

Kan adjuvant tamoxifenbehandling

Det finns många studier gjorda med CYP2D6-genotypning inför behandling med tamoxifen. Resultaten är dock mycket motsägelsefulla. Flertalet är negativa men har fått kritik för metodologiska brister. **Curt Peterson**, professor emeritus, Avdelningen för läkemedelsforskning, Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet förklarar bakgrund och resultat.

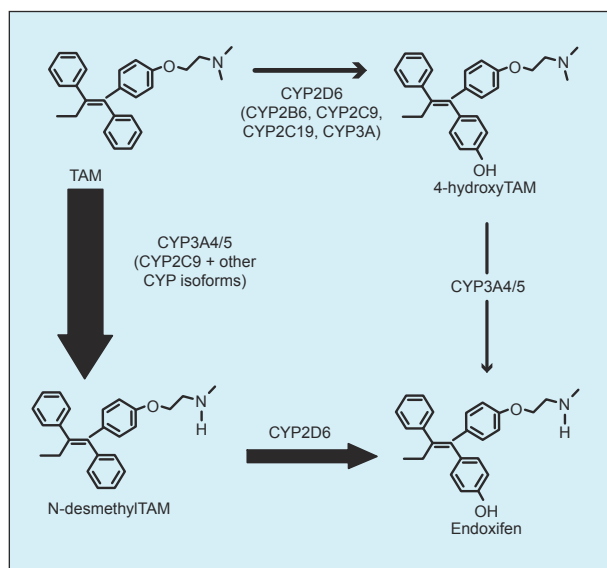
Tamoxifen introducerades för snart 50 år sedan och är det cancerläkemedel som räddat flest liv som adjuvant behandling vid östrogenreceptorpositiv bröstcancer. Hormonreceptorbestämning i bröstcancervävnad gjorde det tidigt möjligt att förutse vilka patienter som har nytta av tamoxifen. Tidiga studier av ett eller två års adjuvant behandling visade en klar minskning av återfallen¹. Fem års behandling gav ännu bättre skydd mot återfall² och var sedan standard under lång tid. Nya studier har nu gjort att ASCO rekommenderar tio års endokrin behandling för postmenopausala kvinnor, antingen med enbart tamoxifen eller i sekvens med aromatshämmare³.

Tamoxifen genomgår en omfattande metabolism främst i levern. Endoxifen är huvudmetaboliten och den har en betydligt högre affinitet till östrogenreceptorn än moderföreningen. Endoxifen är också effektivare på att hämma östrogenstimulerad proliferation av bröstcancer celler⁴. Detta gäller även 4-hydroxytamoxifen men denna metabolit föreligger i betydligt lägre koncentration i blodet än endoxifen. Man har därför antagit att tamoxifeneffekten huvudsakligen medieras av endoxifens blockad av östrogenreceptorer.

GENETISKA VARIATIONER SPELAR ROLL FÖR LÄKEMEDELS-EFFEKTER

Många kvinnor har fått återfall trots starkt östrogenreceptorpositiv tumör och flerårig adjuvant tamoxifenbehandling. Nu vet vi att genetiska faktorer kan göra att olika patienter med samma sjukdom, i samma stadium kan svara väldigt olika på samma läkemedel i samma dos. Analys av mutationer i tumörvävnad har blivit en viktig prediktionsfaktor för många nya cancerbehandlingar. Analysen kan identifiera proliferationsdrivande signalvägar. Konstitutionella genetiska faktorer som påverkar metaboliska enzymer och transportprotein har också påvisats och spelar stor roll för till exempel tiopurinbehandlingen av barnleukemi. Det har därför blivit klinisk ru-

SCHEMATISK BILD ÖVER TAMOXIFENS METABOLISM



Från Goetz et al (2005)

tin att geno- och/eller fenotypa patienter inför start av tiopurinbehandling för bestämning av dosen.

CYP2D6 är ett höggradigt polymorft enzym med ett hundratal variantalleler (www.cypalleles.ki.se), som kodar för ett protein med en aktivitet som kan variera från 0 till 1000 % av den normala. Ca 40% av Skandinavisk befolkning har normal aktivitet (EM, extensive metabolisers), ungefär lika många har intermediär aktivitet (IM, intermediate metabolisers) och ca 10 % har låg eller ingen aktivitet alls (PM, poor metabolisers). Dessutom har några procent genamplifiering och som följd av detta extra hög aktivitet (UM, ultrarapid metabolisers). Eftersom metabolismen av tamoxifen till endoxifen är beroende av CYP2D6 aktiviteten, finns skäl att tro

optimeras vid bröstcancer?

