



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Frecuencia y relevancia clínica de las variantes del gen *DPYD* en pacientes con tumores digestivos

Frequency and clinical relevance of *DPYD* genetic variants in gastrointestinal cancer patients

Pau Riera^{1,2}, Mireia Riba¹, Sara Bernal^{2,3}, Anna C. Virgili⁴, David Páez^{2,4}, M. Estela Moreno¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España. ²U705, ISCIII Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona. España. ³Servicio de Genética, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España. ⁴Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España.

Autor para correspondencia

Pau Riera Armengol
Servicio de Farmacia
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Carrer de Sant Quintí, 89
08041 Barcelona. España.

Correo electrónico:
prieras@santpau.cat

Recibido el 13 de marzo de 2021;
aceptado el 26 de julio de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11683

Cómo citar este trabajo

Riera P, Riba M, Bernal S, Virgili AC, Páez D, Moreno ME. Frecuencia y relevancia clínica de las variantes del gen *DPYD* en pacientes con tumores digestivos. *Farm Hosp.* 2021;45(Supl 1):5-10

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de variantes de pérdida de función en el gen de la dihidropirimidina deshidrogenasa (*DPYD*) en pacientes con tumores digestivos, valorar su relevancia clínica y evaluar la implementación de un circuito multidisciplinar tras tres meses de funcionamiento.

Método: Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo donde se incluyeron los pacientes adultos afectados de tumores digestivos, atendidos en un hospital universitario de tercer nivel, a los que se había efectuado el genotipado de *DPYD* entre septiembre de 2019 y diciembre de 2020. Las variables recogidas fueron sexo, edad, tipo de cáncer, localización, estadio, tratamiento recibido, indicación del tratamiento y grado de toxicidad desarrollado durante los tres primeros ciclos. Se genotiparon las variantes rs3918290 (c.1905+1G>A), rs55886062 (c.1679T>G), rs67376798 (c.2846A>T) y rs75017182 (c.1129-5923C>G).

Resultados: Se incluyeron 115 pacientes. La frecuencia de portadores en heterocigosis de variantes del gen *DPYD* fue del 9,6% (11 pacientes). La variante más frecuentemente identificada fue el rs75017182 (6 pacientes). La segunda variante más frecuente fue el rs67376798 (3 pacientes), seguida del rs3918290 (2 pacientes). Ningún paciente presentó la variante rs55886062. Dos de los pacientes portadores desarrollaron toxicidad

Abstract

Objective: To determine the prevalence of loss-of-function variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene in patients with gastrointestinal neoplasms, assess their clinical relevance, and evaluate the implementation of a multidisciplinary circuit at three months from its implementation.

Method: This is a descriptive, observational and retrospective study, which included adult patients with gastrointestinal cancer treated at a tertiary university hospital who underwent dihydropyrimidine dehydrogenase genotyping between September 2019 and December 2020. The variables collected were sex, age, type of cancer, location, stage, treatment received, indication of treatment and degree of toxicity developed during the first three cycles. The genotyped variants were rs3918290 (c.1905+1G>A), rs55886062 (c.1679T>G), rs67376798 (c.2846A>T) and rs75017182 (c.1129-5923C>G).

Results: A total of 115 patients were included. The frequency of heterozygous dihydropyrimidine dehydrogenase variant carriers was 9.6% (11 patients). The most frequently identified variant was rs75017182 (6 patients). The second most common variant was rs67376798 (3 patients), followed by rs3918290 (2 patients). No patients presented with the rs55886062 variant. Two of the dihydropyrimidine dehydrogenase carriers developed

PALABRAS CLAVE

Neoplasia gastrointestinal; Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa; Farmacogenética; Efectos adversos y reacciones adversas relacionadas con medicamentos; Fluorouracilo.

