

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
STUDIUM KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO WYDZIAŁU FARMACEUTYCZNEGO

**Zindywidualizowane podejście do leczenia pacjentów  
5-fluorouracylem jako bezpieczniejsza alternatywa  
dla terapii konwencjonalnej**

Praca pogładowa z zakresu farmacji klinicznej  
mgr farm Gabriela Górecka

Bielsko-Biała 2024

## Spis treści

<b>Wstęp</b> .....	3
Wykaz najczęściej użytych skrótów .....	3
Metabolizm fluorouracylu .....	4
Metody oznaczania aktywności dehydrogenazy dihydropirymidynowej .....	7
1. Badanie genetyczne: analiza polimorfizmów w obrębie genu DPYD .....	8
2. Badania fenotypowe: pomiar rzeczywistej aktywności enzymu DPD .....	8
a) oznaczenie stężenia uracylu i dihydrouracylu .....	8
b) pomiar i ocena parametrów farmakokinetycznych po doustnym podaniu uracylu .....	9
c) oznaczenia aktywności dehydrogenazy dihydropirymidynowej w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej.....	10
d) pomiar i ocena stężenia produktów przemiany 2- <sup>13</sup> C-uracylu w wydychanym powietrzu.....	11
3. Monitorowanie stężeń terapeutycznych fluorouracylu .....	11
4. Oznaczanie stężenia fluorouracylu oraz dihydrofluorouracylu w surowicy po podaniu dawki testowej.....	13
Inne czynniki wpływające na metabolizm fluoropirymidyn.....	14
Płeć .....	14
Wiek.....	15
Czynność wątroby i nerek .....	15
Skład ciała i odżywienie .....	16
<b>Podsumowanie</b> .....	17
<b>Literatura</b> .....	17

## WSTĘP

5-Fluorouracyl (5-FU) jest skutecznym lekiem, stosowanym od ponad 40-stu lat w leczeniu wielu nowotworów, m.in. głowy i szyi, raka jelita grubego, odbytnicy, trzustki, żołądka, raka piersi. Terapia z wykorzystaniem 5-FU, pomimo, że najczęściej jest dobrze tolerowana, to ze względu na występującą zmienność międzyosobniczą dotyczącą jego metabolizmu, może być obciążona pojawieniem się ciężkiej toksyczności, nawet u około 20 do 30% pacjentów<sup>[2]</sup>. Zarówno farmakokinetyka, a co z tym związane i toksyczność tego leku, różnią się znacznie u poszczególnych chorych. Współczynniki zmienności dla farmakokinetyki wynoszą od 10% do 40%<sup>[11]</sup>. Zależy to od dawki (schematu), drogi podawania, polimorfizmu genetycznego oraz innych, w większości nieznanymi czynników. Przykładowo stężenia 5-FU w stanie stacjonarnym, podczas ciągłych wlewów dożylnych, różnią się u poszczególnych osób od 2 do 1000 razy<sup>[11]</sup>. Jest to szczególnie istotne, gdyż fluorouracyl, podobnie jak wiele innych leków przeciwnowotworowych, posiada wąski indeks terapeutyczny i nieliniową farmakokinetykę<sup>[3]</sup>. Biorąc pod uwagę ogromną liczbę pacjentów leczonych fluoropirymidynami na całym świecie i każdego roku, ciężka toksyczność związana z ich stosowaniem jest dobrze rozpoznany i znaczącym problemem klinicznym, zagrażającym lub znacząco pogarszającym jakość życia<sup>[16]</sup>.

### Wyjaśnienie najczęściej użytych skrótów:

**AUC** - pole powierzchni pod krzywą zależności stężenie od czasu,

**5-FU** - 5-Fluorouracyl,

**DPD** – enzym dehydrogenaza dihydropirymidynowa,

**DPYD** – gen DPYD,

**PBMC** - jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cell),

**UH2** – dihydrouracyl,

**U** – uracyl.

## Metabolizm fluorouracylu

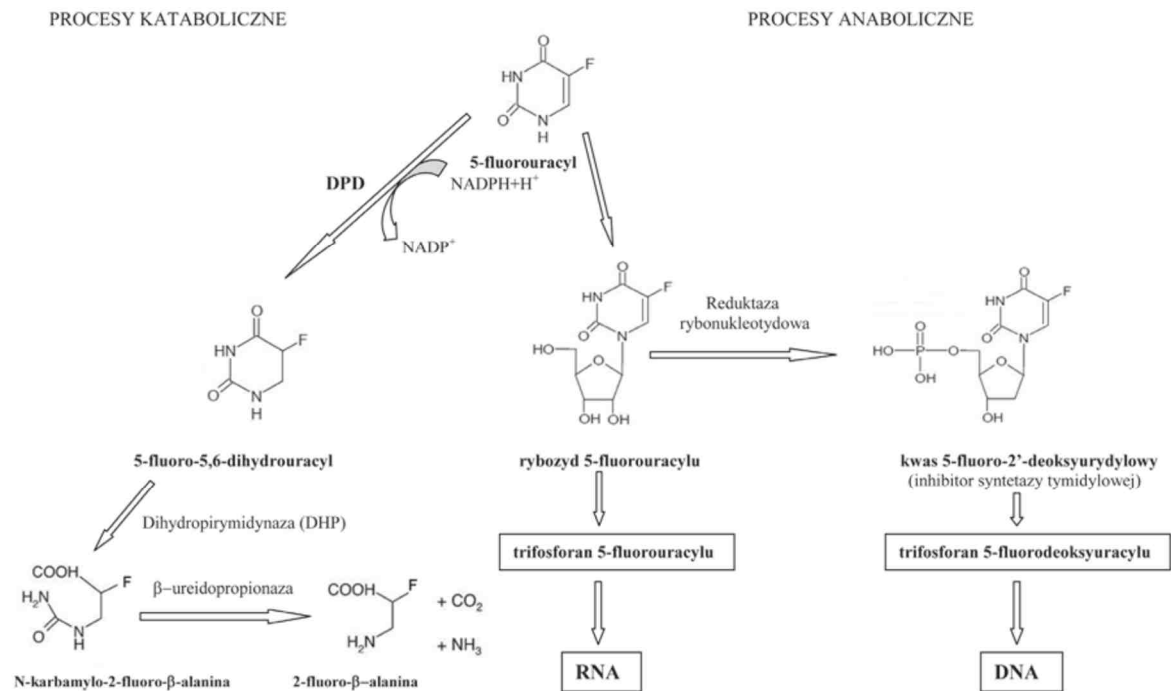
Fluorouracyl należy do grupy antymetabolitów zasad pirymidynowych (fluoropirymidynowy lek przeciwnowotworowy). Jest analogiem uracylu, składnika kwasu nukleinowego. Po przemianie wewnątrz komórki w aktywny deoksynukleotyd, hamuje syntezę DNA i podział komórek oraz może dodatkowo wpływać na syntezę RNA<sup>[7]</sup>. W związku z obserwacją, że niektóre nowotwory do biosyntezy pirymidyn wykorzystują uracyl, 5-FU znalazł szerokie zastosowanie jako lek cytotoksyczny<sup>[4]</sup>.

