



R. Knüchel-Clarke<sup>1</sup> · A. Hartmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Pathologie, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

<sup>2</sup> Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

# Sitzungsbericht der AG Uropathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 2015

Die Arbeitsgemeinschaft Uropathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) traf sich am Donnerstag, den 28. Mai 2015 zu ihrer 6. Sitzung anlässlich der 99. Tagung der DGP in Frankfurt.

## Rückblick und Ausblick auf die Aktivitäten

Herr Hartmann und Frau Knüchel-Clarke schildern in der Mitgliederversammlung, dass die S3-Leitlinien für die Prostata- und Nierentumoren abgeschlossen sind und die S3-Leitlinie für die Harnblasentumoren in diesem Jahr beendet werden soll. Eine Neuauflage des WHO-Buches (2004) zu den urologischen Tumoren ist fertig konzipiert, die Neuauflage soll Anfang 2016 erscheinen. Prof. H. Moch hat die Konsensuskonferenz koordiniert und ein sehr gutes Symposium zu den urologischen Tumoren in Zürich veranstaltet.

Im Rahmen der Mitgliederversammlung wurde die im Vorjahr beschlossene Neuwahl der AG-Leiter durchgeführt. Mit großer Mehrheit wurden Herr Prof. Dr. Peter Wild (Zürich) und Herr Prof. Dr. Glen Kristiansen (Bonn) von den Mitgliedern gewählt. Herr Hartmann und Frau Knüchel-Clarke danken allen Mitgliedern für Ihr bisheriges Engagement und freuen sich auf ein besonderes Engagement unserer AG im Rahmen der 100. Jahrestagung in Berlin vom 19.–21.5.2016, die als einen Schwerpunkt die Uropathologie beinhaltet.

Es wurde nochmals auf die beiden wesentlichen deutschen Kongresse für unsere AG in diesem Jahr hingewiesen:

Die Tagung der AG für Urologische Forschung (hier ist die AG Uropathologie seit mehreren Jahren assoziiert) mit dem

Schwerpunkt „Biomarker“ findet dieses Jahr in Dresden statt (19.11.–21.11.2015).

Vorher noch wird die Deutsche Gesellschaft für Urologie in Hamburg tagen (23.–25.9.2015). Präsident ist dieses Jahr Prof. Stefan Roth aus Wuppertal.

## Wissenschaftlicher Teil der Sitzung

Die uropathologischen Beiträge lagen bei Tumoren der nicht berücksichtigten nephropathologischen Themen in der Gesamtzahl bei ca. 40 (>25 Vorträge). Neben denen in diesem Beitrag wiedergespiegelten Themen der eigentlichen AG-Sitzung fanden sich Beiträge zum Hauptthema der Metastasierung an den Organen Prostata und Harnblase sowie auch im Bereich der AG Molekularpathologie und schließlich auch ein buntes Spektrum interessanter und lebhaft diskutierter Poster. Prof. Dan Theodorescu hat neben dem unten zitierten Vortrag in der AG auch zusätzlich einen Vortrag zu translationaler Forschung zur Metastasierung des Urothelkarzinoms gehalten.

## Vorträge der AG-Sitzung

Herr Reis aus Essen stellte die Ergebnisse der Arbeitsgruppe zur klinischen Relevanz der Syndecan-1- (CD138-)Expression beim Prostatakarzinom vor. Syndecan-1 ist ein transmembranöses Protein, das Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen vermittelt. Insgesamt wurden 109 Prostatakarzinome mit sehr langer klinischer Beobachtungszeit und das jeweilige Serum untersucht. Es zeigte sich eine verminderte Membranexpression von Syndecan-1 im Gewebe bei erhöhten Serum-

werten beim Prostatakarzinom. Die Gewebeexpression zeigte eine Korrelation zum Gleason-Grad, aber nicht zur Prognose des Prostatakarzinoms. Die Serumwerte waren bei fortgeschrittener Erkrankung erhöht und ein unabhängiger Faktor für ein ungünstiges Überleben.

