium IV höhere Konzentrationen erreichen. Die Tabelle 19 enthält die dazu passenden TIMP-1-Werte.

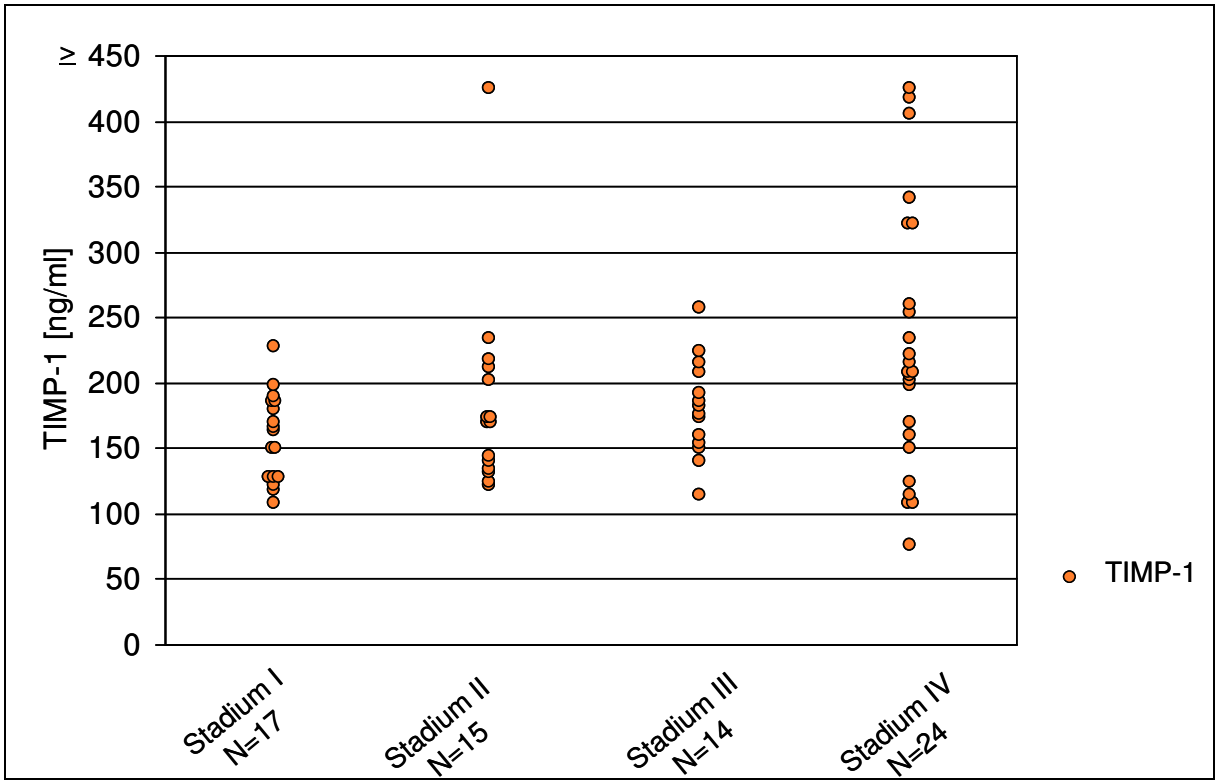

Abbildung 6: Darstellung der TIMP-1-Freisetzung in Abhängigkeit des Tumorstadiums bei Patienten mit kolorektalem Karzinom.

UICC-Stadium	n	Median [ng/ml]	Bereich [ng/ml]
I	17	162,0	108,0-228,0
II	15	170,0	120,0-422,0
III	14	177,5	113,0-256,0
IV	24	207,0	73,7-424,0

Tabelle 19: Konzentrationen von TIMP-1 bei Patienten mit kolorektalem Karzinom, unterteilt in die UICC-Stadien I-IV.

3.1.5 Verteilung der TIMP-1-Konzentrationen bei allen Gesunden, Patienten mit benignen Erkrankungen und Patienten mit Karzinomerkrankungen

Abbildung 7 zeigt die Freisetzung der TIMP-1-Konzentrationen im Plasma der drei Gruppen Gesunde, Patienten mit benignen Erkrankungen und Patienten mit Karzinomerkrankungen. Alle drei Kollektive haben viele Patienten, die TIMP-1-Wertlagen zwischen 110-<150 ng/ml haben. Bei den Gesunden wird kein Wert über 200 ng/ml erreicht. Patienten mit benignen und malignen Erkrankungen erzielen jedoch oft hohe TIMP-1-Werte.

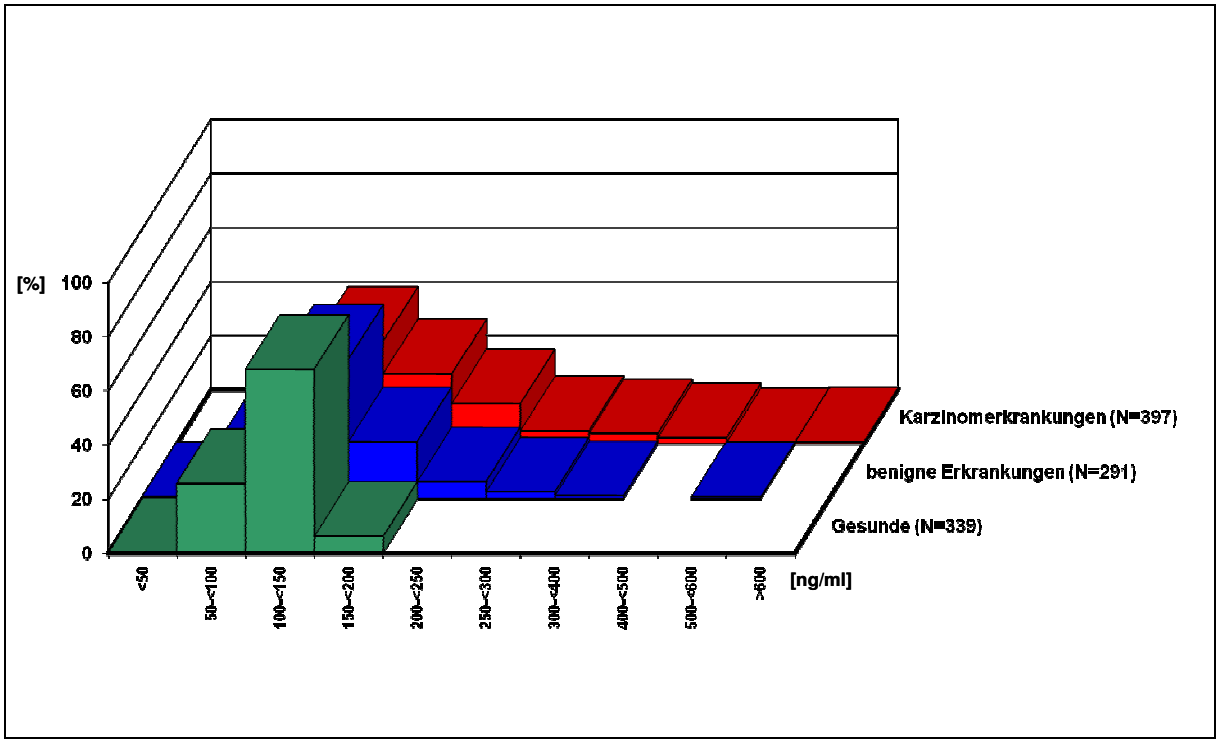

Abbildung 7: Verteilung der Konzentrationen von TIMP-1 bei verschiedenen Diagnosegruppen.

3.1.6 Freisetzung von TIMP-1 bei Patienten mit benignen Erkrankungen und Karzinomerkrankungen im Vergleich

In folgendem Säulendiagramm (Abb. 8) wurde ein Cut off von 155,0 ng/ml für die TIMP-1-Werte der beiden Patientengruppen gewählt. Dieser Cut off entspricht der 95. Perzentile der TIMP-1-Konzentrationen aller gesunden Personen, das heißt, dass 5% der Gesunden einen höheren TIMP-1-Wert als 155,0 ng/ml haben. Es ist erkennbar, dass Patienten mit benignen gastrointestinalen und benignen Lungenerkrankungen TIMP-1-Konzentrationen erreichen, die denen der Patienten mit Karzinomerkrankungen sehr nahe kommen (z.B. kolorektales Karzinom oder Pankreaskarzinom) bzw. sogar um einiges übertreffen (z.B. Zervix- oder Mammakarzinom).

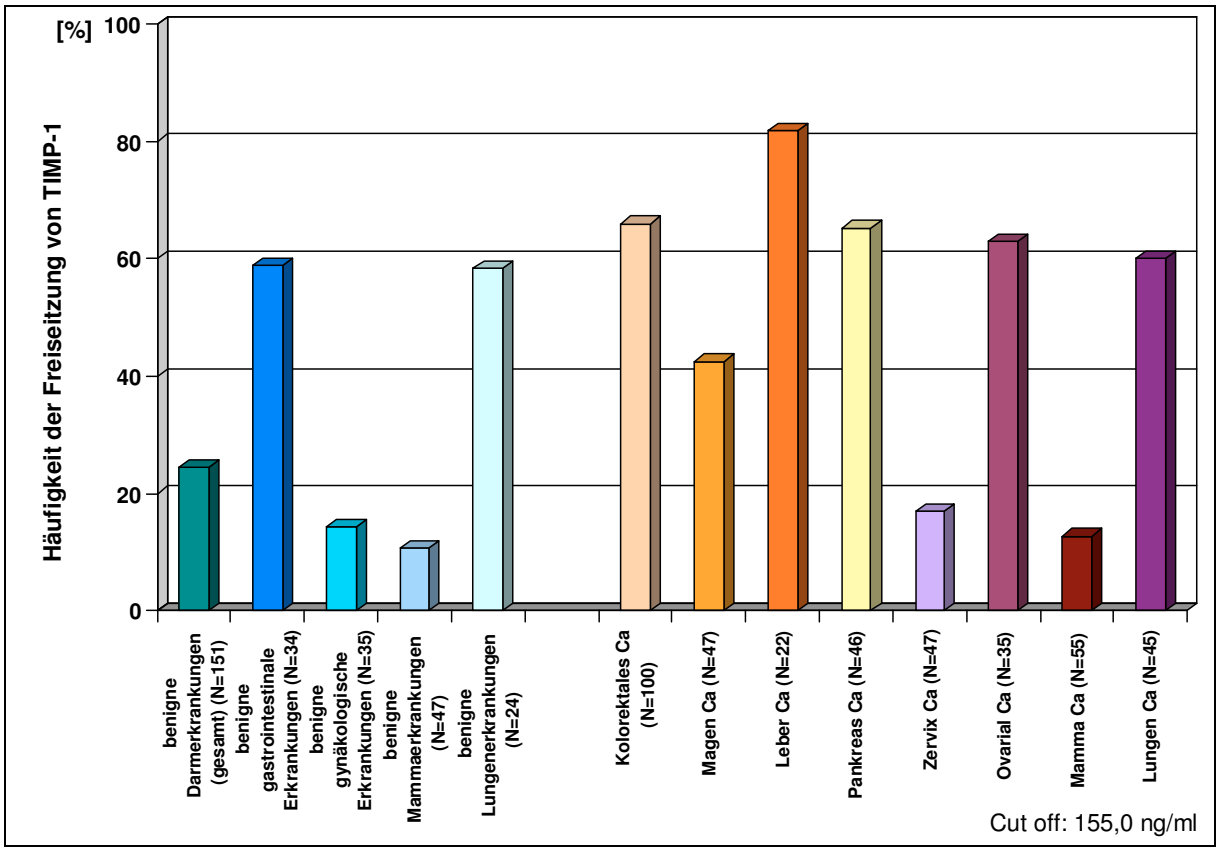

Abbildung 8: Freisetzung von TIMP-1 bei Patienten mit benignen und Karzinomerkrankungen (alle Werte, die größer als der Cut off von 155,0 ng/ml sind).

3.1.7 Korrelationen

Die nächsten drei Tabellen (Tab. 20-22) geben die Korrelationen der verschiedenen Tumormarker und des Alters bei Gesunden, Patienten mit benignen und Patienten mit malignen Erkrankungen wieder. Da die Werte bei Patienten mit benignen Erkrankungen nicht von allen Markern vorhanden sind, fällt die entsprechende Tabelle kleiner als die der Gesunden und Karzinompatienten aus.
Werte ab 0,3 sind fett markiert, sie entsprechen relevanten Zusammenhängen.

	TIMP-1	**CEA**	**CA 19-9**	**AFP**	**CA 72-4**	**CA 125**	**CA 15-3**	**CYFRA 21-1**	**SCC**
Alter	0,12	0,19	0,11	**0,48**	0,15	-0,01	0,23	**-0,33**	-0,06
TIMP-1		-0,02	-0,03	0,05	0,04	-0,01	0,12	-0,03	0,15
CEA			0,23	0,07	0,03	0,04	0,16	-0,003	0,13
CA 19-9				0,03	-0,06	0,24	0,17	-0,11	0,15
AFP					0,01	-0,02	0,13	-0,14	-0,003
CA 72-4						0,04	0,05	-0,10	-0,11
CA 125							0,13	-0,06	0,06
CA 15-3								-0,07	0,14
CYFRA 21-1									0,16

Tabelle 20: Korrelationen bei den Gesunden (N= 339 bei allen Markern bis auf SCC N= 197).

	TIMP-1	CEA	CA 19-9	AFP
Alter	0,14	-0,14	**0,38**	0,22
TIMP-1		-0,06	-0,004	-0,17
CEA			-0,21	-0,18
CA 19-9				0,10

Tabelle 21: Korrelationen bei den Patienten mit benignen Erkrankungen (N=27 bei allen Markern bis auf AFP N=9, die restlichen Marker konnten nicht bestimmt werden).

	TIMP-1	CEA	CA 19-9	AFP	CA 72-4	CA 125	CA 15-3	CYFRA 21-1	SCC
Alter	**0,30**	0,13	0,09	-0,16	0,12	0,01	0,14	0,17	0,02
TIMP-1		**0,32**	0,24	0,08	**0,36**	0,21	0,004	**0,33**	-0,01
CEA			**0,31**	0,003	0,29	-0,09	**0,35**	**0,39**	0,06
CA 19-9				-0,09	0,26	0,05	0,006	0,19	0,06
AFP					-0,04	0,17	1,00	-0,09	0,26
CA 72-4						0,29	0,80	0,56	-0,24
CA 125							-0,50	**0,32**	-0,22
CA 15-3								**0,50**	**-0,32**
CYFRA 21-1									**0,44**

Tabelle 22: Korrelationen bei den Patienten mit Karzinomerkrankung (N= 397 bei Alter, TIMP-1, CEA, CA 19-9, N= 128 bei AFP, N=172 bei CA 72-4, N=127 bei CA 125, N= 60 bei CA 15-3, N= 135 bei CYFRA 21-1, N= 98 bei SCC).

3.2 Vergleich von TIMP-1 mit anderen Tumormarkern

3.2.1 Freisetzung der Tumormarker bei Gesunden und Patienten mit benignen Erkrankungen

Abbildung 9 veranschaulicht deutlich, dass TIMP-1 eine enge Streubreite der Konzentrationen bei gesunden Personen hat. Ebenso sind die Konzentrationen der Tumormarker CYFRA 21-1, CA 125, CEA und CA 15-3 eng um den jeweiligen Median angesiedelt, wohingegen bei CA 19-9, CA 72-4 und AFP ein großer Bereich der Werte um den Median abgedeckt wird.

In Abbildung 10 sind die Werte der Tumormarker zum Vergleich bei Patienten mit benignen Erkrankungen dargestellt. Hierbei fallen stark erhöhte Werte sowohl bei CEA, CA 19-9, CA 72-4 und SCC auf.

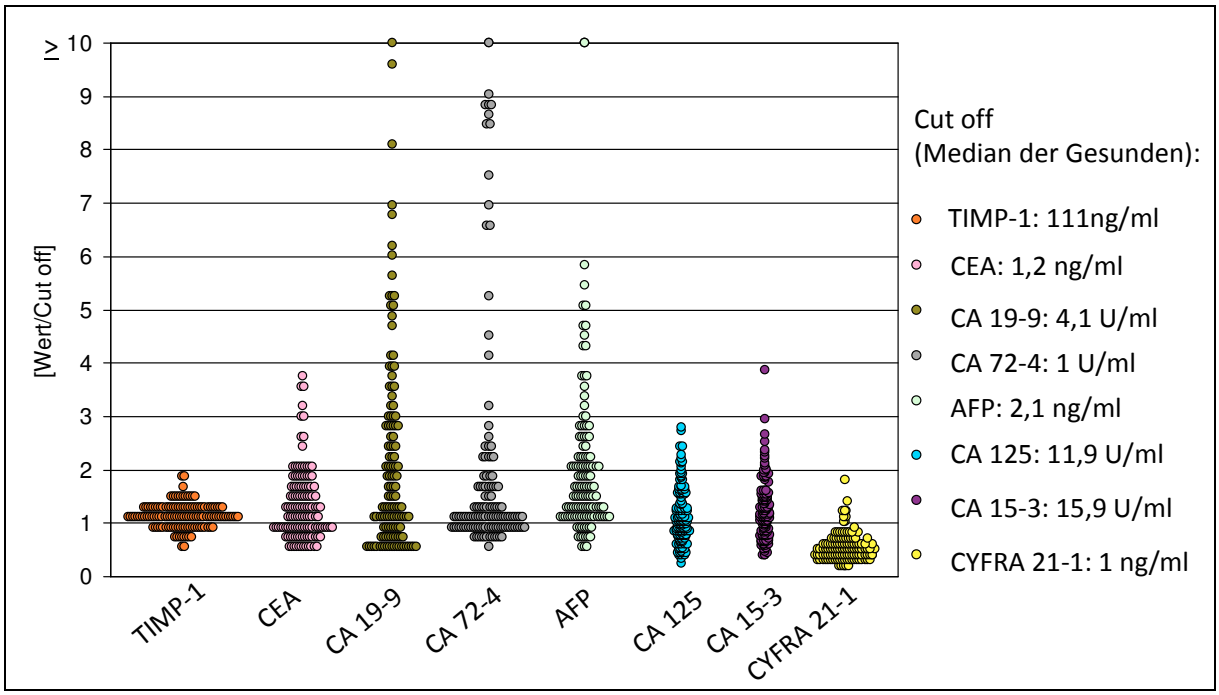

Abbildung 9: Darstellung der Freisetzung der Tumormarker TIMP-1, CEA, CA 19-9, CA 72-4, AFP, CA 125, CA 15-3 und CYFRA 21-1 bei 128 gesunden Personen durch den jeweiligen Median der Gesunden geteilt (Werte von SCC sind in diesem Kollektivausschnitt nicht vorhanden).

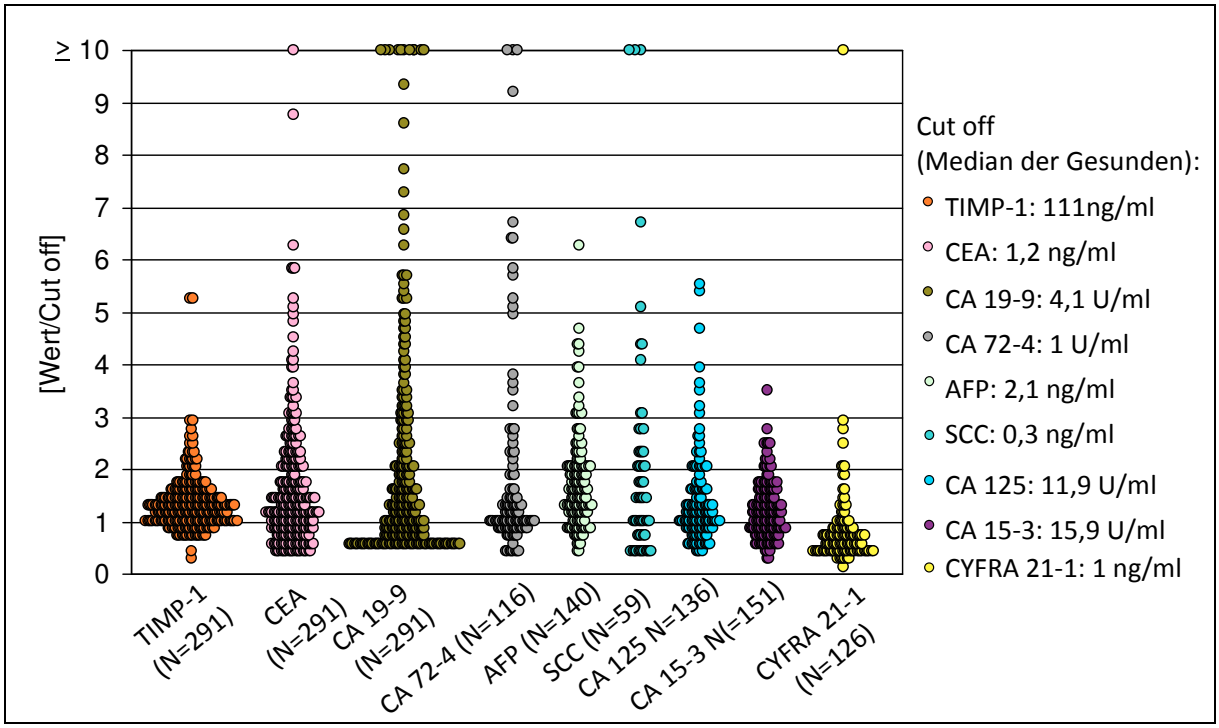

Abbildung 10: Darstellung der Tumormarker TIMP-1, CEA, CA 19-9, CA 72-4, AFP, SCC, CA 125, CA 15-3 und CYFRA 21-1 bei Patienten mit benignen Erkrankungen durch den jeweiligen Median der Gesunden geteilt.

Tumormarker	Median [ng/ml] bzw. [U/ml]	Bereich [ng/ml] bzw. [U/ml]	75. Pzt	95. Pzt
TIMP-1	117,0	40,0-195,0	128,5	155,0
CEA	1,3	0,5-4,4	1,85	3,1
CA 19-9	5,5	2,0-44,6	11,45	24,0
CA 72-4	1,1	0,5-21,1	1,6	8,5
AFP	3,2	1,0-32,7	4,75	10,5
CA 125	12,2	2,54-34,6	18,1	26,4
CA 15-3	18,3	5,9-61,5	23,8	35,6
CYFRA 21-1	0,5	0,1-1,8	0,6	1,1

Tabelle 23: Konzentrationen von TIMP-1, CEA, CA 19-9, CA 72-4, AFP, CA 125, CA 15-3 und CYFRA 21-1 bei 128 gesunden Personen (Werte von SCC sind in diesem Kollektivausschnitt nicht vorhanden).

Der Schwerpunkt dieser Arbeit beschäftigt sich mit dem Biomarker TIMP-1 beim kolorektalen Karzinom, da die meisten Veröffentlichungen dazu erschienen sind und es so am häufigsten in der Literatur beschrieben wurde.
Da TIMP-1 weder organ- noch tumorspezifisch ist und es beim kolorektalen Karzinom Spezifitätsprobleme aufweist, betrachten wir TIMP-1 außer beim kolorektalen Karzinom auch bei anderen Gruppen von Patienten mit malgingen Erkrankungen und dem jeweiligen Kontrollkollektiv. Allerdings sind die Fallzahlen in diesen anderen Gruppen kleiner.

3.3 Freisetzung der Tumormarker bei benignen und malignen Erkrankungen

3.3.1 Kolorektales Karzinom

3.3.1.1 Darstellung der Werte von TIMP-1, CEA, CA 19-9

Die Abbildungen 11-13 zeigen die Freisetzung der Tumormarker TIMP-1, CEA und CA 19-9 sowohl bei gesunden Personen als auch bei Patienten mit Adenomen, sonstigen benignen Darm- und gastrointestinalen Erkrankungen und bei Patienten mit kolorektalem Karzinom.
TIMP-1 zeigt bei Patienten mit kolorektalem Karzinom höhere Konzentrationen als bei Gesunden, jedoch fällt kein deutlicher Unterschied zu den Patienten mit benignen Erkrankungen auf.
Im Gegensatz dazu sind die Werte von CEA bei Gesunden und bei Patienten mit benignen Erkrankungen, bis auf wenige Ausnahmen, signifikant niedriger als bei Patienten mit kolorektalem Karzinom.
CA 19-9 wird zwar von einigen Karzinompatienten in hohem Maße freigesetzt, allerdings beschränken sich die Werte bei den Gesunden und bei Patienten mit benignen Erkrankungen nicht auf einen niedrigen Bereich.

Auf die genauen Wertlagen der Tumormarker wird im folgenden Abschnitt 3.3.1.2 näher eingegangen, wenn die Marker in den einzelnen Kollektiven verglichen werden.

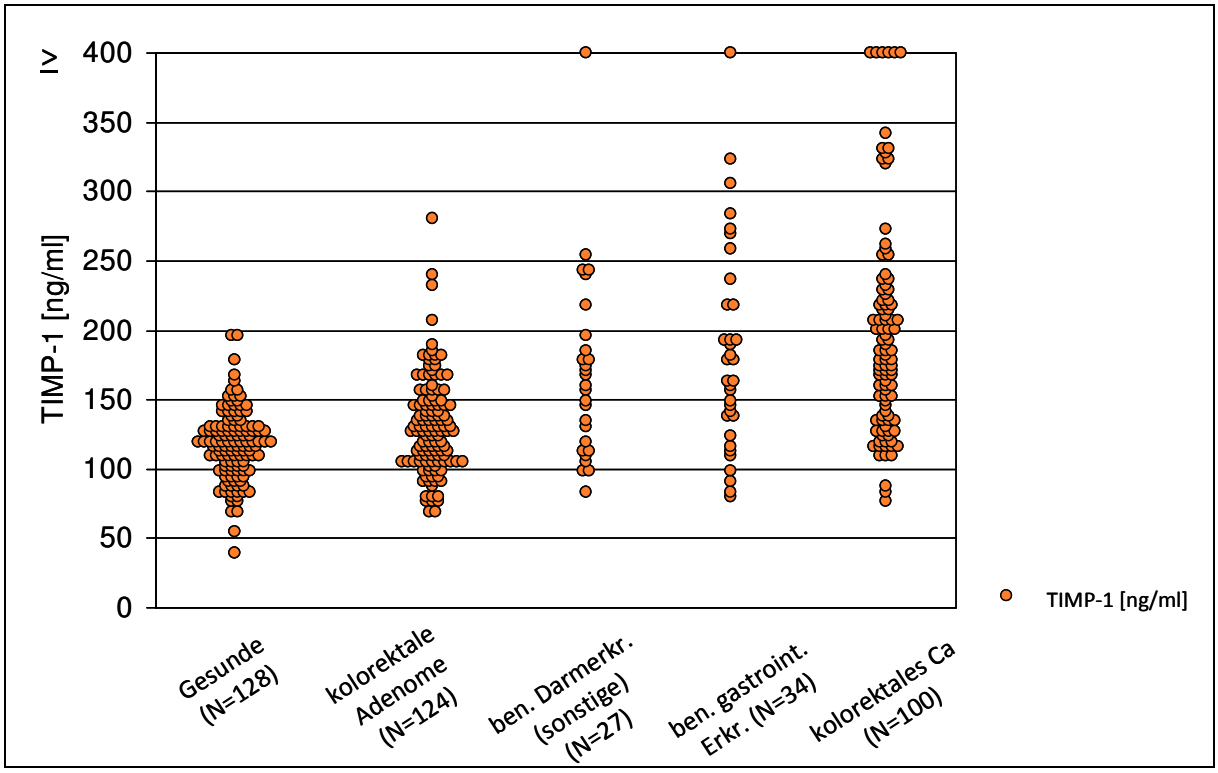

Abbildung 11: Darstellung der TIMP-1-Konzentrationen bei Gesunden und bei Patienten mit benignen und malignen Erkrankungen.

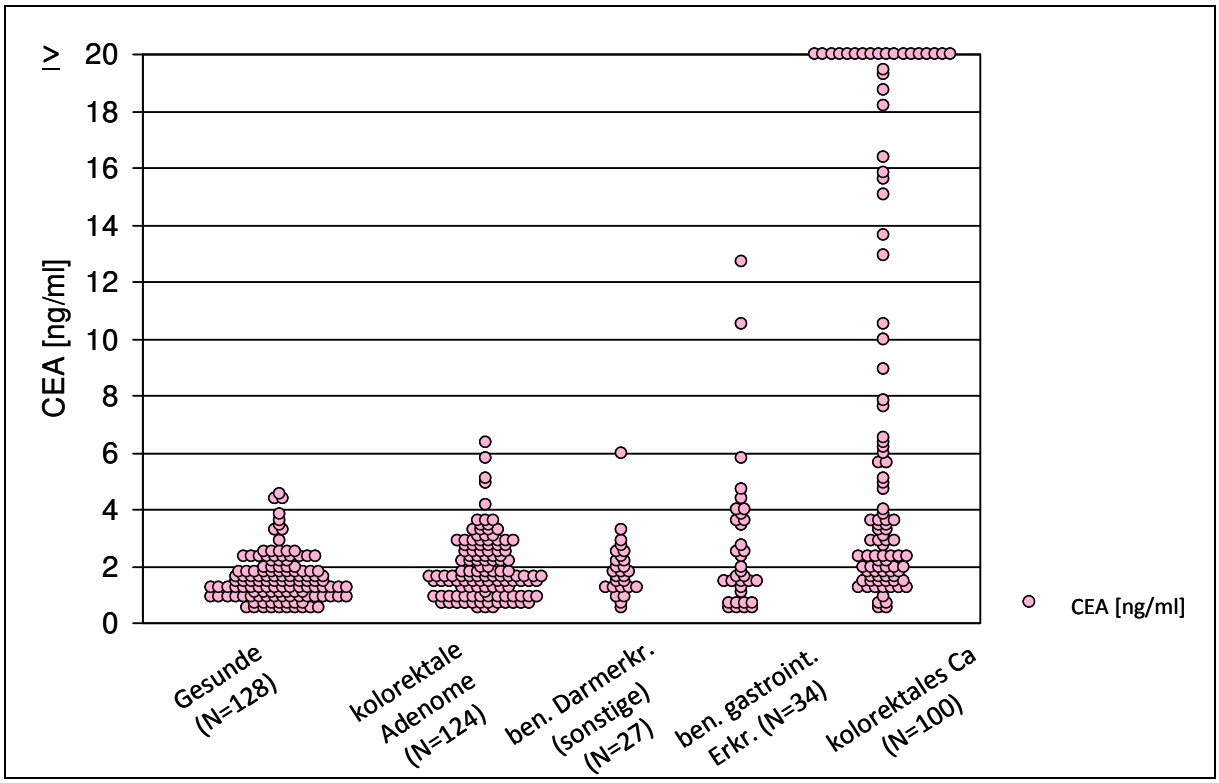

Abbildung 12: Darstellung der CEA-Konzentrationen bei Gesunden und bei Patienten mit benignen und malignen Erkrankungen.

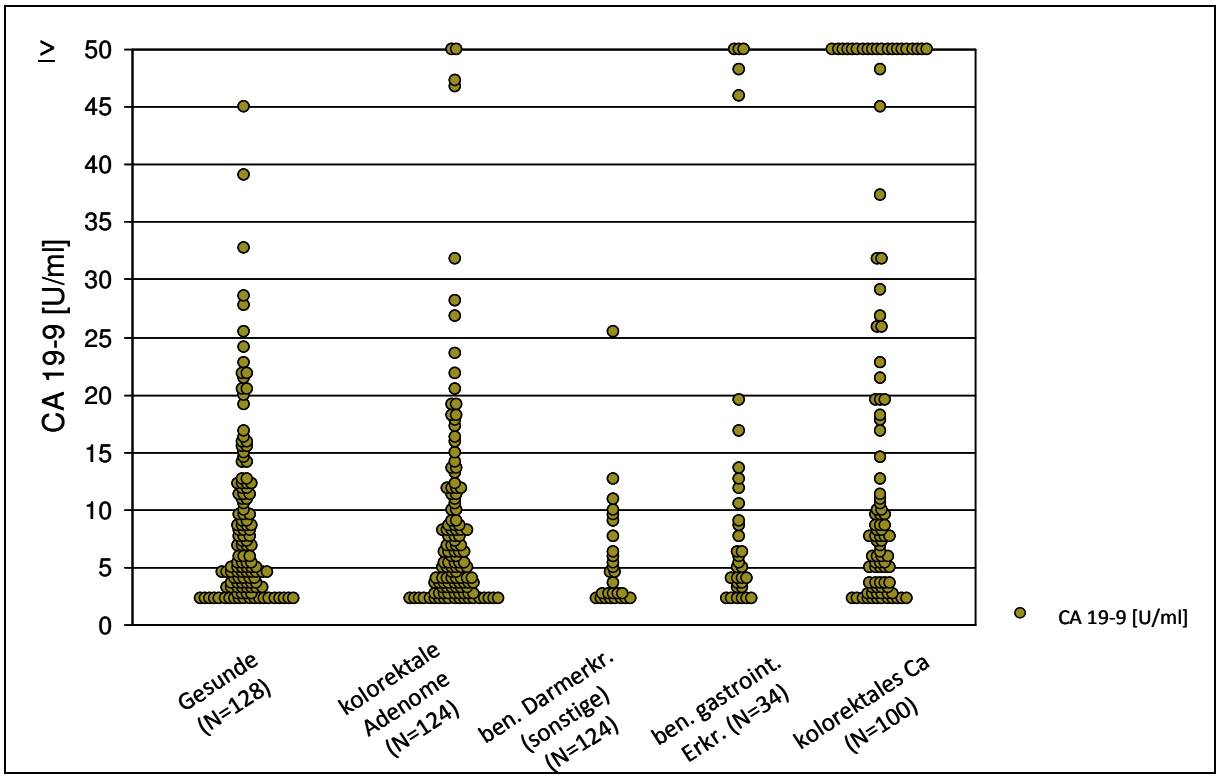

Abbildung 13: Darstellung der CA 19-9-Konzentrationen bei Gesunden und bei Patienten mit benignen und malignen Erkrankungen.

3.3.1.2 Gesunde Personen und Patienten mit kolorektalen Adenomen

Die Konzentrationen der Tumormarker TIMP-1 und CEA sind bei Patienten mit kolorektalen Adenomen signifikant höher, als bei gesunden Personen (TIMP-1: p=0,002, CEA: p=0,003), genauso wie bei verschiedenen Kombinationen der Tumormarker TIMP-1, CEA und CA 19-9. CA 19-9 erreicht allerdings sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit kolorektalen Adenomen hohe Konzentrationen (Abb. 14, Tab. 24-25).

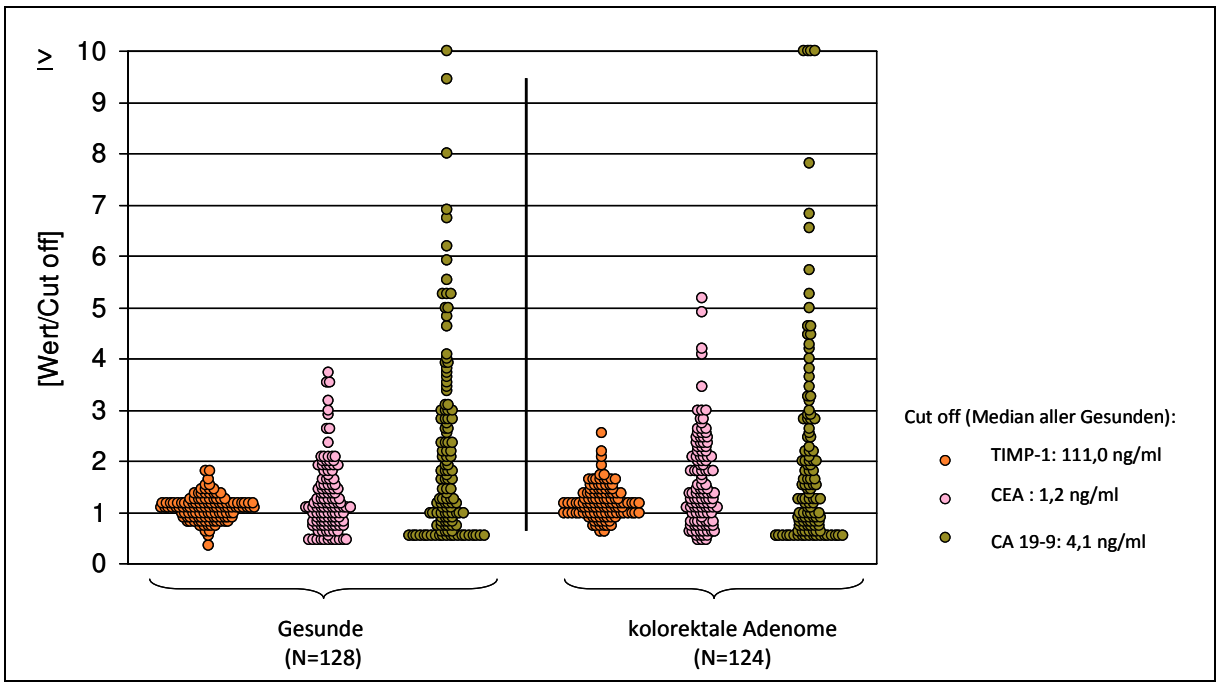

Abbildung 14: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Gesunden und bei Patienten mit kolorektalen Adenomen.

Gesunde Personen:

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	128	117,0	40,0-195,0	128,5	155,0
CEA [ng/ml]	128	1,3	0,5-4,4	1,9	3,1
CA 19-9 [U/ml]	128	5,5	2,0-44,6	11,45	24,0

Tabelle 24: Konzentrationen von TIMP-1, CEA, und CA 19-9 bei gesunden Personen.

Patienten mit kolorektalem Adenom:

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	124	126,5	66,3-277,0	146,0	181,0
CEA [ng/ml]	124	1,6	0,5-6,2	2,6	3,6
CA 19-9 [U/ml]	124	5,2	2,0-53,4	10,4	26,5

Tabelle 25: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit kolorektalem Adenom.

Die ROC-Kurven stellen die Spezifität und die zugehörige Sensitivität eines Tumormarkers bei verschiedenen Cut offs dar. Betrachtet man die Tumormarker einzeln, erreicht TIMP-1 im Vergleich von Gesunden mit Patienten mit kolorektalen Adenomen bei einer Spezifität von 95% die beste Sensitivität, bei 100% Spezifität gibt es keinen Unterschied der Sensitivitätswerte von TIMP-1, CEA und CA 19-9. Betrachtet man die Kombinationen der Tumormarker, schneiden TIMP-1 und CA 19-9 zusammen bei 95% Spezifität am besten ab, bei 100% Spezifität ist die Kombination von TIMP-1 mit CEA am aussagekräftigsten (Abb. 15-16, Tab. 26-27).

