

**Newsletter Numero 3 – Gennaio 2009**

---

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo  
e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici

---

**Sommario**

- FORTE ASSOCIAZIONE TRA UN COMUNE POLIMORFISMO SUL GENE CODIFICANTE PER L'ENZIMA DIIDROPIRIMIDINA DEIDROGENASI E LA COMPARSA DI TOSSICITÀ SECONDARIA A TRATTAMENTO CON FLUOROPIRIMIDINE IN PAZIENTI ONCOLOGICI
- IL POLIMORFISMO NELL'INTRONE 1 DEL RECETTORE PER IL FATTORE DI CRESCITA EPIDERMICO EGFR PREDICE LA RISPOSTA CLINICA AL TRATTAMENTO CON GEFITINIB NEL CANCRO DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE
- POLIMORFISMI A LIVELLO DEI GENI CHE CODIFICANO PER I CITOCROMI P-450 INFLUENZANO LA RISPOSTA A CLOPIDOGREL
- ANALISI FARMACOGENETICHE DI EMATOTOSSICITÀ IN PAZIENTI CON CARCINOMA GASTRICO AVANZATO CON SOMMINISTRAZIONE OGNI DUE SETTIMANE DI FLUOROURACILE, LEUCOVORIN, OXALIPLATINO E DOCETAXEL (FLOT): STUDIO TRASLAZIONALE DELL' ARBEITSGEMEINSCHAFT INTERNISTISCHE ONKOLOGIE (AIO)

---

**FORTE ASSOCIAZIONE TRA UN COMUNE POLIMORFISMO SUL GENE CODIFICANTE PER L'ENZIMA DIIDROPIRIMIDINA DEIDROGENASI E LA COMPARSA DI TOSSICITÀ SECONDARIA A TRATTAMENTO CON FLUOROPIRIMIDINE IN PAZIENTI ONCOLOGICI**

A cura del Dott. Dario Cattaneo

Il 5-fluorouracile (5-FU) rappresenta ancora oggi uno dei componenti principali della chemioterapia per il trattamento di diversi tumori, come quello gastroesofageo, del colon-retto o del seno, nonostante il noto profilo di tossicità. La comparsa di effetti collaterali ascrivibili all'utilizzo di tale farmaco viene attribuita principalmente ad un difetto nell'attività della diidropirimidina deidrogenasi (DPD), l'enzima principalmente coinvolto nel catabolismo delle pirimidine in grado, in condizioni normali, di inattivare oltre l'80% della quota di 5-FU somministrata. Recentemente è stato scoperto che il gene codificante per DPD (il gene *DPYD*) è altamente polimorfico: sono state infatti identificate numerose varianti alleliche, la cui frequenza può variare significativamente in base al gruppo etnico considerato. In particolare, esistono varianti che producono una proteina in forma troncata, con attività enzimatica notevolmente ridotta. Tuttavia, tali varianti sono relativamente poco frequenti, e quindi scarsamente correlabili con i frequenti episodi di tossicità da 5-FU. Molto più predittivi potrebbero essere altri polimorfismi caratterizzati da una frequenza più elevata rispetto alle varianti sopracitate.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare le potenziali associazioni tra le diverse varianti alleliche sul gene *DPYD* e la comparsa di tossicità in pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia contenente 5-FU. Inizialmente le analisi genetiche su *DPYD* sono state eseguite su 128 soggetti Caucasiche con diagnosi di tumore gastroesofageo, al seno o al colon-retto in terapia con 5-FU. Successivamente tali indagini sono state ripetute anche in un secondo gruppo indipendente di 53 pazienti con tossicità manifesta da 5-FU, per confermare i risultati ottenuti nel primo gruppo di studio. Tutti gli effetti collaterali considerati correlabili al trattamento con fluoropirimidine (neutropenia,

trombocitopenia, mucositi, diarrea, nausea, vomito, neurotossicità, alopecia e tossicità cardiaca) sono stati registrati durante i primi 3 cicli di terapia. Le valutazioni tossicologiche sono state eseguite utilizzando le linee guida del *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC), da personale che non era a conoscenza dei risultati genetici. La caratterizzazione delle varianti alleliche di *DPYD* sono state eseguite mediante cromatografia liquida ad elevate prestazioni denaturante (dHPLC). La ricerca di possibili associazioni tra i diversi genotipi e la comparsa di tossicità secondaria all'uso di 5-FU è stata eseguita mediante analisi di regressione logistica utilizzando età e sesso come covariate, mentre è stato utilizzato il test di Fisher per valutare le differenze nella frequenza dei diversi polimorfismi tra i diversi gruppi considerati.

