

Cytostatikadosering etter farmakogenomiske markører eller kroppsoverflate?

Sammendrag

Bakgrunn. Cytostatikabehandling er etablert terapi ved de fleste kreftformer. Cytostatika har et svært smalt terapeutisk vindu som gjør kreftpasienter sårbare for over- og underdosering. Individuell dosering av cytostatika beregnes vanligvis på grunnlag av størrelsen på kroppsoverflaten. Denne praksisen er ekstrapolert fra dyreforskning. Spørsmålet er om dagens doseringsstrategi heller bør tilpasses funksjonelle DNA-varianter etter genotyping av den enkelte pasient.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på utvalgte referanser fra PubMed og forfatterens erfaring med cytostatikabehandling hos kreftpasienter.

Resultater. Flere enkeltnukleotidpolymorfismer og andre DNA-varianter som bidrar til ulik transport, omsetning og effekt av cytostatika, er identifisert som farmakogenomiske biomarkører. For visse cytostatika er det vist at ugunstige markører kan føre til livstruende bivirkninger og/eller suboptimal behandling.

Diskusjon. Det er stort behov for prospektive, kontrollerte studier som kan vise en eventuell nytte av farmakogenomiske biomarkører i klinisk praksis. Med få unntak mangler det tilstrekkelig dokumentasjon til å trekke praktiske konsekvenser i dagens pasientbehandling. Inntil videre er skreddersydd dosering etter kroppsoverflate fortsatt å foretrekke i de fleste situasjoner – ved siden av tradisjonell terapeutisk legemiddelmonitorering og tett klinisk oppfølging.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Gustav Lehne
gustav.lehne@medisin.uio.no
Jens Bjørheim*
Gunnar Sæter*
Fagområde medikamentell behandling
Rikshospitalet-Radiumhospitalet
0310 Oslo

* Nåværende adresser:
J. Bjørheim, Pronova Biocare, Postboks 420,
1327 Lysaker
G. Sæter, Ullevål universitetssykehus

Dosering av cytostatika til en kreftpasient beregnes vanligvis ut fra hvor stor kroppsoverflate vedkommende har. Dette har vært etablert prosedyre så lenge man har brukt cytostatika. Denne praksisen er ekstrapolert fra dyreforskning for å fastsette hva som er sikker dosering for den enkelte pasient. Cytostatika har i alminnelighet svært smal terapeutisk virkebredde, og konsekvensen av overdosering kan være akutt livstruende toksisitet eller langtidskader med betydelig morbiditet. Konsekvensen av underdosering er også alvorlig – med mulig terapivikt og sykdomsprogrediering. Derfor er det viktig å ha gode strategier for å predikere individuell respons og toksisitet av kjemoterapi. En nyere oversikt over kliniske forsøk fra National Cancer Institute i USA omfattet 33 nye cytostatika, men for bare fem av dem var det klart at legemiddelclearance var statistisk assosiert med størrelse på kroppsoverflaten (1). Assosiasjonen gjaldt først og fremst legemidler som skilles ut uendret i urin. For de øvrige, som enten aktiveres i kroppen eller nedbrytes via fase 1- eller fase 2-reaksjoner (hovedsakelig oksidasjon eller konjugering), er det ikke etablert noen gode prediktorer for legemiddeleffekt.

Det er velkjent at terapivikt og alvorlige legemiddelbivirkninger hos enkeltindivider eller i subpopulasjoner av pasienter kan ha genetiske komponenter (2–4). Variasjoner i basalekspressjon av legemiddelmetaboliserende enzymer, legemiddeltransporterende molekyler og molekylære legemiddelan-grepsmål kan være helt avgjørende for hvilke effekter den enkelte pasient utsettes for. Enkeltnukleotidpolymorfismer (single nucleotide polymorphism, SNP) er den vanligste formen for genetisk variasjon og omfatter omkring 90–95 % av all DNA-variasjon. Det finnes mange metoder for å påvise enkelt-nukleotidpolymorfismer (ulike sekvenserings-varianter, sanntidspolymerasekjedereaksjon, smeltegelteknikker), og til nå er mer

enn ti millioner identifisert og omtrent fem millioner verifisert (5). Likevel har bare noen få varianter hittil vist seg å være assosiert med legemiddelrespons. Dette skyldes sannsynligvis at de fleste enkeltnukleotidpolymorfismene hver for seg i liten grad bidrar til variasjoner i legemiddeleffekt.

