



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

**Lymphangiogenese- und Proliferationsmarker:
Assoziation mit histopathologischen Merkmalen und
Krankheitsverlauf beim Harnblasenkarzinom nach radikaler
Zystektomie**

Autor: Jakob Heinkele
Institut / Klinik: Klinik für Urologie und Urochirurgie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Erben

Lymphogene Metastasierung und Tumorproliferation des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase nach radikaler operativer und multimodaler Therapie sind von entscheidender Bedeutung für Rezidive und Mortalität. Eine Lymphgefäßinvasion zum Operationszeitpunkt ist ein wichtiger Risikofaktor und macht Schwierigkeiten in der perioperativen Diagnostik. Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, diagnostischen und prognostischen Stellenwert von Lymphangiogenese- und Proliferationsmarkern auf mRNA Ebene nach radikaler Zystektomie zu untersuchen. Dafür wurde retrospektiv die Genexpression von Marker of Proliferation Ki67 (MKI67), Rac GTPase Activating Protein 1 (RACGAP1), Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3 (VEGFR-3), Vascular Endothelial Growth Factor-C (VEGF-C) und Vascular Endothelial Growth Factor-D (VEGF-D) mittels quantitativer Polymerasekettenreaktion an repräsentativen Fresh Forzen Paraffin Embedded (FFPE) Tumorgewebsschnitten von 108 Patienten nach radikaler Zystektomie untersucht. Von der Patientenkohorte wurde ein Follow-Up erstellt. Die Genexpression der untersuchten Biomarker wurde mit klinischen und histopathologischen Parametern korreliert und die Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten in uni- und multivariaten Analysen herausgearbeitet. Die Expression von MKI67, RACGAP1, VEGFR-3, VEGF-C war signifikant mit höheren T-Stadien assoziiert. MKI67 war in high-grade (G3) Tumoren signifikant höher exprimiert als in low-grade (G1/G2) Tumoren. Die VEGFR-3 Expression war signifikant mit dem Vorhandensein einer Lymphgefäßinvasion und Lymphknotenmetastasen assoziiert. VEGFR-3 war in der univariaten Analyse signifikant mit einem reduzierten krankheitsspezifischen Überleben assoziiert. Die multivariate Analyse identifizierte T-Stadium und Lymphgefäßinvasion als unabhängige Prädiktoren für ein reduziertes krankheitsspezifisches Überleben. Als unabhängige Prädiktoren für ein reduziertes Gesamtüberleben konnten ein hohes T Stadium und Lymphgefäßinvasion, sowie eine niedrige VEGF-D Expression identifiziert werden. Die Proliferationsmarker MKI67 und RACGAP1 sowie VEGF-C waren ohne prognostische Relevanz. Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass Lymphangiogenesemarker wie VEGFR-3 auch beim Harnblasenkarzinom eine Rolle bei der lymphogenen Mikrometastasierung spielen. Zudem stellen sie einen Baustein zur objektiven Risikostratifizierung nach radikaler Zystektomie dar. Die gewonnen Erkenntnisse hinsichtlich der Expression von VEGF-D zeigen den hier weiter bestehenden Forschungsbedarf an. Die mRNA-Genexpressionsanalyse von Proliferationsmarkern wie MKI67 könnte im Sinne eines molekularen *Grading*s in Betracht gezogen werden. Um das Potential der Untersuchung von MKI67 auf mRNA-Ebene als Ergänzung zur Immunhistochemie besser beurteilen zu können, sind weitere Forschungsprojekte nötig.