

Jatta Saarenheimo, Nesna Wahid, Alekski Tornio, Raija Ristamäki, Mauri Keinänen,
Mikko Niemi, Miia Turpeinen ja Antti Jekunen

DPYD-geenitestaus kliinisessä käytössä

Eri syöpien hoidossa laajasti käytettyihin fluoropyrimidiini-lääkkeisiin (kapesitabiini, tegafuuri ja 5-fluorourasiili) liittyy vakavien haittavaikutusten mahdollisuus. Niistä tyypillisimpiä ovat ripuli, suun ja suolen limakalvojen haavaumat, luuydinloma, hermotoksisuus sekä sydänhaitat. Yksi syy haittoihin on dihydropyrimidiinidehydrogenaasi-entsyymin (DPD) vajuus ja toimimattomuus, joka johtaa fluorourasiilin aineenvaihduntahäiriöön ja kertymiseen elimistöön. Vuonna 2020 Euroopan lääkevirasto (EMA) antoi suosituksen, jonka mukaan DPD-entsyymin toimimattomuus tulee selvittää ennen fluoropyrimidiinien antamista. Testaus voidaan tehdä tutkimalla potilaan verinäytteestä tunnettuja kliinisesti merkittäviä DPYD-geenivariantteja. Fluoropyrimidiinejä ei tule antaa potilaalle ollenkaan, mikäli hänellä todetaan täydellinen DPD-entsyymin puutos. Osittaisessa DPD-entsyymin puutostilassa hoito aloitetaan pienennetyllä annoksella, mikä pohjautuu kansainvälisiin annossuosituksiin.

Euroopan lääkevirasto EMA antoi suosituksen DPYD-geenin testauksesta, kun potilaalle aiotaan aloittaa fluoropyrimidiini-solunsalpaajahoidoja (1). DPYD-geeni koodaa DPD-entsyymiä, joka metaboloii 5-fluorourasiilia inaktiiviseksi aineenvaihduntatuotteiksi. DPD:n heikentynyt aktiivisuus suurentaa aktiivisen lääkeaineen pitoisuutta, mikä lisää mahdollisesti hengenvaarallisten haittavaikutusten riskiä.

Suosituksessa todettiin, että 5-fluorourasiilia tai sen aihiolääkkeitä (kapesitabiini ja tegafuuri) sisältäviä syöpähoitoja ei tule antaa potilaille, joilta DPD-entsyymiaktiivisuus puuttuu kokonaan. Jos potilaalla on osittainen DPD:n puutos, hoitavan lääkärin tulee pienentää fluoropyrimidiinin aloitusannosta. Suosituksessa todettiin, että eurooppalaisista 9 %:n DPD-entsyymiaktiivisuus on heikentynyt ja alle 0,5 %:lta puuttuu DPD-entsyymi kokonaan.

