

CHEMOTERAPIE OVARIÁLNÍHO KARCINOMU S OHLEDEM NA STANOVENÍ IN VITRO CHEMOSENSITIVITY - VYBRANÉ KAZUISTIKY

CHEMOTHERAPY OF OVARIAN CANCER WITH RESPECT TO RESULTS OF IN VITRO CHEMOSENSITIVITY ASSAY - SELECTED CASE REPORTS

CWIERTKA K.^{1*}, HAJDÚCH M.², PILKA R.³, NOSKOVÁ V.², ŠVĚBIŠOVÁ H.¹, LUDKOVÁ A.², MACHÁČEK J.¹, KUDELA M.³, MINÁRIK J.¹, MIHÁL V.⁴

¹ ONKOLOGICKÁ KLINIKA LF UP A FN, OLOMOUC

² LABORATOR EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY, DĚTSKÁ KLINIKA LF UP A FN, OLOMOUC

³ GYNEKOLOGICKÁ KLINIKA LF UP A FN, OLOMOUC

⁴ DĚTSKÁ KLINIKA LF UP A FN, OLOMOUC

* Korespondující autor: Onkologická klinika FN Olomouc, I.P. Pavlova 6.775 20 Olomouc

Souhrn: Pokročilé nebo recidivující ovariální karcinomy jsou i v dnešní době velkým terapeutickým problémem. Na příkladu kazuistik 3 nemocných, u kterých bylo provedeno stanovení rezistence na cytostatika in vitro, se pokoušíme o vysvětlení průběhu nemoci. 1. pacientka s ovariálním karcinomem ve III klinickém stadiu, po suboptimálním debulkingu, překvapuje velmi rychlou odpovědí na kombinaci cyklofosfamid, doxorubicin, cisplatina, kdy po 3 cyklech je dosaženo histologické kompletní remise. U 2. pacientky ve III. klinickém stadiu dochází k progresi v průběhu intenzifikace chemoterapie (karboplatina v monoterapii nahrazena kombinací karboplatina + paklitaxel). 3. pacientka léčena pro recidivu ovariálního karcinomu, u které selhává 2. a 3. řada chemoterapie má 4. řadu provedenou na základě výsledku testu rezistence a dochází u ní k posunu směrem k rezistentnější formě již po 1. cyklu chemoterapie. Na základě dosud publikovaných prací i na základě našich zkušeností lze předpokládat pozitivní přínos výběru cytostatika na základě výsledku testu in vitro. Pro zavedení do běžné klinické praxe je nutné ještě optimalizovat interpretaci výsledků in vitro testů a ověřit korelaci s klinickým výstupem v randomizovaných klinických studiích.

Klíčová slova: karcinom ovaria, Protinádorová chemoterapie, rezistence na cytostatika, testování chemorezistence in vitro

Summary: Advanced ovarian cancer is a serious therapeutical problem. This paper shows on example of three patients the importance of in vitro drug resistance assay for explanation of disease outcome. The first patient was diagnosed in stage III. After suboptimal surgery she was treated with combination of cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin with very good response (in vitro drug sensitive). The second patient also in stage III progressed rapidly on both carboplatin alone or in combination with paclitaxel (in vitro drug resistant). The third patient was suffering from relaps of ovarian cancer. She failed on 2nd and 3rd line of chemotherapy, so she was treated according to results of in vitro chemosensitivity assay with transient response. Patient outcomes are discussed in correlation with in vitro drug sensitivity assay.

Key words: ovarian cancer, anti-cancer chemotherapy, multidrug resistance, in vitro chemoresistance assay

Použité zkratky: MTT test = MTTassay -, IDS - interval debulking surgery, AUC - area under curve, TCS₅₀ - 50% tumor cell survival, CAP režim - kombinace cyklofosfamidu, doxorubicinu a Cisplatinu

