



Protocolo

[Artículo traducido] Genotipado del gen *DPYD* y toxicidad de las 5-fluoropirimidinas: protocolo de un resumen de revisiones sistemáticas

Sara Otero Torres^{a,*}, Olalla Montero Pérez^b, Rosa Rodríguez Mauriz^a, Eduard Fort Casamartina^a, Sandra Fontanals Martínez^a, Ana Clopés Estela^b

^a Departamento de Farmacia, Institut Català d'Oncologia, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Departamento de Farmacia, Institut Català d'Oncologia, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de julio de 2023

Aceptado el 26 de agosto de 2023

On-line el 9 December 2023

Palabras clave:

Revisión sistemática

5-fluoropirimidina

Genotipado *DPYD*

Toxicidad

Oncología clínica

Protocolo

RESUMEN

Introducción: el incremento del riesgo de toxicidad grave y potencialmente mortal en los pacientes con deficiencia de dihidropiridina deshidrogenasa en tratamiento con fluoropirimidinas ha sido ampliamente estudiado. Una revisión actualizada de las revisiones sistemáticas publicadas, que agrupe la literatura existente, puede añadir valor al resaltar la información más relevante y respaldar la toma de decisiones con respecto al tratamiento en los pacientes con deficiencia de dihidropiridina deshidrogenasa. El objetivo principal de esta revisión es identificar las revisiones sistemáticas publicadas sobre la asociación entre variaciones en el linaje germinal del gen *DPYD* y la toxicidad de las fluoropirimidinas.

Métodos y análisis: este protocolo se ha desarrollado siguiendo la lista de verificación de los Protocolos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis Preferidos (PRISMA-P) y el resumen de las revisiones sistemáticas se comunicará de acuerdo con la declaración PRISMA. Se realizará una búsqueda en PubMed, Embase, Scopus y la Biblioteca Cochrane desde su inicio hasta 2023. Se considerarán aquellas revisiones sistemáticas, independientemente de los diseños de estudio, que analicen la asociación entre variaciones en el linaje germinal del gen *DPYD* y la toxicidad de las fluoropirimidinas. La calidad metodológica se evaluará utilizando la lista de verificación AMSTAR2 (Herramienta de Medición para Evaluar Revisiones Sistemáticas 2). Dos investigadores independientes realizarán la selección de estudios, la evaluación de la calidad y la recopilación de datos. Las discrepancias se resolverán mediante un tercer investigador.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DPYD genotyping and 5-fluoropyrimidine toxicity: An overview of systematic reviews protocol

A B S T R A C T

Introduction: The increased risk of severe and life-threatening toxicity in patients with dihydropyridine dehydrogenase deficiency, under treatment with fluoropyrimidines, has been widely studied. An up-to-date overview of systematic reviews summarizing existing literature can add value by highlighting most relevant information and supports decision-making regarding treatment in dihydropyridine dehydrogenase deficient patients. The main objective of this overview is to identify published systematic reviews on the association between germline variations in the *DPYD* gene and fluoropyrimidine toxicity.

Methods and analysis: This protocol was developed following the Preferred Reported Items for Systematic Review and Meta-analysis Protocols (PRISMA-P) checklist, and the overview of systematic reviews will be reported in accordance with the PRISMA statement. PubMed, Embase, Scopus and the Cochrane Library will be searched from inception to 2023. Systematic reviews irrespective of study designs that analyze the association between germline variations in the *DPYD* and fluoropyrimidine toxicity will be considered. Methodological quality will be assessed using AMSTAR2 checklist (Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2). Two independent investigators will perform the study selection, quality assessment and data collection. Discrepancies will be solved by a third investigator.

Keywords:

Systematic review

5-fluoropyrimidine

DPYD genotyping

Toxicity

Clinical oncology

Protocol

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.08.009>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: saraotero@iconcologia.net (S. Otero Torres).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.11.005>

1130-6343/© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La quimioterapia basada en las fluoropirimidinas (FU) se utiliza ampliamente para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.

El gen *DPYD* codifica la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), que desempeña un papel vital en el catabolismo de las FU. Se conocen muchas variantes genéticas del gen *DPYD* que modifican la secuencia proteica o empalmes de ARNm. Algunas de ellas no afectan clínicamente a la actividad de la DPD, pero otras dan lugar a una función enzimática reducida. El aumento del riesgo de toxicidad grave y potencialmente mortal en los pacientes portadores de una deficiencia de DPD que son tratados con una FU está bien documentado. Según los estudios, los pacientes heterocigotos para las variantes de *DPYD* disminuida o sin función presentan una deficiencia parcial de la DPD. Por lo tanto, en el tratamiento deben realizarse ajustes en la dosis de FU.