5-FU metabolizowany jest na dwóch szlakach: katabolicznym i anabolicznym. Około 80 do 95% podanej dawki tego leku metabolizowana jest przez enzym dehydrogenazę dihydropirymidynową (DPD), która to promuje pierwszy etap szlaku degradacji fluorouracylu. DPD jako główny regulator przemian katabolicznych leku prowadzi do powstania nieaktywnych farmakologicznie i znacznie mniej toksycznych metabolitów, a nasilenie tego procesu wpływa na siłę działania leku. Z kolei w wyniku przemian anabolicznych powstają cytotoksyczne nukleotydy, które są odpowiedzialne za wywoływanie efektu przeciwnowotworowego. Z podanej dawki 5-fluorouracylu tylko od 1 do 3% jest przetwarzane do metabolitów cytotoksycznych<sup>[8]</sup>. Powodują one jednak śmierć zarówno nowotworowo zmienionych, jak i zdrowych komórek<sup>[3, 7, 8, 19]</sup>.

Poniżej na rycinie przedstawiono przebieg szlaków anabolicznego i katabolicznego<sup>[10]</sup>.

Wspomniany wyżej enzym dehydrogenaza dihydropirymidynowa (DPD) obecny jest w wielu tkankach i narządach, jednak największą jego aktywność stwierdzono w wątrobie, nerkach, płucach oraz w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cell, PBMC)<sup>[3, 5, 19]</sup>. Ilość enzymu DPD determinowana jest przez gen DPYD. Zidentyfikowano co najmniej 30 wariantów polimorficznych genu DPYD, których występowanie jest odpowiedzialne za niedobór lub zmniejszoną aktywność dehydrogenazy dihydropirymidynowej. Występujący polimorfizm genetyczny, będący źródłem dużego zróżnicowania stężeń po podaniu zwyczajowych dawek 5-FU, u różnych pacjentów, jest powodem występowania ciężkich oraz zagrażających życiu działań niepożądanych (stopień 3 i 4<sup>[16]</sup>), takich jak: neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, neurotoksyczność, nudności, wymioty, ciężka postać biegunki, zapalenia błon śluzowych (zapalenie jamy ustnej, zapalenie przełyku, gardła i odbytnicy), łysienie, zaburzenia ruchowe, zaburzenia sercowo-naczyniowe<sup>[1, 3, 5, 6, 7, 8, 10]</sup>. Wyniki jednego z badań, obrazujące skalę i nasilenie działań niepożądanych po zastosowaniu terapii 5-FU, zawarto w tabeli 1.

Ryc.



*Badania przesiewowe poprzedzające chemioterapię 5-fluorouracylem, Barbara Dołęgowska, Anna Ostapowicz, Małgorzata Stańczyk-Dunaj, Wojciech Błogowski [POSTĘPY POLSKIEJ MEDYCYNY I FARMACJI Tom 3, Zeszyt 1, 2013 r.]*

TABELA 1.

Zaobserwowana toksyczność w pierwszym cyklu terapii opartej na 5-FU u 185 ze 188 pacjentów (w tabeli podano ilość zaobserwowanych działań niepożądanych. U niektórych pacjentów wystąpił więcej niż jeden rodzaj toksyczności) [10\*]

Działania niepożądane	Stopień toksyczności			
	I	II	III	IV
nudności i wymioty	41	10	1	0
biegunka	35	14	6	1
zapalenie jamy ustnej	37	10	2	0
zapalenie skóry	6	0	0	0
neutropenia	13	7	4	0
trombocytopenia	2	2	0	0
stwierdzono również 23 inne działania niepożądane, m.in. osłabienie, zapalenie spojówek, zapalenie pęcherza moczowego				

\*A pharmacokinetic-based test to prevent severe 5-fluorouracil toxicity, Guido Bocci, MD, PhD, Cecilia Barbara, MD, Francesca Vannozzi, MD, Antonello Di Paolo, MD, PhD, Alessandro Melosi, MD, Gemma Barsanti, MD, Giacomo Allegrini, MD, Alfredo Falcone, MD, Mario Del Tacca, MD, PharmD, and Romano Danesi, MD, PhD Pisa, Lucca, and Livorno, Italy [CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 2006;80(4):384-95]

Toksyczność fluorouracylu będąca efektem jego kumulacji w organizmie, co w skrajnych przypadkach może prowadzić do śmierci pacjenta, jest związana m.in. niedoborem DPD, i występuje już zazwyczaj podczas pierwszego cyklu leczenia lub po zwiększeniu dawki<sup>[3]</sup>. U 31% do 34% pacjentów występują działania niepożądane, których konsekwencją jest redukcja dawki. Natomiast szacuje się, że ciężka toksyczność,

łącznie ze śmiercią, w populacji ogólnej pojawia się u około 0,1 % do 3%, i występuje częściej niż pierwotnie sądzono [10].

Okres półtrwania fluorouracylu, w zależności od wielkości dawki, wynosi około 16 minut. Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki, około 15% wydalane jest z moczem, w postaci niezmienionej, w czasie 6 godzin (ponad 90% tej ilości wydalana jest w ciągu pierwszej godziny). Niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej powoduje znacznie zmniejszoną zdolność eliminacji 5-FU. W przypadku częściowego lub całkowitego niedoboru DPD okres półtrwania fluorouracylu może zostać znacząco wydłużony, nawet do 160 minut lub więcej [7,12].

W populacji kaukaskiej całkowity brak aktywności DPD występuje rzadko (0,01% do 0,5%), natomiast jej częściowy niedobór występuje znacznie częściej (3% do 9%). Potwierdzono również, że 39 do 61% pacjentów, u których występuje ciężka toksyczność po zastosowaniu 5-FU, posiada zmniejszoną aktywność DPD w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC) [3].

Krótką charakterystykę genotypową DPYD zawarto w tabeli 2 [1, 3, 5, 6, 7, 9].

TABELA 2

Charakterystyka genotypowa niedoboru DPD			
Warianty polimorfizmu genu DPYD, które mogą powodować niedobór lub zmniejszenie aktywności enzymatycznej DPD [3, 5, 6, 7, 16]	Częstość występowania u rasy białej [3, 5, 6, 16]	Przewidywany % aktywności DPD, w obecności jednego wariantu DPYD (w porównaniu z typami dzikimi [3, 5, 8]).	Częstość występowania u innych ras (ograniczone dane): niektóre dane literaturowe podają, że ~ 8% populacji Afroamerykanów ma częściowy niedobór DPD [5]. Za taki stan odpowiedzialne są jednak inne warianty DPYD (m.in. u pacjentów afroamerykańskich: DPYD-Y186C, a u azjatyckich rs1801160 i rs1202243)
<b>DPYD c.1905+1G&gt;A</b> tzw. <i>DPYD*2A</i> lub <i>IVS14+1G&gt;A</i>	około 1%, 1,1%	około 50%	
<b>c.1679T&gt;G</b> tzw. <i>DPYD*13</i>	od 0,07 do 0,1%	około 50%	
<b>c.2846A&gt;T</b>	około 1,1%	około 50-75%	
<b>c.1236G&gt;A/HapB3</b>	od 2,6 do 6,3%	około 50-75%	
Podsumowanie: około 6 do 8% rasy kaukaskiej jest nosicielami jednego z 4 wariantów genu DPYD odpowiedzialnych za obniżenie aktywności DPD [16]			

Co więcej, możliwe jest również, że pacjenci są jednocześnie nosicielami wielu wariantów DPYD, co prowadzi do znacznych różnic w aktywności dehydrogenazy dihydropirymidynowej [5]. Przykładowo, pacjenci którzy są złożonymi heterozygotycznymi nosicielami wariantów c.1236G>A i DPYD\*2A, mogą posiadać zmniejszoną aktywność enzymu DPD o około 75%. Stąd stosowanie standardowych schematów leczenia może spowodować wystąpienie objawów ciężkiej toksyczności [3, 5]. Udowodniono, że zmniejszenie aktywności enzymu o 50% prowadzi do proporcjonalnej redukcji klirensu 5-FU (o 50%), a to wiąże się z występowaniem poważnych działań niepożądanych. Natomiast u homozygot, u których dochodzi do całkowitego braku DPD podanie 5-FU może wywołać skutki śmiertelne [18].

