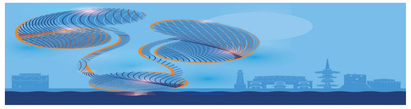
PP111



27ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο 2026

Καινοτόμο Πρώτο Σχήμα Νεοεπικουρικής Ανοσοθεραπείας Πριν και Μετά από Ριζική Κυστεκτομή (RC) σε Ασθενείς με Μυοδιηθητικό Ουροθηλιακό Καρκίνο Ουροδόχου κύστης (MIBC)

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 νεοεπικουρική χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από ριζική κυστεκτομή με λεμφαδενεκτομή της πυέλου είναι η τυπική θεραπεία για ασθενείς με μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης (MIBC) που είναι επιλέξιμοι για σισπλατίνη,(T2-4,N0/1,M0). Το IMFINZI (durvalumab) έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου, ανεγχείρητου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με έκφραση PD-L1 σε ≥ 1% των καρκινικών κυττάρων. Επίσης IMFINZI σε συνδυασμό με ετοποσίδη και καρβοπλατίνη είτε σισπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΕΣ-ΜΚΠ). Επιπλέον έχει έγκριση για τον Καρκίνο των χοληφόρων (BTC),Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HKK) και για τον Καρκίνο του ενδομήτριου.

Στο μυοδιηθητικό ουροθηλιακό καρκίνο της ουροδόχου κύστης (MIBC) έλαβε πρόσφατα έγκριση τον Ιούλιο2025 (EMA) και Μάρτιο 2025 (FDA) βάση των αποτελεσμάτων της μελέτης NIAGARA. Η προσθήκη περιεγχειρητικής ανοσοθεραπείας μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα. Η έκφραση της πρωτεΐνης συνδέτη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-L1) είναι μία προσαρμοζόμενη ανοσολογική ανταπόκριση που βοηθά τους όγκους να αποφεύγουν την ανίχνευση και την εξάλειψη από το ανοσοποιητικό σύστημα.

Ο PD L1 αποκλείει τη λειτουργία και την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων μέσω αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς PD-1 και CD80. Με τη σύνδεση στους υποδοχείς του, ο PD-L1 επηρεάζει αρνητικά την κυτταροτοξική δραστικότητα των Τ-κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό τους και την παραγωγή κυτοκινών. Το durvalumab είναι ένα πλήρως ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G1 κάπα (IgG1κ) που αποκλείει εκλεκτικά την αλληλεπίδραση του PD-L1 με τους PD-1 και CD80. Ο εκλεκτικός αποκλεισμός των αλληλεπιδράσεων PD-L1/PD-1 και PD-L1/CD80 ενισχύει τις αντικαρκινικές ανοσολογικές ανταποκρίσεις και αυξάνει την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων.

Σκοπός είναι να αναφερθούν τα αποτελέσματα της μελέτης (παγκόσμια, ανοιχτή, τυχαιοποιημένη δοκιμή, φάσης 3) NIAGARA, η οποία διεξήχθη για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της περιεγχειρητικής durvalumab σε συνδυασμό με νεοεπικουρική γεμσιταβίνη-σισπλατίνη ακολουθούμενη από ριζική κυστεκτομή, σε σύγκριση με τη νεοεπικουρική γεμσιταβίνη-σισπλατίνη ακολουθούμενη από ριζική κυστεκτομή μόνο, σε ασθενείς με μυοδιηθητικό μη μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης επιλέξιμους για σισπλατίνη και ριζική κυστεκτομή (RC).

Στη μελέτη NIAGARA (NCT03732677) οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν είτε νεοεπικουρική durvalumab (1500 mg IV Q3W) και NAC (σισπλατίνη + γεμσιταβίνη IV Q3W) για 4 κύκλους ακολουθούμενους από RC και στη συνέχεια επικουρική Durvalumab μονοθεραπεία (1500 mg IV Q4W) για 8 κύκλους (ομάδα D), είτε NAC ακολουθούμενο από μόνο RC (ομάδα σύγκρισης). Τα διπλά πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση και η επιβίωση χωρίς συμβάντα (EFS). Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν την επιβίωση χωρίς συμβάντα στους 24 μήνες και την ασφάλεια. Από τον Νοέμβριο του 2018 έως τον Ιούλιο του 2021, συνολικά 1063 ασθενείς από 22 χώρες υποβλήθηκαν σε τυχαιοποίηση, εκ των οποίων 533 καταχωρήθηκαν στην ομάδα durvalumab και 530 στην ομάδα σύγκρισης (NAC). Συνολικά 417 από τους 530 ασθενείς (78,7%) στην ομάδα του durvalumab και 389 από τους 526 ασθενείς (74,0%) στην ομάδα σύγκρισης ολοκλήρωσαν τη νεοεπικουρική θεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ο κύριος λόγος για τη μη ολοκλήρωση της νεοεπικουρικής θεραπείας (στο 15,5% και 15,2% των ασθενών, αντίστοιχα).

Δύο ασθενείς (0,4%) στην ομάδα του durvalumab και 4 ασθενείς (0,8%) στην ομάδα σύγκρισης διέκοψαν τη νεοεπικουρική θεραπεία λόγω εξέλιξης της νόσου. Πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 33,8% (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 29,8-38,0) των ασθενών στην ομάδα durvalumab και στο 25,8%(95%,22,2-29,8) των ασθενών στην ομάδα σύγκρισης (P=0,004).

