

Joanna Huszno, Elżbieta Nowara

Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach

Farmakokinetyka i farmakogenetyka w systemowym leczeniu chorych na raka piersi

Pharmacokinetics and pharmacogenetics in breast cancer patients systemic treatment

Adres do korespondencji:

Joanna Huszno
Klinika Onkologii Klinicznej
i Doświadczalnej, Centrum Onkologii
— Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-100 Gliwice
Tel.: +48 (32) 278 87 17
Faks : +48 (32) 278 87 16
e-mail: joahus@wp.pl

STRESZCZENIE

Farmakogenetyka to intensywnie rozwijająca się dziedzina nauki, która bada zależności pomiędzy zróżnicowaniem genetycznym a odpowiedzią na leczenie. Jej zadaniem jest również próba wyselekcjonowania tych chorych, u których może rozwinąć się silna reakcja toksyczna.

Celem tej pracy jest podsumowanie przeglądu badań na temat farmakogenetyki i farmakokinetyki w leczeniu chorych na raka piersi. Skupiono się na badaniach polimorfizmów genowych dotyczących białek transportujących oraz polimorfizmów wpływających na metabolizm leków przeciwnowotworowych stosowanych w terapii chorych na raka piersi. Przeglądu dokonano na podstawie piśmiennictwa dostępnego w bazie *PubMed* i *ScienceDirect*. Omówiono wpływ zidentyfikowanych polimorfizmów na rozwój reakcji toksycznych zdrowych tkanek oraz odpowiedzi guza na leczenie.

Słowa kluczowe: farmakogenetyka, farmakokinetyka, chemioterapia, hormonoterapia, trastuzumab, rak piersi

ABSTRACT

Pharmacogenetics is an intensively developing branch of science, which investigate the correlation between genetic differentiation and treatment response. The purpose of pharmacogenetics is also a selection of patients, who are the most likely to develop severe side effects.

The aim of this study is to recapitulate the pharmacogenetics and pharmacokinetics researches conducted in breast cancer patients received up to now. We concentrated mainly on polymorphisms in transporters proteins and in drug-metabolising enzymes used in cancer chemotherapy in breast cancer patients. Literature review was performed using ScienceDirect and PubMed bases. We discussed the influence of identified gene polymorphisms on development of severe toxic side effects in healthy tissues and tumor response.

Key words: pharmacogenetics, pharmacokinetics, chemotherapy, hormonotherapy, trastuzumab, breast cancer

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 4: 159–170

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2010, tom 6, nr 4, 159–170
Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

W terapii systemowej raka piersi stosuje się wiele cytostatyków, które reprezentują różne grupy leków przeciwnowotworowych o odmiennych mechanizmach działania. Oprócz działania terapeutycznego leki te wywierają także toksyczny wpływ na zdrowe tkanki organizmu. Ostre efekty toksyczne wiążą się głównie z uszkodzeniem intensywnie dzielących się tkanek, takich jak np. szpik kostny, tkanki nabłonkowe oraz gonady. W wyniku tego może rozwinąć się leuko- i trombocytopenia, anemia, a co się z tym wiąże również obniżenie odporności i skłonność do krwawień. Dodatkowo w wyniku uszkodzenia błony śluzowej mogą pojawić się zaburzenia żołądkowo-jelitowe, czyli wymioty, utrata łaknienia, dolegliwości w nadbrzuszu, zaburzenia wchłaniania czy biegunka. Do innych działań toksycznych należy utrata włosów, uszkodzenie wątroby — zwłóknienie, marskość, niebezpieczeństwo zakażeń oraz hiperurykemia [1]. Reakcje toksyczne mogą przejawiać się zarówno w postaci łagodnej, jak i zagrażającej życiu (4. stopień według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia — WHO). Aby osiągnąć możliwie najlepszy efekt leczenia, dąży się do „indywidualizacji terapii”. W ostatnich latach nastąpił intensywny rozwój farmakogenetyki — dziedziny nauki, której celem jest wyselekcjonowanie na podstawie badań genetycznych chorych, którzy uzyskają największe korzyści terapeutyczne z zastosowanego leczenia, bez wystąpienia silnych reakcji niepożądanych [2]. Predyspozycje niektórych chorych do wystąpienia powikłań po zastosowanym leczeniu wynikają z obecności polimorfizmów genów kodujących białka transportowe, enzymów zaangażowanych w proces biotransformacji leków lub naprawy uszkodzeń kwasów nukleinowych. Przyczyną polimorfizmu genetycznego mogą być zmiany strukturalne powstałe w sekwencji genów lub duże zmiany w genach. Zmiany w sekwencji mogą dotyczyć np. pojedynczego nukleotydu (SNP, *single-nucleotide polymorphism*), regionów niekodujących i kodujących, sekwencji regulacyjnej lub intronu. Powodują one zmiany w strukturze łańcucha polipeptydowego, co wywołuje nadmierną lub niedostateczną produkcję białka enzymatycznego. W konsekwencji dochodzi do wzrostu lub obniżenia, a nawet braku aktywności katalitycznej enzymu. Zmiany strukturalne w genach polegają np. na ich zdwojeniu (duplikacji), usunięciu (delecji) lub przemieszczeniu (translokacji). Utrata genu prowadzi do osłabienia funkcji genowej i fenotypowej, natomiast jego zwielokrotnienie najczęściej wywołuje wzrost aktywności genotypowej [1]. Kliniczne konsekwencje wynikające z obecności polimorfizmów mogą przejawiać się jako brak efektu terapeutycznego u osób, u których metabolizm leku jest zbyt szybki lub zdolność jego przemiany do aktywnego metabolitu jest ograniczona, lub jako pojawienie się objawów tok-

sycznych u chorych ze zmniejszoną zdolnością do jego biotransformacji.

Celem pracy jest przedstawienie i podsumowanie wiadomości dotyczących badań farmakogenetycznych i farmakokinetycznych związanych z odpowiedzią chorych na raka piersi na zastosowane leczenie oraz ich predyspozycją do rozwoju ostrych reakcji toksycznych po zastosowaniu chemioterapii.

Inhibitory mitoz

Blokowanie mitozy powoduje zahamowanie cyklu komórkowego. Działanie inhibitorów mitozy wynika z uszkodzenia budowy aparatu wrzecionowego. Leki z tej grupy hamują budowę wrzeciona jądrowego (alkaloidy barwinka i ich pochodne) lub blokują jego rozpad (taksoidy) [3].

Taksoidy — paklitaksel, docetaksel

Stosowane w leczeniu substancje z tej grupy to paklitaksel oraz otrzymywany przez modyfikację bocznego pierścienia w pozycji 13. — docetaksel. Docetaksel działa 2-krotnie silniej niż substancja macierzysta. Mechanizm działania obu leków polega na zahamowaniu reorganizacji sieci mikrotubul w fazie G2 i w fazie mitozy. Dochodzi do zahamowania cyklu komórkowego, a następnie do śmierci komórek [3]. Taksoidy obok antracyklin uznaje się za najbardziej aktywne cytostatyki w terapii raka piersi. W leczeniu stosuje się już kilka generacji tej grupy leków przeciwnowotworowych [4].

Paklitaksel jest skuteczny w leczeniu przerzutowego raka jajnika i raka piersi, a także czerniaka i mięsaka Kaposiego. W 90% wiąże się on z białkami osocza. Tylko niewielka część paklitakselu (2–13%) jest wydalana w postaci niezmienionej przez nerki. Pozostała część leku ulega hydroksylacji przez CYP3A4. Objawem niepożądanym może być uszkodzenie szpiku, którego wyrazem jest leukopenia, małopłytkowość oraz neutropenia. Dodatkowo obserwuje się powikłania ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka), neurotoksyczność pod postacią neuropatii obwodowej oraz epilację [1, 3].

Półsyntetyczny taksoid — docetaksel — ma podobne działanie jak paklitaksel, ale 2-krotnie większą aktywność mitotyczną. Farmakokinetyka leku nie zależy od dawki. Jest on metabolizowany w wątrobie przez izoenzym CYP3A4. Lek ten stosuje się w terapii raka piersi z przerzutami, opornego na leczenia antracyklinami. Można go także wykorzystać w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, raka jajnika, gruczolu krokowego, trzustki, żołądka, a także nowotworów regionu głowy i szyi. Do najczęstszych działań niepożądanych należy

neutropenia, rzadziej objawy mielotoksyczności: małopłytkowość oraz niedokrwistość. Charakterystycznym dla docetakselu działaniem niepożądanym jest zespół retencji płynów, który przejawia się występowaniem obrzęków obwodowych, wysiękiem w jamie opłucnowej, otrzewnowej i worku osierdziowym oraz przyrostem masy ciała. Objawy uboczne są prawdopodobnie spowodowane zwiększoną przepuszczalnością naczyń obwodowych. Ustępują po odstawieniu leku i można je leczyć, stosując preparaty moczopędne. Podobnie jak w przypadku paklitakselu możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości, dlatego podczas podawania docetakselu również stosuje się premedykację glikokortykosteroidami oraz antagonistami receptorów H1 i H2 [1, 5].

