

Het polymorfisme GSTP1 Ile105Val is geassocieerd met progressievrije overleving van patiënten met gemetastaseerde dikkedarmkanker, behandeld met of zonder irinotecan

D.M. Kweekel ^{a*}, M. Koopman ^b, N.F. Antonini ^c, T. van der Straaten ^a, J.W.R. Nortier ^d, H. Gelderblom ^d, C.J.A. Punt ^b en H.-J. Guchelaar ^a

^a Klinische Farmacie en Toxicologie, Leids Universitair Medisch Centrum.

^b Oncologie, Universitair Medisch Centrum Nijmegen St Radboud.

^c Statistiek, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

^d Klinische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum.

* Correspondentie: d.m.kweekel@lumc.nl.

Kernpunten

- Het gebruik van irinotecan als initiële therapie verlengt de progressievrije overleving bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom, behalve bij patiënten met het genotype Ile/Ile van GSTP1.
- Patiënten met dit genotype hebben een even groot risico op toxiciteit, zonder een gunstig effect op de progressievrije overleving.
- Dit onderzoek geeft de eerste in-vivo-aanwijzingen voor een mogelijke betrokkenheid van GSTP1 bij de effecten van irinotecan.

Irinotecan is een veel gebruikt cytostaticum bij patiënten met gemetastaseerde dikkedarmkanker. Het gebruik van irinotecan met capecitabine verlengt de progressievrije overleving bij deze patiënten [1], maar gaat gepaard met ernstige bijwerkingen. Irinotecan is een prodrug; het wordt omgezet in de actieve metaboliet SN-38, die topo-isomerase I remt. De remming van dit enzym leidt tot het cytotoxische effect. SN-38 wordt vervolgens gegluconideerd tot een inactieve glucuronide door het enzym uridinedifosfaatglucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1). Bij een lage UGT1A1-activiteit (bij dragers van het allel UGT1A1*28) is het risico op neutropenie en neutropene koorts vergroot [2, 3]. De relatie tussen UGT1A1*28 en de klinische effectiviteit van irinotecan is minder duidelijk [2].

Uit in-vitro-onderzoek is gebleken dat een ander enzym – glutathion-S-transferase pi (GSTP1) – mogelijk een rol speelt bij de effecten van irinotecan. GSTP1 is betrokken bij het metabolisme van diverse geneesmiddelen, waaronder busulfan en oxaliplatine [4, 5]. Van irinotecan en SN-38 is niet bekend of zij worden gemetaboliseerd door GSTP1, maar als bij cellen de expressie van GSTP1 wordt geremd, neemt de gevoeligheid voor irinotecan toe [6]. Het genetische polymorfisme Ile105Val in het enzym GSTP1 is van invloed op de geometrie van de hydrofobe bindingsplaats, hetgeen een effect zou kunnen hebben op het metabolisme van irinotecan. Onze hypothese is dan ook dat het polymorfisme Ile105Val van GSTP1 is geassocieerd met progressievrije overleving of toxiciteit bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

Abstract

GSTP1 Ile105Val polymorphism correlates with progression-free survival in MCRC patients treated with or without irinotecan

Objective

A valine residue at position 105 of the GSTP1 protein results in decreased enzyme activity. As nuclear GSTP1 activity decreases irinotecan cytotoxicity, Val-allele carriers may benefit more from irinotecan chemotherapy. Our aim was to investigate the association of GSTP1 genotype with treatment outcome of irinotecan.

Design and methods

Progression-free survival (PFS) and toxicity were determined in 267 metastatic colorectal cancer (MCRC) patients who were treated with first-line capecitabine (CAP) plus irinotecan (CAPIRI), or CAP single agent in a prospective randomised phase III trial (CAIRO). GSTP1 genotype was determined by pyrosequencing.