Herr Rupp aus Zürich stellte Untersuchungen der Genkopienzahl (CNV) beim Prostatakarzinom unter Verwendung von „Affymetrix-OncoScan-Arrays“ vor. Verschiedene Gewebeproben (Tumor, Normalgewebe, duktales Karzinom) von 3 Patienten wurden aus Paraffin- und Frischgewebe untersucht. Es zeigten sich überwiegend konkordante Daten zwischen unterschiedlichen Regionen des Tumors. Bei einzelnen Patienten fanden sich allerdings Unterschiede zwischen Formalinfixiertem Gewebe und Frischgewebe. Eine Polyploidie wurde sehr gut erkannt. OncoScan-Arrays können CNV beim Prostatakarzinom auch aus Paraffinmaterial sehr gut identifizieren.

Herr Muders aus Dresden stellte Untersuchungen zur Bedeutung des Alzheimer-assoziierten Proteins FAC1 und von WDFY-1 bei der Therapieresistenz des Prostatakarzinoms vor.

In einem RNAi-Screen nach Knockout von Neuropilin-1 konnten 34 differentiell regulierte Gene identifiziert werden. VEGF-2 und Neuropilin-2 führen zur starken Suppression des endosomalen Proteins WDFY-1, das in der Regulation der frühen Endosome wesentlich ist. Das DNA-bindende Protein FAC1 wird in den Zellkern disloziert und aktiviert WDFY-1, was zur Aktivierung endosomaler Reifungsprozesse und der Autophagie führt. FAC1 könnte ein potentielles Therapietarget beim gegen eine anti-

androgene Therapie resistenten Prostatakarzinom sein.

Herr Stöhr aus Erlangen untersuchte die Bedeutung von hTERT-Promotermutationen beim Prostatakarzinom. Diese Mutationen wurden in den letzten Jahren in zahlreichen verschiedenen malignen Tumoren identifiziert. Insgesamt wurden 167 Patienten mittels Sequenzierung und SNaP-shot-Analyse untersucht. Insgesamt konnten keine Mutationen in hTERT nachgewiesen werden. hTERT-Promotermutationen scheinen beim Prostatakarzinom keine wesentliche Rolle zu spielen.

Herr Schallenberg aus Göttingen stellt die Ergebnisse seiner Promotion vor. Er untersuchte die Bedeutung einer N-Cadherin-Hemmung für Proliferation und Migration in testikulären Keimzelltumoren. Die untersuchten Zelllinien und die Xenografts dieser Zellen exprimierten N-Cadherin. Eine N-Cadherin-Blockade mittels siRNA führte zur Hemmung von Proliferation, Zellmigration und Invasivität, unabhängig von einer Cisplatin-Resistenz. Die Proliferationsabnahme könnte über eine MAPK-Aktivierung („mitogen-activated protein kinase“) und Anstieg der Apoptoserate erklärt werden.

Herr Bremmer aus Göttingen untersuchte 14 Leydig-Zelltumoren und 12 Sertoli-Zelltumoren auf die Expression und aktivierende Mutationen von  $\beta$ -Catenin. Leydig-Zelltumoren zeigten in 2 von 14 Fällen und Sertoli-Zelltumoren in 6 von 12 Fällen eine  $\beta$ -Catenin-Mutation. Mutierte Sertoli-Zelltumoren zeigten eine starke nukleäre Expression von  $\beta$ -Catenin und CyclinD1, im Gegensatz zu den Leydig-Zelltumoren, die immer negativ waren.  $\beta$ -Catenin und Cyclin D1 könnten als diagnostische Marker bei der Differentialdiagnose dieser Tumoren eingesetzt werden.

Herr Reis aus Essen stellte in seinem zweiten Vortrag Daten zur Bedeutung von YKL-40 beim Nierenzellkarzinom dar. YKL-40 wird in der Embryogenese und in embryonalen Stammzellen exprimiert. Es spielt bei zahlreichen chronischen Entzündungen eine Rolle und gilt als Akute-Phase-Protein. Serumproben und Tumorproben von insgesamt 123 Patienten mit Nierenzellkarzinom wurden untersucht. Es zeigte sich keine Korrelation der Serumkonzentration von YKL-40 mit der Genexpression im Tumorgewebe.