Farmakokinetyka taksoidów

Paklitaksel wykazuje różnorodność międzysobniczą dotyczącą klirensu leku. Jest lekiem wysoce hydrofobowym i dlatego wymaga czynnika pośredniczącego w rozpuszczaniu. Rozpuszczalnikiem jest Cremophor L, związek, który może powodować wystąpienie wielu reakcji toksycznych.

Zarówno paklitaksel, jak i docetaksel mogą wiązać się z kwaśną glikoproteiną alfa 1, która jest osoczowym białkiem kodowanym przez dwa geny *ORM1* i *ORM2* [6]. W badaniach przeprowadzonych u 180 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca wykazano istnienie zależności pomiędzy ekspresją genów *ORM* a odpowiedzią na leczenie. U pacjentów z niskim stężeniem orosomukoidu (*ORM*, *orosomucoïd*) średni czas przeżycia był dłuższy [7]. Brakuje danych dotyczących polimorfizmu genów *ORM* u chorych na raka piersi.

Poziom ekspresji *ORM* wykazuje dużą różnorodność międzysobniczą. Zawartość tego białka w osoczu wzrasta w odpowiedzi na stan zapalny, co sugeruje wpływ różnych fizjologicznych i patologicznych stanów na ekspresję genu *ORM* [8]. Warunkuje to różnorodną farmakokinetykę paklitakselu i docetakselu.

Farmakogenetyka taksoidów

Pomimo istnienia wielu badań, zwłaszcza dotyczących genów kodujących białka transportowe oraz enzymy związane z metabolizmem leków, dotychczas nie zidentyfikowano markerów farmakogenetycznych związanych z toksycznością i odpowiedzią na leczenie taksoidami. W badaniach obejmujących 914 chorych na raka jajnika, leczonych według schematów: docetaksel z karboplatiną lub paklitaksel z karboplatiną, nie wykazano związku pomiędzy odpowiedzią na leczenie, wystąpieniem toksyczności a genotypem [9].

W metabolizmie paklitakselu ważną rolę odgrywają enzymy z rodziny cytochromu P50, takie jak: CYP2C8, CYP3A4 oraz CYP3A5. Niewiele wiadomo na temat związku polimorfizmów CYP z rozwojem toksyczności

w wyniku zastosowania paklitakselu [10]. Istnieją nieliczne badania, które przeprowadzono u pacjentek z rakiem piersi, wskazujące na gen *CYP1B1**3 jako marker czasu przeżycia wolnego od progresji i oporności na paklitaksel. Ponadto *CYP1B1* uważa się za cytochrom mający największe znaczenie w farmakogenetyce raka piersi. Często stwierdza się jego nadekspresję w komórkach nowotworowych. Zależność tę obserwuje się zwłaszcza u chorych leczonych większymi dawkami taksoidów w politerapii [11].

W praktyce klinicznej coraz częściej bada się ekspresję genów. W tym celu stosuje się między innymi test OncotypeDX, który dostarcza dodatkowych informacji określających punktację nawrotu choroby oraz ryzyko przerzutów raka piersi w ciągu 10 lat u chorych z wczesnym rakiem piersi, bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (N0) oraz z dodatnimi receptorami estrogenowymi (ER+) [12].

Alkaloidy barwinka różowego

Wśród alkaloidów barwinka różowego (*Vinca rosea*) zastosowanie w chemioterapii znalazły: winblastyna, winkrystyna, windezyna i winorelbina. W budowie chemicznej nieznacznie różnią się między sobą (winkrystyna ma grupę aldehydową, winblastyna metylową, windezyna i winorelbina są półsyntetycznymi pochodnymi winblastyny). Różnice te wpływają na ich odmienny zakres działania przeciwnowotworowego i pojawiające się objawy toksyczne. Wszystkie alkaloidy są lekami swoistymi fazowo i działają na fazę M cyklu komórkowego. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu podziału komórki w stadium metafazy. Alkaloidy są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4 [1].

Winorelbina

Winorelbina stosuje się w leczeniu różnych nowotworów narządowych, zwłaszcza w niedrobnokomórkowym raku płuca oraz zaawansowanym raku piersi. Jest metabolizowana w wątrobie i wydalana głównie z kałem i nieznacznie z moczem. Do działań niepożądanych związanych z jej przyjmowaniem należą: uszkodzenie szpiku z leukopenią i małopłytkowością oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka lub zaparcia). Rzadziej obserwuje się zaburzenia neurologiczne, odczynny skórny oraz wyłysienie.

Podobne działania toksyczne wykazuje windezyna, stosowana w ostrej białaczce limfoblastycznej i szpikowej, zaostreniu blastycznym przewlekłej białaczki szpikowej, ziarnicy złośliwej, czerniaku, chłoniakach, raku okrężnicy, płuca oraz raku piersi z przerzutami. U chorych na raka piersi stosuje się również winblastynę, zaleca się ją także u chorych na ziarnicę złośli-

wą, nowotwory układu chłonnego, nowotwory jądra, nabłonniaka kosmówkowego, nerwiaka zarodkowego współczulnego, mięsaka Kaposiego oraz ziarniniaka grzybiastego [1].

Farmakokinetyka winorelbiny

Na klirens winorelbiny w osoczu wpływają powierzchnia ciała oraz aktywność fosfatazy alkalicznej. Spośród 30 chorych na raka piersi w stadium rozsiewu u 17% wykazano występowanie międzyosobniczych różnic dotyczących klirensu winorelbiny [13].

Farmakogenetyka winorelbiny

W piśmiennictwie istnieją dane o kilku rodzajach polimorfizmów związanych z reakcją na zastosowanie alkaloidów barwinka różowego. Wyniki badania obejmującego 69 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc wskazują na związek polimorfizmu *ABCB1* 3435C>T z odpowiedzią na zastosowanie terapii winorelbina z cispłatyą [14]. Inne badania również dotyczące chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (59 chorych) pozwoliły zidentyfikować związany z odpowiedzią na leczenie winorelbina polimorfizm genu *CYP*, dotyczący *CYP2D6**4, *CYP3A1**3 i *CYP3A5**3 [15]. Odmienne wyniki uzyskano u 41 chorych na inne nowotwory lite. Nie zaobserwowano u nich związku pomiędzy polimorfizmem *ABCB1* i *CYP3A* a odpowiedzią na leczenie [16]. Natomiast u chorych na zaawansowanego raka piersi nie wykazano wpływu genotypu *CYP3A5* na tolerancję winorelbiny [17]. Ponieważ występują duże rozbieżności co do otrzymanych wyników, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań obejmujących większą grupę chorych.

Cytostatyki alkilujące

Cytostatyki alkilujące to leki nieswoiste fazowo, ale swoiste dla cyklu, które mogą wpływać na wszystkie fazy cyklu komórkowego. Mechanizm ich działania polega przede wszystkim na alkilacji kwasów nukleinowych, co prowadzi do rozluźnienia wiązań zasad purynowych z resztą cukrową i rozpadu łańcucha głównego DNA. Miejscem o największej wrażliwości na alkilację w podwójnej helisie jest atom azotu (N7) guaniny. Cytostatyki alkilujące działają na komórki szybko dzielące się, zarówno na komórki nowotworowe, jak i na tkanki prawidłowe, czyli tkanki układu krwiotwórczego szpiku (pancytopenia, skaza krwotoczna spowodowana małopłytkowością), układu chłonnego (osłabienie odporności), tkanki nabłonkowe (nadżerki, owrzodzenia przewodu pokarmowego, wypadanie włosów), w szczególności nabłonek przewodu pokarmowego oraz komórki rozrodcze (zaburzenia spermatogenezy i miesiączkowania) [1, 3].

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid należy do pochodnych iperytu azotowego stanowiących podgrupę cytostatyków alkilujących. Jest prolekiem, który ulega aktywacji w wątrobie pod wpływem enzymów cytochromu P450 do aktywnej postaci — 4-hydroksycyklofosfamidu. Podczas reakcji metabolicznych oprócz produktów aktywnych powstaje toksyczna akroleina, która uszkadza błonę śluzową pęcherza moczowego [5]. Lek ten wydalany jest głównie przez nerki. Cyklofosfamid powszechnie stosuje się w chemioterapii raka piersi, płuca, jajnika, gruczołu krokowego, układu moczowego oraz ziarnicy złośliwej, przewlekłej białaczki limfatycznej, nowotworów układu chłonnego i innych. Jego działanie toksyczne na czynność krwiotwórczą przejawia się głównie uszkodzeniem układu białokrwinkowego. Wpływa natomiast oszczędzająco na płytki krwi. Inne objawy uboczne dotyczą przewodu pokarmowego, należą do nich: nudności, wymioty, rzadziej owrzodzenia błony śluzowej. Najczęstszym objawem toksycznym po zastosowaniu cyklofosfamidu jest epilacja. Wydalane z moczem toksyczne metabolity tego leku mogą doprowadzić do rozwoju krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego [1, 3].