Results

Patients receiving CAP showed a PFS of 6.6 (Ile/Ile), 6.0 (Ile/Val) and 6.5 months (Val/Val); compared to 7.0 (Ile/Ile), 8.8 (Ile/Val) and 9.2 months (Val/Val) with CAPIRI. Median PFS was 2.7 months longer in Val-allele carriers treated with CAPIRI compared to CAP ($p = 0.005$). Patients with the Ile/Ile genotype however showed similar PFS with CAPIRI and CAP (7.0 compared to 6.6 months, $p = 0.972$). Toxicity did not differ significantly between genotypes.

Conclusion

GSTP1 codon 105 polymorphism may be predictive for the response to irinotecan-based chemotherapy in patients with MCRC, with the Val-allele being associated with a better outcome. Ile/Ile genotype patients do not appear to benefit from the addition of irinotecan to CAP in first-line chemotherapy.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(7|8):125-127

Dit artikel is een verkorte vertaling van: Kweekel DM, Koopman M, Antonini NF, van der Straaten T, Nortier JW, Gelderblom H, Punt CJ, Guchelaar HJ. *GSTP1 Ile105Val polymorphism correlates with progression-free survival in MCRC patients treated with or without irinotecan. A study of the Dutch Colorectal Cancer Group. Br J Cancer* 2008;99(8):1316-21.

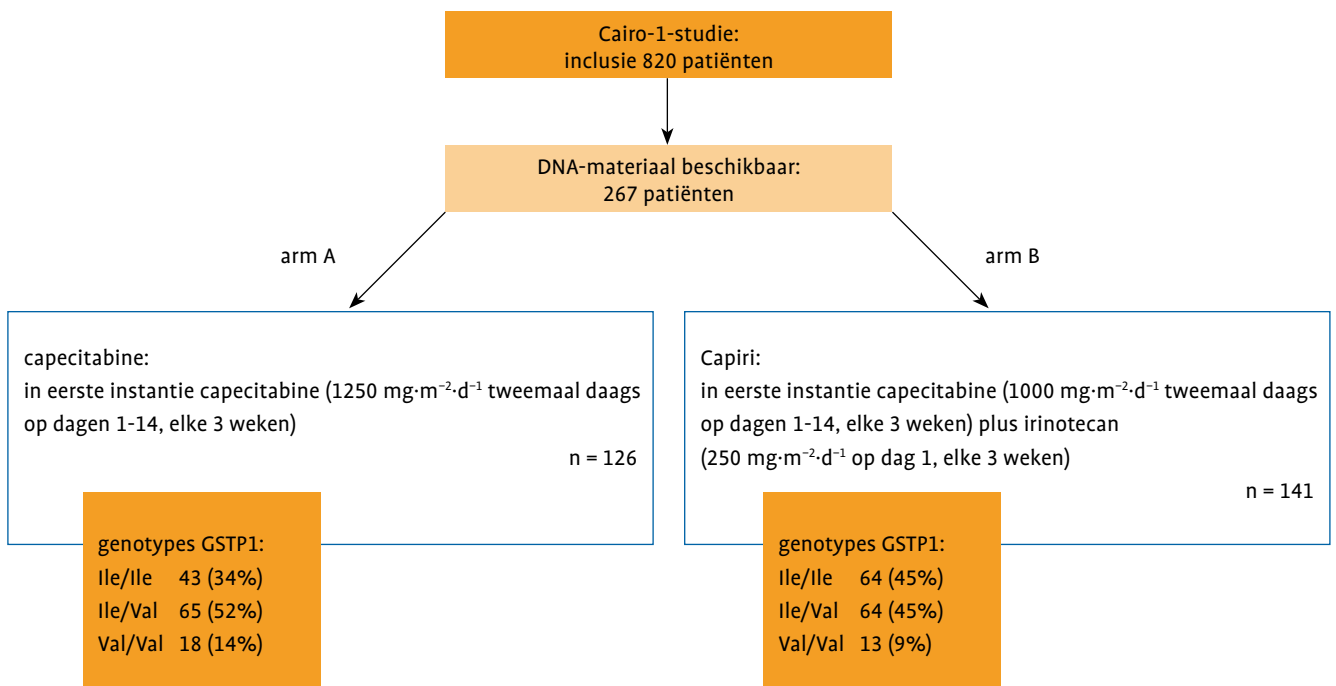
Reprinted by permission from Macmillan Publishers: *British Journal of Cancer* 2008 Oct 21;99(8):1316-21 (<http://www.nature.com/bjc/journal/v99/n8/abs/6604654a.html>).

