

Eisenberger-Stipendiat 2023, Fördernummer: PIH1/FE-23

Heimatklinik

Klinik für Urologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Betreuer und Gastlabor

Prof. Dr. med. Guido Sauter, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE)

Projekt

Untersuchung prognoserelevanter gewebebasierter Marker beim Urothelkarzinom der Harnblase an Tissue Microarrays (TMAs) großer Tumorkollektive

Projektzusammenfassung

Mit ca. 30.000 Neuerkrankungen pro Jahr zählt das Harnblasenkarzinom zu den häufigeren bösartigen Tumorerkrankungen in Deutschland. Sowohl das Nichtmuskelinvasive Harnblasenkarzinom (NMIBC) als auch das muskelinvasive Harnblasenkarzinom (MIBC) spiegeln stark heterogene Krankheitsbilder wider. Personalisierte Behandlungs- und Nachsorgeschemata sind daher äußerst wünschenswert. Der Einsatz von Biomarkern spielt hierbei eine zentrale Rolle. Biomarker könnten Risikostratifizierung oder Optimierung von Therapiemaßnahmen ermöglichen und damit die individuelle Patientenprognose verbessern. Neben Blut- und Urinproben haben beim Harnblasenkarzinom die Untersuchungen von gewebebasierten Markern in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen. Viele Kliniken untersuchen beispielsweise den PD-L Status urothelialer Gewebeproben bereits routinemäßig zur Evaluation einer Checkpointinhibitor-Therapie. Für die Systemtherapien ist es aber nicht nur relevant, Behandlungseffekte besser vorherzusagen, sondern auch potenzielle Risiken abzuwägen. Somit könnten durch ein besseres Verständnis der Tumorerkrankungen auch durch eine Deeskalation der Therapie Morbiditäten reduziert werden.

Zur Detektion von potenziellen Gewebemarkern ermöglicht die Durchführung von Tissue Micro Arrays (TMAs) eine zeit- als auch kosteneffiziente Methode zur simultanen Untersuchung mehrerer hundert repräsentativer Tumorproben. Am Institut für Pathologie der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf existiert ein Harnblasen-TMA aus über 2700 Gewebeproben. Die Probengewinnung erfolgte mittels TUR-B oder radikaler Zystektomie. Die Datenbank zu den pathologischen Parametern (T-Stadium, Nodalstatus, Lymph-/Gefäßinvasion, Resektionsstatus) sowie klinischen Verlaufsdaten (Therapieverläufe, Rezidivfreiheit, Überleben) wird kontinuierlich erweitert.

In einem ersten Arbeitsschritt dieser Forschungsarbeit sollen mittels Hellfeld Immunhistochemie (IHC) prognostische Marker beim Urothelkarzinom identifiziert werden. Insbesondere beim MIBC legt eine molekulare Subklassifizierung (basal/squamös, luminal, neuroendokrin) nahe, dass es ein unterschiedliches Verhalten auf systemische Therapien gibt, die auf dem molekularen Phänotyp basiert. Neben molekulargenetischen Abweichungen existieren daher auch Unterschiede in den feingeweblichen Expressionsprofilen für luminale (z.B. GATA3, KRT20, CK20, Uroplakin2) und basale (z.B. KRT5/6, KRT14, CK20) Tumore. In Zusammenschau der Ergebnisse aus großen TMA-Kohorten und klinischen Verlaufsdaten könnten wichtige Rückschlüsse für die Optimierung der Therapie gezogen werden. Schwerpunkt dieser Arbeit ist unter anderem das Therapieansprechen einer (neo)adjuvanten Chemotherapie unterschiedlicher Subtypen (luminal/ basal-squamös) zu ermitteln.

Im zweiten Abschnitt folgen Untersuchungen zu Regulatoren des Zellzyklus und Proliferation (p53, p21, p27, Cyclin E1, Ki-67, Rb, p21) sowie Targetstrukturen aktueller Systemtherapien (PD-L, Nectin-4, Trop-2, Her2, FGF-R). Überdies bietet das Harnblasen-TMA das Potential für weitere interessante Fragestellungen, z.B. der Einfluss der Tumormikroumgebung „tumor micro environment“ (TME). Mittels Mehrfarben-Immunfluoreszenz (mFIHC) kann eine quantitative und räumliche Identifizierung von mehreren Immunparametern im Tumorgewebe durchgeführt werden. Bisherigen Studien zum NMIBC konnten bereits prädiktive Marker im TME erkennen, die Einfluss auf das Ansprechen einer Instillationstherapie mit BCG haben. Viele der bisher publizierten TME-Untersuchungen basieren auf kleinen Fallzahlen. Ein TMA mit 2700 Proben könnte neue und validere Erkenntnisse hervorbringen

Die Verfügbarkeit großer Gewebedatenmengen eröffnet zudem die vielversprechende Möglichkeit, Algorithmen für die digitale Bilderkennung mittels künstlicher Intelligenz zu entwickeln. Durch die Anwendung von Deep-Learning-Techniken können diese Algorithmen komplexe morphologische Muster in den histologischen Schnitten erkennen und analysieren. Sie ermöglichen eine präzisere, automatisierte und effizientere Auswertung in der digitalen Pathologie.