

Νικολαΐδη Α.¹, Παπαδοπούλου Ε.², Χαϊδόπουλος Δ.³, Λιόντος Μ.⁴, Φούντζηλα Ε.^{5,6}, Τσαούσης Γ.², Γούλα Κ.⁷, Τσολάκη Ε.⁸, Χριστοπούλου Α.⁹, Μπίνας Ι,¹⁰ Σταματοπούλου Σ.¹¹, Κουμαριανού Α.¹², Καραγεωργοπούλου Σ.¹³, Γούσσια Α.¹⁴, Ψυρρή Α.¹⁵, Παπαδημητρίου Χ.¹⁶, Γκόγκα Ε.¹⁷

1. Ογκολογική Κλινική, ΜΗΤΕΡΑ, 2. Genekor Medical SA, 3. Α' Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική, Γ.Ν.Α "Αλεξάνδρα", 4.Θεραπευτική Κλινική, Γ.Ν.Α "Αλεξάνδρα", 5. Ογκολογική Κλινική, "Άγιος Λουκάς", 6.Γερμανικό Ογκολογικό Κέντρο, Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου, 7.Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Γ.Ν.Α "Αλεξάνδρα", 8. Εργαστήριο Μοριακής Ογκολογίας, ΕΛΙΕΚ, 10. Β' Ογκολογική Κλινική, Μετροπόλιταν, 11. Ογκολογική Μονάδα, ΠΝΠ "Άγιος Ανδρέας", 12.Αιματολογική-Ογκολογική Μονάδα, Δ' Παθολογική Κλινική ΠΓΝ "Αττικών", 13. Γ'Ογκολογική Κλινική, ΙΑΣΩ, 14.Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Π.Γ.Ν Ιωαννίνων, 15.Τομέας Παθολογικής Ογκολογίας, Παθολογική Κλινική Π.Γ.Ν "Αττικών", 16. Ογκολογική Μονάδα, Αρεταίειο Νοσοκομείο, 17. Α΄ Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία (NACT) ακολουθούμενη από ενδιάμεση κυτταρομείωση (IDS) και η επικουρική χημειοθεραπεία μετά από πρωτογενή κυτταρομείωση (PDS είναι οι δύο θεραπευτικές επιλογές για τις γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών. Παραμένει αναπάντητο ερώτημα αν και σε ποιο βαθμό η NACT επηρεάζει το μοριακό προφίλ του όγκου. Οι αλλαγές στο μοριακό προφίλ του όγκου ενδέχεται να τροποποιούν το βαθμό ανταπόκρισης στους PARP αναστολείς.

ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

είναι να διερευνηθεί αν η προεγχειρητική χημειοθεραπεία (NACT) επηρεάζει το γενωμικό προφίλ του όγκου, όπως την κατάσταση HRD, τις γονιδιακές μεταλλάξεις, το φορτίο μεταλλάξεων του όγκου καθώς και την πυκνότητα των διηθητικών λεμφοκυττάρων (στρωματικών και ενδοογκικών) TILs.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς άνω των 18 ετών με υψηλού βαθμού κακοηθείας επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών σταδίου III ή IV κατά FIGO, που υποβλήθηκαν σε NACT σε ογκολογικά τμήματα της ελληνικής επικράτειας, μέλη της Ελληνικής Συνεργατικής Ογκολογικής Ομάδας (HeCOG). Η θεραπεία χορηγήθηκε σύμφωνα με την εκτίμηση του θεράποντος ιατρού και με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες καλής κλινικής πρακτικής. Οι ασθενείς καταγράφηκαν στην ειδικά σχεδιασμένη βάση δεδομένων της HeCOG, και όλα τα κλινικά δεδομένα ελήφθησαν από αυτή τη βάση. Όλοι οι ζώντες ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη παρείχαν έγγραφη συγκατάθεση για τη χρήση των κλινικών δεδομένων τους αλλά και του βιολογικού τους υλικού για ερευνητικούς σκοπούς. Ελήφθη απαλλαγή από την έγγραφη συγκατάθεση για τη χρήση βιολογικού υλικού και των ψευδο-ανωνυμοποιημένων δεδομένων από αποθανόντες ασθενείς. Η μελέτη διεξήχθη από το 2019 έως το 2024, σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι, και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (πρωτόκολλο κωδικός 403, 9 Φεβρουαρίου 2018) για μελέτες που περιλαμβάνουν ανθρώπους. Παράλληλα η διενέργεια της παρούσας διδακτορικής διατριβής έχει λάβει και την έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής και Δεοντολογίας του ΕΚΠΑ με την υπ. Αρ. Πρωτ.256/27.02.2020 απόφαση της.