I denne artikkelen diskuteres kjente genvarianter innvirkning på opptak, distribusjon, omsetning, eliminering og effekt av cytostatika. Artikkelen er basert på utvalgte artikler fra PubMed og egen erfaring med medikamentell behandling av kreftpasienter. I ramme 1 gis det en oversikt over begrepene.

Enzymreaksjoner

Fase 1-reaksjoner innebærer oksidasjon, reduksjon eller hydrolyse, som gjør legemidlene mer polare og dermed mer vannløselige. Dette gir økt utskilling av legemidlet via nyrene. Oksidasjon er den vanligste formen for fase 1-reaksjon, og de fleste oksidative legemiddelreaksjoner katalyseres av cytokrom P-450-oksidaser. Det er flere hundre cytokrom P-450-isoformer. Noen er konstitutivt uttrykt og noen induseres av eksogene kjemiske forbindelser. De viktigste isoformene for legemiddelomsetning er CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4 og CYP3A5, og det er betydelig overlappende substratspesifisitet mellom de to sistnevnte.

Fase 2-reaksjoner omfatter konjugering eller enzymatisk påkobling av hydrofile grupper til legemidlet eller metabolitten (glukuronidering, acetylering, glutationkonjugering, sulfatkonjugering). Konjugatene er vanligvis mer vannløselige enn fase 1-metabolittene og skilles enda lettere ut i urin.

Hovedbudskap

- DNA-varianter forekommer i hele arvematerialet
- DNA-varianter som innvirker på transport, omsetning og effekt av cytostatika defineres som farmakogenomiske markører
- Farmakogenomiske markører kan avdekke arvelig disposisjon for avvikende legemiddeleffekter
- Det mangler prospektive studier der man analyserer nytten av farmakogenomiske markører ved dosering av cytostatika

Som oftest er konjugatene mindre farmakologisk aktive enn morsubstansen. Det foreligger også multiple isoformer av konjugerende enzymer. Genetisk polymorfisme bidrar til betydelig variasjon i både fase 1- og fase 2-reaksjoner.

Aktivering og metabolisme

Topoisomerase I-hemmeren irinotecan, som særlig brukes ved tykktarmskreft, er et ikke-aktivt legemiddel som omdannes av karboksylesterase til den aktive metabolitten SN-38. Enzymet UDP-glukuranosyltransferase 1A1 (UGT1A1) konjugerer SN-38 til et inaktivt glukuronid som først og fremst skilles ut via galle (fig 1). Det er påvist stor variasjon i ekspresjon av dette mikrosomale leverenzymet og inntil 50 ganger forskjell i glukorinideringshastighet for SN-38 ulike pasienter imellom (6). UGT1A1-genet har flere variantalleler som er assosiert med redusert SN-38-glukuronidering og økt toksisitet (3). Det er nå gode holdepunkter for å anta at genotyping av UGT1A1 kan predikere toksisitet, og det er vist at bærere av A3156A- eller UGT1A1*2-variantene er særlig utsatt for alvorlig beinmargssuppresjon og antakelig bør ha reduserte doser av irinotecan (3). Imidlertid må en slik doseeringsstrategi verifiseres gjennom prospektive kliniske studier.

Enkelte pasienter kan bli utsatt for livstruende beinmargstoksitet etter behandling med merkaptopurin eller azatioprin (som omdannes til merkaptopurin etter tilførsel). Merkaptopurin (6-MP) aktiveres intracellulært av fosforibosyltransferase (HPRT) til tioguaninnukleotider, som binder seg til DNA og hemmer nukleinsyresyntesen (fig 2). Denne effekten motvirkes av et annet enzym, tiopurinmetyltransferase (TPMT), som metylerer merkaptopurin til en inaktiv metabolitt. I befolkningen generelt finnes TPMT i ulike varianter med ulik aktivitet: Hos 89–90% er det høy aktivitet, hos 10% intermedieær aktivitet og hos 0,3–0,6% liten eller ingen aktivitet (7, 8). Dette skyldes i hovedsak genetisk variasjon i tre alleler (TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3C), og pasienter som er homozygote for disse, vil utvikle meget alvorlig og potensielt dødelig beinmargstoksitet samt ha økt risiko for sekundær kreftutvikling (9). På den annen side er det vist at barn med høy TPMT-aktivitet har lave tioguaninnivåer intracellulært og høyere residivfrekvens av akutte leukemier (10). Pasientenes fenotype kan bestemmes med en prøvedose 6-MP ved å analysere nivået av 6-tioguaninnukleotider (6-TGN) i kjerneløse røde blodceller. Genotyping er imidlertid enklere å utføre enn fenotyping og krever minimalt med prøvemateriale, ikke mer enn 100 µl helblod. TPMT-genotyping av 18 variantalleler er vist å gi 98% samsvar med TPMT-enzymaktivitet, og kan forutsi TPMT-fenotype med 90% sensitivitet og 99% spesifisitet (8). TPMT-genotyping bør derfor være egnet som rutineanaly-