Μεταξύ όλων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε τυχαιοποίηση, 265 (49,7%) στην ομάδα durvalumab και 215 (40,6%) στην ομάδα σύγκρισης είχαν στάδιο παθολογικού όγκου μικρότερο από Τ2. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης για την επιβίωση χωρίς συμβάντα ήταν 42,3 μήνες (0,03-61,3).Ένα συμβάν εμφανίστηκε σε 187 ασθενείς (35,1%) στην ομάδα του durvalumab και σε 246 ασθενείς (46,4%) στην ομάδα σύγκρισης. Η εκτιμώμενη επιβίωση χωρίς συμβάντα στους 24 μήνες ήταν 67,8% (95%, 63,6-71,7) στην ομάδα του durvalumab και 59,8% (95%, 55,4- 64,0) στην ομάδα σύγκρισης (P<0,001). Η εκτιμώμενη συνολική επιβίωση στους 24 μήνες ήταν 82,2% (95%, 78,7-85,2) στην ομάδα του durvalumab και 75,2% (95%,71,3-78,8) στην ομάδα σύγκρισης (P=0,01). Ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε αιτίας εμφανίστηκαν στο 99,4% των ασθενών στην ομάδα durvalumab και στο 99,8% των ασθενών στην ομάδα σύγκρισης.

Σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 να εμφανίζονται στο 40,6% και 40,9% των ασθενών αντίστοιχα. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία που οδήγησαν σε θάνατο εμφανίστηκαν σε 3 ασθενείς (0,6%) σε κάθε ομάδα. Ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν στη διακοπή της νεοεπικουρικής θεραπείας εμφανίστηκαν στο 14,9% των ασθενών στην ομάδα durvalumab και στο 15,2% των ασθενών στην ομάδα σύγκρισης.

Η περιεγχειρητική durvalumab σε συνδυασμό με νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και ριζική κυστεκτομή βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση χωρίς επεισόδια εξέλιξης κατά 32% και τη συνολική επιβίωση κατά 25% σε σύγκριση με τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με ριζική κυστεκτομή μόνο. Αν και το ποσοστό των ασθενών με παθολογική πλήρη ανταπόκριση δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό στις ομάδες της δοκιμής, η αριθμητική διαφορά μεταξύ των ομάδων υποδηλώνει ότι η προσθήκη durvalumab στη χημειοθεραπεία βελτιώνει την αποτελεσματικότητα στη φάση της νεοεπικουρικής θεραπείας. Το ποσοστό των ασθενών με ανεπιθύμητες ενέργειες που διέκοψαν την θεραπείας κατά τη διάρκεια της νεοεπικουρικής περιόδου ήταν περίπου το ίδιο και στις δύο ομάδες θεραπείας και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της επικουρικής θεραπείας με durvalumab ήταν σπάνιες.

Η περιεγχειρητική durvalumab με νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη, ακολουθούμενη από ριζική κυστεκτομή, παρείχε σημαντικό όφελος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου και όφελος συνολικής επιβίωσης σε ασθενείς με MIBC. Πρόκειται για την πρώτη μελέτη τα αποτελέσματα της οποίας υποστηρίζουν τη χρήση της περιεγχειρητικής (νεοεπικουρικής) ανοσοθεραπείας με νεοεπικουρική χημειοθεραπεία ως νέα θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με MIBC που είναι επιλέξιμοι για σισπλατίνη. Γεγονός που οδήγησε στη λήψη έγκρισης από τον EMA για εφαρμογή στην κλινική πράξη(2025).

Σε κάθε περίπτωση απαιτούνται επιπλέον μελέτες για το μη μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης και για τον υψηλού κινδύνου (High Grade) όπως και για άλλους υποτύπους μη ουροθηλιακού καρκίνου. Επιπλέον βιοδείκτες εκτός από την έκφραση του PD-L1 του όγκου και το κυκλοφορούν DNA του όγκου (ctDNA) πρέπει να μελετηθούν ώστε να διαδραματίσουν ρόλο στην λήψη αποφάσεων θεραπείας στο μέλλον και στην καλύτερη επιλεξιμότητα των ασθενών με σκοπό την μείωση της τοξικότητας από τη θεραπεία.

Βιβλιογραφία.

1. Holzbeierlein J, Bixler BR, Buckley DI, et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/SUO guideline (2017: amended 2020, 2024). J Urol 2024;212:3-10.
2. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al. Bladder cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022;33:244-258.
3. Witjes JA, Bruins HM, Carrión A, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer — limited update. European Association of Urology. April 2024 (https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer).
4. Hu J, Chen J, Ou Z, et al. Neoadjuvant immunotherapy, chemotherapy, and combination therapy in muscle-invasive bladder cancer: a multi-center real-world retrospective study. Cell Rep Med 2022;3:100785-100785.
5. Sarkis J, Vannier E, Mjaess G, et al. Neoadjuvant immunochemotherapy in the treatment of nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. Immunotherapy 2022;14:1407-1417.
6. Cathomas R, Rothschild SI, Hayoz S, et al. Perioperative chemoimmunotherapy with durvalumab for muscle-invasive urothelial carcinoma: primary analysis of the single-arm phase II trial SAKK 06/17. J Clin Oncol 2023;41:5131-5139.
7. Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. Nature 2021;595:432-437.
8. Thomas Powles, James W.F. Catto, Matthew D. Galsky, M.D., Hikmat Al-Ahmadie, Joshua J. Meeks, Toan Quang Vu, Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. Published September 15, 2024 N Engl J Med 2024;391:1773-1786 Vol 391,19