Muchos estudios primarios y revisiones sistemáticas han evaluado las asociaciones entre los polimorfismos de *DPYD* y la toxicidad de las FU. La mayoría de los estudios publicados se encuentran en un resumen de revisiones sistemáticas publicado en 2016¹, cuyo objetivo fue analizar las asociaciones entre las variaciones de *DPYD* en la línea germinal y la toxicidad de las FU y el platino. Este resumen comprende revisiones sistemáticas publicadas entre 2009 y 2014, incluidas 2 revisiones^{2,3} que investigan la asociación de las variantes *DPYD* con la toxicidad inducida por FU.

Rosmarin et al.² mostraron que pocas variantes genéticas presentaban pruebas convincentes de que existiese una asociación con la toxicidad de las FU. Solo 4 de los 36 polimorfismos analizados (*TYMS* 5VNTR 2R/3R, *TYMS* 3UTR 6bpins-del, *DPYD* 2846TA y *DPYD* *2A) se asociaron finalmente con una toxicidad total de grado 3.

El metaanálisis de Terrazzino et al.³ investigó el impacto de las variantes *DPYD* IVS14 + 1G > A y 2846A > T en el riesgo de toxicidad relacionada con las FU en los pacientes con cáncer tratados con dichos agentes. Se identificaron las variantes *DPYD* IVS14 + 1G > A y 2846A > T como factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad grave tras el tratamiento con FU.

En la actualidad, 4 polimorfismos genéticos en el *DPYD* han demostrado efectos clínicamente relevantes sobre la actividad de la DPD⁴. En consecuencia, en 2017, el CPIC (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) publicó una actualización de su Guía (*Guideline for Dihydropyridine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing*). La guía incluye información clave sobre la interpretación de las pruebas clínicas de genotipado *DPYD* para orientar a los médicos sobre la dosificación de FU⁴.

Sin embargo, en los últimos 5 años se han publicado varias revisiones sistemáticas y metaanálisis que destacan la importancia de otras variantes y la posibilidad de coexistencia de varias mutaciones en diferentes locus del gen.

El objetivo principal de este resumen de revisiones sistemáticas es identificar revisiones sistemáticas sobre la asociación entre las variaciones en la línea germinal del gen *DPYD* y la toxicidad por FU. El objetivo secundario es evaluar la asociación por subgrupos, estratificados por tipo de cáncer y dosis de FU.

Métodos

Criterios de elegibilidad

Este protocolo se desarrolló siguiendo la lista de comprobación PRISMA-P (*Preferred Reported Items for Systematic Review and Meta-*

analysis Protocols)⁵ y el resumen de las revisiones sistemáticas se notificará de acuerdo con la declaración PRISMA⁶.

Los criterios de inclusión se han establecido respondiendo a las preguntas PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design*) y son los siguientes:

P. Pacientes oncológicos con estudio genético de variantes del gen *DPYD* y en tratamiento con FU.

I. Registro de acontecimientos adversos graves (grados 3-5) relacionados con el tratamiento con FU en los pacientes con variantes del gen *DPYD*.

C. Pacientes sin variantes del gen *DPYD* o sin comparación.

O. Variables relacionadas con la toxicidad y el tratamiento: acontecimientos adversos graves, variantes del gen *DPYD* detectadas, dosis de FU y régimen de tratamiento.

S. Revisiones sistemáticas con/sin metaanálisis.

Se establecieron como criterios de exclusión: revisiones que no sigan la metodología de revisión sistemática, estudios *in vitro* o en animales, imposibilidad de extraer el genotipo o imposibilidad de aportar datos adecuados.

Además, no habrá restricción de fecha ni idioma, pero la investigación deberá estar accesible en texto completo.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda fue cuidadosamente diseñada por los autores de este artículo para poder identificar el abanico más amplio posible de evidencias relevantes. Dos autores (Sara Otero Torres y Rosa Rodríguez Mauriz) realizarán una búsqueda exhaustiva que incluirá todos los artículos disponibles, desde el inicio hasta febrero de 2023, en bases de datos de publicaciones científicas y en fuentes de literatura gris.

Las bases de datos en las que se realizarán búsquedas incluyen PubMed, Embase, Scopus (Elsevier Science) y Cochrane Library. Se utilizará una combinación de Medical Subject Headings (MeSH) y de términos libres. En el apéndice 1 se presenta un ejemplo de nuestra estrategia de búsqueda en PubMed.

