

BÖLÜM 8

ONKOLOJİDE FARMAKOGENETİK

Mustafa ŞAHBAZLAR¹

GİRİŞ

Hastalıkların ideal tedavisi, ilaçların her bireyde eşit etkinlik göstermesi ve yan etkilerin her hasta için öngörülebilir ve kabul edilebilir düzeyde olması ile mümkün olabilir. Ancak gerçekte tedavi etkinlikleri optimal olmaktan oldukça uzaktır. Yan etkiler ise hem hastalar açısından olumsuzluk yaratmakta hem de sağlık hizmetinde mali yük oluşturmaktadır. Yapılan bir meta-analiz, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hastanede yatan tüm hastaların %6,7'sinde ilaç yan etkisi yaşandığını, %0,32'sinde ölümcül yan etki geliştiğini ortaya koymuştur (1). Yine ABD'de, yan etkiler nedeniyle hastaların hastanede kalış süresinin ortalama 2 gün uzaması ve buna bağlı işgücü kaybı yaşanması ile oluşan maliyetin yüz milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (2). Ciddi yan etkiler öngörülebilirse bu maliyetler şüphesiz azaltılabilir. Bu olumsuz etkiler her hastada görülmemektedir. Çünkü farmakolojik ajanlara verilen yanıt bireyler arasında önemli değişkenlik göstermektedir (3). Bireyler arasındaki bu farklılıklar, ilaç etkisizliği açısından da önem arz etmektedir. Bir ilacın etkisiz olacağı hastaların belirlenebilmesi, gereksiz tedavilerin önüne geçecektir.

İlaç-ilaç etkileşimi, ilaç-besin etkileşimi, yaş, cinsiyet, organ fonksiyonları yanında genetik faktörler de ilaçlarda yanıt değişkenliğine neden olabilmektedir. Farmakogenetik, kişiler arası bu farklılıklara neden olan genetik değişikliklerin incelenmesidir. Bir hastanın spesifik bir tedaviye yanıtını ve advers olaylara duyarlılığını tahmin etmeyi esas alır. Milattan önce 6. yüzyılda Pisagor'un, bakla yemenin kişiler arasında farklı sonuçlar doğurduğunu gözlemlemesi, farmakogenetiğin temeli sayılabilir. 1940'larda William Boyd, bakla yedikten sonra hemolitik aneminin akdeniz popülasyonlarının aksine yerli Britanyalılar'da hiçbir zaman

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD., m_sahbazlar@hotmail.com

bunun da düşük terapötik faydaya yol açtığı gözlenmiştir (14). Bugüne kadar yaklaşık 80 CYP2D6 varyant alleli bulunmuştur, ancak en yaygın olanları CYP2D6*4, CYP2D6*3, CYP2D6*5 ve CYP2D6*6'dır (33). Birçok polimorfizm "sessizdir" ve normal CYP2D6 aktivitesine sahip proteinleri eksprese eden allellerle sonuçlanır. Diğer alleller, tamamen protein ekspresyonunda defekte veya CYP2D6 aktivitesi olmadan protein ekspresyonuna yol açan bir gen delesyonuna veya polimorfizmlere sahiptir. Bunlara zayıf metabolizör denir. Yeni teşhis edilmiş meme kanseri olan 80 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, tedavinin başlamasından yaklaşık 4 ay sonra tamoksifen ve endoksifen seviyeleri ölçülmüştür. Zayıf metabolizörler olan hastalarda, olmayanlara göre iki ila dört kat daha düşük endoksifen konsantrasyonları saptanmıştır. Ayrıca orta veya zayıf metabolizör olan hastaların, normal metabolize edicilere kıyasla daha kısa relapsız ve olaysız sağkalımlara sahip olduğu gözlenmiştir (34).

