

Individualização Farmacocinética das Doses de 5-Fluoruracil no Câncer Colorretal

Pharmacokinetic Individualization of 5-Fluorouracil Doses in Colorectal Cancer

Individualización Farmacocinética de las Dosis de 5-Fluorouracil en el Cáncer Colorrectal

Carina Gomes Martins¹; Sandrine Comparsi Wagner²; Rafael Linden³

Resumo

Introdução: O 5-Fluoruracil (5-FU) é um antimetabólito amplamente utilizado no tratamento do câncer colorretal, com significativa variabilidade na resposta terapêutica e na ocorrência de toxicidade associada à sua farmacocinética variável. **Objetivo:** Revisar os aspectos clínicos e laboratoriais da individualização farmacocinética dos tratamentos com 5-FU em pacientes com câncer colorretal. **Método:** Realizou-se uma revisão de literatura nas bases de dados PubMed, Periódicos Capes, SciELO, Medline e Bireme. Foram incluídos estudos publicados a partir de 1997, com as palavras-chave: 5-Fluoruracil; Individualização farmacocinética; Câncer colorretal; Monitoramento terapêutico de fármacos. **Resultados:** Existem evidências de uma relação entre a exposição sistêmica ao 5-FU e as respostas terapêuticas no tratamento, sendo que áreas sob a curva concentração-tempo entre 20 a 25 mg. h/L permitem um adequado balanço entre maximização da eficácia e redução da toxicidade. Também é possível avaliar a atividade da enzima diidropirimidina desidrogenase (DPD) previamente ao tratamento com 5-FU através de métodos fenotípicos, identificando os pacientes em risco de toxicidade grave. Métodos analíticos baseados em cromatografia líquida de alta eficiência estão disponíveis para determinar 5-FU em plasma de forma confiável, permitindo a disseminação do monitoramento terapêutico desse fármaco. **Conclusão:** Através da individualização farmacocinética é possível desenvolver regimes terapêuticos de 5-FU personalizados no câncer colorretal, com impactos significativos nos resultados terapêuticos.

Palavras-chave: Neoplasias Colorretais; Farmacocinética; Antineoplásicos-uso terapêutico; Antineoplásicos-efeitos adversos; Quimioterapia

¹ Farmacêutica. Graduada em Farmácia pela Universidade Feevale. Novo Hamburgo (RS), Brasil. *E-mail:* carinamartins81@ig.com.br.

² Professor-Adjunto do Departamento de Métodos Diagnósticos da UFCSPA. Porto Alegre (RS), Brasil e do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Feevale. Novo Hamburgo (RS), Brasil. *E-mail:* sandrinew@ufcspa.edu.br.

³ Professor Titular do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Feevale. Novo Hamburgo (RS), Brasil. *E-mail:* rafael.linden@feevale.br.

Endereço de Correspondência: Rafael Linden. Universidade Feevale - Campus II RS-239,275 – Vila Nova. Novo Hamburgo (RS), Brasil. CEP: 93352-000.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é uma neoplasia maligna que abrange tumores que acometem um segmento do intestino grosso (cólon) e o reto, podendo comprometer outros órgãos através de metástases. A estimativa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) é de 30.140 novos casos de câncer colorretal no Brasil durante o ano de 2012, sendo 14.180 homens e 15.960 mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 15 casos novos a cada 100 mil homens e 16 a cada 100 mil mulheres. Em 2010, ocorreram 8.109 mortes por câncer colorretal no Brasil, sendo 5.878 homens e 2.231 mulheres¹. O quadro clínico apresentado depende dos padrões de crescimento e localização do tumor, sendo que os sintomas mais comuns são sangramento, alteração do hábito intestinal e dor abdominal².

A taxa de sobrevida em pacientes com essa patologia depende do estágio da doença metastática³. O local mais comum de metástases é o fígado, seguido pelos pulmões e ossos, especificamente o sacro, cóccix, pélvis e vértebras lombares⁴.

Entre as alternativas de tratamento com antineoplásicos, destaca-se o emprego do 5-Fluoruracil (5-FU) que, apesar do seu longo tempo de utilização terapêutica, ainda é considerado um dos fármacos mais ativos contra o câncer colorretal⁵. O 5-FU foi introduzido na terapêutica em 1957 e continua a ser parte essencial do tratamento de uma variedade de tumores, particularmente tumores gástricos, colorretais, de cabeça e pescoço, mama, ovário, próstata, fígado e do trato genitourinário⁶. O 5-FU foi usado inicialmente de forma isolada e com o passar dos anos passou a ser utilizado em diferentes esquemas de combinações, melhorando assim a resposta clínica dos pacientes. Esses esquemas variam em suas doses, tempo e tipo de infusão, que pode ser em bólus ou infusões contínuas. A abordagem para calcular as doses de 5-FU mais amplamente utilizada é baseada na área de superfície corporal⁷.

Mesmo com o emprego dos esquemas combinados, diversos estudos indicaram uma ampla variabilidade na resposta terapêutica ao 5-FU. A falha no tratamento e a ocorrência de toxicidade ao 5-FU podem estar relacionadas com a variabilidade farmacocinética individual, incluindo diferenças na absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco. Outros fatores que também devem ser considerados incluem idade, peso, sexo e variações circadianas, além de fatores específicos como horários de administração do fármaco, estado nutricional, interações com outros medicamentos, suplementos nutricionais, fitoterápicos e não adesão com agentes orais⁸. Estudo prévio documentou uma falta de associação entre a área de

superfície corporal e a depuração de 5-FU, o que suporta uma visão de que o uso da dosagem de 5-FU baseada na área de superfície corporal é de uso limitado⁹.

