ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΤΕΖΟΛΙΖΟΥΜΑΜΠΗΣ ΣΕ ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ

Κόκκαλη Στεφανία[1,2], Παναγιώτης Σαράντης[3], Ιωάννα Αναστασίου[4], Μιχαήλ Καραμούζης[5], Σταμάτιος Θεοχάρης[1]

1. Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ Ογκολογική Μονάδα 2. Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο» 3. Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ 4.Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΓΟΝΚ

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ 31ο ΕΣΚΟ
9-12 Απριλίου 2025
Ξενοδοχείο Athenaeum Intercontinental • Αθήνα
www.esko2025.gr
40 ΕΟΠΕ 1985-2025
Φτιάχτε χρόνο για αυτά που αξίζουν

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή Το λειομυοσάρκωμα είναι ένας από τους συχνότερους υπότυπους σαρκωμάτων μαλακών μορίων. Στο μεταστατικό στάδιο, η πρόγνωσή του είναι πτωχή και η θεραπεία του συνίσταται στην παρηγορητική χορήγηση χημειοθεραπειών (ανθρακυκλίνες, τραβεκτεδίνη, γεμσιταμπίνη, δοσεταξέλη, δακαρβαζίνη κλπ) και ο αναστολέας τυροσινικής κινάσης παζοπανίμπη. Οι αναστολείς σημείων ανοσιακού ελέγχου δεν έχουν έγκριση στα σαρκώματα, λόγω περιορισμένων κλινικών δεδομένων προς το παρόν από μικρές μελέτες, οι περισσότερες εκ των οποίων περιλαμβάνουν πολλούς ιστολογικούς τύπους σαρκωμάτων.
Σκοπός Η πειραματική αυτή μελέτη έχει σκοπό την διερεύνηση της δράσης της ατεζολιζουμάμπης, ενός αναστολέας της πρωτεΐνης programmed death-ligand 1 (PD-L1), σε συνδυασμό με τα χρησιμοποιούμενα αντινεοπλασματικά φάρμακα, στο λειομυοσάρκωμα in vitro.
Μέθοδοι Χρησιμοποιήσαμε την κυτταρική σειρά λειομυοσαρκώματος SK-LMS-1 (HTB-88) του εμπορίου, από την οποία δημιουργήσαμε τρισδιάστατες καλλιέργειες. Για τις καλλιέργειες κυττάρων χρησιμοποιήσαμε το ζελατινώδες μείγμα πρωτεϊνών matrigel ως υπόστρωμα προσκόλλησης. Η δράση των παρακάτω φαρμάκων, μόνων ή σε συνδυασμό με την ατεζολιζουμάμπη, εκτιμήθηκε μέσω δοκιμασίας κυτταρικού πολλαπλασιασμού, υπολογίζοντας το ποσοστό των βιώσιμων κυττάρων 24 και 48 ώρες μετά τη χορήγηση αυτών: δοξορουβικίνη, δακαρβαζίνη, τραβεκτεδίνη, γεμσιταμπίνη, παζοπανίμπη, δοξορουβικίνη + δακαρβαζίνη, δοξορουβικίνη + τραβεκτεδίνη, δοξορουβικίνη + γεμσιταμπίνη, δοξορουβικίνη + παζοπανίμπη, γεμσιταμπίνη + τραβεκτεδίνη, γεμσιταμπίνη + παζοπανίμπη.
Αποτελέσματα Η προσθήκη της ατεζολιζουμάμπης στους συνδυασμούς δοξορουβικίνη + δακαρβαζίνη, δοξορουβικίνη + τραβεκτεδίνη μειώνει το ποσοστό των βιώσιμων κυττάρων στις 48 ώρες κατά 15-20%, σε σχέση με τις διπλέτες χημειοθεραπείας. Η προσθήκη ατεζολιζουμάμπης στα υπόλοιπα φάρμακα (μονοθεραπείες και συνδυασμοί) δεν μεταβάλει σημαντικά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Οι συνδυασμοί ατεζολιζουμάμπη + δοξορουβικίνη + δακαρβαζίνη και ατεζολιζουμάμπη + δοξορουβικίνη + τραβεκτεδίνη είναι οι πιο αποτελεσματικοί, οδηγώντας σε ποσοστό βιώσιμων κυττάρων περί του 20% στις 48 ώρες.
Συμπεράσματα Η μελέτη μας παρέχει δεδομένα in vitro υπέρ συνέργειας μεταξύ του αναστολέα ανοσιακού ελέγχου ατεζολιζουμάμπη και συνδυασμών χημειοθεραπείας με βάση την ανθρακυκλίνη που χρησιμοποιούνται στα προχωρημένα λειομυοσαρκώματα. Αξίζει να διερευνηθεί περαιτέρω αυτή η υπόθεση σε προκλινικό και κλινικό επίπεδο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανοσοθεραπεία αποτελεί ένα νέο όπλο στη φαρέτρα έναντι των καρκίνων και έχει δώσει σημαντικά αποτελέσματα ως προς την ανταπόκριση και παράταση της επιβίωσης σε ποικίλους όγκους. Η ατεζολιζουμάμπη είναι ένας αναστολέας του PD-L1, ο οποίος έχει ένδειξη στον προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, καρκίνο του πνεύμονα, τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού και στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

