PP124



27ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο 2026

Κάθαρση ctDNA με Νεοεπικουρική Θεραπεία σε Ασθενείς με MIBC μη Επιλέξιμοι για Σισπλατίνη. Αποτελέσματα Κλινικής Μελέτης Φάσης 3 VOLGA

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

Η μελέτη VOLGA είναι μια τυχαιοποιημένη, παγκόσμια μελέτη φάσης 3 που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του συνδυασμού ανοσοθεραπείας durvalumamb και tremelimumab σε συνδυασμό με στοχευμένη θεραπεία enfortumamb vedotin, συζευγμένου αντισώματος-φαρμάκου (ADC) ή αλλιώς χημειοθεραπευτικού ακριβείας (target Nectin-4) για τον μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης (MIBC). Συγκεκριμένα στοχεύει ασθενείς που δεν είναι επιλέξιμοι ή αρνούνται τη χημειοθεραπεία με cisplatin.

Σκοπός είναι να διερευνηθεί εάν ο συνδυασμός durvalumamb (D) + tremelimumab (T) + enfortumab vedotin (EV) ή απλώς D+EV πριν και μετά την ριζική κυστεκτομή είναι αποτελεσματικός και ασφαλείς. Επιπλέον στοχεύει στην κάθαρση και συσχέτιση με την ανταπόκριση και επιβίωση του κυκλοφορούντος DNA όγκου (ctDNA) με νεοεπικουρική θεραπεία durvalumab + tremelimumab + enfortumab vedotin για τον μη επιλέξιμο για σισπλατίνη διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

Η μελέτη VOLGA (NCT04960709) που εξετάζει τη νεοεπικουρική θεραπεία durvalumab + tremelimumab + enfortumab vedotin σε ασθενείς με μη επιλέξιμο για σισπλατίνη διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης (T2-4/N0,1/M0), έχει δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα. Συγκρίνει τρεις ομάδες: έναν τριπλού συνδυασμό (D+T+EV), έναν διπλό συνδυασμό (D+EV) και μια ομάδα ελέγχου (τυπική χειρουργική επέμβαση). Πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση (pCR) παρατηρήθηκε σε 6/17,(35%) ασθενείς και μη μυοδιηθητική (μερική) παθολογική ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 9/17,(53%) ασθενείς. Το προφίλ ασφάλειας ήταν διαχειρίσιμο, με τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία να είναι η κόπωση, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, η δυσγευσία, η ξηροστομία και ο κνησμός.

Οι ασθενείς έλαβαν 3 κύκλους νεοεπικουρικής θεραπείας κάθε 3 εβδομάδες: durvalumab (1500 mg· ημέρα 1 σε κάθε κύκλο) + tremelimumab (75 mg· ημέρα 1 κύκλος 1 και ημέρα 8 κύκλος 2) + enfortumab vedotin (1,25 mg/kg· ημέρες 1 και 8 σε κάθε κύκλο), ακολουθούμενη από ριζική κυστεκτομή, στη συνέχεια 9 κύκλοι επικουρικής durvalumab (κάθε 4 εβδομάδες· ημέρα 1 σε κάθε κύκλο) και tremelimumab (μόνο ημέρα 1, κύκλος 1). Μεταξύ 69 δειγμάτων πλάσματος σε χρονικά σημεία κατά την έναρξη, πριν από τη ριζική κυστεκτομή και μετά τη ριζική κυστεκτομή, τα 66 (96%) πέρασαν με επιτυχία τον έλεγχο ποιότητας επεξεργασίας ctDNA. Το ctDNA λειτουργεί ως δείκτης ανταπόκρισης και ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD) στη μελέτη αυτή.

Από τους 17 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου ασφάλειας, οι 16 είχαν δείγματα πλάσματος κατά την έναρξη με ποσοστό θετικών ctDNA 62,5% (10/16 ασθενείς). Μεταξύ αυτών των ασθενών, 13 υποβλήθηκαν σε ριζική κυστεκτομή και είχαν δείγμα προ-ριζικής κυστεκτομής. Το ποσοστό θετικών σε ctDNA στο προ-ριζική κυστεκτομή ήταν 23% (3/13 ασθενείς) και 7 ασθενείς είχαν κάθαρση ctDNA, η οποία συσχετίστηκε με παθολογική ανταπόκριση. Μεταξύ 6 ασθενών με παθολογική πλήρη ανταπόκριση, κάθαρση ctDNA παρατηρήθηκε σε 5 ασθενείς (71%) και μεταξύ 3 ασθενών σε υποβάθμιση του σταδίου, το ctDNA ήταν αρνητικό. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς συμβάντα στις ομάδες με κάθαρση ctDNA και αρνητικό για ctDNA σε σύγκριση με την ομάδα με θετικό για ctDNA.

Η μελέτη VOLGA είναι από τις πρώτες που χρησιμοποιούν το ctDNA ως δυναμικό δείκτη. Προκαταρκτικά στοιχεία από τη δοκιμή (safety run-in) όπως παρουσιάστηκε στο ESMO 2024 έδειξαν ότι η κάθαρση του κυκλοφορούντος DNA του όγκου (ctDNA) στο αίμα μετά τη θεραπεία σχετίζεται με καλύτερη έκβαση για τους ασθενείς. Ασθενείς που παραμένουν ctDNA-αρνητικοί μετά το χειρουργείο έχουν εξαιρετική πρόγνωση. Ασθενείς που είναι ctDNA-θετικοί θεωρούνται υψηλού κινδύνου για μετάσταση και η μελέτη εξετάζει αν η συνέχιση της ανοσοθεραπείας (adjuvant) μπορεί να τους προστατεύσει.

Από τα έως τώρα δεδομένα προκύπτει ότι η εκκαθάριση του ctDNA (από θετικό σε αρνητικό) συσχετίζεται άμεσα με τη βελτίωση της επιβίωσης χωρίς υποτροπή. Η μελέτη VOLGA αναμένεται να ολοκληρωθεί πλήρως γύρω στο 2028. Η κλινική δοκιμή βρίσκεται σε εξέλιξη και θεωρείται σημαντική προσπάθεια για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών για ασθενείς με μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης που δεν μπορούν να λάβουν συμβατική χημειοθεραπεία. Φιλοδοξεί να αλλάξει το Standard of Care ασθενών υψηλού κινδύνου και χαμηλών επίλογων σε ασθενείς με βελτίωση της ίασης και με μυοδιηθητικό ουροθηλιακό καρκίνο ουροδόχου κύστης.

Βιβλιογραφία.

1. Clinical Trials. gov (NCT04960709): A Study of Durvalumab Plus Tremelimumab and Enfortumab Vedotin, or Durvalumab Plus Enfortumab Vedotin Prior to Radical Cystectomy in Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer (VOLGA).
2. Nature (2021): Christensen E, et al. "Early detection of metastatic relapse and monitoring of therapeutic efficacy by ultra-deep sequencing of plasma cell-free DNA in patients with bladder cancer."
3. JCO (Journal of Clinical Oncology): Powles T, et al. "ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma."
4. EAU Guidelines (European Association of Urology): Guidelines for Muscle-invasive Bladder Cancer, which mentions the role of ADCs (such as Enfortumab Vedotin) and immunotherapy.