KEYWORDS

Gastrointestinal neoplasm; Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency; Pharmacogenetics; Drug-related side effects and adverse reactions; Fluorouracil.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

grados 3-5 tras el primer ciclo de un esquema que incluía fluoropirimidinas. Ambos recibieron dosis plenas de fluoropirimidina, puesto que no se conocía el genotipo de *DPYD* antes de iniciar el tratamiento. Ninguno de los pacientes portadores que empezó el tratamiento con una dosis reducida de fluoropirimidina experimentó toxicidad grados 3-5. Desde la creación en octubre de 2020 de un equipo multidisciplinar, con participación activa del farmacéutico hospitalario, se ha incrementado el número de estudios de genotipado de *DPYD* de una media de 6,4 estudios mensuales (enero-octubre) a 17,5 (noviembre-diciembre).

Conclusiones: Nuestro estudio muestra la relativamente elevada prevalencia de variantes de pérdida de función en el gen *DPYD*, así como la importancia de genotiparlas antes de empezar un esquema de tratamiento que contenga fluoropirimidinas. El farmacéutico hospitalario puede contribuir a la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica diaria en un hospital de tercer nivel.

Introducción

Los tumores digestivos, particularmente el cáncer colorrectal, ocasionan una elevada mortalidad en todo el mundo¹. Las fluoropirimidinas, en especial el 5-fluorouracilo y la capecitabina, forman parte del tratamiento habitual para este tipo de tumores. A pesar de ser generalmente bien tolerados, existe un porcentaje reducido de pacientes que presenta toxicidad grave (grados 3-4) a estos agentes antineoplásicos^{2,3}, hecho que conlleva una gran afectación en su calidad de vida⁴. El mantenimiento de una calidad de vida óptima es un aspecto muy valorado por los pacientes diagnosticados de cáncer, por lo que prevenir la aparición de efectos adversos graves es altamente importante⁵.

Varios estudios han demostrado que los pacientes con deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) tienen un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como diarrea, mucositis o neutropenia al ser tratados con fluoropirimidinas⁶⁻⁸. La alerta de seguridad publicada recientemente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda la realización de pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de DPD en pacientes candidatos al tratamiento con estos fármacos⁹. En concreto, aconseja el genotipado de las variantes de pérdida de función en el gen de la dihidropirimidina deshidrogenasa (*DPYD*) más estudiadas, que son rs3918290 (c.1905+1G>A, *DPYD**2A), rs55886062 (c.1679T>G, *DPYD**13), rs67376798 (c.2846A>T) y rs56038477 (c.1236G>A/HapB3), para las que ya se han recomendado reducciones del 25-50% en la dosis inicial de fluoropirimidinas¹⁰⁻¹².

La implementación en la práctica clínica de los biomarcadores anteriormente mencionados puede sin duda contribuir a prevenir la aparición de dichas toxicidades con un mínimo incremento de los costes para el Sistema Nacional de Salud¹³⁻¹⁵. En este sentido, desde hace un año en nuestro centro se determinan las cuatro variantes de *DPYD* de manera asistencial para los pacientes candidatos a ser tratados con fluoropirimidinas. Actualmente todavía existen pocos datos sobre la prevalencia de estas variantes en población española, así como la relevancia clínica de su genotipado en práctica real.

En base a lo anteriormente expuesto, los objetivos del presente estudio fueron determinar la prevalencia de las variantes de pérdida de función en el gen *DPYD* en la población de nuestro área de referencia, así como evaluar los resultados clínicos de su implementación en la práctica diaria asistencial de un centro hospitalario de tercer nivel. Además, se evaluó la variación en el número de determinaciones del genotipado del gen *DPYD* tras la creación de un equipo multidisciplinar con la participación activa del farmacéutico hospitalario.

Métodos

Población de estudio

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y unicéntrico, desarrollado en un hospital universitario de tercer nivel (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona). Se incluyeron todos los pacientes ≥ 18 años diagnosticados de tumores gastrointestinales a los que se había efectuado el genotipado del gen *DPYD* desde la implementación de esta determinación (septiembre de 2019) hasta diciembre de 2020. El estudio

grade 3-5 toxicity after the first cycle of a regimen that included fluoropyrimidines. Both received full doses of fluoropyrimidine, since their dihydropyrimidine dehydrogenase genotype was unknown before treatment initiation. None of the dihydropyrimidine dehydrogenase carriers who began treatment with a reduced dose of fluoropyrimidine experienced grade 3-5 toxicity. Since the creation in October 2020 of a multidisciplinary team, with the active participation of hospital pharmacists, the monthly average of dihydropyrimidine dehydrogenase genotyping studies has increased from 6.4 (January-October) to 17.5 (November-December).

