

# **INVLOED VAN CYTOCHROOM P450 2D6 (CYP2D6) GENOTYPE OP HET THERAPEUTISCH EFFECT VAN TAMOXIFEN ALS ADJUVANTE THERAPIE BIJ BORSTCARCINOOM**

Aantal woorden: 15305

Kristien Rycek

01100231

Promotor: Prof. Dr. Romain Lefebvre

Masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad van master in de richting  
geneeskunde

Academiejaar: 2017 - 2018



# **INVLOED VAN CYTOCHROOM P450 2D6 (CYP2D6) GENOTYPE OP HET THERAPEUTISCH EFFECT VAN TAMOXIFEN ALS ADJUVANTE THERAPIE BIJ BORSTCARCINOOM**

Aantal woorden: 15305

Kristien Rycek

01100231

Promotor: Prof. Dr. Romain Lefebvre

Masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad van master in de richting  
geneeskunde

Academiejaar: 2017 - 2018





## **VOORWOORD**

Het verwezenlijken van deze masterproef zou nooit mogelijk geweest zijn zonder de hulp en steun van enkele mensen. In dit dankwoord wil ik hen graag oprecht bedanken.

Allereerst wil ik mijn promotor Prof. Dr. Romain Lefebvre bedanken voor de goede begeleiding waarop ik het afgelopen jaar kon rekenen. Telkens opnieuw kon ik een snelle respons verwachten met goede tips en feedback waar ik veel uit heb geleerd. Het enthousiasme en de interesse van mijn promotor voor dit onderwerp vormde voor mij een enorme motivatie.

Ook wil ik een dankwoord richten naar mijn ouders en andere familieleden die altijd voor mij klaarstaan en die reeds vanaf het begin van mijn opleiding mijn grootste steun zijn geweest. Daarnaast wil ik ook Paul Van Bouchaute bedanken voor het nalezen van mijn masterproef. Tot slot gaat ook mijn dank uit naar mijn lieve vrienden.



## INHOUDSTAFEL

1.	Abstract.....	1
2.	Inleiding/Doelstelling.....	3
3.	Methodologie.....	4
4.	Resultaten.....	6
4.1	Borstkanker.....	6
4.2	Tamoxifen.....	8
4.3	Cytochroom P450.....	10
4.4	Klinische studies met tamoxifen zonder farmacogenetisch onderzoek .....	12
4.4.1	Studies met oestrogenreceptor-negatieve tumoren.....	15
4.4.2	Studies met oestrogenreceptor-positieve tumoren.....	16
4.5	Klinische studies met genotypering van CYP2D6 en weerslag op klinisch effect van tamoxifen.....	18
4.5.1	Verband tussen het CYP2D6-genotype en plasmaconcentraties.....	18
4.5.2	Verband tussen het CYP2D6-genotype en klinische uitkomst.....	24
4.5.3	Studies met zowel bepaling van genotype, plasmaconcentraties en klinische uitkomst.....	30
4.6	Klinische studies met andere factoren die het metabolisme kunnen beïnvloeden.....	32
4.6.1	CYP-enzymen.....	32
4.6.1.1	CYP3A5.....	32
4.6.1.2	CYP2B6.....	33
4.6.1.3	CYP2C19.....	33
4.6.1.4	CYP2C9.....	33
4.6.2	CYP2D6-inhibitie.....	34
4.6.3	Andere factoren.....	35
5.	Discussie.....	36
5.1	Klinisch effect van tamoxifen.....	36
5.2	CYP2D6-genotype en plasmaconcentratie van endoxifen.....	37
5.3	CYP2D6-genotype als predictor voor klinische uitkomst.....	38
5.4	CYP2D6-genotypering of plasmamonitoring van endoxifen om het effect van tamoxifen te voorspellen.....	38
5.5	Dosisaanpassing van tamoxifen om het effect te optimaliseren.....	41
5.6	Besluit.....	42
6.	Referentielijst.....	43





## AFKORTINGEN

AC	Doxorubicin/cyclophosphamide
BMI	Body mass index
CAF	Cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil
CAR	Constitutive androstane receptor
CMF	Cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil
Ct	Chemotherapie
CYP450	Cytochrome P450
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group
EM	Extensive metabolizer
ER-	Oestrogenreceptor-negatief
ER+	Oestrogenreceptor-positief
GABG	German Adjuvant Breast Cancer Group
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IGF-1R	Insulin-like growth factor 1 receptor
IM	Intermediate metabolizer
LDL	Low-density lipoprotein
MESH	Medical Subject Headings
mTOR	Mammalian target of rapamycin
ND-TAM	N-desmethyltamoxifen
NSABP	The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
PARP	Poly(ADP-ribose)polymerase
PgR	Progesterone receptor
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PM	Poor metabolizer
PXR	Pregnane X receptor
RCT	Randomized controlled trial
Rt	Radiotherapy
SERM	Selective oestrogenreceptor-modulator
SSRI	Selective serotonin-reuptake inhibitor
TAM	Tamoxifen
TGF $\alpha$	Transforming growth factor alpha
UM	Ultrarapid metabolizers
VT	Variant type
WT	Wild type



## 1. ABSTRACT

**ACHTERGROND:** Tamoxifen wordt gegeven als adjuvante therapie bij vrouwen met een oestrogeenreceptor-positief borstcarcinoom. Tamoxifen is een prodrug met een lage affiniteit voor de oestrogeenreceptor. Het is bekend dat tamoxifen in het lichaam moet worden omgezet in actieve metabolieten door het CYP450-systeem. Het CYP2D6-enzym lijkt de belangrijkste factor in de metabolisatie van tamoxifen, maar ook andere CYP-enzymen en bijkomende factoren kunnen een invloed uitoefenen op het metabolisme. Er wordt vermoed dat polymorfisme in genen die instaan voor de aanmaak van CYP2D6, een invloed kan hebben op de omzetting in actieve metabolieten.

**DOELSTELLING:** In deze masterproef werd onderzocht wat de impact is van een verschillend CYP2D6-genotype op de therapeutische uitkomst van tamoxifen en of het dus mogelijk is om aan de hand van genotypering het klinische effect van tamoxifen te voorspellen. Ook werd er op zoek gegaan naar andere factoren die een invloed hebben op de metabolisatie van tamoxifen.

**METHODOLOGIE:** Voor dit literatuuronderzoek werd gebruikgemaakt van studies die te vinden zijn in de online database PubMed en Web of Science. Er werd een selectie gemaakt van studies gepubliceerd tussen 1986 en 2016.

**RESULTATEN:** Borstkanker is wereldwijd de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. De meeste vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium zullen chirurgie ondergaan, gecombineerd met bijkomende behandelingen. De adjuvante hormonale behandeling met tamoxifen is de standaard bij premenopauzale vrouwen. Deze behandeling wordt tegenwoordig gedurende vijf jaar toegediend. Tamoxifen is een prodrug die in grote mate door CYP2D6 omgezet wordt in zijn actieve metabolieten, waaronder endoxifen de belangrijkste is. Polymorfismen in het CYP2D6-genotype kunnen leiden tot een verminderde metabolisatie. Vijf tot tien procent van de Kaukasische populatie staat bekend als zwakke metaboliseerders en ook bij het Aziatische en Afro-Amerikaanse ras vindt men een beperkte groep die tamoxifen niet voldoende kan omzetten in zijn actieve metabolieten. Wanneer men het effect van tamoxifen ging bestuderen zonder rekening te houden met het genotype, leek tamoxifen voordelig te zijn op ten minste één van de klinische eindpunten bij vrouwen met een oestrogeenreceptor-positief borstcarcinoom. Toch wordt er bij deze groep patiënten nog heel wat variatie gezien in het klinisch eindresultaat en lijkt er nog steeds een bepaalde groep patiënten te bestaan die niet voldoende reageert op de behandeling. Dit deed vermoeden dat het CYP450-genotype een impact kan hebben op de klinische uitkomst. Studies die onderzoek deden naar het verband tussen het CYP2D6-genotype en de

plasmaconcentraties, toonden aan dat de concentratie van endoxifen in alle studies significant lager lag bij een minder gunstig genotype. De impact van deze lagere concentratie van endoxifen op het klinisch eindresultaat werd onderzocht in drie studies; ze vonden allemaal een nadeliger klinisch eindresultaat bij de patiënten met de laagste concentratie van endoxifen. Wanneer rekening gehouden werd met de studies die de rechtstreekse relatie tussen het CYP2D6-genotype en het klinisch eindresultaat bestudeerden, vond men uiteenlopende resultaten. Dragerschap van minder functionele allelen, zoals het allel vier bij het Kaukasische ras of het allel tien bij het Aziatische ras, waren in sommige studies geassocieerd met een minder goed klinisch eindresultaat, terwijl andere studies geen nadelige associatie vonden. De variatie in het klinisch eindresultaat kon dus slechts gedeeltelijk verklaard worden door het CYP2D6-genotype; een groot deel van de variatie bleef nog onverklaard. Studies die onderzoek deden naar de impact van het gebruik van een CYP2D6-inhibitor, waren het er unaniem over eens dat dit de concentratie van endoxifen deed dalen. Het rechtstreekse effect van een CYP2D6-inhibitor op het klinisch eindresultaat was echter niet volledig duidelijk; sommige studies vonden een nadelig effect, andere studies vonden geen nadeel. Ook werd er onderzoek gedaan naar de impact van andere CYP-enzymen, maar hier werd nog geen eenduidig resultaat voor gevonden. Enkele studies gaven aan dat ook niet-genetische factoren zoals leeftijd, BMI, vitamine D-blootstelling, gebruik van concomitante medicatie die inwerkt op andere metabolisatiewegen etc. deels kunnen bijdragen tot de variatie in het klinische effect van tamoxifen.

**CONCLUSIE:** Voorlopig is er nog onvoldoende wetenschappelijke evidentie voor de toepassing van CYP2D6-genotypering met het doel het klinische effect van een behandeling met tamoxifen te voorspellen. In alle studies is er een heel duidelijk verband te zien tussen het CYP2D6-genotype en de plasmaconcentratie van endoxifen. De studies die de impact van het CYP2D6-genotype op de klinische uitkomst hebben bestudeerd, vertonen echter heel uiteenlopende resultaten. Verder lijkt het ook dat slechts een deel van de variatie verklaard kan worden door het CYP2D6-genotype. Het klinische eindresultaat wordt dus niet louter bepaald door het CYP2D6-genotype, maar hangt ook af van andere genetische en niet-genetische factoren, waardoor genotypering momenteel niet wordt aanbevolen. Andere factoren, zoals andere CYP-enzymen en het gebruik van CYP2D6-inhibitoren, kunnen meespelen in de variatie. Daardoor lijkt het momenteel interessanter om de plasmaconcentratie van endoxifen te monitoren en een bepaalde drempelwaarde te gebruiken om te bepalen of de patiënt al dan niet een goede kandidaat is voor deze behandeling. Er zijn echter nog te weinig studies uitgevoerd naar de rechtstreekse relatie tussen de plasmaconcentratie en het klinische eindresultaat om dit systematisch toe te passen. Verder onderzoek is nodig. Wanneer blijkt dat patiënten wegens diverse genetische en niet-genetische factoren de drempelwaarde niet bereiken, kan hen een dosisverhoging

van tamoxifen worden aangeboden, want uit de literatuur is ook hier gebleken dat dit leidt tot een verhoging van de plasmaconcentratie. De impact van dosisverhoging op de klinische uitkomst moet echter nog verder onderzocht worden.

## **2. INLEIDING/DOELSTELLING**

Borstkanker is wereldwijd de meest frequente vorm van kanker bij vrouwen. Ook staat borstkanker bij vrouwen wereldwijd op nummer 1 als oorzaak van overlijden aan kanker. (1)

Tamoxifen is een geneesmiddel dat behoort tot de groep van de selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren (SERMs). SERMs kunnen afhankelijk van het targetweefsel zowel als agonist als antagonist werken op de oestrogeenreceptor. In het borstweefsel werkt tamoxifen als antagonist voor de oestrogeenreceptor. Bij het binden van tamoxifen op de oestrogeenreceptor wordt deze receptor ontoegankelijk voor het binden van endogeen oestrogeen. Hierdoor wordt de groei van kankercellen door oestrogeen-stimulatie verhinderd. (2) Ongeveer 60-70 % van de borstkankers zijn oestrogeenreceptor-positief en komen in aanmerking voor adjuvante endocriene therapie. (3) Tamoxifen is de standaard adjuvante behandeling voor premenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker en moet gedurende 5 jaar worden ingenomen. (3–5) Bij postmenopauzale vrouwen kunnen ook aromatase-inhibitors gebruikt worden als endocriene therapie. Dit kan in monotherapie of in sequentiële therapie met tamoxifen. (3,4)

Tamoxifen wordt beschouwd als een prodrug en moet via hepatische metabolisatie worden omgezet in zijn actieve componenten. De enzymen die verantwoordelijk zijn voor deze transformatie zijn de cytochroom P450-enzymen (CYP-enzymen). De twee essentiële actieve metabolieten die gevormd worden na omzetting van tamoxifen door het CYP450-systeem zijn endoxifen en 4-hydroxytamoxifen. Er bestaan diverse iso-enzymen van CYP450. CYP2D6 is één van de belangrijkste subtypes in de activatieweg van tamoxifen. Polymorfismen in de genen, die verantwoordelijk zijn voor de aanmaak van CYP2D6, zouden een invloed kunnen hebben op de mate waarin tamoxifen omgezet wordt in zijn actieve metabolieten en dus op de plasmaconcentraties van deze actieve metabolieten. Een verschillende plasmaconcentratie zou op zijn beurt kunnen leiden tot interindividuele variabiliteit in het klinisch effect. Naast CYP2D6 zijn er nog andere CYP-enzymen die een belangrijke rol kunnen spelen in de aanmaak van de actieve metabolieten van tamoxifen. (3–5)

Deze literatuurstudie heeft als doel te onderzoeken in welke mate het vaststaat dat er een verband bestaat tussen het genotype van CYP2D6 en het therapeutisch effect van tamoxifen. Daarnaast zal ook onderzocht worden of er naast CYP2D6 andere factoren kunnen gevonden worden die een effect hebben op het metabolisme van tamoxifen en zo een verschil in therapeutisch antwoord kunnen veroorzaken. Een beter inzicht in deze problematiek zou kunnen leiden tot een meer geïndividualiseerde aanpak bij de adjuvante behandeling van borstcarcinomen met tamoxifen.

### **3. METHODOLOGIE**

#### **Reviews**

Om een uitgebreid beeld te vormen over dit onderwerp werd er allereerst gezocht naar enkele reviews in de online database Pubmed. De volgende combinatie van Mesh-termen werd gebruikt : Tamoxifen/pharmacokinetics OR Tamoxifen/pharmacology AND Breast Neoplasms/drug therapy OR Breast Neoplasms/metabolism. Er werd een selectie uitgevoerd waarbij uitsluitend reviews werden geselecteerd die de afgelopen 5 jaar werden gepubliceerd en die gebaseerd zijn op humane studies. Na screening van de titel en het abstract werden twee reviews uitgekozen. Via de sneeuwbalmethode werd nog één extra review geselecteerd.

Nadat er een beter inzicht was verkregen in het onderwerp via bovenstaande reviews, werd er op zoek gegaan naar algemene informatie over borstcarcinoom. Hierbij is er vooral gezocht naar prevalentie- en incidentiecijfers om een duidelijk beeld te krijgen over de huidige problematiek. Eerst werd gezocht naar een schets van de borstkankerproblematiek wereldwijd. Een rapport hieromtrent werd gevonden op de webstek van de Wereldgezondheidsorganisatie. Daarnaast zijn ook regio-specifieke rapporten gevonden voor de Verenigde Staten en België. De informatie uit deze reviews en gevonden rapporten werd gebruikt voor het schrijven van de inleiding en het inleidend deel van de resultatensectie.

#### **Klinische studies**

Om de juiste zoektermen te vinden, werd de titel van deze literatuurstudie getransformeerd naar een PICO-vraag: "Kan men aan de hand van genotypering van het cytochroom P450 2D6 (I) het therapeutisch effect van adjuvante therapie met tamoxifen voorspellen (O) bij vrouwen met een oestrogenreceptor-positief borstcarcinoom (P)?" Aan de hand van deze vraag werden relevante sleutelwoorden en zoektermen geformuleerd. Bij de zoektocht naar klinische studies werd gebruik gemaakt van de database Pubmed en Web Of Science. Aan de hand van de Booleaanse operatoren AND, OR en NOT werden verschillende Mesh-termen met elkaar gecombineerd.

Kernwoord	Pubmed	Web Of Science
P	Vrouwen met een oestrogeen receptor-positief borstcarcinoom	Breast Neoplasm Breast Neoplasm/ drug therapy Breast Neoplasm / genetics
I	Genotypering van CYP450	Cytochrome P-450 CYP2D6 CYP Cytochrome P-450 CYP2D6/genetics Cytochrome P-450 CYP2D6/metabolism Pharmacogenetics
O	Voorspellen van het therapeutisch effect van tamoxifen	Breast Neoplasms/drug therapy Tamoxifen Tamoxifen/metabolism Tamoxifen/pharmacology Disease-Free Survival Treatment outcome Tamoxifen

Een eerste selectie van de artikels gebeurde op basis van het lezen van de titel. Indien de titel één van de belangrijke Mesh-termen bevatte en als relevant werd beschouwd voor dit onderwerp werd meteen ook het abstract doorgenomen. Volgende in- en exclusiecriteria werden geëvalueerd bij alle artikels om te bepalen of het artikel al dan niet kon worden geïncorporeerd in deze literatuurstudie.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Humane studies	Mannelijk borstcarcinoom
Studies met volwassen proefpersonen ( $\geq 18$ j)	Oestrogeenreceptor-negatief borstcarcinoom
Beschikbaar abstract	Reviews
Nederlandse, Engelse, Franse en Duitse taal	Studies met tamoxifen als preventieve behandeling
	Studies ouder dan 2005
	Impactfactor Q3-Q4

Zoekterm	Aantal gevonden	Aantal opgenomen
<i>Breast Neoplasm/drug therapy AND Tamoxifen AND Cytochrome P-450 CYP2D6</i>	217	15
<i>Tamoxifen/metabolism OR Tamoxifen/pharmacology AND Cytochrome P-450 CYP2D6/genetics OR Cytochrome P-450 CYP2D6/metabolism AND Disease-Free Survival AND Breast Neoplasms/drug therapy OR Breast Neoplasms/genetics AND Treatment Outcome</i>	7	2
<i>Tamoxifen AND Treatment Outcome AND Pharmacogenetics AND Cytochrome P-450 CYP2D6/genetics OR Cytochrome P-450 CYP2D6/metabolism AND Breast Neoplasms</i>	20	3
<i>CYP AND Tamoxifen</i>	154	7

In de reviews werd beschreven dat CYP-enzymen mogelijk een invloed kunnen hebben op de plasmaconcentraties van tamoxifen en zijn metabolieten. Om deze reden werd er ook gezocht naar studies die het verband onderzochten tussen de concentraties van de metabolieten en het therapeutisch effect van tamoxifen. Bij het selecteren van deze studies werden dezelfde selectiecriteria gehanteerd als hierboven beschreven.

