

# Toxicidad mortal a capecitabina en un paciente sin mutación \*2A en el gen dihidropirimidina deshidrogenasa

LOMBARDERO PIN M, SANTOS MORÍN L, VELAZ SUÁREZ MA

Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria (España)

Fecha de recepción: 05/08/2018 - Fecha de aceptación: 13/09/2018

## RESUMEN

Los fármacos derivados de fluoropirimidina, especialmente 5-fluorouracilo (5-FU) y capecitabina, son ampliamente utilizados para tratar diversos tipos de cáncer.

A pesar de que el tratamiento, generalmente, se tolera bien, una limitación clínica importante es que una proporción de la población tratada experimenta una toxicidad severa relacionada con la fluoropirimidina, que a veces pone en peligro la vida. Esta toxicidad se ve afectada por la variabilidad interindividual en la actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), la principal enzima metabólica para la inactivación de fluoropirimidinas. La pérdida total o parcial

de la actividad de DPD a menudo es originada por polimorfismos genéticos en el gen DPYD, que pueden causar toxicidad a 5-FU o capecitabina, por lo que el genotipado de DPYD es una herramienta valiosa para identificar aquellos pacientes en riesgo de toxicidad severa y/o potencialmente mortal. Se presenta el caso de un varón de 67 años con adenocarcinoma de colon transversal tratado con derivado de fluoropirimidina que ingresó en nuestro hospital con cuadro sugestivo de toxicidad al tratamiento oncológico, tras haber completado tan solo 14 días de tratamiento adyuvante y tras descartar que el paciente presentase mutación \*2A en el gen DPYD.

Palabras clave: **Fluoropirimidinas, farmacogenética, cáncer colo-rectal.**

## *Mortal toxicity to capecitabine in a patient without the \*2A mutation of the dihydropyrimidine dehydrogenase gene*

### SUMMARY

The fluoropyrimidine anticancer drugs, especially 5-fluorouracil (5-FU) and capecitabine, are frequently prescribed for several types of cancer.

Although treatment with fluoropyrimidines is generally well tolerated, a major clinical limitation is that a proportion of the treated population experiences severe, sometimes life-threatening, fluo-

ropyrimidine-related toxicity. This toxicity is strongly affected by interindividual variability in activity of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), the main metabolic enzyme for inactivation of fluoropyrimidines.

A reduced functional or abrogated DPD enzyme is often caused by genetic polymorphisms in DPYD, the gene encoding for DPD, with increased risk of

fluoropyrimidine-associated toxicity. Patient safety of fluoropyrimidine treatment can be significantly improved by pre-emptive screening for DPYD genotype variants and dose reductions in heterozygous DPYD variant allele carriers, thereby normalizing 5-FU exposure. Based on the critical appraisal of currently available data, adjusting the labels of capecitabine and 5-FU by including recommendations on pre-emptive screening for DPYD variants and DPYD genotype-guided dose adjustments should be the new standard of care.

Key Words: **Fluoropyrimidines, pharmacogenetics, colorectal cancer.**

## INTRODUCCIÓN

Los fármacos derivados de fluoropirimidina, especialmente 5-fluorouracilo (5-FU) y capecitabina, son ampliamente utilizados para tratar diversos tipos de cáncer.

A pesar de que el tratamiento, generalmente, se tolera bien, la toxicidad asociada puede llegar a ser mortal<sup>1,2</sup>.

Esta toxicidad se encuentra vinculada a la variabilidad interindividual presente en la actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). La pérdida total o parcial de la actividad de DPD a menudo es originada por polimorfismos genéticos en el gen DPYD, que pueden causar toxicidad a 5-FU o capecitabina, por lo que el genotipado de DPYD es una herramienta valiosa para identificar aquellos pacientes en riesgo de toxicidad severa y/o potencialmente mortal<sup>3,4</sup>.

Se presenta el caso de un varón de 67 años con adenocarcinoma de colon transversal tratado con derivado de fluoropirimidina que ingresó en nuestro hospital con cuadro sugestivo de toxicidad al tratamiento oncológico.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón de 67 años de edad y 66 kg, diagnosticado de adenocarcinoma de colon transversal. Se realizó colectomía subtotal en septiembre de 2017.

