PP114



27ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο 2026

Βιοδείκτες για τη Διαστρωμάτωση Ασθενών με Μεταστατικό Ουροθηλιακό Καρκίνο (mUC)

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

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ ΠΑΝΑΝΕΙΟ

Οι τρέχουσες επιλογές και οι πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της συστηματικής θεραπείας για ασθενείς με προχωρημένο ουροθηλιακό καρκίνο (mUC) επιβάλλουν την ανάγκη για κριτήρια βέλτιστης επιλογής και εντοπισμού κατάλληλων ασθενών προς θεραπεία. Η μοριακή σύνθεση των όγκων, συμπεριλαμβανομένου του μοριακού υποτύπου, της σύνθεσης του μικροπεριβάλλοντος του όγκου και των γονιδιακών μεταλλάξεων, (συγχωνεύσεων και ενισχύσεων), έχει συσχετιστεί με αυξημένη απόκριση σε αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICIs).

Σκοπός είναι η διαστρωμάτωση ασθενών με μεταστατικό UC (mUC) με βάση μοριακούς βιοδείκτες που μπορεί να σχετίζονται με καλή απόκριση σε νέες θεραπείες, σε αναστολέα υποδοχέα αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών ή και αντί-PD-(L)1, χρησιμοποιώντας δεδομένα αλληλούχισης DNA ολόκληρου του γονιδιώματος ή και δεδομένα αλληλούχισης RNA. Επιπλέον, δεδομένου του μεγάλου βάρους των νέων θεραπειών στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, της οικονομικής επιβάρυνσης και τοξικότητα των νέων θεραπειών, η αποτελεσματική λήψη αποφάσεων είναι το κλειδί.

Τα τελευταία χρόνια, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) ενέκρινε το enfortumab vedotin (EV) ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που παρουσίασαν εξέλιξη μετά από προηγούμενη θεραπεία με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και PD-(L)1 ICIs, ή σε περίπτωση μη επιλεξιμότητας για σισπλατίνη, ή μετά από προηγούμενη PD-(L)1 ICI μονοθεραπεία και πιο πρόσφατα, τον συνδυασμό EV με pembrolizumab (EVP) σε πρώτη γραμμή. Επιπλέον, ο αναστολέας του υποδοχέα αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών (FGFR) erdafitinib έχει εγκριθεί για ασθενείς με mUC των οποίων οι όγκοι φέρουν ευαίσθητες αλλοιώσεις του γονιδίου *FGFR3* και οι οποίοι παρουσίασαν εξέλιξη μετά από μία ή δύο προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης μιας PD-(L)1 ICI.

Οι προγνωστικοί βιοδείκτες που καθοδήγησαν τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων είναι οι μεταλλάξεις ή οι συγχωνεύσεις *FGFR2/3* για τη θεραπεία με αναστολείς FGFR και η έκφραση PDL1 για αντί-PD(L)1 ICIs σε πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς που δεν είναι επιλέξιμοι για σισπλατίνη. Επίσης η βαθμολογία εμπλουτισμού Τ κυττάρων προς στρώμα (TSE), (μέτρηση που εκτιμά τη σχετική αφθονία των Τ κυττάρων έναντι των στρωματικών κυττάρων σε δείγματα όγκων), αντιστοιχεί σε αυξημένη απόκριση με ICIs. Από μελέτες φάνηκε ότι θετική βαθμολογία TSE ευνοεί την απόκριση στο pembrolizumab. Για τη θεραπεία με EV, δεν υπάρχει κριτήριο επιλογής. Μια πρόσφατη μελέτη, ωστόσο, έδειξε ότι το 96% των ασθενών με mUC με ενίσχυση *NECTIN4* (25% των ασθενών) εμφάνισαν αντικειμενικά καλύτερη απόκριση στην EV σε σύγκριση με το 32% στην υποομάδα χωρίς ενίσχυση. Οι όγκοι με θετική βαθμολογία TSE έδειξαν υψηλότερη έκφραση γονιδίων ανοσολογικού ελέγχου (*PDCD1*,*CD274*,*CTLA4)*, σε σύγκριση με όγκους με ενίσχυση *NECTIN4 και μεταλλάξεις FGFR2/3* και όγκους που δεν είχαν αυτές τις μεταλλάξεις.