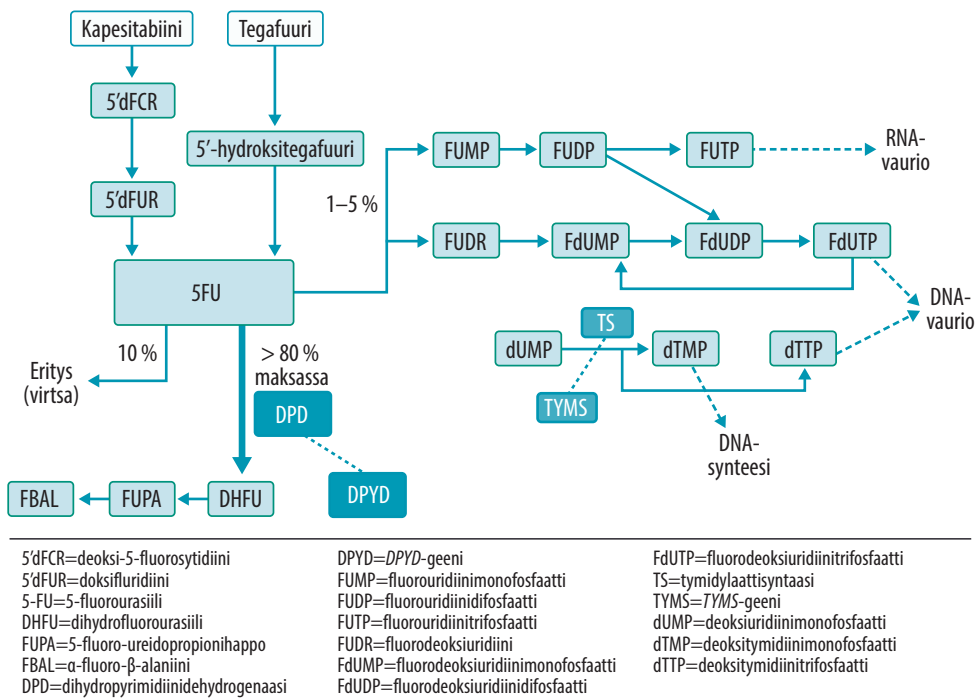
Vakavien haittavaikutusten estämiseksi suositeltiin DPD-entsyymin toimivuuden selvittämistä ennen ensimmäistä lääkkeen antoa, joko mittaamalla urasiilia potilaan verinäytteestä tai tutkimalla tiettyjä DPYD-geenimuutoksia. Po-

tilaille suositeltiin kerrottavan, että ennen fluoropyrimidiinien antamista hoitavan lääkärin tulisi varmentaa potilaan DPD-entsyymin toimintakyky. Vastaavasti lääkäriä tulisi informoida, jos suvussa on tunnettua DPD-puutosta.

Lisäksi EMA:n suosituksessa nostetaan esille lääkepiteisuusseurannan mahdollisuudet parantaa jatkuvana infuusiona annetun fluorourasiililääkityksen hoitotulosta. Fluoropyrimidiinirakenteisen sienilääkkeen flusytosiinin (saatavilla erityisluvalla) osalta ei edellytetty etukäteistestausta, mutta tunnetun täydellisen DPD-entsyymin puutoksen yhteydessä lääke on vasta-aiheinen.

Fluoropyrimidiinit syöpälääkkeinä

Fluoropyrimidiinit ovat käytetyimpiä syöpälääkkeitä useiden kiinteiden kasvainten, kuten maha-suolikanava- ja rintasyöpien sekä pään ja kaulan alueen syöpien hoidossa (2). Fluoropyrimidiineille rakentuvat edenneiden suolistosyöpien solunsalpaajyhdistelmät ja varhaisten suolistosyöpien liittännäishoidot. 5-fluorourasiili (5FU) annetaan eripituisina infuusioina



KUVA. Kaavio fluoropyrimidiinien aineenvaihdunnasta ja 5-fluorourasiilin (5FU) vaikutusmekanismista.

laskimoon, koska se hajoaa suolen limakalvon suuren DPD-entsyymiaktiivisuuden vuoksi nopeasti. Verenkierrassa puoliintumisaika on 8–20 minuuttia (3).

Kapesitabiini on tablettimuotoinen aihiolääke, joka metaboloituu maksassa 5FU:ksi (**KUVA**). Lisäksi markkinoilla on suun kautta otettava yhdistelmäiläke, jossa on 5FU:n aihiolääke tegafuuri, suolistoa suojaava oterasiili ja DPD:n estäjä gimerasiili. Se on kapesitabiinia paremmin siedetty ja sitä käytetään mahasyövän hoidossa, kun potilaat eivät siedä kapesitabiinia. Fluoropyrimidiinien haittavaikutukset riippuvat annoksesta ja antotavasta. Haittavaikutukset ovat tyypillisesti ripulia, suun ja suolen limakalvojen haavaumia, luuydinlammaa, hermotoksisuutta ja sydänhaittoja (4). Kapesitabiini aiheuttaa SFU:ta enemmän käsi-jalkaoireyhtymää, jossa kämment ja jalkapohjat punoittavat, turpoavat ja kipeytyvät (4).

