



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Computational modeling of pharmacokinetics and tumor dynamics to guide anti-cancer treatment

Yin, A.

Citation

Yin, A. (2024, February 1). *Computational modeling of pharmacokinetics and tumor dynamics to guide anti-cancer treatment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3715801>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3715801>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse samenvatting

Kwantitatieve modellering met zogenaamde gemengde-effect modellen wordt steeds vaker toegepast in farmaceutisch onderzoek. Het maakt het mogelijk om de farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van geneesmiddelen kwantitatief te beschrijven en te voorspellen. Daarnaast kan met deze methode de inter- en intra-individuele variabiliteit gekwantificeerd en verklaard worden. In oncologisch onderzoek kan de op modellen gebaseerde benadering worden toegepast om longitudinale gegevens te benutten om meer te weten te komen over de interactie tussen medicamenteuze behandeling en het menselijk lichaam, evenals de progressie van kanker. Het ontwikkelde model kan vervolgens de identificatie van het optimale behandelingsregime ondersteunen en individuele behandeling vergemakkelijken.

Bij kankerbehandeling is de opkomst van behandelingsresistentie één van de belangrijkste oorzaken van therapiefalen bij patiënten. Inzicht in de inter- en intra-tumor heterogeniteit en evolutionaire dynamiek van tumoren, en het daaropvolgende gebruik van deze kennis voor het ontwerpen van behandelstrategieën, zou zeer gunstig zijn voor het optimaliseren van gerichte antikankerbehandeling. In **Sectie I** van dit proefschrift hebben we deze op modellen gebaseerde benadering specifiek toegepast om de dynamiek van tumorgrootte en evolutionaire resistentieontwikkeling tijdens de behandeling te interpreteren, en optimale behandelregimes te verkennen die de ontwikkeling van resistentie beter kunnen onderdrukken.

Om kansen en uitdagingen te identificeren bij het kwantitatief karakteriseren van de reactie op antikankerbehandeling rekening houdend met tumordynamiek en evolutionaire resistentieontwikkeling, is een overzicht van momenteel beschikbare modelstructuren nodig. In **hoofdstuk 2** hebben we een systematische zoektocht uitgevoerd en de wiskundige modellen die zijn gebruikt om de dynamiek van tumor(groei) en evolutionaire resistentieontwikkeling te beschrijven en voorspellen, uitgebreid samengevat. We richtten ons met name op modellen die toepasbaar zijn op klinische data. In deze review werden tumordynamische modellen weergegeven door gewone differentiaalvergelijkingen, algebraïsche vergelijkingen en partiële differentiaalvergelijkingen geïdentificeerd en vervolgens samengevat. Tumorphrolieratie en regressie als gevolg van behandeling, tumorheterogeniteit en behandelingsresistentie zijn belangrijke elementen die doorgaans in die modellen worden meegenomen. De dynamiek van biomarkers kan ook worden opgenomen in de modellen, wat een beter begrip en voorspelling van de tumorontwikkeling mogelijk maakt. Wat betreft modellen voor evolutionaire tumorresistentie, werden stochastische en deterministische modellen geïdentificeerd en samengevat. De benodigde gegevens en kennis, evenals de toepasbaarheid van de modellen

op verschillende kankersoorten en behandelingsmogelijkheden, werden ook samengevat. De resultaten van deze review kunnen een nieuwe op modellen gebaseerde analyse van de reactie op antikankerbehandeling en het optreden van resistentie vergemakkelijken, waarbij zowel tumordynamiek als evolutionaire resistentieontwikkeling worden meegenomen.

Onder de studies die in deze review zijn opgenomen, is gedetailleerde informatie over evolutionaire resistentie nog niet opgenomen in de op tumoromvang gebaseerde modellering van de reactie op antikankerbehandeling. Gezien het feit dat genetische biomarkers, zoals circulerend tumor-DNA (ctDNA), steeds meer beschikbaar worden, is er een mogelijkheid om dergelijke gegevens te gebruiken ter ondersteuning van de ontwikkeling van een tumordynamisch model dat rekening houdt met evolutionaire resistentie bij kankerpatiënten. Het ontwikkelde model kan vervolgens de optimalisatie en personalisatie van antikankertherapie ondersteunen met behulp van simulaties.