In base ai criteri del NCI-CTC, 39 dei 128 pazienti del primo gruppo presentavano una tossicità da 5-FU di grado III-IV; di questi 2 pazienti sono poi deceduti (il primo per una grave neutropenia ed il secondo per arresto cardiaco, entrambi gli episodi attribuibili al trattamento farmacologico), mentre i rimanenti hanno avuto un recupero completo dopo sospensione del farmaco.

Lo screening di tutte le regioni codificanti del gene *DPYD* eseguite sui 128 pazienti ha permesso l'identificazione di 18 polimorfismi a singolo nucleotide e di una nuova mutazione di tipo “frameshift”. Le analisi statistiche hanno evidenziato un'associazione altamente significativa tra la comparsa di tossicità da farmaco e due varianti alleliche di *DPYD* (IVS10-15t>c, O.R.=3.9, p=0.009; e 496A>G, O.R.=4.58, p=0.002). In particolare, la variante 496G – presente anche in uno dei due pazienti deceduti – portava un rischio di comparsa di effetti collaterali pari al 56.9%. Inoltre, la frequenza della variante 496G è risultata essere dell'8% nei pazienti senza episodi di tossicità, mentre tale percentuale saliva al 26% in quelli con eventi (p=0.001). Tale percentuale è stata osservata anche nel secondo gruppo di 53 pazienti (23%) che hanno manifestato effetti collaterali secondari a trattamento con 5-FU, confermando quindi l'associazione tra tale polimorfismo e la comparsa di tossicità da farmaco. Tutte le altre varianti alleliche presentavano una frequenza troppo bassa per poter evidenziare eventuali associazioni significative con la tossicità da 5-FU.

Questo studio ha identificato varianti alleliche del gene *DPYD*, relativamente comuni, in grado di influenzare significativamente il metabolismo di 5-FU e di giocare un ruolo rilevante nella comparsa di tossicità di questo farmaco. Tali osservazioni possono essere estremamente importanti anche per i nuovi derivati fluoropirimidinici di recente generazione, come la capecitabina, in grado di generare 5-FU a livello intracellulare.

Alla luce di questi e di altri risultati, tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad analisi di *screening* per la caratterizzazione del genotipo di *DPYD* prima di iniziare una terapia a base di fluoropirimidine. In passato tali valutazioni venivano eseguite utilizzando approcci indiretti, come test del respiro per la ricerca di <sup>13</sup>C-uracile o la determinazione del rapporto plasmatico uracile/diidrouracile. Successivamente è stato dimostrato che la personalizzazione del dosaggio di 5-FU in base a valutazioni prospettiche dello stato di attività di DPD si associava ad una riduzione di 2-3 volte della comparsa di tossicità del farmaco. Va tuttavia sottolineato che tali approcci non hanno mai trovato applicazioni nella pratica clinica quotidiana. In quest'ottica, lo sviluppo di test genetici sensibili e facili da applicare in ambito clinico, come i chip, potrebbe favorire una rapida identificazione di quei soggetti ad elevato rischio di sviluppare effetti collaterali secondari a trattamento farmacologico.

Tuttavia, tale ipotesi richiede ulteriori conferme in casistiche più ampie di soggetti, eventualmente suddivisi in base al tipo di tumore di cui sono affetti.