Conclusions: The present study shows a relatively high prevalence of loss-of-function variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene as well as the importance of genotyping such variants before starting a treatment with fluoropyrimidines. Hospital pharmacists can contribute to the implementation of pharmacogenetics in daily clinical practice in a tertiary hospital.

fue autorizado por el Comité Ético de Investigación del centro y se solicitó el consentimiento informado a todos los pacientes incluidos en el mismo.

Los datos clínicos de cada paciente se extrajeron de forma retrospectiva de la historia clínica electrónica. Las variables recogidas fueron: sexo, edad en el momento del tratamiento, tipo de cáncer, localización, estadio, tratamiento recibido, indicación del tratamiento y grado de toxicidad desarrollado durante los tres primeros ciclos. Las toxicidades recogidas fueron diarrea, neutropenia, plaquetopenia, astenia, náuseas/vómitos, mucositis y síndrome mano-pie, y fueron codificadas según los criterios de la CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versión 5.0 del National Cancer Institute.

Genotipado

Se extrajo ADN genómico de todos los pacientes incluidos a partir de una muestra de sangre de 10 ml en un tubo EDTA mediante el equipo QiaSymphony® (Qiagen, Hilden, Alemania).

Se genotiparon las variantes rs3918290 (c.1905+1G>A), rs55886062 (c.1679T>G), rs67376798 (c.2846A>T) y rs75017182 (c.1129-5923C>G). Esta última se determinó en lugar de la variante rs56038477 (c.1236G>A). El rs75017182 es una variante genética intrónica que está en perfecto desequilibrio de ligamiento con la variante rs56038477 (c.1236G>A) y es la responsable de la afectación en la funcionalidad de la enzima DPD. Cuando se empezó el genotipado del gen *DPYD* en nuestro centro, se determinaron a la vez las variantes rs75017182 y rs56038477, pero tras constatar que el desequilibrio de ligamiento entre ambas era perfecto se decidió genotipar sólo la variante rs75017182. Además, en primer lugar se realizó una búsqueda de controles, que fueron confirmados por secuenciación Sanger. El genotipado de estas cuatro variantes se efectuó mediante sondas TaqMan® (Applied Biosystems, Foster City, CA, EEUU) y PCR a tiempo real con el equipo Applied Biosystems® 7500 Fast Instrument (Applied Biosystems, Foster City, CA, EEUU).

Cabe destacar que inicialmente el estudio del gen *DPYD* se efectuaba sólo a aquellos pacientes que presentaban toxicidad grave al tratamiento con fluoropirimidinas. Actualmente, este estudio se realiza a todos los pacientes candidatos a recibir estos fármacos por sus implicaciones respecto a la dosificación de las fluoropirimidinas.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa Excel software (Microsoft Office, Redmond, WA, EEUU, 2010). Las variables continuas se expresaron como media y rango. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes.

Resultados

Un total de 115 pacientes afectados de tumores digestivos fueron incluidos en el estudio. La mayoría de ellos (106 pacientes, un 92% del total) estaban diagnosticados de cáncer colorrectal. Ciento siete de los pacientes recibieron tratamiento antineoplásico basado en fluoropirimidinas, siendo los esquemas FOLFOX (5-fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino), XELOX

Tabla 1. Características basales de los pacientes (*n* = 115)

