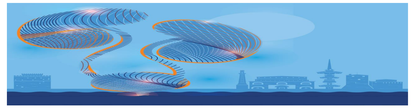
PP125



Ενημερωμένη Μετανάλυση.5ετής Αποτελεσματικότητα και Αποτελέσματα ctDNA ως Βιοδείκτη από την CheckMate 274

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

27ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο 2026

Το μυοδιηθητικό ουροθηλιακό καρκίνωμα (MIUC), συμπεριλαμβανομένου του μυοδιηθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης (MIBC), είναι μια επιθετική κακοήθεια με σημαντικό κίνδυνο υποτροπής και θνησιμότητας ακόμη και μετά από ριζική χειρουργική επέμβαση. Παρά τη θεραπεία που συμφωνεί με τις κατευθυντήριες γραμμές και περιλαμβάνει ριζική κυστεκτομή ή νεφροουρητηρεκτομή, της οποίας συχνά προηγείται νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη (NAC), πάνω από τους μισούς ασθενείς με MIUC αναπτύσσουν απομακρυσμένη υποτροπή, συνήθως εντός 3 ετών από τη χειρουργική επέμβαση. Η CheckMate 274, μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης III, κατέδειξε στατιστικά και κλινικά σημαντικά οφέλη στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο της επιβίωσης χωρίς νόσο (DFS) για την επικουρική νιβολουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο τόσο στον πλήρως τυχαιοποιημένο πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) όσο και στην υποομάδα του υποδοχέα 1 προγραμματισμένου θανάτου όγκου (PD-L1) ≥1% μετά από διάμεση παρακολούθηση 20,9 μηνών μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νιβολουμάμπη και 19,5 μηνών μεταξύ εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο

Η κλινική ανάγκη για τον εντοπισμό ασθενών που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής και για τον εντοπισμό ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν περισσότερο από το nivolumab είναι διαρκείς. Γεγονός που μετατόπισε την έρευνα προς τον ρόλο του κυκλοφορούντος DNA του όγκου (ctDNA) ως μη επεμβατικού βιοδείκτη ελάχιστης υπολειμματικής νόσου, για την πιθανή διαστρωμάτωση ασθενών με υψηλό κίνδυνο υποτροπής και για την καθοδήγηση αποφάσεων επικουρικής θεραπείας.

Αυτή η 5ετής ενημέρωση από το CheckMate 274 αντιπροσωπεύει το πιο ώριμο σύνολο δεδομένων μέχρι σήμερα για την ανοσοενισχυτική nivolumab στο MIUC. Συνολικά 709 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε nivolumab 240 mg είτε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο, χορηγούμενο ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες για έως και 1 έτος ή μέχρι υποτροπής της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή ανάκλησης της συγκατάθεσης. Η τυχαιοποίηση έγινε ανάλογα με το επίπεδο έκφρασης PD-L1 (≥1% έναντι <1% ή απροσδιόριστο), την παθολογική κατάσταση των λεμφαδένων (N+ έναντι N0/x με <10 αφαιρεμένους λεμφαδένες έναντι N0 με ≥10 αφαιρεμένους λεμφαδένες) και την προηγούμενη χρήση NAC ή όχι. Ο πληθυσμός με έκφραση PD-L1 στον όγκο ≥1% αποτελούνταν από 140 ασθενείς στην ομάδα nivolumab και 142 ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η ελάχιστη παρακολούθηση ήταν 59,6 μήνες (διάμεση παρακολούθηση, 43,4 μήνες) μεταξύ όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών και 60,0 μήνες (διάμεση παρακολούθηση, 52,9 μήνες) μεταξύ όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών με έκφραση PD-L1 στον όγκο ≥1%.

Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν 21,9 μήνες (95% ΔΕ 18,8-36,9 μήνες) με το nivolumab και 11,0 μήνες (95% ΔΕ 8,3-16,6 μήνες) με το εικονικό φάρμακο Το ποσοστό των ασθενών που ήταν ζωντανοί και ελεύθεροι νόσου στους 36, 48 και 60 μήνες ήταν 45,1%, 41,2% και 36,4% αντίστοιχα με το nivolumab και 35,3%, 33,0% και 30,9% αντίστοιχα με το εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ασθενών με έκφραση PD-L1 στον όγκο ≥1%, η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν 55,5 μήνες (95% ΔΕ 25,8-66,5 μήνες) με nivolumab και 8,4 μήνες με εικονικό φάρμακο (HR 0,58, 95% ΔΕ 0,42-0,79). Η διάμεση DFS σε ασθενείς με MIBC που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με σισπλατίνη ήταν 19,6 μήνες (95% ΔΕ 15,6-48,2 μήνες) με το nivolumab και 8,3 μήνες (95% ΔΕ 5,6-11,2 μήνες) με το εικονικό φάρμακο (HR 0,63, 95% ΔΕ 0,47-0,84).

Σε ασθενείς με MIBC και χωρίς προηγούμενη σισπλατίνη, η διάμεση DFS ήταν 25,9 μήνες (95% ΔΕ 19,2-55,5 μήνες) με το nivolumab και 13,7 μήνες (95% ΔΕ 8,2-22,1 μήνες) με το εικονικό φάρμακο (HR 0,70, 95% ΔΕ 0,52-0,95). Σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς, η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) ήταν 75,0 μήνες (95% ΔΕ 56,7 μήνες-NE) με nivolumab και 50,1 μήνες (95% ΔΕ 38,0-72,1 μήνες) με εικονικό φάρμακο (HR 0,83, 95% ΔΕ 0,67-1,02). Για πρώτη φορά, αναφέρονται μετα-αναλύσεις που αξιολογούν τη συσχέτιση του ctDNA με τα αποτελέσματα της θεραπείας.

Το ctDNA περιλαμβάνει κατακερματισμένο DNA που προέρχεται από τον όγκο, ανιχνεύσιμο στην κυκλοφορία του αίματος και μπορεί να αντανακλά την παρουσία υποκλινικού υπολειμματικού καρκίνου. Η παρουσία ctDNA μετεγχειρητικά έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση σε διάφορους συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένου του ουροθηλιακού καρκινώματος. Το ctDNA αναλύθηκε σε 133 από τους 709 ασθενείς (18,8% όλων των τυχαιοποιημένων). Το μέγεθος του συνόλου δεδομένων περιορίστηκε από ζητήματα ποιότητας συλλογής δειγμάτων ή προετοιμασίας. Η ελάχιστη παρακολούθηση ήταν 61,3 μήνες (διάμεση παρακολούθηση, 41,8 μήνες) μεταξύ των ασθενών που αξιολογήθηκαν με ctDNA. Συνολικά, το 40,6% των ασθενών που είχαν αναλύσει ctDNA είχαν ανιχνεύσιμο ctDNA (54/133). Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (DFS) σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο ctDNA κατά την έναρξη ήταν 52,1 μήνες (95% ΔΕ 19,4 μήνες-NE) σε σύγκριση με 5,0 μήνες (95% ΔΕ 2,8-6,5 μήνες) σε ασθενείς με ανιχνεύσιμο ctDNA κατά την έναρξη (HR 0,30, 95% ΔΕ 0,18-0,48). Ομοίως, η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο ctDNA κατά την έναρξη ήταν NR (95% ΔΕ 62,0 μήνες-NE) σε σύγκριση με 28,2 μήνες (95% ΔΕ 19,4-36,1 μήνες) σε ασθενείς με ανιχνεύσιμο ctDNA κατά την έναρξη (HR 0,44, 95% ΔΕ 0,25-0,76). Η διάμεση DFS ήταν 7,4 μήνες (95% ΔΕ 2,8-19,2 μήνες) με nivolumab και 2,8 μήνες (95% ΔΕ 2,4-5,0 μήνες) με εικονικό φάρμακο (HR 0,35, 95% ΔΕ 0,18-0,66), ενώ σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο ctDNA, η διάμεση DFS ήταν 91,9 μήνες με nivolumab και 52,2 μήνες με εικονικό φάρμακο,

Σε ασθενείς με ανιχνεύσιμο ctDNA, η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) ήταν 36,2 μήνες (95% ΔΕ 23,0 μήνες-NE) με nivolumab και 19,3 μήνες (95% ΔΕ 8,1-28,2 μήνες) με εικονικό φάρμακο (HR 0,41, 95% ΔΕ 0,20-0,83), ενώ σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο ctDNA, Επιπλέον, στην ομάδα με ανιχνεύσιμο ctDNA, υπήρξε σημαντική και σταθερή βελτίωση με το nivolumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για την επιβίωση ειδική για τη νόσο DSS, επιβίωση μέχρι την πρώτη τοπική ή απομακρυσμένη υποτροπή NUTRFS και DMFS με HRs 0,34 (95% CI 0,15-0,77), 0,31 (95% CI 0,16-0,61) και 0,35 (95% CI 0,16-0,73),

