

De CYPTAM-studie: de invloed van CYP2D6 en endoxifen op de effectiviteit van tamoxifen bij het vroegstadium mammacarcinoom; een documentatieproject en farmacokinetiekstudie

The CYPTAM study: the influence of CYP2D6 and endoxifen on tamoxifen efficacy in early stage breast cancer; a documentation project and a pharmacokinetics study

Auteurs V.O. Dezentjé, H.J. Guchelaar, J.W.R. Nortier en H. Gelderblom

Trefwoorden adjuvante behandeling, CYP2D6, tamoxifen, vroegstadium mammacarcinoom

Key words adjuvant treatment, CYP2D6, early stage breast cancer, tamoxifen

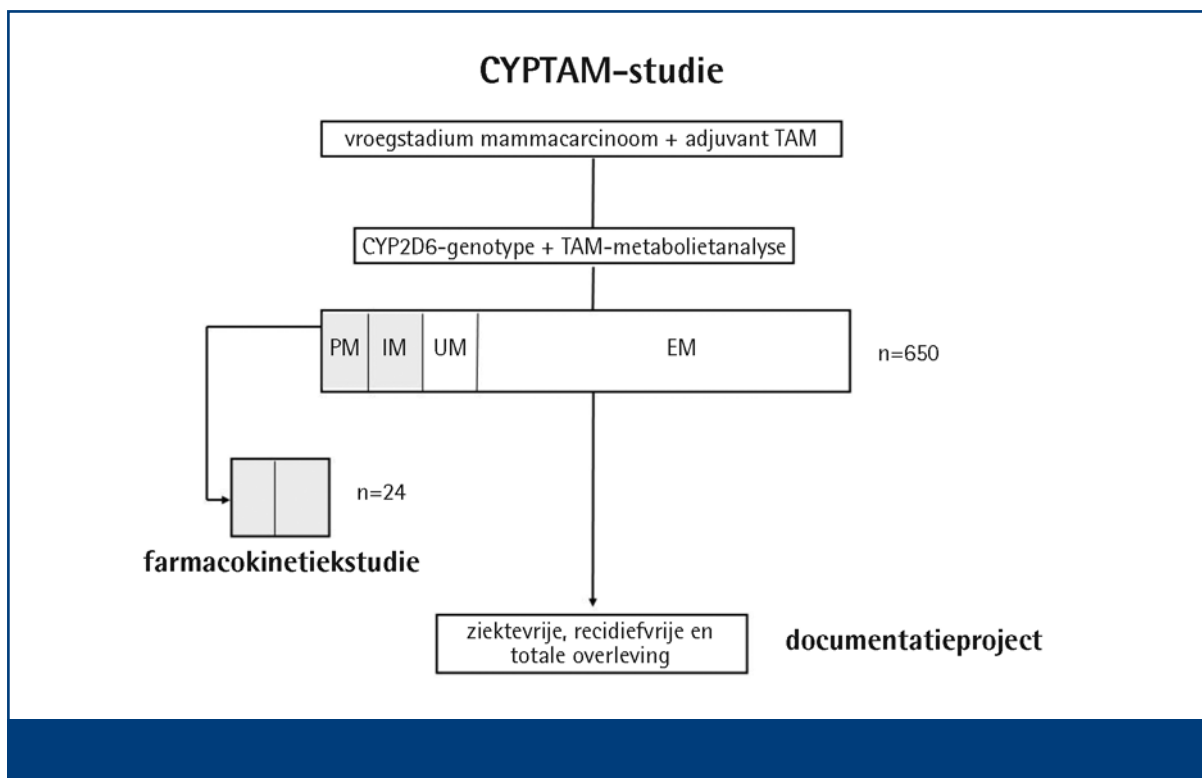
Samenvatting

De laatste jaren zijn tegenstrijdige resultaten gepubliceerd over een mogelijke associatie tussen het cytochroom P450 2D6 (CYP2D6)-genotype en tamoxifen-effectiviteit. Sommige genetische varianten van het CYP2D6 - een enzym dat zorgt voor de omzetting van de prodrug tamoxifen naar de meest actieve metaboliet endoxifen - zijn mogelijk gerelateerd aan lagere plasmaconcentraties van endoxifen en daarmee aan effectiviteit. Eerdere publicaties betreffen retrospectieve data met duidelijke beperkingen. Daarnaast is nooit eerder een relatie gelegd tussen endoxifen-plasmaconcentraties en effectiviteit van de tamoxifenbehandeling. De CYPTAM-studie is in Nederland en België opgezet om prospectief zowel het CYP2D6-genotype als endoxifen-spiegels te relateren aan ziekteuitkomst bij adjuvant tamoxifen-gebruik. Een onderdeel hiervan vormt een farmacokinetiekstudie, waarin het effect van tamoxifen-dosisescalatie wordt onderzocht in het geval van een verlaagd metabolisme voorspeld door het CYP2D6-genotype. Dit onderzoek zal mogelijk bijdragen aan een betere selectie van patiënten die baat hebben bij adjuvante tamoxifenbehandeling in de toekomst.

(Ned Tijdschr Oncol 2010;7:214-7)

Summary

Recently, conflicting data have been published on a possible association between the Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6)-genotype and tamoxifen efficacy. Some genetic variants of CYP2D6 - an enzyme predominantly responsible for the biotransformation of the prodrug tamoxifen to the most active metabolite endoxifen - are possibly related to lower endoxifen plasma concentrations and thus efficacy. Previous publications mostly include retrospective data with clear limitations. Furthermore, no study has been published relating endoxifen plasma concentrations to tamoxifen