Odmienne problem istnieje w populacji osób o przyspieszonym metabolizmie fluoropirymidyn. U takich pacjentów stosowanie standardowych schematów leczenia może prowadzić do nieosiągnięcia dawki terapeutycznej i braku efektywnego leczenia [3, 5].

## **Metody oznaczania aktywności dehydrogenazy dihydropirymidynowej**

Wiele towarzystw onkologicznych wydało zalecenia dotyczące badania DPYD i dostosowania podawania fluoropirymidyn w oparciu o ich wyniki [5, 16].

W RP Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wydał komunikat z dnia 7 maja 2020 r., skierowany do fachowych pracowników zdrowia, w którym powołał się na zalecenia podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leków zawierających 5-FU oraz Europejskiej Agencji Leków (EMA). W ww. komunikacie zarekomendowano, aby przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego fluorouracylem, u pacjentów zostało wykonane badanie w kierunku niewystępowania enzymu dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD)<sup>[9]</sup>.

Ponadto, zarówno podmioty odpowiedzialne, jak i EMA oraz Amerykańska Agencja ds. Żywności (FDA), podkreślają, że stosowanie fluoropirymidyn jest przeciwwskazane u pacjentów z potwierdzonym całkowitym niedoborem DPD (aktywność < 5%<sup>[5]</sup>)<sup>[6, 7, 8, 9]</sup>. Natomiast w przypadku częściowego niedoboru DPD (aktywność na poziomie 25-50%<sup>[5]</sup>) zaleca się rozpocząć leczenie mniejszymi dawkami, które mogą być zwiększone, jeśli u chorych nie występują poważne działania niepożądane. Europejska Agencja Leków sugeruje się, aby początkowa dawka fluoropirymidyn, u słabych metabolizerów, została zmniejszona o 50%<sup>[8]</sup>. Należy podkreślić, że w takiej sytuacji zmniejszenie dawek zwiększa bezpieczeństwo pacjenta, jednocześnie nie wpływając negatywnie na skuteczność leczenia<sup>[5]</sup>.

W literaturze opisano wiele metod pozwalających na oznaczanie aktywności dehydrogenazy dihydropirymidynowej. Dzięki ich zastosowaniu możliwe jest dostosowanie dawkowania do konkretnego pacjenta i indywidualizację terapii. Są to m. in.:

1. badania genetyczne (identyfikacja występujących mutacji genu DPYD, pomiar ekspresji mRNA genu);
2. badania fenotypowe:
  - a) pomiar stężenia uracylu w surowicy i w moczu oraz wyznaczenie wartości współczynnika dihydrouracyl/uracyl [UH2/U],
  - b) pomiar i ocena parametrów farmakokinetycznych po doustnym podaniu uracylu,
  - c) oznaczenia aktywności DPD w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej [PBMC],
  - d) pomiar i ocena stężenia 2-<sup>13</sup>C-uracylu w wydychanym powietrzu;
3. monitorowanie stężeń terapeutycznych;
4. oznaczanie stężenia fluorouracylu oraz 5-FUH2 (dihydrofluorouracylu) w surowicy po podaniu dawki testowej<sup>[3, 5, 18]</sup>.

Każda z proponowanych metod ma swoje pozytywne aspekty, ale również i ograniczenia. Krótką ich charakterystykę zamieszczono poniżej.

### **Ad.1 Badanie genetyczne: analiza polimorfizmów w obrębie genu DPYD**

Badania genomowe i ich wyniki mogą pomóc w wyborze optymalnego schematu leczenia, w przypadku obecności patogennych wariantów w genie DPYD. Przeprowadza się testy identyfikujące mutację genu DPYD, oparte na analizie całej sekwencji genu lub wyszukiwaniu wybranych jego wariantów. Laboratoria mogą opracowywać i walidować testy we własnym zakresie oraz sprzedawać je jako usługę laboratoryjną. Podmioty oferujące takie badania muszą spełniać ogólne standardy regulacyjne określone w krajowym ustawodawstwie.

W tabeli 3 zestawiono zalety i wady badań genetycznych.

TABELA 3

<b>Badania genetyczne</b>	
<b>zalety</b>	<b>wady</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ dokładne wykrywanie pacjentów z niedoborem DPD<sup>[3, 5, 17]</sup>;</li><li>✓ genotypowanie genu DPYD jest stosunkowo proste i daje jednoznaczne wyniki<sup>[5, 17]</sup> oraz przynosi wymierne korzyści finansowe w dłuższej perspektywie<sup>[3]</sup>;</li><li>✓ opracowano wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania 5-FU<sup>[5, 6, 8]</sup>.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ testy są czasochłonne i drogie oraz nie są powszechnie dostępne<sup>[3, 8]</sup>;</li><li>✓ testy nie są rzućdowne;</li><li>✓ duża liczba mutacji genu DPYD<sup>[3]</sup> utrudnia interpretację wyników;</li><li>✓ tylko część ciężkiej toksyczności związanej z fluoropirymidyną można przypisać wariantom genetycznym genu DPYD<sup>[5]</sup>;</li><li>✓ brak opcji dla pacjentów z homozygotycznym lub złożonym heterozygotycznym genotypem DPYD. Pacjenci ci na ogół nie są leczeni fluoropirymidynami<sup>[5]</sup>;</li><li>✓ czas oczekiwania na wynik badania może opóźnić leczenie<sup>[8]</sup>;</li><li>✓ konieczność dalszych badań dotyczących wariantów DPYD u pacjentów pochodzenia niezachodniego<sup>[5]</sup>.</li></ul>

### **Ad. 2 Badania fenotypowe: pomiar rzeczywistej aktywności enzymu DPD**

Duża liczba mutacji genu DPYD znacząco utrudnia wprowadzenie i stosowanie prostych testów genetycznych, jako badania przesiewowego u pacjentów, u których ma być zastosowane leczenie pochodnymi 5-fluoropirymidynowymi<sup>[3, 4]</sup>. Fenotypowanie może być przydatną alternatywą do identyfikacji większej liczby osób z niedoborem dehydrogenazy dihydropirymidynowej. W literaturze opisano kilka metod fenotypowania DPD, m.in.:

**ad. a)** oznaczenie stężenia uracylu (U - endogenny substrat DPD) i dihydrouracylu (UH2) w osoczu krwi lub moczu, a następnie analiza i ocena współczynnika stosunku dihydrouracylu do uracylu (UH2/U):

Uważa się, że niedobór DPD zmniejsza współczynnik konwersji uracylu do dihydrouracylu, co skutkuje wyższymi stężeniami tego pierwszego u pacjentów<sup>[5]</sup>. Wykazano, że stężenie uracylu we krwi  $\geq 16$  ng/ml i  $< 150$  ng/ml wskazuje na częściowy niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej, natomiast  $\geq 150$  ng/ml wskazuje na całkowity brak aktywności enzymu<sup>[6, 7, 15, 16]</sup>. Istnieje niewiele danych odnoszących się do dostosowania dawek fluorouracylu



na podstawie wyników badania stężeń uracylu. Przykładowo Francuskie Towarzystwo Le Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO) zaproponowało następującą modyfikację leczenia:

- w przypadku stężenia uracylu  $U < 16$  ng/ml → 100% standardowej dawki;
- w przypadku stężenia uracylu  $U \geq 16$  ng/ml → redukcja do 75-50% standardowej dawki w pierwszym cyklu leczenia oraz możliwe dostosowanie dawki w kolejnych cyklach leczenia w zależności od tolerancji;
- w przypadku stężenia uracylu  $U > 100$  ng/ml → przeciwwskazanie do leczenia<sup>[5, 8, 14, 16]</sup>.

