

## 242 Terapeutické monitorování karboplatiny u dětských pacientů se solidními tumory.

Kukačka J.<sup>1</sup>, Tesfaye H.<sup>1</sup>, Mališ J.<sup>2</sup>, Adam V.<sup>3</sup>, Fabrik I.<sup>3</sup>, Kizek R.<sup>3</sup>, Starý J.<sup>2</sup>, Průša R.<sup>1</sup>

1) Ústav klinické biochemie a patobiochemie UK 2. LF a FN Motol, V Úvalu 84, 15006 Praha 5

2) Klinika dětské hematologie a onkologie UK 2. LF a FN Motol, V Úvalu 84, 15006 Praha 5

3) Ústav chemie a biochemie, Mendelova zemědělská a lesnická univerzita, Zemědělská 1, Brno

### Úvod

Platinová analoga, cisplatina, karboplatina a oxaliplatina jsou chemicky reaktivní látky s protinádorovým působením, které mají cytotoxický efekt zakládající se na platinaci DNA a formaci cross-linků mezi řetězci DNA. Platinové komplexy se využívají v léčbě některých maligních solidních tumorů. Cisplatina je indikovaná u tumorů varlat, ovarií a močového měchýře, také u tumorů ORL oblasti v kombinaci s vinblastinem, bleomycinem a doxorubicinem, patří mezi nejpoužívanější platinová cytostatika a je zároveň nejtoxičtější (je nefrotoxická a ototoxická). Patří také k nejsilnějším emetogenům. Karboplatina (cis-diammin-(1,1,-cyklobutan-dikarboxylato)platina) je analog druhé generace platinových chemoterapeutik, je méně nefrotoxická, ale stále vykazuje poměrně vysokou hematotoxicitu, která může být limitující v indikaci terapie. Farmakokinetické studie prokázaly, že jak těžká trombocytopenie tak neutropenie má úzký vztah k tzv. ploše pod křivkou koncentrace versus čas (AUC) volného léku. V ČR není známo žádné pracoviště (farmakologické, biochemické nebo jiné), které by se monitorováním karboplatiny (nebo jiného platinového analoga) zabývalo. Jedním z hlavních důvodů může být absence spolehlivé analytické laboratorní metody pro stanovení platinových analog. Analytickou metodou „první volby“ je vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC), nadějnější se však stává bezplamenová atomová absorpční spektrometrie (AAS), protože dovede analyzovat všechny platinové komplexy, i ty, které byly formovány až metabolickými přeměnami léčiva. Na rozdíl od jiných chemoterapeutik nemá stanovení jednotlivých metabolitů klinický význam, proto stanovit celkovou koncentraci platinového iontu je dostačující. AAS je metoda, která je velmi citlivá a na rozdíl od HPLC není náročná na přípravu vzorku, zároveň stanovení je velmi rychlé. O některých proteinech je známo, že jsou zodpovědné za rezistenci vůči platinovým chemoterapeutikům, tato rezistence zahrnuje pokles akumulace léku v organismu s následkem sníženého influxu nebo zvýšeného efluxu. Tyto proteiny pomocí thiolových zbytků tvoří komplexy s platinou a tím zamezují její interakci s DNA nádorové buňky, patří mezi ně glutathion, metalothionein (MT) nebo thioredoxin. Zvláště molekula metalothioneinu je velmi induktivní při influxu platiny do buňky. Zvláště při opakované chemoterapii se velmi individuálně mění induktivní odpověď nádorových buněk na syntézu MT a to se stává velmi závažným klinickým problémem[4].

### Cíle

- 1) Zavedení vhodné analytické metody pro stanovení karboplatiny
- 2) Výběr vhodných pacientů léčených karboplatinou a odběr biologického materiálu
- 3) Farmakokinetické studie a vytvoření individuálního terapeutického konceptu
- 4) Stanovení metalothioneinu, který by mohl nepříznivě ovlivnit účinnost léčby platinovými cytostatiky

### Soubor pacientů a metody

Do studie bylo zařazeno 9 pacientů v různých cyklech chemoterapie pro různé tumory ve věku od 4 měsíců po 18 let (tabulka 1). 16 analýz z celkových 20 bylo použitelných pro další vyhodnocení. Karboplatina (Carboplatinum, Teva Pharmaceuticals)

## NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ DĚTSKÉHO VĚKU

byla podávána v infuzi intravenózně po dobu 1 hodiny v dávkách 74-1445 mg v závislosti na tělesném povrchu. Vzorky nesrážlivé krve (EDTA) byly odebírány okamžitě po ukončení infuze (čas 0), 1 hodinu, 4 hodiny a 24 hodin po ukončení infuze. Odběry byly schváleny etickou komisí FN Motol a od zákonných zástupců byl obdržán informovaný souhlas. Plazma byla oddělena centrifugací při 10 000 g. Celková platina byla stanovena v plazmě pomocí bezplamenové AAS s elektrotermickou atomizací na přístroji Varian 220Z (Varian, Austrálie). Farmakokinetika v plazmě dostupné platiny i přepočtené intaktní karboplatiny byla spočítána pro prvních 24 hodin, kde AUC křivka byla kalkulována na základě trapezoidálního principu s použitím farmakokinetického programu MW/PHARM 3.30 MEDIWARE (Nizozemí). Metalothionein v plazmě byl stanoven diferenční pulzní voltametrií spojenou s adsorptivní přenosovou technikou (EcoChemie, Nizozemí).

