

GENOTIPADO DE DPYD COMO GUIA PARA LA INDIVIDUALIZACION DE LA DOSIS DE FLUOROPYRIMIDINAS EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE COLON ADYUVANTE



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA

C. Àvila Andrade¹, A. Fernández Díaz¹, M. Meri Abad¹, M. Gil Raga², M.J. Safont¹, C. Camps Herrero^{1,3,4}. ¹S Hospital General Universitario de Valencia, ²Hospital de Requena, ³Universidad de Valencia, ⁴Ciberonc



Introducción

Los análogos de pirimidinas 5- fluoruracilo y su pro-droga administrada vía oral capecitabina, son los agentes terapéuticos prescritos con mayor frecuencia a nivel mundial en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer; entre ellos, el cáncer colorrectal, gastroesofágico, cáncer de mama y cáncer de cabeza y cuello. De acuerdo a datos publicados en los ensayos fase III de cáncer colorrectal, aproximadamente un 30 – 40 % de pacientes experimenta toxicidad severa y en ocasiones mortal.

La Dihidropirimidina Deshidrogenasa (DPD), cataboliza cerca del 85% de la dosis administrada de fluoropirimidina. Se han encontrado variantes genéticas asociadas con una reducción en la función de DPD, asociando un mayor riesgo de toxicidad severa.

Con una incidencia entre un 3 - 8%, se han descrito variantes genéticas, siendo tres las más frecuentes: DPYD*2A rs3918290 G>A, DPYD * 13 rs55886062 T>G, rs67376798 A>T.

A pesar de su baja incidencia, actualmente las guías recomiendan evitar su uso en los pacientes con deficiencia completa DPYD homocigotos y reducir la dosis inicial al 50% en portadores heterocigotos.

En nuestro centro desde 2015 hemos implementado de forma rutinaria la determinación de estos polimorfismos previo al inicio del tratamiento con fluoropirimidinas, para identificar estos pacientes y evitar toxicidades.

Describimos el caso clínico de una paciente remitida para tratamiento adyuvante con capecitabina por un cáncer de colon estadio IIIC.

Caso Clínico

Paciente de 75 años con antecedentes personales de hipertensión arterial esencial en tratamiento médico desde 2014 con captopril 25 mg al día y una hermana fallecida a los 80 años por neoplasia de mama, entre los antecedentes de mayor relevancia.

Consulta en el servicio de urgencias, por cuadro de dolor abdominal tipo cólico en flanco derecho sin irradiación, distensión abdominal y falta eliminación de heces y gases de 24 horas de evolución.

Exploración Física: ECOG 0, mucosas orales semihidratadas, eupneica en reposo FiO₂ 21%, auscultación cardiopulmonar normal. Dolor abdominal a la palpación superficial y profunda de predominio en hemiabdomen derecho, a la auscultación ruidos intestinales disminuidos en intensidad.

Pruebas complementarias:

- Analítica sin alteraciones relevantes excepto Hb 11 mg/dl, CEA 3.1 ng/ml
- Radiografía abdomen: dilatación de asas del delgado
- Tomografía axial computarizada abdominopélvica: estenosis de asas de intestino delgado retrógrada secundaria a proceso neoforativo localizado en tercio medio de colón transversal, con engrosamiento circunferencial de la pared del colón transversal de aproximadamente 11 mm. Sin evidencia de enfermedad a distancia.

Tratamiento:

Intervenida de urgencias el 26/11/16 mediante hemicolectomía derecha ampliada con anastomosis termino – terminal. Informe de anatomía patológica:

Adenocarcinoma de colón moderadamente diferenciado, pT4b con infiltración linfática y vascular, pN1 (2/35), márgenes libres. Sin inestabilidad de microsatélites.

Ante una paciente con adenocarcinoma de colon estadio IIIC AJCC 2007, se planifica tratamiento adyuvante con Capecitabina 1250 mg /m²/12h durante 14 días cada 21 días por 8 ciclos. En analítica previa a inicio de tratamiento, se identifica una deficiencia parcial de la **enzima DPYD, variante rs67376798**.

El 17/01/17 inicia el primer ciclo de Capecitabina adyuvante con reducción de dosis al 50%, presentando muy buena tolerancia, sin toxicidad asociada tras dos ciclos. En el tercer ciclo, se incrementa la dosis de capecitabina al 75%, completando 8 ciclos el día 04/07/17, con adecuada tolerancia, presentando diarrea G1 como única toxicidad. Actualmente la paciente se encuentra en seguimiento libre de enfermedad.

Discusión

En el caso descrito la detección de una mutación en la variante rs67376798 en heterocigosis de la enzima DPYD, nos permite realizar un ajuste de dosis de capecitabina inicial consiguiendo completar el tratamiento adyuvante con seguridad.

El conocimiento actual tanto del genotipo, fenotipo así como de la farmacogenética, permiten predecir la posible aparición de toxicidad y realizar el ajuste de dosis necesario.

Consideramos que actualmente existe evidencia suficiente para realizar la determinación de los polimorfismos de DPYD en todos los pacientes que vayan a iniciar tratamiento con fluoropirimidinas con el objetivo de minimizar la toxicidad secundaria al tratamiento con fluoropirimidinas a pesar de la baja incidencia que hemos encontrado en nuestra población.

Bibliografía

- Henricks et al. DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol* 2017; 28: 2915–2922.
- Ruzzo A et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics for predicting fluoropyrimidine-related toxicity in the randomised, phase III adjuvant TOSCA trial in high-risk colon cancer patients. *Br J Cancer* 2017;117(9):1269-1277.
- Chiara Cremolini et al. DPYD and UGT1A1 genotyping to predict adverse events during first-line FOLFIRI or FOLFOXIRI plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *Oncotarget* 2017;9(8):7859-7866.

Figura 1

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
B	X	X	X	X	X	X	●	●	●	●	X	X
C	X	X	X	X	X	X	●	●	●	●	X	X
D	X	X	X	X	X	X	●	●	●	●	X	X
E	X	X	X	X	X	X	●	●	X	X	X	X
F	X	X	X	X	X	X	●	●	●	●	X	X
G	X	X	X	X	X	X	●	●	X	X	X	X
H	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Extracción de la extracción de ADN de la muestra de sangre periférica:
1. genotipo dirigido de variante * 2A, * 13 y rs67376798 del gen DPYD, por análisis de polimorfismos de discriminación alélica con sondas TAQMAN, amplificación previa en un ABI Prisma 7900 (biosistemas applied).