se før behandling med merkaptopurin, da homozygote bærere av varianter med TPMT-svikt vil ha behov for 80–90% dose-reduksjon for å unngå eksessiv toksisitet.

Cyklofosfamid og ifosfamid er oxazoforiner som i seg selv er inaktive substanser, men som aktiveres hovedsakelig i lever til alkylende 4-hydrokso-metabolitter (fig 3) av ulike enzymer fra de tre CYP-subfamiliene 3A, 2B og 2C (11, 12). Hos menneske synes CYP2B6 å være viktigste isoenzym for aktivering av cyklofosfamid og CYP3A4 viktigst for aktivering av ifosfamid (13). Det er tidligere vist at sammensetningen av P-450-leverenzymmer har stor betydning for omsetningen av cyklofosfamid og ifosfamid i dyremodeller (14), og dette kan muligens også være forklaringen på de store individuelle forskjellene i oxazoforinmetabolismen som er observert hos mennesker (15). Det er identifisert funksjonelle variantalleler av CYP2B6 (16) og CYP3A4 (17), men deres innvirkning på omsetningen av oxazoforiner er ikke undersøkt. Imidlertid har eksperimentelle forsøk vist at humane variantalleler av CYP2C9 og CYP2C19 kan medføre betydelig variasjon (inntil seks ganger) i bioaktiveringen av ifosfamid og cyklofosfamid (12). Med andre ord foreligger det potensielt viktige polymorfismer innen alle CYP-isoformer som er involvert i oxazoforinaktiveringen, men betydningen av disse for tumorkontroll, overlevelse og toksisitet er så langt ikke kartlagt.

Etter aktivering av oxazoforinene innstilles en likevekt mellom 4-hydroksymetabolittene og aldofofosfamid, som inaktiveres til karboksyfosfamid av aldehyddehydrogenase (ALDH), særlig isoenzymene ALDH1, ALDH3 og ALDH5 (fig 3). I celleforsøk er det vist at den toksiske effekten av cyklofosfamid er omvendt proporsjonal med cellenes innhold av ALDH (18), hvilket viser hvor viktig karboksylering av aldofofosfamid er for effekten av cyklofosfamid. Genetisk polymorfisme, som er beskrevet for flere av ALDH-isoenzymene (19), vil kunne bidra til variasjon i nedbrytningen av cyklofosfamid og forklare observerte individuelle forskjeller i karboksylering hos pasienter som behandles med cyklofosfamid (20). Imidlertid er det hittil ikke vist at ALDH-polymorfisme virker inn på effekt og sikkerhet av oxazoforiner, men at slik polymorfisme kan ha stor terapeutisk betydning, er nylig vist ved at visse variantalleler av ALDH2 medfører betydelig redusert effekt av glyseroltrinitrat i deler av den asiatiske befolkningen (21).

Antimetabolitten 5-fluorouracil fungerer som en falsk pyrimidinbase som fosforibosyleres intracellulært til aktive nukleotider (FdUMP, FdUTP, FUTP). Dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD) omdanner 5-fluorouracil til den inaktive metabolitten dihydro-5-fluorouracil (fig 4). Det er beskrevet mer enn 39 varianter av genet som koder for DPD, og en av disse, DPYP2A*, medfører DPD-mangel, redusert eliminering av 5-flu-