Úvod

Karcinomy vaječníků patří mezi prognosticky nejméně příznivé z gynekologických zhoubných nádorů. Incidence v ČR v roce 1996 byla 22,3/100 000 (1181 nově diagnostikovaných nádorů) a mortalita 12,4/100 000 (656 úmrtí). Většina žen je diagnostikována s pokročilým nádorem, tj. ve III. nebo IV. stadiu, kdy se nádor šíří po peritoneu mimo oblast pánve nebo jsou již přítomny vzdálené metastázy (1). Prognóza dlouhodobého přežití v takové situaci je špatná. Základním terapeutickým zásahem je chirurgické odstranění makroskopického tumoru s následnou chemoterapií. Tento přístup u mnoha žen není technicky proveditelný pro pokročilost nádoru v oblasti pánve. Optimálně provedený debulking nebo množství nádorové tkáně ponechané in situ zůstává vedle stadia onemocnění jedním z nejdůležitějších faktorů, který ovlivňuje prognózu nemocných. Chemoterapie ovariálního karcinomu prodělala vývoj od monochemoterapie cyklofosfamidem, přes uplatnění Cisplatinu v kombinaci s cyklofosfamidem až po dnešní doporučený standard pro léčbu I. řady - kombinaci paklitaxelu s cisplatinou ev. karboplatinou. Přes významné zlepšení vyhlídek nemocných s pokročilým ovariálním karcinomem v důsledku zavedení nových terapií prognóza dlouhodobého přežití zůstává spíše špatná a u vysokého procenta žen s pokročilým nádorem přes počáteční dobrou odezvu na cytostatickou léčbu dochází k recidivám. S vývojem v oblasti molekulární biologie a s přibývajícím poznatkami na poli lékové rezistence v posledním desetiletí opět zesilují snahy o nalezení vhodné metody pro testování rezistence na cytostatika ve snaze přizpůsobit podávanou chemoterapii výsledku testu in vitro. Následující kazuistiky jsou uvedeny s následnou diskusí nad výsledky testu rezistence in vitro prováděným MTT testem. (2,3)

1. kazuistika

49letá žena s dvouměsíční anamnézou dysurických potíží, s postupným zvětšováním objemu břicha, s následnou anorexií a oligurií, u které byl diagnostikován suspekt nález na vaječnících, byla 15.3.1999 provedena na gynekologii laparotomie. V operačním nálezu dominuje 6 litrů ascitické tekutiny a tumor vycházející z levého ovaria, na který nasedají střevní klíčky.

Omentum, játra i uzliny jsou bez známek nádoru, makroskopické nádorové změny na serose tenkého střeva. Uzavřeno jako stadium in B. Provedena subtotální resekce levých adnex, pro široké nasedání nádorových mas na stěnu pánevní a pánevní cévy nebylo možné dokončit radikální výkon a část nádoru velikosti 10x5x3 cm byla ponechána in situ. Histologický nález stanoví diagnózu níže diferencovaného serosního papilokarcinomu. Pacientka byla indikována k chemoterapii a vzhledem k souhlasu s účastí ve studii IDS (interval debulking surgery) byl u ní zahájen režim CAP (cyklofosfamid 600 mg/m², doxorubicin 60 mg/m² a cis-platina 75 mg/m²). Podány celkem 3 cykly chemoterapie od 1.4.1999 do 19.5.1999. V průběhu chemoterapie dochází k poklesu nádorového markeru CA 125 ze 154,5 U/ml na 7,3 U/ml (Graf 1). 30.6.1999 provedena abdominální hysterektomie, oboustranná adnexotomie, resekce omenta, appendektomie, pravostranná lymfadenektomie. Peroperační nález ukazuje vlevo v páni zbytek tumoru s nekrózami, adhezií k rektosigmoidu, jinak v dutině břišní bez známek nádoru. Proveden výplach dutiny břišní - tekutina odeslána rovněž na cytologické vyšetření. Histologický nález z tumoru v oblasti levých adnex - bez nádorových změn, vzorek z peritonea - nekróza, lipogranulomatózní reakce, bez nádorových změn, uzliny - sinusová histiocytóza, omentum normální nález, bez nádorových změn, pravé ovarium - endometroidní cysta, bez nádorových změn, tuby oboustranně bez nádorových změn, děloha se subserózním leiomyomem, bez nádorových změn, laváž dutiny břišní - cytologicky negativní, čípek děložní s mírným chronickým zánětem a ovula Nabothi. Po 3 cyklech chemoterapie lze hodnotit jako mikroskopickou kompletní remisi. Pooperačně dle protokolu IDS podány 3 cykly chemoterapie paklitaxel (175 mg/m²) a karboplatina (AUC = 5,5). Léčba ukončena v září 1999. Následně je pacientka dispenzarizována - poslední kontrola v červenci 2000 - gynekologický nález bez známek recidivy, CA 125,8 U/ml uzavřeno jako trvající kompletní remise.

