

Cytochroom P450-polymorfismen en de behandeling van kanker

R.H.N. van SCHAIK¹, S.N. de WILDT² en J. LINDEMANS¹

Voor een effectieve behandeling van kanker is het van belang om geneesmiddelen zo te doseren dat een maximale respons bij een minimum aan bijwerkingen wordt bereikt. Deze optimale dosis blijkt echter sterk persoonsafhankelijk. Dit wordt onder andere veroorzaakt door genetische polymorfismen in cytochroom P450 (CYP450) enzymen in de lever, die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van veel geneesmiddelen. De vraag is of genotypering voor CYP450-isoenzymen kan bijdragen aan een verbeterde behandeling van kanker. Dit wordt onderzocht aan de hand van literatuuronderzoek van het CYP450-metabolisme van een aantal veel gebruikte cytostatica en twee antihormonen. De conclusie is dat er op dit moment geen eenduidige toepassing lijkt te zijn voor CYP450-genotypering binnen de oncologie. Gezien de rol van CYP3A4 bij het metabolisme van de besproken geneesmiddelen wordt verwacht dat het recent gepubliceerde genetisch polymorfisme voor dit iso-enzym het onderzoek naar de toepassing van de farmacogenetica binnen de oncologie een nieuwe stimulans zal geven.

Trefwoorden: cytochroom P450; genetisch polymorfisme; geneesmiddelmetabolisme; oncologie

De variatie in gevoeligheid van individuen voor bepaalde geneesmiddelen is een algemeen probleem in de geneeskunde. Een voorgeschreven dosering dient een therapeutisch effect te bewerkstelligen met een minimum aan ongewenste en toxische bijwerkingen. Een belangrijke parameter hierbij is de individuele capaciteit tot metabolisering van een specifiek geneesmiddel. Aangezien bij de behandeling van kanker een subtherapeutische dosering fatale gevolgen kan hebben, worden hier relatief hoge doseringen gebruikt. Het zijn dan ook vaak de toxische bijwerkingen die de hoogte van de toegepaste dosis bepalen. Het is dus van wezenlijk belang om, waar mogelijk, de individuele respons op therapie te voorspellen. Momenteel wordt de dosering van geneesmiddelen bij kanker voorgeschreven op basis van lengte en lichaamsoppervlak, maar toch worden vaak individuele variaties in plasmaspiegels van de toegediende farmaca gevonden. Veel geneesmiddelen worden in het li-

chaam omgezet door het cytochroom P450 (CYP450)-systeem in de lever. Dit kan resulteren in detoxificatie en eliminatie van een geneesmiddel, maar ook in het activeren van een inactieve prodrug. Binnen de familie van CYP450-isoenzymen zijn genetische polymorfismen bekend: mutaties in het DNA die bij tenminste 1% van de bevolking worden gevonden (1). Een aantal van deze polymorfismen leidt tot een verminderde enzymatische activiteit van het betreffende cytochroom en resulteert dus in een afwijkende metabole activiteit. Een belangrijke vraag is derhalve of onderzoek naar het bezit van specifieke genetische CYP450-polymorfismen bij de te behandelen patiënt een bijdrage kan leveren aan het voorspellen van de respons op chemo- of hormonale therapie. Doseringsschema's kunnen dan op voorhand worden aangepast, met als resultaat een vergroting van de kans op tumorrespons en een verkleining van de kans op het optreden van toxiciteit. Het belang van het aantonen van genetische CYP450-polymorfismen in een patiënt bij het voorschrijven van geneesmiddelen staat sterk in de belangstelling, met name bij het voorschrijven van psychofarmaca (2, 3). Hieronder volgt een korte samenvatting over genetisch polymorfe CYP450-enzymen, gevolgd door een bespreking van een aantal bij kanker gebruikte cytostatica en antihormonen in relatie tot CYP450-gemedieerd metabolisme. Er wordt hierbij zoveel mogelijk uitgegaan van gegevens verkregen met humane CYPs, aangezien resultaten met cytochromen van andere species niet zonder meer kunnen worden geëxtrapoleerd naar de humane situatie (4).

