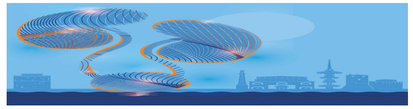
PP98



27ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο 2026

Ανασκόπηση Κλινικών Μελετών Ανοσοθεραπείας για το Μεταστατικό Ουροθηλιακό Καρκίνο (mUC)

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

Ο καρκίνος του ουροθηλίου είναι ανοσοανταποκρινόμενος. Η δραστηριότητα του BCG για το μη διηθητικό CA ουροδόχου κύστης που πρωτοεμφανίστηκε το 1976 αποτελεί την πρώτη ένδειξη. Το πρότυπο θεραπείας ως πρόσφατα ήταν cisplatin, cisplatin+gemcitabine ή MVAC (μεθοτρεξάτη, βινβλαστίνη, δοξορουβικίνη, σισπλατίνη) και στη συνέχεια συντήρηση με anti-PDL1 avelumamb. Για τους ασθενείς που δεν μπορούσαν να λάβουν cisplatin, λάμβαναν καρβοπλατίνη ακολουθούμενη από avelumamb συντήρησης ή enfortumab vedotin (EV) σε συνδυασμό με pembrolizumab. Αυτές ήταν οι τυπικές θεραπείες πρώτης γραμμής.

Αν ο ασθενής δεν ήταν υποψήφιος για χημειοθεραπεία τότε λάμβανε pembrolizumab ως πρώτης γραμμής θεραπεία. Οι επόμενες θεραπείες περιλαμβάναν έναν ICIs για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενός ICI ή αν υπάρχει FGFR2 ή FGFR3 μετάλλαξη από του στόματος αναστολέα erdafitinib. Άλλες επιλογές για ασθενείς που έλαβαν πλατίνα και ICI ήταν EV και Sacituzumab. Επιλογές όψιμης γραμμής περιλαμβάναν ταξάνη ή πεμετρεξίδη.

Σήμερα μετα από ποικιλία σύγχρονων μελετών αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου (ICIs) σε συνδυασμό με pembrolizumab και το συζυγές αντισώματος enfortumab vedotin (EV) (EV-103 και EV-302 KEYNOTE39A) έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατική νόσο. Ως εναλλακτικό σχήμα προτείνεται nivolumamb με γεμσιταβίνη και σισπλατίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής (CheckMate901). Ταυτόχρονα μελετώνται πολλά αλλά ανοσοτροποποιητικά σχήματα και νεότερα σκευάσματα.

Από τον Οκτώβριο 2023 υπάρχει νέο πρότυπο θεραπείας πρώτης γραμμής pembrolizumab και EV. Γεγονός που ανέδειξε μέση συνολική επιβίωση 31,5 μηνών σημαντικά μεγαλύτερη των 16,1 μηνών συνδυασμού χημειοθεραπείας και avelumamb συντήρησης (JAVELIN Bladder 100) Από το Νοέμβριο 2023 τα ICIs είναι εγκεκριμένα από το FDA για θεραπεία πρώτης γραμμής (Pembrolizumab KEYNOTE-052) ή και συντήρηση ως μεμονωμένοι παράγοντες σε μεταστατικό πλαίσιο για ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν οποιαδήποτε χημειοθεραπεία και ως θεραπεία δεύτερης γραμμής (Pembrolizumab, nivolumab, avelumab, atezolizumab, durvalumab KEYNOTE-045, CheckMate 275, JAVELIN solid tumor) Γεγονός που περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο βάση της μελέτης EV-302 και της μελέτης CheckMate 901 (ORR 67,7% έναντι 44,4% με χημειοθεραπεία).

Νέα anti-PD1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4 αντισώματα διερευνώνται σε κλινικές μελέτες όπως Retitanlimab, Sasanlimab, το τελευταίο διερευνάται και για το μη διηθητικό Ca ουροδόχου κύστης (PODIUM-203). Άλλα αντισώματα είναι tislelizumab, rulonilimab, toripalimab και socazolimab. Επίσης υπάρχουν αρκετές μελέτες συνδυασμού σχημάτων για συντήρηση. Όπως Trilaciclib και χημειοθεραπεία που ακολουθείται από συντήρηση με Trilaciclib και avelumamb (PRESERVE 3).