Questo studio ha dimostrato che, almeno in alcuni tipi di tumori, la presenza di varianti alleliche comuni del gene *DPYD* contribuisce in maniera preponderante alla comparsa di effetti collaterali riconducibili al trattamento con 5-fluorouracile. I soggetti portatori di tali polimorfismi potrebbero quindi trarre particolare beneficio da dosaggi personalizzati di farmaco o, nei casi più gravi, da terapie alternative.

**Parole chiave:** diidropirimidina deidrogenasi, fluoropirimidine, 5-fluorouracile, capecitabina, polimorfismi, tumore

#### Riferimento bibliografico

**Gross E** et al. PLoS ONE, 2008, 3:e4003 (published December 23, 2008).

## IL POLIMORFISMO NELL'INTRONE 1 DEL RECETTORE PER IL FATTORE DI CRESCITA EPIDERMICO EGFR PREDICE LA RISPOSTA CLINICA AL TRATTAMENTO CON GEFITINIB NEL CANCRO DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

Gli inibitori dell'attività tirosin-chinasi del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), gefitinib ed erlotinib, rappresentano una nuova realtà nel trattamento del cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC). I pazienti che maggiormente beneficiano dal trattamento con questi inibitori sono le donne, i non fumatori, ed i pazienti con adenocarcinoma. L'obiettivo principale di questo studio è stato quello di valutare il ruolo del polimorfismo (CA)<sub>n</sub> nell'introne 1 del gene EGFR come fattore predittivo della risposta clinica al trattamento con gefitinib, in pazienti affetti da NSCLC. Questo polimorfismo consiste in un numero variabile di ripetizioni del dinucleotide CA, generalmente compreso tra 9 a 23, il cui numero è inversamente correlato alla trascrizione del gene EGFR. Come secondo obiettivo, questo studio ha valutato il ruolo predittivo di alcuni markers tumorali tra cui l'espressione immunoistochimica di EGFR, il numero di copie geniche e la presenza di mutazioni negli esoni 18-21 del gene EGFR. Infine, per meglio studiare la correlazione tra il numero di ripetizioni del dinucleotide CA e la risposta al trattamento con gefitinib, gli Autori hanno valutato l'inibizione della crescita *in vitro* dopo trattamento con gefitinib di un pannello di linee cellulari NSCLC aventi differente genotipo (CA)<sub>n</sub>.

In questo studio sono stati prospettivamente arruolati 58 pazienti con NSCLC avanzato sottoposti al trattamento con gefitinib (250 mg/giorno). La risposta tumorale è stata valutata tramite tomografia computerizzata a 2 mesi dall'inizio del trattamento. La tossicità è stata valutata mensilmente mediante esame clinico e conta ematica in accordo ai criteri proposti dal *National Cancer Institute* Versione 2.0. La sopravvivenza è stata calcolata dalla data di inizio della terapia fino alla data di morte oppure fino alla data dell'ultimo contatto. Il polimorfismo (CA)<sub>n</sub> nell'introne 1 del gene EGFR è stato analizzato sul DNA estratto da campioni di sangue intero mediante separazione su elettroforesi capillare dei prodotti PCR fluorescenti e successiva analisi della loro lunghezza.