W tabeli 4 zestawiono zalety i wady takiego badania.

TABELA 4

Badania fenotypowe: oznaczenie stężenia U i UH2	
zalety	wady
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ wysoka czułość;</li> <li>✓ do wykonania badania potrzebna jest stosunkowo niewielka ilość łatwo dostępnego materiału badanego<sup>[4]</sup>;</li> <li>✓ korelacja klirensu 5-FU ze stężeniem uracylu w osoczu (ryzyko toksyczności wzrasta wraz ze wzrostem stężenia U)<sup>[16]</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ brak prospektywnej walidacji i wytycznych dotyczących modyfikacji dawki 5-FU;</li> <li>✓ niestabilność pobranych próbek (in vitro stężenie uracylu i dihydrouracylu wzrastają z czasem w temperaturze pokojowej)<sup>[3, 5, 16]</sup>;</li> <li>✓ dobowe wahania aktywności DPD: zaleca się pobieranie próbek między 8:00 a 9:00 rano, po całonocnym poście (ok 10 godz.), aby uniknąć odchylenia spowodowanego rytmem okołodobowym i wpływem pokarmu (na zmiany stężeń U i DHU, duży wpływ ma sposób odżywiania się)<sup>[3, 5]</sup>;</li> <li>✓ stężenie uracylu mierzone jest w niskich stężeniach, co wymaga specjalnego sprzętu, który często nie jest łatwo dostępny w szpitalach<sup>[3, 5]</sup>.</li> </ul>

**ad. b) pomiar i ocena parametrów farmakokinetycznych po doustnym podaniu uracylu:**

Badanie opiera się na koncepcji, że parametry farmakokinetyczne, takie jak pole powierzchni pod krzywą zależności stężenie od czasu (AUC) i maksymalne stężenie ( $C_{Max}$ ) uracylu (U) i dihydrouracylu (DHU), znacznie różnią się między pacjentami z niedoborem enzymu DPD i bez niego. Po doustnym podaniu pacjentowi uracylu (w dawce nasycającej) pobierana jest próbka krwi (po 2 godzinach od spożycia U), a następnie mierzone są stężenia U i DHU. Zakłada się, że szybkość eliminacji uracylu jest bardziej zależny od jego stężenia, a nie od wielkości aktywności enzymu DPD, a eliminacja U przebiega zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu. Dlatego tymczasowe wysycenie enzymu DPD (poprzez podanie endogennego U), powoduje, że eliminacja uracylu ma charakter kinetyki zerowego rzędu, a taki stan dokładniej odzwierciedla aktywność dehydrogenazy dihydropyrimidynowej, niż pomiar endogennych stężeń uracylu<sup>[5]</sup>.

W tabeli 5 zestawiono zalety i wady takiego badania

TABELA 5

<b>Badania fenotypowe: pomiar i ocena parametrów farmakokinetycznych po doustnym podaniu uracylu</b>	
<b>zalety</b>	<b>wady</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ wysoka czułość;</li> <li>✓ pacjenci z niedoborem DPD mogą być dokładnie zidentyfikowani za pomocą tej metody<sup>[5]</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ brak prospektywnej walidacji i wytycznych dotyczących modyfikacji dawki 5-FU;</li> <li>✓ metoda wymaga dodatkowego zaangażowania personelu;</li> <li>✓ potrzebne są dalsze badania w celu dalszego ustalenia korelacji między dawką nasycającą U a przewidywaniem ciężkiej toksyczności;</li> <li>✓ konieczność dodatkowego zaangażowania pacjenta (nieprzyjazne badanie, konieczność pobrania dodatkowych próbek krwi).</li> </ul>

**ad. c) oznaczenia aktywności dehydrogenazy dihydropirymidynowej w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (PBMC):** poprzez oznaczanie 5-dihydrofluorouracylu (produktu reakcji katalizowanej przez DPD)

Enzym dehydrogenaza dihydropirymidynowa jest aktywna w wielu tkankach ludzkich, przy czym najwyższą aktywność stwierdzono w wątrobie i w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC), tj. limfocytach i monocytach. Stwierdzono, że istnieje korelacja między aktywnością DPD w wątrobie i w komórkach PBMC oraz, że w około 60% przypadków wystąpienia ciężkiej toksyczności u pacjentów po leczeniu 5-FU, można było wykryć zmniejszoną aktywność tego enzymu komórkach w PBMC<sup>[5, 14]</sup>.

Pomimo opracowania wielu metod oznaczania działania DPD komórkach PBMC, nie został określony referencyjny zakres wartości świadczących o jego niedoborze, co utrudnia właściwą interpretację i porównywanie wyników<sup>[3, 5]</sup>.

Istnieją opracowania, w których przyjmuje się, że prawidłowa aktywność dehydrogenazy dihydropirymidynowej jest większa lub równa 150 pmol/min/mgbiałka (tj. ok. 30% średniej wartości), natomiast poziom poniżej 100 pmol/min/mgbiałka świadczy o znaczącym jej zmniejszeniu. Pacjenci z wartościami poniżej 100 pmol/min/mgbiałka uznawani są za osoby z grupy wysokiego ryzyka niedoboru DPD, a częstość występowania działań niepożądanych jest u nich dwukrotnie większa niż u pacjentów z względnym niedoborem DPD (tj. 100-150 pmol/min/mgbiałka)<sup>[3, 5]</sup>.

W tabeli 6 zestawiono zalety i wady takiego badania.

TABELA 6

<b>Badania fenotypowe: oznaczenia aktywności DPD w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (PBMC)</b>	
<b>zalety</b>	<b>wady</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ wysoka czułość;</li> <li>✓ bezpośredni sposób pomiaru niedoboru DPD;</li> <li>✓ korelacja pomiędzy aktywnością DPD w PBMC, a ogólnym kliresem 5-FU<sup>[18]</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ brak prospektywnej walidacji i wytycznych dotyczących modyfikacji dawki 5-FU;</li> <li>✓ metoda wymaga wyposażenia w kosztowny i trudno dostępny sprzęt;</li> <li>✓ na wyniki oznaczeń w PBMC duży wpływ wywierają dobowe wahania aktywności DPD;</li> </ul>

	✓ badanie jest czasochłonne, wymaga pobierania dużych objętości próbek krwi oraz często, użycia standardów znakowanych izotopowo.
--	---

