PP107



27ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο 2026

Ο ρόλος του Κυκλοφορούντος DNA(ctDNA) στη Διάγνωση και Αντιμετώπιση του Ουροθηλιακού Καρκίνου

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 αυξανόμενη πολυπλοκότητα του μοριακού προφίλ όγκων έχει βοηθήσει στη σταδιακή μετάβαση της ογκολογικής φροντίδας προς μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση σε διαφορετικούς τύπους όγκων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Υπάρχει εκτεταμένη έρευνα σχετικά με την ενσωμάτωση των υγρών βιοψιών στη διαχείριση. Οι υγρές βιοψίες αναφέρονται γενικά στην απομόνωση τόσο κυτταρικών όσο και μη κυτταρικών συστατικών του όγκου, συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνών και νουκλεϊκών οξέων όπως το mRNA και το κυκλοφορούν ελεύθερο DNA μέσα σε ένα υγρό δείγμα.

Σε αυτήν την ανασκόπηση, εξετάζεται συγκεκριμένα ο ρόλος της ελάχιστα επεμβατικής αλληλούχισης DNA στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Παρόλο που υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση του DNA του όγκου των ούρων (utDNA), θα επικεντρωθούμε στα στοιχεία για τον έλεγχο του κυκλοφορούντος DNA του όγκου (ctDNA) ως βιοδείκτη και προγνωστικού δείκτη.

Η ελάχιστα επεμβατική γονιδιωματική αλληλούχιση του κυκλοφορούντος DNA του όγκου (ctDNA) μπορεί να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας τεχνικές που βασίζονται στον όγκο(αλληλούχιση ιστών για τη δημιουργία ενός ειδικού για τον ασθενή ανιχνευτή που μπορεί να εφαρμοστεί σε δείγματα πλάσματος) ή τεχνικές που δεν βασίζονται στον όγκο (αξιολογούν έναν μεγάλο αριθμό κοινών γονιδιακών αλλοιώσεων). Στη διαχείριση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, το ctDNA έχει τα πιο ισχυρά δεδομένα ως προγνωστικός δείκτης. Ωστόσο, πολυάριθμες μελέτες διερευνούν τις δυνατότητές του ως βιοδείκτη για την καθοδήγηση της νεοεπικουρικής και επικουρικής θεραπείας και ανοσοθεραπείας.

Το DNA χωρίς κύτταρα (cfDNA) αναφέρεται γενικά στο DNA που δεν είναι ενθυλακωμένο μέσα σε ένα υγρό δείγμα. Συνήθως, αυτό αναφέρεται στο DNA που κυκλοφορεί ελεύθερα στο πλάσμα. Τα ελεύθερα επιπλέοντα θραύσματα DNA προέρχονται κυρίως από υγιή ιστό, αλλά σε περιπτώσεις ενεργού κακοήθειας, οι ασθενείς μπορεί να έχουν ανιχνεύσιμο κυκλοφορούν DNA όγκου (ctDNA). Το ctDNA απελευθερώνεται στην κυκλοφορία λόγω του κυτταρικού θανάτου και εάν υπάρχει, αποτελεί ένα μικρό ποσοστό, συχνά 0,01% έως 1%, ανάλογα με το φορτίο του όγκου και το στάδιο του καρκίνου. Ωστόσο, σε ασθενείς με ανιχνεύσιμο ctDNA, η ανανέωση των κυττάρων εντός των όγκων οδηγεί σε σχεδόν σταθερή απελευθέρωση DNA στην κυκλοφορία, παρέχει τη δυνατότητα για πληροφορίες σε πραγματικό χρόνο χωρίς υπερβολικά επεμβατικές παρεμβάσεις.

Η ανίχνευση του ctDNA βασίζεται στην αναγνώριση συγκεκριμένων σωματικών μεταλλάξεων, συμπεριλαμβανομένων σημειακών μεταλλάξεων, παραλλαγών αριθμού αντιγράφων και μικροδορυφορικών αλλοιώσεων, καθώς και επιγενετικών αλλαγών μεθυλίωσης. Όσον αφορά την ανάλυση χρησιμοποιείται η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) (ανίχνευση συγκεκριμένων γνωστών μεταλλάξεων) ή αλληλούχιση επόμενης γενιάς (NGS) (αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος). Η παρουσία DNA στα ούρα και η πιθανή κλινική του χρήση έχουν επίσης αναγνωριστεί από τις αρχές του 2000. Τα ούρα παρέχουν μια πολλά υποσχόμενη πηγή ctDNA σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης, η οποία μπορεί να ληφθεί με εντελώς μη επεμβατικό τρόπο.