Il polimorfismo (CA)<sub>n</sub> dell'introne 1 del gene EGFR è stato caratterizzato in 51 pazienti: 36 portatori (70.6%) di almeno un allele con 16 ripetizioni, denominato (CA)<sub>16</sub>, e 15 pazienti (29.4 %) non portatori dell'allele (CA)<sub>16</sub>. Tra questi ultimi, 14 pazienti sono portatori di almeno un allele lungo ( $\geq 17$  ripetizioni). I risultati dello studio mostrano che il polimorfismo (CA)<sub>n</sub> nell'introne 1 del gene EGFR è associato alla risposta al trattamento con gefitinib: infatti il 25% dei pazienti portatori dell'allele (CA)<sub>16</sub> rispondono al trattamento con gefitinib, mentre nessuno dei pazienti non portatori dell'allele (CA)<sub>16</sub> presenta una risposta obiettiva al trattamento con gefitinib (OR=10.7, 95% CI 1.21-1.415, p=0.044). L'effetto dell'allele (CA)<sub>16</sub> sulla risposta al trattamento con gefitinib è confermato anche nell'analisi multivariata che includeva i fattori sesso, fumo, polimorfismo (CA)<sub>n</sub> e tossicità (OR=10.1, 95% CI 0.88-1.475, p=0.07). Inoltre, i pazienti portatori dell'allele (CA)<sub>16</sub> hanno una sopravvivenza media maggiore rispetto ai non portatori (rispettivamente 11.4 vs 4.8 mesi; HR=; 0.49, 95% IC 0.25-0.97; p= 0.037). Quando i fattori sesso, fumo, istologia, polimorfismo (CA)<sub>n</sub> e tossicità venivano introdotti nel modello multivariato, l'effetto dell'allele (CA)<sub>16</sub> sulla sopravvivenza non variava (HR=; 0.55, 95% IC 0.27-1.15; p= 0.111). Per confermare il ruolo predittivo del polimorfismo (CA)<sub>n</sub> è stata valutata la risposta clinica in una seconda coorte di 31 pazienti con NSCLC che non avevano ricevuto il trattamento con gefitinib, ma un trattamento chemioterapico standard. In questo secondo gruppo di pazienti, il polimorfismo (CA)<sub>n</sub> nell'introne 1 del gene EGFR non risulta associato alla risposta clinica. Infatti, la percentuale dei "responders" nei portatori dell'allele (CA)<sub>16</sub> non differisce statisticamente rispetto a quella osservata nei non portatori (rispettivamente 29.2% vs 28.6; p=1); inoltre non si osservano differenze in termini di sopravvivenza tra i due gruppi di pazienti (rispettivamente 12.4 vs 9.3 mesi; p=0.558). Infine, dopo aver caratterizzato sette linee cellulari NSCLC rispetto al polimorfismo (CA)<sub>n</sub>, le linee cellulari H1650 e SKLU-1 che non possedevano l'allele (CA)<sub>16</sub> presentavano un minore inibizione di crescita dopo trattamento con gefitinib, rispetto alle linee cellulari portatrici dell'allele (CA)<sub>16</sub> (A549, SKMES-1, H460, H1299 e Calu-3) (IC50 rispettivamente di  $19.20 \pm 2.26 \mu\text{M}$  vs  $5.85 \pm 3.22 \mu\text{M}$ ; p=0.003).

I risultati di questo studio dimostrano un potenziale ruolo del polimorfismo (CA)<sub>n</sub> nell'introne 1 nel gene EGFR come fattore predittivo della risposta clinica al trattamento con gefitinib, nel tumore avanzato non a piccole cellule (NSCLC). I pazienti portatori di almeno un allele (CA)<sub>16</sub> hanno una maggior probabilità di risposta al trattamento con gefitinib ed una sopravvivenza media maggiore rispetto ai pazienti non portatori dell'allele (CA)<sub>16</sub>.

L'associazione tra il polimorfismo (CA)<sub>n</sub> nell'introne 1 del gene EGFR e la risposta al trattamento con gefitinib potrebbe essere spiegata in termini meccanicistici col fatto che tale polimorfismo è responsabile dell'espressione della proteina EGFR. In alternativa a questa ipotesi, si potrebbe però argomentare che il polimorfismo (CA)<sub>n</sub> nell'introne 1 del gene EGFR rappresenti semplicemente un fattore prognostico, indipendente dal trattamento farmacologico, malgrado che non sia risultato predittivo nei pazienti trattati con chemioterapici standard. In conclusione, questo lavoro suggerisce di aggiungere il polimorfismo (CA)<sub>n</sub> nell'introne 1 del gene EGFR ai fattori genetici/genomici che possono predire la risposta agli inibitori del recettore EGFR. Tuttavia ampi studi prospettici sono ancora necessari per confermare la validità clinica di questo polimorfismo.

