PP117



Ανοσορυθμιστικοί Παράγοντες στο Μικροπεριβάλλον του Μη Διηθητικού Ουροθηλιακού Καρκίνου Ουροδόχου Κύστης (NMIBC)-Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ ΠΑΝΑΝΕΙΟ

27ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο 2026

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΠΕΛΑΝΤΗΣ Επιμ.Β, ΝΙΚΗΤΑΚΗΣ ΦΙΛΙΠΠΟΣ Ειδικ., ΜΠΑΜΙΕΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Ειδικ., ΑΡΧΟΝΤΑΚΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ Γεν. Ιατρός, ΡΟΒΙΘΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Επικ.Επιμ.Β, ΤΖΟΥΛΑΚΗΣ ΣΤΑΥΡΟΣ Δ/ΝΤΗΣ, ΤΖΩΡΤΖΑΚΑΚΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Επιμ. Α, ΧΑΙΡΕΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Δ/ΝΤΗΣ ΕΣΥ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΠΓΝΗ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης αποτελεί σημαντικό παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, με περίπου 610.000 νέες περιπτώσεις το 2022, αύξηση 7,1% από το 2020 Ο μη μυοδιηθητικός καρκίνος της ουροδόχου κύστης (NMIBC) αποτελεί σχεδόν το 75% όλων των περιπτώσεων καρκίνου της ουροδόχου κύστης και χαρακτηρίζεται από το υψηλό ποσοστό υποτροπής και εξέλιξης σε μυοδιηθητική νόσο. Το πρότυπο διαχείρισης είναι η διουρηθρική εκτομή όγκων της ουροδόχου κύστης (TURBT), ακολουθούμενη από ενδοκυστικές θεραπείες όπως το Bacillus Calmette-Guérin (BCG), ωστόσο πάνω από το 20% των ασθενών είτε δεν ανταποκρίνονται είτε αναπτύσσουν αντίσταση στη θεραπεία.

Η ανασκόπηση αυτή στοχεύει να παρέχει πληροφόρηση του ρόλου των ρυθμιστικών Τ κύτταρων (Treg) στο NMIBC, εστιάζοντας στις βιολογικές τους λειτουργίες και στη σημασία του ρόλου τους σε συγκεκριμένα μικροπεριβάλλοντα όγκων. Τα Tregs παίζουν θεμελιώδη ρόλο στη διατήρηση της ανοσολογικής ομοιόστασης και στην πρόληψη της αυτοανοσίας μέσω της καταστολής των υπερβολικών ανοσολογικών αποκρίσεων. Αποτελούν έναν εξειδικευμένο υποπληθυσμό CD4+ Τ λεμφοκυττάρων, που διακρίνονται κυρίως από την αυξημένη έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα FOXP3 (forkhead box protein P3) και της α αλυσίδας του υποδοχέα ιντερλευκίνης-2 (IL-2), γνωστής ως CD25. Σε πολλές κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου των ωοθηκών, του πνεύμονα και της ουροδόχου κύστης, η υψηλή παρουσία Treg συσχετίζεται με κακή πρόγνωση λόγω της καταστολής της αντικαρκινικής ανοσίας.

Στο καρκίνο της ουροδόχου κύστης υπάρχει διήθηση σε μεγάλο βαθμό από κύτταρα Treg (FOXP3+) και ανασταλτικές κυτοκίνες που εντοπίζονται κυρίως στις στρωματικές περιοχές που περιβάλλουν τους όγκους της ουροδόχου κύστης. Τα ρυθμιστικά Τ κύτταρα είναι ιδιαίτερα πλούσια στα διεισδυτικά του όγκου λεμφοκύτταρα (TILs) του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, Η έρευνα δείχνει ότι τα Tregs αποτελούν περισσότερο από το 20% του πληθυσμού των CD4+ Τ κυττάρων στα TILs, σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τον παρακείμενο φυσιολογικό ιστό της ουροδόχου κύστης ή το περιφερικό αίμα. Στον μη μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης, τα Tregs περιλαμβάνουν τόσο συμβατικά υποσύνολα CD4+FOXP3+, γνωστά για τις ισχυρές ανοσοκατασταλτικές τους ιδιότητες, όσο και άτυπα υποσύνολα όπως τα κύτταρα CD8+CD28−CD127loCD39+. Αυτά τα άτυπα Tregs, αν και λιγότερο συνηθισμένα, εμφανίζουν ισχυρή κατασταλτική δράση και είναι καθοριστικά στην ανοσοδιαφυγή που εμφανίζεται από τον όγκο.