	<i>n</i>	%
Sexo		
Hombre	71	61,7%
Mujer	44	38,3%
Edad		
Media	65,8	
Rango	[34-86]	
Localización del tumor primario		
Colon derecho	32	27,8%
Colon izquierdo	43	37,4%
Recto	30	26,1%
Canal anal	2	1,7%
Páncreas	2	1,7%
Estómago	5	4,3%
Duodeno	1	0,9%
Estadio del tumor		
II	27	23,5%
III	34	29,6%
IV	54	47,0%
Tratamiento quimioterápico administrado		
Capecitabina	32	27,8%
XELOX	15	13,0%
FOLFOX (± agente biológico)	50	43,5%
FOLFIRI (± agente biológico)	7	6,1%
FOLFIRINOX	2	1,7%
Mitomicina-capecitabina	2	1,7%
Trifluridina-tipiracilo + bevacizumab (ensayo clínico)	1	0,9%
Irinotecán + cetuximab	2	1,7%
Ninguno	4	3,5%
Indicación del tratamiento quimioterápico		
Neoadyuvancia	17	14,8%
Adyuvancia	45	39,1%
Primera línea metastásica	44	38,3%
Líneas metastásicas posteriores	3	2,6%
Tratamiento primario del cáncer anal localizado	2	1,7%
No han recibido tratamiento quimioterápico	4	3,5%

FOLFIRI: combinación de 5-fluorouracilo, leucovorina e irinotecán; FOLFIRINOX: combinación de 5-fluorouracilo, leucovorina, irinotecán y oxaliplatino; FOLFOX: combinación de 5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino; XELOX: combinación de capecitabina y oxaliplatino.

(capecitabina y oxaliplatino) y la monoterapia con capecitabina los regímenes más habituales. Las características basales de los pacientes incluidos en este estudio se detallan en la tabla 1.

Se genotiparon las cuatro variantes anteriormente descritas localizadas en el gen *DPYD* en todos los pacientes del estudio. La variante más frecuentemente identificada fue la c.1129-5923C>G (rs75017182) (HapB3), que se halló en 6 pacientes (5,2%). La segunda variante más frecuente fue la c.2846A>T (rs67376798), identificada en 3 pacientes (2,6%). Finalmente, la variante c.1905+1G>A (rs3918290) fue detectada en 2 pacientes (1,7%) (Tabla 2). En todos los casos, dichas variantes se hallaron en

Tabla 2. Genotipo del gen *DPYD*

	<i>n</i>	%
Normal	104	90,4%
c.1129-5923C>G (rs75017182) (HapB3)	6	5,2%
c.2846A>T (rs67376798), p.D949V	3	2,6%
c.1905+1G>A (rs3918290), <i>DPYD</i> *2A	2	1,7%

heterocigosis. Ninguno de los pacientes genotipados era portador de la variante c.1679T>G (rs55886062). Así pues, la frecuencia de portadores de variantes del gen *DPYD* en nuestra cohorte fue del 9,6% (11 pacientes de un total de 115).

Diez de los 11 pacientes con déficit parcial de DPD fueron tratados mediante un esquema antineoplásico que incluía fluoropirimidinas. Cinco de ellos empezaron el primer ciclo a las dosis estándar, puesto que no se conocía el genotipo de *DPYD* antes de empezarlo; por lo contrario, en los otros 5 pacientes se dispuso del resultado del genotipo de *DPYD* antes del primer ciclo y empezaron el tratamiento con una reducción en la dosis de fluoropirimidina del 25-50% en función del caso (Tabla 3). Dos de los 5 pacientes que fueron tratados a las dosis estándar presentaron toxicidad grados 3-5 en los tres primeros ciclos. Uno era portador de la variante c.1905+1G>A (rs3918290) y fue tratado con FOLFOX-panitumumab a las dosis estándar como tratamiento de primera línea de un cáncer de colon izquierdo metastásico. El paciente desarrolló una neutropenia grado 4 en el primer ciclo de tratamiento. Por ello, el segundo ciclo se retrasó 15 días y se realizó una reducción de dosis de un 20%. El otro paciente, con antecedentes de hipertensión arterial, hemorragia digestiva y anemia, era portador de la variante c.1129-5923C>G (rs75017182) (HapB3), y sufrió una parada cardiorrespiratoria a los 12 días de recibir el primer ciclo de FOLFOX a las