Průběh léčby na první pohled není překvapivý a neobvyklý. Zajímavé je však rychlost a úplnost odpovědi (pokles nádorových markerů do normálních hodnot po 2. cyklu chemoterapie a mikroskopická kompletní remise po 3 cyklech předoperační

chemoterapie CAP). Když se podíváme na výsledek MTT testu, který byl proveden na vzorku nádorových buněk z primární operace před zahájením léčby cytostatiky, vidíme zde možnost velmi dobré odpovědi na cisplatinu (TCS_{50} : 0,755 mg/ml) a hraniční pro doxorubicin (TCS_{50} : 1,0149 mg/ml) (viz tab. 1).

Tabulka 1. Výsledek testu rezistence na cytostatika - 1. kasuistika (odběr materiálu 15.3.1999)

Cytostatikum ⁺	TCS_{50} (μg/ml)	Cytostatikum ⁺	TCS_{50} (μg/ml)
cisplatina	0,75	vinorelbin	13,21
paklitaxel	17,64	etoposid	nad 50,00
doxorubicin	1,01	daunorubicin	0,01
karboplatina	1,70	vincristin	12,50
gemcitabin	nad 300,00	docetaxel	nad 50,00
topotecan	1,46	aktinomycin D	0,21
mitoxantron	nad 2,00	bleomycin	nad 50,00

+ in vitro rezistentní cytostatika jsou tučně

2. kazuistika

69letá žena přijata 8.6.1998 na interní kliniku pro pocit plného břicha, zvýšené teploty dosahující 38 °C, nechutenství. Klinickým vyšetřením zjištěna rezistence na rozhraní epigastria a mesogastria velikosti 5x10 cm. Ultrazvukové vyšetření břicha prokazuje ascites. CT dutiny břišní potvrzuje pouze ascites, nevylučuje tumor v oblasti pánve. 10.7.1998 provedena laparotomie s nálezem 4 litrů ascitické tekutiny, karcinomatózu peritonea, omentum přeměněno v plastron velikosti 15x20 cm o tloušťce 2-3 cm. V malé pánvi přítomen tumor, do kterého zavazaty tuby s dělohou a sigmoidem, vytvářející obraz „frozen pelvis“. Stav uzavřen jako inoperabilní. Odebrána biopsie z omenta. Histologický náález svědčí pro nízké diferencovaný adenokarcinom s hlenotvorbou a fokální dladicobuněčnou diferenciací. Primární ložisko je nejspíše ovarium. Rentgen hrudníku a ultrazvuk jater bez známek metastáz. V nádorových markerech dominuje hodnota CA 125 -16960 U/ml. Vzhledem k celkovému stavu nemocné zahájena chemoterapie karboplatinou v monoterapii v dávce 350 mg/m², v intervalu 21 dní. Po 3 cyklech dochází po přechodném vzestupu CA 125 (32 170 U/ml), který mohl být způsoben rozpadem tumoru a následně k poklesu na 6 430 U/ml (Graf 2). Dle ultrazvuku břicha došlo ke zmenšení tumoru v epigastriu. Vzhledem ke zlepšení celkového stavu rozhodnuto o změně chemoterapie na kombinaci paklitaxel (350 mg/m²)+karboplatina (AUC = 5,5) v 4-týdenním intervalu. 2 cykly chemoterapie jsou provázeny ještě poklesem markerů až na hodnotu 847 U/ml a zlepšováním klinického nálezu, nicméně po 3. cyklu chemoterapie dochází opět k vzestupu CA 125 na hodnoty vyšší než 5000 U/ml, ultrazvukové vyšetření břicha 15.1.1999 je bez nálezu tumoru. Vzhledem k vzestupu markerů podána 1 série chemoterapie karboplatinou v monoterapii, dochází k dalšímu vzestupu markerů na 20 160 U/ml. Vzhledem k příznivému klinickému nálezu rozhodnuto o laparotomické revizi, která provedena 3.2.1999 s nálezem ascitu, tumorosních mas v bři-

