

Associatie van *single-nucleotide polymorphisms* in *UGT1*, *NR1I2*, *ABCC2*, *ABCC5* en *ABCG1* met irinotecan-geïnduceerde toxiciteit in colorectalkanker

Sander Ketzer *, Henk-Jan Guchelaar en Jesse Swen
Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie, Leids Universitair Medisch Centrum.

* Correspondentie: S.Ketzer@westfriesgasthuis.nl; thans werkzaam in het Dijklander Ziekenhuis.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van S. Ketzer.

Citeer als: Ketzer S, Guchelaar H-J, Swen J. Associatie van *single-nucleotide polymorphisms* in *UGT1*, *NR1I2*, *ABCC2*, *ABCC5* en *ABCG1* met irinotecangeïnduceerde toxiciteit in colorectalkanker. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1702.

Kernpunten

- Irinotecan kent een complex metabolisme; vele enzymen – waaronder UGT1 – en ABC-transporters zijn betrokken.
- Variaties in genen die coderen voor deze transporters en enzymen zouden kunnen leiden tot meer of minder irinotecangerelateerde toxiciteit.
- Naast UGT1A1*28 is ABCC2 rs717620T geassocieerd met een verhoogde kans op het optreden van febrile neutropenie.
- Associaties tussen SNP's in NR1I2, ABCC5, ABCG1 en UGT1 en irinotecangeïnduceerde toxiciteit konden niet worden gerepliceerd.

Inleiding

Colorectaalcarcinoom (CRC) is de derde meest voorkomende kankersoort en één van de meest letale vormen van kanker [1]. Het stadium waarin de ziekte verkeert, is een belangrijke voorspeller voor overleving [2]. Als de ziekte gemetastaseerd is en de patiënt niet meer in aanmerking komt voor chirurgische resectie, is palliatieve chemotherapie geïndiceerd.

Ondanks de beschikbaarheid van nieuwe therapeutische opties blijft irinotecan belangrijk voor de behandeling van gemetastaseerd colorectaalcarcinoom (mCRC) [3]. Irinotecan wordt gebruikt in verschillende combinatietherapieën en als monotherapie. Het is een prodrug dat door carboxylesterases wordt omgezet in zijn actieve vorm: SN-38 [4]. SN-38 remt topo-isomerase I; daarmee remt het DNA-replicatie, uiteindelijk leidend tot celdood. SN-38 wordt gemetaboliseerd door UDP-

ABSTRACT

Association of single-nucleotide polymorphisms in UGT1, NR1I2, ABCC2, ABCC5 and ABCG1 with irinotecan-induced toxicity in colorectal cancer

BACKGROUND

Irinotecan is used in the palliative treatment of metastatic colorectal cancer. Its metabolism is complex with many different transporters and enzymes involved. For UGT1A1*28 (rs8175347), an association with irinotecan-induced toxicity has been established. Recent studies suggested that other single-nucleotide polymorphisms (SNPs) within genes encoding irinotecan-related enzymes and transporters can lead to reduced or increased irinotecan-induced toxicity, mainly diarrhoea and neutropenia.

OBJECTIVE

In this study we aim to replicate associations between SNPs related to UGT1 rs11563250; NR1I2 rs10934498, rs2472677, rs3814055 and rs1523127; ABCC5 rs10937158, rs3749438, rs562 and rs2292997; ABCG1 rs225440 and ABCC2 rs717620 and grade 3 to 4 diarrhoea and febrile neutropenia in a population of 221 mCRC patients treated with irinotecan. The well-known UGT1A1*28 variant is also evaluated.

DESIGN

Retrospective clinical association study.

METHODS

DNA samples used for this study were obtained from patients participating in the CAIRO study (NCT00312000). The DNA samples were genotyped for twelve SNPs, selected on the basis of the results of previously published studies. For the main analysis, associations between SNPs and toxicity data were tested with logistic regression.