Το utDNA μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμο στον καρκίνο του ουροθηλίου του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος, αλλά υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί. Σε ασθενείς με μη μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης (NMIBC), υπάρχουν λιγότερο ισχυρά στοιχεία για τη χρήση του ctDNA, αν και υπάρχει αυξανόμενος όγκος βιβλιογραφίας για την εφαρμογή του. Η εξέλιξη της νόσου σχετίζεται με ανιχνεύσιμο και υψηλότερο ctDNA και utDNA. Η χρήση του ctDNA ως προγνωστικού δείκτη δεδομένου του τυπικά χαμηλού φορτίου κυκλοφορούντος DNA όγκου σε αυτή την εντοπισμένη νοσολογική διαδικασία είναι περιορισμένη. Υπάρχουν πολύ περισσότερα στοιχεία για τη χρήση του utDNA σε αυτό το πλαίσιο. Επί του παρόντος, η ανάλυση ctDNA έχει επιδείξει τη μεγαλύτερη πιθανή διαγνωστική χρησιμότητα και υπόσχεση στο MIBC. Το ctDNA διερευνάται ταυτόχρονα καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου σε ασθενείς με MIBC για να επικυρωθεί μελλοντικά ως βιοδείκτης, προγνωστικός δείκτης και μέσο ανίχνευσης της εξέλιξης σε πρώιμο στάδιο της νόσου.

Ένα ανιχνεύσιμο ctDNA σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο μπορεί να αποτελέσει σημαντικό προγνωστικό δείκτη κατά τη διάρκεια της διαχείρισης και της παρακολούθησης του MIBC και έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με την υποτροπή και την επιβίωση. Οι Christensen et al αξιολόγησαν το ctDNA χρησιμοποιώντας μια πλατφόρμα βασισμένη στον όγκο σε 68 ασθενείς με MIBC πριν από νεοεπικουρική θεραπεία και την παρακολούθησαν καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου. Στην αρχή της θεραπείας, 24 ασθενείς είχαν θετικό ctDNA και 10 από αυτούς (42%) είχαν υποτροπή 12 μήνες μετά τη νεοεπικουρική θεραπεία και την κυστεκτομή.

Σε εκείνους που δεν είχαν θετικό ctDNA πριν από τη θεραπεία (35 ασθενείς), μόνο ένας ασθενής (3%) είχε υποτροπή κατά την περίοδο της μελέτης. Κατά τη διάρκεια της νεοεπικουρικής θεραπείας, η δυναμική του ctDNA σχετίζεται επίσης με τα αποτελέσματα. Στην ομάδα των 68 ασθενών τους, οι Christensen et al διαπίστωσαν ότι η κάθαρση του ctDNA συσχετίστηκε με παθολογική υποβάθμιση του σταδίου που διαπιστώθηκε κατά τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης, γεγονός που υποδηλώνει ότι σε ασθενείς με θετικό ctDNA, το φορτίο του ctDNA με την πάροδο του χρόνου μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την απόκριση. Η ανίχνευση του ctDNA μετά από ριζική κυστεκτομή έχει αποδειχθεί ότι αναγνωρίζει την εξέλιξη της μετάστασης με ευαισθησία 94% και ειδικότητα 98%. Η ανίχνευση ctDNA σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο στη διαχείριση του MIBC γενικά προμηνύει χειρότερη έκβαση.

Επιπλέον, η επακόλουθη ανάπτυξη ctDNA σε έναν ασθενή υπό παρακολούθηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση υποτροπής της νόσου πριν από τη σαφή κλινική ή ακτινογραφική εξέλιξη. Υπάρχει ένας αυξανόμενος όγκος έρευνας που στοχεύει στην προοπτική επικύρωση του ctDNA ως μέσου καθοδήγησης θεραπευτικών αποφάσεων. Αυτές οι μελέτες (IMvigor010, IMvigor011, MODERN, TOMBOLA, AMBASSADOR, KEYNOTE-361, NIAGARA) αναμένεται να αυξήσουν περαιτέρω την κατανόησή μας για την κλιμάκωση και την αποκλιμάκωση της θεραπείας με βάση την κατάσταση του ctDNA. Ο έλεγχος του ctDNA μπορεί να επιτρέψει την ανίχνευση εφαρμόσιμων γονιδιακών αλλοιώσεων, συμπεριλαμβανομένων των μεταλλάξεων *FGFR3* , που μπορεί να επιτρέψουν θεραπεία με αναστολείς FGFR, τόσο κατά τη στιγμή της διάγνωσης όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η χρήση του ctDNA είναι προς το παρόν περιορισμένη στην κλινική πράξη, αλλά υπάρχει αρκετά ισχυρή βιβλιογραφία που καταδεικνύει την αποτελεσματικότητά του ως προγνωστικού δείκτη σε όλο το φάσμα του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Οι τρέχουσες διερευνήσεις στοχεύουν στη χρήση του ctDNA ως βιοδείκτη για να βοηθήσουν στην καθοδήγηση της προσθήκης ή της αποφυγής συγκεκριμένων θεραπειών. Προς το παρόν, αυτό συμβαίνει με τη χρήση ανοσοθεραπευτικών παραγόντων στο πλαίσιο της νέο-επικουρικής αγωγής, αλλά μπορεί να αναμένεται ότι αυτό θα εξελιχθεί με την πάροδο του χρόνου για να βοηθήσει στην καθοδήγηση της λήψης θεραπευτικών αποφάσεων σε διαφορετικές χρονικές στιγμές στο ταξίδι ενός ασθενούς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