še, znesnadňujících přístup k játrům, rozsev po peritoneu, přístup do pánve znemožněn nádorovými hmotami. Operace ukončena jako explorativní. Po operaci podány ještě 2 cykly chemoterapie karboplatinou v monoterapii, nicméně pro progresi v markerech (CA 125 až na 162500 U/ml) a klinickou progresi dále doporučena symptomatická terapie. 16.6.1999 nemocná umírá v důsledku progresi onemocnění. V tomto případě nás překvapily signály progresi v průběhu intenzifikované chemoterapie v situaci, kdy klinický náález a ultrazvukové vyšetření spíše vypovídá o opaku. Při pohledu na vyšetření rezistence na cytostatika vidíme riziko rezistence na cisplatinu a paklitaxel (tab 2). Odpovídalo by to i původní dobré odpovědi na monoterapii platinovým derivátem a posléze i na kombinaci s paklitaxelem. Nicméně o dalším průběhu se můžeme domnívat, že byl ovlivněn progresí vyselektovaného rezistentního nádorového klonu. Rezistence na karboplatinu bohužel nebyla testována s ohledem na malé množství dodaného materiálu.

3. kazuistika

51 letá žena sledovaná 2 roky pro myomatózní dělohu, pro progresi nálezu indikovaná abdominální hysterektomie. 17.3.1998 provedena laparotomie s nálezem myomatózní dělohy, vlevo pevně adhezuje ovariální tumor cystického charakteru do Douglasu a k zadnímu listu, vpravo ovarium normální velikosti pevně adhezuje k zadnímu listu, kde suspektul infiltrace, ascites nepřítomen, nástěnné peritoneum, uzliny a játra bez známek metastatického postižení. Provedena abdominální hysterektomie s oboustrannou adnexotomií. Makroskopicky se jeví výkon jako radikální. Histologický náález na obou ovariích ve smyslu středně až nízké diferencovaného cystadenopapilokarcinomu převážně serosního původu, místy s mucinosní diferenciací, levá tuba s ložiskem ovariálního karcinomu, děloha s metastázou ovariálního karcinomu v myometriu. U nemocné aplikováno v období od 25.3. do 15.7.1998 6 cyklů adjuvantní chemoterapie paklitaxel (135 mg/m²) a cisplatina (75 mg/m²). Před zahájením chemoterapie hodnoty markerů CA 125 58,7 U/ml klesají po 1. cyklu do normálních hodnot. Dále je pacientka dispenzarizovaná. 14.4.1999 dochází ke zvýšení CA 125 na 41,7, začátkem července se objevují dechové potíže, bolesti na hrudníku vpravo a suchý kašel. Pro tyto potíže pacientka přešetřena. Snímek plic prokazuje hydrothorax vpravo a suspektul ložisko velikosti 5 cm. 6.8.1999 provedeno CT vyšetření břicha a pánve s nálezem recidivy v oblasti poševního pahýlu, dále zvětšené pánevní uzliny, suspektul hmoty v oblasti omenta, ascites. Hodnota CA 125 stoupla na 593 U/ml (Graf 3). U nemocné provedena evakuace 1300 ml tekutiny z dutiny hrudní, tato vyšetřena cytologicky s nálezem maligních buněk velmi pravděpodobně serosního papilokarcinomu. Dále zahájena paliativní chemoterapie karboplatinou v monoterapii (AUC = 7) v 28 denním intervalu od 12.8.1999 do 6.1.2000. Po přechodném poklesu hodnot CA 125, vymizení nálezu na snímku plic a vymizení subjektivních potíží, dochází opět k progresi. Proto chemoterapie změněna na monoterapii topotecanem (2 mg/m²) v 5-denním podání. Léčba provázena výraznou hematologickou toxicitou. Po 2 cyklech pro rychlý růst rezistence v malé pánvi, kdy klinicky hmatná rezistence nad