*"Jag är övertygad om att
behandlingen skulle kunna
förbättras med hjälp av
koncentrationsbestämningar
i plasma."*

att bestämning av CYP2D6-aktiviteten skulle kunna vara ett sätt att förutse behandlingssvaret. Det finns en tydlig korrelation mellan CYP2D6-aktiviteten och plasmakoncentrationen av endoxifen och koncentrationen av endoxifen har rapporterats korrelera till effekten⁵.

CYP2D6 GENOTYPNING – MÅNGA STUDIER GJORDA

Intresset för CYP2D6 genotypning inför behandling med tamoxifen tog fart när Goetz och medarbetare vid Mayokliniken 2005 publicerade en studie som visade att kvinnor med inaktivt enzym (genotyp CYP2D6*4) hade sämre behandlingsutfall (och mindre biverkningar) av tamoxifen än de med normal enzymaktivitet⁶. Ett 20-tal studier om betydelsen av CYP2D6 har sedan publicerats (för en översikt, se 7). Många stöder sambandet mellan hög enzymaktivitet och låg återfallsrisk medan andra inte kan påvisa ett sådant samband. En svensk studie visar till och med på ett motsatt samband⁸.

”Kunskapen om endoxifens betydelse som aktiv metabolit av tamoxifen har varit känd länge och man kan ju undra varför inte endoxifen introducerats som läkemedel.”

POTENTIELLA FELKÄLLOR OCH MOTSÄGELSEFULLA RESULTAT

Det finns många svårigheter och potentiella felkällor vid denna typ av studier. En stor svårighet är att det tar många år att utvärdera resultat av adjuvant bröstcancerbehandling varför de flesta studier är retrospektiva genotypningar på tumörmaterial insamlade under tidigare kliniska prövningar. Då har i allmänhet genotypning gjorts på DNA extraherat från paraffinbäddat tumörmaterial. Mot bakgrund av tumörens instabila arvs massa kan genotypning på tumörmaterial leda fel. Det är väl känt att bröstcancertumörer uppvisar LOH (loss of heterozygosity) det vill säga förlust av gener. DNA-kvaliteten brukar kontrolleras genom att beräkna Hardy-Weinbergs jämvikt (att allelfrekvenserna förblir konstanta) och mycket riktigt avviker det i många studier från förväntat värde, vilket tyder på metodproblem. Eftersom man vill undersöka konstitutionella faktorer är det bäst att göra genotypningen på normalt DNA, till exempel från vita blodkroppar, men detta finns oftast inte tillgängligt i de gamla studierna. Många studier har bara genotypat för några få av de många CYP2D6-varianterna.

En annan potentiell felkälla är att samtidig medicinering med läkemedel som hämmar CYP2D6-enzymet, såsom många antidepressiva läkemedel, kan leda till låg enzymaktivitet. Samtidig medicinering under den långa tamoxifenbehandlingen finns sällan dokumenterad.

Ytterligare en felkälla kan vara bristande följsamhet till den långvariga tamoxifenbehandlingen. Det är inte lätt att kontrollera i vilken grad patienter följer medicineringen. De

studier som har gjorts (till exempel plasmakoncentrationsbestämningar, uthämtning av förskrivet läkemedel från apotek) tyder tveklöst på att läkare överskattar compliance. Det gäller särskilt vid långa behandlingstider av symptomfria patienter varav många också kan ha biverkningar som blodvallningar, vätskeretention och vaginala blödningar.

En intressant svensk studie publicerades för något år sedan av Margolin et al⁹. Drygt 300 patienter som åren 1998-2000 hade förskrivits tamoxifen under fem år och som hade tagit medlet under åtminstone ett år genotypades för ett stort antal CYP2D6-alleler med användning av DNA från perifert blod. Man fann där ett samband mellan låg CYP2D6-aktivitet och ökad risk för återfall främst hos de premenopausala patienterna.

SLUTSATSER

Flera stora amerikanska studier har publicerats efter den första av Goertz et al. De är alla negativa men har samtidigt utsatts för kritik för metodologiska brister. Flera tyska studier där metodologin förefaller helt OK har påvisat ett samband. Varken amerikanska eller europeiska läkemedelsmyndigheter har i sina produktresuméer för tamoxifen (Summary of Product Characteristics, SPC) rekommenderat genotypning inför start av behandling. Värdet av ett prediktivt test är naturligtvis störst om alternativa behandlingsvägar finns och testet ger en fingervisning om vilken behandling som har störst chans till framgång.