La literatura gris se recopilará utilizando Google académico y se revisarán las referencias de los artículos identificados que resulten relevantes. También se realizarán búsquedas en las bases de datos de registros más habituales como ClinicalTrials.gov o PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*).

Gestión de datos, proceso de selección y proceso de recopilación de datos

Dos investigadores independientes (Sara Otero Torres y Rosa Rodríguez Mauriz) realizarán la revisión de los artículos científicos y los resultados se importarán a un gestor de referencias bibliográficas. Una vez obtenidos los primeros resultados de la búsqueda, se descartarán los artículos duplicados. Se revisarán tanto el título como el resumen de los artículos seleccionados, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, y se descartarán aquellos que no los cumplan. En caso de discrepancias o incertidumbre respecto a alguna revisión, se revisará el texto completo para debatirlo y llegar a un acuerdo o se consultará con un tercer revisor (Olalla Montero Pérez).

Se leerá el texto completo de todos los artículos que superen esta primera selección y se elaborará una tabla con los artículos excluidos con una explicación de los motivos por los que no fueron incluidos.

Un primer revisor extraerá los datos, de forma independiente y un segundo examinará las hojas de extracción de datos para llegar a un consenso y garantizar su exactitud. Si faltasen datos, los investigadores se pondrán en contacto con los autores de las revisiones sistemáticas y, si siguen sin estar disponibles, se indicará esta circunstancia. Para cada revisión sistemática, se registrarán las siguientes variables:

- **Variables generales:**
 - Autor y año de publicación.
 - Objetivo de la revisión sistemática.
 - Número de estudios primarios.
 - Diseño de los estudios primarios.
 - Número de participantes.
 - Declaración de financiación.
 - Declaración de conflicto de intereses.
- **Variables específicas:**
 - Acontecimientos adversos graves.
 - Variantes del gen *DPYD* detectadas.
 - Dosis de FU.
 - Régimen de tratamiento.

Calidad de las revisiones sistemáticas

Dos revisores (Sara Otero Torres y Rosa Rodríguez Mauriz) llevarán a cabo una evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas de forma independiente utilizando la herramienta de evaluación crítica AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*), diseñada para este fin⁷. En caso de discrepancias en las evaluaciones de la calidad, se llegará a un consenso y, si es necesario, participará un tercer revisor (Olalla Montero Pérez).

La herramienta AMSTAR2 consta de 16 ítems cuyas respuestas pueden ser «sí», «no» o «sí parcial». La calidad global se califica como alta, moderada, baja y críticamente baja.

Síntesis de los datos

La fase de síntesis de los datos consistirá en resumir los resultados en una tabla que muestre las características descriptivas de las revisiones sistemáticas incluidas: autor y año de publicación, objetivo de la revisión sistemática, número y diseño de los estudios, número de participantes, polimorfismo, tratamiento e intervención.

Se sintetizarán tanto los resultados narrativos como el metaanálisis de los datos de los estudios primarios incluidos en las revisiones sistemáticas. Para los datos que son adecuados para una síntesis cuantitativa, las medidas de asociación entre las variantes del gen *DPYD* y la toxicidad se expresarán como el cociente de riesgos (CR) y la diferencia de medias (DM), con la notificación de la consistencia (I^2) aportada por las revisiones individuales y los metaanálisis.

Si es factible, se realizarán los siguientes análisis de subgrupos: revisiones sistemáticas de calidad alta/moderada, revisiones sistemáticas con heterogeneidad reducida ($I^2 < 25\%$) entre sus estudios primarios, el tipo de cáncer y la dosis de FU.

Discusión

El aumento del riesgo de toxicidad grave y potencialmente mortal en los pacientes con deficiencia de la DPD en el tratamiento con FU ha sido ampliamente estudiado. La mayoría de los estudios publicados se han resumido en un resumen de revisiones sistemáticas, que se publicó en 2016¹. No obstante, en los últimos 5 años ha habido una proliferación de revisiones sistemáticas y metaanálisis que hacen hincapié en la relevancia de otras variantes y en la posibilidad de que múltiples mutaciones coexistan en varios loci génicos.