A farmacocinética do 5-FU desempenha papel importante na determinação de sua eficácia e toxicidade, com ampla variabilidade entre os pacientes, o que pode justificar a individualização das doses com base na avaliação farmacocinética individualizada. Dessa forma, este trabalho tem como objetivo revisar os aspectos clínicos e laboratoriais da individualização farmacocinética dos tratamentos com 5-FU em pacientes com câncer colorretal.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre a individualização farmacocinética das doses de 5-FU no câncer colorretal em periódicos em língua inglesa e portuguesa. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Periódicos Capes, SciElo, Medline e Bireme, através do cruzamento e busca isolada das palavras-chave: 5-fluoruracil, farmacocinética, farmacodinâmica, câncer colorretal e monitoramento terapêutico de fármacos, bem como seus sinônimos em inglês. Foram selecionados os materiais publicados a partir do ano de 1997, incluindo livros, artigos e sites oficiais. Como critérios de inclusão, foram inicialmente selecionados todos os artigos com a palavra-chave 5-fluoruracil, com posterior cruzamento com as demais palavras-chave acima descritas. A partir dessa busca inicial, foram encontradas 972 publicações. Após leitura dos títulos e resumos, foram selecionados os artigos que: a) estivessem em português ou inglês; b) incluíssem os temas abordados; c) estavam publicados na íntegra. Foram priorizadas as mais publicações mais recentes e/ou veiculadas em revistas de maior índice de impacto, sendo excluídas aquelas que continham informações repetidas. Foram incluídos dois artigos de revisão devido à qualidade das informações apresentadas, relacionadas aos métodos analíticos usados para determinação do 5-fluorouracil em matrizes biológicas e estudos clínicos envolvendo o 5-fluorouracil.

RESULTADOS

Após a primeira busca, foram identificados 972 publicações com a palavra-chave 5-fluoruracil. Em seguida, foram realizados os cruzamentos com as palavras-chave: câncer colorretal, farmacocinética, farmacodinâmica e monitoramento terapêutico de fármacos, resultando em 387, 45, 11 e 14 publicações, respectivamente. Após análise criteriosa, foram classificadas como relevantes e incluídas neste trabalho 35 publicações utilizadas para a redação dos seguintes tópicos: tratamento do câncer

colorretal, efeitos adversos do 5-FU, farmacocinética do 5-FU, avaliação da atividade da enzima diidropirimidina desidrogenase, farmacogenética, exposição ao 5-FU e resultados terapêuticos e métodos para determinação de 5-FU em bioamostras.

DISCUSSÃO

O tratamento do câncer colorretal pode incluir cirurgia, na qual são retirados parte do intestino e os nódulos linfáticos próximos à região, bem como radioterapia e quimioterapia, e suas combinações¹.

Nos esquemas quimioterápicos, o 5-FU é amplamente utilizado estando associado ao aumento da sobrevida dos pacientes^{4,10}. No entanto, quase 50% dos pacientes diagnosticados com câncer colorretal sofrerão metástases associadas a um prognóstico negativo¹¹.

O 5-FU é administrado tanto como único agente ou em esquemas infusionais combinados e está associado à ocorrência de toxicidades hematológicas, digestivas e cutâneas¹⁰. Os esquemas variam dose, tempo de infusão e tipo de infusão, que pode ser em bólus ou contínua⁷. Os esquemas infusionais mais utilizados são FOLFOX^{4,12}, FOLFOX¹³, FOLFIRI¹⁴, AIO¹⁵ e MAYO¹⁶.

Nos primeiros dois anos, usualmente ocorrem 80% das recidivas do câncer colorretal. Portanto, nesse período, o paciente deve ter acompanhamento médico a cada três meses e após o acompanhamento pode ser semestral².

Cordier et al. relataram que 10 a 25% dos pacientes tratados com 5-FU apresentam toxicidades graves, incluindo 0,5 a 3% de mortes tóxicas, dependendo da dose e do regime infusional recebido¹⁰. A intensidade da toxicidade pode representar risco de morte para pacientes com deficiência da enzima diidropirimidina desidrogenase (DPD). A deficiência da enzima DPD está relacionada à farmacogenética (polimorfismos genéticos no gene que codifica a enzima) resultando em uma perda parcial ou completa da sua atividade e levando ao acúmulo de 5-FU e causando toxicidades graves¹⁷. Mesmo assim, a maioria dos pacientes recebe uma dosagem padrão de 5-FU, independente de sua atividade DPD ser total ou parcial¹⁰.

Na última década, uma grande variedade de esquemas de infusão intravenosa com 5-FU foi desenvolvida, levando a uma melhora na resposta terapêutica, porém sem redução significativa na toxicidade. As doses de 5-FU continuam sendo calculadas usando a área de superfície corporal, mas tornou-se claro que as variações interindividuais na sua farmacocinética requerem um ajuste de dose individualizado. Estudo recente demonstrou que o ajuste das doses de 5-FU com base na área sob a curva (ASC) parece ser a melhor alternativa para todos os regimes de 5-FU⁷.

Os tratamentos quimioterápicos possuem toxicidade tanto para as células cancerosas como para as células normais. Os efeitos adversos dependem do tipo do medicamento e da dose administrada e podem ser divididos em dois grupos principais: agudos, que se iniciam em minutos após a administração dos agentes antineoplásicos e persistem por alguns dias, e tardios, que aparecem semanas ou meses após a infusão dos mesmos¹⁸. Pacientes com deficiência da enzima DPD são mais suscetíveis a desenvolver reações adversas após a administração de 5-FU, as quais incluem febre, mucosite, estomacite, vômitos, náuseas, diarreia que pode levar a casos extremos de desidratação e hipotensão, exantema maculopapular, neutropenia e síndrome mão-pé. Outras reações que ainda podem ser observadas podem incluir mudanças na função cognitiva e ataxia cerebelar. No entanto, essas manifestações podem passar despercebidas a menos que seja realizado um exame neurológico completo¹⁹.