RESULTS

ABCC2 rs717620T is significantly associated with grade > 3 febrile neutropenia (OR = 2.72; P = 0.025). UGT1A1*28 shows significant associations with an increased risk on grade 3 to 4 diarrhoea (OR = 1.76, P = 0.035) and grade 3 to 4 febrile neutropenia (OR = 3; P = 0.01).

CONCLUSION

The outcomes of previous studies could not be replicated, except for UGT1A1*28. Moreover, we found an association with the opposite direction of effect between ABCC2 rs717620T and severe neutropenia. Based on the outcomes of this study genotyping for the tested variants – with exception of UGT1A1*28 – cannot be recommended.

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken

| Karakteristiek | Totaal (n = 221) | IRI (n = 80) | CAPIRI (n = 141) |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Geslacht (%) | | | |
| • man | 138 (62) | 51 (64) | 87 (62) |
| • vrouw | 83 (38) | 29 (36) | 54 (38) |
| Leeftijd bij randomisatie, mediaan (spreiding) | 62 (36-81) | 61 (36-78) | 62 (37-81) |
| WHO performance status bij start irinotecan (%) | | | |
| • 0 | 125 (57) | 43 (54) | 82 (58) |
| • 1 | 83 (38) | 34 (43) | 49 (35) |
| • 2 | 10 (5) | 1 (1) | 9 (6) |
| • missend | 3 (1) | 2 (3) | 1 (1) |
| Plaats van primaire tumor bij randomisatie (%) | | | |
| • colon | 119 (54) | 43 (54) | 76 (54) |
| • rectaal | 85 (38) | 29 (36) | 56 (40) |
| • rectosigmoid | 17 (8) | 8 (10) | 9 (6) |
| Voornaamste locatie van metastasen bij randomisatie (%) | | | |
| • lever | 154 (70) | 56 (70) | 98 (70) |
| • extrahepatisch | 63 (29) | 20 (25) | 43 (30) |
| • missend | 4 (2) | 4 (5) | 0 (0) |
| Eerdere adjuvante therapie bij randomisatie (%) | | | |
| • ja | 28 (13) | 10 (13) | 18 (13) |
| • nee | 193 (87) | 70 (88) | 123 (87) |
| Serum LDH-concentratie bij start irinotecan, mediaan [U/L] (range) | 401,5 (119-3493) (n = 212) | 443 (146-3493) (n = 73) | 391 (119-3320) (n = 139) |
| Serum bilirubineconcentratie bij start irinotecan, mediaan [μ mol/L] (spreiding) | 10 (1-67) (n = 200) | 11,5 (4-31) (n = 62) | 9 (1-67) (n = 138) |

IRI: irinotecan tweedelijns monotherapie (350 mg/m² elke 3 weken), CAPIRI: irinotecan eerstelijns combinatietherapie (250 mg/m² elke 3 weken, met capecitabine), WHO performance status: deze wordt gebruikt om het niveau van functioneren van een patiënt aan te duiden; waarbij 0 staat voor volledig actief en 5 voor overleden, LDH: lactaatdehydrogenase.

glucuronosyltransferase 1A-isovormen – hoofdzakelijk UGT1A1 – tot de inactieve metaboliet SN-38G [5]. Er zijn nog vele andere enzymen en ook *ATP-binding cassette (ABC) transporters* betrokken bij het metabolisme van irinotecan [6].

Beperkende factoren bij het gebruik van irinotecan zijn de veelvoorkomende bijwerkingen (febriele) neutropenie en diarree. Deze bijwerkingen kunnen leiden tot verminderde kwaliteit van leven, uitstel van verdere behandeling en zelfs tot levensbedreigende situaties. Daarom wordt geprobeerd biomarkers te vinden waarmee de toxiciteit van irinotecan kan worden voorspeld.