Por lo tanto, se considera relevante efectuar un nuevo resumen de revisiones sistemáticas para sintetizar las evidencias recopiladas en las mismas, y aportar información basada en la evidencia que pueda ser valiosa en la toma de decisiones de prescriptores, responsables de políticas sanitarias y desarrolladores de guías clínicas. La Colaboración Cochrane recomienda examinar evidencias mediante la revisión de 2 o más revisiones sistemáticas que aborden diferentes desenlaces para una única intervención⁸.

Este resumen actualizado pretende evaluar las revisiones sistemáticas publicadas sobre la seguridad del tratamiento con FU, teniendo presente las variaciones del gen *DPYD* en la línea germinal. Si bien, el diseño de un resumen de revisiones sistemáticas proporciona evidencias sólidas⁹, también puede presentar determinadas limitaciones derivadas de las limitaciones propias de las revisiones sistemáticas incluidas. Debido a la existencia de múltiples polimorfismos genéticos en *DPYD* y que cada estudio no informa de todos ellos, se espera una heterogeneidad moderada. Además, es probable que los estudios se hayan realizado en distintos tipos de neoplasias. Otra limitación podría ser la calidad de las revisiones incluidas. Sin embargo, para minimizar el sesgo, se realizará un análisis de subgrupos utilizando revisiones de calidad alta y moderada.

En conclusión, este resumen de revisiones sistemáticas contribuirá al desarrollo de un mejor abordaje del tratamiento con FU, ya que aportará evidencias fiables para una amplia aplicación.

Responsabilidades éticas

Para este estudio no se solicitó ninguna aprobación ética porque los datos recogidos no están vinculados a individuos.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido subvención alguna específica para esta investigación de organismos de financiación ya sean del sector público, comercial o sin ánimo de lucro.

Contribuciones de los autores

Sara Otero Torres, Olalla Montero Pérez y Rosa Rodríguez Mauriz concibieron el estudio, dirigieron el desarrollo del protocolo y coordinaron e integraron los comentarios de los coautores. Sandra Fontanals Martínez, Eduard Fort Casamartina y Ana Clopés Estela contribuyeron al desarrollo de la estrategia de búsqueda. Todos los autores revisaron críticamente los borradores del manuscrito, aportaron importantes contribuciones intelectuales y aprobaron la versión final para su publicación.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

No se ha declarado ningún conflicto de intereses.

Difusión

Los resultados se presentarán en conferencias internacionales y se publicarán en una revista especializada revisada por expertos.

Detalles del registro

Número de registro de la revisión sistemática en PROSPERO: CRD42023401226.

Anexo A. Dato suplementario

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.11.005>.

Bibliografía

- Campbell JM, Bateman E, Peters MD, Bowen JM, Keefe DM, Stephenson MD. Fluoropyrimidine and platinum toxicity pharmacogenetics: an umbrella review of systematic reviews and metaanalyses. *Pharmacogenomics*. 2016;17(4):435–541. doi: [10.2217/pgs.15.180](https://doi.org/10.2217/pgs.15.180).
- Rosmarin D, Palles C, Church D, Domingo E, Jones A, Johnstone E, et al. Genetic markers of toxicity from capecitabine and other fluorouracil-based regimens: investigation in the QUASAR2 study, systematic review, and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2014;32(10):1031–9. doi: [10.1200/JCO.2013.51.1857](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.1857).
- Terrazzino S, Cargnin S, Del Re M, Danesi R, Canonico PL, Genazzani AA. DPYD IVS14+1G>A and 2846A>T genotyping for the prediction of severe fluoropyrimidine-related toxicity: a metaanalysis. *Pharmacogenomics*. 2013;14(11):1255–72. doi: [10.2217/pgs.13.116](https://doi.org/10.2217/pgs.13.116).
- Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):210–6. doi: [10.1002/cpt.911](https://doi.org/10.1002/cpt.911).
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1. doi: [10.1186/2046-4053-4-1](https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1).
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: [10.1016/j.ijvsu.2021.105906](https://doi.org/10.1016/j.ijvsu.2021.105906).
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi: [10.1136/bmj.j4008](https://doi.org/10.1136/bmj.j4008).
- Pollock M, Fernandes RM, Becker LA, Pieper D, Hartling L. Chapter V: Overviews of reviews. In: JPT Higgins, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4* (updated August 2023). Cochrane; 2023. [consultado 26 Ago 2023]. Disponible en: www.training.cochrane.org/handbook.
- Belbasis L, Bellou V, Ioannidis JPA. Conducting umbrella reviews. *BMJ Med*. 2022;1(1):e000071. doi: [10.1136/bmjmed-2021-000071](https://doi.org/10.1136/bmjmed-2021-000071).