O 5-FU pode ser potencialmente neurotóxico, mas esses efeitos são raros na prática clínica¹⁰. Conforme dados do INCA, mais de 10% dos pacientes em tratamento com 5-FU irão desenvolver dermatite, exantema maculopapular, alopecia, náusea, vômito, anorexia, estomatite, esofagite, faringite, diarreia, granulocitopenia, trombocitopenia e estomatite ulcerativa. Entre 1 a 10% dos pacientes apresentarão pele seca, ulceração gastrointestinal, bradicardia, edema periférico, cefaleia, dor abdominal, manifestações hemorrágicas maiores, e trombocitopenia. Também, menos de 1% irá apresentar dor no peito, hipotensão, alterações semelhantes à isquemia, ataxia cerebelar, sonolência, hiperpigmentação de face, mãos, fotossensibilidade à radiação UV, eritrodisestesia palmar-plantar (síndrome mão-pé), coagulopatia, hepatotoxicidade e distúrbios visuais¹.

Recentemente, foi demonstrado que 70% das toxicidades graves e 80% das mortes tóxicas podem estar relacionadas com a deficiência da enzima DPD e, portanto, poderiam ser prevenidas com a avaliação prévia da atividade dessa enzima¹⁰.

O 5-FU desaparece rapidamente do plasma com uma meia vida entre 10 a 20 minutos. Sua depuração total do corpo varia conforme o esquema de administração: 0,5-1,5 L/min para aplicação em bólus e 5-58 L/min para infusões contínuas. A enzima DPD é a principal responsável pela degradação do 5-FU, sendo expressa principalmente no fígado. Entretanto, diversos pacientes possuem mutações genéticas que levam à não expressão dessa enzima, o que pode provocar efeitos adversos graves devido ao acúmulo do fármaco^{5,7}. Entre esses efeitos, destacam-se neutropenia, diarreia e mucosite²⁰. A síndrome de toxicidade ao 5-FU é indetectável por observação clínica antes do início do tratamento e só pode ser identificada após administração do 5-FU¹⁹.

Após ocorrer a penetração na célula, o 5-FU é metabolizado através de duas vias que concorrem entre si: a via anabólica, que dá origem aos metabólitos ativos, e a via catabólica, que inativa o 5-FU e conduz a eliminação do fármaco (Figura 1).

A atividade biológica do 5-FU está associada a seu metabolismo, devido à formação de monofosfato de fluorodeoxiuridina (FdUMP). O FdUMP é um metabólito ativo que age inibindo a enzima timidilato sintetase (TS) e impedindo assim a síntese de DNA, levando a célula à apoptose⁶.

O 5-FU também é convertido em monofosfato de fluorouridina (FUMP), que pode ser submetido a duas fosforilações sucessivas para formar o difosfato de fluorouridina (FUDP) e, em seguida, o trifosfato de

fluorouridina (FUTP), o qual pode ser incorporado no RNA ao invés da uridina-5-trifosfato (UTP), interferindo no processamento do RNA. A citotoxicidade resulta da interferência do fármaco na replicação do RNA e da depleção da timidina, que segue ligada com a enzima timidilato sintetase⁵.

Estudos demonstram que as concentrações de 5-FU apresentam ampla variação, mesmo quando determinadas com base na área de superfície corporal. Estudo recente demonstrou que, quando as doses de 5-FU são calculadas com base na área de superfície corporal, entre 40 a 60% dos pacientes recebem doses inferiores às adequadas. Esses dados justificam o uso da monitorização terapêutica, uma vez que o 5-FU possui um estreito índice terapêutico⁸.

