

Terapia monitorowana sorafenibem – opis przypadku

Therapeutic drug monitoring of sorafenib – a case report

Joanna Stanisławiak-Rudowicz¹, Agnieszka Szczecińska², Dominika Barańska², Anna Stachowiak³, Agnieszka Karbownik³, Jerzy Kuczek⁴, Edmund Grześkowiak³, Edyta Szalek³

¹ Katedra i Klinika Onkologii, Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

² Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Opiekun Koła Naukowego: dr hab. n. farm. Edyta Szalek

³ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁴ Poradnia Onkologii i Chemioterapii, Centrum Medyczne HCP Sp. z o.o. w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Sorafenib jest lekiem stosowanym w terapii raka wątrobowokomórkowego, nerkowokomórkowego i zróżnicowanego raka tarczycy. Jego działanie wynika z inhibicji wielu kinaz, ingerując tym samym w procesy wzrostu i apoptozy komórek nowotworowych. Terapia celowana, do której zaliczamy terapię sorafenibem, jest z reguły opcją bezpieczniejszą od klasycznych metod leczenia systemowego. Nie jest jednak pozbawiona działań niepożądanych wpływających negatywnie na jakość życia pacjentów do tego stopnia, iż konieczna staje się redukcja dawki przyjmowanego leku. Terapeutyczne monitorowanie stężeń leku we krwi pozwala dobrać taką dawkę leku, by zapewnić skuteczność i zwiększyć bezpieczeństwo terapii. **Opis przypadku.** W omawianym przypadku klinicznym, mimo zwiększenia dawki leku, minimalne stężenie sorafenibu w stanie stacjonarnym było bardzo niskie, w odniesieniu do danych przedstawionych w badaniach klinicznych, a mimo to wiązało się z wystąpieniem działań niepożądanych. (*Farm Współ 2018; 11: 183-187*)

Słowa kluczowe: sorafenib, terapia monitorowana, stan stacjonarny, stężenie minimalne, działania niepożądane

Abstract

Background. Sorafenib is a drug used for treatment of hepatocellular carcinoma, renal cell carcinoma and differentiated thyroid cancer. Its mechanism of action is based on multikinase inhibition and has an influence on cancer cell growth and apoptosis. Targeted therapy – including sorafenib – is safer than classic systemic treatment but its adverse events could lower patients quality of life and sometimes dosage reducing is unavoidable. Therapeutic drug monitoring allows to adjust dosage to provide drug effectiveness and safety. **Case report.** In presented case although the dose of sorafenib was increased, the sorafenib concentration in the patient's blood was low in relation to the data presented in clinical trials and was associated with adverse effects. (*Farm Współ 2018; 11: 183-187*)

Keywords: sorafenib, therapeutic drug monitoring, steady-state, trough plasma concentrations, side effects

Wstęp

Sorafenib (Nexavar[®]) będący drobnocząsteczkowym inhibitorem multikinazowym występuje w leczeniu w postaci tozylanu. Lek ten zarejestrowany jest w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, nerkowokomórkowego. Innym wskazaniem do stosowania sorafenibu jest terapia zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym [1]. Obecnie prowadzone są

badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego leczenia sorafenibu z innymi lekami, np. temsirolimusem, interferonem α [2,3], jak również wykorzystania sorafenibu w innych typach nowotworów, m.in. przerzutowym czerniaku oka, zaawansowanym raku trzustki lub opornym na leczenie niedrobnokomórkowym raku płuc [4-6]. Efekt biologiczny leku wynika ze strukturalnego podobieństwa do