Zoekterm	Aantal gevonden	Aantal opgenomen
<i>4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen AND Tamoxifen AND Treatment Outcome</i>	8	1
<i>Tamoxifen/analogs and derivatives OR Tamoxifen/blood OR Tamoxifen/metabolism AND Treatment Outcome AND Breast Neoplasms/drug therapy OR Breast Neoplasms/genetics</i>	55	2

Hiernaast werd er ook gezocht naar klinische studies met tamoxifen zonder genotypering waarbij het verband tussen het gebruik van tamoxifen en enkele belangrijke parameters qua



klinisch resultaat zoals herstel en mortaliteit werd onderzocht. Deze zoekopdracht had als doelstelling de variabiliteit van het resultaat na behandeling met tamoxifen aan te tonen. Naast de vijf artikels gevonden via de zoekterm werden nog negen artikels gevonden via de sneeuwbal methode. Bij deze zoekopdracht werd een uitzondering gemaakt op het exclusie criterium "jaartal" en werden ook artikels ouder dan 2005 geïnccludeerd. Ook werden artikels waarin onderzoek werd gedaan naar de impact van tamoxifen bij vrouwen met een oestrogeenreceptor-negatief borstcarcinoom geïnccludeerd.

<i>Zoekterm</i>	<i>Aantal gevonden</i>	<i>Aantal opgenomen</i>
<i>Tamoxifen AND Placebos</i>	133	5+9

Om enkel kwaliteitsvolle artikels te includeren, werd de impactfactor van het desbetreffende tijdschrift in rekening gebracht. Deze kwaliteitscontrole gebeurde via Web Of Science waarin enkel tijdschriften met een Q1 of Q2 waarde werden geïnccludeerd. De informatie verzameld via bovenstaande methode werd gelezen, geanalyseerd, gebundeld en verwerkt in deze literatuurstudie. Er werd ook telkens duidelijk verwezen naar het oorspronkelijk artikel via de Vancouver-stijl. Dit gebeurde met behulp van het programma Mendeley. Bij het schrijven van de masterproef werden bijkomende artikels geïnccludeerd via de sneeuwbal methode. Ook werd op geregelde basis op zoek gegaan naar recente publicaties via het programma PubCrawler en werden relevante artikels op geregelde basis doorgestuurd via het programma Mendeley.

## **4. RESULTATEN**

### **4.1 Borstkanker**

Borstkanker is wereldwijd de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen; een kwart van de kankergevallen betreft borstkanker. In 2012 werden wereldwijd ongeveer 1,7 miljoen nieuwe gevallen van borstkanker gediagnosticeerd; naar schatting een half miljoen vrouwen stierven eraan. Borstkanker is in de meeste landen ook veruit de frequentste doodsoorzaak bij vrouwen met kanker. Van alle overlijdens door kanker bij vrouwen wereldwijd, wordt 15 % veroorzaakt door borstkanker. (1) In 2013 kregen 10.695 vrouwen in België de diagnose borstkanker; de meerderheid (5193 vrouwen) behoorde tot de leeftijdscategorie 50-69 jaar. (5) Dankzij verbeterde therapieën en vroege detectie van borstkanker door screeningscampagnes daalt het aantal overlijdens ten gevolge van borstkanker. (6) Toch blijft borstkanker nog een belangrijke en niet te onderschatten factor in het aantal overlijdens aan kanker. (5)

Voor iedere borstkankerpatiënte wordt een individueel behandelingsplan opgesteld, afhankelijk van het type en het stadium van het borstcarcinoom. Het plan houdt uiteraard

rekening met de individuele behoeften van de patiënte. De meeste vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium (zonder metastasen) zullen chirurgie ondergaan; die wordt vaak gecombineerd met therapieën zoals bestraling, chemotherapie, hormoontherapie en / of doelgerichte therapie. De keuze van de systemische therapie is vooral gebaseerd op klinische en pathologische factoren, op de aanwezigheid van hormoonreceptoren en op de “human epidermal growth factor receptor 2” (HER2)-status. (1)

Bij de chirurgische behandeling kan er worden gekozen voor een tumorectomie (borstsparende ingreep met verwijdering van de tumor en het omgevende weefsel) of een mastectomie (wegname van de borst). Er is aangetoond dat bij een borstcarcinoom in een vroeg stadium de langetermijnoverleving gelijk is voor beide chirurgische behandelingen op voorwaarde dat de borstsparende behandeling gevolgd wordt door adjuvante radiotherapie. (6)

Na de chirurgische behandeling wordt het geresceerde weefsel anatomopathologisch onderzocht. Vrouwen die positief testen voor oestrogenreceptoren, zullen in aanmerking komen voor een behandeling met hormoontherapie. (6) Tamoxifen en aromataseremmers zijn de frequentst gebruikte geneesmiddelen bij hormoontherapie. Aromataseremmers verhinderen de omzetting van androgenen naar oestrogenen, maar hebben geen effect op de oestrogenproductie door de ovaria. In de postmenopauzale periode zijn oestrogenen vooral afkomstig van androgenen uit de bijnier die in het vet- en spierweefsel door aromatase worden omgezet in oestrogenen. Aromataseremmers zullen deze omzetting in het vet- en spierweefsel verhinderen. Aangezien aromataseremmers geen effect hebben op de oestrogenproductie door de ovaria kunnen ze enkel gebruikt worden voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen; die kunnen dus een hormoontherapie krijgen met tamoxifen, aromataseremmers of een combinatie van beide. (2,3,6)

De standaard adjuvante hormonale behandeling bij premenopauzale vrouwen is tamoxifen. Deze behandeling wordt tegenwoordig gedurende vijf jaar toegediend. (2–4,6)

Vrouwen bij wie op anatomopathologisch onderzoek een HER2-neu-overexpressie wordt gevonden, komen in aanmerking voor doelgerichte anti-HER2-therapie (o.a. trastuzumab). Andere doelgerichte therapieën zijn angiogenese-inhibitoren, tyrosine-kinase-inhibitoren, “mammalian target of rapamycin” (mTOR) gerichte therapie, “Poly(ADP-ribose)polymerase” (PARP)-inhibitoren, “Insulin-like growth factor 1 receptor” (IGF-1R)-inhibitoren, proteasoom-inhibitoren en “Phosphoinositide 3-kinase” (PI3K)-inhibitoren. (1)

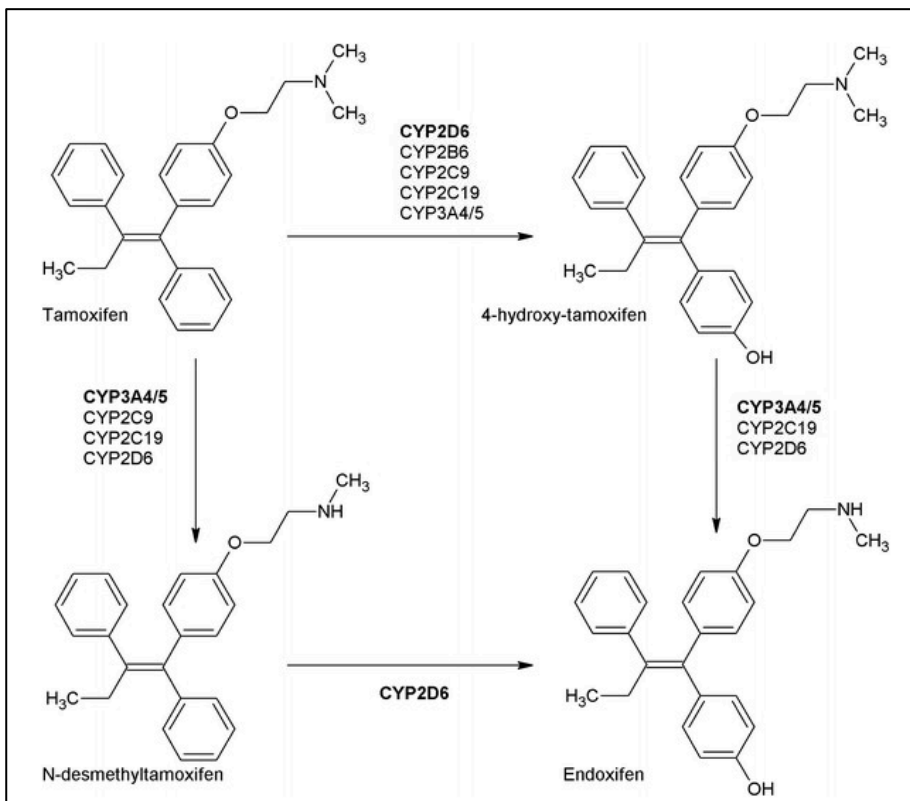
Deze adjuvante therapieën hebben meestal tot doel het risico op herval te reduceren. Patiënten met metastasen zullen een ander therapieplan ondergaan, waarbij de nadruk

eerder ligt op systemische behandelingen zoals chemotherapie, doelgerichte therapie en hormoontherapie. (6)

## 4.2 Tamoxifen

Tamoxifen (bekendste merknaam Nolvadex) is een selectieve oestrogeenreceptor-modulator (SERM). SERMs kunnen afhankelijk van het weefsel waarin ze werkzaam zijn een verschillend effect uitlokken gaande van zuiver agonistisch tot zuiver antagonistisch. De verschillende werkingen van tamoxifen in de verschillende weefsels kunnen verklaard worden aan de hand van de expressie van diverse co-regulatorische proteïnen. (7)

Tamoxifen verhindert het effect van oestrogenen door competitieve binding op de oestrogeenreceptor. Tamoxifen is een prodrug met een lage affiniteit voor de oestrogeenreceptor. Bioactivatie van tamoxifen wordt geregeld via de polymorfe CYP450-enzymen. (Figuur 1). N-desmethyl-tamoxifen en 4-hydroxy-tamoxifen zijn twee belangrijke metabolieten in de activatieweg van tamoxifen; ze worden gevormd uit tamoxifen door respectievelijk CYP3A4/5 en CYP2D6. N-desmethyltamoxifen en 4-hydroxytamoxifen worden beide vervolgens verder gemetaboliseerd tot 4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen (endoxifen) door respectievelijk CYP2D6 en CYP3A4/5. De metabolieten endoxifen en 4-hydroxytamoxifen zijn van essentieel belang voor het klinisch effect van tamoxifen. Beide zijn anti-oestrogeen metabolieten waarvan de affiniteit voor de oestrogeenreceptor tot 100 keer hoger ligt dan die van tamoxifen. Daardoor zullen deze metabolieten ertoe in staat zijn om de prolifererende borstkankercellen 30 tot 100 keer krachtiger te onderdrukken dan tamoxifen. De werkingskracht van endoxifen en 4-hydroxytamoxifen wordt als gelijkaardig beschouwd, maar aangezien de plasmaconcentraties van endoxifen 5 tot 10 keer hoger kunnen liggen dan die van 4-hydroxytamoxifen, wordt endoxifen beschouwd als de belangrijkste metaboliet in de activatieweg. (2–4) Door polymorfismen van CYP450-enzymen kan er een verminderde metabolisatie van tamoxifen ontstaan, wat ervoor zorgt dat het klinisch effect van tamoxifen afneemt.



**Figuur 1 :** Activatieweg van tamoxifen door CYP-enzymen (3)

Het borstweefsel is niet de enige plaats waar oestrogenreceptoren aanwezig zijn. Oestrogenreceptoren zijn ook aanwezig ter hoogte van het bot, de uterus en het cardiovasculaire systeem. Tamoxifen kan ook ter hoogte van deze weefsels een effect teweegbrengen.

Tamoxifen heeft een partieel agonistisch effect op de receptoren van de endometriumcellen, waardoor het de groei van de endometriumcellen stimuleert. Postmenopauzale vrouwen die vanwege een borstcarcinoom behandeld worden met tamoxifen, vertonen vaak een toegenomen endometriale dikte en vertonen vaker abnormale histopathologische bevindingen in het endometrium. Ze hebben niet alleen een verhoogd risico op goedaardige gynaecologische aandoeningen zoals endometriale verdikkingen, endometriale poliepen en leiomyoma's, maar ook een verhoogd risico op een endometriumcarcinoom. (7,8)

Ook op het botweefsel heeft tamoxifen een agonistisch effect. Er is gebleken dat tamoxifen de minerale botdensiteit ter hoogte van de lumbale wervelzuil significant verhoogt bij postmenopauzale vrouwen. Tamoxifen induceert apoptose van de pre-osteoclasten en zou op deze manier osteoporose kunnen remmen. Bepaalde SERMs worden bij

postmenopauzale vrouwen daarom ook gebruikt voor de preventie en behandeling van osteoporose. (7–9)

Ook wat betreft lipidenmetabolisme werkt tamoxifen als een agonist. Diverse studies tonen een daling aan van het totaal van cholesterol, low-density lipoproteïne (LDL)-cholesterol en fibrinogeen na inname van tamoxifen in vergelijking met de placebogroep. In vitro analyse in modellen met hepatische cellen toonde aan dat tamoxifen een rechtstreekse inhibitor is van de synthese van cholesterol in de hepatocyten. (7–10)

Ook het endotheel en het glad spierweefsel van de verschillende bloedvaten bevatten oestrogenreceptoren. Tamoxifen kan door zijn oestrogenachtige werking op de bloedvaten een relaxerende invloed uitoefenen op de vasculaire tonus. Studies hebben aangetoond dat tamoxifen een positief effect heeft op de dikte van de intima van de arteria carotis. Tamoxifen zou ook de progressie naar atherosclerose afremmen. Een multicenterstudie van The Cancer Research UK vergeleek een 2 jaar durende behandeling met tamoxifen met een 5 jaar durende behandeling. Daaruit bleek dat voor vrouwen in de leeftijdsklasse tussen 50 en 59 jaar 5 jaar behandelen in plaats van 2 jaar een reductie van 35 % voor cardiovasculaire events en een reductie van 59 % in mortaliteit vanwege cardiovasculaire events opleverde. De combinatie van de verbeterde endotheelfunctie en de lipidensamenstelling in het bloed zou dus een verklaring kunnen bieden voor een daling van het cardiovasculaire risico na behandeling met tamoxifen. (11–13)

### **4.3 Cytochroom P450**

Twee van de belangrijkste metabolieten van tamoxifen (namelijk 4-hydroxytamoxifen en endoxifen) worden in grote mate gevormd door CYP2D6. Polymorfismen in CYP2D6 kunnen leiden tot een verandering in de metabolisatie van tamoxifen. Meer dan 100 varianten van de CYP2D6-allelen zijn reeds gevonden. (3) Er zijn naar schatting 75 allelen gevonden die geassocieerd zijn met een verminderde omzetting van tamoxifen naar endoxifen. Afhankelijk van hun genotype worden patiënten geclassificeerd als zwakke (“poor”), intermediaire (“intermediate”) of sterke (“extensive”) metaboliseerders. Patiënten met twee CYP2D6-allelen met normale metabolische activiteit (EM/EM) worden ingedeeld bij de groep van sterke metaboliseerders. Patiënten met een of meer CYP2D6-allelen met gereduceerde enzymactiviteit of heterozygoot voor een inactief allel worden beschouwd als intermediaire metaboliseerders (EM/IM, EM/PM, IM/IM, IM/PM). De patiënten met twee inactieve allelen vormen de groep van de zwakke metaboliseerders (PM/PM). (14) Extensieve metaboliseerders zijn de patiënten met een duplicatie van het functioneel allel in hun CYP2D6-genotype. (4) Uit genetische studies blijkt dat de allelen 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11-15, 18-21, 31, 38, 40, 42, 44 beschouwd worden als de niet-functionele allelen. De allelen met een

gereduceerde activiteit zijn de allelen 9, 10, 17, 29, 41 en 69. De allelen met een normale functionele activiteit zijn de allelen 1, 2, 33 en 35. Een toegenomen activiteit van de allelen is te zien bij een duplicatie van de allelen met een goed werkzame activiteit. (3,15)

Naast CYP2D6 is ook CYP3A4/5 een belangrijk enzym in de metabolisatieweg van tamoxifen. CYP3A4/5 zorgt voor de omzetting van tamoxifen naar diverse actieve metabolieten waarvan de omzetting van tamoxifen naar N-desmethyltamoxifen en van 4-hydroxy-tamoxifen naar endoxifen de twee belangrijkste zijn. (Figuur 1) Het allel CYP3A4\*22 is geassocieerd met een verminderde metabolische activiteit, terwijl de allelen CYP3A5\*3 en CYP3A5\*6 geen metabolische activiteit vertonen. (3)