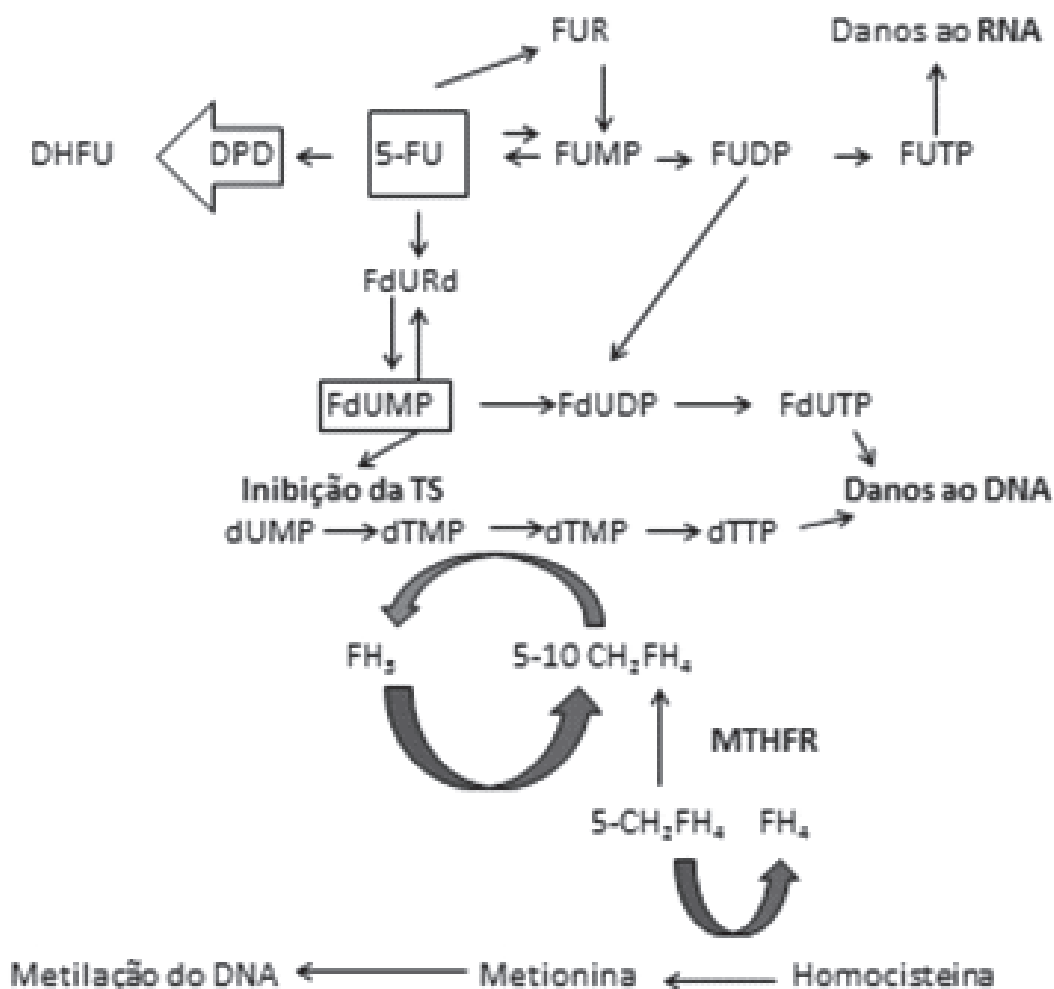


Figura 1. Metabolismo do 5-fluoruracil

5-FU: 5-Fluoruracil; DPD: diidropirimidina desidrogenase; DHFU: diidrofluorouracil; FUMP: monofosfato de fluorouridina; FUDP: difosfato de fluorouridina; FUTP: trifosfato de fluorouridina; FdUMP: monofosfato de fluorodeoxiuridina; FdUDP: difosfato de fluorodeoxiuridina; FdUTP: trifosfato de fluorodeoxiuridina; TS: timidilato sintetase; FUR: fluorouridina; 5-10-CH₂FH₂: 5,10-metilenotetrahydrofolato; dUMP: desoxiuridina monofosfato; dTMP: desoxitimidina monofosfato; dTTP – Trifosfato de desoxitimidina; FdURd – 5- fluorodesoxiuridina; MTHFR - Metilenotetrahydrofolato redutase; 5-CH₂FH₂: 5-Metilenotetrahydrofolato
Fonte: Malet-Martino & Martino, 2002

Embora os benefícios da administração de 5-FU em quimioterapia estejam estabelecidos, a toxicidade associada ao 5-FU é um grande problema clínico e tem sido relatado em associação com variantes deletérias na sequência do gene diidropirimidina desidrogenase (DPYD)^{21,22}. Dessa forma, a administração de uma dose padrão de 5-FU para uma população de pacientes produz uma ampla gama de respostas, devido à grande variabilidade metabólica individual¹⁹. A análise da atividade da enzima DPD pode ser um determinante importante para prever a eficácia e toxicidade do 5-FU e pode ser útil para individualizar a administração de 5-FU antes da primeira dose, pois essa enzima geneticamente polimórfica controla aproximadamente 80% da eliminação de 5-FU⁴.

A deficiência da DPD pode ser total ou parcial, o que pode resultar em falha terapêutica e efeitos adversos graves, incluindo a morte, devido ao acúmulo do fármaco no organismo⁴. Essas reações adversas devido à quimioterapia interferem drasticamente com a saúde, e estima-se aumentar significativamente os custos hospitalares e com outros medicamentos. Vários métodos para prever a atividade da DPD têm sido propostos, tais como: genotipagem dos genes DPYD^{20,23}, timidilato sintetase (TYMS) e metilenoetetrahidrofolato redutase (MTHFR)^{22,24}, determinação da atividade DPD em células mononucleares do sangue periférico^{19,20,23}, administração de uma dose teste de 5-FU e avaliação endógena da razão uracil/diidrouracil (U/UH₂) no plasma^{17,20,24}.

Estudos moleculares identificaram uma relação entre as variantes alélicas no gene *DPYD*, que codifica a DPD, associado a uma deficiência na atividade enzimática. O gene *DPYD* possui pelo menos sete mutações identificadas. A mutação mais frequente em pacientes com deficiência parcial ou completa de atividade enzimática é o alelo *DPD*2A*. Os pacientes heterozigotos para esse polimorfismo têm baixa atividade da enzima DPD e apresentam toxicidade para 5-FU. Cerca de 3% dos pacientes podem ser heterozigotos para um alelo mutante *DPYD*⁴.

As técnicas empregadas para a identificação de mutações conhecidas do gene *DPYD* incluem a reação em cadeia de polimerase associada a polimorfismos dos comprimentos dos fragmentos de restrição e reação em cadeia de polimerase em tempo real. Esses métodos oferecem capacidade de detecção rápida. Entretanto, eles só podem ser utilizados para rastrear as mutações que já são conhecidas. Assim, devido à provável existência de outras mutações ainda não conhecidas, a genotipagem é considerada de baixo valor preditivo¹⁹.

Recentemente, foram propostas alternativas mais simples e eficientes para caracterizar a atividade da enzima DPD antes do início do tratamento com 5-FU, tais como: administração oral de uma dose teste de uracil e subsequente

determinação das concentrações plasmáticas de uracil e seu metabólito diidrouracil através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), normalmente associada a detectores espectrofotométricos^{20,25}. Considerando que a enzima DPD é responsável pela redução fisiológica de uracil (U) para diidrouracil (UH₂), a avaliação da razão U/UH₂ no plasma está relacionada à atividade da DPD e pode permitir individualizar as doses de 5-FU de acordo com o nível de atividade da enzima de cada paciente¹⁷. Essa abordagem foi aplicada em um estudo com pacientes que receberam uma dose de 500 mg/m² de uracil por via oral, sendo 11 indivíduos com atividade normal da DPD e dez indivíduos com deficiência enzimática. O estudo demonstrou que em indivíduos com atividade normal da DPD o uracil foi completamente eliminado dentro de aproximadamente 180 minutos, enquanto em pacientes com deficiência de DPD, a concentração plasmática de uracil esteve entre 2,1 a 2,5 mg/L após o mesmo intervalo de tempo, indicando que a depuração do uracil estava diminuída²⁰.

Cordier et al. também descreveram a avaliação da razão U/UH₂ através de CLAE como um método eficaz para identificar a deficiência de DPD. Em estudo com dois pacientes que receberam 5-FU após ressecção cirúrgica, foi determinado que o paciente que recebeu uma dose de 5-FU totalizando 6.400 mg desenvolveu efeitos adversos grau 4 como mucosite e alterações hematológicas e grau 2 como trombocitopenia, assim como distúrbios neurológicos como sonolência e disartria. Através da determinação da razão U/UH₂ no plasma empregando CLAE, foi caracterizado que o paciente apresentava uma grave deficiência da atividade da DPD, com um razão de 3,6. O segundo paciente, que recebeu um total de 6.150 mg de 5-FU, apresentou repentina neurotoxicidade grau 5 (crises convulsivas associadas à perda persistente de consciência), com uma razão U/UH₂ de 5,6. Ambos os pacientes apresentaram razões U/UH₂ significativamente superiores àquelas encontradas em indivíduos não deficientes de DPD, que estiveram entre 0,5 a 1,9¹⁰.