**ad. d) pomiar i ocena stężenia produktów przemiany 2-<sup>13</sup>C-uracylu w wydychanym powietrzu:**

Jednym z końcowych produktów metabolizmu 2-<sup>13</sup>C-uracylu (substratu znakowanego izotopem węgla <sup>13</sup>C), w wyniku działania DPD, jest <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>. Uracyl (2-<sup>13</sup>C-uracyl) podaje się doustnie w roztworze wodnym, a następnie po 50 minutach od podania pobiera się próbki wydychanego powietrza<sup>[5,18]</sup>. Do oznaczenia wyprodukowanych <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> i <sup>12</sup>CO<sub>2</sub> używa się metody spektrofotometrii w podczerwieni (IR). Aby ocenić metabolizm pirymidyn należy pobrać próbki przed i po podaniu 2-<sup>13</sup>C-uracylu, a następnie konieczne jest określenie wartości ilorazu <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> i <sup>12</sup>CO<sub>2</sub> w obu próbkach wydychanego powietrza, wyrażonego jako delta w stosunku do linii bazowej (DOB). Badania wykazały, że stężenie wydychanej substancji <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> zmniejsza się u pacjentów z niedoborem DPD. Średni DOB<sub>50min</sub> różni się pomiędzy pacjentami, u których toksyczność 5-FU występuje w stopniu 0–1, a tymi w stopniu 3–4. Określono nawet punkt odcięcia (DOB<sub>50min</sub> ≤ 161,4), który umożliwił dosyć dokładną identyfikację osób z ciężką toksycznością<sup>[5, 18]</sup>. Niestety dehydrogenaza dihydropirymidynowa nie jest jedynym enzymem zaangażowanym w konwersję 2-<sup>13</sup>C-uracylu do <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>, co może wpływać na wynik i utrudniać jego jednoznaczną interpretację<sup>[5]</sup>.

W tabeli 7 zestawiono zalety i wady takiego badania.

TABELA 7

Badania fenotypowe: ocena stężenia produktów przemiany 2- <sup>13</sup> C-uracylu w wydychanym powietrzu	
zalety	wady
✓ dokładny i precyzywny dobór DPD;	✓ brak prospektywnej walidacji i wytycznych dotyczących modyfikacji dawki 5-FU; ✓ metoda wymaga dodatkowego zaangażowania personelu.

**Ad. 3 Monitorowanie stężeń terapeutycznych fluorouracylu (TDM)**

Dawkowanie fluoropirymidyn, w oparciu o dane farmakokinetyczne (PK) było szeroko badane jako jedna z wielu metod indywidualizacji leczenia 5-FU. Optymalny zakres stężeń leku cytotoksycznego, ustalony na podstawie badań farmakokinetycznych, cechuje się skutecznością działania, przy jednocześnie maksymalnym ograniczeniu toksyczności i wystąpienia objawów niepożądanych<sup>[1, 2, 3,5]</sup>.

Przyczynami wprowadzania terapeutycznego monitorowania stężeń 5-FU (TDM), są m.in. stwierdzenie braku korelacji między powierzchnią ciała (BSA), a jego klirensem<sup>[3,5]</sup>, międzyosobnicze czynniki fizjologiczne, które powodują różnice w działaniu, farmakokinetyka nieliniowa oraz wąski indeks terapeutyczny fluorouracylu. Ponadto, wyznaczona na podstawie powierzchni ciała dawka może dawać stężenia różniące się nawet dziesięciokrotnie od poziomu terapeutycznego, podczas gdy kliniczne efekty leczenia 5-FU związane są z całkowitym stężeniem leku w organizmie, wyrażonym jako AUC<sup>[1, 5]</sup>.

W badaniach, w których pacjenci zostali losowo przydzieleni do leczenia w oparciu o dawkowanie 5-FU pod kontrolą BSA oraz o dawkowanie pod kontrolą PK, wykazano wyższą indywidualizację dawki fluorouracylu w połączeniu z monitorowaniem farmakokinetyki. Takie podejście przełożyło się na wzrost wskaźnika przeżycia, wydłużenie czasu do progresji oraz na lepszą tolerancję leczenia<sup>[1, 5, 11, 19]</sup>.

Docelowy zakres wartości AUC dla fluorouracylu wyznaczono doświadczalnie, na podstawie pomiaru stężenia leku we krwi, po ustaleniu stanu stacjonarnego (stan równowagi stężenia leku w osoczu), i określono jako 20–30 mg h/ml<sup>[1, 5, 19]</sup>.

W jednym z badań stwierdzono zwiększone ryzyko leukopenii, biegunki, zapalenia jamy ustnej i zespołu dłoniowo-podeszwowego, podczas ciągłych 5-dniowych wlewów, co było związane z ekspozycją na 5-FU powyżej AUC wynoszącego 25–30 mg h/l. Jednocześnie zauważono, że odpowiedź nowotworu była wyższa, gdy AUC wynosiło około 30 mg h/L, co wskazuje na niezwykle wąskie okno terapeutyczne leku<sup>[11]</sup>. Niestety nadal istotnym problemem pozostaje opracowanie obowiązującego algorytmu indywidualizacji dawkowania 5-FU, na podstawie pomiaru jego stężenia w osoczu. Poniżej w tabelach 8 i 9 przytoczono dane literaturowe dotyczące modyfikacji dawkowania fluorouracylu, na podstawie wartości AUC.

TABELA 8. Algorytm modyfikacji dawki 5-FU w zależności od jego stężenia w osoczu, zaproponowany przez Kaldate i wsp.<sup>[19]\*</sup>

AUC (mg·h/l) w poprzedzającym cyklu chemioterapii	Zmiana dawki [mg/m <sup>2</sup> ]
≥ 40	-727
37–39	-582
34–36	-436
31–33	-291
20–30	Bez zmiany dawki
17–19	+291
14–16	+436
11–13	+582
8–10	+727

\*Kaldate R.R., Haregewoin A., Grier C.E., Hamilton S.A., McLeod H.L. Modeling the 5-fluorouracil area under the curve versus dose relationship to develop a pharmacokinetic dosing algorithm for colorectal cancer patients receiving FOLFOX 6. *Oncologist* 2012; 17: 296–302

Przeprowadzone badania wykazały, że modyfikacja dawki fluorouraculu wykazuje znamienne wyższy odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie, gdyż około 80% chorych leczonych według tradycyjnego schematu nie otrzymuje optymalnej ilości leku (są to zarówno dawki zawyżone jak i zaniżone)<sup>[19]</sup>.

TABELA 9. Algorytm modyfikacji dawki 5-FU w zależności od jego stężenia w osoczu, u pacjentów z rakiem jelita grubego, zaproponowany przez Gamelina i wsp. [19]\*

Nieobecność toksycznych działań leczenia		Obecność toksycznych działań leczenia
Stężenie 5-FU w osoczu [mcg/l]	AUC [mg·h/l]	Zmiana dawki 5-FU w stosunku do poprzedniej dawki
< 500	< 4	+70%
500–1000	4 do < 8	+50%
1000–1200	8 do < 10	+40%
1200–1500	10 do < 12	+30%
1500–1800	12 do < 15	+20%
1800–2200	15 do < 18	+10%
2200–2500	18 do < 20	+5%
2500–3000	20 do < 24	Bez zmiany dawki
3000–3500	24 do < 27	-5%
3500–3700	28 do < 31	-10%
> 3700	> 31	-15%

\*Gamelin E., Delva R., Jacob J. i wsp. Individual 5-fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 2099–2105.

W tabeli 10 zestawiono zalety i wady opisanego badania.