efficacy. The CYPTAM study is being performed in the Netherlands and Belgium to prospectively relate both CYP2D6 genotype and endoxifen blood concentrations to clinical outcome after adjuvant tamoxifen treatment. As part of the CYPTAM study a pharmacokinetics study is set up in which the effect of tamoxifen dose escalation is investigated in case of a decreased metabolism predicted by the CYP2D6 genotype. This study may contribute to a better selection of patients who will profit most from adjuvant tamoxifen treatment in the future.



Figuur 1. Opzet van de CYPTAM-studie. TAM=tamoxifen, PM='poor metabolizer', IM='intermediate metabolizer', UM='ultrarapid metabolizer', EM='extensive metabolizer'.

Inleiding

Bij het vroegstadium mammacarcinoom wordt tamoxifen nog steeds veelvuldig gebruikt als effectieve adjuvante hormonale behandeling bij postmenopauzale vrouwen al dan niet als onderdeel van een sequentiële behandeling met een aromataseremmer. Indien er een reden bestaat om geen aromataseremmer voor te schrijven, kan tamoxifen een goed alternatief zijn. Naar verwachting zal tamoxifen ook in de toekomst voor deze indicatie voorgeschreven worden. De kans op ziekterugkeer bij patiënten met oestrogenreceptor-positief mammacarcinoom is ongeveer één derde binnen 15 jaar, ondanks adjuvante behandeling met tamoxifen.¹ Toekomstige selectie van patiënten die het meest gebaat zijn bij tamoxifen-behandeling is het ultieme doel van het onderzoek naar het cytochroom P450 2D6 (CYP2D6)-isoenzym in relatie tot tamoxifen. Op basis van een hypothetisch statistisch model stelde Punglia zelfs dat goede metaboliseerders van tamoxifen door CYP2D6 een gelijk of zelfs beter effect van tamoxifen dan van een aromataseremmer kunnen ondervinden.²

Tamoxifen wordt beschouwd als een pro-drug, waarbij de metabolietaalyse endoxifen een 30 tot 100

keer hogere anti-oestrogene activiteit heeft en wordt gezien als de meest actieve metabolietaalyse.^{3,4} De omzetting naar endoxifen wordt voornamelijk gemedieerd door het CYP2D6 in de lever. Een verlaagde activiteit van dit enzym leidt tot lagere endoxifenspiegels, die mogelijk leiden tot een verminderde tamoxifen-effectiviteit. Veelvoorkomende genetische varianten leiden tot een verminderde of afwezige CYP2D6-activiteit.⁵ Patiënten kunnen op grond van hun CYP2D6-genotype geclassificeerd worden als fenotypisch slechte, intermediaire en goede metaboliseerders.