cząsteczki ATP, przez co sorafenib może rywalizować o domenę wiążącą trifosforanu adenozyliny. W konsekwencji nie dochodzi do fosforylacji docelowych kinaz, a także zostają indukowane szlaki odpowiedzialne za apoptozę i hamowanie proliferacji komórek [7]. Lek ten wykazuje działanie antyangiogenne, wynikające z hamowania receptorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*; VEGFR), jak również receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu β (ang. *platelet-derived growth factor receptor*; PDGFR β). Ponadto sorafenib powoduje m.in. inhibicję kinazy białkowej aktywowanej przez mitogeny RAF (ang. *murine sarcoma viral oncogene*, specyficzna kinaza serynowo-treoninowa), przez co zmniejszona zostaje transdukcja sygnału w szlaku RAF/MEK/ERK (ang. *mitogen extracellular kinase*, MEK, kinaza białkowa aktywowana mitogenami; ang. *extracellular regulated protein kinase*, ERK, kinaza odpowiadająca za proliferację i różnicowanie komórek) [8-10]. Do najczęściej występujących działań niepożądanych zalicza się zmiany dermatologiczne, nudności, wymioty, zmęczenie oraz nadciśnienie [1]. Zaburzenia te na ogół nie stanowią zagrożenia dla życia pacjenta, chociaż znacznie zmniejszają jego jakość, wymagając niejednokrotnie korekty dawki.

Opis przypadku

Pacjent, lat 67, został w maju 2013 roku przyjęty do szpitala celem diagnostyki przewlekłego kaszlu, który w ostatnim czasie uległ nasileniu oraz spadku masy ciała. W wywiadzie stwierdzono choroby przewlekłe: cukrzycę i chorobę niedokrwienną serca (stan po zawale serca z koronarografią i stentowaniem naczyń wieńcowych w 2002 roku). Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki rozpoznano raka niedrobnokomórkowego płuca (*carcinoma non microcellulare*). W czerwcu 2013 roku wykonano bilobektomię dolną i limfadenektomię, wynik histopatologiczny: *carcinoma planoepitheliale akertodes* G2 IIIA¹ (pT2apN2). Pacjenta zakwalifikowano do leczenia uzupełniającego cisplatyną z winorelbina (07-09.2013) z następową radioterapią prowadzoną ambulatoryjnie techniką 3DCRT², którą chory otrzymał na węzły chłonne śródpiersia i wnęki prawej 50Gy

w 27 frakcjach³ (10-12.2013). Z powodu narastającego poziomu kreatyniny okresowo radioterapię prowadzono w trakcie hospitalizacji. Następnie pacjent pozostawał pod opieką onkologa. W kontrolnym badaniu KT (tomografia komputerowa), wykonanym 15 miesięcy po zakończeniu leczenia, stwierdzono wznówę procesu nowotworowego (miejscową oraz zmiany w wątrobie). Pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii gemcytabiną z karboplatyną. Z powodu toksyczności III stopnia oraz wystąpienia reakcji uczuleniowej po pierwszym podaniu leków (06.2015), podjęto decyzję o zmianie terapii na schemat: winorelbina z karboplatyną. Chory otrzymał 5 kursów (07-10.2015) z częściową odpowiedzią wg RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Następnie wykonywano kontrolne badania obrazowe co 6 tygodni. W styczniu 2016 roku rozpoznano progresję choroby i włączono chemioterapię III rzutu: docetaksel (01-04.2016) uzyskując stabilizację procesu nowotworowego. W badaniu KT klatki piersiowej wykonanym w lipcu 2016 roku wykazano objawową progresję. Chorego zakwalifikowano do chemioterapii IV rzutu, w której otrzymywał cotygodniowo paklitaksel – w sumie 19 kursów (08.2016-01.2017), początkowo z częściową odpowiedzią na leczenie wg RECIST 1.1. W styczniu 2017 roku pacjent w trybie pilnym został przyjęty na oddział pulmonologiczny z powodu narastającej duszności, gorączki i kaszlu z odpluwaniem wydzieliny. Wykluczono zatorowość płucną, potwierdzono zapalenie płuc oraz zaostření przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (łac. *Morbus obturativus pulmonum chronicum*; POChP) na tle progresji choroby nowotworowej. Pacjent w lutym 2017 roku rozpoczął leczenie V rzutu na podstawie badania Tan i wsp. [11] i przyjmował winorelbina p.o. 60 mg 1/7 dni oraz sorafenib p.o. 100 mg/12 h. Chemioterapia była dobrze tolerowana przez chorego. W badaniu KT, wykonanym po 2 miesiącach leczenia (04.2017), zmiany zwiększyły się – odpowiednio 5,7 x 4,5 cm (poprzednio 5,0 x 3,2 cm) oraz 7,3 x 6,9 cm (4,6 x 3,9cm). Z powodu podejrzenia pseudoprogresji w trakcie leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*; TKI) kontynuowano dotychczasową chemioterapię metronomiczną w tej samej dawce. W kolejnym KT wykonanym po 6 tygodniach (czerwiec 2017) uzyskano stabilizację zmian 5,3 x 4,9 cm (poprzednio 5,7 x 4,5 cm)