Fluoropyrimidiinien käyttöön liittyy vakavien haittavaikutusten mahdollisuus, joita on kuvattu 10–30 %:lla potilaista (4,5). Hankalien asteen 3 tai pahempien haittavaikutusten vuoksi fluoropyrimidiinilääkitys tauotetaan tai

annosta pienennetään. Haittavaikutukset voivat myös johtaa kuolemaan.

Tyypillisessä DPD-puutoksesta johtuvassa oireyhtymässä oireet alkavat heti ensimmäisen SFU-infuusion jälkeen tai kun tablettimuotoista kapesitabiinia on käytetty muutaman päivän ajan. Oireet kehittyvät nopeasti, ja potilas joutuu sairaalaan sekä usein tehohoitoon, mutta hoidosta huolimatta valitettavasti usein menehtyy (6,7). Onneksi DPD-puutos on harvinaisen, ja näin on tapahtunut vain alle 1 %:lle fluoropyrimidiinihoitoa saavista potilaista (6,8).

5FU:n vaikutusmekanismi

SFU on antimetaboliitti, jonka vaikutukseen tarvitaan jakautuva solu (9). SFU:n sitoutuminen RNA- ja DNA-makromolekyyleihin sekä vaikutukset fosfaattipooleihin tappavat syöpäsolun. SFU metaboloituu fosforylaasiensyömin välityksellä ensin uridiiniksi, joka fosforyloituu fluorodeoksiuridiinimonofosfaatiksi (FdUMP) (**KUVA**). Tämä aiheuttaa epätasapainoa monofosfaattien osuuksiin pääasiallisesti estämällä tymidylaattisyntetaasin toimintaa,

ja FdUMP sitoutuu DNA:han. Lisäksi 5FU muuntuu fluorouridiiniksi syntetaasientsyymilä, minkä jälkeen fluorouridiini fosforyloituu edelleen fosfaateiksi, jotka sitoutuvat RNA:han ja DNA:han.

Fluorodeoksiurasiilimonofosfaatti voi sitoutua DNA:han deoksitymidinimonofosfaatin sijasta, jolloin syntyy DNA-ketjun katkoksia. Samaan tapaan 5FU:sta konvertoitunut fluorouridiinitrifosfaatti voi sitoutua RNA:han ja aiheuttaa häiriöitä RNA:n rakentumisessa. Syöpäsoluja tappava vaikutus on yhdistelmä RNA- ja DNA-vaurioista sekä solusyklin estosta. DPD inaktivoi 5FU:n 5-dihydrofluorourasiiliksi (KUVA).

DPD-entsyymin merkitys

5FU poistuu plasmasta nopeasti (3). Tärkein entsyymi 5FU:n eliminaatiossa on DPD, joka toimiessaan normaalisti vastaa eliminaatiosta yli 80-prosenttisesti, ja sen aktiivisuus on suurinta maksassa (10). DPD-entsyymin puute liitettiin potilastapausten myötä poikkeavaan fluoropyrimidiinin toksisuuteen. DPD:n aktiivisuus noudattaa vuorokausirytmää siten, että se on suurimmillaan keskiyöllä ja pienimmillään iltapäivällä (11). Erilaisia DPD-entsyymi-proteiinimääriä saman elimen hyvänlaatuisissa ja pahanlaatuisissa soluissa on myös raportoitu (12). Pääsiallisesti eliminaatiosta vastaa maksan DPD-entsyymi, jonka määrä väestössä noudattaa normaalijakaumaa (13).

DPD-entsyymiä koodaa *DPYD*-geeni

DPYD-geeni sijaitsee kromosomi 1:n lyhyessä käsivarressa (1p21.3), ja se koostuu 23:sta proteiinia koodaavasta eksonista. *DPYD*-geenistä on löydetty yli 200 eri varianttia, joista kuitenkin vain pieni osa johtaa pienentyneeseen DPD-aktiivisuuteen (14).