Tabla 3. Dosis recibida de fluoropirimidinas y toxicidad grados 3-5 desarrollada por los pacientes con actividad parcial de DPD

Variante del gen <i>DPYD</i>	Número de pacientes	Esquema quimioterápico recibido en el primer ciclo de quimioterapia	Toxicidad grados 3-5 desarrollada en los tres primeros ciclos
c.1129-5923C>G (rs75017182) (HapB3)	6	FOLFOX-panitumumab a dosis estándar	No
		FOLFOX a dosis estándar	Muerte tóxica tras el primer ciclo (toxicidad grado 5)
		FOLFOX-bevacizumab a dosis estándar (primer ciclo). Reducción de 5-FU un 25% en el segundo ciclo, tras conocerse el genotipo de <i>DPYD</i>	No
		FOLFOX-cetuximab con 5-FU al 75% y bolos de 5-FU al 50% (primer ciclo). En el tercer ciclo, todo el esquema se administra a una dosis de 5-FU del 50%	No, pero mucositis grado 2 en el segundo ciclo
		XELOX administrado a una dosis de capecitabina del 62,5% y de oxaliplatino al 80%. Tras la buena tolerancia de los dos primeros ciclos, se sube la dosis de 5-FU al 75% en el tercer ciclo.	No
		XELOX a dosis estándar	No
c.2846A>T p.D949V (rs67376798)	3	FOLFOX al 80% y sin bolos de 5-FU	No
		FOLFOX con 5-FU al 50% y sin bolos de 5-FU. Tras la buena tolerancia del primer ciclo, se sube la dosis de 5-FU al 75% en el segundo ciclo. La tolerancia del segundo ciclo también es buena, así que se sube la dosis de 5-FU al 100% en el tercer ciclo	No
		FOLFOX con 5-FU al 50%. Tras la buena tolerancia de los dos primeros ciclos, se sube la dosis de 5-FU al 75% en el tercer ciclo	No
c.1905+1G>A (rs3918290), <i>DPYD</i> *2A	2	No recibe fluoropirimidinas	-
		FOLFOX-panitumumab a dosis estándar	Neutropenia grado 4 en el primer ciclo

5-FU: 5-fluorouracilo; DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa; FOLFOX: combinación de 5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino; XELOX: combinación de capecitabina y oxaliplatino.

dosis estándar como tratamiento adyuvante para un cáncer de colon derecho de estadio III. Ninguno de los 5 pacientes tratados con reducción de dosis de fluoropirimidina desde el primer ciclo desarrolló toxicidad grados 3-5. En 3 de ellos, debido a la buena tolerancia al tratamiento, la dosis de fluoropirimidina pudo aumentarse hasta conseguir administrar el 75-100% de la dosis estándar (Tabla 3).

En octubre de 2020 se creó un equipo multidisciplinar con el fin de garantizar que en todos los pacientes candidatos a ser tratados con un esquema antineoplásico que incluya fluoropirimidinas se realice el genotipado del gen *DPYD* y se ajuste la dosis en base al resultado. Este equipo está constituido por oncólogos médicos, farmacéuticos hospitalarios especialistas en oncología, genetistas clínicos y técnicos de laboratorio.

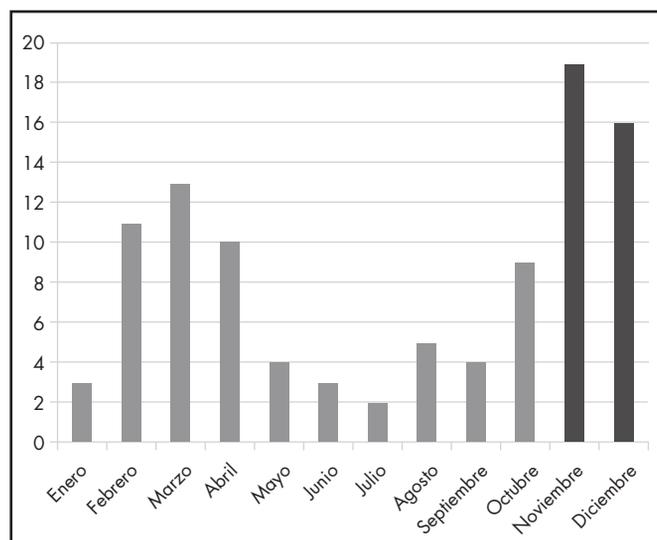
El circuito de trabajo que se estableció es el siguiente:

