

PD-L1 στον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο της ουροδόχου κύστης: ο ρόλος της βιολογικής και μεθοδολογικής ετερογένειας στην περιορισμένη προβλεπτική αξία για την ανταπόκριση στους αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου

PP119

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ ΠΑΝΑΝΕΙΟ

Φίλιππος Νικητάκης, Αναστάσιος Δήμου, Ιωάννης Μπαμεδάκης, Γεώργιος Ροβίθης, Χαράλαμπος Μπελαντής, Δημήτριος Τζωρτζακάκης, Σταύρος Τζουλάκης, Ιωάννης Χαιρέτης
Ουρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου "Βενιζέλειο-Πανάνειο"

Εισαγωγή

Το Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) αποτελεί έναν από τους πλέον μελετημένους προβλεπτικούς βιοδείκτες για την ανταπόκριση στους αναστολείς Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)/PD-L1 στο ουροθηλιακό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης. Παρότι η αυξημένη έκφρασή του σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία, η αξία του ως μεμονωμένου προβλεπτικού βιοδείκτη παραμένει περιορισμένη.[1,2]

Υλικά και Μέθοδοι

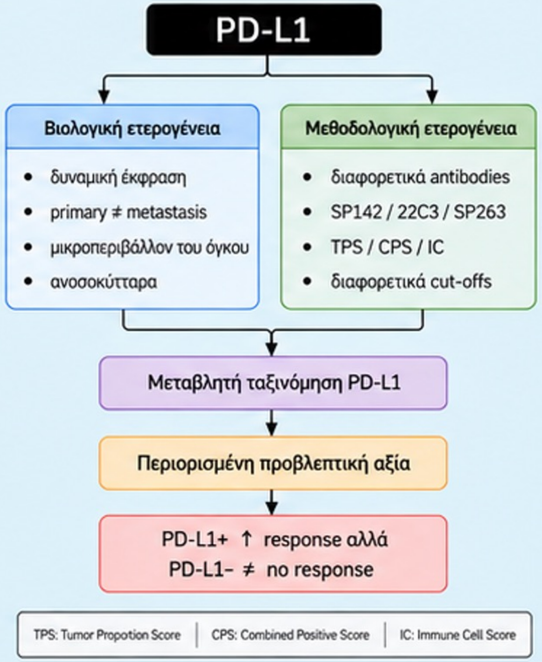
Πραγματοποιήθηκε αφηγηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη βιολογική και μεθοδολογική ετερογένεια του PD-L1 και την επίδρασή τους στην προβλεπτική και διαγνωστική απόδοσή του στο ουροθηλιακό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης.

Αποτελέσματα

Η αυξημένη έκφραση του PD-L1 σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης στους Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs). Μετα-ανάλυση 2,755 ασθενών έδειξε σημαντικά υψηλότερο Objective Response Rate (ORR) στους PD-L1-positive έναντι των PD-L1-negative ασθενών (Odds Ratio [OR] 1,82, 95% Confidence Interval [CI] 1,18–2,77), χωρίς όμως σημαντική συσχέτιση του PD-L1 status με τη 12μηνη συνολική επιβίωση.[1] Σε νεότερη μετα-ανάλυση 14 μελετών και 5.271 ασθενών, οι PD-L1-positive όγκοι εμφάνισαν επίσης υψηλότερη πιθανότητα αντικειμενικής ανταπόκρισης (OR 1,94, 95% CI 1,47–2,56), ενώ παρατηρήθηκαν παράλληλα ανταποκρίσεις και μεταξύ των PD-L1-negative ασθενών, υποδεικνύοντας ότι η απουσία έκφρασης PD-L1 δεν αποκλείει πιθανό θεραπευτικό όφελος από τους ICIs.[2,3]

Η προβλεπτική αξία του PD-L1 περιορίζεται τόσο από τη βιολογική όσο και από τη μεθοδολογική ετερογένεια. Η έκφραση του PD-L1 είναι δυναμική και παρουσιάζει σημαντική χωροχρονική μεταβλητότητα μεταξύ πρωτοπαθών και μεταστατικών εστιών.[4] Παράλληλα, πρόσφατη ανάλυση δειγμάτων της IMvigor130 έδειξε ότι διαφορετικά PD-L1 assays δεν αξιολογούν απλώς διαφορετικά επίπεδα έκφρασης, αλλά μπορούν να αναγνωρίζουν διακριτές ανοσοβιολογικές καταστάσεις του μικροπεριβάλλοντος του όγκου. Ειδικότερα, το SP142 φαίνεται να ανιχνεύει κατά προτίμηση PD-L1-expressing δενδριτικά κύτταρα και να σχετίζεται με αυξημένη διήθηση από δενδριτικά κύτταρα, ενώ οι όγκοι που ήταν θετικοί αποκλειστικά με το 22C3 εμφάνιζαν συχνότερα tumor-cell-dominant έκφραση PD-L1.[5]

Τέλος, η κλινική απόδοση του PD-L1 δεν είναι ομοιογενής μεταξύ των κλινικών δοκιμών. Στην IMvigor211, ακόμη και στον PD-L1-high πληθυσμό (immune cell 2/3 [IC2/3]), το atezolizumab δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης έναντι της χημειοθεραπείας (11,1 έναντι 10,6 μηνών, Hazard Ratio [HR] 0,87, p=0,41), ενώ τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν παρόμοια (23% έναντι 22%).[6] Αντίστοιχα, στην τελική ανάλυση της IMvigor130, η μονοθεραπεία με atezolizumab δεν επέφερε σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης έναντι της πλατινούχου χημειοθεραπείας στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης (15,2 έναντι 13,3 μηνών, HR 0,98).[7]
Τα δεδομένα αυτά, σε συνδυασμό με την καταγεγραμμένη ανταπόκριση PD-L1-negative ασθενών στους ICIs, υπογραμμίζουν τους περιορισμούς του PD-L1 ως αυτόνομου κριτηρίου επιλογής ασθενών.[1–3]



Συμπεράσματα

Το PD-L1 αποτελεί χρήσιμο αλλά μη επαρκή βιοδείκτη για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στους ICIs στο ουροθηλιακό καρκίνωμα.

Η μεθοδολογική ετερογένεια και η βιολογική αστάθεια της έκφρασης περιορίζουν την αξιοπιστία του ως μεμονωμένου δείκτη και υποστηρίζουν την ανάγκη πολυπαραμετρικής προσέγγισης.

Βιβλιογραφία

1. Ghate K, Amir E, Kuksis M, et al. PD-L1 expression and clinical outcomes in patients with advanced urothelial carcinoma treated with checkpoint inhibitors: A meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2019;76:51–56. PMID: 31125908.
2. Maiorano BA, et al. Significance of PD-L1 in metastatic urothelial carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2024;7(3). PMID: 38446479.
3. Huang J, Teng X. Expression of PD-L1 for predicting response to immune checkpoint inhibitors in metastatic urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Curr Oncol. 2020;27(6):e663. PMID: 33380881.
4. Burgess EF, Livasy C, Hartman A, et al. Discordance of high PD-L1 expression in primary and metastatic urothelial carcinoma lesions. Urol Oncol. 2019;37(5):299.e19–299.e25. PMID: 30660491.
5. Galsky MD, et al. Different PD-L1 Assays Reveal Distinct Immunobiology and Clinical Outcomes in Urothelial Cancer. Cancer Immunol Res. 2035;13(4):476–486. PMID: 39853278.
6. Powles T, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10122):748–757. PMID. 29268948.
7. Bamias A, et al. Atezolizumab monotherapy versus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urtohelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis from a randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2024;25(1):46–61. PMID: 38101431.