Methoden

DNA voor genotypering is verzameld van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom die waren geïncubeerd in het Cairo-1-amendement. Het amendement voor deze farmacogenetische studie

Figuur 1

Patiënten geïncludeerd in de Cairo-1-(hoofd)studie en de farmacogeneticastudie



Aangegeven zijn de initiële therapie van beide behandelarmen en de gevonden genotypes.

is goedgekeurd door de lokale medisch-ethische commissies, en de patiënten tekenden een informed consent voor bloedafname. Het materiaal voor deze studie is verzameld tussen december 2003 en maart 2005; inclusie van de Cairo-1-(hoofd)studie liep van januari 2003 tot december 2004.

Voor gedetailleerde informatie over inclusiecriteria en behandelwijze verwijzen wij naar het artikel van Koopman e.a. [1]. De patiënten zijn gerandomiseerd naar arm A (initiële behandeling met capecitabine) of arm B (initiële behandeling met capecitabine plus irinotecan, Capiri, figuur 1). Patiënten ouder dan 70 jaar, met WHO-performancestatus 2 en/of een serumbilirubinegehalte van 1-1,5 maal de bovengrens van de normaalwaarden, kregen een initiële dosisreductie van irinotecan tot 80%. Als zij de eerste dosis goed verdroegen, werd de dosering bij tweede en latere doseringen verhoogd tot 100%. De dosering irinotecan werd verlaagd (bij alle patiënten) met 25% als er sprake was van een toxiciteit graad 3-4; indien opnieuw toxiciteit optrad werd verder verlaagd tot 50% en bij daarna opnieuw toxiciteit werd de behandeling met irinotecan afgebroken. Profylactisch gebruik van loperamide of groeifactoren was in deze studie niet toegestaan.

De klinische effectiviteit is vastgesteld op basis van Recist-criteria. De toxiciteit is gescoord door middel van NCI Common Toxicity Criteria. Genotypering vond plaats (na isolatie met MagnaPure, Roche) met pyrosequencing (Biotage). Voor details omtrent isolatie, genotypering en statistiek verwijzen wij naar het oorspronkelijke artikel [7].

Resultaten

De genotypering was succesvol bij alle 267 patiënten van wie DNA beschikbaar was; de verdeling van de genotypes is weergegeven in figuur 1. In totaal zijn 126 patiënten behandeld met capecitabine en 141 patiënten met Capiri. Over het algemeen hadden patiënten die behandeld zijn met Capiri, zoals verwacht, een langere progressievrije overleving (mediaan 8,3 maanden) dan patiënten met de capecitabinebehandeling (6,3 maanden, $p = 0,012$; tabel 1, figuur 2). Wanneer echter naar de individuele genotypes gekeken wordt, valt op dat dit overlevingsvoordeel niet geldt voor Ile/Ile-patiënten. Ile/Ile-patiënten die zijn behandeld met Capiri hadden namelijk een progressievrije overleving (mediaan 7,0 maanden) die vergelijkbaar is met die van Ile/Ile-patiënten die zijn behandeld met capecitabine (6,6 maanden, $p = 0,972$). De progressievrije overleving voor Ile/Ile-patiënten was bij de capecitabinebehandeling vergelijkbaar met die bij andere genotypes ($p = 0,647$), maar bij de Capiri-behandeling beduidend korter dan de andere genotypes ($p = 0,037$).