¹ G2 IIIA – nowotwór o pośrednim stopniu złośliwości

² 3DCRT - trójwymiarowa radioterapia konformalna umożliwiającą wizualizację obszaru napromieniowania oraz planowania leczenia

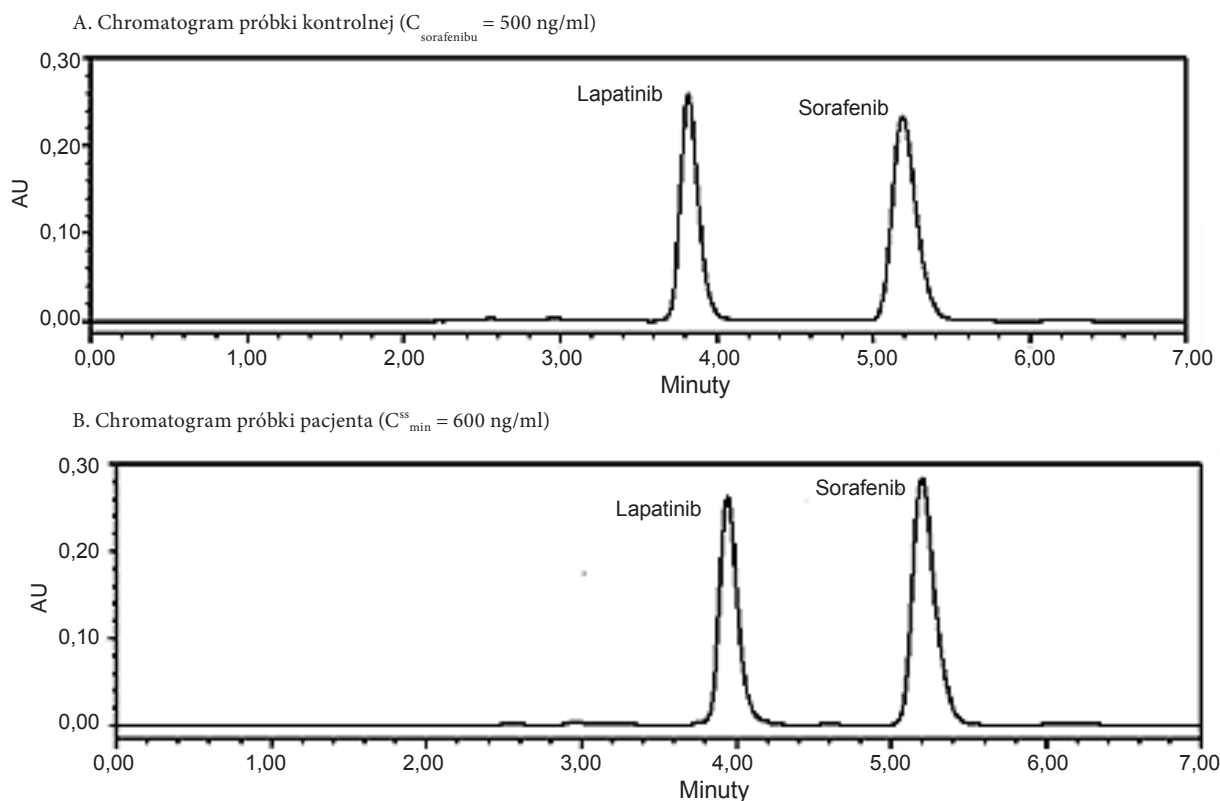
³ 50Gy w 27 frakcjach – dawka napromieniowania równa 50 Gy (grey) w 27 frakcjach (jednorazowych standardowych dawkach)

