

Molekulare Gewebeanalyse bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom der Harnblase im Rahmen der RACE IT-Studie

Antragsteller

Dr. med. univ. Lukas Lunger, Ph.D.

Assistenzarzt an der
Klinik und Poliklinik für Urologie
Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
81675 München

Betreuer und Gastlabor: Institut für Pathologie, Technische Universität München. Direktor:
Professor Dr. med. Wilko Weichert

Projektzusammenfassung Lunger

Das Urothelkarzinom der Blase ist weltweit der zweithäufigste Tumor des Urogenitaltraktes. Das lokal fortgeschrittene und auch das metastasierte Urothelkarzinom der Blase sind mit einer schlechten Prognose und niedrigen 5-Jahres-Überlebensraten assoziiert. Bei Nachweis eines muskelinvasiven und lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinoms der Blase (cT3/4, cN0/N+) wird daher eine neoadjuvante, platinhaltige Chemotherapie empfohlen. Eine alternative Behandlungsstrategie für platin-ungeeignete Patienten könnte die Kombination aus neoadjuvanter Strahlentherapie und Immuncheckpointblockade vor radikaler Zystektomie sein. Aktuell wird dieses Konzept in der 2019 initiierten, prospektiven, multizentrischen, einarmigen Phase II RACE IT-Studie (Radiation therapy before radical cystectomy combined with immunotherapy in locally advanced bladder cancer) klinisch getestet.

Um das Ansprechen auf eine PD1/PD-L1-gerichtete Therapie vorherzusagen, wurden bereits in mehreren Studien verschiedene prädiktive Marker getestet. Bisher existieren jedoch jenseits der Bestimmung der PD-L1 Expression oder dem tumor mutational burden (TMB) keine prospektiv-validierten Alternativen. Eine kürzlich publizierte molekulare Subklassifizierung urothelialer Tumore suggeriert ein unterschiedliches Ansprechen auf Systemtherapien basierend auf dem molekularen Phänotyp. Darüberhinaus scheint eine Immuncheckpointinhibition zur erhöhten Infiltration und Aktivität von Immunzellen im Tumor

sowie zur Hochregulation von T-Effektor Signaturen (T^{eff} -Signaturen) zu führen. Diese Veränderungen der T^{eff} -Signaturen könnten insbesondere bei der Kombination aus Strahlen- und Immuncheckpoint-Therapie vielversprechend sein. Die Strahlentherapie induziert einen immunogenen Zelltod, eine gesteigerte T-Zellantwort gegen Tumore und bewirkt ein verstärkte Expression von Typ I-Interferonen und inflammatorischen Zytokinen. Dieser Synergismus durch die Radioimmuntherapie könnte sich daher in veränderten T^{eff} -Signaturen widerspiegeln, die zur Prädiktion des Therapieansprechens genutzt werden könnten.

Insbesondere aufgrund der sich stetig ausweitenden Indikation für den Einsatz der kostenintensiven Immuncheckpointinhibitoren ist die Erforschung selektiver Marker zur Therapiesteuerung essentiell. Als Begleitprojekt zur RACE IT-Studie sollen daher nun potentielle Marker für das Therapieansprechen auf eine Radioimmuntherapie beim lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinom der Blase identifiziert werden.

In einem ersten Schritt werden neben immunhistochemischen Immunzellprofilen der tumor mutational burden (TMB) bestimmt. Im Anschluss erfolgt zunächst die RNA-Sequenzierung am FFPE fixiertem TUR-B Material zur Stratifizierung der Proben entsprechend der bereits publizierten Klassifikation in sechs Gruppen (luminal papillary, luminal nonspecified, luminal unstable, stroma-rich, basal/squamous und neuroendocrine-like). In einem nächsten Schritt erfolgt, ebenfalls basierend auf RNA-Sequenzierung, die Bestimmung der T^{eff} -Signaturen sowohl am prätherapeutischen TUR-B Material, als auch am postoperativen Zystektomiegewebe (Frischgewebe).

Basierend auf diesen Ergebnissen soll dann der primäre Endpunkt, das pathologische Ansprechen nach Radioimmuntherapie, untersucht werden. Sekundärer Endpunkt ist der Vergleich der prä- und posttherapeutischen T^{eff} -Signaturen. Die Studie dient aufgrund des retrospektiven Charakters und der Größe der Kohorte primär zur Hypothesengenerierung. Geplant ist, die gewonnenen Erkenntnisse nach Abschluss des Förderprogramms im Rahmen einer größer angelegten, prospektiven Studie systematisch zu validieren.