Het *UGT1A1*28/*28*-genotype is op dit moment de beste farmacogenetische voorspeller van neutropenie en diarree ten gevolge van irinotecantherapie [7-9]. In de KNMP Kennisbank is voor dit genotype een advies opgenomen voor dosisreductie van de startdosering naar 70%. De afgelopen jaren zijn verschillende polymorfismen onderzocht op de associatie met bijwerkingen door irinotecan [10-14]. In dit onderzoek wordt geprobeerd de significante associaties gevonden in deze studies te repliceren in een vergelijkbaar, maar onafhankelijk cohort patiënten. Hiervoor wordt in patiënten met mCRC die behandeld zijn

met irinotecan de associatie van twaalf verschillende enkel-nucleotide polymorfismen (SNP's) en hun associatie met febriele neutropenie en diarree onderzocht.

Methoden

Patiënten en monsters

De DNA-monsters die gebruikt zijn in deze studie zijn afkomstig van patiënten die deelgenomen hebben aan de CAIRO-studie: een multicenter fase III open-label, gerandomiseerd vergelijkend onderzoek van de Dutch Colorectal Cancer Group [15]. In onze studie zijn 221 patiënten van 18 jaar en ouder, hoofdzakelijk Kaukasiërs, met gevorderd CRC die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie geïnccludeerd. Hiervan kregen er 141 eerstelijns combinatie-therapie met irinotecan (250 mg/m²) en capecitabine en 80 tweedelijns monotherapie irinotecan (350 mg/m²).

Van deze DNA-monsters zijn in het verleden genotyperingsdata voor *UGT1A1*28* verkregen als onderdeel van een studie van Kweekel et al. [16]. Bij de huidige analyse is gebruik gemaakt van de originele onbewerkte klinische data en zijn statistische analyses op het volledige cohort uitgevoerd.

Tabel 2 Onderzochte genetische variaties

| SNP | Gen | Lokalisatie | Allelen | MAF | HWE |
|--------------------------|--------|----------------------------|-------------|----------------------------|-----|
| rs2472677 | NR1I2 | intron | C/T | 0,409 [C]; (n = 204) | ja |
| rs3814055 | NR1I2 | 5'UTR | C/T | 0,404 [T]; (n = 204) | nee |
| rs1523127 | NR1I2 | 5'UTR | C/A | 0,407 [C]; (n = 204) | nee |
| rs10934498 | NR1I2 | intron | G/A | 0,414 [G]; (n = 204) | nee |
| UGT1A1*28 (rs8175347) | UGT1A1 | intron (TATA box) | (TA)6/(TA)7 | 0,278 [(TA)7]; (n = 218 *) | ja |
| rs11563250 | UGT1 | downstream intergene regio | A/G | 0,142 [G]; (n = 204) | ja |
| rs2292997 | ABCC5 | intron | G/A | 0,137 [A]; (n = 204) | ja |
| rs562 | ABCC5 | 3'UTR | T/C | 0,488 [T]; (n = 204) | ja |
| rs10937158 | ABCC5 | intron | C/T | 0,400 [T]; (n = 204) | ja |
| rs3749438 | ABCC5 | 3'UTR | G/A | 0,404 [A]; (n = 204) | ja |
| rs225440 | ABCG1 | intron | C/T | 0,429 [T]; (n = 204) | ja |
| rs717620 | ABCC2 | 5'UTR | C/T | 0,208 [T]; (n = 204) | ja |

* Het totaal aantal patiënten voor *UGT1A1*28* is anders dan voor de andere SNP's, omdat de genotyperingsresultaten in het verleden zijn verkregen. SNP: *single-nucleotide polymorphism*, MAF: *minor allele frequency*, HWE: Hardy-Weinberg equilibrium.

SNP-selectie en genotypering

Met behulp van een systematisch literatuuronderzoek zijn elf SNP's, gerelateerd aan het metabolisme van irinotecan, geselecteerd waarvoor een significante ($P < 0,05$) associatie met diarree of neutropenie gerapporteerd werd met daarbij een odds ratio (OR). Bovendien moet elke SNP een prevalentie van minimaal 10% hebben in de Europese bevolking volgens The Single Nucleotide Polymorphism database [17]. De volgende SNP's zijn geselecteerd: *NR1I2*: rs10934498, rs2472677, rs3814055, rs1523127 [10]; de intergene regio *downstream* van *UGT1*: rs11563250 [11]; *ABCC2*: rs717620 [14]; *ABCC5*: rs10937158 [12], rs3749438 [12], rs562 [13, 14], rs2292997 [12] en *ABCG1*: rs225440 [12].

