

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ ΤΗΣ CAPECITABINE ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΤΕΡΟΖΥΓΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ DRYD: ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΡΙΩΝ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Πλιάκου Ε^{1,2}, Λιανού Α¹, Τζούδας Φ¹, Τζούδα Β¹, Αλάφης Ι¹, Τριποδάκη ΕΣ¹, Σταμούλης Γ¹, Σγουρός Ι.¹

1. Παθολογική- Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
2. Ογκολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι φθοριοπυριμιδίνες (κυρίως 5-φθοριοουρακίλη,καπεσιταμπίνη) αποτελούν μέχρι σήμερα την κορωνίδα της θεραπείας του καρκίνου του πεπτικού.Στο μεταβολισμό της 5-FU εμπλέκονται διάφορα ένζυμα, μεταξύ των οποίων η DPD κατέχει σημαντικό ρόλο. Το γονίδιο DRYD είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό και την λειτουργία της.Οι ασθενείς με ανεπάρκεια του γονιδίου αυτού (υπολογίζεται επίπτωση 5% στο γενικό πληθυσμό) εμφανίζουν αυξημένη τοξικότητα στη χορήγησή της και ο έλεγχος της πιθανής ανεπάρκειας συνιστάται από τον EMA από τον 04/2020.

Σκοπός-Μέθοδοι: Η ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων και η περιγραφή τριών περιπτώσεων ασθενών με καρκίνο πεπτικού και μεταλλάξεις στο γονίδιο DRYD που απαιτήθηκε να λάβουν θεραπεία με capecitabine.

Αποτελέσματα: Πρόκειται για τρεις ασθενείς, Α (θήλυ, 82ετών), Β (άρρεν, 58ετών) και Γ (άρρεν, 75ετών) λευκής φυλής, Καυκάσιοι. Εξ αυτών, οι δύο πρώτοι διεγνώσθησαν με καρκίνο παχέος εντέρου (ΔΕ κόλον) και ο Γ με καρκίνο στομάχου με μονήρη μετάσταση στο παχύ έντερο. Η ασθενής Α ήταν σταδίου ΙΙΙ κατά τη διάγνωση, ο Β σταδίου ΙΙ (υψηλού κινδύνου) ενώ ο Γ υπεβλήθη σε σύγχρονη πλήρη εξαίρεση της πρωτοπαθούς βλάβης και της μονήρους μετάστασης.Για τους ανωτέρω λόγους, έλαβαν θεραπεία με καπεσιταμπίνη με (Β,Γ) ή χωρίς οξαλιπλατίνη (Α). Προ της έναρξης, διενεργήθη έλεγχος με NGS των μεταλλάξεων *2Α, *13, c2846Α>Τ και HapB3 του γονιδίου DRYD και όλοι εμφάνισαν σε ετεροζυγωτία μετάλλαξη του. Συγκεκριμένα, η ασθενής Α διαγνώσθηκε με τη μετάλλαξη c.2846Α>Τ και οι Β, Γ με την HapB3 μετάλλαξη. Και στους 3 χορηγήθηκε φθοριοπυριμιδίνη σε μειωμένες δόσεις (-50% της κανονικής) χωρίς να υπάρξουν σημαντικές παρενέργειες. Στον ασθενή Β αυξήθηκε η δόση της κεπεσιταμπίνης κατά 25% από τον 4^ο κύκλο και έλαβε 3 κύκλους θεραπείας στο -25% της κανονικής δόσης χωρίς προβλήματα.