Η μελέτη TROPHY U-01 με zimberelimab και Sacituzumab ως θεραπεία συντήρησης, αξιοσημείωτο είναι ότι στην ίδια μελέτη το Sacituzumab έλαβε έγκριση από την FDA ως μεμονωμένος παράγοντας για ασθενείς που έλαβαν προηγουμένως χημειοθεραπεία με πλατίνα. Βέβαια ακόμη αναμένονται τα αποτελέσματα από όλες αυτές της μελέτες. Μελέτες που συνδυάζουν χημειοθεραπεία και ICIs (KEYNOTE-361 συνδυασμός pembrolizumab και γεμσιταβίνη/πλατίνα, IMvigor130 ατεζολιζουμάμπης και γεμσιταβίνη/πλατίνα, NILE durvalumamb/tremelimumab και χημειοθεραπεία κ.α.)

Επιπλέον μελέτες συνδυάζουν τη χρήση αντισώματος με ICI όπως trastzumab deruxtecan (T-DXd) με nivolumab ή Disitamab vedotin (RC48-ADC) αντίσωμα στο HER2+ που από μόνο του έδειξε δραστηριότητα στο μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο. Σε μελέτες για τη συνδυασμένη δράση αναστολείς κινάσης τυροσίνης (TKI) και ICIs προς το παρόν μόνο το Erdafitinib είναι το μόνο εγκεκριμένο TKI σε μεταστατικό περιβάλλον δεύτερης γραμμής μετά από χημειοθεραπεία και παρουσία FGFR2, FGFR3 μετάλλαξη (BLC2001). Επιπλέον παράγοντες όπως Futibatinib, rogaratinib(FORT-2), derazantinib(FIDES-2) και LOXO-435 δοκιμάστηκαν αλλά τα αποτελέσματα αναμένονται.

Αρκετοί υποδοχείς αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR) και TKI με ICI βρίσκονται υπό δοκιμή όπως cabozantinib, Lenvatinib, sitravatinib, famitinib και XL092.Μέχρι σήμερα κανένα σχήμα δεν έχει ανταπόκριση. Επιπλέον μελέτες με μονοκλωνικά αντισώματα OX40,GITR,α-GAL-9 και διειδικά αντισώματα (BsAbs) συνδεδεμένα με δύο διαφορετικούς στόχους φέρνοντας τα κύτταρα του ανοσοποιητικού κοντά με τα καρκινικά στοχεύοντας τόσο σε ανοσοδείκτες όσο και σε δείκτες όγκου βρίσκονται σε αρχικό στάδιο. Κυτταρική θεραπεία με προϊόντα λεμφοκυττάρων έχουν μελετηθεί αλλά μέχρι σήμερα μόνο το sipuleucel-T για το μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη έχει FDA έγκριση. Τέλος έχουν σχεδιαστεί εμβόλια για να διεγείρουν την ανοσολογική απάντηση CV301 ιός ευλογίας με τροποποιημένη δαμαλίτιδα (MVA) και ενισχυτικό ιό ευλογίας ορνίθων(FPV),IO102-IO103,(NCT-03359239,NCT-03715985, NCT-03628716, NCT-05077709) χωρίς να έχουν αναφερθεί ακόμη αποτελέσματα.

Στο μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο λόγω ότι ανταποκρίνεται στην ανοσοθεραπεία παρατηρείται μεγάλος ενθουσιασμός στη μελέτη και έρευνα. Σήμερα η θεραπεία για το μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο βασίζεται προς το παρόν στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, ICIs, τον αναστολέα FGFR erdafitinib, στο enfortumab vedotin, την Sacituzumab govitecan και δυο ADCs.

Πρόσφατες και συνεχιζόμενες κλινικές μελέτες αναμένεται να οδηγήσουν σε αλλαγή στο πρότυπο θεραπείας του μεταστατικού ουροθηλιακό καρκίνου. Η εφαρμογή τριπλών σχημάτων ίσως να είναι η αποτελεσματικότερη προσέγγιση. Επιτυχία με διειδικά και τριειδικά αντισώματα και η ανάπτυξη εμβολίων μπορεί να αποτελέσουν επαναστατικές θεραπείες στο μέλλον. Ωστόσο πολλά εμπόδια πρέπει να ξεπεραστούν και να αναπτυχθούν κατάλληλοι βιοδείκτες ώστε να επιλέγεται το αποτελεσματικότερο σχήμα και αλληλουχία θεραπειών σε κάθε ασθενή με τη λιγότερη τοξικότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.