Τα σαρκώματα μαλακών μορίων αποτελούν μία ετερογενή ομάδα σπάνιων νοσημάτων. Το λειομυοσάρκωμα είναι ένας από τους συχνότερους υποτύπους, το οποίο αντιμετωπίζεται με διάφορες χημειοθεραπείες στο προχωρημένο στάδιο. Οι αναστολείς σημείων ανοσιακού ελέγχου (immune checkpoint inhibitors) δεν έχουν έγκριση στα σαρκώματα, με εξαίρεση την ατεζολιζουμάμπη που έχει έγκριση από τον FDA στο κυψελιδικό σάρκωμα μαλακών μορίων[1]. Οι αρχικές κλινικές μελέτες ανοσοθεραπείας στα σαρκώματα, με αναστολείς PD-1 ή PD-L1 ως μονοθεραπεία[2] ή σε συνδυασμούς (με αναστολείς τυροσινικής κινάσης[3], χημειοθεραπεία[4] ή άλλο φάρμακο ανοσοθεραπείας[5]), συμπεριέλαβαν πολλούς ιστολογικούς τύπους και δεν ήταν ιδιαίτερα επιτυχημένες. Ωστόσο, φάνηκε ότι σε κάποιους ιστοτύπους η ανοσοθεραπεία είναι αποτελεσματική και έτσι οι νέες μελέτες επικεντρώνονται σε συγκεκριμένους υποτύπους σαρκωμάτων.

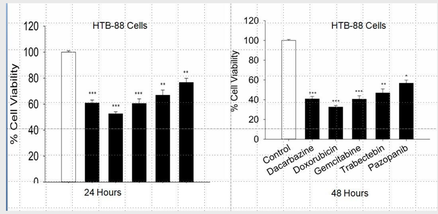
ΜΕΘΟΔΟΙ

Διερευνήσαμε τη δράση της ατεζολιζουμάμπης, μόνης ή σε συνδυασμό με άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα, στο λειομυοσάρκωμα. Χρησιμοποιήσαμε την κυτταρική σειρά SK-LMS-1 (HTB-88) του εμπορίου, από την οποία δημιουργήσαμε τρισδιάστατες καλλιέργειες, με το ζελατινώδες μείγμα πρωτεϊνών matrigel ως υπόστρωμα προσκόλλησης. Η δράση των παρακάτω φαρμάκων, μόνων ή σε συνδυασμό με την ατεζολιζουμάμπη, εκτιμήθηκε μέσω δοκιμασίας κυτταρικού πολλαπλασιασμού, υπολογίζοντας το ποσοστό των βιώσιμων κυττάρων στις 24 και 48 ώρες: δοξορουβικίνη, δακαρβαζίνη, τραβεκτεδίνη, γεμσιταμπίνη, παζοπανίμπη, δοξορουβικίνη + δακαρβαζίνη, δοξορουβικίνη + τραβεκτεδίνη, δοξορουβικίνη + γεμσιταμπίνη, δοξορουβικίνη + παζοπανίμπη, γεμσιταμπίνη + τραβεκτεδίνη, γεμσιταμπίνη + παζοπανίμπη.

