



Tamoxifen-Therapie bei Mamma-Karzinom – CYP2D6-Genotypisierung

Medizinischer Hintergrund

Tamoxifen findet seit einigen Jahren in der adjuvanten Therapie bei der Behandlung des östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinoms Anwendung. Das nur unzureichend wirksame Prodrug Tamoxifen wird dabei maßgeblich durch Cytochrom P450 2D6 (Gen: CYP2D6) in die potenten Metaboliten 4-OH-Tamoxifen und 4-OH-N-Desmethyl-Tamoxifen (Endoxifen) verstoffwechselt. Dabei entsteht Endoxifen in 100-fach höherer Konzentration als 4-OH-Tamoxifen. Über die Wirksamkeit von Tamoxifen entscheidet daher die Endoxifenbildung.

Allerdings ist in der Bevölkerung die Gensequenz CYP2D6 hochgradig variabel, wodurch die enzymatische Aktivität von Cytochrom P450 2D6 beeinflusst wird. Einige Genotypen sind mit einem Verlust von Enzymaktivität, andere wiederum mit erhöhter Enzymaktivität assoziiert. (Darüber hinaus kann die Enzymaktivität auch durch einige Medikamente blockiert werden.)

Neue Bestimmungsmethode

Seit einigen Jahren wurde in kleineren Studien retrospektiv bei Brustkrebspatientinnen unter Tamoxifentherapie CYP2D6 genotypisiert. Dabei zeigten Genotypen mit reduzierter oder fehlender Enzymaktivität ein signifikant höheres Rezidivrisiko und schlechteres Therapie-Outcome. Im Oktober 2009 erschien eine größere retrospektive Studie mit 1325 Patientinnen, welche die Assoziation zwischen Erfolg der Tamoxifentherapie und CYP2D6-Genotyp bestätigte. Ergebnisse prospektiver Untersuchungen stehen bislang noch aus. Dennoch reagieren Brustkrebszentren und niedergelassene Fachärzte bereits auf die neue Datenlage. Als Alternative zur Tamoxifengabe kann mit Aromatase-Hemmern behandelt werden, was jedoch zu erhöhten Nebenwirkungen führen kann.

Analytik

In den vergangenen drei Jahren wurden in unserem Labor über 400 Proben unter Berücksichtigung von 28 Polymorphismen, Duplikationen und Deletionen des CYP2D6-Gens untersucht. Nur ca. 38 % der Patientinnen wiesen einen Genotyp auf, der eine optimale Tamoxifen-Wirkung erwarten ließ (sofern keine inhibierende Co-Medikation bestand). Für ca. 50% der Fälle prognostizierte der Genotyp eine suboptimale Wirksamkeit von Tamoxifen. Bei den Genotypen die nur ein Allel mit reduzierter Enzymaktivität besaßen (IM-Allel, ca. 12%) blieb die Schlussfolgerung unscharf.

Zur Bestätigung der analytischen Aussagekraft der CYP2D6-Genotypisierung bieten wir für Patientinnen unter Tamoxifen-therapie zusätzlich zur molekulargenetischen Diagnostik eine Spiegelbestimmung von Tamoxifen und dessen wichtigsten Metaboliten an. Im Rahmen der wissenschaftlichen Evaluierungsphase entstehen für die **parallele toxikologische Analytik keine zusätzlichen Kosten**. Der Erkenntnisgewinn durch die simultane Bestimmung von Genotyp und Endoxifenspiegel soll eine zusätzlich abgesicherte Therapieentscheidung erlauben.

Indikationen für CYP2D6-Genotypisierung:

- vor und während Therapie des östrogenrezeptor-positiven Mamma-CA mit Tamoxifen

Methoden:

- Genotypisierung: PCR, Sequenzierung, Longrange-PCR zur Erfassung von mind. 28 Polymorphismen von CYP2D6; bei Bedarf Duplikations- (XN-Allel) und Deletions- (*5-Allel) Analytik mittels Junctionfragment-PCR
- Spiegelbestimmung: Tamoxifen und Metaboliten (NDM-TAM, 4-OH-TAM und Endoxifen) mittels HPLC

Material und Präanalytik:

Genotypisierung: 2 ml EDTA-Blut

Pharmakologie: lichtgeschützt je 2 ml EDTA-Blut + Vollblut in Serum-Röhrchen)

(Versandmaterial bitte anfordern unter Tel: 02307 · 558-500.)

Auf unserer Homepage finden Sie einen Vordruck für klinische Angaben, zusammen mit einer Einverständnis-erklärung (laut neuem Gendiagnostikgesetz ab 02/2010 Pflicht). Bitte ausgefüllt und zusammen mit dem Probenmaterial einsenden.

Ansprechpartner:

PD. Dr. med. U. Finckh Tel. 0231 · 9572 - 231

Dr. A. Beckmann Tel. 0231 · 9572 - 7326

Literatur:

Association Between CYP2D6 Polymorphisms and Outcomes Among Women With Early Stage Breast Cancer Treated With Tamoxifen. Schroth et al. Jama. 2009; 302:1429-1436.



Einsender (Stempel oder Patientenetikett)		Nachricht an:		Nur vom Labor auszufüllen				
Krankenhaus		Name		<input type="checkbox"/> Beschriftung unzureichend <input type="checkbox"/> Verpackung/Probe beschädigt <input type="checkbox"/> gefroren <input type="checkbox"/> gekühlt				
Station		Tel-Nr.		a	k	v	Tagesnummer	
Kostenstelle		Fax-Nr.		Uhrzeit:				
Probenentnahme Datum/Uhrzeit		Unterschrift		Datum:				
Patient				V	S	E		
Name, Vorname		<input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich		Luft		Sp.		
Geburtsdatum		<input type="checkbox"/> stat. Regelleistung <input type="checkbox"/> ambulant <input type="checkbox"/> mit Ü-Schein						
Straße								
PLZ, Ort		<input type="checkbox"/> Privatpatient <input type="checkbox"/> All <input type="checkbox"/> KVB <input type="checkbox"/> BG						

Anforderungsschein CYP2D6 Genotyp / Tamoxifen & Metabolite (Spiegelbestimmung)

Version 02/2010

Angeforderte Analyse

- CYP2D6 Genotypisierung (EDTA-Blut: 2 ml)
- Spiegelbestimmung Tamoxifen und dessen Metaboliten (N-Desmethyl-Tamoxifen, 4-OH-Tamoxifen, Endoxifen)
EDTA-Blut: 2 ml **und**
Vollblut: 2 ml (in Serum-Röhrchen); Achtung: **Bitte vor Licht schützen!**

Erforderliche Angaben

Erstdiagnose der Krebserkrankung (Jahr oder Alter):

Beginn der Tamoxifen-Therapie:

Zusätzliche Einnahme folgender Medikamente:

Patienteneinwilligung

Ich wurde beraten/aufgeklärt und bin mit der angeforderten Untersuchung sowie der dafür notwendigen Probenentnahme einverstanden.
Die Probe darf zu technischen Kontrollzwecken in anonymisierter Form weiterverwendet werden (falls nicht, bitte streichen).

.....
Patient/-in bzw. Sorgeberechtigte
(Druckbuchstaben)

.....
Datum / Unterschrift