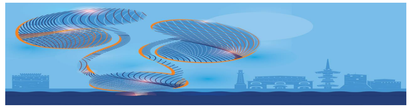
PP112



27ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο 2026

Επικουρική Ανοσοθεραπεία Καθοδηγούμενη από το Κυκλοφορούν DNA του Όγκου (ctDNA) στο Μυοδιηθητικό Καρκίνο της Ουροδόχου Κύστης (MIBC). Αποτελέσματα Μελέτης TOMBOLA

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΠΕΛΑΝΤΗΣ Επιμ.Β, ΝΙΚΗΤΑΚΗΣ ΦΙΛΙΠΠΟΣ Ειδικ., ΜΠΑΜΙΕΛΑΚΗΣ 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 ευθύνεται για περισσότερες από 570.000 νέες περιπτώσεις ετησίως, με 25% να εμφανίζονται ως μυοδιηθητικός καρκίνος της ουροδόχου κύστης (MIBC). Η τυπική θεραπεία των ασθενών που είναι επιλέξιμοι για σισπλατίνη είναι η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία (NAC) ακολουθούμενη από ριζική κυστεκτομή (RC). Παρά ταύτα, σχεδόν οι μισοί υποτροπιάζουν εντός 2 ετών και η τρέχουσα αξιολόγηση κινδύνου δεν εντοπίζει με αξιοπιστία όσους διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο. Η επικουρική ανοσοθεραπεία χορηγείται επί του παρόντος με βάση την παθολογία και την κλινική- απεικονιστική αξιολόγηση μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, με αποτέλεσμα ενδεχομένως υποθεραπεία/υπερθεραπεία.

Η μεταβλητότητα ασθενών θετικοί στο υποδοχέα 1 προγραμματισμένου θανάτου (PD-L1) και η περιορισμένη προγνωστική ακρίβεια της έκφρασης του PD-L1 αυξάνουν αυτόν τον κίνδυνο. Γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη για αξιόπιστους βιοδείκτες για την ανίχνευση ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD), την καθοδήγηση της επικουρικής θεραπείας και την έγκαιρη παρέμβαση. Τέτοιοι βιοδείκτες μπορούν επίσης να υποστηρίξουν την αποκλιμάκωση της θεραπείας σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου, μειώνοντας την τοξικότητα.

Το κυκλοφορούν DNA του όγκου (ctDNA) έχει αναδειχθεί ως ένας πολλά υποσχόμενος ελάχιστα επεμβατικός βιοδείκτης με βάση το αίμα, που επιτρέπει την δυναμική παρακολούθηση του φορτίου του όγκου σε πραγματικό χρόνο. Στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης, το ctDNA έχει επιδείξει χρόνο απόκρισης 3-4 μηνών νωρίτερα σε σχέση με τη συμβατική απεικόνιση. Αναγνωρίζοντας με ακρίβεια ασθενείς με MRD και κατηγοριοποιώντας τους ως προς τον κίνδυνο υποτροπής. Είναι σημαντικό ότι προοπτικές μελέτες αναφέρουν ευαισθησία και ειδικότητα άνω του 90% για την ανίχνευση υποτροπής με βάση το ctDNA.

Η TOMBOLA είναι μια Δανέζικη, πολυκεντρική, ανοιχτή, μελέτη φάσης ΙΙ που αξιολογεί τη διαδοχική εξέταση του κυκλοφορούντος DNA του όγκου (ctDNA) για την καθοδήγηση της μετεγχειρητικής ανοσοθεραπείας. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μοριακή και απεικονιστική πλήρης ανταπόκριση. Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν την επιβίωση χωρίς υποτροπή και τη συνολική επιβίωση.

Σύμφωνα με τη μελέτη192 ασθενείς με MIBC (cT2–4aN0–1M0) μεταξύ 1ης Απριλίου 2020 και 1ης Απριλίου 2024 συμμετείχαν. Ασθενείς χωρίς ανιχνεύσιμο ctDNA υποβλήθηκαν σε απεικονιστική παρακολούθηση. Όσοι παρουσίασαν θετικό ctDNA ή ακτινογραφική υποτροπή εντός 2 ετών μετά από RC παραπέμφθηκαν για συστηματική ανοσοθεραπεία. Η ανοσοθεραπεία (ατεζολιζουμάμπη) χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες για έως και 18 δόσεις. Η απεικόνιση σε ασθενείς με ctDNA πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας κάθε 4 μήνες για τα πρώτα 2 χρόνια και κάθε 6 μήνες για τα επόμενα 3 χρόνια. Ως υποτροπή ορίστηκε η ένδειξη νόσου μέσω απεικονιστικών εξετάσεων. Από αυτούς, 178 ασθενείς υποβλήθηκαν σε NAC ακολουθούμενο από RC. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 34 μήνες. Η παρακολούθηση του ctDNA πραγματοποιήθηκε σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα, εντός 2 ετών μετά την RC, με το 58% (104/178) των ασθενών να γίνονται θετικοί στο ctDNA. Το 63% αυτών με θετικά δείγματα συλλέχθηκαν εντός 4 μηνών μετά την RC. Μόνο το 50% (52/104) των ασθενών με ctDNA θετικό ήταν υψηλού κινδύνου (ypT2 ή υψηλότερος και/ή N+) και μόνο το 24% από αυτούς είχαν PD-L1 θετικό, γεγονός που υποδηλώνει ότι το 76% των ασθενών με ctDNA θετικό δεν θα ήταν επιλέξιμοι για επικουρική ανοσοθεραπεία σύμφωνα με τα ισχύοντα κριτήρια των κατευθυντήριων γραμμών.

Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η παρακολούθηση με ctDNA εντοπίζει ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο υποτροπής πέραν του τυπικού κινδύνου και της επιλογής με βάση το PD-L1. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μοριακή, ακτινογραφική και πλήρης ανοσολογική απόκριση (CR), που ορίζεται ως η κάθαρση του ctDNA και η απουσία ενδείξεων νόσου στην απεικόνιση στο τέλος της ανοσοθεραπείας. Μεταξύ των 96 ασθενών με ctDNA θετικό που ξεκίνησαν θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη, οι 84 ήταν αξιολογήσιμοι για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Από αυτούς τους 84, το 60% (50/84) πέτυχε πλήρη αποκατάσταση. Οι μετρήσεις ctDNA κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας έδειξαν ότι η δυναμική του ctDNA συσχετίστηκε έντονα με την απεικονιστικά επαληθευμένη υποτροπή και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (RFS). Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι η κάθαρση του ctDNA συσχετίστηκε με βελτιωμένο RFS τόσο σε υποομάδες υψηλού κινδύνου (P=0,0005) όσο και σε υποομάδες χαμηλού κινδύνου (P=0,03), υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η ανοσοθεραπεία είναι αποτελεσματική ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα MRD.

Στους 12 μήνες μετά την RC, η RFS ήταν 97% σε ασθενείς με ctDNA αρνητικούς και 76% σε ασθενείς με ctDNA θετικούς. Η συνολική επιβίωση (OS) ενός έτους ήταν 100% για τους ctDNA αρνητικούς και 88% για τους ctDNA θετικούς ασθενείς. Η ευαισθησία του ctDNA για την ανίχνευση κλινικής υποτροπής ήταν 92% και η ειδικότητα 50%. Ο διάμεσος χρόνος από την ανίχνευση ctDNA έως την απεικονιστικά επιβεβαιωμένη υποτροπή ήταν 90 ημέρες. Οι ασθενείς χωρίς ανιχνεύσιμο ctDNA πριν από τη RC παρουσίασαν σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα, με 88% RFS 1 έτους σε σύγκριση με 75% για τους ασθενείς με ctDNA θετικούς πριν από τη RC (P= 0,008). Ομοίως, οι ασθενείς με ctDNA αρνητικούς πριν από τη RC είχαν ανώτερη συνολική επιβίωση (OS) 1 έτους (97%) σε σύγκριση με τους ασθενείς με ctDNA θετικούς πριν από τη RC (84%; P=0,0004). Η δυναμική του ctDNA κατά τη διάρκεια της NAC συσχετίστηκαν σημαντικά με την επίτευξη παθολογικής πλήρους ανταπόκρισης και με απεικονιστικά επαληθευμένη υποτροπή.

Τα ευρήματά υποδηλώνουν ότι η αποκλιμάκωση της θεραπείας με βάση την εξέταση υγρής βιοψίας που βασίζεται στον όγκο είναι ασφαλής σε ασθενείς με ctDNA αρνητικούς, με βάση ποσοστό επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (RFS) 97% στο 1 έτος μετά την RC. Οι ασθενείς με ctDNA θετικό μετά από RC που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη είχαν ποσοστό επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (RFS) 75% στο 1 έτος, ενώ η αποκλιμάκωση με καθοδήγηση ctDNA φαίνεται ασφαλής για ασθενείς με αρνητικό ctDNA.