Het cytochroom P450-systeem

Het P450-systeem bestaat uit een 30-tal mono-oxygenases, die betrokken zijn bij het metabolisme van een groot aantal endogene en exogene stoffen. Op basis van evolutionaire verwantschap worden de verschillende iso-enzymen verdeeld in subfamilies, met een variërende inter- en intrasubstraat specificiteit (5-8). De CYP3A subfamilie is, met een bijdrage van gemiddeld 29% aan de totale hoeveelheid hepatisch P450, de belangrijkste subfamilie in de lever (9), bestaande uit CYP3A4, -3A5 en -3A7. Hiervan komen bij volwassenen alleen CYP3A4 en CYP3A5 tot expressie in de lever. CYP3A4 vormt binnen deze familie het belangrijkste cytochroom, en kan zelfs 60% van het totale P450-eiwit uitmaken (9). De expressie van CYP3A5 onder de bevolking is zeer heterogeen, resulterend in detectie van dit eiwit in 29% (10) tot 74% van de onderzochte humane levers (11). De bijdrage van de CYP2C-subfamilie is gemiddeld 18% op eiwitniveau, gevolgd door de cytochromen

Afdeling Klinische Chemie¹ en Afdeling Kindergeneeskunde², Academisch Ziekenhuis Rotterdam.

Correspondentie: Dr. R.H.N. van Schaik, Afdeling Klinische Chemie, Academisch Ziekenhuis Rotterdam - Dijkzigt, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.

Ingekomen: 10.04.99

CYP1A2 (13%), CYP2E1 (7%), CYP2A6 (4%), CYP2D6 (1,5%) en CYP2B6 (0,2%) (9). Ondanks de geringe bijdrage aan de totale hoeveelheid P450 speelt het CYP2D6 een belangrijke rol bij de omzetting van veel geneesmiddelen (3). Juist voor dit cytochrom is een duidelijk genetisch polymorfisme aanwezig onder de bevolking, dat werd ontdekt aan de hand van het debrisoquine/sparteïne metabolisme. Er werden langzame metaboliseerders (poor metabolizers; PMs), normale metaboliseerders (extensive metabolizers; EMs) en snelle metaboliseerders (ultra extensive metabolizers; UEMs) gevonden, waarbij een sterke variatie tussen verschillende bevolkingsgroepen werd geconstateerd (12-16). Onder de Noord-Amerikaanse en Europese bevolking wordt het CYP2D6 PM fenotype bij 5-10% van de mensen aangetroffen (15, 17, 18), waarbij de belangrijkste bijdrage wordt gevormd door de CYP2D6*4 variant, met een allelische frequentie van 28,6% (14). Het UEM fenotype wordt aangetroffen bij 7% van de Westerse bevolking (19-21). Een ander bekend en frequent voorkomend polymorfisme betreft de omzetting van mefenytoïne dat afhankelijk is van CYP2C19 (22). Zowel het CYP2C19*2- als het CYP19*3-allel coderen voor inactieve enzymen (23, 24), waarbij de allelische frequentie van het CYP2C19*2-allel onder de blanke Amerikaanse bevolking 13% is (25). Overige inactieve allelen, of allelen coderend voor enzymen met een sterk verminderde activiteit, zijn beschreven voor CYP2A6 (26), CYP2C9 (27, 28) en CYP2C18 (29, 30). Voor CYP2E1 zijn ook genetische polymorfismen beschreven (31, 32), waarbij het Pst/RsaI-polymorfisme juist lijkt te coderen voor een enzym met een hogere activiteit (33). Zeer recent is een polymorfisme beschreven voor het CYP3A4 (CYP3A4-V), met een A→G mutatie in een 5' regulatorisch element (34, 35). Er werd een correlatie gevonden met carcinogenese van de prostaat, waarbij gesuggereerd werd dat een verminderde afbraak van testosteron door CYP3A4 hieraan ten grondslag ligt (34). Op basis van 94 gezonde Caucasische mannen werd voor het CYP3A4-V een allelische frequentie van 10% gevonden (34). De exacte invloed van het gevonden polymorfisme op de expressie van het CYP3A4-gen zal verder moeten worden bewezen. Voor CYP3A5 wordt gesuggereerd dat een genetisch polymorfisme ten grondslag ligt aan de geconstateerde heterogene expressie onder de bevolking (11).

CYP450 en de oncologie

Met betrekking tot de oncologie is het P450-systeem zowel onderwerp van onderzoek bij de activering van in de omgeving of in het dieet aanwezige procarcinogenen (36), als bij de bestrijding van kanker middels chemotherapie of hormoontherapie (37-39). Inductie van cytochromen en competitie van verschillende substraten voor hetzelfde isoenzym spelen een belangrijke rol bij het metabolisme van een bepaald geneesmiddel, resulterend in een zeer complexe wisselwerking (40). Het al dan niet aanwezig zijn van een genetisch polymorfisme zal in belangrijke mate het metabolisme van toegediende geneesmiddelen