Auch eine Korrelation mit dem Überleben der Patienten konnte nicht nachgewiesen werden.

Frau Zimpfer aus Rostock untersuchte die Expression des „retinoid acid receptor responder protein 1“ (RARRES 1) auf Chromosom 3q beim Nierenzellkarzinom. RARRES ist bei verschiedenen Tumortypen als Kandidatentumorsuppressorgen beschrieben worden, wobei beim Mammakarzinom eine höhere Expression mit zunehmender Aggressivität der Erkrankung assoziiert war. In Expressionsanalysen zeigte sich eine verminderte Expression von RARRES 1 beim Nierenzellkarzinom.

Mittels TMA („tissue microarrays“) wurden 903 Patienten immunhistochemisch untersucht. 28 % der Nierenzellkarzinome zeigten einen Verlust von RARRES 1 zytoplasmatisch und 63 % nukleär. Zytoplasmatisch positive Fälle wiesen häufiger einen höheren Grad auf und zeigten ein signifikant kürzeres Überleben in klarzelligen pT1/2-Nierenzellkarzinomen.

Herr Kriegsmann aus Trier stellte ein Kooperationsprojekt mit Erlangen zur Bedeutung der Imaging-Massenspektrometrie (IMS) in der Unterscheidung von chromophoben Nierenzellkarzinomen und Onkozytomen vor. Beide Tumorentitäten sind in der täglichen Diagnostik oft schwierig zu differenzieren. Mittels MALDI-Imaging (matrixunterstützte Laserdesorption/-ionisation) wurden TMA von beiden Tumortypen mit jeweils 60 Fällen untersucht. Unter Verwendung der ScilsLab-Software konnten beide Tumorentitäten mit einer Sensitivität von 95 % unterschieden werden. Die geplante Identifizierung differentiell exprimierter Proteine könnte zur Aufdeckung neuer diagnostischer Marker in beiden Tumorentitäten führen.

Frau Toma aus Dresden stellte Untersuchungen zur Expression von tolerogenen humanen 6-SulfoLacNac-positiven dendritischen Zellen (SlaDC) beim Nierenzellkarzinom dar. SlaDC sind Subtypen der myeloiden dendritischen Zellen, die in der Immunreaktion gegen den Tumor eine Rolle spielen könnten. 265 klarzellige Nierenzellkarzinome, 24 Lymphknotenmetastasen und 67 Fernmetastasen wurden unter Verwendung von TMA untersucht. SlaDC akkumulieren in Nierenzellkarzinomen und eine hohe Anzahl

von SlaDC ist mit höherem Metastasierungsrisiko und schlechterem Überleben assoziiert. SlaDC im Nierenzellkarzinom weisen dabei einen tolerogenen Phänotyp auf und scheinen die Proliferation von CD4- und CD8-positiven T-Lymphozyten zu hemmen.

Herr Rüschoff aus Zürich stellte in Vertretung von Herrn Buser Untersuchungen zur Expression von Connexin 43 in Tumor- und Endothelzellen beim nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase vor. Connexin 43 ist ein Gap-junction-Protein, das in unterschiedlichen Tumortypen sowohl als Tumorsuppressorgen als auch als wachstumsförderndes Gen beschrieben wurde. 348 Gewebeproben von 174 Patienten wurden mittels TMA immunhistochemisch untersucht. Eine erhöhte Expression im Tumorgewebe wurde in 68 % der Patienten nachgewiesen und war mit höherem Tumorstadium, erhöhter Proliferation (ki67) und verringertem Rezidiv- und Progressionsfreiem Überleben assoziiert. Die Expression in den Gefäßendothelien zeigte keine Korrelation zu klinischen Parametern.