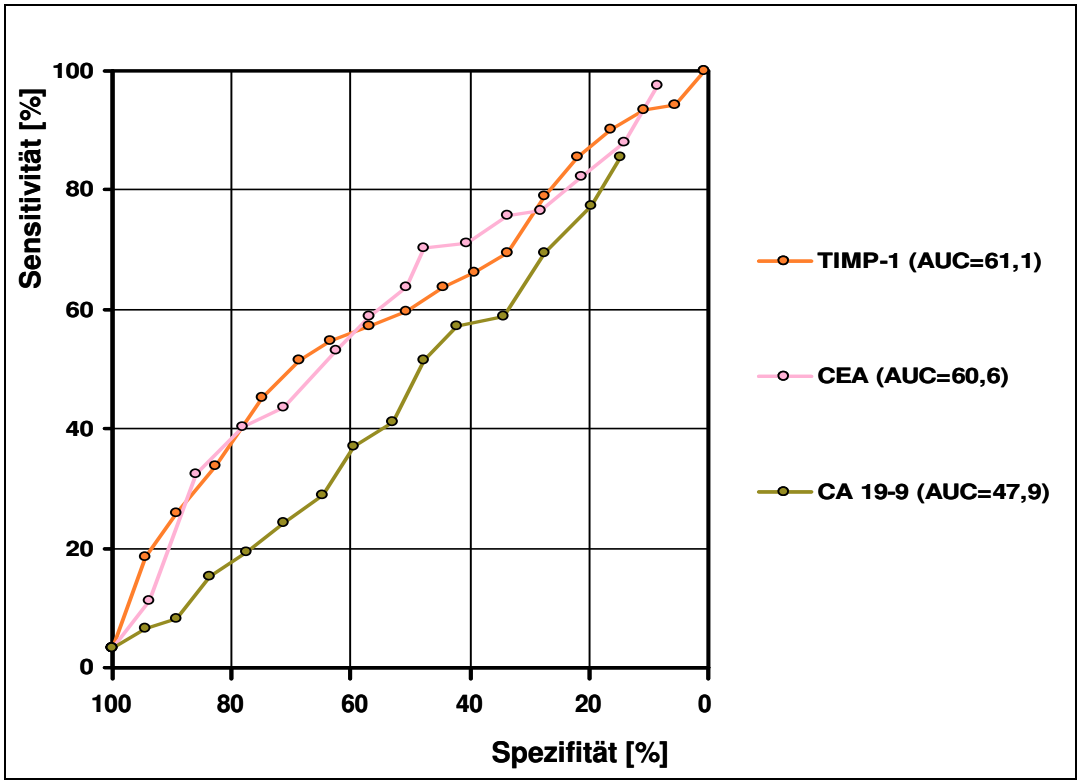

Abbildung 15: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit kolorektalem Adenom (N=124).

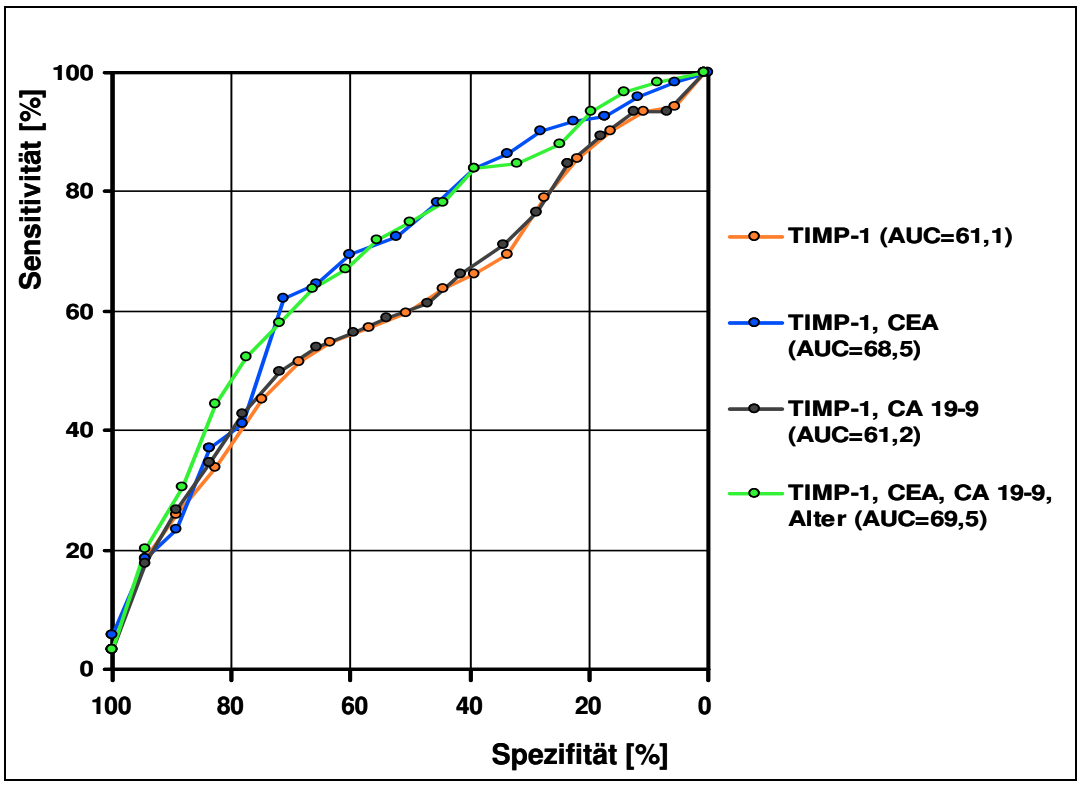

Abbildung 16: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit kolorektalem Adenom (N=124).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw.[U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-intervall [%]
95%	TIMP-1	155,6	17,7	11,7-25,9
	CEA	3,3	8,1	4,2-14,7
	CA 19-9	24,7	5,6	2,5-11,7
	TIMP-1, CEA		16,1	10,4-24,1
	CEA, CA 19-9		8,1	4,2-14,7
	TIMP-1, CA 19-9		17,7	11,7-25,9
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		16,1	10,4-24,0
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		15,3	9,7-23,1
100%	TIMP-1	195,1	3,2	1,0-8,6
	CEA	4,5	3,2	1,0-8,6
	CA 19-9	44,7	3,2	1,0-8,6
	TIMP-1, CEA		4,0	1,4-9,6
	CEA, CA 19-9		2,4	0,6-7,4
	TIMP-1, CA 19-9		2,4	0,6-7,4
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		2,4	0,6-7,4
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		3,2	1,0-8,6

Tabelle 26: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit kolorektalem Adenom (N=124) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	61,1	54,1-68,1	0,002
CEA	60,6	53,6-67,6	0,003
CA 19-9	47,9	40,8-55,1	0,57
TIMP-1, CEA	68,5	62,0-75,1	<0,001
CEA, CA 19-9	62,3	55,4-69,3	0,0005
TIMP-1, CA 19-9	61,2	54,3-68,2	0,002
TIMP-1, CEA, CA 19-9	68,9	62,4-75,4	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter	69,5	63,0-76,0	<0,001

Tabelle 27: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit kolorektalem Adenom (N=124) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

3.3.1.3 Gesunde Personen, Patienten mit benignen (sonstigen= außer kolorektalen Adenomen) Darmerkrankungen und Patienten mit kolorektalem Karzinom

Die Freisetzung von TIMP-1, CEA und CA 19-9 ist bei Patienten mit kolorektalem Karzinom signifikant höher als bei Gesunden (TIMP-1 und CEA: $p<0{,}001$, CA 19-9: $p=0{,}003$), vergleicht man jedoch die TIMP-1-Werte der Karzinompatienten mit denen der Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen, ist nur noch ein geringer Unterschied sichtbar ($p=0{,}07$). CEA und CA-19-9 werden auch bei Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen signifikant weniger freigesetzt, als bei Patienten mit kolorektalem Karzinom. (Abb. 17, Tab. 28-30).

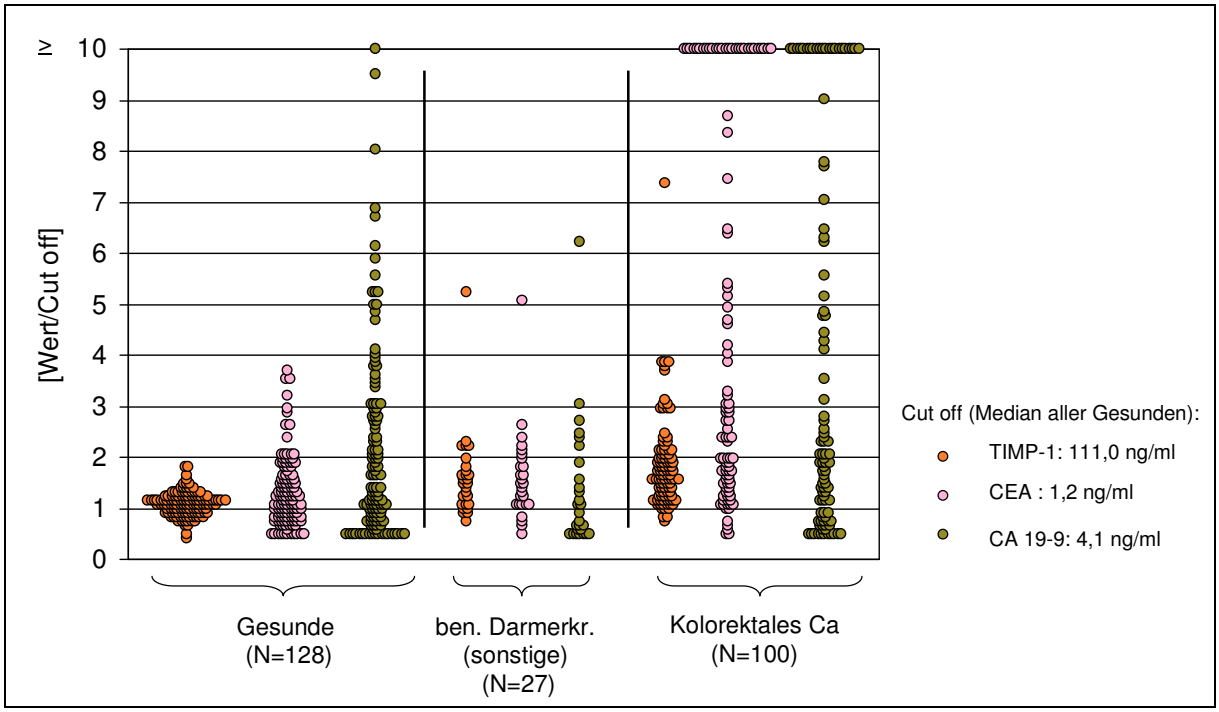

Abbildung 17: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Gesunden, bei Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen und bei Patienten mit kolorektalem Karzinom.

Gesunde Personen:

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	128	117,0	40,0-195,0	128,5	155,0
CEA [ng/ml]	128	1,3	0,5-4,4	1,9	3,1
CA 19-9 [U/ml]	128	5,5	2,0-44,6	11,45	24,0

Tabelle 28: Konzentrationen von TIMP-1, CEA, und CA 19-9 bei gesunden Personen.

Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (ohne kolorektale Adenome):

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	27	158,0	81,3-574,0	196,0	251,0
CEA [ng/ml]	27	1,7	0,5-6,0	2,3	3,1
CA 19-9 [U/ml]	27	3,6	2,0-25,3	7,7	12,3

Tabelle 29: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit sonstigen benignen sonstigen Darmerkrankungen (ohne kolorektale Adenome).

Patienten mit kolorektalem Karzinom:

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	100	178,5	73,7-814,0	222,0	411,5
CEA [ng/ml]	100	3,3	0,5-957,0	15,3	337,5
CA 19-9 [U/ml]	100	8,2	2,0-53584,0	30,15	6218,0

Tabelle 30: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit kolorektalem Karzinom.

Die Abbildungen 18-19 und Tabellen 31-32 zeigen deutlich, dass TIMP-1 die höchsten Sensitivitäten bei 95% Spezifität erreicht, wenn gesunde Personen mit Patienten mit kolorektalem Karzinom verglichen werden. Bei einer 100%-igen Spezifität entsprechen die TIMP-1- und CEA-Werte für die Sensitivität einander. Kombiniert man TIMP-1, CEA, CA 19-9 und das Alter können sogar noch eindeutigere Ergebnisse erreicht werden.

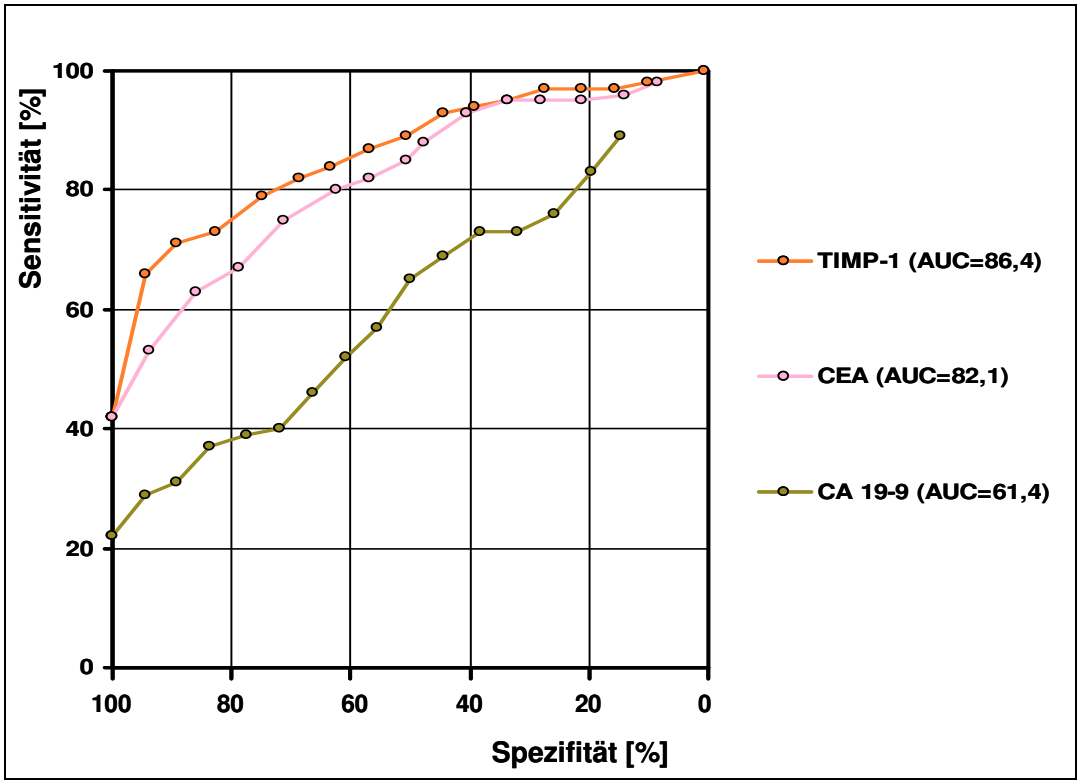

Abbildung 18: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100).

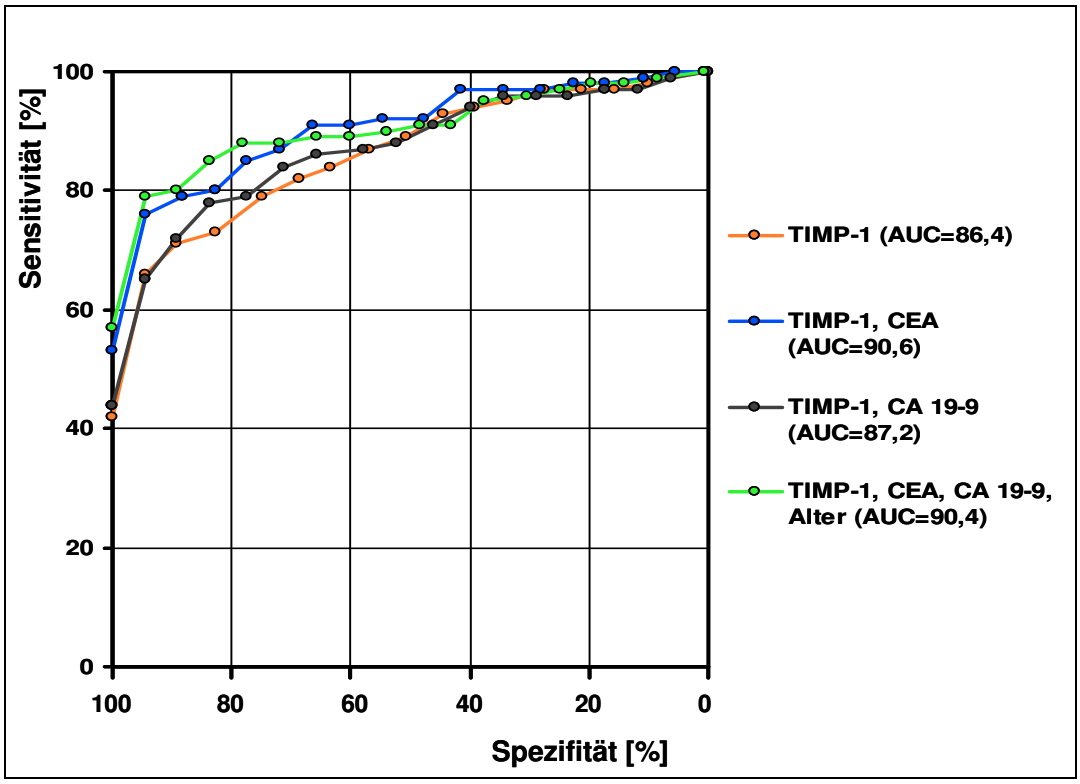

Abbildung 19: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw.[U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-intervall [%]
95%	TIMP-1	155,6	66,0	55,8-75,0
	CEA	3,3	50,0	39,9-60,1
	CA 19-9	24,7	29,0	20,6-39,1
	TIMP-1, CEA		73,0	63,0-81,1
	CEA, CA19-9		50,0	39,9-60,1
	TIMP-1, CA 19-9		64,0	53,7-73,2
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		74,0	64,1-82,0
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		76,0	66,2-83,7
100%	TIMP-1	195,1	42,0	32,3-52,3
	CEA	4,5	42,0	32,3-52,3
	CA 19-9	44,7	22,0	14,6-31,6
	TIMP-1, CEA		51,0	40,9-61,1
	CEA, CA 19-9		42,0	32,3-52,3
	TIMP-1, CA 19-9		41,0	31,4-51,3
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		50,0	39,9-60,1
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		54,0	43,8-63,9

Tabelle 31: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	86,4	81,5-91,4	<0,001
CEA	82,1	76,5-87,7	<0,001
CA 19-9	61,4	53,8-69,0	0,003
TIMP-1, CEA	90,6	86,4-94,7	<0,001
CEA, CA 19-9	82,2	76,6-87,7	<0,001
TIMP-1, CA 19-9	87,2	82,2-92,1	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 19-9	90,7	86,6-94,8	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter	90,4	85,9-94,8	<0,001

Tabelle 32: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Werden jedoch Patienten mit benigenen sonstigen Darmerkrankungen als Kontrollgruppe für Patienten mit kolorektalem Karzinom hinzugezogen, ist die Aussagekraft von TIMP-1 derjenigen von CEA und CA 19-9 unterlegen. Dies zeigt sich in Abbildung 20 und den Tabellen 33-34, wo TIMP-1 bei einer 95%-igen Spezifität eine Sensitivität von 1,0% erreicht, während CEA bei gleicher Spezifität 40% Sensitivität und CA 19-9 31% Sensitivität erreicht. Die Kombination von TIMP-1, CEA, CA 19-9 und dem Alter der Patienten erlangt wiederum die höchsten Sensitivitäten (Abb.21).

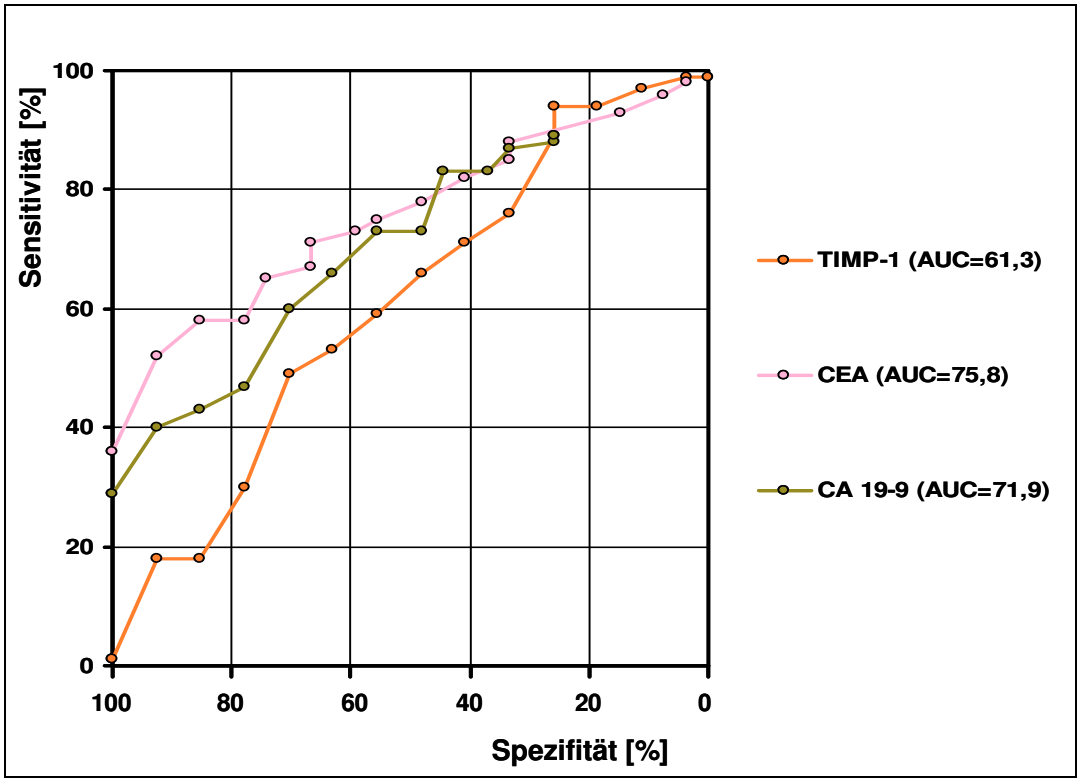

Abbildung 20: Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (N=27) vs. Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100).

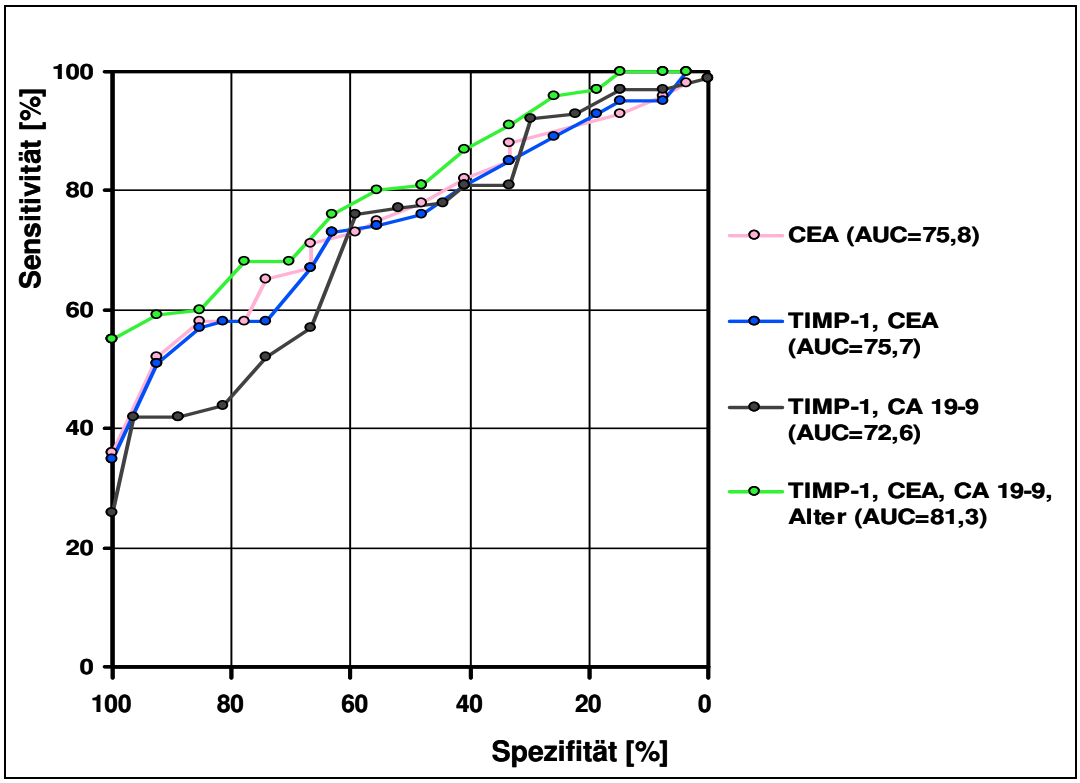

Abbildung 21: Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (N=27) vs. Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw. [U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-interval [%]
95%	TIMP-1	444,8	1,0	0,1-6,2
	CEA	4,8	40,0	30,5-50,3
	CA 19-9	20,1	31,0	22,3-41,1
	TIMP-1, CEA		41,0	31,4-51,3
	CEA, CA 19-9		52,0	41,8-62,0
	TIMP-1, CA 19-9		35,0	25,9-45,3
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		52,0	41,8-62,0
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		59,0	48,7-68,6
100%	TIMP-1	574,1	1,0	0,1-6,2
	CEA	6,1	36,0	26,8-46,3
	CA 19-9	25,4	29,0	20,6-39,1
	TIMP-1, CEA		35,0	25,9-45,3
	CEA, CA 19-9		51,0	40,9-61,1
	TIMP-1, CA 19-9		26,0	18,0-35,9
	TIMP-1, CEA CA 19-9		51,0	40,9-61,1
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		55,0	44,8-64,9

Tabelle 33: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100) verglichen mit Patienten mit benigenen sonstigen Darmerkrankungen (N=27).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	61,3	49,0-73,6	0,07
CEA	75,8	67,2-84,4	<0,001
CA 19-9	71,9	62,2-81,7	<0,001
TIMP-1, CEA	75,7	67,0-84,4	0,007
CEA, CA 19-9	79,8	72,2-87,5	<0,001
TIMP-1, CA 19-9	72,6	62,8-82,4	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 19-9	79,8	72,1-87,5	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter	81,3	73,7-88,9	<0,001

Tabelle 34: Area under the Curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100) verglichen mit Patienten mit benignen Darmerkrankungen (N=27).

Im folgenden Abschnitt werden die Patienten mit kolorektalem Karzinom genauer betrachtet. Die Gruppe der 100 Patienten mit kolorektalem Karzinom wurde in Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom und Patienten mit Rektumkarzinom unterteilt, was zu kleineren Kollektivgrößen führte (59 Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom, 41 Patienten mit Rektumkarzinom). Die Kontrollgruppen, also die gesunden Personen und die Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen, sind wie im vorangegangenen Abschnitt unter 3.3.1.3 gleich geblieben, werden der Übersicht halber aber nochmal aufgelistet.

3.3.1.4 Gesunde Personen, Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen und Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom

Analog zu den bereits besprochenen Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Gesunden, Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen und Patienten mit kolorektalem Karzinom, erweisen sich die Ergebnisse in diesem Abschnitt.
TIMP-1, CEA und CA 19-9 erreichen im Vergleich zu den gesunden Personen signifikant höhere Konzentrationen bei den Kolon-/Sigmakarzinompatienten, jedoch schneidet TIMP-1 wieder schlechter ab als die anderen Marker, wenn die Kontrollgruppe die Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen enthält (Abb. 22, Tab. 35-37).

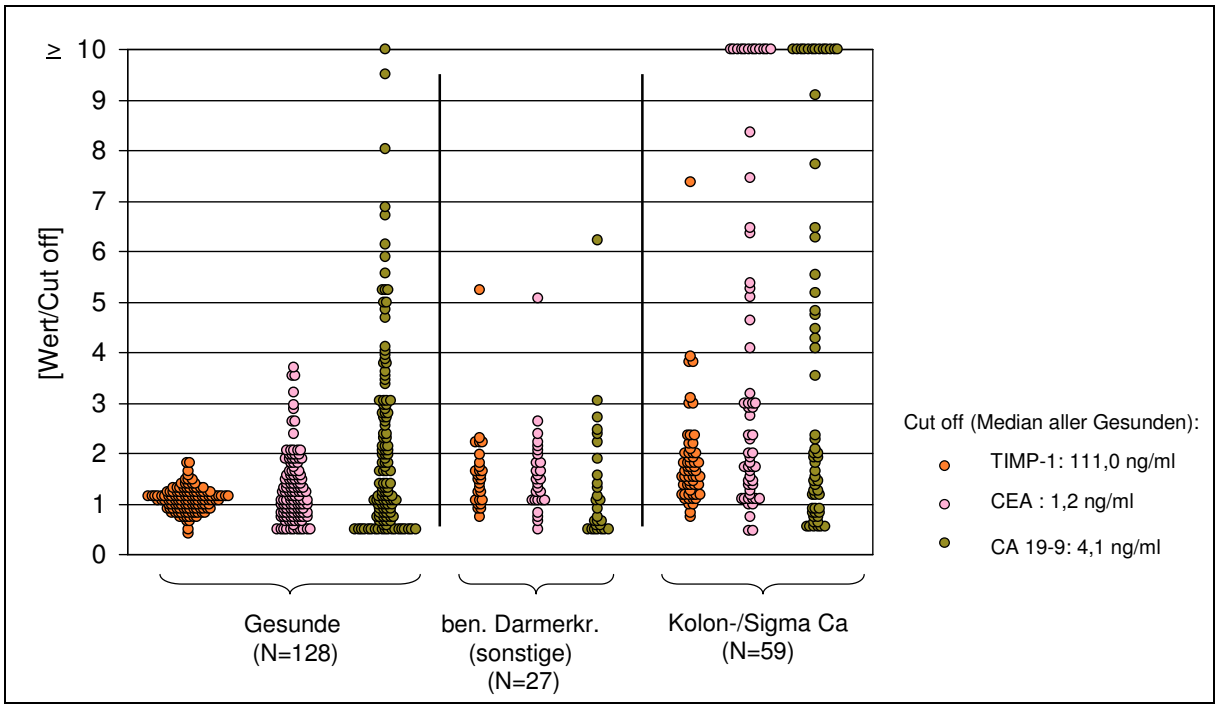

Abbildung 22: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Gesunden, bei Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen und bei Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom.

Gesunde Personen:

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	128	117,0	40,0-195,0	128,5	155,0
CEA [ng/ml]	128	1,3	0,5-4,4	1,9	3,1
CA 19-9 [U/ml]	128	5,5	2,0-44,6	11,45	24,0

Tabelle 35: Konzentrationen von TIMP-1, CEA, und CA 19-9 bei gesunden Personen.

Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (ohne kolorektale Adenome):

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	27	158,0	81,3-574,0	196,0	251,0
CEA [ng/ml]	27	1,7	0,5-6,0	2,3	3,1
CA 19-9 [U/ml]	27	3,6	2,0-25,3	7,7	12,3

Tabelle 36: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit sonstigen benignen sonstigen Darmerkrankungen (ohne kolorektale Adenome).

Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom:

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	59	175,0	73,7-814,0	221,0	422,0
CEA [ng/ml]	59	2,8	0,5-372,0	7,7	252,0
CA 19-9 [U/ml]	59	8,1	2,0-36273,0	31,4	5677,0

Tabelle 37: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom.

Bei einer Spezifität von 95% und 100% ist TIMP-1 der bessere Marker und erreicht höhere Werte für die Sensitivität als CEA oder CA 19-9, solange die Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom mit den Gesunden verglichen werden. Die Kombination von TIMP-1, CEA, CA 19-9 und dem Alter der Patienten ergibt die höchsten Sensitivitätswerte (Abb. 23-24, Tab. 38-39).

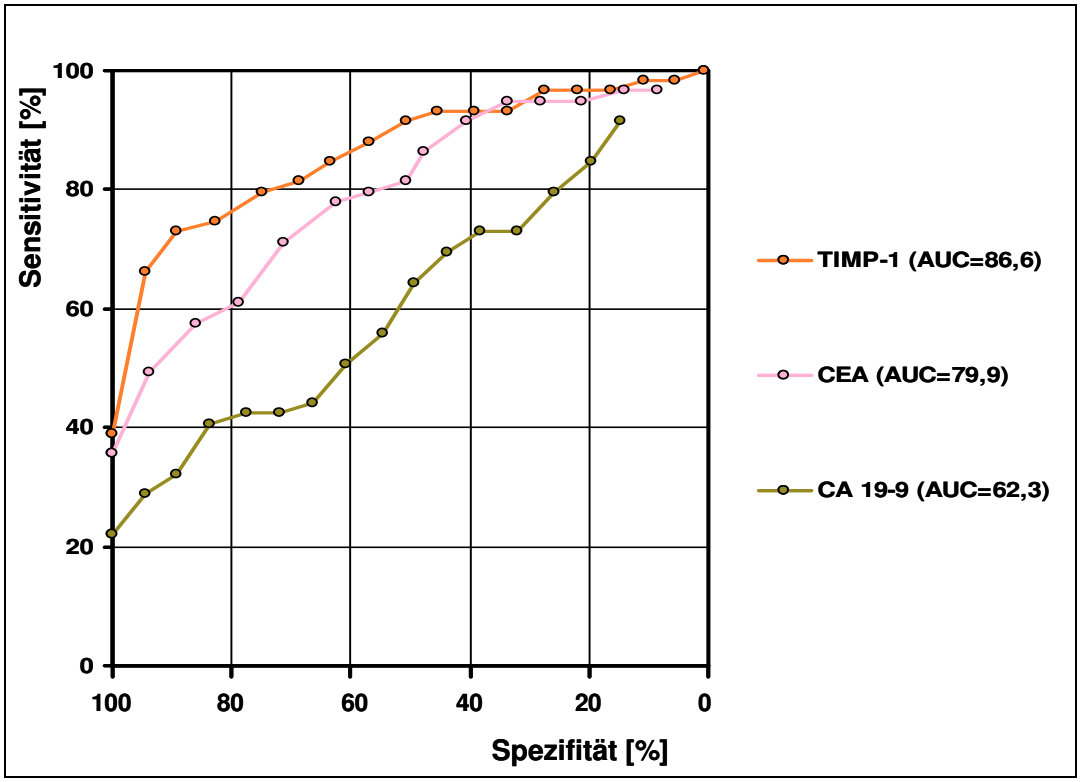

Abbildung 23: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom (N=59).

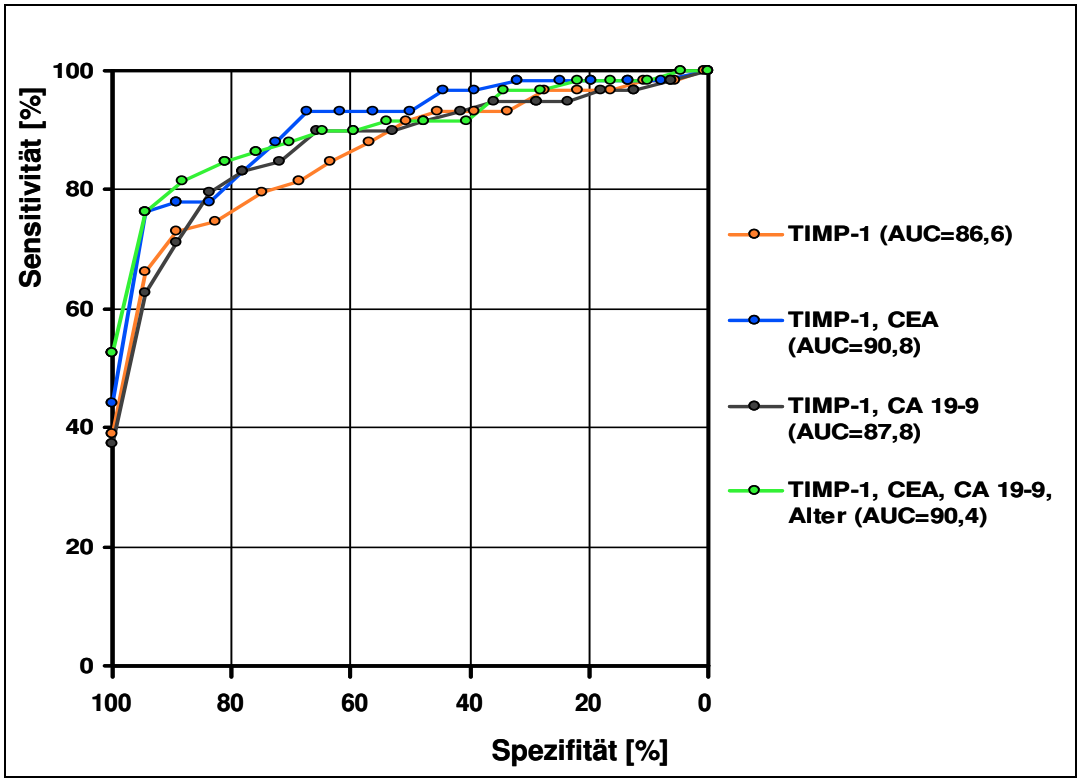

Abbildung 24: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom (N=59).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw.[U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-intervall [%]
95%	TIMP-1	155,6	64,4	50,8-76,1
	CEA	3,3	47,5	34,5-60,8
	CA 19-9	24,7	28,8	18,1-42,3
	TIMP-1, CEA		72,9	59,5-83,3
	CEA, CA 19-9		47,5	34,5-60,8
	TIMP-1, CA 19-9		62,7	49,1-74,7
	TIMP, CEA, CA 19-9		72,9	59,5-83,3
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		74,6	61,3-84,6
100%	TIMP-1	195,1	39,0	26,8-52,6
	CEA	4,5	35,6	23,9-49,2
	CA 19-9	44,7	22,0	12,7-35,1
	TIMP-1, CEA		42,4	29,8-55,9
	CEA, CA 19-9		35,6	23,9-49,2
	TIMP-1, CA 19-9		33,9	22,4-47,5
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		42,4	29,8-55,9
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		50,8	37,6-63,9

Tabelle 38: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom (N=59) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	86,6	80,3-92,9	<0,001
CEA	79,9	72,6-87,6	<0,001
CA 19-9	62,3	53,0-71,6	0,01
TIMP-1, CEA	90,8	85,8-95,8	<0,001
CEA, CA 19-9	79,9	72,6-87,2	<0,001
TIMP-1, CA 19-9	87,8	81,7-94,0	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 19-9	90,8	85,8-95,8	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter	90,4	84,9-95,9	<0,001

Tabelle 39: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom (N=59) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Die Abbildungen 24-26 zeigen den Vergleich von Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen und Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom. Es wird deutlich, dass TIMP-1 sowohl CEA als auch CA 19-9 weit unterlegen ist, da TIMP-1 bei 95% und 100 % Spezifität eine Sensitivität von lediglich 1,7% erreicht (Tab. 40-41).

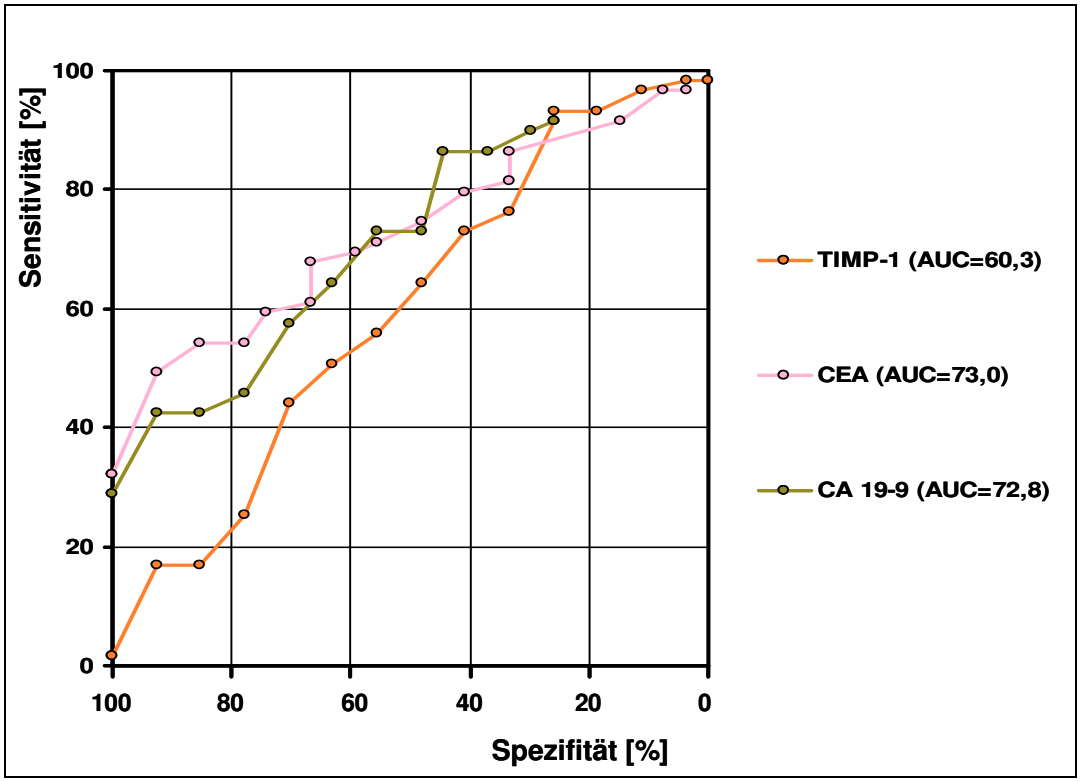

Abbildung 25: Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (N=27) vs. Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom (N=59).