Het DNA is geïsoleerd, gekwantificeerd en verdund tot 50 ng/mL om vervolgens te genotyperen met de TaqMan OpenArray Real-Time PCR Plate op het QuantStudio 12K Flex System (Life Technologies Corporation). Op genotyperingsfouten is gecontroleerd door 50% van de bepalingen te herhalen.

Data en statistiek

Het coprimaire eindpunt is de associatie van de polymorfismen met graad 3-4 diarree en febrile neutropenie, beoordeeld aan de hand van de US National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC), version 2.0 [15].

Voor de hoofdanalyse wordt logistische regressie met een additief model gebruikt, omdat deze de fysiologische situatie het best benaderd, waarbij $P < 0,05$ als significant wordt beschouwd. De covariabelen uit tabel 1 zijn getoetst op een associatie ($P < 0,1$) met de uitkomstmaten met univariabele analyses.

De studie is door de METC van het LUMC als niet WMO-plichtig beoordeeld.

Resultaten

Klinische data

In tabel 1 zijn de demografische patiëntgegevens weergegeven. Alle uitgangswaarden zijn vergelijkbaar voor beide behandelarmen.

Genotyperingen

Van 17 van de 221 patiënten is er niet genoeg DNA beschikbaar voor analyse. Voor de 204 patiënten waarvoor genotyperingen zijn uitgevoerd was het succespercentage 100%.

Een overzicht met de gevonden allelfrequenties van de onderzochte SNP's is terug te vinden in tabel 2. De verdelingen van de verschillende genotypen voldoen aan het Hardy-Weinberg equilibrium (HWE), behalve voor rs3814055 ($\chi^2 = 4,58$, $P = 0,032$), rs1523127 ($\chi^2 = 5,08$, $P = 0,024$) en rs10934498 ($\chi^2 = 6,75$, $P = 0,009$).

Covariabelen

Geen van de getoetste covariabelen heeft een significante associatie met de uitkomstmaten. Daarom zijn alleen de covariabelen behandelarm, geslacht en leeftijd meegenomen in de uiteindelijke analyse.

Associaties met diarree en febrile neutropenie

Tabel 3 bevat de resultaten van de associatie-analyses. Alleen *UGT1A1*28* vertoont significante associaties met zowel graad 3 tot 4 diarree als febrile neutropenie. Patiënten met een (TA)7-herhaling hebben een grotere kans op diarree (OR = 1,76, 95%-betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] = 1,04-2,99, $P = 0,035$) en febrile neutropenie (OR = 3, 95%-BI = 1,3-6,9, $P = 0,01$).

Verder is *ABCC2* rs717620 significant geassocieerd

Tabel 3 Associatie-analyse tussen genetische variaties en toxiciteit, aangepast voor geslacht, leeftijd en behandelarm