**Parole chiave:** gene EGFR, polimorfismo introne 1, gefitinib, NSCLC

#### Riferimento bibliografico

**Tiseo M** et al. *J Thorac Oncol.* 2008; 3(10):1104-11.

### **POLIMORFISMI A LIVELLO DEI GENI CHE CODIFICANO PER I CITOCROMI P-450 INFLUENZANO LA RISPOSTA A CLOPIDOGREL**

A cura della dott.ssa Cristina Tonello

Il Clopidogrel, un derivato tienopiridinico, è un antiaggregante piastrinico molto simile alla ticlopidina. Entrambi i farmaci bloccano, grazie ad un metabolita attivo, il sito di legame dell'ADP alle piastrine, che inibisce l'espressione del recettore della glicoproteina IIb/IIIa nella sua configurazione ad alta affinità di legame con il fibrinogeno ed il fattore di von Willebrand. L'uso clinico di ticlopidina non ha avuto ampia diffusione clinica perché questo farmaco può indurre in una percentuale apprezzabile (circa il 2.5%) leucopenia talora grave. Clopidogrel appare privo di effetto mielotossico ed ha un migliore profilo di sicurezza. L'inibizione selettiva dell'aggregazione indotta da ADP da parte di Clopidogrel si verifica esclusivamente *in vivo*, dopo il metabolismo del farmaco a livello epatico da parte del citocromo P450 che trasforma Clopidogrel nella sua forma attiva.

Il Clopidogrel è entrato in commercio negli Stati Uniti nel novembre del 1997, dopo essere stato studiato in trials clinici pre-marketing che avevano coinvolto 19.185 pazienti ed usato in più di 3 milioni di pazienti in tutto il mondo prima che fosse riportato, nel 2000, che anch'esso, come la ticlopidina, può indurre porpora trombotica trombocitopenica (TTP).

La terapia con Clopidogrel è associata ad ampia variabilità nella risposta interindividuale. Il Clopidogrel è metabolicamente attivato da diversi isoenzimi epatici del citocromo P450, tra cui CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6 e CYP3A5. I geni che codificano per tali enzimi sono altamente polimorfici e le varianti alleliche più comuni conferiscono alla proteina una funzione ridotta. Gli autori di questo lavoro hanno studiato: i) l'associazione delle varianti genetiche dei geni CYP sia con la concentrazione plasmatica del metabolita attivo di Clopidogrel sia con l'inibizione della funzione piastrinica in 162 soggetti sani; ii) l'associazione tra tali varianti genetiche e l'esito clinico in una coorte di 1477 pazienti con sindrome coronarica acuta che erano trattati con Clopidogrel nell'ambito del trial TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction*).

La concentrazione plasmatica del metabolita attivo di Clopidogrel era misurata con HPLC-Massa, mentre la genotipizzazione era ottenuta attraverso l'utilizzo dei chip DMET (*drug-metabolizing enzymes and transporters*) di Affimetrix. Nel caso di CYP2C19\*17 e di altre varianti non presenti nel chip DMET gli autori hanno utilizzato il metodo RLFP. I soggetti sono stati suddivisi in due gruppi sulla base del fatto di essere portatori o meno di almeno un allele con funzione significativamente

ridotta. L'allele \*2 di CYP2C19 rappresenta il 95% dei soggetti classificati come portatori di alleli a ridotta funzione. I più comuni polimorfismi di CYP2C19 sono presenti nel 30% della popolazione caucasica, nel 40% dei neri e nel 55% degli asiatici.

Per le analisi farmacocinetiche e farmacodinamiche gli autori hanno analizzato il DNA di 162 volontari sani trattati con 300 mg di Clopidogrel. Dopo 4 ore la funzione piastrinica era ridotta in media di  $36,0 \pm 20,5$  punti percentuali. I portatori di almeno uno degli alleli a ridotta funzione di CYP2C19 (34% della popolazione studiata) presentano una riduzione relativa della concentrazione plasmatica di metabolita attivo del 32,4% rispetto ai non portatori. Similmente, ma di minore entità, la diminuzione relativa (15,7%) nei portatori di alleli a ridotta funzione di CYP2B6. Varianti alleliche ipofunzionanti di altri geni CYP studiati non risultano, invece, essere correlate ad una attenuazione di risposta a Clopidogrel.