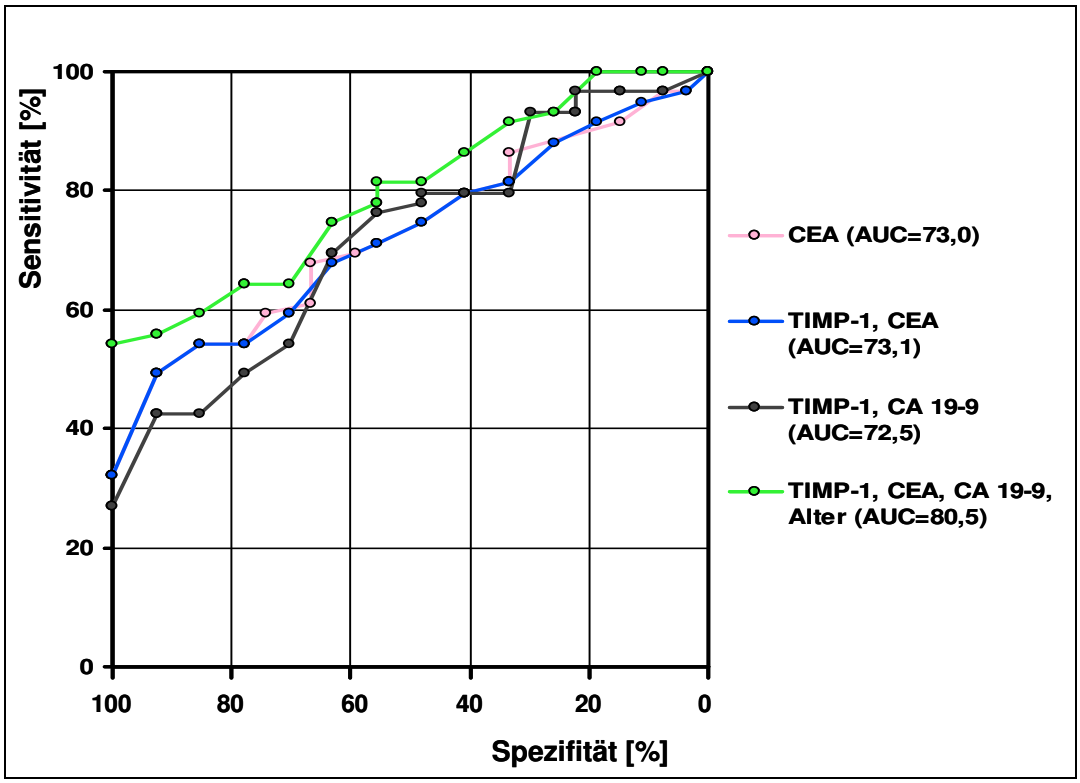

Abbildung 26: Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (N=27) vs. Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom (N=59).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw. [U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-interval [%]
95%	TIMP-1	444,8	1,7	0,1-10,3
	CEA	4,8	33,9	22,4-47,5
	CA 19-9	20,1	32,2	21,0-45,8
	TIMP-1, CEA		35,6	23,9-49,2
	CEA, CA 19-9		49,2	36,1-62,4
	TIMP-1, CA 19-9		37,3	25,3-50,9
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		49,2	36,1-62,4
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		54,2	40,8-67,1
100%	TIMP-1	574,1	1,7	0,1-10,3
	CEA	6,1	32,2	21,0-45,8
	CA 19-9	25,4	28,8	18,1-42,3
	TIMP-1, CEA		28,8	18,1-42,3
	CEA, CA 19-9		47,5	34,5-60,8
	TIMP-1, CA 19-9		27,1	16,7-40,5
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		45,8	32,9-59,2
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		49,2	36,1-62,4

Tabelle 40: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom (N=59) verglichen mit Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (N=27).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	60,3	47,2-73,5	0,12
CEA	73,0	62,5-83,5	<0,001
CA 19-9	72,8	61,9-83,6	<0,001
TIMP-1, CEA	73,1	63,2-83,0	<0,001
CEA, CA 19-9	78,4	69,0-87,8	<0,001
TIMP-1, CA 19-9	72,5	61,8-83,2	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 19-9	78,5	69,1-87,9	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter	80,5	71,5-89,5	<0,001

Tabelle 41: Area under the Curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom (N=59) verglichen mit Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (N=27).

3.3.1.5 Gesunde Personen, Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen und Patienten mit Rektumkarzinom

Patienten mit einem Rektumkarzinom haben signifikant höhere TIMP-1- und CEA-Konzentrationen, solange man sie mit der Kontrollgruppe bestehend aus gesunden Personen vergleicht (TIMP-1 und CEA: $p<0{,}001$), wohingegen der CA 19-9-Wert nur bei Karzinompatienten signifikant erhöht ist, wenn er mit Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen verglichen wird. TIMP-1-Konzentrationen wiederum erreichen keine signifikante Unterschiede bei Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen und Patienten mit Rektumkarzinom ($p=0{,}06$) (Abb. 27, Tab. 42-44).

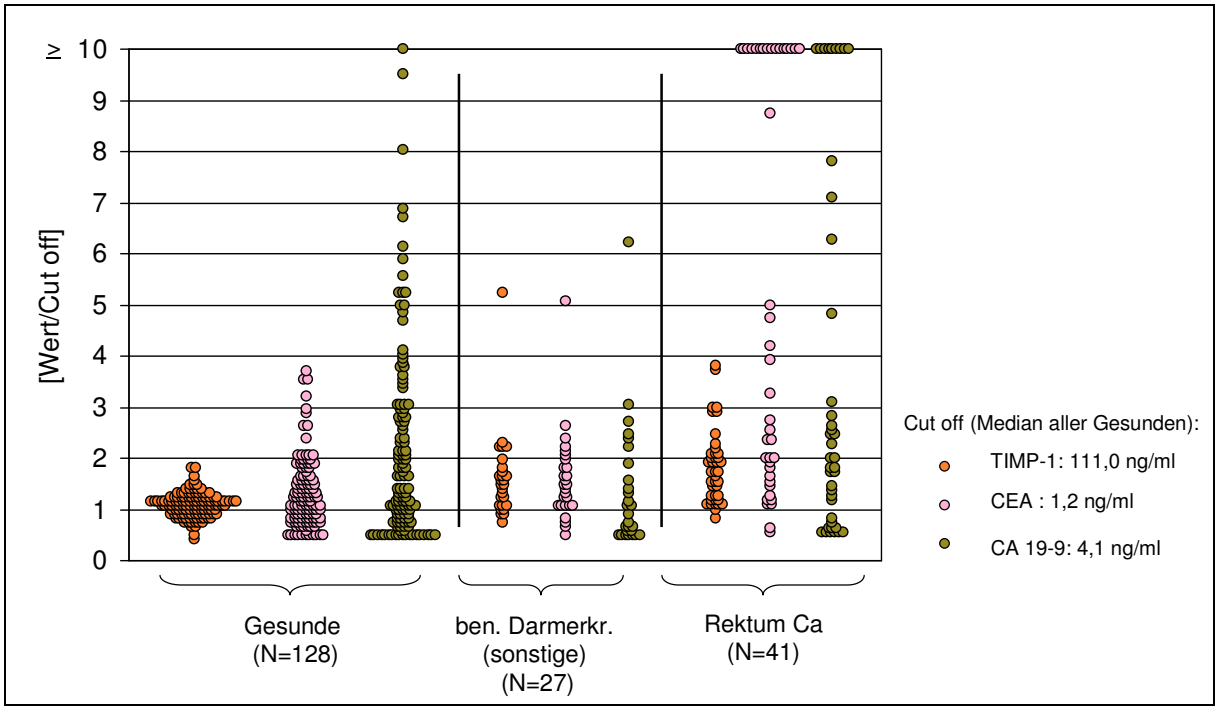

Abbildung 27: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Gesunden, bei Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen und bei Patienten mit Rektumkarzinom.

Gesunde Personen:

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	128	117,0	40,0-195,0	128,5	155,0
CEA [ng/ml]	128	1,3	0,5-4,4	1,9	3,1
CA 19-9 [U/ml]	128	5,5	2,0-44,6	11,45	24,0

Tabelle 42: Konzentrationen von TIMP-1, CEA, und CA 19-9 bei gesunden Personen.

Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (ohne kolorektale Adenome):

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	27	158,0	81,3-574,0	196,0	251,0
CEA [ng/ml]	27	1,7	0,5-6,0	2,3	3,1
CA 19-9 [U/ml]	27	3,6	2,0-25,3	7,7	12,3

Tabelle 43: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit sonstigen benignen sonstigen Darmerkrankungen (ohne kolorektale Adenome).

Patienten mit Rektumkarzinom:

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	41	184,0	83,1-422,0	228,0	330,0
CEA [ng/ml]	41	4,6	0,6-957,0	19,4	505,0
CA 19-9 [U/ml]	41	8,2	2,0-53584,0	28,9	6759,0

Tabelle 44: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Rektumkarzinom.

Bei den ROC-Kurven in Abb.28-29 zeigt sich bei 95% Spezifität, dass TIMP-1 beim Vergleich von gesunden Personen mit Patienten mit Rektumkarzinom noch höhere Sensitivitäten als CEA und CA 19-9 erreicht. Aber es fällt auch auf, dass bei 100% Spezifität CEA dem Marker TIMP-1 überlegen ist (Tab. 45-46).

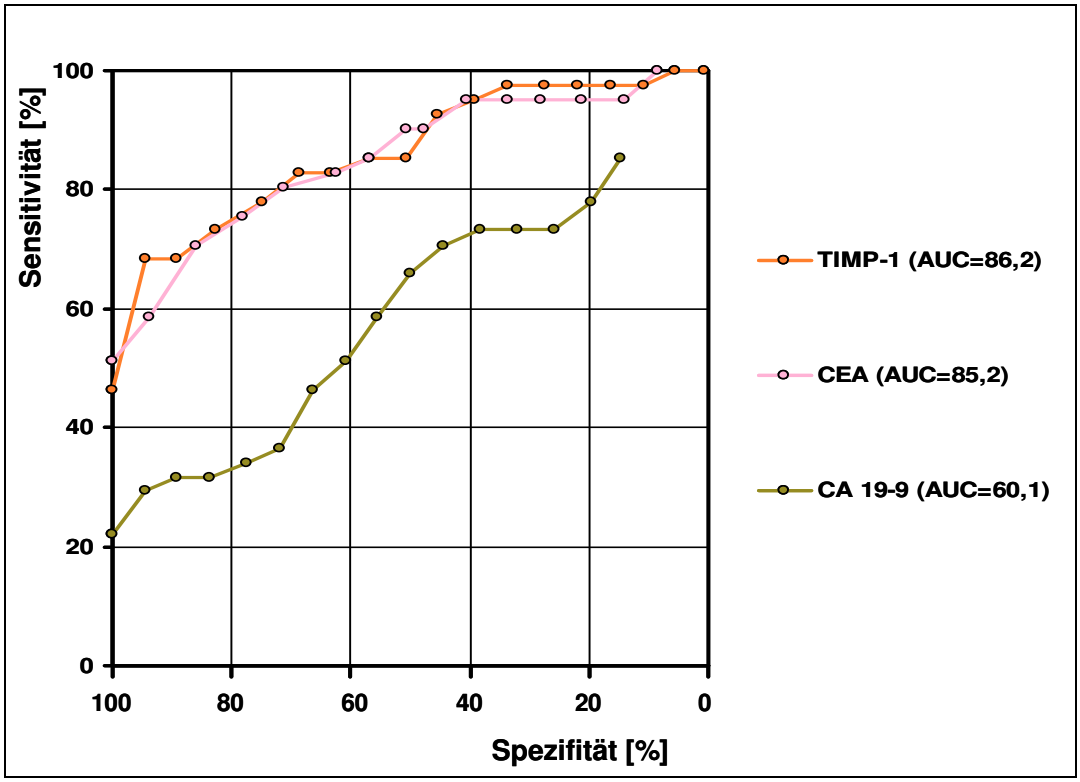

Abbildung 28: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit Rektumkarzinom (N=41).

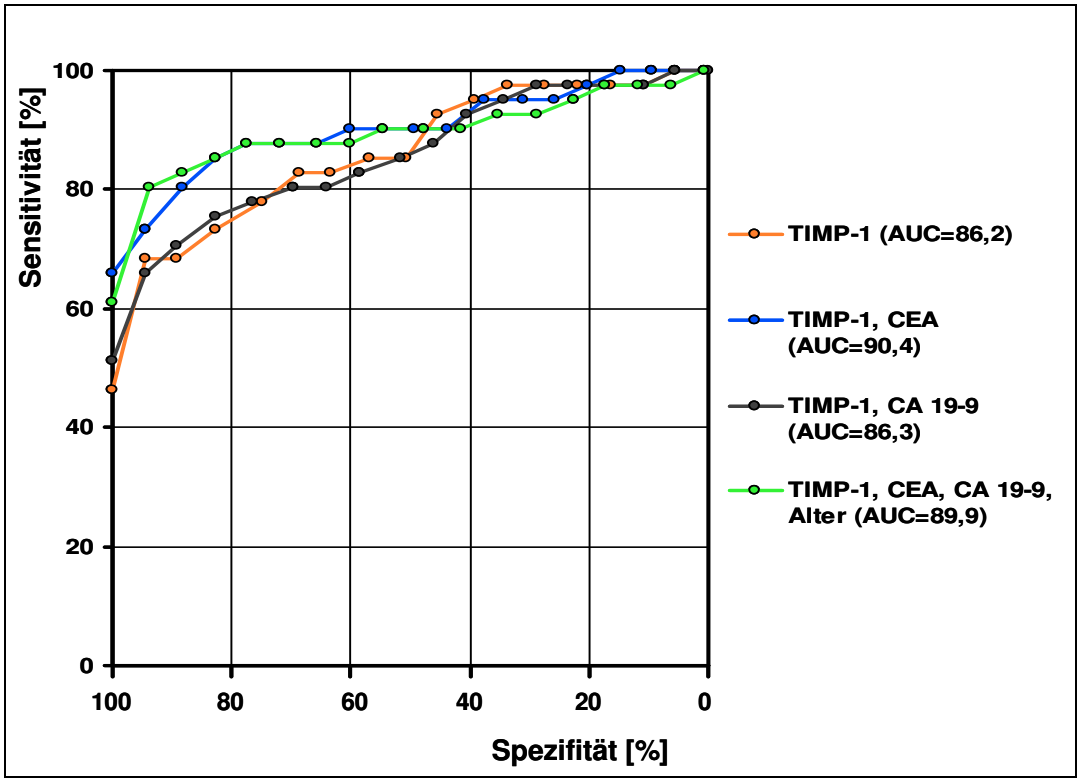

Abbildung 29: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit Rektumkarzinom (N=41).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw.[U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-intervall [%]
95%	TIMP-1	155,6	68,3	51,8-81,4
	CEA	3,3	53,7	37,6-69,0
	CA 19-9	24,7	29,3	16,6-45,7
	TIMP-1, CEA		73,2	56,8-85,2
	CEA, CA 19-9		56,1	39,9-71,2
	TIMP-1, CA 19-9		65,9	49,3-79,4
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		73,2	56,8-85,2
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		78,0	62,0-88,9
100%	TIMP-1	195,1	46,3	31,0-62,4
	CEA	4,5	51,2	35,4-66,8
	CA 19-9	44,7	22,0	11,1-38,0
	TIMP-1, CEA		65,9	49,3-79,4
	CEA, CA 19-9		51,2	35,4-66,8
	TIMP-1, CA 19-9		51,2	35,4-66,8
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		63,4	46,9-77,4
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		65,9	49,3-79,4

Tabelle 45: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Rektumkarzinom (N=41) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	86,2	78,9-93,6	<0,001
CEA	85,2	77,6-92,9	<0,001
CA 19-9	60,1	49,1-71,2	0,07
TIMP-1, CEA	90,4	83,6-97,1	<0,001
CEA, CA 19-9	85,6	78,0-93,1	<0,001
TIMP-1, CA 19-9	85,6	78,0-93,8	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 19-9	90,5	83,7-97,2	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter	89,9	82,5-97,4	<0,001

Tabelle 46: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Rektumkarzinom (N=41) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Betrachtet man die Fähigkeit von TIMP-1, CEA und CA 19-9 zwischen Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen und Patienten mit Rektumkarzinom zu unterscheiden, kann man in den ROC-Kurven (Abb. 30-31) erkennen, dass CEA am besten dafür geeignet ist. Es erreicht die höchsten Sensitivitäten bei 95% und 100% Spezifität. TIMP-1 gelingt es mit einer Sensitivität von 0% bei 100% und 95% Spezifität nicht, die beiden Gruppen zu trennen. Kombiniert man wieder alle Parameter (TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter), kann man die besten Ergebnisse erreichen (Tab. 47-48).

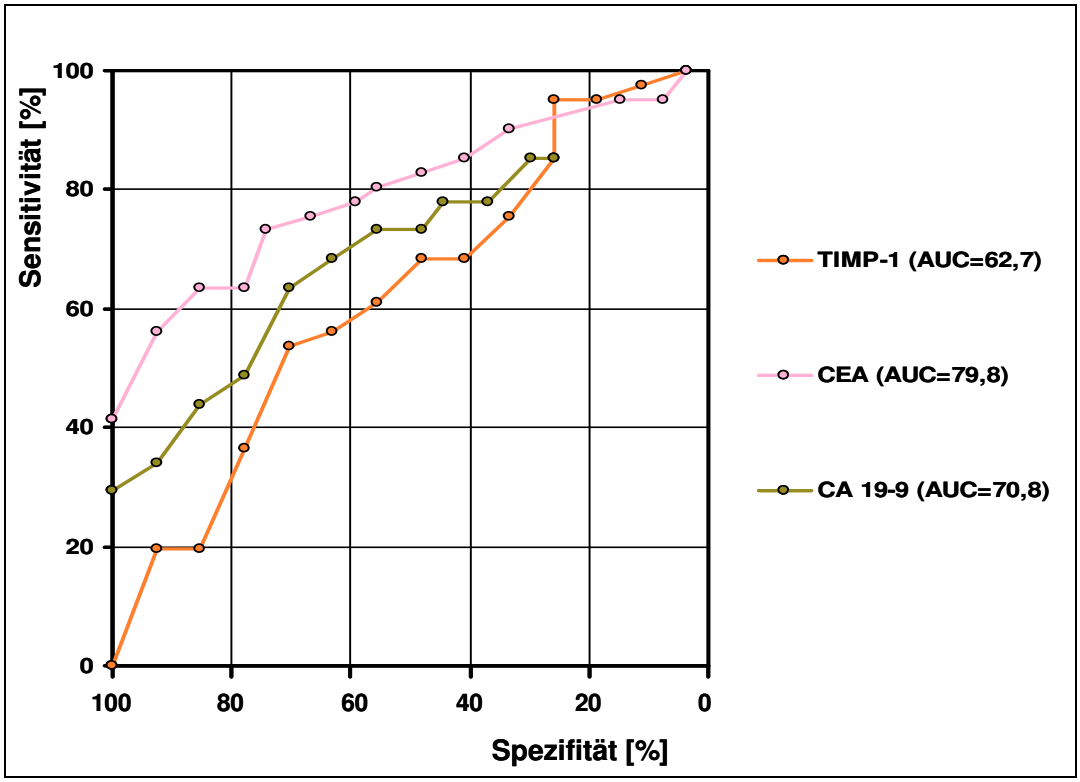

Abbildung 30: Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (N=27) vs. Patienten mit Rektumkarzinom (N=41).

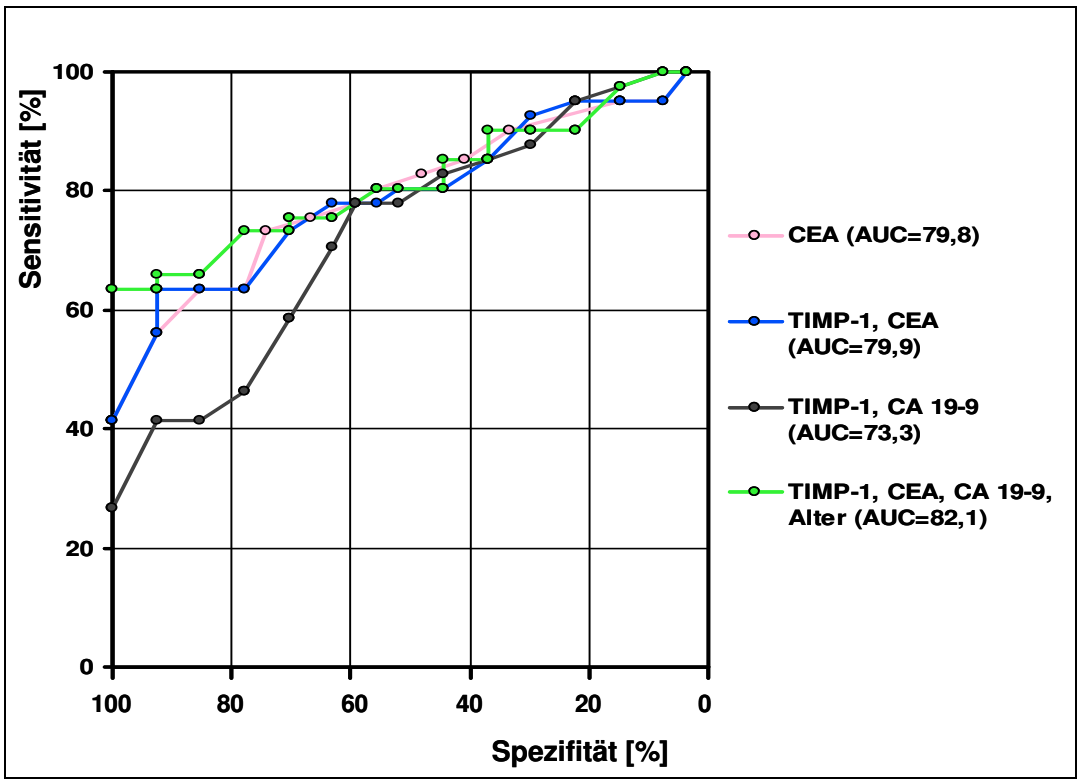

Abbildung 31: Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (N=27) vs. Patienten mit Rektumkarzinom (N=41).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw. [U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-interval [%]
95%	TIMP-1	444,8	0,0	0,2-10,7
	CEA	4,8	48,8	33,2-64,6
	CA 19-9	20,1	32,1	16,6-45,7
	TIMP-1, CEA		48,8	33,2-64,6
	CEA, CA 19-9		56,1	39,9-71,2
	TIMP-1, CA 19-9		31,7	18,6-48,2
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		56,1	39,9-71,2
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		63,4	46,9-77,4
100%	TIMP-1	574,1	0,0	0,2-10,7
	CEA	6,1	41,5	26,7-57,8
	CA 19-9	25,4	29,3	16,6-45,7
	TIMP-1, CEA		41,5	26,7-57,8
	CEA, CA 19-9		56,1	39,9-71,2
	TIMP-1, CA 19-9		24,4	12,9-40,6
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		56,1	39,9-71,2
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		63,4	46,9-77,4

Tabelle 47: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Rektumkarzinom (N=41) verglichen mit Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (N=27).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	62,7	49,7-75,7	0,06
CEA	79,8	69,4-90,2	<0,001
CA 19-9	70,8	58,6-83,0	<0,001
TIMP-1, CEA	79,9	69,5-90,3	<0,001
CEA, CA 19-9	81,6	71,4-91,8	<0,001
TIMP-1, CA 19-9	73,3	61,4-85,1	<0,001
TIMP, CEA, CA 19-9	81,8	71,7-92,0	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter	82,1	72,3-91,9	<0,001

Tabelle 48: Area under the Curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Rektumkarzinom (N=41) verglichen mit Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (N=27).

3.3.1.6 Gesunde Personen, Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen und Patienten mit kolorektalem Karzinom

Werteverteilung von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Gesunden und Patienten mit kolorektalem Karzinom siehe 3.3.1.3.

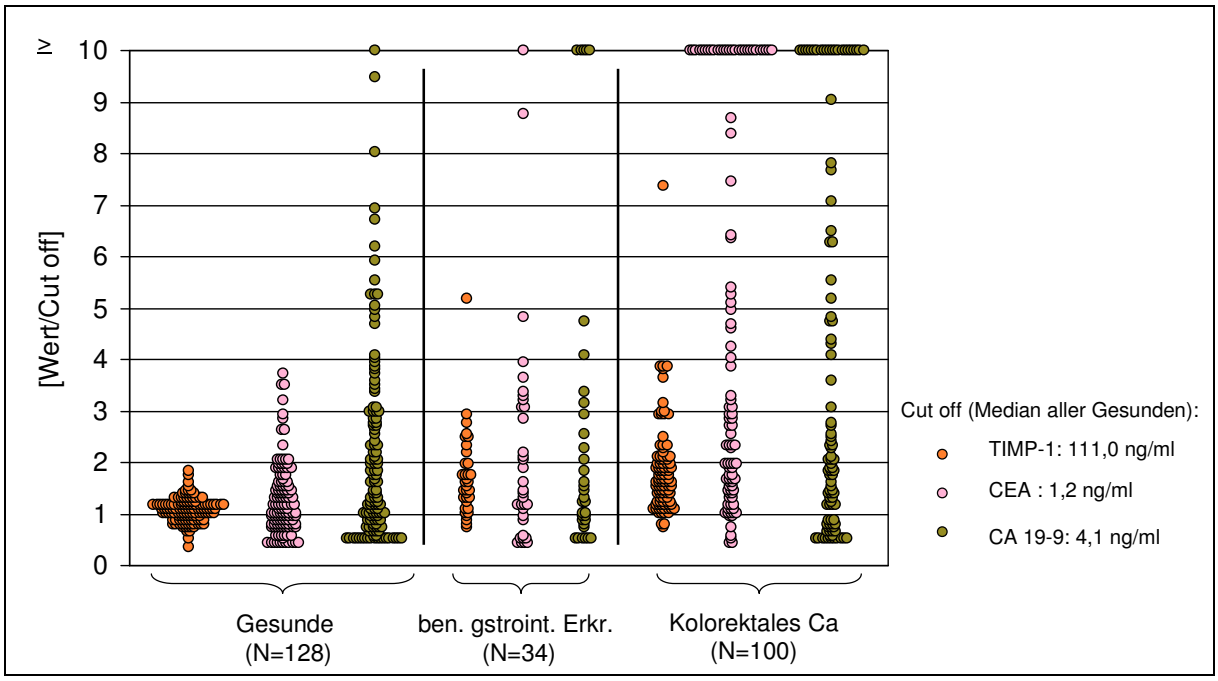

Abbildung 32: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Gesunden, bei Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen und bei Patienten mit kolorektalem Karzinom.

Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen:

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	34	169,5	78,6-573,0	218,0	323,0
CEA [ng/ml]	34	1,7	0,5-12,6	3,6	10,5
CA 19-9 [U/ml]	34	5,4	2,0-178,0	12,7	101,0

Tabelle 49: Konzentrationen von TIMP-1, CEA, und CA 19-9 bei Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen.

Betrachtet man die TIMP-1-, CEA- und CA 19-9 Freisetzung bei Gesunden, Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen und Patienten mit kolorektalem Karzinom, so ergibt sich, (im Unterschied zu 3.3.1.3) wo die Vergleichsgruppe der Patienten mit benignen Erkrankungen aus denjenigen besteht, die benigne sonstige Darmerkrankungen haben), dass nur CEA einen signifikanten Unterschied ($p<0,001$) in der Freisetzung bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen darzustellen vermag. Etwas besser schneidet wieder die Kombination aller Parameter (TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter) ab, was in den ROC-Kurven (Abb. 33-34) und Tabellen (Tab.50-51) dargestellt ist.

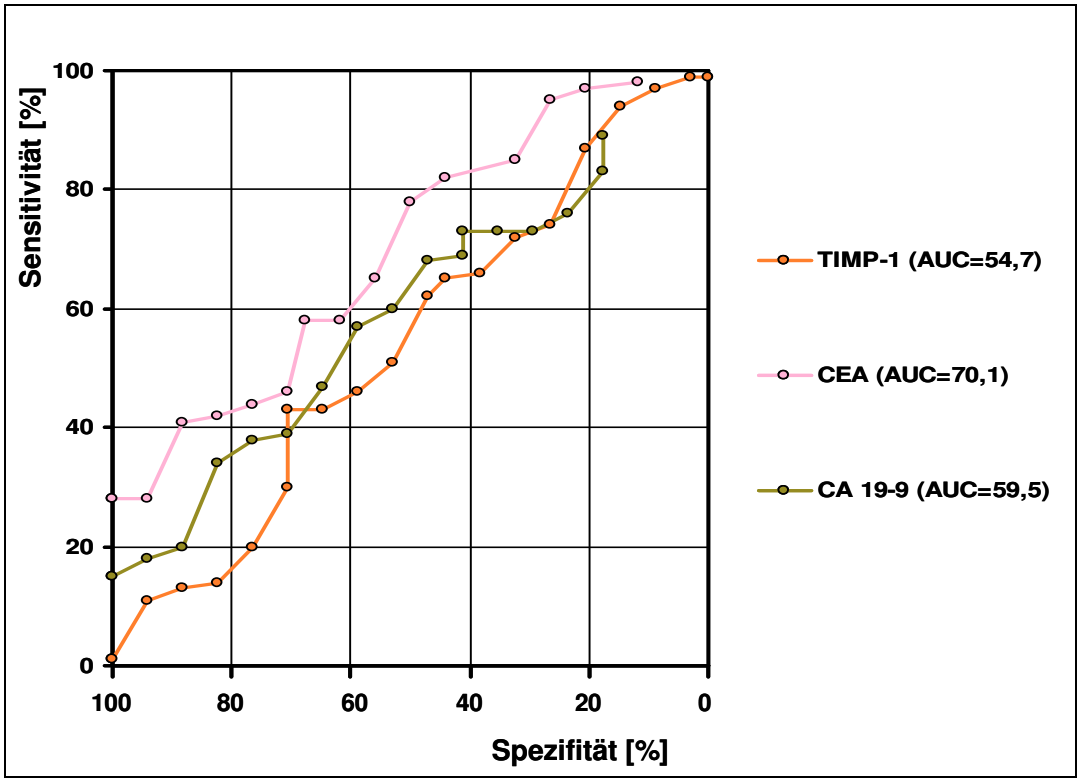

Abbildung 33: Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34) vs. Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100).

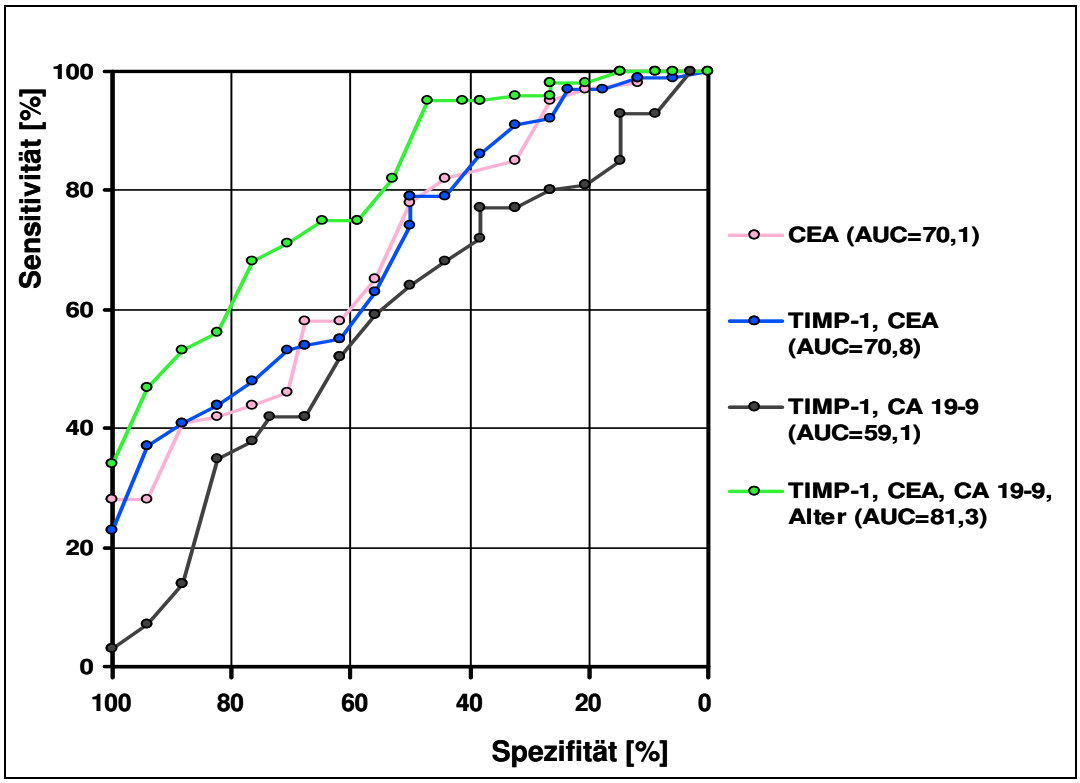

Abbildung 34: Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34) vs. Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw.[U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-intervall [%]
95%	TIMP-1	385,5	6,0	2,5-13,1
	CEA	11,0	28,0	19,7-38,0
	CA 19-9	120,3	15,0	8.9-23,9
	TIMP-1, CEA		35	25,9-45,3
	CEA, CA 19-9		28,0	19,7-38,0
	TIMP-1, CA 19-9		5,0	1,9-11,8
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		34,0	25,0-44,2
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		44,0	34,2-54,3
100%	TIMP-1	573,1	1,0	0,1-6,2
	CEA	12,7	28,0	19,7-38,0
	CA 19-9	178,1	15,0	8,9-23,9
	TIMP-1, CEA		18,0	11,3-27,2
	CEA, CA 19-9		24,0	16,3-33,8
	TIMP-1, CA 19-9		1,0	0,1-6,2
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		21,0	13,8-30,5
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		33,0	24,1-43,2

Tabelle 50: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100) verglichen mit Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	54,7	43,0-66,3	0,43
CEA	70,1	60,4-79,9	<0,001
CA 19-9	59,5	49,0-70,1	0,08
TIMP-1, CEA	70,8	61,1-80,5	<0,001
CEA, CA 19-9	69,9	60,1-79,7	<0,001
TIMP-1, CA 19-9	59,1	48,0-70,2	0,12
TIMP, CEA, CA 19-9	70,6	60,9-80,2	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter	81,3	73,5-89,1	<0,001

Tabelle 51: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit kolorektalem Karzinom verglichen mit Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34).

3.3.1.7 Andere gastrointestinale Karzinome

Im folgenden Abschnitt werden die verschiedenen gastrointestinalen Karzinome (Magen-, Leber- und Pankreaskarzinome) näher abgehandelt. Die Kontrollgruppen sind die 128 gesunden Personen sowie die Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen.

Zunächst sind in den Tabellen 52-56 die Konzentrationen von TIMP-1, CEA, CA 72-4, AFP und CA 19-9 bei den Gesunden, den Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen und schließlich bei an einem Karzinom erkrankten Patienten aufgelistet. Bei den Karzinompatienten werden die bereits etablierten Tumormarker zum Vergleich von TIMP-1 und CEA gemessen und ausgewertet.

Gesunde Personen:

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	128	117,0	40,0-195,0	128,5	155,0
CEA [ng/ml]	128	1,3	0,5-4,4	1,9	3,1
CA 72-4 [U/ml]	128	1,1	0,5-21,1	1,6	8,5
AFP [ng/ml]	128	3,2	1,0-32,7	4,75	10,5
CA 19-9 [U/ml]	128	5,5	2,0-44,6	11,45	24,0

Tabelle 52: Konzentrationen von TIMP-1, CEA, CA 72-4, AFP und CA 19-9 bei gesunden Personen.

Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen:

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	34	169,5	78,6-573,0	218,0	323,0
CEA [ng/ml]	34	1,7	0,5-12,6	3,6	10,5
CA 72-4 [U/ml]	25	1,1	0,4-15,5	1,3	5,2
AFP [ng/ml]	26	3,0	0,8-8,1	3,9	6,4
CA 19-9 [U/ml]	34	5,4	2,0-178,0	12,7	101,0

Tabelle 53: Konzentrationen von TIMP-1, CEA, CA 72-4, AFP und CA 19-9 bei Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen.

Patienten mit Magenkarzinom

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	47	141,0	80,5-387,0	187,0	249,0
CEA [ng/ml]	47	1,3	0,5-443,0	4,2	106,0
CA 72-4 [U/ml]	47	2,6	0,4-1145,0	6,9	426,0

Tabelle 54: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 72-4 bei Patienten mit Magenkarzinom.

Patienten mit Leberkarzinom

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	22	202,0	127,0-766,0	229,0	490,0
CEA [ng/ml]	22	3,2	0,9-423,0	5,1	7,9
AFP [ng/ml]	22	21,2	2,2-49038,0	177,0	4036,0

Tabelle 55: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und AFP bei Patienten mit Leberkarzinom.

Patienten mit Pankreaskarzinom

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	46	204,5	106,0-782,0	287,0	571,0
CEA [ng/ml]	46	3,1	0,8-1261,0	6,0	24,2
CA 19-9 [U/ml]	46	86,4	2,0-240000,0	1741,0	25935,0

Tabelle 56: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Pankreaskarzinom.

1. Magenkarzinom

TIMP-1 erweist sich als der Tumormarker, der am besten zwischen Gesunden und Patienten mit Magenkarzinom differenzieren kann, es erreicht signifikant höhere Werte bei den Magenkarzinompatienten ($p<0{,}001$) (Tab. 58). Jedoch verliert TIMP-1 an Aussagekraft bei der Unterscheidung von Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen und Patienten mit Magenkarzinom. Hier ist CA 72-4 am erfolgreichsten mit $p=0{,}001$ (Abb. 39, Tab. 60). Die ROC-Kurven (Abb.36-40) zeigen wieder, dass die Kombination der Parameter die höchsten Sensitivitäten bei 95% und 100% Spezifität erreichen- sowohl wenn die gesunden Personen mit Patienten mit Magenkarzinom verglichen werden, als auch wenn Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen mit den Magenkarzinompatienten verglichen werden.