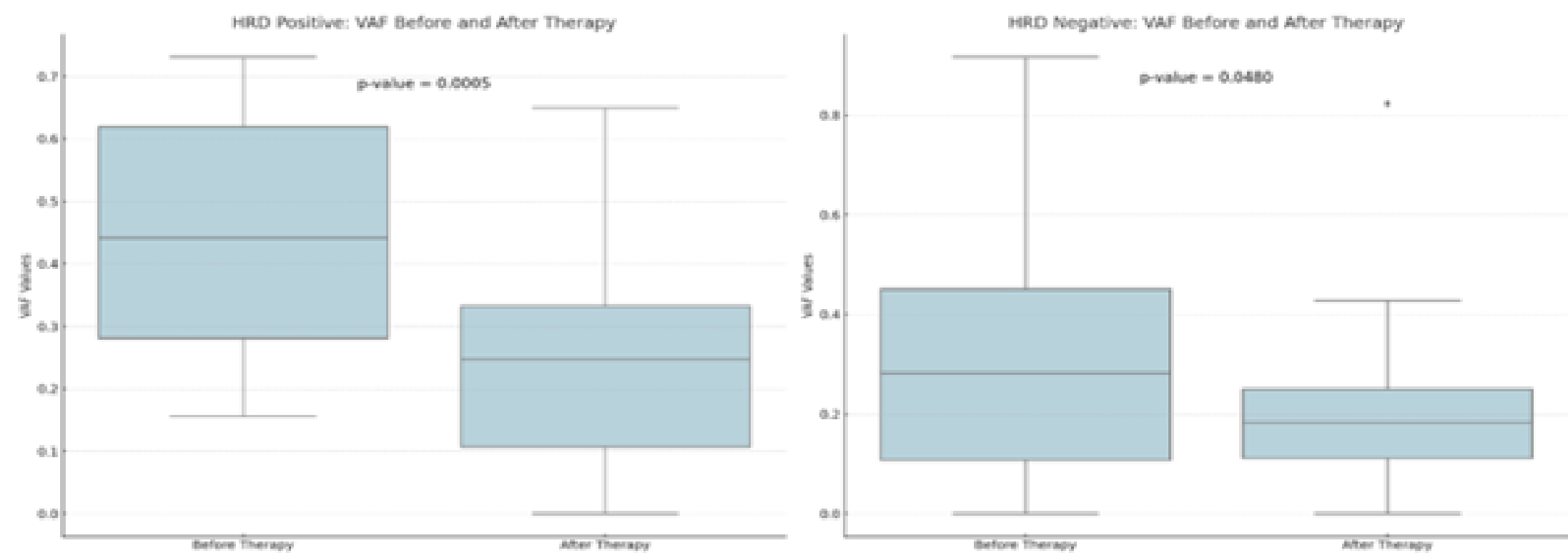
Συνολικά, συλλέχθηκαν 72 ζεύγη δειγμάτων ιστού FFPE από 36 ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών , δύο δείγματα από κάθε ασθενή ένα πριν και ένα μετά τη ολοκλήρωση της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας (NACT).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