Οι μηχανισμοί που προκαλούνται από τον όγκο προκαλούν επίσης φαινοτυπικές προσαρμογές στα Tregs, συμπεριλαμβανομένης της ανοδικής ρύθμισης των ανοσολογικών μορίων ελέγχου όπως το PD-L1, γεγονός που ενισχύει περαιτέρω τις κατασταλτικές τους λειτουργίες, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας. Ο FOXP3, ο βασικός μεταγραφικός παράγοντας των Tregs, είναι απαραίτητος για την ανοσοκατασταλτική τους δράση. Αυξημένα επίπεδα FOXP3+ Tregs παρατηρούνται σταθερά στο μικροπεριβάλλον του NMIBC, κυρίως εντοπισμένα σε στρωματικές περιοχές δίπλα σε καρκινικές αλλοιώσεις. Αυτή η χωρική κατανομή υπογραμμίζει τον ενεργό ρόλο τους στη διαμόρφωση του ανοσοποιητικού τοπίου για να ευνοήσει την επιβίωση και την εξέλιξη του όγκου. Τα ρυθμιστικά Τ κύτταρα ασκούν τις ανοσοκατασταλτικές τους επιδράσεις μέσω της έκκρισης κυτοκινών όπως η IL-10, ο TGF-β και η IL-35. Αυτές οι κυτοκίνες παίζουν κρίσιμο ρόλο στην καταστολή της ενεργοποίησης των δραστικών Τ κυττάρων, στη μείωση της παραγωγής IFN-γ και στην προώθηση της ανοσολογικής ανοχής. Στον μη μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης (NMIBC), η αυξημένη παρουσία αυτών των ανοσοκατασταλτικών κυτοκινών δημιουργεί ένα περιβάλλον που διευκολύνει την ανάπτυξη του όγκου.

Επιπλέον, τα Tregs συμβάλλουν στην εξέλιξη του όγκου προάγοντας την αγγειογένεση και την στρωματική αναδιαμόρφωση μέσω της επαγωγής της έκκρισης VEGF-A και του μετασχηματισμού των ινοβλαστών σε ινοβλάστες που σχετίζονται με τον καρκίνο (CAFs), οι οποίοι παρέχουν δομική και λειτουργική υποστήριξη στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Τα Tregs καταστέλλουν επίσης τις αντικαρκινικές ανοσολογικές αποκρίσεις αναστέλλοντας τα κυτταροτοξικά Τ κύτταρα CD8+ και τα κύτταρα Th17, ενώ αλληλεπιδρούν με μακροφάγα που σχετίζονται με όγκους (TAMs) για να διατηρήσουν ένα ανοσοκατασταλτικό μικροπεριβάλλον όγκου. Η πυκνότητα των Tregs στους όγκους συσχετίζεται αντιστρόφως με τη δραστηριότητα των CD8+ Τ κυττάρων, υπονομεύοντας έτσι τη φυσική ανοσολογική άμυνα του οργανισμού έναντι του όγκου. Επιπλέον, τα Tregs εκφράζουν ανοσολογικά μόρια ελέγχου όπως CTLA-4, LAG-3 και TIGIT, τα οποία αλληλεπιδρούν με δενδριτικά κύτταρα (DCs) για να μειώσουν τη λειτουργία των συνδιεγερτικών μορίων όπως το CD80/CD86 και να προκαλέσουν την παραγωγή ανοσοκατασταλτικών παραγόντων όπως η ινδολαμινική 2,3-διοξυγενάση (IDO).