Farmakokinetyka cyklofosfamidu

Zgodnie z danymi z piśmiennictwa istnieje odwrotna zależność pomiędzy klirensem cyklofosfamidu a masą ciała [18]. Duże znaczenie w farmakokinetyce tego leku odgrywa także wiek chorych. U młodszych pacjentów stwierdza się krótszy okres półtrwania eliminacji cyklofosfamidu [19]. Wyżej wymienione czynniki mają również znaczenie rokownicze. U chorych na raka piersi, u których metabolizm leku jest wolny, mediana przeżycia jest krótsza [20].

Farmakogenetyka cyklofosfamidu

Cyklofosfamid wymaga metabolicznej aktywacji do 4-hydroksycyklofosfamidu przez układ enzymatyczny wątroby, tak zwany układ monoooksygenaz, którego głównym składnikiem są rodziny cytochromu P450. Wytwarzanie enzymów z rodziny P450 jest uwarunkowane przez geny *CYP*, w tym *CYP2B6*. Jeden z polimorfizmów *CYP2B6**1A/1A koreluje z rozwojem ciężkiej leukocytopenii [21]. Badania przeprowadzone u 85 chorych na raka piersi wykazały, że u pacjentek z genotypem *CYP3A4**1B lub *CYP3A5**1 występuje znacznie wyższy AUC, a metabolizm leku jest wolniejszy. Inny rodzaj polimorfizmu zaobserwowano u chorych na białaczkę lub raka piersi (103 osoby). Zwrócono uwagę na związek pomiędzy *CYP2B6**6 a wysokim klirensem i krótszym okresem półtrwania cyklofosfamidu. Wykazano również zależność pomiędzy zachorowaniem na białaczkę a obecnością mnogich, połączonych polimorfizmów *CYP2B6* (-2320C>T, -705T>C, 18492C>T). Jednocześnie w tym

samym badaniu nie potwierdzono wpływu polimorfizmu *CYP3A* na farmakokinetykę cyklofosfamidu [20]. Podobnie nie stwierdzono zależności farmakokinetyki tego leku od obecności polimorfizmu *CYP2B6* lub *CYP3A* u 124 chorych populacji kaukaskiej. Uzyskane wyniki można tłumaczyć zastosowaniem dużej dawki cyklofosfamidu oraz terapii wielolekowej, które to czynniki mogą maskować efekt polimorfizmu [21]. W innych badaniach również nie potwierdzono znaczenia polimorfizmu *CYP2B6* [20].

Transferaza S glutationowa pi 1 (*GSTP1*, *transferase S-glutathione class p gene*) jest ważnym enzymem sprzęgającym substancje hydrofobowe ze zredukowanym glutationem, przez co zwiększa rozpuszczalność tych substancji w wodzie i ułatwia ich wydalanie [22]. Wykazano, że obecność genotypu rs1695 (GG lub AG) znacząco koreluje z niepomyślnym rokowaniem u chorych na raka piersi leczonych cytostatykami alkilującymi [23]. Przedstawione wyniki badań mają kluczowe znaczenie dla farmakogenetyki i farmakokinetyki cyklofosfamidu, a tym samym dla ustalenia rokowania i przewidywania toksycznych działań niepożądanych. Wymagają one jednak dalszej weryfikacji.

Antymetabolyty

Antymetabolyty są strukturalnymi analogami naturalnych metabolitów lub koenzymów występujących w komórkach. Wbudowują się w miejsce właściwych metabolitów do cząsteczek aktywnych, zaburzając, a nawet hamując ich funkcję. Leki przeciwnowotworowe z grupy antymetabolitów wpływają głównie na biosyntezę kwasów nukleinowych i reakcje enzymatyczne [5]. Szybko rosnąca tkanka nowotworowa pochłania więcej antymetabolitu niż zdrowa tkanka i dlatego zostaje bardziej uszkodzona. Leki te działają toksycznie na szybko proliferujące prawidłowe tkanki. Są swoiste fazowo, działają na fazę S cyklu komórkowego [1, 3]. Antymetabolyty dzieli się na grupy w zależności od podobieństwa do naturalnych metabolitów: antagoniści kwasu foliowego, pirymidyn, puryn oraz nukleozydów. W leczeniu raka piersi stosuje się przede wszystkim następujące antymetabolyty: metotreksat, pemetreksed, raltitreksed (antagoniści kwasu foliowego), fluorouracyl (antagonista pirymidyn), kapecytabinę, UFT — uracyl + tegafur (doustne fluoropirymidyny), gemcytabinę (analog nukleozydów).

Powszechnie stosowanym lekiem z grupy antagonistów kwasu foliowego jest metotreksat. Jest on czynnie transportowany do wnętrza komórki, gdzie podlega biotransformacji do 7-hydroksymetotreksatu i silnie działających pochodnych poliglutationowych. Lek ten jest metabolizowany w niewielkim stopniu, znaczna jego część jest wydalana z moczem (ok. 90%). Oprócz

terapii raka piersi metotreksat stosuje się także w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej i szpikowej, nabłonniaka kosmówkowego, raka płuca, nowotworów litych głowy i szyi, nasieniaków, mięsaka kościopochodnego, w ciężkich postaciach łuszczyca oraz jako lek immunosupresyjny. Może być przyczyną uszkodzenia szpiku, błony śluzowej przewodu pokarmowego (stany zapalne, nudności, wymioty, biegunka), zapalenia błon śluzowych, wypadania włosów oraz niekiedy zapalenia lub marskości wątroby. Duże dawki leku mogą ponadto doprowadzić do uszkodzenia nerek, a podane dokanałowo — wywołać neurotoksycyzość [1].

Fluorouracyl należy do antagonistów puryn. Ulega wewnątrzkomórkowemu przekształceniu do biologicznie aktywnej postaci: fosfodeoksyrybonukleotydu (5-dUMP) oraz trifosforanu fluorouracydyny (FUTP). Fosfodeoksyrybonukleotyd blokuje syntezę tymidylanową, co powoduje zahamowanie biosyntezy DNA i śmierć komórki. Trifosforan fluorouracydyny zostaje wbudowany do kwasu rybonukleinowego. Zablokowanie fosfatazy uranylowej powoduje zaburzenie przekształcenia uracylu i wytworzenie RNA o nieprawidłowej budowie. Fluorouracyl stosuje się w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego, piersi, jajnika, macicy, gruczołu krokowego, pęcherza moczowego oraz nowotworów regionu głowy i szyi. Do działań niepożądanych fluorouracylu należą: uszkodzenie szpiku i błony śluzowej przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka). Zastosowanie tego leku w dużych dawkach może prowadzić do wystąpienia objawów ubocznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [1, 5].

Kolejny lek, który wykorzystuje się w leczeniu chorych na raka piersi, to kapecytabina — doustna postać fluoropirymidyny. Kapecytabina jest prolekiem wchłaniającym się w postaci niezmienionej z przewodu pokarmowego. Po wchłonięciu ulega przemianom metabolicznym początkowo w wątrobie (esteraza karboksylowa, deaminaza cytydyny), a następnie do fluorouracylu w komórkach nowotworowych (fosforylaza tymidylowa). Kapecytabina wiąże się z białkami w 60%, a wydalana jest głównie z moczem. Lek ten stosuje się w terapii raka piersi, nowotworów układu pokarmowego, regionu głowy i szyi, jajnika, gruczołu krokowego. Do działań niepożądanych kapecytabiny należą zmiany skórne, takie jak rumień i złuszczenie się naskórka w obszarze skóry dłoni i stóp, oraz zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Nieco rzadziej obserwuje się objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka lub zaparcia) oraz uszkodzenie szpiku kostnego (neutropenia, limfopenia, małopłytkowość, niedokrwistość) [1, 3].

Gemcytabina jest przedstawicielem analogów nukleozydów. Wykazuje działanie cytostatyczne po uprzedniej przemianie do aktywnych nukleotydu. Samo nasilenie działania leku wiąże się z zablokowaniem syntezy

i naprawy DNA na drodze zahamowania działania reduktazy nukleotydowej. Lek jest metabolizowany w wielu tkankach. Tylko w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza. Około 10% leku wydala się z moczem w postaci niezmienionej. Gemcytabinę najczęściej stosuje się w drobnokomórkowym i niedrobnokomórkowym raku płuca, w raku trzustki, piersi, jajnika, jelita grubego oraz nowotworach złośliwych głowy i szyi. Do działań niepożądanych gemcytabiny należą: supresja szpiku, uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, wątroby, nerek oraz objawy rzekomogrypowe. Rzadziej mogą wystąpić ostra niewydolność oddechowa oraz zespół hemolityczno-mocznicy [1].