Outra forma para avaliar a atividade da DPD é a incubação de células mononucleares do sangue periférico com uracil e a avaliação da taxa de produção de metabólitos. Entretanto, a complexidade do procedimento limita a sua utilização na triagem dos pacientes antes do início da terapia com 5-FU¹⁹.

Vários estudos foram realizados para avaliar o valor preditivo de polimorfismos nos genes *DPYD*, *TYMS* e *MTHFR* na terapêutica com 5-FU^{22,24}. Loganayagan et al. investigaram essa associação em um estudo com 47 pacientes com câncer colorretal que desenvolveram toxicidades graves de graus 3 e 4 após administração de 5-FU. Todos os 23 éxons foram sequenciados em todos os

pacientes. Mielotoxicidade (38%) e diarreia (38%) foram os efeitos tóxicos mais comuns, seguidos de mucosite (18%), síndrome mão-pé (4%) e neurotoxicidade (2%). A prevalência de heterozigotos com variantes na sequência do gene *DPYD* com risco de toxicidade grave com a variante 1905+1 G>A (*DPYD 2*) foi considerada a mais comum (8,5%). Todos os casos desenvolveram diarreia grave. Em quatro pacientes (8,5%), foi identificada a variante 2846A>T (*DPYD 9B*), e, em apenas um, foi identificada a variante 1679T>G (*DPYD 7*). No total, nove pacientes (19%) que desenvolveram toxicidade precoce relacionada ao 5-FU possuíam variantes no gene *DPYD*²¹.

A metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) é uma enzima fundamental no metabolismo do folato e na citotoxicidade do 5-FU^{23,25,26}. Dois polimorfismos de nucleotídeo único, MTHFR 677C>T e 1298A>C, reduzem a atividade dessa enzima²². Em um estudo realizado com 331 pacientes tratados com 5-FU e leucovorina, não foi observada associação dos polimorfismos MTHFR 677C>T e 1298A>C com a sobrevida ou sobrevida livre de recidiva dos pacientes⁸. No entanto, o polimorfismo 677C>T pode estar associado com menor toxicidade no tratamento de 5-FU. A detecção de uma mutação MTHFR está associada à diminuição da atividade de MTHFR e ao aumento da TS; porém os autores concluíram que a aplicação de análises de polimorfismos de nucleotídeo único para tratamento individualizado é considerada de baixo valor preditivo⁸. Afzal et al. realizaram um estudo semelhante com dois grupos de 161 e 340 pacientes e identificaram que alelos associados à baixa atividade de MTHFR foram associados com diminuição do risco de toxicidade e que uma combinação específica de polimorfismos da *MTHFR* e *TYMS* foi associada significativamente com aumento da toxicidade grave em ambos os grupos²⁴. As mutações no gene *TYMS* resultam em expressão reduzida de TS e podem estar associadas com uma maior capacidade de resposta clínica à terapia com 5-FU e possivelmente um aumento do risco de toxicidade^{22,24}.

A exposição total do paciente a um fármaco é expressa pela área sob a curva de concentração plasmática *versus* o tempo após a administração do fármaco (ASC). Nessa curva, podem ser visualizados o pico de concentração plasmática e o estado de equilíbrio (*steady-state*) em função do tempo após a administração do medicamento, variáveis que apresentam relação com magnitude da toxicidade e a taxa de sobrevivência⁴.

Gamelin et al. investigaram a relação entre área de superfície corporal e farmacocinética do 5-FU em dois grupos de pacientes com câncer colorretal metastático. Os autores encontraram uma falta de associação completa entre a área de superfície corporal e a depuração de 5-FU⁹. ALNAIM relata que a dosagem de 5-FU baseada na área

de superfície corporal não apresenta nenhuma correlação com depuração plasmática, caracterizando a limitação da determinação de doses de 5-FU com base na área de superfície corporal⁴.

Da mesma forma, Gamelin et al. compararam as respostas de 5-FU em função de sua dosagem convencional e da dose ajustada para manutenção de uma ASC de 20 a 25 mg.h/L (27). Participaram do estudo 208 pacientes com câncer colorretal, sendo as doses ministradas da seguinte forma: em um dos braços de 104 pacientes (braço A) a dose de 5-FU ministrada foi calculada com base na área de superfície corporal; enquanto no outro braço (braço B) de 104 pacientes a dose de 5-FU foi ajustada individualmente com base nas concentrações plasmáticas do fármaco, a fim de obter a ASC desejada. O regime inicial era de 1.500 mg/m² de 5-FU em conjunto com 200 mg/m² de infusão de ácido folínico durante um período de 8 horas contínuas, administrado uma vez por semana. As doses de 5-FU foram ajustadas semanalmente no braço B, sendo que 17,3% dos pacientes necessitaram de redução de doses e 68% necessitaram de aumento de doses para obter a ASC determinada. Após esse ajuste farmacocinético, 94% dos pacientes do braço B atingiram a ASC esperada. Os pacientes submetidos ao tratamento com doses ajustadas farmacocineticamente apresentaram redução da incidência de toxicidade graus 3 e 4 quando comparadas à dosagem padrão (4% *versus* 18%). Os pacientes do braço B tiveram uma taxa de resposta total de 33,7% e os do braço A, uma taxa de 18,3%. Os pacientes com doses ajustadas tiveram uma taxa de sobrevida média de 22 meses contra 16 meses nos regimes padrões. Com base neste estudo, foi proposta uma ASC de 20-25 mg.h/L como sendo a exposição ótima ao 5-FU²⁷.