SONUÇ

Farmakogenetik testlere dayalı "bireyselleştirilmiş tedavi" hedefi henüz gerçekleştirilmemiştir. Bu testlerin kullanımı, farmakogenetik ve bunun ilaç yanıtı üzerindeki etkisine ilişkin giderek artan sayıda araştırma verilerine ve FDA'nın tedaviye rehberlik etmek için genetik belirteçlerin kullanımına ilişkin yönergelere rağmen yaygın değildir. Farmakogenetik testlerin klinik kullanıma yeterince girmemesinin olası nedenleri bulunmaktadır. Farmakogenetik çalışmaların tasarımındaki sınırlamalar, maliyet-etkinlik analizlerin yetersizliği, testlerin sayısındaki sınırlamalar ve test uygulamalarına yönelik rehber eksikliği, sonuçları beklerken tedavide gecikme potansiyeli, hastalar ve hekimler açısından eğitim eksikliği gibi sebepler bu testlerin yaygınlaşmasının önündeki engeller arasında sayılabilir. Klinik kullanımın yaygınlaşması için bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15): 1200-1205. doi: 10.1001/jama.279.15.1200
2. Marshall A. Getting the right drug into the right patient. *Nat Biotechnol*. 1997;15(12): 1249-1252. doi: 10.1038/nbt1197-1249
3. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med*. 2001;250(3): 186-200. doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00879.x
4. Davidson RG. Pharmacogenetics: Pharmacogenomics, PDQ Medical Genetics (Ed). Oxford: Elsevier; 2002. p.232.

5. Gonzalez FJ, Skoda RC, Kimura S, et al. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. *Nature*. 1988;331(6155): 442-446. doi: 10.1038/331442a0
6. Hertz DL, McLeod HL. Use of pharmacogenetics for predicting cancer prognosis and treatment exposure, response and toxicity. *J Hum Genet*. 2013;58(6): 346-352. doi: 10.1038/jhg.2013.42
7. Roden DM, McLeod HL, Relling MV, et al. Pharmacogenomics. *Lancet*. 2019;394(10197): 521-532. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31276-0
8. FDA : FDA authorizes first direct-to-consumer test for detecting genetic variants that may be associated with medication metabolism. Available at: [https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/ PressAnnouncements/ucm624753.htm](https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm624753.htm) Accessed February 1, 2019.
9. Steimer W, Potter JM. Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. *Clin Chim Acta*. 2002;315(1-2): 137-155. doi: 10.1016/s0009-8981(01)00713-6
10. Ko TM, Tsai CY, Chen SY, et al. Use of HLA-B*58:01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: national prospective cohort study. *BMJ*. 2015;351: h4848. doi: 10.1136/bmj.h4848 doi: 10.1136/bmj.h4848
11. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20): 3219-3226. doi: 10.1200/JCO.2009.27.1825
12. van Kuilenburg AB, Haasjes J, Richel DJ, et al. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene. *Clin Cancer Res*. 2000;6(12): 4705-4712.
13. Sharma BB, Rai K, Blunt H, et al. Pathogenic DPYD variants and treatment-related mortality in patients receiving fluoropyrimidine chemotherapy: a systematic review and metaanalysis. *Oncologist*. 2021;26(12): 1008-1016. doi: 10.1002/onco.13967
14. Houtsma D, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Pharmacogenetics in oncology: a promising field. *Curr Pharm Des*. 2010;16 (2): 155-163. doi: 10.2174/138161210790112719
15. Schwab M, Zanger UM, Marx C, et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(13): 2131-2138. doi: 10.1200/JCO.2006.10.4182
16. Cohen V, Panet-Raymond V, Sabbaghian N, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in advanced colorectal cancer: a novel genomic predictor of clinical response to fluoropyrimidinebased chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2003;9(5): 1611-1615.
17. 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(8): 1382-1388. doi: 10.1200/JCO.2004.07.173
18. Paez D, Tobena M, Fernandez-Plana J, et al. Pharmacogenetic clinical randomised phase II trial to evaluate the efficacy and safety of FOLFIRI with high-dose irinotecan (HD-FOLFIRI) in metastatic colorectal cancer patients according to their UGT1A 1 genotype. *Br J Cancer*. 2019;120(2): 190-195. doi: 10.1038/s41416-018-0348-7
19. Innocenti F, Grimsley C, Das S, et al. Haplotype structure of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoter in different ethnic groups. *Pharmacogenetics*. 2002;12(9): 725-733. doi: 10.1097/00008571-200212000-00006
20. Sharma MR, Joshi SS, Karrison TG, et al. A UGT1A1 genotype-guided dosing study of modified FOLFIRINOX in previously untreated patients with advanced gastrointestinal malignancies. *Cancer*. 2019;125(10): 1629-1636. doi: 10.1002/cncr.31938
21. Ocean AJ, Starodub AN, Bardia A, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate for the treatment of diverse epithelial cancers: safety and pharmacokinetics. *Cancer*. 2017;123(19): 3843-3854. doi: 10.1002/cncr.30789
22. Johnson T, Xu CF, Choueiri TK, et al. Genome-wide association study (GWAS) of efficacy and safety endpoints in pazopanib- or sunitinib-treated patients with renal cell carcinoma (RCC) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2014;32(15): 4503.
23. Henriksen JN, Bottger P, Hermansen CK, et al. Pazopanib-induced liver toxicity in patients with