kunnen bepalen (farmacogenetica), en zal derhalve meer inzicht kunnen geven in de individuele respons van de patiënt op een bepaalde behandeling. In het geval dat een geneesmiddel in de lever gemetaboliseerd wordt, zijn er twee voorwaarden voor een succesvolle toepassing van de farmacogenetica bij de behandeling van kanker: (1) de omzetting van de toegediende middelen wordt voornamelijk door één CYP gekatalyseerd; (2) het betreffende CYP is genetisch polymorf, resulterend in een significante verandering van de enzymactiviteit ten opzichte van het "wild type". Farmaca die bij maligne aandoeningen worden toegepast kunnen globaal worden verdeeld in cytostatica, hormonen/antihormonen en immunomodulantia. Cytostatica worden toegepast bij de curatieve behandeling van gemetastaseerde tumoren waarvan bekend is dat ze gevoelig zijn voor deze medicatie. Verder worden zij toegepast als palliatieve behandeling, of als aanvullende therapie voor en/of na chirurgische en radiotherapeutische ingreep ter voorkoming van latere metastasen ((neo)-adjuvant therapie). Cytostatica geven vaak aanleiding tot ernstige bijwerkingen, waarvan beenmergdepressie de belangrijkste is. Van een aantal veel gebruikte cytostatica, waaronder alkylerende stoffen, antimetaboliëten, antibiotica, epipodofyllotoxinen, vinca-alkaloïden en taxolderivaten zal een voorbeeld worden gegeven betreffende de relatie met CYP450, terwijl ook twee voorbeelden zullen worden besproken van farmaca die gebruikt worden bij hormonale therapie.

Alkylerende stoffen

De stikstofmosterderivaten cyclofosfamide en ifosfamide zijn twee cytostatica die vallen onder de alkylerende agentia. Deze isomere stoffen hebben de eigenschap verbindingen aan te gaan met eiwitten en nucleïne-zuren, waarbij de gevormde dwarsverbindingen tussen twee complementaire DNA-strengen het proces van DNA-verdubbeling verstoren. Cyclofosfamide wordt toegepast bij de behandeling van onder andere chronische lymfatische en myeloïde leukemieën, gemetastaseerd mamma-, ovarium- en kleincelling longcarcinoom, neuroblastoom en seminoom (41), en wordt tevens algemeen toegepast bij de behandeling van maligniteiten bij kinderen (42). Bijwerkingen omvatten, naast beenmergdepressie, interstitiële longfibrose, cardiotoxiciteit en hemorragische necrotiserende cystitis (41). Ifosfamide wordt gebruikt bij maligniteiten bij zowel volwassenen als kinderen (43). Beide stoffen zijn prodrugs en worden geactiveerd door het CYP450-systeem door middel van 4-hydroxylering (44). CYP2A6, -2B6, -2C8, -2C9 en -3A4 zijn in staat om cyclofosfamide- en ifosfamidehydroxylering te katalyseren, waarbij CYP2C8 en CYP2C9 de hydroxylases met een lage K_m zijn (45). De rol van CYP2C9 wordt door anderen echter in twijfel getrokken (46). CYP2B6 speelt voornamelijk een rol bij hydroxylering van cyclofosfamide terwijl CYP3A4 meer betrokken is bij de hydroxylering van ifosfamide (45). Gezien het aandeel van CYP2B6 van gemiddeld 0,2% van de totale hoeveelheid P450 (9), is het de vraag in hoeverre dit cytochrom *in vivo* bijdraagt aan dit metabolisme in de lever. In andere

publicaties wordt dan ook CYP3A4 genoemd als het belangrijkste cytochroom bij 4-hydroxylering van cyclofosfamide (46-48). Ook CYP2C19 blijkt deze reactie te kunnen katalyseren (49), terwijl er geen bijdragen van CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 (45) of van CYP2C18 (46) zijn gevonden. Naast de activering van cyclofosfamide en ifosfamide is het CYP450-systeem ook betrokken bij de deactivering waarbij CYP3A4 en CYP2B een rol spelen bij de N-dechloroethylering (46).

Een ander veel gebruikt cytostaticum met alkylerende werking is thiothepa (N,N',N''-triethyleentiofosforamide) dat wordt toegepast bij de behandeling van blaascarcinoom, ovariumcarcinoom en gemetastaseerde borstcarcinoom (50-52). De oxidatieve desulfurering tot het farmacologisch actieve N, N', N''-triethyleenfosforamide (TEPA) is de belangrijkste metabole route, en kan in ratten worden gekatalyseerd door cytochroom P450-enzymen (53-55). Dit geeft aan dat TEPA wellicht ook in de mens via het P450-systeem wordt gemetaboliseerd. Er zijn echter tot op heden geen publicaties bekend betreffende humane CYP450-enzymen in relatie tot het metabolisme van TEPA.