Συμπεράσματα: Η τροποποίηση της χορηγούμενης δόσης των φθοριοπυριμιδινών και η εξατομικευμένη προσέγγιση των ασθενών με έλλειψη DPD φαίνεται να είναι η βέλτιστη στρατηγική αντιμετώπισης τους, ούτως ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα συγκεκριμένα φάρμακα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι φθοριοπυριμιδίνες (5-φθοριοουρακίλη, καπεσιταμπίνη) αποτελούν την κορωνίδα της θεραπείας του καρκίνου του πεπτικού, καθώς επίσης έχουν ένδειξη και σε νεοπλασίες μήτρας, τραχήλου, ωθηκών και ουροδόχου κύστεως. Στο καταβολισμό της 5 FU εμπλέκονται διάφορα ένζυμα , μεταξύ των οποίων το DPD, το οποίο κωδικοποιείται από το γονίδιο DRYD. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια του γονιδίου αυτού (5%) εμφανίζουν αυξημένη τοξικότητα στην χορήγησή της (αιματολογική, νευρολογική και γαστρεντερολογική)καθώς παρουσιάζουν μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα με αποτέλεσμα συσσώρευση υψηλών δόσεων του φαρμάκου ήμε αυξημένη πιθανότητα τοξικότητας. Έτσι, συνιστάται ο έλεγχος της πιθανής ανεπάρκειας αυτού από τον EMA από τον 04/2020, πριν την έναρξη χορήγησης φθοριοπυριμιδινών.

ΣΚΟΠΟΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ

Η ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων και η περιγραφή τριών περιπτώσεων ασθενών με καρκίνο πεπτικού και γνωστή εκ των προτέρων μετάλλαξη στο γονίδιο DRYD που απαιτήθηκε να λάβουν θεραπεία με capecitabine. Ο σκοπός ήταν να καταγραφεί ο τρόπος διαχείρισης της δόσης της capecitabine από τους ιατρούς και η καταγραφή τυχόν παρενεργειών από το φάρμακο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

	Ασθενής Α	Ασθενής Β	Ασθενής Γ
Πρωτοπαθής εστία	Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου, (ΔΕ) κόλον	Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου, (ΔΕ) κόλον	Αδενοκαρκίνωμα στομάχου (πυλωρικό άντρο)
Στάδιο νόσου	pT3N1b , R0 , st. ΙΙΙ	pT4bN0 , R0 , st. ΙΙ	pT4bN2, grade3, διαχύτου τύπου κατά Lauren
Φύλο	Θήλυ	Άρρεν	Άρρεν
Ηλικία	82	58	75
Είδος μετάλλαξης	c2846Α>Τ.	HapB3	HapB3
Ετεροζυγωτία	Ναι	Ναι	Ναι
Τι θεραπεία έλαβε και με τι στόχο;	Capecitabine/Ως συμπληρωματική θεραπεία	Oxaliplatin-Capecitabine /Ως συμπληρωματική θεραπεία	Oxaliplatin-Capecitabine /Ως συμπληρωματική θεραπεία
%μείωση δόσης capecitabine στον 1 ^ο κύκλο	50	50%	50%
Αύξηση δόσης στη συνέχεια και σε τι ποσοστό;	ΟΧΙ	Ναι κατά 25% από τον 4 ^ο κύκλο	ΟΧΙ
Ανεπιθύμητες ενέργειες	Διάρροιες grade Ι	Όχι	Νευροτοξικότητα grade Ι (Oxaliplatin)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η τροποποίηση της χορηγούμενης δόσης των φθοριοπυριμιδινών και η εξατομικευμένη προσέγγιση των ασθενών με έλλειψη DPD φαίνεται να είναι η βέλτιστη στρατηγική αντιμετώπισης, ούτως ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα συγκεκριμένα φάρμακα. Παρατηρήθηκε πως οι ασθενείς μας με ετεροζυγωτία που έλαβαν μειωμένη δόση κατά 50 %, εμφάνισαν την αναμενόμενη τοξικότητα της φθοριοπυριμιδίνης όπως παρατηρείται και στους ασθενείς χωρίς έλλειψη του ενζύμου. Σε έναν ασθενή με ετεροζυγωτία της μετάλλαξης HapB3, η αύξηση της δόσης της capecitabine στο 75% της κανονικής δεν προκάλεσε παρενέργειες.