A partire da questi risultati nei soggetti sani gli autori hanno studiato la correlazione tra le varianti alleliche di CYP2C19 e l'esito clinico nei soggetti già arruolati per il trial clinico denominato TRITON-TIMI 38. Dei 1477 soggetti studiati 395 (27,1%) sono portatori di almeno una variante allelica a ridotta funzione di CYP2C19. Tali soggetti presentano un rischio significativamente maggiore di morte per cause cardiovascolari rispetto ai non portatori (2% vs. 0,4%; hazard ratio per i portatori di varianti alleliche, 4,79; limiti di confidenza al 95% [CI], da 1,40 a 16,37). Inoltre i portatori di tali polimorfismi presentano un hazard ratio di 1,38 per infarto miocardico, di 3,93 per ictus e di 3,09 per trombosi dello stent.

Questo studio, peraltro pienamente confermato da un altro *paper* pubblicato nello stesso numero del *N Engl J Med* (Tabassome et al), presenta parecchie limitazioni. Alcune rare varianti funzionali dei CYP non erano osservate nella popolazione studiata; non può essere escluso che queste o altre varianti genetiche abbiano effetti significativi. Inoltre gli studi di farmacocinetica erano condotti su volontari sani e non su soggetti con patologie coronariche. Infine non è stata osservata, come invece ci si poteva aspettare una minore frequenza di eventi emorragici nei portatori di alleli CYP2C19 a ridotta funzione rispetto ai portatori dell'allele *wild-type*.

In conclusione, tra le persone trattate con Clopidogrel i portatori degli alleli CYP2C19 a ridotta funzione metabolica hanno livelli plasmatici significativamente minori del metabolita attivo e presentano una diminuzione dell'attività antiplastrinica. Inoltre, tali soggetti, sono maggiormente e in maniera statisticamente significativa predisposti a eventi avversi cardiovascolari gravi, compresa la trombosi dello stent, rispetto agli individui portatori di alleli *wild-type*.

**Conflitto di interesse:** Gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** Citocromo P-450, Clopidogrel, funzione piastrinica

#### Riferimento bibliografico

[Mega JL](#) et al. *N Engl J Med*. 2008 Dec 22. [Epub ahead of print]

### **ANALISI FARMACOGENETICHE DI EMATOTOSSICITA' IN PAZIENTI CON CARCINOMA GASTRICO AVANZATO CON SOMMINISTRAZIONE OGNI DUE SETTIMANE DI FLUOROURACILE, LEUCOVORIN, OXALIPLATINO E DOCETAXEL (FLOT): STUDIO TRASLAZIONALE DELL'ARBEITSGEMEINSCHAFT INTERNISTISCHE ONKOLOGIE (AIO)**

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

Le opzioni terapeutiche per il carcinoma gastrico avanzato (AGC) stanno aumentando; un recente studio di fase II ha dimostrato come la combinazione del docetaxel con 5-fluorouracile, leucovorin e oxaliplatino è meglio tollerata rispetto a quella con cisplatino e 5-fluorouracile, ma la neutropenia di grado 3/4 è stata ancora osservata nel 48% dei pazienti, contro l'82% dei pazienti sottoposti all'altro regime (Al-Batran SE et al. *Ann Oncol* 2008).



Lo scopo di questo studio è stato ricercare marker farmacogenetici che potrebbero identificare pazienti ad alto rischio di sviluppare ematotossicità di alto grado. È stato analizzato l'impatto di 24 polimorfismi di 15 geni coinvolti nel trasporto e nel metabolismo dei farmaci del regime FLOT, nella riparazione del DNA e nel metabolismo dei folati sulla comparsa di ematotossicità in pazienti con AGC trattati con FLOT.