Antimetabolieten

Onder antimetabolieten vallen stofwisselingsproducten waarin kleine veranderingen in moleculaire structuur zijn aangebracht waardoor zij de biosynthese of de functie van nucleïne-zuren verstoren. Het cytostaticum fluorouracil is een pyrimidine-antagonist dat algemeen wordt gebruikt bij de palliatieve behandeling van rectum-, colon-, hoofd/hals- en mammacarcinoom (41, 56). Wanneer het gemaskeerd wordt toegevend als 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil, vertoont het een verminderde toxiciteit vergeleken met 5-fluorouracil (57). Op basis van experimenten met konijnen wordt participatie van het CYP450 beschreven bij de omzetting van 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil naar van 5-fluorouracil (58). Van verdere betrokkenheid van het CYP450-systeem in de mens bij het metabolisme van 5-fluorouracil wordt in de literatuur geen melding gemaakt.

Methotrexaat is een antagonist van foliumzuurafhankelijke enzymen die betrokken zijn bij de DNA- en RNA-synthese: het verhindert de reductie van dihydrofoliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur, een essentiële stap bij het regenereren van de bij de DNA- en RNA-synthese benodigde vormen van foliumzuur. Het wordt toegepast, alleen of in combinatie, bij de behandeling van trofoblasttumoren, hoofd/halscarcinomen, non-Hodgkin lymfoom, mammacarcinoom en longcarcinoom. Het metabolisme, met de vorming van de voornaamste metaboliet 7-hydroxymethotrexaat, lijkt niet afhankelijk te zijn van het cytochroom P450-systeem (59).

Antibiotica

Daurubicine, doxorubicine, epirubicine en idarubicine zijn antracycline-derivaten, waarvan doxorubicine de bekendste en meest toegepaste is (60). De werking berust op het verstoren van de mitose, onder

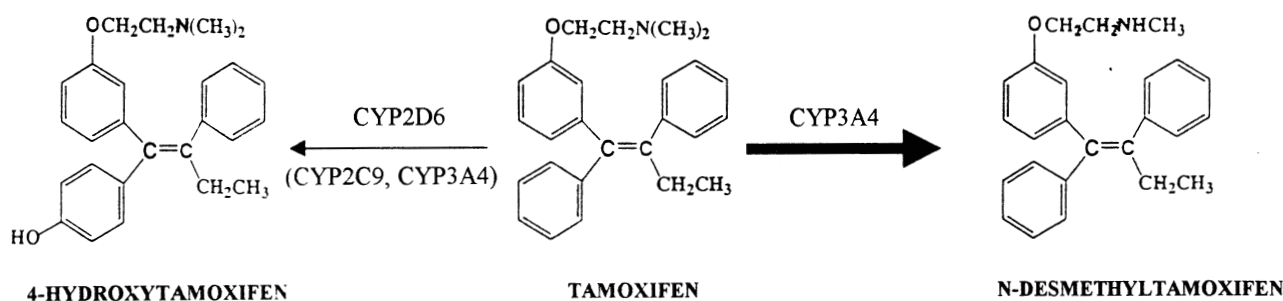
andere door remming van de DNA/RNA synthese. Doxorubicine wordt meestal in combinatietherapie toegepast bij acute leukemieën, maligne lymfomen en bij de behandeling van tal van andere maligne tumoren (41, 61). De klinische toepasbaarheid van doxorubicine wordt in belangrijke mate gelimiteerd door het optreden van cardiomyopathie (62). Het gebruik van morfolinylderivaten van doxorubicine verminderde in sterke mate deze cardiotoxiciteit terwijl de cytotoxiciteit tegen tumorcellen juist was toegenomen (63). Eigenlijk behoren deze derivaten niet meer tot de topoisomerase I en II remmers, maar tot de alkylerende agentia (64). De morfolinylderivaten van doxorubicine worden gemetaboliseerd door CYP450, resulterend in een 50 tot 100 maal actiever molecuul (60, 64), waarbij het verantwoordelijke cytochroom voor zowel het metabolisme van doxorubicine als voor de activering van de morfolinylderivaten tot de CYP3A-familie behoort (40, 65).