Η κάθαρση 60% του ctDNA κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας υποστηρίζει το ctDNA ως ευαίσθητο πρώιμο δείκτη του αποτελέσματος της θεραπείας. Η ανοσοθεραπεία μπορεί να καθαρίσει αποτελεσματικά την MRD σε ένα υποσύνολο ασθενών που συνήθως δεν θα πληρούσαν τις προϋποθέσεις για επικουρική θεραπεία σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες που βασίζονται στον κίνδυνο. Από βιολογική άποψη, η εισαγωγή ανοσοθεραπείας σε πρώιμη μοριακή υποτροπή (πολύ χαμηλά επίπεδα ctDNA) μπορεί να εκμεταλλευτεί ένα κρίσιμο παράθυρο θεραπείας όπου το φορτίο του όγκου είναι ελάχιστο και το ανοσοκατασταλτικό μικροπεριβάλλον του όγκου δεν έχει ακόμη πλήρως αναπτυχθεί. Η έγκαιρη αντιμετώπιση της μοριακής υποτροπής μπορεί να εξαλείψει τη μικρομεταστατική νόσο, να αποτρέψει την ανοσολογική διαφυγή και ενδεχομένως να βελτιώσει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.

Η μελέτη TOMBOLA και η εξέταση ctDNA που βασίζεται στον όγκο μπορεί να εντοπίσει ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής και να καθοδηγήσει την εξατομικευμένη μετεγχειρητική διαχείριση στο MIBC. Ενσωματώνοντας την κλιμάκωση και την αποκλιμάκωση που καθοδηγούνται από ctDNA σε ασθενείς τόσο χαμηλού όσο και υψηλού κινδύνου, η TOMBOLA καταδεικνύει τη δυνατότητα προσαρμογής της επικουρικής ανοσοθεραπείας με βάση τη μοριακή υπολειμματική νόσο. Συγκεκριμένα, η μελέτη δείχνει ότι οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου με θετικό ctDNA μπορούν να ωφεληθούν από την έγκαιρη ανοσοθεραπεία, ενώ οι ασθενείς υψηλού κινδύνου με αρνητικό ctDNA μπορούν να αποφύγουν με ασφάλεια την επικουρική θεραπεία χωρίς να διακυβεύονται τα αποτελέσματα. Αυτή η προσέγγιση που βασίζεται σε βιοδείκτες έχει τη δυνατότητα να μειώσει την υπερβολική θεραπεία, να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών και παρέχει συμπληρωματικά στοιχεία από τον πραγματικό κόσμο που υποστηρίζουν στρατηγικές ακριβείας με καθοδήγηση ctDNA για μελλοντική κλινική εφαρμογή. Η επόμενη πρόκληση θα είναι η μεταφορά της καθοδηγούμενης από ctDNA λήψης αποφάσεων από την επικουρική στη νεοεπικουρική θεραπεία.

Βιβλιογραφία.

1. Sung, H. · Ferlay, J. · Siegel, R.L. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71(3):209-249.
2. Witjes, J.A. · Bruins, H.M. · Cathomas, R. European Association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines Eur Urol. 2021; 79(1):82-104.
3. Banchereau, R. · Leng, N. · Zill, O. Molecular determinants of response to PD-L1 blockade across tumor types. Nat Commun. 2021; 12(1):3969.
4. Christensen, E. · Birkenkamp-Demtröder, K. · Sethi, H. Early detection of metastatic relapse and monitoring of therapeutic efficacy by ultra-deep sequencing of plasma cell-free DNA in patients with urothelial bladder carcinoma. J Clin Oncol. 2019; 37:1547-1557.
5. Nordentoft, I. · Lindskrog, S.V. · Birkenkamp-Demtröder, K. Whole-genome mutational analysis for tumor-informed detection of circulating tumor DNA in patients with urothelial carcinoma. Eur Urol. 2024; 86(4):301-311.
6. Lindskrog, S.V. · Birkenkamp-Demtröder, K. · Nordentoft, I. Circulating tumor DNA analysis in advanced urothelial carcinoma: insights from biological analysis and extended clinical follow-up. Clin Cancer Res. 2023; 29(23):4797-4807.
7. Powles, T. · Kann, A.G. · Castellano, D. ctDNA-Guided adjuvant atezolizumab in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med. 2025; 393:2395-2408.
8. Szabados, B. · Kockx, M. · Assaf, Z.J. Final results of neoadjuvant atezolizumab in cisplatin-ineligible patients with muscle-invasive urothelial cancer of the bladder. Eur Urol. 2022; 82(2):212-222.
9. Usset, J. · Rosendahl Huber, A. · Andrianova, M.A. Five latent factors underlie response to immunotherapy Nat Genet. 2024; 56(10):2112-2120.
10. Kumar, A.R. · Devan, A.R. · Nair, B. Harnessing the immune system against cancer: current immunotherapy approaches and therapeutic targets. Mol Biol Rep. 2021; 48(12):8075-8095.
11. L. Dyrskjøt1,K. Birkenkamp-Demtröder I. Nordentoft et al .ctDNA-guided immunotherapy following radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: results from the TOMBOLA trial. ESMO ANNALS OF ONCOLOGY January 14, 2026.