Capitain et al. realizaram estudo em que também compararam as respostas de 5-FU em função da dosagem convencional e da dose ajustada. Nesse estudo, um total de 118 pacientes receberam doses de 5-FU no esquema infusional FOLFOX, as quais foram ajustadas individualmente. O braço de comparação consistiu em 39 pacientes que receberam doses de 5-FU no mesmo esquema infusional com dosagens baseadas na área de superfície corporal. No braço que recebeu doses ajustadas, a taxa de resposta objetiva foi de 69,7% e a sobrevida global mediana e sobrevida livre de progressão mediana foi de 28 e 16 meses, respectivamente. Nos pacientes que receberam as dosagens baseadas na área de superfície corporal, a taxa objetiva de resposta foi de 46% e a sobrevida global mediana e sobrevida livre de progressão mediana foi de 22 e 10 meses, respectivamente. As incidências de toxicidades mais comuns foram 1,7% para diarreia, 0,8% para mucosite e 18% para neutropenia

no grupo de dose ajustada e 12%, 15% e 25% para os mesmos efeitos no grupo com doses baseadas na área de superfície corporal¹¹.

Em estudo semelhante, Ychou et al. relataram uma taxa de resposta objetiva nos pacientes com regimes infusionais ajustados de 32,6% contra 14,5% nos pacientes com doses baseadas em área corporal. E uma incidência de toxicidade de 11,1% nos pacientes com doses ajustadas contra 23,9% nos pacientes sem ajuste de dose³.

Saif et al. identificaram uma associação entre níveis de ASC superiores a 25 mg.h/L e risco aumentado para o desenvolvimento de toxicidade em pacientes com câncer colorretal, enquanto entre pacientes com câncer de cabeça e pescoço a maior chance de toxicidade foi associada à ASC superiores a 30 mg.h/L⁸. Assim, pode-se supor a influência do tipo de câncer sobre os valores alvo de ASC para a definição da maior toxicidade pelo 5-FU. A Tabela 1 apresenta estudos que avaliaram a relação entre a exposição sistêmica ao 5-FU e os resultados terapêuticos obtidos.

Dessa forma, existem fortes evidências de uma associação entre a concentração plasmática de 5-FU em regimes infusionais e a toxicidade e eficácia clínica, indicando que doses de 5-FU ajustadas farmacocineticamente podem melhorar substancialmente a resposta terapêutica a esse fármaco. Por outro lado, esses estudos demonstraram que apenas 20 a 30% dos pacientes tratados com regimes usuais de 5-FU apresentam exposições adequadas ao fármaco⁴. As evidências acumuladas indicam que as variações individuais do 5-FU requerem um ajuste de dose individual. Estudos recentes demonstraram que a ASC ideal para todos os regimes infusionais de 5-FU é de 20-25 mg.h/L^{7,28}. Dessa forma, a monitorização terapêutica de 5-FU, ou seja, a determinação de concentrações plasmáticas para o devido ajuste farmacocinético pode representar uma abordagem mais racional para a

administração de 5-FU de modo a obter uma exposição sistêmica ótima ao fármaco, com aumentos de eficácia e redução de toxicidade^{8,23}.

Vários métodos analíticos, plenamente validados, foram relatados para a determinação de 5-FU em fluidos biológicos incluindo a cromatografia gasosa (CG) e cromatografia líquida de alta-eficiência (CLAE), com diversas formas de preparação das amostras e de detectores. Entretanto, devido à sua sensibilidade e facilidade operacional, a CLAE tem sido o método mais empregado, normalmente associado a separações em fase reversa e a detecção espectrofotométrica^{8,23,29,30}.

Um dos principais desafios na determinação de 5-FU em amostras biológicas é a estabilidade desse fármaco. O 5-FU é instável em sangue total, principalmente devido à atividade da enzima DPD eritrocitária, e a separação de células a partir do plasma é crítica para a estabilidade desse composto. Também, a temperatura de conservação das amostras é fundamental para a estabilidade de 5-FU⁵. A degradação é minimizada quando o plasma é armazenado a temperaturas de 4°C ou inferiores e se o plasma for livre de células sanguíneas^{31,32}. Dessa forma, o sangue deve ser colocado em gelo e o plasma separado do sangue total dentro de 1 hora após coleta, cuidando para assegurar plasma livre de células do sangue e para que não ocorra hemólise³¹. No plasma humano, o 5-FU é estável pelo menos durante cinco ciclos de congelamento-descongelamento³³. Kosovec et al. relatam que a estabilidade de 5-FU em solução aquosa é de 6 horas em temperatura ambiente e de 22 meses a -80°C³⁴. O 5-FU é estável no plasma humano por até 1 ano e na urina humana por até 3 meses, quando armazenadas a -80 °C^{3,23,33}. Casale et al. descreveram a estabilidade do 5-FU em plasma humano por 3-4 semanas se mantida a -28°C³⁵.

Tabela 1. Estudos clínicos avaliando a exposição ao 5-FU e resultados terapêuticos em câncer colorretal

Estudos	Associação observada	Resultados terapêuticos
Ychou et al.	Aumento da eficácia clínica Diminuição da toxicidade	Aumento da taxa de resposta objetiva de 32,6% vs 14,5% em regimes sem ajuste de dose Redução de toxicidade graus 3 e 4 de 11,1% vs 23,9% nos regimes sem ajuste de dose
Gamelin et al.	Aumento da eficácia clínica Diminuição da toxicidade	Aumento da taxa de sobrevida de 22 vs 16 meses nos regimes sem ajuste de dose Redução de toxicidade graus 3 e 4 de 4% vs 18% nos regimes sem ajuste de dose
Alnaim	Aumento da eficácia clínica	70-80% dos pacientes com doses ajustadas atingiram intervalo terapêutico adequado vs 20-30% nos regimes sem ajuste de dose
Kaldate	Aumento da eficácia clínica	Aumento da taxa de resposta objetiva de 39% e taxa de sobrevida de 22 meses vs 19% e 16 meses, respectivamente, nos regimes sem ajuste de dose

CONCLUSÃO

Existem evidências clínicas e laboratoriais de uma relação entre a exposição sistêmica ao 5-FU e as respostas terapêuticas no tratamento do câncer colorretal, sendo que áreas sob a curva concentração-tempo entre 20 a 25 mg.h/L permitem um adequado balanço entre maximização da eficácia e redução da toxicidade. Também, é possível avaliar a atividade da enzima DPD previamente ao tratamento com 5-FU para identificar os pacientes em risco de toxicidade grave. Métodos analíticos baseados em CLAE estão disponíveis para determinar 5-FU em plasma de forma confiável, permitindo a disseminação do monitoramento terapêutico desse fármaco. Dessa forma, é possível desenvolver regimes terapêuticos individualizados de 5-FU no câncer colorretal, com impactos significativos nos resultados terapêuticos.

CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores contribuíram na concepção e planejamento, obtenção e análises dos dados, bem como na redação e revisão do manuscrito.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011. 122p.
- Santos C, Mello E. Manual de cirurgia oncológica. 2 ed. São Paulo: Tecmed; 2008. 1224 p.
- Ychou M, Duffour J, Kramar A, Debrigode C, Gourgou S, Bressolle F, et al. Individual 5-FU dose adaptation in metastatic colorectal cancer: results of a phase II study using a bimonthly pharmacokinetically intensified LV5FU2 regimen. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52(4): 282-90. Epub 2003 Jun 19.
- Alnaim L. Individualization of 5-Fluorouracil in the Treatment of Colorectal Cancer. *SRX Pharmacology* 2010; 2010: 1-12. doi:10.3814/2010/352491.
- Breda M, Barattè S. A review of analytical methods for the determination of 5-fluorouracil in biological matrices. *Anal Bioanal Chem* 2010; 397(3): 1191-201. Epub 2010 Apr 11.
- Malet-Martino M, Martino R. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review. *Oncologist* 2002;7(4): 288-323.
- Blaschke M, Cameron S, Emami K, Blumberg J, Wegner U, Nischwitz M, et al. Measurement of 5-FU plasma levels in patients with advanced cancer: correct approach to practical procedures is essential. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49(1): 83-5.
- Saif MW, Choma A, Salamone SJ, Chu E. Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: a rational approach to improving therapeutic outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(22): 1543-52. Epub 2009 Oct 19.
- Gamelin E, Boisdron-Celle M, Guérin-Meyer V, Delva R, Lortholary A, Genevieve F, et al. Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, fluorouracil (5-FU) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with advanced colorectal cancer: A potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage. *J Clin Oncol* 1999;17(4): 1105.
- Cordier PY, Nau A, Ciccolini J, Oliver M, Mercier C, Lacarelle B, et al. 5-FU-induced neurotoxicity in cancer patients with profound DPD deficiency syndrome: a report of two cases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68(3):823-6.
- Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Poirier AL, Morel A, Gamelin E. Individual Fluorouracil Dose Adjustment in FOLFOX Based on Pharmacokinetic Follow-Up Compared With Conventional Body-Area-Surface Dosing: A Phase II, Proof-of-Concept Study. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11(4): 263-7. Epub 2012 Jun 9.
- Park SH, Sung JY, Han SH, Baek JH, Oh JH, Bang SM, et al. Oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (FOLFOX-4) combination chemotherapy as second-line treatment in advanced colorectal cancer patients with irinotecan failure: a Korean single-center experience. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35(9):531-5. Epub 2005 Jul 18.
- Pasetto LM, Jirillo A, Iadicicco G, Rossi E, Paris MK, Monfardini S. FOLFOX versus FOLFIRI: a comparison of regimens in the treatment of colorectal cancer metastases. *Anticancer Res* 2005; 25(1B): 563-76.
- Teufel A, Steinmann S, Siebler J, Zanke C, Hohl H, Adami B, et al. Irinotecan plus folinic acid/continuous 5-fluorouracil as simplified bimonthly FOLFIRI regimen for first-line therapy of metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2004 4: 38.
- Mitry E, Douillard JY, Van Cutsem E, Cunningham D, Magherini E, Mery-Mignard D, et al. Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: an individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials. *Ann Oncol* 2004; 15(7): 1013-7.
- Popov IP, Jelic SB, Matijasevic MM, Grbic B, Babic DR. Mayo regimen plus three different second-line chemotherapy regimens in sequential therapy in patients with advanced colorectal cancer (ACRC). *J Exp Clin Cancer Res* 2004; 23(3): 395-401.
- Yang CG, Ciccolini J, Blesius A, Dahan L, Bagarry-Liegey D, Brunet C, et al. DPD-based adaptive dosing of 5-FU in patients with head and neck cancer: impact on treatment efficacy and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67(1): 49-56. Epub 2010 Mar 5.

