



ANALISI DELLE ADR IN PAZIENTI ONCOLOGICI TRATTATI CON FLUOROPYRIMIDINE CON GENOTIPO NOTO E NON NOTO IN RELAZIONE AI POLIMORFISMI DEL GENE DPYD



XII Congresso Nazionale
Codice Poster 2024_1032

A. Bonaldo¹, E. Berti,² E. Maccari³, M. Coppola²

1 Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Italia ;

2 Istituto Oncologico Veneto, UOC Farmacia, Padova, Italia;

3 Università di Verona, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Italia;

INTRODUZIONE

Le fluoropirimidine (FP), tra cui il 5-fluorouracile (5-FU) per via endovenosa e il suo profarmaco orale capecitabina, sono ampiamente utilizzate nel trattamento di vari tipi di cancro, come quello del colon-retto, della mammella, dello stomaco e del pancreas.¹ Nonostante la comprovata efficacia, questi farmaci hanno un indice terapeutico ristretto.² Studi recenti hanno evidenziato il ruolo cruciale dell'enzima DPD, codificato dal gene DPYD, nel metabolismo delle fluoropirimidine.³ Le agenzie regolatorie hanno raccomandato uno screening genetico pre-trattamento e, in presenza di specifici polimorfismi, hanno suggerito di aggiustare la dose o non assumere fluoropirimidine.⁴

OBIETTIVI

- Valutazione quantitativa e qualitativa delle reazioni avverse ai farmaci (ADR) indotte da capecitabina e 5-FU in pazienti con tumori solidi.
- Analisi comparata delle reazioni avverse ai farmaci per studiare le potenziali differenze di tossicità tra 5-FU e capecitabina.
- Valutazione dell'efficacia della riduzione della dose nella prevenzione delle ADR in pazienti con polimorfismi del gene DPYD.

METODI

Questo progetto è stato condotto presso l'UOC Farmacia dell'Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS di Padova, Italia. Il lavoro è stato suddiviso in due fasi principali:

Fase 1: creazione del database

Lo studio ha coinvolto duecento pazienti, trattati presso lo IOV tra il 1 luglio 2022 e il 31 dicembre 2022, suddivisi in due coorti.

I dati sociodemografici, l'anamnesi, il genotipo relativo al gene DPYD, i dati sul trattamento oncologico in corso e le relative ADR sono stati raccolti dalle cartelle cliniche elettroniche. Le ADR sono state classificate secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE versione 5.0).

Il periodo di osservazione ha coperto 12 mesi.

Coorte C

100 pazienti

- trattati con capecitabina
- arruolati prospetticamente nell'ambito di uno studio multicentrico di farmacovigilanza promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), "Programma di Oncovigilanza per la Sicurezza della Chemioterapia"

Coorte F

100 pazienti

- trattati con 5-fluorouracile
- arruolati retrospettivamente per corrispondere il più possibile alla coorte C in termini di diagnosi oncologica, età e sesso

I criteri di inclusione erano: età superiore ai 18 anni, inizio del trattamento con capecitabina o 5-FU, diagnosi di tumore solido che richiedeva l'uso di FP e stato del polimorfismo del gene DPYD noto o sconosciuto.

Il criterio di esclusione era l'uso precedente di FP prima del 1° luglio 2022.

Fase 2: analisi dei dati

Le statistiche descrittive sono state condotte utilizzando Excel. Le analisi sono state eseguite sia sull'intero campione sia separatamente per ciascuna coorte.

L'incidenza delle ADR è stata anche stratificata per ECOG Performance Status, diagnosi oncologica ed età.

È stata eseguita un'ulteriore analisi sui pazienti con polimorfismi del gene DPYD per valutare l'impatto sull'incidenza e la natura delle ADR.

CONCLUSIONI

- L'analisi comparativa dei due farmaci rivela che i pazienti trattati con 5-FU hanno una maggiore probabilità di manifestare mucosite, tossicità cardiaca e ADR ematologiche, in particolare neutropenia e anemia, rispetto a quelli trattati con capecitabina, che invece manifestano più frequentemente eritrodestesia palmoplantare e iperbilirubinemia.
- Con opportune riduzioni del dosaggio, i pazienti portatori di polimorfismi del gene DPYD non hanno manifestato ADR più gravi o diverse rispetto al campione totale.

RISULTATI

I risultati hanno mostrato che 187 pazienti (93,5%) hanno manifestato ADR (n=708), con una media di 3,8 ADR per persona. Non è stata osservata una differenza numerica significativa, in termini di ADR totali, tra le due coorti.

