



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

Expression und Bedeutung des Low-Affinity Nerve Growth Factor-Rezeptors (NGFR) im Urothelkarzinom

Autor: Lisa Isselhard
Institut / Klinik: Klinik für Urologie
Doktorvater: Prof. Dr. Ch. Bolenz

Der Nerve Growth Faktor Rezeptor (NGFR) konnte bereits als Stammzellmarker in unterschiedlichen Tumorgeweben identifiziert werden. In eigenen Vorarbeiten konnte NGFR als Marker einer wenig differenzierten basalen Subpopulation im normalen Urothel nachgewiesen werden. Über die Expression von NGFR im neoplastischen Urothel, dem Urothelkarzinom (UC), existieren bisher keine Daten. Das Ziel dieser Studie war es, die Expression von NGFR im Urothelkarzinom immunhistochemisch zu charakterisieren. Zudem erfolgte eine Charakterisierung der vorliegenden Primärtumoren durch die immunhistochemische Bestimmung der hierarchisch exprimierten und prognoserelevanten Zytokeratine 5 (basal exprimiert, UC vom basalen Typ), 14 (basal exprimiert, gering differenzierte UC) und 20 (apikal exprimiert, gut differenzierte UC). Es wurden 136 Urothelkarzinom-Primärtumore (oberer Harntrakt n=65; Harnblase n=71) untersucht, welche operativ mittels transurethraler Resektion der Harnblase, radikaler Zystektomie oder Nephroureterektomie gewonnen wurden. Immunhistochemische Färbungen der formalin-fixierten und Paraffinwachs-eingebetteten-Tumorproben wurden unter Verwendung von monoklonalen Antikörpern gegen NGFR, Zytokeratin 5, Zytokeratin 14 und Zytokeratin 20 mittels Dako EnVision-Kit angefertigt. Die Expressionsmuster wurden semiquantitativ ausgewertet und mit klinischen Verlaufsdaten korreliert. In dieser Arbeit konnte erstmals die Expression von NGFR im Urothelkarzinom gezeigt und charakterisiert werden. Ähnlich wie im normalen Urothel wurde NGFR ausschließlich in basalen Tumorzellen am Tumor-Stroma-Übergang exprimiert. Insgesamt zeigten 49% (32 von 65 Patienten) der Urothelkarzinome des oberen Harntraktes und 46% (33 von 71 Patienten) der Tumorproben der Harnblase eine NGFR-Expression. NGFR-positive Tumore ko-exprimierten das Basalzell-Zytokeratin 5 und zeigten eine signifikante negative Korrelation mit der Expression des Deckzellmarkers Zytokeratin 20. Von den 136 untersuchten Patienten erlitten 40% (54 von 136 Patienten) ein Rezidiv. Männliche Patienten mit NGFR-positiven Primärtumoren der Harnblase zeigten eine signifikant erhöhte Rezidivrate, NGFR war jedoch kein prognostischer Faktor bezüglich des Auftretens eines Rezidivs bei Tumoren des oberen Harntraktes. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss der NGFR-Expression auf das rezidivfreie Überleben oder das Gesamtüberleben. Wie im normalen Urothel ist NGFR auch für das Urothelkarzinom ein Basalzellmarker und identifiziert Urothelkarzinome vom Zytokeratin 5-positiven basalen Typ. Diese Erkenntnisse können zukünftige Studien nutzen, um mutmaßlich basal lokalisierte Krebsstammzellen mittels des Oberflächenrezeptors NGFR zu isolieren und genauer zu charakterisieren. Bei männlichen Patienten wurde NGFR bei High-grade Tumoren vermehrt exprimiert und NGFR-positive Urothelkarzinome der Harnblase zeigten eine erhöhte Rezidivrate. NGFR war jedoch in der aktuellen Studie statistisch nicht signifikant mit dem rezidivfreien oder dem Gesamtüberleben korreliert, sodass der Nutzen von NGFR als prognostischer Biomarker beim Urothelkarzinom fraglich ist. Zur weiteren Charakterisierung von NGFR und dem onkologischen Outcome wäre eine größere Anzahl an Tumorproben sowie ein längeres onkologisches Follow-up notwendig. Die Daten weisen jedoch auf eine mögliche Rolle von NGFR in der Karzinogenese des Urothelkarzinoms hin.