En la anatomía patológica (AP) se describió como adenocarcinoma mucoso, grado 2 o moderadamente diferenciado, con características histológicas sugestivas de inestabilidad de microsatélites (respuesta linfocítica intratumoral moderado; 0-2 x CGA y respuesta linfocítica peritumoral; respuesta de Crohn-like, leve a moderada), con infiltración hasta la superficie del peritoneo visceral e invasión linfovascular y perineural, con estadio patológico pT4apN0M0 (AJCC/UICC TNM, 7ª edición) y ausencia de neoplasia en los 36 ganglios linfáticos aislados.

Se le determinó el polimorfismo DPYD; no presentando alelo DPYD\*2A. Se administró tratamiento adyuvante con capecitabina y oxaliplatino al 100% de la dosis.

El paciente acudió al Servicio de Urgencias (SU) en el día 14 del primer ciclo de tratamiento con cuadro de vómitos, diarreas y debilidad generalizada de una semana de evolución.

En las pruebas analíticas, destacó creatinina (Cr): 1,83 mg/dL; Na<sup>+</sup>: 132 mmol/L; K<sup>+</sup>: 5,3 mmol/L y procalcitonina (PCT): 3,84 ng/mL. Se realizó radiografía de tórax en la que no se apreciaron condensaciones ni infiltrados pulmonares y TAC de abdomen donde destacó abundante contenido gástrico.

El paciente ingresó en el Servicio de Oncología con diagnóstico de ileítis probablemente infecciosa e insuficiencia renal prerrenal secundaria a deshidratación.

Tras evolución, inicialmente, favorable, el paciente comenzó con empeoramiento de su estado general, somnolencia y distensión abdominal. Ante episodio de hematemesis, se realizó endoscopia digestiva alta (EDA): hallazgos compatibles con esofagitis grado IV y TC abdomino-pélvico: dilatación generalizada de asas intestinales e importante distensión de cámara gástrica, con contenido en su interior, sugestivo de sangrado. Se realizó interconsulta a la Unidad de Medicina Intensiva (UMI) y se decidió ingreso en esta unidad.

El paciente ingresó en UMI hipotenso, con hemoglobina (Hb): 6,8 g/dL, lactato: 2,44 mM/L y signos de deshidratación. Se realizó expansión volumétrica, se transfundieron 2 concentrados de hematíes y se repitió la EDA: orofaringe marcadamente hiperémica sin sangrado activo; esófago con

deanudación completa de la mucosa con sangrado difuso leve de la pared con gran coágulo adherido en tercio distal; estómago con eritema leve de la mucosa de cuerpo gástrico subcardial; píloro centrado y permeable y duodeno con mucosa de bulbo y segunda porción duodenal normales.

Tras 3 días de hospitalización en UMI, se decidió alta a planta de oncología (lactato: 1,74 mM/Ly Hb: 8,2 g/dL).

A las 24 horas, reingresó en UMI por hemorragia digestiva en situación de shock hipovolémico con sangrado abundante por recto y anemia (Hb: 5,6 g/dL). Se activó protocolo de sangrado masivo, se solicitó angioTAC (sangrado arterial activo yeyunal intraluminal) y se procedió a intubación orotraqueal (IOT), sedación y administración de noradrenalina para soporte hemodinámico.

Tras 20 días en UMI, fue dado de alta a planta de oncología (Hb: 7,2 g/dL) donde inició clínica de hipotensión (TAM: 55 mmHg), taquicardia (FC: 120 lpm) y taquipnea. Se realizó TAC de arterias pulmonares y TAC de abdomen, tras episodio de melenas, descartando tromboembolismo pulmonar (TEP) y sangrado activo, respectivamente. Dada la inestabilidad del paciente, se cursó nuevo ingreso en UMI, siendo exitus a las 24 horas por shock hipovolémico causando fracaso multiorgánico.