ADR	Coorte C	Coorte F	Totale	%
Diarrea	35	40	75	10,59
Dolore addominale	24	35	59	8,33
Astenia	21	35	56	7,91
Nausea	29	27	56	7,91
Neutropenia	11	32	43	6,07
Eritrodermia palmoplantare	38	4	42	5,93
Vomito	12	15	27	3,81
Mucosite	6	20	26	3,67
Disgeusia	14	12	26	3,67
Stitichezza	10	13	23	3,25
Dolore osteoarticolare	11	12	23	3,25
Iporexia	9	10	19	2,68
Iperbilirubinemia	12	5	17	2,40
Problemi cardiaci	4	12	16	2,26
Iperpiressia	6	8	14	1,98
Anemia	4	9	13	1,84
Ipertransaminasemia	6	5	11	1,55
Stomatite	6	4	10	1,41
Altre ADR	78	74	152	21,47
Totale	336	372	708	100

Tabella 1. Incidenza delle ADR

La maggior parte dei soggetti è stata sottoposta a screening genetico per i polimorfismi del gene DPYD (n=167). Ai pazienti portatori del polimorfismo (n=7) sono state somministrate riduzioni della dose secondo le raccomandazioni delle agenzie regolatorie.

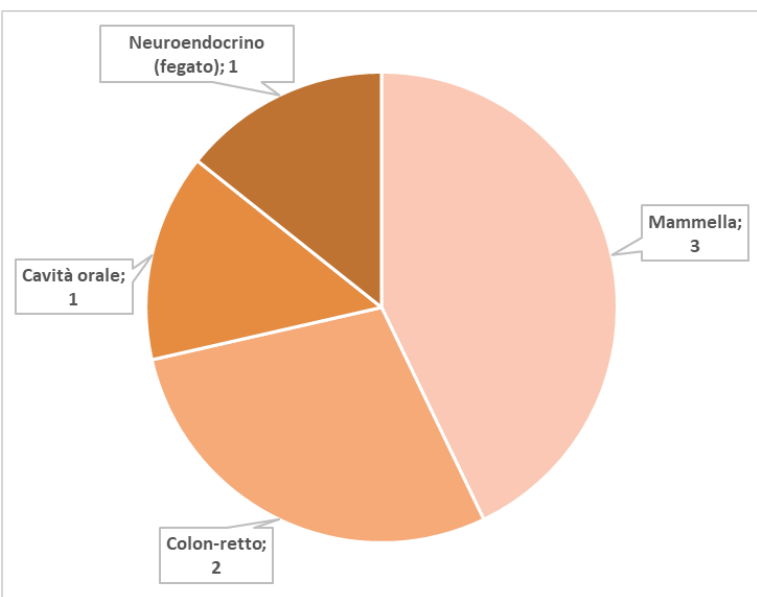


Grafico 1. Tipologie di tumori dei pazienti portatori di polimorfismo

N	Polimorfismo	Setting	Linea di trattamento	Fluoropirimidina	Dose somministrata	Numero di ADR
1	DPYD*6 (c.2194G>A, rs1801160)	Metastatico	I	5-fluorouracile	75%	0
2	DPYD*6 (c.2194G>A, rs1801160)	Metastatico	V	Capecitabina	60%	1
3	DPYD*6 (c.2194G>A, rs1801160)	Metastatico	IV	Capecitabina	100%	4
4	DPYD*2A (c.1905+1G>A, rs3918290)	Neoadiuvante	/	Capecitabina	48%	2
5	D949V (c.2846A>T, rs67376798)	Adiuvante	/	Capecitabina	53%	5
6	D949V (c.2846A>T, rs67376798)	Metastatico	VIII	Capecitabina	46%	2
7	Unknown	Metastatico	IV	Capecitabina	75%	5

Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti portatori di polimorfismo

L'incidenza e il tipo di ADR dei pazienti con polimorfismi erano simili a quelli della coorte totale. Il numero medio di ADR per persona è stato di 2,71 e solo un paziente non ha manifestato ADR.

ADR	G1	G2	G3	TOT
Linfocitopenia	0	0	1	1
Anemia	0	1	0	1
Dolori addominali	0	1	0	1
Dolori osteoarticolari	0	1	0	1
Eritrodisestesia palmoplantare	3	0	0	3
Diarrea	2	0	0	2
Nausea	2	0	0	2
Astenia	1	0	0	1
Iperbilirubinemia	1	0	0	1
Ipercreatininemia	1	0	0	1
Iperpiressia	1	0	0	1
Ipertransaminasemia	1	0	0	1
Metrorragia	1	0	0	1
Mucosite	1	0	0	1
Trombocitopenia	1	0	0	1
Totale	15 (78.95%)	3 (15.79%)	1 (5.26%)	19 (100%)

Tabella 3. Incidenza e svezzerità delle ADR in pazienti portatori di polimorfismo

BIBLIOGRAFIA

1. Finch RE, Bending MR, Lant AF. Plasma levels of 5-fluorouracil after oral and intravenous administration in cancer patients. Br J Clin Pharmacol. 1979 Jun;7(6):613-7.
2. Schüller J, Cassidy J, Dumont E, Roos B, Durston S, Banken L, Utoh M, Mori K, Weidekamm E, Reigner B. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2000;45(4):291-7.
3. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, Klein TE, McLeod HL, Caudle KE, Diasio RB, Schwab M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther. 2018 Feb;103(2):210-216
4. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine, EMA/367286/2020



bonaldoarianna23@gmail.com