CYP2B6 speelt een belangrijke rol in de vorming van het primaire metaboliet 4-hydroxy-tamoxifen. (Figuur 1) Er zijn reeds meer dan 50 variaties gevonden in de allelen van het CYP2B6-enzym. Volgens studies zou allel 4 geassocieerd zijn met een toegenomen in-vivo metabolisatie, terwijl de allelen 6, 16 en 26 eerder een verminderde metabolisatie vertonen. (3)

CYP2C19 is betrokken bij de omzetting van tamoxifen naar N-desmethyltamoxifen en 4-hydroxy-tamoxifen. Vervolgens zal CYP2C19 ook de verdere omzetting van 4-hydroxy-tamoxifen naar endoxifen mede regelen. (Figuur 1) De allelen 2 en 3 vertonen geen metabolische activiteit. Het allel 17 is geassocieerd met een verhoogde activiteit. (3)

CYP2C9 draagt bij tot de omzetting van tamoxifen naar N-desmethyltamoxifen en 4-hydroxy-tamoxifen. (Figuur 1) Het allel 1A is geassocieerd met een normale metabolische activiteit. De allelen 3, 5, 8, 11A en 13 vertonen een verminderde activiteit. Het allel 6 is afunctioneel. (3)

De frequenties van de allelen kunnen zeer sterk variëren tussen verschillende bevolkingsgroepen. De allelen van het Kaukasische ras bestaan voor ongeveer 71 % uit de functionele allelen CYP2D6\*1 en CYP2D6\*2. Ongeveer 26 % van de CYP2D6-allelen bij het Kaukasische ras, zijn niet-functionele allelen, waar het allel CYP2D6\*4 het frequentste allel is uit deze laatste groep. Naast het CYP2D6\*4, CYP2D6\*1 en CYP2D6\*2 allel zijn ook de allelen \*3, \*5, \*6, \*10 en \*41 zeer frequent bij het Kaukasische ras. 5-10 % van het Kaukasische ras zijn zwakke metaboliseerders; in deze groep van zwakke metaboliseerders wordt het CYP2D6\*4 allel het vaakst gezien. De allelen van de Aziaten bestaan slechts voor 50 % uit de functionele allelen CYP2D6\*1 en CYP2D6\*2. Dit zou verklaard kunnen worden door de hoge frequentie van allel CYP2D6\*10 met gereduceerde activiteit, dat in hoge mate bij deze populatie voorkomt. Ook bij Afrikanen en Afro-Amerikanen vormt de groep van

functionele allelen maar 50 % van de totale hoeveelheid allelen. Bij deze laatste populatie komt vooral allel 17 met gereduceerde activiteit in hoge mate voor maar ook het allel 2 met normale activiteit is vrij frequent terug te vinden bij deze populatie. (14,16,17)

#### **4.4 Klinische studies met tamoxifen zonder farmacogenetisch onderzoek.**

Hieronder worden de resultaten weergegeven van klinische studies met tamoxifen waarin geen farmacogenetisch onderzoek naar de CYP-status werd uitgevoerd.

Er werd een selectie gemaakt van studies die op een gerandomiseerde manier een vergelijking maakten tussen vrouwen die na een standaardbehandeling een adjuvante behandeling kregen met tamoxifen, en vrouwen die placebo of geen adjuvante behandeling kregen. Studies waarin vrouwen zonder borstcarcinoom tamoxifen als preventieve behandeling kregen, worden hieronder niet besproken. Ook de publicaties die een vergelijking maakten tussen tamoxifen en een andere behandeling die geen behandeling met placebo was, werden niet gebruikt.

Deze studies evalueerden de volgende primaire en secundaire eindpunten: algemene overleving, ziekte-specifieke overleving, herval, duur tot herval, kans op een gebeurtenis, ziektevrije overleving op afstand, ziektevrije overleving, progressievrije overleving en duur tot progressie. Niet alle studies bespreken al deze eindpunten. Sommige studies gebruikten een andere terminologie voor eenzelfde begrip. Tabel 1 geeft daarom een omschrijving van de gehanteerde eindpunten die gebruikt werden in de klinische studies van deel 4.4, 4.5 en 4.6. Tabel 2 geeft de studies met de gebruikte klinische eindpunten weer.

**Tabel 1** – Omschrijving van de gehanteerde eindpunten

EINDPUNT	OMSCHRIJVING
Algemene overleving	Tijd tussen diagnose of start van behandeling en overlijden om gelijk welke reden
Borstkanker-specifieke overleving = Ziekte-specifieke overleving Herval	Tijd tussen diagnose of start van behandeling en overlijden door borstkanker  Het optreden van lokaal herval, regionaal herval of herval op afstand
Hervalvrije overleving = Duur tot herval	Tijd tussen diagnose of start van behandeling en vaststellen van een vorm van herval (lokaal, regionaal of op afstand)
Gebeurtenis	Het optreden van een van volgende gebeurtenissen: herval (lokaal, regionaal of op afstand), contralateraal borstcarcinoom of overlijden om gelijk welke reden
Ziektevrije overleving op afstand	Tijd tussen diagnose of start van behandeling en het optreden van metastasen op afstand
Ziektevrije overleving = Duur tot gebeurtenis = Gebeurtenisvrije overleving	Tijd tussen diagnose of start van behandeling en documentatie van een van volgende gebeurtenissen: herval (lokaal, regionaal of op afstand), contralateraal borstcarcinoom of overlijden om gelijk welke reden
Progressievrije overleving	De duur tijdens en na de behandeling waarbij de ziekte nog aanwezig is maar niet erger wordt
Duur tot progressie	Tijd tussen diagnose of start van behandeling en het verergeren van de ziekte

**Tabel 2** – Klinische studies met tamoxifen zonder farmacogenetisch onderzoek

Studie	Design	Aantal deelnemers + Groepen	Dosis + duur van behandeling	Resultaten
<b>Delozier et al. 1986</b> (18)	RCT	N=179 <u>Standaardtherapie</u> Chirurgie(+Rt) <u>Randomisatie</u> -TAM -Geen hormoontherapie	40mg/d 3j	<i>Significant</i> ↑ Ziektevrije overleving ↑ Algemene overleving → Bij ER+  <i>Niet significant</i> Ziektevrije overleving Algemene overleving → Bij ER-
<b>The Scottish Trial 1987</b> (19)	RCT	N=1312 <u>Standaardtherapie</u> Chirurgie(+Rt) <u>Randomisatie</u> -TAM -TAM op moment van herval	20mg/d 5j	<i>Significant</i> ↑ Duur tot herval ↑ Algemene overleving ↑ Ziektevrije overleving  Slechts bij de helft van de patiënten werd een bepaling gedaan van de hormoonreceptor
<b>NATO 1988</b> (20)	RCT	N=2644 <u>Standaardtherapie</u> Chirurgie(+Rt) <u>Randomisatie</u> -TAM -Geen hormoontherapie	2x10mg/d 2j	<i>Significant</i> ↑ Algemene overleving ↓ Gebeurtenissen (vooral ↓ in lokaal herval) → ER+ en ER-



<b>The CRC Adjuvant Breast trial 1988 (21)</b>	RCT	N=2230 <u>Standaardtherapie</u> Chirurgie(+Rt) <u>Randomisatie</u> -Geen hormoontherapie -TAM -Ct -Ct+TAM	2x10mg/d 2j	<u>Significant</u> ↓ Contralateraal herval ↑ Duur tot gebeurtenis <u>Niet significant</u> Algemene overleving  Er werd geen bepaling gedaan van de hormoonreceptoren
<b>Fisher 1989 (22)</b>	RCT	N=2644 <u>Standaardtherapie</u> Chirurgie (+Rt) <u>Randomisatie</u> -TAM -Placebo	2x10mg/d 5j	<u>Significant</u> ↑ Ziektevrije overleving ↓ Ipsilateraal herval ↓ Contralateraal herval → Bij ER+ <u>Niet significant</u> Algemene overleving → Bij ER+
<b>NSABP-B-23 2001 (23)</b>	RCT	N=2008 <u>Standaardtherapie</u> Chirurgie (+Rt) <u>Randomisatie</u> -CMF+Placebo -CMF+TAM -AC+Placebo -AC+TAM	2x10mg/d 5j	<u>Niet significant</u> Ziektevrije overleving Algemene overleving → Bij ER-
<b>Davidson et al. INT0101 2005 (24)</b>	RCT	N=1503 <u>Standaardtherapie</u> Chirurgie+Rt <u>Randomisatie</u> -Ct -Ct+Gosereline -Ct+Gosereline+TAM	2x10mg/d 5j	<u>Significant</u> ↑ Duur tot herval ↑ Ziektevrije overleving → Bij ER+ <u>Niet significant</u> Algemene overleving → Bij ER+
<b>GABG-IV D-93 2005 (25)</b>	RCT	N=829 <u>Standaardtherapie</u> Chirurgie+(Rt)+Ct <u>Randomisatie</u> -TAM -Geen hormoontherapie	30mg/d 5j	<u>Niet significant</u> Gebeurtenisvrije overleving Algemene overleving → Bij ER-
<b>INT-0102 Hutchins 2005 (26)</b>	RCT	N=1690 <u>Standaardtherapie</u> Chirurgie(+Rt) <u>Randomisatie</u> -CMF -CAF -CMF+TAM -CAF+TAM	20mg/d 5j	<u>Significant</u> ↑ Ziektevrije overleving → ER+ <u>Niet significant</u> Algemene overleving bij ER+ en ER- Ziektevrije overleving bij ER-
<b>Trial 13-93 2006 (27)</b>	RCT	N=1294 <u>Standaardtherapie</u> Chirurgie+(Rt)+Ct <u>Randomisatie</u> -TAM -Geen hormoontherapie	20mg/d 5j	<u>Significant</u> ↑ Ziektevrije overleving → Bij ER+ <u>Niet significant</u> Ziektevrije overleving → Bij ER-
<b>Dowsett et al. 2006 (28)</b>	RCT	N=813  Selectie van patiënten uit NATO en CRC Adjuvant Breast Trial	2x10mg/d 2j	<u>Significant</u> ↑ Hervalvrije overleving → bij ER+ en bij ER-PgR+ <u>Niet significant</u> Hervalvrije overleving → Bij ER-PgR-

<b>Morales et al. 2007 (29)</b>	RCT	N=1724 <u>Standaardtherapie</u> Chirurgie(+Rt)+Ct <u>Randomisatie</u> -TAM -Geen hormoontherapie	20mg/d 3j	<u>Significant</u> ↑ Ziektevrije overleving <u>Niet significant</u> Algemene overleving  → Geen bepaling van de oestrogeenreceptor
<b>Stockholm trial 2007 (30)</b>	RCT	N=2738 <u>Standaardtherapie</u> Chirurgie(+Rt)(+Ct) <u>Randomisatie</u> -TAM -Geen hormoontherapie	40mg/d 2j of 5j	<u>Significant</u> ↓ Ipsilateraal herval ↓ Contralateraal herval ↓ Metastasen op afstand ↑ Ziektespecifieke overleving ↑ Algemene overleving → Bij ER+ <u>Niet significant</u> ipsilateraal herval Contralateraal herval Metastasen op afstand Ziektespecifieke overleving Algemene overleving → Bij ER-
<b>Bramwell 2010 (31)</b>	RCT	N=672 <u>Standaardtherapie</u> Chirurgie+(Rt)+Ct <u>Randomisatie</u> -TAM -Placebo	20mg/d 5j	<u>Significant</u> ↑ Algemene overleving ↑ Ziektevrije overleving  zowel ER+ als ER- werden opgenomen in de studie

AC= doxorubicin/cyclophosphamide ; CAF= cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil ; CMF= cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil ; Ct= Chemotherapie; ER-= oestrogeenreceptor-negatief ; ER+= oestrogeenreceptor-positief ; PgR= Progesteronreceptor; Rt= Radiotherapie RCT=randomized controlled trial ; TAM= tamoxifen

#### 4.4.1 Studies met oestrogeenreceptor-negatieve tumoren

Kankercellen die hormoonreceptoren (oestrogeen of progesteron) bevatten, worden als hormoongevoelig beschouwd. Hormoongevoelige tumoren komen in aanmerking voor een hormoonbehandeling met tamoxifen. Doorgaans wordt een grenswaarde van 10 fmol oestrogeenreceptor/ mg cytosol proteïnen gehanteerd om het onderscheid te maken tussen oestrogeenreceptor-positieve en oestrogeenreceptor-negatieve borstcarcinomen.

De B-23 studie, uitgevoerd door de NSABP (The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) onderzocht het nut van tamoxifen als adjuvante therapie bij vrouwen met een oestrogeenreceptor-negatief borstcarcinoom. Ze toonde geen significante verbetering van ziektevrije overleving en algemene overleving wanneer tamoxifen werd toegevoegd aan de chemotherapie. (23) Ook trial 13-93 kon geen significante verbetering van ziektevrije overleving aantonen wanneer vrouwen met een oestrogeenreceptor-negatief borstcarcinoom gedurende vijf jaar tamoxifen innamen na hun standaardbehandeling. (27) De GABG-IV D-93 (German Adjuvant Breast Cancer Group) trial deed onderzoek naar het effect van tamoxifen op gebeurtenisvrije en algemene overleving bij vrouwen met oestrogeenreceptor-

negatieve tumoren en vond evenmin een significante verbetering. (25) De studie van Delozier et al. is gelijkaardig aan de bovenstaande studies, maar werkte met een 3 jaar durende behandeling in plaats van met een 5 jaar durende behandeling. De resultaten volgden eenzelfde trend: er bleek geen voordeel op het vlak van ziektevrije en algemene overleving bij oestrogenreceptor-negatieve tumoren. (18) Bij de Stockholm trial werden de patiënten aselect verdeeld over de volgende 3 groepen: geen adjuvante behandeling, 2 jaar of 5 jaar durende behandeling met 40 mg tamoxifen. Ook deze studie kwam tot eenzelfde besluit als de voorgaande studies en kon voor geen enkel van de eindpunten een voordeel vinden bij een 2 of 5 jaar durende behandeling met tamoxifen van vrouwen met een oestrogenreceptor-negatief borstcarcinoom. (30) Tot slot kon ook de INT-0102 studie geen significante verandering aantonen in ziektevrije en algemene overleving wanneer vrouwen met een oestrogenreceptor-negatief borstcarcinoom gedurende 5 jaar behandeld werden met 20 mg tamoxifen. (26) Uit de bovengenoemde grootschalige studies blijkt dat een behandeling met tamoxifen bij vrouwen met een oestrogenreceptor-negatieve borstkanker niet effectief is; toch zijn er ook studies die rapporteren dat tamoxifen ook bij oestrogenreceptor-negatieve borstcarcinomen een voordeel biedt. De studie van Dowsett et al. (28) toonde aan dat ook vrouwen met een oestrogenreceptor-negatief borstcarcinoom een verbetering in hervalvrije overleving vertoonden na een 2 jaar durende behandeling met tamoxifen. Dit effect kwam echter enkel voor bij de groep vrouwen met een progesteronreceptor-positief borstcarcinoom; borstcarcinomen die zowel voor de oestrogen- als progesteronreceptor negatief waren, hadden geen voordeel bij behandeling met tamoxifen. Voor vrouwen met een oestrogenreceptor-positief borstcarcinoom waren de resultaten onafhankelijk van de aan- of afwezigheid van progesteronreceptoren. Ook de studie van Bramwell et al. toonde aan dat er geen significant verschil was tussen de oestrogenreceptor-positieve en oestrogenreceptor-negatieve groep; beide groepen haalden voordeel uit de behandeling met tamoxifen zowel op het vlak van algemene als op dat van ziektevrije overleving. (31) De NATO-trial kon geen correlatie vinden tussen de oestrogenreceptor en het effect van tamoxifen; tamoxifen was zowel effectief bij oestrogenreceptor-positieve als oestrogenreceptor-negatieve borstcarcinomen. Beide toonden een toename van algemene overleving en een daling van gebeurtenissen, waarbij vooral de daling van lokaal herval opviel. (20)