Η θεραπεία με BCG προκαλεί μια ισχυρή φλεγμονώδη απόκριση, ενεργοποιώντας τα δραστικά Τ κύτταρα και τα μακροφάγα για την εξάλειψη των υπολειμματικών καρκινικών κυττάρων. Παραδόξως, τα Tregs εμπλουτίζονται σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BCG, ιδιαίτερα τα PD-L1+ Tregs, τα οποία αυξάνονται μετά την έγχυση BCG και εξασθενούν την θεραπευτική ανοσολογική απόκριση. Τα αυξημένα επίπεδα των FOXP3+, CD25+ και PD-L1+ Tregs συσχετίζονται με μειωμένη επιβίωση χωρίς υποτροπή μετά τη θεραπεία με BCG, καθώς αυτά τα κύτταρα καταστέλλουν την ενεργοποίηση τόσο των CD4+ όσο και των CD8+ Τ κυττάρων, υπονομεύοντας την αποτελεσματικότητα της BCG. Ο εμπλουτισμός των PD-L1+ Tregs υπογραμμίζει την ανάγκη για συνδυαστικές θεραπείες για την υπερνίκηση των μηχανισμών ανοσολογικής αντοχής.

Σε ασθενείς με NMIBC υψηλού κινδύνου, η υποτροπή παρατηρήθηκε αποκλειστικά σε εκείνους με αυξημένα επίπεδα FoxP3+ Treg. Τα ενεργά μη-Treg CD4+FOXP3− κύτταρα και τα μη εξαντλημένα CD8+PD-1− Τ κύτταρα συσχετίστηκαν ισχυρότερα με βελτιωμένη RFS, ενώ τα μη ανταποκρινόμενα άτομα εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα εξαντλημένων CD8+PD-1+Τ κυττάρων. Για τον μετριασμό της ανοσοκαταστολής που προκαλείται από Treg, έχει προταθεί ο συνδυασμός του BCG με αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου που στοχεύουν το PD-1/PD-L1 ή το CTLA-4. Τέτοιες στρατηγικές στοχεύουν στην αποκατάσταση της δραστηριότητας των δραστικών Τ κυττάρων και στην ενίσχυση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας του BCG.

Ο λόγος AT effector/Treg κάτω από 1 συσχετίζεται επίσης σε μεγάλο βαθμό με την πρώιμη υποτροπή, υπογραμμίζοντας τον κρίσιμο ρόλο της ανοσολογικής ισορροπίας στην πρόληψη της υποτροπής της νόσου. Τα Tregs είναι πιο διαδεδομένα σε όγκους υψηλού βαθμού και Τ1 σε σύγκριση με όγκους χαμηλότερου βαθμού ή pTa, υπογραμμίζοντας τη συμβολή τους στην επιθετικότητα του όγκου και την ανοσολογική αποφυγή. Επιπλέον, τα επίπεδα των CD25+ λεμφοκυττάρων είναι σημαντικά αυξημένα σε όγκους pT1, συνδέοντας την παρουσία τους με πιο προχωρημένα στάδια της νόσου. Τα Treg καταστέλλουν την αντικαρκινική ανοσία μειώνοντας τα υποσύνολα των δραστικών Τ κυττάρων, όπως τα κύτταρα IFN-γ+ και IL-17+, και προωθώντας την ανοσολογική αποφυγή σε υπολειμματικές μικροεστίες όγκου. Η παρουσία λεμφοκυττάρων CD25+ έχει συνδεθεί συγκεκριμένα με την εξέλιξη του σταδίου στο NMIBC. Ασθενείς με επίπεδα κυττάρων CD25+ που υπερβαίνουν το 0,2% εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για εξέλιξη του σταδίου. Επιπλέον, η υψηλή διήθηση των FOXP3+ Tregs σε όγκους NMIBC έχει συσχετιστεί με αυξημένα ποσοστά υποτροπής. Ένας υψηλός λόγος FOXP3/CD8 υποδηλώνει κυριαρχία των ρυθμιστικών Τ κυττάρων έναντι των κυτταροτοξικών CD8+ Τ κυττάρων, συσχετιζόμενος με κακά αποτελέσματα επιβίωσης (ανοσοκατασταλτικό μικροπεριβάλλον όγκου). Αντίθετα, ένας χαμηλός λόγος FOXP3/CD8 αντανακλά ένα ευνοϊκό ανοσοποιητικό προφίλ με ισχυρή αντικαρκινική ανοσία, που συχνά συνδέεται με βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα. Η υψηλή διήθηση Treg συχνά συσχετίζεται με αντίσταση στην ανοσοθεραπεία.