1. El oncólogo solicita el genotipado del gen *DPYD* en aquellos pacientes candidatos a ser tratados con fluoropirimidinas.
2. El técnico de laboratorio, con la supervisión del genetista clínico, realiza el estudio genético e intenta dar una respuesta en el menor tiempo posible (como máximo una semana). El resultado queda reflejado en el programa de prescripción de agentes antineoplásicos. En el caso de que el paciente sea portador de alguna de las variantes de pérdida de función, el genetista notifica el resultado directamente a los miembros del equipo multidisciplinar. Además, el informe con los resultados del genotipado se registra en el historial médico del paciente. Los farmacéuticos hospitalarios redactan un curso clínico específico en la historia clínica del paciente indicando el ajuste de dosis recomendado y el oncólogo prescribe el esquema quimioterápico con dicho ajuste.
3. El farmacéutico hospitalario, en el momento de validación del tratamiento basado en fluoropirimidinas, verifica que se haya solicitado y efectuado el estudio del gen *DPYD*. En el caso de que se haya realizado, revisa que la dosis de la fluoropirimidina prescrita sea correcta de

acuerdo con el resultado. Si no se ha realizado, solicita directamente al genetista clínico que lleve a cabo dicho estudio y se valora el resultado en el siguiente ciclo de quimioterapia.

Tras la creación de este circuito se ha pasado de una media de 6,4 estudios de *DPYD* mensuales (periodo enero-octubre) a una media de 17,5 estudios mensuales (periodo noviembre-diciembre) (Figura 1).

Figura 1. Número de pacientes genotipados de *DPYD* en el año 2020.



Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que alrededor de un 10% de los pacientes con tumores digestivos de nuestro centro son portadores de variantes del gen *DPYD* de pérdida de función, lo que se relaciona con un déficit parcial de DPD y, por consiguiente, un riesgo incrementado de padecer toxicidad grave secundaria al tratamiento con fluoropirimidinas.

La frecuencia encontrada en nuestra serie es ligeramente superior a la de otros estudios publicados, en los que se describe entre un 3-8% de la población como portadora de alguna de estas variantes¹¹. Esto podría deberse a que, inicialmente, el genotipado de este gen se efectuaba preferentemente en aquellos pacientes que ya habían presentado toxicidad grave a estos fármacos. Respecto a la frecuencia poblacional de cada una de las cuatro variantes, destaca la relativa alta frecuencia de la variante rs75017182 en nuestra cohorte. Tal y como se ha explicado anteriormente, esta variante se encuentra en un perfecto desequilibrio de ligamento con la variante rs56038477, para la que se ha descrito una frecuencia poblacional del 2,6-6,3%¹⁰. Así pues, la frecuencia hallada en el presente estudio, del 5,2%, se encuentra dentro del intervalo descrito en la bibliografía para la población caucásica, aunque sería necesario realizar estudios con cohortes mayores para confirmar la elevada prevalencia de dicha variante en población española. En cambio, nuestros hallazgos muestran una frecuencia superior (2,6%) para la variante rs67376798, para la que se han descrito frecuencias alélicas del 0,4-1,4% en población caucásica¹⁶. Finalmente, la frecuencia encontrada para la variante rs3918290 (1,7%) se encuentra dentro del rango descrito en caucásicos (0,8-2,2%)¹⁶. No es de extrañar la ausencia de identificación de la variante rs55886062 en nuestra cohorte, puesto que la frecuencia alélica descrita es muy baja (0,06-1,00%) en población caucásica, la menor de las cuatro variantes analizadas.