Ramme 1

Ordforklaringer

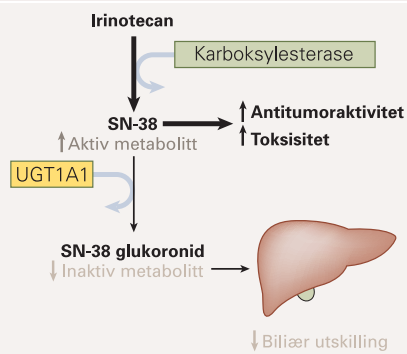
- **ABC-proteiner (ATP Binding Cassette)**
Fellesbenevnelse på superfamilie av transportproteiner som skaffer energi ved ATP-hydrolyse
- **Alleler**
Varianter av samme gen (DNA-sekvens som koder for et protein) med en bestemt plass i kromosomet. Allelene opptrer parvis
- **CYP (Cytokrom P-450)**
Fellesbenevnelse på superfamilie av oksiderende fase 1-metaboliserende enzymer
- **DPD**
Dihydropyrimidin-dehydrogenase, inaktiverer SN-38, den aktive metabolitten av irinotecan
- **Genetisk polymorfisme**
To eller flere alleler som opptrer i en befolkning med en hyppighet på minst 1%
- **Haplotype**
En gruppe alleler på et kromosom som er så tett koblet at de nedarves som en enhet, altså genstrengen som kommer fra én av foreldrene
- **Heterozygot**
Genotype med to forskjellige alleler av et gen
- **Homozygot**
Genotype med to like alleler av et gen
- **MTHFR**
5,10-metylentetrahydrofolatreduktase, nøkkelenzym for DNA-replikasjon og angrepssete for metotreksat
- **SNP (single nucleotide polymorphism, enkelt nukleotid polymorfisme)**
Vanligste formen for genetisk variasjon som fremkommer ved stabile mutasjoner der én enkelt nukleotidbase i genstrengen (arvematerialet) er endret
- **TPMT**
Tiopurinmetyltransferase, inaktiverer merkaptopurin
- **TS**
Thymidylatsyntetase, nøkkelenzym i DNA-syntesen og angrepssete for 5-fluorouracil
- **UGT**
UDP-glukuranosyltransferase, inaktiverer merkaptopurin

orouracil og alvorlig toksisitet hos pasienter med kolorektalkreft (22). Som alternativ til DPD-genotyping kan man måle ratio mellom uracil og dihydrouracil i plasma som funksjonelt uttrykk for DPD-aktivitet (23).

Terapeutiske virkningssteder

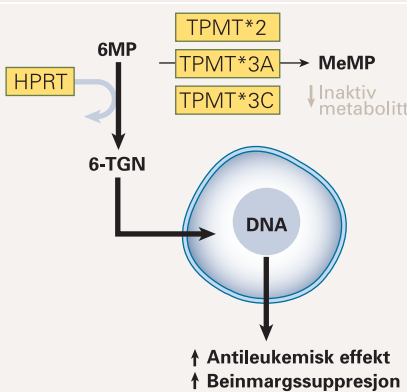
Den terapeutiske virkningen av 5-fluorouracil er dels knyttet til at FdUMP hemmer enzymet thymidylatsyntetase (TS), et nøk-

Figur 1



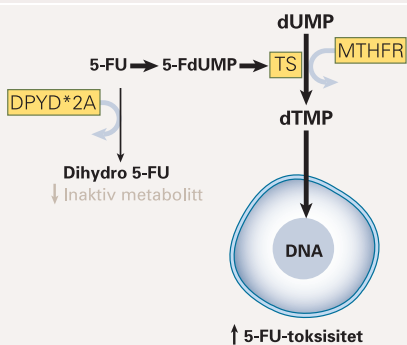
Genetisk polymorfisme av UGT. Allelet UGT1A1*2 er forbundet med redusert inaktivering av SN-38, den aktive metabolitten av irinotecan. Dette fører til redusert utskilling via gallen og følgelig økt anti-tumoraktivitet og økt toksisitet

Figur 2



Genetisk polymorfisme av TPMT. Allelene TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3C er forbundet med redusert inaktivering av merkaptopurin (6MP), som fører til flere tioguaniner (6-TG) tilgjengelig for interaksjon med DNA og økt cytotoxisk effekt

Figur 3



Genetisk polymorfisme av DPD. Allelvarianten DPYD*2A er forbundet med redusert inaktivering av 5-fluorouracil (5-FU), som gjør mer 2'-deoksytymidin-5'-monofosfat (dTMP) tilgjengelig for interaksjon med DNA og økt cytotoxisk effekt

kelenzym i DNA-syntesen. Derfor er den kliniske effekten av 5-fluorouracil assosiert med ekspressionsnivået av thymidylatsyntetase, og interindividuell variasjon i TS-ekspressjon er assosiert med enkelt nukleotidpolymorfismer. Den genetiske varianten TSER*3 medfører relativt høy TS-ekspressjon og relativ resistens mot 5-FU ved rektalkreft (24). I den kaukasiske befolkningen er 38 % rapportert å være TSER*3-homozygote, mens hele 67 % er homozygote i den asiatiske befolkningen (25).