oraz 7,3 x 6,9 cm (jak poprzednio). W październiku 2017 roku w badaniach obrazowych pojawiło się nowe ognisko przerzutowe w wątrobie. Odstawiono winorelinę i zdecydowano o pomiarze minimalnego stężenia sorafenibu w stanie stacjonarnym (C_{\min}^{ss}), z powodu progresji choroby, uzyskując wynik 250 ng/ml. Ze względu na dalsze postępowanie choroby, zwiększono dawkę leku do 200 mg/12 h, uzyskując C_{\min}^{ss} 600 ng/ml. W kolejnym badaniu obrazowym, w lutym 2018 roku wykazano stabilizację procesu nowotworowego, natomiast zgłoszono działania niepożądane: skrzeplinę w przedsiionku prawym z minimalnym przepływem oraz nawracające objawy zespołu żyły głównej górnej ustępujące częściowo po leczeniu przyczynowym. Chory mimo stosowanego leczenia był coraz słabszy, tracił masę ciała, nasiliła się duszność. Z początkiem kwietnia pojawiły się wysokie temperatury do 41°C, zlewne poty niereagujące na stosowaną antybiotykoterapię. Chory zmarł w kwietniu 2018 roku, 5 lat po rozpoznaniu choroby nowotworowej.

Omówienie

Monitorowanie stężenia leku jest możliwe po zwalidowaniu metody analitycznej, która umożliwi precyzyjne i dokładne pomiary. W celu oznaczenia stężeń sorafenibu zwalidowano metodę HPLC (ang. *high-performance liquid chromatography*, wysokosprawną chromatografię cieczową) z detekcją UV (ang. *ultra-violet*, promieniowanie ultrafioletowe) o długości fali $\lambda=261$ nm w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu. Przygotowanie próbek do analizy obejmowało ekstrakcję ciecz-ciecz z zastosowaniem wzorca wewnętrznego (ang. *internal standard*; IS): lapatynibu. Zakres krzywej wzorcowej wynosił 100-1000 ng/ml, natomiast granica detekcji (ang. *limit of detection*, LOD) = 50 ng/ml, czas analizy 10 min. Wartość współczynnika zmienności oraz błędu oznaczeń była poniżej 5% dla oznaczeń jednej serii i pomiędzy trzema seriami. Procent odzysku dla sorafenibu i lapatynibu (IS) wynosił 78%.

Na rycinie 1. zostały przedstawione przykładowe chromatogramy próbki kontrolnej oraz próbki pacjenta.



Rycina 1. Chromatogramy: próbka kontrolna (A), próbka pacjenta (B)

Figure 1. Chromatograms of control sample (A), patient's sample (B)

Inhibitory kinaz działają na wiele białek docelowych, które podczas choroby nowotworowej mogą ulegać mutacji, czy nadekspresji. Uwzględniając różnice międzyosobnicze pacjentów w obrębie hamowanych szlaków sygnałowych, badacze dowiedli, że do uzyskania spersonalizowanej terapii konieczna jest analiza farmakokinetyczna i monitorowanie stężeń leków i ich metabolitów we krwi pacjentów leczonych TKIs [12,13]. Stosowane są one głównie w ustalonej dawce, ale w badaniach farmakokinetycznych wykazano dużą zmienność między pacjentami w odniesieniu do m.in. erlotynibu, sorafenibu i sunitynibu [14].