Με βάση αυτά τα δεδομένα, είναι δυνατή η διαστρωμάτωση των ασθενών σε τέσσερις υποομάδες: 1. Ασθενείς με ενίσχυση *NECTIN4* μπορεί να έχουν το μεγαλύτερο όφελος με enfortumab vedotin (EV) ως μονοθεραπεία. 2.Ασθενείς με μεταλλάξεις *FGFR2/3 και χωρίς ενίσχυση NECTIN4* μπορεί να έχουν το μεγαλύτερο όφελος από την θεραπεία με αναστολέα FGFR. 3. Ασθενείς με θετική βαθμολογία TSE χωρίς ενίσχυση *NECTIN4* ή μεταλλάξεις/συγχωνεύσεις *FGFR2/3* μπορεί να ωφεληθούν από τη μονοθεραπεία με αντί-PD(L)1 ICIs και 4. Ασθενείς με ουδέτερη ή αρνητική βαθμολογία TSE, έλλειψη ενίσχυσης *NECTIN4* και χωρίς μεταλλάξεις/συγχωνεύσεις *FGFR 2/3* αλλά πλούσιο σε στρώμα μοριακό υποτύπο όγκου η βέλτιστη θεραπευτική στρατηγική παραμένει ασαφής. Μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι οι περισσότερες θεραπείες συνδυασμού φαρμάκων (95%) που έχουν εγκριθεί για προχωρημένους καρκίνους εμφάνισαν αθροιστικά αποτελέσματα. Αυτό υποδηλώνει ότι μόνο σε ασθενών με επικαλυπτόμενους βιοδείκτες, μπορεί να ωφεληθούν από συνδυασμένες θεραπείες.

Επομένως, απαιτούνται περισσότερες προοπτικές μελέτες για την ανάπτυξη βιοδεικτών για θεραπεία, ειδικά σε επίπεδο πρώτης γραμμής. Η δυνατότητα θεραπείας με καθοδήγηση βιοδεικτών και για εξατομικευμένη ιατρική σε ασθενείς με προχωρημένο ουροθηλιακό καρκίνωμα είναι εφικτή γεγονός που αμφισβητεί την έννοια μιας στρατηγικής θεραπείας «μία θεραπεία για όλους». Σε κάθε περίπτωση απαιτούνται επιπλέον προοπτικές κλινικές μελέτες για την επιλογή θεραπείας με καθοδήγηση βιοδεικτών και εξαγωγή πραγματικών (Real Data) συμπερασμάτων.

Βιβλιογραφία

1. Loriot, Y. · Matsubara, N. · Park, S.H. Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2023; 389.
2. Balar, A.V. · Castellano, D. · O'Donnell, P.H. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017; 18:1483-1492.
3. Balar, A.V. · Galsky, M.D. · Rosenberg, J.E. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial Lancet. 2017; 389:67-76.
4. Rijnders, M. · Nakauma-González, J.A. · Robbrecht, D.G.J. Gene-expression-based T-cell-to-stroma enrichment (TSE) score predicts response to immune checkpoint inhibitors in urothelial cancer. Nat Commun. 2024; 15:1349.
5. Klümper, N. · Tran, N.K. · Zschäbitz, S. NECTIN4 amplification is frequent in solid tumors and predicts enfortumab vedotin response in metastatic urothelial cancer J Clin Oncol. 2024; 42:2446-2455.
6. Nakauma-González, J.A. · Rijnders, M. · van Riet, J. Comprehensive molecular characterization reveals genomic and transcriptomic subtypes of metastatic urothelial carcinoma. Eur Urol. 2022; 81:331-336.
7. Tagawa, S.T. · Balar, A.V. · Petrylak, D.P. TROPHY-U-01: A phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors J Clin Oncol. 2021; 39:2474-2485.
8. Siefker-Radtke, A.O. · Matsubara, N. · Park, S.H. Erdafitinib versus pembrolizumab in pretreated patients with advanced or metastatic urothelial cancer with select FGFR alterations: cohort 2 of the randomized phase III THOR trial Ann Oncol. 2024; 35:107-117.
9. Hwangbo, H. · Patterson, S.C. · Dai, A. Additivity predicts the efficacy of most approved combination therapies for advanced cancer. Nat Cancer. 2023; 4:1693-1704.