Farmakokinetyka antymetabolitów

W farmakokinetyce gemcytabiny ważną rolę oprócz genotypu deaminazy odgrywają także cechy demograficzne pacjentów. U mężczyzn stwierdza się znacząco większą objętość dystrybucji leku niż u kobiet. Wiek chorych jest istotny zarówno w przypadku objętości dystrybucji, jak i klirensu leku [24].

Farmakogenetyka antymetabolitów

Najwięcej badań dotyczących farmakogenetyki 5-fluorouracylu przeprowadzono u chorych leczonych z powodu raka jelita grubego. Wykazano związek pomiędzy obecnością polimorfizmu *DPYD*, zwłaszcza *IVS14+1G>A*, a wystąpieniem reakcji toksycznych. Znany jest także wpływ polimorfizmu *TYMS TSER* na odpowiedź na leczenie [25]. Natomiast przeprowadzono niewiele badań dotyczących wpływu genów na metabolizm 5-fluorouracylu i metotreksatu w leczeniu chorych na raka piersi. Na podstawie wyników badań obejmujących 1067 chorych leczonych z powodu raka piersi wykazano zależność pomiędzy polimorfizmem *MTHFR677C>T* a ryzykiem zgonu oraz między obecnością tandemowych powtórzeń *TYMS* (polimorfizm *TYMS TSER*) a przeżyciem u chorych leczonych 5-fluorouracylem [26]. Wykazano, że u osób, u których występuje allel 677T, znacząco zwiększa się chemowrażliwość związana z terapią metotreksatem w porównaniu z chorymi leczonymi 5-fluorouracylem [27]. Obecność genotypu *MTHFR 677* (TT/CT) i genotypu 1298 (AA) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju wtórnej białaczki w wyniku stosowania 5-fluorouracylu u chorych na raka piersi [28]. W przeciwieństwie do wyżej opisanych wyników w badaniach przeprowadzonych u 93 pacjentek otrzymujących 5-fluorouracyl z metotreksatem nie wykazano znaczenia polimorfizmów *MTHFR* i *TYMS* w odpowiedzi na zastosowaną terapię [29]. Wydaje się, że polimorfizm genu *MTHFR* jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia ciężkiej toksyczności w odpowiedzi na zastosowanie schematu CMF. W badaniu obejmującym 170 pacjentek

leczonych tym schematem zaobserwowano wystąpienie ciężkiej reakcji toksycznej w stopniu 3. i 4. według klasyfikacji WHO już po pierwszym cyklu u chorych z genotypem *T/T MTHFR*. Pozwoliło to stwierdzić, że obecność wymienionego genotypu predysponuje do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych [30]. *MTHFR C677T* i *A1298C* prowadzą do wzrostu aktywności enzymatycznej i tym samym do zwiększenia chemowrażliwości komórek nowotworowych [31]. 5-fluorouracyl w swoim mechanizmie działania jest inhibitorem reakcji katalizowanej przez syntetazę tymidylanową (*TS*, *thymidylate synthase*). Obecność 28 bp-tandemowych powtórzeń w obszarze promotora *TS* wpływa na kliniczną odpowiedź na 5-fluorouracyl, zwłaszcza u chorych na raka jelita grubego [32]. Natomiast u chorych na raka piersi obecność 3×28 bp powtórzeń wpływa na skrócenie czasu przeżycia po zastosowaniu mitomycyny [33].

Kapecytabina jest prolekiem, w którego metabolizm zaangażowane są enzymy, takie jak esteraza karboksylowa, deaminaza cytydyny (*CDA*, *cytidine deaminase*) oraz fosforylaza tymidynowa. W piśmiennictwie opisano związek między polimorfizmem esterazy karboksylowej 2 (*CES2 -823C>G*) a wydłużeniem czasu do progresji w porównaniu z typem dzikim *CES2* [34]. Genotyp *CES2: -826C>G* koreluje z wzrostem odpowiedzi na leczenie kapecytabiną i wydłuża czas do progresji choroby u chorych na raka piersi lub jelita grubego. Ponadto, u chorych z genotypem 6046 *G>A* zaobserwowano częstsze występowanie zespołu ręka–stopa w stopniu 3. według klasyfikacji WHO oraz biegunki w stopniu 3. lub 4. [34].

Gemcytabina jest inaktywowana przez deaminazę cytydyny. W badaniach obejmujących 256 chorych na raka piersi z polimorfizmem *CES A70T* wykazano jego znaczący wpływ na farmakokinetykę gemcytabiny (obniżony klirens) oraz zmniejszenie stopnia i częstości występowania neutropenii u chorych otrzymujących gemcytabinę z cisplatyną, karboplatiną lub 5-fluorouracylem [24]. Podobne właściwości wynikały z występowania polimorfizmu *G208A* deaminazy cytydyny [35]. Istotne zmniejszenie częstości występowania neutropenii odnotowano również u 74 chorych z haplotypem z dwoma wariantami *RRM1* (*2455A>G* i *2464G>A*) [36]. Gen odpowiedzialny za naprawę uszkodzeń DNA — *TP53* — także wiąże się z odpowiedzią na chemioterapię gemcytabiną. Wykazano, że wariant *TP53 72P* jest związany ze wzrostem wrażliwości na neoadiuwantową chemioterapię oraz krótszym czasem przeżycia wolnym od progresji u chorych na raka piersi otrzymujących gemcytabinę [37].

Antracykliny

Antracykliny to grupa antybiotyków wytwarzanych przez różne szczepy *Streptomyces* lub otrzymanych

w wyniku syntezy chemicznej. Mechanizm ich działania jest wieloraki i polega na zahamowaniu syntezy kwasów nukleinowych, ograniczaniu aktywności topoizomerazy II oraz na zwiększeniu płynności i przepuszczalności błony komórkowej [3]. Antracykliny dzielą się na leki pierwszej (daunorubicyna, doksorubicyna) i drugiej generacji (aklarubicyna, epirubicyna, idarubicyna, mitoksantron, pirarubicyna, walrubicyna).

Doksorubicyna

Doksorubicyna jest lekiem o szerokim zastosowaniu. Wykorzystuje się ją zarówno w białaczkach, jak i nowotworach litych. Łączy się w znacznym stopniu z białkami osocza i ulega biotransformacji w wątrobie. Metabolity doksorubicyny są wydalane głównie z żółcią. Tylko nieznaczna ilość leku jest wydalana w postaci niezmiennionej z moczem. Działanie niepożądane leku wiąże się przede wszystkim z uszkodzeniem szpiku, nudnościami, wymiotami, biegunką, zapaleniem jamy ustnej, gorączką, utratą włosów oraz działaniem kardiotoksycznym pod postacią zaburzeń rytmu i przewodzenia [1].

Farmakokinetyka doksorubicyny

Istnieje międzyosobnicza zmienność w farmakokinetyce doksorubicyny. U pacjentów otrzymujących doksorubicynę z gemcytabiną klirens doksorubicyny wykazywał 27-procentowe zróżnicowanie [38]. Inne badania wskazują na zmienność wahającą się od 33% do 39% [39].

Farmakogenetyka doksorubicyny

Uważa się, że amplifikacja *HER2* jest czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie antracyklinami. Obecność nadekspresji *HER2* lub amplifikacji *HER2* u chorych na raka piersi wiąże się z gorszym rokowaniem. Stosowanie u tych chorych schematów zawierających antracykliny przynosi większe korzyści terapeutyczne w porównaniu ze schematami niezawierającymi tych leków. Dodatni wynik *HER2* wiąże się z lepszą odpowiedzią na terapię zawierającą wysokie dawki antracyklin w porównaniu ze standardowym dawkowaniem tego leku. Podobną zależność opisano pomiędzy nadekspresją *HER2* a leczeniem zawierającym taksoidy.