Tabulka 2. Výsledek testu rezistence na cytostatika - 2. kasuistika

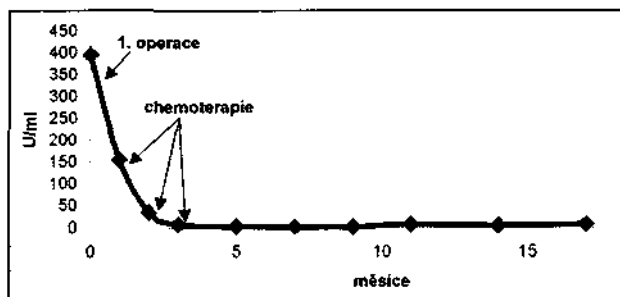
Cytostatikum ⁺	TCS_{50} (μg/ml)
1. vyšetření (odběr materiálu 10.7.1998)	
cisplatina	9,38
paklitaxel	10,46
daunorubicin	nad 2,00
2. vyšetření (odběr materiálu 3.2.1999)	
cisplatina	4,18
paklitaxel	10,87
daunorubicin	nad 2,00
etoposid	17,86
vincristin	0,34

+ in vitro rezistentní cytostatika jsou tučně

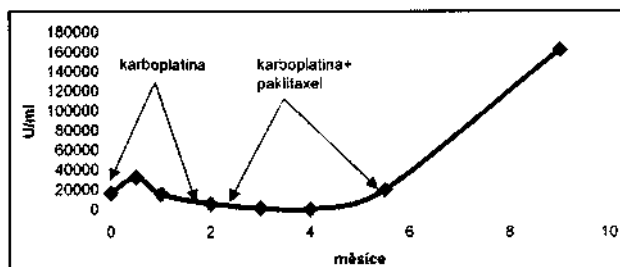
Tabulka 3. Výsledek testu rezistence na cytostatika - 3. kasuistika

Cytostatikum ⁺	TCS_{50} (μg/ml)	Cytostatikum ⁺	TCS_{50} (μg/ml)
1. vyšetření (odběr materiálu 28.3.2000)			
cisplatina	42,56	vinorelbin	nad 50,00
paklitaxel	4,01	etoposid	nad 12,50
doxorubicin	nad 2,00	daunorubicin	0,47
karboplatina	nad 100,00	vincristin	nad 50,00
gemcitabin	4,95	bleomycin	nad 50,00
topotecan	2,72		
2. vyšetření (odběr materiálu 10.5.2000)			
cisplatina	32,05	gemcitabin	23,99
paklitaxel	12,91	topotecan	1,68
doxorubicin	nad 2,00	vinorelbin	nad 50,00
karboplatina	27,94	etoposid	nad 50,00

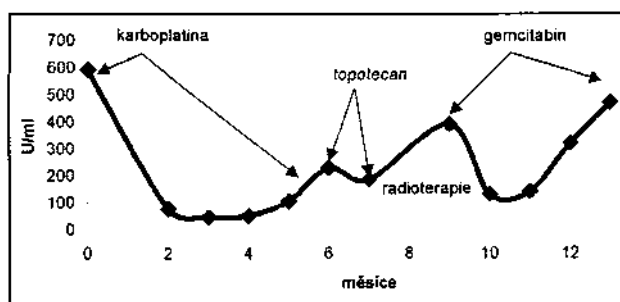
+ in vitro rezistentní cytostatika jsou tučně



Obrázek 1: Průběh hodnot markeru CA 125 od začátku terapie – 1. kazuistika



Obrázek 2: Průběh hodnot markeru CA 125 od začátku terapie – 2. kazuistika



Obrázek 3: Průběh hodnot markeru CA 125 od začátku terapie relapsu onemocnění – 3. kazuistika