#### **4.4.2 Studies met oestrogenreceptor-positieve tumoren**

Tamoxifen blijkt in alle studies een voordelig klinisch effect te hebben bij oestrogenreceptor-positieve borstcarcinomen op ten minste één van de bestudeerde eindpunten. Op een na, vonden alle studies die ziektevrije overleving als klinisch eindpunt kozen, een significante

verbetering na behandeling met tamoxifen bij oestrogeenreceptor-positieve borstcarcinomen. In tegenstelling met oestrogeenreceptor-negatieve tumoren, waar nog heel wat controverse is, blijkt het bij de oestrogeenreceptor-positieve tumoren veel duidelijker te zijn dat tamoxifen wel degelijk een gunstig effect heeft. Bij twee studies was als onderdeel van de inclusiecriteria vereist dat patiënten die deelnamen aan de studie, een oestrogeenreceptor-positief borstcarcinoom hadden. Bij beiden was een waarde van ten minste 10 fmol oestrogeenreceptor/ mg cytosol proteïnen noodzakelijk. Zowel de INT-0101 studie (24) als de studie van Fisher et al. (22) konden geen significante verbetering in algemene overleving aantonen. Wel bleek uit beide studies dat er een toename was in ziektevrije overleving bij vrouwen die behandeld werden met tamoxifen. Verder vond de INT-0101 studie dat tamoxifen de duur tot herval verlengde en wees de studie van Fisher et al. op een daling in ipsi- en contralateraal herval. De studie van Morales et al. (29) hanteerde geen inclusiecriteria op basis van hormoonreceptoren. De eindpunten werden onafhankelijk van het type hormoonreceptor geanalyseerd en er bleek een lichte verbetering in ziektevrije overleving te zijn na drie jaar behandeling met tamoxifen. Net zoals bij de INT-0101 en de studie van Fisher et al. bleek tamoxifen ook hier geen significant effect te hebben op de algemene overleving. Wanneer de studie van Morales et al. echter verder onderzoek deed naar de hormonale receptorstatus, bleek dat de prognose na behandeling met tamoxifen een rechtstreeks verband had met de concentratie van de oestrogeenreceptoren ; hoe hoger de concentratie van de oestrogeenreceptoren, hoe beter de prognose. Zeven studies hanteerden geen inclusiecriteria op basis van hormoonreceptor, maar bestudeerden de eindresultaten wel binnen de verschillende subcategorieën van hormoonreceptoren. De studie van Delozier et al. toonde een significante stijging in ziektevrije en algemene overleving bij vrouwen met een oestrogeenreceptor-positief carcinoom. (18) Zoals hierboven reeds vermeld, vond de NATO-studie hetzelfde resultaat voor zowel de oestrogeenreceptor-positieve als -negatieve tumoren, namelijk een toename van algemene overleving en een daling in gebeurtenissen, waarbij vooral de daling in lokaal herval opmerkelijk was. Hoewel er geen significant verschil was tussen de resultaten voor beide subcategorieën, kon deze studie toch aantonen dat de oestrogeenreceptor-status een belangrijke prognostische parameter is voor de voorspelling van de respons op therapie met tamoxifen. (20) De INT-0102-studie vond bij de oestrogeenreceptor-positieve borstcarcinomen een toename in ziektevrije overleving, maar geen effect op algemene overleving. (26) Ook de trial 13-93 vond een toename in ziektevrije overleving, indien de oestrogeenreceptor-status positief was. (27) De studie van Dowsett vond dan weer een toename in hervalvrije overleving in deze subcategorie. (28) De studie van Bramwell zag net zoals veel voorgaande studies een stijging in ziektevrije overleving, maar is één van de weinige studies die daarnaast ook een verbetering van de algemene overleving kon opmerken na vijf jaar behandeling met

tamoxifen. (31) Ook de Stockholm trial van Rutqvist et al. kon heel wat voordelen aantonen na een twee- of vijf jaar durende behandeling met tamoxifen; ze constateerde een daling in ipsilateraal herval, contralateraal herval, metastasen op afstand en een stijging van ziektespecifieke en algemene overleving. (30) Twee studies bestudeerden de resultaten niet in het kader van de hormoonreceptor-status. Bij de Scottish trial werd slechts de helft van de patiënten onderworpen aan een oestrogeenreceptor-bepaling. In het algemeen zag men onafhankelijk van de oestrogeenreceptor-status een stijging in duur tot herval, algemene overleving en ziektevrije overleving. Verder onderzoek binnen de beperkte groep waarbij de oestrogeenreceptor-status toch was bepaald, toonde evenwel aan dat het grootste effect optrad bij de groep patiënten met een oestrogeenreceptorconcentratie van 100 fmol oestrogeenreceptor/mg cytosol proteïnen en meer. Ook de Scottish trial toonde dus een groter voordeel bij een stijgende concentratie van oestrogeenreceptoren. (19) Ook de CRC Adjuvant Breast trial hield geen rekening met de hormoonreceptorstatus en zag een daling in het optreden van contralateraal herval en een stijging in de duur tot een gebeurtenis. (21)

In tabel 2 is ook te zien dat niet iedere klinische trial dezelfde dosis en behandelingsduur gebruikt. De EBCTCG-studie (Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group) verzamelde informatie uit twintig klinische studies waarin vrouwen met een borstcarcinoom in een vroegtijdig stadium behandeld werden met placebo of tamoxifen. Deze meta-analyse wees op een significante daling in herval bij een hogere dosis tamoxifen. Ook toonde de EBCTCG een hogere risicoreductie op het vlak van recidief en mortaliteit bij een toenemende behandelingsduur en bij een toenemend oestrogeenreceptor-gehalte in het borstcarcinoom. Dit laatste werd ook al eerder aangegeven. Verder toonde deze meta-analyse aan dat tamoxifen bij vrouwen met een oestrogeenreceptor-negatief borstcarcinoom geen significante reductie opleverde in herval, optreden van een contralateraal borstcarcinoom of mortaliteit. Wanneer alle gegevens uit diverse trials samengevoegd en geanalyseerd werden in de EBCTCG meta-analyse, kwam men tot de eindconclusie dat een 5-jaar durende behandeling met tamoxifen het risico op herval bijna halveerde en de mortaliteit door borstkanker gereduceerd werd met 1/3 bij vrouwen met een oestrogeenreceptor-positief borstcarcinoom. Toch werden er nog heel wat interindividuele verschillen gezien en trad bij 30-50% van de patiënten herval op ondanks adjuvante behandeling met tamoxifen. (32)

## **4.5 Klinische studies met genotypering van CYP2D6 en weerslag op klinisch effect**

### **4.5.1 Verband tussen het CYP2D6-genotype en plasmaconcentraties**

Verschillende studies hebben onderzoek gedaan naar het verband tussen het CYP2D6-genotype en de concentratie van endoxifen. Hieronder staan de resultaten van klinische

studies die het verband tussen het genotype van CYP2D6 en de concentratie van endoxifen of andere metabolieten in het plasma hebben onderzocht. Tabel 3 vat de gegevens van deze studies samen.

Alle studies beschouwen endoxifen als de meest effectieve metaboliet. Zoals reeds eerder vermeld, wordt de werkingskracht van endoxifen en die van 4-hydroxytamoxifen als gelijkaardig beschouwd, maar aangezien de concentratie van endoxifen in het plasma veel hoger is bij chronische adjuvante therapie met tamoxifen dan de concentratie van 4-hydroxytamoxifen, ligt de focus hier vooral op studies die het verband met de concentratie van endoxifen onderzochten. (2–4,15)

**Tabel 3** – Klinische studies met CYP2D6-genotypering en bepaling van plasmaconcentraties

<b>Studie</b>	<b>Deelnemers + ras genotypering</b>	<b>Dosis</b>	<b>CYP2D6 inhibitie</b>	<b>Resultaten</b>
<b>Jin et al. 2005</b> (17)	N=80 93 % Kaukasisch  Wt-allel: *1 Vt-allel: *3, *4, *5, *6  Wt/Wt: afwezigheid van *3, *4, *5 of *6 Vt/Vt: *4/*4 Wt/Vt	20mg/d	CYP2D6-inhibitoren toegestaan	<u>Significant:</u> Verschil in concentratie van endoxifen tussen Wt/Wt (29,1 ng/ml), Wt/Vt (16,1 ng/ml) en Vt/Vt (7,5 ng/ml)  <u>Niet significant:</u> Associatie tussen CYP2D6-genotype en concentratie van tamoxifen, 4OH-tamoxifen, ND-tamoxifen
<b>Kiyotani et al. 2010</b> (33)	N=98 Aziatisch  Vt-allel: *4, *5, *10, *14, *21, *36 en *41 Wt-allel: *1	20mg/d	Geen gebruik van SSRI	<u>Significant:</u> Verschil in concentratie van endoxifen tussen Wt/Wt (35,4ng/ml) , Wt/Vt (27,2ng/ml) en Vt/Vt (15,5ng/ml) Verschil in concentratie van 4OH-tamoxifen tussen Wt/Wt , Wt/Vt en Vt/Vt  <u>Niet significant:</u> Verband tussen CYP2D6-genotype en concentratie van tamoxifen en ND-tamoxifen

<p><b>Madlensky et al. 2011</b> (34)</p>	<p>N=1370 87 % Kaukasisch</p> <p>Vergelijking tussen sterke (EM/EM), intermediaire (EM/IM, EM/PM, IM/IM, IM/PM), zwakke (PM/PM) en extensieve metaboliseerders</p> <p>PM: *3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *14A, *15, *19, *20, *40 en *4XN</p> <p>IM: *9, *10, *17, *29, *36, *41, *10XN, *17XN en *41XN</p> <p>EM: *1, *2, *35</p> <p>UM: *1XNn *2XN en *35XN</p>	<p>Geen vaste dosis gerapporteerd</p>	<p>Geen gebruik van SSRI als behandeling van vasomotore klachten.</p> <p>SSRI toegestaan</p>	<p><u>Significant:</u> Associatie tussen CYP2D6-genotype en concentratie van endoxifen, 4OH-tamoxifen en ND-tamoxifen</p> <p><u>Niet significant:</u> Associatie tussen CYP2D6-genotype en concentratie van tamoxifen</p>
<p><b>Lim et al. 2011</b> (35)</p>	<p>N=228 Aziatisch</p> <p>*1/*1, *10/*10, *5/*10, *1/*5, *1/*10</p>	<p>20mg/d</p>	<p>exclusie van inhibitors / inductoren van CYP2D6</p>	<p><u>Significant:</u> Hogere concentratie van endoxifen bij *1/*1 in vergelijking met *10/*10 of *5/*10 Hogere concentratie van endoxifen bij *1/*5 of *1/*10 in vergelijking met *10/*10 en *5/10 →CYP2D*10 allel is geassocieerd met een lagere concentratie endoxifen</p> <p><u>Niet significant</u> Associatie tussen CYP2D6*10- allel en concentratie tamoxifen en 4OH-tamoxifen</p>
<p><b>Mercedes et al. 2013</b> (36)</p>	<p>N=90 Kaukasisch</p> <p>PM: *4/*4 EM: *1/*1, *1/*2, *1/*4, *1/*35, *2/*2, *2/*4, *4/*35, *1/*9, *1/*41, *2/*10, *1/*10, *2/*5, *2/*41, *2XN/*4, *2/*9, *2/*35, *10/*35</p>	<p>20 mg/d minstens 4 maand</p>	<p>Exclusie van inhibitors</p>	<p><u>Significant:</u> Verschil in concentraties van 4OH-tamoxifen en endoxifen tussen PM en EM; 25 % lagere concentratie bij PM.</p> <p><u>Niet significant:</u> Verschil in concentratie van tamoxifen en ND-tamoxifen</p>

<b>Teft et al. 2013</b> (37)	N=196 Overwegend Kaukasisch PM-allel: *3, *4, *5 IM-allel: *9, *10, *41	Geen vaste dosis gerapporteerd	Gebruik van SSRI toegestaan en onderzocht	<u>Significant</u> Verminderde concentratie van endoxifen en NDM-tamoxifen bij dragers van PM of IM-allelen  <u>Niet significant</u> Verschil in concentratie van tamoxifen en 4-OH-tamoxifen
<b>Saladores et al. 2015</b> (38)	N=587 Kaukasisch + Aziatisch + Afrikaans + Midden-Oosten  Vergelijking tussen sterke (EM/EM), intermediaire (EM/IM, EM/PM, IM/IM, IM/PM), zwakke (PM/PM) en extensieve metaboliseerders  PM: *3, *4, *5 en *6 IM: *9, *10, *41 EM: gen duplicatie / afwezigheid van Vt-allel	20mg/d	Exclusie van CYP2D6 inhibitie	<u>Significant:</u> Associatie tussen de CYP2D6- genotype en de concentratie van endoxifen
<b>Hennig et al. 2015</b> (15)	N=279 Kaukasisch  PM-allel: CYP2D6*3, *4, *5, *6, *7 IM-allel: CYP2D6*9, *10, *17, *41 EM-allel (Wt): CYP2D6*1, *2 UM: CYP2D6*1XN, *2XN  PM/PM, IM/PM, IM/IM, EM/PM, EM/IM, EM/EM, EM/UM	20mg/d minstens 1 maand	SSRI toegestaan	<u>Significant:</u> Lagere concentratie van endoxifen bij PM/PM (1,8ng/ml) , IM/PM (2,3ng/ml), EM/PM (4,9ng/ml) in vergelijking met EM/EM (7,3ng/ml).  Lagere concentratie van 4-OH-TAM bij PM/PM (1,5ng/ml) in vergelijking met EM/EM (2,7ng/ml)

EM = Extensive metabolizers; ER+ = Oestrogeenreceptor-positief ; IM = intermediate metabolizers; ND-tamoxifen = N-desmethyltamoxifen; PM = Poor metabolizers; SSRI = Selectieve serotonine-heropnameremmer; UM = ultrarapid metabolizers; 4OH-TAM = 4-hydroxytamoxifen

De studie van Jin et al. deed onderzoek naar het verband tussen het CYP2D6-genotype en de plasmaconcentratie van endoxifen. Aangezien de meerderheid van de deelnemers (93 %) van het Kaukasische ras was, werden de allelen 1, 3, 4, 5 en 6 die frequent voorkomen bij deze groep, bestudeerd. Na 4 maanden behandeling met tamoxifen bleek de concentratie van endoxifen significant lager te zijn bij vrouwen die homozygoot waren voor het variant



type allel (Vt/Vt) of vrouwen met een heterozygoot genotype (Wt/Vt) dan bij vrouwen die homozygoot waren voor het wild type allel (Wt/Wt). De concentraties waren respectievelijk 7,5 ng/ml, 16,1 ng/ml en 29,1 ng/ml. Patiënten met het Wt/Vt heterozygote genotype hadden een plasmaconcentratie van endoxifen die slechts 55 % was van de concentratie van patiënten met het homozygote Wt/Wt genotype. Bij het Vt/Vt genotype was dit slechts 26 % van de concentratie van het Wt/Wt. (17)

De studie van Kiyotani et al. deed onderzoek naar de impact van het CYP2D6-genotype bij 282 patiënten; bij 98 Aziatische patiënten die onder behandeling met 20 mg tamoxifen stonden werden de plasmaconcentratie van tamoxifen en zijn metabolieten gemeten. Ze vergeleek de 3 genotypes, Wt/Wt, Wt/Vt en Vt/Vt met mekaar: de concentratie van tamoxifen en N-desmethyltamoxifen was niet afhankelijk van het genotype. De concentratie van endoxifen en 4-hydroxytamoxifen varieerde wel significant tussen de 3 groepen. De gemiddelde plasmaconcentratie van endoxifen bij patiënten met het Vt/Vt en Wt/Vt genotype waren respectievelijk 15,5 en 27,2 ng/ml, dit was respectievelijk 43,8 % en 76,8 % van de concentratie bij patiënten met het Wt/Wt genotype (35,4 ng/ml). Het CYP2D6\*10-allel was het meest voorkomende wild type allel binnen deze Aziatische populatie. (33)

De studie van Madlensky et al. deed bij 1.370 vrouwen met een oestrogenreceptor-positief borstcarcinoom onder andere onderzoek naar het verband tussen het CYP2D6-genotype en de concentratie van endoxifen en andere metabolieten van tamoxifen. De concentratie van tamoxifen was bij alle CYP2D6-genotypes gelijk. De concentraties van endoxifen, 4-hydroxytamoxifen en N-desmethyltamoxifen vertoonden een sterke variatie afhankelijk van het CYP2D6-genotype. De studie van Madlensky et al. gebruikte het 20<sup>ste</sup> percentiel als therapeutische grenswaarde; dit betekent dat er een concentratie van ten minste 5,97 ng/ml endoxifen nodig was voor een goed effect. Uit deze studie bleek ook dat de meerderheid van de vrouwen (76 %) uit de groep PM een te lage concentratie van endoxifen had; toch leek de overige 24 % de therapeutische grenswaarde van 5,97 ng/ml te bereiken ondanks hun prognostisch ongunstig CYP2D6-genotype. Wanneer men alle patiënten samen evalueerde, bleek dat 80 % deze grenswaarde bereikte. Madlensky et al. konden 46 % van de variatie in de concentratie van endoxifen verklaren door een verschillend CYP2D6-genotype in combinatie met leeftijd en body mass index (BMI). Uit de studie van Madlensky et al. bleek ook dat de werkzaamheid van tamoxifen afhankelijk is van een grenswaarde van endoxifen, eerder dan van een dosis-responseffect. (34) Teft et al. gebruikte het voorbeeld van Madlensky et al. en nam ook het 20<sup>ste</sup> percentiel als referentiewaarde; dit kwam overeen met een waarde van 6,7 ng/ml; 70 % van de PM bereikten deze waarde niet maar ook enkele

patiënten uit de groep van EM behaalden deze waarde niet. Er bleek een duidelijk verband te bestaan tussen het CYP2D6-genotype en de plasmaconcentratie van endoxifen. (37)

De studie van Lim et al. toonde aan dat Aziatische patiënten met een CYP2D6\*5/\*10 en \*10/\*10-genotype een significant lagere concentratie van endoxifen en N-desmethyltamoxifen hadden dan het \*1/\*1 genotype. Deze laatste groep had een 2,4 tot 2,6 keer hogere concentratie van endoxifen. De allelen CYP2D6\*10 en CYP2D6\*5 waren de meest voorkomende variant type allelen binnen deze Aziatische populatie. (35)

De studie van Mercedes et al. vond significante verschillen in de concentraties van 4-hydroxytamoxifen en endoxifen tussen de EM en PM fenotypes. Alle Spaanse vrouwen in deze studie uit de categorie PM hadden het homozygote CYP2D6\*4 genotype; hun concentraties van endoxifen en 4-hydroxytamoxifen waren 25 % lager dan die van de groep van EM. (36)

Ook de studie van Saladores et al. kon een sterke associatie aantonen tussen de CYP2D6-activiteit en de concentratie van endoxifen bij een gevarieerde groep patiënten met een verschillend type ras; 53 % van de variatie in de concentratie van endoxifen, gevormd uit N-desmethyltamoxifen, kon verklaard worden door een verschillend CYP2D6-genotype. Uit deze studie bleek ook dat 88 % van de patiënten met een PM fenotype in de groep met de laagste endoxifenconcentratie (<5,3 ng/ml) zat, wat een extra argument vormt voor het verband tussen een deficiënt CYP2D6-genotype en een verminderde concentratie van endoxifen. Dit effect was bij alle type rassen te zien. (38)

De studie van Hennig et al. onderzocht het verband tussen het CYP2D6-allel en de concentraties van tamoxifen en zijn metabolieten bij 297 Poolse vrouwen met een borstcarcinoom. Ze zag dat bijna 60 % van de deelnemers de plasmaconcentratie van 5,97 ng/ml voor endoxifen, vastgelegd door Madlensky et al., niet haalde. Hennig et al concludeerden dat alle patiënten uit de groepen PM/PM, IM/PM en IM/IM een plasmaconcentratie hadden onder de referentiewaarde voor endoxifen. Ook zat 61 % van de patiënten uit de EM/PM groep, 72 % uit de EM/IM groep, 33 % uit de EM/EM groep en 36 % EM/UM groep onder de referentiewaarde. Er bleek een sterke correlatie te bestaan tussen het CYP2D6-genotype en de concentratie van endoxifen; de concentratie was significant lager bij de patiënten die op zijn minst één CYP2D6 nul allel droegen in vergelijking met de EM/EM groep. 60 % van de patiënten waren drager van het wild type allel 1 of 2. De meest voorkomende variant type allelen voor deze Kaukasische populatie waren allel 4 en 41. (15)

#### 4.5.2 Verband tussen het CYP2D6-genotype en klinische uitkomst

In 4.5.1 werd een duidelijk verband aangetoond tussen het genotype en de plasmaconcentratie van endoxifen. Op drie na evalueerden de studies uit Tabel 3 evenwel niet het verband tussen het CYP2D6-genotype en de klinische eindresultaten. Hieronder volgt het overzicht van de klinische studies waarbij vrouwen met een borstcarcinoom een genotypering ondergingen en waarbij het rechtstreekse effect van het genotype op het klinisch eindresultaat werd bestudeerd zonder het effect van de plasmaconcentraties in rekening te brengen. Enkel studies waarin vrouwen tamoxifen kregen worden opgenomen in dit deel. Studies die het effect van het CYP2D6-genotype als prognostische parameter bestuderen zonder dat er een behandeling met tamoxifen werd gegeven, werden niet gebruikt. Verscheidene eindpunten werden geëvalueerd: ziektevrije overleving, hervalvrije overleving, algemene overleving, herval, borstkanker-specifieke overleving, ziektespecifieke overleving, gebeurtenisvrije overleving, duur tot progressie, progressievrije overleving en ziektevrije overleving op afstand. Niet alle studies onderzochten alle eindpunten. De onderzochte allelen verschillen ook per studie. Tabel 4 geeft een overzicht van de klinische studies met de gekozen eindpunten en de onderzochte allelen.