Ponadto podkreśla się znaczenie topoizomerazy *IIα* (*TOP2A*, *topoisomerase IIα*) nie tylko jako markera proliferacji, ale także możliwej oporności na leczenie inhibitorami topoizomerazy. Gen *TOP2A* jest zlokalizowany blisko *HER2* na chromosomie 17., ale znajdują się one w oddzielnych amplikonach, co potwierdza różna liczba kopii *TOP2A* i *HER2* w obrębie tego samego guza. W badaniach przeprowadzonych przez Tannera i wsp. wykazano, że koamplifikacja *TOP2A* występuje u 37% pacjentów z jednoczesną amplifikacją *HER2* [40]. Szacuje się, że odsetek *HER*-negatywnych pacjentów

z amplifikacją *TOP2A* wynosi 1,7–10,9% [41]. Delecja genu *TOP2A* prowadzi do obniżenia ekspresji *TOP2A* i w konsekwencji do oporności na inhibitory topoizomerazy. Chorzy z amplifikacją genu i nadekspresją *TOP2A* prawdopodobnie mogą stanowić grupę, która uzyska największe korzyści z leczenia antracyklinami [42]. U chorych na raka piersi stosujących adiuwantową chemioterapię zawierającą antracykliny obecność koamplifikacji *TOP2A* i *HER2* wiązała się z wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji [43]. We wstępnych badaniach wykazano, że obecność delecji genu *TOP2A* może być związana z opornością na antracykliny, natomiast nadekspresja *TOP2A* — ze wzrostem wrażliwości na te leki [44]. Wskazuje to na potencjalną rolę *TOP2A* jako markera chemiowrażliwości na leczenie zawierające antracykliny. U chorych z dużym stężeniem *TOP2A* po zastosowaniu neoadiuwantowej chemioterapii obserwowano lepszą odpowiedź na leczenie ocenioną za pomocą badania mikroskopowego [42].

Reduktazy karbonylowe (*CBR*, *carbonyl reductase*) 1 (*CBR1*) i 3 (*CBR3*) odpowiadają za pierwszą fazę metabolizmu doksorubicyny prowadzącą do powstania mniej aktywnego metabolitu — doksorubicynolu — powodującego kardiotoksyczność terapii doksorubicyną. Polimorfizm *CBR1* i *CBR3* analizowano u 101 pacjentek z rakiem piersi. *CRB11G>A* wiązał się ze zmianą farmakokinetyki doksorubicyny oraz zwiększeniem redukcji guza [45]. Nie zaobserwowano natomiast takiej zależności wynikającej z obecności polimorfizmu *CRB1*.

Wpływ na farmakokinetykę doksorubicyny wykazuje także polimorfizm genów kodujących białka transportujące z nadrodziny *ABC* (*ATP-binding cassette*), zwłaszcza *ABCB1* i *ABCG2*. Niewiele wiadomo na temat znaczenia zróżnicowania genetycznego genów oporności wielolekowej (*MDR1*, *multi-drug resistance genes*) w chemioterapii raka piersi. Obecność pojedynczego polimorfizmu *ABCG2 421C>A* nie wykazuje wpływu na transport doksorubicyny, ale już obecność kombinacji trzech polimorfizmów *ABCB1 (1236C>T, 2677G>A i 3435C>T)* w znacznym stopniu oddziałuje na klirens leku [46]. Również SNP związany z tranzycją C na T w nukleotydzie 3435 w eksonie 26 odpowiada za znaczne korzyści z neoadiuwantowej chemioterapii. U pacjentów leczonych doksorubicyną genotyp 3435TT wiąże się z regresją całkowitą w odpowiedzi na chemioterapię [47]. Kolejna nadrodzina transporterów to białka nośników substancji rozpuszczonych (*SLC*, *solute carrier transporters*). W badaniach przeprowadzonych u 62 pacjentów leczonych z powodu raka piersi zwrócono uwagę na związek polimorfizmu 146A>G ze znaczącym wzrostem stężenia i ekspozycji na doksorubicynę i doksorubicynol [46]. Dotychczas nie poznano klinicznego wpływu na odpowiedź na ten lek i jego toksyczność.

Większość wymienionych powyżej badań przeprowadzono wśród populacji azjatyckiej. Rola polimorfizmów

w innych populacjach pozostaje niejasna. Wiadomo, że istnieją znaczące różnice pod względem frekwencji alleli pomiędzy poszczególnymi populacjami, np. wariant polimorfizmu SLC22A16 146A>G występuje częściej w populacji Azjatów (13–18%, podczas gdy odsetek ten w populacji kaukaskiej wynosi 9%) [48]. Dlatego ważne jest, aby przeprowadzono badania w różnych populacjach.

Wyniki badań nad genami MDR1 kodującymi glikoproteiny P wskazują na związek pomiędzy polimorfizmem MDR1 C3435T a ryzykiem wystąpienia raka piersi. Badano genotypy CC, CT i TT. Obecność alleli TT wiązała się z większym prawdopodobieństwem rozwoju raka w porównaniu z allelami CC lub CT [49]. Dane te wymagają weryfikacji w dalszych badaniach.

Epirubicyna

Epirubicyna reprezentuje antracykliny drugiej generacji. Słabo wchłania się z przewodu pokarmowego. Wydalana jest w postaci niezmienionej oraz w postaci epirubicynolu z żółcią i w mniejszej ilości z moczem. Epirubicynę stosuje się w leczeniu nowotworów układu chłonnego, raka piersi, jajnika, pęcherza moczowego, wątroby, przełyku, żołądka, trzustki, płuca oraz mięsaka tkanek miękkich. Działania niepożądane po zastosowaniu tego leku są podobne do zaobserwowanych podczas podawania doksorubicyny, jednak epirubicyna wykazuje mniejszą kardiotoxyczność [1].

Farmakokinetyka epirubicyny

Klirens epirubicyny wykazuje międzyosobnicze zróżnicowanie w 14,1%. Nie opisano wpływu powierzchni ciała oraz czynników demograficznych na klirens tego leku. Zaobserwowano natomiast pewne znaczenie stężenia białych krwinek (WBC, *white blood cells*) na wartość klirensu [50].

Farmakogenetyka epirubicyny

Przeprowadzono kilka badań dotyczących wpływu polimorfizmów na działanie epirubicyny. Allel *NQO1**2 uznano za marker predykcyjny i prognostyczny odpowiedzi na leczenie epirubicyną w badaniach *in vitro* przeprowadzonych na komórkach raka piersi. Zaobserwowano, że genotyp homozygoty *NQO1**2 wykazał słaby związek pomiędzy leczeniem a przeżyciem i odpowiedzią na zastosowanie epirubicyny. Obecność polimorfizmu *NQO1* 556C>T jest również czynnikiem predykcyjnym przeżycia u chorych na raka piersi leczonych epirubicyną [51].

Związki platyny

Związki platyny należą do grupy leków alkilujących. Ich przedstawicielami są cisplatyna, karboplatyna oraz oksaliplatyna [1].

Cisplatyna

Cisplatyna (cis-diaminodichloroplatyna) jest nieorganicznym kompleksem zawierającym platynę. Biologiczny okres półtrwania związku jest dwufazowy. Ponad 90% leku wiąże się z białkami krwi. Dystrybucja cisplatyny obejmuje wątrobę i nerki. Lek ten stosuje się w terapii nowotworów jądra, pęcherza moczowego, jajnika, guza Wilmsa, mięsaka kościopochodnego oraz nowotworów regionu głowy i szyi. Cisplatyna jest nefro- i ototoksyczna, w mniejszym stopniu uszkadza szpik. Zarówno działanie nefro-, jak i ototoksyczne leku zależy od dawki. Innym poważnym działaniem toksycznym cisplatyny są wymioty [1].

Karboplatyna

Karboplatyna jest pochodną cisplatyny o podobnych właściwościach farmakologicznych i zastosowaniu. Wykazuje znacznie mniejszą nefro- i ototoksyczność oraz emetogenność niż cisplatyna. W większym stopniu uszkadza szpik. Działanie mielosupresyjne karboplatyny zależy od dawki [1, 3].

Oksaliplatyna

Obecność w cząsteczce leku grupy diaminocykloheksanu powoduje większą cytotoxyczność oraz brak reakcji krzyżowej w odniesieniu do cisplatyny [3]. Oksaliplatyna jest znacznie mniej emetogenna, neurotoksyczna oraz mielotoksyczna. Oprócz typowych dla pochodnych platyny działań niepożądanych wykazuje zależną od dawki neurotoksyczność objawiającą się jako zaburzenia czucia w obrębie dłoni, stóp i ust nasilające się podczas ekspozycji na zimno. Objawy te są odwracalne i ustępują w ciągu tygodnia od zaprzestania stosowania leku [1].

Farmakokinetyka związków platyny

Klirens związków platyny zależy od funkcji nerek, a ekspozycja na stężenie platyny w osoczu wzrasta wraz z kolejnymi cyklami zawierającymi te leki [20].

Farmakogenetyka związków platyny

U chorych na raka piersi dokładnie nie zbadano farmakogenetyki związków platyny. W badaniach przeprowadzonych u 85 pacjentek leczonych według schematu cyklofosfamid, cisplatyna oraz karmustyna wykazano istnienie zależności między dłuższą medianą przeżycia a delecją genu *GSTM1*, jednak nie do końca wiadomo, czy jest to efekt działania karmustyny, czy cisplatyny, czy obu leków jednocześnie. W tym samym badaniu u pacjentek z polimorfizmem metalotioneiny

(*METIF G-7T*) stwierdzano obniżoną koncentrację leku po 72 godzinach od jego podania [20].