## DISCUSIÓN

Las recomendaciones actuales, para un paciente con cáncer de colon (CC) en estadio II y al menos un factor de riesgo (tumor pobremente diferenciado; <12 ganglios linfáticos regionales analizados; invasión vascular, linfática o perineural; obstrucción o perforación del tumor en el momento del diagnóstico) es realizar un tratamiento antineoplásico adyuvante. El impacto de la quimioterapia, en estos casos, sigue siendo polémico, por no existir pruebas concluyentes de que la quimioterapia se relacione con una mejor supervivencia global (OS) en comparación con la cirugía sola (se establece la supervivencia a 5 años, tras cirugía sola, en un 60-80%)<sup>5</sup>.

A pesar de que los fármacos derivados de fluoropirimidina, son la piedra angular del tratamiento de CC la toxicidad asociada constituye un problema clínico grave.

Los portadores de las variantes de DPYD tienen mayor riesgo de desarrollar esta toxicidad<sup>6-8</sup>, y aunque actualmente, no existe la obligatoriedad de realizar el cribado genético previo a la administración de fluoropirimidinas, quizá las guías de tratamiento actuales, deberían indicarlo como requisito indispensable.

La European Society for Medical Oncology (ESMO), recomienda realizar cribado genético para cuatro variantes alélicas de DPYD (DPYD\*2A(rs3918290); c.2846A>T(rs67376798); c.1679T>G(rs55886062)<sup>5</sup> y c.1236G>A/HapB3(rs56038477), e individualizar la dosis a administrar; pacientes con deficiencia parcial de DPYD: DPYD\*2A(rs3918290):50% de la dosis estándar; c.1679T>G(rs55886062):50% de la dosis estándar; c.2846A>T(rs67376798):75% de la dosis estándar; c.1236G>A/HapB3(rs56038477):75% de la dosis estándar<sup>9,10</sup> y selección de tratamiento alternativo en pacientes con deficiencia completa de DPYD<sup>9,10</sup>.

En nuestro hospital, se determina la mutación DPYD\*2A a todos los pacientes que inician tratamiento con una fluoropirimidina. Siguiendo las recomendaciones de la ESMO, se solicitó al Servicio de Inmunología la inclusión de las variantes alélicas c.1679T>G(rs55886062); c.2846A>T(rs67376798) y c.1236G>A/HapB3(rs56038477).

La reacción adversa, fue notificada al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) por tratarse de un desenlace fatal.

A pesar de que nuestro paciente cumplía criterios para realizar tratamiento adyuvante al 100% de la dosis, desarrolló una toxicidad mortal. Esto podría sugerir, que, mutaciones en otros genes no considerados en este momento pudieran estar implicadas en la toxicidad asociada al tratamiento.

*Financiación:* Sin financiación.

*Presentación en congresos:* No ha sido presentado anteriormente en ningún congreso o cualquier otro medio de difusión.

*Conflicto de intereses:* Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Mikhail SE, Sun JF, Marshall JL. Safety of capecitabine: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(5): 831-841.
2. Le´vy E, Piedbois P, Buyse M, et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol.* 1998;16(11): 3537-3541.
3. Lunenburg CA, Henricks LM, Guchelaar HJ, et al. Prospective DPYD genotyping to reduce the risk of fluoropyrimidine-induced severe toxicity: ready for prime time. *Eur J Cancer.* 2016;54:40-48.
4. Offer SM, Diasio RB. Is it finally time for a personalized medicine approach for fluorouracil-based therapies? *J Clin Oncol.* 2016;34(3):205-207.
5. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/304907923\\_ESMO\\_consensus\\_guidelines\\_for\\_the\\_management\\_of\\_patients\\_with\\_metastatic\\_colorectal\\_cancer](https://www.researchgate.net/publication/304907923_ESMO_consensus_guidelines_for_the_management_of_patients_with_metastatic_colorectal_cancer).
6. Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Mol Cancer Ther.* 2006;5(11):2895-2904.
7. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015;16:1639-1650.
8. Lee AM, Shi Q, Pavay E, et al. DPYD variants as predictors of 5-fluorouracil toxicity in adjuvant colon cancer treatment (NCCTG N0147). *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(12).
9. Caudle KE, Thorn CF, Klein TE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(6):640-645.
10. Henricks LM, Lunenburg CA, Meulendijks D, et al. Translating DPYD genotype into DPD phenotype: using the DPYD gene activity score. *Pharmacogenomics.* 2015;16(11):1277-1286.