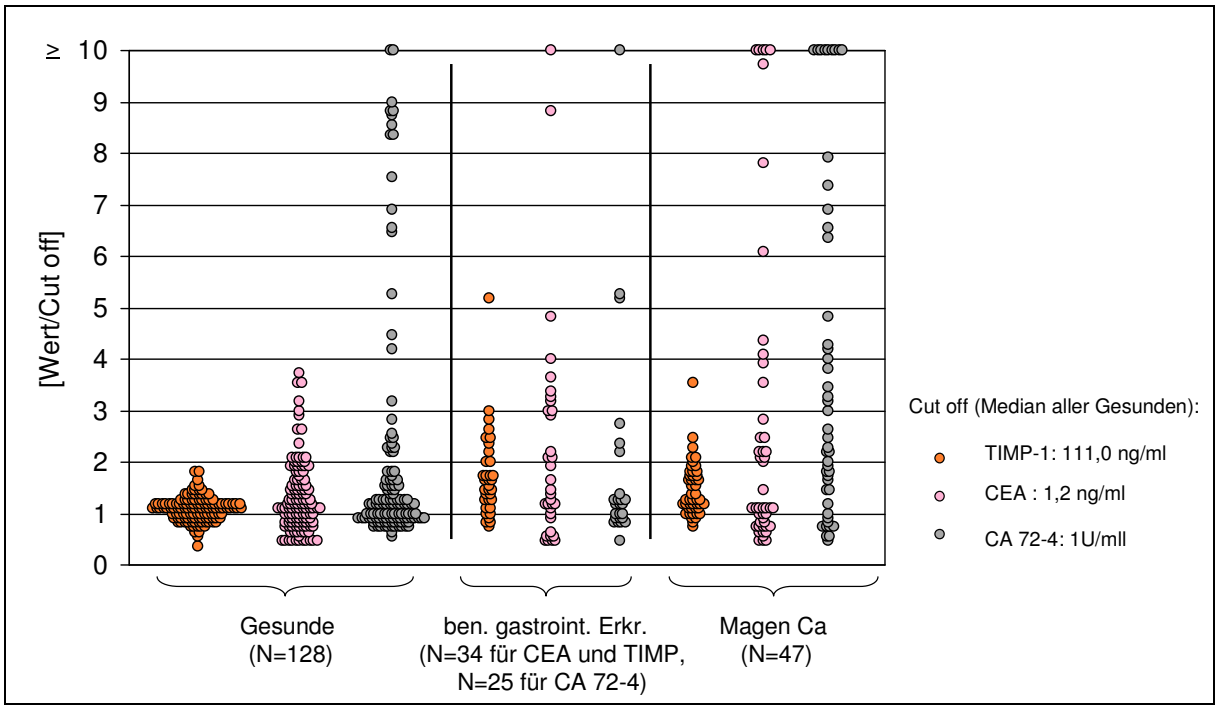

Abbildung 35: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und CA 72-4 bei Gesunden, bei Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen und bei Patienten mit Magenkarzinom.

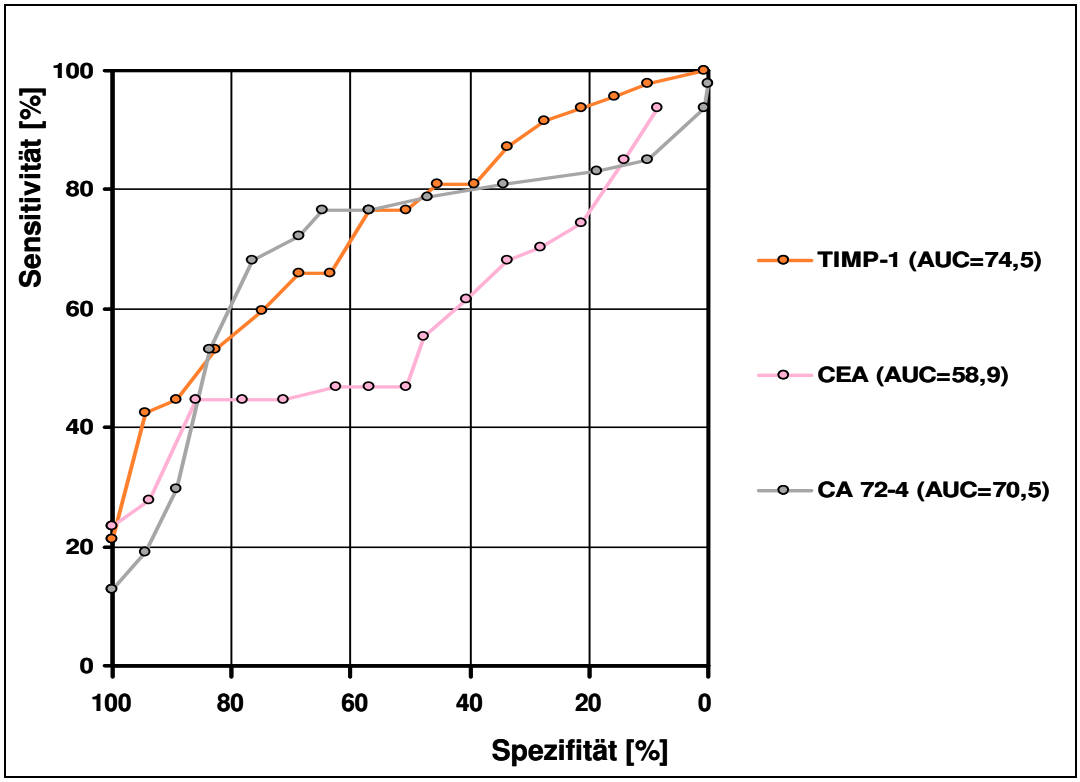

Abbildung 36: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit Magenkarzinom (N=47).

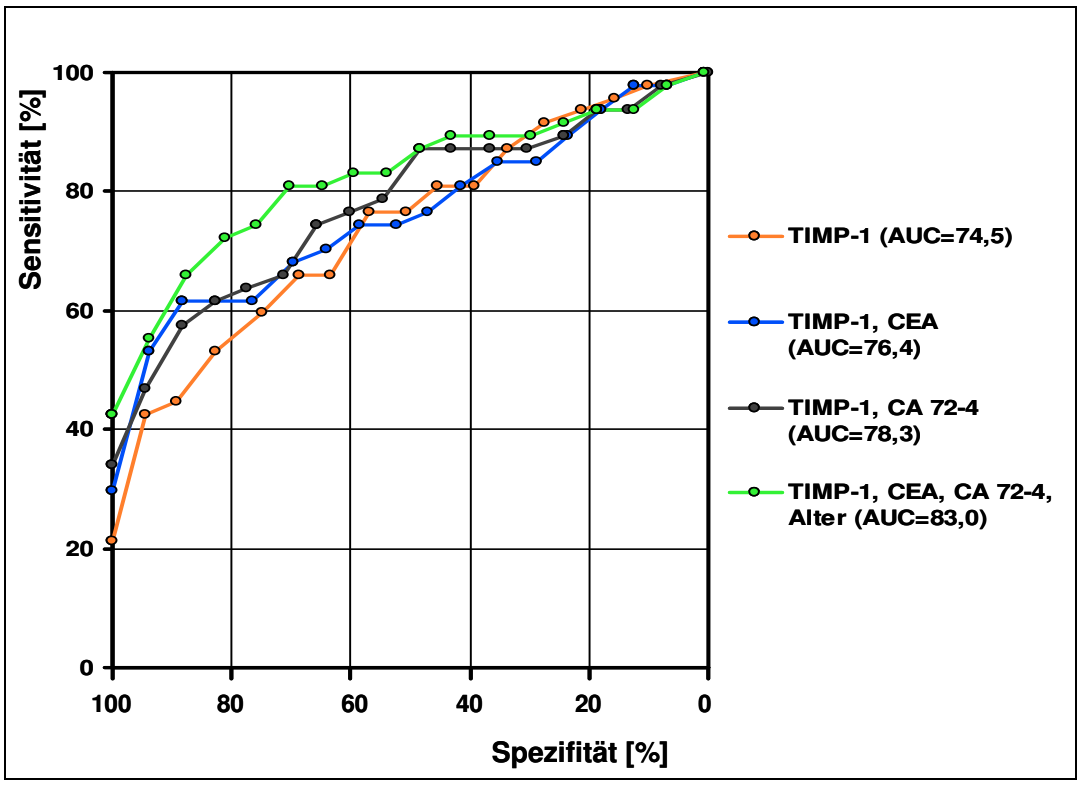

Abbildung 37: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit Magenkarzinom (N=47).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw.[U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-intervall [%]
95%	TIMP-1	155,6	42,6	28,6-57,7
	CEA	3,3	27,7	16,1-42,9
	CA 72-4	8,6	19,1	9,6-33,7
	TIMP-1, CEA		51,1	36,3-65,7
	CEA, CA 72-4		27,7	16,1-42,9
	TIMP-1, CA 72-4		46,8	32,4-61,8
	TIMP-1, CEA, CA 72-4		55,3	40,2-69,5
	TIMP-1, CEA, CA 72-4, Alter		55,3	40,2-69,5
100%	TIMP-1	195,1	21,3	11,2-36,1
	CEA	4,5	23,4	12,8-38,4
	CA 72-4	21,2	12,8	5,3-26,4
	TIMP-1, CEA		27,7	16,1-42,9
	CEA, CA 72-4		14,9	6,7-28,9
	TIMP-1, CA 72-4		34,0	21,3-49,4
	TIMP-1, CEA, CA 72-4		34,0	21,3-49,4
	TIMP-1, CEA, CA 72-4, Alter		40,4	26,7-55,7

Tabelle 57: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 72-4 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Magenkarzinom (N=47) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	74,5	65,7-83,4	<0,001
CEA	58,9	47,8-70,0	0,12
CA 72-4	70,5	60,7-80,2	<0,001
TIMP-1, CEA	76,4	67,2-85,6	<0,001
CEA, CA 72-4	72,3	62,7-81,9	<0,001
TIMP-1, CA 72-4	78,3	69,6-87,0	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 72-4	79,4	70,6-88,2	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 72-4, Alter	83,0	74,8-91,3	<0,001

Tabelle 58: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 72-4 bei Patienten mit Magenkarzinom (N=47) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

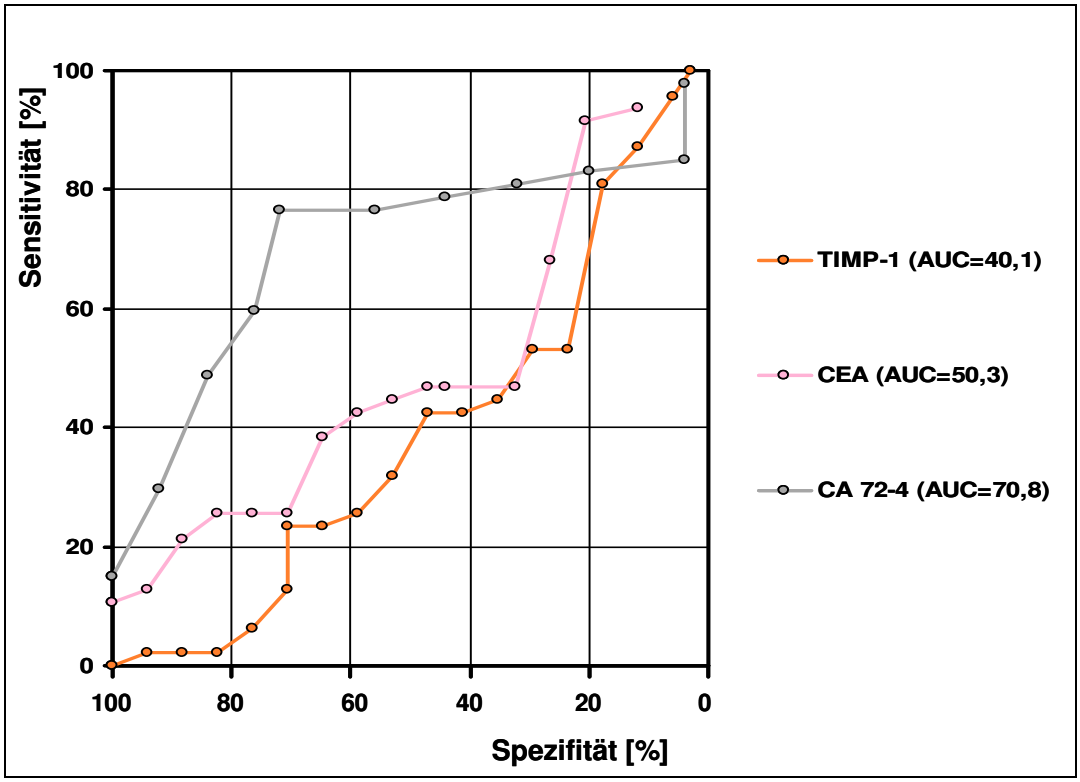

Abbildung 38: Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34 für TIMP-1 und CEA, N=25 für CA 72-4) vs. Patienten mit Magenkarzinom (N=47).

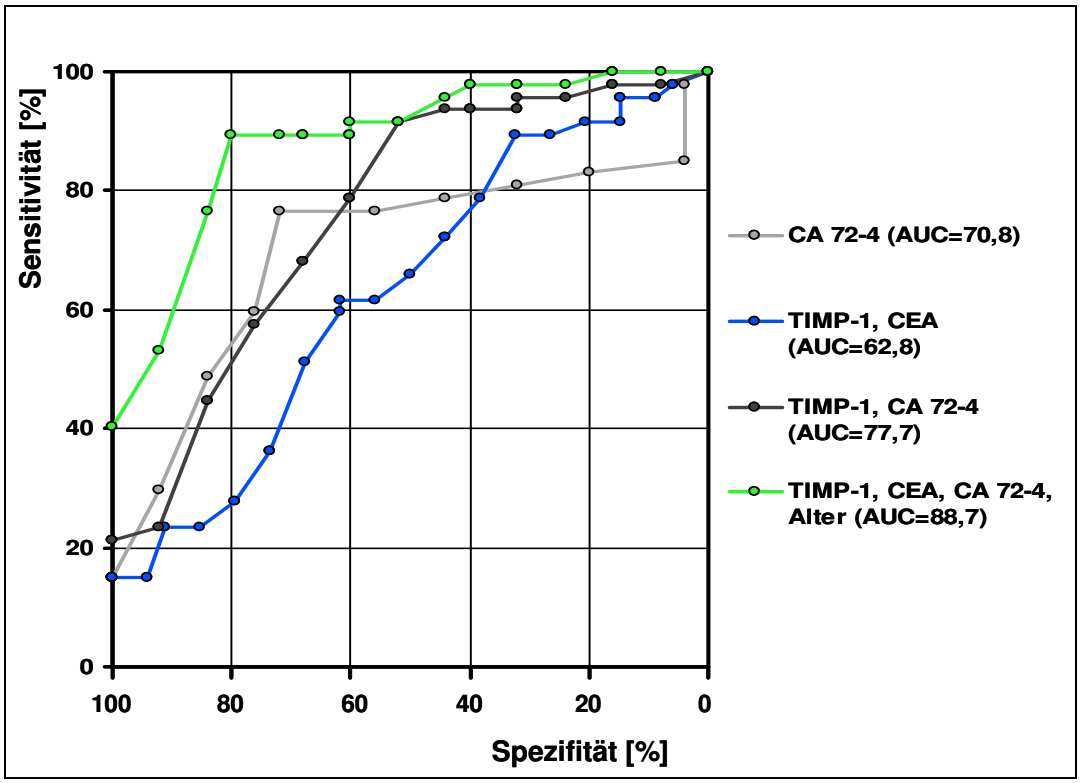

Abbildung 39: Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34 für TIMP-1 und CEA, N=25 für CA 72-4) vs. Patienten mit Magenkarzinom (N=47).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw. [U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-interval [%]
95%	TIMP-1	385,5	2,1	0,1-12,7
	CEA	11,0	12,8	5,3-26,4
	CA 72-4	12,4	17,0	8,1-31,3
	TIMP-1, CEA		14,9	6,7-28,9
	CEA, CA 72-4		8,5	2,8-21,3
	TIMP-1, CA 72-4		21,3	11,2-36,1
	TIMP-1, CEA, CA 72-4		21,3	11,2-36,1
	TIMP-1, CEA, CA 72-4, Alter		42,6	28,6-57,7
100%	TIMP-1	573,1	0,0	0,2-9,4
	CEA	12,7	10,6	4,0-23,9
	CA 72-4	15,6	14,9	6,7-28,9
	TIMP-1, CEA		8,5	2,8-21,3
	CEA, CA 72-4		4,3	0,7-15,7
	TIMP-1, CA 72-4		14,9	6,7-28,9
	TIMP-1, CEA, CA 72-4		12,8	5,3-26,4
	TIMP-1, CEA, CA 72-4, Alter		40,4	26,7-55,7

Tabelle 59: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 72-4 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Magenkarzinom (N=47) verglichen mit Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34 für TIMP-1 und CEA, N=25 für CA 72-4).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	40,1	27,3-52,9	0,13
CEA	50,3	37,3-63,4	0,96
CA 72-4	70,8	58,3-83,3	0,001
TIMP-1, CEA	62,8	50,4-75,1	0,04
CEA, CA 72-4	71,9	59,6-84,2	0,001
TIMP-1, CA 72-4	77,7	66,1-89,3	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 72-4	77,2	65,4-88,9	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 72-4, Alter	88,7	80,7-96,6	<0,001

Tabelle 60: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 72-4 bei Patienten mit Magenkarzinom (N=47) verglichen mit Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34 für TIMP-1 und CEA, N=25 für CA 72-4).

2. Leberkarzinom

Bei Patienten mit Leberkarzinom im Vergleich mit gesunden Personen übersteigt die Kombination der Parameter TIMP-1, CEA, AFP, Alter den alleinigen Tumormarker TIMP-1. Auffallend ist wieder der Verlust der Differenzierung von TIMP-1, sobald die Vergleichsgruppe aus Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen besteht. Dann ist AFP eindeutig der beste Marker (TIMP-1: p=0,03, AFP: p<0,001). Die höchsten Sensitivitätswerte erreichen auch in dieser Gruppe, analog zum Magenkarzinom, TIMP-1, CEA, AFP und das Alter mit 95,5% bei einer Spezifität von 95% (Tab. 63).

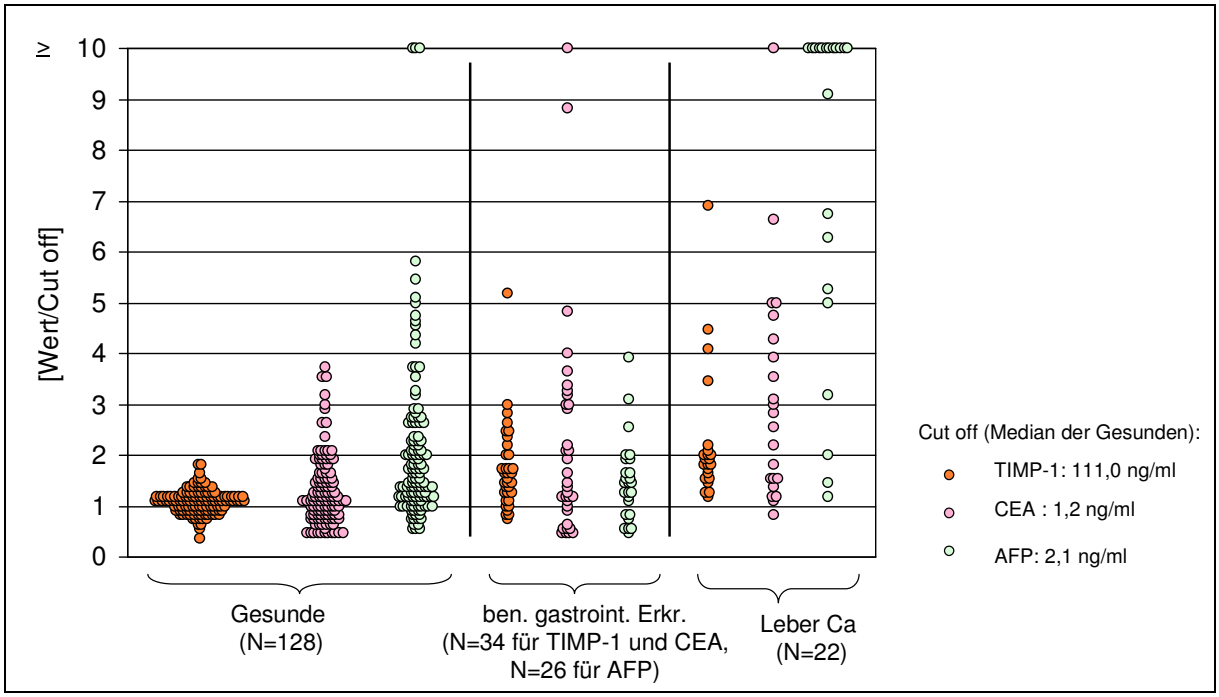

Abbildung 40: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und AFP bei Gesunden, bei Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen und bei Patienten mit Leberkarzinom.

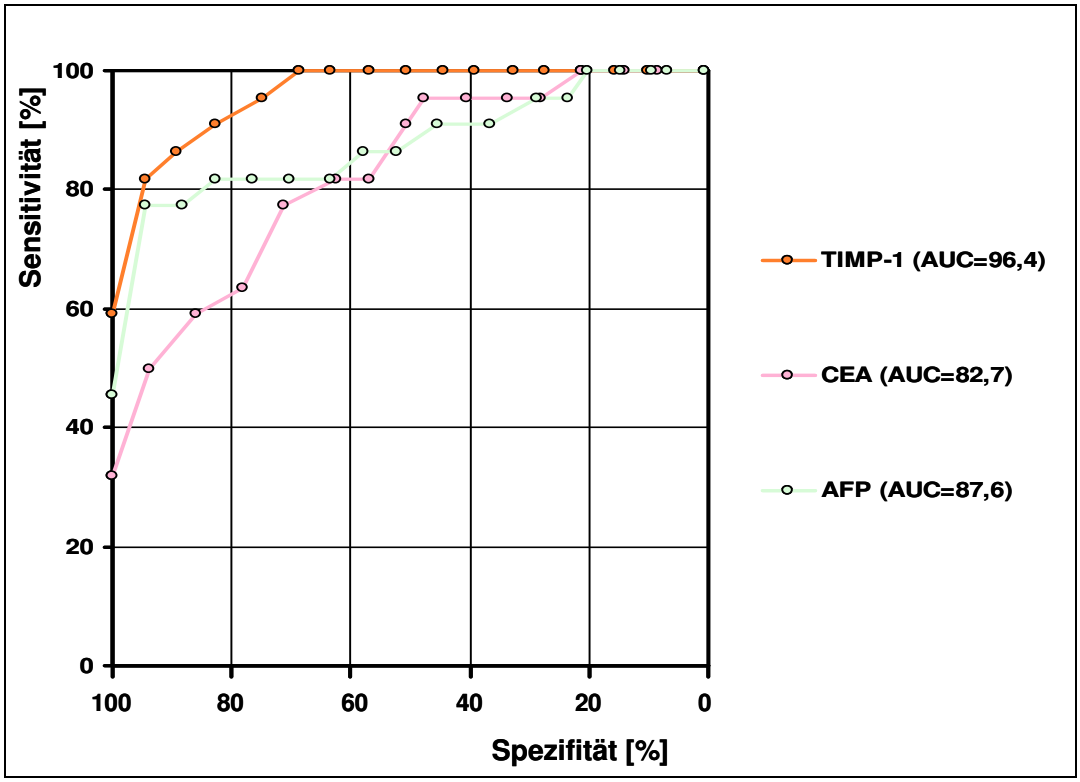

Abbildung 41: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit Leberkarzinom (N=22).

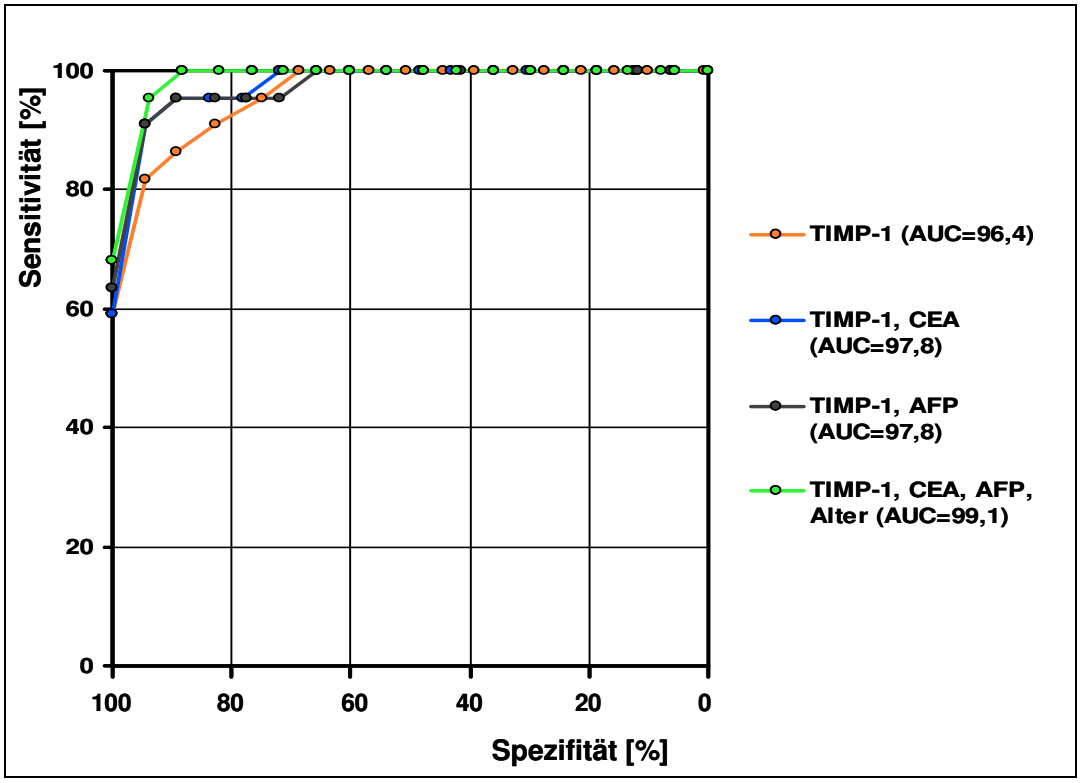

Abbildung 42: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit Leberkarzinom (N=22).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw.[U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-intervall [%]
95%	TIMP-1	155,5	81,8	59,0-94,0
	CEA	3,3	50,0	28,8-71,2
	AFP	10,6	72,7	49,6-88,4
	TIMP-1, CEA		90,9	69,4-98,4
	CEA, AFP		81,8	59,0-94,0
	TIMP-1, AFP		90,9	69,4-98,4
	TIMP-1, CEA, AFP		95,5	75,1-99,8
	TIMP-1, CEA, AFP, Alter		95,5	75,1-100,0
100%	TIMP-1	195,1	59,1	36,7-78,5
	CEA	4,5	31,8	14,7-54,9
	AFP	32,8	45,5	25,1-67,3
	TIMP-1, CEA		54,5	32,7-74,9
	CEA, AFP		45,5	25,1-67,3
	TIMP-1, AFP		68,2	45,1-85,3
	TIMP-1, CEA, AFP		72,7	49,6-88,4
	TIMP-1, CEA, AFP, Alter		72,7	49,6-88,4

Tabelle 61: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und AFP bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Leberkarzinom (N=22) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	96,4	93,0-99,8	<0,001
CEA	82,7	73,1-92,3	<0,001
AFP	87,6	77,4-97,8	<0,001
TIMP-1, CEA	97,8	95,3-100,3	<0,001
CEA AFP	90,2	80,3-100,1	<0,001
TIMP-1, AFP	97,8	94,9-100,8	<0,001
TIMP-1, CEA, AFP	98,0	94,9-101,1	<0,001
TIMP-1, CEA, AFP, Alter	99,1	98,0-100,3	<0,001

Tabelle 62: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und AFP bei Patienten mit Leberkarzinom (N=22) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

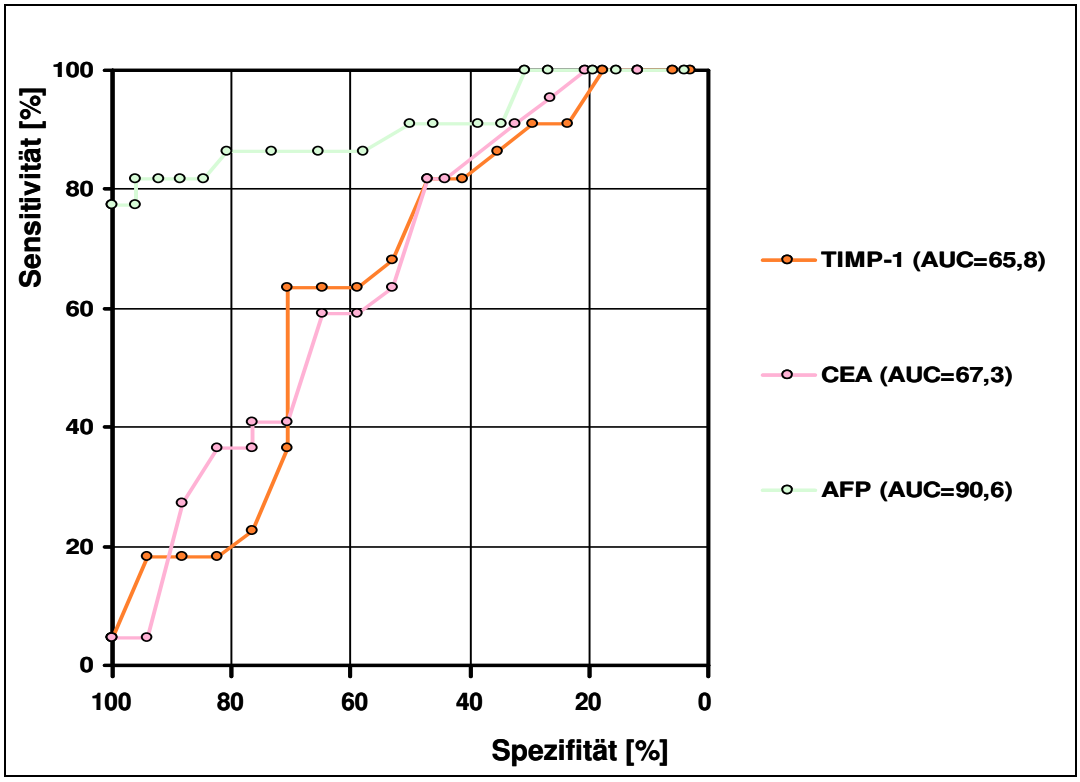

Abbildung 43: Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34 für TIMP-1 und CEA, N=26 für AFP) vs. Patienten mit Leberkarzinom (N=22).

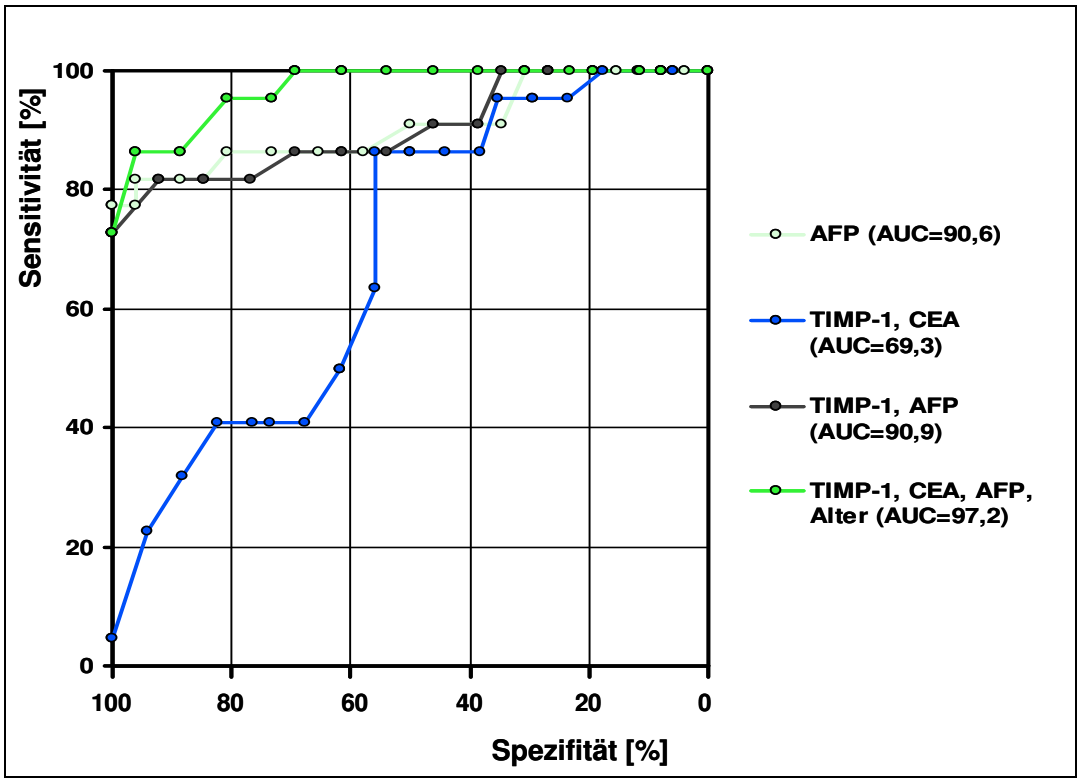

Abbildung 44: Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34 für TIMP-1 und CEA, N=26 für AFP) vs. Patienten mit Leberkarzinom (N=22).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw. [U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-interval [%]
95%	TIMP-1	385,5	13,6	3,6-36,0
	CEA	11,0	4,5	0,2-24,9
	AFP	7,5	77,3	54,2-91,3
	TIMP-1, CEA		18,2	6,0-41,0
	CEA, AFP		77,3	54,2-91,3
	TIMP-1, AFP		77,3	54,2-91,3
	TIMP-1, CEA, AFP		77,3	54,2-91,3
	TIMP-1, CEA, AFP, Alter		77,3	54,2-91,3
100%	TIMP-1	573,1	4,5	0,2-24,9
	CEA	12,7	4,5	0,2-24,9
	AFP	8,2	77,3	54,2-91,3
	TIMP-1, CEA		0,0	0,4-18,5
	CEA, AFP		77,3	54,2-91,3
	TIMP-1, AFP		77,3	54,2-91,3
	TIMP-1, CEA, AFP		77,3	54,2-91,3
	TIMP-1, CEA, AFP, Alter		77,3	54,2-91,3

Tabelle 63: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und AFP bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Leberkarzinom (N=22) verglichen mit Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34 für TIMP-1 und CEA, N=26 für AFP).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	65,8	51,4-80,3	0,03
CEA	67,3	53,2-81,4	0,02
AFP	90,6	81,1-100,2	<0,001
TIMP-1, CEA	69,3	55,3-83,2	0,007
CEA, AFP	91,6	83,2-100,0	<0,001
TIMP-1, AFP	90,9	81,8-100	<0,001
TIMP-1, CEA, AFP	91,4	82,9-100,0	<0,001
TIMP-1, CEA, AFP, Alter	97,2	93,6-100,8	<0,001

Tabelle 64: Area under the Curve (AUC) von TIMP-1, CEA und AFP bei Patienten mit Leberkarzinom (N=22) verglichen mit Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34 für TIMP-1 und CEA, N=26 für AFP).

3. Pankreaskarzinom

Bei der Auswertung des Pankreaskarzinoms kann festgestellt werden, dass TIMP-1 dem bereits etablierten Marker CA 19-9 sowohl beim Vergleich mit gesunden Personen als auch mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen unterlegen ist. Die höchsten Sensitivitätswerte erreicht CA 19-9, wenn die Vergleichsgruppe der Karzinompatienten die Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen sind (47,8% bei 95% und 100% Spezifität), und CA 19-9 ist, im Unterschied zu den bisherigen Auswertungen, sogar besser geeignet als die Kombination der vier Parameter TIMP-1, CEA, CA 19-9 und Alter.

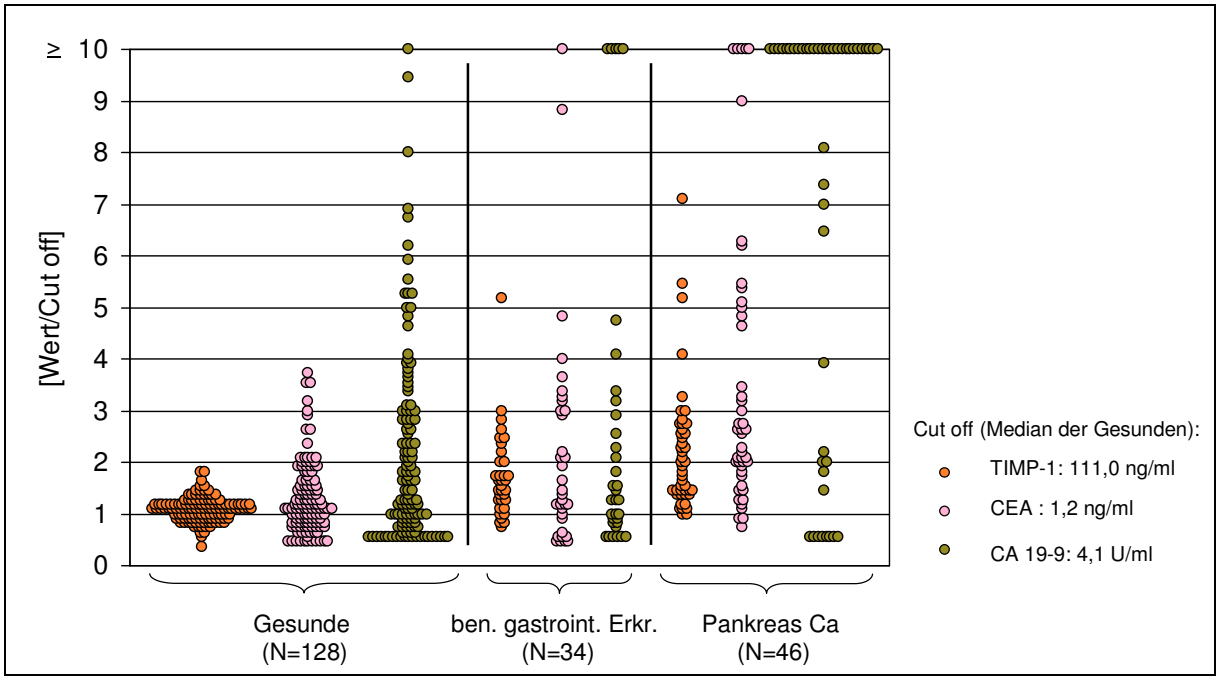

Abbildung 45: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und AFP bei Gesunden, bei Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen und bei Patienten mit Pankreaskarzinom.