Το ctDNA έχει τη δυνατότητα να γίνει αναπόσπαστο μέρος της εξατομικευμένης και βέλτιστης διαχείρισης ασθενών με ουροθηλιακό καρκίνο, ενισχύοντας την έγκαιρη ανίχνευση, εξέλιξη, υποτροπή, μετάσταση της νόσου και βοηθώντας στην καθοδήγηση των νέο-επικουρικών θεραπευτικών αποφάσεων.

Βιβλιογραφία

1. Rose KM, Huelster HL, Meeks JJ, et al: Circulating and urinary tumour DNA in urothelial carcinoma—Upper tract, lower tract and metastatic disease. Nat Rev Urol 20:406-419, 2023
2. Sánchez-Herrero E, Serna-Blasco R, Robado de Lope L, et al: Circulating tumor DNA as a cancer biomarker: An overview of biological features and factors that may impact on ctDNA analysis. Front Oncol 12:943253, 2022
3. Nandagopal L, Sonpavde G: Circulating biomarkers in bladder cancer. Bladder Cancer 2:369-379, 2016
4. Powles T, Catto JWF, Galsky MD, et al: Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. N Engl J Med 391:1773-1786, 2024
5. Kim H, Park KU: Clinical circulating tumor DNA testing for precision oncology. Cancer Res Treat 55:351-366, 2023
6. Cheng F, Su L, Qian C: Circulating tumor DNA: A promising biomarker in the liquid biopsy of cancer. Oncotarget 7:48832-48841, 2016
7. Gerke MB, Jansen CS, Bilen MA: Circulating tumor DNA in genitourinary cancers: Detection, prognostics, and therapeutic implications. Cancers 16:2280, 2024
8. Patel KR, Rais-Bahrami S, Basu A: High sensitivity ctDNA assays in genitourinary malignancies: Current evidence and future directions. Oncologist 29:731-737, 2024
9. Christensen E, Birkenkamp-Demtröder K, Sethi H, et al: 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 37:1547-1557, 2019
10. Ecke TH, Meisl CJ, Schlomm T, et al: BTA stat®, NMP22® BladderChek®, UBC® Rapid Test, and CancerCheck® UBC® rapid VISUAL as urinary marker for bladder cancer: Final results of a German multicenter study. Urol Oncol Semin Orig Investig 41:484.e17-484.e26, 2023
11. Linscott JA, Miyagi H, Murthy PB, et al: From detection to cure—Emerging roles for urinary tumor DNA (utDNA) in bladder cancer. Curr Oncol Rep 26:945-958, 2024
12. Flores Monar GV, Reynolds T, Gordon M, et al: Molecular markers for bladder cancer screening: An insight into bladder cancer and FDA-approved biomarkers. Int J Mol Sci 24:14374, 2023
13. Zhang J, Dai D, Tian J, et al: Circulating tumor DNA analyses predict disease recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer. Front Oncol 11:657483, 2021
14. Stewart TF, Chalfin H, Simon N, et al: Perioperative use of ctDNA to guide treatment for urothelial carcinoma: The future is now. Bladder Cancer 10:183-198, 2024
15. Birkenkamp-Demtröder K, Christensen E, Nordentoft I, et al: Monitoring treatment response and metastatic relapse in advanced bladder cancer by liquid biopsy analysis. Eur Urol 73:535-540, 2018
16. Powles T, Assaf ZJ, Degaonkar V, et al: Updated overall survival by circulating tumor DNA status from the phase 3 IMvigor010 trial: Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma. Eur Urol 85:114-122, 2024
17. Bjerggaard Jensen J, Birkenkamp-Demtröder K, Nordentoft I, et al: 1960O Identification of bladder cancer patients that could benefit from early post-cystectomy immunotherapy based on serial circulating tumour DNA (ctDNA) testing: Preliminary results from the TOMBOLA trial. Ann Oncol 35:S1133, 2024
18. Tolmeijer SH, van Wilpe S, Geerlings MJ, et al: Early on-treatment circulating tumor DNA measurements and response to immune checkpoint inhibitors in advanced urothelial cancer. *Eur Urol Oncol* 7:282-291, 2024
19. Ryan C: FDA Grants 501K Clearance to Bladder EpiCheck for Surveillance in NMIBC. 2023. https://www.onclive.com/view/fda-grants-501k-clearance-to-bladder-epicheck-for-surveillance-in-nmibc.
20. Christensen E, Nordentoft I, Birkenkamp-Demtröder K, et al: Cell-free urine and plasma DNA mutational analysis predicts neoadjuvant chemotherapy response and outcome in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Clin Cancer Res* 29:1582-1591, 2023