Respecto a la dosificación idónea de fluoropirimidinas para pacientes portadores de variantes en el gen *DPYD* todavía no existe consenso en la comunidad científica. Inicialmente, Henricks *et al.* recomendaron que los pacientes con las variantes rs3918290 y rs55886062 empezaran el tratamiento con fluoropirimidinas al 50% de la dosis estándar, mientras que los portadores de las variantes rs67376798 y rs75017182 lo empezaran al 75% de la dosis estándar. Sin embargo, publicaciones más recientes recomiendan una reducción del 50% de la dosis de fluoropirimidina en todos los pacientes portadores de alguna de las variantes anteriormente citadas del gen *DPYD*^{16,17}. De hecho, un estudio prospectivo que evaluaba la seguridad de las recomendaciones de reducción de dosis determinó que las reducciones del 25% para las variantes rs67376798 y rs75017182 eran insuficientes, y sugirieron una reducción del 50%, tal y como se ha confirmado en publicaciones posteriores¹².

Nuestros resultados muestran que 5 pacientes (4 con la variante rs75017182 y 1 con la variante rs3918290) empezaron tratamiento anti-neoplásico con un esquema que contenía fluoropirimidinas a la dosis estándar. De estos 5 pacientes, 2 presentaron toxicidad grave tras el primer ciclo de quimioterapia, hecho que condujo a la muerte de uno de ellos. Así pues, nuestros resultados indican la relevancia clínica de reducir la dosis de fluoropirimidina en aquellos pacientes portadores de alguna variante en el gen *DPYD*. Respecto a los 5 pacientes portadores de variantes en *DPYD* en los que se empezó el primer ciclo de quimioterapia con una dosis un 25-50% inferior de fluoropirimidina, no se observó toxicidad grados 3-5 en ninguno de ellos en los tres primeros ciclos. Estos datos, aunque preliminares y basados en un número de casos reducido, avalarían la seguridad de administrar fluoropirimidinas en pacientes portadores de variantes en el gen

DPYD siempre y cuando se efectúe una reducción en la dosis prescrita de estos fármacos. Además, en 3 de estos pacientes, la buena tolerancia al tratamiento permitió aumentar la dosis de fluoropirimidina tras el primer ciclo, y en uno se consiguió administrar el 100% de la dosis estándar con excelente tolerancia. Esta variabilidad interindividual muestra la utilidad que puede tener la monitorización farmacocinética de la fluoropirimidina durante el primer ciclo para establecer su dosis óptima en el segundo ciclo y posteriores.

Así pues, nuestros resultados avalan la relevancia clínica de realizar el genotipado de *DPYD* en todos aquellos pacientes que vayan a ser tratados con fluoropirimidinas, en primer lugar por la relativamente elevada prevalencia (alrededor de un 10%) y, en segundo lugar, por su asociación con la aparición de toxicidad grave y potencialmente letal. En este sentido, consideramos que la creación de un equipo multidisciplinar garantiza la traslación a la clínica de los resultados del genotipado. Aunque los datos tras su implementación son todavía muy preliminares, los resultados sugieren una mayor determinación del genotipado de *DPYD*.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, el momento de realización del genotipado no pudo ser previo al tratamiento, tal y como recomiendan las guías clínicas, en todos los casos, debido al poco tiempo existente entre la extracción de la muestra de ADN y el inicio del tratamiento anti-neoplásico. Ello supuso que en 5 pacientes el tratamiento se efectuara a dosis plenas a pesar de ser portadores de variantes en *DPYD*. En este sentido, cabe destacar que con la puesta en marcha del abordaje multidisciplinar ha mejorado de forma relevante el tiempo de respuesta en dar el resultado del estudio genotípico. En segundo lugar, cabe tener en cuenta que en el caso de combinaciones terapéuticas, como podría ser el esquema FOLFOX, los otros fármacos también contribuyen a la aparición de efectos adversos. En tercer lugar, nuestro estudio no ha podido incluir a todos los pacientes diagnosticados de tumores digestivos en nuestro centro. Finalmente, el tamaño muestral de este estudio es insuficiente para poder establecer con seguridad la prevalencia de las distintas variantes en nuestra población, por lo que serán necesarios estudios futuros que validen estos resultados.