Metotreksat blokkerer enzymet dihydrofolatreduktase, som gir reduserte folater. Dette er intermediærsubstanser i nukleinsyntesen og substrat for enzymet 5,10-metylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR), som er viktig for replikasjon av DNA (26). Økt metotreksattoksitasitet er assosiert med genetiske varianter av MTHFR. T667T-varianten (homozygot for tyrosin i posisjon 667) har lav enzymaktivitet. Pasienter med T667T-varianten er rapportert å være særlig utsatt for alvorlig toksisitet assosiert med metotreksat i adjuvant behandling av brystkreft (27). Det gjelder også immunosuppresjon av beinmargstransplanterte leukemipasienter (28). T677T-varianten, som har omtrent 30 % enzymaktivitet i forhold til C667C-varianten (homozygot for cystein i posisjon 667), forekommer hos 10–12 % av den kaukasiske og den asiatiske befolkningen, mens heterozygote med 60 % enzymaktivitet utgjør omtrent 40 % av befolkningen.

Transportmolekyler

Aktive transportmekanismer bidrar til selektiv distribusjon av cytostatika over biologiske lipidmembraner. Såkalte ABC-proteiner (ATP Binding Casette) utgjør den største og viktigste proteinfamilien som er involvert i membrantransport av cytostatika. Hos mennesker er det identifisert 48 ABC-gener, som koder for ulike transportproteiner. Felles for disse er at de binder ATP, skaffer energi ved hydrolyse av ATP og beforder en aktiv, utadrettet membrantransport, som dels formidler biologisk signaloverføring og dels hindrer opphopning av toksiske forbindelser intracellulært, bl.a. cytostatika. Variasjon i lokalisering og substratspesifisitet blant de ulike ABC-proteinene avspeiler biologisk funksjon og betydning for omsetning av legemidler. ABC-proteiner er til stede i tarm, lever og nyre, og er dessuten sentrale elementer i blod-hjerne-barrieren, blod-testis-barrieren og placentabarrieren.

Transportmolekyler som er involvert i opptak, distribusjon og eliminasjon av cytostatika tilhører først og fremst subfamiliene ABCB, ABCC og ABCG (e-tab 1). Særlig stor oppmerksomhet er viet ABCB1 og ABCG2, som koder for henholdsvis Pgp (P-glykoprotein) og BRCP (Breast Cancer Resistance Protein), begge assosiert med multi-resistens hos kreftpasienter og høy ekspressjon i stamceller, inklusive tumorstamceller

(29). Pgp har affinitet til en rekke legemidler, ikke minst cytostatika (e-tab 1), og bidrar til å regulere opptak, distribusjon og eliminasjon av legemidler over biologiske membraner i tarm, lever, nyre og blod-hjerne-barrieren (30–33). Transporten går alltid i samme retning: Ut av cellene til henholdsvis tarm-lumen, galleganger, nyrenes samlerør og blodbanen (fig 5). Mange kreftceller uttrykker også Pgp, noe som kan føre til kjemoresistens ved at cytostatika fraktes ut av kreftcellene så den toksiske effekten avtar.

