



---

*Bibliografia*

<http://www.pharmgkb.org/>

<http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>

<http://www.mayomedicallaboratories.com/index.html>

# RACCOMANDAZIONI PER ANALISI FARMACOGENETICHE

*A cura del Gruppo di Lavoro di AIOM-SIF*

---

*AIOM: Coordinatore: Giuseppe Altavilla (Messina), Roberto Bordonaro (Catania), Antonio Contu (Sassari)  
Evaristo Maiello (S. Giovanni Rotondo - FG), Maria Rosa Strada (Pavia)*

*SIF: Coordinatrice: Teresita Mazzei (Firenze), Romano Danesi (Pisa), Enrico Mini (Firenze),  
Giorgio Minotti (Roma), Giuseppe Toffoli (Aviano - PN), Marina Ziche (Siena)*



# RACCOMANDAZIONI PER ANALISI FARMACOGENETICHE

## RACCOMANDAZIONI PER ANALISI FARMACOGENETICHE DPD E FLUOROPIRIMIDINE

### 1. Indicazioni cliniche

Le fluoropirimidine possono provocare tossicità gastrointestinale ed ematologica anche gravi riconducibili a deficit del loro metabolismo inattivante dipendente dalla diidropirimidina deidrogenasi (DPD), enzima chiave di tale processo. Il gene codificante per l'enzima DPD, *DPYD*, può infatti presentare varianti alleliche risultanti in una ridotta attività enzimatica.

L'analisi farmacogenetica di *DPYD* è raccomandabile:

**1.a** In pre-terapia con fluoropirimidine (5-FU, capecitabina, tegafur) ogni qual volta, a giudizio dell'oncologo, il trattamento venga proposto per un paziente in cui, per le caratteristiche cliniche (comorbidità, PS, stadio di malattia) il vantaggio terapeutico in termini di sopravvivenza e/o risposta possa ipotizzarsi di limitato impatto e/o sia elevato il rapporto rischio/beneficio.

**1.b** Durante la terapia con fluoropirimidine (5-FU, capecitabina, tegafur) nei casi di tossicità gastrointestinale di grado  $\geq 3$  e/o ematologica di grado 4 (NCI-CTCAE v.4.0), verificatisi dopo l'inizio della terapia e in tutti i casi di tossicità inattesa.

### 2. Materiale biologico e documentazione necessaria per l'analisi molecolare

L'analisi molecolare del gene *DPYD* viene effettuata su DNA germinale estratto da sangue periferico. Il sangue va raccolto in provetta con anticoagulante (EDTA) e sono necessari almeno 3 ml di sangue. Il sangue può essere conservato in attesa di processamento a breve termine in provetta chiusa sterile preferibilmente a temperatura di +4 °C per un periodo massimo di 5 giorni o anche a temperatura ambiente per un periodo massimo di 48 ore o, in caso di processamento a medio termine, congelato a -20°C.

Il campione deve essere accompagnato da:

**2.a** richiesta su ricetta del SSN o opportuna documentazione ospedaliera per i pazienti ricoverati nei DH delle strutture richiedenti con la seguente dicitura **"analisi molecolare *DPYD* pre-trattamento"** oppure **"analisi molecolare *DPYD* per tossicità da fluoropirimidine"**;

**2.b** scheda riassuntiva del regime chemioterapico con fluoropirimidine e dei trattamenti concomitanti (per valutare interazioni a carico dell'enzima DPD).

In caso di analisi molecolari post-trattamento indicare le tossicità che si sono manifestate (come da scheda allegata).

### 3. Esecuzione del test

L'estrazione del DNA e l'analisi del DNA devono essere effettuate con procedura validata, di riconosciuto valore per uso diagnostico e conforme alle normative in vigore (CE-IVD).

Le mutazioni oggetto di analisi sono: *DPYD*\*2A (IVS14+1G>A, c.1905+1G>A, rs3918290), *DPYD*\*13 (c.1679T>G, rs55886062) e *DPYD* c.2846A>T (rs67376798). Con *DPYD*\*1 si indica l'allele wild-type.

### 4. Refertazione

Il referto, conforme a modelli prestabiliti in uso nei laboratori eroganti le analisi, dovrebbe contenere le seguenti informazioni:

**4.a** anagrafica del paziente, indicazione della struttura e del medico richiedente l'analisi;

**4.b** matrice utilizzata per l'analisi, metodica impiegata per la sua esecuzione e specifica delle varianti alleliche esaminate;

**4.c** risultati dell'analisi (allele rilevato) a firma del farmacologo clinico e del responsabile dell'esecuzione dell'analisi con indicazione del deficit dell'attività enzimatica.

La terapia con fluoropirimidine è controindicata nei pazienti con genotipi omozigoti *DPYD*\*2A/\*2A, \*13/\*13 e c.2846TT poiché esse annullano l'attività enzimatica DPD, mentre è necessario ridurre il dosaggio della fluoropirimidina almeno del 50% nei pazienti portatori dei genotipi eterozigoti *DPYD*\*1/\*2A, \*1/\*13 e c2846AT. La modifica della dose dovrà, inoltre, considerare anche eventuali trattamenti concomitanti.