Większość badań przeprowadzono u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc. U 62 osób leczonych docetaksem i cisplatyną wykryto polimorfizm *N118N* w genach *ERCC1* (odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA na zasadzie wycinania nieprawidłowych miejsc), który wiązał się z medianą przeżycia oraz czasem do progresji [52]. Podobne wyniki uzyskano u 109 pacjentów leczonych schematami zawierającymi cisplatynę, u których obecność polimorfizmu *ERCC1 N118N* wyraźnie wiązała się z całkowitym przeżyciem. Natomiast takiego związku nie zaobserwowano u chorych otrzymujących gemcytabinę z cisplatyną [53]. Wiele badań dotyczących polimorfizmów *ERCC1*, *ERCC2*, *GSTP1*, *XRCC1*, *MPO*, *ABCC2* lub *ABCG2* przeprowadzono u chorych na raka jajnika leczonych schematami zawierającymi związku platyny [9].

Łączenie leków w chemioterapii

Chemioterapię najczęściej podaje się w schematach wielolekowych (tab. 1) [54]. Mimo że badania przeprowadza się u pacjentów otrzymujących jednocześnie kilka leków, to molekularne markery predykcyjne odnoszą się zazwyczaj do jednego leku użytego w schemacie. Niektóre drogi transportu i szlaki metaboliczne są wspólne dla kilku związków i wówczas markery farmakokinetyczne i farmakogenetyczne mogą być wspólne dla więcej niż jednego leku. Przykładem mogą być enzymy związane z metabolizowaniem leków, takie jak cytochrom P450 i nadrodzina białek transportowych ABCB1, wpływająca na farmakokinetykę wielu leków [55].

U chorych na raka piersi leczonych 5-fluorouracylem i metotreksatem analizowano polimorfizmy *TYMS* i *MTHFR*. Są to kluczowe geny dla metabolizmu obu leków. Nie zaobserwowano związku polimorfizmów z przeżyciem wolnym od choroby [29].

Celem działania chemioterapeutyków często bywa uszkodzenie DNA. Polimorfizm dotyczy genów kodujących enzymy naprawiające DNA oraz regulatorów cyklu komórkowego. U wszystkich chorych na raka piersi (180 pacjentek) otrzymujących antracykliny i schemat CMF zaobserwowano związek obecności polimorfizmów *XRCC1 R399Q* z czasem wolnym od progresji choroby bez względu na to, czy poddano je wcześniejszej radioterapii [56].

Trastuzumab

Trastuzumab stosuje się w leczeniu chorych ze stwierdzoną nadekspresją receptora HER2. Wykorzystuje się go w leczeniu I linii w połączeniu z paklitakselem lub

Tabela 1. Przykładowe schematy chemioterapii stosowane u chorych na raka piersi

Table 1. Examples of chemotherapy shemes for breast cancer patients

CMF	Cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl
FAC	Cyklofosfamid, doksorubicyna, 5-fluorouracyl
AC	Doksorubicyna, cyklofosfamid
EC	Epirubicyna, cyklofosfamid
TAC	Docetaksel, doksorubicyna, cyklofosfamid
ACT	Doksorubicyna, cyklofosfamid, paklitaksel
ACMF	Doksorubicyna, po CMF
FEC-D	Cyklofosfamid, epirubicyna, 5-fluorouracyl z/bez docetakselu
TC	Docetaksel, cyklofosfamid
GT	Gemcytabina, paklitaksel

Inne leki stosowane w chemioterapii

Karboplatyna
Cisplatyna
Winorelbina
Kapecytabina

w leczeniu II rzutu w monoterapii. W około 20% przypadków raka piersi stwierdza się nadekspresję receptora HER2, chociaż tylko w 25–30% spośród nich uzyskuje się odpowiedź na terapię trastuzumabem. Dlatego tak ważne jest znalezienie markerów, które pomogą wytypować chore, u których szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie jest największa. Fragment receptora Fc gamma umożliwia komórkom układu odpornościowego, takim jak makrofagi, komórki NK i neutrofile, wiązanie się z częścią Fc przeciwciała IgG, która przyłącza obce antygeny. Powstanie takiego połączenia pobudza komórki efektorowe do usunięcia antygeny w mechanizmie cytotoksyczności zależnej od przeciwciała (ADCC, *antibody-dependent cellular cyto-toxicity*). Podtypy receptorów wykazują różną ekspresję na poszczególnych komórkach efektorowych: na makrofagach jest to podtyp FCGR2A (CD32) i FCGR3A (CD16), podczas gdy w komórkach NK tylko CD16 [57]. Polimorfizm SNP receptora FCGR3A wiąże się z substytucją w pozycji 158 (rs396991) fenyloalaniny (F) na walinę (V). Białko 158-V wpływa na silniejsze wiązanie IgG1 i zwiększa odpowiedź w postaci ADCC w porównaniu z podtypem dzikim białka F-158 [58]. Powszechnie występującym SNP genu kodującego FCGR2A (*FCGR2A*) jest zmiana histydy (H) na argininę (R) w pozycji 131 (rs1801274). Wyniki przeprowadzonych badań *in vitro* wskazują, że dziki typ białka H-131 wiąże się z ludzkim IgG2 bardziej wydajnie niż białko R-131 [59].

Badania *in vitro* oraz badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że skuteczność trastuzumabu za-

leży od ADCC, która jest modulowana przez FCGR3A. Leczenie trastuzumabem powoduje migrację komórek NK do guza [60]. U pacjentów z FCGR3A V/V stwierdza się większą skuteczność aktywacji komórek efektorowych niż u chorych z V/F lub F/F [61].

Wykazano zależność pomiędzy obecnością genotypu FCGR3A F158V a klinicznym efektem zastosowania trastuzumabu. U chorych leczonych trastuzumabem oraz paklitakselem z genotypem V/V uzyskano większy odsetek odpowiedzi na leczenie i odnotowano dłuższy czas wolny od progresji niż u chorych z genotypem V/F i F/F. Zaobserwowano również *in vitro* korelację między aktywacją ADCC a odpowiedzią na leczenie trastuzumabem [62]. Autorzy przedstawionych powyżej badań wysuwają tezę o potencjalnej zależności pomiędzy FCGR3A SNP a skutecznością stosowania monoklonalnych przeciwciał (rituksymab). W odniesieniu do trastuzumabu i leczenia chorych na raka piersi konieczne jest prowadzenie dalszych badań dotyczących farmakogenetyki FCGR3A.

Tamoksyfen

Metabolizm tamoksyfenu jest złożony. Lek podlega reakcji enzymatycznej I i II fazy. Przechodzi oksydację do N-desmetyltamoksyfenu i 4-hydroksytamoksyfenu katalizowaną kolejno przez CYP3A4/5 i CYP2D6. Oba pierwotne metabolity są następnie przekształcane do endoksyfenu. Reakcja wytworzenia endoksyfenu z N-desmetyltamoksyfenu jest katalizowana przez CYP2D6, natomiast z 4-hydroksytamoksyfenu przez CYP3A4/5. Antyestrogenowa aktywność endoksyfenu i 4-hydroksytamoksyfenu jest porównywalna i znacznie większa niż tamoksyfenu. Endoksyfen ma 5–10-krotnie większe stężenie w osoczu w porównaniu z 4-hydroksytamoksyfenem, co sugeruje, że jest on odpowiedzialny za aktywność tamoksyfenu [63].

Gen *CYP2D6* (CYP2D6) jest zlokalizowany na chromosomie 22. i wykazuje wiele polimorfizmów, które wpływają na aktywność kodowanych enzymów. W populacji ludzkiej wyróżnia się fenotypowo różne grupy: osoby słabo utleniające tzw. słabi metabolizerzy (PM, *poor metabolisers*) np. CYP2D6*4, u których występuje niedostateczna aktywność enzymu; osoby szybko utleniające leki tzw. ekstensywni metabolizerzy (EM, *extensive metabolisers*) — osoby z jednym lub dwoma allelami typu dzikiego szybko metabolizujące substraty enzymu CYP2D6. Trzecia grupa to osoby o pośrednim metabolizmie (IM, *intermediate metabolisers*), u których aktywność enzymatyczna jest zredukowana, oraz tzw. ultraszybci metabolizerzy (UM, *ultrafast metabolisers*), u których występuje duplikacja lub multiplikacja genów [2, 57].