Om dit concept te testen, is in **hoofdstuk 3** een wiskundig model ontwikkeld dat verschillende klonale populaties en evoluerende kankerresistentie meeneemt om de dynamiek van tumorgrootte en resistentieontwikkeling onder behandeling te karakteriseren. Met parameterwaarden afgestemd op de beschikbare data of geïnformeerd door literatuurgegevens, beschreef het model eerder gerapporteerde tumorgroottes en mutante *KRAS*-niveaus in ctDNA van patiënten met gemetastaseerde dikkedarmkanker (mCRC) die met panitumumab waren behandeld redelijk goed. Vervolgens evalueerden we behandelingsschema's die rekening hielden met de voortschrijdende progressie van tumoren en toonden we aan dat het gebruik van ctDNA als marker om adaptieve behandeling te begeleiden in potentie kan worden gebruikt. De simulatieresultaten gaven aan dat vergeleken met een conventioneel continu behandelingsschema, onderbroken schema's met behandelingspauzes en adaptieve schema's begeleid door monitoring van ctDNA de evoluerende kankerresistentie beter konden onderdrukken. Er werd ook voorspeld dat onderbroken en adaptieve schema's zouden resulteren in verbeterde klinische resultaten, d.w.z. de voorspelde mediane progressievrije overleving (PFS) en de periode waarin de tumorgrootte onder het basale niveau bleef, werden verlengd. Met de gevoeligheidsanalyse identificeerden we parameters waarvan de nauwkeurige schatting belangrijk is voor het model om de waargenomen dynamiek van tumorgroottes en mutatieconcentraties vast te leggen. Desalniettemin boden de onderbroken en adaptieve behandeling betere behandelingsresultaten wanneer de parameterwaarden varieerden.

In **hoofdstuk 4** karakteriseerden we de tumordynamiek verder, waarbij rekening werd gehouden met intra-tumor heterogeniteit, en onderzochten we de correlatie tussen ctDNA-metingen en tumordynamiekparameters op basis van gegevens van patiënten met niet-

kleincellige longkanker (NSCLC) die met erlotinib werden behandeld. De studie omvatte intensief gesampled erlotinib PK-curves van 29 patiënten, en tumorgroote meetwaarden, ctDNA-metingen en spaarzaam gesampled erlotinib-concentraties van 18 patiënten uit de START-TKI-studie. Een populatie-PK-model van erlotinib werd eerst ontwikkeld en vervolgens toegepast om de relatie tussen blootstelling en tumordynamiek te onderzoeken. Om de tumordynamiek te karakteriseren, werden modellen onderzocht die rekening houden met intra-tumor heterogeniteit en verworven resistentie met of zonder een vooraf bestaand resistentiecomponent. Uiteindelijk resulteerde een model met alleen verworven resistentie in een adequate overeenkomst met de beschikbare gegevens. Bovendien werd geen significante blootstellings-responsrelatie voor erlotinib geïdentificeerd binnen het waargenomen blootstellingsbereik. Vervolgens werd de correlatie van baseline ctDNA-metingen van *EGFR*- en *TP53*-varianten met tumordynamiekparameters onderzocht. De analyse gaf aan dat hogere plasma-*EGFR*-mutatieniveaus bij aanvang correleerden met verhoogde tumorgroei snelheden, en de opname van ctDNA-gegevens verbeterde de modelaanpassing. Dit resultaat suggereert dat kwantitatieve ctDNA-metingen het potentieel hebben om een vroege voorspeller te zijn van de reactie op antikankerbehandeling, wat stimuleert om ctDNA te gebruiken als een vroege biomarker in de klinische praktijk.

Aangezien er in de praktijk hoge PK/PD-variabiliteit van antikankermedicijnen aanwezig is bij patiënten, wat kan leiden tot ongunstige behandelingsresultaten, zou een beter begrip van dergelijke variabiliteit gunstig zijn om de antikankertherapie voor individuele patiënten te verbeteren. In **Sectie II** van dit proefschrift hebben we de toepassing van farmacometrische modellering laten zien bij het karakteriseren van de PK/PD-profielen en variabiliteit van antikankermedicijnen, en bij het ondersteunen van precisiebehandeling voor patiënten in de klinische praktijk. We hebben eerst model-geïnformeerde precisiedosering (MIPD) geïntroduceerd en de huidige toepassing en voordelen van MIPD in het ondersteunen van optimale en precieze antikankerbehandeling besproken in **hoofdstuk 5**. MIPD maakt gebruik van farmacometrische modellen om precisiedosering te begeleiden met als doel een verbeterde therapeutische blootstelling en daaropvolgende optimale behandelingsresultaten. MIPD kan worden toegepast om rationeel de initiële dosiskeuze en dosisaanpassing tijdens antikankerbehandeling vast te stellen, net als therapeutische drug monitoring (TDM). Het voordeel van MIPD ten opzichte van conventionele strategieën in de behandeling van kanker is aangetoond in veel onderzoeken en klinische trials. Er moeten echter nog obstakels worden overwonnen om MIPD van kankertherapieën in de klinische praktijk te implementeren. We hebben een aantal uitdagingen benadrukt en toekomstperspectieven geboden met betrekking tot optimale doelidentificatie, geschikte modelselectie, beschikbare programma's en de noodzaak van prospectieve klinische onderzoeken.