18. Roque VMN, Forones NM. Evaluation of the toxicity and quality of life in patients with colorectal cancer treated with chemotherapy. *Arq. gastroenterol* 2006; 43(2): 94-101.
19. Lee A, Ezzeldin H, Fourie J, Diasio R. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: impact of pharmacogenetics on 5-fluorouracil therapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2004; 2(8): 527-32.
20. van Staveren MC, Theeuwes-Oonk B, Guchelaar HJ, van Kuilenburg AB, Maring JG. Pharmacokinetics of orally administered uracil in healthy volunteers and in DPD-deficient patients, a possible tool for screening of DPD deficiency. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68(6): 1611-7. Epub 2011 May 18.
21. Loganayagam A, Arenas-Hernandez M, Fairbanks L, Ross P, Sanderson JD, Marinaki AM. The contribution of deleterious DPYD gene sequence variants to fluoropyrimidine toxicity in British cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 65(2): 403-6. Epub 2009 Oct 1.
22. Schwab M, Zanger UM, Marx C, Schaeffeler E, Klein K, Dippon J, et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2131-8. Epub 2008 Feb 25.
23. Afzal S, Jensen SA, Vainer B, Vogel U, Matsen JP, Sørensen JB, et al. MTHFR polymorphisms and 5-FU-based adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20(10): 1660-6.
24. Afzal S, Gusella M, Vainer B, Vogel UB, Andersen JT, Broedbaek K, et al. Combinations of polymorphisms in genes involved in the 5-Fluorouracil metabolism pathway are associated with gastrointestinal toxicity in chemotherapy-treated colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2011; 17(11): 3822-9.
25. Gusella M, Frigo AC, Bolzonella C, Marinelli R, Barile C, Bononi A, et al. Predictors of survival and toxicity in patients on adjuvant therapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100(10): 1549-57. Epub 2009 Apr 21.
26. Sohn KJ, Croxford R, Yates Z, Lucock M, Kim YI. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on chemosensitivity of colon and breast cancer cells to 5-fluorouracil and methotrexate. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(2): 134-44.
27. Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2099-105.
28. Kaldate RR, Haregewoin A, Grier CE, Hamilton SA, McLeod HL. Modeling the 5-fluorouracil area under the curve versus dose relationship to develop a pharmacokinetic dosing algorithm for colorectal cancer patients receiving FOLFOX6. *Oncologist* 2012; 17(3): 296-302. Epub 2012 Mar 1.
29. Alsarra IA, Alarifi MN. Validated liquid chromatographic determination of 5-fluorouracil in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004; 804(2): 435-9.
30. Déporte R, Amiard M, Moreau A, Charbonnel C, Champion L. High-performance liquid chromatographic assay with UV detection for measurement of dihydrouracil/uracil ratio in plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 834(1-2): 170-7. Epub 2006 Mar 20.
31. Beumer JH, Boisdron-Celle M, Clarke W, Courtney JB, Egorin MJ, Gamelin E, et al. Multicenter evaluation of a novel nanoparticle immunoassay for 5-fluorouracil on the Olympus AU400 analyzer. *Ther Drug Monit* 2009; 31(6): 688-94.
32. Joulia JM, Pinguet F, Grosse PY, Astre C, Bressolle F. Determination of 5-fluorouracil and its main metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography: application to a pharmacokinetic study. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 692(2): 427-35.
33. Loos WJ, de Bruijn P, van Zuylen L, Verweij J, Nooter K, Stoter G, et al. Determination of 5-fluorouracil in microvolumes of human plasma by solvent extraction and high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999; 735(2): 293-7.
34. Kosovec JE, Egorin MJ, Gjurich S, Beumer JH. Quantitation of 5-fluorouracil (5-FU) in human plasma by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2008; 22(2): 224-30.
35. Casale F, Canaparo R, Muntoni E, Serpe L, Zara GP, Della Pepa C, et al. Simultaneous HPLC determination of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma of cancer patients. *Biomed Chromatogr* 2002; 16(7): 446-52.

Abstract

Introduction: 5-FU is an antimetabolite widely used in the treatment of colorectal cancer, presenting a significant interindividual variability in both therapeutic response and occurrence of toxicity, which may be attributed to its variable pharmacokinetics. **Objectives:** The purpose of this study is to review the clinical and laboratory aspects of the pharmacokinetic individualization of 5-FU dose regimens in colorectal cancer. **Method:** It was performed a bibliographic search on the databases PubMed, Periodicals Capes, SciElo, Medline and Bireme, including studies published since 1997. Search key-words were 5-Fluorouracil; Pharmacokinetic individualization; Colorectal cancer; Therapeutic drug monitoring, both in English and Portuguese. **Results:** There are evidences of a relationship between the systemic exposure to 5-FU and treatment responses, with an area under the concentration-time curve of 20-25 mg.h/L representing a compromise between efficacy maximization and toxicity reduction. It is also possible to evaluate the DPD enzyme activity prior to 5-FU treatment through phenotypic methods, identifying patients at risk of severe toxicity. Analytical methods based on high performance liquid chromatography are available to measure 5-FU concentrations in plasma, allowing the dissemination of therapeutic drug monitoring in 5-FU treatments. **Conclusion:** Pharmacokinetics individualization allows the tailoring of personalized 5-FU therapeutic regimens in colorectal cancer, with significant impacts on the results of the therapy.

Key words: Colorectal Neoplasms; Pharmacokinetics; Antineoplastic Agents-therapeutic use; Antineoplastic Agents –adverse effects; Drug Therapy

Resumen

Introducción: El 5-Fluoruracil (5-FU) es un antimetabólito ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer colorrectal, con significativa variabilidad en la respuesta terapéutica y en la ocurrencia de toxicidad asociada a su farmacocinética variable. **Objetivo:** Revisar los aspectos clínicos y laboratoriales de la individualización farmacocinética de los tratamientos con 5-FU en pacientes con cáncer colorrectal. **Método:** Se realizó una revisión de literatura en las bases de datos PubMed, Periódicos Capes, SciElo, Medline y Bireme. Se incluyeron estudios publicados a partir de 1997, con las palabras clave 5-Fluoruracil; individualización farmacocinética; cáncer colorrectal; monitoreo terapéutico de fármacos. **Resultados:** Existen evidencias de una relación entre la exposición sistémica al 5-FU y las respuestas terapéuticas en el tratamiento, siendo que áreas bajo la curva concentración-tiempo entre 20 y 25 mg.h/L permiten un adecuado balance entre maximización de la eficacia y reducción de la toxicidad. También, es posible evaluar la actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) previamente al tratamiento con 5-FU a través de métodos fenotípicos, identificando los pacientes en riesgo de toxicidad grave. Métodos analíticos basados en cromatografía líquida de alta eficiencia están disponibles para determinar 5-FU en plasma de manera fiable, permitiendo la diseminación del monitoreo terapéutico de este fármaco. **Conclusión:** A través de la individualización farmacocinética es posible desarrollar regímenes terapéuticos de 5-FU personalizados en el cáncer colorrectal, con impactos significativos en los resultados terapéuticos.

Palabras clave: Neoplasias Colorrectales Farmacocinética; Antineoplásicos-uso terapéutico; Antineoplásicos-efectos adversos; Quimioterapia