1.Ballar A.V., Kamat A.M., Kulkarni G.S., Uchio E.M., Boormans J.L., Roumiguié M., Krieger L.E.M., Singer E.A., Bajorin D.F., Grivas P., et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): An open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2021;22:919–930. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00147-9. - DOI – PubMed 2.Bajorin D.F., Witjes J.A., Gschwend J.E., Schenker M., Valderrama B.P., Tomita Y., Bamias A., Lebret T., Shariat S.F., Park S.H., et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N. Engl. J. Med. 2021;384:2102–2114. doi: 10.1056/NEJMoa2034442. - DOI - PMC - PubMed 3.Powles T., Park S.H., Voog E., Caserta C., Valderrama B.P., Gurney H., Kalofonos H., Radulović S., Demey W., Ullén A., et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N. Engl. J. Med. 2020;383:1218–1230. doi: 10.1056/NEJMoa2002788. - DOI – PubMed. 4.Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., Fradet Y., Lee J.L., Fong L., Vogelzang N.J., Climent M.A., Petrylak D.P., Choueiri T.K., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N. Engl. J. Med. 2017;376:1015–1026. doi: 10.1056/NEJMoa1613683. - DOI - PMC – PubMed. 5.Powles T., Park S.H., Voog E., Caserta C., Pérez-Valderrama B., Gurney H., Loriot Y., Sridhar S.S., Tsuchiya N., Sternberg C.N., et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): Long-term follow-up results from the JAVELIN Bladder 100 trial. J. Clin. Oncol. 2022;40((Suppl. S6)):487. doi: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.487. - DOI - PMC – PubMed. 6.Hoimes C.J., Flaig T.W., Milowsky M.I., Friedlander T.W., Bilen M.A., Gupta S., Srinivas S., Merchan J.R., McKay R.R., Petrylak D.P., et al. Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Advanced Urothelial Cancer. J. Clin. Oncol. 2023;41:22–31. doi: 10.1200/JCO.22.01643. - DOI - PMC – PubMed. 7.Balar A.V., Castellano D.E., Grivas P., Vaughn D.J., Powles T., Vuky J., Fradet Y., Lee J.L., Fong L., Vogelzang N.J., et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: Results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up. Ann. Oncol. 2023;34:289–299. doi: 10.1016/j.annonc.2022.11.012. - DOI – PubMed. 8.Loriot Y., Necchi A., Park S.H., Garcia-Donas J., Huddart R., Burgess E., Fleming M., Rezazadeh A., Mellado B., Varlamov S., et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N. Engl. J. Med. 2019;381:338–348. doi: 10.1056/NEJMoa1817323. - DOI – PubMed. 9.Siefker-Radtke A.O., Matsubara N., Park S.H., Huddart R.A., Burgess E.F., Özgüroğlu M., Valderrama B.P., Laguerre B., Basso U., Triantos S., et al. Erdafitinib versus pembrolizumab in pretreated patients with advanced or metastatic urothelial cancer with select FGFR alterations: Cohort 2 of the randomized phase III THOR trial. Ann. Oncol. 2023 doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.1008. - DOI – PubMed.10.Powles T.B., Perez Valderrama B., Gupta S., Bedke J., Kikuchi E., Hoffman-Censits J., Iyer G., Vulsteke C., Park S.H., Shin S.J., et al. LBA6 EV-302/KEYNOTE-A39: Open-label, randomized phase III study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (la/mUC) Ann. Oncol. 2023;34:S1340. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.106. 11.Rosenberg J.E., McKay R.R., Flaig T.W., Petrylak D.P., Hoimes C.J., Friedlander T.W., Bilen M.A., Srinivas S., Burgess E.F., Merchan J.R., et al. Study EV-103 dose escalation/cohort A: Long-term outcome of enfortumab vedotin + pembrolizumab in first line (1L) cisplatin-ineligible locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC) with nearly 4 years of follow-up. J. Clin. Oncol. 2023;41((Suppl. S16)):4505. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4505. – DOI 12.Rosenberg J., Milowsky M., Ramamurthy C., Mar N., McKay R., Friedlander T., Ferrario C., Bracarda S., George S., Moon H. LBA73 Study EV-103 Cohort K: Antitumor activity of enfortumab vedotin (EV) monotherapy or in combination with pembrolizumab (P) in previously untreated cisplatin-ineligible patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC) Ann. Oncol. 2022;33:S1441. doi: 10.1016/j.annonc.2022.08.079. – DOI 13.Milowsky M.I., O'Donnell P.H., Petrylak D.P., Hoimes C.J., Flaig T.W., Mar N., Moon H.H., McKay R.R., Bilen M.A., Borchiellini D., et al. Enfortumab vedotin (EV) with or without pembrolizumab (P) in patients (pts) who are cisplatin-ineligible with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC): Additional 3-month follow-up on cohort K data. J. Clin. Oncol. 