| SNP | | Diarree graad 3/4 | | OR (95%-BI) | P-waarde |
|----------------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|----------|
| | | ja (%) | nee (%) | | |
| UGT1A1*28 * (rs8175347) | • HO WT ((TA)6/(TA)6); (n = 111) | • 19 (17,1) | • 92 (82,9) | 1,76 (1,04-2,99) | 0,035 |
| | • HZ ((TA)6/(TA)7); (n = 93) | • 21 (22,6) | • 72 (77,4) | | |
| | • HO MT ((TA)7/(TA)7); (n = 14) | • 6 (42,9) | • 8 (57,1) | | |
| | totaal (n = 218 †) | 46 (21,1) | 172 (78,9) | | |
| rs562 | • HO WT (C/C); (n = 49) | • 12 (24,5) | • 37 (75,5) | 0,84 (0,51-1,39) | 0,496 |
| | • HZ (C/T); (n = 111) | • 25 (22,5) | • 86 (77,5) | | |
| | • HO MT (T/T); (n = 44) | • 8 (18,2) | • 36 (81,8) | | |
| rs225440 | • HO WT (T/T); (n = 37) | • 9 (24,3) | • 28 (75,7) | 1,06 (0,66-1,71) | 0,816 |
| | • HZ (T/C); (n = 101) | • 20 (19,8) | • 81 (80,2) | | |
| | • HO MT (C/C); (n = 66) | • 16 (24,2) | • 50 (75,8) | | |
| rs3749438 | • HO WT (G/G); (n = 67) | • 17 (25,4) | • 50 (74,6) | 0,7 (0,41-1,17) | 0,17 |
| | • HZ (G/A); (n = 109) | • 25 (22,9) | • 84 (77,1) | | |
| | • HO MT (A/A); (n = 28) | • 3 (10,7) | • 25 (89,3) | | |
| rs717620 | • HO WT (C/C); (n = 128) | • 26 (20,3) | • 102 (97,7) | 1,42 (0,81-2,51) | 0,224 |
| | • HZ (C/T); (n = 67) | • 15 (22,4) | • 52 (77,6) | | |
| | • HO MT (T/T); (n = 9) | • 4 (44,4) | • 5 (55,6) | | |
| rs1523127 | • HO WT (C/C); (n = 26) | • 7 (26,9) | • 19 (73,1) | 1,05 (0,62-1,78) | 0,854 |
| | • HZ (C/A); (n = 114) | • 22 (19,3) | • 92 (80,7) | | |
| | • HO MT (A/A); (n = 64) | • 16 (25) | • 48 (75) | | |
| rs3814055 | • HO WT (C/C); (n = 65) | • 16 (24,6) | • 49 (75,4) | 0,96 (0,57-1,63) | 0,891 |
| | • HZ (C/T); (n = 113) | • 22 (19,5) | • 91 (80,5) | | |
| | • HO MT (T/T); (n = 26) | • 7 (26,9) | • 19 (73,1) | | |
| rs11563250 | • HO WT (A/A); (n = 150) | • 37 (24,7) | • 113 (75,3) | 0,49 (0,22-1,09) | 0,081 |
| | • HZ (A/G); (n = 50) | • 8 (16) | • 42 (84) | | |
| | • HO MT (G/G); (n = 4) | • 0 (0) | • 4 (100) | | |
| rs2292997 | • HO WT (G/G); (n = 150) | • 32 (21,3) | • 118 (78,7) | 1,32 (0,66-2,63) | 0,437 |
| | • HZ (G/A); (n = 52) | • 12 (23,1) | • 40 (76,9) | | |
| | • HO MT (A/A); (n = 2) | • 1 (50) | • 1 (50) | | |
| rs10934498 | • HO WT (G/G); (n = 26) | • 7 (26,9) | • 19 (73,1) | 1,1 (0,64-1,88) | 0,728 |
| | • HZ (G/A); (n = 117) | • 22 (18,8) | • 95 (81,2) | | |
| | • HO MT (A/A); (n = 61) | • 16 (26,2) | • 45 (73,8) | | |
| rs2472677 | • HO WT (C/C); (n = 33) | • 9 (27,3) | • 24 (72,7) | 0,7 (0,43-1,14) | 0,155 |
| | • HZ (C/T); (n = 101) | • 24 (23,8) | • 77 (76,2) | | |
| | • HO MT (T/T); (n = 70) | • 12 (17,1) | • 58 (82,9) | | |
| rs10937158 | • HO WT (C/C); (n = 68) | • 15 (22,1) | • 53 (77,9) | 1,03 (0,62-1,72) | 0,898 |
| | • HZ (C/T); (n = 109) | • 23 (21,1) | • 86 (78,9) | | |
| | • HO MT (T/T); (n = 27) | • 7 (25,9) | • 20 (74,1) | | |
| | totaal (n = 204) | 45 (22,1) | 159 (77,9) | | |

* Voor *UGT1A1*28* zijn in het verleden ook resultaten gepubliceerd voor hetzelfde cohort patiënten door Kweekel et al. [16].