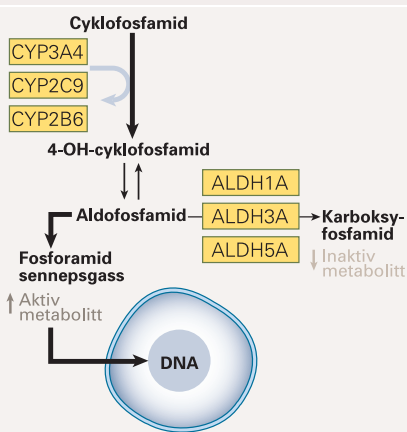
Omfattende genetisk heterogenitet er beskrevet for både ABCB1 og ABCG2. Den best undersøkte enkelt nukleotidpolymorfismen er lokalisert i posisjon 3435 på ekson 26 av ABCB1 og er assosiert med variasjon i ekspressjon og funksjon av Pgp (34). Dette gjenspeiles i et klinisk materiale der 3435C-allelet er assosiert med kjemoresistens og redusert overlevelse ved akutt myelogen leukemi (35). Pasienter som uttrykker 3435C-allelet, synes å ha økt transportkapasitet for antileukemiske midler, deriblant antrasykliner (fig 4). Hvordan denne mutasjonen, som ligger i et stumt område av genet, kan gi slike effekter, er fortsatt uklart. Antakelig opptrer flere mutasjoner samtidig og danner haplotypevarianter av ABCB1, som derfor kan uttrykke forskjellig funksjonell aktivitet. Imidlertid er slike ABCB1-varianter hittil ikke identifisert.

Det er nylig vist at økt metotreksattoksitasitet kan skyldes redusert eliminasjon pga. en DNA-variant som fører til utskifting av aminosyren arginin med glycin i transportproteinet MRP2 (humant multiresistensprotein-2), som kodes av ABCC2-genet (36). MRP2 er uttrykt i proksimale nyretubuli, og er antakelig viktig for eliminasjon av metotreksat via urin. Variantallelet 412G i ABCC2-genet er assosiert med substrataffinitet, og selv heterozygote individer vil uttrykke et dysfunksjonelt transportprotein med redusert affinitet til metotreksat, som dermed elimineres mindre effektivt. Dette kan føre til alvorlig nefrotoksitasitet ved høydosebehandling med metotreksat, til tross for alkalisering av urinen (36).

Diskusjon

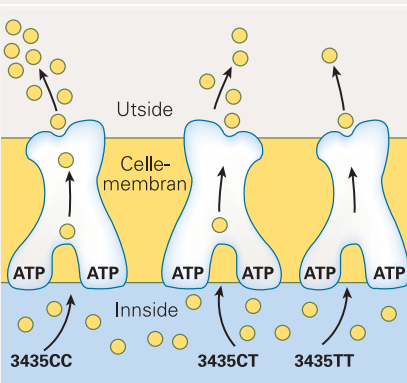
Sekvenseringen av det humane genom har vist en enorm genomisk variasjon hos mennesker. Vi vet foreløpig svært lite om hva variantene betyr, hvilke som er viktige og ikke minst hvordan de virker sammen. I denne artikkelen har vi referert og diskutert enkelt nukleotidpolymorfismer i enzymer, transportmolekyler og virkningssteder relatert til et utvalg cytostatika. I studier av enkeltpolymorfismene er det vist at DNA-varianter fører til ulik omsetning, struktur og/eller ekspressjon av genproduktet. Noen enkelt nukleotidpolymorfismer kan føre til fatale bivirkninger ved administrering av et bestemt legemiddel, som f.eks. merkaptopurin i ordinære doser til pasienter med genetisk betinget TPMT-mangel. Likevel er

Figur 4



Genetisk polymorfisme av ALDH. Allelene ALDH1A, ALDH3A og ALDH5A er forbundet med redusert inaktivering av aldofosfamid, og dette fører til økt danning av fosforamid sennepsgass, som gir økt DNA-skade og har økt cytotoxisk effekt. I tillegg vil genetisk polymorfisme i aktive-rende gener (CYP3A4, CYP2C9 og CYP2B6) kunne bidra til variasjon i danningen av aldofosfamid

Figur 5



Genetisk polymorfisme av ABCB1 fører til endringer i ekspresjon og funksjon av Pgp. En enkelt nukleotidpolymorfisme på ekson 26 fører til 3 genetiske varianter (3435CC, 3435 CT, 3435TT) med forskjellig evne til membrantransport

det hittil identifisert få DNA-varianter som har en så sterk innvirkning på proteinet at én enkelt variant fører til radikalt endret legemiddelrespons eller toksisitet.