När det gäller postmenopausala kvinnor finns ett val mellan tamoxifen och aromatashämmare. När det gäller premenopausala patienter är ju inte aromatashämmare ett alternativ vid låg CYP2D6-aktivitet utan det skulle vara dosökning av tamoxifen till 40 mg per dag. Några belägg för att 40 mg skulle vara bättre än 20 mg i en oselektad population finns dock inte, men här tror jag att en felkälla kan vara lägre compliance vid den högre dosen på grund av biverkningar. Dutch Pharmacogenetics Working Group har utfärdat riktlinjer för tamoxifen och CYP2D6¹⁰. För Poor metabolisers anser man att det är god evidens för ökad återfallsrisk och att man bör överväga aromatashämmare för postmenopausala patienter. Man anser även att evidensen är god för ökad återfallsrisk hos Intermediate metabolisers och att dessa patienter bör undvika samtidig medicinering med CYP2D6 hämmare. Dessutom att man bör överväga aromatashämmare till postmenopausala patienter.

Det är uppenbart att de studier som har påvisat ett samband mellan CYP2D6 genotyp och kliniskt utfall har färre brister än de som inte kan påvisa ett samband. Det är dock svårt att på nuvarande kunskapsnivå rekommendera en generell CYP2D6-genotypning inför insättning av tamoxifen. För min del framstår koncentrationsbestämning av endoxifen till exempel första gången efter två veckor och sedan varje halvår som ett bättre alternativ eftersom den inte bara tar hänsyn till CYP2D6-genotypen utan även andra faktorer, exempelvis läkemedelsinteraktioner. Patienter med låg koncentration skulle då ges en högre dos. Ett problem är att det tar lång tid att utvärdera en sådan studie vid adjuvant bröstcancerbehandling. Kanske skulle man kunna göra en första studie vid tamoxifenbehandling av spridd sjukdom? Therapeutic Drug Mo-

”Det är uppenbart att de studier som har påvisat ett samband mellan CYP2D6 genotyp och kliniskt utfall har färre brister än de som inte kan påvisa ett samband.”

nitöring (TDM) har tidigare inte haft någon plats i onkologin med läkemedel som tillförs intravenöst exempelvis var tredje vecka där bestämningar av plasmakoncentrationen inte går att tolka på ett meningsfullt sätt. På senare år har ju många lågmolekylära läkemedel, framför allt tyrosinkinashämmare introducerats som ges dagligen peroralt med stora individuella variationer i biologisk tillgänglighet och eliminering. Jag är övertygad om att behandlingen skulle kunna förbättras med hjälp av koncentrationsbestämningar i plasma.

Kunskapen om endoxifens betydelse som aktiv metabolit av tamoxifen har varit känd länge och man kan ju undra varför inte endoxifen introducerats som läkemedel. I ett samarbete mellan Mayokliniken och National Cancer Institute pågår nu kliniska prövningar så det kanske är på väg men risken är att det inte finns tillräckliga ekonomiska incitament.

REFERENSER

1. Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 351, 1451-1467, 1998
2. Hackshaw A 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*: 29; 1657-63.
3. <http://www.onclive.com/web-exclusives/asco-guideline-recommends-10-years-of-tamoxifen-in-hr-positive-breast-cancer>.
4. Johnson MD et al, Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2004; 85; 151-9.
5. Saladores P et al, Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer. *The Pharmacogenomics Journal* 2015; 15; 84-94
6. Goetz MP et al, Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 23, 9312-9318, 2005
7. Hertz D L et al, Tamoxifen and CYP2D6: A contradiction of data. *The Oncologist* 2012; 17; 620-30
8. Wegman P et al, Genotype of metabolic enzymes and the benefit of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 7, R284-R290, 2005
9. Margolin S et al, CYP2D6 and adjuvant tamoxifen: possible differences of outcome in pre- and postmenopausal patients. *Pharmacogenomics* 14, 613-622, 2013
10. <https://www.pharmgkb.org/guideline/PA166104966>

CURT PETERSON, PROFESSOR EMERITUS, AVDELNINGEN FÖR LÄKEMEDELSFORSKNING, INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN OCH HÄLSA, LINKÖPINGS UNIVERSITET, CURT.PETERSON@LIU.SE