In **hoofdstuk 6** hebben we een populatie-PK-analyse uitgevoerd om de PK van mitotaan te karakteriseren en voorspellen bij patiënten met bijnierschorscarcinoom (ACC). Bovendien hebben we voor de eerste keer het potentiële effect van farmacogenetische variaties op mitotaanklaring kwantitatief onderzocht om de PK-variabiliteit van mitotaan beter te verklaren. Er werd een tweecompartimenten-PK-model ontwikkeld op basis van retrospectief verzamelde gegevens van 48 patiënten. Voor elke patiënt werden de genotyperesultaten van 172 SNPs van het DMET™-platform opgenomen in de analyse. De verkennende analyse identificeerde 11 SNPs die potentieel gerelateerd waren aan mitotaanklaring. De uiteindelijke stapsgewijze covariaatanalyse identificeerde het lichaamsgewicht zonder vet (LBW), genotypen van *CYP2C19*2* (rs4244285), *SLCO1B3* 699A>G (rs7311358) en *SLCO1B1* 571T>C (rs4149057) als significante covariaten voor schijnbare mitotaanklaring (CL/F). Dit suggereert dat het enzym CYP2C19 en de transporters SLCO1B1 en SLCO1B3 mogelijk een rol spelen in de verdeling van mitotaan, maar verdere externe of in vitro-evaluatie is nodig om de resultaten te bevestigen. Op basis van het ontwikkelde model werden verschillende doseringsschema's en het TDM-proces gesimuleerd om optimale en geïndividualiseerde mitotaanregimes voor patiënten met ACC te onderzoeken. De resultaten gaven aan dat het individueel bepalen van de startdosis met het ontwikkelde model gunstig is om de periode voor mitotaan om het therapeutische doel te bereiken te verkorten en het risico op toxiciteit te beperken. Regimes die effectief mitotaan concentratie binnen het therapeutische bereik kunnen handhaven (14–20 mg/L) werden vastgesteld. Eén optimaal regime werd vervolgens gebouwd in een Shiny-app om een optimaal behandelingsadvies voor een nieuwe patiënt op basis van het model te genereren en te visualiseren.

In **hoofdstuk 7** hebben we een populatie PK-analyse uitgevoerd op hoge doses methotrexaat (HD-MTX) bij patiënten met lymfoom van het centrale zenuwstelsel (CZS). Gegevens van 110 patiënten uit drie academische medische centra waren beschikbaar in deze studie. Er werd een tweecompartimenten populatie PK-model ontwikkeld en getoond om de PK-gegevens adequaat te beschrijven. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), behandelingschema, albumine, alkalische fosfatase en lichaamsgewicht werden geïdentificeerd als significante covariaten. De resultaten suggereren dat het aanpassen van de HD-MTX-dosering met een op modellen gebaseerde benadering mogelijk rationeler is om de PK-variabiliteit verder te verminderen dan dosering alleen op basis van lichaamsoppervlak (BSA). Vervolgens werd een (blootstellings-)toxiciteitsanalyse uitgevoerd om voorspellende factoren voor acute nier- en levertoxiciteit te identificeren. eGFR bij start behandeling en geslacht werden geïdentificeerd als significante basale voorspellers voor niertoxiciteit, en de HD-MTX-dosering (mg/m²) was de sterkste basale voorspeller van levertoxiciteit. Simulatieresultaten suggereren dat om niertoxiciteit te voorkomen het

aanbevolen is om alleen te starten met een volledige dosis van HD-MTX wanneer patiënten met CZS-lymfoom een eGFR > 66,6 mL/min/1,73m² hebben. Een dosis hoger dan 3500 mg/m² voorspelde een verhoogd risico op levertoxiciteit. De blootstellingsmetingen van methotrexaat (MTX), waaronder de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve ($AUC_{24-\infty}$) en de concentratie na 24 uur (C_{24h}), werden geïdentificeerd als correlerend met niertoxiciteit, maar niet met levertoxiciteit. $AUC_{24-\infty} > 109,5 \mu\text{mol/L}\cdot\text{uur}$ en $C_{24h} > 8,64 \mu\text{mol/L}$ werden voorgesteld als mogelijke blootstellingsdrempels die een hoog risico op toxiciteit voorspellen. Deze bevindingen zouden nuttig kunnen zijn voor verdere individualisering van de HD-MTX-dosering en het voorkomen van acute orgaantoxiciteit, wat de HD-MTX-therapie bij patiënten met CZS-lymfoom kan verbeteren.

Tenslotte, in **hoofdstuk 8**, hebben we de resultaten van deze scriptie en potentiële uitdagingen en perspectieven voor toekomstige studies besproken. We hebben aangetoond dat met kwantitatieve modellen de evolutionaire progressie van tumoren kan worden gekarakteriseerd en voorspeld, rekening houdend met interacties tussen heterogene tumorcellen en ondersteund door gemuteerde genvarianten die zijn gedetecteerd in ctDNA. Bovendien maakt populatie PK/PD-modellering een kwantitatieve beschrijving mogelijk van de PK en PD van antikankergeneesmiddelen op zowel populatie- als individueel niveau. Het ontwikkelde model kan verder bijdragen aan de identificatie van optimale behandelingsontwerpen en het rationeel begeleiden van geïndividualiseerde behandeling voor oncologiepatiënten. Er blijven echter uitdagingen bestaan voor gegevensverzameling (vooral voor ctDNA-gegevens), modelontwikkeling en validatie, en de implementatie van resultaten (inclusief voorgestelde behandelingsregimes en modellen). Verder onderzoek is nodig om de bevindingen te valideren en een betere praktijk van gepersonaliseerde behandeling te ondersteunen.