



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

**Her2/neu-Genexpression auf mRNA-Ebene im muskelinvasiven  
Urothelkarzinom: prognostische Rolle und Validität**

Autor: Doron Benjamin Stein  
Institut / Klinik: Klinik für Urologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Erben

Das Urothelkarzinom der Harnblase weist aufgrund seiner hohen Rezidivrate und eingeschränktem Ansprechen auf zielgerichtete Therapien nach wie vor hohe Mortalitätszahlen auf. Dabei existieren diskrepante Daten zur Her2/neu-Expression im Harnblasenkarzinom, die u.a. auf die Nutzung unterschiedlicher Methoden und laborspezifischer Protokolle bei der Detektion der Her2/neu-Rezeptoren zurückgeführt werden. Gleichzeitig bleibt offen, inwiefern die Genexpression von Her2/neu mit dem histopathologischen und klinischen Outcome der Patienten korreliert. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Her2/neu-Rezeptorstatus in einer retrospektiven Patientenkohorte muskelinvasiver Patienten mittels Reverser-Transkriptase Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) zu erheben und mit histopathologischen und klinischen Parametern zu korrelieren. Darüber hinaus sollte über den Vergleich verschiedener Messreihen innerhalb der Kohorte der Einfluss differenter Versuchsbedingungen und –protokolle auf die Korrelation der Messreihen untereinander ermittelt werden.

Mittels RT-PCR wurde die Her2-Expression anhand von RNA-Proben eines Urothelkarzinom-Patientenkollektivs analysiert. Anhand parallel extrahierter Messreihen wurde bei einer Subpopulation des Kollektivs und im Vergleich mit der Messreihe eines anderen Labors Unterschiede evaluiert. Insgesamt wurde Gewebe von 128 Patienten (98 männlich, 30 weiblich; Alter: Median 66 (39-93) Jahre), die von 1998 bis 2009 bei einem muskelinvasivem Urothelkarzinom mit einer radikalen Zystektomie behandelt wurden, untersucht.

Die Expressionsanalyse von Her2 zeigte ein heterogenes Expressionsmuster mit einer breiten Streuung der Ct-Werte. Klinisch und histopathologisch zeigte sich für den Lymphknotenstatus eine positive Assoziation zu hoher Her2-Expression. Die Überlebensanalyse zeigte eine Korrelation zum Her2-Status. In der Korrelationsanalyse der verschiedenen Messreihen konnte eine signifikante Übereinstimmung der Messreihen festgestellt werden. Durch Normalisierung und die Implementierung eines externen Standards konnte die Übereinstimmung unter den durchgeführten Messreihen deutlich gesteigert werden. Der Vergleich mit der Messreihe des externen Labors erbrachte schwächere Übereinstimmungen.

Die RT-PCR ist aus technischer Hinsicht eine reliable und sensitive Methode zur Bestimmung des Her2-Status im Urothelkarzinom. Es besteht weiter die Notwendigkeit für definierte Laborstandards und höhere Standardisierung bei der diagnostischen molekularen Testung von Expressionsprofilen wie Her2/neu im Urothelkarzinom. Der geringe Zusammenhang der Her2-Expression mit den klinisch-histopathologischen Patientendaten steht in Übereinstimmung zu den variablen Ergebnissen in der Literatur. Der Zusammenhang hoher Genexpression mit niedrigem Her2-spezifischem Tumorüberleben ist im Hinblick auf übereinstimmende Ergebnisse im Brust- und Magenkrebs plausibel. Im Vergleich zu alternativen Detektionsmethoden, wie Immunhistochemie oder Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung, bleibt bis zur Einführung der RT-PCR für die Her2-Detektion im Sinne der klinischen Nutzbarkeit für das Urothelkarzinom Bedarf an weiteren Studien.