**Tabel 4** – Klinische studies met genotypering voor CYP2D6 en weerslag op klinische uitkomst

Studie	Aantal deelnemers + ras + vergelijking van genotypes	Dosis tamoxifen	Status van menopauze + CYP2D6-inhibitie	Resultaten
<b>Goetz et al. 2005</b> (39)	N=273 Kaukasisch  *4/*4 *4/Wt Wt/Wt  Wt: afwezigheid allel 4	20mg/d	Pre-en postmenopauzaal  Geen informatie omtrent gebruik van CYP2D6- inhibitors	<u>Significant</u> ↓ Ziektevrije overleving ↓ Hervalvrije overleving voor het CYP2D6*4/*4 genotype in vergelijking met de 2 andere genotypes  <u>Niet significant</u> Verschil in algemene overleving
<b>Nowell et al. 2005</b> (40)	N=162 Kaukasisch + Afro-Amerikaans  *4/*4 *4/Wt Wt/Wt	Niet vermeld	Pre-en postmenopauzaal  Geen informatie omtrent gebruik van CYP2D6- inhibitors	<u>Niet significant</u> Verschil in algemene overleving of herval tussen de 3 genotypes

<b>Wegman et al. 2007</b> (41)	N=677 Zweedse studiegroep  *4/*4 *4/Wt Wt/Wt	Voor 1994: 40mg/d Na 1994: 20mg/d	Postmenopauzaal  Gebruik van CYP2D6- inhibitie toegestaan, maar weinig frequent	<u>Niet significant</u> Verskil in hervalvrije overleving tussen de 3 genotypes
<b>Schroth et al. 2007</b> (42)	N=206 Duitse studiegroep  *4, *5, *10, *41 Wt-allel	Niet vermeld	Pre-en postmenopauzaal  Geen informatie omtrent gebruik van CYP2D6- inhibitors	<u>Significant</u> ↑ Herval en ↓ hervalvrije overleving en ↓ gebeurtenisvrije overleving bij dragers van allel *4, *5, *10 of *41 in vergelijking met Wt-allel
<b>Lim et al. 2007</b> (43)	N=202 Aziatisch  *10/*10 *10/Wt Wt/Wt	20mg/d	Pre-en postmenopauzaal  Exclusie van patiënten die binnen 28 dagen een CYP2D6-inhibitor of inductor gebruikten	<u>Significant</u> ↓ Tijd tot progressie bij *10/*10 in vergelijking met andere genotypes
<b>Kiyotani et al. 2008</b> (44)	N=67 Aziatisch  *10/*10 *1/*1 *10/*1	20mg/d	Pre-en postmenopauzaal  Geen gebruik van SSRI toegestaan	<u>Significant</u> ↑ Herval bij CYP2D6*10/*10 genotype in vergelijking met het CYP2D6*1/*10 of CYP2D6*1/*1 genotype
<b>Xu et al. 2008</b> (45)	N=293 Aziatisch  *10/*10 *10/Wt Wt/Wt	20mg/d	Pre-en postmenopauzaal  Geen gebruik van CYP2D6-inhibitie	<u>Significant</u> ↓ 5jaars ziektevrije overleving bij *10/*10 in vergelijking met *10/Wt of Wt/Wt  <u>Niet significant</u> Verskil in ziekte-specifieke overleving tussen de 3 genotypes
<b>Okishiro et al. 2009</b> (46)	N=173 Aziatisch  *10/*10 *10/Wt Wt/Wt	20mg/d	Pre-en postmenopauzaal  Exclusie van SSRI- gebruikers	<u>Niet significant</u> Verskil in hervalvrije overleving tussen de 3 genotypes
<b>Toyama et al. 2009</b> (47)	N=154 Aziatisch  *10/*10 *10/Wt Wt/Wt	20mg/d	Pre-en postmenopauzaal  Geen informatie omtrent gebruik van CYP2D6- inhibitors	<u>Niet significant</u> Ziektevrije overleving, ziektevrije overleving op afstand, borstkankerspecifieke overleving en algemene overleving
<b>Kiyotani et al. 2010</b> (33)	N=282 Aziatisch  Vt: *4, *5, *10, *14, *21, *36, *41 Wt: *1	20mg/d	Pre-en postmenopauzaal  Exclusie van SSRI- gebruikers	<u>Significant</u> ↓ Hervalvrije overleving bij Wt/Vt en Vt/Vt in vergelijking met Wt/Wt

<b>Ramón et al. 2010</b> (48)	N=91 Kaukasisch, Afro-Amerikaans, Aziatisch  PM-allel: *3, *4, *5, *6, *20 IM-allel: *9, *10, *41 EM-allel: *1, *2, *35	Niet vermeld	Pre-en postmenopauzaal  Onvoldoende informatie omtrent SSRI-gebruik	<u>Significant</u> ↓ ziektevrije overleving bij groep A ( *4/*4, *4/*41, *1/*5 and *2/*5) in vergelijking met groep B (de overige genotypes)
<b>Abraham et al. 2010</b> (49)	N=3.155 98.8 % Kaukasisch  PM-allel: *4, *5, *6 IM-allel: *41, *9, *10 EM-allel: *1	20mg/d	Pre-en postmenopauzaal  Gebruik van CYP2D6-inhibitie toegestaan	<u>Niet significant</u> Verband tussen CYP2D6-genotype en borstkanker specifieke en algemene overleving
<b>Stingl et al. 2010</b> (50)	N=493 Kaukasisch  *4/*4 *4/*1 *1/*1 *1 : Wt-allel	20mg/d	Pre-en postmenopauzaal  Geen informatie omtrent gebruik van CYP2D6-inhibitors	<u>Niet significant</u> Duur tot tumorprogressie Progressie-vrije overleving
<b>Lash et al. 2011</b> (51)	N=11.251 Studiepopulatie uit Denenmarken  Wt/Wt Wt/*4 *4/*4	Niet vermeld	Pre-en postmenopauzaal  Gebruik van CYP2D6-inhibitie toegestaan en onderzocht	<u>Niet significant</u> Herval
<b>Park et al. 2012</b> (52)	N=716 Aziatisch  Vt: *10, *41, *5 Wt: *1	20mg/d	Pre-en postmenopauzaal  Geen informatie omtrent gebruik van CYP2D6-inhibitors	<u>Niet significant</u> Verschil in hervalvrije overleving tussen Wt/Vt, Vt/Vt of Wt/Wt
<b>Rae et al. 2012</b> (53)	N=588  Wt: *1 Vt: *2, *3, *4, *6, *10, *41  Activiteitscore: PM: 0 IM: 0.5, 1.0, 1.5 EM: 2.0	20mg/d	Postmenopauzaal  Gebruik van CYP2D6-inhibitie toegestaan en onderzocht	<u>Niet significant:</u> Verschil in herval tussen PM en EM Verschil in herval tussen PM en IM Verschil in herval tussen homozygote *1/*1 en heterozygote *4/*1 of homozygote *4/*4

<b>Regan et al. 2012</b> (54)	N=4.861  PM: homozygoot / compound heterozygoot voor *3, *4, *6, *7 IM: homozygoot*41 of *41+PM-allel of heterozygoot EM allel in combinatie met PM of IM EM: Afwezigheid van PM of IM allel	20mg/d	Postmenopauzaal  Geen informatie omtrent gebruik van CYP2D6- inhibitors	<u>Niet significant:</u> Verschil in herval tussen PM of IM en EM Verschil
<b>Margolin et al. 2013</b> (55)	N=382 Zweedse studiepopulatie  Vt: *3, *4, *10, *17, *41 Wt: *1  lage activiteit: 0- 25 % intermediair: 26- 75 % normaal: 76-100 % toegenomen: >100 %	20mg/d	Pre-en postmenopauzaal  Gebruik van CYP2D6- inhibitie toegestaan	<u>Significant:</u> Verband tussen lage CYP2D6-activiteit (<=50%) en herval en borstkankerspecifieke overleving  Verband tussen CYP2D6- activiteit en herval en borstkanker specifieke overleving enkel voor premenopausale vrouwen  <u>Niet significant:</u> Verband tussen CYP2D6- activiteit en uitkomst bij postmenopausale vrouwen
<b>Chamna nphon et al. 2013</b> (56)	N=57 Aziatisch  Vt: *4, *5, *10, *36, *41 Wt: *1	20mg/d	Postmenopauzaal  Exclusie van SSRI gebruikers	<u>Significant</u> Verschil in ziektevrje overleving tussen Wt/Vt of Vt/Vt en Wt/Wt  <u>Niet significant</u> Herval
<b>Mwinyi et al. 2014</b> (57)	N=99 Kaukasisch  PM: *4/*4, *6/*6 IM: *3/*10, *4/*10, *6/*10 *4/*41, *6/*41 *1/*3, *1/*4, *1/*5, *1/*6, *10/*10, *10/*41, *41/*41 *1/*10, *1/*41 EM: *1/*1 UM: Duplicatie	Niet vermeld	Pre-en postmenopauzaal  Geen informatie omtrent gebruik van CYP2D6- inhibitors	<u>Niet significant</u> Hervalvrje overleving

5 studies onderzochten de impact van de aanwezigheid van het niet-functionele allel 4, dat frequent aanwezig is bij het Kaukasische ras, en vergeleken dit met een variant type allel. De studie van Goetz et al. (39) vergeleek vrouwen met de volgende genotypes: het homozygote genotype CYP2D6\*4/\*4, het heterozygote genotype CYP2D6\*4/Wt en het homozygote genotype CYP2D6\*Wt/Wt. Het Wild type allel werd hier beschouwd als de afwezigheid van het allel 4. Vrouwen met het CYP2D6\*4/\*4 (Vt/Vt)-genotype hadden een significant kortere hervolvrije en ziektevrije overleving dan die van de twee andere groepen. Het verschil in algemene overleving was daarentegen niet significant verschillend tussen de 3 groepen. In deze studie lag de focus op het CYP2D6\*4 allel aangezien 75 % van de PM binnen de Kaukasische populatie volgens Goetz et al. drager zijn van dit allel. Ook de studie van Nowell et al. (40) deed enkel genotypering van het niet-functionele allel 4 bij het Kaukasische en Afro-Amerikaanse ras; patiënten met het allel 4 leken in tegenstelling tot wat uit de voorgaande studie bleek, geen significant hoger risico op herval te hebben dan die met het wild type allel. Voor de algemene overleving was er zoals bij de studie van Goetz et al. geen significant verschil. Wegman et al. (41) onderzochten dezelfde allelen als hierboven bij een Zweedse studiegroep; de 3 genotypes Wt/Wt, Wt/\*4 en \*4/\*4 toonden geen significant verschil in hervolvrije overleving. Dit komt opnieuw niet overeen met de resultaten van Goetz et al.; een verschil tussen beide studies is wel dat Wegman et al. enkel postmenopauzale vrouwen in de studie includeerden. De vierde studie die het effect van het allel 4 onderzocht, was die van Stingl et al. (50) Ze vergeleek het allel 4 met het variant type allel 1 bij een Kaukasische studiepopulatie. Ook de grootschalige studie van Lash et al. (51) vergeleek het allel 4 met het wild type allel bij een Kaukasische studiepopulatie. Beide studies vonden net zoals de studies van Wegman et al. en van Nowell et al. geen significant verschillend resultaat; bij de studie van Stingl et al. bleek de duur tot progressie en progressievrije overleving niet significant beïnvloed te worden door de aanwezigheid van het allel 4 en ook bij Lash et al. was er geen verschil in risico op herval. De studie van Goetz et al. was dus de enige die kon aantonen dat de aanwezigheid van allel 4 gepaard ging met een negatief eindresultaat ten opzichte van het wild type allel. (39)

De studie van Schroth et al. (42) deed in tegenstelling tot de voorgaande studies niet alleen genotypering voor het niet-functionele allel 4, maar ook voor het niet-functionele allel 5 en voor de allelen \*10 en \*41 met gereduceerde activiteit bij een Duitse studiepopulatie. Net zoals bij de studie van Goetz et al. (39) werd er een positief resultaat gezien: patiënten met bovengenoemde allelen met verminderde activiteit hadden een hogere kans op herval, een verkorte hervolvrije periode en gebeurtenisvrije overleving dan patiënten met een meer functioneel genotype.

Vijf studies deden specifiek genotypering voor het gereduceerde allel 10 en vergeleken dit allel met een wild type allel. In de studie van Lim et al. (43) was bij patiënten met het homozygote CYP2D6\*10/\*10-genotype de tijd tot progressie verkort. Het CYP2D6\*10-allel was volgens deze studie een veel voorkomende variant type allel bij Aziaten; naar schatting 50 % van de Koreanen waren drager van dit allel. Ook Kiyotani et al. (44) deden onderzoek naar de impact van het allel 10 in vergelijking met het wild-type allel bij een groep Aziatische patiënten; ook hier was een duidelijk nadeel te zien voor de dragers van het allel 10; patiënten met het homozygote CYP2D6\*10/\*10-genotype hadden een significant groter risico op herval binnen 10 jaar na chirurgie dan patiënten met het homozygote CYP2D6\*1/\*1- of het heterozygote CYP2D6\*1/\*10-genotype. Het risico op herval bleek afhankelijk te zijn van het aantal CYP2D6\*10-allelen. Twee jaar later voerden Kiyotani et al. een tweede studie uit met een grotere studiepopulatie (33). Deze studie vergeleek in tegenstelling tot de eerste studie niet alleen het allel 10, maar ook de variante allelen 4, 5, 14, 21, 36 en 41 met het wild-type allel 1. Net zoals bij de eerste studie kwam men tot de conclusie dat de hervalvrije overleving significant korter was bij dragers van een van deze variante allelen in vergelijking met het Wt/Wt-genotype. Ook Xu et al. (45) toonden bij een Aziatische populatie aan dat het CYP2D6\*10/\*10-genotype geassocieerd was met een verkorte ziektevrije overleving. Het CYP2D6\*10/\*10-genotype bleek echter geen effect te hebben op ziekte-specifieke overleving. Twee van de 5 studies vonden evenwel geen significante associatie tussen de aanwezigheid van het allel 10 en het klinisch eindresultaat. De eerste studie was de studie van Okishiro et al. waarbij de impact op de hervalvrije overleving werd bestudeerd. (46) De studie van Toyama et al. (47) was de tweede studie van de 5 die geen significant verschil vond tussen de 3 genotypes : \*10/\*10, \*10/Wt, Wt/Wt op het vlak van ziektevrije overleving, ziektevrije overleving op afstand en borstkankerspecifieke overleving. Ook onderzocht de studie van Toyama et al. de impact op algemene overleving; net zoals bij alle andere studies die onderzoek deden naar de impact van het CYP2D6-genotype op de algemene overleving, werd er geen significante associatie gevonden. Van de 5 studies die een vergelijking maakten tussen de 3 genotypes : \*10/\*10, \*10/Wt en Wt/Wt, toonden er 3 een significante associatie aan, terwijl er 2 studies geen nadelig effect konden zien bij aanwezigheid van het allel 10. Deze 5 studies werden allen uitgevoerd op een Aziatische studiepopulatie.

De studie van Ramón et al. (48) vond een duidelijk significant resultaat wanneer vrouwen met \*4/\*4, \*4/\*41, \*1/\*5 of \*2/\*5 werden vergeleken met de overgebleven allelen; de gemiddelde ziektevrije overleving was namelijk 95 maanden in de eerste groep en 119 maanden bij de overige allelen. Er werd dus een duidelijke associatie opgemerkt tussen een afwezige / gedaalde enzymactiviteit en slechtere ziektevrije overleving bij deze gemengde studiepopulatie bestaande uit een combinatie van het Kaukasische, Afro-Amerikaanse en Aziatische ras.



