

Hochspezifische Vorhersage der antineoplastischen Wirkstoffresistenz mit einem *in vitro* Test mit suprapharmakologischen Wirkstoffexposition.

J Natl Cancer Inst. 1990 Apr 4;82(7):582-8.

Kern DH, Weisenthal LM.

Das Ziel der Arbeit von Weisenthal und Kern war die Überprüfung der Hypothese, dass Resistenzen von Chemotherapien vor der Behandlung mit hoher Präzision durch den CTR-Test® durch eine *in vitro* Testung vorhergesagt werden können.

Patienten wurde das Tumormaterial operativ entnommen und im Labor ein CTR-Test® mit diesen durchgeführt. Damit Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten, musste eine deutlich Tumorerkrankung zurückbleiben und der Patient mit der entsprechenden Chemotherapie behandelt werden, damit die *in vivo* Ansprechrate mit dem *in vitro* Testergebnis verglichen werden konnte. Insgesamt haben 450 Patienten die klinischen und testbedingten Qualitätsanforderungen erfüllt, um in die Studie eingeschlossen zu werden.

Die Erhebung der klinischen Daten und der CTR-Testdaten waren gegenseitig verblindet. Insgesamt 29 % der eingeschlossenen Patienten haben auf die Chemotherapie *in vivo* angesprochen.

Zwei Trennlinien wurden eingezogen um die CTR-Testergebnisse in drei Gruppen einzuteilen. Die obere Trennlinie liegt bei dem Mittelwert für die Tumorzellhemmung und die untere Trennlinie liegt eine Standardabweichung entfernt unterhalb dieses Mittelwertes. Dadurch wurden die Testergebnisse in drei Gruppen eingeteilt:

Extreme Resistenz (ER) - Gruppe

Testergebnisse, die unterhalb der unteren Trennlinie liegen. Tumorzellen sprechen fast überhaupt nicht auf die extrem hohen Expositionen der Chemotherapien *in vitro* an. In dieser Gruppe lagen 127 Patientenproben. Bemerkenswert ist die sehr hohe Übereinstimmung mit dem klinischen Nichtansprechen in dieser Gruppe. Nur ein Patient dieser Gruppe (weniger als ein Prozent) hat auf die Chemotherapie *in vivo* angesprochen.

Daraus folgt, dass der Test für diese Gruppe eine Spezifität von 99 % für die Identifikation von klinischen (*in vivo*) Nichtansprechern hat bei einer Sensitivität von 42 %.

Mittlere Resistenz (MR) - Gruppe

Testergebnisse, die in der Mitte zwischen den beiden Trennlinien liegen, wurden als Mittlere Resistenz (MR) definiert. Tumorzellen dieser Gruppe sprechen leicht auf die extrem hohen Expositionen der Chemotherapien *in vitro* an. In dieser Gruppe lagen 101 Patientenproben, von denen 16 (16 %) klinisch (*in vivo*) angesprochen haben.

Schwache Resistenz (SR) - Gruppe

Testergebnisse oberhalb der oberen Trennlinie sind als Schwache Resistenz (SR) definiert. In dieser Population waren 222 Patientenproben, von denen 115 (52 %) klinisch auf die Therapie angesprochen haben. Das ist wesentlich höher als die 29 % Ansprechrate der Gesamtpopulation.

Statistische Signifikanz

Für die statistischen Signifikanzberechnungen wurden die klinischen Ansprechraten über der oberen Trennlinie (SR Gruppe) mit den klinischen Ansprechraten unter der oberen Trennlinie verglichen (MR Gruppe zusammengenommen mit der ER Gruppe).

Für die Gesamtpopulation von 450 Patienten ergibt sich dabei ein statistisch höchst signifikanter P-Wert von 10×10^{-9} .

Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen wurden sowohl zu den verschiedenen Tumorentitäten als auch zu den verschiedenen angewendeten Chemotherapien gemacht.

Die verschiedenen Tumorentitäten die untersucht wurden, Brustkrebs (48 Fälle), Darmkrebs (113 Fälle), Großzelliges Lungenkarzinom (35 Fälle), Melanom (68 Fälle), Ovarialkarzinom (46 Fälle), Sarkom (38 Fälle), Magenkrebs (38 Fälle) und Tumoren unbekanntes Ursprungs (34 Fälle) haben bis auf das Sarkom (mit einem P-Wert von nur $P = 0,14$) alle, als Subgruppe betrachtet, hohe statistische Signifikanz bezüglich der Unterschiede in der Resistenzvorhersage in den verschiedenen Gruppen.

Dasselbe gilt für die Subgruppenanalyse bei der die Patientenpopulation nach der Verwendung der einzelnen Chemotherapeutika aufgespalten wurden. Die Subgruppen aller einzelnen betrachteten Substanzen zeigen hohe statistische Signifikanz bezüglich der Resistenzvorhersage.

Schlussfolgerung

Die Hypothese, dass durch den Einsatz von extremen Expositionen von Substanzen eine hohe Präzision bei der Resistenzvorhersage (99 %) mit dem Chemoresistenz-Test (CTR-Test®) erreicht werden kann, wurde durch diese klinische Studie bestätigt. Substanzen, die *in vitro* Extreme Resistenz (ER) zeigen, sollten *in vivo* vermieden werden, da sie mit einer 99 %igen Wahrscheinlichkeit nicht wirksam sein werden. Zudem sind Schwache Resistenz (SR) Substanzen gegenüber Mittlere Resistenz (MR) Substanzen zu bevorzugen.