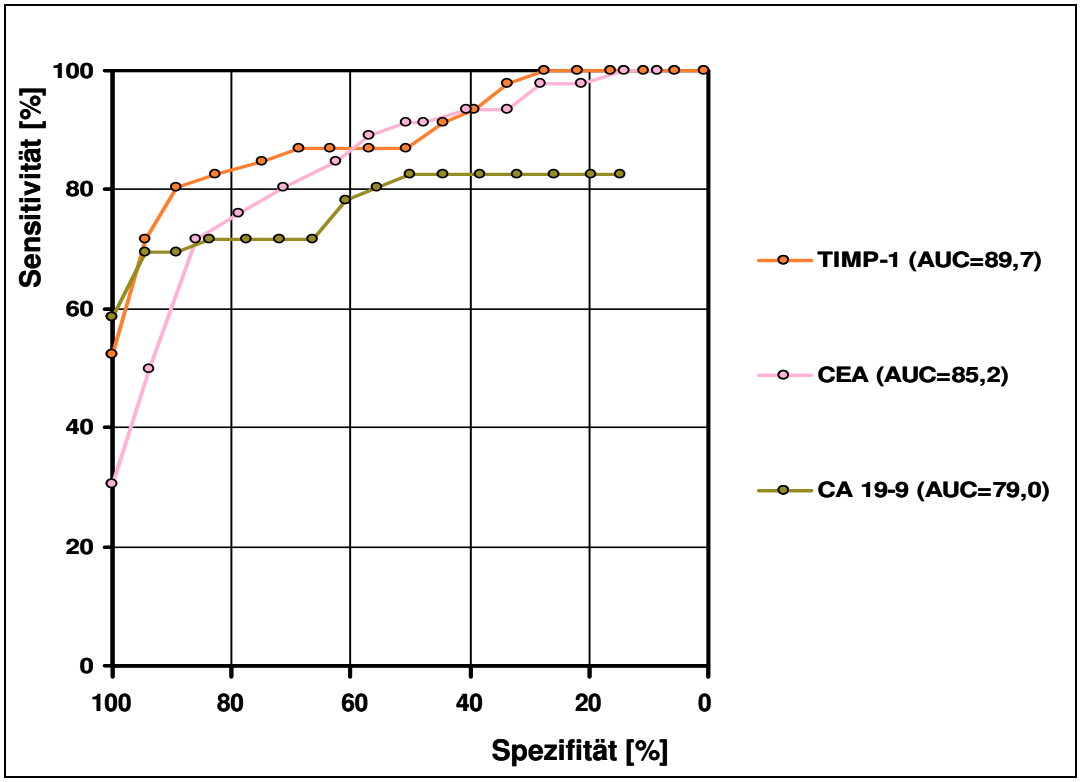

Abbildung 46: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit Pankreaskarzinom (N=46).

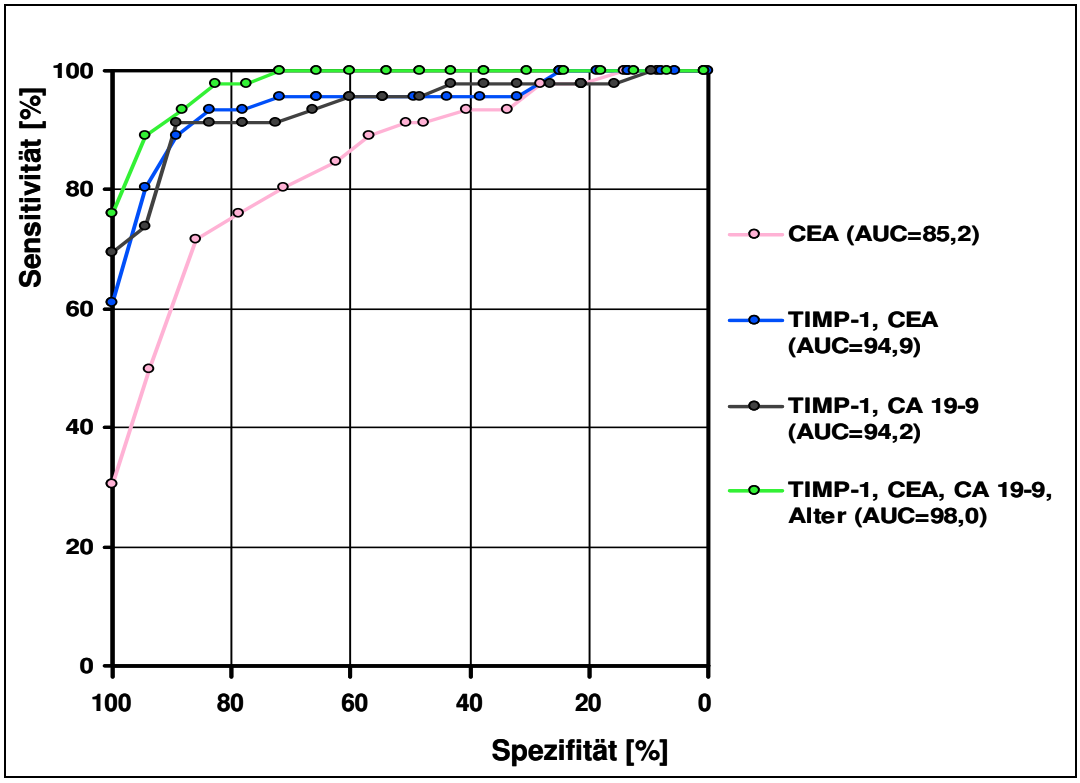

Abbildung 47: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit Pankreaskarzinom (N=46).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw.[U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-intervall [%]
95%	TIMP-1	155,6	65,2	49,7-78,2
	CEA	3,3	39,1	25,5-54,6
	CA 19-9	24,7	69,6	54,1-81,8
	TIMP-1, CEA		78,3	63,2-88,5
	CEA, CA 19-9		71,7	56,3-83,5
	TIMP-1, CA 19-9		73,9	58,6-85,2
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		87,0	73,0-94,6
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		89,1	75,6-95,9
100%	TIMP-1	195,1	52,2	37,1-66,9
	CEA	4,5	30,4	18,2-45,9
	CA 19-9	44,7	58,7	43,3-72,7
	TIMP-1, CEA		60,9	45,4-74,5
	CEA, CA 19-9		30,4	18,2-45,9
	TIMP-1, CA 19-9		71,7	56,3-83,5
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		71,7	56,3-83,5
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		76,1	60,9-86,9

Tabelle 65: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Pankreaskarzinom (N=46) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	89,7	83,7-95,7	<0,001
CEA	85,2	78,5-91,9	<0,001
CA 19-9	79,0	68,6-89,3	<0,001
TIMP-1, CEA	94,9	90,5-99,2	<0,001
CEA, CA 19-9	90,4	85,1-95,7	<0,001
TIMP-1, CA 19-9	94,2	89,5-98,9	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 19-9	97,5	85,4-99,6	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter	98,0	96,3-99,7	<0,001

Tabelle 66: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Pankreaskarzinom (N=46) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

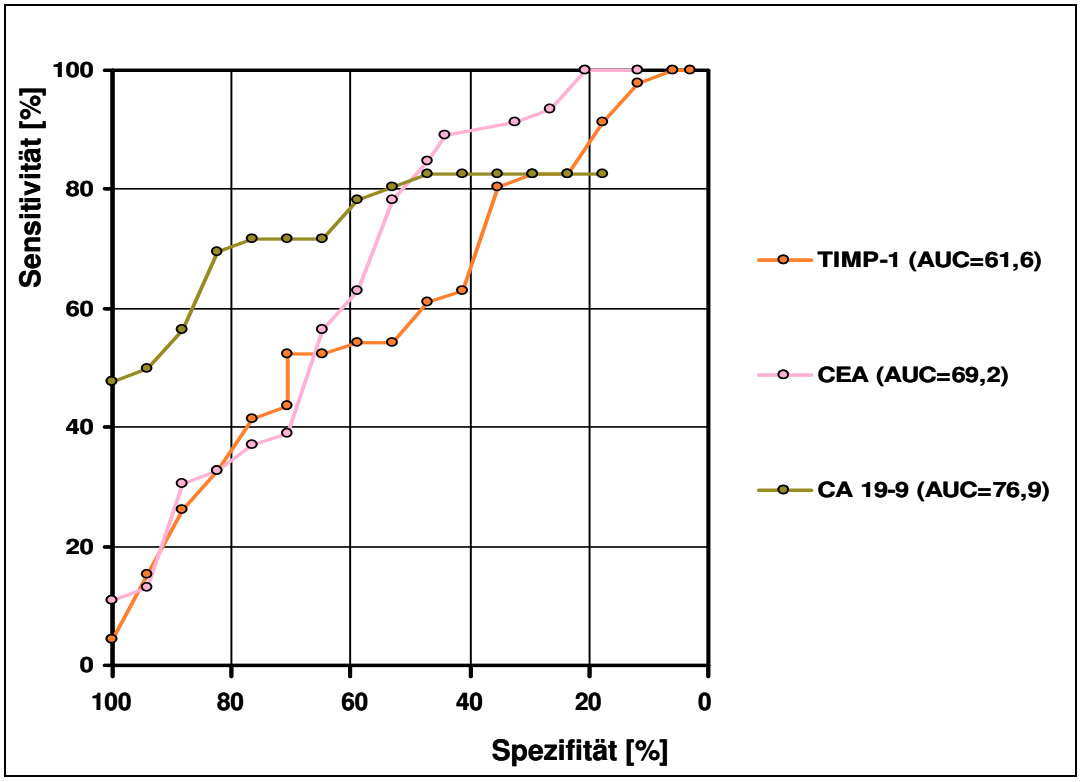

Abbildung 48: Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34) vs. Patienten mit Pankreaskarzinom (N=46).

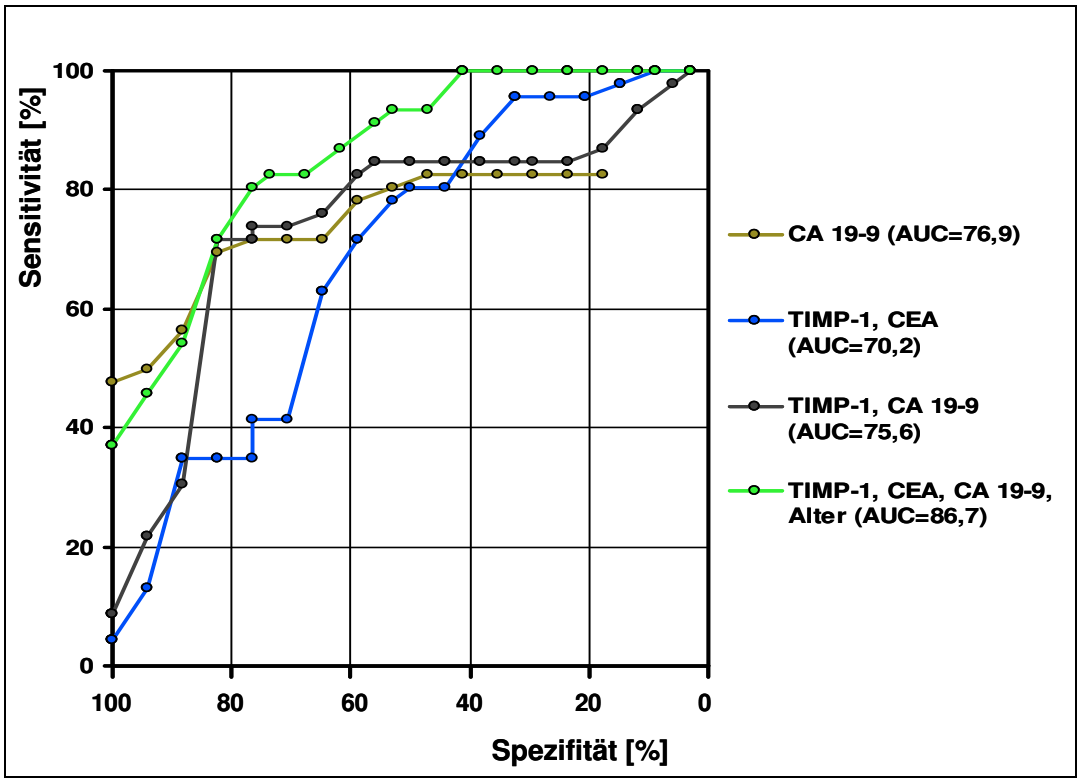

Abbildung 49: Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34) vs. Patienten mit Pankreaskarzinom (N=46).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw. [U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-interval [%]
95%	TIMP-1	385,5	8,7	2,8-21,7
	CEA	11,0	10,9	4,1-24,4
	CA 19-9	120,3	47,8	33,1-62,9
	TIMP-1, CEA		13,0	5,4-27,0
	CEA, CA 19-9		21,7	11,5-36,8
	TIMP-1, CA 19-9		19,6	9,9-34,4
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		21,7	11,5-36,8
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		43,5	29,2-58,8
100%	TIMP-1	573,1	4,3	0,8-16,0
	CEA	12,7	10,9	4,1-24,4
	CA 19-9	178,1	47,8	33,1-62,9
	TIMP-1, CEA		4,3	0,8-16,0
	CEA, CA 19-9		10,9	4,1-24,4
	TIMP-1, CA 19-9		4,3	0,8-16,0
	TIMP-1, CEA, CA 19-9		10,9	4,1-24,4
	TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter		39,1	25,5-54,6

Tabelle 67: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Pankreaskarzinom (N=46) verglichen mit Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	61,6	49,1-74,1	0,07
CEA	69,2	57,1-81,2	0,002
CA 19-9	76,9	66,2-87,5	<0,001
TIMP-1, CEA	70,2	58,4-82,1	0,001
CEA, CA 19-9	80,1	70,2-90,0	<0,001
TIMP-1, CA 19-9	75,6	64,5-86,8	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 19-9	80,1	70,2-89,9	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 19-9, Alter	86,7	79,0-94,4	<0,001

Tabelle 68: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Pankreaskarzinom (N=46) verglichen mit Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34).

3.3.1.8 Zervixkarzinom

Bei der Betrachtung von Patientinnen mit Zervixkarzinom besteht die Kontrollgruppe aus gesunden Frauen und Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen. Bei keinem der drei Tumormarker TIMP-1, CEA und SCC können signifikante Unterschiede bei den Konzentrationen beim Vergleich von Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen und Patientinnen mit Zervixkarzinom erreicht werden (TIMP-1: p=0,86, CEA: p=0,07, SCC: p=0,05) (Tab.75). Beim Vergleich der Karzinompatientinnen mit den gesunden Frauen und den Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen erlangt SCC die höchsten Sensitivitätswerte bei einer Spezifität von 95% und 100% (Abb. 51-52, Tab. 72). Die Kombination von SCC mit TIMP-1 oder CEA führt bei der Kontrollgruppe der gesunden Frauen zu einer Verbesserung, nicht jedoch wenn die Karzinompatientinnen mit den Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen verglichen werden (Tab.73, 75).

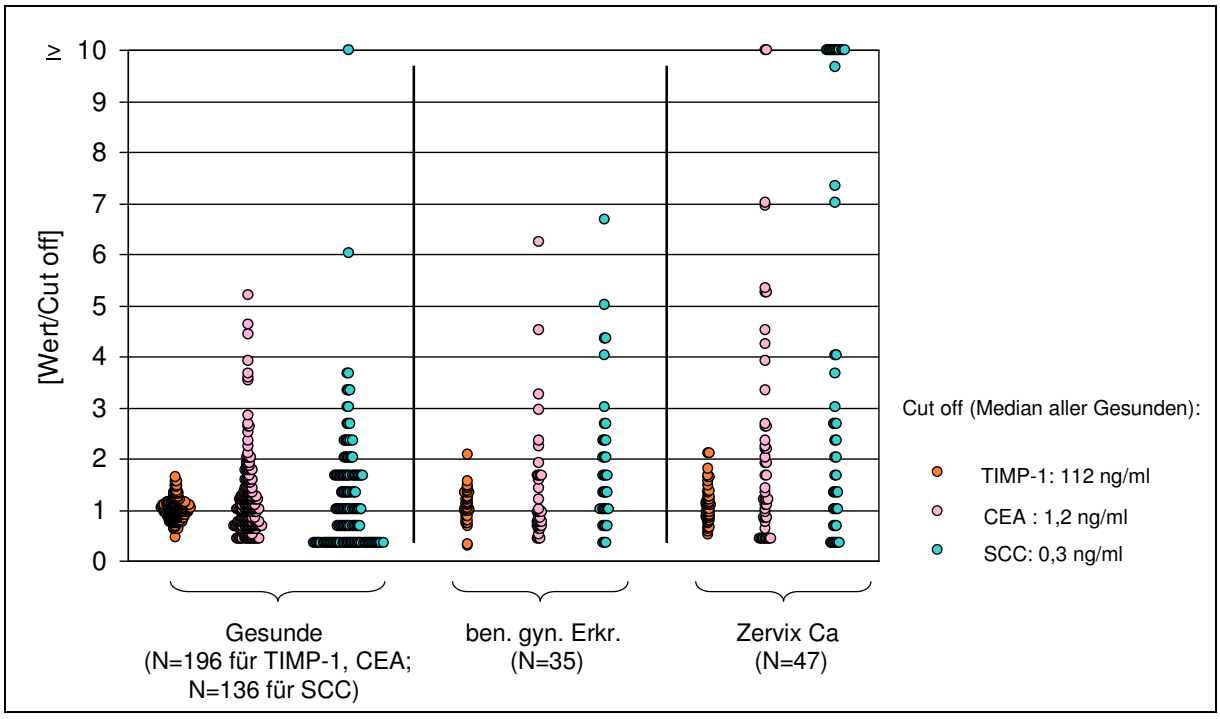

Abbildung 50: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und SCC bei Gesunden, bei Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen und bei Patientinnen mit Zervixkarzinom.

Gesunde Frauen

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	196	111,0	51,5-178,0	122,0	149,0
CEA [ng/ml]	196	1,2	0,5-6,2	1,65	3,1
SCC[ng/ml]	136	0,3	0,1-9,4	0,5	1,0

Tabelle 69: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und SCC bei gesunden Frauen.

Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	35	116,0	31,6-228,0	146,0	171,0
CEA [ng/ml]	35	1,1	0,5-7,5	2,0	5,4
SCC [ng/ml]	35	0,5	0,1-2,0	0,7	1,5

Tabelle 70: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und SCC bei Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen.

Patientinnen mit Zervixkarzinom

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	47	119,0	53,0-232,0	140,0	201,0
CEA [ng/ml]	47	1,7	0,5-18,1	3,2	8,4
SCC [ng/ml]	47	0,7	0,1-39,1	3,7	20,4

Tabelle 71: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und SCC bei Patientinnen mit Zervixkarzinom.

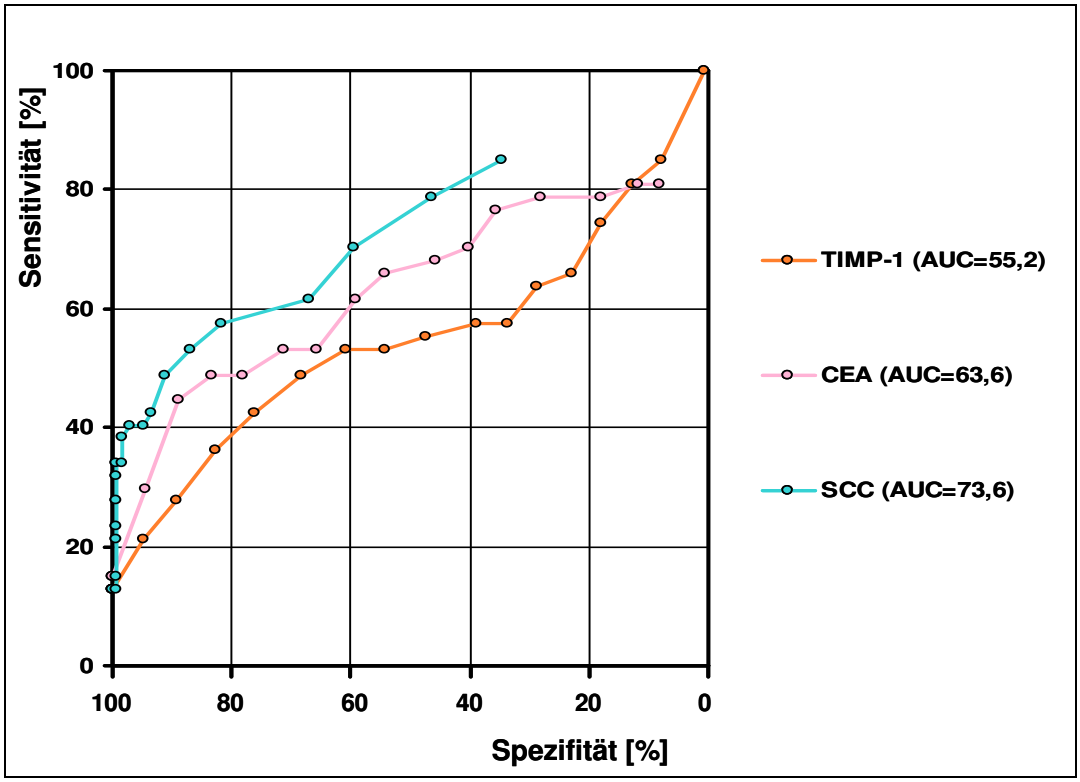

Abbildung 51: Gesunde Frauen (N=196 (für TIMP-1 und CEA) bzw. N=136 (für SCC)) vs. Patientinnen mit Zervixkarzinom (N=47).

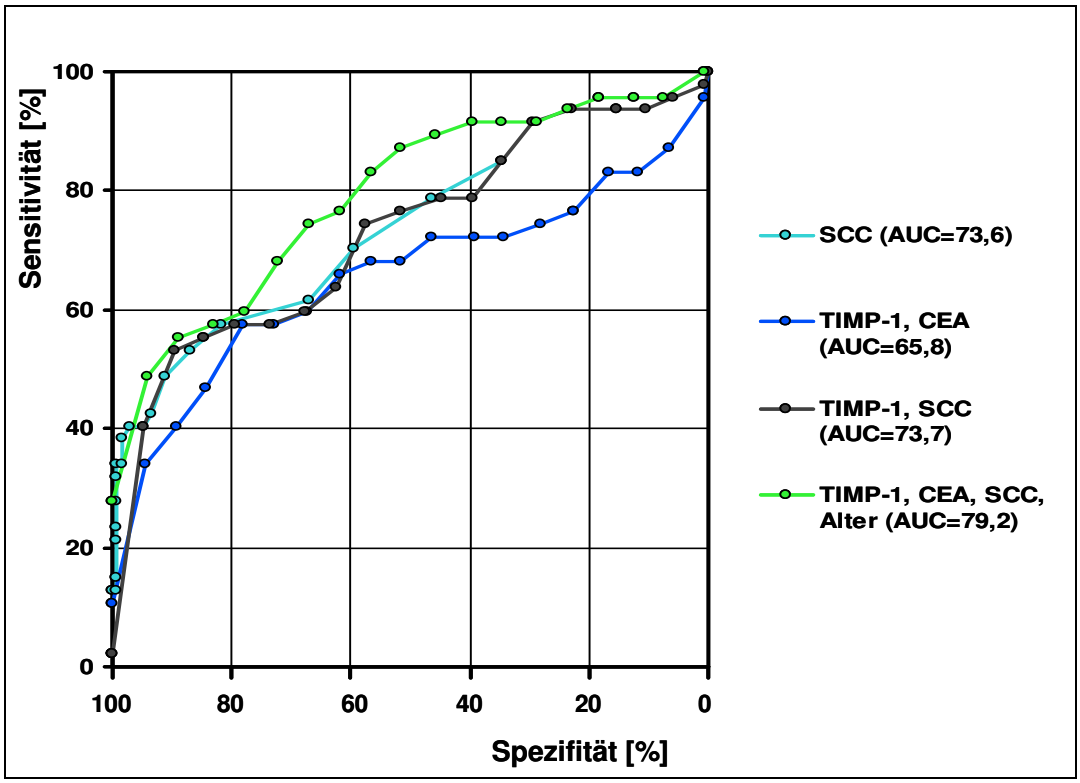

Abbildung 52: Gesunde Frauen (N=196 (für TIMP-1 und CEA) bzw. N=136 (für SCC)) vs. Patientinnen mit Zervixkarzinom (N=47).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw [U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-intervall [%]
95%	TIMP-1	149,2	21,3	11,2-36,1
	CEA	3,1	25,5	14,4-40,6
	SCC	1,0	40,4	26,7-55,7
	TIMP-1, CEA		31,9	19,5-47,3
	CEA, SCC		53,2	38,2-67,6
	TIMP-1, SCC		40,4	26,7-55,7
	TIMP-1, CEA, SCC		53,2	38,2-67,6
	TIMP-1, CEA, SCC, Alter		48,9	34,3-63,7
100%	TIMP-1	178,1	12,8	5,3-26,4
	CEA	6,3	14,9	6,7-28,9
	SCC	9,5	12,7	5,3-26,4
	TIMP-1, CEA		14,9	6,7-28,9
	CEA, SCC		25,5	14,4-40,6
	TIMP-1, SCC		0,0	0,2-9,4
	TIMP-1, CEA, SCC		25,5	14,4-40,6
	TIMP-1, CEA, SCC, Alter		25,5	14,4-40,6

Tabelle 72: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und SCC bei 95% und 100% Spezifität bei Patientinnen mit Zervixkarzinom (N=47) verglichen mit gesunden Frauen (N=196 (für TIMP-1 und CEA) bzw. N=136 (für SCC)).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	55,2	44,1-66,3	0,36
CEA	63,6	52,9-74,4	0,01
SCC	73,6	64,4-82,8	<0,001
TIMP-1, CEA	65,8	55,7-75,9	0,002
CEA, SCC	76,4	67,2-85,7	<0,001
TIMP-1, SCC	73,7	65,0-82,4	<0,001
TIMP-1, CEA, SCC	76,4	67,2-85,7	<0,001
TIMP-1, CEA, SCC, Alter	79,2	71,0-87,4	<0,001

Tabelle 73: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und SCC bei Patientinnen mit Zervixkarzinom (N=47) verglichen mit gesunden Personen (N=196 (für TIMP-1 und CEA) bzw. N=136 (für SCC)).

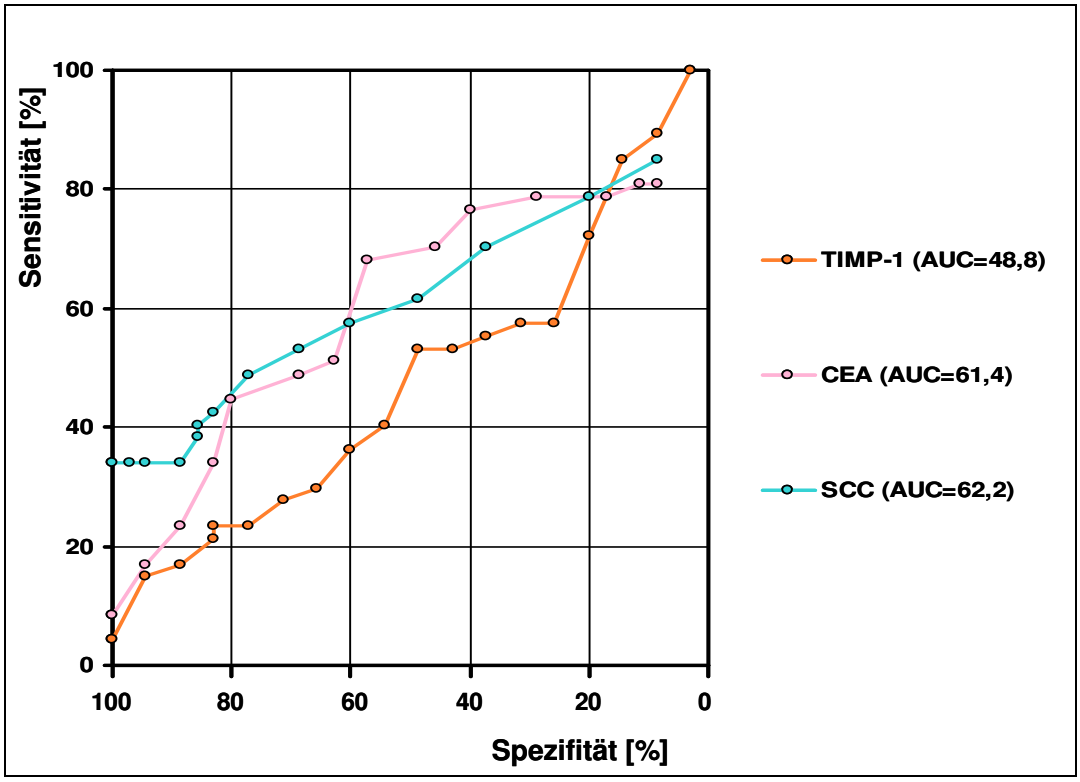

Abbildung 53: Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen (N=35) vs. Patientinnen mit Zervixkarzinom (N=47).

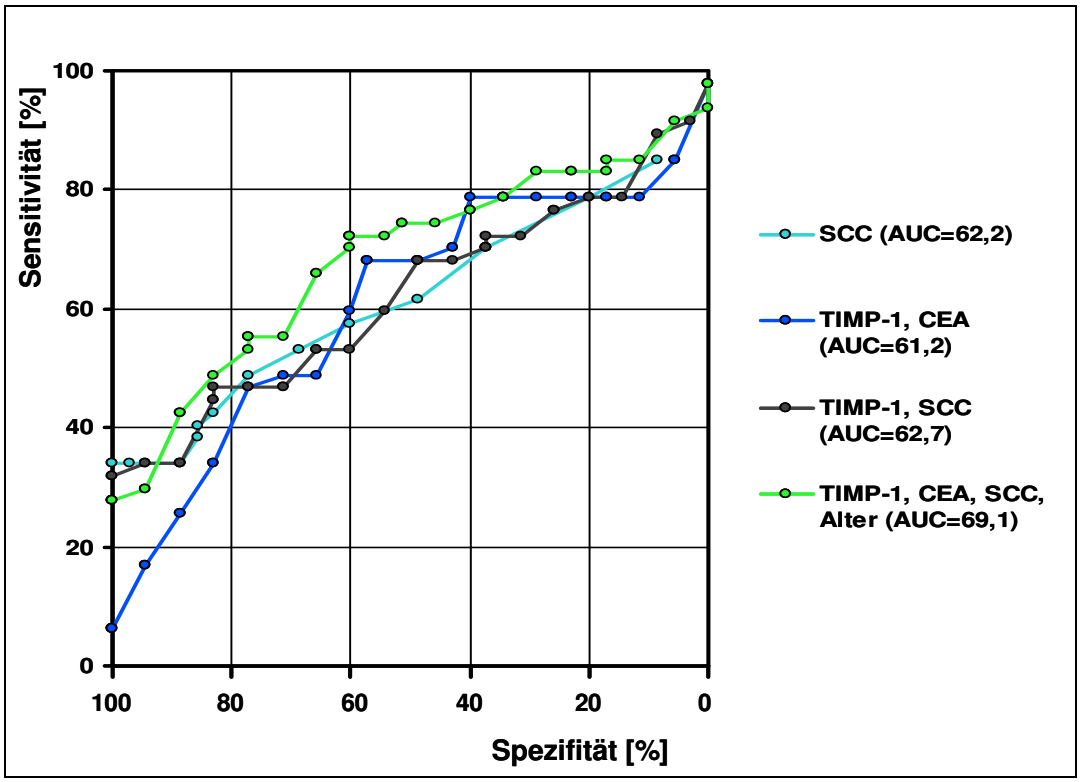

Abbildung 54: Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen (N=35) vs. Patientinnen mit Zervixkarzinom (N=47).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw [U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-intervall [%]
95%	TIMP-1	182,4	8,5	2,8-21,3
	CEA	5,8	14,9	6,7-28,9
	SCC	1,6	34,0	21,3-49,4
	TIMP-1, CEA		14,9	6,7-28,9
	CEA, SCC		34,0	21,3-49,4
	TIMP-1, SCC		34,0	21,3-49,4
	TIMP-1, CEA, SCC		34,0	21,3-49,4
	TIMP-1, CEA, SCC, Alter		29,8	17,8-45,1
100%	TIMP-1	228,1	4,3	0,7-15,7
	CEA	7,6	8,5	2,8-21,3
	SCC	2,1	34,0	21,3-49,4
	TIMP-1, CEA		6,4	1,7-18,6
	CEA, SCC		27,7	16,1-42,9
	TIMP-1, SCC		34,0	21,3-49,4
	TIMP-1, CEA, SCC		23,4	12,8-38,4
	TIMP-1, CEA, SCC, Alter		25,5	14,4-40,6

Tabelle 74: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und SCC bei 95% und 100% Spezifität bei Patientinnen mit Zervixkarzinom (N=47) verglichen mit Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen (N=35).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	48,8	36,1-61,6	0,86
CEA	61,4	49,1-73,7	0,07
SCC	62,2	50,2-74,3	0,05
TIMP-1, CEA	61,2	49,2-73,3	0,07
CEA, SCC	66,1	54,9-77,3	0,005
TIMP-1, SCC	62,7	51,8-73,6	0,02
TIMP-1, CEA, SCC	66,6	55,5-77,7	0,004
TIMP-1, CEA, SCC, Alter	69,1	58,8-79,5	0,0003

Tabelle 75: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und SCC bei Patientinnen mit Zervixkarzinom (N=47) verglichen mit Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen (N=35).

3.3.1.9 Ovarialkarzinom

Die Werte von TIMP-1 werden bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom den Werten von CA 125 gegenübergestellt. Der Tumormarker CA 125 erzielt beim Vergleich von Patientinnen mit Ovarialkarzinom mit gesunden Frauen einerseits und mit Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen andererseits höhere Sensitivitäten als TIMP-1. Die Kombination von CA 125 mit TIMP-1 kann zu keiner Verbesserung führen, jedoch die Kombination von TIMP-1, CA 125, CEA und dem Alter erhöht die zu erreichenden Sensitivitätswerte bei Spezifitäten von 95% und 100% (Abb.57, 59, Tab.79, 81).

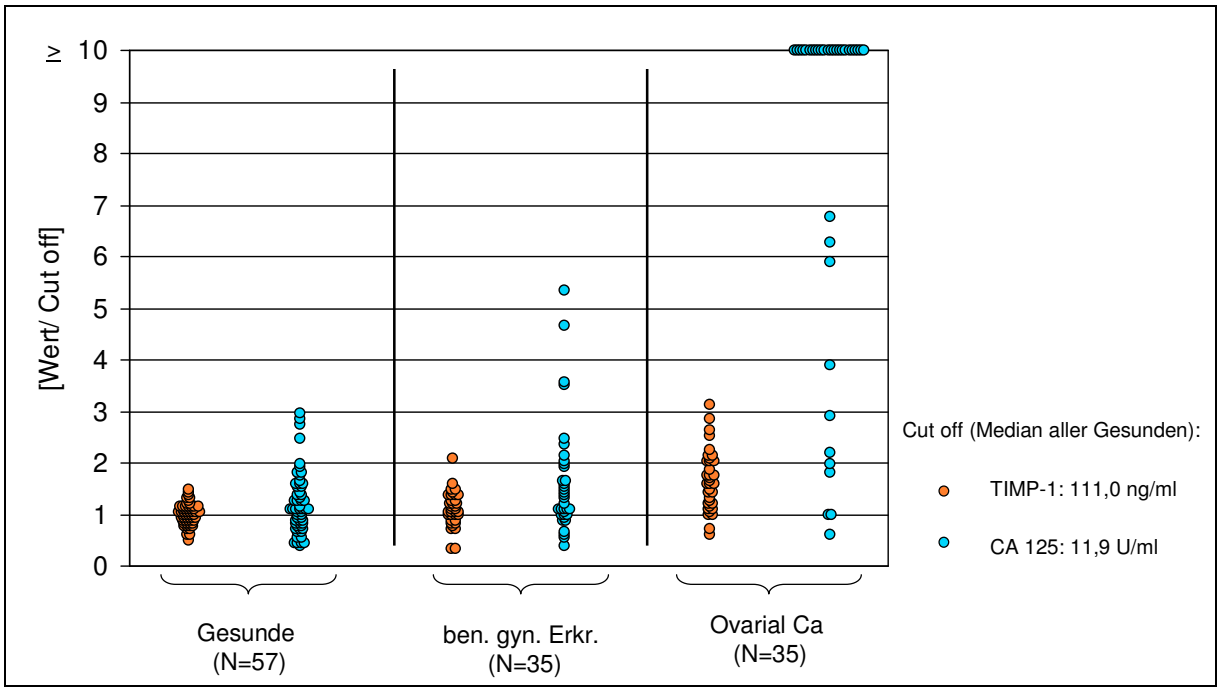

Abbildung 55: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1 und CA 125 bei Gesunden, bei Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen und bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

Gesunde Frauen

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	57	109,0	51,5-165,0	122,0	148,0
CA 125 [U/ml]	57	12,6	4,51-34,6	18,1	32,5

Tabelle 76: Konzentrationen von TIMP-1 und CA 125 bei gesunden Frauen.

Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	35	116,0	31,6-228,0	146,0	171,0
CA 125 [U/ml]	35	15,2	4,5-63,7	22,8	54,9

Tabelle 77: Konzentrationen von TIMP-1 und CA 125 bei Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen.

Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	35	172,0	63,3-340,0	223,0	312,0
CA 125 [U/ml]	35	405,0	7,1-9385,0	1283,0	6095,0

Tabelle 78: Konzentrationen von TIMP-1 und CA 125 bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

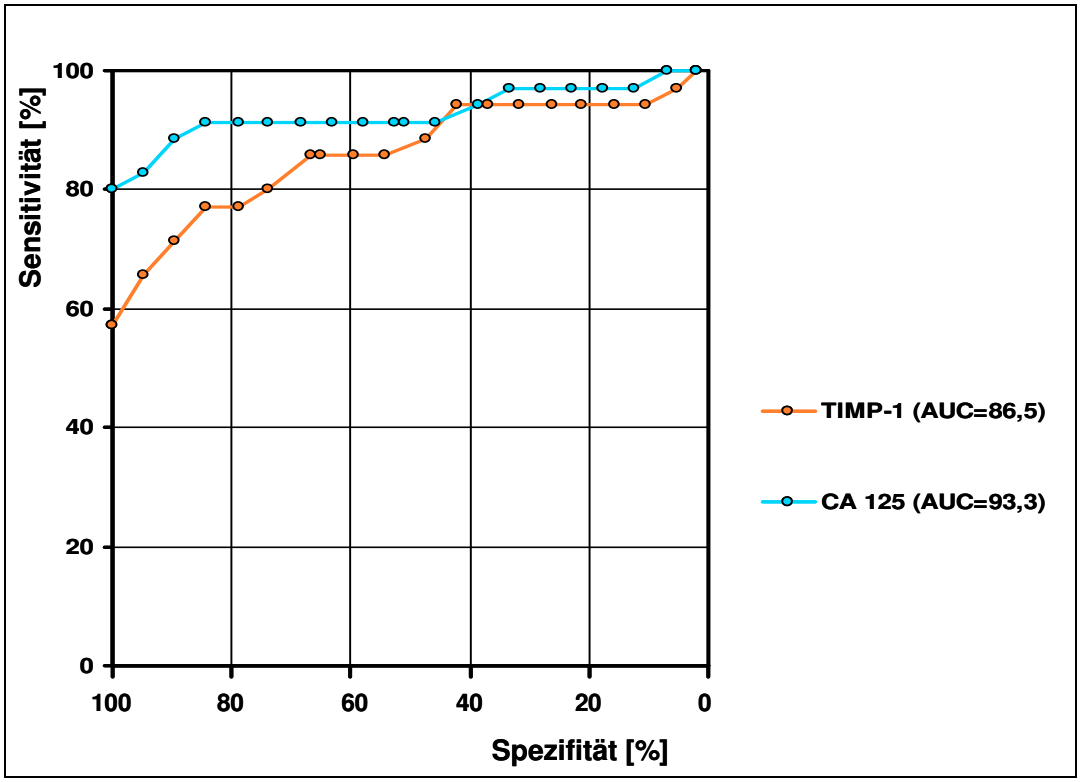

Abbildung 56: Gesunde Frauen (N=57) vs. Patientinnen mit Ovarialkarzinom (N=35).