De studie van Abraham et al. onderzocht 7 verschillende allelen; er werd geen verschil in algemene en borstkanker specifieke overleving gezien tussen de allelen \*4, \*5, \*6, \*41, \*9, \*10 en \*1. (49) De studie van Park et al. deed genotypering voor de variante allelen 10 en 41 met gereduceerde activiteit en voor het allel 5 met afwezige activiteit bij een Aziatische populatie. Wanneer men de 3 genotypes : Wt/Vt, Vt/Vt en Wt/Wt ging vergelijken, vond men geen significant verschil in hervalvrije overleving. (52)

Net zoals bij de studie van Wegman (41) werd bij de studie van Rae et al. (53) en bij de studie van Regan et al. (54) enkel gewerkt met postmenopauzale patiënten. Beide studies deden onderzoek naar de impact van het CYP2D6-genotype op herval. Zowel de studie van Rae et al. als de studie van Regan et al. vond naar analogie van de studie van Wegman et al. geen significante associatie tussen het CYP2D6-genotype en de klinische uitkomst.

Ook de studie van Chamnanphon et al. includeerde enkel postmenopauzale patiënten. In tegenstelling tot alle andere studies met postmenopauzale patiënten werd hier wel een significante associatie gevonden tussen het genotype en de ziektevrije overleving bij postmenopauzale vrouwen. (56) De studie van Margolin et al. (55) onderzocht het verband tussen de CYP2D6-activiteit en enkele klinische eindpunten bij vrouwen die ten minste 1 jaar tamoxifen hadden genomen. Deze patiënten werden in twee groepen ingedeeld: een groep met 50 % enzymactiviteit of lager en een tweede groep met meer dan 50 % enzymactiviteit. De grenswaarde van 50 % activiteit kwam overeen met de mate van activiteit van het CYP2D6\*1/\*1-allel. Er werd een significante associatie gevonden tussen een lage enzymactiviteit (CYP2D6 activiteit  $\leq$  50 %) en herval en borstkanker-specifieke mortaliteit. Na een multivariabele analyse waarin rekening gehouden werd met potentieel versturende variabelen zoals leeftijd, tumorgrootte, lymfeklierstatus, gradatie, chemotherapie en concomitant gebruik van een CYP2D6-inhibitor, bleek CYP2D6 een onafhankelijke predictor te zijn voor herval en borstkanker-specifieke mortaliteit. Wanneer men ook rekening hield met de vraag of de patiënten al dan niet in de menopauze zaten, kwam men tot de conclusie dat deze associatie enkel terug te vinden was bij vrouwen die premenopausaal waren. Margolin et al. concludeerden dus dat de activiteit van CYP2D6 enkel invloed heeft op de klinische uitkomst bij premenopauzale vrouwen. Tot slot vond ook de studie van Mwinyi et al. geen significante associatie tussen het genotype en de hervalvrije overleving. (57)

#### **4.5.3 Studies met zowel bepaling van genotype, plasmaconcentraties en klinische uitkomst**

Uit deel 4.5.1 valt al duidelijk af te leiden dat er een verband gelegd kan worden tussen het CYP2D6-genotype en de plasmaconcentratie van endoxifen. In deel 4.5.2 werd voor

sommige allelen en klinische eindpunten een positieve associatie gevonden tussen het CYP2D6-genotype en de klinische uitkomst. Tot slot werd nog op zoek gegaan naar studies die in plaats van genotypering de plasmaconcentraties gebruikten om het klinisch effect van tamoxifen te voorspellen. Twee van de studies uit deel 4.5.2 (34,38) onderzochten niet alleen de invloed van het CYP2D6-genotype maar onderzochten ook de rechtstreekse relatie tussen de plasmaconcentratie van endoxifen en het klinisch eindresultaat. Er werd 1 extra studie gevonden die de rechtstreekse relatie onderzocht tussen de plasmaconcentratie van endoxifen en het klinisch eindresultaat.

De studie van Madlensky et al. (34) onderzocht naast de impact van het CYP2D6-genotype op de plasmaconcentraties ook het verband tussen de concentraties van tamoxifen, endoxifen, 4-hydroxytamoxifen en N-Desmethyltamoxifen en de klinische eindresultaten. Het was de eerste studie die tot de conclusie kwam dat patiënten met een concentratie van endoxifen in het laagste kwintiel een minder goed klinisch eindresultaat hadden; daarentegen leken vrouwen met een hogere concentratie van endoxifen een lagere kans te hebben op herval. Vrouwen met een ongunstig CYP2D6-genotype hadden meer kans om in dit laagste kwintiel te vallen. Voor de overige metabolieten werd er geen associatie gevonden; de klinische uitkomst bleek niet afhankelijk te zijn van de concentratie van tamoxifen, 4-hydroxytamoxifen en N-desmethyltamoxifen. Zoals reeds eerder aangegeven, gaf de studie ook aan dat er een minimale concentratie van endoxifen nodig is om een positieve uitkomst te krijgen op het gebied van herval. Vrouwen met een endoxifenconcentratie <5,97 ng/ml werden als risicogroep beschouwd. Vrouwen met een waarde >5,97 ng/ml hadden een 30 % lager risico op bijkomende borstkanker-gebeurtenissen. Volgens de studie van Madlensky bleek 80 % van de vrouwen deze grenswaarde te bereiken.

De studie van Saladores et al. (38) vond geen associatie tussen de concentratie van endoxifen en ziektevrige overleving op afstand bij premenopauzale vrouwen met een hormoonreceptor-positief borstcarcinoom en een goede therapietrouw. Wanneer men de patiënten naar analogie van de studie van Madlensky echter opdeelde in percentielen, werd er wel een significant resultaat gevonden wanneer men de vrouwen uit de categorie met de laagste concentratie van endoxifen (<5,3 ng/ml) vergeleek met de vrouwen met de hoogste (>13,1 ng/ml). Vrouwen met een concentratie minder dan 5,3 ng/ml bleken een hoger risico te hebben op herval op afstand en overlijden dan die in de categorie van >13,1 ng/ml. Naar analogie met de studie van Madlensky et al. werd er geen associatie gevonden tussen de concentratie van tamoxifen en de overige metabolieten, waaronder N-desmethyltamoxifen, en het klinisch eindresultaat. (38)

Tot slot onderzocht ook een kleinschalige nested-case-control studie van Love et al. het verband tussen de concentratie van endoxifen en de kans op herval bij 48 patiënten. Bij deze studie kwam men uit op een opvallend eindresultaat: er bleek een J-vormige relatie te bestaan tussen de concentratie van endoxifen en de kans op herval; een hoge concentratie van endoxifen was geassocieerd met een hogere kans op herval, maar ook patiënten met een lage concentratie leken meer risico te lopen. Het grootste risico op herval lag bij de groep met een plasmaconcentratie van endoxifen van meer dan 70 ng/ml. (58)

#### **4.6 Klinische studies met andere factoren die het metabolisme kunnen beïnvloeden**

Uit de bovenstaande studies kan men afleiden dat ze vaak nog tegenstrijdige resultaten opleveren. Het lijkt erop dat polymorfisme van het CYP2D6-enzym niet de enige factor is die zorgt voor de variabiliteit in het klinisch effect van tamoxifen. Hieronder wordt een overzicht gegeven van klinische studies die onderzoek deden naar andere factoren die een invloed kunnen hebben op het metabolisme van tamoxifen.

##### **4.6.1 CYP-enzymen**

Naast het CYP2D6-enzym staan nog heel wat andere CYP-enzymen zoals CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2B6 in voor de metabolisatie van tamoxifen. (Figuur 1) Hieronder wordt een overzicht gegeven van enkele klinische studies die de impact van dergelijke CYP-enzymen bestudeerden. Enkel studies waarin patiënten tamoxifen kregen en die de impact van het CYP-enzym op de plasmaconcentratie of klinische uitkomst onderzochten, worden opgenomen. Studies waarbij onderzoek werd gedaan naar de prognostische waarde van CYP-enzymen zonder behandeling met tamoxifen werden niet gebruikt.

##### **4.6.1.1 CYP3A5**

De studie van Jin et al. toonde aan dat variatie in CYP3A5 niet geassocieerd was met verschillen in de plasmaconcentratie van tamoxifen en zijn metabolieten. (17) Ook Lim et al. vonden geen verband tussen het CYP3A5-genotype en de concentratie van endoxifen en N-desmethyltamoxifen. (35) Teft et al. vonden evenmin een associatie tussen het CYP3A5\*3-allel en de endoxifenconcentratie of de concentratie van andere metabolieten. (37) Twee studies deden onderzoek naar de impact van het variante allel 3 op de klinische uitkomst. De studie van Goetz et al. onderzocht de impact van de aanwezigheid van dit allel op hervalvrije

periode, ziektevrije overleving en algemene overleving, maar vond geen significant resultaat. (39) Naar analogie van de studie van Goetz et al. onderzocht de studie van Schroth et al. de impact van de aanwezigheid van het CYP3A5\*3-allel en ze vond geen effect op de klinische uitkomst of overleving. (42) Jin et al. onderzochten het effect van calciumkanaalblockers, die bekend zijn als CYP3A-inhibitors bij 5 patiënten; opvallend was dat de gemiddelde concentratie van tamoxifen significant hoger lag bij deze 5 patiënten in vergelijking met de referentiegroep die geen inhibitor gebruikte. Het gebruik van een CYP3A-inhibitor was echter niet geassocieerd met veranderingen in de plasmaconcentraties van endoxifen, 4-hydroxytamoxifen en N-desmethyltamoxifen. Deze studie suggereerde dan ook dat het CYP3A-enzym eerder belangrijk is in de eliminatie van tamoxifen. (17)

#### **4.6.1.2 CYP2B6**

Teft et al vonden geen verband tussen het CYP2B6-genotype en de concentratie van endoxifen. (37) De studie van Mwinyi et al. onderzocht onder meer de impact van het CYP2B6-genotype op de klinische uitkomst. Het CYP2B6-genotype bleek echter niet gelinkt te zijn met de hervelvrije periode. (57)

#### **4.6.1.3 CYP2C19**

De studie van Lim et al. vond geen verband tussen het CYP2C19-genotype en de plasmaconcentratie van tamoxifen en zijn metabolieten. (35) De studie van Mwinyi et al. vond net zoals voor CYP2B6 geen significante associatie met hervelvrije periode. (57) De studie van Okishiro et al. deed genotypering voor de allelen 2 en 3. De patiënten met het genotype CYP2C19\*2/2, \*2/3 of \*3/3 werden vergeleken met CYP2C19 wt/wt, wt/2, of wt/3-genotype. Na een multivariabele analyse bleek er geen significante associatie te zijn met hervelvrije overleving. (46) In contrast met vorige resultaten vond de studie van Schroth et al. wel een significant resultaat; dragers van het CYP2C19\*17-varianttype allel dat bekendstaat voor zijn verhoogde enzymactiviteit, vertoonden een significant langere hervelvrije periode in vergelijking met dragers van de allelen 1, 2 en 3. (42) De studie van Schaik et al. vond dat dragers van het CYP2C19\*2-allel een significant langere duur tot falen van de therapie hadden, onafhankelijk van het CYP2D6-genotype. (59)

#### **4.6.1.4 CYP2C9**

Vier van de studies uit deel 4.5 onderzochten de impact van polymorfisme van CYP2C9 op de plasmaconcentratie. De studies van Jin et al., Lim et al. en Teft et al. vonden dat genetische variatie van CYP2C9 niet geassocieerd was met plasmaconcentraties van tamoxifen en zijn metabolieten. (17,35,37) De studie van Saladores et al. vond daarentegen wel een significant lagere plasmaconcentratie van endoxifen en 4-hydroxytamoxifen bij

draggers van het wild type allel 2 of 3. (38) Eén studie deed onderzoek naar de impact van CYP2C9-polymorfisme op de klinische uitkomst; de studie van Mwinyi et al. toonde aan dat varianten van CYP2C9 niet geassocieerd waren met een verandering in hervalvrije periode. (57)

#### **4.6.2 CYP2D6-inhibitie**

Sommige geneesmiddelen kunnen het metabolisme van tamoxifen beïnvloeden door inhibitie van het CYP2D6-enzym. De best bekende voorbeelden zijn de selectieve serotonineheropnameremmers, zoals fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram, escitalopram etc., die kunnen gebruikt worden voor de behandeling van vasomotore klachten, zoals warmteopwellingen of depressie bij patiënten met een borstcarcinoom. (34) Andere voorbeelden van CYP2D6-inhibitors zijn haloperidol, quinidine, zuclopenthixol, venlafaxine, terbinafine, diphenhydramine, thioridazine, amiodarone, cimetidine, bupropion, duloxetine, levomepromazine, etc. (17,34,55) In tabel 3 en 4 is te zien dat heel wat studies het gebruik van een CYP2D6-inhibitor aanwendden als exclusieparameter. Toch zijn enkele van deze studies op zoek gegaan naar de impact van het gebruik van een CYP2D6-inhibitor op de plasmaconcentraties of het klinisch eindresultaat. Vier van de studies uit 4.5 stonden het gebruik van een CYP2D6-inhibitor toe en onderzochten de impact van deze inhibitie op de concentraties of het klinisch eindresultaat. De studie van Jin et al. (17) deed onderzoek naar de impact van een CYP2D6-inhibitor op de plasmaconcentratie van endoxifen en vond een lichte daling in de concentratie van endoxifen na het gebruik van venlafaxine, een zwakke CYP2D6-inhibitor, terwijl de concentraties aanzienlijk lager lagen bij gebruikers van de krachtige inhibitor paroxetine. Paroxetine bleek dus de krachtigste inhibitor te zijn, gevolgd door fluoxetine, sertraline, citalopram en venlafaxine, de zwakste inhibitor. Opvallend was dat 30 % van de deelnemers een SSRI namen. De gemiddelde plasmaconcentratie van endoxifen bleek tot 58 % lager te zijn, wanneer vrouwen een inhibitor gebruikten. Ook bleek de mate waarin de plasmaconcentratie daalde, afhankelijk te zijn van het CYP2D6-genotype; bij vrouwen met een wt/wt-genotype was er een daling in plasmaconcentratie van 58 % te zien door het gebruik van een CYP2D6-inhibitor, terwijl dit slechts 38 % was bij die met het Wt/Vt genotype. De studie van Lash et al. deed onderzoek naar de impact op klinische uitkomst en toonde aan dat er geen significante verhoging was van het risico op herval bij gebruik van een CYP2D6-inhibitor. (51) De studie van Rae et al. vond dat, hoewel het gebruik van CYP2D6-inhibitors gepaard ging met een gedaalde plasmaconcentratie van endoxifen, het klinisch effect van tamoxifen niet beïnvloed leek te worden; deze studie werd wel enkel uitgevoerd bij postmenopauzale patiënten. (53) Abraham et al. vonden dat ongeacht het genotype, het gebruik van een CYP2D6-inhibitor de borstkankerspecifieke en algemene overleving niet leek te beïnvloeden. (49)

Verder werden er nog 7 bijkomende studies gevonden die ook onderzoek deden naar de impact van het gebruik van een CYP2D6-inhibitor. Vier studies vonden een significant resultaat met betrekking tot de plasmaconcentratie. De studie van Stearns et al. onderzocht bij 12 vrouwen onder behandeling met tamoxifen de impact van het gebruik van paroxetine; na een inname van paroxetine gedurende vier weken was de plasmaconcentratie van endoxifen significant gedaald van 12,4 ng/ml naar 5,5 ng/ml. (60) De studie van Borges et al. vond dat de gemiddelde plasmaconcentratie van endoxifen significant lager was bij EM die een krachtige CYP2D6-inhibitor gebruikten, in vergelijking met de groep EM die dit niet deden. (61) De studie van Binkhorst et al. vergeleek de krachtige CYP2D6-inhiberende farmaca paroxetine en fluoxetine met de zwak CYP2D6-inhiberende escitalopram en venlafaxine. Bij 10 patiënten die al gedurende ten minste 4 weken paroxetine of fluoxetine namen, werd het geneesmiddel vervangen door escitalopram of venlafaxine; de concentratie van endoxifen was 3 keer hoger na deze verandering. (62) Een bijkomende studie vond een significant verband tussen het gebruik van een CYP2D6-inhibitor en de klinische uitkomst; Lammers et al. toonden aan dat het gebruik van een CYP2D6-inhibitor verbonden was met een slechtere algemene overleving en verkorte duur tot herval. (63) Twee andere studies vonden geen significant nadelige klinische uitkomst bij het gebruik van een CYP2D6-inhibitor. De studie van Siegelmann et al. kwam tot de conclusie dat het gebruik van een krachtige CYP2D6-inhibitor geen effect had op ziektevrije overleving en herval. (64) Ook de studie van Dezentje et al. vond geen nadeel op vlak van herval door het gebruik van een CYP2D6-inhibitor. (65) Zoals reeds eerder vermeld, haalden enkele patiënten uit de groep van de EM bij de studie van Teft et al. de vooropgestelde referentiewaarde van 6,7 ng/ml niet. Dit was te verklaren door het gebruik van een krachtige CYP2D6-inhibitor. Teft et al. vonden een significant lagere concentratie van endoxifen bij gebruikers van CYP2D6-inhibitors. (37)