Epipodofyllotoxinen

Etoposide en teniposide behoren tot de epipodofyllotoxinen. Deze stoffen interfereren met de mitose van de cel, waarschijnlijk via inductie van DNA-dubbelstrengsbreuken door interactie met DNA-topoisomerase II, of door de vorming van vrije radicalen. Etoposide wordt gebruikt als eerstelijns therapie bij testistumoren en bij monoblasten- en myeloblastenleukemie (41). Etoposide wordt ook bij kleincellig anaplastisch bronchuscarcinoom gebruikt, maar dan niet als eerstelijns therapie (41). Teniposide wordt onder andere gebruikt bij de behandeling van non-Hodgkin lymfoom en acute lymfoblastenleukemie (41). Het gebruik van epipodofyllotoxinen is geassocieerd met het optreden van behandelingsafhankelijke leukemieën in ongeveer 2% van de patiënten (66-69). De voornaamste metabole omzetting van etoposide is 3'-demethylering, een proces dat voornamelijk gekatalyseerd wordt door CYP3A4 (70, 71), maar waarbij ook CYP1A2 en CYP2E1 een geringe bijdrage kunnen leveren (70). Het mogelijk belang van CYP3A4 bij dit metabolisme wordt geïllustreerd door het feit dat het CYP3A4-V genotype gecorreleerd is met een vermindering van therapiegeïnduceerde leukemie als gevolg van de behandeling met epipodofyllotoxinen (35). Publicaties betreffende het metabolisme van teniposide geven aan dat CYP2C19 (72), CYP3A4 en CYP3A5 (106) hierbij betrokken zijn, terwijl er geen bijdrage van CYP2A6, -2B6, -2C8 en -2C9 wordt gevonden.

Vinca-alkaloïden

Vinblastine, vincristine en vindesine zijn alkaloiden van de maagdenpalm (*Vinca rosea*). Deze vinca-alkaloïden remmen de mitose van de cel. Bij hoge concentraties interfereren ze bovendien met de nucleïnezuur- en eiwitsynthese (41). Alhoewel deze stoffen aan elkaar gerelateerd zijn, vertonen ze verschillen in anti-tumoractiviteit, toxiciteit en farmacokinetiek (73). Vinblastine wordt meestal gegeven in combinatie met andere cytostatica en/of radiotherapie bij maligne lymfomen, testistumoren, mammacarcinoom en choriocarcinoom; vincristine wordt toegepast bij



Figuur 1. Metabole routes voor tamoxifen. De N-demethylering is in kwantitatief opzicht de belangrijkste route en wordt gekatalyseerd door CYP3A4. De 4-hydroxylering naar het 50-100 voudig actievere 4-hydroxytamoxifen wordt voornamelijk gekatalyseerd door CYP2D6.

maligne lymfomen en gemetastaseerd mammacarcinoom, acute leukemie, rhabdomyosarcoom, neuroblastoom en Wilmstumor (41, 74). Vindesine wordt onder andere toegepast bij acute lymfoblastenleukemie bij kinderen, niet-kleincellig longcarcinoom, mammacarcinoom, testistumoren, Hodgkin en non-Hodgkin tumor (41, 74, 75). Op basis van inhibitie door specifieke antilichamen en de toepassing van specifieke remmers werd aangetoond dat CYP3A betrokken is bij het metabolisme van de vinca-alkaloïden (40, 74, 75).

Taxolderivaten

Ongeveer dertig jaar geleden werden in de bast van *Taxus brevifolia* stoffen met cytostatische werking aangetroffen, waarna paclitaxel als één van de actieve verbindingen werd geïsoleerd (76). Paclitaxel is, net als docetaxel, een antimicrotubulaire stof die de celdeling remt door de aanmaak van microtubuli te stimuleren en bestaande tubuli te stabiliseren. Ondanks de structurele overeenkomsten, verschillen de stoffen in farmacologisch opzicht (77). Paclitaxel wordt als monotherapie vooral gegeven bij ovariumcarcinoom en gemetastaseerd mammacarcinoom, maar wordt ook toegepast bij de behandeling van andere tumoren (78, 79). Docetaxel wordt ook voornamelijk voorgeschreven bij de behandeling van (antracycline-resistent) gemetastaseerd mammacarcinoom, ovariumcarcinoom en longcarcinoom (80-82). Bijwerkingen van paclitaxel en docetaxel zijn onder andere ernstige neutropenie, wat bepalend is voor de maximaal toedienbare dosis, en perifere neuropathie. Optredende sepsis en pneumonie leiden in 1,5% van de gevallen tot overlijden van de patiënt (41, 78). Paclitaxel kan *in vitro* worden gemetaboliseerd naar het minder actieve 6 α -hydroxy-paclitaxel (83) door CYP2C8, naar metaboliet B en C door CYP3A4 en naar metaboliet A door zowel CYP2C8 als CYP3A4 (77, 84-86). Docetaxel wordt voornamelijk door CYP3A4 en CYP3A5 gemetaboliseerd (77, 87).