Η παρουσία τους μπορεί να χρησιμεύσει ως βιοδείκτης για την ανοσοκαταστολή και την εξέλιξη της νόσου στο NMIBC . Τα υψηλά επίπεδα κυττάρων CD25+, μαζί με τα FOXP3+ Tregs, σχετίζονται έντονα με μη βέλτιστες αποκρίσεις στο BCG, καθιστώντας τα πολύτιμα για τον εντοπισμό ασθενών με υψηλό κίνδυνο υποτροπής ή εξέλιξης άλλους ανοσολογικούς δείκτες, όπως το PD-L1 και το CD8+, παρέχει κρίσιμες πληροφορίες για το ανοσοποιητικό τοπίο. Ο συνδυασμός του BCG με αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου που στοχεύουν PD-1, PD-L1 ή CTLA-4 έχει δείξει σημαντική ενίσχυση της αντικαρκινικής ανοσίας μειώνοντας την καταστολή που προκαλείται από Treg και προάγοντας την ενεργοποίηση των δραστικών Τ κυττάρων.

Το μέλλον της ουρο-ογκολογίας επικεντρώνεται ολοένα και περισσότερο σε εξατομικευμένες ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις, ειδικά για το NMIBC, όπου η υποτροπή και η αντίσταση στην ενδοκυστική θεραπεία με BCG παραμένουν σημαντικές προκλήσεις. Οι δοκιμές που συνδυάζουν BCG με αναστολείς σημείων ανοσολογικού ελέγχου (π.χ., αντι-PD-1, αντι-CTLA-4) βρίσκονται σε εξέλιξη, με τα πρώιμα αποτελέσματα να υποδεικνύουν ενισχυμένη ανοσολογική ενεργοποίηση και βελτιωμένη επιβίωση χωρίς υποτροπή σε ασθενείς με NMIBC υψηλού κινδύνου. Μια άλλη πολλά υποσχόμενη οδός είναι η επιλεκτική στόχευση των Treg. (αναστολή της κατασταλτικής λειτουργίας των Treg χωρίς να εξαλείψουν ολόκληρο τον πληθυσμό τους). Επιπλέον, η ρύθμιση των κυτοκινών διερευνάται για να γείρει την ανοσολογική ισορροπία προς τα δραστικά Τ κύτταρα. Η χορήγηση χαμηλής δόσης IL-2 για την κατά προτίμηση επέκταση των CD8+ Τ κυττάρων, ή η αναστολή της σηματοδότησης του TGF-β, αξιολογούνται. Αξιοποιώντας τα Tregs ως βιοδείκτες και θεραπευτικούς στόχους, η μελλοντική έρευνα και οι κλινικές στρατηγικές μπορούν να βελτιώσουν τη διαχείριση της νόσου και να ενισχύσουν την επιβίωση των ασθενών.

Βιβλιογραφία.