† Het totaal aantal patiënten voor *UGT1A1*28* is anders dan voor de andere SNP's, omdat de genotyperingsresultaten in het verleden zijn verkregen.

SNP: *single-nucleotide polymorphism*, OR: odds ratio, 95%-BI: 95%-betrouwbaarheidsinterval, HO WT: homozygoot wildtype, HZ: heterozygoot, HO MT: homozygoot

met het optreden van graad 3/4 febrile neutropenie (OR = 2,72, 95%-BI = 1,13-6,53, P = 0,025). Patiënten met het rs717620 T/T genotype hebben meer kans om graad > 3 febrile neutropenie te ontwikkelen dan patiënten met een heterozygoot of homozygoot wildtype-genotype.

Beschouwing

Het doel van deze klinische farmacogenetische associatiestudie is te onderzoeken of twaalf geselecteerde SNP's geassocieerd zijn met febrile neutropenie en diarree in een cohort van patiënten met mCRC die behandeld zijn met irinotecan. Met uitzondering van *UGT1A1*28* zijn geen van de uitkomsten gerapporteerd in andere studies

Febriële neutropenie graad 3/4

| ja (%) | nee (%) | OR (95%-BI) | P-waarde |
|-------------|--------------|------------------|----------|
| • 3 [2,7] | • 108 [97,3] | 3 [1,3-6,9] | 0,01 |
| • 10 [10,8] | • 83 [89,2] | | |
| • 2 [14,3] | • 12 [85,7] | | |
| 15 [6,9] | 203 [93,1] | | |
| • 4 [8,2] | • 45 [91,8] | 0,69 [0,29-1,65] | 0,401 |
| • 7 [6,3] | • 104 [93,7] | | |
| • 2 [4,5] | • 42 [95,5] | | |
| • 0 [0] | • 37 [100] | 1,43 [0,62-3,3] | 0,397 |
| • 9 [8,9] | • 92 [91,1] | | |
| • 4 [6,1] | • 62 [93,9] | | |
| • 5 [7,5] | • 62 [92,5] | 0,86 [0,36-2,06] | 0,741 |
| • 6 [5,5] | • 103 [94,5] | | |
| • 2 [7,1] | • 26 [92,9] | | |
| • 4 [3,1] | • 124 [96,9] | 2,72 [1,13-6,53] | 0,025 |
| • 7 [10,4] | • 60 [89,6] | | |
| • 2 [22,2] | • 7 [77,8] | | |
| • 4 [15,4] | • 22 [84,6] | 0,43 [0,17-1,07] | 0,069 |
| • 7 [6,1] | • 107 [93,9] | | |
| • 2 [3,1] | • 62 [96,9] | | |
| • 2 [3,1] | • 63 [96,9] | 2,33 [0,94-5,77] | 0,067 |
| • 7 [6,2] | • 106 [93,8] | | |
| • 4 [15,4] | • 22 [84,6] | | |
| • 9 [6] | • 141 [94] | 1,01 [0,35-3,04] | 0,982 |
| • 4 [8] | • 46 [92] | | |
| • 0 [0] | • 4 [100] | | |
| • 9 [6] | • 141 [94] | 1,71 [0,57-5,11] | 0,339 |
| • 3 [5,8] | • 49 [94,2] | | |
| • 1 [50] | • 1 [50] | | |
| • 4 [15,4] | • 22 [84,6] | 0,44 [0,17-1,1] | 0,079 |
| • 7 [6] | • 110 [94] | | |
| • 2 [3,3] | • 59 [96,7] | | |
| • 3 [9,1] | • 30 [90,9] | 0,56 [0,24-1,3] | 0,177 |
| • 8 [7,9] | • 93 [92,1] | | |
| • 2 [2,9] | • 68 [97,1] | | |
| • 4 [5,9] | • 64 [94,1] | 1,11 [0,46-2,68] | 0,817 |
| • 7 [6,4] | • 102 [93,6] | | |
| • 2 [7,4] | • 25 [92,6] | | |
| 13 [6,4] | 191 [93,6] | | |

mutant.

gerepliceerd. Voor *ABCC2* rs717620 zijn zelfs tegenstrijdige uitkomsten gevonden.

