

CONTRIBUTO DEL MONITORAGGIO TERAPEUTICO ALLA PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA ANTINEOPLASTICA: L'ESEMPIO DELLE FLUOROPIRIMIDINE

Izzo V.¹ Conti V.¹ Manzo V.² Bloise E.² Iannaccone T.² Iannello F.² Dal piaz F.¹ Filippelli A.¹

¹ *Medicina, chirurgia e odontoiatria, Università degli Studi di Salerno, Fisciano, Italia*

² *Uoc farmacologia clinica, Aou San Giovanni di Dio e Ruggi d' Aragona, Salerno, Italia*

Il monitoraggio terapeutico dei farmaci (*Therapeutic Drug Monitoring, TDM*) consiste nella misura delle concentrazioni di specifici farmaci nei liquidi biologici al fine di mantenerle all'interno delle relative finestre terapeutiche. Poiché il TDM permette di ottimizzare la terapia farmacologica del singolo paziente, il suo uso si è rivelato particolarmente utile per alcuni farmaci, come i chemioterapici antitumorali (CA) che sono intrinsecamente dotati di tossicità sia precoce sia tardiva a carico di tessuti, organi e apparati. Il TDM acquista un ruolo ancora più importante se si considera che la risposta individuale al trattamento con CA non sia assolutamente omogenea, sia in termini di efficacia sia di tossicità. Infatti, è ormai noto che le caratteristiche genetiche, insieme a varie condizioni ambientali possano modificare la sensibilità individuale ai diversi protocolli chemioterapici.

Un esempio molto importante è l'aumento del rischio di tossicità gastro-intestinale ed ematologica associata all'assunzione d'irinotecano in soggetti che, a causa di polimorfismi genetici nella regione promotore del gene UDP-glucosil-transferasi A1 (UGT1A1), mostrano bassi livelli di attività glucuronil-transferasica. Ancora più problematica può essere la gestione della terapia a base di fluoropirimidina (5-fluorouracile) in pazienti con deficit funzionale (anche a causa di polimorfismi genetici) a livello della Diidropirimidina Deidrogenasi (DPD), enzima chiave per il catabolismo di questo farmaco. È pertanto chiara l'importanza di utilizzare metodiche sia per guidare la scelta della terapia antitumorale mediante test farmacogenetici specifici sia per monitorare il singolo paziente in corso di trattamento attraverso l'analisi quali-quantitativa dei CA e dei loro principali metaboliti. In questo modo è possibile scegliere il protocollo terapeutico più opportuno e personalizzare la terapia, massimizzandone l'efficacia e minimizzando il rischio di tossicità, riducendone, inoltre, i costi associati sia diretti sia indiretti.

Il nostro gruppo di ricerca ha sviluppato un protocollo di TDM nei pazienti in trattamento chemioterapico a base di fluoropirimidina basato sull'utilizzo di tecniche di spettrometria di massa associata a cromatografia liquida a altissime prestazioni (UPLC-MS). Tale protocollo è stato disegnato con lo scopo di implementare le informazioni derivanti da un'azione sistematica di oncovigilanza e dalle analisi farmacogenetiche, basate sullo screening dei tre principali polimorfismi associati a riduzione o annullamento dell'attività della DPD, entrati ormai nella pratica clinica ed eseguiti di routine presso il Servizio di Farmacologia Clinica dell'AOU "San Giovanni di Dio e Ruggi d' Aragona" di Salerno.

L'integrazione sistematica del dato anamnestico-clinico e genetico con le informazioni derivabili dal monitoraggio dei profili farmaco-metabolici di ogni paziente consente una selezione consapevole del farmaco e del dosaggio più idoneo e permettono di ottimizzare e controllare nel tempo la chemioterapia a base di fluoropirimidina. Infatti dati da noi ottenuti finora hanno permesso di somministrare in condizioni di massima sicurezza ed efficacia le fluoropirimidine anche in pazienti portatori delle varianti del gene DPYD. Il percorso di TDM messo a punto in pazienti in trattamento con fluoropirimidine potrà essere mutuato anche in quelli trattati o co-

trattati con altri CA, come irinotecano e derivati del platino. Inoltre, un tale approccio, all'occorrenza integrato con l'informazione farmacogenetica, potrà essere esteso alle diverse aree mediche che prevedono l'utilizzo cronico di farmaci a basso indice terapeutico e/o per i quali sia stata osservata un'ampia variabilità di risposta interindividuale.