symfysou velikosti 13x10 cm indikuje paliativní radioterapii. Od 27.3. do 28.4.2000 ozařena rezistence v pánvi do 46 Gy. Současně se objevuje výpotek v pohrudniční dutině, pro který opakovaně evakuace. Od 4.5. 2000 zahájena již 4. řada chemoterapie gemcitabinem v monoterapii (1200 mg/m²). Léčba je komplikovaná značnou dřeňovou toxicitou (leukopenie 3. stupně a trombocytopenie 4. stupně dle WHO), pro kterou nelze dodržet dávkovací schéma. Marker CA 125 opět klesá z 391 U/ml v květnu 2000 na 129 U/ml v červnu 2000. Nicméně 4.7.2000 opět zjištěna progres v markerech, která pokračuje. U nemocné dále doporučena symptomatická terapie. K výběru chemoterapie 4. řady přispěl výsledek testu rezistence z buněk v pleurálním výpotku viz tab 3. Nicméně opakované vyšetření rezistence na cytostatika po prvním cyklu chemoterapie s gemcitabinem ukazuje posun TCS₅₀ k vyšším hodnotám a navíc 45% buněk přežívá i nejvyšší testovanou koncentraci cytostatika.

Diskuse

V současné době jsou režimy paklitaxel s cisplatinou a paklitaxel s karboplatinou považovány na základě publikovaných velkých randomizovaných klinických studií za standardní léčbu 1. linie (studie G O G 111 kanadsko-evropská studie, dále G O G 158). Studie G O G 111 srovnává režim cis-platina + cyklofosfamid s režimem cis-platina + paklitaxel. Tato studie prokazuje zlepšení léčebných výsledků v případě použití režimu s paklitaxelem ve smyslu odpovědi (CR+PR 73% vs. 60%) i ve smyslu přežívání (medián 38 vs 24 měsíců) (4). Kanadsko-evropská studie tuto skutečnost potvrzuje (CR+PR 77% vs. 66%, medián přežívání 35 vs. 25 měsíců) (5). Studie G O G 158 srovnává kombinaci karboplatiny + paklitaxel s kombinací cisplatin + paklitaxel. Tato studie prokazuje stejnou účinnost obou režimů a snížení gastrointesti-

nální a metabolické toxicity v rameni s karboplatinou (6). Na ASCO 2000 jsou prezentovány předběžné výsledky studie ICON 3 srovnávající následující režimy: karboplatina v monoterapii (AUC min. 6), paklitaxel (175 mg/m²) + karboplatina (AUC 6) a režim CAP (cyklofosfamid 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m² a cisplatin 50 mg/m²) a překvapivě neproказuje statisticky signifikantní rozdíly mezi jednotlivými režimy pokud se týče účinnosti, nicméně prokazuje tendenci směrem k lepším výsledkům u režimu s paklitaxelem u nemocných s větším reziduálním nádorem. (7)

Testování rezistence na cytostatika jako prostředek k predikci klinické odpovědi je již dlouhou dobu velmi diskutovaným problémem. V roce 1990 von Hoff prezentuje práci zabývající se hodnocením do té doby publikovaných v literatuře. Na vybraném souboru 54 in vitro/in-vivo korelačních studií ukazuje, že prediktivní hodnota pozitivní testu je 69% (správně pozitivní/(správně pozitivní+falešně pozitivní) a prediktivní hodnota negativní testu je 91% (správně negativní/(správně negativní+falešně negativní)). Tyto výsledky jsou srovnatelné se spolehlivostí stanovení hormonálních receptorů nebo testování senzitivity na antibiotika. Podivuje se nad tím, že prediktivní využití stanovení rezistence in vitro není akceptováno v klinické praxi (8,9). Taylor se spolupracovníky prezentuje soubor 37 nemocných, u kterých byla vyšetřena rezistence na cytostatika MTT testem a kde byla dostupná klinická data. U 11 ze 17 pacientů v senzitivní skupině bylo dosaženo kompletní remise, zatímco v rezistentní skupině to byli 3 z 20 pacientů (10). Orr et al. srovnává režim cyklofosfamid + cisplatin vs. paklitaxel + cisplatin, kdy chemoterapie byla podána s ohledem na výsledek testu rezistence. Rozdíly v tříletém přežití v obou skupinách nebyly signifikantně rozdílné. Autoři rovněž rozebírají vliv na léčebné náklady, kdy testování rezistence se jeví jako prospěšné (11). Eltabbakh et al. posuzuje význam EDR (extreme drug resistance) testu pro predikci klinické odpovědi. V závěru uvádí, že rezistence na paklitaxel není spolehlivým ukazatelem rezistence na kombinovaný režim paklitaxel + cisplatin (12). Kurbacher et al. s použitím ATP-TCA (ATP tumor chemosensitivity assay) předpovídá, že s přidáním třetího cytostatika dle výsledku testu in vitro k režimu paklitaxel + cisplatin může se zvýšit procento odpovědi ze 70% na 88% a může zvýšit i nákladovou efektivitu léčby (13). Dottino et al. rovněž uvádí prospěšnost využití výsledků testování rezistence u recidivujících ovariálních karcinomů při rozhodování o terapii 2. a vyšší řady (14). Fruehauf et al. s využitím EDR testu zdůrazňuje prediktivní hodnotu rezistence na cisplatinu pro klinický výsledek léčby a zvažuje, zda v případě rezistence na cisplatinu by nebylo vhodnější použít kombinaci paklitaxelu s jiným cytostatikem ev. novou kombinaci dle výsledku testu rezistence a zda tato léčba nezlepší prognózu nemocných (15).