Vuonna 1996 julkaistiin ensimmäiset geenisekvensointitulokset *DPYD*-geenivariantista, jossa yksittäinen nukleotidimuutos aiheutti täydellisen DPD-entsyymin puutoksen (15,16). Tätä varianttia, *DPYD*2A*:ta, esiintyy noin 2 %:lla eurooppalaisista. Heterotsygoottisena se vähentää DPD-entsyymiaktiivisuutta noin

puoleen, homotsygoottisena se taas aiheuttaa entsyymin täydellisen puutoksen.

Muut kliinisesti merkittävät variantit ovat *DPYD*13*, c.2846A>T ja haplotyyppi B3. Näistä neljästä variantista *DPYD*2A* ja *DPYD*13* aiheuttavat homotsygoottisina täydellisen DPD-entsyymin puutoksen. *DPYD*-variantit c.2846A>T ja haplotyyppi B3 on liitetty osittaiseen DPD-entsyymiaktiivisuuden väheneemiseen. Nämä neljä varianttia muodostavat yhdessä nykysuositusten perustan (17–19). Keskimäärin 5–8 %:lla variantti esiintyy heterotsygoottisena ja alle 0,5 %:lla homotsygoottisena.

DPD-aktiivisuuden tutkiminen

Hoitoa edeltävän *DPYD*-geenitestauksen tavoitteena on tunnistaa potilaat, joiden DPD-entsyymin aktiivisuus on puutteellinen ja joilla on suurentunut riski saada hoidosta vakavia haittavaikutuksia (1,18). Tavoitteena on, ettei testaaminen tarpeettomasti viivytä hoidon aloitusta, jolloin testaus pitää siis tehdä sille annetuissa aikarajoissa. Testaaminen ei kuitenkaan ole aivan yksinkertaista. Vuosien varrella on eri menetelmien ja koeasetelmien kautta löydetty nykysuositusten mukainen käytäntö.

Käytetyin menetelmä pohjautuu *DPYD*-geenivarianttien tunnistamiseen potilaan verinäytteestä. Sekvensoimalla koko *DPYD*-geeni sekä määrittämällä mahdolliset geenialueen kopolukumuutokset (deleetiot tai duplikaatiot) esimerkiksi MLPA-tutkimuksella (multiplex ligation-dependent probe amplification) voidaan määrittää kaikki geenin eksonialueilla sijaitsevat geenivariaatiot. Nykymenetelmät pohjautuvat hyvin usein niiden neljän variantin tai joidenkin niistä (*DPYD*2A*, *DPYD*13*, *DPYD* HapB3 ja *DPYD*c.2846A>T) tunnistamiseen, joiden yhteydestä entsyymiaktiivisuuteen ja fluoropyrimidiinihoidon toksisuuteen on riittävästi näyttöä.

Varianttien esiintymistajuus vaihtelee eri väestöissä, ja tiedetäänkin, että muun muassa *DPYD*13* on hyvin harvinainen eurooppalaisilla (TAULUKKO 1) (18). Jos *DPYD*-tutkimus kohdennetaan vain neljään varianttiin, on vaarana, että sivuutetaan jokin muu DPD-entsyymin aktiivisuuteen vaikuttava geenivariantti.

TAULUKKO 1. Neljän tunnetuimman *DPYD*-variantin alleelitaajuudet eurooppalaisessa ja suomalaisessa väestössä sekä näiden aktiivisuuspisteet Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortiumin (CPIC) kansainvälisen suosituksen pohjalta (18,26,27).

<i>DPYD</i> -variantti	Eurooppalaiset	Suomalaiset	Aktiivisuuspistemäärä (CPIC)
c.1905+1G>A (*2A)	1,6	2,3 (2,4)	0
c.1679T>G (*13)	0	0,01 (0)	0
c.2846A>T	0,7	0,03 (0)	0,5
c.1129-5923C>G, c.1236G>A (HapB3)	4,7	1,3 (3,0)	0,5
Normaalisti toimiva variantti			1

TAULUKKO 2. Aktiivisuuspisteisiin perustuva fluoropyrimidiinien annossuositus perustuu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortiumin (CPIC) suositukseen.