Tamoxifen

Tamoxifen is één van de belangrijkste middelen die momenteel worden gebruikt voor de endocriene behandeling van borstkanker. Bij één derde van de patiënten treedt een objectieve respons op (88-90). Groot voordeel van deze therapie is dat tamoxifen

relatief weinig bijwerkingen heeft. Tamoxifen competeert met oestrogeen voor de oestrogeenreceptor waardoor de proliferatie van borstkanker cellen wordt geremd (91, 92). De voornaamste route in het lichaam is de omzetting van tamoxifen naar N-desmethyltamoxifen door CYP3A4. Daarnaast wordt tamoxifen ook omgezet in 4-hydroxytamoxifen, een reactie die voornamelijk wordt gekatalyseerd door CYP2D6 (93-95) (Fig. 1). N-desmethyltamoxifen vertoont echter minder dan 1% van de oestrogene activiteit ten opzichte van tamoxifen (96), terwijl 4-hydroxytamoxifen juist een 50 tot 100 maal hogere affiniteit voor de oestrogeenreceptor heeft vergeleken met tamoxifen (96-98). Hierdoor zou 4-hydroxytamoxifen een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan de klinische effectiviteit van de behandeling. Ook voor CYP3A4 en CYP2C9 werd beschreven dat ze een bijdrage kunnen leveren aan de vorming van 4-hydroxytamoxifen (95). Een bijdrage van CYP1A1, -1A2, -2C19 en -2E1 aan deze reactie wordt uitgesloten op basis van experimenten met recombinante enzymen (95).

Flutamide

Flutamide is een anti-androgeen dat wordt toegepast bij de behandeling van prostaatkanker (99, 100). De werking berust op het remmen van de omzetting van testosteron in het meer bioactieve dihydrotestosteron en het competieren voor de androgeenreceptor. Het wordt in het lichaam metabool geactiveerd naar hydroxyflutamide (101, 102). Deze omzetting wordt gekatalyseerd door CYP1A2, terwijl CYP3A4 betrokken is bij de vorming van een metaboliet van ondergeschikt belang (103, 104).

Conclusies

Bij het metabolisme van farmaca die gebruikt worden voor de behandeling van kanker zijn in meer of mindere mate cytochromen van het P450-systeem betrokken, afhankelijk van het betreffende geneesmiddel. Het is niet altijd even duidelijk wat de bijdrage van elk cytochroom is, aangezien dit afhankelijk zal zijn van affiniteit voor het betreffende substraat en van de relatieve expressie van het cytochroom in de lever (we veronderstellen hierbij dat het betreffende geneesmiddel voornamelijk in de lever wordt gemetaboliseerd). Op basis van de twee gestelde voorwaar-

den in de inleiding (klinisch relevant metabolisme wordt gekatalyseerd door voornamelijk één CYP, en dit enzym is genetisch polymorf resulterend in een enzymatische activiteit die duidelijk afwijkt van "wild type"), blijft er een zeer beperkt aantal geneesmiddelen over waarbij farmacogenetica binnen de oncologie op dit moment succesvol zou kunnen worden toegepast. Dit varieert van het metabolisme van de alkylerende stoffen cyclofosfamide en ifosfamide, die worden gekatalyseerd door meerdere CYPs, via metabolisering van TEPA waar betrokkenheid van het P450-systeem alleen wordt gesuggereerd, tot het metabolisme van methotrexaat dat volstrekt onafhankelijk lijkt te zijn van P450-activiteit. Daar waar in het metabolisme een duidelijke rol voor één bepaald cytochroom wordt beschreven, zoals CYP3A bij de activering van de morfolinylderivaten van doxorubicine, is het voorkomen van een genetisch polymorfisme in het betreffende cytochroom nog onvoldoende duidelijk. Een goede kandidaat voor de toepassing van farmacogenetica bij de behandeling van kanker lijkt de behandeling met tamoxifen, gezien de belangrijke rol van CYP2D6 bij de vorming van de actieve 4-hydroxymetaboliet. De hypothese dat het CYP2D6 PM fenotype correleert met de afwezigheid van respons op tamoxifen therapie werd onderzocht in een groep van 138 borstkankerpatiënten. Er werd echter geen oververtegenwoordiging van CYP2D6 PMs gevonden onder tamoxifen non-responders ten opzichte van responders (105), waardoor het belang van CYP2D6 genotypering als voorspeller van respons op tamoxifentherapie wordt ondergraven. Het is niet duidelijk of het feit dat 4-hydroxytamoxifen, ondanks de hogere affiniteit voor de oestrogeenreceptor, toch slechts verantwoordelijk is voor een deel van het therapeutisch effect, of dat de tamoxifen 4-hydroxylering ook voldoende kan worden gekatalyseerd door bijvoorbeeld CYP2C9 of CYP3A4. Een mogelijke tweede kandidaat voor het toepassen van farmacogenetica binnen de oncologie is teniposide, dat door CYP2C19 en CYP3A4 wordt omgezet. Echter, een succesvolle toepassing van deze genotypering zal afhankelijk zijn van de individuele bijdrage van beide CYPs. De uiteindelijke conclusie is dan ook dat het gebruik van de farmacogenetica binnen de behandeling van kanker op dit moment geen duidelijke toepassingen heeft. Dit zou het in de nabije toekomst wel kunnen krijgen. Met name de betrokkenheid van CYP3A bij veel reacties, in relatie tot het recent gepubliceerde genetisch polymorfisme van dit cytochroom, zal moeten uitwijzen of genotypering voor CYP3A4 een bijdrage kan gaan leveren aan het verhogen van het therapeutisch effect en het minimaliseren van bijwerkingen bij de behandeling van kanker.