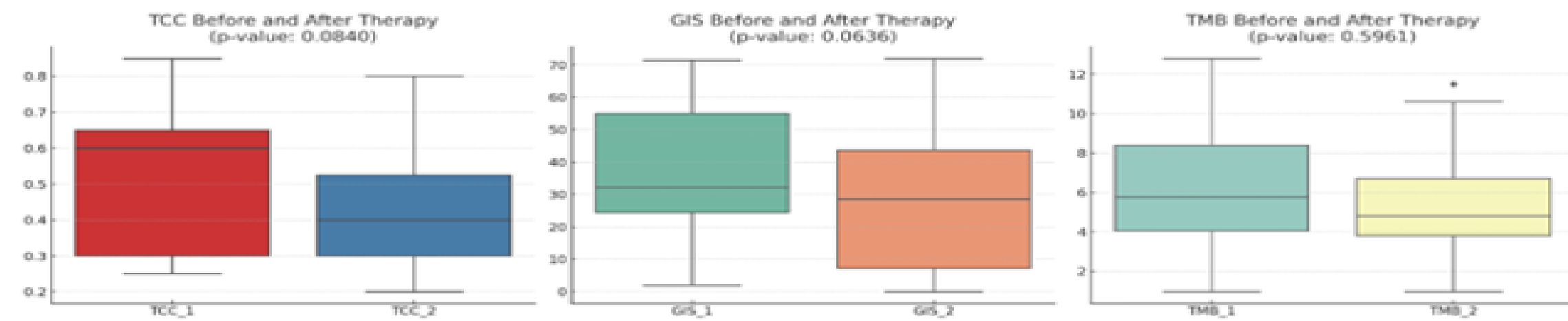
Συνολικά, συλλέχθηκαν όγκοι από 36 ασθενείς και αξιολογήθηκε το μοριακό προφίλ σε 20 ζεύγη δειγμάτων όγκου. Δεν διαπιστώθηκε τροποποίηση του αποτελέσματος του HRD στα εξεταζόμενα δείγματα πριν και μετά τη NACT. Οι τιμές **VAF** (variant allele frequency- συχνότητα αλληλομόρφου) που ανιχνεύθηκαν μέσω της CGP παρουσίασαν πιο έντονη διαφορά και μειώθηκαν σημαντικά στα δείγματα μετά τη θεραπεία (p-τιμή=0,0015). Η ύπαρξη σωματικών μεταλλάξεων BRCA1/2 παρέμεινε ίδια, ανεξάρτητα από τη χορήγηση της θεραπείας. Τα δείγματα όγκων προ-NACT έτειναν να εμφανίζουν χαμηλότερο ποσοστό ενδοογκικών TILs σε σύγκριση με τα δείγματα μετά τη NACT (p = 0.004). Διαφορές στο προφίλ των μεταλλάξεων μεταξύ των δειγμάτων πριν και μετά τη θεραπεία παρατηρήθηκαν στο 33,33% (6/18) των περιπτώσεων. Η μέση περιεκτικότητα σε καρκινικά κύτταρα (TCC) (p-value: 0.0840) και η μέση βαθμολογία γονιδιωματικής αστάθειας (GIS) (p-value: 0.0636) μειώθηκαν ελαφρώς αριθμητικά μετά τη θεραπεία. Παρατηρήθηκε μια μέτρια αντίστροφη σχέση μεταξύ του προ-NACT TMB και του σκορ απόκρισης (CRS) στη χημειοθεραπεία (p-value: 0.038), υποδεικνύοντας ότι αυτή η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική.

Table 1. Patients' clinical characteristics.

Characteristics	No. of Patients 20
Age at diagnosis (years) Median (range)	59.9 (39.78)
Initial FIGO stage Stage III Stage IV	19 1
Histology High grade serous Other	20 0
Chemotherapy response score CRS1 CRS2 CRS3	9 8 3
At initial diagnosis Cytology Biopsy	1 19



Εικόνα 4. Σύγκριση της κατανομής των τιμών του VAF στους **HRd** και **HRp** ασθενείς πριν και μετά τη θεραπεία. Διαφαίνεται μεγαλύτερη μείωση των τιμών του VAF στους **HRd** ασθενείς μετά τη θεραπεία.