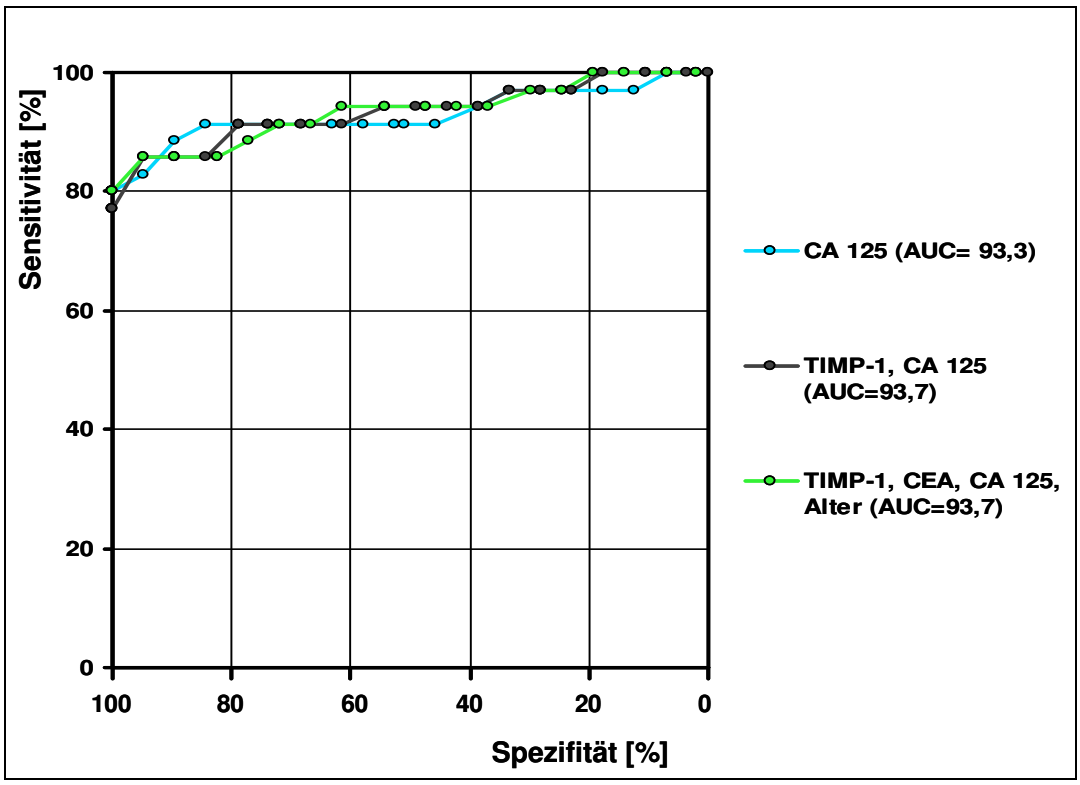

Abbildung 57: Gesunde Frauen (N=57) vs. Patientinnen mit Ovarialkarzinom (N=35).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw. [U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-intervall [%]
95%	TIMP-1	148,4	65,7	47,7-80,3
	CA 125	32,6	82,9	65,7-92,8
	TIMP-1, CA 125		82,9	65,7-92,8
	TIMP-1, CEA, CA 125, Alter		85,7	690-94,6,
100%	TIMP-1	162,1	57,1	39,5-73,2
	CA 125	34,7	80,0	62,5-90,9
	TIMP-1, CA 125		80,0	62,5-90,9
	TIMP-1, CEA, CA 125, Alter		80,0	62,5-90,9

Tabelle 79: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 125 bei 95% und 100% Spezifität bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (N=35) verglichen mit gesunden Frauen (N=57).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	86,5	77,6-95,5	<0,001
CA 125	93,3	86,6-100,0	<0,001
TIMP-1, CA 125	93,7	87,7-100,0	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 125, Alter	93,7	87,7-99,6	<0,001

Tabelle 80: Area under the curve (AUC) von TIMP-1 und CA 125 bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (N=35) verglichen mit gesunden Personen (N=57).

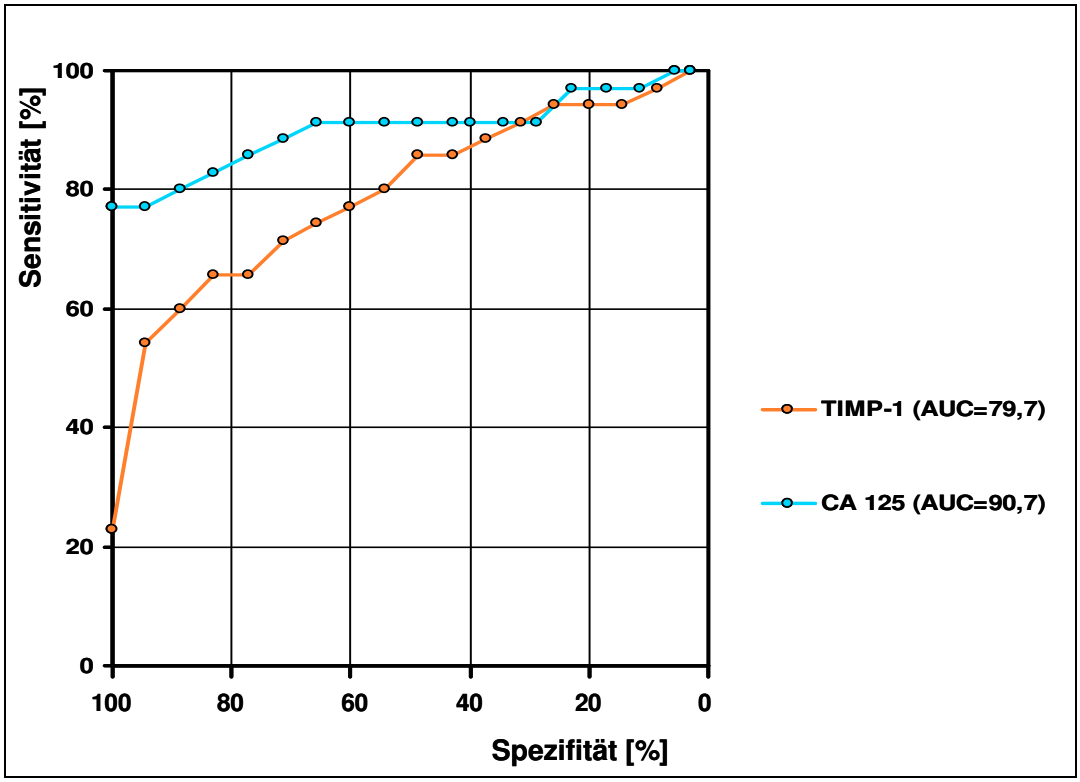

Abbildung 58: Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen (N=35) vs. Patientinnen mit Ovarialkarzinom (N=35).

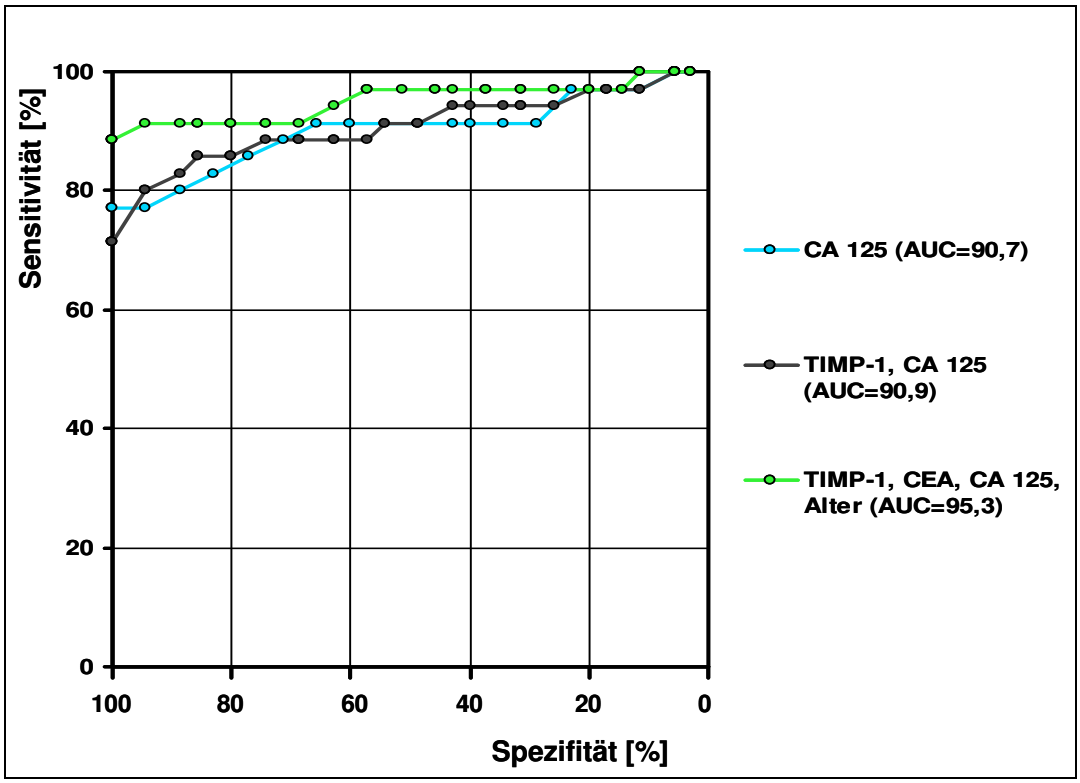

Abbildung 59: Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen (N=35) vs. Patientinnen mit Ovarialkarzinom (N=35).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw. [U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-intervall [%]
95%	TIMP-1	182,4	45,7	29,2-63,1
	CA 125	56,7	77,1	59,4-89,0
	TIMP-1, CA 125		77,1	59,4-89,0
	TIMP-1, CEA, CA 125, Alter		91,4	75,8-97,8
100%	TIMP-1	228,1	22,9	11,0-40,6
	CA 125	63,8	77,1	59,4-89,0
	TIMP-1, CA 125		74,3	56,4-86,9
	TIMP-1, CEA, CA 125, Alter		88,6	72,3-96,3

Tabelle 81: Sensitivitäten von TIMP-1 und CA 125 bei 95% und 100% Spezifität bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (N=35) verglichen mit Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen (N=35).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	79,7	69,1-90,4	<0,001
CA 125	90,7	82,8-98,6	<0,001
TIMP-1, CA 125	90,9	83,1-98,6	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 125, Alter	95,3	89,7-101,0	<0,001

Tabelle 82: Area under the curve (AUC) von TIMP-1 und CA 125 bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (N=35) verglichen mit Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen (N=57).

3.3.1.10 Mammakarzinom

Bei der Vergleichsgruppe von Patientinnen mit Mammakarzinom handelt es sich um Patientinnen mit benignen Mammaerkrankungen und gesunde Frauen. Die beste Unterscheidung zwischen den Karzinompatientinnen und den gesunden Frauen gelingt CEA, beim Vergleich mit Patientinnen mit benignen Mammaerkrankungen schneidet CA 15-3 als bester Tumormarker ab und erreicht die höchsten Sensitivitätswerte bei 95% bzw. 100% Spezifität (Abb.63, Tab. 88). Kombiniert man TIMP-1, CEA, CA 15-3 und das Alter der Patientinnen, verbessert sich die Aussagefähigkeit gegenüber CA 15-3 (Abb.64, Tab. 88).

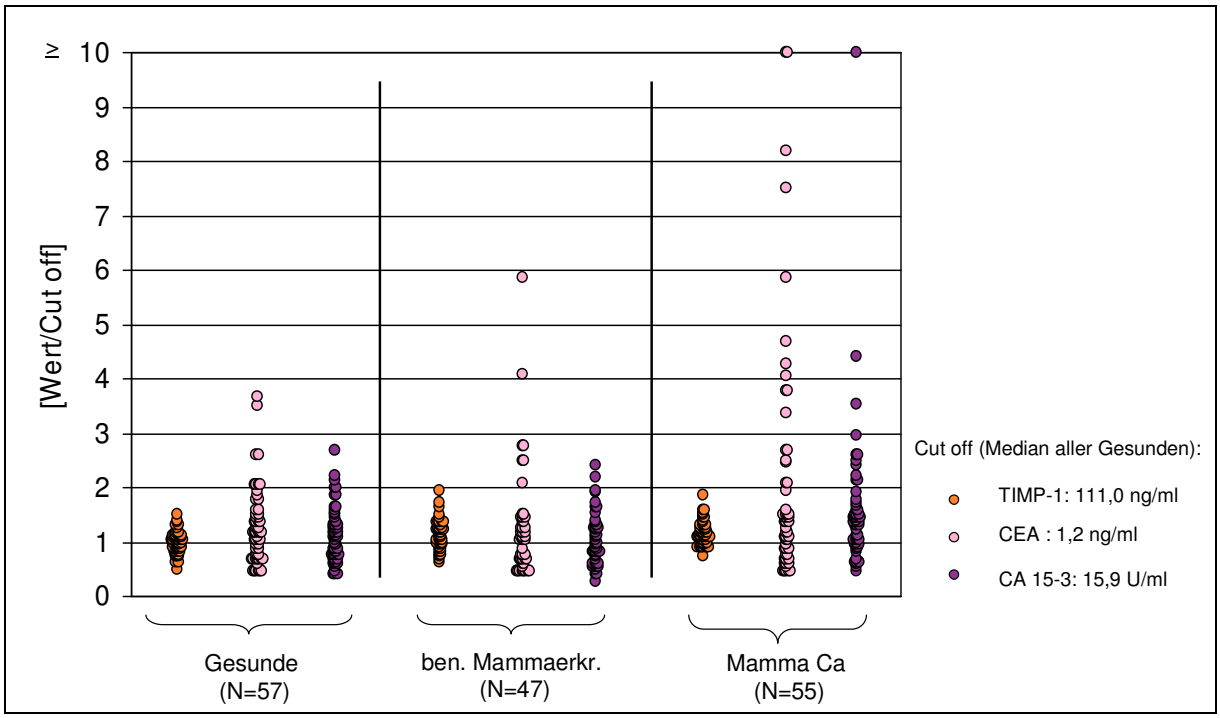

Abbildung 60: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei Gesunden, bei Patientinnen mit benignen Mammaerkrankungen und bei Patientinnen mit Mammakarzinom.

Gesunde Frauen

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	57	109,0	51,5-162,0	122,0	148,0
CEA [ng/ml]	57	1,4	0,5-4,4	1,8	3,1
CA 15-3 [U/ml]	57	17,3	5,9-42,3	21,3	33,6

Tabelle 83: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei gesunden Frauen.

Patientinnen mit benignen Mammaerkrankungen

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	47	125,0	69,6-212,0	144,0	179,0
CEA [ng/ml]	47	1,2	0,5-7,0	1,7	3,3
CA 15-3 [U/ml]	47	14,9	4,3-38,3	20,3	30,8

Tabelle 84: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei Patientinnen mit benignen Mammaerkrankungen.

Patientinnen mit Mammakarzinom

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	55	125,0	77,0-204,0	141,0	173,0
CEA [ng/ml]	55	1,6	0,5-151,0	3,0	9,8
CA 15-3 [U/ml]	55	21,3	6,6-410,0	27,1	56,3

Tabelle 85: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei Patientinnen mit Mammakarzinom.

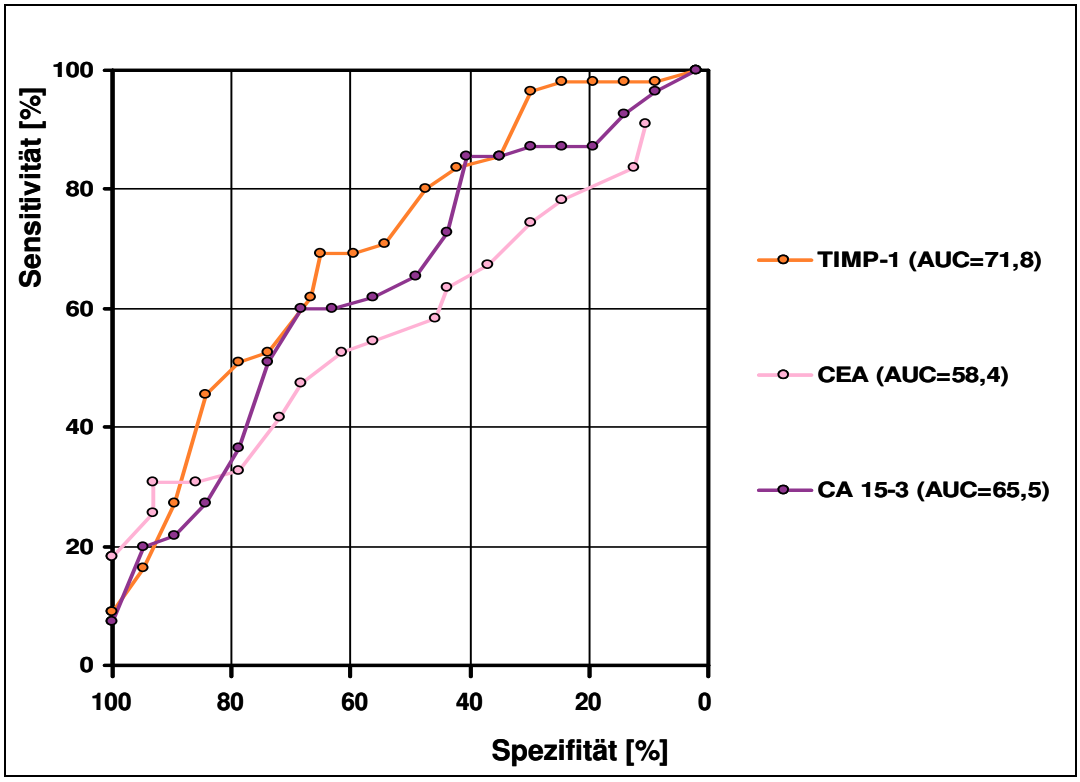

Abbildung 61: Gesunde Frauen (N=57) vs. Patientinnen mit Mammakarzinom (N=55).

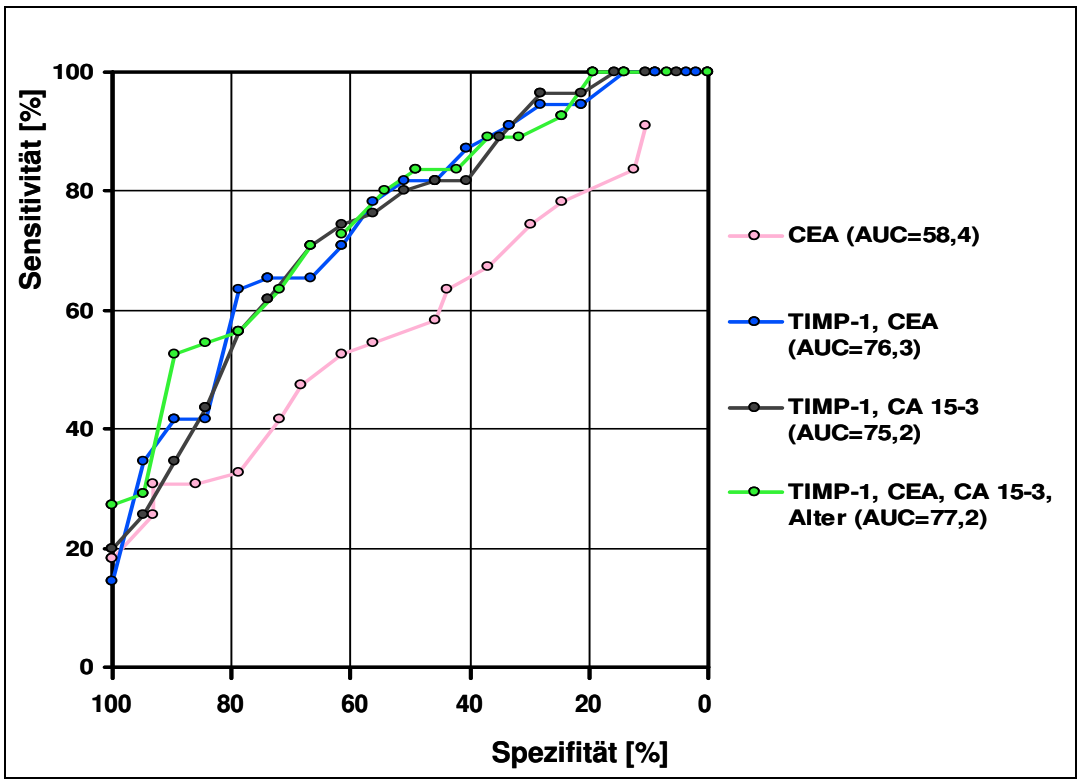

Abbildung 62: Gesunde Frauen (N=57) vs. Patientinnen mit Mammakarzinom (N=55).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw.[U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-intervall [%]
95%	TIMP-1	148,4	16,4	8,2-29,3
	CEA	3,2	20,0	10,9-33,4
	CA 15-3	33,7	16,4	8,2-29,3
	TIMP-1, CEA		32,7	21,0-46,8
	CEA, CA 15-3		30,9	19,5-45,0
	TIMP-1, CA 15-3		23,6	13,7-37,3
	TIMP-1, CEA, CA 15-3		30,9	19,5-45,0
	TIMP-1, CEA, CA 15-3, Alter		29,1	18,0-43,1
100%	TIMP-1	162,1	9,1	3,4-20,7
	CEA	4,5	18,2	9,5-31,4
	CA 15-3	42,4	7,3	2,4-18,4
	TIMP-1, CEA		10,9	4,5-22,9
	CEA, CA 15-3		12,7	5,7-25,1
	TIMP-1, CA 15-3		16,4	8,2-29,3
	TIMP-1, CEA, CA 15-3		25,5	15,1-39,3
	TIMP-1, CEA, CA 15-3, Alter		29,1	18,0-43,1

Tabelle 86: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei 95% und 100% Spezifität bei Patientinnen mit Mammakarzinom (N=55) verglichen mit gesunden Personen (N=57).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	71,8	62,4-81,2	<0,001
CEA	58,4	47,6-69,1	0,13
CA 15-3	65,5	55,3-75,7	0,003
TIMP-1, CEA	76,3	67,5-85,0	<0,001
CEA, CA 15-3	65,8	55,6-76,0	0,002
TIMP-1, CA 15-3	75,2	66,3-84,1	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 15-3	76,8	68,1-85,5	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 15-3, Alter	77,2	68,6-85,8	<0,001

Tabelle 87: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei Patientinnen mit Mammakarzinom (N=55) verglichen mit gesunden Personen (N=57).

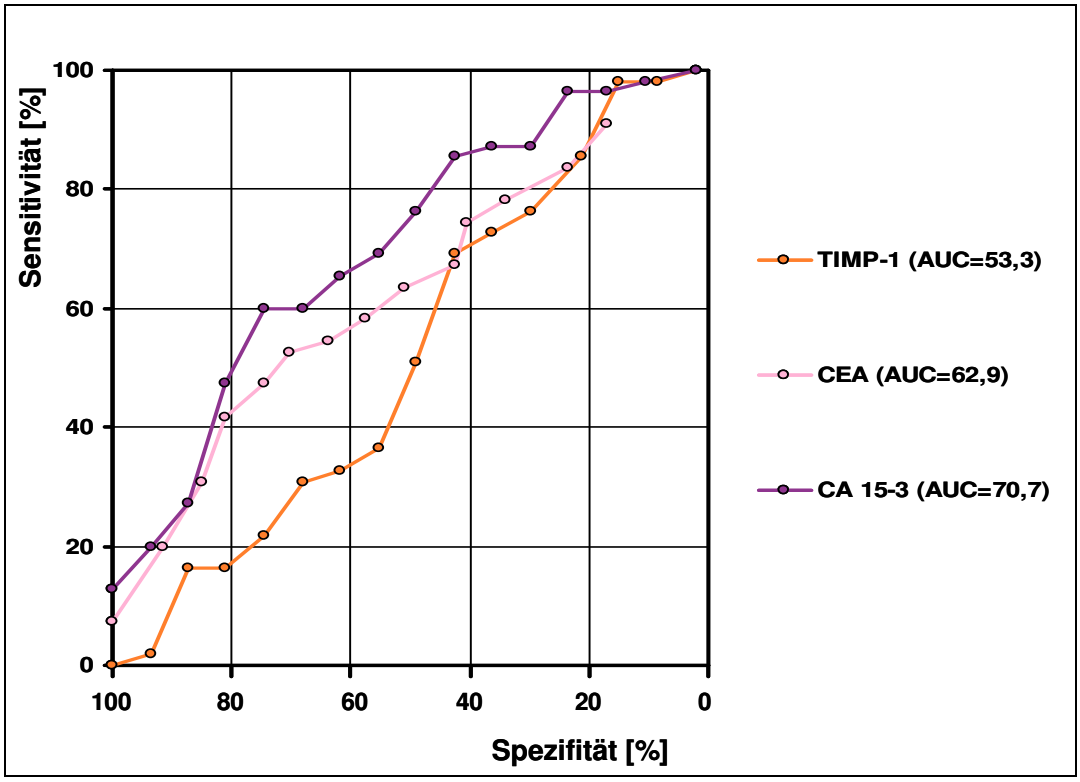

Abbildung 63: Patientinnen mit benignen Mammaerkrankungen (N=47) vs. Patientinnen mit Mammakarzinom (N=55).

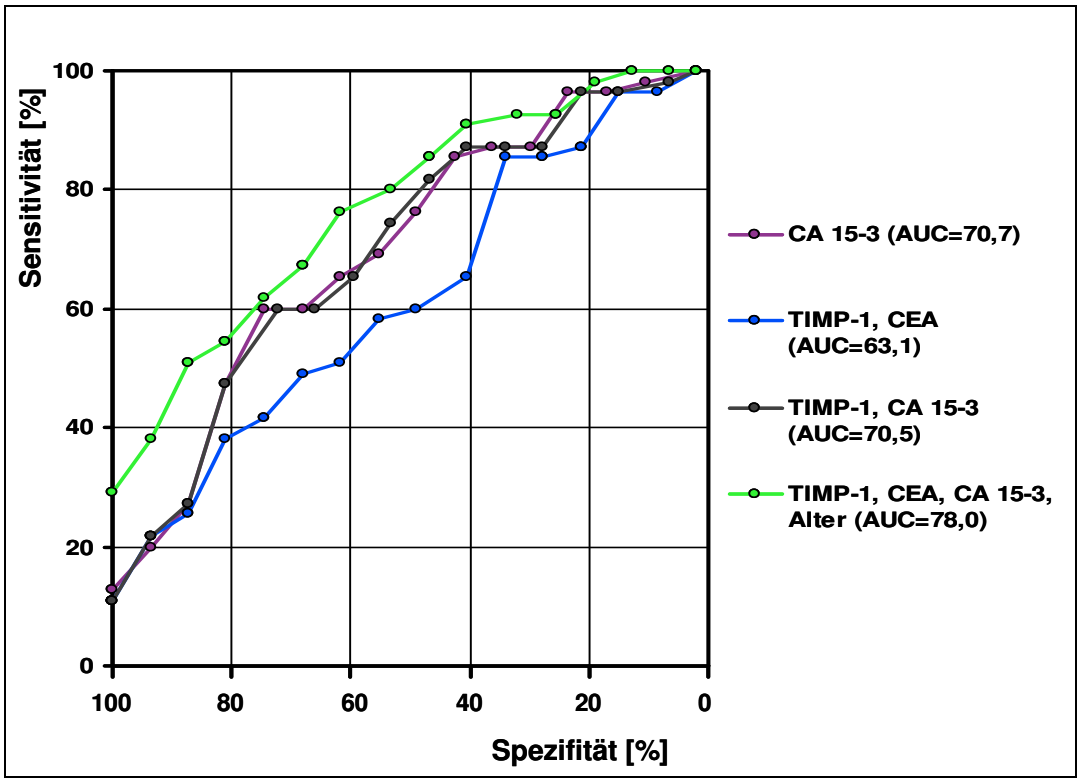

Abbildung 64: Patientinnen mit benignen Mammaerkrankungen (N=47) vs. Patientinnen mit Mammakarzinom (N=55).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw. [U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-interval [%]
95%	TIMP-1	185,6	1,8	0,1-11,0
	CEA	4,3	18,2	9,5-31,4
	CA 15-3	32,9	20,0	10,9-33,4
	TIMP-1, CEA		20,0	10,9-33,4
	CEA, CA 15-3		21,8	12,2-35,4
	TIMP-1, CA 15-3		20,0	10,9-33,4
	TIMP-1, CEA, CA 15-3		20,0	10,9-33,4
	TIMP-1, CEA, CA 15-3, Alter		38,2	25,7-52,3
100%	TIMP-1	212,1	0,0	0,2-8,1
	CEA	7,1	7,3	2,4-18,4
	CA 15-3	38,4	12,7	5,7-25,1
	TIMP-1, CEA		10,9	4,5-22,9
	CEA, CA 15-3		12,7	5,7-25,1
	TIMP-1, CA 15-3		10,9	4,5-22,9
	TIMP-1, CEA, CA 15-3		12,7	5,7-25,1
	TIMP-1, CEA, CA 15-3, Alter		25,5	15,1-39,3

Tabelle 88: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei 95% und 100% Spezifität bei Patientinnen mit Mammakarzinom (N=55) verglichen mit Patientinnen mit benigenen Mammaerkrankungen (N=47).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	53,3	41,9-64,6	0,57
CEA	62,9	52,1-73,7	0,02
CA 15-3	70,7	60,6-80,8	<0,001
TIMP-1, CEA	63,1	52,3-73,9	0,02
CEA, CA 15-3	70,7	60,6-80,8	<0,001
TIMP-1, CA 15-3	70,5	60,4-80,7	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 15-3	70,6	60,6-80,7	<0,001
TIMP-1, CEA, CA 15-3, Alter	78,0	69,3-86,8	<0,001

Tabelle 89: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei Patientinnen mit Mammakarzinom (N=55) verglichen mit Patientinnen mit benignen Mammaerkrankungen (N=47).

3.3.1.11 Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom können mit dem Tumormarker CYFRA 21-1 am besten gegenüber gesunden Personen abgegrenzt werden. Die Kombination von TIMP-1, CEA, CYFRA 21-1 und dem Alter erreicht die höchsten Sensitivitäten. Beim Vergleich der Karzinompatienten mit Patienten mit benignen Lungenerkrankungen ist die Unterscheidungsfähigkeit von TIMP-1 deutlich schwächer als die von CEA (bei einer Spezifität von 100%) und von CYFRA 21-1 (bei einer Spezifität von 95%) (Abb. 68, Tab.95).

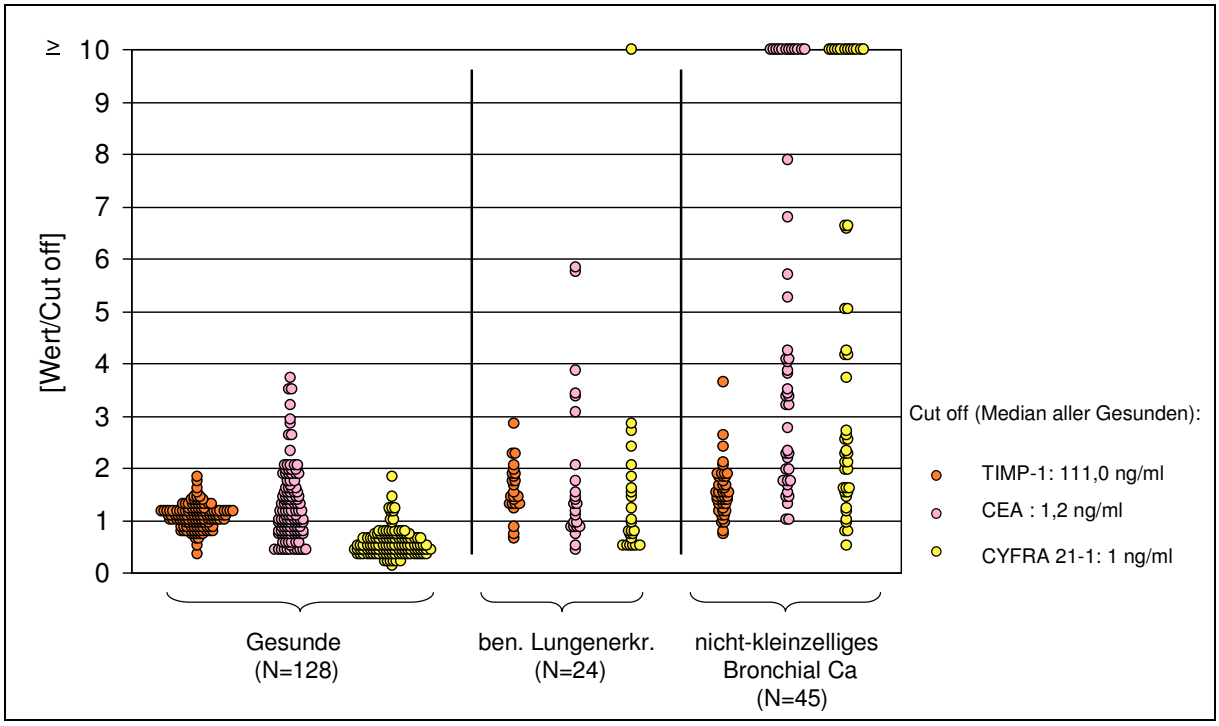

Abbildung 65: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und CYFRA 21-1 bei Gesunden, bei Patienten mit benignen Lungenerkrankungen und bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.

Gesunde Personen

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	128	117,0	40,0-195,0	128,0	195,0
CEA [ng/ml]	128	1,3	0,5-4,4	1,85	3,1
CYFRA 21-1 [ng/ml]	128	0,5	0,1-1,8	0,6	1,1

Tabelle 90: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CYFRA 21-1 bei gesunden Personen.

Patienten mit benignen Lungenerkrankungen

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	24	164,0	69,6-311,0	205,5	251,0
CEA [ng/ml]	24	1,5	0,5-7,0	3,0	6,9
CYFRA 21-1 [ng/ml]	24	0,85	0,5-31,7	1,7	2,8

Tabelle 91: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CYFRA 21-1 bei Patienten mit benignen Lungenerkrankungen.

Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom

Tumormarker	n	Median	Bereich	75ste Pzt	95ste Pzt
TIMP-1 [ng/ml]	45	166,0	80,4-401,0	195,0	260,0
CEA [ng/ml]	45	4,2	1,2-323,0	20,7	222,0
CYFRA 21-1 [ng/ml]	45	2,6	0,5-50,5	10,5	29,7

Tabelle 92: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CYFRA 21-1 bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.

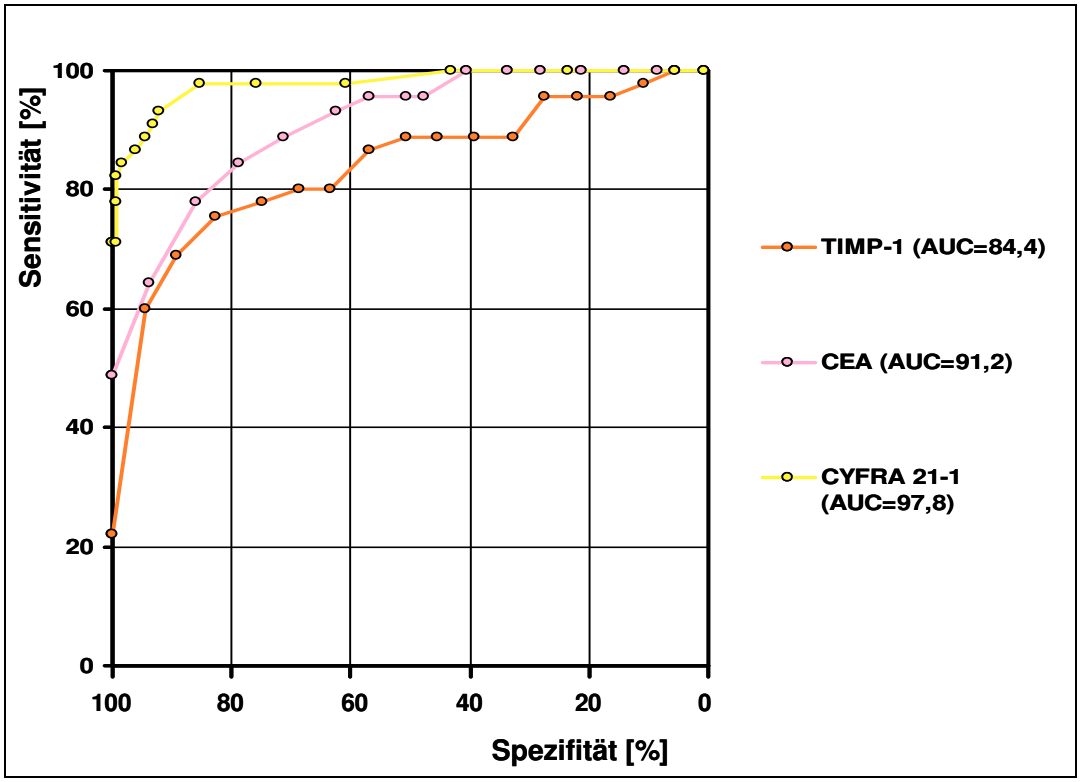

Abbildung 66: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (N=45).