Complessivamente, 59 pazienti (60 anni, 41 maschi) sono stati arruolati in uno studio di fase II che valutava la sicurezza e l'efficacia di un regime chemioterapico ogni due settimane a base di oxaliplatino (85mg/m<sup>2</sup>), leucovorin (200mg/m<sup>2</sup>) e docetaxel (50mg/m<sup>2</sup>) in infusione (1-2h), seguiti da 5-fluorouracile 2600 mg/m<sup>2</sup> in infusione continua (24h). L'ematotossicità è stata monitorata prima di ogni somministrazione attraverso la valutazione di anemia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia in accordo ai Criteri di Tossicità del *National Cancer Institute* (versione 2.0). I campioni di sangue erano disponibili da 50 pazienti (60 anni, 36 maschi).

L'ematotossicità di grado 3/4 è stata osservata in 24 pazienti (48%); la neutropenia di grado 3/4 è stata la reazione più frequente (n=21 - 42%), seguita da leucopenia (n=12 - 24%), anemia (n=2 - 4%) e trombocitopenia (n=1 - 2%).

È stata evidenziata un'associazione significativa tra il polimorfismo a carico del promotore della timidilato sintasi (TS) e l'ematotossicità; in accordo con la letteratura (Kawakami K, Watanabe G *Cancer Res* 2003, 63: 6004-07, Mandola MV et al. *Cancer Res* 2003, 63: 2898-904), i polimorfismi del promotore di TS sono stati suddivisi in due gruppi: gruppo A, a bassa espressione (2R/2R, 2R/3RC, 3RC/3RC), e gruppo B, ad alta espressione (2R/3RG, 3RC/3RG, 3RG/3RG). I pazienti con uno dei genotipi del gruppo A hanno un rischio significativamente più alto di andare incontro a ematotossicità di grado 3/4: il 59% (20 di 34) dei pazienti di questo gruppo ha sviluppato tali reazioni rispetto al 25% (4 di 16) del gruppo B ( $p=0,035$ ). I genotipi di TS del gruppo A sono stati identificati come l'unico fattore di rischio indipendente per questo tipo di tossicità (hazard ratio 4,62, 95% IC 1,22-17,44,  $p=0,024$ ).

L'associazione tra i polimorfismi del promotore di TS e l'ematotossicità è maggiormente significativa per la neutropenia, che si è verificata nel 53% (18 su 34) dei pazienti del gruppo A vs il 19% (3 su 16) dei pazienti del gruppo B ( $p=0,032$ ); l'86% dei pazienti con neutropenia di grado 3/4 erano portatori di un genotipo del gruppo A.

Nessuno degli altri polimorfismi studiati ha un impatto significativo sull'ematotossicità nella popolazione in studio.

Lo studio ha dimostrato l'associazione tra i polimorfismi del promotore di TS e l'ematotossicità in pazienti con carcinoma gastrico avanzato trattati con un triplo regime chemioterapico a base di docetaxel.

Gli autori sottolineano tre possibili spiegazioni a quanto osservato; la prima, e più ovvia, è la relazione tra l'espressione di TS e l'attività del 5-FU: poiché TS è il target di 5-FU, più bassa è l'espressione di TS, maggiore è l'attività di 5-FU. Inoltre TS ha un ruolo importante in diversi *pathway* folato-dipendenti, come la sintesi delle purine, la rigenerazione di metionina e la metilazione del DNA, e rappresenta un enzima importante in cellule rigeneranti e proliferanti, comprese quelle del sistema emopoietico; uno squilibrio nella funzionalità di TS dovuto a una ridotta espressione dell'enzima potrebbe causare una minore rigenerazione dopo depressione del midollo osseo indotta da farmaci altamente immunosoppressivi come il docetaxel.

**Parole chiave:** ematotossicità, carcinoma gastrico avanzato, timidilato sintasi

**Riferimento bibliografico:**

[Goekkurt E](#) et al. *Ann Oncol.* 2008 Dec 12 [Epub ahead of print]

**Gruppo di Lavoro SIF sulla Farmacogenetica**

[http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif\\_gruppo\\_farmacogen.php](http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif_gruppo_farmacogen.php)

**Newsletter n°3 – Gennaio 2009**

[http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif\\_gruppo\\_farmacogen\\_newsletters.php](http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif_gruppo_farmacogen_newsletters.php)

---

---