2023;41((Suppl. S16)):4568. doi: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.439. - DOI - PMC – PubMed 14.FDA Approves Updated Indication for Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) for Treatment of Certain Patients with Urothelial Carcinoma (Bladder Cancer) 2021. [(accessed on 10 October 2023)]. Available online: https://www.merck.com/news/fda-approves-updated-indication-for-mercks-ke...15.Cho B.C., Penkov K., Bondarenko I., Kurochkin A., Pikiel J., Ahn H.K., Korozan M.E., Osipov M., Odintsova S., Braiteh F., et al. A phase Ib/II dose expansion study of subcutaneous sasanlimab in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and urothelial carcinoma. ESMO Open. 2023;8:101589. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101589. - DOI - PMC – PubMed 16.Zhang L., Hao B., Geng Z., Geng Q. Toripalimab: The First Domestic Anti-Tumor PD-1 Antibody in China. Front. Immunol. 2021;12:730666. doi: 10.3389/fimmu.2021.730666. - DOI - PMC – PubMed 17.Powles T., Necchi A., Duran I., Loriot Y., Ramamurthy C., Recio-Boiles A., Sweis R.F., Bedke J., Tonelli J., Sierecki M., et al. TROPHU-U-01 cohort 5: Evaluation of maintenance sacituzumab govitecan (SG) plus zimberelimab (ZIM), ZIM, or avelumab in cisplatin-eligible patients (pts) with unresectable or metastatic urothelial cancer (mUC) J. Clin. Oncol. 2023;41((Suppl. S6)):TPS598. doi: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.TPS598. – DOI 18.Bamias A., Galsky M.D., Kikuchi E., Davis I.D., Arranz J.A., Rezazadeh A., Muro X.G.d., Park S.H., Giorgi U.D., Alekseev B., et al. Overall survival (OS) by response to first line (1L) induction treatment with atezolizumab (atezo) + platinum/gemcitabine (plt/gem) vs placebo + plt/gem in patients (pts) with metastatic urothelial carcinoma (mUC): Updated data from the IMvigor130 OS final analysis. J. Clin. Oncol. 2023;41((Suppl. S16)):4503. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4503. – DOI 19.Wang J., Sun Y., Chu Q., Duan J., Wan R., Wang Z., Zhao J., Li H., Guo Y., Chen Y., et al. Abstract CT513: Phase I study of IBI322 (anti-CD47/PD-L1 bispecific antibody) monotherapy therapy in patients with advanced solid tumors in China. Cancer Res. 2022;82:CT513. doi: 10.1158/1538-7445.AM2022-CT513. – DOI 20.Day D., Ganju V., Chung K., Si L., Mao L., Aghmesheh M., Hoyer R., Brewin K., Zeng S., Lu Q., et al. 1028P Preliminary phase I results from a first-in-human study of EMB-02, a PD-1xLAG-3 bispecific antibody, in patients (pts) with advanced solid tumors. Ann. Oncol. 2023;34:S625. doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.2167. – DOI 21.Sonpavde G.P., Maughan B.L., McGregor B.A., Wei X.X., Kilbridge K.L., Lee R.J., Yu E.Y., Schweizer M.T., Montgomery R.B., Cheng H.H., et al. Phase II trial of CV301 vaccine combined with atezolizumab in advanced urothelial carcinoma. Cancer Immunol. Immunother. 2023;72:775–782. doi: 10.1007/s00262-022-03274-6. - DOI - PMC – PubMed 22.Biswas N., Chakrabarti S., Padul V., Jones L.D., Ashili S. Designing neoantigen cancer vaccines, trials, and outcomes. Front. Immunol. 2023;14:1105420. doi: 10.3389/fimmu.2023.1105420. - DOI - PMC – PubMed 23.Necchi A., Todenhöfer T., Deville J.-L., Häckl M., Marszewska M., McKernan P., Saulay M., Engelhardt M., Santis M.D. Efficacy and safety of derazantinib (DZB) in patients with metastatic urothelial carcinoma (mUC) with activating FGFR1/2/3 genetic aberrations (GA): Results from the phase 1b/2 FIDES-02 study. J. Clin. Oncol. 2023;41((Suppl. S6)):501. doi: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.501. – DOI 24.Zhou L., Yang K., Zhang S., Xu H., Yan X., Li S., Li J., Cui C., Chi Z., Si L., et al. Disitamab vedotin, a novel humanized anti-HER2 antibody-drug conjugate (ADC), combined with toripalimab in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: An open-label phase 1b/2 study. J. Clin. Oncol. 2023;41((Suppl. S16)):4566. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4566. – DOI 25.Grivas P., Pouessel D., Park C.H., Barthélémy P., Bupathi M., Petrylak D.P., Agarwal N., Flechon A., Ramamurthy C., Davis N.B., et al. TROPHY-U-01 Cohort 3: Sacituzumab govitecan (SG) in combination with pembrolizumab (Pembro) in patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC) who progressed after platinum (PLT)-based regimens. J. Clin. Oncol. 2022;40((Suppl. S6)):434. doi: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.434. - DOI - PMC - PubMed