1. Kamitani R, Tanaka N, Anno T, et al. Tumor immune microenvironment dynamics andμoutcomes of prognosis in non-muscle-invasive bladder cancer. Cancer Sci. 2024; 115: 3963-3972.
2. Zhang A, Fan T, Liu Y, Yu G, Li C, Jiang Z. Regulatory T cells in immune checkpoint blockade antitumor therapy. Mol Cancer.2024; 23: 251.
3. Schneider AK, Chevalier MF, Derré L. The multifaceted immune regulation of bladder cancer. Nat Rev Urol. 2019; 16: 613-630.
4. Hatogai K, Sweis RF: The Tumor Microenvironment of Bladder Cancer. In: Birbrair A (ed.). Tumor Microenvironments in Organs. Springer International Publishing, Cham 2020. 275-290.
5. Wang Y, Li J, Nakahata S, Iha H. Complex Role of Regulatory T Cells (Tregs) in the Tumor Microenvironment: Their Molecular Mechanisms and Bidirectional Effects on Cancer Progression. IJMS. 2024, 25: 7346.
6. Miyara M, Sakaguchi S. Human FoxP3(+) CD4(+) regulatory T cells: their knowns and unknowns. Immunol Cell Biol. 2011, 89: 346-351.
7. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. J Immunol. 1995.
8. Loskog A, Ninalga C, Paul-Wetterberg G, De La Torre M, Malmström P-U, Tötterman TH. Human Bladder Carcinoma is Dominated by T-Regulatory Cells and Th1 Inhibitory Cytokines. Central European Journal of Urology J Urol. 2007.
9. Miyake M, Tatsumi Y, Gotoh D, et al. Regulatory T Cells and Tumor- Associated Macrophages in the Tumor Microenvironment in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Treated with Intravesical Bacille Calmette-Guérin: A Long-Term Follow-Up Study of a Japanese Cohort.
10. Ariafar A, Vahidi Y, Fakhimi M, Asadollahpour A, Erfani N, Faghih Z.Prognostic significance of CD4-positive regulatory T cells in tumor draining lymph nodes from patients with bladder cancer.Heliyon.2020
11. Chevalier MF, Schneider AK, Cesson V, et al. Conventional and PD-L1-expressing Regulatory T Cells are Enriched During BCG Therapy and may Limit its Efficacy. Eur Urol. 2018, 74: 540-544.
12. Murai R, Itoh Y, Kageyama S, et al. Prediction of intravesical recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer by evaluation of intratumoral Foxp3+ T cells in the primary transurethral resection of bladder tumor specimens. PLoS One.2018; 13: e0204745.
13. Winerdal ME, Krantz D, Hartana CA, et al. Urinary Bladder Cancer Tregs Suppress MMP2 and Potentially Regulate Invasiveness. Cancer Immunol Res. 2018; 6: 528-538.
14. Pichler R, Fritz J, Zavadil C, Schäfer G, Culig Z, Brunner A. Tumor-infiltrating immune cell subpopulations influence the oncologic outcome after intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy in bladder cancer. Oncotarget. 2016, 7:39916-39930.
15. Kates M, Matoso A, Choi W, et al. Adaptive Immune Resistance to Intravesical BCG in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: Implications for Prospective BCG-Unresponsive Trials. Clin Cancer Res. 2020; 26: 882-891.
16. Lim CJ, Nguyen PHD, Wasser M, et al. Immunological Hallmarks for Clinical Response to BCG in Bladder Cancer. Front Immunol. 2021, 11: 615091.
17. Lillesand M, Kvikstad V, Mangrud OM, et al. Mitotic activity index and CD25+ lymphocytes predict risk of stage progression in non-muscle invasive bladder cancer. PLoS One. 2020,
18. Horn T, Laus J, Seitz AK, et al. The prognostic effect of tumour-infiltrating lymphocytic subpopulations in bladder cancer. World J Urol. 2016, 34: 181-187.
19. Dimitrios Diamantidis, Georgios Tsakaldimis, Stilianos Giannakopoulos, Alexandra Giatromanolaki, Evangelia Deligeorgiou, Stavros Lailisidis, Christos Kalaitzis. Regulatory T cells in non-muscle invasive bladder cancer: Immune modulators, prognostic markers, and therapeutic targets. Cent European J Urol. 2025; 78: 462-469.