## Výsledky

Průměrná plazmatická koncentrace platiny ( $\pm$ SD) bezprostředně po skončení infuze byla naměřena 42,4 $\pm$ 21,4 mg/l, 18,6 $\pm$ 8,9 mg/l 1 hodinu po skončení infuze, 5 $\pm$ 2,4 mg/l 4 hodiny po skončení infuze a 1,9 $\pm$ 1 mg/l 24 hodin po aplikaci infuze. AUC byla spočítána jak pro platinu tak pro karboplatinu, průměrná hodnota AUC<sub>0-24</sub> pro Pt byla 8,86 $\pm$ 4,83 SD a 4,65 $\pm$ 2,54 SD mg/ml.min pro karboplatinu (tabulka 1). Nebyla nalezena žádná korelace mezi dávkou karboplatiny a AUC pro karboplatinu (R=0,64). Průměrná koncentrace metalothioneinu (SD) byla vyšší než horní referenční mez pro MT (0,6  $\mu$ mol/l), 1,45 $\pm$ 0,49  $\mu$ mol/l okamžitě po skončení infuze, 1,41 $\pm$ 0,61  $\mu$ mol/l 1 hodinu po podání, 1,41 $\pm$ 0,56  $\mu$ mol/l 4 hodiny po podání a 1,47 $\pm$ 0,47  $\mu$ mol/l 24 hodin po podání infuze CPT.

## Tabulka 1:

Podaná dávka karboplatiny  
a AUC pro Pt a CPT u jednotlivých pacientů

Tabulka 1: Podaná dávka karboplatiny a AUC pro Pt a CPT u jednotlivých pacientů

pacient	diagnóza	cyklus	dávka (mg)	Pt AUC <sub>0-24</sub> (mg/ml.min)	CPT AUC <sub>0-24</sub> (mg/ml.min)
1	retinoblastom	1.	397	3,595	6,837
		2.	406	4,711	8,965
		3.	406	3,660	6,965
2	retinoblastom	1.	187	2,341	4,456
		2.	187	1,797	3,421
		3.	187	3,203	6,096
3	rabdomyosarkom	1.	800	3,794	7,220
		2.	800	2,167	4,125
4	neuroblastom	1.	502	5,815	11,295
5	desmoplastom	1.	660	10,762	20,481
		2.	660	4,634	8,819
6	rabdomyosarkom	1.	516	4,419	8,410
		2.	516	6,838	13,013
7	retinoblastom	1.	1445	10,203	19,418
8	retinoblastom	1.	74	3,032	5,770
9	retinoblastom	1.	208	3,411	6,493

## Závěr

Farmakokinetické monitorování karboplatiny na základě výpočtu AUC u dětských pacientů vede k vytvoření a optimalizaci individuálního terapeutického konceptu, určuje vhodné dávky a předchází tak nežádoucím toxickým účinkům léčby. Stanovení metalothioneinu v průběhu léčby může indikovat případnou rezistenci tumorů k chemoterapii platinovými cytostatiky.

## Literatura

- J. Goodisman, D. Hagrman, K.A. Tacka and A.K. Souid, Analysis of cytotoxicities of platinum compounds, *Cancer Chemother Pharmacol* 57 (2006) 257-267.
- M.G. Cherian, A. Jayasurya and B.H. Bay, Metallothioneins in human tumors and potential roles in carcinogenesis, *Mutat Res* 533 (2003) 201-209.
- R. Kizek, L. Trnkova and E. Palecek, Determination of metallothionein at the femtomole level by constant current stripping chronopotentiometry, *Analytical Chemistry* 73 (2001) 4801-4807.
- R. Kizek, J. Vacek, V. Adam and B. Vojtěšek, Vztah metalothioneinu k rakovině a protinádorové léčbě, *Klin. Biochem. Metab* 33 (2004) 72-78.
- S. Oguri, T. Sakakibara, H. Mase, T. Shimizu, K. Ishikawa, K. Kimura and R.D. Smyth, Clinical pharmacokinetics of carboplatin, *J Clin Pharmacol* 28 (1988) 208-215.
- B. Peng, A.V. Boddy, M. Cole, A.D. Pearson, E. Chatelut, H. Rubie and D.R. Newell, Comparison of methods for the estimation of carboplatin pharmacokinetics in paediatric cancer patients, *Eur J Cancer* 31A (1995) 1804-1810.
- J. Petřilová, D. Potesil, R. Mikelova, O. Blastik, V. Adam, L. Trnkova, F. Jelen, R. Prusa, J. Kukacka and R. Kizek, Attomole voltammetric determination of metallothionein, *Electrochimica Acta* 51 (2006) 5112-5119.
- R. Prusa, M. Svoboda, O. Blastik, V. Adam, O. Zitka, M. Beklova, T. Eckschlager and R. Kizek, Increase in content of metallothionein as marker of resistance to cisplatin treatment, *Clinical Chemistry* 52 (2006) A174-A175.

## Poděkování

Práce byla podpořena grantem č.9760 FN Motol