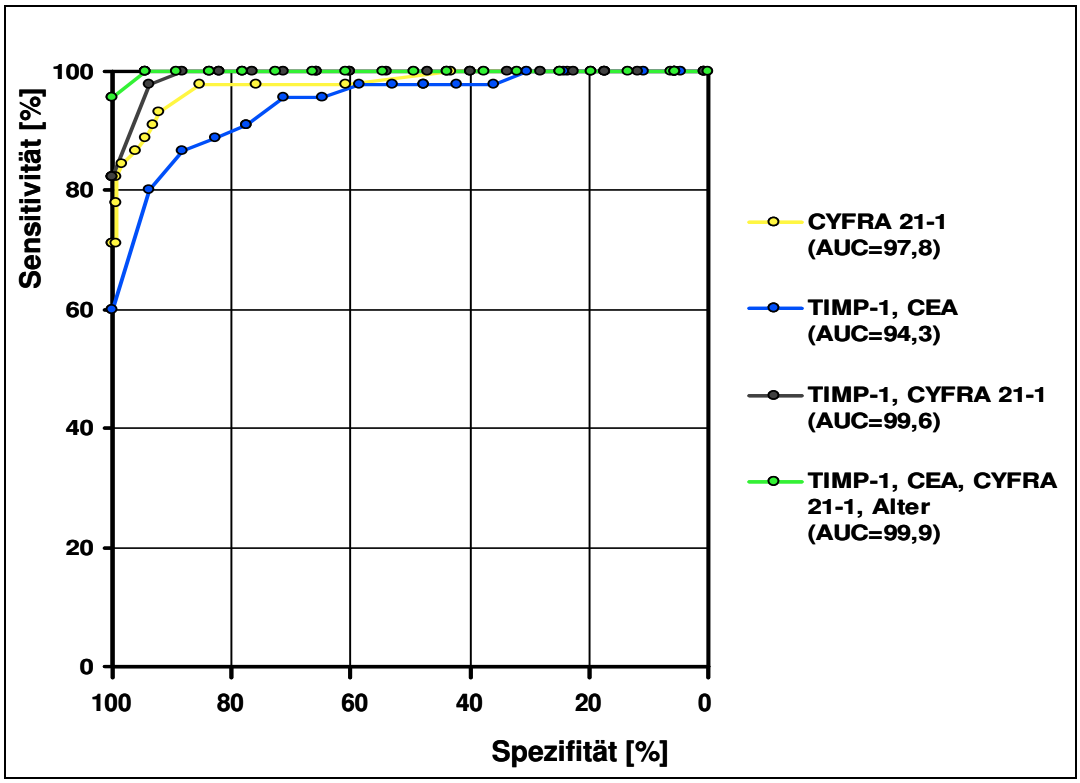

Abbildung 67: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (N=45).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw. [U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-intervall [%]
95%	TIMP-1	155,6	60,0	44,4-73,9
	CEA	3,3	64,4	48,7-77,7
	CYFRA 21-1	1,1	88,9	75,2-95,8
	TIMP-1, CEA		73,3	57,8-84,9
	CEA, CYFRA 21-1		97,8	86,8-99,9
	TIMP-1, CYFRA 21-1		95,6	83,6-99,2
	TIMP-1, CEA, CYFRA 21-1		97,8	86,8-99,9
	TIMP-1, CEA, CYFRA 21-1, Alter		100,0	90,2-99,8
100%	TIMP-1	195,1	22,2	11,7-37,5
	CEA	4,5	48,9	33,9-64,0
	CYFRA 21-1	1,9	66,7	50,9-79,6
	TIMP-1, CEA		64,4	48,7-77,7
	CEA, CYFRA 21-1		95,6	83,6-99,2
	TIMP-1, CYFRA 21-1		82,2	67,4-91,5
	TIMP-1, CEA, CYFRA 21-1		97,8	86,8-99,9
	TIMP-1, CEA, CYFRA 21-1, Alter		97,8	86,8-99,9

Tabelle 93: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CYFRA 21-1 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (N=45) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	84,4	76,6-92,1	<0,001
CEA	91,2	86,5-96,0	<0,001
CYFRA 21-1	97,8	95,5-100,2	<0,001
TIMP-1, CEA	94,3	90,2-98,2	<0,001
CEA, CYFRA 21-1	99,7	99,2-100,2	<0,001
TIMP-1, CYFRA 21-1	99,6	99,0-100,1	<0,001
TIMP-1, CEA, CYFRA 21-1	99,8	99,4-100,2	<0,001
TIMP-1, CEA, CYFRA 21-1, Alter	99,9	99,8-100,1	<0,001

Tabelle 94: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CYFRA 21-1 bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (N=45) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

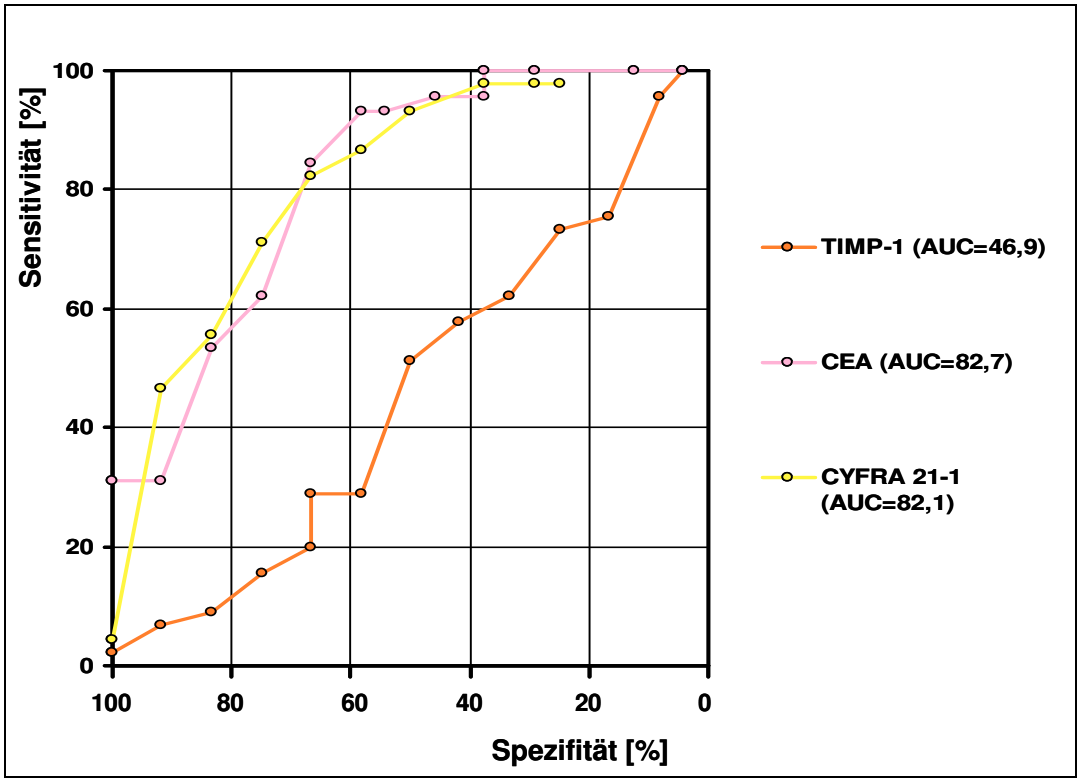

Abbildung 68: Patienten mit benignen Lungenerkrankungen (N=24) vs. Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (N=45).

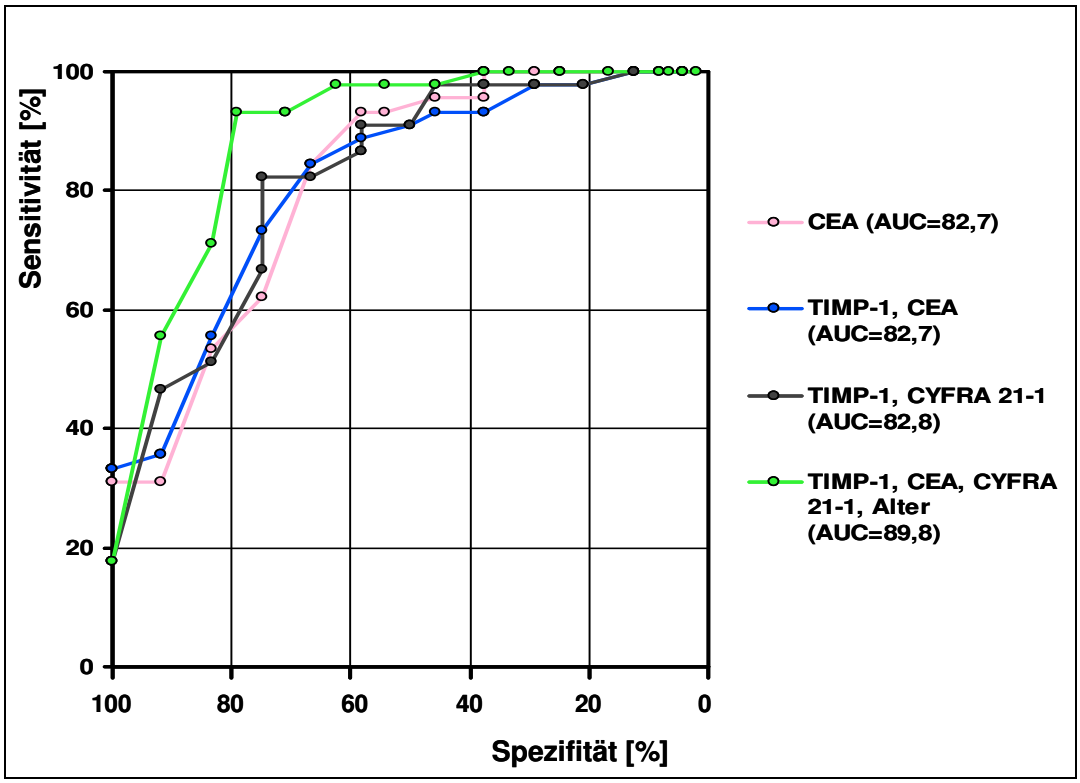

Abbildung 69: Patienten mit benignen Lungenerkrankungen (N=24) vs. Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (N=45).

Spezifität	Marker	Cut off [ng/ml] bzw. [U/ml]	Sensitivität [%]	Konfidenz-intervall [%]
95%	TIMP-1	296,0	2,2	0,1-13,2
	CEA	7,0	31,1	18,6-46,8
	CYFRA 21-1	24,5	28,8	2,9-22,1
	TIMP-1, CEA		33,3	20,4-49,1
	CEA, CYFRA 21-1		17,8	8,5-32,6
	TIMP-1, CYFRA 21-1		26,7	15,1-42,2
	TIMP-1, CEA, CYFRA 21-1		20,0	10,1-35,1
	TIMP-1, CEA, CYFRA 21-1, Alter		17,8	8,5-32,6
100%	TIMP-1	311,1	2,2	0,1-13,2
	CEA	7,1	31,1	18,6-46,8
	CYFRA 21-1	31,8	4,4	0,8-16,4
	TIMP-1, CEA		49,1	20,4
	CEA, CYFRA 21-1		11,1	4,2-24,8
	TIMP-1, CYFRA 21-1		6,7	1,7-19,3
	TIMP-1, CEA, CYFRA 21-1		17,8	8,5-32,6
	TIMP-1, CEA, CYFRA 21-1, Alter		17,8	8,5-32,6

Tabelle 95: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (N=45) verglichen mit Patienten mit benignen Lungenerkrankungen (N=24).

Marker	AUC [%]	Konfidenzinterval [%]	p-Wert
TIMP-1	46,9	31,9-61,8	0,68
CEA	82,7	72,2-93,2	<0,001
CYFRA 21-1	82,1	71,2-93,0	<0,001
TIMP-1, CEA	82,7	72,5-92,9	<0,001
CEA, CYFRA 21-1	89,4	80,6-98,2	<0,001
TIMP-1, CYFRA 21-1	82,8	72,3-93,2	<0,001
TIMP-1, CEA, CYFRA 21-1	89,7	81,0-98,4	<0,001
TIMP-1, CEA, CYFRA 21-1, Alter	89,8	81,2-98,5	<0,001

Tabelle 96: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CYFRA 21-1 bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (N=45) verglichen mit Patienten mit benignen Lungenerkrankungen (N=24).

3.3.2 Zusammenfassende Beurteilung der wichtigsten Ergebnisse

Diagnosegruppe	**TIMP-1**		**CEA**	
	AUC [%]	**p-Wert**	**AUC [%]**	**p-Wert**
Kolorektales Karzinom	86,4	<0,001	82,1	<0,001
+Kolon-/Sigmakarzinom	86,6	<0,001	79,9	<0,001
+Rektumkarzinom	86,2	<0,001	85,2	<0,001
Andere gastrointestinale Karzinome				
+Magenkarzinom	74,5	<0,001	58,9	0,12
+Leberkarzinom	96,4	<0,001	82,7	<0,001
+Pankreaskarzinom	89,7	<0,001	85,2	<0,001
Zervixkarzinom	55,2	0,36	63,6	0,01
Ovarialkarzinom	86,	<0,001		
Mammakarzinom	71,8	<0,001	58,4	0,13
Lungenkarzinom	84,4	<0,001	91,2	<0,001

Tabelle 97: **Area under the curve (AUC) und p-Wert von TIMP-1 und CEA bei Patienten mit Karzinomerkrankungen verglichen mit Gesunden.**

Diagnosegruppe	TIMP-1		CEA	
	AUC [%]	p-Wert	AUC [%]	p-Wert
Kolorektales Karzinom	61,3	0,07	75,8	<0,001
+Kolon-/Sigmakarzinom	60,3	0,12	73,0	<0,001
+Rektumkarzinom	62,7	0,06	79,8	<0,001
Andere gastrointestinale Karzinome				
+Magenkarzinom	40,1	0,13	50,3	0,96
+Leberkarzinom	65,8	0,03	67,3	0,02
+Pankreaskarzinom	61,6	0,07	69,2	0,002
Zervixkarzinom	48,8	0,86	61,4	0,07
Ovarialkarzinom	79,7	<0,001		
Mammakarzinom	53,3	0,57	62,9	0,02
Lungenkarzinom	46,9	0,68	82,7	<0,001

Tabelle 98: **Area under the curve (AUC) und p-Wert von TIMP-1 und CEA bei Patienten mit Karzinomerkrankungen verglichen mit Patienten mit benignen Erkrankungen.**

Diagnosegruppe	bester Marker	Sensitivität bester Marker [%]
	TIMP-1	**Sensitivität TIMP-1 [%]**
Kolorektales Karzinom	CEA	40,0
	TIMP-1	1,0
+Kolon- oder Sigmakarzinom	CEA	33,9
	TIMP-1	1,7
+Rektumkarzinom	CEA	48,8
	TIMP-1	0,0
Andere gastrointestinale Karzinome		
+Magenkarzinom	CA 72-4	17,0
	TIMP-1	2,1
+Leberkarzinom	AFP	77,3
	TIMP-1	13,6
+Pankreaskarzinom	CA 19-9	47,8
	TIMP-1	8,7
Zervixkarzinom	SCC	34,0
	TIMP-1	8,5
Ovarialkarzinom	CA 125	77,1
	TIMP-1	45,7
Mammakarzinom	CA 15-3	20,0
	TIMP-1	1,8
Lungenkarzinom	CYFRA 21-1	95,8
	TIMP-1	2,2

Tabelle 99: Sensitivitäten von dem jeweils besten Marker und TIMP-1 bei 95% Spezifität bei Patienten mit Karzinomerkrankung verglichen mit Patienten mit den jeweils zugeordneten benignen Erkrankungen.

4 DISKUSSION

Mit dieser Arbeit soll der Stellenwert von TIMP-1 als Tumormarker genauer untersucht werden. Der Schwerpunkt dieser Arbeit befasst sich mit der Freisetzung von TIMP-1 bei Patienten mit kolorektalem Karzinom, da hierzu ein Großteil der Veröffentlichungen erschienen ist. Auch wird das Kollektiv der Patienten mit kolorektalem Karzinom in vorangegangenen Untersuchungen gelegentlich in Patienten mit einem Kolonkarzinom und Patienten mit einem Rektumkarzinom unterteilt, weshalb auch hier eine solche Differenzierung erfolgt. Außerdem wird auch darauf eingegangen, wie sich TIMP-1 bei Patienten mit anderen Karzinomerkrankungen und benignen Erkrankungen darstellt.
TIMP-1 ist ein 28-kDa Glykoprotein, das im peripheren Blut mittels eines Immunoassays gemessen werden kann [Baker, 1994]. Die Rolle von TIMP-1 bei der Tumorentstehung ist noch nicht vollständig geklärt, denn es hat einerseits einen hemmenden Einfluss auf wichtige Schritte der Tumorprogression, andererseits stimuliert TIMP-1 das Zellwachstum von gesunden und malignen Zellen und es hemmt die Apoptose [Hayakawa, 1992; Guedez, 1998; Hewitt, 2000]. Da bereits nachgewiesen wurde, dass die TIMP-1-Konzentrationen von der prä- und perianalytischen Handhabung und Lagerung abhängig sind, ist es von entscheidender Bedeutung mit allen Proben gleich zu verfahren und standardisiert vorzugehen [Alby, 2002; Dresse, 2008; Holten-Andersen, 2003; Imafuku, 2002; Jung, 2007; Lein, 1997; Lomholt, 2007].
Sowohl in den meisten Untersuchungen, die in anderen Publikationen beschrieben werden, als auch in vorliegender Arbeit, wurden die TIMP-1-Werte in zuvor gewonnenen und anschließend tiefgefrorenen Plasmaproben von Patienten gemessen und ausgewertet.

Im Folgenden werden die in der Einleitung gestellten Fragen vor dem Hintergrund der in den letzten Kapiteln dargestellten Ergebnisse diskutiert.

Wie deutlich wird der Biomarker TIMP-1 von den verschiedenen Karzinomen (kolorektales-, Magen-, Leber-, Pankreas-, Zervix-, Ovarial-, Mamma- und Lungenkarzinom) und den zugeordneten benignen Erkrankungen freigesetzt?

Der erste Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Freisetzung von TIMP-1 in verschiedenen Kollektiven. Dabei fällt auf, dass die TIMP-1-Konzentrationen bei Gesunden eine geringe

Streubreite aufweisen und stark um den Median konzentriert sind. Zu dem gleichen Ergebnis kommen auch andere Untersuchungen, wo ebenso festgestellt wurde, dass die Verteilung der TIMP-1-Werte bei Gesunden innerhalb eines engen Bereiches liegt [Holten-Andersen, 1999; Holten-Andersen, 2004; Holten-Andersen, 2002].

Bei Patienten mit benignen Erkrankungen zeigen sich besonders in den Untergruppen der Patienten mit benignen Darmerkrankungen, benignen gastrointestinalen Erkrankungen und benignen Lungenerkrankungen vereinzelt hohe TIMP-1-Werte. In der Studie von Wiercinska-Drapaalo et al. wurden 2003 die Plasma-TIMP-1-Konzentrationen von Patienten mit endoskopisch bestätigter aktiver Colitis Ulcerosa mit denen von gesunden Probanden verglichen. Hier konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit Colitis Ulcerosa signifikant höhere TIMP-1-Konzentrationen im Vergleich zu den Gesunden hatten [Wiercinska-Drapalo, 2003].

Die Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen und benignen Mammaerkrankungen erreichen nur leicht höhere TIMP-1 Werte als die Gesunden. In der Studie von Manenti et al. wurden unter anderem die TIMP-1-Werte im Plasma von Frauen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen mit denen gesunder Frauen verglichen, wobei sich ebenso in beiden Gruppen ähnlich niedrige Werte fanden [Manenti, 2003].

Alle Patienten, die an einer Karzinomerkrankung leiden, haben signifikant höhere TIMP-1-Konzentrationen als die gesunde Kontrollgruppe. Diese Feststellung wird in anderen Veröffentlichungen auch beschrieben [Holten-Andersen, 1999; Holten-Andersen, 2000; Holten-Andersen, 2002; Holten-Andersen, 2004; Waas, 2005; Frederiksen, 2009]. Eine weitere Studie vergleicht die TIMP-1-Konzentrationen von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom und Gesunden und kommt zum gleichen Ergebnis, nämlich dass die TIMP-1-Werte bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom signifikant höher sind, als die von der gesunden Kontrollgruppe [Jung, 1997]. Ebenso wurde dies auch von anderen Autoren an Karzinomerkrankungen, die in vorliegender Arbeit nicht untersucht werden, herausgefunden, z.B. bei Patienten mit chronisch myeloproliverativen Syndrom [Jensen, 2003]. Die einzige Ausnahme bilden bei unseren Untersuchungen die Patientinnen mit Zervixkarzinom, bei denen die TIMP-1- Werte nicht signifikant höher sind als die der gesunden Frauen. In der Literatur wird beschrieben, dass bei Untersuchungen die Plasma TIMP-1-Werte bei Patienten mit Nierenzellkarzinom nicht erhöht sind, sondern vergleichbar mit denen von Gesunden sind [Lein, 2000].

Diese Untersuchung zeigt, dass Patienten mit kolorektalen Adenomen signifikant höhere Plasma-TIMP-1-Werte haben als Gesunde. Entgegengesetzt dazu sind die Ergebnisse von

Holten-Anderesen et al., die in einer prospektiven Studie gezeigt haben, dass Patienten mit kolorektalen Adenomen oder Polypen ähnliche TIMP-1-Konzentrationen wie Gesunde haben [Holten-Andersen, 2004].

In dieser Studie tritt häufig kein signifikanter Unterschied zwischen den TIMP-1-Werten bei Karzinompatienten und den entsprechenden Patientengruppen mit benignen Erkrankungen auf. Im Gegensatz zu den hier erhobenen Ergebnissen sind Hammer et al. zu dem Schluss gekommen, dass die Plasma-TIMP-1-Konzentrationen bei Patienten mit benignen Darmerkrankungen signifikant niedriger sind, als bei Patienten mit Kolonkarzinom [Hammer, 2006]. Holten-Andersen beschreibt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Plasma-TIMP-1-Werten bei Patienten mit benignen Darmerkrankungen und der gesunden Kontrollgruppe besteht. Die Werte sind jeweils signifikant niedriger als die der Patienten mit kolorektalem Karzinom, Patienten mit Kolonkarzinom oder solche mit Rektumkarzinom [Holten-Andersen, 2002]. Ein weiteres Ergebnis der Untersuchungen von Holten-Anderesen et al. ist, dass die Plasma-Werte von TIMP-1 bei den Patienten mit Rektumkarzinom im Vergleich zu den Patienten mit Kolonkarzinom signifikant niedriger sind.

Es kann anhand vorliegender Arbeit dargestellt werden, dass die TIMP-1-Freisetzung bei Patienten mit kolorektalem Karzinom in den Stadien I, II und III vergleichbar hoch ist, während sie bei Patienten im Stadium Dukes D, also mit Metastasen, signifikant höher ist. Auch dieses Ergebnis entspricht einigen anderen Studien, die ebenfalls gezeigt haben, dass die TIMP-1-Konzentrationen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom abhängig vom Stadium sind. Auch haben Patienten mit einer metastasierten Mamma- oder Prostatakarzinomerkrankung höhere TIMP-1-Werte als Karzinompatienten in einem niedrigeren Stadium [Jung, 1997; Holten-Andersen, 1999; Holten-Andersen, 2002].

Die TIMP-1-Werte von Patientinnen mit Mammakarzinom sind hier im Vergleich zu gesunden Frauen signifikant höher, nicht jedoch beim Vergleich mit Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen. In der 1999 von Holten-Andersen et al. durchgeführten Studie wurden die TIMP-1-Konzentrationen von Patientinnen mit Mammakarzinom und Gesunden gemessen, wo sich signifikant höhere Werte bei den Mammakarzinompatientinnen fanden (s.o.). Allerdings wurde keine Gruppe von Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen als Kontrollgruppe untersucht [Holten-Andersen, 1999]. Interessanterweise kommen Holten-Andersen et al. bei ihrer Studie 2002 zu dem Ergebnis, dass keine signifikanten Unterschiede der Plasma-TIMP-1-Konzentrationen zwischen gesunden Blutspendern, Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen oder Patientinnen mit Mammakarzinom bestehen, wohingegen Patienten mit Kolon- oder

Rektumkarzinom signifikant höhere TIMP-1 Plasmawerte haben (s.o.) [Holten-Andersen, 2002].
Auch Susskind et al. beschreiben erhöhte TIMP-1-Werte bei Patienten mit Lungen- und Mammakarzinom, wenn sie mit den Werten von gesunden Menschen verglichen werden [Susskind, 2003].
Die Ergebnisse der Studie von Manenti et al. aus dem Jahr 2003 ergeben, dass die TIMP-1-Konzentrationen im Plasma von Patientinnen mit Ovarialkarzinom signifikant höher sind, als die bei Gesunden oder Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen [Manenti, 2003]. In dieser Arbeit konnten diese Ergebnisse bestätigt werden.

Die Freisetzung von TIMP-1 im Plasma von Gesunden, Patienten mit benignen und Patienten mit Karzinomerkrankungen überschneidet sich in einem weiten Bereich. Es bleibt festzuhalten, dass ein Großteil der Patienten mit benignen Erkrankungen ebenso hohe TIMP-1-Konzentrationen wie Patienten mit malignen Erkrankungen erreicht.

Wie stellt sich TIMP-1 im Vergleich zu den bereits etablierten Tumormarkern, die den Karzinomerkrankungen zugeordnet werden, dar?

Im folgenden Abschnitt soll näher auf den Vergleich von TIMP-1 mit den bereits etablierten Tumormarkern, die den Karzinomerkrankungen zugeordnet werden können, eingegangen werden. Bei diesen Untersuchungen kann festgestellt werden, dass TIMP-1 bei vielen Karzinomerkrankungen besser als Tumormarker abschneidet, solange die Kontrollgruppe aus Gesunden besteht. Bei den Patienten mit Karzinomen im Gastrointestinaltrakt (kolorektales Karzinom bzw. Kolon-/Sigmakarzinom und Rektumkarzinom, Magen-, Leber- und Pankreaskarzinom) kann TIMP-1 besser als die bereits etablierten Tumormarker zwischen Gesunden und an einem Karzinom Erkrankten unterscheiden.
Bei den Karzinomen außerhalb des Gastrointestinaltraktes, nämlich Zervix-, Ovarial-, Mamma- und Lungenkarzinom, ist TIMP-1 bereits bei der Differenzierung von Karzinompatienten zu Gesunden den herkömmlichen Tumormarkern (SCC, CA 125, CEA, CYFRA 21-1) unterlegen.
Aus dieser Studie ist ebenso ersichtlich, dass TIMP-1 in keiner Gruppe der Patienten mit Karzinomerkrankung fähig ist, diese von Patienten mit benignen Erkrankungen zu unterscheiden. Der bereits etablierte Tumormarker ist in jedem Fall besser in der Lage, diese Aufgabe zu erfüllen.

Dieser Sachverhalt wurde bisher noch nicht untersucht. In einigen anderen Studien wurden die Wertlagen von TIMP-1 bei Gesunden, Patienten mit benignen und malignen Erkrankungen beschrieben, jedoch nicht mit den sonst in der Praxis üblicherweise verwendeten Tumormarkern verglichen.

Inwieweit steigert die Kombination von TIMP-1 mit den bereits etablierten Tumormarkern deren Aussagekraft?

Der letzte Teil dieser Ausführungen geht der Frage nach, inwieweit die Kombination von TIMP-1 mit den bereits etablierten Tumormarkern deren Aussagekraft steigert. Die Tumormarkerkombinationen werden hier durch eine multivariate, logistische Regressionsanalyse untersucht (vgl. Material- und Methodenteil).
Bei der Beterachtung von gesunden Personen und Patienten mit kolorektalen Adenomen ist der Tumormarker TIMP-1 bei 95% Spezifität mit einer Sensitivität von 17,7% der beste Marker zur Unterscheidung dieser Gruppen und übertrifft CA 19-9 oder CEA. Die Kombination von TIMP-1 mit CA 19-9 ergibt die gleichen Werte wie TIMP-1 als einziger Marker.
Bei Patienten mit kolorektalem Karzinom führt die Kombination von TIMP-1 und CEA oder CA 19-9 im Vergleich zu Gesunden zu einer Erhöhung der Aussagekraft von nur CEA oder nur CA 19-9. Das Gleiche gilt für die Untergruppen des Kolon-/Sigmakarzinoms und des Rektumkarzinoms. Nach Holten-Andersen et al (2002) erhöht sich ebenso die Sensitivität durch die Kombination von CEA plus TIMP-1 beim Vergleich von Patienten mit Kolon- bzw. Rektumkarzinom mit gesunden Personen [Holten-Andersen, 2002]. Die Unterteilung der Patienten mit kolorektalem Karzinom in die beiden Untergruppen in Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom und die Patienten mit Rektumkarzinom beruht auf der Tatsache, dass in anderen Veröffentlichungen in der Literatur auch diese Einteilung vorgenommen wurde [Holten-Andersen, 2002]. Bei der Unterscheidung der Karzinompatienten von den Patienten mit benignen Darmerkrankungen kann eine Kombination der Tumormarker nicht mehr die gewünschte Verbesserung erzielen.
Andere Autoren haben den Zusammenhang zwischen der Tumormarkerkombination von TIMP-1 plus CEA bei Patienten mit kolorektalem Karzinom hinsichtlich der Aussagekraft zum weiteren Verlauf und zum Überleben untersucht. Waas et al. konnten nachweisen, dass diese Kombination die drei-Jahres-Überlebensrate besser als ein einzelner Marker

vorhersagen kann, Holten-Andersen et al. haben ein schlechtes Outcome der Patienten bei hohen TIMP-1-plus CEA-Werten ermittelt [Waas, 2005, Holten-Andersen, 2006].

Auch bei Patienten mit Magenkarzinom ist die Sensitivität der Kombination von TIMP-1 und CA 72-4 oder CEA höher als nur von einem Marker, wenn die Vergleichsgruppe aus den gesunden Personen besteht (Sensitivität [%] bei 95% Spezifität/ Konfidenzintervall [%] von TIMP-1 plus CA 72-4/ TIMP-1 plus CEA/ CA 72-4/ CEA: 46,8/ 32,4-61,8; 51,1/ 36,3-65,7; 19,1/ 9,6-33,7; 27,7/ 16,1-42,9). Ebenso kann diese Tatsache bei Patienten mit Leber-oder Pankreaskarzinom festgestellt werden (Sensitivität [%] bei 95% Spezifität/ Konfidenzintervall [%] von TIMP-1 plus AFP/ AFP/ TIMP-1 plus CA 19-9/ CA 19-9: 90,0/ 69,4-98,4; 72,7/ 49,6-88,4; 73,9/ 58,6-85,2; 69,6/ 54,1-81,8). Bei Patienten mit Magen- oder Leberkarzinom ist, im Gegensatz zu den Ergebnissen beim kolorektalen Karzinom, auch die Kombination von TIMP-1 mit CA 72-4 bzw. AFP besser zur Unterscheidung der Karzinompatienten zu Patienten mit benignen Erkrankungen geeignet, wohingegen dies für die Patienten mit Pankreaskarzinom auch nicht zutrifft. Hier ist CA 19-9 besser als die Kombination mit TIMP-1.

Bei den Karzinomen außerhalb des Gastrointestinaltraktes stellen sich Kombinationen der jeweils etablierten Marker mit TIMP-1 im Vergleich zu Gesunden besser dar und erreichen höhere Sensitivitäten als durch die jeweils alleinige Bestimmung. Allerdings besteht beim Ovarialkarzinom kein Unterschied zwischen TIMP-1 plus CA 125 und CA 125 alleine. Betrachtet man als Kontrollkollektiv zu den Karzinompatienten die Patienten mit benignen Erkrankungen, fallen in den unterschiedlichen Gruppen jeweils Veränderungen auf: TIMP-1 in Kombination mit SCC ist bei Zervixkarzinompatientinnen gleich gut wie isoliert SCC, die Kombination führt also zu keiner Steigerung der Sensitivität. Gleiches trifft bei Patientinnen mit Mammakarzinom zu, auch hier kann durch die Kombination von TIMP-1 mit CA 15-3 keine Verbesserung erzielt werden. Bei der Kombination von CA 125 mit TIMP-1 bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom wird die Aussagekraft von CA 125 sogar geschwächt, genauso wie durch die Kombination von TIMP-1 mit CYFRA 21-1 bei Patienten mit Lungenkarzinom die Sensitivitätswerte niedriger werden, als wenn nur CYFRA 21-1 als Tumormarker benützt wird.

Die Unterscheidung von Patienten mit benignen Erkrankungen zu Patienten mit Karzinomen ist ein großer Schwachpunkt von TIMP-1, die in dieser Arbeit bei jeder Karzinomerkrankung dargestellt werden konnte. Da bei der Unterscheidung zu Gesunden bessere Ergebnisse vorliegen, stellt sich die Frage, ob TIMP-1 als Screening-Parameter geeignet ist. Bei einer Screening-Untersuchung handelt es sich um eine punktuelle Untersuchung von asymptomatischen Personen, bei denen durch ein positives Testergebnis eine Erkrankung bereits im Frühstadium, wenn diese also noch gutes Ansprechen auf eine Therapie zeigt, nachgewiesen werden soll. Eine hohe Sensitivität (bei Tumoren bereits im Frühstadium nachweisbar) bei einer hohen Spezifität (bei gesunden Personen und Patienten mit benignen Erkrankungen nicht nachweisbar) eines Tumormarkers sind die Voraussetzungen für Anwendung als Screening-Untersuchung. TIMP-1 als Tumormarker eignet sich nicht als Screening-Parameter für Patienten mit kolorektalem Karzinom oder anderen Karzinomen, da sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität nicht ausreichend hoch sind. Des Weiteren konnte in der „Framingham heart study“ ein starker Zusammenhang zwischen Plasma-TIMP-1-Konzentrationen und kardiovaskulären Risikofaktoren (Alter, Geschlecht (Männer), Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Adipositas, Diabetes mellitus) dargestellt werden. Außerdem steigt die TIMP-1-Konzentration mit zunehmender Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren stark an [Sundström, 2004]. Bereits andere Studien beobachteten signifikant höhere TIMP-1-Werte bei Patienten mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie im Vergleich zu Gesunden [Laviades, 1998; Maxwell, 2001; Timms, 2002; Lindsay, 2002; Derosa, 2007; West, 2008]. Da bei den meisten Menschen im höheren Alter ein oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren vorhanden sind, wird die Beurteilung der TIMP-1-Konzentrationen zusätzlich eingeschränkt. In vorliegender Arbeit konnte eine Altersabhängigkeit von TIMP-1 dargestellt werden, wobei TIMP-1 bei gesunden Männern, die jünger als 50 Jahre sind signifikant niedriger ist als bei gesunden Männern $\geq$ 50 Jahren. Hinzu kommen die Schwierigkeiten bei der präanalytischen Handhabung von TIMP-1 und die methodische Instabilität, die eine große Rolle spielen und dadurch die Fähigkeit von TIMP-1 als Screening-Parameter weiter einschränken. Jeder einzelne dieser Punkte, von noch größerer Bedeutung jedoch besonders das gleichzeitige Vorhandensein von allen Faktoren, tragen dazu bei, dass sich TIMP-1 als Screening-Parameter zur Frühdiagnose eines kolorektalen oder anderen Karzinoms nicht eignet.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die meisten zirkulierenden Tumormarker sind wegen der geringen diagnostischen Sensitivität und Spezifität sowie wegen des geringen "Vorhersagewertes" für das Screening asymptomatischer Personen nicht und für die Primärdiagnose nur selten geeignet. Das Haupteinsatzgebiet vieler Tumormarker ist die Rezidivdiagnostik, wo sie bei regelmäßiger Bestimmung eine Veränderung des Tumorwachstums frühzeitig zeigen können.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob sich TIMP-1 als Tumormarker für das Screening bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und/oder für die Diagnose bei Patienten mit verschiedenen Karzinomerkrankungen (kolorektales-, Magen-, Leber-, Pankreas-, Zervix-, Ovarial-, Mamma- und Lungenkarzinom) eignet. Dazu wurde die TIMP-1 Konzentration bei 339 Gesunden, 291 Patienten mit benignen Erkrankungen und 397 Patienten mit Karzinomen im Plasma gemessen und ausgewertet. Anschließend wurden die bereits etablierten Tumormarker (CEA, CA 19-9, CA 72-4, AFP, SCC, CA 125, CA 15-3 und CYFRA 21-1) eines Karzinoms mit TIMP-1 verglichen und die Relevanz von TIMP-1 beurteilt. Zusätzlich wurde die Kombination von TIMP-1 und dem jeweils besten herkömmlichen Tumormarker einer Karzinomerkrankung untersucht sowie eine multivariate Analyse von TIMP-1, Alter der Patienten und dem besten bisher benutzten Tumormarker durchgeführt.

TIMP-1 erreicht – außer bei Patientinnen mit benignen gynäkologischen und Mammaerkrankungen- signifikant höhere Werte bei Patienten mit benignen Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Personen. Ebenso sind die TIMP-1-Werte bei Patienten mit kolorektalen Adenomen signifikant höher als bei Gesunden. Auch sind die TIMP-1-Konzentrationen der Patienten, die an einem Karzinom erkrankt sind, signifikant höher, sofern die Kontrollgruppe aus Gesunden besteht. Werden jedoch die Patienten mit benignen Erkrankungen mit den Karzinompatienten verglichen, konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass sich die Werte nicht mehr signifikant unterscheiden. Es konnte die in anderen Studien beschriebene Stadienabhängigkeit der TIMP-1-Freisetzung im Plasma von Patienten mit kolorektalem Karzinom bestätigt werden. Dabei sind die TIMP-1-Werte beim metastasierten kolorektalen Karzinom im Stadium IV signifikant höher, als in den Stadien I, II oder III.

TIMP-1 erzielt bei den Karzinomerkrankungen des Gastrointestinaltraktes (kolorektales, Magen-, Leber- und Pankreaskarzinom) bei einer Spezifität von 95% bessere Sensitivitäten als der bereits etablierte Tumormarker der jeweiligen Diagnosegruppe, wenn die Kontrollgruppe aus gesunden Personen besteht. Diese Auswertung stellt des Weiteren dar,

dass TIMP-1 bei keiner der verschiedenen Diagnosegruppen ausreichende Werte der Sensitivität bei 95% Spezifität erreicht, um die Karzinomerkrankten von den Patienten mit benignen Erkrankungen zu unterscheiden.

Durch die Kombination von TIMP-1 und dem bereits etablierten Tumormarker in jeder Untergruppe konnten Verbesserungen von nur einem Tumormarker alleine erreicht werden, in den meisten Fällen jedoch nur, solange die Karzinompatienten mit den Gesunden verglichen wurden. Bei Patienten mit Magen- oder Leberkarzinom führt die Kombination von TIMP-1 plus CA 72-4 bzw. AFP zu einer Erhöhung der Aussagekraft von nur einem Marker, auch beim Vergleich der Karzinompatienten zu Patienten mit benignen Erkrankungen.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass sich in diesen Untersuchungen TIMP-1 bei Patienten mit unterschiedlichen Karzinomerkrankungen nicht als Tumormarker für deren Diagnose eignet, da sich die TIMP-1-Werte von Patienten mit benignen Erkrankungen und Karzinomerkrankungen in weiten Bereichen überschneiden und dadurch die Aussagekraft von TIMP-1 verringert wird. Die bereits etablierten Biomarker übertreffen die Aussagekraft von TIMP-1 und erreichen somit weiterhin eine höhere diagnostische Aussagekraft als Tumormarker.

6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BM	Basalmembran
ECM	Extrazelluläre Matrix
MMP	Matrixmetalloproteinase
TIMPs	tissue inhibitors of metallopoteinases
TIMP-1	tissue inhibitor of metalloproteinases-1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
bFGF	Fibroblast Growth Factor
TGF	Transforming Growth Factor
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CA 19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CA 72-4	Cancer Antigen 72-4
CA 15-3	Cancer Antigen 15-3
CA 125	Cancer Antigen 125
SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen
CYFRA 21-1	Cytokeratin-19-Fragment
AFP	Alpha-Fetoprotein
CMIA	Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassays
ECLIA	ElektroChemiLumineszenzImmunoAssay
MEIA	Mikropartikel-Enzymimmunoassay

7 LITERATURVERZEICHNIS

[Akahane, 2004]

Akahane, T., Akahane, M., Shah, A., Connor, C. M., Thorgeirsson, U.P. (2004). TIMP-1 inhibits microvascular endothelial cell migration by MMP-dependent and MMP-independent mechanisms. *Exp Cell Res*. **301**: 158-167

[Alby, 2002]

Alby, C., Ben Abdesselam, O., Foglietti, M. J., Beaudeux, J. L. (2007). Preanalytical aspects regarding the measurement of metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in blood. *Clin Chim Acta*. **325**(1-2): 183-186

[Baker, 1994]

Baker, T., Tickle, S., Wasan, H., Docherty, A., Isenberg, D., Waxman, J. (1994). Serum metalloproteinases and their inhibitors: markers for malignant potential.*Br J Cancer*. **70**(3): 506-512

[Baker, 2002]

Baker, H., Edwards, D.R., Murphy, G. (2002). Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J. Cell Sci.* **115**: 3719-3727

[Bertaux, 1991]

Bertaux, B., Hornebeck, W., Eisen, A.Z., Dubertret, L. (1991). Growth stimulation of human keratinocytes by tissue inhibitor of metalloproteinases. *J. Invest. Dermatol.* **97**: 679-685

[Boujrad, 1995]

Boujrad, N., Ogwuegbu, S.O., Garnier, M., Lee, C-H., Martin, B.M., Papadopoulos, V. (1995). Identification of a stimulator of steroid hormone synthesis isolated from testis. *Science*. **268**(5217): 1609-1612

[Böcker, 2004]

Böcker, W., Kleihues, P., Höfler, H. K., Lax, S., Poremba, C., Moll, R. in *Pathologie* herausgegeben von W. Böcker, H. Denk und Ph. U. Heitz, Urban & Fischer Verlag, München, 3. Auflage, 2004

[Brew, 2000]

Brew, K., Dinakarpandian, D., Nagase, H. (2000). Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta*. **1477**: 267-283

[Bühling, 2004]

K. J. Bühling, J. Lepenies, K. Witt in *Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie*, Urban & Fischer Verlag, 3. Auflage, 2004

[Cao, 1998]

Cao, J., Zucker, S. (1998). Biology and chemistry of matrix metalloproteinases (MMPs). *Abcam pbl*. 1998-2000

[Carmichael, 1986]

Carmichael, D.F., Sommer, A., Thompson, R.C., Anderson, D.C., Smith, C.G., Welgus, H.G., Stricklin, G.P. (1986). Primary structure and cDNA cloning of human fibroblast collagenase inhibitor. *Biochemistry*. **83**: 2407-2411

[Chambers, 1997]

Chambers, A. F., Matrisian, L. M. (1997). Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J Natl Cancer Inst*. **89**: 1260-1270

[Chesler, 1995]

Chesler, L., Golde, D.W., Bersch, N., Johnson, M.D. (1995). Metalloproteinase inhibition and erythroid potentiation are independent activities of tissue inhibitor of metalloproteinases-1. *Blood*. **86** (12): 4506-4515

[Chirco, 2006]

Chirco, R., Liu X.W., Jung, K.K., Kim, H.R. (2006). Novel functions of TIMPs in cell signaling. *Cancer Metastasis Rev*. **25**(1): 99-113

[Cornelius, 1998]

Cornelius, L.A., Nehring, L.C., Harding, E., Bolanowski, M., Welgus, H.G., Kobayashi, D.K., Pierce, R.A., Shapiro, S.D. (1998). Matrix metalloproteinases generate angiostatin: effects on neovascularisation. *J. Immunol.* **161**: 6845-6852

[Denhardt, 1993]

Denhardt, D., Feng, B., Edwards, D.R., Cocuzzi, E.T., Malyankar, U.M. (1993). Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP, aka EPA): structure, control of expression and biological functions. *Pharmac. Ther*. **59**: 329-341

[Derosa, 2007]

Derosa, G., D'Angelo, A., Tinelli, C., Devangelio, E., Consoli, A., Miccoli, R., Penno, G., Del Prato, S., Paniga, S., Cicero, A. F. (2007). *Diabetes Metab*. **33** (2): 129-134

[Dresse, 2008]

Dresse, M., Nagel, D., Ganser, E.-M., Davis, G., Dowell, B., Doss, R., Stieber, P. (2008). Dependence of TIMP-1 plasma levels on preanalytical specimen handling. *Tumour Biol*. **29** (1): 35-40

[Duffy, 2001]

Duffy, M.J. (2001). Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin. Chem*. **47**(4):624-630

[Dukes, 1932]

Dukes, C. E. (1932). The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol*. **46**: 323-332

[Fateh-Moghadam, 1993]

Fateh-Moghadam, A., Stieber, P. (1993). Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz. *Jürgen Hartmann Verlag GMBH*.