TABELA 10

Badania farmakokinetyczne: monitorowanie stężeń terapeutycznych fluorouracylu	
zalety	wady
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ AUC może być oceniane w każdym cyklu i można dostosować dawkę w celu osiągnięcia maksymalnego bezpieczeństwa terapii;</li> <li>✓ zmniejszona toksyczność przy zachowaniu odpowiedniej ekspozycji i skuteczności<sup>[19]</sup>;</li> <li>✓ koszty leczenia toksycznych powikłań terapii z użyciem 5-FU w przypadku indywidualizacji dawki są niższe w porównaniu z kosztami powikłań u chorych leczonych konwencjonalną metodą<sup>[19]</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ brak prospektywnej walidacji i wytycznych dotyczących modyfikacji dawki 5-FU;</li> <li>✓ metoda wymaga dodatkowego zaangażowania personelu;</li> <li>✓ konieczność pobrania dodatkowych próbek krwi (badanie nieprzyjemne pacjentowi);</li> <li>✓ ciężka toksyczność związana z fluoropirymidyną może wystąpić już po pierwszym podaniu leku (szczególnie u pacjentów ze znacznym niedoborem DPD).</li> </ul>

#### **Ad. 4 Oznaczanie stężenia fluorouracylu oraz 5-FUH<sub>2</sub> (dihydrofluorouracylu) w surowicy po podaniu dawki testowej**

Analiza stężeń fluorouracylu i dihydrofluorouracylu w osoczu, po podaniu dawki testowej leku, jest metodą mającą na celu zapobieganie zastosowania pełnej dawki u pacjentów z upośledzonym metabolizmem i obniżonym klirensiem 5-FU.

W jednym z prowadzonych badań pacjentom podawano, w bolusie dożylnym, 2 wielkości dawek fluorouracylu, początkową 250 mg/m<sup>2</sup>, i kolejną 370 mg/m<sup>2</sup>, a następnie oznaczono stężenie 5-FU i 5-FUH<sub>2</sub> w próbkach osocza, pobranych na początku badania i w kilku punktach czasowych (w zakresie od 5 minut do 4 godzin od podania). Zwiększenie dawki z 250 do 370 mg/m<sup>2</sup> było powodem spadku całkowitego klirensu i objętości dystrybucji, wzrostu pola

powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) oraz stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) 5-FU u badanych pacjentów<sup>[5, 18]</sup>.

Takie wyniki wskazują na nieliniowość farmakokinetyki fluorouracylu, co stanowi pewne ograniczenie zastosowania opisanej techniki do określania toksyczności leku i dawki maksymalnej jaką można podać pacjentowi<sup>[5, 10, 18]</sup>.

Jednak dane literaturowe donoszą, że zastosowanie zmniejszonej dawki testowej na 1 lub 2 tygodnie przed rozpoczęciem pierwszego cyklu chemioterapii 5-FU oraz analiza farmakokinetyczna leku, i jego głównego metabolitu to właściwe podejście fenotypowe do zapobiegania zagrażającym życiu toksycznościom fluorouracylu<sup>[10]</sup>.

W tabeli 11 zestawiono zalety i wady takiego badania.

TABELA 11

Oznaczenie stężenia fluorouracylu oraz 5-FUH2 (dihydrofluorouracylu) w surowicy po podaniu dawki testowej	
zalety	wady
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ zmniejszona toksyczność 5-FU przy zachowaniu odpowiedniej ekspozycji i skuteczności<sup>[19]</sup>;</li> <li>✓ koszty leczenia toksycznych powikłań terapii z użyciem 5-FU w przypadku indywidualizacji dawki są niższe w porównaniu z kosztami powikłań u chorych leczonych konwencjonalną metodą<sup>[19]</sup>;</li> <li>✓ fluorouracyl podaje się w małej dawce.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ brak prospektywnej walidacji i wytycznych dotyczących modyfikacji dawki 5-FU;</li> <li>✓ metoda wymaga dodatkowego zaangażowania personelu;</li> <li>✓ konieczność pobrania dodatkowych próbek krwi (badanie próby pętli);</li> <li>✓ dostępne są ograniczone dane i potrzebne są dalsze badania</li> <li>✓ podanie dawki testowej 5-FU pacjentom z całkowitym niedoborem DPD może prowadzić do potencjalnie zagrażającej życiu toksyczności;</li> <li>✓ nieliniowa farmakokinetyka 5-FU poważnie ogranicza jej przydatność jako narzędzia do przewidywania farmakokinetyki, skuteczności i toksyczności pełnej dawki.</li> </ul>

### Inne czynniki wpływające na metabolizm fluoropirymidyn

W kilku badaniach oceniano wpływ cech osobniczych pacjentów na farmakokinetykę, klirens i toksyczność fluorouracylu. Wykazano, że oprócz powierzchni i masy ciała, dodatkowo takie czynniki jak, płeć i wiek, skład ciała i odżywienie, czynność wątroby i nerek, mogą mieć związek z rozwojem toksyczności i należy brać je pod uwagę przy indywidualizacji dawkowania<sup>[5]</sup>. Dostępne są jednak ograniczone dane i dlatego istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań w tym kierunku.

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę wymienionych czynników.

#### Płeć

Często obserwuje się, że okres półtrwania terapii lekowej w chorobach onkologicznych jest dłuższy u kobiet niż u mężczyzn, co wiąże się z poprawą przeżycia, ale także ze zwiększoną

toksycznością. Prawdopodobnie wynika to z różnicy w poziomach ekspresji enzymów metabolicznych i różnicy w składzie ciała, a tym samym z odmiennej farmakokinetyki.

Istnieje badanie, które wykazało, że w warunkach *in vitro* enzym DPD wyizolowany z wątroby kobiet ma większą aktywność od enzymu uzyskanego od mężczyzn. Natomiast aktywność DPD zmierzona w PBMC u mężczyzn okazała się aż o 15% większa niż u kobiet<sup>[11, 18]</sup>.

Ponadto stwierdzono, że średni klirens fluorouracylu u mężczyzn jest większy o 0,22 l/min (lub aż o 10%, w zależności od danych literaturowych), co poniekąd może wyjaśniać, dlaczego kobiety doświadczają toksyczności częściej i bardziej nasilonej<sup>[5, 4, 11]</sup>.

Ostatnio badacze przedstawili wyniki badania, w którym stwierdzono, że kobiety z większą częstotliwością otrzymują zbyt wysokie dawki 5-FU, w porównaniu do mężczyzn (odpowiednio 14,6% i 10%)<sup>[19]</sup>.

Wnioski: kobiety mają mniejszą zdolność do eliminacji 5-FU w porównaniu z mężczyznami i są bardziej narażone na rozwój ciężkiej toksyczności związanej z zastosowaniem fluoropirymidyn<sup>[5]</sup>. W związku z tym należy rozważyć indywidualizację dawki ze względu na płeć. Można zmniejszyć początkową dawkę u kobiet, po czym zwiększyć, w zależności od toksyczności lub farmakokinetyki<sup>[5]</sup>.

### **Wiek**

Prowadzono dyskusję o sposobie leczenia fluoropirymidynami pacjentów w podeszłym wieku i obniżaniem dawki ze względu na większą kruchość, a tym samym większą podatność na rozwój ciężkiej toksyczności<sup>[5]</sup>.