Naše dosavadní zkušenosti ukazují, že u nemocných, u nichž výsledek testu ukazuje rezistenci nádorové populace in vitro na všechna testovaná cytostatika, dochází k progresi nádorového onemocnění ještě v průběhu protinádorové chemoterapie nebo efekt chemoterapie je velmi krátkodobý a prakticky vždy končí onemocnění ve velmi krátké době úmrtí. Dále v případě terapie 2. a vyšší řady pokud přizpůsobíme cytostatický režim výsledkům testu rezistence, pak i v případě výrazně předléčených nemocných můžeme sledovat terapeutický efekt, a to i v případě použití ne zrovna typických cytostatik pro konkrétní diagnózu.

K diskusi na téma prediktivní váhy testování rezistence na cytostatika in vitro nutno přes všechny publikované výsledky a naše příznivé zkušenosti doporučit velmi opatrné převádění do klinické praxe, a to zvláště pro léčbu 1. řady. Nicméně v případě léčby 2. a vyšší řady stojí za zvážení, zda výběr kombinace cytostatik dle výsledku in vitro testu nebude znamenat lepší paliativní a ekonomický efekt případně snížení toxicity terapie.

Závěr

Prognóza pacientek s pokročilým nebo recidivujícím karcinomem ovaria přes určité zlepšení léčebných výsledků zavedením nových cytostatických kombinací zůstává i nadále spíše špatná. Uvedením kazuistik a diskusí s ohledem na predikci odpovědi na léčbu na základě testů rezistence in vitro jsme chtěli poukázat na určité možnosti zlepšení léčebných výsledků a ekonomizaci nákladů. Publikované výsledky i naše zkušenosti vyznívají povzbudivě. Je nutno však dořešit řadu problémů, z nichž jako nejdůležitější se nám jeví:

- získání dostatečného množství vitálních nádorových buněk pro testování nejen jednotlivých cytostatik, ale i cytostatických kombinací,
- optimalizovat interpretaci výsledků testu rezistence in vitro,
- ověření korelace predikce in vitro s klinickým výstupem v době postavené randomizované klinické studii.

Rovněž kombinace výsledků in vitro s dalšími ukazateli lékové rezistence jako je exprese glykoproteinu p170, exprese topoizomeráz, mutace tubulinů atd. může přinést další informace, které by mohly vést v budoucnu k individuální optimalizaci léčebných výsledků.

Poděkování:

Práce je podporována z vědecko výzkumného záměru MŠMT J 14/98: 151100001, grantem IGA MZ 4132-5 a Nadací pro výzkum rakoviny v Olomouci.