Herr Wirtz aus Köln stellte eine gemeinsame Studie mit Erlangen und Regensburg zur molekularen Subtypisierung der Urothelkarzinome dar. Dabei wurde die Expression von *ER*, *PR*, *ki67* und *Her2* mittels quantitativer Polymerasekettenreaktion (qPCR) unter Verwendung eines CE-zertifizierten Kits (Biontec) in 100 Patienten mit nicht-muskelinvasivem Urothelkarzinom untersucht. Eine hohe ER- und PR-Expression war mit einer signifikant besseren Prognose assoziiert. Bei Anwendung eines modifizierten Algorithmus, der beim Mammakarzinom angewendet wird, konnte mit der Expression der o. genannten vier Gene eine Stratifikation in lumbinale Subtypen (Luminal A bzw. B) und basale Subtypen durchgeführt werden. Basale und Her2-positiv Tumoren zeigten ein signifikant schlechteres Überleben. In den luminalen Tumoren definierte eine hohe Proliferation eine prognostisch ungünstige Patientengruppe.

Damit konnten Daten aus der Literatur bestätigt werden, dass beim Urothelkarzinom molekulare Subtypen nachgewiesen werden können, die denen des Mammakarzinoms sehr ähnlich sind.

Der zweite Teil der Sitzung der Arbeitsgruppe begann mit dem Vortrag von Prof. Dr. Dan Theodorescu aus Denver, der über die Bedeutung von neuen Genen beim Urothelkarzinom berichtete, die mit dem Warburg-Effekt assoziiert sind. Er stellte Untersuchungen vor, mit denen er die „Driver-Gene“ für die Metastasierung des Urothelkarzinoms identifizieren möchte. Zunächst wurde ein shRNA-Screen mit lentiviralen Vektoren durchgeführt und die Bedeutung der identifizierten Gene für die Metastasierung nach Transfektion in normale Urothelzellen im Mausmodell untersucht. Dabei wurden 5 metastasierungsrelevante Gene (*AGL*, *ASR2*, *INMT*, *ZBTB4*, *GPR107*) identifiziert. Das Glycogen-Debranching-Enzym *AGL* wurde im Weiteren näher untersucht. Es fanden sich keine Mutationen, aber eine deutlich reduzierte Expression im Urothelkarzinom. Die Überexpression von *AGL* führte zur deutlichen Hemmung der Metastasierungsfähigkeit im Xenograftmodell. Zellen mit *AGL*-Verlust zeigten eine starke Abhängigkeit von einer Glukoseversorgung, wobei dieser Effekt offensichtlich glykogenunabhängig ist. Die Suche nach *AGL*-regulierten Genen mittels Massenspektrometrie und Affymetrix-Expressionsarrays führte zum Nachweis der „serine hydroxy methyl transferase 2“ (*SHMT2*). Ein Knockdown von *SHMT2* konnte die *AGL*-induzierte Tumorentstehung im Mausmodell verhindern. Als zweites *AGL*-induziertes Gen konnte die Hyaluronsäuresynthetase (*HAS 2*) identifiziert werden. *HAS 2* kann über einen CD44-vermittelten Weg Tumorstadium und Metastasierung induzieren. Zusammenfassend konnten verschiedene neue Metastasierungsmechanismen des Urothelkarzinoms aufgedeckt werden, die neue potentielle therapeutische Optionen eröffnen. Für eine rezente Übersicht zu den Arbeiten verweisen wir auf Lew et al. [1].

Aus der Arbeitsgruppe von Herrrn Perner aus Bonn stellte Herr Klümper Daten zu MED12 einem Multiprotein-Mediator-Komplex vor, der in einigen Tumoren eine Rolle in der Tumorigenese spielt (Kolonkarzinom und Leiomyom) und in der TCGA-Datenbank im Harnblasenkarzinom häufig deletiert und mutiert gefunden wird. Die immunhistoche-

mische Untersuchung zeigte einen Verlust von MED12 mit zunehmender Malignität.