Aktiivisuuspistemäärä	DPD-fenotyyppi	Annos standardiannoksesta
0	Hidas metaboloija	0 %
0,5	Hidas metaboloija	0 %
1	Normaalia hitaampi metaboloija	50 %
1,5	Normaalia hitaampi metaboloija	50 %
2	Normaali metaboloija	100 %

Kohdennetulla ennakoivalla *DPYD*-genotyyppityksellä pystytään merkittävästi vähentämään fluoropyrimidiinistä aiheutuvia vakavia haittavaikutuksia, ja genotyyppityksen on todettu olevan kustannustehokasta (20). Samalla on tärkeää huomata, ettei laajempikaan *DPYD*-genotyyppitys yksin tunnista ja löydä kaikkia DPD-puutostilasta kärsiviä. Potilaiden oireiden seuranta on joka tapauksessa tärkeää. Multimodaalinen testaustapa, jossa yhdistyvät geno- ja fenotyyppitys, voisi lisätä testauksen herkkyyttä. Tämä onkin kirjattu Group of Clinical Pharmacology in Oncology –UNICANCERin ja French Network of Pharmacogeneticsin uusimpiin suosituksiin (21).

DPD-entsyymi puutoksen tutkimisen fenotyyppiin pohjautuvia menetelmiä ovat äärisveren mononuklearisoluista (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) mitattava DPD-entsyymiaktiivisuus sekä veren urasiili- ja dihydrouraasiilipitoisuuksien mittaaminen. Maksan ja perifeeristen mononukleaaristen verisolujen DPD-entsyymiaktiivisuuksien välillä on raportoitu merkittävä vastaavuus, mutta ne eivät ole suoraan verrannollisia (rajallinen selitysosuus, $R^2 < 0,6$) (22). Siksi veren DPD-aktiivisuustestejä ei käytetä yksin seulonnassa, mutta niitä voidaan käyttää varmentamaan geenitesteillä löydettyjä *DPYD*-havaintoja.

DPD-entsyymi muuttaa urasiilin dihydrouraasiiksi, jolloin näiden suhteen on ajateltu toimivan entsyymiaktiivisuuden mittarina. Näin urasiili- ja dihydrouraasiilipitoisuuksia on käytetty DPD-aktiivisuuden endogeenisinä merkkiaineina. Täydellinen DPD-entsyymi puutos näkyy todennäköisesti urasiilipitoisuuksissa, mutta osittaisten puutosten yhteydessä tätä ei ole osoitettu yhtä hyväksi kuin *DPYD*-geenitestausta (23,24).

Kansainväliset suositukset

Kansainvälisissä farmakogeneettisissä suosituksissa ohjataan, miten fluoropyrimidiiniannoksia tulisi säätää potilaan *DPYD*-geenin alleelien perusteella. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) ja Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) ovat suosituksista käytetyimmät (18,25). CPIC:n suositus on päivitetty helmikuussa 2020.

Eri alleeleille on annettu CPIC:n taulukossa aktiivisuuspisteet (0, 0,5 ja 1), joiden mukaan potilaat voidaan jakaa hitaisiin, normaalia hitaampiin ja normaaleihin DPD-metaboloijiin ja joihin annossuositukset perustuvat (TAULUKOT 1 ja 2). Potilaan molemmat *DPYD*-alleelit saavat omat pisteensä, joiden summa määrittää suosituksen mukaisen annoksen (TAULUKOT 1 ja 2).

Ydinasiat

- ▶ Fluoropyrimidiinit ovat käytetyimpiä lääkkeitä monien syöpien hoidossa, mutta niiden käyttöön liittyy vakavien haittojen mahdollisuus.
- ▶ *DPYD*-geenimuunnos voi aiheuttaa DPD-entsyymin aktiivisuuden heikentymistä, joka johtaa aktiivisen lääkeaineen pitoisuuden ja haittavaikutusriskien suurenemiseen.
- ▶ Heikentyneeseen entsyymiaktiivisuuteen liittyvät *DPYD*-geenit tulisi Euroopan lääkeviraston suosituksen mukaan testata ennen fluoropyrimidiinilääkityksen aloittamista.
- ▶ Henkilölle, jolla on täydellinen DPD-entsyymipuutos, ei tule antaa fluoropyrimidiinejä.
- ▶ Osittaisen DPD-entsyymipuutoksen yhteydessä lääkityksen annossuositus pohjautuu kliinisesti merkittävien *DPYD*-geenivarianttien saamiin aktiivisuuspisteisiin.