U chorych, które były słabymi metabolizerami dla CYP2D6 (genotyp PM/PM), wykazano niższe stężenie

endoksyfenu w osoczu niż u pacjentek z prawidłowym metabolizmem CYP2D6. Potwierdziło to rolę CYP2D6 w powstawaniu endoksyfenu [63].

W badaniu przeprowadzonym przez *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG) analizowano wpływ genotypu CYP2D6 na wynik leczenia adiuwantowego tamoksyfenem. Badaniem objęto chore na raka piersi, po menopauzie, z dodatnimi receptorami ER. U pacjentek z genotypem PM/PM wykazano krótszy czas wolny od nawrotu [64]. Kolejne retrospektywne badanie również dotyczyło chorych z pierwotnym, inwazyjnym rakiem piersi otrzymujących adiuwantową monoterapię tamoksyfenem. Analizowano wielkość guza i status węzłów chłonnych. U pacjentek z obniżoną aktywnością CYP2D6 (PM/PM; IM/IM; IM/PM; EM/PM) stwierdzono krótszy czas do nawrotu oraz czas wolny od choroby w porównaniu z chorymi prawidłowo metabolizującymi (IM/EM; EM/EM). Zależności takiej nie odnotowano w stosunku do całkowitego czasu przeżycia [65]. W innej grupie chorych z genotypem PM/PM zaobserwowano wyższy odsetek zgonów z powodu raka piersi w porównaniu z pacjentkami z genotypem EM/EM [66].

Wyżej wymienione badania potwierdzają rolę, jaką odgrywa CYP2D6 w aktywacji tamoksyfenu. Chore z obniżonym metabolizmem CYP2D6 z powodu genetycznych i/lub środowiskowych czynników odnoszą mniejszą korzyść z zastosowanego leczenia w porównaniu z pacjentkami, u których metabolizm ten jest prawidłowy. Istnieją także przeciwstawne wyniki badań, które sugerują, że CYP2D6 nie odgrywa roli w aktywacji tamoksyfenu. Ryzyko nawrotu dla EM/EM pacjentów z ER(+) było takie same pomiędzy pacjentkami, które otrzymywały tamoksyfen, i chorymi nie stosującymi takiego leczenia. Ponadto u chorych z genotypem EM/PM lub PM/PM czas wolny od nawrotu był taki sam jak u chorych z genotypem EM/EM [67]. Natomiast u chorych z genotypem PM/PM rokowanie było znacznie lepsze niż u chorych z genotypem EM/PM i EM/EM. Wymienione wyniki badań sugerują brak wpływu aktywności CYP2D6 na bioaktywację tamoksyfenu i jego skuteczność. Niektóre badania wskazują na większą skuteczność inhibitorów aromatazy niż tamoksyfenu u chorych po menopauzie [68]. U chorych z genotypem PM/PM prawdopodobnie uzyskuje się lepszą odpowiedź na leczenie inhibitorami aromatazy niż tamoksyfenem. Brakuje jednak wystarczających dowodów, aby w standardowej praktyce klinicznej zastosować leczenie oparte na genotypie.

Podsumowanie

Przegląd badań dotyczących farmakogenetyki leków stosowanych w chemioterapii raka piersi wskazuje na to, że dotychczas żadne z omawianych badań nie umożliwiło zidentyfikowania polimorfizmów jednoznacznie

przydatnych w praktyce klinicznej. Wydaje się jednak, że celowa jest kontynuacja badań obejmujących większe grupy chorych, również z uwzględnieniem różnorodności etnicznej. Trwają nowe badania nad polimorfizmami związanymi z kodowaniem białek biorących udział w transporcie leków oraz enzymów związanych z poszczególnymi etapami metabolizmu leków. Z wynikami tych badań wiąże się obecnie duże nadzieje na zwiększenie indywidualizacji terapii.

Należy podkreślić, że w predykcji tolerancji i skuteczności leczenia stosuje się także oznaczenia ekspresji lub mutacji genów. Tematyki tej nie omówiono w niniejszej pracy, mogłaby ona stanowić przedmiot odrębnego opracowania.

Piśmiennictwo

- Orzechowska-Juzwenko K. Leki stosowane w leczeniu nowotworów. Janiec W. (red.). Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2009; 2: 989–1022.
- Niewiński P., Orzechowska-Juzwenko K., Milejski P. Farmakogenetyka. Orzechowska-Juzwenko K. (red.). Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006; 145–161.
- Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P., Schafer-Korting M. Chemioterapia nowotworów złośliwych. W: Buczek W. (red.). Kompendium farmakologii i toksykologii Mutschlera. 2007; 413–428.
- Matti S.A., Von Minckwitz G. Molecular basis for the development of novel taxanes in the treatment of metastatic breast cancer. *EJC* 2008; 10: 3–11.
- Gorczyca M. Biotransformacja leków. W: Zejc A., Gorczyca M. (red.). Chemia leków. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2008; 1: 756–773.
- Bruno R., Olivares R., Berille J. i wsp. Alpha-1-acid glycoprotein as an independent predictor for treatment effects and a prognostic factors of survival in patients with non-small cell lung cancer treated with docetaxel. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9: 1077–1082.
- Hansen J.E., Larsen V.A., Bog-Hansen T.C. The microheterogeneity of alpha 1 acid glycoprotein in inflammatory lung disease, cancer of the lung and normal health. *Clin. Chim. Acta.* 1984; 138: 41–47.
- Nakamura T., Board P.G., Matsushita K., Tanaka H., Matsuyama T., Matsuda T. Alpha-1-acid glycoprotein expression in human leucocytes: possible correlation between alpha-1-acid glycoprotein and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Inflammation* 1993; 17: 33–45.
- Marsh J., Paul J., King C.R., Gifford G., McLeod H.L., Brown R.J. Pharmacogenetic assesment of toxicity and outcome after platinum plus taxane chemotherapy in ovarian cancer: the Scottish Randomised Trial in Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4528–4535.
- Wiechec E., Hansen L.L. The effect of genetic variability on drug response in conventional breast cancer treatment. *Eu. J. Pharmacol.* 2009; 625: 122–130.
- Gehrmann M., Schmidt M., Brase J.C., Roos P., Hengstler J.G. Prediction of paclitaxel resistance in breast cancer: is CYP1B1*3 a new factor of influence? *Pharmacogenomics* 2008; 9: 969–974.
- Flanagan M.B., Dabbs D.J., Brufsky A.M., Beriwal S., Bhargava R. Histopathologic variables predict Oncotype DX recurrence score. *Mod. Pathol.* 2008; 21: 1255–1261.
- Deporte-Fety R., Simon N., Fumoleau P. i wsp. Population pharmacokinetics of short intravenous vinorelbine infusion in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2004; 53: 233–238.
- Pan J.H., Han J.X., Wu J.M., Sheng L.J., Huang H.N. MDR1 single nucleotide polymorphism predict response to vinorelbine based chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Respiration* 2008; 75: 380–385.
- Pan J.H., Han J.X., Wu J.M., Sheng L.J., Huang H.N. CYP450 polymorphism predict clinic outcomes to vinorelbine-based chemotherapy in patients in patients with non small cell lung cancer. *Acta Oncol.* 2007; 46: 361–366.
- Wong M., Balleine R.L., Blair E.Y. i wsp. Predicts of vinorelbine pharmacokinetics and farmakodynamics in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2448–2455.
- Schott A.F., Rae J.M., Griffith K.A., Hayes D.F., Sterns V., Baker L.H. Combination vinorelbine and capecitabine for metastatic breast cancer using a non-body surface area dosing scheme. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2006; 58: 129–135.
- Powis G., Reece P., Ahmann D.L., Ingle J.N. Effect of body weight on the pharmacokinetics of cyclophosphamide in breast cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1987; 20: 219–222.
- Gheuens E., Slee P.E., Bruijn E.A. Bioavailability of cyclophosphamide in the CMF regimen. *Oncologie* 1990; 13: 203–206.
- Petros W.P., Hopkins P.J., Spruill S. i wsp. Associations between drug metabolism genotype, chemotherapy pharmacokinetics, and overall survival in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6117–8125.
- Nakajima M., Komagata S., Fujiki Y. i wsp. Genetic polymorphism of CYP2B6 affect the pharmacokinetics/pharmacodynamics of cyclophosphamide in Japanese cancer patients. *Pharmacogenet. Genom.* 2007; 17: 431–445.
- Coles B.F., Kadlubar F.F. Detoxification of electrophilic compounds by glutathione S transferase catalysis: determinants of individual response to chemical carcinogens and chemotherapeutic drugs? *BioFactors* 2003; 17: 115–130.
- Bewick M.A., Conlon M.S., Lafrenie R.M. Polymorphism in manganese superoxide dismutase, myeloperoxidase and glutathione-S-transferase and survival after treatment for metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 111: 93–101.
- Sugiyama E., Kaniwa N., Kim S.R. i wsp. Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients: the impact of a cytidine deaminase polymorphism. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 32–42.
- Marsh S. Pharmacogenetics of colorectal cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005; 6 2607–2616.
- Strubsole M.J., Shu X.O., Ruan Z.X. i wsp. MTHFR genotypes and breast cancer survival after surgery and chemotherapy: a report from the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005; 91: 73–79.
- Sohn K.J., Croxford R., Yates Z., Lucock M., Kim Y.I. Effect of the mrthylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on chemosensitivity of colon and breast cells to 5 fluorouracil and methotrexate. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 134–144.
- Guillem V.M., Collado M., Terol M.J. i wsp. Role of MTHFR (677, 1298) haplotype in the risk of developing secondary leukemia after treatment of breast cancer and hematological malignancies. *Leukemia* 2007; 21: 1413–1422.
- Pare L., Atlas A., Ramon y Cajal E. i wsp. Influence of thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gen polymorphisms on the disease free survival of breast cancer patients receiving adjuvant 5-fluorouracil/methotrexate based therapy. *Anticancer Drugs* 2007; 18: 821–825.
- Toffoli G., Veronesi A., Boiocchi M., Crivellari D. MTHFR gene polymorphism and severe toxicity during adjuvant treatment of early breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF). *Ann. Oncol.* 2000; 11: 373–375.
- Damali M.N., Boersma B., Howe T.M. i wsp. Association of MTHFR gene polymorphism with breast cancer survival. *BMC Cancer* 2006; 6: 257.
- Vilafraña E., Okruzhnov Y., Dominguez M.A. i wsp. Polymorphism of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promotor may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1779–1786.
- Nordgard S.H., Aneas G.I., Hihn B. i wsp. Pathway based analysis of SNP with relevance to 5-FU: relation to intratumoral mRNA expression and survival. *Int. J. Cancer.* 2008; 123: 577–585.
- Ribelles N., Lopez-Siles J., Sanchez A. i wsp. A carboxylesterase 2 gene polymorphism as predictor of capecitabine on response and time to progression. *Curr. Drug Metab.* 2008; 9: 336–343.
- Sugiyama E., Kaniwa N., Kim S.R. i wsp. Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients: the impact of a cytidine deaminase polymorphism. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 32–42.
- Rha S.Y., Jeung H.C., Choi Y.H. i wsp. An association between RRM1 haplotype and gemcitabine-induced neutropenia in breast cancer patients *Oncologist* 2007; 12: 622–630.
- Toyama T., Zhang Z., Nishio M. i wsp. Association of TP53 codon 72 polymorphism and the outcome of adjuvant therapy in breast

- cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2007; 9: R34.
38. Perez-Manga G., Liuch A., Alba E. i wsp. Gemcytabine in combination with doxorubicin in advanced breast cancer: final results of a phase II pharmacokinetic trial. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2545–2552.
 39. Rushing D.A., Piscitelli S.C., Rodvold K.A., Tewksbury D.A. The disposition of doxorubicin of repeated dosing. *J. Clin. Pharmacol.* 1993; 33: 698–702.
 40. Tanner M., Isola J., Wiklund T i wsp. Topoisomerase IIa gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER2/neu amplified breast cancer. Results from the randomized trial SGB 9401. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2428–2438.
 41. Knoop A.S., Knudsen H., Balslev E. i wsp. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, spirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group 2005; 23: 7483–7490.
 42. Buzdar A.U. Topoisomerase II gene amplification and response to anthracycline-containing adjuvant chemotherapy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2409–2410.
 43. Barrett-Lee P.J. Growth factor signalling in clinical breast cancer and its impact on response to conventional therapies: A review of chemotherapy. *Endocr. Relat. Cancer* 2005; 12: S125–S133.
 44. Jurvinen T.A., Tanner M., Rantanen V. i wsp. Amplification and deletion of topoisomerase II alpha associate with ErbB-2 amplification and affect sensitivity to topoisomerase II inhibitor doxorubicin in breast cancer. *Am. J. Pathol.* 2000; 156: 839–847.
 45. Fan L., Goh B.C., Wong C.I. i wsp. Genotype of human carbonyl reductase CBR3 correlates with doxorubicin disposition and toxicity. *Pharmacogenet Genomics.* 2008; 18: 623–631.
 46. Lal S., Wong Z.W., Sandanaraj E. i wsp. Influence of ABCB1 and ABCG2 polymorphisms on doxorubicin disposition in Asian breast cancer patients. *Cancer Sci.* 2008; 99: 816–823.
 47. Kafka A., Sauer G., Jaeger C. i wsp. Polymorphism C3435T of the MDR1 gene predicts response to preoperative chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Int. J. Oncol.* 2003; 22: 1117–1121.
 48. Lal S., Wong Z.W., Jada S.R. i wsp. Novel SLC22A16 polymorphisms and influence on doxorubicin pharmacokinetics in Asian breast cancer patients. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 567–575.
 49. Turgut S., Yaren A., Kursunluoglu R., Turgut G. MDR1 C3435T polymorphism in patients with breast cancer. *Arch. Med. Res.* 2007; 38: 539–544.
 50. Hunz M., Jetter A., Warm M. i wsp. Plasma and tissue pharmacokinetics of epirubicin and paclitaxel in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced primary breast cancer. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007; 81: 659–668.
 51. Fagerholm R., Hofstetter B., Tommiska J. i wsp. NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 NQO1*2 genotype (P187S) is a strong prognostic and predictive factor in breast cancer. *Nat. Genet.* 2008; 40: 844–853.
 52. Ryu J.S., Hong Y.C., Han H.S. i wsp. Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and survival in non-small cell lung cancer patients treated with cisplatin combination chemotherapy. *Lung Cancer* 2004; 44: 311–316.
 53. Tibaldi C., Giovannetti E., Vasile E. i wsp. Correlation of CDA, ERCC1 and XPD polymorphisms with response and survival in gemcytabine/cisplatin treated advanced non small cell lung cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 1797–1803.
 54. Krzakowski M., Jassem J. *Przedoperacyjne i pooperacyjne leczenie systemowe. W: Rak piersi. Via Medica, Gdańsk* 2009; 11: 143–158.
 55. Marsh S., Liu G. Pharmacokinetics and pharmacogenomics in breast cancer chemotherapy. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2009; 61: 381–387.
 56. Jaremkó M., Justenhoven C., Schroth W. i wsp. Polymorphism of the DNA repair enzyme XRCC1 is associated with treatment prediction in anthracycline and cyclophosphamid/methotrexate/5-fluorouracil based chemotherapy of patients with primary invasive breast cancer. *Pharmacogenet Genomics.* 2007; 17: 529–539.
 57. Hertz D.L., McLeod H.L., Hoskins J.M. Pharmacogenetics of breast cancer therapies. *The Breast* 2009; 53: 559–563.
 58. Shields R.L., Namenuk A.K., Hong K. High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for Fcγ1 R1 Fcγ1 R2 and Fcγ1 R3 and desing of IgG1 variants with improved binding to the Fcγ1 R. *J. Biol. Chem.* 2001; 9: 6591–6604.
 59. Warmerdam P.A., van de Winkel J.G., Vluga A. A single amino acid in the second Ig-like domain of the human Fcγ2 receptor II is critical for human IgG2 binding. *J. Immunol.* 1991; 4: 1338–1343.
 60. Gennari R., Menard S., Fagnoni F. Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2. *Clin. Cancer Res.* 2004; 17: 5650–5655.
 61. Varchetta S., Gibelli N., Oliviero B. Elements related to heterogeneity of antibody dependent cell cytotoxicity in patients under trastuzumab therapy for primary operable breast cancer overexpressing HER2. *Cancer Res.* 2007; 24: 11881–11899.
 62. Musolino A., Naldi N., Bortesi B. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab based therapy in patients with HER2/neu positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 11: 1789–1796.
 63. Stearns V., Johnson M.D., Rae J.M. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 23: 1758–1764.
 64. Goetz M.P., Rae J.M., Suman V.J. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J. Clin. Oncol.* 2005; 36: 9312–9318.
 65. Schroth W., Antoniadou L., Fritz P. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J. Clin. Oncol.* 2007; 33: 5187–5193.
 66. Bijl M.J., van Schaik R.H., Lammers L.A. i wsp. The CYP2D6*4 polymorphisms affects breast cancer survival in tamoxifen users. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 118: 125–130.
 67. Wegman P., Vainikka L., Stal O. Genotype of metabolic enzymes and the benefit of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2005; 3: R284–R290.
 68. Thuerlimann B., Koberle D., Senn H.J. Guidelines for the adjuvant treatment of postmenopausal women with endocrine responsive breast cancer past, present and future recommendation. *Eur. J. Cancer* 2007; 1: 46–52.