



**AKADEMISKA
SJUKHUSET**

Resistenstest cancerläkemedel

Genom ett tumörcellsprov kan vi ta reda på vilka cancerläkemedel som fungerar bäst för en enskild patient.



Resistenstest cancerläkemedel vid Akademiska sjukhuset

Resistenstest cancerläkemedel (RCL) är en analys som vägleder vid val av cancerläkemedel för en enskild patient. Analysen bestämmer utifrån tumörcellsprov graden av resistens och sannolikheten för patientens cancer att svara på enskilda cancerläkemedel i den panel som testats. RCL svaras ut efter cirka en vecka och kan dels användas för att välja det lämpligaste läkemedlet/läkemedlen om flera likvärdiga alternativ finns tillgängliga, och dels för att utesluta läkemedel med mycket låg sannolikhet för effekt.

Om RCL

Valet av läkemedelsterapi vid cancer är svårt: varje patients cancersjukdom är unik och generella behandlingsriktlinjer tar inte hänsyn till det. RCL fungerar som ett beslutsstöd för mer individualiserad läkemedelsbehandling av cancer.

Huruvida patienten svarar på en viss behandling eller inte är multifaktoriell, men en avgörande faktor är hur patientens tumörceller påverkas av behandlingen. Detta gäller inte bara klassiska cytotoxiska och cytotastiska läkemedel, utan även de läkemedel som tagits fram för att hämma vanligt förekommande drivande mutationer (kinashämmare).

RCL är baserad på en metod kallad Fluorometric Microculture Cytotoxicity Assay (FMCA). Med metoden bestäms den tumördödande effekten av cancerläkemedel

på levande tumörceller från patienten. För sådana så kallade ”total cell kill”-metoder finns en hög korrelation mellan tumörrespons i patienten och testresultatet.

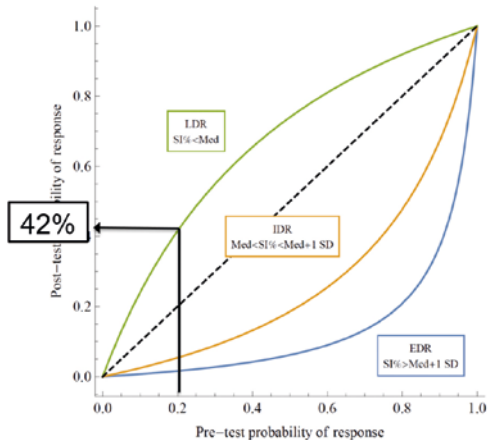
Analysprincip

RCL använder provmaterial innehållande tumörceller. För solida tumörer innebär detta operationspreparat, biopsier eller vätskor. För hematologiska maligniteter upparbetas perifert blod eller benmärg. Upparbetningen anrikar tumörceller som därefter exponeras för olika läkemedel eller kombinationer av läkemedel i cellodlingsplattor. Cellerna inkuberas med läkemedel i 72 timmar varefter cellöverlevnaden mäts.

För varje läkemedel och koncentration beräknas ett cellöverlevnadsindex (survival index, SI) i det enskilda tumörprovet. SI avspeglar andelen överlevande celler jämfört med obehandlad kontroll.

Resistensklassificering och remissvar

Det läkemedelsspecifika svaret för den enskilda patienten jämförs med läkemedelsspecifika svar i alla andra prover från samma diagnosgrupp och rankas utifrån median och standarddeviation i tre kategorier: ”low drug resistance” (LDR), ”intermediate drug resistance” (IDR) och ”extreme drug resistance” (EDR). Baserat på tidigare kliniska korrelationsstudier har dessa kategorier olika sannolikhet för klinisk respons och prognos.



Sannolikheten för respons (pre-testsannolikhet) vägs in för att beräkna sannolikheten att den aktuella patienten svarar på läkemedlet givet testresultatet (post-testsannolikhet). Pre-testsannolikhet skattas för den aktuella patienten utifrån faktorer såsom behandlingshistorik och kännedom om läkemedelseffekter, varefter sannolikheten för respons kan beräknas utifrån testutfallet (LDR, IDR, EDR). Beräkningen illustreras i nomogrammet ovan. För den angivna pre-testsannolikheten (horisontell axel) kan post-testsannolikheten avläsas (vertikal axel) i respektive resistenskategori. Om man till exempel utgår från ett läkemedel där sannolikheten för respons för genomsnittspatienten är 20%, så ökar sannolikheten för respons till 42% för en patient som klassas som LDR. Om däremot patienten klassas som EDR sjunker sannolikheten till endast 2%.