Literatura:

1. Novotvary 1996, <http://www.uzis.cz/cz/nor/novotv96.html>
2. Mihál, V., Hajdúch, M., Weigl, E., Videmanová, L., Šafářová, M.: Naše první zkušenosti s testováním citlivosti leukemických buněk na cytostatika. Čs. Pedi-at. 50, 1995, s. 195-200.
3. Hajdúch, M., Mihál, V., Minařík, J., Faber, E., Šafářová, M., Weigl, E., Antá-lek, P.: Decreased in vitro chemosensitivity of tumour cells in patients suffering from malignant diseases with a poor prognosis. Cytotechnology. 19, 1996, s. 243-245.
4. Mc Guire, W.P., Hoskins, W.J., Brady, M.F., Kučera, P.R., Partridge, E.E., Look, K.Y., Clarke-Pearson, D.L., Davidson, M.: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 334, 1996, s. 1-6.
5. Stuart, G., Bertelsen, K., Mangioni, C., Trope, C., James, K., Cassidy, J., Kaye, S., Timmers, P., Roy, J.A., Piccart, M.J.: Updated analysis shows a highly sig-nificant improved overall survival (OS) for cisplatin-paclitaxel as first line tre-atment of advanced ovarian cancer: Mature results of the EORTC-GCCG, NOCOVA, NCIC CTG and Scottish intergroup trial. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 17, 1998, s. 361a. (abstrakt 1394).
6. Ozols, R.F., Bundy, B.N., Fowler, J., Clarke-Pearson, D., Mannel, R., Harten-bach, E.M., Baergen, R.: Randomized phase III study of cisplatin (CIS)/pacli-taxel (PAC) versus carboplatin (CARBO)/PAC in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): A Gynecologic Oncology Group trial (GOG 158). Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 18, 1999, s. 356a. (abstrakt 1373).
7. Colombo, N., on behalf of the ICON collaborators: Randomized Trial of pacli-taxel (PTX) and carboplatin (CBDCA) versus a control arm of carboplatin or CAP (cyclophosphamide, doxorubicin & cisplatin): The Third International Col-laborative Ovarian Neoplasm Study (ICON 3). Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 19, 2000, s. 378a. (abstrakt 1500).
8. Von Hoff, D.D.: Hees not going to talk about in vitro predictive assays again, is he? Commentary. J. Natl. Cancer Inst. 82, 1990, s. 96-101.
9. Von Hoff, D.D., Sandbach, J.F., Clark, G.M.: Selection of cancer chemothera-py for a patient by an in vitro assay versus a clinician. J. Natl. Cancer Inst. 82, 1990, s. 110-116.
10. Taylor, C.G., Sargent, J.M., Elgie, A.W., Reid, F.D., Alton, P.A., Hill, J.G.: The clinical relevance of chemosensitivity testing in ovarian cancer. Cancer Detect. Prev. 22, 1998, s. 305-312.
11. Eltabbakh, G.H., Piver, M.S., Hempling, R.E., Recio, F.O., Lele, S.B., Marche-ti, D.L., Baker, T.R., Blumenson, L.E.: Correlation between extreme drug resi-stance assay and response to primary paclitaxel and cisplatin in patients with epithelial ovarian cancer. Gynecol. Oncol. 70, 1998, s. 392-397.
12. Orr, J.W. Jr., Orr, P., Kem, D.H.: Cost-effective treatment of women with advan-ced ovarian cancer by cytoreductive surgery and chemotherapy directed by art in vitro assay for drug resistance. Cancer J. Sci. Am. 5, 1999, s. 174-178.
13. Kurbacher, C.M., Janát, M., Brenne, U., Cree, I.A., Andreotti, P.E., Brucner H.W.: Optimized use of paclitaxel and platinum for primary ovarian cancer guided by an ex vivo chemosensitivity assay. Proc Am Soc Clin Oncol. 19, 2000, s. 385a, (abstrakt 1524).
14. Dottino, P., Evans, S.S., Segna, A., Beddoe, A.M., Sommers, B., Nagourney, R.A.: EVA-assay-directed therapy of advanced ovarian cancer. Proc Am Soc Clin Oncol. 19, 2000, s. 387a, (abstrakt 1532).
15. Fruehauf, J.P., Sahá, S., Mehta, R.S., Nora, D., Singh, T., Arora, M., Wilson, D., Metz, J., Ng, P.S.: Extreme Drug Resistance (EDR) assay to CIS platinum (CP) and survival in ovarian cancer (OC) patients - a comparative analysis. Proc Am Soc Clin Oncol. 19, 2000, s. 399a, (abstrakt 1579).