Εικόνα 1. Σύγκριση του TCC, GIS και TMB πριν και μετά τη θεραπεία σε 20 ασθενείς. Η μέση τιμή TCC μειώθηκε ελαφρά μετά τη θεραπεία, υποδεικνύοντας μία τάση μείωσης του αριθμού των καρκινικών κυττάρων. Η μέση τιμή GIS έδειξε επίσης μείωση μετά τη θεραπεία υποδηλώνοντας μία τάση προς τη **γονιδιωματική** σταθερότητα. Η μέση τιμή TMB παρουσίασε ελαφρά μείωση , αλλά αυτή η αλλαγή δεν ήταν τόσο έντονη όσο οι άλλες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Με αυτή τη μελέτη διαπιστώσαμε ότι υπό την επίδραση της NACT, οι σωματικές μεταλλάξεις BRCA1/2 και η έκφραση HRD παρέμειναν σταθερές, αλλά παρατηρήθηκε αύξηση στην αναλογία των ενδοογκικών TILs μετά τη NACT και αλλαγές στο προφίλ μεταλλάξεων του όγκου.

Με Χορηγία της
ΕΟΠΕ

Βιβλιογραφία

- Nikolaïdi A, Fountzilas E, Fostira F, Psyrri A, Gogas H, Papadimitriou C. Neoadjuvant treatment in ovarian cancer: New perspectives, new challenges. Front Oncol. 2022 Jul 26;12:820128. doi: 10.3389/fonc.2022.820128. PMID: 35957909; PMCID: PMC9360510.
- Patel, J.N.; Braicu, I.; Timms, K.M.; Solimeno, C.; Tshiaba, P.; Reid, J.; Lanchbury, J.S.; Darb-Esfahani, S.; Ganapathi, M.K.; Sehoul, J.; et al. Characterisation of homologous recombination deficiency in paired primary and recurrent high-grade serous ovarian cancer. Br. J. Cancer 2018, 119, 1060–1066.
- Javellana, M.; Eckert, M.A.; Heide, J.; Zawieracz, K.; Weigert, M.; Ashley, S.; Stock, E.; Chapel, D.; Huang, L.; Yamada, S.D.; et al. Neoadjuvant Chemotherapy Induces Genomic and Transcriptomic Changes in Ovarian Cancer. Cancer Res. 2022, 82, 169–176.
- Marchocki, Z.; Tone, A.; Virtanen, C.; de Borja, R.; Clarke, B.; Brown, T.; May, T. Impact of neoadjuvant chemotherapy on somatic mutation status in high-grade serous ovarian carcinoma. J. Ovarian Res. 2022, 15, 50.
- Manek, S. The histological value of chemotherapy response score in advanced ovarian cancer—Histopathological challenges. Gynecol. Pelvic Med. 2022, 6, 6.
- Michaan, N.; Chong, W.Y.; Han, N.Y.; Lim, M.C.; Park, S.Y. Prognostic Value of Pathologic Chemotherapy Response Score in Patients with Ovarian Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. Int. J. Gynecol. Cancer 2018, 28, 1676–1682.
- Morand, S.; Devanaboyina, M.; Staats, H.; Stanbery, L.; Nemunaitis, J. Ovarian Cancer Immunotherapy and Personalized Medicine. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 6532.
- Zhang, W.; Lin, X.; Yin, R.; Liao, X.; Li, Q. Homologous recombination deficiency score decreased after neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer patient: A case report. Gynecol. Pelvic Med. 2023, 6, 32.
- Lodewijk, I.; Bernardini, A.; Suárez-Cabrera, C.; Bernal, E.; Sánchez, R.; García, J.L.; Rojas, K.; Morales, L.; Wang, S.; Han, X.; et al. Genomic landscape and immune-related gene expression profiling of epithelial ovarian cancer after neoadjuvant chemotherapy. NPJ Precis. Oncol. 2022, 6, 7.