



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Phenotyping in oncology

Opdam, F.L.

Citation

Opdam, F. L. (2015, October 28). *Phenotyping in oncology*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/35985>

Version: Corrected 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/1887/35985>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/35985> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Opdam, Frans

Title: Phenotyping in oncology

Issue Date: 2015-10-28

A grayscale photograph of a mountain landscape. In the foreground, a winding asphalt road snakes across a steep, rocky slope. The road has several sharp turns and a hairpin bend. In the background, a large, rugged mountain peak rises against a hazy sky. The overall scene is desolate and dramatic.

Samenvatting

Verschillen in farmacokinetiek en effect van antikankermiddelen tussen patiënten dagen de behandelend arts uit om doseerschema's voor patiënten met kanker te individualiseren. Een behandeling kan in opzet worden verbeterd door het juist identificeren van patiënten die hoogstwaarschijnlijk gaan reageren op een geneesmiddel of die belangrijke bijwerkingen zullen ontwikkelen. Therapeutische geneesmiddelmonitoring (TDM) kan nuttig zijn wanneer er een duidelijk verband bestaat tussen blootstelling aan het geneesmiddel en de werkzaamheid en/of toxiciteit. Het gebruik van TDM in de oncologie neemt toe en er komen steeds meer bepalingen voor antikankermiddelen beschikbaar. Er geldt echter, dat voor de meeste antikankermiddelen het therapeutisch venster, waarbinnen de stof werkzaam en niet toxisch is, nog niet is vastgesteld. Wanneer TDM niet voorhanden is en er een duidelijk verband bestaat tussen de respons en/of toxiciteit en de genotypische varianten van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren, kan overwogen worden om de dosering van het middel op het genotype te baseren. Een alternatief is een fenotypetest, die zowel het genotype als omgevingsfactoren omvat, en die gebruikt kan worden indien er een duidelijk verband bestaat met de farmacokinetiek van een specifiek antikankermiddel. Door de invloed van vele bijdragende factoren aan het genotype werd de hypothese gesteld dat variabiliteit in farmacokinetiek beter wordt voorspeld door het fenotype dan door het genotype alleen. In deze thesis worden verschillende fenotypetesten binnen de oncologie bestudeerd, waarbij de focus ligt op specifieke fenotype-ademtesten en het CYP2D6 metabolisme bij patiënten met borstkanker die tamoxifen gebruiken. Verder wordt onderzocht of bepaalde factoren, zoals de af- en aanwezigheid van metastasen en de kwetsbaarheid van oudere patiënten, het fenotype significant veranderen.

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van fenotypestudies naar het metabolisme van antikankermiddelen die vòòr 2011 gepubliceerd zijn. In het afgelopen decennium zijn er enkele fenotypetesten ontwikkeld waarmee relatief eenvoudig en betrouwbaar de farmacokinetiek van geneesmiddelen bepaald kan worden. Het concept van deze testen is de toediening van specifieke substraten (proefgeneesmiddelen) voor een specifiek enzym of transporter en vervolgens het bepalen van logische farmacokinetische parameters zoals absorptiesnelheid en de volledige of gedeeltelijke klaring van het proefgeneesmiddel over de tijd. Ondanks het potentiële voordeel van een *real-time* bepaling van de activiteit van een enzym of geneesmiddeltransporter *in vivo*, is het aantal beschikbare fenotypetesten binnen de oncologie beperkt gebleven tot ongeveer twintig stuks. Fenotypestudies worden vaak beperkt door inclusie van een gering aantal patiënten en een slechte correlatie tussen de farmacokinetiek van een proefgeneesmiddel en een antikankermiddel. Interpretatie en extrapolatie van resultaten van fenotypestudies worden verder beperkt door het

gebruik van relatief zachte eindpunten zoals de farmacokinetische correlatie tussen proef- en antikankermiddel.

Ondanks deze beperkingen wordt in **hoofdstuk 3** een overzicht gegeven van enkele veelbelovende fenotype-ademtesten, zoals de ^{13}C -dextromethorfan ademtest (^{13}C -DM-BT) voor het fenotyperen van CYP2D6 en het voorspellen van de werkzaamheid van tamoxifen, en de ^{13}C -uracil ademtest waarmee de toxiciteit van fluoropyrimidines bij patiënten met een colorectaal carcinoom gerelateerd aan dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie voorspeld kan worden. Echter, het klinisch nut en de kosteneffectiviteit van deze fenotype-ademtesten moeten eerst worden bepaald om de overgang van een experimentele setting naar het gebruik als standaardtest in de klinische praktijk mogelijk te maken.