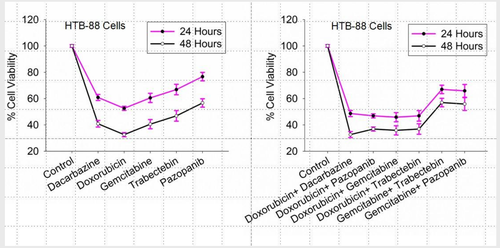
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μεταξύ των μονοθεραπειών αντινεοπλασματικών φαρμάκων, η δοξορουβικίνη φαίνεται να είναι η πιο αποτελεσματική στις κυτταρικές καλλιέργειες λειομυοσαρκώματος, ακολουθούμενη από τη δακαρβαζίνη και γεμσιταμπίνη (ισοδύναμες), την τραβεκτεδίνη και τέλος την παζοπανίμπη (εικόνα 1).

Από τις διπλέτες χημειοθεραπείας, ο συνδυασμός δοξορουβικίνη + δακαρβαζίνη φαίνεται να είναι ο πιο δραστικός στις 48 ώρες, ακολουθούμενος από τους συνδυασμούς δοξορουβικίνη + γεμσιταμπίνη, δοξορουβικίνη + τραβεκτεδίνη, δοξορουβικίνη + παζοπανίμπη, γεμσιταμπίνη + παζοπανίμπη και γεμσιταμπίνη + τραβεκτεδίνη (εικόνες 2,3).



Εικόνα 1. Βιωσιμότητα κυττάρων HTB-88 24 και 48 ώρες μετά τη χορήγηση διαφόρων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (μονοθεραπείες)

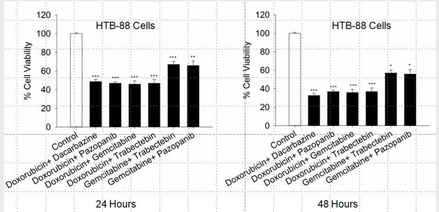


Εικόνα 3. Βιωσιμότητα κυττάρων HTB-88 24 και 48 ώρες μετά τη χορήγηση διαφόρων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (μονοθεραπείες και συνδυασμοί 2 φαρμάκων).

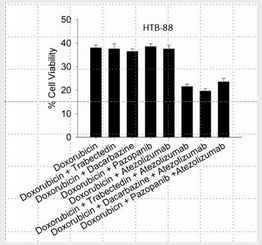
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η προσθήκη ατεζολιζουμάμπης στις μονοθεραπείες χημειοθεραπευτικών φαρμάκων δεν μεταβάλει σημαντικά την βιωσιμότητα των κυττάρων.

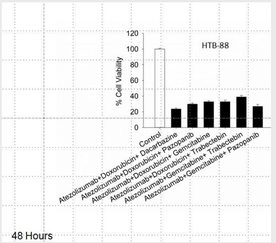
Η προσθήκη της ατεζολιζουμάμπης στους συνδυασμούς με βάση τη δοξορουβικίνη (δοξορουβικίνη + δακαρβαζίνη, δοξορουβικίνη + τραβεκτεδίνη, δοξορουβικίνη + παζοπανίμπη) μειώνει το ποσοστό των βιώσιμων κυττάρων στις 48 ώρες κατά 15% περίπου, σε σχέση με τις διπλέτες χημειοθεραπείας μόνες τους (εικόνες 4,5). Οι συνδυασμοί ατεζολιζουμάμπη + δοξορουβικίνη + δακαρβαζίνη και ατεζολιζουμάμπη + δοξορουβικίνη + τραβεκτεδίνη είναι οι πιο αποτελεσματικοί, οδηγώντας σε ποσοστό βιώσιμων κυττάρων περί του 20% στις 48 ώρες.



