

EDITORIAL

Budúcnosť chemoterapie nádorových ochorení z pohľadu testovania liekovej rezistencie na bunkových kultúrach.

MIROSSAY L., MOJŽIŠ J.
ÚSTAV FARMAKOLOGIE, LEKÁRSKA FAKULTA
UNIVERZITY P. J. ŠAFÁRIKA, KOŠICE, SLOVENSKO

Nové technológie a rýchle narastajúce znalosti o molekulárnej podstate malígnych ochorení poskytujú dôležité možnosti pre budúcnosť chemoterapie. Onkológia dnes lieči širokú škálu geneticky odlišných jedincov podobnými liečebnými protokolmi, ktoré nie sú rovnako účinné pre všetkých pacientov. Naviac v čase, keď nádorová bunka získava metastatický fenotyp, získava aj mnoho genetických zmien, ktoré ju robia rezistentnou na protinádorové lieky. Pochopenie základov malígnych ochorení a mechanizmov rezistencie na molekulárnej úrovni umožní oveľa efektívnejšiu liečbu rakoviny. Preto dnes hovoríme v tejto súvislosti o individualizácii terapie malígnych ochorení.

Najsľubnejším prístupom k individualizácii terapie sa v súčasnosti javí testovanie liekovej rezistencie na bunkových kultúrach (TLRBK). Tento postup na bunkách ľudských nádorov je laboratórnym testom, ktorý sa realizuje na čerstvých vzorkách tkaniva alebo populáciách leukemických buniek. Postup sa skladá z nasledujúcich krokov: i) izolácia nádorových buniek zo vzoriek, ii) vystavenie nádorových buniek pôsobeniu liečiv počas krátkodobej kultivácie, iii) určenie účinku liečiv stanovením bunkovej proliferácie alebo bunkovej smrti. V súčasnosti existujú stovky publikácií pojednávajúcich o výsledkoch TLRBK a ich korelácii s výsledkami terapie a prežívaním pacientov. Časť týchto výsledkov nenašla takúto koreláciu. Táto skutočnosť sa stala príčinou toho, že použitie TLRBK v klinickej onkológii bolo v minulosti

kontroverzné. Druhá časť získaných výsledkov však dokazuje, že zistené súvislosti sú vysoko pozitívne. Výsledky jasne naznačujú, že ak sú pacienti liečení liekmi, ktoré neboli účinné v laboratórnych testoch, zomierajú signifikantne skôr ako keď sú v liečbe použité lieky, ktoré boli v testoch aktívne. Niektorí vedci sú naviac na základe výsledkov multivariačnej analýzy hlboko presvedčení, že výsledky z testovania liekovej rezistencie sú „oveľa dôležitejšie ako ktorýkoľvek iný klinický alebo laboratórny prognostický ukazovateľ“.

Všetky tieto zistenia tvoria štartovaciu líniu pre návrh, aby bol TLRBK prijatý ako poisťovňami plne hražený, výberový, a už nie len experimentálny postup pri diagnostike a liečbe malígnych ochorení. Najväčší pokrok sa na tomto poli objavil v Spojených štátoch. Nedávno bolo na zasadnutí Medicare deklarované (Social Security Administration Docket Number 96-1936, Decision rendered April 24, 1998), že „počínajúc 30. júnom 1996 bolo jasne dokázané a akceptované všeobecnou medicínskou komunitou, že testovanie liekovej rezistencie na bunkových kultúrach je súčasťou všeobecne akceptovanej lekárskej praxe. Od tohto dátumu nie je tento postup považovaný za výlučne experimentálny“.

In vitro TLRBK, ako napr. MTT metóda, môžu slúžiť ako hodnotný prostriedok pre predvídanie individuálneho výsledku terapie. Napriek tomu, že ešte existuje reálna potreba získať viac príkladov korelácie in vitro senzitivity s klinickým výsledkom, už dnes je známych prinajmenšom niekoľko príčin alebo situácií, kde by mohli byť výsledky testov užitočné. Sme presvedčení, že pacienti s relapsom rezistentného malígneho ochorenia, nádormi neodpovedajúcimi na zaužívanú terapiu, neoplastickými procesmi, kde dnes neexistuje adekvátna protokóla liečba, sú kandidátmi pre individualizovanú terapiu, založenú na TLRBK. Ak už pre nič iné, tak v prípade in vitro rezistencie na niektoré protinádorové lieky je možné aspoň eliminovať vysoko toxické vedľajšie účinky nepoužitím týchto neúčinných látok v liečebných protokoloch.

EDITORIAL

The future of chemotherapy in cancer with regard to cell culture drug resistance testing

MIROSSAY L., MOJŽIŠ J.
DEPT. PHARMACOL., MED. FAC., P. J. ŠAFÁRIK
UNIV., KOŠICE, SLOVAKIA

New technologies and the rapidly increasing knowledge about the molecular basis of malignant diseases provide important opportunities for the future of chemotherapy. Oncology is used today to treat a whole range of genetically different individuals with similar treatment protocols which are no equally effective for all. Moreover, by a time a cancer cell acquires a metastatic phenotype it has acquired many genetic changes which make it resistant to anticancer drugs. A molecular understanding of the basis of malignant diseases and mechanisms of resistance will allow the cancer to be treated much more effectively. We are talking now in this content about individualized chemotherapy in malignant diseases.

The most promising approach for therapy individualization is nowadays cell culture drug resistance testing (CCDRT). This human tumor cell assay is a laboratory test performed on fresh tissue specimens or leukemic blood cell populations. The procedure includes following steps: i) isolating tumor cells from the samples, ii) exposing the tumor cells to drugs during short-term culture, iii) assessing drug effects by measuring either cell proliferation or cell death. There exist hundreds of publications with dealing the results of CCDRT and their correlation with therapy outcome and patient survival. One part of results did not find such a correlation. This is why the application of CCDRT in clinical oncology has been controversial in the past. The other

part of obtained results is indicating the associations are highly positive.

The results clearly demonstrate that if the patients are treated with drugs which are not active in these assays, the patients die significantly sooner than when they are treated with drugs which are active in the assays. Moreover, some researchers on the basis of the results of multi-variate analysis are highly persuaded, that drug resistance assay results are „far more important than any other clinical or laboratory prognostic factor“.

All these findings form the start point for proposal CCDRT to be a fully-reimbursable, selective, non-investigational service in malignant diseases diagnosis and treatment. The greatest progress in this field appeared in the United States. More recently, it was determined in a Medicare Hearing (Social Security Administration Docket Number 96-1936, Decision rendered April 24, 1998) that „By June 30, 1996, Cell Culture Drug Resistance Testing was sufficiently proven and accepted by the general medical community to be part of the generally accepted medical practice. From that time forward it is no longer considered as experimental“.

In vitro CCDRT like the MTT assay may provide a valuable tool for prediction of individual therapy outcome. Even there exists a real need for more examples in in vitro sensitivity correlated with overall clinical outcome, there exist at least several reasons or situations in which it could be actually useful. We are persuaded that patients with relapsed, resistant malignant diseases, with tumors non responding to usual chemotherapy and neoplasms where the treatment protocols are not established today, are the candidates for individualized therapy based on CCDRT. If nothing else, in the case of in vitro resistance to selected anticancer drugs, the highly toxic side effects could be eliminated by avoiding the use of such noneffective agents in treatment protocols.