Literatuur

- Nebert DW. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist? *Am J Hum Genet* 1997; 60: 265-71.
- Linder MW, Prough RA, Valdes R Jr. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clin Chem* 1997; 43: 254-66.
- Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, Waterman MR et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 1-42.
- Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 414-23.
- Alvan G, Bechtel P, Iselius L, Gundert-Remy U. Hydroxylation polymorphisms of debrisoquine and mephenytoin in European populations. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 533-7.
- Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11825-9.
- De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem* 1994; 269: 15419-22.
- Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K, de Morais SM, Bell D, Krahn PM, Evans DA. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 59-64.
- Rebbeck TR, Jaffe JM, Walker AH, Wein AJ, Malkowicz SB. Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4. *J Natl Can Inst* 1998; 90: 1225-9.
- Felix CA, Walker AH, Lange BJ, Williams TM, Winick NJ, Cheung NK, Lovett BD, et al. Association of CYP3A4 genotype with treatment-related leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13176-81.
- Kivisto KT, Kroemer HK, Eichelbaum M. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 523-30.
- Vermes A, Guchelaar HJ, Koopmans RP. Individualization of cancer therapy based on cytochrome P450 polymorphism: a pharmacogenetic approach. *Cancer Treat Rev* 1997; 23: 321-39.
- Iyer L, Ratain MJ. Pharmacogenetics and cancer chemotherapy. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1493-9.
- Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 84-112.
- Farmacotherapeutisch Kompas. Middelen bij maligne aandoeningen. Amstelveen: CMPC Ziekenfondsraad, 1997.
- Sladek NE. Metabolism of oxazaphosphorines. *Pharmacol Ther* 1988; 37: 301-55.
- Chang TK, Weber GF, Crespi CL, Waxman DJ. Differential activation of cyclophosphamide and ifosfamide by cytochromes P-450 2B and 3A in human liver microsomes. *Cancer Res* 1993; 53: 5629-37.
- Walker D, Flinois JP, Monkman SC, Beloc C, Boddy AV, Cholerton S, Daly AK, et al. Identification of the major human hepatic cytochrome P450 involved in activation and N-dechloroethylation of ifosfamide. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 1157-63.
- Chang TK, Yu L, Goldstein JA, Waxman DJ. Identification of the polymorphically expressed CYP2C19 and the wild-type CYP2C9-ILE359 allele as low-K_m catalysts of cyclophosphamide and ifosfamide activation. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 211-21.
- Ng SF, Waxman DJ. Biotransformation of N,N',N''-triethylenethiophosphoramidate: oxidative desulfuration to yield N,N',N''-triethylenephosphoramidate associated with suicide inactivation of a phenobarbital-inducible hepatic P-450 monooxygenase. *Cancer Res* 1990; 50: 464-71.

56. Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokin* 1989; 16: 215-37.
57. Blokhina NG, Vozny EK, Garin AM. Results of treatment of malignant tumors with fluorouracil. *Cancer* 1972; 30: 390-2.
58. Kawata S, Minami Y, Tarui S, Marunaka T, Okamoto M, Yamano T. Cytochrome P-450-dependent oxidative cleavage of 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil to 5-fluorouracil. *Jap J Pharmacol* 1984; 36: 43-9.
59. Chládek J, Martínková J, Sispera L. An in vitro study on methotrexate hydroxylation in rat and human liver. *Physiol Res* 1997; 46: 371-9.
60. Robert J, Gianni L. Pharmacokinetics and metabolism of anthracyclines. *Cancer Surv* 1993; 17: 219-52.
63. Sikic BI, Ehsan MN, Harker WG, Friend NF, Brown BW, Newman RA, Hacker MP, et al. Dissociation of antitumor potency from anthracycline cardiotoxicity in a doxorubicin analog. *Science* 1985; 228: 1544-6.
65. Lewis AD, Lau DH, Durán GE, Wolf CR, Sikic BI. Role of cytochrome P-450 from the human CYP3A gene family in the potentiation of morpholino doxorubicin by human liver microsomes. *Cancer Res* 1992; 52: 4379-84.
69. Felix CA. Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1400: 233-55.
70. Kawashiro T, Yamashita K, Zhao XJ, Koyama E, Tani M, Chiba K, Ishizaki T. A study on the metabolism of etoposide and possible interactions with antitumor or supporting agents by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 1294-300.
72. Relling MV, Evans WE, Fonné-Pfister R, Meyer UA. Anticancer drugs as inhibitors of two polymorphic cytochrome P450 enzymes, debrisoquin and mephenytoin hydroxylase, in human liver microsomes. *Cancer Res* 1989; 49: 68-71.
73. Nelson RL, Dyke RW, Root MA. Comparative pharmacokinetics of vindesine, vincristine and vinblastine in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 1980; 7 Suppl 1: 17-24.
75. Zhou-Pan XR, Séréé E, Zhou XJ, Placidi M, Maurel P, Barra Y, Rahmani R. Involvement of human liver cytochrome P450 3A in vinblastine metabolism: drug interactions. *Cancer Res* 1993; 53: 5121-6.
77. Dorr RT. Pharmacology of the taxanes. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 96S-104S.
84. Rahman A, Korzekwa KR, Grogan J, Gonzalez FJ, Harris JW. Selective biotransformation of taxol to 6 alpha-hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8. *Cancer Res* 1994; 54: 5543-6.
85. Harris JW, Rahman A, Kim BR, Guengerich FP, Collins JM. Metabolism of taxol by human hepatic microsomes and liver slices: participation of cytochrome P450 3A4 and an unknown P450 enzyme. *Cancer Res* 1994; 54: 4026-35.
87. Shou M, Martinet M, Korzekwa KR, Krausz KW, Gonzalez FJ, Gelboin HV. Role of human cytochrome P450 3A4 and 3A5 in the metabolism of taxotere and its derivatives: enzyme specificity, interindividual distribution and metabolic contribution in human liver. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 391-401.
88. Buckley MM, Goa KL. Tamoxifen. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use. *Drugs* 1989; 37: 451-90.
94. Dehal SS, Kupfer D. CYP2D6 catalyzes tamoxifen 4-hydroxylation in human liver. *Cancer Res* 1997; 57: 3402-6.
95. Crewe HK, Ellis SW, Lennard MS, Tucker GT. Variable contribution of cytochromes P450 2D6, 2C9 and 3A4 to the 4-hydroxylation of tamoxifen by human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 171-8.
96. Fabian C, Tilzer L, Sternson L. Comparative binding affinities of tamoxifen, 4-hydroxytamoxifen, and desmethyltamoxifen for estrogen receptors isolated from human breast carcinoma: correlation with blood levels in patients with metastatic breast cancer. *Biopharm & Drug Dispos* 1981; 2: 381-390.
100. Goldspiel BR, Kohler DR. Flutamide: an antiandrogen for advanced prostate cancer. *DICP* 1990; 24: 616-23.
103. Berson A, Wolf C, Chachaty C, Fisch C, Fau D, Eugene D, Loeper et al. Metabolic activation of the nitroaromatic antiandrogen flutamide by rat and human cytochromes P-450, including forms belonging to the 3A and 1A subfamilies. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 366-72.
104. Shet MS, McPhaul M, Fisher CW, Stallings NR, Estabrook RW. Metabolism of the antiandrogenic drug (Flutamide) by human CYP1A2. *Drug Metab Disp* 1997; 25: 1298-303.
105. Van Schaik RHN, Dijk N, van Staveren IL, Look MP, Lindemans J, Berns EMJJ. Cytochrome P450 2D6 polymorphism in relation to response to tamoxifen of recurrent breast cancer patients. Submitted 1999.
106. Relling MV, Nemeč J, Schuetz EG, Schuetz JD, Gonzalez FJ, Korzekwa KR. O-demethylation of epipodophyllotoxins is catalyzed by human cytochrome P450 3A4. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 352-358.

De volledige literatuurlijst kan bij de eerste auteur worden opgevraagd.

Summary

Cytochrome P450 polymorphisms and cancer therapy. Van Schaik RHN, de Wildt SN and Lindemans L. Ned Tijdschr Klin Chem 1999; 24: 232-237.

For an effective treatment of cancer optimal dosing is important in order to achieve maximal response and minimal toxic side effects. This optimal dosage is subject to inter-individual variation. Many drugs are metabolized by cytochrome P450 (CYP450) enzymes in the liver. Genetic polymorphisms of these enzymes will therefore influence drug metabolism. An important question is whether CYP450 isoenzyme genotyping may contribute to a more effective treatment of cancer. This is discussed for the metabolism by CYP450 isoforms of frequently used chemotherapeutics and two antihormones. We conclude that at present there seems to be no evident clinical use for CYP450 genotyping in order to improve cancer therapy. However, it is expected that the recently published genetic polymorphism for CYP3A4 will again stimulate research on the use of pharmacogenetics in the treatment of cancer.

Key-words: cytochrome P450; genetic polymorphism; drug metabolism; oncology