Aktiivisuuspistesummat 0 ja 0,5 tarkoittavat hidasta metaboloijaa, jolle ei tule antaa fluoropyrimidiinilääkitystä (**TAULUKKO 2**). Kun aktiivisuusarvo on 1 (–1,5), suositetaan aloitusannosta, joka on 50 % (25–50 %) normaaliannostesta. Aktiivisuuspistesumma 2 kuvastaa normaalia entsyymiaktiivisuutta. Suositukseen sisältyy myös CPIC:n sivuilta (cpicgx.org) saatavilla oleva päivittyvä tausta-aineisto, joka sisältää tietoa eri *DPYD*-alleelien aktiivisuudesta, esiintyvyydestä ja genotyyppi-fenotyyppitaulukon.

Päätelmät

Geenitekniikat kehittyvät ja muuttavat syöpähoitoja, kun käyttöön tulee uusia lääkkeitä ja jo käytössä olevat lääkkeet muuttuvat. DPD-entsyymipuutos on tunnettu vuosikymmeniä, ja siihen on liitetty toksinen oireyhtymä. Vasta kun geenitekniikka mahdollisti laajamittaisen

testauksen ja laajat potilastutkimukset, siitä tuli osa kliinistä hoitokäytäntöä.

Kohdennettu *DPYD*-geenitesti tunnistaa kliinisesti merkittäviksi osoitetut variantit. Homotsygoottien, joilta DPD-aktiivisuus puuttuu kokonaan, ei tule saada fluoropyrimidiinejä ollenkaan. Myös potilaiden, joiden aktiivisuuspistemäärä on 0,5, on suositusten mukaisesti vältettävä fluoropyrimidiinilääkitystä. Potilaiden, joiden DPD-aktiivisuus on vähentynyt, fluoropyrimidiinin aloitusannosta tulee pienentää, minkä jälkeen annosta voidaan varovasti suurentaa potilaan veriarvojen ja kliinisen tilan perusteella. Tässä voi olla apua verisolujen DPD-entsyymitestauksesta, joka voi antaa viitteen siitä, että aloitusannoksen jälkeen voidaan sovittaa annos nopeammin suuremmaksi. Jos potilaalle ilmaantuu toksisuutta, se otetaan annoksissa huomioon.

Yleisesti testataan neljää (tai kuutta, mikäli haplotyyppi B3:sta tutkitaan kaikki yleensä yhdessä esiintyvät variantit) DPD-entsyymipuutukseen liitettyä varianttia, joiden yleisyys eri väestöissä vaihtelee. Myös DPD-entsyymiaktiivisuuteen merkittävästi vaikuttavaa, suomalaisen geeniperimään liittyvää ja todennäköisesti maassamme muuta maailmaa yleisempää deleetiota *DPYD*-geenin eksonissa 4 tutkitaan (26). Teknisesti kyseisen deleetion liittäminen seulontapaneeliin ei ole suoraviivaista, ja sen selvittämiseen tarvitaan koko geenin sekvensointitutkimusta sekä kopiolukuanalyysiä.

Eksonin 4 deleetio pystytään vaihtoehtoisesti tunnistamaan räätälöidyllä tutkimusmenetelmällä genetiikan laboratoriossa. Fenotyyppitestinä suora DPD-entsyymitesti on varioiva eikä kelpaa seulontatestiksi. Urasiilin verestä määrittämisen avulla nähtävästi löydetään potilaat, joilta DPD puuttuu täysin, mutta veritestit eivät riitä osoittamaan osittaisia DPD-entsyymipuutoksia.