Hoofdstuk 4 beschrijft specifiek de ^{13}C -DM-BT om CYP2D6 te fenotyperen bij patiënten met borstkanker in een vroeg stadium die tamoxifen gebruiken. De ^{13}C -DM-BT was gerelateerd aan het CYP2D6 genotype en serumconcentraties van endoxifen (de actieve metaboliet van tamoxifen). De ademtest was gelijkwaardig aan het bepalen van het CYP2D6 genotype in het voorspellen van de endoxifenspiegels. Echter een directe prospectieve correlatie tussen het door de ^{13}C -DM-BT voorspelde fenotype en de werkzaamheid van tamoxifen is nodig om de klinische relevantie van de test verder uit te werken.

Een grote variatie in de ^{13}C -DM-BT resultaten werd gezien in de fenotypegroep van 'sterke metaboliseerders'. **Hoofdstuk 5** beschrijft de resultaten van een farmacokinetische studie om de ^{13}C -DM-BT verder te karakteriseren en het klinisch gebruik ervan te verbeteren door het introduceren van meerdere afnamemomenten van een ademmonster en door het toedienen van een vaste dosis ^{13}C -DM in plaats van een op het lichaamsgewicht gebaseerde dosis.

In **hoofdstuk 6** wordt de potentiële fenoconversie van het CYP2D6 fenotype bij patiënten met gemetastaseerd borstkanker en een oorspronkelijk als 'sterk metaboliseerder' voorspeld CYP2D6 fenotype besproken. Fenoconversie is het fenomeen waarbij een genotypisch 'sterke metaboliseerder' van geneesmiddelen zich gedraagt als een fenotypisch 'slechte metaboliseerder'. In deze studie werd met gebruik van de ^{13}C -DM-BT het CYP2D6 fenotype bij patiënten met een vroeg stadium van borstkanker vergeleken met het CYP2D6 fenotype van patiënten met gemetastaseerd borstkanker. We lieten zien dat er geen verschil was in het CYP2D6 fenotype van patiënten met borstkanker in een vroeg stadium en die van patiënten met metastasen. Omdat bovendien de endoxifenspiegels tussen de twee groepen niet significant verschillend waren, hebben de bevindingen tot nu toe geen klinische implicaties.

Wanneer van het bepalen van het CYP2D6 genotype of fenotype bewezen is dat het de werkzaamheid van tamoxifen voldoende voorspelt, zou het mogelijk kunnen zijn om de dosering van tamoxifen te baseren op het CYP2D6 fenotype en/of de endoxifenspiegels.

Hoofdstuk 7 beschrijft de haalbaarheid van het doseren van tamoxifen bij patiënten met een 'slechte metaboliseerder' en een 'gemiddelde metaboliseerder' CYP2D6 fenotype op geleide van TDM. Bij patiënten die een standaarddosering van 20 mg tamoxifen gebruikten kon de tamoxifendosis op basis van individuele endoxifenspiegels veilig opgehoogd worden tot 120 mg. Ondanks het feit dat er in deze studie geen veiligheidsproblemen werden gezien, moet erop gewezen worden dat er op dit moment onvoldoende lange termijngegevens over de veiligheid en bijwerkingen van hogere doses tamoxifen bestaan.

Bij patiënten met kanker is er vaak sprake van co-morbiditeit, welke de farmacokinetiek van antikankermiddelen kan beïnvloeden. Een specifieke vorm van ziekte kan het metabolisme van het geneesmiddel ook beïnvloeden. Zo zijn de aanwezigheid van de cytokines IL6 en TNF α in het geval van gemetastaseerde ziekte geassocieerd met een verminderd CYP1A2, CYP2C en CYP3A gemedieerd geneesmiddelmetabolisme.

In **hoofdstuk 8** worden de resultaten van de KINURA-2 studie gepresenteerd, waarbij geen verschil gevonden werd in farmacokinetiek van uracil, representatief voor het DPD fenotype, bij patiënten met of zonder metastasen van een colorectaal carcinoom. Aangezien DPD niet behoort tot het cytochroom P450 enzymstelsel, zouden andere mechanismen een rol bij inductie en remming kunnen spelen.

Zo is bekend dat er een toegenomen incidentie van bijwerkingen is onder kwetsbare ouderen, die toegeschreven zou kunnen worden aan een verminderd geneesmiddelmetabolisme in relatie met deze kwetsbaarheid.

In het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 9** vonden wij echter geen aanwijzingen voor fenover conversie van het CYP2D6 fenotype bij kwetsbare ouderen wanneer dit vergeleken wordt met het fenotype bij niet-kwetsbare individuen. Deze resultaten komen overeen met de resultaten van een andere studie, waarbij het CYP3A metabolisme onveranderd bleef bij toegenomen kwetsbaarheid. De toegenomen incidentie van bijwerkingen met kwetsbaarheid zou daarom gerelateerd kunnen zijn aan andere factoren, zoals een veranderde geneesmiddel-receptor-interactie.