#### **4.6.3           Andere factoren**

De studie van Lien et al. vond dat de plasmaconcentratie van endoxifen steeg met de leeftijd. Ook was te zien dat de variatie van de concentratie van endoxifen tussen de patiënten hoger was bij de oudere patiënten. (66) De studie van Teft et al. illustreerde dat ook omgevingsfactoren zoals zonlicht en vitamine D een impact kunnen hebben op de metabolisatie van tamoxifen; de concentratie van endoxifen leek 20 % lager te zijn dan het gemiddelde tijdens de wintermaanden; dit was ook geassocieerd met het vitamine D-gehalte; patiënten die vitamine-D supplementen namen, leken een hogere concentratie van endoxifen te hebben. Dit zijn bijkomende factoren die de variatie tussen de verschillende studies helpen verklaren. (37) Madlensky et al. vonden ook een verband met BMI; een hoge BMI was geassocieerd met een lagere concentratie van endoxifen. (34) Eén case-report deed bij

een 49-jarige patiënte met een EM-fenotype onderzoek naar de impact van chronische fenytoïne-inname op de concentratie van endoxifen; na 2 maanden behandelen met tamoxifen was de concentratie van endoxifen 1,76 ng/ml. Deze concentratie was significant lager dan de plasmaconcentraties van patiënten met een EM-fenotype die geen fenytoïne namen. Ook werd er een significante daling gezien van de concentratie van tamoxifen, N-desmethyltamoxifen en 4-hydroxytamoxifen. Fenytoïne is een gekende inductor van diverse metabolisatiewegen. Dit wordt geregeld via de pregnane X receptor (PXR) en de constitutive androstane receptor (CAR) die op hun beurt zorgen voor de inductie van fase I en fase II enzymen en geneesmiddel-transporters waardoor de concentratie van tamoxifen en endoxifen daalt. (67) Naast fenytoïne is ook rifampicine een gekende inductor van diverse metabolisatie-enzymen. Een studie van Binkhorst et al. toonde een sterke daling van de concentratie van tamoxifen en zijn metabolieten na gebruik van rifampicine; de concentratie van endoxifen daalde met 28-85 %. Ook hier was de mogelijke verklaring dat rifampicine inwerkt op fase-II-enzymen en transporters die zorgen voor de excretie van tamoxifen en zijn metabolieten uit het lichaam. (68)

## **5. DISCUSSIE**

### **5.1 Klinisch effect van tamoxifen**

Alle bestudeerde onderzoeken tonen aan dat hormoonbehandeling met tamoxifen bij patiënten met een oestrogeenreceptor-positief borstcarcinoom een voordelig resultaat biedt op minstens één van de klinische eindpunten. Toch komen niet al deze eindpunten overeen en zijn er nog heel wat variaties te bemerken tussen de verschillende studies. Niettegenstaande dit positieve resultaat bleek uit de grootschalige EBCTCG meta-analyse ook dat er bij ongeveer 30-50 % van de patiënten nog steeds hervaal optrad ondanks een optimale hormoonbehandeling met tamoxifen. (32) Deze variatie doet vermoeden dat tamoxifen toch niet bij alle patiënten met een oestrogeenreceptor-positief borstcarcinoom even effectief is en dat er waarschijnlijk individuele factoren zijn, zoals een verschillend CYP2D6-genotype, die bepalen of een patiënte al dan niet goed reageert op een behandeling met tamoxifen. Het voordeel van de geïncludeerde studies is dat de behandeling met tamoxifen altijd op een gerandomiseerde manier werd vergeleken met een placebobehandeling of een situatie zonder behandeling; er werd nooit een vergelijking gemaakt tussen tamoxifen en een andere behandeling; daardoor is er binnen de studie altijd een goede vergelijking mogelijk tussen de patiënten die wel en diegenen die geen tamoxifen kregen. Het nadeel was echter wel dat niet alle studies dezelfde standaardbehandeling hanteerden; de meeste patiënten kregen als basisbehandeling chirurgie in combinatie met radiotherapie, maar in enkele studies werd ook nog chemotherapie gegeven. Dit is een

mogelijk verstorende variabele bij de vergelijking van de diverse studies. Een bijkomend nadeel bij de vergelijking van deze studies is dat ze niet alle eenzelfde universele dosis hanteren; sommige studies gaven een hogere dosis dan de standaarddosis van 20 mg/d en niet alle studies gebruikten een behandelingsduur van 5 jaar. Wanneer men in de toekomst bijkomende studies uitvoert, is het van belang dat er met een universele dosis wordt gewerkt om vergelijking van de studies makkelijker te maken.

Voor patiënten met een oestrogeenreceptor-negatief borstcarcinoom zijn de resultaten minder hoopvol; de meeste studies leken te concluderen dat hormoontherapie met tamoxifen bij deze patiënten geen meerwaarde biedt. Opvallend was dat 3 studies tegen de verwachtingen in toch voordeel zagen na behandeling van tamoxifen bij oestrogeenreceptor-negatieve patiënten. (20,28,31) Na nader onderzoek bleek dit effect bij 1 studie (28) echter enkel zichtbaar bij patiënten die een progesteronreceptor-positief borstcarcinoom hadden. De auteurs gaven als mogelijke verklaring dat tamoxifen ook onafhankelijk van de oestrogeenreceptor kan werken via inhibitie van calmoduline-gemedieerde processen en proteïne kinase C-activiteit. Ook een daling van de plasmaconcentraties van IGF (Insulin-like Growth Factor) en TGF $\alpha$  (Transforming Growth Factor Alpha) kwamen naar voren als mogelijke verklaring. Dit verklaart echter nog niet waarom er dan enkel voordeel is bij de groep die progesteronreceptor-positief is en niet bij de groep die negatief is voor zowel de oestrogeen- als de progesteronreceptor. De auteurs konden hier nog geen eenduidige verklaring voor geven. De auteurs van deze studie suggereren dat het eventueel interessant is om bij de keuze van hormoontherapie niet alleen te kijken naar de oestrogeenreceptor-status, maar ook naar de status van de progesteronreceptor, aangezien een subcategorie van patiënten uit de groep met een oestrogeenreceptor-negatief borstcarcinoom mogelijk wel op de behandeling reageert, indien ze positief zijn voor de progesteronreceptor. Als alleen de oestrogeenreceptor bepaald werd zou deze laatste groep onterecht niet in aanmerking komen voor adjuvante behandeling met tamoxifen. Aangezien het precieze mechanisme nog niet opgehelderd is en dit maar 1 studie is die het voordeel vindt bij het hebben van een progesteronreceptor, moet hier eerst verder onderzoek naar gedaan worden.

## **5.2 CYP2D6-genotype en plasmaconcentratie van endoxifen**

Het vermoeden dat het CYP2D6-genotype een invloed heeft op de metabolisatie van tamoxifen bleek bevestigd wanneer studies werden geanalyseerd die onderzoek deden naar de impact van het CYP2D6-genotype op de concentraties van de metabolieten van tamoxifen; alle studies toonden een lagere concentratie van het belangrijkste metaboliet endoxifen bij zwakke CYP2D6-genotypes en een hogere concentratie bij sterke CYP2D6-genotypes. Geen enkele studie kon een verband aantonen tussen het CYP2D6-genotype en



de concentratie van tamoxifen. Voor de concentraties van 4-OH-tamoxifen en N-desmethyltamoxifen zijn de resultaten niet eenduidig: 4 studies konden een verband aantonen tussen het CYP2D6-genotype en de concentratie van 4-OH-tamoxifen. (15,33,34,36); slechts 2 studies vonden een verband met N-desmethyltamoxifen. (34,37)

### **5.3 CYP2D6-genotype als predictor voor klinische uitkomst**

Vier studies onderzochten het effect van verschillende CYP2D6-genotypes op de algemene overleving; geen enkele studie vond een significant resultaat. (39,40,47,49) Voor de andere eindpunten toonden niet alle studies dezelfde uitkomst. Toch werd in heel wat studies voor minstens een van de klinische eindpunten een significante associatie met het CYP2D6-genotype gevonden. Veertien studies gingen op zoek naar een associatie tussen het CYP2D6-genotype en risico op herval of hervalvrije overleving. (33,39–42,44,46,51–57) Slechts 5 studies vonden een significant resultaat. (33,39,42,44,55) Vijf studies deden onderzoek naar het effect op ziektevrije overleving. (39,45,47,48,56) Hiervoor vonden 4 studies een significant resultaat. (39,45,48,56) De grote tegenstrijdigheid tussen de diverse studies doet vermoeden dat de bepaling van het CYP2D6-genotype zonder rekening te houden met andere genetische en niet-genetische factoren zoals leeftijd, BMI, blootstelling aan zonlicht, etc. niet voldoende is om het klinisch eindresultaat te voorspellen. Een nadeel van deze studies is - zoals reeds eerder aangegeven - dat niet alle studies dezelfde duur en dosis van tamoxifen gebruiken. De associatie tussen het CYP2D6-genotype en klinische eindpunten is dus nog steeds heel controversieel. Dit is deels te wijten aan het feit dat ook andere factoren betrokken zijn in het metabolisme, maar kan mede veroorzaakt worden door versturende factoren, zoals het onvoldoende rapporteren van het gebruik van een CYP2D6-inhibitor en het gebruik van een verschillende dosis van tamoxifen.

### **5.4 CYP2D6-genotypering of plasmamonitoring van endoxifen om het effect van tamoxifen te voorspellen?**

De tegenstrijdigheid tussen de studies die het verband onderzochten tussen het CYP2D6-genotype en de klinische uitkomst, suggereert dat CYP2D6-genotypering niet voldoende is om het klinisch effect van tamoxifen te voorspellen. Ook het feit dat Madlensky et al. maar 46 % van de variatie in de concentratie van endoxifen konden verklaren aan de hand van CYP2D6-genotype, leeftijd en BMI - wat wil zeggen dat 54 % van de variatie door andere factoren veroorzaakt wordt - vormt een extra argument om aan te nemen dat het een veel complexer fenomeen is dan louter het CYP2D6-genotype. (34) Bij Saladores et al. was 53 % van de variatie te verklaren door het genotype. (38) Ongeveer de helft van de variatie blijft nog steeds onverklaard; er zijn dus nog heel wat andere factoren dan alleen het CYP2D6-

genotype die de concentratie van endoxifen verklaren. Er moeten nog veel andere genetische en niet-genetische factoren zijn die invloed hebben op de metabolisatie en zo op de plasmaconcentraties en de klinische uitkomst.

Uit de 3 studies uit deel 4.5.3 bleek dat de klinische uitkomst wel kan gelinkt worden aan de plasmaconcentratie van endoxifen. (34,38,58) Hierbij bemerkten Madlensky et al. echter dat het niet zozeer gaat om een dosis-responsrelatie, maar om het al dan niet bereiken van een bepaalde drempelwaarde. Opvallend was dat de studie van Love et al. een J-vormige relatie zag tussen de concentratie van endoxifen en de kans op herval. Volgens deze studie is niet alleen het bereiken van de drempelwaarde belangrijk maar moet men er ook op bedacht zijn dat de concentratie van endoxifen niet te hoog oploopt, aangezien in deze studie de patiënten met een concentratie van endoxifen groter dan 70 ng/ml het grootste risico liepen op herval, en dit zelf hoger was dan de groep die een concentratie had onder de drempelwaarde. Een eenduidige verklaring voor het optreden van deze J-vormige relatie werd echter niet gegeven. (34) Aangezien het maar 3 studies zijn die het verband aantonen tussen de plasmaconcentratie en de klinische uitkomst, is het nog te vroeg om te concluderen dat monitoring van plasmaconcentraties nuttig is bij de voorspelling van het klinisch effect; bijkomende studies zijn nodig voor de bepaling van de optimale plasmaconcentratie van endoxifen. Ook moeten de studies een universele behandelingsdosis en duur hanteren want, in de voorgaande studies worden soms verschillende dosissen gebruikt, wat de interpretatie van de gegevens bemoeilijkt. Wanneer deze relatie echter definitief bewezen kan worden, lijkt het interessanter te meten of een patiënt een bepaalde drempelwaarde van endoxifen bereikt eerder dan het CYP2D6-genotype te bepalen.

Hieronder wordt een reeks argumenten gegeven waarom CYP2D6-genotypering niet de voorkeur geniet.

De genotypering is eerst en vooral een complex proces: eerder is aangetoond dat de allelfrequentie, en het voorkomen van functionele en minder functionele allelen verschilt per ras. Wanneer men kiest voor genotypering, zal een uitgebreide genotypering nodig zijn en zal men zich niet specifiek kunnen richten op enkele allelen. De verdeling van de allelen met verminderde functie bleek niet bij alle rassen gelijk te zijn; bij het Kaukasische ras bleek het allel 4 de frequentste oorzaak te zijn van een verminderde concentratie, terwijl de oorzaak bij het Aziatische ras eerder het allel 10 was. Daarnaast zijn het niet alleen de allelen 4 en 10 die gepaard gingen met een verminderde concentratie aan endoxifen; alle studies die onderzoek deden naar de impact van het genotype op de plasmaconcentraties, onderzochten ook andere allelen dan allel 4 en 10, en vonden dat nog heel wat andere

allelen samengingen met een verlaagde metabolisatie. (Tabel 3). In deze literatuurstudie is slechts beperkte informatie opgenomen omtrent het Afrikaanse of Afro-Amerikaanse ras, waardoor voor deze groepen geen eenduidige conclusie mogelijk is.

Ook vonden Madlensky et al. dat 24 % van de patiënten uit de groep van de PM een voldoende hoge concentratie endoxifen haalden. (34) Wanneer men enkel genotypering zou doen, zonder rekening te houden met de plasmaconcentratie, zou men deze groep onterecht beschouwen als een groep die niet goed reageert op behandeling met tamoxifen. Bij deze groep zou dan ook onterecht een dosisverhoging van tamoxifen worden voorgesteld met mogelijk bijwerkingen tot gevolg. Bij de studie van Mercedes et al. bleek 88 % van de patiënten uit de groep PM een zeer lage concentratie van 5,4 ng/ml te hebben; toch leek 12 % dus niet in de groep met de laagste concentratie te zitten dit resultaat is vergelijkbaar is met dat van Madlensky et al. (34,36) Ook bij de studie van Hennig et al. bleek, hoewel er een sterke correlatie bestond tussen genotype en plasmaconcentratie van endoxifen, dat ook nog een vrij grote groep patiënten met een gunstig genotype toch de referentiewaarde van Madlensky et al. niet bereikte: deze patiënten zouden dus onterecht als goede responders worden beschouwd, wanneer men louter rekening houdt met het genotype, terwijl dit probleem zich niet zou voordoen wanneer men zich focust op het monitoren van de plasmaconcentratie. (15,34) Ook is uit tabel 3 af te leiden dat plasmaconcentraties van endoxifen bij de EM groep in verschillende studies flink kan verschillen, hoewel steeds 20 mg/dag tamoxifen wordt gegeven (bv. 7,3 ng/ml bij Hennig tegenover 35,4 ng/ml bij Kitoyani). (15,33) Dit is ook een argument voor de stelling dat het CYP2D6-genotype op zich niet voldoende is om het effect te voorspellen; hier kunnen namelijk andere genetische en niet-genetische factoren bij betrokken zijn die de plasmaconcentratie doen stijgen of dalen.

Verder moet men er bij genotypering van CYP2D6 ook rekening mee houden dat het concomitant gebruik van een CYP2D6-inhibitor de plasmaconcentratie van endoxifen bij EM naar beneden kan halen; dit werd in alle studies bewezen. (17,37,53,60–62,67) De relatie tussen het gebruik van een CYP2D6-inhibitor en de klinische uitkomst was echter niet eenduidig. De discrepantie die hier te zien is kan te maken hebben met het feit dat niet alle CYP2D6-inhibitoren even krachtig zijn; zo toonde de studie van Jin et al. aan dat het gebruik van venlafaxine gepaard ging met een lichte daling van endoxifen terwijl paroxetine een grotere daling in concentratie teweegbracht. (17) Wanneer de plasmaconcentratie niet onder een vooropgestelde drempelwaarde zakt, zal er waarschijnlijk geen invloed zijn op het klinisch eindeffect. De studies die wel een nadelig resultaat tonen op vlak van klinische eindresultaat na gebruik van CYP2D6-inhibitor zijn mogelijk studies waarbij de plasmaconcentratie van endoxifen in die mate daalt, dat het onder de referentiewaarde komt te liggen. Het nadeel is echter dat de studies die een nadelig klinisch eindresultaat

weergeven, geen onderzoek hebben gedaan naar de plasmaconcentraties en deze stelling dus nog niet kan worden bevestigd. Indien dit wel duidelijk kan bewezen worden, vormt dit een extra argument voor de hypothese dat monitoring van de plasmaconcentraties interessanter is dan genotypering, aangezien een patiënt uit de groep van EM toch lage plasmaconcentraties kan halen door het gebruik van een CYP2D6-inhibitor; wanneer men enkel genotypering doet, zou men deze patiënten onterecht beschouwen als goede kandidaten voor hormoontherapie met tamoxifen. Heel wat studies hanteerden het gebruik van een CYP2D6-inhibitor als exclusieparameter. Toch is er in tabel 3 en 4 te zien dat bij veel studies het gebruik van een CYP2D6-inhibitor wel was toegestaan; dit is een mogelijk versturende factor bij de interpretatie van de gegevens. Jin et al. vonden dat ongeveer 30 % van de deelnemers in hun studie een CYP2D6-inhibitor gebruikten. (17) Dit grote aantal toont aan dat het wel degelijk relevant is om verder prospectief onderzoek te doen naar de impact van concomitant gebruik van een geneesmiddel met CYP2D6-inhiberend vermogen op het klinisch eindresultaat. Wanneer verder onderzoek gedaan wordt naar de impact van CYP450 op de werking van tamoxifen, is een duidelijke vragenlijst omtrent het gebruik van CYP2D6-inhibitie bij de inclusie van de patiënten wenselijk en zal ook de therapietrouw goed moeten opgevolgd worden.

De impact van andere CYP-enzymen is nog onduidelijk; voor CYP3A5 en CYP2B6 vond geen enkele studie een positief verband tussen het genotype en de plasmaconcentratie van endoxifen. Er werden slechts 2 studies opgenomen die de impact onderzochten van het CYP2B6-genotype. (37,57) Er werd geen verband gevonden, maar 2 studies is te weinig om een eenduidige conclusie te stellen. De studies die onderzoek deden naar de impact van het CYP2C19-, en CYP2C9-enzym kwamen niet tot een eenduidige conclusie. Aangezien de relatie met andere CYP-enzymen nog heel onduidelijk is, moet hier verder onderzoek naar gebeuren en lijkt genotypering van deze enzymen momenteel nog niet relevant.

Verder zijn er ook studies die aanwijzen dat andere factoren zoals leeftijd, blootstelling aan vitamine D en BMI een impact hebben op de plasmaconcentratie van endoxifen. Niet alleen interacties met CYP2D6-inhiberende geneesmiddelen zijn mogelijk maar ook het gebruik van geneesmiddelen zoals fenytoïne en rifampicine die kunnen inwerken op transporters en fase I- en fase II-enzymen dienen in rekening gebracht te worden bij het voorspellen van het klinisch effect van tamoxifen.