Betydningen av genomisk variabilitet for variasjon i legemiddeleffekter må hele tiden vektas mot andre faktorer som alder, kjønn, nyrefunksjon, leverfunksjon og spesielle fysiologiske tilstander som graviditet, interaksjoner med andre legemidler, andre sykdommer og ev. allergiske reaksjoner. Vi har nevnt eksempler på at enkelt nukleotidpolymorfismer uansett kan ha dramatisk betydning for legemiddelrespons, men vi vet lite om betydningen av haplotyper der ulike og hyppig

forekommende enkelt nukleotidpolymorfismer opptrer sammen hos samme individ. Ofte bidrar flere enzymer til omsetningen av et legemiddel, og flere transportmolekyler bidrar til opptak, distribusjon og eliminering. Flere enkelt nukleotidpolymorfismer kan derfor virke sammen ved å forsterke eller nøytralisere hverandre. Slike haplotyper er potensielt viktige biomarkører, og haplotypeundersøkelser kan vise seg å bli et nyttig supplement til identifikasjon av genotyper med avvikende respons på cytostatika.

Dosering av cytostatika til maksimal tolerabilitet er fortsatt et grunnleggende prinsipp ved medikamentell kreftbehandling. Grunnlaget for dosevalget er stort sett empirisk, og normalisering i forhold til kroppsoverflate skal sørge for individuell tilpassing. Riktignok foreligger det dokumentasjon for at størrelsen på kroppsoverflaten står i forhold til glomerulær filtrasjonsrate, blodvolum, basal metabolsk ratio og beinmargsreserve (37, 38), men dette kan bare i begrenset omfang reflektere legemiddelclearance og i enda mindre grad legemiddeleffekt. Likevel utgjør størrelsen på kroppsoverflaten det mest rasjonelle grunnlag vi kjenner for individtilpasset dosering, selv om denne doseringsstrategien reduserer interindividuell farmakokinetisk variasjon for kun 15% av undersøkte nyere cytostatika (1). Da cytostatika har svært smal terapeutisk virkebredde, kan konsekvensen av over- eller underdosering fort bli dramatisk. Bare tett klinisk oppfølging av pasienten vil kunne korrigere for dette, men denne strategien er lite egnet til å forutsi langtidseffekter. Derfor må dagens kunnskap om genomisk variabilitet legges til grunn for videre utforskning av nye doseringsstrategier for cytostatika.

Det er hittil identifisert noen få enkelt nukleotidpolymorfismer med avgjørende funksjonell betydning for omsetning og effekt av cytostatika (TMT, UGT1A1, DPD, MTHFR), og bare TPMT-genotyping brukes i dag rutinemessig i tarapiforberedelser. Det finnes en rekke andre kandidater der betydningen av genetisk polymorfisme ikke er klarlagt. Vi trenger prospektive studier som kan vise om genotypetilpasset dosering gir sikrere og mer effektiv cytostatikabehandling. I tillegg bør det rettes spesiell oppmerksomhet mot pasienter der det er påfallende bivirkninger. Disse bør vurderes med tanke på genotyping av aktuelle variantalleler for at neste kur skal kunne optimaliseres. Inntil videre er imidlertid skreddersydd dosering etter kroppsoverflate fortsatt å foretrekke i de fleste situasjoner, ved siden av tradisjonell terapeutisk legemiddelmonitorering og tett klinisk oppfølging.

Oppgitte interessekonflikter: Jens Bjørheim er medisinsk redaktør i Tidsskriftet. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