Een inmiddels groot aantal retrospectieve onderzoeken heeft een relatie onderzocht tussen het CYP2D6-genotype en respons op tamoxifen als adjuvante behandeling.⁵ De resultaten van deze onderzoeken zijn deels tegenstrijdig, waarbij echter het grootste gepubliceerde onderzoek een positief effect laat zien.⁶ Slechte tamoxifen-metaboliseerders, voorspeld door het CYP2D6-genotype, hebben hierin een slechtere ziektevrije overleving vergeleken met goede metaboliseerders. Tijdens het San Antonio Breast Cancer Symposium van 2009 presenteerde Goetz echter resultaten van de tot nu toe grootste gebundelde populatie (n=2.880), waarbij er geen

effect bleek van het CYP2D6-genotype op de uitkomst.⁷

Achtergrond van de studie

In de meeste retrospectieve onderzoeken die zijn gepubliceerd, wordt voornamelijk gekeken naar het meest voorkomende CYP2D6*4-allel, dat codeert voor een vrijwel inactief CYP2D6. Overige relevante CYP2D6-allelen, maar ook genetische varianten van andere enzymen die bij de metabolisering tot endoxifen betrokken zijn, zijn veelal niet betrokken bij de analyses. Het gelijktijdig gebruik van medicijnen die het CYP2D6 remmen (bijvoorbeeld antidepressiva, zoals paroxetine), is in deze studies meestal niet gedocumenteerd en kan voor bias zorgen. De invloed van deze CYP2D6-remmers op tamoxifen-effectiviteit is overigens nog niet opgehelderd.^{8,9} Bovenstaande factoren kunnen bijdragen aan de tegenstrijdige resultaten en benadrukken de noodzaak tot het doen van goed gedocumenteerde prospectieve studies.⁵

Nooit eerder is een relatie gelegd tussen endoxifen en de effectiviteit van de behandeling met tamoxifen in patiënten. Endoxifen heeft in vitro bewezen antitumoractiviteit.¹⁰ Het is nog onbekend of, en bij welke plasmaconcentratie, endoxifen ook in vivo een relevant antitumoreffect heeft. Slechte en intermediaire metaboliseerders hebben gemiddeld lagere endoxifen-spiegels dan goede metaboliseerders.¹¹ Binnen elke fenotypische groep bestaat een grote spreiding in plasmaconcentraties, die misschien deels verklaard kan worden door bovenstaande onbekende variabelen. In een prospectieve studie kan naast het CYP2D6-genotype ook endoxifen bepaald worden en gerelateerd worden aan effectiviteit. Het verhogen van de dagelijkse dosering tamoxifen bij patiënten met een verminderd metabolisme verhoogt mogelijk de endoxifenconcentratie en daarmee wellicht de effectiviteit.

Doel van de studie

De CYPTAM-studie is een prospectief onderzoek opgedeeld in een documentatieproject en een farmacokinetiek (PK)-studie (zie *Figuur 1*).¹² Het primaire doel van het CYPTAM-documentatieproject is om het CYP2D6-genotype en endoxifen-plasmaconcentraties te relateren aan ziektevrije, recidiefvrije en totale overleving. Het primaire doel van de CYPTAM-PK-studie is het effect te onderzoeken van een tijdelijke éénstaps-dosisescalatie van tamoxifen op de plasma-

concentratie van endoxifen bij slechte en intermediaire metaboliseerders. Het secundaire doel van de PK-studie is het onderzoeken van de toxiciteit van de dosisesescalatie.

In- en exclusiecriteria

Voor de CYPTAM-studie kunnen alle pre- en postmenopauzale vrouwen geïncludeerd worden ouder dan 18 jaar die behandeld worden met tamoxifen als adjuvante behandeling van het vroegstadium mammacarcinoom. Inclusie kan plaatsvinden voorafgaand aan het tamoxifen-gebruik tot maximaal 1 jaar na de start van de behandeling. Een maligniteit in de 5 voorafgaande jaren of hormoonreceptor-negatieve tumoren zijn exclusiecriteria.

