

ct-DNA als Krankheitsmonitor beim metastasierten Urothelkarzinom unter systemischer Therapie mit Enfortumab/Vedotin und Pembrolizumab

Das Urothelkarzinom der Harnblase gehört zu den zehn häufigsten Krebserkrankungen weltweit. Prognosen der WHO zufolge wird sich die Inzidenz in den kommenden Jahrzehnten deutlich erhöhen. Das muskelinvasive und insbesondere das metastasierte Urothelkarzinom (mUC) stellt eine große therapeutische Herausforderung mit schlechter Prognose dar. Die neue Erstlinientherapie mit Enfortumab/Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (EV/P) zeigt einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben und eine Verdopplung des Gesamtüberlebens. Während die Mehrzahl der Patienten von einer Behandlung mit EV/P gegenüber einer Platin-basierten Therapie im Sinne eines objektiven Ansprechens profitiert, wird der Anteil an primär progredienten Patienten jedoch kaum verbessert. Eine frühzeitige Erkennung eines fehlenden Therapieansprechens ist daher entscheidend, um ineffektive Behandlungen zu vermeiden, Nebenwirkungen zu minimieren und frühzeitig alternative therapeutische Strategien einleiten zu können.

ctDNA ist tumoreigene, fragmentierte DNA, die im Blut und Urin nachweisbar ist und bereits in mehreren Studien als potenzieller Biomarker für Tumorlast, Therapieansprechen und molekulare Resistenzmuster des UC beschrieben wurde. Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, ctDNA als dynamischen molekularen Marker in Blut- und Urinproben im Rahmen einer EV/P-Therapie beim mUC zu untersuchen. Geplant ist eine prospektive Untersuchung von 40 Patient:innen mit mUC unter Therapie mit EV/P im Universitätsklinikum Düsseldorf. Die Probenentnahme erfolgt nach jeweils zwei Zyklen EV/P. Die Analyse der ctDNA erfolgt in Kooperation mit dem Institut für Molekulare Medizin der Universität Aarhus unter der Leitung von Lars Dyrskjøt. Es werden patientenspezifische Mutationsprofile über eine Whole-Exome-Sequenzierung erstellt, um daraus individualisierte Next-Generation-Sequencing-Panels zu generieren. Diese ermöglichen eine hochempfindliche Detektion und Quantifizierung der ctDNA im Therapieverlauf. Die erhobenen molekularen Daten werden mit klinischen Endpunkten wie Therapieansprechen, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben korreliert. Darüber hinaus werden potenzielle Resistenzmutationen analysiert, um Therapieentscheidungen zukünftig gezielter treffen zu können.

Langfristig soll die Methodik in Düsseldorf etabliert und in die bestehende uroonkologische Forschung integriert werden. Ziel ist der Aufbau einer nachhaltigen Plattform für liquid-biopsy-basierte Biomarkeranalytik, um personalisierte Therapieansätze beim Urothelkarzinom weiterzuentwickeln und klinisch verfügbar zu machen.