TDM odgrywa ogromną rolę w przypadku farmakoterapii lekami np. z grup przeciwdrgawkowych, przeciwbakteryjnych, przeciwdepresyjnych, immunosupresyjnych i przeciwretrowirusowych. W leczeniu chorób nowotworowych TDM jest nadal w niskim stopniu wykorzystywane w codziennej praktyce klinicznej. Jednym z kluczowych ograniczeń jest brak odpowiednio zaprojektowanych, randomizowanych badań klinicznych, a co się z tym wiąże potwierdzonych korelacji pomiędzy odpowiedzią na terapię a parametrami PK, takimi jak np. AUC lub C_{min}^{ss} TKI. Dla sorafenibu nie ustalono jeszcze związku pomiędzy parametrami PK a odpowiedzią na terapię, czy działaniami niepożądanymi. W badaniu Kuckertz i wsp. przedstawiono zależne od dawki działanie sorafenibu na świeżo wyizolowanych komórkach przewlekłej białaczki limfatycznej, w których sorafenib indukował apoptozę komórek przy stężeniu 3700 ng/ml (IC50). Sorafenib zwiększył apoptozę komórek o 50% w porównaniu do grupy kontrolnej przy stężeniu 4650 ng/ml [15]. Sugerowane, skuteczne C_{min}^{ss} sorafenibu wynosi > 3750-4300 ng/ml [15-17], jednak dostosowanie dawki efektywnej do powyższych stężeń wymaga przeprowadzenia badań klinicznych. Natomiast u pacjentów z Chin, z przerzutowym rakiem nerki, C_{min}^{ss} sorafenibu wynosiło $4854,83 \pm 2899,97$ ng/ml, przy czym u 16 pacjentów stężenie sorafenibu było poniżej średniego stężenia w grupie badanej wynoszącej 94 chorych [18]. Według badań klinicznych po podaniu rutynowo

rekomendowanej dawki sorafenibu dla osoby dorosłej, wynoszącej 400 mg dwa razy dziennie, C_{max} sorafenibu we krwi pacjenta wynosi około 2300-3000 ng/ml po pierwszej dawce i osiąga C_{min}^{ss} 5400-10000 ng/ml po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia [19].

Podsumowanie

TDM może stanowić jeden z wielu ważnych elementów terapii spersonalizowanej u pacjentów z chorobą nowotworową. Oznaczenie stężenia leku we krwi pozwala wykazać ich wartości suboptymalne i poprzez zmianę schematu dawkowania zapobiec postępowi choroby. Oznaczone wartości C_{min}^{ss} sorafenibu u analizowanego pacjenta ($C_{min,1}^{ss} = 250$ ng/ml oraz $C_{min,2}^{ss} = 600$ ng/ml) są zdecydowanie poniżej sugerowanych danych literaturowych, co może być skutkiem zmian losów leku w ustroju na różnych etapach w wyniku współistniejących chorób przewlekłych, zbyt małej dawki leku, czy zbyt późno podjętej próby leczenia sorafenibem ze względu na progresję choroby lub kwestii osobniczej pacjenta. Zwaliowana metoda może być w przyszłości wykorzystywana w codziennej praktyce analitycznej w celu oznaczania stężeń leku podczas terapii pacjentów leczonych sorafenibem oraz w badaniach farmakokinetycznych. Przedstawiony przypadek kliniczny potwierdza konieczność monitorowania stężeń leku we krwi już od momentu rozpoczęcia farmakoterapii, w celu uniknięcia stężeń subterapeutycznych.