En conclusión, este estudio muestra una elevada presencia de portadores de variantes del gen *DPYD* en nuestra población, así como la relevancia clínica de la presencia de estas variantes genéticas y su impacto en la aparición de efectos adversos. Asimismo, muestra la factibilidad de implementar el genotipado del gen *DPYD* de una forma sencilla mediante la colaboración de un equipo multidisciplinar integrado por oncólogos, farmacéuticos hospitalarios y genetistas.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

Aportación a la literatura científica

El presente estudio aporta información sobre la prevalencia de las variantes más relevantes del gen *DPYD* en población española, así como la utilidad clínica de su genotipado en pacientes afectados de tumores digestivos.

La integración del fármaco hospitalario en equipos multidisciplinarios favorece la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica.

Bibliografía

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Mikhail SE, Sun JF, Marshall JL. Safety of capecitabine: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(5):831-41. DOI: 10.1517/14740338.2010.511610
- Piedbois P. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: Effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol.* 1998;16(11):3537-41. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.11.3537
- D. B. Managing the Side Effects of Chemotherapy for Colorectal Cancer. *Semin Oncol.* 1998;25(5 Suppl 11).
- Lapinsky E, Man LC, MacKenzie AR. Health-Related Quality of Life in Older Adults with Colorectal Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(9):81. DOI: 10.1007/s11912-019-0830-2
- Johnson MR, Diasio RB. Importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients exhibiting toxicity following treatment with 5-fluorouracil. *Adv Enzyme Regul.* 2001;41(1):151-7. DOI: 10.1016/S0065-2571(00)00011-X

7. Gardiner SJ, Begg EJ, Robinson BA. The effect of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency on outcomes with fluorouracil. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002;21(1-2):1-16. DOI: 10.1007/BF03256180
8. Van Kuilenburg AB, Haasjes J, Richel DJ, Zoetekouw L, Van Lenthe H, De Abreu RA, *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):4705-12.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. Nota de Seguridad. MUH (FV) 8/2020 [página web]. Madrid (España): Ministerio de Sanidad. Mayo de 2020 [consultado 15/02/2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NL_MUH_FV-8-2020-Fluorouracilo.pdf?x57200
10. Henricks LM, Lunenburg CATC, Meulendijks D, Gelderblom H, Cats A, Swen JJ, *et al.* Translating *DPYD* genotype into DPD phenotype: using the *DPYD* gene activity score. *Pharmacogenomics.* 2015;16(11):1277-86. DOI: 10.2217/pgs.15.70
11. Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM. *DPYD* genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol.* 2017;28(12):2915-22. DOI: 10.1093/annonc/mdx411
12. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, *et al.* *DPYD* genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1459-67. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30686-7
13. Fragoulakis V, Roncato R, Fratte CD, Ecça F, Bartsakoulia M, Innocenti F, *et al.* Estimating the Effectiveness of *DPYD* Genotyping in Italian Individuals Suffering from Cancer Based on the Cost of Chemotherapy-Induced Toxicity. *Am J Hum Genet.* 2019;104(6):1158-68. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.04.017
14. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, *et al.* Upfront genotyping of *DPYD*2A* to individualize fluoropyrimidine therapy: A safety and cost analysis. *J Clin Oncol.* 2016;34(3):227-34. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.1325
15. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, *et al.* A cost analysis of upfront *DPYD* genotype-guided dose individualisation in fluoropyrimidine-based anticancer therapy. *Eur J Cancer.* 2019;107:60-7. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.11.010
16. Reizine N, Vokes EE, Liu P, Truong TM, Nanda R, Fleming GF, *et al.* Implementation of pharmacogenomic testing in oncology care (PhOCus): study protocol of a pragmatic, randomized clinical trial. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920974118. DOI: 10.1177/1758835920974118
17. Olivera G, Sendra L, Herrero MJ, Berlanga P, Gargallo P, Yáñez Y, *et al.* Pharmacogenetics implementation in the clinics: information and guidelines for germline variants. *Cancer Drug Resist.* 2019;2(1):53-68.