## **5.5 Dosisaanpassing van tamoxifen om het effect te optimaliseren**

Wanneer men een correcte methode heeft gevonden voor de selectie van patiënten die minder goed reageren op behandeling met tamoxifen wegens een CYP2D6-polymorfisme of andere reden, kan men bij deze groep patiënten dosisverhoging overwegen. Uit de literatuur is gebleken dat een dosisverhoging van tamoxifen een stijging van de plasmaconcentratie

van endoxifen teweegbrengt. De studie van Dezentje et al. (65) verhoogde stapsgewijs de dosis tamoxifen gedurende 2 maanden bij 12 CYP2D6 PM en bij 12 CYP2D6 IM. Men kwam tot de conclusie dat dosisverhoging bij CYP2D6 PM en IM de concentratie van endoxifen significant deed stijgen zonder stijging van de bijwerkingen die tamoxifen op korte termijn veroorzaakt. Op deze manier kon men bij IM een endoxifenconcentratie verkrijgen die vergelijkbaar was met de concentratie bij EM. De grenswaarde van 5,97 ng/ml, vastgelegd door Madlensky et al. (34), werd bij alle patiënten uit de studie van Dezentje et al. bereikt dankzij de dosisverhoging. Ook de studie van Kiyotani et al. voerde een gelijkaardig onderzoek uit; bij vrouwen die slechts één of geen normaal allel hadden voor CYP2D6, werd de dosis tamoxifen opgedreven naar respectievelijk 30 en 40 mg per dag. Na 8 weken werd de plasmaconcentratie van tamoxifen en metabolieten gemeten. De plasmaconcentratie van endoxifen bij vrouwen met het CYP2D6\*1/\*10 of CYP2D6\*10/\*10 allel was 1,4 tot 1,7 keer hoger dan bij de eerste meting en kwam tot een gelijkaardige waarde als de plasmaconcentraties bij vrouwen met CYP2D6\*1/\*1 die slechts 20 mg tamoxifen per dag kregen. (69) De studie van Martinez et al. toonde ook aan dat wanneer men de dosis tamoxifen 2 tot 3 keer verhoogde bij patiënten met PM-fenotype, men endoxifenconcentraties kreeg die vergelijkbaar waren met de concentratie bij EM-fenotype. (70) Deze studies deden echter geen onderzoek naar het effect van deze dosisverhoging op de klinische eindpunten. De relatie tussen de plasmaconcentratie van endoxifen en het klinisch resultaat, nu gesuggereerd in 3 studies (35, 39, 59) dient dus eerst definitief gedocumenteerd te worden vooraleer dosisverhoging van tamoxifen toe te passen.

## **5.6 Besluit**

CYP2D6 lijkt een van de hoofdspelers te zijn in de metabolisatieweg van tamoxifen maar is zeker niet voldoende om als enige parameter te gebruiken om het klinische effect van tamoxifen te voorspellen. Het CYP2D6-genotype verklaart slechts een deel van de variatie die gezien wordt in het klinisch effect van tamoxifen. Bij het voorspellen van het klinisch effect zal ook het genotype van andere CYP-enzymen, het gebruik van medicatie die inwerkt op de metabolisatie en diverse andere niet-genetische factoren zoals leeftijd, BMI, etc. in kaart moeten worden gebracht. Monitoring van plasmaconcentraties lijkt meer voordeel te hebben dan genotypering aangezien de plasmaconcentratie onderhevig is aan diverse genetische en niet genetische factoren zoals CYP2D6-inhibitie, BMI, etc. Vooraleer monitoring van plasmaconcentraties uit te voeren zijn er eerst nog verdere studies nodig die onderzoek doen naar de relatie tussen plasmaconcentratie van endoxifen en het klinische eindresultaat en moet er een streefwaarde voor de concentratie van endoxifen worden geformuleerd. Voor deze patiënten die door genetisch en niet-genetische factoren een te lage concentratie endoxifen blijken te hebben, kan een verhoging van de dosis tamoxifen

worden voorgesteld aangezien aangetoond is dat dit de plasmaconcentratie van endoxifen duidelijk doet toenemen.

## 6. REFERENTIES

1. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. World Health Organization: Geneva. 2014.
2. Binkhorst L, Mathijssen RHJ, Jager A, van Gelder T. Individualization of tamoxifen therapy: Much more than just CYP2D6 genotyping. *Cancer Treatment Reviews* 2015, 41(3): 289-99.
3. de Vries Schultink AHM, Zwart W, Linn SC, Beijnen JH, Huitema ADR. Effects of Pharmacogenetics on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tamoxifen. *Clin Pharmacokinet* 2015;54(8):797–810.
4. Del Re M, Citi V, Crucitta S, Rofi E, Belcari F, Van Schaik RH, et al. Pharmacogenetics of CYP2D6 and tamoxifen therapy: Light at the end of the tunnel? *Pharmacol Res.* 2016;107:398–406.
5. Belgian Cancer Registry. Cancer Burden in Belgium. 2015;233.
6. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. *Cancer Facts Fig 2015* ;1–9.
7. Martinkovich S, Shah D, Planey SL, Arnott JA. Selective estrogen receptor modulators: Tissue specificity and clinical utility. Vol. 9, *Clinical Interventions in Aging*. 2014. p. 1437–52.
8. Shelly W, Draper MW, Krishnan V, Wong M, Jaffe RB. Selective estrogen receptor modulators: an update on recent clinical findings. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;63(3):163–81.
9. Krum SA, Miranda-Carboni GA, Hauschka P V, Carroll JS, Lane TF, Freedman LP, et al. Estrogen protects bone by inducing Fas ligand in osteoblasts to regulate osteoclast survival. *EMBO J.* 2008;27(3):535–45.
10. Holleran AL, Lindenthal B, Aldaghtas TA, Kelleher JK. Effect of tamoxifen on cholesterol synthesis in HepG2 cells and cultured rat hepatocytes. *Metabolism.* 1998;47(12):1504–13.
11. Stamatelopoulos KS, et al. Tamoxifen improves endothelial function and reduces carotid intima-media thickness in postmenopausal women. *Am Heart J.* 2004;147(6):1093–9.
12. Leung FP, Tsang SY, Wong CM, Yung LM, Chan YC, Leung HS, et al. Raloxifene, tamoxifen and vascular tone. Vol. 34, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2007. p. 809–13.
13. Hackshaw A, Roughton M, Forsyth S, Monson K, Reczko K, Sainsbury R, et al. Long-term benefits of 5 years of tamoxifen: 10-year follow-up of a large randomized trial in women at least 50 years of age with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1657–63.
14. Irvin WJ, Walko CM, Weck KE, Ibrahim JG, Chiu WK, Dees EC, et al. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: A multicenter study. *J Clin Oncol.* 2011;29(24):3232–9.
15. Hennig EE, Piatkowska M, Karczmariski J, Goryca K, Brewczynska E, Jazwiec R, et al. Limited predictive value of achieving beneficial plasma (Z)-endoxifen threshold level by CYP2D6 genotyping in tamoxifen-treated Polish women with breast cancer. *BMC Cancer.* 2015;15(1):570.
16. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics.* 2002;3(2):229–43.
17. 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(1):30–9.
18. Delozier T, Julien J-P, Juret P, Veyret C, Couëtte J-E, Graic Y, et al. Adjuvant tamoxifen in postmenopausal breast cancer: preliminary results of a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat.* 1986;7:105–10.
19. Bartlett K, Eremin O, Hutcheon A. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: The Scottish trial. *Lancet.* 1987;2(8552):171–5.
20. The Macmillan Press Ltd. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. *Br J Cancer.* 1988;57:608–11.

21. Analysis P, Adjuvant CRC, Trial B, Party W, Ross W, Roy D, et al. Cyclophosphamide and tamoxifen as adjuvant therapies in the management of breast cancer. CRC Adjuvant Breast Trial Working Party. *Br J Cancer*. 1988;57(6):604–7.
22. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J. A Randomized Clinical Trial Evaluating Tamoxifen in the Treatment of Patients with Node-Negative Breast Cancer Who Have Estrogen-Receptor-Positive Tumors. *N Engl J Med*. 1989;320(8):479–87.
23. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):931–42.
24. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: Results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol*. 2005;23(25):5973–82.
25. Kaufmann M, Graf E, Jonat W, Eiermann W, Geberth M, Albert US, et al. Tamoxifen versus control after adjuvant, risk-adapted chemotherapy in postmenopausal, receptor-negative patients with breast cancer: A randomized trial (GABG-IV D-93) - The German Adjuvant Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7842–8.
26. Hutchins LF, Green SJ, Ravdin PM, Lew D, Martino S, Abeloff M, et al. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: Treatment results of Intergroup Protocol INT-010. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8313–21.
27. Colleoni M. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group trial 13-93. *J Clin Oncol*. 2006;24(9):1332–41.
28. Dowsett M, Houghton J, Iden C, Salter J, Farndon J, A'Hern R, et al. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. *Ann Oncol*. 2006;17(5):818–26.
29. Morales L, Canney P, Dyczka J, Rutgers E, Coleman R, Cufer T, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy followed by adjuvant tamoxifen versus nil for patients with operable breast cancer: A randomised phase III trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Group. *Eur J Cancer*. 2007;43(2):331–40.
30. Rutqvist LE, Johansson H. Long-term follow-up of the randomized Stockholm trial on adjuvant tamoxifen among postmenopausal patients with early stage breast cancer. *Acta Oncol*. 2007;46(2):133–45.
31. Bramwell VHC, Pritchard KI, Tu D, Tonkin K, Vachhrajani H, Vandenberg TA, et al. A randomized placebo-controlled study of tamoxifen after adjuvant chemotherapy in premenopausal women with early breast cancer (National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group Trial, MA.12). *Ann Oncol*. 2010;21(2):283–90.
32. Breast E, Trialists C, Group C. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771–84.
33. Kiyotani K, Mushiroda T, Imamura CK, Hosono N, Tsunoda T, Kubo M, et al. Significant effect of polymorphisms in CYP2D6 and ABCC2 on clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1287–93.
34. Madlensky L, Natarajan L, Tchu S, Pu M, Mortimer J, Flatt SW, et al. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(5):718–25.
35. Lim JSL, Chen XA, Singh O, Yap YS, Ng RCH, Wong NS, et al. Impact of CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tamoxifen pharmacokinetics in Asian breast cancer patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):737–50.
36. Zafrá-Ceres M, de Haro T, Farez-Vidal E, Blancas I, Bandres F, de Dueñas EM, et al. Influence of CYP2D6 polymorphisms on serum levels of tamoxifen metabolites in Spanish women with breast cancer. *Int J Med Sci*. 2013;10(7):932–7.

37. Teft WA, Gong IY, Dingle B, Potvin K, Younus J, Vandenberg TA, et al. CYP3A4 and seasonal variation in vitamin D status in addition to CYP2D6 contribute to therapeutic endoxifen level during tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(1):95–105.
38. Saladores P, Mürdter T, Eccles D, Chowbay B, Zgheib NK, Winter S, et al. Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer. *Pharmacogenomics J.* 2015;15(1):84–94.
39. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9312–8.
40. Nowell SA, Ahn J, Rae JM, Scheys JO, Trovato A, Sweeney C, et al. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;91(3):249–58.
41. Wegman P, Elingarami S, Carstensen J, Stål O, Nordenskjöld B, Wingren S. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2007;9(1):R7.
42. Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, Schwab M, Muerdter T, Zanger UM, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5187–93.
43. Lim HS, Lee HJ, Lee KS, Lee ES, Jang IJ, Ro J. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3837–45.
44. Kiyotani K, Mushiroda T, Sasa M, Bando Y, Sumitomo I, Hosono N, et al. Impact of CYP2D6\*10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Sci.* 2008;99(5):995–9.
45. Xu Y, Sun Y, Yao L, Shi L, Wu Y, Ouyang T, et al. Association between CYP2D6 \*10 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen treatment. *Ann Oncol.* 2008;19(8):1423–9.
46. Okishiro M, Taguchi T, Kim SJ, Shimazu K, Tamaki Y, Noguchi S. Genetic polymorphisms of CYP2D6\*10 and CYP2C19\*2,\*3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer.* 2009;115(5):952–61.
47. Toyama T, Yamashita H, Sugiura H, Kondo N, Iwase H, Fujii Y. No association between CYP2D6\*10 genotype and survival of node-negative Japanese breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Jpn J Clin Oncol.* 2009;39(10):651–6.
48. Ramón Y Cajal T, Altés A, Paré L, Del Rio E, Alonso C, Barnadas A, et al. Impact of CYP2D6 polymorphisms in tamoxifen adjuvant breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1):33–8.
49. Abraham JE, Maranian MJ, Driver KE, Platte R, Kalmyrzaev B, Baynes C, et al. CYP2D6 gene variants: association with breast cancer specific survival in a cohort of breast cancer patients from the United Kingdom treated with adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res.* 2010;12(4):R64.
50. Stingl JC, Parmar S, Huber-Wechselberger A, Kainz A, Renner W, Seeringer A, et al. Impact of CYP2D6\*4 genotype on progression free survival in tamoxifen breast cancer treatment. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(11):2535–42.
51. Lash TL, Cronin-Fenton D, Ahern TP, Rosenberg CL, Lunetta KL, Silliman RA, et al. CYP2D6 inhibition and breast cancer recurrence in a population-based study in Denmark. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):489–500.
52. Park IH, Ro J, Park S, Lim H-S, Lee KS, Kang HS, et al. Lack of any association between functionally significant CYP2D6 polymorphisms and clinical outcomes in early breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(2):455–61.
53. Rae JM, Drury S, Hayes DF, Stearns V, Thibert JN, Haynes BP, et al. CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(6):452–60.
54. Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, Pagani O, Tang W, Kammler R, et al. CYP2D6 Genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: The breast



- international group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(6):441–51.
55. Margolin S, Lindh JD, Thorén L, Xie H, Koukel L, Dahl M-L, et al. CYP2D6 and adjuvant tamoxifen: possible differences of outcome in pre- and post-menopausal patients. *Pharmacogenomics.* 2013;14(6):613–22.
  56. Chamnanphon M, Pechatanan K, Sirachainan E, Trachu N, Chantratita W, Pasomsub E, et al. Association of CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms and disease-free survival of Thai post-menopausal breast cancer patients who received adjuvant tamoxifen. *Pharmgenomics Pers Med.* 2013;6(1):37–48.
  57. Mwinyi J, Vokinger K, Jetter A, Breitenstein U, Hiller C, Kullak-Ublick GA, et al. Impact of variable CYP genotypes on breast cancer relapse in patients undergoing adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73(6):1181–8.
  58. Love RR, Desta Z, Flockhart D, Skaar T, Ogburn ET, Ramamoorthy A, et al. CYP2D6 genotypes, endoxifen levels, and disease recurrence in 224 Filipino and Vietnamese women receiving adjuvant tamoxifen for operable breast cancer. *Springerplus.* 2013;2(1):52.
  59. van Schaik RHN, Kok M, Sweep FCGJ, van Vliet M, van Fessem M, Meijer-van Gelder ME, et al. The CYP2C19\*2 genotype predicts tamoxifen treatment outcome in advanced breast cancer patients. *Pharmacogenomics.* 2011;12(8):1137–46.
  60. Stearns V. Active Tamoxifen Metabolite Plasma Concentrations After Coadministration of Tamoxifen and the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Paroxetine. *CancerSpectrum Knowl Environ.* 2003;95(23):1758–64.
  61. Borges S, Desta Z, Li L, Skaar TC, Ward BA, Nguyen A, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: Implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(1):61–74.
  62. Binkhorst L, Bannink M, de Bruijn P, Ruit J, Droogendijk H, van Alphen RJ, et al. Augmentation of Endoxifen Exposure in Tamoxifen-Treated Women Following SSRI Switch. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(2):249–55.
  63. Lammers LA, Mathijssen RHJ, van Gelder T, Bijl MJ, de Graan A-JM, Seynaeve C, et al. The impact of CYP2D6-predicted phenotype on tamoxifen treatment outcome in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2010;103(6):765–71.
  64. Siegelmann-Danieli N, Kurnik D, Lomnický Y, Vesterman-Landes J, Katzir I, Bialik M, et al. Potent CYP2D6 Inhibiting drugs do not increase relapse rate in early breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(2):505–10.
  65. Dezentjé VO, Van Blijderveen NJC, Gelderblom H, Putter H, Van Herk-Sukel MPP, Casparie MK, et al. Effect of concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence on breast cancer recurrence in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2423–9.
  66. Lien EA, Søyland H, Lundgren S, Aas T, Steen VM, Mellgren G, et al. Serum concentrations of tamoxifen and its metabolites increase with age during steady-state treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(2):243–8.
  67. Gryn SE, Teft WA, Kim RB. Profound reduction in the tamoxifen active metabolite endoxifen in a patient on phenytoin for epilepsy compared with a CYP2D6 genotype matched cohort. *Pharmacogenet Genomics.* 2014;24(7):367–9.
  68. Binkhorst L, van Gelder T, Loos WJ, de Jongh FE, Hamberg P, Moghaddam-Helmantel IMG, et al. Effects of CYP Induction by Rifampicin on Tamoxifen Exposure. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(1):62–7.
  69. Kiyotani K, Mushiroda T, Imamura CK, Tanigawara Y, Hosono N, Kubo M, et al. Dose-adjustment study of tamoxifen based on CYP2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(1):137–45.
  70. Martinez de Dueñas E, Ochoa Aranda E, Blancas Lopez-Barajas I, Ferrer Magdalena T, Bandrés Moya F, Chicharro García LM, et al. Adjusting the dose of tamoxifen in patients with early breast cancer and CYP2D6 poor metabolizer phenotype. *Breast.* 2014;23(4):400–6.