



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Expression und prognostische Bedeutung des c-Src-Onkogens bei
kolorektalen Karzinomen, gastrointestinalen Stromatumoren und
Liposarkomen**

Autor: Julia Valerie Rotert
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik / Experimentelle Chirurgie
Doktormutter: Prof. Dr. H. Allgayer

Ein Jahrhundert nach der Entdeckung des Rous Sarkomvirus, welches das virale Homolog von c-Src beherbergt, sind Src-Inhibitoren Gegenstand vieler klinischer Studien, und sie sind gerade als Teil der Kombinationstherapie Hoffnungsträger in der Tumorthherapie. Erhöhte Src-Aktivität konnte bereits in verschiedenen Tumorentitäten nachgewiesen werden und fördert die Tumorentstehung, -progression und die Metastasierung. Mit dieser Arbeit sollte erstmals der Nachweis von Src und erhöhter Aktivität in menschlichen Weichgewebssarkomen wie Liposarkomen und gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) sowie die Korrelation mit etablierten molekularen und klinischen Tumorcharakteristika erfolgen. In Bezug auf das kolorektale Karzinom sollten die durch unsere Studiengruppe bereits veröffentlichten Untersuchungen an einem unabhängigen Patientenkollektiv bestätigt und eine aktualisierte statistische Auswertung des erweiterten Kollektivs durchgeführt werden. Hierfür wurden Tumor- und entsprechendes Normalgewebe von zunächst 47 und insgesamt 116 Patienten mit kolorektalem Karzinom, 29 Patienten mit GIST und 17 Patienten mit Liposarkom mittels Src-Kinase-Assay untersucht, zudem erfolgten immunhistochemische Färbungen für VEGF und VEGFR an 16 Patienten mit GIST. Sowohl für Patienten mit kolorektalem Karzinom des präliminären ($p=0,002$) und des gesamten ($p=0,028$) Patientenkollektivs als auch für Patienten mit GIST ($p=0,093$), insbesondere für die Subgruppe ohne Imatinib-Responder ($p=0,017$) und weiterhin für Patienten mit Liposarkom ($p=0,033$), konnten statistisch signifikant höhere Werte der Src-Aktivität im Tumor- verglichen mit dem Normalgewebe nachgewiesen werden. Patienten mit kolorektalem Karzinom des präliminären Patientenkollektivs mit fortgeschrittenem pT-Stadium ($p=0,015$), fortgeschrittenem UICC- ($p=0,040$) oder Dukes-Stadium ($p=0,017$) wiesen eine statistisch signifikant höhere Src-Aktivität auf. Zudem zeigten Patienten mit kolorektalem Karzinom, deren Tumoren niedrige Src-Aktivität aufwiesen, ein längeres rezidiv- und metastasenfreies Überleben als statistischer Trend sowohl im präliminären ($p=0,060$) als auch im Gesamtkollektiv ($p=0,094$). In der multivariaten Analyse des Gesamtkollektivs der Patienten mit kolorektalem Karzinom konnte die spezifische Src-Aktivität ($p=0,046$) als signifikant unabhängiger Risikofaktor nachgewiesen werden. Bei GIST-Patienten zeigte sich eine statistisch signifikant höhere Src-Aktivität im Tumorgewebe noch lebender Patienten ($p=0,042$), außerdem war eine höhere Src-Aktivität im Tumorgewebe von Patienten mit Primärtumoren im Vergleich zu Metastasen- oder Rezidivgewebe ($p=0,040$) feststellbar. Zudem stellte sich eine statistisch signifikant niedrigere Src-Aktivität sowohl in Tumoren, die keine Exon 11-Mutation im *c-kit*-Gen aufwiesen ($p=0,038$) als auch in solchen mit schwacher VEGFR-Anfärbung ($p=0,001$), dar. Dies spricht insgesamt eher für eine Korrelation erhöhter Src-Aktivität mit einem prognostisch günstigeren Tumorstadium. Beim direkten Vergleich der Src-Aktivität im Tumorgewebe der GIST-Patienten mit Rezidiv während des Follow-Ups mit dem jeweiligen Primärtumor wurde im Rezidivtumorgewebe eine niedrigere Src-Aktivität als statistischer Trend nachgewiesen ($p=0,080$). Für das Gesamtkollektiv der GIST-Patienten konnte ein signifikant längeres Gesamtüberleben bei Patienten mit einer höheren Src-Aktivität im Tumorgewebe ($p=0,038$) ermittelt werden. Diese Daten postulieren die Hypothese, dass eine erhöhte Src-Aktivität gegebenenfalls als Sensitivitätsmarker untersucht werden sollte. Für Patienten mit Liposarkom, bei denen bereits ein Rezidiv vorlag, konnten im Tumorgewebe statistisch signifikant höhere Werte der Src-Aktivität nachgewiesen werden ($p=0,048$). Zusammenfassend konnte mit dieser Arbeit ein Beitrag dazu geleistet werden, dass durch die Ergänzung molekularer Erkenntnisse speziell bei hochproblematischen Tumorentitäten wie GISTs und Liposarkomen Hypothesen und Ideen entwickelt werden, wie die individuelle Therapie für den jeweiligen Patienten noch besser angepasst werden könnte, um langfristig die Überlebenszeitprognose zu verbessern.