Teft en collega's verzamelden bloedmonsters van 127 patiënten met mCRC die behandeld werden met irinotecanbevattende regimes [14]. Patiënten met een heterozygoot genotype van *ABCC2* rs717620 (*ABCC2*-24C>T) bleken een lager risico te hebben op het

verkrijgen van graad 3 tot 4 neutropenie vergeleken met homozygoot wildtypes (OR = 0,22, 95%-BI = 0,06–0,85) in een multivariabele analyse. Homozygoot mutanten (T/T) hadden echter geen verlaagd risico vergeleken met wildtypes (OR = 0,84, 95%-BI = 0,63–1,23).

Verrassend genoeg laten onze bevindingen een relatie zien in tegenovergestelde richting. Juist het *ABCC2* rs717620T-allel is geassocieerd met een grotere kans op graad > 3 febriële neutropenie (OR = 2,72, 95%-BI = 1,13–6,53, P = 0,025). *ABCC2* is, naast andere transporters, verantwoordelijk voor het transport van irinotecan naar de gal. Als de functie van *ABCC2* verminderd is door de rs717620-mutatie zou er een hogere kans op neutropenie kunnen zijn, doordat er minder irinotecan wordt geklaard. In een eerder *in vitro*-onderzoek werd deze afgenomen activiteit ook gerapporteerd ten gevolge van deze mutatie [18]. Andere studies vonden geen associatie tussen het *ABCC2* rs717620-genotype en irinotecangeïnduceerde toxiciteit [19–21].

Onze studie kent een aantal limitaties. Zo is het onduidelijk of de toxiciteit die gezien wordt in de combinatiebehandelarm het gevolg is van irinotecan of capecitabine. Graad 3/4 diarree werd ook in respectievelijk 10% en 1% van de patiënten behandeld met capecitabinemonotherapie gezien; de incidentie van febriële neutropenie graad 3 tot 4 was < 1% [15]. Verder zou deze studie onvoldoende power kunnen hebben om alle associaties te kunnen verifiëren. Mogelijk is het effect in werkelijkheid kleiner dan gerapporteerd in de originele studies en te klein om aan te kunnen tonen met ons patiëntenaantal, ondanks dat er meer of een vergelijkbaar aantal patiënten geïncludeerd zijn dan in de originele studies. Niet alle verdelingen van de genotypes waren in overeenstemming met het HWE. Op genotyperingsfouten is echter gecontroleerd en populatiestratificatie is onwaarschijnlijk gezien alle *minor allele frequencies* overeenkomen met de literatuur [17]. Er was dan ook geen reden om de resultaten voor deze SNP's te verwerpen. Er is niet gecorrigeerd voor *multiple testing*. Dit geeft een grotere kans op foutpositieve resultaten. Toepassing van de Bonferroni-correctie zou echter te strikt zijn, omdat alle SNP's betrekking hebben op dezelfde metaboliseroute van irinotecan en niet onafhankelijk zijn van elkaar.

Conclusie

Met uitzondering van de bekende *UGT1A1**28-variant kon voor geen van de andere recent gerapporteerde SNP's een associatie met irinotecangeïnduceerde toxiciteit worden bevestigd. Voor *ABCC2* rs717620 werden zelfs tegen-gestelde uitkomsten gevonden. Op basis van dit onderzoek kan genotypering voor de onderzochte genetische variaties – behalve voor *UGT1A1**28 – niet worden aanbevolen. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.