### 5. Laboratori abilitati ad eseguire il test

Perché un laboratorio possa garantire risultati affidabili è necessario quanto segue:

**5.a** presenza di strumentazione idonea (cappe per manipolazione di acidi nucleici, strumenti per estrazione automatica di DNA, PCR, strumentazione per pyrosequencing; certificazione del laboratorio UNI EN ISO9001:2008

**5.b** carico di lavoro di almeno 350 tests DPD/anno;

**5.c** presenza del farmacologo clinico per la refertazione e la consulenza sulle modificazioni di dose eventualmente richieste.

## RACCOMANDAZIONI PER ANALISI FARMACOGENETICHE UGT ED IRINOTECANO

### 1. Indicazioni cliniche

L'irinotecan può provocare grave tossicità gastrointestinale ed ematologica derivante da deficit del suo metabolismo di coniugazione con acido glucuronico dipendente dall'enzima UGT1A1.

L'analisi molecolare del gene UGT1A1 nella sua regione promoter (allele \*1 wild-type [(TA)<sub>6</sub>TAA] e \*28 mutato [(TA)<sub>7</sub>TAA] rs8175347) è raccomandabile:

**1.a** In pre-terapia con irinotecano ogni qual volta, a giudizio dell'oncologo, il trattamento venga proposto per un paziente in cui, per le caratteristiche cliniche (comorbidità, PS, stadio di malattia) il vantaggio terapeutico in termini di sopravvivenza e/o risposta possa ipotizzarsi di limitato impatto e/o sia elevato il rapporto rischio/beneficio.

**1.b** Durante la terapia nei pazienti che abbiano manifestato tossicità gastrointestinale di grado  $\geq 3$  e/o ematologica di grado 4 (NCI-CTCAE v.4.03) ed in tutti i casi di tossicità inattesa.

### 2. Materiale biologico e documentazione necessaria per l'analisi molecolare

L'analisi molecolare del gene *UGT1A1* viene effettuata su DNA germinale estratto da sangue periferico. Il sangue va raccolto in provetta con anticoagulante (EDTA) e sono necessari almeno 3 ml di sangue.

Il sangue può essere conservato in attesa di processamento a breve termine in provetta chiusa sterile preferibilmente a temperatura di +4 °C per un periodo massimo 5 giorni o anche a temperatura ambiente per un periodo massimo di 48 ore o in caso di processamento a medio termine, congelato a -20°C.

Il campione deve essere accompagnato da:

**2.a** richiesta su ricetta del SSN o opportuna documentazione ospedaliera per i pazienti ricoverati nei DH delle strutture richiedenti con la seguente dicitura **"analisi molecolare *UGT1A1* in paziente candidato a trattamento con irinotecano"** oppure **"analisi molecolare *UGT1A1* per tossicità da irinotecano"**;

**2.b** scheda riassuntiva del regime chemioterapico con irinotecano e dei trattamenti concomitanti (per va-

lutare interazioni a carico dell'enzima UGT1A1). In caso di analisi molecolari durante il trattamento indicare le tossicità che si sono manifestate (come da scheda allegata).

### 3. Esecuzione del test

L'estrazione e l'analisi del DNA devono essere effettuate con procedura validata, di riconosciuto valore per uso diagnostico e conforme alle normative in vigore (CE-IVD).

### 4. Refertazione

Il referto, conforme a modelli prestabiliti in uso nei laboratori eroganti le analisi, dovrebbe contenere le seguenti informazioni:

**4.a** anagrafica del paziente, indicazione della struttura e del medico richiedente l'analisi;

**4.b** matrice utilizzata per l'analisi, metodica impiegata per la sua esecuzione e specifica della variante allelica esaminata;

**4.c** risultati dell'analisi (allele rilevato) a firma del farmacologo clinico e del responsabile dell'esecuzione dell'analisi con indicazione del deficit dall'attività enzimatica.

Nei soggetti con genotipo omozigote mutato *UGT1A1*\*28/\*28 [(TA)<sub>7</sub>TAA], che risulta associato a significativa riduzione dell'attività enzimatica UGT, è necessario ridurre inizialmente il dosaggio dell'irinotecano almeno del 30%.

La modifica della dose dovrà, inoltre, considerare anche eventuali trattamenti concomitanti.

### 5. Laboratori abilitati ad eseguire il test

Perché un laboratorio possa garantire risultati affidabili è necessario quanto segue:

**5.a** presenza di strumentazione idonea (cappe per manipolazione di acidi nucleici, pyrosequencer, strumenti per estrazione automatica di DNA, PCR, strumentazione per pyrosequencing);

**5.b** certificazione del laboratorio UNI EN ISO9001:2008;

**5.c** carico di lavoro di almeno 200 tests UGT1A1/anno;

**5.d** presenza del farmacologo clinico per la refertazione e la consulenza sulle modificazioni di dose eventualmente richieste.