Σε αυτήν την εκτεταμένη παρακολούθηση 5 ετών της δοκιμής φάσης III CheckMate 274, η ανοσοενισχυτική nivolumab επέδειξε σταθερές, κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ελεύθερης νόσου επιβίωσης (DFS) έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με MIUC υψηλού κινδύνου ασθενείς με έκφραση PD-L1 ≥1%.

Στα 5 έτη, ο κίνδυνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (DFS) παρέμεινε σταθερός υποστηρίζοντας τον μακροπρόθεσμο έλεγχο της μικρομεταστατικής νόσου και τη διάρκεια του αποτελέσματος με nivolumab. Οι ασθενείς με ανιχνεύσιμο ctDNA εμφάνισαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, ενώ οι ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο ctDNA ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν διαρκή DFS. Οι ασθενείς χωρίς ανιχνεύσιμο ctDNA είχαν >10 φορές υψηλότερη διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (DFS) σε σύγκριση με τους ασθενείς με ανιχνεύσιμο ctDNA στην μετα-ανάλυση. Επίσης οι ασθενείς με ανιχνεύσιμο ctDNA ωφελήθηκαν από την ανοσοογκολογική θεραπεία, τόσο όσον αφορά την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (DFS) όσο και την συνολική επιβίωση (OS), σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η CheckMate 274, μελέτη ορόσημο Φάσης III, επιβεβαιώνει ότι η επικουρική χορήγηση nivolumab βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση χωρίς νόσο (DFS) σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με μυοδιηθητικό ουροθηλιακό καρκίνωμα (MIUC) μετά από χειρουργική επέμβαση. Καθιέρωσε την επικουρική ανοσοθεραπεία με Nivolumamb μετά από έγκριση από τον FDA (Αύγουστος 2021). Η ανάλυση του ctDNA αυξάνει την ευαισθησία και ειδικότητα για πιο πρώιμη ανίχνευση ασθενών υψηλού κινδύνου υποτροπής. Συμβάλλοντας στην διαστρωμάτωση των ασθενών, στην εξατομίκευση της θεραπείας και στην βελτίωση όλων των δεικτών επιβίωσης. Πάρα τα αυτά απαιτούνται μελέτες σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών για την επικύρωση του ctDNA ως κλινικού βιοδείκτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Esteban-Villarrubia, J. · Torres-Jiménez, J. · Bueno-Bravo, C. Current and future landscape of perioperative treatment for muscle-invasive bladder cancer. Cancers (Basel). 2023; 15(3):566.
2. Renner, A. · Burotto, M. · Valdes, J.M. Neoadjuvant immunotherapy for muscle invasive urothelial bladder carcinoma: will it change current standards? Ther Adv Urol. 2021; 13, 17562872211029779.
3. Gao, X. · Qi, W. · Li, J. Prognostic and predictive role of circulating tumor DNA detection in patients with muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancer Cell Int. 2025; 25(1):75.
4. Manolitsis, I. · Kapriniotis, K. · Katsimperis, S. The use of ctDNA for muscle-invasive bladder cancer before and after radical cystectomy. Expert Rev Anticancer Ther. 2025; 25(7):787-795.
5. Stewart, T.F. · Chalfin, H. · Simon, N. Perioperative use of ctDNA to guide treatment for urothelial carcinoma: the future is now Bladder Cancer. 2024; 10(3):183-198.
6. Bellmunt, J. · Russell, B.M. · Szabados, B. Current and future role of circulating DNA in the diagnosis and management of urothelial carcinoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2025; 45(2), e471912.
7. Natera. IMvigor011 bladder cancer trial achieves positive results, with Signatera™ strongly predicting adjuvant immunotherapy benefit.
8. Clinical Trials. gov. Testing the role of DNA released from tumor cells into the blood in guiding the use of immunotherapy after surgical removal of the bladder, kidney, ureter, and urethra for urothelial cancer treatment.