

## 5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Häufigkeit der Proteinexpression, die Korrelation mit den klinikopathologischen Daten und der prognostische Aussagewert einzelner Biomarker für das kolorektale Karzinom evaluiert. Dazu wurde ein Kollektiv aus 351 Proben, das sowohl Primärtumore, Metastasen sowie Normalgewebe enthielt, mittels Tissue-Microarray-Technik, auch kurz TMA-Technik genannt, immunhistochemisch auf die Expression verschiedener Tumormarker untersucht. Ausgewählt wurden Marker, welche bereits auf cDNA-Ebene in kolorektalen Karzinomen differentiell zu Normalgewebe exprimiert waren, und Marker, für die aufgrund ihrer Rolle in bestimmten Signaltransduktionswegen eine Funktion in der Karzinogenese und Metastasierung des kolorektalen Karzinoms vermutet wird.

Folgende Marker wurden für die Untersuchung ausgewählt: ADAM 10, Cyclin D1, Annexin II, NFkB, Casein Kinase 2 beta, YB-1, P 32, RAD51, c-fos, IGFBP-4 und Connexin 26.

Insgesamt wurden 3797 Proben untersucht.

Die Ziele unserer Untersuchung waren wie folgt definiert:

- Eine Untersuchung darüber, ob die auf cDNA Ebene in kolorektalen Karzinomen unterschiedlich exprimierten Gene auch auf Proteinebene differentiell exprimiert werden.
- Eine Untersuchung der Biomarker an einem grossen, gut charakterisierten Kollektiv aus kolorektalen Karzinomen, Metastasen und Normalgewebe .
- Anwendung einer unsupervisierten hierarchischen Clusteranalyse auf die immunhistochemischen Daten zur Erstellung von Tumorsubgruppen.

Eine hierarchische Clusteranalyse ergab Untergruppen, welche sich durch spezifische Signaturen hinsichtlich eines höheren Tumorstadiums („higher tumor stage cluster“), eines kürzeren Überlebens („shorter survival cluster“) und hinsichtlich des Normalgewebes unterschieden. In der Einzelanalyse von Connexin 26 hinsichtlich des krankheitsspezifischen Gesamtüberlebens nach Kaplan-Meier ergab sich, dass eine reduzierte Expression von Connexin 26 signifikant mit einem kürzeren Überleben der Patienten einhergeht ( $p=0,02$ ). Eine verminderte Expression von Connexin 26 war mit einem höheren Tumorgrading (G1/G2 vs G3,  $p=0,02$ ) assoziiert.

Eine Überexpression von Adam 10 war mit einem höheren Tumorstadium assoziiert (pT1/2 vs pT3/4,  $p=0,04$ ).

Bei der Korrelation mit dem Metastasierungsgrad war eine stärkere Expression von Cyclin D1 (score 2 und 3) signifikant positiv mit einer Fernmetastasierung korreliert (pM0 vs pM1,  $p=0,001$ ). Eine schwächere Expression von IGFBP-4 war signifikant positiv mit einer Fernmetastasierung korreliert (pM0 vs pM1,  $p=0,045$ ).

Bei der Auswertung von Annexin II zeigte die Überexpression einen Trend zur positiven Korrelation mit einem höheren Metastasierungsgrad (pM0 vs pM1,  $p=0,08$ ).

Weiterhin zeigte eine Überexpression von RAD51 einen Trend zu einem höheren Tumorgrading mit  $p=0,076$  (G1/G2 im Vergleich zu G3).

Unsere Untersuchungen zeigen neben den oben aufgeführten Ergebnissen für die evaluierten Proteine, dass die Synergie der TMA-Technik und der hierarchischen Clusteranalyse eine vielversprechende und sehr nützliche Methode ist. Durch diese ist es möglich, prognostische und diagnostische Signaturen zu erstellen, welchen in Zukunft eine grössere Bedeutung zukommen wird.