De mate van toxiciteit was zoals verwacht hoger bij de Capiri-behandeling dan bij de capecitabinebehandeling (gecombineerde incidentie van diarree graad 3-4 en neutropene koorts bij alle patiënten: 26,2% bij Capiri en 7,1% bij capecitabine; $p < 0,001$). Het genotype van GSTP1 was niet geassocieerd met toxiciteit.

Beschouwing

Wanneer patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom in eerste instantie worden behandeld met Capiri, hebben zij over het

Tabel 1

Progressievrije overleving van de initiële behandeling bij de verschillende genotypes van GSTP1

Progressievrije overleving (maanden)	Capecitabine	Capiri
Alle patiënten (n = 267)	6,3	8,3
Ile/Ile	6,6 (referentie)	7,0 (referentie)
Ile/Val	6,0 (p = 0,697)	8,8 (p = 0,025)
Val/Val	6,5 (p = 0,661)	9,2 (p = 0,696)
Ile/Val + Val/Val	6,2 (p = 0,647)	8,9 (p = 0,037)

De p-waarden hebben betrekking op het verschil in progressievrije overleving ten opzichte van het genotype Ile/Ile in dezelfde behandelarm.

algemeen een langere progressievrije overleving dan bij initiële behandeling met capecitabine alleen. Dit geldt echter niet voor patiënten met het genotype Ile/Ile van GSTP1. Deze patiënten lijken geen overlevingswinst te hebben van de toevoeging van irinotecan aan initieel capecitabine. De kans op ernstige bijwerkingen bij Capiri is echter voor alle genotypes even hoog. Op basis van deze resultaten kan men zich daarom afvragen of toevoeging van irinotecan aan capecitabine aangewezen is als initiële behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom bij Ile/Ile-patiënten.

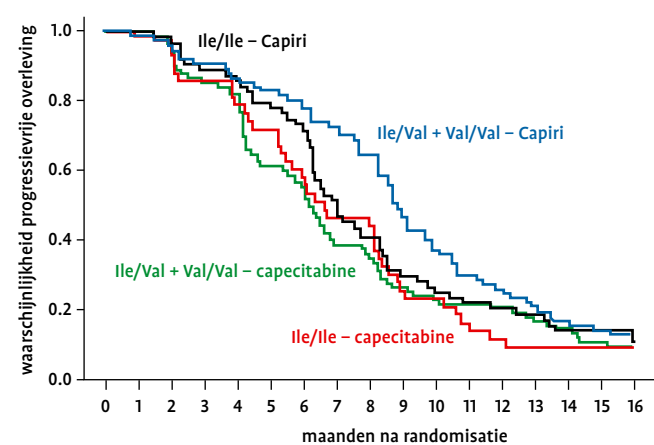
Bij deze studie is een aantal kanttekeningen te plaatsen. Ten eerste zijn de DNA-monsters gemiddeld vijf maanden na inclusie van een patiënt afgenomen. Hierdoor kan selectiebias zijn opgetreden. De verdeling van de genotypes van GSTP1 is echter conform literatuurgegevens [8] en de inclusieparameters van de patiënten in deze studie komen overeen met die van de totale studie. Literatuurgegevens laten zien dat het genotype van GSTP1 niet is geassocieerd met progressievrije overleving bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom [9]. Selectiebias lijkt daarom niet waarschijnlijk. Een tweede kanttekening betreft het feit dat irinotecan (of SN-38) geen bekend substraat is van GSTP1. De gevonden associatie zou verklaard kunnen worden door mogelijke verschillen in conjugatie van zuurstofradicalen (effect van SN-38) met glutathion. Het enzym GSTP1 105Ile conjugueert deze radicalen mogelijk beter dan het enzym GSTP1 105Val; hierdoor zouden patiënten met een Val-allel meer baat kunnen hebben bij het gebruik van irinotecan.

