



PSDTA Tumori colorettali

Allegato 7 : Documento di consenso sulla profilazione UGT1A1

A cura del Gruppo di Studio Colon-retto

Rete oncologica Piemonte e Valle d'Aosta

Anno di pubblicazione 2025

Premessa

Irinotecan è un chemioterapico ampiamente utilizzato, principalmente ma non esclusivamente per il trattamento dei pazienti con carcinoma coloretale avanzato. È indicato in monoterapia o in associazione ad altri agenti antitumorali per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto in prima linea o nelle linee successive. Irinotecan in associazione con agenti anti-EGFR come cetuximab o panitumumab è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto in assenza di mutazione del gene RAS (RAS wild-type).

Il 31 gennaio 2022 AIFA ha emanato una nota informativa concordata con EMA sulla riduzione della dose iniziale per diminuire il rischio di neutropenia e diarrea indotte da irinotecan in pazienti con le varianti UGT1A1*28 e *6. In essa si esplicita che:

- Pazienti con ridotta attività dell'UGT1A1 (ad es. omozigoti per le varianti UGT1A1*28 o *6, come nella sindrome di Gilbert) hanno un rischio maggiore di manifestare neutropenia e diarrea severa a seguito del trattamento con irinotecan. Questo rischio aumenta con l'incremento della dose di irinotecan.
- Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose iniziale di irinotecan per i pazienti che sono metabolizzatori lenti dell'UGT1A1, sebbene la riduzione esatta della dose iniziale non sia stata stabilita, in particolare per coloro a cui vengono somministrate dosi $>180 \text{ mg/m}^2$ o per i pazienti fragili. È necessario tenere in considerazione le linee guida cliniche applicabili per le raccomandazioni sul dosaggio in questo gruppo di pazienti. Le dosi successive possono essere aumentate in base alla tolleranza individuale del paziente al trattamento.
- È possibile ricorrere alla genotipizzazione dell'UGT1A1 per identificare i pazienti che hanno un rischio maggiore di manifestare neutropenia e diarrea severa, tuttavia l'utilità clinica della genotipizzazione pretrattamento non è certa, poiché il polimorfismo dell'UGT1A1 non giustifica i livelli di tossicità osservati con la terapia a base di irinotecan.

A novembre 2024 AIOM ha pubblicato una raccomandazione per le analisi farmacogenetiche in cui si sottolinea che “l’irinotecano può causare gravi tossicità gastrointestinali ed ematologiche riconducibili principalmente a deficit di clearance (Drug Resist Updat 2018;39:18-40). L’enzima principale del catabolismo dell’irinotecano è l’uridina glucuronosiltransferasi isoforma 1A1 (UGT1A1) che coniuga il metabolita attivo SN-38 con acido glucuronico. Il gene per UGT1A1 è altamente polimorfico, e può determinare capacità metaboliche variabili tra gli individui. Le varianti genetiche dell'UGT1A1 meglio caratterizzate sono UGT1A1*28 e UGT1A1*6. Queste varianti e altri difetti congeniti di espressione dell'UGT1A1 sono associati ad una ridotta espressione ed attività di questo enzima.

Al fine di prevenire reazioni avverse potenzialmente molto gravi, l’analisi farmacogenetica UGT1A1 è raccomandabile:

- a. prima della terapia con irinotecano ogni qualvolta, a giudizio dell’oncologo, il trattamento venga proposto ad un paziente con caratteristiche cliniche (comorbidità, PS, stadio di malattia) che lascino supporre un limitato impatto in termini di sopravvivenza e/o risposta e/o sia elevato il rapporto rischio/beneficio;
- b. durante la terapia con irinotecano nei casi di tossicità gastrointestinale di grado ≥ 3 e/o ematologica di grado 4 (NCI-CTCAE v.4.0) e comunque in tutti i casi di tossicità gravi inattese.