Istnieją badania, w których wykazano, że starszy wiek wiąże się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, takich jak biegunka o różnym stopniu nasilenia, zapalenie jamy ustnej o wysokim stopniu nasilenia, małopłytkowość o wysokim stopniu nasilenia, neutropenia o różnym stopniu nasilenia, w tym o wysokim stopniu złośliwości. Ponadto wiek wiąże się z wyższym ryzykiem hospitalizacji.

U osób starszych stwierdza się zmniejszony klirens 5-FU. W związku z tym należy u nich ostrożnie prowadzić leczenie przeciwnowotworowe, a w przypadku nałożenia się kilku czynników ryzyka, np. wiek i płeć (kobieta w wieku powyżej 70 lat) zaleca się rozpoczęcie terapii 5-FU od 80% standardowo podawanej dawki oraz ściśle monitorowanie zmian parametrów farmakokinetycznych decydujących o możliwych modyfikacjach kolejnych dawek leku<sup>[4, 10]</sup>.

Wnioski: wiek to cecha mierzalna, która najprawdopodobniej ma związek z większą skłonnością do występowania ciężkich działań niepożądanych podczas leczenia 5-FU. Istnieje potrzeba dalszych badań, które jednoznacznie wykazałyby, że starszy wiek jest istotnie związany z toksycznością.

### **Czynność wątroby i nerek**

Enzym dehydrogenaza dihydropirymidynowa ma ogromny udział w metabolizmie fluorouracylu. Jej aktywność jest wysoka w wątrobie, stąd można wnioskować, że np. przepływ krwi w tym narządzie może mieć istotny wpływ na farmakokinetykę leku.

W karcie charakterystyki fluorouracylu podano, że należy zachować ostrożność podczas jego podawania u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek oraz, że wskazane jest



zmniejszenie dawki u takich pacjentów. Przeciwskazaniem natomiast są ciężkie zaburzenia czynności wątroby<sup>[7]</sup>. Istnieją jednak badania, które wykazały, że brak jest związku pomiędzy klirensiem 5-FU a czynnością wątroby oraz, że pacjenci z nowotworowymi przerzutami do wątroby i bez przerzutów, doświadczali podobnej toksyczności związanej ze stosowaniem tego leku. Nie stwierdzono także związku pomiędzy klirensiem fluorouracylu a stężeniem bilirubiny w surowicy<sup>[11]</sup>.

W związku z przebiegiem metabolizmu fluoropirymidyn (metabolizm wątrobowy oraz w tkankach nowotworowych), nie oczekuje się aby zaburzenia czynności nerek mogły znacząco wpływać na ekspozycję na 5-FU (wydalanie przez nerki leku w niezmienionej formie stanowi jedynie 10% dawki). Dane zebrane z różnych badań nie wykazały istotnego wpływu klirensu kreatyniny oraz łagodnego zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę fluorouracylu i jego metabolitu 5-FUH<sub>2</sub><sup>[5, 11]</sup>.

Wnioski: toksyczność fluorouracylu nie wydaje się być związana z łagodną do umiarkowanej dysfunkcją takich narządów jak wątroba i nerki. Ponadto należy dokładnie przeanalizować konieczność modyfikacji dawki u takich pacjentów, tak aby nie zmniejszyć skuteczności ich leczenia.

### **Skład ciała i odżywienie**

W karcie charakterystyki fluorouracylu podano, że dawkowanie należy dostosować do masy ciała, chyba że pacjent jest otyły, ma obrzęki lub inne formy nieprawidłowego zatrzymywania płynów, np. wodobrzusze. Wówczas do obliczenia wymaganych dawek należy brać pod uwagę prawidłową masę ciała<sup>[7]</sup>.

Istnieją badania, w których oceniano zależność farmakokinetyki i ryzyko toksyczności 5-FU od składu ciała, w tym masy komórek ciała (body cell mass – BCM), masy mięśni szkieletowych, całkowitej wody w organizmie, beztłuszczowej masy ciała (lean body mass - LBM), trzewnej tkanki tłuszczowej (visceral fat tissue – VFI) i stanu odżywienia<sup>[5, 11, 20, 21]</sup>. Okazuje się, że utrata mięśni szkieletowych i zmniejszenie VFI podczas chemioterapii wiąże się z gorszym przeżyciem i rozwija zwiększone ryzyko toksyczności stopnia 3-4, wymuszając redukcję dawki podczas stosowanego leczenia<sup>[20]</sup>. To z kolei pogarsza rokowanie pacjentów. Ponadto wykazano, że klirens 5-FU lepiej korelował z LBM niż standardowe miary, takie jak masa i powierzchnia ciała (BSA). Może to, po raz kolejny, wyjaśniać różnicę w rozwoju toksyczności pomiędzy mężczyznami i kobietami, podczas leczenia fluoropirymidynami<sup>[5, 20, 21]</sup>.

W jednym z przeprowadzonych badań z udziałem 187 pacjentów z rakiem głowy i szyi, nie stwierdzono związku pomiędzy klirensiem fluorouracylu a stanem odżywienia (markery: albumina, prealbumina, transferyna)<sup>[11]</sup>.

Wnioski: Parametry składu ciała, takie jak LBM i masa mięśniowa, mogą być interesującym markerem do przewidywania ciężkiej toksyczności 5-FU. Konieczne są jednak dalsze badania, aby lepiej zrozumieć korelację między tymi czynnikami a rzeczywistym ich wpływem na metabolizm fluorouracylu i na występowanie działań niepożądanych.



## PODSUMOWANIE

Należy mieć świadomość, że podczas stosowania tradycyjnej chemioterapii fluorouracylem jedynie co trzeci chory otrzymuje leczenie o optymalnych parametrach. Dane literaturowe wskazują, że 15-30 % pacjentów osiąga we krwi stężenia zbyt wysokie, co naraża ich na wystąpienie poważnych działań niepożądanych, natomiast 50-70% nie uzyskuje odpowiednio wysokiego stężenia, co z kolei niesie ryzyko braku skuteczności leczenia<sup>[22]</sup>.

Wydaje się, że wszystkie wymienione w tej pracy czynniki mają wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo terapii z zastosowaniem 5-FU, która w warunkach optymalnych powinna być oparta na dawkach indywidualnych, dostosowanych do konkretnego pacjenta. Opisane metody chociaż mają wielki potencjał, to nadal istnieją ograniczenia w ich wykorzystaniu. Dostrzega się jednak ogromną potrzebę prowadzenia dalszych badań, tak aby ich stosowanie stało się standardem, dla dobra pacjenta, a także dla obniżenia kosztów wynikających z powikłań u chorych leczonych konwencjonalną metodą.