- metastatic renal cell carcinoma: effect of UGT1A1 polymorphism on pazopanib dose reduction, safety, and patient outcomes. *Clin Genitourin Cancer*. 2020;18(1): 62-68. doi: 10.1016/j.clgc.2019.09.013
24. Henry NL, Giles JT, Ang D, et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(2): 365-372. doi: 10.1007/s10549-007-9774-6
 25. Ingle JN, Schaid DJ, Goss PE, et al. Genome-wide associations and functional genomic studies of musculoskeletal adverse events in women receiving aromatase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2010;28(31): 4674-4682. doi: 10.1200/JCO.2010.28.5064
 26. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 study. *J Clin Oncol*. 2012;30(21): 2585-2592. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6725
 27. Spraggs CF, Budde LR, Briley LP, et al. HLA-DQA1*02:01 is a major risk factor for lapatinib-induced hepatotoxicity in women with advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(6): 667-673. doi: 10.1200/JCO.2010.31.3197
 28. Spraggs CF, Parham LR, Briley LP, et al. Characterisation of the HLA-DRB1*07:01 biomarker for lapatinib-induced liver toxicity during treatment of early-stage breast cancer patients with lapatinib in combination with trastuzumab and/or taxanes. *Pharmacogenomics J*. 2018(3);18: 480-486. doi: 10.1038/tpj.2017.39
 29. Schaid DJ, Spraggs CF, McDonnell SK, et al. Prospective validation of HLADRB1*07:01 allele carriage as a predictive risk factor for lapatinib-induced liver injury. *J Clin Oncol*. 2014;32(22): 2296-2303. doi: 10.1200/JCO.2013.52.9867
 30. Radtke S, Zolk O, Renner B, et al. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2013;121(26): 5145-5153. doi: 10.1182/blood-2013-01-480335
 31. Lopez-Lopez E, Martin-Guerrero I, Ballesteros J, et al. Polymorphisms of the SLCO1B1 gene predict methotrexate-related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(4): 612-619. doi: 10.1002/pbc.23074
 32. van Erp NP, Eechoute K, van der Veldt AA, et al. Pharmacogenetic pathway analysis for determination of sunitinib-induced toxicity. *J Clin Oncol*. 2009;27(26): 4406-4412. doi: 10.1200/JCO.2008.21.7679
 33. Del Tredici AL, Malhotra A, Dedek M, et al. Frequency of CYP2D6 alleles including structural variants in the United States. *Front Pharmacol*. 2018;9: 305. doi: 10.3389/fphar.2018.00305
 34. Hoskins JM, Carey LA, McLeod HL. CYP2D6 and Tamoxifen: DNA matters in breast cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(8): 576-586. doi: 10.1038/nrc2683