Edellisiin menetelmiin verrattuna *DPYD*-geenitestin parhaana puolena on vahva tutkimusnäyttö tiettyjen varianttien yhteydestä entsyymiaktiivisuuteen ja kliinisiin päätetapahtumiin. Käytetyn geenitestin laajuus tosin asettaa omat rajoitteensa testin herkkyydelle DPD-entsyymipuutoksen löytymisen osalta, jos koko *DPYD*-geenialuetta ei tutkita. Onkin oletettavissa, että

lisääntyvä tieto eri *DPYD*-varianttien merkityksestä edelleen kehittää geenitestausten menetelmien laajuutta ja toteutustapoja mahdollisimman tarkoituksenmukaisiksi ohjaamaan fluoropyrimidiinipohjaisia syöpähoitoja.

Lopuksi

EMA:n antama suositus on joka tapauksessa tuonut *DPYD*-geenitestausten kliiniseen käyttöön. Suomessa *DPYD*-geenitestausta tehdään nykyisin useammassa toimipisteessä vaihtelevin

variantti-sisällöin. Entsyymiaktiivisuustestaus onnistuu ainoastaan ulkomailla, esimerkiksi Amsterdamissa.

Geenitituloksen perusteella täydellisestä entsyymipuutteesta kärsiville potilaille osataan hakea muita hoitomuotoja. Osittaisesta entsyymipuutteesta kärsivien annoksia voidaan pienentää suositusten mukaisesti. Lopputuloksena on geeniteknikan yksilöllistämä solunsalpaajahoito, jolla DPD-puutteiset potilaat voidaan säästää mahdollisesti hengenvaarallisilta haittavaikutuksilta. ■

JATTA SAARENHEIMO, FT, erikoistuva sairaalaselubiologi
Patologian laboratorio, Vaasan keskussairaala

NESNA WAHID, LL, erikoistuva lääkäri
Onkologian poliklinikka, Vaasan keskussairaala

ALEKSI TORNIO, LT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon apulaisprofessori ja ylilääkäri
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto
TYKS, kliininen farmakologia

RAIJA RISTAMÄKI, LT, dosentti, osastonylilääkäri
TYKS, syöpäklinikka

MAURI KEINÄNEN, FT, genetiikan erikoisalojohtaja
Fimlab

MIKKO NIEMI, LKT, farmakogenetiikan professori ja ylilääkäri
Kliininen farmakologia, Helsingin yliopisto
HUS, Diagnostiikkakeskus

MIIA TURPEINEN, professori, tutkimus- ja arviointiyliilääkäri
Oulun yliopistollinen sairaala, konsernipalvelut
Oulun yliopisto, biolääketieteen tutkimusyksikkö

ANTTI JEKUNEN, professori, ylilääkäri
Onkologian poliklinikka, Vaasan keskussairaala
Turun yliopisto

SIDONNAISUUDET

Jatta Saarenheimo: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche), muut sidonnaisuudet (Orion)

Nesna Wahid: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, MSD, Ipsen Ab)

Aleksi Tornio: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, CRST, Aplagon), luottamustoimet (Valtakunnallinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta, Suomen Kliinisen Farmakologian yhdistys, Lääkkeiden hintalautakunnan asiantuntijaryhmä, Tutkimuseettinen neuvottelukunta TENK)

Raija Ristamäki: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Astellas Pharma, Incyte, Eli Lilly Finland, Merck, Roche, Sanofi, Servier), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Ipsen, Roche, Sanofi), luottamustoimet (GI-yhteistyöryhmän puheenjohtaja), muut sidonnaisuudet (MSD: kliininen lääketutkimus)

Mikko Niemi: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion, Dra Consulting), luottamustoimet (HUS:n eettinen toimikunta nro 2 varajäsen, EU:n lääketutkimusasetuksen implementaatiotyöryhmä, STM jäsen, Helsingin Biopankin tieteellisen ohjausryhmän puheenjohtaja, Genomikeskustyöryhmä STM jäsen, Suomen Kulttuurirahaston hallituksen jäsen)