e-tab 1 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

- Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991–2001. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1883–8.
- Evans WE, Hon YY, Bomgaars L et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2293–301.
- Innocenti F, Undevia SD, Iyer L et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1382–8.
- Jakobsen A, Nielsen JN, Gyldenkerne N et al. Thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in normal tissue as predictors of fluorouracil sensitivity. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1365–9.
- Meyer UA. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 669–76.
- Watters JW, McLeod HL. Cancer pharmacogenomics: current and future applications. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1603: 99–111.
- McLeod HL, Relling MV, Liu Q et al. Polymorphic thiopurine methyltransferase in erythrocytes is indicative of activity in leukemic blasts from children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995; 85: 1897–902.
- Schaeffeler E, Fischer C, Brockmeier D et al. Comprehensive analysis of thiopurine S-methyltransferase phenotype-genotype correlation in a large population of German-Caucasians and identification of novel TPMT variants. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 407–17.
- Relling MV, Dervieux T. Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 99–108.
- Lennard L, Lilleyman JS, Van Loon J et al. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1990; 336: 225–9.
- Chang TK, Weber GF, Crespi CL et al. Differential activation of cyclophosphamide and ifosfamide by cytochromes P-450 2B and 3A in human liver microsomes. *Cancer Res* 1993; 53: 5629–37.
- Chang TK, Yu L, Goldstein JA et al. Identification of the polymorphically expressed CYP2C19 and the wild-type CYP2C9-ILE359 allele as low-Km catalysts of cyclophosphamide and ifosfamide activation. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 211–21.
- Roy P, Yu LJ, Crespi CL et al. Development of a substrate-activity based approach to identify the major human liver P-450 catalysts of cyclophosphamide and ifosfamide activation based on cDNA-expressed activities and liver microsomal P-450 profiles. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 655–66.
- Brain EG, Yu LJ, Gustafsson K et al. Modulation of P450-dependent ifosfamide pharmacokinetics: a better understanding of drug activation in vivo. *Br J Cancer* 1998; 77: 1768–76.
- Yule SM, Boddy AV, Cole M et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics in children. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 13–9.
- Rotger M, Colombo S, Furrer H et al. Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 1–5.
- Rodriguez-Antona C, Sayi JG, Gustafsson LL et al. Phenotype-genotype variability in the human CYP3A locus as assessed by the probe drug quinine and analyses of variant CYP3A4 alleles. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 299–305.
- Hilton J. Role of aldehyde dehydrogenase in cyclophosphamide-resistant L1210 leukemia. *Cancer Res* 1984; 44: 5156–60.
- Vasilioiu V, Pappa A. Polymorphisms of human aldehyde dehydrogenases. Consequences for drug metabolism and disease. *Pharmacology* 2000; 61: 192–8.
- Boddy AV, Furtun Y, Sardas S et al. Individual variation in the activation and inactivation of metabolic pathways of cyclophosphamide. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1744–8.

>>>

21. Li Y, Zhang D, Jin W et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) Glu504Lys polymorphism contributes to the variation in efficacy of sublingual nitroglycerin. *J Clin Invest* 2006; 116: 506–11.
22. Maring JG, van Kuilenburg AB, Haasjes J et al. Reduced 5-FU clearance in a patient with low DPD activity due to heterozygosity for a mutant allele of the DPYD gene. *Br J Cancer* 2002; 86: 1028–33.
23. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Guerin-Meyer V et al. Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, fluorouracil (5-FU) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with advanced colorectal cancer: a potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1105.
24. Villafranca E, Okruzhnov Y, Dominguez MA et al. Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1779–86.
25. Marsh S, Collie-Duguid ES, Li T et al. Ethnic variation in the thymidylate synthase enhancer region polymorphism among Caucasian and Asian populations. *Genomics* 1999; 58: 310–2.
26. Frosst P, Blom HJ, Milos R et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111–3.
27. Toffoli G, Veronesi A, Boiocchi M et al. MTHFR gene polymorphism and severe toxicity during adjuvant treatment of early breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF). *Ann Oncol* 2000; 11: 373–4.
28. Ulrich CM, Yasui Y, Storb R et al. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood* 2001; 98: 231–4.
29. Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 275–84.
30. Szakacs G, Paterson JK, Ludwig JA et al. Targeting multidrug resistance in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 219–34.
31. Bauer B, Hartz AM, Fricker G et al. Modulation of p-glycoprotein transport function at the blood-brain barrier. *Exp Biol Med (Maywood)* 2005; 230: 118–27.
32. Lockhart AC, Tirona RG, Kim RB. Pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in cancer and chemotherapy. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 685–98.
33. Efferth T. The human ATP-binding cassette transporter genes: from the bench to the bedside. *Curr Mol Med* 2001; 1: 45–65.
34. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3473–8.
35. Illmer T, Schuler US, Thiede C et al. MDR1 gene polymorphisms affect therapy outcome in acute myeloid leukemia patients. *Cancer Res* 2002; 62: 4955–62.
36. Hulot JS, Villard E, Maguy A et al. A mutation in the drug transporter gene ABCC2 associated with impaired methotrexate elimination. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 277–85.
37. Felici A, Verweij J, Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1677–84.
38. Wong M, Balleine RL, Blair EY et al. Predictors of vinorelbine pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2448–55.

Manuskriptet ble mottatt 12.7.2006 og godkjent 19.1.2007. Medisinsk redaktør Erlend Hem.