## LITERATURA:

1. Terapeutyczne monitorowanie leków w praktyce szpitalnej, dr n. farm. Katarzyna Regulska; [<https://www.woia.pl/news/3161/terapeutyczne-monitorowanie-lekow-w-praktyce-szp.html>, luty 2020];
2. Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi, prof. dr hab. Joanna Szymura-Oleksiak, lek. med., mgr farm. Małgorzata Szafarz, dr farm. Maria Walczak [Zakład Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, <https://podyplomie.pl/medycyna/10558,terapia-monitorowana-stezeniem-leku-we-krwi,2012>];
3. Monitorowanie terapii 5-FU – bezpieczeństwo i skuteczność leczenia? Angelika Szczeńniak, Aleksandra Goryniak, Daria Śleboda, Barbara Dołęgowska [Katedra Mikrobiologii, Immunologii i Medycyny Laboratoryjnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Postepy Hig Med Dosw (online), 2018; 72: 81-88];
4. Badania przesiewowe poprzedzające chemioterapię 5-fluorouracylem, Barbara Dołęgowska, Anna Ostapowicz, Małgorzata Stańczyk-Dunaj, Wojciech Błogowski [POSTĘPY POLSKIEJ MEDYCyny I FARMACJI Tom 3, Złoty 1, 2013 r.];

5. Individualized Dosing of Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy to Prevent Severe Fluoropyrimidine-Related Toxicity: What Are the Options?, Jonathan E. Knikman, Hans Gelderblom, Jos H. Beijnen, Annemieke Cats, Henk-Jan Guchelaar, Linda M. Henricks [*Clin Pharmacol Ther.* 2021 Mar; 109(3): 591–604, Published online 2020 Nov 12. doi: [10.1002/cpt.2069](https://doi.org/10.1002/cpt.2069)];
6. Zalecenia Europejskiej Agencji Leków w zakresie badań w kierunku DPD przed zastosowaniem leczenia fluorouracylem, kapecytabiną, tegafurem i flucytozyną, 7 lipca 2020 r.EMA/402113/2020;
7. Charakterystyka produktu leczniczego Fluorouracil medac, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań [02/2022];
8. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) enzyme deficiency [<https://www.eviq.org.au/clinical-resources/side-effect-and-toxicity-management/prophylaxis-and-treatment/1744-dihydropyrimidine-dehydrogenase-dpd-enzyme>, luty 2023];
9. Komunikat Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, dnia 7 maja 2020 r. „*Produkty zawierające 5-fluorouracyl, kapecytabinę i tegafur: Badania przed rozpoczęciem leczenia w celu identyfikacji pacjentów z niedoborem aktywności dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD), u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności*”;
10. A pharmacokinetic-based test to prevent severe 5-fluorouracil toxicity, Guido Bocci, MD, PhD, Cecilia Barbara, MD, Francesca Vannozzi, MD, Antonello Di Paolo, MD, PhD, Alessandro Melosi, MD, Gemma Barsanti, MD, Giacomo Allegrini, MD, Alfredo Falcone, MD, Mario Del Tacca, MD, PharmD, and Romano Danesi, MD, PhD Pisa, Lucca, and Livorno, Italy [CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 2006;80(4):384-95];
11. How may Anticancer Chemotherapy with Fluorouracil be Individualised? Su-arpa Ploylearmsaeng, Uwe Fuhr and Alexander Jetter, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany [Clin Pharmacokinet 2006; 45 (6): 567-592 0312-5963/06/0006-0567/\$39.95/0];
12. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy, Jan H. Beumer, Edward Chu, Carmen Allegra, Yusuke Tanigawara, Gerard Milano, Robert Diasio, Tae Won Kim, Ron H. Mathijssen, Li Zhang, Dirk Arnold, Katsuki Muneoka, Narikazu Boku, Markus Joerger [CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 105 NUMBER 3 | MARCH 2019];
13. Limited sampling model for the analysis of 5-fluorouracil pharmacokinetics in adjuvant chemotherapy for colorectal cancer, Antonello Di Paolo, Romano Danesi, Francesca Vannozzi, Alfredo Falcone, Enrico Mini, Luca Cionini, Toni Ibrahim, Dino Amadori, Mario

Del Tacca, [CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS DECEMBER 2002, volume 72:627-37].

14. Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-associated toxicity, Didier Meulendijks, Linda M Henricks, Bart A W Jacobs, Abidin Aliev, Maarten J Deenen, Niels de Vries, Hilde Rosing, Erik van Werkhoven, Anthonius de Boer, Jos H Beijnen, Caroline M P W Mandigers, Marcel Soesan, Annemieke Cats, Jan H M Schellens [Br J Cancer. 2017 May 23; 116(11): 1415–1424. Published online 2017 Apr 20, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520099/>];
15. Méthodes de recherche d'un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase visant à prévenir certaines toxicités sévères associées aux traitements incluant une fluoropyrimidine (5-fluorouracile ou capécitabine), Evaluation des technologies de santé - Mis en ligne le 29 sept. 2023 [[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2891090/fr/methodes-de-recherche-d-un-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-visant-a-prevenir-certaines-toxicites-severes-associees-aux-traitements-incluant-une-fluoropyrimidine-5-fluorouracile-ou-capecitabine](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891090/fr/methodes-de-recherche-d-un-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-visant-a-prevenir-certaines-toxicites-severes-associees-aux-traitements-incluant-une-fluoropyrimidine-5-fluorouracile-ou-capecitabine)];
16. Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNPGxDihydropyrimidine déhydrogénase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO-Unicancer and RNPGx networks, Marie-Anne Lorient, Józef Ciccolini, Fabienne Thomas, Chantal Barin-Le-Guellec, Bernard Royer, Gérard Milano, Nicolasa Picarda, Laurent Becquemont, Céline Verstuyft, Céline Narjoz, Antonin Schmitt, Krystyna Bobin-Dubigeon, Aleksandra Harle'a, Angelo Paci, Vianney Poinson, Sylwia Quaranta, Aleksandra Evrarda, Benjamin Hennart, Franck Broly, Ksawery Fonrose, Claire Lafay-Chebassier, Anna-Zofia Woźny, Fadil Masskouri, Jean-Christophe Boyer, Marie-Christine Etienne-Grimaldi [Bulletin du Cancer Volume 105, Issue 4, April 2018, Pages 397-407, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455118300535?via%3Dihub>];
17. BADANIA GENETYCZNE W POLSCE Stan obecny, potrzeby, problemy, rozwiązania, RAPORT 2023 [<https://www.zwrotnikraka.pl/wp-content/uploads/2023/06/Badania-genetyczne-w-Polsce-RAPORT.pdf>];
18. Przegląd metod oznaczania dehydrogenazy dihydropirymidynowej oraz możliwości ich zastosowania w badaniach przesiewowych poprzedzających chemoterapię 5-fluorouracylem, Anna Ostapowicz, Barbara Dołęgowska, Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej i Medycyny Molekularnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin [Przełęcz Lekarski, styczeń 2012];
19. Indywidualizacja schematów chemioterapii zawierających 5-fluorouracyl u chorych na raka jelita grubego i nowotwory głowy i szyi: teoretyczne i praktyczne aspekty, Individualization of chemotherapy regimens including 5-fluorouracil in patients with

colorectal cancer and head and neck cancer: theoretical and practical aspects, Dagmara Buczek, Jacek Jassem, Klinika Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego [ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ 2012, tom 8, nr 6];

20. Changes in Body Composition during Adjuvant FOLFOX Chemotherapy and Overall Survival in Non-Metastatic Colon Cancer, Eric Chung, Hye Sun Lee, Eun-Suk Cho, Eun Jung Park, Seung Hyuk Baik, Kang Young Lee, Jeonghyun Kang [Cancers (Basel). 2020 Jan; 12(1): 60, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7016804/>];
21. Relationships between body composition parameters and fluorouracil pharmacokinetics Milena Gusella, Sivia Toso, Eros Ferrazzi, Mariano Ferrari, Roberto Padrini [Br J Clin Pharmacol. 2002 Aug; 54(2): 131–139, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1874401/>];
22. Test Dose5-FU indywidualnie dostosowuje dawkę 5-fluorouracylu w chemioterapii, bo każdy pacjent jest inny [„genoxa MEDYCYNA SPERSONALIZOWANA”, <https://genloxa.pl/5-FU>].