Frau Gostek aus Aachen zeigte in Ihrem Vortrag an Harnblasenkarzinomzelllinien, dass eine Inhibierung von Poly(ADP-ribose)Polymerase 1 (*PARP1*), welches in Mamma- und Ovarialkarzinomen bereits ein modernes therapeutisches Konzept ist, auch für das Harnblasenkarzinom vielversprechend scheint. Die Zelllinien zeigten mehrheitlich Mutationen in den Genen für die DNA-Strangbruchreparatur und die Wirksamkeit der *PARP1*-Inhibitoren war z. T. mehr als additiv bei gleichzeitiger Gabe von Cisplatin.

Frau Bertz aus Erlangen bediente sich einer Serie chemotherapierter fortgeschrittener Harnblasenkarzinome in einer retrospektiven Studie, um immunhistochemisch zu untersuchen, ob ZEB1 („zinc finger E-box binding homeobox 1“) in Relation zu Therapieansprechen gestellt werden kann.

Ein wesentliches Ergebnis besteht darin, dass eine zytoplasmatische Expression von ZEB1 mit besseren Überlebensraten nach Zystektomie und Chemotherapie verbunden ist, so dass die Möglichkeit der Prädiktion des Therapieansprechens durch ZEB1 weiter untersucht werden soll.

Herr Rose aus Aachen berichtete von der Suche nach epigenetisch regulierten Genen aus der Gruppe der DNA-Reparaturgene in den öffentlich zugänglichen TCGA-Datenbanken. Ausgehend von den Erkenntnissen aus genomweiten Studien, in denen tumorspezifische Muster für die epigenetische Regulation gefunden werden, wurde speziell für das Harnblasenkarzinom gesucht. Als sehr spezifisch für diesen Tumor wurde das DNA-Reparaturgen *RBBP8* gefunden, das eine Endonuklease kodiert und Hoffnung auf einen interessanten spezifischen Urinmarker darstellt.

Frau Gaisa aus Aachen berichtete über die Schwierigkeit, Adenokarzinome der Harnblase eindeutig von Adenokarzinomen anderer Lokalisation abzugrenzen und beschränkte sich in einer immunhistochemischen Studie auf intestinal differenzierte Tumoren. Als beste Kombination für die Definition eines Adenokarzinoms der Harnblase wird die Koexpression von GATA3 und Cytokeratin 7 bei gleichzeitig fehlendem nukleären  $\beta$ -

Catenin beschrieben. Nach derzeitigen Erfahrungen bleiben 40 % der Fälle so wenig eindeutig, dass die klinischen Daten für Entscheidung der Primärtumordiagnose wichtig bleiben. Molekulare Analysen der gut charakterisierten Tumoren sind eingeleitet worden.

Frau Zinall aus Erlangen befasst sich mit dem mikropapillären Urothelkarzinom als bekannter aggressiver Variante des Urothelkarzinoms. Innerhalb des rezenten Konzepts eines luminalen und basalen Typs des Urothelkarzinoms (in Anlehnung an die Mammakarzinome) wird gezeigt, dass auch in der Immunhistochemie erstaunliche Parallelen zum Mammakarzinom bestehen und die u. a. *Her-2*-neu positiven Tumoren einem luminalen Phänotyp entsprechen.

Abschließend berichtet Herr Giedl aus Erlangen an einer bereits molekular gut definierten Kohorte mit Material junger Patienten (<45) mit Harnblasenkarzinomen, dass Mutationen im TERT- (Telomerase-reverse-Transkriptase-)Promoter bei den jungen Patienten gefunden werden, aber seltener als bei den älteren Patienten sind. Da jedoch allgemein bei den jungen Patienten sehr viel weniger Mutationen als bei den „Standardharnblasentumoren“ gefunden werden, wird es interessant, die Rolle der TERT-Promotermutation bei den früh auftretenden Tumoren zu untersuchen.

---

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. R. Knüchel-Clarke**  
Institut für Pathologie  
Uniklinik RWTH Aachen  
Pauwelsstr. 30, 52062 Aachen  
rknuechel@ukaachen.de

---

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** R. Knüchel-Clarke und A. Hartmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

The supplement this article is part of is not sponsored by the industry.

## Literatur

1. Lew CR, Guin S, Theodorescu D (2015) Targeting glycogen metabolism in bladder cancer. *Nat Rev Urol* 12(7):383–391