Opzet van de studie

In het CYPTAM-documentatieproject worden 650 patiënten geïncludeerd, hetgeen voldoende zou moeten zijn om een tweemaal verminderde ziektevrije overleving (hazard ratio: 2,0) aan te tonen bij een gemiddelde follow-up van 2 jaar bij patiënten met een verlaagd tamoxifen-metabolisme (slechte en intermediaire metaboliseerders) vergeleken met de goede metaboliseerders. De CYP2D6-genotypering vindt plaats met de Amplichip[®] CYP450-test (Roche Diagnostics).¹³ Tevens wordt de endoxifen-plasmaconcentratie bepaald. Co-medicatiegegevens worden via stadsapotheken achterhaald. Twaalf slechte en 12 intermediaire metaboliseerders worden apart geïncludeerd in de farmacokinetiekstudie. Gedurende 2 maanden wordt hierin onder controle van toxiciteit eenmalig de dagelijkse dosering tamoxifen verhoogd, waarna opnieuw het endoxifen gemeten wordt. Hierna zullen deze patiënten weer de reguliere (20 mg) tamoxifen-dosering gaan gebruiken. Inmiddels zijn ongeveer 475 patiënten geïncludeerd voor het documentatieproject door 19 Nederlandse en verscheidene Belgische ziekenhuizen (gecoördineerd in België via het Universitair Ziekenhuis Leuven). De PK-studie zal nog van start gaan en in geselecteerde centra zal een CYP2D6-fenotyperingsstudie gaan plaatsvinden.

Deelnemende centra

De volgende Nederlandse centra participeren: Leiden Universitair Medisch Centrum; Diaconessenhuis Leiden; Medisch Centrum Alkmaar; Reinier De Graaf Gasthuis, Delft; Rijnland Ziekenhuis, Leiderdorp;

Zaans Medisch Centrum, Zaandam; St Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein; Waterland Ziekenhuis, Purmerend; IJsselland Ziekenhuis, Capelle a/d IJssel; Langeland Ziekenhuis, Zoetermeer; Bronovo Ziekenhuis, Den Haag; Groene Hart Ziekenhuis, Gouda; Diakonessenhuis, Utrecht; Meander Medisch Centrum, Amersfoort; HAGA ziekenhuis, Den Haag; Tergooi Ziekenhuizen, Blaricum/Hilversum; Kennemer Gasthuis, Haarlem; Hofpoort Ziekenhuis, Woerden en Ziekenhuis Amstelland, Amstelveen.

Referenties

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
2. Punglia RS, Burstein HJ, Winer EP, Weeks JC. Pharmacogenomic variation of CYP2D6 and the choice of optimal adjuvant endocrine therapy for postmenopausal breast cancer: a modeling analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:642-8.
3. Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morocho A, Novielli A, Bhargava P, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1758-64.
4. Johnson MD, Zuo H, Lee KH, Trebley JP, Rae JM, Weatherman RV, et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004;85:151-9.
5. Dezentje VO, Guchelaar HJ, Nortier JW, Van de Velde CJ, Gelderblom H. Clinical implications of CYP2D6 genotyping in tamoxifen treatment for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:15-21.
6. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, Schmidt M, Winter S, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009;302:1429-36.
7. Goetz M, Berry D, Klein T. Adjuvant Tamoxifen Treatment Outcome According to Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Phenotype in Early Stage Breast Cancer: Findings from the International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium. *Cancer Research* 2009;69: San Antonio Breast Cancer Symposium abstract 33.
8. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c693.
9. Dezentje VO, Van Blijderveen NJ, Gelderblom H, Putter H, Van Herk-Sukel MP, Casparie MK, et al. Effect of concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence on breast cancer recurrence in early-stage breast cancer. *J of Clin Oncol* 2010;28:2423-9.
10. Lim YC, Desta Z, Flockhart DA, Skaar TC. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55:471-8.
11. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:30-9.
12. Nederlands Trial Register. Trial info CYPTAM-studie. Te raadplegen via <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1509> (bekeken op 8 juli 2010).
13. Schroth W, Hamann U, Fasching PA, Dauser S, Winter S, Eichelbaum M, et al. CYP2D6 polymorphisms as predictors of outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen: expanded polymorphism coverage improves risk stratification. *Clin Cancer Res* 2010 Jun 1, epub.

Ontvangen 3 mei 2010, geaccepteerd 28 juni 2010.

Correspondentieadres

Dhr. drs. V.O. Dezentjé, fellow oncologie en arts-onderzoeker
 Dhr. prof. dr. H.J. Guchelaar, ziekenhuis-apotheker en klinisch farmacoloog
 Dhr. prof. dr. J.W.R. Nortier, internist-oncoloog
 Dhr. dr. H. Gelderblom, internist-oncoloog

Leids Universitair Medisch Centrum
 Afdeling Klinische Oncologie
 Postbus 9600
 2300 RC Leiden
 Tel.: 071 526 34 86
 E-mailadres: a.j.gelderblom@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
 Financiële ondersteuning: geen gemeld.