RCL kompletterar genetiska analyser

Genetiska analyser (t ex mutationsprofilering) kan indikera lämpligheten av att använda vissa riktade läkemedel, men eftersom effekten av läkemedlet inte testas tar sådana analyser inte hänsyn till de sammanlagda biologiska mekanismerna som styr läkemedelseffekten i tumörcellerna. Då RCL mäter nettoeffekten av gen- och proteininteraktioner i intakta tumörceller inklusive cellsignalering fångar det upp kända såväl som okända mekanismer som styr läkemedelssvaret, inklusive cellulära resistensmekanismer såsom membranpumpar och kemisk inaktivering.

Det är också värt att notera att eftersom gentester utgår från den förmodade verkningsmekanismen hos läkemedlet kan gentester inte identifiera eventuella skillnader i aktivitet mellan olika läkemedel med samma förmodade verkningsmekanism. Funktionella celltester kan däremot mäta upp vitt skilda nivåer av tumörcellsdöd bland läkemedel som



är ekvivalenta sett till verkningsmekanism. Till skillnad från RCL kan gentester inte identifiera effektiva läkemedelskombinationer.

RCL har i detta sammanhang ett kompletterande värde då det kan utvärdera fler läkemedelsklasser såsom cytostatika, differentiera effekten hos funktionellt ekvivalenta riktade läkemedel och identifiera effektiva läkemedelskombinationer.

Klinisk användning av RCL

Det finns ett starkt samband mellan av RCL påvisad resistens och utebliven effekt av läkemedlet. Stark klinisk evidens för förbättrad överlevnad vid användning av testet saknas emellertid då stora kliniska randomiserade prövningar inte har genomförts. Detta skiljer inte RCL från andra laboriemetoder; till exempel har inga prospektiva randomiserade studier genomförts för att visa behandlingsfördel av

hormonterapi vid ER/PR-positiv bröstcancer. Däremot finns en hög korrelation mellan behandlingsvar och receptorstatus baserat på retrospektiva studier. På samma sätt finns en god korrelation mellan tumörrespons och funktionella laborietester som RCL. Sensitivitet (andelen behandlingskänsliga patienter vilkas prover också är LDR i RCL) är ca 90% och specificitet (andelen behandlingsresistenta patienter vilkas prover också är EDR i RCL) är ca 70%. Sambandet är av samma styrka i princip oberoende av diagnos.

RCL kan således användas dels för att välja det lämpligaste läkemedlet om flera likvärdiga alternativ finns tillgängliga, och dels för att utesluta läkemedel med låg sannolikhet för effekt. Det är mycket viktigt att remitterande läkare på remissen för RCL anger vilka läkemedel som i första hand ska testas så att svaret från RCL blir så kliniskt relevant som möjligt.



Beställning av analysen

För remiss, se labhandbok.se (sök Resistenstest cancerläkemedel). Kontakta Cell- och Molekylär (CoM) lab före provtagning, tfn 018-611 42 56.



För allmänna frågor, kontakta RCL.KKF@akademiska.se.

Referenser

Ex Vivo Assessment of Drug Activity in Patient Tumor Cells as a Basis for Tailored Cancer Therapy. Blom et al, J Lab Autom. 2016 Feb;21(1):178-87.

In vitro evaluation of clinical activity and toxicity of anticancer drugs using tumor cells from patients and cells representing normal tissues. Haglund et al, Cancer Chemother Pharmacol 2012.

The fluorometric microculture cytotoxicity assay. Lindhagen et al, Nat Protoc 2008; 3 (8): 1364-9.

Predictive tests for individualization of pharmacological cancer treatment. Nygren P & Larsson R, Expert Opin Med Diagn 2008; 2 (4): 349-60.





Klinisk kemi och farmakologi
Akademiska laboratoriet
Akademiska sjukhuset, Ing 61, 4 tr
E-post: RCL.KKF@akademiska.se