[Frederiksen, 2009]

Frederiksen, C., Lomholt, A. F., Davis, G. J., Dowell, B. L., Blankenstein, M. A., Christensen, I. J., Brünner, N., Nielsen, H. J. (2009). Changes in plasma TIMP-1 levels after resection for primary colorectal cancer. *Anticancer Res.* **29** (1): 75-81

[Gasson, 1985]

Gasson, J.C., Golde, D.W., Kaufman, S.E. Westbrook, C.A., Hewick, R.M., Kaufman, R.J., Wong, G.G., Temple, P.A., Leary, A.C., Brown, E.L. et al. (1985). Molecular characterization and expression of the gene encoding human erythroid potentiating activity. *Nature*. **315**: 768-771

[Gold, 1964]

Gold, P., Freedman, S. O., (1964). Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med*. **121**: 439

[Gomez, 1997]

Gomez, D.E., Alonso, D.F., Yoshiji, H., Thorgeirsson, U.P. (1997). Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol*. **74** (2): 111-122

[Guedez, 1998]

Guedez, L., Courtemanch, L., Stetler-Stevenson, M. (1998). Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1 induces differentiation and an antiapoptotic phenotype in germinal center B cells. *Blood*. **92**: 1342-9

[Hammer, 2006]

Hammer, J. H., Basse, L., Svendsen, M. N., Werther, K., Brünner N., Christensen, I. J., Nielson, H. J. (2006). Impact of elective resection on plasma TIMP-1 levels in patients with colon cancer. *Colorectal Dis*. **8**:168-172

[Hewitt, 2000]

Hewitt, R.E., Brown, K.E., Corcoran, M., Stetler-Stevenson, W.G. (2000). Increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinases type 1 (TIMP-1) in a more tumourigenic colon cancer cell line. *J Pathol*. **192**: 455-9

[Hayakawa, 1992]

Hayakawa, T., Yamashita, K., Tanzawa, K., Uchijima, E., Iwata, K. (1992). Growth-promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) for a wide range of cells. A possible new growth factor in serum. *FEBS*. **298**(1): 29-32

[Hesketh, 2002]

Hesketh, R. in *Oxfort Textbook of Oncology*, herausgegeben von Robert L: Souhami, Ian Tannock, Peter Hohenberger und Jean-Claude Horiot, Oxford University Press, Second Edition, 2002

[Holten-Andersen, 1999]

Holten-Andersen, M .N., Murphy, G., Nielsen, H .J., Pedersen, A. N., Christensen, I. J., Høyer-Hansen, G., Brünner, N., Stephens, R. W. (1999). Quantitation of TIMP-1 in plasma of healthy blood donors and patients with advanced cancer. *Br J Cancer.* May; **80**(3-4): 495-503

[Holten-Andersen, 2000]

Holten-Andersen, M. N., Stephens, R. W., Nielsen, H. J., Murphy, G., Christensen, I. J., Stetler-Stevenson, W., Brünner, N. (2000). High preoperative plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels are associated with short survival of patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. **6**: 4292-4299

[Holten-Andersen, 2002]

Holten-Andersen, M. N., Christensen, I. J., Nielsen, H. J., Stephens, R. W., Jensen, V., Nielsen, O. H., Sørensen, S., Overgaard, J., Lilja, H., Harris, A., Murphy, G., Brünner, N. (2002). Total levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in plasma yield high diagnostic sensitivity and specificity in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res*. **8**: 156-164

[Holten-Andersen, 2003]

Holten-Andersen, M. N., Schrohl, A. S., Brünner, N., Nielsen, H. J., Høgdall, C. K., Høgdall, E. V. (2003). Evaluation of sample handling in relation to levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 measured in blood by immunoassay. *Int J Biol Markers*. **18**(3): 170-176

[Holten-Andersen, 2004]

Holten-Andersen, M.N., Fenger, C., Nielsen, H.J., Schrohl Rasmussen, A.-S., Christensen, I. J., Brünner, N., Kronberg, O. (2004). Plasma TIMP-1 in patients with colorectal adenomas: a prospective study. *Eur J Cancer*. **40**: 2159-2164

[Holten-Andersen, 2006]

Holten-Andersen, M. N., Nielsen, H. J., Sørensen, S., Jensen, V., Brünner, N., Christensen, I. J. (2006). Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in the postoperative monitoring of colorectal cancer. *Eur J Cancer*. **42** (12): 1889-1896

[Imafuku, 2002]

Imafuku, Y., Meguro, S., Kanno, K., Hiraki, H., Nemoto, U., Hata, R., Takahashi, K., Miura, Y., Yoshida, H. (2002).The effect of EDTA conctaminated in sera on laboratory data. *Clin Chim Acta*. **325**(1-2): 105-111

[Jensen, 2003]

Jensen, M.K., Holten-Andersen, M. N., Riisbro, R., De Nully Brown, P., Larsen, M. B., Kjeldsen, L., Heickendorff, L., Brünner, N., Hasselbalch H. C.(2003). Elevated plasma levels of TIMP-1 correlate with plasma suPAR/uPA in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur J Haematol*. **71**: 377-384

[Johnson, 1994]

Johnson, M.D., Choi Kim, H-R., Chesler, L., Tsao-Wu, G., Bouck, N., Polverini, P.J. (1995). Inhibition of angiogenesis by tissue inhibitor of metalloproteinase. *J. Cell Physiol*. **160**: 194-202

[Jung, 1997]

Jung, K., Nowak, L., Lein, M., Priem, F., Schnorr, D., Loening, A. (1997). Matrix metalloproteinases 1 and 3, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and the complex of metalloproteinase-1/tissue inhibitor in plasma of patients with prostate cancer. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*. **74**: 220-223

[Jung, 2007]

Jung, K. (2007). Preanalytical biases in measurement of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in peripheral blood. *J Rheumatol*. **34**(4): 890-892

[Lamerz, 2005]

Lamerz, R. in *Labor und Diagnose-Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik* herausgegeben von Lothar Thomas, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 6. Auflage, 2005

[Laviades, 1998]

Laviades, C., Varo, N., Fernánez, J., Mayor, G., Gil, M. J., Monreals, I., Díez, J. (1998). Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension. *Circulation*. **98** (6): 535-540

[Lehnert, 1999]

Lehnert, Th., Schaible, A., Herfarth, Ch. (1999). Onkologische Prinzipien beim Kolonkarzinom- Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Der Chirurg*. **70**: 499-510

[Lein, 1997]

Lein, M., Nowak, L., Jung, K., Koenig, F., Lichtinghagen, R., Schnorr, D., Loening, S. A. (1997). Analytical aspects regarding the measurement of metalloproteinases and their inhibitors in blood. *Clin Biochem*. **30**(6): 491-496

[Lein, 2000]

Lein, M., Jung, K., Laube, C., Hübner, T., Winkelmann, B., Stephan, C., Hauptmann, S., Rudolph, B., Schnorr, D., Loening, S. A. (2000). Matrix metalloproteinases and their inhibitors in plasma and tumor tissue of patients with renal cell carcinoma. *Int. J. Cancer*. **85**: 801-804

[Lindsay, 2002]

Lindsay, M. M., Maxwell, P., Dunn, F. G. (2002). TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension*. **40** (2): 136-141

[Liotta, 1986]

Liotta, L. A., Nageswara Rao, C., Wewer, U. M. (1986). Biochemical interactions of tumor cells with the basement membrane. *Ann. Rev. Biochem*. **55**: 1037-1057

[Liotta, 1991]

Liotta, L. A., Stetler-Stevenson, W. G. (1991). Tumor invasion and metastasis: an imbalance of positive and negative regulation. *Can Res Suppl*. **51**: 5054-5059

[Lomholt, 2007]

Lomhholt, A. F., Frederiksen, C. B., Christensen, I. J., Brünner, N., Nielsen, H. J. (2007). Plasma tissue inhibitor of metalloproteinases-1 as a biological marker? Pre-analytical considerations. *Clim Chim Acta*. **380**(1-2): 128-131

[Manenti, 2003]

Manenti, L., Paganoni, P., Floriani, I., Landoni, F., Torri, V., Buda, A., Taraboletti, G., Labianca, R., Belotti, D., Giavazzi, R. (2003). Expression levels of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2 in the plasma of patients with ovarian carcinoma. *Eur J Cancer*. **39**:1948-1956

[Maxwell, 2001]

Maxwell, P. R., Timms, P. M., Chandran, S., Gordon, D. (2001). Peripheral blood level alterations of TIMP-1, MMP-2 and MMP-9 in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med*. **18** (10): 777-780

[Murphy, 1991]

Murphy, G., Houbrechts, A., Cockett, M.I., Williamson, R.A., O'Shea, M. Docherty, A.J.P. (1991). The N-terminal domain of tissue inhibitor of metalloproteinases retains metalloproteinase inhibitory activity. *Biochemistry*. **30**: 8097-8102

[Müller, 2004]

K.-M. Müller in *Pathologie* herausgegeben von W. Böcker, H. Denk und Ph. U. Heitz, Urban & Fischer Verlag, München, 3. Auflage, 2004

[Müller-Hermelink, 2000]

Müller-Hermelink, H. K., Müller, J. G. in *Internistische Onkologie* herausgegeben von Wolfgang Wilmanns, Dieter Huhn, Klaus Wilms, Thieme Verlag, 2. Auflage, 2000

[Nollau, 2005]

Nollau, P., Wagener, C. in *Labor und Diagnose-Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik* herausgegeben von Lothar Thomas, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 6. Auflage, 2005.

[Petrides, 2000]

Petrides, P. E. in *Internistische Onkologie*, herausgegeben von Wolfgang Wilmanns, Dieter Huhn, Klaus Wilms, Thieme Verlag, 2. Auflage, 2000

[Reynolds, 1996]

Reynolds, J.J. (1996). Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a fuctional balance in tissue degradation. *Oral Dis*. **2** (1): 70-76

[Sang, 1998]

Sang, Q.X. (1998). Complex role of matrix metalloproteinases in angiogenesis. *Cell Res*. **8**(3): 171-177

[Sellers, 1979]

Sellers, A., Murphy, G., Meikle, M.C., Reynolds, J.J. (1979). Rabbit bone collagenase inhibitor blocks the activity of other neutral metalloproteinases. *Biochem Biophys Res Commun*. **87(**2): 581-587

[Siegenthaler, 2006]

Klinische Pathophysiologie, herausgeben von Walter Siegenthaler, Hubert E. Blum, Thieme Verlag, 9. Auflage, 2006

[Sørensen, 2007]

Sørensen, N.M., Schrohl, A.S., Jensen, V., Christensen, I.J., Nielsen, H.J., Brünner, N. (2007). Comparative studies of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in plasma, serum and tumour tissue extracts from patients with primary colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol*. 1-6

[Stevens, 2000]

Pathology, herausgegeben von Alan Stevens, James Lowe, Mosby, Second Edition, 2000

[Stieber, 2005]

Stieber, P. in *Labor und Diagnose-Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik* herausgegeben von Lothar Thomas, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 6. Auflage, 2005

[Sundström, 2004]

Sundstöm, J., Evans, J. C., Benjamin, E. J., Levy, D., Larson, M. G., Sawyer, D. B., Siwik, D. A., Colucci, W. S., Wilson, P. W., Vasan, R. S. (2004). Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study. *Eur Heart J*. **25** (17): 1509-1516

[Susskind, 2003]

Susskind, H., Hymowitz, M. H., Lau, Y. H., Atkins, H. L., Hurewitz, A. N., Valentine, E. S., Meek, A. G., Zucker, S. (2003). Increased plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in lung and breast cancer are altered during chest radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **56** (4): 1161-1169

[Timms, 2002]

Timms, P. M., Wright, A., Maxwell, P., Campbell, S., Dawnay, A. B., Srikanthan, V. (2002). Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels are elevated in essential hypertension and related to left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens*. **15** (3): 269-272

[UICC, 2002]

UICC. TNM-Klassifikation maligner Tumoren herausgegeben und übersetzt von Ch. Wittekind, H.-J. Meyer und F. Bootz, Springer-Verlag, 6. Auflage, 2002

[Underwood, 2000]

Underwood, J.C.E. in *General and Systematic Pathology,* Churchill Livingstone, Third edition, 2000

[Verstappen, 2006]

Verstappen, J., Von den Hoff, J. W. (2006). Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs): their biological functions and involvement in oral disease. *J Dent Res*. **85** (12): 1074-1084

[Waas, 2005]

Waas, E. T., Hendriks, T., Lomme, R. M., Wobbes, T. (2005). Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 correlate with disease stage and survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum*.**48** (4): 700-710

[West, 2008]

West, M. J., Nestel, P. J., Kirby, A. C., Schnabel, R., Sullivan, D., Simes, R. J., Pollicino, C., Lubos, W., Münzel, T. F., White, H. D., Tonkin, A. M., Bickel, C., Tiret, L., Blankenberg, S., LIPID Study Investigators. (2008). The value of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels as predictors of cardiovascular outcomein the LIPID study. *Eur Heart J.* **29** (7): 923-931

[Wiercinska-Drapalo, 2003]

Wiercinska-Drapalo, A., Jaroszewicz, J., Flisiak, R., Prokopowicz, D. (2003). Plasma matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 as biomarkers of ulcerative colitis activity. *World J Gastroenterol.* **9** (12): 2843-2845

[Williamson, 1990]

Williamson, R., Marston, F.A.O., Angal, S., Koklitis, P. Panico, M., Morris, H.R., Carne, A.F., Smith, B.J., Harris, T.J.R., Freedman, R.B. (1990). Disulphide bond assignment in human tissue inhibitor of metaloproteinases (TIMP). *Biochem. J.* **268**: 267-274

[Williamson, 1993]

Williamson, R.A., Smith, B.J., Angal, S., Murphy, G., Freedman, R.B. (1993). Structural analysis of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) by tryptic peptide mapping. *Biochim Biophys Acta*. **1164**: 8-16

[Wojtowicz-Praga, 1997]

Wojtowicz-Praga, S.M., Dickson, R.B., Hawkins, M.J. (1997). Matrix metalloproteinase inhibitors. *Invest New Drugs*. **15**: 61-75

[Würtz, 2005]

Würtz, S. Ø., Schrohl, A.-S., Møller Sørensen, N., Lademann, U., Christensen, I. J., Mouridsen, H., Brünner, N. (2005). Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in breast cancer. *Endoc Relat Cancer*. **12** (2): 215-227

[Zöller, 2004]

Zöller, M., Wittig, B. in *Die Onkologie* herausgegeben von Wolfgang Hiddemann, Heinz Huber und Claus R. Bartram, Springer Verlag, 2004

[Zucker, 2004]

Zucker, S., Vacirca, J. (2004). Role of metalloproteinases (MMPs) in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev*. **23**(1-2): 101-117

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Zwei-dimensionale Darstellung der Primärstruktur von TIMP-1, die die 184 Aminosäuren, die sechs Disulfidbrücken sowie das N-terminale- und C-terminale-Ende des Moleküls zeigt. Aus [Williamson, 1993].

Abb. 2: Darstellung der TIMP-1 Konzentrationen bei 339 gesunden Frauen und Männern (Gruppe 1), linke Bildhälfte < 50 Jahre, rechte Bildhälfte ≥ 50 Jahre.

Abb. 3: Darstellung der TIMP-1 Konzentrationen bei 128 gesunden Personen und Patienten mit benignen Erkrankungen.

Abb. 4: Darstellung der TIMP-1 Konzentrationen bei 128 gesunden Personen und Patienten mit Karzinomerkrankungen.

Abb. 5: Darstellung der TIMP-1 Konzentrationen bei 128 gesunden Personen und Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom und Rektumkarzinom.

Abb. 6: Darstellung der TIMP-1-Freisetzung in Abhängigkeit des Tumorstadiums bei Patienten mit kolorektalem Karzinom.

Abb. 7: Verteilung der Konzentrationen von TIMP-1 bei verschiedenen Diagnosegruppen.

Abb. 8: Freisetzung von TIMP-1 bei Patienten mit benignen und Karzinomerkrankunge (alle Werte, die größer als der Cut off von 155,0 ng/ml sind).

Abb. 9: Darstellung der Freisetzung der Tumormarker TIMP-1, CEA, CA 19-9, CA 72-4, AFP, CA 125, CA 15-3 und CYFRA 21-1 bei 128 gesunden Personen durch den jeweiligen Median der Gesunden geteilt (Werte von SCC sind in diesem Kollektivausschnitt nicht vorhanden).

Abb. 10: Darstellung der Tumormarker TIMP-1, CEA, CA 19-9, CA 72-4, AFP, SCC, CA 125, CA 15-3 und CYFRA 21-1 bei Patienten mit benignen Erkrankungen durch den jeweiligen Median der Gesunden geteilt.

Abb. 11: Darstellung der TIMP-1-Konzentrationen bei Gesunden und bei Patienten mit benignen und malignen Erkrankungen.

Abb. 12: Darstellung der CEA-Konzentrationen bei Gesunden und bei Patienten mit benignen und malignen Erkrankungen.

Abb. 13: Darstellung der CA 19-9-Konzentrationen bei Gesunden und bei Patienten mit benignen und malignen Erkrankungen.

Abb. 14: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Gesunden und bei Patienten mit kolorektalen Adenomen.

Abb. 15/16: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit kolorektalem Adenom (N=124).

Abb. 17: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Gesunden, bei Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen und bei Patienten mit kolorektalem Karzinom.

Abb. 18/19: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100).

Abb. 20/21: Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (N=27) vs. Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100).

Abb. 22: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Gesunden, bei Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen und bei Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom.

Abb. 23/24: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom (N=59).

Abb. 25/26: Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (N=27) vs. Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom (N=59).

Abb. 27: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Gesunden, bei Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen und bei Patienten mit Rektumkarzinom.

Abb. 28/29: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit Rektumkarzinom (N=41).

Abb. 30/31: Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (N=27) vs. Patienten mit Rektumkarzinom (N=41).

Abb. 32: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Gesunden, bei Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen und bei Patienten mit kolorektalem Karzinom.

Abb. 33/34: Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34) vs. Patienten mit kolorektalem Karinom (N=100).

Abb. 35: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und CA 72-4 bei Gesunden, bei Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen und bei Patienten mit Magenkarzinom

Abb. 36/37: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit Magenkarzinom (N=47).

Abb. 38/39: Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34 für TIMP-1 und CEA, N=25 für CA 72-4) vs. Patienten mit Magenkarzinom (N=47).

Abb. 40: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und AFP bei Gesunden, bei Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen und bei Patienten mit Leberkarzinom.

Abb. 41/42: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit Leberkarzinom (N=22).

Abb. 43/44: Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34 für TIMP-1 und CEA, N=26 für AFP) vs. Patienten mit Leberkarzinom (N=22).

Abb. 45: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und AFP bei Gesunden, bei Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen und bei Patienten mit Pankreaskarzinom.

Abb. 46/47: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit Pankreaskarzinom (N=46).

Abb. 48/49: Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34) vs. Patienten mit Pankreaskarzinom (N=46).

Abb. 50: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und SCC bei Gesunden, bei Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen und bei Patientinnen mit Zervixkarzinom.

Abb. 51/52: Gesunde Frauen (N=196 (für TIMP-1 und CEA) bzw. N=136 (für SCC)) vs. Patientinnen mit Zervixkarzinom (N=47).

Abb. 53/54: Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen (N=35) vs. Patientinnen mit Zervixkarzinom (N=47).

Abb. 55: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1 und CA 125 bei Gesunden, bei Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen und bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

Abb. 56/57: Gesunde Frauen (N=57) vs. Patientinnen mit Ovarialkarzinom (N=35).

Abb. 58/59: Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen (N=35) vs. Patientinnen mit Ovarialkarzinom (N=35).

Abb. 60: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei Gesunden, bei Patientinnen mit benignen Mammaerkrankungen und bei Patientinnen mit Mammakarzinom.

Abb. 61/62: Gesunde Frauen (N=57) vs. Patientinnen mit Mammakerzinom (N=55).

Abb. 63/64: Patientinnen mit benignen Mammaerkrankungen (N=47) vs. Patientinnen mit Mammakarzinom (N=55).

Abb. 65: Darstellung der Werteverteilung von TIMP-1, CEA und CYFRA 21-1 bei Gesunden, bei Patienten mit benignen Lungenerkrankungen und bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.

Abb. 66/67: Gesunde Personen (N=128) vs. Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (N=45).

Abb. 68/69: Patienten mit benignen Lungenerkrankungen (N=24) vs. Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (N=45).

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Übersicht über die Studienpopulation.

Tab. 2: Altersverteilung aller 339 gesunden Personen.

Tab. 3: Altersverteilung der 128 gesunden Personen in Gruppe 2.

Tab. 4: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten in den Subkollektiven mit benignen Erkrankungen.

Tab. 5: Alters- und Geschlechtsverteilung der Subkollektive der Karzinompatienten.

Tab. 6: TNM-Klassifikation der Patienten mit kolorektalem Karzinom (bei 18 Patienten keine Angabe der Tumorgröße, bei 20 Patienten keine Angabe des Lymphknotenstatus, bei 24 Patienten keine Angabe der Metastasen, bei 26 Patienten keine Angabe des Stadiums), Kolon-/Sigmakarzinom (bei 7 Patienten keine Angabe der Tumorgröße, bei 6 Patienten keine Angabe des Lymphknotenstatus, bei 12 Patienten keine Angabe der Metastasen, bei 11 Patienten keine Angabe des Stadiums) und Rektumkarzinom (bei 11 Patienten keine Angabe der Tumorgröße, bei 14 Patienten keine Angabe des Lymphknotenstatus, bei 12 Patienten keine Angabe der Metastasen, bei 15 Patienten keine Angabe des Stadiums).

Tab. 7: TNM-Klassifikation der Patienten mit Magenkarzinom (bei 11 Patienten keine Angabe der Tumorgröße und des Lymphknotenstatus, bei 18 Patienten keine Angabe der Metastasen und des Stadiums).

Tab. 8: TNM-Klassifikation der Patienten mit Leberkarzinom (bei 12 Patienten keine Angabe der Tumorgröße, bei 15 Patienten keine Angabe des Lymphknotenstatus, bei 16 Patienten keine Angabe der Metastasen , bei 17 Patienten keine Angabe des Stadiums).

Tab. 9: TNM-Klassifikation der Patienten mit Pankreaskarzinom (bei 23 Patienten keine Angabe der Tumorgröße, bei 21 Patienten keine Angabe des Lymphknotenstatus, bei 17 Patienten keine Angabe der Metastasen , bei 35 Patienten keine Angabe des Stadiums).

Tab. 10: FIGO-Klassifikation der Patientinnen mit Zervixkarzinom (bei 17 Patientinnen keine Angabe der FIGO-Klassifikation, 11 Patientinnen mit in-situ-Karzinom).

Tab. 11: FIGO-Klassifikation der Patientinnen mit Ovarialkarzinom (bei 6 Patientinnen keine Angabe der FIGO-Klassifikation, 1 Patientin mit einem in-situ-Karzinom).

Tab. 12: TNM-Klassifikation der Patientinnen mit Mammakarzinom (bei XX Patientinnen keine Angabe der TNM-Klassifikation).

Tab. 13: Histologische Klassifizierung der Patienten mit Lungenkarzinom.

Tab. 14: TNM-Klassifikation der Patienten mit Lungenkarzinom (bei 22 Patienten keine Angabe der Tumorgröße, bei 23 Patienten keine Angabe des Lymphknotenstatus, bei 17 Patienten keine Angabe der Metastasen, bei 18 Patienten keine Angabe des Stadiums).

Tab. 15: TIMP-1-Konzentrationen bei allen 339 gesunden Personen (Gruppe 1).

Tab. 16: TIMP-1-Konzentrationen bei den 128 gesunden Personen ≥ 50 Jahre (Gruppe 2).

Tab. 17: TIMP-1-Konzentrationen bei Patienten mit benignen Erkrankungen.

Tab. 18: TIMP-1-Konzentrationen bei Patienten mit Karzinomerkrankungen.

Tab. 19: Konzentrationen von TIMP-1 bei Patienten mit kolorektalem Karzinom, unterteilt in die UICC-Stadien I-IV.

Tab. 20: Korrelationen bei den Gesunden (N= 339 bei allen Markern bis auf SCC N= 197).

Tab. 21: Korrelationen bei den Patienten mit benignen Erkrankungen (N=27 bei allen Markern bis auf AFP N=9, die restlichen Marker konnten nicht bestimmt werden).

Tab. 22: Korrelationen bei den Patienten mit Karzinomerkrankung (N= 397 bei Alter, TIMP-1, CEA, CA 19-9, N= 128 bei AFP, N=172 bei CA 72-4, N=127 bei CA 125, N= 60 bei CA 15-3, N= 135 bei CYFRA 21-1, N= 98 bei SCC).

Tab. 23: Konzentrationen von TIMP-1, CEA, CA 19-9, CA 72-4, AFP, CA 125, CA 15-3 und CYFRA 21-1 bei 128 gesunden Personen (Werte von SCC sind in diesem Kollektivausschnitt nicht vorhanden).

Tab. 24: Konzentrationen von TIMP-1, CEA, und CA 19-9 bei gesunden Personen.

Tab. 25: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit kolorektalem Adenom.

Tab. 26: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit kolorektalem Adenom (N=124) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Tab. 27: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit kolorektalem Adenom (N=124) verglichen mit gesunden Personen (N=128).
Tab. 28: Konzentrationen von TIMP-1, CEA, und CA 19-9 bei gesunden Personen.
Tab. 29: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit sonstigen benignen sonstigen Darmerkrankungen (ohne kolorektale Adenome).
Tab. 30: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit kolorektalem Karzinom.
Tab. 31: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100) verglichen mit gesunden Personen (N=128).
Tab. 32: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100) verglichen mit gesunden Personen (N=128).
Tab. 33: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100) verglichen mit Patienten mit benigenen sonstigen Darmerkrankungen (N=27).
Tab. 34: Area under the Curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100) verglichen mit Patienten mit benignen Darmerkrankungen (N=27).
Tab. 35: Konzentrationen von TIMP-1, CEA, und CA 19-9 bei gesunden Personen.
Tab. 36: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit sonstigen benignen sonstigen Darmerkrankungen (ohne kolorektale Adenome).
Tab. 37: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom.
Tab. 38: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom (N=59) verglichen mit gesunden Personen (N=128).
Tab. 39: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom (N=59) verglichen mit gesunden Personen (N=128).
Tab. 40: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom (N=59) verglichen mit Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (N=27).
Tab. 41: Area under the Curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Kolon-/Sigmakarzinom (N=59) verglichen mit Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (N=27).

Tab. 42: Konzentrationen von TIMP-1, CEA, und CA 19-9 bei gesunden Personen.
Tab. 43: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit sonstigen benignen sonstigen Darmerkrankungen (ohne kolorektale Adenome).
Tab. 44: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Rektumkarzinom.
Tab. 45: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Rektumkarzinom (N=41) verglichen mit gesunden Personen (N=128).
Tab. 46: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Rektumkarzinom (N=41) verglichen mit gesunden Personen (N=128).
Tab. 47: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Rektumkarzinom (N=41) verglichen mit Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (N=27).
Tab. 48: Area under the Curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Rektumkarzinom (N=41) verglichen mit Patienten mit benignen sonstigen Darmerkrankungen (N=27).
Tab. 49: Konzentrationen von TIMP-1, CEA, und CA 19-9 bei Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen.
Tab. 50: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (N=100) verglichen mit Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34).
Tab. 51: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit kolorektalem Karzinom verglichen mit Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34).
Tab. 52: Konzentrationen von TIMP-1, CEA, CA 72-4, AFP und CA 19-9 bei gesunden Personen.
Tab. 53: Konzentrationen von TIMP-1, CEA, CA 72-4, AFP und CA 19-9 bei Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen.
Tab. 54: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 72-4 bei Patienten mit Magenkarzinom.
Tab. 55: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und AFP bei Patienten mit Leberkarzinom.
Tab. 56: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Pankreaskarzinom.

Tab. 57: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 72-4 bei 95% und 100% Spezifität bei Patientien mit Magenkarzinom (N=47) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Tab. 58: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 72-4 bei Patienten mit Magenkarzinom (N=47) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Tab. 59: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 72-4 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Magenkarzinom (N=47) verglichen mit Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34 für TIMP-1 und CEA, N=25 für CA 72-4).

Tab. 60: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 72-4 bei Patienten mit Magenkarzinom (N=47) verglichen mit Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34 für TIMP-1 und CEA, N=25 für CA 72-4).

Tab. 61: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und AFP bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Leberkarzinom (N=22) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Tab. 62: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und AFP bei Patienten mit Leberkarzinom (N=22) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Tab. 63: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und AFP bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Leberkarzinom (N=22) verglichen mit Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34 für TIMP-1 und CEA, N=26 für AFP).

Tab. 64: Area under the Curve (AUC) von TIMP-1, CEA und AFP bei Patienten mit Leberkarzinom (N=22) verglichen mit Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34 für TIMP-1 und CEA, N=26 für AFP).

Tab. 65: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patientien mit Pankreaskarzinom (N=46) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Tab. 66: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Pankreaskarzinom (N=46) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Tab. 67: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit Pankreaskarzinom (N=46) verglichen mit Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34).

Tab. 68: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 19-9 bei Patienten mit Pankreaskarzinom (N=46) verglichen mit Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen (N=34).

Tab. 69: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und SCC bei gesunden Frauen.

Tab. 70: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und SCC bei Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen.

Tab. 71: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und SCC bei Patientinnen mit Zervixkarzinom.

Tab. 72: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und SCC bei 95% und 100% Spezifität bei Patientinnen mit Zervixkarzinom (N=47) verglichen mit gesunden Frauen (N=196 (für TIMP-1 und CEA) bzw. N=136 (für SCC)).

Tab. 73: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und SCC bei Patientinnen mit Zervixkarzinom (N=47) verglichen mit gesunden Personen (N=196 (für TIMP-1 und CEA) bzw. N=136 (für SCC)).

Tab. 74: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und SCC bei 95% und 100% Spezifität bei Patientinnen mit Zervixkarzinom (N=47) verglichen mit Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen (N=35).

Tab. 75: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und SCC bei Patientinnen mit Zervixkarzinom (N=47) verglichen mit Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen (N=35).

Tab. 76: Konzentrationen von TIMP-1 und CA 125 bei gesunden Frauen.

Tab. 77: Konzentrationen von TIMP-1 und CA 125 bei Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen.

Tab. 78: Konzentrationen von TIMP-1 und CA 125 bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

Tab. 79: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 125 bei 95% und 100% Spezifität bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (N=35) verglichen mit gesunden Frauen (N=57).

Tab. 80: Area under the curve (AUC) von TIMP-1 und CA 125 bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (N=35) verglichen mit gesunden Personen (N=57).

Tab. 81: Sensitivitäten von TIMP-1 und CA 125 bei 95% und 100% Spezifität bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (N=35) verglichen mit Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen (N=35).

Tab. 82: Area under the curve (AUC) von TIMP-1 und CA 125 bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (N=35) verglichen mit Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen (N=57).

Tab. 83: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei gesunden Frauen.

Tab. 84: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei Patientinnen mit benignen Mammaerkrankungen.

Tab. 85: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei Patientinnen mit Mammakarzinom.

Tab. 86: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei 95% und 100% Spezifität bei Patientinnen mit Mammakarzinom (N=55) verglichen mit gesunden Personen (N=57).

Tab. 87: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei Patientinnen mit Mammakarzinom (N=55) verglichen mit gesunden Personen (N=57).

Tab. 88: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei 95% und 100% Spezifität bei Patientinnen mit Mammakarzinom (N=55) verglichen mit Patientinnen mit benigenen Mammaerkrankungen (N=47).

Tab. 89: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei Patientinnen mit Mammakarzinom (N=55) verglichen mit Patientinnen mit benignen Mammaerkrankungen (N=47).

Tab. 90: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CYFRA 21-1 bei gesunden Personen.

Tab. 91: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CYFRA 21-1 bei Patienten mit benignen Lungenerkrankungen.

Tab. 92: Konzentrationen von TIMP-1, CEA und CYFRA 21-1 bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.

Tab. 93: Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CYFRA 21-1 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (N=45) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Tab. 94: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CYFRA 21-1 bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (N=45) verglichen mit gesunden Personen (N=128).

Tab. 95. Sensitivitäten von TIMP-1, CEA und CA 15-3 bei 95% und 100% Spezifität bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (N=45) verglichen mit Patienten mit benignen Lungenerkrankungen (N=24).

Tab. 96: Area under the curve (AUC) von TIMP-1, CEA und CYFRA 21-1 bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (N=45) verglichen mit Patienten mit benignen Lungenerkrankungen (N=24).

Tab. 97: Area under the curve (AUC) und p-Wert von TIMP-1 und CEA bei Patienten mit Karzinomerkrankungen verglichen mit Gesunden.

Tab. 98: Area under the curve (AUC) und p-Wert von TIMP-1 und CEA bei Patienten mit Karzinomerkrankungen verglichen mit Patienten mit benignen Erkrankungen.

Tab. 99: Sensitivitäten von dem jeweils besten Marker und TIMP-1 bei 95% Spezifität bei Patienten mit Karzinomerkrankung verglichen mit Patienten mit den jeweils zugeordneten benignen Erkrankungen.

10 ANHANG

BEITRÄGE AUF INTERNATIONALEN KONGRESSEN

09/2007 XXXVth Meeting of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine (ISOBM), Prag, Tschechien (Postervorstellung)

Ganser, E., Lau-Werner, U., Spelsberg, F., Davis, G., Dowell, B., Doss, R., Nagel, D., Stieber, P. (2007). Diagnostic Capacity of TIMP-1 as Compared to CEA in Colorectal Cancer. *Tumor Biol*; **28** (suppl 1)

09/2009 XXXVIIth Meeting of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine (ISOBM), Amsterdam, Holland (Postervorstellung)

Ganser, E., Spelsberg, F., Lau-Werner, U., Davis, G., Dowell, B., Doss, R., Nagel, D., Stieber, P. (2009). Diagnostic Capacity of TIMP-1 in Patients with Cancer as Compared to Patients with Benign Diseases. *Tumor Biol*; (in press)

PUBLIKATION

Dresse, M., Nagel, D., Ganser, E.-M., Davis, G., Dowell, B., Doss, R., Stieber, P. (2008). Dependence of TIMP-1 plasma levels on preanalytical specimen handling. *Tumour Biol*. **29** (1): 35-40

LEBENSLAUF

Persönliche Angaben_____

Name:	Eva-Maria Ganser
Geburtstag:	30.05.1983
Geburtsort:	Urach, jetzt Bad Urach

Schulbildung_____

09/1989-07/1993	Freie evangelische Schule, Reutlingen
09/1993-06/2002	Graf Eberhard Gymnasium, Bad Urach
06/2002	Allgemeine Hochschulreife

Auslandsaufenthalt_____

10/2002-03/2003	Praktikum im Hôpital de Meskine, Kamerun

Universitäre Ausbildung_____

04/2003-04/2009	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximillians-Universität zu München
03/2005	Physikum
04/2009	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2009	Erteilung der Approbation als Ärztin

Praktisches Jahr_____

02/2008-06/2008	Neurologie, Klinikum Traunstein, Dr. med. Th. Freudenberger
06/2008-10/2008	Chirurgie 1, Regionalkrankenhaus Bozen, Italien, Prof. Dr. med. H. Pernthaler
10/2008-01/2009	Medizinische Klinik 1, Abteilung für Innere Medizin, Klinikum Rosenheim, Prof. Dr. med. W. Krawietz

Ärztliche Weiterbildung_____

Ab Oktober 2009	Assistenzärztin an der RoMed Kreisklinik Prien am Chiemsee, Abteilung für Innere Medizin, Prof. Dr. med. Ch. von Ritter

DANKSAGUNG

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei allen Menschen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dietrich Seidel danke ich für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung.

Frau Dr. med. Petra Stieber möchte ich ausdrücklich für Ihre engagierte und wertvolle Betreuung und Zusammenarbeit bei der Durchführung und Erstellung dieser Arbeit danken. Die zahlreichen Gedanken, Anregungen und Diskussionen sowie ihre große Geduld haben dazu geführt, dass die Arbeit fertiggestellt werden konnte und auch dafür bedanke ich mich ganz herzlich.

Frau Dr. rer. nat. Dorothea Nagel gilt mein großer Dank für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten. Auch für die vielen fachkundigen und konstruktiven Anregungen und Beratungen danke ich ihr recht herzlich.

Bei Frau Dr. med. Ulla Lau-Werner bedanke ich mich für die Überlassung von Patientendaten.

Des Weiteren bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „Onkologische Tumordiagnostik“, ins Besondere bei Frau Karin Hofmann, für ihre Hilfsbereitschaft, Unterstützung und das freundliche Arbeitsklima.

Bei meinen drei Doktorandenkollegen, Marie, Irene und Florian bedanke ich mich besonders für die vielen fachlichen und computerbezogenen Tipps und Hilfestellungen und die großartige Unterstützung, die besonders das Modul 6 für mich zu einer unvergesslichen Zeit gemacht haben.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meiner Familie, die mich in jeder Situation geduldig unterstützt und aufgebaut hat.