

Videnskabelig Leder

Ugeskr Læger 2021;183:V205071

Kan vi forudsige alvorlig toksicitet ved fluorouracilbaseret kemoterapi?

Laurids Ø. Poulsen

Ugeskr Læger 2021;183:V205071

Selvom der sker en rivende udvikling inden for onkologi, er hjørnestenen i behandlingen af mange onkologiske patienter fortsat baseret på kemoterapi. Siden 1958, hvor 5-fluorouracil (5-FU) første gang blev beskrevet som et cytotoxisk, antimetabolisk cytostatikum [1], har den fået en vigtig plads i behandlingen af primært kræft i gastrointestinalkanalen og af hoved-hals-kræft og brystkræft. I over 30 år har det dog også været kendt, at 5-FU hos enkelte individer kan give alvorlig og også fatal toksicitet [2]. I dette nummer af Ugeskrift for Læger beskriver *Andersen et al* baggrunden for denne toksicitet samt forslag til et nationalt testsetup og rekommandationer til behandlingsalgoritmer [3].

Omkring 80% af 5-FU inaktiveres i leveren af enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD). Genet for DPD, *DPYD*, kan indeholde genetiske varianter, som medfører nedsat enzymaktivitet, hvilket leder til ophobning af cytotoxiske metabolitter til 5-FU. Dette anses for at være hovedforklaringen på, at nogle patienter udvikler alvorlig toksicitet. Blandt kaukasider forventes knap 10% at have én af fire kendte *DPYD*-varianter og bør behandles med nedsat dosis. Under 1% forventes at være homozygot og bør ikke behandles med 5-FU.

Den genotypiske test har dog i dag for lav sensitivitet og specificitet til at kunne stå alene, hvorfor *Andersen et al* anbefaler, at der ligeledes foretages en fænotypisk test med bestemmelse af plasmakoncentrationen af uracil for at opnå et samlet tilfredsstillende bud på 5-FU-omsætningen hos den enkelte patient.

På denne baggrund giver det således god mening at teste patienterne, før de starter 5FU-holdig kemoterapi. Man forventer at kunne nedbringe alvorlig indlæggelseskrævende toksicitet væsentligt, ligesom fatal toksicitet forhåbentlig kan minimeres. Dette er ikke mindst vigtigt ved f.eks. adjuverende kemoterapi, hvor patienterne er potentielt raske efter kirurgi, og behandlingen gives for at minimere risikoen for recidiv. Flere rapporter tyder også på, at testning er omkostningseffektiv.

Anbefalingen om test kommer fra Lægemiddelstyrelsen på baggrund af en rekommandation fra European Medicines Agency. Tilingen kan naturligvis undre, da det har været kendt i over 30 år

og først anbefales nu. Angiveligt er rekommandationen udløst af en større mediesag, der er udsprunget i Frankrig, og det er således nok hverken første eller sidste gang, at medieopmærksomhed er med til at påvirke anbefalinger.

Det stiller store krav til de implicerede parter at få testningen sat op og svaret leveret tidsnok, uden at det går ud over patienternes kræftpakker og behandlingsgarantier. Patienterne henvises typisk fra et større antal kirurgiske afdelinger til færre centrale onkologiske afdelinger. Der har således været regional og national multidisciplinær fokus på en løsning for at finde det bedst mulige analysesetup.

Med anbefalingerne om at reducere eller helt udelade 5-FU-behandling opstår selvfølgelig også drøftelsen om risikoen for underbehandling. Giver alle genmutationer lige stor risiko for toksicitet? Vil der således være patienter med *DPYD*-defekt, som underbehandles med potentiel kurativ behandling? Der mangler fortsat megen viden på dette område, hvilket afspejles i variationerne i de forskellige nationale selskabers anbefalinger til påbegyndelsesdosis. Danmark har i denne sammenhæng en helt unik mulighed for at bidrage til ny viden om forudsigelse af alvorlig 5-FU-toksicitet på basis af et godt nationalt samarbejde og unikke registre.

Korrespondance Laurids Ø. Poulsen, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital. E-mail: laop@rn.dk

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på ugeskriftet.dk

REFERENCER

1. Curreri AR, Ansfield FJ, McIver FA et al. Clinical studies with 5-fluorouracil. *Cancer Res* 1958;18:478-84.
2. Tuchman M, [Stoeckeler JS](#), [Kiang DT](#) et al. Familial pyrimidinemia and pyrimidinuria associated with severe fluorouracil toxicity. *N Engl J Med* 1985;313:245-9.
3. Andersen SE, Paulsen NH, Pfeiffer P et al. Fæno- eller genotypetest for dihydropyrimidindehydrogenasemangel før fluoropyrimidinbehandling. *Ugeskr Læger* 2021;183:V07200556.