Εικόνα 2. Βιωσιμότητα κυττάρων HTB-88 24 και 48 ώρες μετά τη χορήγηση συνδυασμών 2 χημειοθεραπευτικών φαρμάκων.



Εικόνα 4. Βιωσιμότητα κυττάρων HTB-88 48 ώρες μετά τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων + ατεζολιζουμάμπης.



Εικόνα 5. Βιωσιμότητα κυττάρων HTB-88 48 ώρες μετά τη χορήγηση των επικρατέστερων συνδυασμών ατεζολιζουμάμπης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χημειοθεραπεία με βάση την ανθρακυκλίνη αποτελεί την βασική συστηματική θεραπεία για το λειομυοσάρκωμα. Στο μεταστατικό στάδιο χρησιμοποιούταν ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τον αλκυλιωτικό παράγοντα δακαρβαζίνη, μέχρι που πρόσφατα αναδείχθηκε όφελος στην ολική επιβίωση των ασθενών από το συνδυασμό με τον αντινεοπλασματικό παράγοντα θαλάσσιας προέλευσης τραβεκτεδίνη.

Διάφοροι συνδυασμοί ανοσοθεραπείας με χημειοθεραπεία έχουν δοκιμαστεί τα τελευταία χρόνια σε μικρές μελέτες φάσης 2 σε σαρκώματα μαλακών μορίων, όπως πεμπρολιζουμάμπη + δοξορουβικίνη, ντουρβαλουμάμπη + τραβεκτεδίνη κ.α. Ο συνδυασμός του αναστολέα PD-1 νιβολουμάμπη με τη διπλέτα χημειοθεραπείας δοξορουβικίνη + δακαρβαζίνη μελετήθηκε πρόσφατα ως αρχική θεραπεία σε μεταστατικά λειομυοσαρκώματα από την Ισπανική Ομάδα Σαρκωμάτων σε κλινική δοκιμή φάσης Ι, η οποία ανέδειξε ασφάλεια του συνδυασμού και ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη μας παρέχει δεδομένα in vitro υπέρ συνέργειας μεταξύ του αναστολέα PD-L1 ατεζολιζουμάμπη και συνδυασμών χημειοθεραπείας με βάση την ανθρακυκλίνη που χρησιμοποιούνται στα προχωρημένα λειομυοσαρκώματα. Οι σημαντικότεροι τέτοιοι συνδυασμοί είναι ατεζολιζουμάμπη + δοξορουβικίνη + δακαρβαζίνη και ατεζολιζουμάμπη + δοξορουβικίνη + τραβεκτεδίνη και αξίζει να διερευνηθούν περαιτέρω σε προκλινικό και κλινικό επίπεδο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chen et al. Atezolizumab for Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma. N Engl J Med. 2023.
2. Ben-Ami et al. Immunotherapy with single agent nivolumab for advanced leiomyosarcoma of the uterus: Results of a phase 2 study. Cancer. 2017.
3. Wilky et al. Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcomas including alveolar soft-part sarcoma: a single-centre, single-arm, phase 2 trial.Lancet Oncol. 2019.
4. Pollack SM et al. Assessment of Doxorubicin and Pembrolizumab in Patients With Advanced Anthracycline-Naive Sarcoma: A Phase 1/2 Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020.
5. Somaiah et al. Durvalumab plus tremelimumab in advanced or metastatic soft tissue and bone sarcomas: a single-centre phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022.