Miia Turpeinen: Ei sidonnaisuuksia

Antti Jekunen: Apuraha (Roche, AstraZeneca), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, GSK, Lilly, Amgen, MSD, Merck, AstraZeneca, Sanofi, BMS, Pierre-Fabre, Ipsen, Pfizer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Sanofi, Merck, BMS, Pierre-Fabre, Pfizer), luottamustoimet (Suomen Syöpäyhdistysten hallituksen jäsen)

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

KIRJALLISUUTTA

1. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. Amsterdam: European Medicines Agency 2020.
2. Grem JL. 5-Fluorouracil: forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development. *Invest New Drugs* 2000;18:299–313.
3. Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet* 1989;16:215–37.
4. Lévy E, Piedbois P, Buyse M, ym. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol* 1998;16:3537–41.
5. Mikhail SE, Sun JF, Marshal JL. Safety of capecitabine: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:831–41.
6. Hoff PM, Ansari R, Batist G, ym. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282–92.
7. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, ym. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097–106.
8. Mattison LK, Fourie J. Increased prevalence of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in African-Americans compared with Caucasians. *Clin Cancer Res* 2006;12:5491–5.
9. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 2003;3:330–8.
10. Heggie GD, Sommadossi JP, Cross DS. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile. *Cancer Res* 1987;47:2203–6.
11. Harris BE, Song R, Soong SJ. Relationship between dihydropyrimidine dehydrogenase activity and plasma 5-fluorouracil levels with evidence for circadian variation of enzyme activity and plasma drug levels in cancer patients receiving 5-fluorouracil by protracted continuous infusion. *Cancer Res* 1990;50:197–201.
12. Sunaga M, Tomonaga T, Yoshikawa M, ym. Gene expression of 5-Fluorouracil metabolic enzymes in hepatocellular carcinoma and non-tumor tissue. *J Chemother* 2007;19:709–15.
13. Lu Z, Zhang R, Diasio RB. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human peripheral blood mononuclear cells and liver: population characteristics, newly identified deficient patients, and clinical implication in 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer Res* 1993;53:5433–8.
14. Milano G. Highlight on DPYD gene polymorphisms and treatment by capecitabine. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2016;245:30–3.
15. Wei X, McLeod HL, McMurrough J, ym. Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity. *J Clin Invest* 1996;98:610–5.
16. Vreken P, Kuilenburg VA, Meinsma R, ym. A point mutation in an invariant splice donor site leads to exon skipping in two unrelated Dutch patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1996;19:645–54.
17. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, ym. 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;16:1639–50.
18. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:210–6.
19. Henricks LM, Lunenburg CA, Meulendijks D, ym. Translating DPYD genotype into DPD phenotype: using the DPYD gene activity score. *Pharmacogenomics* 2015;16:1277–86.
20. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, ym. Upfront genotyping of DPYD*2A to individualize fluoropyrimidine therapy: a safety and cost analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:227–34.
21. Loriot M, Ciccolini J, Thomas F, ym. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: update and recommendations of the French GPCO-Unicancer and RNPx networks. *Bull Cancer* 2018;105:397–407.
22. Fleming R, Milano G. Correlation between dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral mononuclear cells and systemic clearance of fluorouracil in cancer patients. *Cancer Res* 1992;52:2899–902.
23. Jiang H, Lu J, Ji J. Circadian rhythm of dihydropyrimidine/uracil ratios in biological fluids: a potential biomarker for dihydropyrimidine dehydrogenase levels. *Br J Pharmacol* 2004;141:616–23.
24. Meulendijks D, Burylo AM, Plum D, ym. Pronounced between-subject and circadian variability in thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase enzyme activity in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:706–16.
25. Lunenburg CATC, van der Wouden CH, Nijenhuis M, ym. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet* 2020;28:508–17.
26. Saarenheimo J, Wahid N, Eigelien N, ym. Preemptive screening of DPYD as part of clinical practice: high prevalence of a novel exon 4 deletion in the Finnish population. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021;87:657–63.
27. SISu project. Sequencing Initiative Suomi 2016. www.sisuproject.fi.