Konflikt interesów/ Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Joanna Stanisławiak-Rudowicz
Katedra i Klinika Onkologii, Szpital Kliniczny
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 82/84; 60-569 Poznań
☎ (+48 61) 854 90 16
✉ stanisl@interia.pl

Piśmiennictwo

1. Charakterystyka produktu leczniczego- Nexavar. Data wejścia: 18.07.2018 r.
2. Pitoia F, Jerkovich F. Selective use of sorafenib in the treatment of thyroid cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1119-31.
3. Sherman EJ, Dunn LA, Ho AL, et al. Phase 2 study evaluating the combination of sorafenib and temsirolimus in the treatment of radioactive iodine-refractory thyroid cancer. *Cancer.* 2017;123(21):4114-21.
4. Margolin KA, Moon J, Flaherty LE, et al. Randomized Phase II Trial of Sorafenib with Temsirolimus or Tipifarnib in Untreated Metastatic Melanoma (S0438). *Clin Cancer Res.* 2012;18(4):1129-37.
5. Makielski RJ, Lubner SJ, Mulkerin DL, et al. A phase II study of sorafenib, oxaliplatin, and 2 days of high-dose capecitabine in advanced pancreas cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(2):317-23.
6. Paz-Ares L, Hirsh V, Zhang L, et al. Monotherapy Administration of Sorafenib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (MISSION) Trial: A Phase III, Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Sorafenib in Patients with Relapsed or Refractory Predominantly Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer after 2 or 3 Previous Treatment Regimens. *J Thorac Oncol.* 2015;10(12):1745-53.
7. Segovia-Mendoza M, González-González ME, Barrera D, et al. Efficacy and mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitors gefitinib, lapatinib and neratinib in the treatment of HER2-positive breast cancer: preclinical and clinical evidence. *Am J Cancer Res.* 2015;5(9): 2531-61.
8. Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Leczenie ukierunkowane na cele molekularne w onkologii i hematoonkologii. Gdańsk: Via Medica; 2013. str. 8-24.
9. Szczylik C, Wcisło G, Rak nerki współczesna diagnostyka i terapia. Poznań: terMedia; 2010. rozdział 17.
10. Regulska K, Stanisław B, Regulski M. Indywidualizacja terapii przeciwnowotworowej; molekularne uwarunkowania mechanizmów działania nowoczesnych leków onkologicznych. *Postępy Hig Med Dośw.* (online). 2012;66:855-67.
11. Tan EH, Tan DS, Li WY, et al. Metronomic vinorelbine (oral) in combination with sorafenib in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015;88(3):289-96.
12. Fujita KI, Ishida H, Kubota Y, et al. Toxicities of Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Pharmacotherapy: Management with Clinical Pharmacology. *Curr Drug Metab.* 2017;18(3):186-98.
13. Broekman F, Giovannetti E, Peters GJ. Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted? *World J Clin Oncol.* 2011;2(2):80-93.
14. Terada T. Pharmaceutical Investigation for Individualized and Optimal Cancer Pharmacotherapy. *Yakugaku Zasshi.* 2016;136(11): 1469-76.
15. Kuckertz M, Patz M, Veldurthy A, et al. Comparison of the effects of two kinase inhibitors, sorafenib and dasatinib, on chronic lymphocytic leukemia cells. *Onkologie.* 2012;35(7-8):420-6.
16. Blanchet B, Billefont B, Cramard J, et al. Validation of an HPLC-UV method for sorafenib determination in human plasma and application to cancer patients in routine clinical practice. *J Pharm Biomed Anal.* 2009;49(4):1109-14.
17. Arrondeau J, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al. Sorafenib exposure decreases over time in patients with hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs.* 2012;30(5):2046-9.
18. Mai H, Huang J, Zhang Y, et al. In-vivo relation between plasma concentration of sorafenib and its safety in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma: a single-center clinical study. *Oncotarget.* 2017;8(26):43458-69.
19. Escudero-Ortiz V, Pérez-Ruixo J, Valenzuela B. Development and validation of an HPLC-UV method for sorafenib quantification in human plasma and application to patients with cancer in routine clinical practice. *Ther Drug Monit.* 2014;36(3):317-25.