Dit is de eerste studie waarin een associatie is gevonden tussen het genotype Ile/Val van GSTP1 en progressievrije overleving. Deze bevindingen, mits bevestigd in een onafhankelijke studie, kunnen belangrijke consequenties hebben voor de individuele behandeling bij gemetastaseerde dikkedarmkanker.

Met dank aan de volgende Cairo-onderzoekers die aan de farmacogeneticastudie hebben meegewerkt, en hun patiënten: J. van der Hoeven te Amstelveen; D. Richel, B. de Valk te Amsterdam; J. Douma te Arnhem; P. Nieboer te Assen; F. Valster te Bergen op Zoom; G. Ras, O. Loosveld te Breda; D. Kehrer te Capelle aan den IJssel; M. Bos te Delft; H. Sinnige, C. Knibbeler te Den Bosch; W. van Deijk, H. Sleeboom te Den Haag; E. Muller te Doetinchem; E. Balk te Ede; G. Creemers te Eindhoven; R. de Jong te Groningen; P. Zoon te Harderwijk; J. Wals te Heerlen; M. Polee te

Figuur 2

Kaplan-meiercurve van progressievrije overleving voor de verschillende genotypes van GSTP1 en behandelingen



Het risico op progressie is voor Ile/Ile gelijk bij beide behandelingen (hazard ratio 0,99), terwijl Ile/Val en Val/Val een significant lagere kans op progressie hebben bij behandeling met Capiri ten opzichte van behandeling met capecitabine (hazard ratio 0,63 respectievelijk 0,77).

Leeuwarden; M. Tesselaar te Leiden; R. Brouwer te Leidschendam; P. de Jong, P. Slee te Nieuwegein; H. Oosten te Nijmegen; M. Kuper te Oss; M. den Boer te Roermond; F. de Jongh te Rotterdam; G. Veldhuis te Sneek; D. ten Bokkel Huinink te Utrecht en A. van Bochove te Zaandam.

LITERATUUR

- Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9582):135-42.
- Kwekel DM, Gelderblom H, van der Straaten T, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. UGT1A1*28 genotype and irinotecan dosage in patients with metastatic colorectal cancer. A Dutch Colorectal Cancer Group study. *Br J Cancer* 2008;99(2):275-82.
- Mathijssen RH, Marsh S, Karlsson MO, et al. Irinotecan pathway genotype analysis to predict pharmacokinetics. *Clin Cancer Res* 2003;9(9):3246-53.
- Poonkuzhali B, Chandy M, Srivastava A, et al. Glutathione S-transferase activity influences busulfan pharmacokinetics in patients with beta thalassemia major undergoing bone marrow transplantation. *Drug Metab Dispos* 2001;29:264-7.
- Kwekel DM, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Pharmacology of oxaliplatin and the use of pharmacogenomics to individualize therapy [review]. *Cancer Treat Rev* 2005;31(2):90-105.
- Goto S, Kamada K, Soh Y, et al. Significance of nuclear glutathione S-transferase pi in resistance to anti-cancer drugs. *Jpn J Cancer Res* 2002;93(9):1047-56.
- Kwekel DM, Koopman M, Antonini NF, et al. GSTP1 Ile105Val polymorphism correlates with progression-free survival in MCRC patients treated with or without irinotecan. A study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Br J Cancer* 2008;99(8):1316-21.
- Skjelbred CF, Saebø M, Hjartåker A, et al. Meat, vegetables and genetic polymorphisms and the risk of colorectal carcinomas and adenomas. *BMC Cancer* 2007;7:228.
- Le Morvan V, Smith D, Laurand A, et al. J Determination of ERCC2 Lys751Gln and GSTP1 Ile105Val gene polymorphisms in colorectal cancer patients: relationships with treatment outcome. *Pharmacogenomics* 2007;8(12):1693-703.