Esecuzione del test UGT1A e refertazione

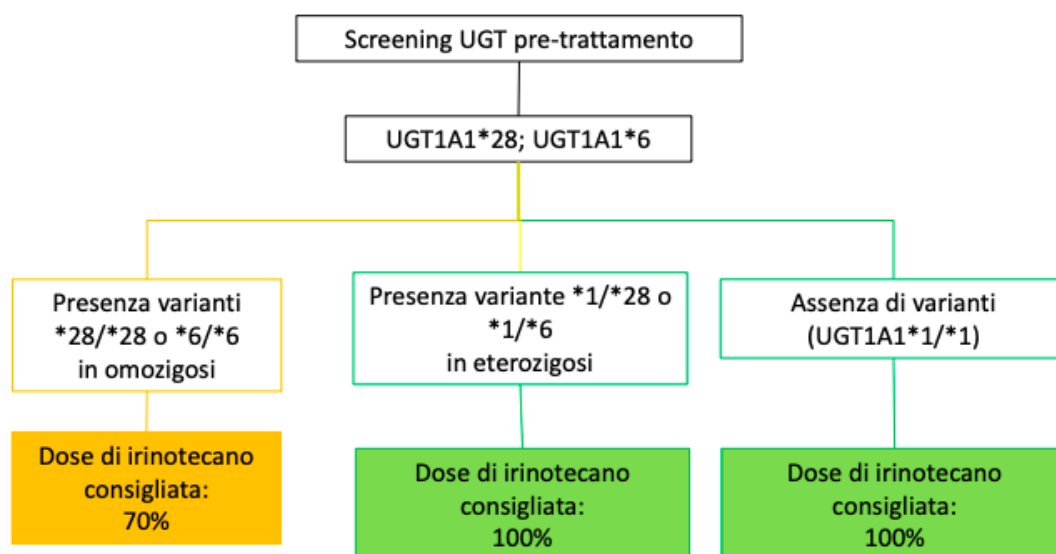
L'analisi molecolare del gene UGT1A1 viene effettuata su DNA germinale estratto da sangue periferico (3 ml) raccolto in provetta con anticoagulante (EDTA). Il campione può essere conservato in provetta chiusa, sterile e a temperatura ambiente per un periodo massimo di 48 ore, a +4 °C fino a 5 giorni o congelato a -20°C per analisi oltre il quinto giorno.

L'estrazione e l'analisi del DNA devono essere effettuate con procedura validata per uso diagnostico e conforme alle normative in vigore (CE-IVD). Le varianti del gene UGT1A1 oggetto di analisi sono la UGT1A1*28 (rs8175347) e la UGT1A1*6 (rs4148323). Pirosequenziamento, sequenziamento Sanger o analisi dei microsatelliti sono le piattaforme tecnologiche preferibili. È possibile eseguire l'analisi anche con PCR real-time anche se tale applicazione è da validare internamente e meno diffusa.

I laboratori che eseguono il test UGT1A1 devono disporre di:

- strumentazione idonea per analisi di acidi nucleici da campioni biologici;
- certificazione del laboratorio UNI EN ISO 9001:2015;
- comprovata esperienza e competenza del personale per l'esecuzione e interpretazione del test.

Il referto deve essere firmato dal farmacologo clinico o, in sua assenza, dal direttore del laboratorio. Sarà aggiunta una nota interpretativa al test comprendente la riduzione di dose suggerita con riferimento alla raccomandazione (figura). La modifica della dose dovrà, inoltre, considerare anche eventuali trattamenti concomitanti.



Consenso:

Sulla base delle indicazioni AIOM il Gruppo di Studio dei tumori del colon-retto della Rete Oncologica raccomanda:

- la determinazione delle varianti UGT1A1 nei casi di tossicità gastrointestinale di grado ≥ 3 e/o ematologica di grado 4 (NCI-CTCAE v.4.0) e in tutti i casi di tossicità gravi inattese

- la determinazione delle varianti UGT1A1 prima dell'avvio della terapia con irinotecan quando si prevede che il trattamento abbia un limitato impatto in termini di sopravvivenza e/o risposta e/o sia elevato il rapporto rischio/beneficio
- l'avvio della terapia con irinotecan a dose ridotta (70%) in attesa dell'esito della determinazione nei casi, con le stesse caratteristiche al punto precedente, in cui non si voglia ritardare la terapia